

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. MIRA – BEJAIA
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

En Génie des Procédés
Option : Polymère et composite

Thème :

**Elaboration des microcapsules à base de PCL et de PHBV pour
une application pharmaceutique**

Soutenu le : 01/07/2017

Etudiants

M^{elle} BETIT Nadjette

M^{elle} BOUCHETIT Hafida

Devant le jury composé de:

Nom & Prénom	Département d'affiliation	Qualité
M ^r BEY Said	Génie des procédés	Président
M ^r FATMI Sofiane	Génie des procédés	Examineur
M ^r REZGUI Farouk	Génie des procédés	Encadreur
M ^{elle} BOURICHE Sihem	Génie des procédés	Co-Encadreur

Promotion 2016-2017

REMERCIEMENTS

On tient tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, on tient à remercier avec profonde gratitude à notre honorable encadreur Monsieur REZGUI Farouk et notre co-promotrice BOURICHE Sihem pour leurs précieux conseils et leurs aide durant toute la période du travail et surtout leurs patience. nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail de recherche en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

A nos familles

On adresse nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amies, qui nous ont toujours soutenus et encouragés au cours de la réalisation de nos études et de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes parents pour leur soutien,

Leur aide, leur patience et surtout leur amour.

Mes chers sœurs Kahina, Naima et Rahima.

Mes chers frères: Salim, Zoubir, Saci et cherif

Mes angles et tantes.

Toute la famille Bouchetit.

Et Nadjette

A tous mes amis sans exception

*Et Ma promotion de génie de procédé.
HAFIDA*

Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail à ceux qui me sont très chers:

- ✓ *D'abord à mes parents qui m'ont donné la vie et l'amour et qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus étudiantin, je les remercie infiniment.*
- ✓ *A mon fiancé*
- ✓ *A mon frère : Fateh ; A mes sœurs: Lydia et Loucyana et à ma grand-mère maternelle.*
- ✓ *A toute ma famille paternelle et maternelle sans exception.*
- ✓ *A toute ma belle-famille.*
- ✓ *Sans oublier mes amies auxquelles j'exprime une grande reconnaissance, surtout: Amina, Cylia, Hafida, Kahina, Djidgiga.....*
- ✓ *A tous ceux qui m'aiment et me connaissent de près ou de loin.*

Nadjette

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Chapitre I : Rappels bibliographique

I.1. Les polymères biodégradables.....03

I.2. Classifications des polymères biodégradable03

I.2.1. Représentation, propriétés, biodégradation, biocompatibilité et application.....04

I.2.1.1. Représentation de la polycaprolactone04

I.2.1.2. Propriétés chimique et physique du PCL.....04

I.2.1.3. Biodégradation de la PCL.....06

I.2.1.4. Biocompatibilité et toxicité.....07

I.2.1.5. Application de la PCL.....07

I.2.2. Présentation,propriétés et application de poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate).....09

I.2.2.1. Présentation de PHBV.....09

I.2.2.2. Propriété du PHBV.....09

I.2.2.3. Biodégradation de PHBV.....10

I.2.2.4. Application de PHBV.....11

I.3. Encapsulation.....12

I.3.1. Historique de la microencapsulation.....12

I.3.2. Définition de la microencapsulation.....	13
I.3.2.1. Les nanoparticules	13
I.3.2.2. Les liposomes.....	13
I.3.2.3. Les microparticules.....	14
I.3.3. Intérêt de la microencapsulation.....	15
I.3.4. Méthodes d'encapsulation.....	15
I.3.4.1. Méthodes chimiques.....	15
I.3.4.1.1. Encapsulation par polymérisation interfaciale.....	15
I.3.4.1.2. Réticulation en dispersion.....	16
I.3.4.2. Méthodes physico-chimiques.....	16
I.3.4.2.1. Coacervation	16
I.3.4.2.2. Evaporation et extraction de solvant	18
I.3.4.2.3. Microencapsulation assisté par CO ₂ supercritique.....	18
I.3.4.3. Méthodes mécaniques.....	29
I.3.4.3.1. Enrobage en lit fluidisé.....	19
I.3.4.3.2. Nébulisation- séchage («spray-drying»)	19
I.3.4.3.3. Processus centrifuge multi-orifice.....	20
I.4. Emulsion.....	20
I.4.1. Définition d'émulsion.....	20
I.4.2. Différents types d'émulsion.....	21
I.4.2.1. Emulsion simple.....	21
I.4.2.2. Emulsion multiple.....	21
I.5. Diabète sucré.....	23

I.5.1. Définition du diabète sucré	23
I.5.2. Classification du diabète sucré.....	23
I.6.1. La Metformine.....	23
I.6.1.Définition de metformine.....	23
I.6.2.Avantage de metformine.....	24
I.6.3. Propriété physicochimique et pharmacologique de chlorhydrate de metformine.....	24
I.6.3.1.Propriété physicochimique de chlorhydrate de metformine.....	24
I.6.3.2 Mécanisme d'action du chlorhydrate de metformine.....	26

Chapitre II : Synthèse et caractérisation des microcapsules

II.1. Matériels et méthodes	26
II.1.1. Matériels.....	26
II.1.1.1. Chlorhydrate de metformin.....	26
II.1.1.2. Polycaprolactone - PCL.....	26
II.1.1.3. Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) – PHBV.....	26
II.1.1.4 . Chloroforme (CHCl ₃)	26
II.1.1.5. Les tensioactifs.....	27
II.1.1.5.1. Dodécyl sulfate de sodium (SDS)	27
II.1.1.5.2. Lécithine.....	27
II.1.1.5.3. Polyvinyle alcool.....	28
II.1.1.5.4. Méthyle cellulose.....	28
II.1.2. Méthodes.....	29

II.1.2.1. Préparation des solutions du PVA.....	29
II.1.2.2. Préparation des solutions de SDS (0,1%) et MC (0,5%).....	29
II.1.2.3. Préparation de la phase aqueuse interne(E)	29
II.1.2.4. Préparation de la phase organique externe (H)	29
II.1.3. Mode opératoire de préparation des microparticules.....	30
II.1.3.1. Influence de la concentration de la lécithine sur la formation des microparticules....	30
II.1.3.2. Influence de la concentration de PVA	31
II.1.3.3. Influence de la concentration de SDS à 0,1%	31
II.1.3.4. Influence de la concentration de méthyle cellulose à 0,5% sur le taux d'encapsulation.....	31
II.1.4. Détermination de taux d'encapsulation.....	31
II.1.5. Techniques utilisés pour la caractérisation des microparticules.....	32
II.1.5.1. Dosage par spectrophotomètre UV visible.....	32
II.1.5.2. Analyse spectrophotomètre IR-TF.....	33
II.1.5.3. Microscopie électronique IR (ME)	33
II.1.6. Etude de la cinétique de libération.....	34
II.1.6.1. Matériels et méthodes.....	34
1. Matériels.....	34
2. Méthodes.....	35
2.1. Préparation des milieux physiologiques.....	35
2.2. Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique et intestinal.....	35

2.3. Essai de dissolution.....	35
--------------------------------	----

Chapitre III: Caractérisation et interprétation des résultats

III. RESULTATS ET DISCUSSION	36
III.1. Spectrophotométrie UV-Visible de chlorhydrate de metformine.....	36
III.2. Courbe d'étalonnage de chlorhydrate du metformine.....	36
III.3 . Influence de la concentration du tensioactif.....	37
III.3.1. Influence de la lécithine/PVA.....	37
III.3.2 . Influence de la MC/PVA.....	38
III.3.3. Influence de la MC/SDS.....	39
III.4. Analyse spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF)	40
III.4.1. Spectre IR-TF du chlorhydrate de metformine.....	40
III.4.2. Spectre IR-TF du PCL.....	43
III.4.3 .Spectre IR-TF du PHBV.....	44
III.4.4. Spectre IR-TF du PCL, PCL microparticule, chlorhydrate de metformine.....	46
III.4.5. Spectre IR-TF du PHBV, microparticule PHBV et metformine.....	47
III.4.6. Spectre IR-TF du PHBV, PHBV préparé avec lécithine et metformine.....	48
III.5. Morphologie des microcapsules.....	50
III.6. Résultats de la Cinétique in vitro de libération de la metformine.....	52
III.6.1.Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu gastrique (pH = 1,2).	52
III.6.2. Etude de la libération de la metformine en fonction de pH du milieu de dissolution...52	
III.6.3. Profil de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL et celle de PHBV dans le milieu gastrique.....	53

III.6.4. Profil de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PHBV et de PCL dans le milieu intestinal.....	55
--	----

Conclusion générale.....	57
---------------------------------	-----------

Références bibliographies

Liste des abréviations

°C : Degré Celsius.

g : Gramme.

IR-TF: Infrarouge à transformer de Fourier.

MC : méthyle cellulose.

ME : Microscope électronique.

min : minute.

ml : millilitre.

mol : mole.

PA: Principe actif.

PCL : Poly(ϵ -caprolactone).

PKa : Constante d'acidité.

pH : Potentiel hydrogène.

PHBV: poly (3-hydroxybutérate co -3- hydroxyvalerate).

PVA: Polyvinyl alcool.

SDS: Sodium dodécylsulfate.

Tr : Tour.

μ l : Microlitre.

UV: Ultraviolet.

Liste des figures

Chapitre I : Rappels bibliographiques.

Figure I.1 : Classification des polymères biodégradables.

Figure I.2 : Structure du PHBV, PHV et PH3B.

Figure I.3: Représentation schématique des différents types de liposomes : (a) unilamellaires, (b) multilamellaires.

Figure I.4: Représentation des différentes formes de microparticules.

Figure I.5 : Principe de la coacervation: dispersion du principe actif dans la solution de polymère(a), formation des gouttelettes de coacervat (b), dépôt du coacervat (c), fusion des gouttelettes de coacervat et formation d'un enrobage continu (d).

Figure I.6 : Représentation d'émulsion simple.

Figure I. 7 : Diagramme schématique d'émulsion multiple, (A) eau dans l'huile dans l'eau (W / O / W), (B) l'huile dans l'eau dans l'huile (O / W / O).

Figure I.8 : Formule développée de la Metformine.

Chapitre II : Synthèse et caractérisation de microparticules.

Figure II.1 : Structure chimique du PCL.

Figure II.2 : Formule développée de chloroforme.

Figure II.3: Formule développée de SDS.

Figure II.4 : formule développée de lécithine.

Figure II.5 : Formule développée du PVA.

Figure II.6: Formule développée de MC.

Figure II.7 : Spectrophotomètre UV visible.

Figure II.8 : Spectrophotomètre IR-TF.

Figure II.9: Microscopie électronique IR..

Chapitre III : Résultat et discussion.

Figure III.1 : Spectre UV-visible du chlorhydrate de metformine dans l'eau distillée.

Figure III.2 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans l'eau distillée à 233 nm.

Figure III. 3 : Formation de poudre et d'agrégat.

Figure III.4 : Taux d'encapsulation.

Figure III.5 : Spectre IR-TF du chlorhydrate de la metformine.

Figure III.6 : Spectre IR-TF du la PCL.

Figure III.7 : Spectre IR-TF du PHBV.

Figure III.8 : Spectre IR-TF du la PCL, PCL microparticules et Metformine.

Figure III.9: Spectre IR-TF du la PHBV microparticule, PHBV et metformine.

Figure III.10 : Spectre IR-TF du la PHBV lécithine, PHBV, Metformine.

Figure III.11 : Microscopie IR des microparticules de la PCL et PHBV.

Figure III.12 : Microscopie IR des microparticules de la PCL préparée par différents tensioactifs:(a) lécithine /PVA ; (b) MC /PVA.

Figure III.13 : Microscopie IR des microparticules de PHBV préparée par différents tensioactifs.

Figure III.14: Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique 211nm.

Figure III.15 : Profils de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL et de PHBV du milieu gastrique (1.2).

Figure III.16 : Vitesses de libération de la metformine contenue dans les microcapsules optimisées

Figure III.17 : Profils de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL et de PHBV du milieu intestinal (6,8).

Liste des tableaux

Chapitre I : Rappels bibliographiques.

Tableau I.1 : Propriétés de la poly (caprolactones).

Tableau I.2 : Viscosité intrinsèque dans des solvants différents.

Tableau I.3 : Les applications industrielles de la PCL.

Tableau I.4 : Propriétés du PHBV utilisés (données fournies par NaturePlast).

Chapitre II : Synthèse et caractérisation des microparticules.

Tableau II.1. Composition des différentes formulations

Chapitre III : Caractérisation des microparticules

Tableau III.1 Taux d'encapsulation et aspect des microparticules.

Tableau III.2 Taux d'encapsulation et aspect des microparticules.

Tableau III.3 Taux d'encapsulation et aspect des microparticules.

Tableaux III.4: Principales bandes caractéristiques de chlorhydrate de metformine

Tableaux III.5: Principales bandes caractéristiques du PCL

Tableaux III.6: Principales bandes caractéristiques du PHBV

INTRODUCTION

INTRODUCTION GENERALE

Au cours des dernières années les polymères biodégradables ont attiré une attention considérable en tant que matériaux verts et biomatériaux pharmaceutiques. Les polyesters aliphatiques sont l'une des classes les plus importantes de synthèse de polymères biodégradables et sont aujourd'hui disponibles en raison de leur caractéristiques favorables de biodégradabilité et de biocompatibilité pour les applications industriels [1]. L'objectif principal de l'encapsulation est défini comme un processus pour piéger et protéger le principe actif par des polymères biodégradables contre des conditions environnementales défavorables, comme la lumière, l'humidité et l'oxygène, contribuant ainsi à une augmentation de la durée de conservation du produit et à la promotion d'une libération contrôlée de l'encapsulation [2].

Sur le marché depuis plus de 60 ans, la metformine reste un élément essentiel dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type II [3] et son efficacité n'est plus à démontrer [4].

Ces dernières années, la libération contrôlée des principes actifs a permis de développer des formulations qui facilitent grandement leur utilisation en prolongeant leur action. Cela est rendu possible grâce à une grande variété de polymères naturels ou synthétiques qui ont l'intelligence de gérer la concentration des molécules actives, libérées en fonction des conditions externes [5].

Dans les systèmes polymériques où le principe actif est incorporé dans la matrice, la vitesse de libération du principe actif dépend de plusieurs paramètres, à savoir la nature de la matrice polymérique, la géométrie, les propriétés et la quantité du principe actif initialement incorporée dans cette dernière et l'interaction polymère-principe actif [6].

Notre travail consiste à préparer et à caractériser des microparticules de PCL et PHBV contenant de la metformine et étudier l'effet de la microencapsulation sur la vitesse de libération in vitro de cette dernière.

Après une introduction générale, ce manuscrit est structuré en trois parties principales. Dans le premier chapitre nous allons donner une présentation générale sur les propriétés des polymères et leur applications, des notions de base et les méthodes d'encapsulation, ensuite nous motiverons les types d'émulsion et une présentation générale de la metformine et le diabète.

Le deuxième chapitre détaillera le mode opératoire de l'encapsulation du chlorhydrate de metformine par émulsion et caractérisation des microparticules obtenues par UV-visible,

INTRODUCTION GENERALE

IR-TF et microscopie IR, ainsi que la présentation des résultats expérimentaux et leurs interprétations.

Le troisième chapitre comporte l'étude de la cinétique de libération des microparticules dans deux milieux physiologiques (gastrique et intestinal).

Et on terminera par une conclusion générale.

CHAPITRE I

I.1. Polymères biodégradables

Les polymères biodégradables sont actuellement en plein essor de par leurs nombreuses applications à hautes valeurs ajoutées, telles que les matériaux à usage médical (sutures, broches, prothèses chirurgicales...) ou à usage pharmaceutique (matrice à libération contrôlée de principe actif...). Ainsi, de nouvelles applications ont fait leurs apparitions comme les paillis et les bandes d'ensemencement en agriculture ou encore des sacs à lessives utilisés en milieu hospitalier [7].

I.2 Classification des polymères biodégradables

Les polymères biodégradables peuvent être classés dans deux groupes suivant leur origine (naturelle ou synthétiques) et dans plusieurs sous-groupes suivants la méthode de synthèse ou le motif de répétition (figure 1). Les agro-polymères sont issus de la biomasse et de ses dérivés, donc directement de la nature, alors que les bio-polymères sont des polyesters obtenus par fermentation, tels que les polyhydroxyalcanoates (PHA), ou par synthèse de monomère issus de la biomasse, polyacide lactique (PLA), ou issus de ressources fossiles, polycaprolactone (PCL), polyesteramides (PEA) [8].

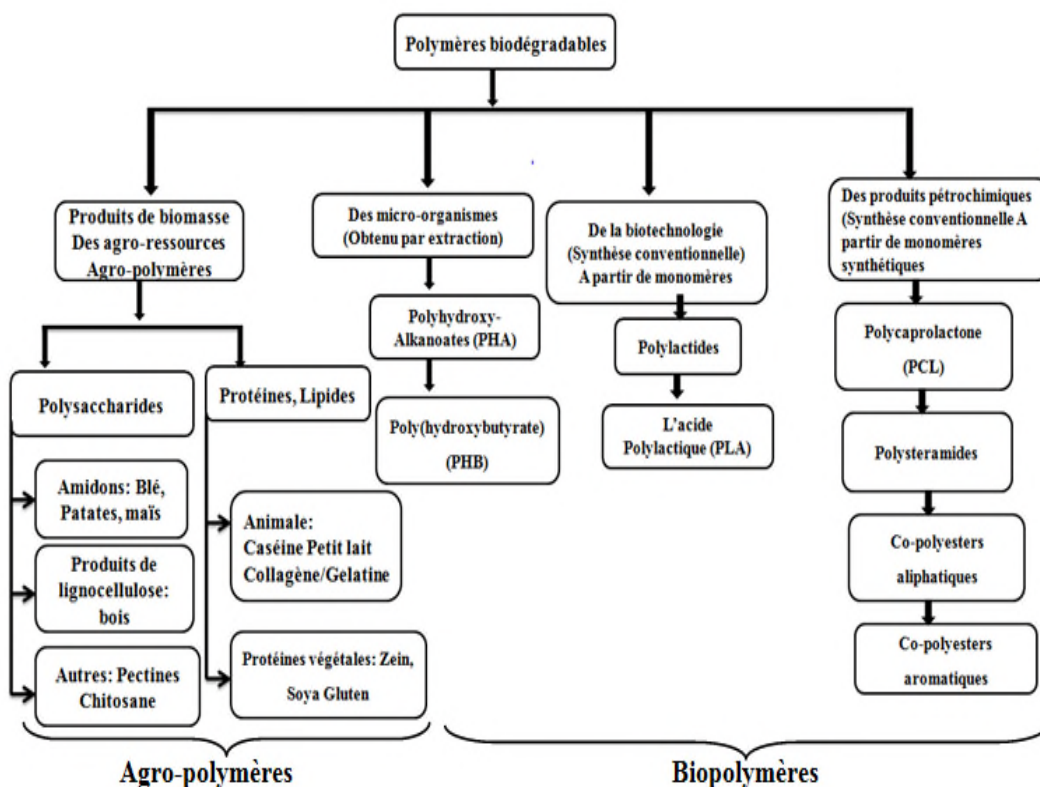


Figure I.1 : Classification des polymères biodégradables [9].

I.2.1. Présentation, propriétés, biodégradation, biocompatibilité et applications du PCL**I.2.1.1. Présentation de la PCL**

Les polyesters aliphatiques, en raison de leurs caractéristiques favorables de biodégradabilité et de biocompatibilité, constituent une des classes les plus importantes des polymères biodégradables synthétiques. L'avantage de ces polyesters est leur biocompatibilité dans le corps humain [10].

La polycaprolactone est l'un des polymères biodégradables les plus connus et les plus utilisés en médecine pour ces propriétés de biodégradabilité, biocompatibilité et biorésorbabilité [11].

I.2.1.2. Propriétés chimiques et physiques de la PCL

La PCL est un polymère semi-cristallin ayant une température de transition vitreuse (T_g) de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ et un point de fusion compris entre 59 et $64\text{ }^{\circ}\text{C}$, dicté par la nature cristalline de PCL, ce qui permet une formabilité facile à des températures relativement basses. La masse molaire moyenne de la PCL variait en générale de 3000 g/mol à 80000 g/mol à température ambiante. La PCL est soluble dans le chloroforme, le dichlorométhane, le tétrachlorure de carbone, le benzène, Le toluène, la cyclohexanone et le 2-nitropropane à température ambiante. Il a une faible solubilité dans L'acétone, la 2-butanone, l'acétate d'éthyle, le diméthylformamide et l'acétonitrile et est insoluble dans L'alcool, l'éther de pétrole et l'éther diéthylique [12].

Les principales propriétés physiques et mécaniques de Poly (caprolactone) sont résumées brièvement dans le tableau 1.

Tableau I.1: Propriétés de la poly (caprolactone) [12-13].

Propriété	Gamme
Poids moléculaire moyen en nombre (g mol^{-1})	530-630 000
Température de fusion ($T_f / ^{\circ}\text{C}$)	59-64
Température de transition vitreuse ($T_g / ^{\circ}\text{C}$)	-60

Densité (g cm^{-3})	1.071-1.200
Température de décomposition ($T_d/^\circ\text{C}$)	350
Viscosité inhérente ($\eta_{\text{inh}} / \text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$)	100-130
Viscosité intrinsèque ($\eta_{\text{int}} / \text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$)	0,9
Résistance à la traction (σ / MPa)	4-785
module de Young (E / GPa)	0.21-0.44
Elongation à rupture ($\varepsilon / \%$)	20-1 000

La viscosité de la PCL dans différent solvants est résumée dans le tableau suivant :

Tableau I.2 : Viscosité intrinsèque dans des solvants différents [14].

Solvant	$[\eta]$
Diméthylformamide (DMF)	$19,1 \times 10^{-5} M_w^{0,73}$
Benzène (C_6H_6)	$9,94 \times 10^{-5} M_w^{0,82}$
Benzène (C_6H_6)	$12,5 \times 10^{-5} M_n^{0,82}$
Tétrahydrofurane (THF)	$14,1 \times 10^{-5} M_v^{0,73}$
Chloroforme (CHCl_3)	$13,0 \times 10^{-5} M_w^{0,83}$
Chloroforme (CHCl_3)	$4,59 \times 10^{-5} M_w^{0,91}$
PYRIDINE ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$)	$5,15 \times 10^{-5} M_w^{0,86}$

Ou $n[\eta]$: Viscosité intrinsèque ;

M_w : Masse molaire moyenne en poids ;

M_n : Masse molaire moyenne en nombre ;

M_v : Masse molaire moyenne viscosimétrique [14].

I. 2.1.3 Biodégradation de la PCL

Les polyesters aliphatiques tels que les PCL, PLA, et les poly (hydroxybutyrate) (PHB) et leurs copolymères sont biodégradables dans le corps humain bien comme dans l'environnement [13].

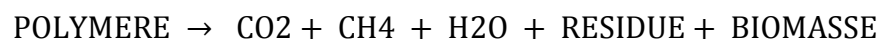
La dégradation de la PCL se fait par hydrolyse des liaisons d'ester dans des conditions physiologiques (comme dans le corps humain). Récemment, Il a reçu une grande attention pour être utilisé comme biomatériau implantable. Il est particulièrement intéressant pour la préparation de dispositifs implantables à long terme, en raison de sa dégradation encore plus lente que celle du polylactide. La PCL subit un processus de dégradation en deux étapes: d'une part, le clivage hydrolytique non enzymatique des groupes ester et, d'autre part, lorsque le polymère est plus fortement cristallin et a un faible poids moléculaire (moins de 3000). Le polymère subit une dégradation intracellulaire, car cela a été observé lors des expériences d'absorption des fragments de PCL dans les cellules géantes et dans les fibroblastes. Cela soutient la théorie selon laquelle la PCL peut être complètement résorbée et dégradée par un mécanisme intracellulaire une fois que le poids moléculaire a été réduit à 3000 g/mole ou moins. Il a été noté que dans la première étape, le taux de dégradation de la PCL est essentiellement identique à l'hydrolyse in vitro à 40 °C et obéit à la cinétique du premier ordre [10].

Le processus de biodégradation peut se traduire par les réactions chimiques suivantes selon les conditions aérobies ou anaérobies :

Biodégradation aérobie :



Biodégradation anaérobie :



Le mécanisme de la dégradation du PCL pouvait être attribué à la scission aléatoire de la chaîne hydrolytique des liaisons ester, ce qui entraînait une diminution du poids moléculaire. L'homopolymère PCL a une dégradation totale de deux à quatre ans (selon le poids moléculaire de départ du dispositif ou de l'implant) [10].

Du fait de sa lente dégradation, la PCL est largement utilisée dans la vectorisation des principes actifs destiné pour des utilisations à long terme, des préparations de formulations de microsphères, nanosphères et d'implants. Différentes catégories de médicaments ont été encapsulées dans la PCL aux fins de vectorisation ainsi que de libérations prolongées et contrôlées de molécules comme les antihypertenseurs, le taxol, la gentamicine, le kétoprofène, la colchicine, la chlorpromazine, la cyclosporine, le cisplatine, l'indométacine, la nitrofurantoïne, l'insuline et l'héparine[15].

I. 2.1.4 Biocompatibilité et toxicité

Les biomatériaux, en particulier ceux qui sont absorbables et biodégradable, subissent des tests et des caractérisations rigoureuses avant qu'ils soient appliqués comme dispositif biomédicaux ou vecteurs de médicaments [14].

En raison de la biocompatibilité et la nature de la biodégradabilité de PCL, elle est largement étudiée pour les applications contrôlées d'administration de médicaments et d'ingénierie tissulaire dans plusieurs formulations. Sa compatibilité avec un large éventail de médicaments permet une répartition uniforme du médicament dans la matrice de formulation et sa dégradation à long terme facilite la libération des médicaments jusqu'à 7 à 8 mois. Il est de nature non toxique et se révèle d'être compatible avec plusieurs tissus du corps qui en fait un matériau idéal pour l'ingénierie tissulaire [16].

I. 2.1.5 Application de la PCL

Grace aux bonnes caractéristiques et propriétés biologiques de la PCL tel que : la biocompatibilité, la biodégradabilité, la non-toxicité, sa perméabilité élevée, son utilisation dans les systèmes de libération contrôlée est très intéressante.

Le tableau N°3 présente les principales applications de PCL.

Tableau I.3 : Les applications industrielles de la PCL [17].

Domaines	Applications
Chimie industrielle	<ul style="list-style-type: none"> -Un additif pour que les résines améliorent leurs caractéristique le traitement et leurs propriétés utilisations finale. Il peut-être mélangé dans le amidon pour abaisser son cout et augmenté la biodégradabilité. -Il principalement utilisé comme plastifiant dans les domaines empaillage, les adhésifs. -Matériaux de construction : Lamelle de soufflage (copolymère et PCL dont l'allongement à la rupture est de 400%), moulage par injection (copolymère composé de polyamide 6,6 et PCL dont l'allongement à la rupture est de 12%).
La technologie biomédicale	<ul style="list-style-type: none"> - Elle est particulièrement intéressant pour la préparation du dispositif implantable à long terme. - Dispositifs de fixation orthopédique. - En odontologie ou art dentaire pour le traitement des lésions parodontales. -Fil de suture : vendu sous le nom de marque Monocryl.
Industrie pharmaceutique et cosmétique	<ul style="list-style-type: none"> -Vectorisation et libération contrôlée de principes actifs sous forme de microparticules ou nanoparticules.
Agriculture	<ul style="list-style-type: none"> -Film pour emballage Agriculture.

I. 2.2. Présentation, propriétés et applications de PHBV

I.2.2.1. Présentation de PHBV

Le PHBV a été synthétisé pour la première fois en 1983 par la société Impériale Chemical Industries (ICI), il a été commercialisé sous le nom commercial Biopol. Les monomère de l'acide 3- hydroxybutanoïque et l'acide 3hydroxypintanoïque, sont relié par des liaisons ester ; le polymère est constitué d'atomes de carbone et d'oxygène [18]. Tout comme le PLA, les polyhydroxyalcanoates (PHA) sont des polyesters produits à partir de ressources renouvelables selon un processus biotechnologique impliquant des bactéries. Il s'agit d'une famille regroupant plusieurs polymères et les plus communs aujourd'hui sont le PHB et le PHBV. Leurs structures moléculaires sont présentées en figure I.2 [19].

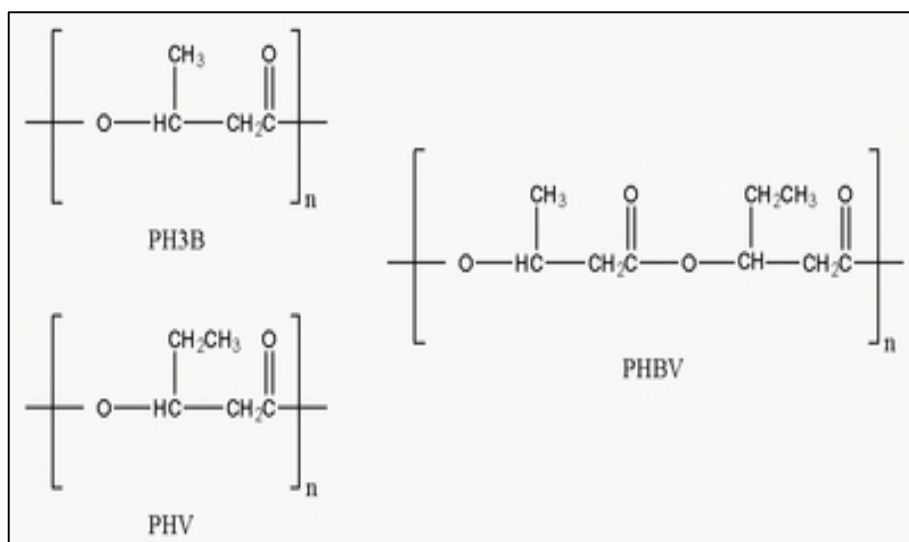


Figure I.2 : Structure du PHBV, PHV, PH3B [20].

I. 2.2.2. Propriétés du PHBV

Le PHBV est un matériau résistant à la chaleur et ses propriétés biodégradables en font un thermoplastique idéal. En plus, il se métabolise complètement et rapidement. Le PHBV a toutefois d'autres qualités inhabituelles, de sorte qu'il serait dommage de concevoir ce polyester uniquement dans sa fonction biodégradable. Les objets courants en PHBV comme articles ménagers ont une couleur plaisante et une surface brillante.

Les propriétés de PHBV dépendent du rapport massique de ces deux monomères. L'acide 3-hydroxybutyrate fournit la rigidité tandis que sur l'acide 3-hydroxypentanoïque

favorise la souplesse. L'augmentation du rapport entre l'acide (3-hydroxybutanoïque) et l'acide (3-hydroxypentanoïque) engendre une augmentation de la température de fusion, de la perméabilité à l'eau, de la température de transition vitreuse (T_g), cependant, la résistance au choc est réduite. Le Poly (3Hydroxybutirate-co-3Hydroxyvalerate) est considéré comme le meilleur candidat pour la protection de matériau biodégradable plastique que Poly (3Hydroxybutirate), car il est plus souple et plus facile à traiter [18].

Les PHBV sont reconnus pour n'être que très peu ou pas sensible aux facteurs abiotiques du milieu de dégradation dans lequel ils sont placés. De plus les micro-organismes qui les produisent possèdent naturellement l'enzyme nécessaire pour les dégrader et les utiliser comme source de carbone. Ces diverses propriétés telles que les biodégradabilités, biocompatibilité, la non-toxicité, une thermoplastiques rendent ce biomatériau prometteur pour les industriels mais son cout onéreux demeure un inconvénient majeur [18].

Tableau I.4. : Propriétés du PHBV [21].

Propriété	Gamme
Densité	1,25
Indice de fluidité (g/10 min) [190°C, 2,16 kg]	15 à 30
Température de transition vitreuse (°C)	5
Température de fusion (°C)	145-155
Température de dégradation (°C)	200
Contrainte de traction à la rupture (MPa)	35
Allongement en traction à rupture (%)	2
Module de traction (MPa)	2950
Choc Charpy non entaillé (kJ/m ²) [4J]	4,8

I.2.2.3 Biodégradation de PHBV

Les copolymères PHBV ont des temps de dégradation beaucoup plus long que les autres polymères, ils sont également hydrolysés dans l'eau avec la catalyse classique à base d'acide universel pour les esters. À un pH élevé, l'hydrolyse se déroule très lentement dans un tampon neutre à la température corporelle [22].

Des matériaux polymères biodégradables ont reçus une grande attention vus la diversité des écosystèmes et le recyclage. Parmi de nombreux polyesters microbiens, le poly

(3-Hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) (PHBV) a été largement étudié comme matériau biocompatible approprié dans le domaine pharmaceutique et médical. La littérature rapporte l'utilisation du PHBV dans l'ingénierie des tissus et la livraison des médicaments. Le PHBV présente un intérêt particulier et des caractéristiques physico-chimiques intéressantes.

De plus, le PHBV possède des propriétés mécaniques similaires au polypropylène, Poly (DL-lactide-co-glycolide)] et d'autres polyesters largement utilisés [p. Poly (DL-lactide), il est moins cristallin que le poly (3-hydroxybutyrate) [23].

Les particules polymères jouent un rôle central dans les applications médicales en tant que systèmes porteurs pour la livraison d'agents bioactifs comme les médicaments et les facteurs de croissance [13].

I. 2.2.4. Applications de PHBV

Les poly(hydroxy alkanoates) (PHA) sont les biopolymères les plus chers du marché (8 à 15/euros /kg). L'utilisation de cette résine pour la réalisation d'une multitude d'objet pour divers applications a été assurée grâce aux caractéristiques physico-chimiques du poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV).

Le PHBV est biocompatible, c'est-à-dire qu'il peut s'introduire dans le corps humain sans causer du phénomène de rejet. Il est aussi biorésorbable que le corps humain peut l'assimiler jusqu'à ce que le produit soit totalement absorbé. Le PHBV possède également une structure chimique permettant la fonctionnalisation, c'est pourquoi il est fort possible d'accoler les principes actifs (médicaments) sur le biopolymère pour produire des médicaments à libération contrôlée (procédé Breveté), implant osseux ²(Breveté), attaches de structure, maille chirurgicale, dispositif de réparation de ménisque, tendon, valvules, pièces cardiovasculaires, implants de toutes sortes.

En plus de nombreux caractéristiques énumérées précédemment, le PHBV est choisi en première position dans les applications cosmétique vu leur stabilité très importante en émulsion ainsi que l'excellence pénétration sur l'épiderme [12].

I.3 Encapsulation

I.3.1.Historique de la micro-encapsulation

Les premières publications sur la micro-encapsulation et ses applications possibles dans le domaine pharmaceutique remontent à 1931. De 1931 à 1941 le processus de micro-encapsulation basé sur l'utilisation d'une enveloppe de gélatine (coacervation). Depuis lors, l'industrie pharmaceutique a développé plusieurs autres matériaux de revêtement et beaucoup d'autres méthodes d'encapsulation.

Dans les années 30, plusieurs applications ont été étudiées au sujet de l'encapsulation des principes actifs (PA) comme des antibiotiques, les répulsifs pour insectes, vitamines et les matériaux à changement de phase et de couleur [24].

A la fin des années cinquante la technologie de la microencapsulation a aussi été utilisée dans le domaine pharmaceutique pour les médicaments analgésiques à libération contrôlée, ainsi que pour d'autres applications industrielles telles que les colles. Au cours des années qui suivirent, la microencapsulation devient un domaine de recherche dynamique tant au niveau académique qu'industriel [25].

Dans le domaine de l'imprimerie, l'une des premières applications de la micro-encapsulation a été le papier autocopiant.

Depuis le début des années 90, des applications commerciales de la microencapsulation dans le domaine textile sont apparues. Les fabricants de textile montrent de plus en plus d'intérêt pour les tissus avec une odeur persistante ou un actif cosmétique se déposant sur la peau.

I.3.2. Définition de la micro-encapsulation

La microencapsulation associe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation des particules individualisées, produites d'un matériau enrobant contenant une matière active [26]. Les microcapsules sont couramment caractérisées principalement par la taille des particules et la forme et l'efficacité de l'encapsulation [27]. Les particules obtenues se divisent en trois groupes: microparticules, nanoparticules et liposomes.

I.3.2.1. Nanoparticules

Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm, à base de polymères généralement biodégradables, ou de lipides capables de retenir

une ou des molécules actives. Les nanoparticules peuvent être de type matriciel, le principe actif est dispersé ou dissous dans la matrice de polymère, ou de lipides, on parle alors de nanosphères. Les nanoparticules peuvent aussi être de type réservoir, il s'agit alors de nanocapsules, constituées d'un cœur généralement liquide entouré d'une fine membrane de polymère généralement dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres [26,28].

I.3.2.2. Les Liposomes

Les liposomes sont l'un des systèmes d'administration les plus étudiés pour l'encapsulation, la protection et la libération de principes actifs parce qu'ils peuvent être préparés à partir de composants de qualité alimentaire en utilisant des méthodes simples à l'échelle du laboratoire. Ce sont des vésicules sphériques ayant une paroi formée d'une couche, une bicouche ou une multicouche de phospholipides ce qui leur offre une variété structurale (liposomes unilamellaires et multilamellaires). La taille des liposomes peut être variée de quelques nanomètres à quelques micromètres. De nombreux principes actifs hydrophiles et hydrophobes peuvent être encapsulés dans des liposomes comme vitamine C, calcium et vitamines A, D, E.

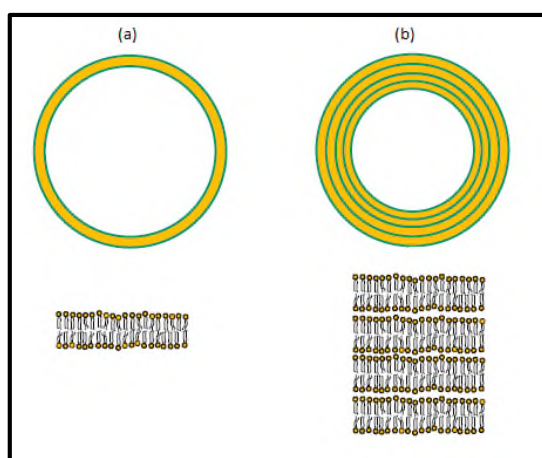


Figure I.3: Représentation schématisée des différents types de liposomes : (a) unilamellaires, (b) multilamellaires.

I.3.2.3. Microparticules

Les microparticules présentent une taille comprise entre environ 1 μm et 1 mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active. Les matières actives sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules, ou

encore catalyseurs de réaction chimique. Les matériaux enveloppant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides. La morphologie des microparticules peuvent être observés par microscopie optique ou électronique. Deux structures peuvent exister [26]:

a. Systèmes réservoir (microcapsule) :

Les microcapsules sont des structures réservoirs et sphériques, elles comportent un cœur hydrophile ou lipophile entouré par une mince paroi de polymère. Le principe actif est généralement dissous dans le cœur mais peut également être adsorbé à la surface des microcapsules (Figure I.3-a).

b. Systèmes matriciels (microsphères):

Les microsphères sont des structures matricielles, de forme sphérique créées d'un réseau polymère. Le principe actif est dispersé à l'intérieur d'un réseau polymère durant la formation des microsphères (Figure I.3-b).

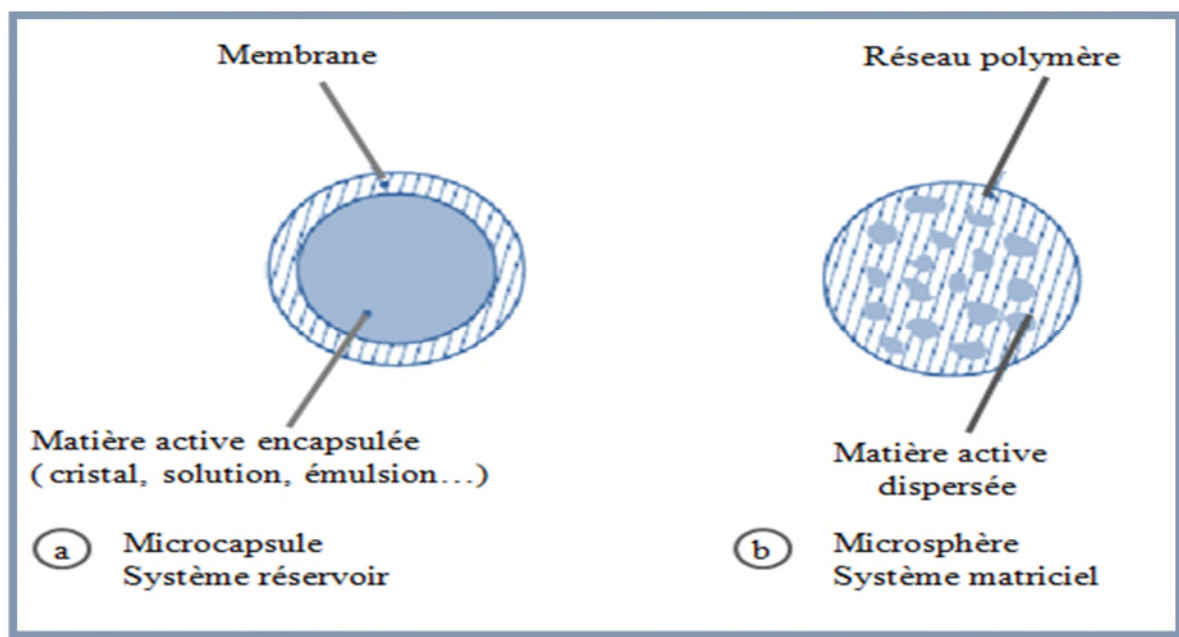


Figure I.3: Représentation des différentes formes de microparticules [26].

I.3.3 Intérêts de la micro-encapsulation:

La microencapsulation est utilisée principalement dans les applications industrielles [26] :

-Vaporisation de beaucoup de médicaments volatils par exemple le salicylate de méthyle et la bidon à huile de menthe poivrée est empêchée par micro-encapsulation [30].

-la microencapsulation est principalement utilisée pour augmenter la stabilité et la durée de vie du produit encapsulé, faciliter la manipulation du produit et contrôler sa libération [31].

- De nombreux composés actifs sont fragiles et doivent être protégés du milieu extérieur. L'encapsulation permet leur isolation et leur protection vis-à-vis des contraintes appliquées. Par exemple dans le domaine pharmaceutique la vitamine E et C sont très souvent encapsulées parce qu'elles sont sensibles à la dégradation par contact avec la lumière, la chaleur et l'oxygène d'un environnement extérieur.

I.3.4 Méthodes d'encapsulation

Il existe de nombreuses méthodes d'encapsulation dans la littérature. Ces méthodes peuvent être divisées en trois procédés principaux à savoir [32]:

- procédés chimiques;
- procédés physico-chimiques;
- procédés mécaniques.

I.3.4.1 Méthodes chimique:

I.3.4.1.1 Encapsulation par polymérisation inter faciale:

La polycondensation interfaciale permet une production rapide de polymères à l'interface de gouttelettes dans des conditions normales de température et de pression. La polycondensation interfaciale est donc une réaction hétérogène qui met en jeux deux monomères réactifs A et B présents séparément dans deux phases non miscibles vont réagir à l'interface [32] afin d'obtenir un polymère qui constituera la surface de la capsule.

Chacun des monomères est présent dans une seule des deux phases, la réaction de la polymérisation commence particulièrement à l'interface et forme la première couche protectrice des microparticules appelées membrane primaire. Ensuite par diffusion des monomères à travers la première couche, la réaction de polymérisation poursuis.

La taille des microsphères obtenues est comprise entre 0,5 et 100 μm et dépend essentiellement de l'agitation du système, de la vitesse d'ajout des deux monomères et de la cinétique de diffusion [17].

I. 3.4.1.2 Réticulation en dispersion

Ces procédés donnent la possibilité de la formation des microparticules à partir d'une phase homogène initiale comprenant les monomères et les matières actives. Dans ce cas, il se produit une nucléation en phase homogène qui résulte une naissance d'oligomères dans la phase continue. En suite les oligomères précipitent pour donner des agrégats qui sont stabilisés par des molécules tensioactives. Cette technique conduit à des particules et donnent les microparticules finales de diamètre comprise entre 1 et 15 μm [28].

I.3.4.2 Méthodes physico-chimique:

Les techniques physico-chimiques sont largement utilisées pour la microencapsulation de plusieurs produits pharmaceutiques [33]. Ces processus impliquent une gélatine ou une coacervation produisant, formant des microsphères ou des microcapsules stables et régulières, qui comprennent la coacervation, évaporation et extraction de solvants, la microencapsulation assistée par CO_2 supercritique et l'évaporation du solvant. Les détails de ces processus sont donnés dans la section suivante [34].

I.3.4.2.1 Coacervation

La coacervation, souvent appelée «séparation des phases» au sein d'une solution pour désolvatée un polymère. La coacervation est considérée comme une véritable technique de microencapsulation, car le matériau de base est totalement piégé par la matrice [35].

A l'heure actuelle, deux méthodes pour la coacervation sont disponibles, à savoir simple et complexe, les deux méthodes sont identiques, à l'exception de la manière dont la séparation des phases se fait.

- **Coacervation simple**

Cette technique consiste à abaisser la solubilité d'un polymère, dans le premier temps solubilisé dans un solvant organique ou en milieu aqueux, en variant la température ou par ajout d'un électrolyte, d'un non-solvant ou d'un deuxième polymère (agent de coacervation).

Il se formera deux phases liquides : l'une riche en polymère appelée coacervat et l'autre pauvre en polymère.

- **Coacervation complexe**

La coacervation est dite complexe lorsqu'il y a une complexation entre deux polymères chargés de manière opposée. Cette technique implique la séparation d'une phase liquide de matériau de revêtement d'une solution polymère suivie du revêtement de cette phase sous la forme d'une couche uniforme en suspension. Elle se déroule en trois étapes: la formation de trois phases immiscibles, dépôt du revêtement et la solidification du revêtement [33].

La coacervation complexe est utilisée pour produire des microcapsules contenant des huiles parfumées, des cristaux liquides, des arômes, des encres comme matériau de base. Des microcapsules poreuses peuvent également être préparées à l'aide de cette technique [36].

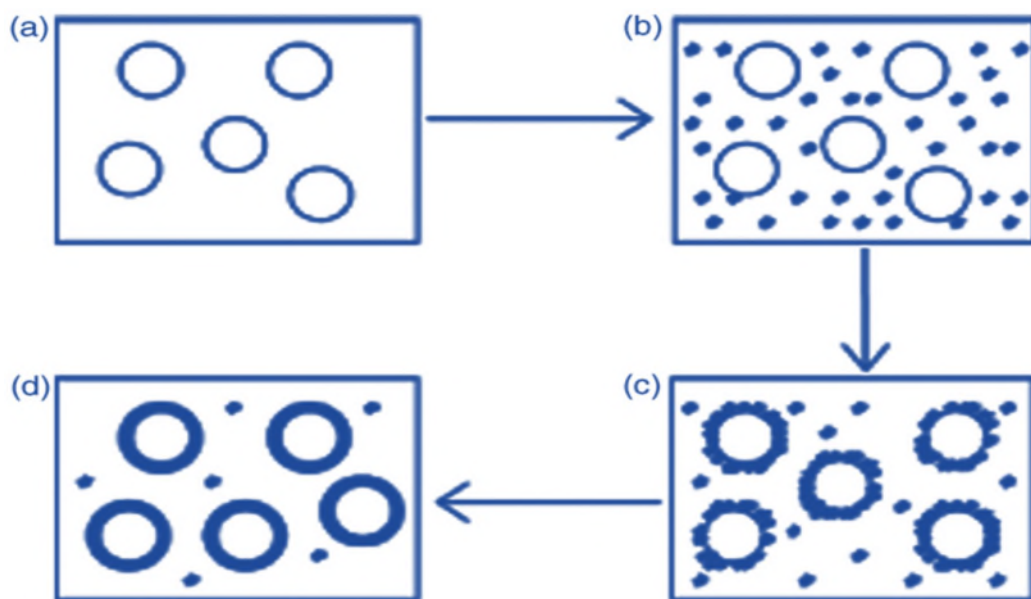


Figure I.5 : Principe de la coacervation: dispersion du principe actif dans la solution de polymère(a), formation des gouttelettes de coacervat (b), dépôt du coacervat (c), fusion des gouttelettes de coacervat et formation d'un enrobage continu (d) [30].

I. 3.4.2.2 Evaporation et extraction de solvants

Cette technique est largement préférée pour la préparation de microsphères à libération contrôlée. Cette dernière consiste à préparer l'émulsion [37] de deux liquides non miscibles, le matériau (polymère) est dissous dans un solvant volatil, non miscible à l'émulsion, puis la dissolution ou la dispersion du matériau dans la solution de polymère de revêtement. Le mélange de matériau de revêtement est dispersé sous agitation dans l'émulsion pour obtenir des microcapsules de taille appropriée. L'agitation du système se poursuit jusqu'à ce que la partition du solvant et le contenu de l'eau soient éliminés par évaporation. Généralement, cette méthode d'encapsulation est adaptée dans l'industrie pharmaceutique [34].

Cette technique est la plus largement développée sur de nombreux polymères. Elle se repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation donnant lieu à la précipitation du polymère d'enrobage préalablement dissous dans cette phase sous forme de microsphère [26].

I.3.4.2.3. Microencapsulation assistée par CO₂ supercritique

Ce processus est encore divisé en statique et dynamique. La version statique implique le pré-mélange de CO₂ supercritique et une solution contenant du soluté à une pression supérieure à la pression critique du CO₂. Une fois l'équilibre établi, le mélange à haute pression peut se dilater jusqu'à la pression atmosphérique par un limiteur d'écoulement (ou un tube capillaire), par expansion dans une chambre de séchage. La version dynamique implique un mélange continu intime d'une solution contenant un soluté et un CO₂ supercritique ou un CO₂ presque critique. Les deux flux de fluide se mélangent intimement dans un volume faible, ensuite développés par un limiteur d'écoulement à la pression atmosphérique, où les microgouttelettes sont rapidement séchées. Généralement, cette technologie est utilisée pour l'encapsulation de biomatériaux et de médicaments. Les avantages de ce processus sont une faible valeur de température critique, non toxique, non inflammable [34].

I. 3.4.3 Méthodes mécanique

Le procédé mécanique est basé sur la nébulisation de la formulation, ou l'enrobage de microparticules suspendant en lit fluidisé, ou l'extrusion du mélange de matière active et l'agent enrobant. La formulation des matières sera pulvérisée de sorte que la matière active soit encapsulée [26].

I.3.4.3.1 Enrobage en lit fluidisé

Ce procédé d'encapsulation est essentiellement un procédé de revêtement dans lequel des gouttelettes de solution de matériau de revêtement sont atomisées à travers une buse dans un lit de particules de gaz chaud et à gaz chaud. Une fois que les gouttelettes atomisées du matériau de revêtement entrent en contact avec des particules de matériaux, le solvant doit s'évaporer rapidement. Un excès de gouttelettes dans le lit induit une agglomération; par conséquent, des conditions appropriées de pulvérisation et de pulvérisation de gouttelettes sont maintenues pour éliminer l'agglomération de particules solides. Généralement, ceci est formé pour des particules fines de diamètre inférieur à 70 μm en raison de leurs fortes forces de cohésion. Donc, cette méthode ne peut pas être utilisée pour des particules fines en utilisant le procédé classique de lit fluidisé [34].

I.3.4.3.2 Nébulisation-séchage («spray-drying»)

Le procédé de nébulisation-séchage est un procédé basé sur une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaire sèche. Cette technique comprend les quatre étapes séquentielles suivantes :

1. nébulisation de la formulation liquide initiale pour former un aérosol
2. mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée ;
3. séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;
4. séparation de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé [26].

I.3.4.3.3. Processus centrifuge multi-orifice

Dans ce processus, les particules de matériau de base sont accélérées à travers une membrane encapsulant à l'aide de microcapsules génératrices de force centrifuge. Ce procédé est capable de produire des microcapsules avec des matériaux solides et liquides, différents

matériaux de tailles différentes. Ces sorties dépendent des paramètres de la vitesse de rotation du cylindre, du débit du matériau, de la concentration, de la viscosité du matériau de base. Le taux de production est comparable ou même supérieur à celui des processus réguliers de séchage par pulvérisation ou de refroidissement par pulvérisation et le coût de traitement est également très similaire. Cela implique une température de processus élevée et crée des problèmes de colmatage. [34].

I.4. Emulsion

Les émulsions ont été longtemps d'un grand intérêt pratique en raison de leur occurrence répandue dans la vie quotidienne [38]. Elles sont utilisées comme base pour une grande variété de préparations dans l'industrie telle que les industries alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques [39].

I.4.1. Définition d'émulsions

Les émulsions sont des dispersions liquides / liquides produites à partir d'une phase aqueuse (eau) et d'une phase huileuse, où un liquide est dispersé dans l'autre sous forme de gouttelettes. Une énergie nécessaire pour disperser un liquide dans un autre liquide, souvent par moyen d'appliquer une agitation. L'émulsion résultante est thermodynamiquement instable et doit être stabiliser par l'utilisation d'un émulsifiant (tensioactif) [40].

I.4.2. Différents Types d'émulsion

Le système d'émulsion est formé de deux liquides immiscibles ou plus, tel que l'huile et l'eau, où le premier est dispersé dans l'autre sous forme de petites gouttelettes. Le système d'émulsion peut être classé en deux types: simple (seule émulsion) et multiple (double émulsion) [41].

I.4.2.1. Émulsion simple

Sur la base de la nature de la phase interne ou externe, deux types d'émulsion à savoir huile -dans -l'eau (H / E) et eau-dans-huile (E / H) existent. Lorsque la phase huileuse est

dispersés sous forme de globules dans une phase continue aqueuse, le système est référé à une émulsion (H / E). Une émulsion H/ E est formée si l'eau la phase représente plus de 45% du poids total [42]. L'émulsion eau-dans-huile (E/H) est basée sur la dispersion de la phase aqueuse dans la phase huileuse [43].

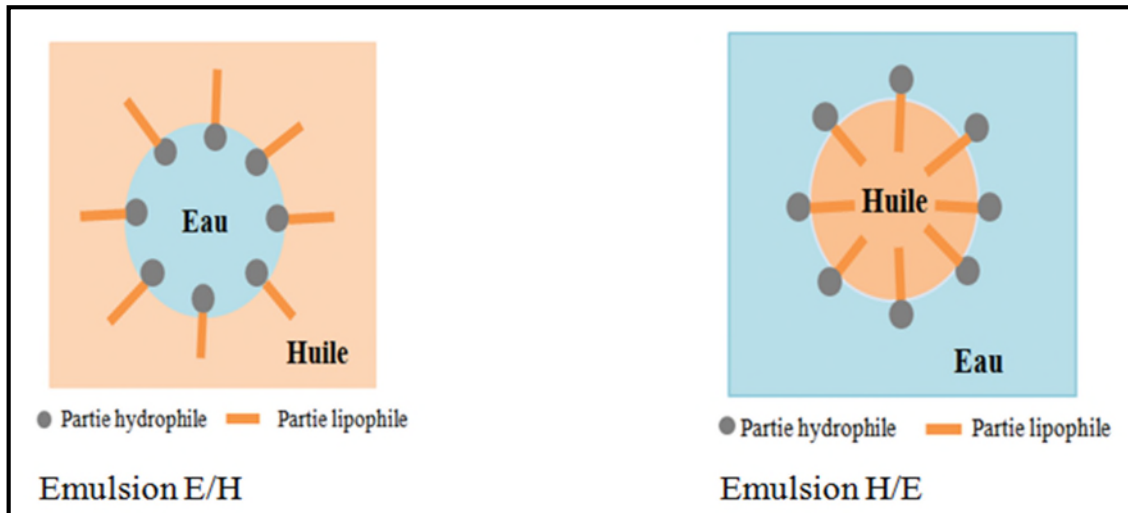


Figure I.6 : Représentation d'émulsion simple [44].

I.4.2.2. Émulsion multiple

Les émulsions multiples sont définies comme des émulsions dans lesquelles les deux types d'émulsions eau-dans-huile (E/H) et l'huile-dans-l'eau (H / E) existent simultanément . [45]. Les émulsions multiples les plus communes sont du type W / O / W; Cependant, pour certaines applications spécifiques, les émulsions O / W / O peuvent également être utilisées [46].

Système d'émulsion huile-dans-eau-dans-huile (H/E/H)

Dans les systèmes H / E / H, une phase aqueuse (hydrophile) sépare interne et phase huileuse externes .En d'autres termes, H / E/ H est un système dans lequel les gouttelettes d'eau peuvent être entourées en phase huileuse, ce qui renferme véritablement une ou plusieurs gouttelettes d'huile.

Système d'émulsion eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E)

Dans le système E / H / E, les gouttelettes d'huile peuvent être entourées par une

phase aqueuse qui, à son tour, renferme Une ou plusieurs gouttelettes d'eau. Ces systèmes sont les plus étudiés parmi les émulsions multiples [42]. Ces deux liquides formant un système, sont caractérisés par une faible stabilité thermodynamique. Les émulsions multiples sont des systèmes très complexes. Les gouttes de phase dispersée contiennent même des gouttelettes plus petites, qui se composent d'un liquide miscible.

Les émulsions multiples sont prometteuses dans divers domaines, en particulier dans la chimie et les domaines pharmaceutiques, généralement ont été étudiées pour les produits cosmétiques pour leurs avantages dans la libération contrôlée d'un agent actif. Autres les applications incluent l'utilisation d'émulsions multiples comme produits intermédiaires pour la préparation des particules inorganique, nanoparticules lipidiques, microsphères polymères, microsphères biodégradables [45,46].

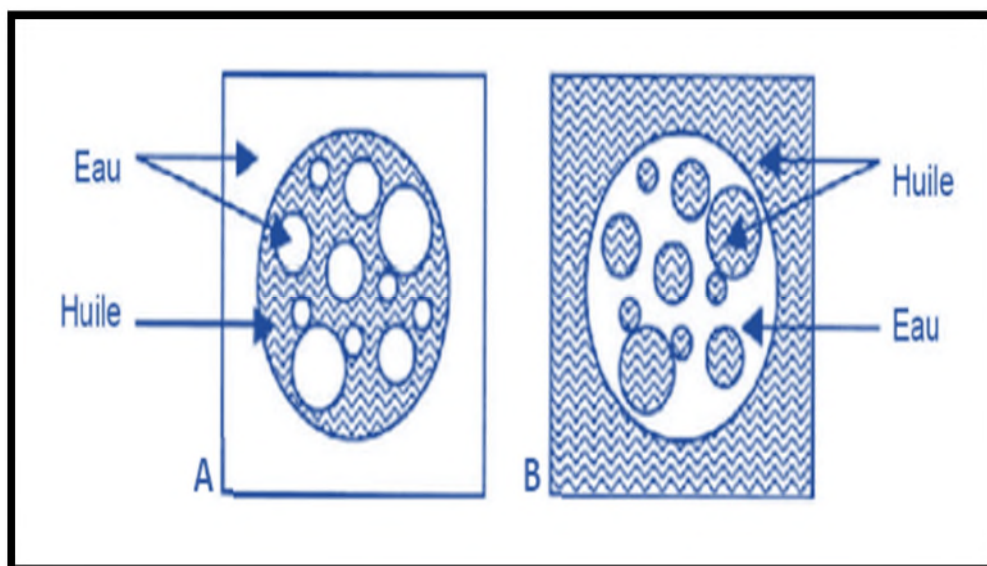


Figure I.7 : Diagramme schématisé d'émulsion multiple, (A) eau dans l'huile dans l'eau (W / O / W), (B) l'huile dans l'eau dans l'huile (O / W / O) [47].

I.5. Diabète sucré

I.5.1. Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est une affection du métabolisme caractérisée par l'augmentation du taux de sucre sanguin (hyperglycémie), qui perturbe le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des protéines. L'affection est due à une défaillance de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux [48].

L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à une déprédation à long terme, à un dysfonctionnement des yeux, des reins, des nerfs, du cœur, et les vaisseaux sanguins [49].

I.5.2. Classification du diabète sucré

Le diabète de type 1 se caractérise par la destruction des cellules bêta pancréatiques (cellules insulino-sécrétrices) par un processus auto-immune conduisant à un déficit en insulino-sécrétion. L'hyperglycémie apparaît lorsque la plupart des cellules bêta ne sont plus fonctionnelles (80 à 90%). Ce processus auto-immun intervient sur un terrain génétique susceptible (au moins 10 gènes en cause) et souvent à la suite d'un facteur déclenchant [50].

Le diabète de type 2 est aussi appelé diabète non insulino-dépendant ou gras. Il associe au déficit de la sécrétion de l'insuline et résistance à l'action de l'insuline et représente plus de 90% de l'ensemble des diabétiques. Il apparaît principalement après 45 ans. Si son traitement est le plus souvent médicamenteux par voie orale, les injections d'insuline sont nécessairement dans certaines situations [51].

I.6. La metformine

I.6.1. Définition de la metformine

La metformine est un agent hypoglycémiant oral. Il provoque une augmentation de la glycémie en augmentant l'efficacité biologique de l'insuline exogène ou endogène disponible. La metformine est un biguanide ayant une formule chimique comme le montre la Fig. (3) utilisé pour traiter le diabète sucré non insulino-dépendant (NIDDM). Il améliore le contrôle glycémique en diminuant la production de glucose hépatique [52], augmente la sensibilité à l'insuline, augmente l'absorption périphérique de glucose, et diminue la gluconéogenèse dans le Foie [53]. La metformine est le seul agent antihyperglycémiant oral qui n'est pas associé au gain de poids [51].

La metformine n'est pas métabolisée dans le corps et 90% de la metformine absorbée est éliminé inchangé dans l'urine. L'effet secondaire le plus fréquent de la metformine est l'inconfort gastro-intestinal [54].

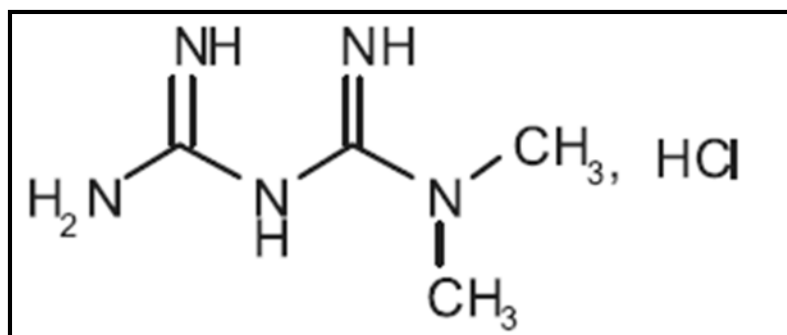


Figure I.8. Formule développée de la Metformine [55].

I.6.2. Avantages de la metformine

- La prise en charge du diabète de type 2 peut être compliqué par l'hypoglycémie, qui peut sérieusement limiter la poursuite du contrôle de la glycémie.
- La metformine est largement considéré comme un agent idéal pour le traitement du diabète de type 2, comme recommandé par plusieurs lignes directrices cliniques. En plus de ces avantages, la metformine réduit le risque de diabète chez les personnes, été considérée comme une approche raisonnable dans personnes pour la prévention du diabète [56].
- L'avantage d'utiliser ce produit est évident chez les personnes fragiles ou dépendantes pour cette absence de risque hypoglycémique.
- Les effets de la metformine sur la réduction de mortalité par rapport aux [57].

I.6.3. Propriété physicochimique et pharmacologique de chlorhydrate de metformine

I.6.3.1. Propriété physicochimique de chlorhydrate de metformine

Le chlorhydrate de metformine est un principe actif appartenant à la classe des biguanides [58], il est largement utilisée pour le traitement du diabète sucré de type II. La metformine existe principalement sous forme cationique protonée au pH physiologique [59]. Le chlorhydrate de metformine est un biguanide antihyperglycémiant [60]. C'est un principe actif cristallin [61], ayant une formule chimique de $C_4H_{11}N_5-HCl$ et d'une masse moléculaire de 165,63 g/mol. De plus, il est soluble dans l'eau et l'alcool éthylique à 95% et insoluble dans l'acétone, éther et le chloroforme [58].

I.6.3.2. Mécanisme d'action du chlorhydrate de metformine

La metformine agit à la fois sur le métabolisme glucidique et lipidique. Le contrôle glycémique tient plus action anti-hyperglycémiant plutôt qu'hypoglycémiant. Le contrôle lipidique se traduit par une baisse du cholestérol totale, du LDL-cholestérol et des triglycérides sériques [61]. Il convient de noter que la metformine diminue les niveaux de glucose plasmatique et améliore la sensibilité à l'insuline. Ces deux éléments sont associés à une plus grande longévité [61].

CHAPITRE II

II.1. Matériels et méthodes

II.1.1. Matériels

II.1.1.1 Chlorhydrate de metformine

Le chlorhydrate de metformine (CM), dont le nom chimique est le mono chlorhydrate de N, N-diméthylbiguanidine, se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche hydrophile de masse moléculaire en poids : 165,6g/mol et son point de fusion compris entre 218-220°C, il est soluble dans l'eau, éthanol et insoluble dans le chloroforme, éther et l'acétone, a été gracieusement fournie par l'unité pharma DAR EL BAIDA(Alger).

II.1.1.2 Polycaprolactone - PCL

La PCL utilisée dans cette étude est le Capa® 6800, fournie par l'unité Solvay Lyon France. La polycaprolactone est un polyester aliphatique synthétique, hydrophobe et biodégradable. Il se présente sous forme de granulés de couleur blanche, de masse moléculaire moyen 80.000g/mol possédant une faible température de fusion d'environ 60 °C.

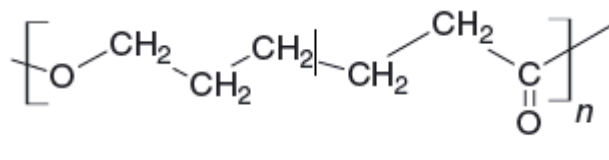


Figure II.1 : Structure chimique du PCL

II.1.1.3 Poly (3-hydroxy butyrate-co-3- hydroxyvalerate) – PHBV

Le PHBV utilisé dans cette étude est le PHBV Y1000P produit par la société Tianan Biologic Material (Chine). Il se présente sous forme de granulés de couleur brune de formule chimique $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ et de masse molaire moyenne 146g/mol comportant une température de fusion compris entre 145-155 °C.

II.1.1.4 Chloroforme

Le **chloroforme** ou trichlorométhane est un composé chimique organochloré de formule brute CHCl_3 . Le chloroforme est un liquide hautement volatil, de masse molaire 119,385g/mol, il est soluble dans l'eau de température de fusion T_f -64 °C et ébullition T_{eb} 62 °C.

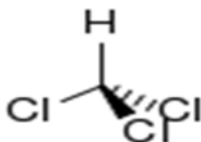


Figure II.2 : Formule développée de chloroforme

II.1.1.5. Tensio-actifs

II.1.1.5.1. Dodécylsulfate de sodium

Le **laurylsulfate de sodium** ou **dodécylsulfate de sodium** (SDS) est fournie par fisher scientifique labosi, France. Est un tensio-actif anionique de formule $C_{12}H_{25}NaO_4S$ de masse moléculaire 288,38g/mol, sa formule chimique est la suivante :

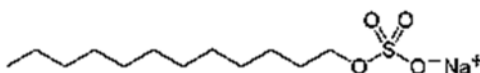


Figure II.3: Formule développée de SDS

II.1.1.5.2. Lécithine

La lécithine, est une tension actif, se présente sous la forme d'un liquide visqueux et pratiquement insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques tel que le chloroforme. La lécithine est fournie par Sigma Aldrich, France, sa structure chimique est la suivante:

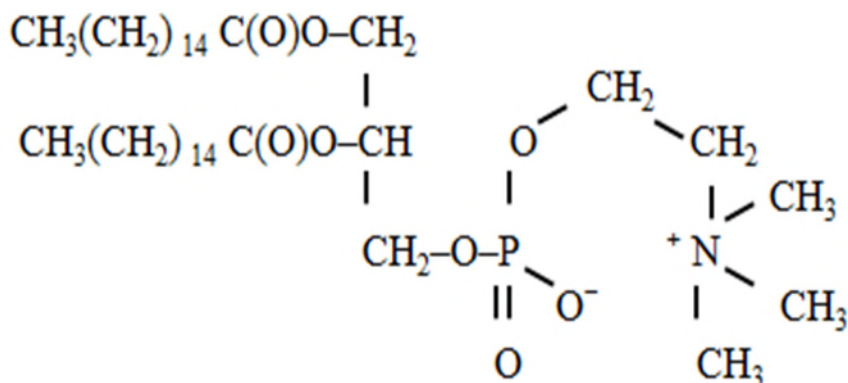


Figure II.4 : la formule chimique de la lécithine

II.1.1.5.3 Polyvinyle alcool

le polyvinylique Alcool (PVA) est obtenu par hydrolyse de formule $(C_2H_4O)_n$. Il possède une bonne solubilité dans l'eau chaude, légèrement soluble dans l'éthanol mais insoluble dans les solvants organiques. Le polyvinyle alcool se présente sous la forme de cristaux blancs de masse moléculaire 44,0526g/mol et de température de fusion comprise entre 180 à 190 °C

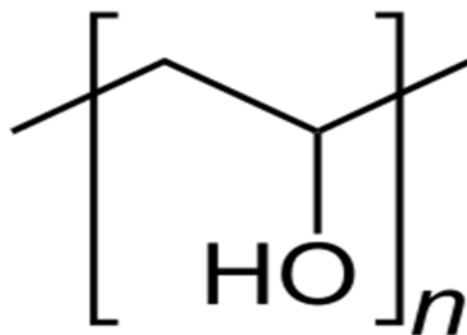


Figure II.5 : Formule développée du PVA.

II.1.1.5.4 Méthyle cellulose

Le méthyle cellulose de formule chimique $[C_6H_7O_2(OH)_x(H_3)_y]_n$ est l'une des plus simple dérivé de cellulose qui a des propriétés amphiphiles, se présente sous la forme de poudre blanche, il est soluble dans l'eau, sa formule chimique développée est illustré dans la figure(14) ci-dessous:

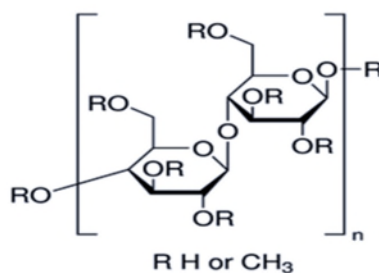


Figure II.6 : Formule développée de MC

II.1.2 Méthodes

II.1.2.1 Préparation des solutions du PVA

Afin d'étudier l'influence des concentrations de tensioactif du PVA, on a préparé des solutions de PVA à différentes concentrations: (2%), (1,5%), (0,5%), (0,25%) et (0,1%).

Pour préparer la solution du PVA à (2%) on procède ainsi:

En premier lieu, on pèse 5g de PVA qu'on introduit dans une fiole jaugée contenant un barreau magnétique, puis on ajoute 250ml de l'eau distillé, la fiole est déposée ensuite sur la plaque chauffante agitatrice (a noté que la température doit être à 80°C afin de dissoudre la poudre de PVA).

La même méthode est utilisée pour préparer les autres concentrations de tensioactifs de PVA et la seule différence réside dans la masse du PVA à peser:

- Pour 1,5% (w/v) , on pèse 3,75 g du PVA.
- Pour 0,25% (w/v), on pèse 0,625g du PVA.
- Pour 0,5% (w/v), on pèse 1,25 g du PVA.
- Pour 0,1% (w/v), on pèse 0,25g du PVA

II.1.2.2 Préparation des solutions SDS (0,1%) et MC (0,5%)

La préparation de ces deux solutions est réalisée avec le même mode opératoire que la solution de PVA à 0.1% la seule différence réside dans la masse du MC et SDS à peser et le volume de l'eau distillé:

- Pour 0,1% (w/v), on pèse 0,03g du SDS dans 30ml.
- Pour 0,5% (w/v) ,on pèse 0,15g du MC dans 30 ml

II.1.2.3 Préparation de la phase aqueuse (E)

Pour préparer une solution aqueuse contenant (l'eau+metformine) on procède ainsi:

Dans un petit flacon en verre on introduit 10 ml d'eau distillé et un barreau magnétique puis on ajoute 0,5g de la metformine. Le mélange est porté sous agitation jusqu'à dissolution complète de ce dernier.

II.1.2.4 Préparation de la phase organique (H)

Pour préparer la phase organique, on pèse 0,2g de PCL ou PHBV qu'on dissous dans 10ml de chloroforme le tout est soumis à une agitation pendant quelques minutes jusqu'à la dissolution complète des polymères.

II.1.3 Mode opératoire de préparation des microparticules

L'encapsulation est effectuée par la méthode de double émulsion/évaporation du solvant décrite dans la littérature [62], 1 ml de solution de Chlorhydrate de Metformine est ajouté à 10 ml d'une solution de chloroforme à une concentration de 0,2 g/L en polymère (PCL ou PHBV), une émulsion eau dans huile (E_1/H) est formée par agitation.

Cette émulsion est introduite goutte à goutte dans la phase aqueuse contenant 30 ml du PVA sous forte agitation pour former une double émulsion ($E_1/H/E_2$). Le $CHCl_3$ est ensuite évaporé sous agitation modérée à la température ambiante et sous pression atmosphérique pendant une nuit.

Les microparticules sont récupérées après centrifugation à 6000 tr/min pendant 1h, elles sont lavées avec l'eau distillée et séchées dans un dessiccateur.

II.1.3 Influence de la concentration de lécithine sur la formation des microparticules

Pour étudier l'influence de la lécithine sur la formation des microparticules on utilise toujours le même procédé opératoire pour la préparation des microparticules. La composition des différentes formulations sont résumé dans le tableau II.1.

Tableau II.1: Composition des différentes formulations

Masse	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
PHBV(g)	0,2	0,2	0,2	0,2	/	/	0,2	0,2	0,2
PCL (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
PVA (%)	3,5	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,25	0,1
Lécithine (%)	5	2,5	5	2,5	2,5	2,5	/	/	/

II.1.3.2 Influence de la concentration de PVA

Pour étudier l'influence de la concentration du tensioactif du PVA sur les microparticules on suit toujours le même mode opératoire pour la préparation des microparticules, la seule différence réside dans le changement de phase aqueuse contenant du PVA tel-que, à chaque fois on change le pourcentage massique de ce dernier (2%), (1,5%), (0,25) , (0,5%) et (0,1%) .

II.1.3.3 Influence de la concentration de SDS à 0,1%

Pour étudier l'influence de tensioactif SDS à 0,1% sur la formation des microparticules on suit le même mode opératoire pour la préparation des microparticules, mais au niveau de la phase aqueuse, le PVA a été remplacé par le SDS.

II.1.3.4 Influence de la concentration de méthyle cellulose à 0,5% sur le taux d'encapsulation

Pour étudier l'influence de tensioactif MC à 0,1% sur la formation des microparticules on suit le même mode opératoire pour la préparation des microparticules, mais au niveau de la phase aqueuse, le SDS a été remplacé par le MC.

II.1.4. Détermination de taux d'encapsulation

Les taux d'encapsulation (TE) sont calculés par mesure la quantité de metformine non encapsulé présente dans le surnageant récupéré après centrifugation, à la longueur d'onde de 233 nm. La relation suivante est utilisée pour le calcul des TE :

$$EE(\%) = \frac{C_0 - C_n}{C_0} \times 100 \dots \dots \dots \quad \text{Equation (1)}$$

Avec TE : Taux d'encapsulation

C_0 : Concentration initiale de chlorhydrate de metformine.

C_n : Concentration de chlorhydrate non encapsulé

II.1.5.1 Dosage par spectrophotomètre UV visible

L'absorbance des substances dans ce domaine est exploité en analyse quantitative par application de la loi de beer-lambert dont la concentration est proportionnelle à l'absorbance de l'échantillon.

$$A = \varepsilon.l.c \dots \dots \dots \text{Equation (2)}$$

ε : Coefficient d'extinction molaire.

Le schéma suivant représente l'appareil d'UV visible :



Figure II.7 : Spectrophotomètre UV visible**II.1.5.2 Analyse spectrophotomètre IR-TF**

Le spectre infrarouge de chlorhydrate de metformine, des microparticules de PCL, PHBV, de PCL et PHBV pur ont été réalisés. L'utilisation de cette technique d'analyse nous permet d'identifier les groupements caractéristiques de PCL, PHBV et de chlorhydrate de la metformine, et aussi identifier les interactions entre ces derniers dans les microparticules.

Les spectres IR des différents échantillons ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (Affinity – 1 SHIMADZU) figure II.8, entre 400 et 4000 cm^{-1} . En utilisant un porte-échantillon de films pour les polymères seuls (PCL et PHBV) et des pastilles de KBr contenant 2 mg de l'échantillon et 80 mg de KBr obtenues à l'aide d'une presse hydraulique sous une pression 80 KN pendant 3 min pour la metformine et les microparticules.

**Figure II.8 : Spectrophotomètres IR-TF****II.1.5.3. Microscopie électronique IR (ME)**

La microscopie électronique (ME) est une technique basée sur le principe des interactions électrons-matière, capable de produire des images en haut résolution de la surface d'un échantillon. Le microscope utilisé pour visualiser l'aspect morphologique des

microparticules des deux polymères (PCL et PHBV) est de type Microscopie IRTF Thermo scientifique. L'appareil d'analyse se représenté de la figure II.9.



Figure II.9: Microscopie électronique IR

II.1.6 Etude de la cinétique de libération

II.1.6.1 Matériels et méthodes

Dans cette partie, nous allons présenter le matériel et la méthode utilisée pour réaliser le test de dissolution des microcapsules du PCL et du PHBV contenant le chlorhydrate de metformine dans les milieux physiologiques.

1 Matériels

1-a Microparticules de polymères contenant la metformine

Les microparticules utilisées pour tester la libération in vitro du chlorhydrate de metformine sont celles obtenues dans les formulations F10(PHBV) et F10(PCL).

1-b Solvants organiques

Le dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4), (pur à 99,5%), hydroxyde de sodium (NaOH), l'acide chlorhydrique (35-37%) ont été fourni par Biochem Chemopharma. Le chlorure de Sodium (36%) a été fourni par Stinneschemicals-Deutschland. Ces solvants ont été utilisés pour préparer les milieux physiologiques,

2 Méthodes

Pour réaliser l'essai de dissolution, les procédures expérimentales utilisées sont les suivantes.

2.1. Préparation des milieux physiologiques

Dans une fiole de 1000 ml, contenant de l'eau distillée, on a dissous 6,804 g de dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4 et on a dissous 2,92 g de chlorure de sodium NaCl dans une autre fiole. Le pH des solutions obtenues est ajusté à l'aide des solutions de HCl (0,1 N) et de NaOH (0,2 N). Deux milieux physiologiques ont été préparés:

- Compartiment gastrique : pH = 1,2 (Solution contenant du KH_2PO_4 est ajusté avec une solution d'acide chlorhydrique (HCl) de 0,1 N.
- Compartiment intestinale : pH = 6,8 (solution contenant du NaCl est ajusté avec une solution d'hydroxyde de sodium de (NaOH) de 0,2 N.

2.2. Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique et intestinal

Les courbes d'étalonnage ont été obtenues en préparant différentes solutions du chlorhydrate de metformine de différentes concentrations dans les deux milieux physiologique et en mesurant à chaque fois l'absorbance à une longueur d'onde de 211 nm pour le milieu gastrique (PH = 1,2) et une longueur d'onde 233 nm pour le milieu intestinale (pH = 6,8) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible de marque SpectroScan50.

2.3. Essai de dissolution

L'essai de dissolution est réalisé dans un bécher de 200 ml sous agitation à 100 tr/min (à l'aide d'une plaque agitatrice), dans lequel est introduite la solution du milieu de dissolution qui est maintenue à une température de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. 13,08 mg de la microparticule pour la PCL et 20,978 mg du PHBV préparé préalablement sont introduite à l'intérieur du milieu physiologique. Après un temps donné, des prélèvements de 4 ml de la solution ont été effectués. Dans le milieu intestinal, les prélèvements ont été effectués une heure après l'introduction des microparticules dans ce milieu. Après chaque prélèvement le volume prélevé est remplacé par un volume égal du milieu physiologique, puis dosés par spectrophotomètre UV – visible.

Dans les mêmes conditions, la cinétique de dissolution de metformine pur a été réalisée.

CHAPITRE III

III. RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 Spectrophotométrie UV-Visible de chlorhydrate de metformine

La bande d'absorption du chlorhydrate de metformine (metformine) est déterminée par balayage des nombre d'onde d'une solution de metformine entre 200 et 400 nm comme le montre la figure **III.1**.

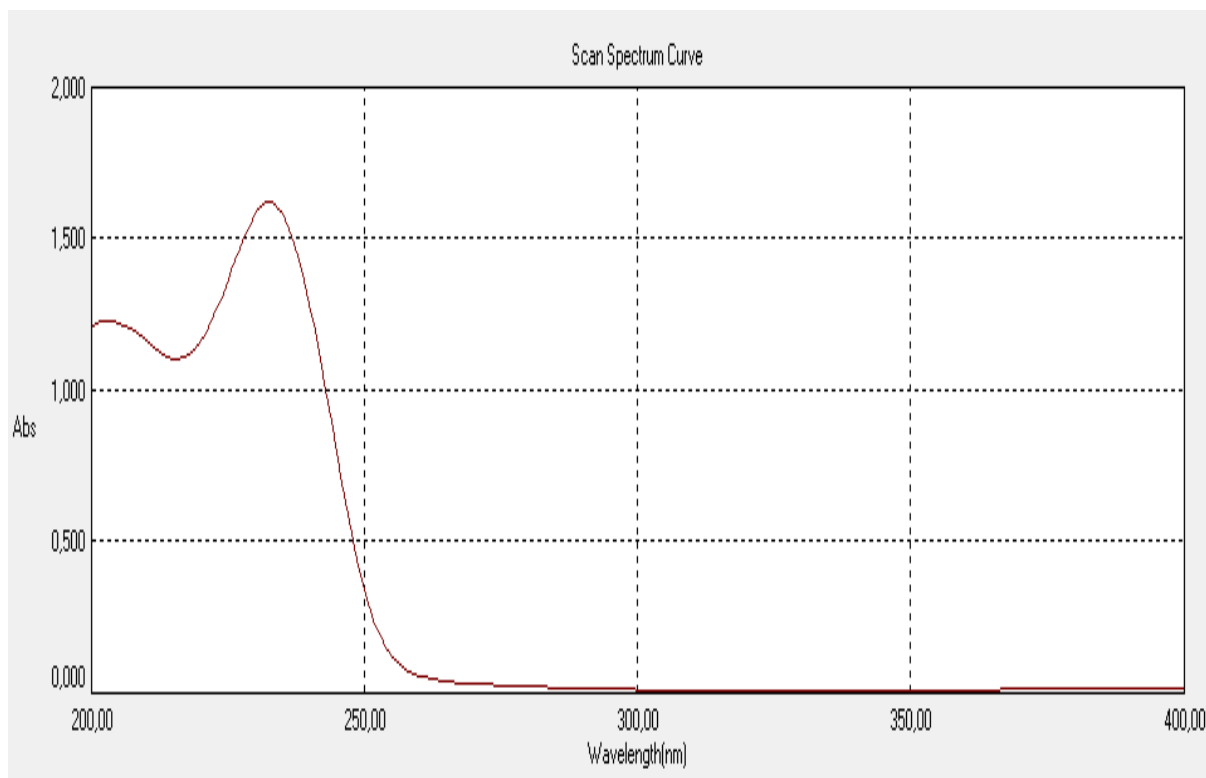


Figure III.1 : Spectre UV-visible du chlorhydrate de metformine dans l'eau distillée.

Le chlorhydrate de la metformine présente une absorbance maximale située à la longueur d'onde $\lambda_{\max} = 233\text{nm}$.

III.2 Courbe d'étalonnage de chlorhydrate du metformine

La courbe d'étalonnage a été obtenue en préparé différentes solution de metformine de différentes concentrations dans l'eau distillée et en mesurant à chaque fois l'absorbance à la longueur d'onde maximale. La courbe obtenu est présenter sur la figure III.2.

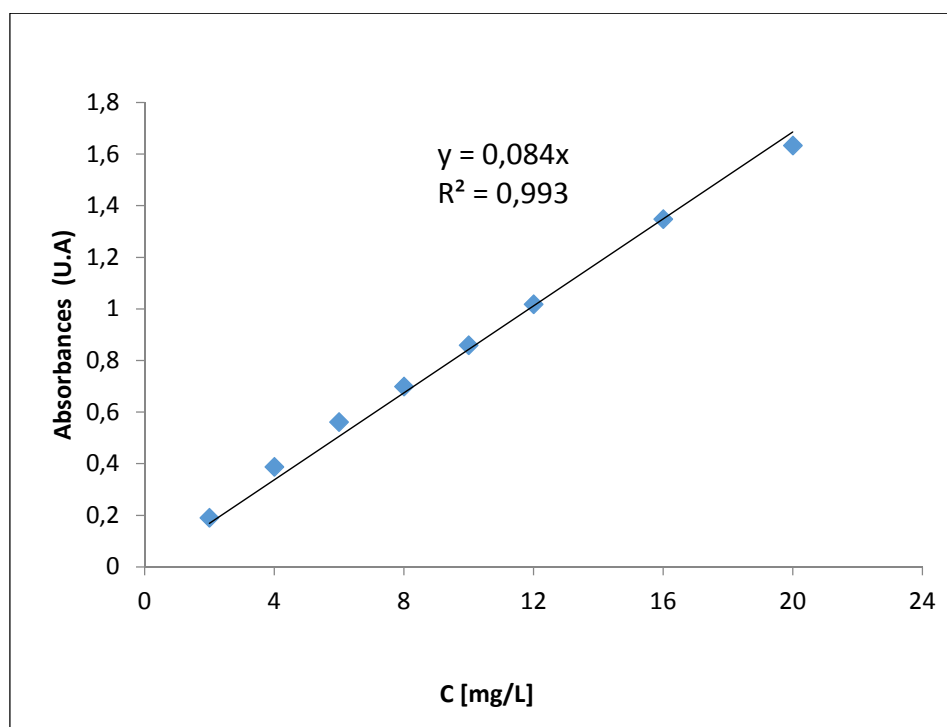


Figure III.2 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans l'eau distillée à 233 nm.

III.3 Influence de la concentration du tensioactif

Pour étudier l'effet de la concentration du tensioactif sur la formation des microparticules on a utilisé 4 tensioactifs différents : la lécithine, le PVA, le SDS et le MC.

III.3.1 Influence de la lécithine/PVA

En faisant varier la concentration de la lécithine de 2,5 à 5 % (v/v) dans la phase aqueuse interne, et celle du PVA de 0,75 à 3,5% dans la phase aqueuse externe, des expériences ont été réalisées et les résultats obtenus sont représentés dans le tableau **III.1**.

D'après le tableau **III.1** on constate la formation de microparticules pour les formulations F2, F4 et F10 et l'obtention d'agrégats dans les formulations F1, F3, F5, F6, F7, F8 et F9. Cette agglomération peut être due à la concentration du PVA qui peut entraîner le collage de particules pendant le séchage.

Tableau III.1 Taux d'encapsulation et aspect des microparticules

Formulation		[Lécithine] (%)	Aspect	EE %
	F1	5	Agrégat	/

PHBV	F2	2,5	Poudre	99,53
	F3	5	Agrégat	/
	F4	2,5	Poudre	99,167
	F5	2,5	Agrégat	/
PCL	F6	2,5	Agrégat	/
	F7	/	Agrégat	/
	F8	/	Agrégat	/
	F9	/	Agrégat	/
	F10	/	Poudre/ Agrégat	98,058

D'après le tableau III.1, on remarque la formation des microparticules dans les formulations F2, F4 et F10 avec des taux d'encapsulation élevé et la formation des agrégats pour les autres formulations.

III.3.2 Influence de la MC/PVA

Dans les formulations F11–F16, la lécithine a été remplacée par la méthyl cellulose dans le but d'améliorer l'aspect des microparticules. Les taux d'encapsulation et l'aspect des microparticules obtenues sont illustrés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III.2 Taux d'encapsulation et aspect des microparticules.

Formulation		MC(%)	SDS(%)	Aspect	EE %
PHBV	F11	0,5	/	Poudre /Agrégat	99,33
	F12	0,5	/	Agrégat	/
	F13	0,5	/	Poudre /Agrégat	99,53
PCL	F14	0,5	/	Poudre/Agrégat	98,39
	F15	0,5	/	Agrégat	/
	F16	0,5	/	Agrégat	/

Le tableau III.2 résume les résultats d'influence du la MC avec PVA sur l'aspect des microparticules et le taux d'encapsulation. On remarque la formation d'agrégats et des poudres pour les formulations F11, F13 et F14 et la formation d'agrégats pour les formulations F12, F15 et F16.

Pour les taux d'encapsulation, On remarque des valeurs importantes qui varient entre 98,30 et 99,50 %. L'aspect physique de poudres et d'agrégats sont présentées en figure III.3.

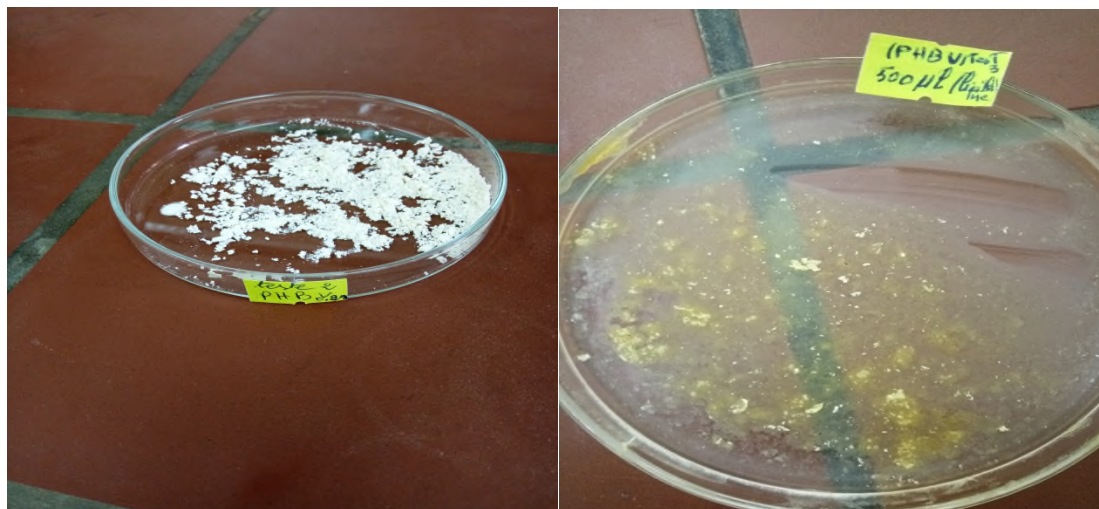


Figure III. 3 : Formation de poudre et d'agrégat

II.3.3 Influence de la MC/SDS

Les résultats de l'influence de SDS avec la MS sont résumés dans le tableau III.3.

Tableau III.3 Taux d'encapsulation et aspect des microparticules.

Formulation	MC(%)	SDS(%)	Aspecte	EE %
F17 (PHBV)	0,5	0,5	Poudre	98,97
F18 (PCL)	0,1	0,1	Poudre	98,78

On remarque la formation de microparticules dans les deux formulations F17 et F18, sachant que ces résultats ont été obtenus dans les mêmes conditions de la concentration de SDS et la MC 0,1 et 0,5 respectivement.

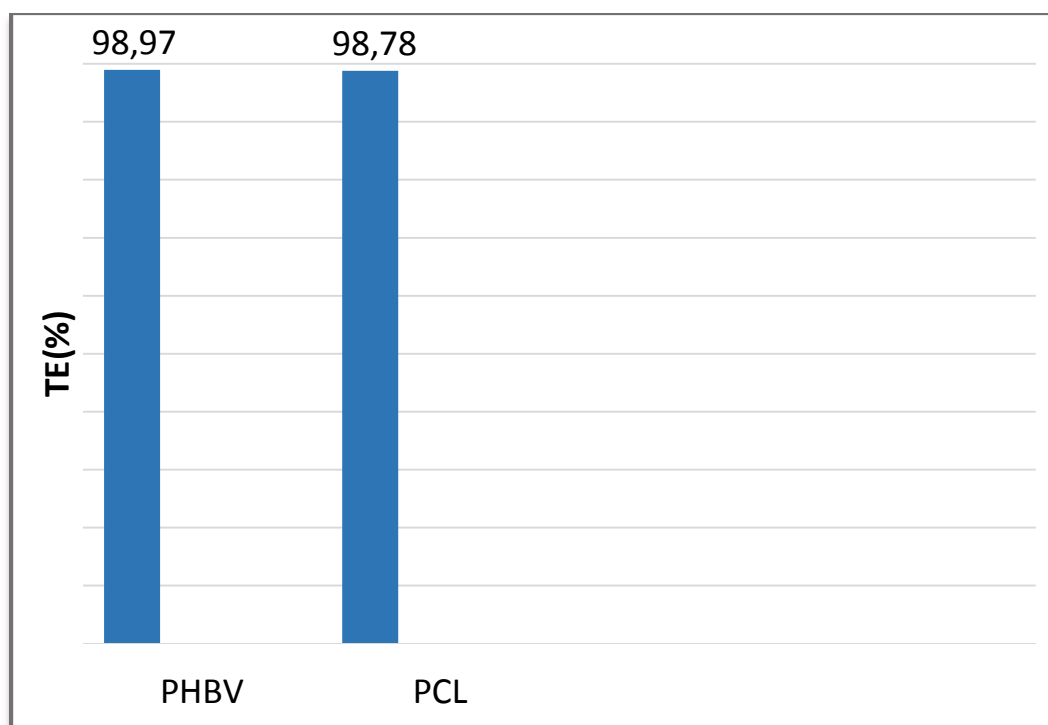


Figure III.4 : Taux d'encapsulation

Les taux d'encapsulation obtenus pour les deux polymères PHBV et PCL sont pratiquement égaux 98,97 % pour le PHBV et 98,78 pour la PCL. L'utilisation des deux tensioactifs méthyle cellulose et sodium dodécylsulfate nous a permis d'obtenir des taux d'encapsulation supérieur à celui trouvé dans l'étude de FARAGO et ses collaborateurs [23] qui ont encapsulé la metformine dans le PHBV. Le Tween 80 et le PVA ont été utilisé comme tensioactifs lors de la préparation des microparticules. Les taux d'encapsulation trouvé dans leur étude ne dépasse pas 10%.

III.4 Analyse spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR-FT)

Dans le but de confirmer la présence de la metformine dans les microparticules de polymère et étudier les interactions susceptibles d'être établie entre la metformine et les polymères PCL, PHBV pendant la microencapsulation, les spectres IR des polymères et de la metformine seuls sont comparés à ceux des microcapsules obtenues pour les PCL, PHBV, chlorhydrate de metformine, PCL film, PHBV film.

III.4.1 Spectre IR-TF du chlorhydrate de metformine

Le spectre infrarouge représenté en figure III.5 permet de déterminer les bandes caractéristiques du chlorhydrate de metformine.

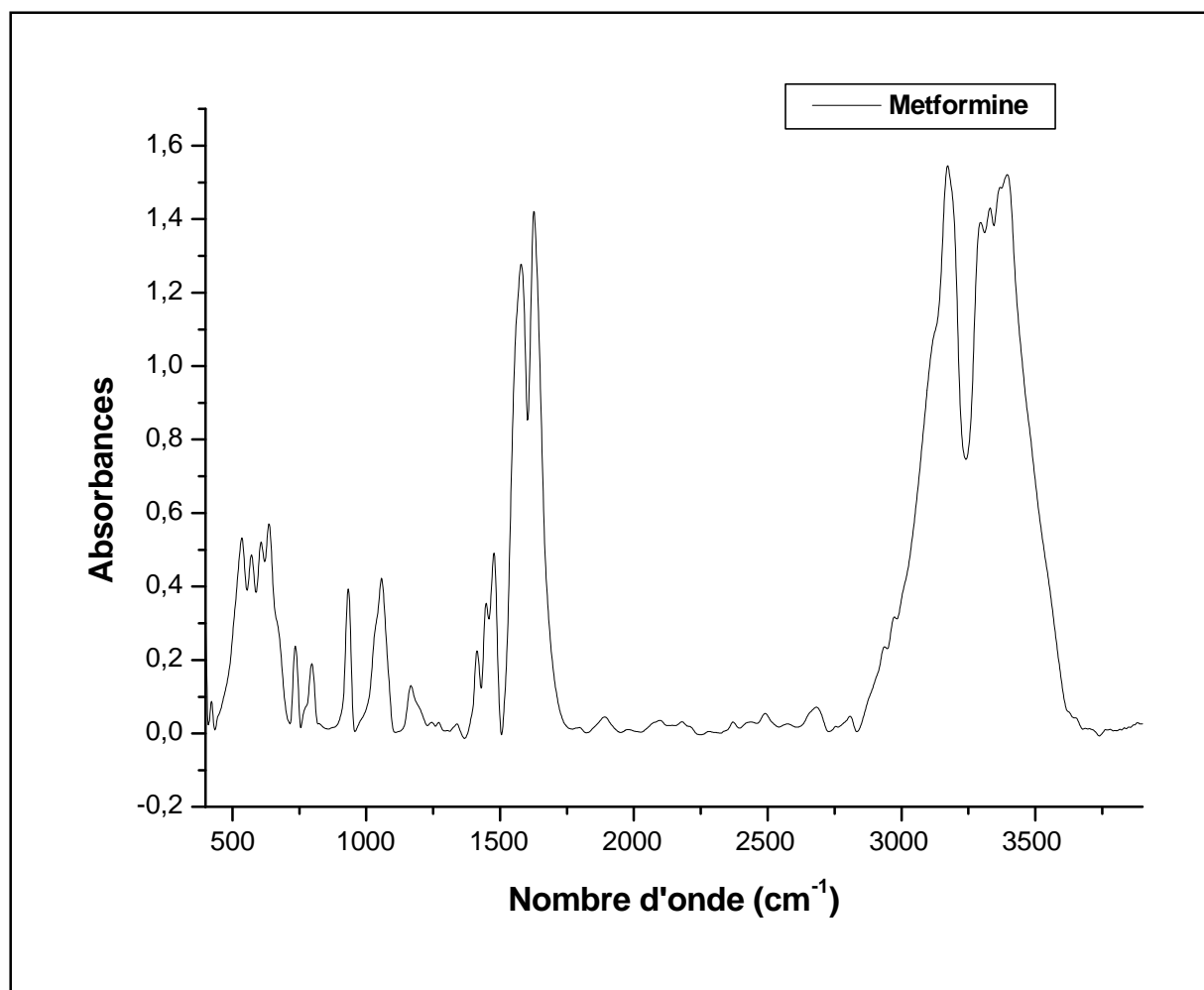


Figure III.5 : spectre IR-TF du chlorhydrate de la metformine

Vibrations N-H

L'élongation de la liaison N-H du groupe C = N-H se produit à 3400 - 3100 cm⁻¹. Habituellement, la fréquence de cette vibration diminue en présence de liaison d'hydrogène. Les bandes d'intensité moyenne situées à 3394,71cm⁻¹ et à 3172,90 cm⁻¹ ont été assignées à N-H asymétrique et symétrique [63]. D'autre part, le chlorhydrate de metformine présente des bandes d'absorption moyennes à 1530-1590 cm⁻¹ dues à la vibration de -NH₂ de la metformine dans le plan [64]. La bande d'absorption -NH₂ dans le plan est située à 1579,7 cm⁻¹.

vibrations C-N

La forte bande d'absorption des guanidines à 1685-1580 cm⁻¹ en raison des vibrations de C = N. Metformine étant un biguanide, à de fortes bandes d'absorption 1625,99 cm⁻¹ qui

sont dues à l'élongation des vibrations des liaisons C = N. Il a été signalé que l'élongation C-N des composés aminés aliphatiques est généralement faible et se produit dans la région 1220 - 1020 cm^{-1} . Les faibles bandes d'intensité dans les spectres FTIR à 1205, 1160, 1151, 1142, 1080, 1061 et 1035 cm^{-1} ont été affecté aux vibrations d'élongation C-N. Les bandes situées dans la gamme de fréquences 400 - 600 cm^{-1} sont dues à des vibrations de déformation C-N-C. Les pics au 571, 541, 517, 482, 464, 446 et 420 cm^{-1} sont affectés à la déformation C-N-C. [65].

Vibrations de C-H

Pour les composés aliphatiques, C-H asymétrique la vibration d'élongation du groupe méthyle se produit à 2975 - 2950 cm^{-1} et l'élongation symétrique CH_3 La vibration absorbe à 2885 - 2865 cm^{-1} . La présence d'un groupe adjacent modifie la position de CH_3 Vibration l'élongation symétrique alors que la bande asymétrique est peu sensible. Dans la metformine, La présence d'azote près du groupe méthyle réduit la gamme d'élongation CH_3 symétrique comme 2835 – 2815 cm^{-1} . Les bandes d'absorptions à 2964 et 2821 cm^{-1} sont assignées à CH l'élongation asymétrique et symétrique les vibrations du groupe méthyle respectivement. Les groupes méthyle donnent lieu à deux bandes de déformation, l'asymétrique dans la région 1475 - 1445 cm^{-1} et la symétrique à 1390 - 1370 cm^{-1} . La bande de l'intensité moyenne à 1475, 1455 et 1417 cm^{-1} est en raison de la déformation asymétrique CH_3 . Faiblement intense les bandes à 1383 et 1357 cm^{-1} appartiennent à la déformation symétrique du groupement CH_3 . [65].

Le tableau III.4 résume les principales bandes d'absorption caractéristiques de chlorhydrate de metformine.

Tableaux III.4: Principales bandes caractéristiques de chlorhydrate de metformine

Fréquences (cm^{-1})	Attribution
3385,07	V as N-H
3174,83	V S N-H
2972,31	V as C-H de CH_3
2819,93	V S C-H de CH_3
1631,78	V C=N
1579,7	δ -N-H

1560,31	δ -N-H
1479,40	δ as CH ₃
1166,93 – 1055,06	V C-N
732,95 – 792,74	δ C-H des CH ₃
634,58	V C-CL
534,28	δ C-N-C

δ =vibration de déformation, as= asymétrique ; V= vibration de déformation ; S= symétrique ;

III.4.2 Spectre IR-TF du PCL

La poly ϵ -aprolactone est un polyester aliphatique. L'analyse IR TF permet d'identifier ses groupements fonctionnels, et d'attribuer les bandes les plus importantes, qui sont situées entre 400 cm^{-1} et 3900 cm^{-1} .

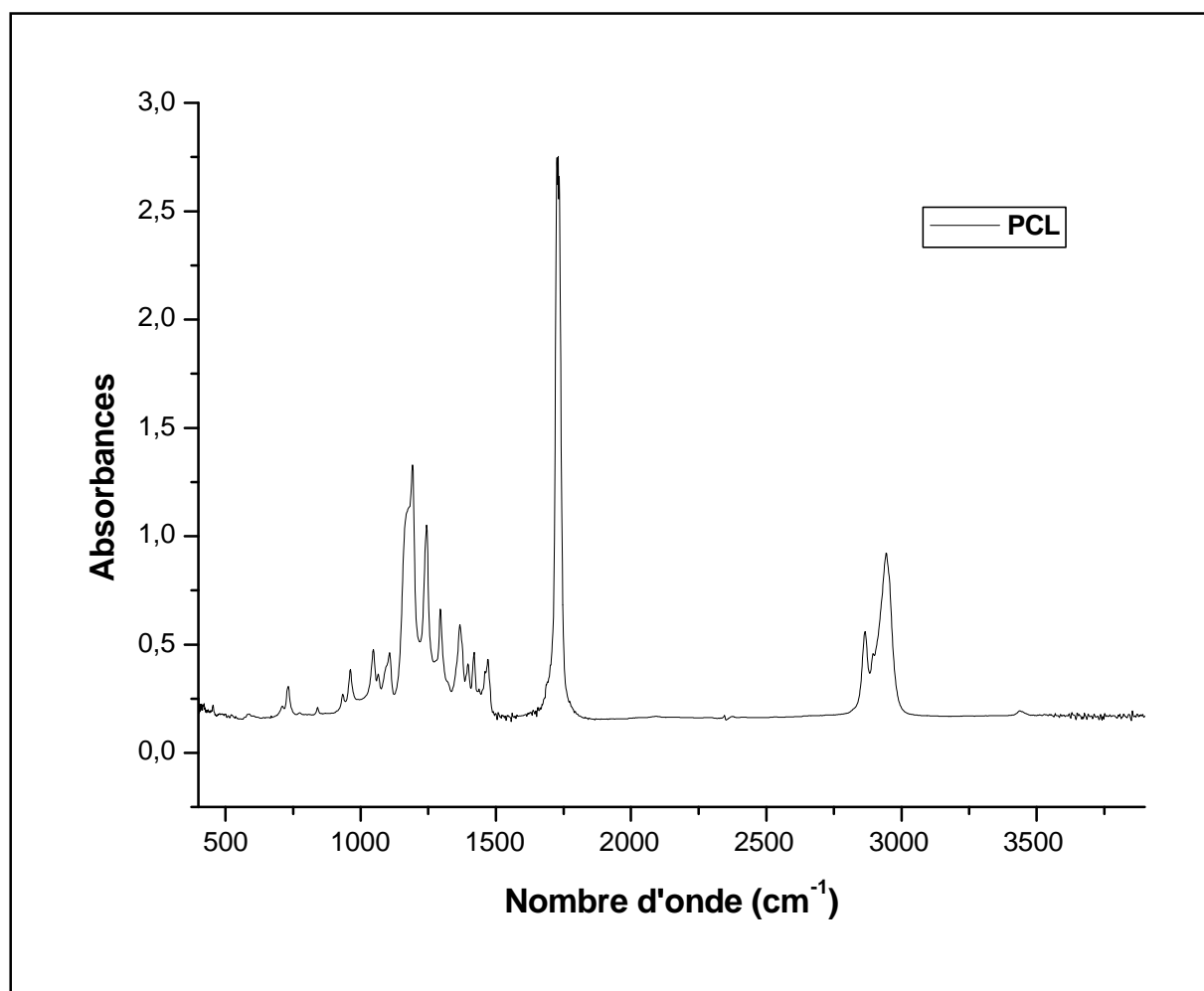


Figure III.6 : Spectre IR-TF de la PCL

Le spectre de la PCL (**Figure III.6**) a montré une bande forte à $1730,14\text{ cm}^{-1}$, correspond à l'élongation de la liaison ester $\text{C}=\text{O}$. Deux bandes observés à $2943,37$ et $2866,22\text{ cm}^{-1}$ assignées aux vibrations d'élongation symétriques et asymétriques de la liaison CH_2 , respectivement [23]. Les bandes d'absorptions situés à $1240,23$; $1367,53$; $1417,68$ et $1471,69\text{ cm}^{-1}$ sont attribuées au mode de vibration de valence du groupe C-O-C . Par contre le pic présent à $1292,31\text{ cm}^{-1}$ est caractéristique de la vibration de valence de C-C et C-O seulement du PCL semi-cristalline.

L'ensemble des bandes d'absorption ainsi que leurs modes de vibration sont résumés dans le tableau III.5.

Tableaux III.5: Principales bandes caractéristiques du PCL

Fréquences cm^{-1}	Attributions
929,09	$\delta\text{ CH}_2$
1029,28	V C-C
1240,23 ; 1367,53 ; 1417,68 ; 1471,69	V C-O-C
1186,22	$\nu\text{ H-N=}$
1730,14	V C=O
2943,37	V CH_2
1292,31	V C-C et $\nu\text{ C-O}$

as= asymétrique ; V= vibration de déformation ; S= symétrique ; δ =vibration de déformation

III.4.3 Spectre IR-TF du PHBV

Le spectre IR représenté sur la figure **III.7** nous permet de caractériser les groupements fonctionnels de PHBV en identifiant leurs bandes d'absorption situées entre $400\text{-}3900\text{ cm}^{-1}$.

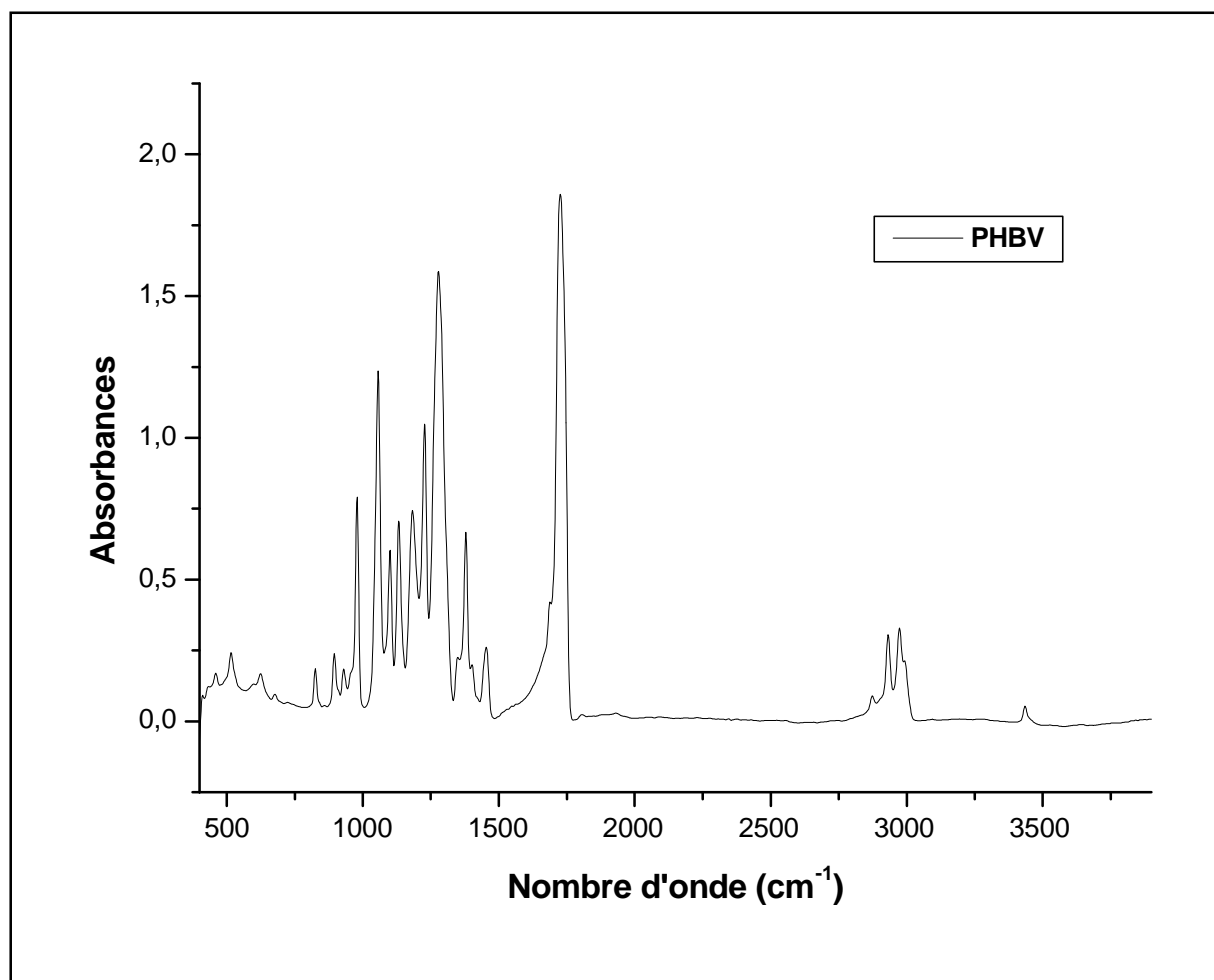


Figure III.7 : Spectre IR-TF du PHBV

Le spectre IR-TF du PHBV a montré une forte bande au $1726,29\text{ cm}^{-1}$ caractéristique de la fonction l'ester $\text{C}=\text{O}$ [66]. Les bandes d'absorptions situées à $828,978\text{ cm}^{-1}$ et 1058 à 1134 cm^{-1} sont attribuées au mode de vibration de valence du groupe $\text{C}-\text{O}-\text{C}$.

Un pic assez étroit situé à $3444,87\text{ cm}^{-1}$ caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison $-\text{OH}$. Une bande d'absorption située à $2974,23\text{ cm}^{-1}$ attribuées respectivement aux vibrations d'élongation asymétrique du groupement CH_3 , d'élongation symétrique du groupement CH_2 et de l'élongation symétrique du CH_3 . Une très large bande avec des pics à $1452,4$, $1377,17$ et $1278,81\text{ cm}^{-1}$ correspondants dans l'ordre aux vibrations de déformation du CH_3 , à l'élongation du groupement $\text{C}=\text{O}$ des esters et à la vibration de la liaison $\text{C}-\text{O}-\text{H}$. Une série de pics entre 800 et 1000 cm^{-1} caractéristiques des vibrations d'élongation des liaisons $\text{C}-\text{C}$.

L'ensemble des bandes d'absorption ainsi que leurs modes de vibration sont résumés dans le tableau III.6.

Tableaux III.6: Principales bandes caractéristiques du PHBV

Fréquences cm ⁻¹	Attributions
1726,27	C=O
828 ; 978 ; 1058 ; 1134	C-O-C
2978,09	CH ₃
3444,87	-OH
800 ; 1000	C-C

δ =vibration de déformation ; as= asymétrique ; V= vibration de déformation ; S= symétrique

II.4.4 Spectre IR-TF du PCL, PCL microparticule, chlorhydrate de metformine

Les spectres IR-TF des microcapsules contenant le chlorhydrate de metformine, PCL et metformine sont représentés sur la figure suivante (Figure III.8).

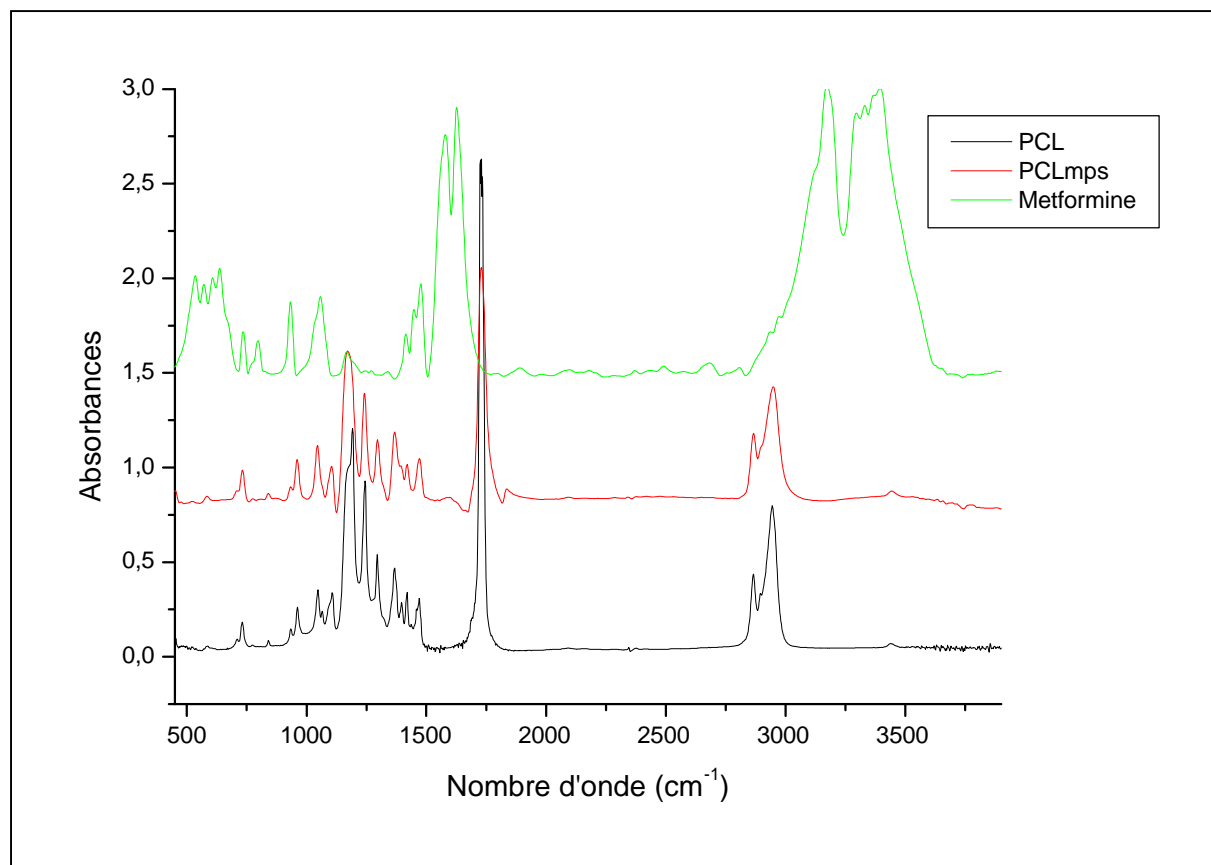


Figure III.8 : spectre IR-TF du la PCL vierge, PCL microparticules et Metformine

La PCL vierge montre une forte bande d'absorption à $1730,14\text{cm}^{-1}$, correspondant à l'ester $\text{C}=\text{O}$ élongation et deux bandes à $2943,37$ et $2866,22\text{cm}^{-1}$ assignées aux élongations symétriques et asymétriques en $\text{C}-\text{H}_2$, respectivement [23]. Comme PCL modifiée (présence de la metformine) montre une bande d'absorption forte à $1728,2\text{cm}^{-1}$, correspondant à l'élongation $\text{C}=\text{O}$ [66]. Une bande d'absorption à $2947,23\text{cm}^{-1}$ assignées à des élongations symétriques et asymétriques en $\text{C}-\text{H}_2$.

D'après ces résultats obtenus, on remarque le déplacement de la forte bande d'absorption de $1728,2$ pour les microparticules de PCL modifié vers $1730,37$ pour la PCL pur.

III.4.5 Spectre IR-TF du PHBV, microparticule PHBV et metformine

Les spectres IR-TF des microcapsules PHBV contenant le chlorhydrate de metformine, PHBV et metformine sont représentés sur la figure suivante (Figure III.9)

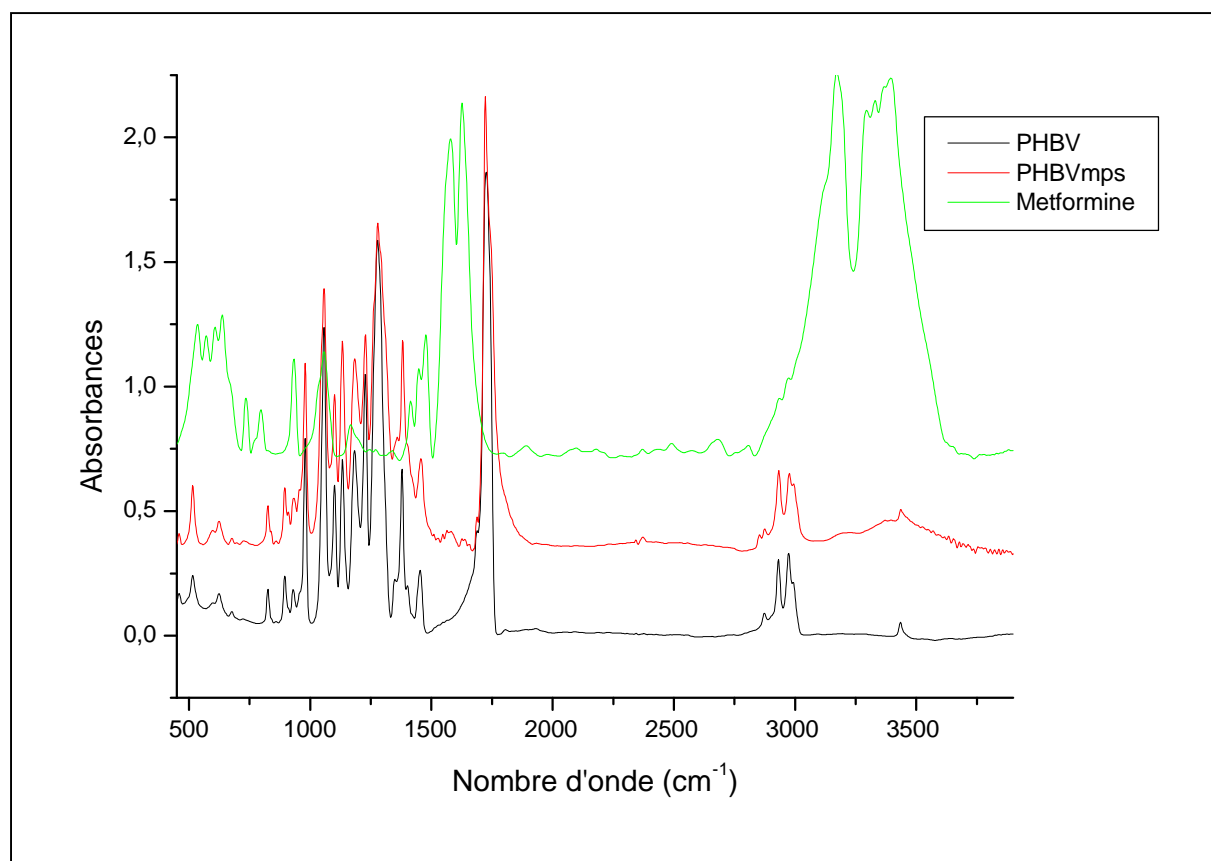


Figure III.9: Spectre IR-TF du la PHBV vierge, PHBV microparticule et chlorhydrate de metformine

Le spectre IR-TF du PHBV a montré une forte bande au $1726,29 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique de la fonction d'ester $\text{C}=\text{O}$ [66]. Les bandes d'absorptions situées à $828, 978 \text{ cm}^{-1}$ et 1058 à 1134 cm^{-1} sont attribuées au mode de vibration de valence du groupe $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, par contre les microparticules de PHBV présente une bande forte à $1722,43 \text{ cm}^{-1}$ en raison de l'élongation $\text{C}=\text{O}$. caractéristiques les bandes de 800 à 980 cm^{-1} correspondante à l'élongation symétriques des vibrations de la liaison $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$. L'antisymétrie d'élongation de la liaison $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ conduit à des bandes entre $1056,99$ et 1150 cm^{-1} [23].

D'après le spectre IR TF des microcapsules de PHBV contenant le chlorhydrate de metformine, on remarque l'apparition des bandes d'absorptions supplémentaires.

III.4.6 Spectre IR-TF du PHBV, PHBV préparé avec lécithine et metformine

La figure ci-dessous montre les spectres IR-TF des microcapsules contenant le chlorhydrate de metformine préparé par la lécithine, PHBV et metformine.

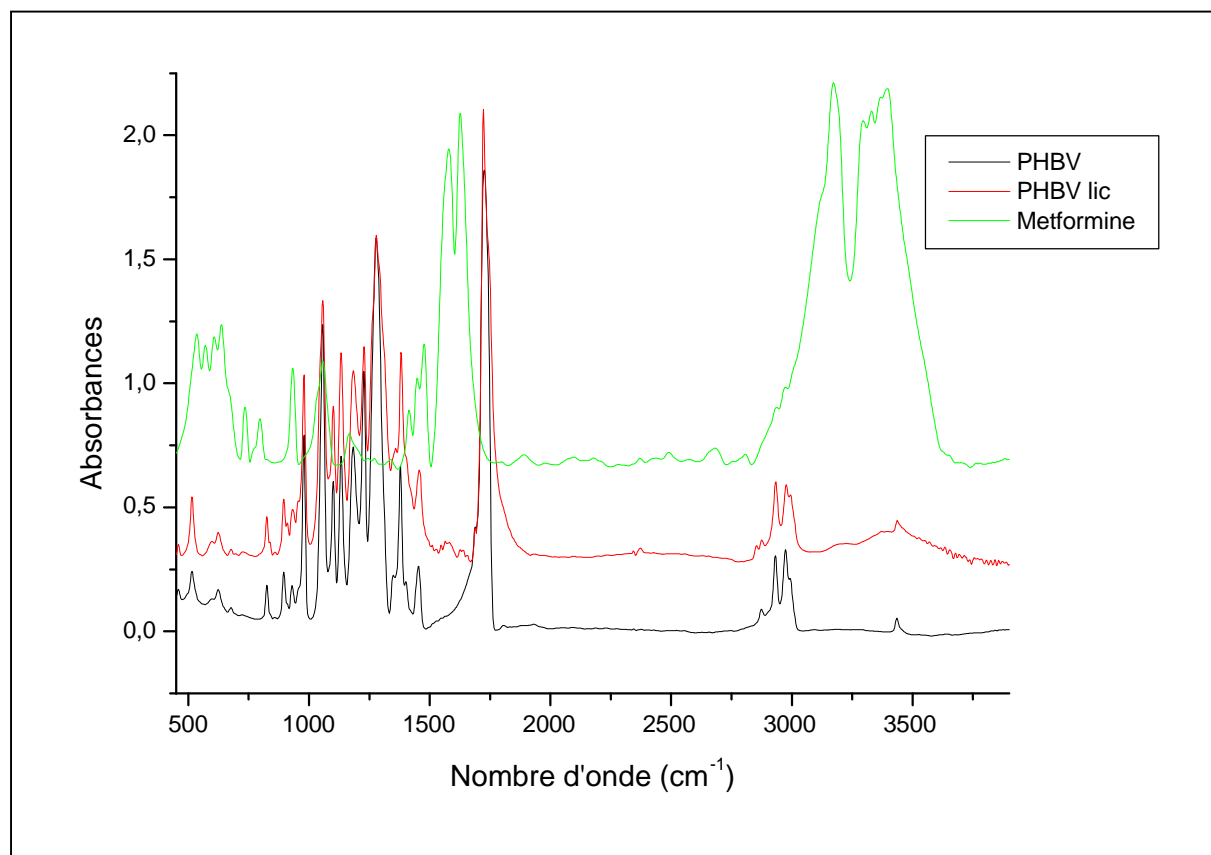


Figure III.10 : Spectre IR-TF du la PHBV lécithine, PHBV, Metformine

Le spectre IR-TF du PHBV a montré une forte bande au $1726,29 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique de la fonction d'ester $\text{C}=\text{O}$. Les bandes d'absorptions situées à $828,978 \text{ cm}^{-1}$ et 1058 à 1134 cm^{-1} sont attribuées au mode de vibration de valence du groupe $\text{C}-\text{O}-\text{C}$. Par contre Les spectres de PHBV contenant de lécithine présentent une bande forte à $1724,36 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique de la fonction d'ester $\text{C}=\text{O}$. Sa vibration d'élongation symétrique et asymétrique en $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ - a montré des bandes typiques de 825 à 982 cm^{-1} et 1056 à 1132 cm^{-1} , respectivement [66]D'après ces résultats obtenues, on trouve un décale vers les hautes fréquences de $1724,36 \text{ cm}^{-1}$ vers $1726,29$ pour les fonctions d'esters et on trouve la même chose pour la fonction $\text{C}-\text{O}-\text{C}$. On conclut que les bandes d'adsorption du PHBV sont modifié après encapsulation de la metformine.

La disparition des bandes caractéristiques de la metformine et le décalage des bandes du PHBV et PCL peut être due à la formation des interactions entre la metformine et le

PHBV et la PCL ce qui confirme la présence de la metformine dans les microcapsules de PCL et PHBV.

II.5 Morphologie des microcapsules

Les micrographies obtenues pour les formulation F5, F7, F2 et F9 sont présentées dans la figure III.11.

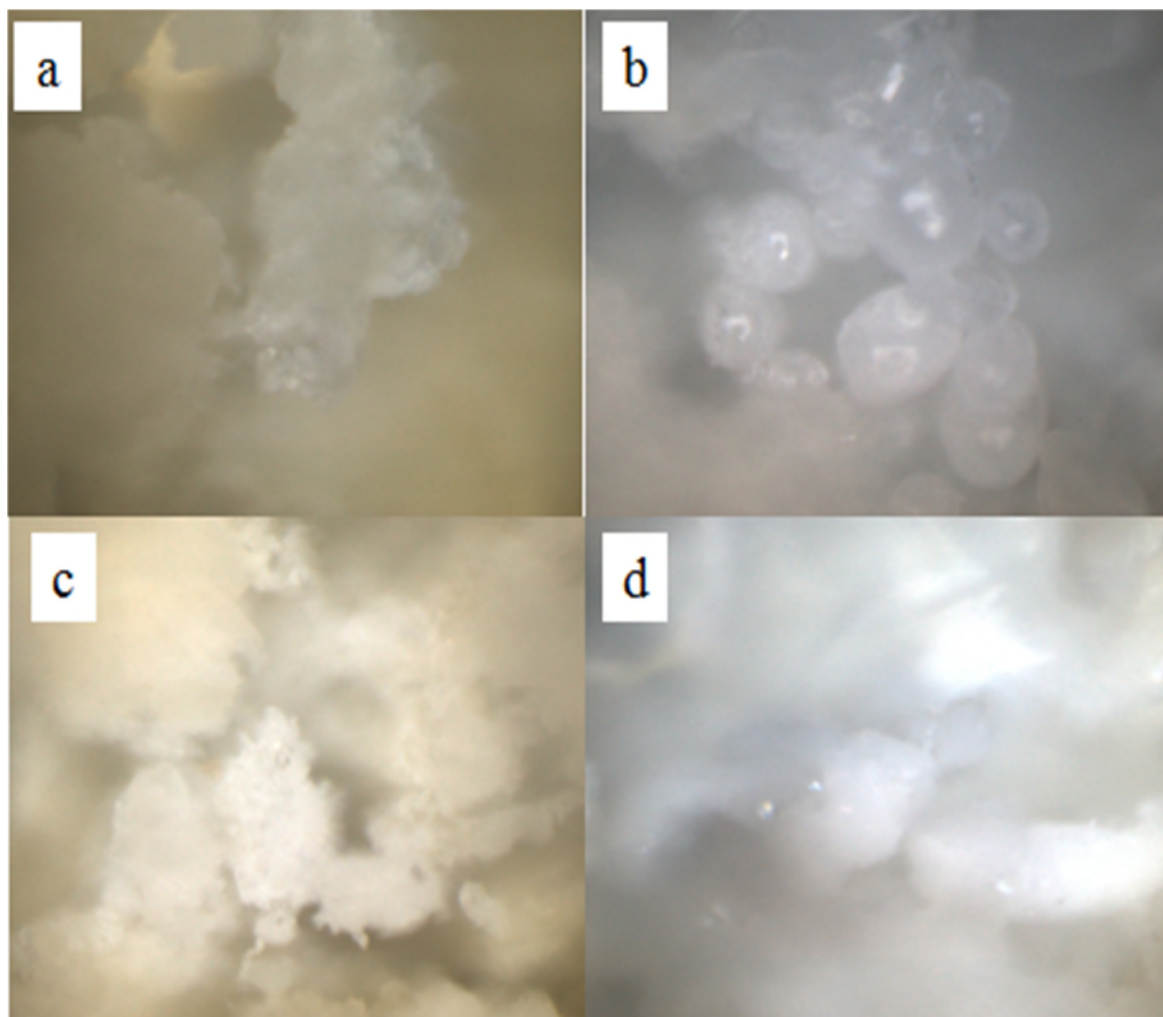


Figure III.11: Microscopie IR des microparticules de PCL et PHBV. a : PCL F5, b : PCL F7, c : PHBV F2, d : PHBV F10

Les formulations a, b, c et d sont les micrographies des échantillons 5,7, 2 et 9 respectivement. Les microparticules ont été obtenues dans des conditions différentes. Formulation (a) préparée avec 250 μ l de lécithine et 0,1% de SDS. Formulation (b) préparée avec 0,5% de MC. Formulation (c) préparée avec 250 μ l de lécithine et Formulation (d) on a

utilisé 0,5% de MC. La concentration de PVA utilisée dans a, b, c et d sont respectivement 0,75%, 0,75%, 0,75% et 0,1%.

L'observation par microscopie IR-TF des microparticules de PCL contenant de chlorhydrate de metformine (échantillon 7) montre que les microparticules de forme sphérique et de taille variables. Par contre les autres échantillons (2, 5 et 9) on a visuellement des microparticules mais l'observation par microscopie IR montre la formation d'agglomérats. La formation des agrégats peut être due à la formation du complexe lécithine/PVA et/ou lécithine/(PHBV ou PCL) [67].

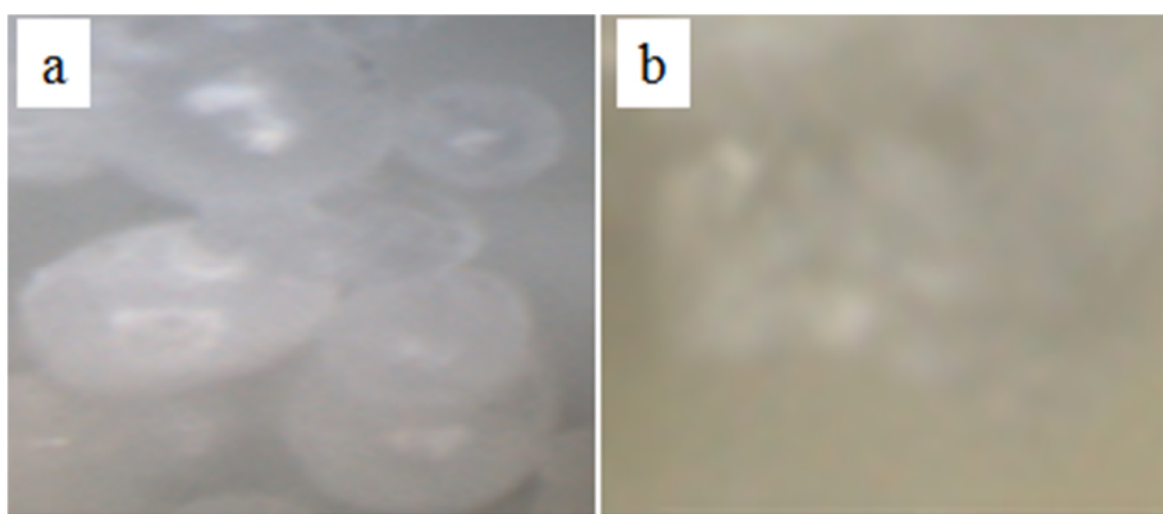


Figure III.12. Microscopie IR des microparticules de la PCL préparée par différents tensioactifs:(a) lécithine /PVA ; (b) MC /PVA.

La micrographie de l'échantillon a et b montre la formation des microparticules pour l'échantillon a et une formation d'agglomérats pour l'échantillon b. D'après les résultats obtenus, on conclut que l'utilisation des tensioactifs différents (MC au lieu de lécithine) joue un rôle important pour la formation des microparticules.

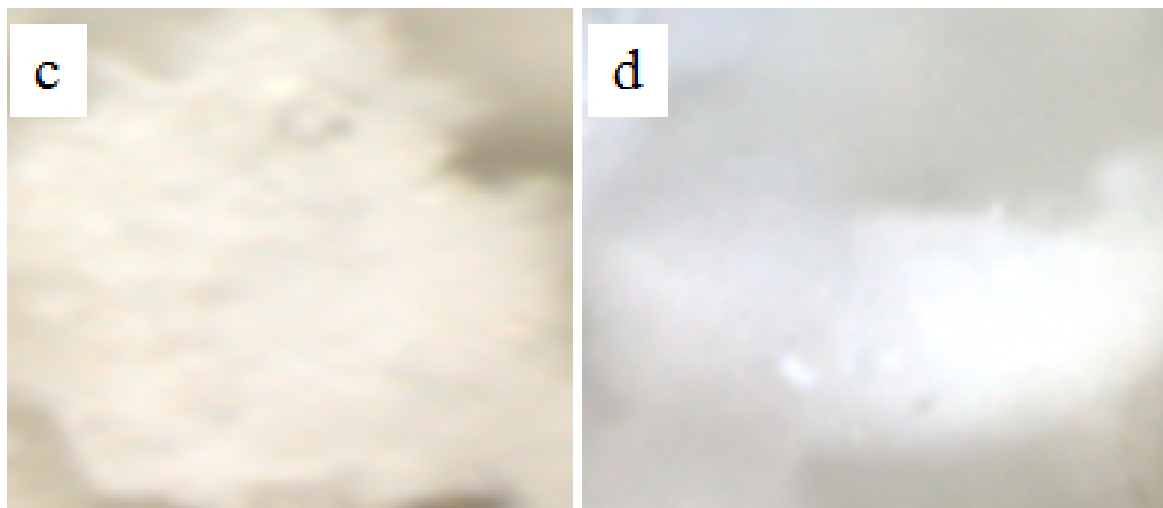


Figure III.13 Microscopie IR des microparticules de PHBV préparée par différents tensioactifs: (c) 250 de lécithine et 0,75 de PVA, (d) MC 0,5 de MC et 0,1 de PVA.

Les micrographies obtenues par microscopie IR-TF permettent d'analyser les échantillons de PHBV contenant le chlorhydrate de metformine. On a obtenu des agglomérats dans le cas des formulations c et d (2, 9). On conclut que le polymère joue un rôle important sur la formulation des microparticules malgré visuellement on observe de la poudre.

III.6. Résultats de la Cinétique de libération in vitro de la metformine

III.6.1 Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu gastrique (pH = 1,2).

La courbe d'étalonnage de chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique est présentée dans la figure III.13.

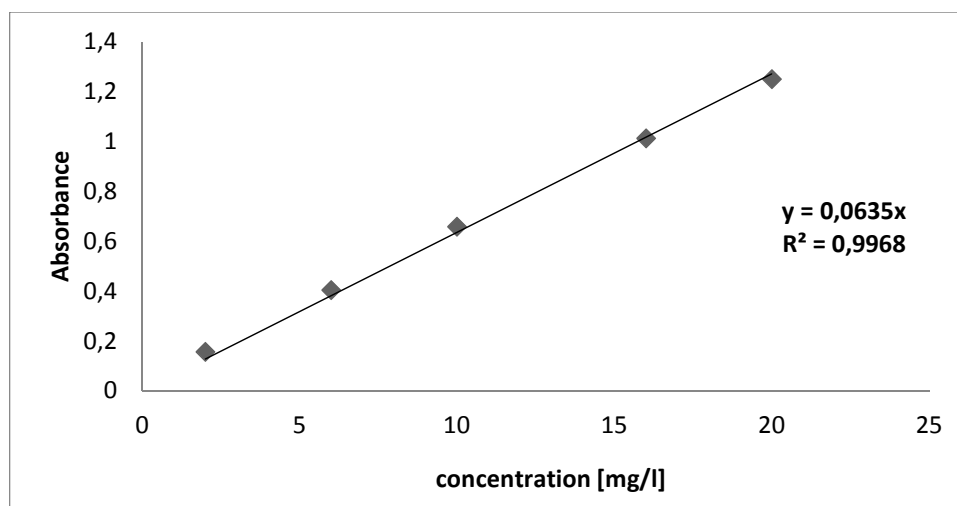


Figure III.14: Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique 211nm.

Pour la courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal, la courbe donnée par la figure III.2 a été utilisée.

III.6.2 : Etude de la libération de la metformine en fonction de pH du milieu de dissolution.

La libération in vitro de la metformine a été étudiée dans deux milieux physiologiques, dans le milieu gastrique (PH = 1,2) pendant 2 heures et le milieu intestinal (PH = 6,8) pendant 22 heures pour les deux formulations optimisées.

III.6.3 Profil de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL et celle de PHBV dans le milieu gastrique

Les profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique à partir de la microcapsule de PHBV et celle de PCL dans le milieu gastrique sont rapportés dans la figure III.15.

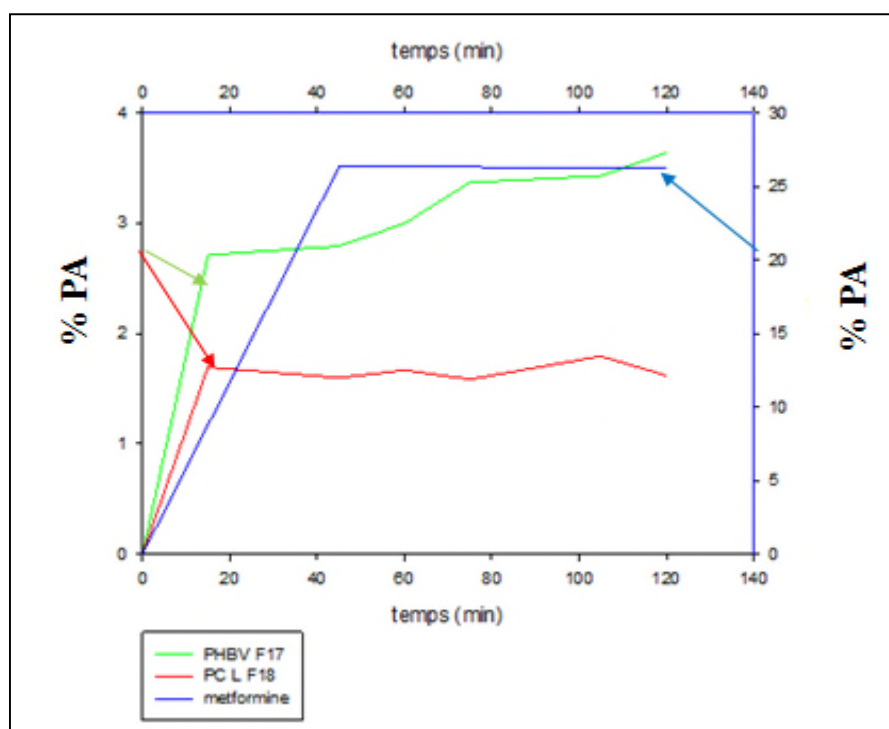


Figure III.15 : Profils de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL et de PHBV du milieu gastrique (1,2)

Les études de libération in vitro effectuées dans le milieu gastrique montre que la metformine contenue dans les différentes formulations est libérée progressivement dans le temps.

Les vitesses de libération de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL et PHBV dans le milieu gastrique sont calculées pour la partie linéaire de la courbe tracée sur la figure III.15. L'histogramme III.16 représente les différentes valeurs des vitesses retrouvées.

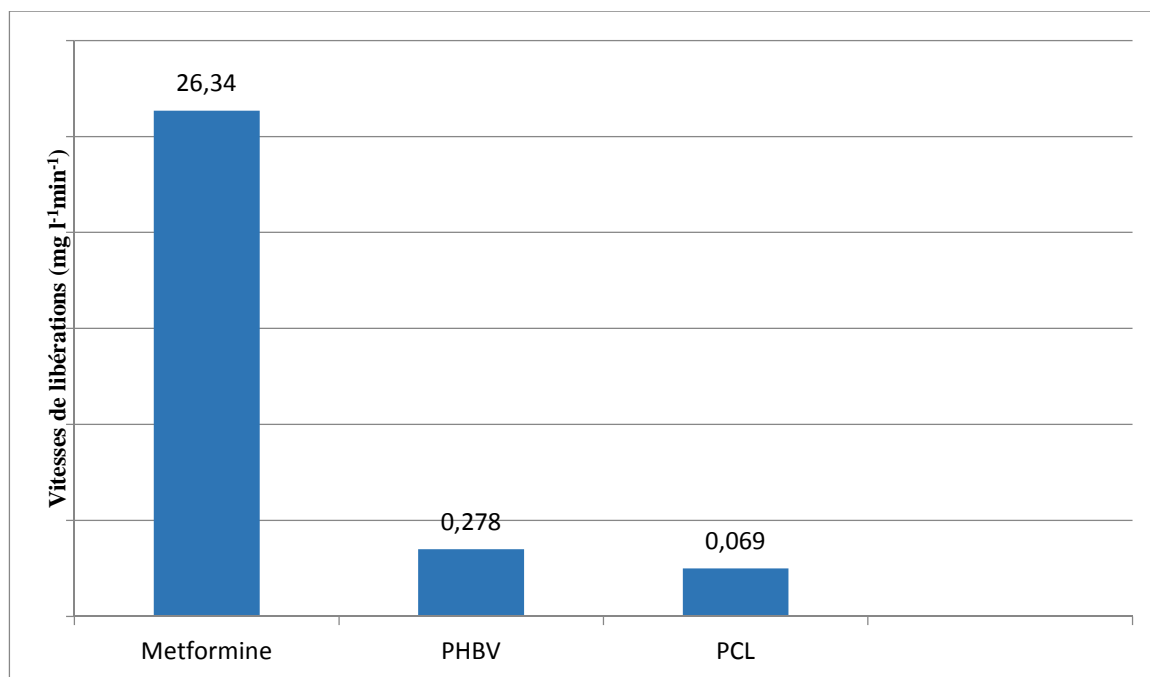


Figure III.16 : Vitesses de libération de la metformine contenue dans les microcapsules optimisées.

Les études de profils de libération obtenus (figure III.16), montre que la vitesse de libérations du metformine pure au milieu gastrique (pH=1,2) augmente car notre profil est une droite jusqu'à atteindre 45 min. Après 70 min, on remarque que la vitesse de libération de principe actif est presque stable. Par contre la vitesse de libération de chlorhydrate de metformine encapsulé par PHBV et PCL a augmentée de 0 à 15 min et 0 à 30 min respectivement, après cette période la vitesse de libération de chlorhydrate de metformine encapsulé est stable.

D'après les résultats de la figure III.16 on remarque que la vitesse de libération de la metformine pure est plus élevée par rapport à celle du metformine contenue dans les microcapsules de PHBV et PCL.

Les études de libération in vitro effectuées dans le milieu gastrique (pH = 1,2) montre qu'une concentration maximale 26,34mg/l de chlorhydrate de metformine pure est libérée après 45 min. Des concentrations maximales 3,64mg/l, 1,62 mg/l sont libérée au bout de 90

et 120 minutes à partir des microcapsules de PHBV et de PCL respectivement. La libération de la metformine pure est presque totale au bout de 2 heures.

D'après ces résultats obtenus nous pouvons constater que la libération à partir des microparticules de PHBV est plus rapide à celle libérée à partir de la PCL.

III.6.4 Profils de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PHBV et de PCL dans le milieu intestinal

Les profils de libération de la metformine dans le milieu intestinal obtenus par les microparticules de PHBV et de PCL sont illustrés dans la figure III.17.

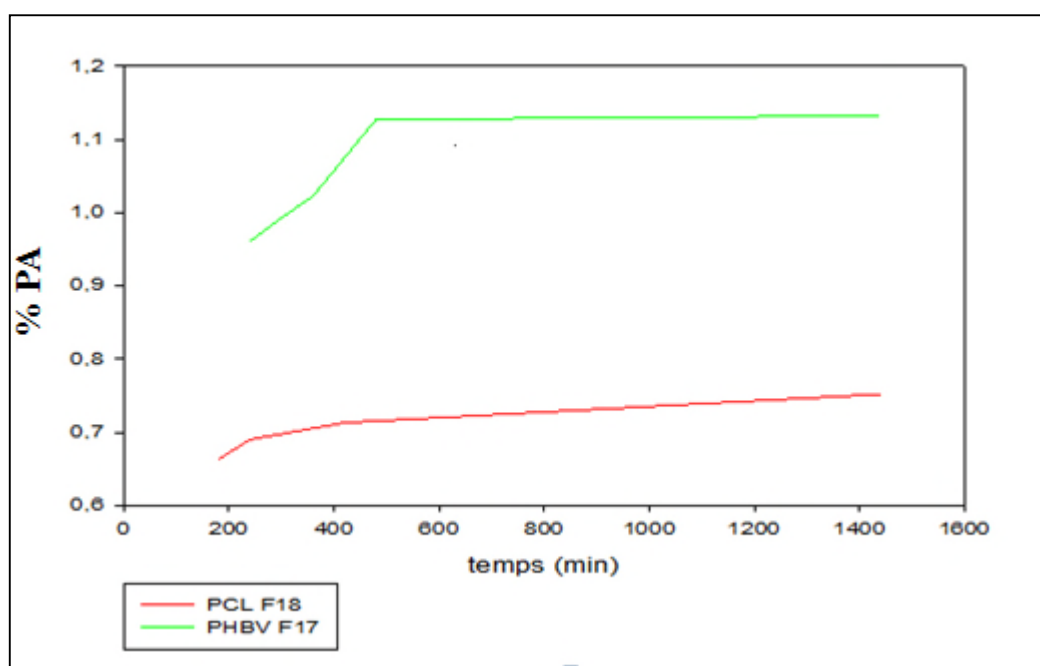


Figure III.17 : Profils de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL et de PHBV du milieu intestinal (6,8)

D'après les profils de libération in vitro obtenus (figure III.17) le pourcentage maximale de libération de la metformine contenue des microcapsules de PHBV et de PCL est de 1,13, 0,75 % respectivement, au bout de 24 heures dans le milieu intestinal. Les microcapsules de PHBV donnent une quantité de libération très importante par rapport à la quantité libérée par les microcapsules de PCL du milieu intestinal. D'après ces résultats obtenus, nous pouvons constater que les microparticules de PHBV libèrent presque la totalité de la metformine encapsulée au bout de 2 heures.

En conclusion, la quantité de la metformine libérée à partir des microcapsules de PHBV est supérieure à celle libérée à partir des microparticules de PCL dans le milieu intestinale.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail est d'élaborer des microcapsules de PCL et de PHBV contenant la metformine par la méthode d'émulsion double puis évaluer l'effet de libération prolongé par un test de dissolution.

Les microcapsules obtenues sont caractérisées par spectrophotomètre IRTF et microscopie IR TF, les résultats donnent les conclusions suivantes :

L'analyse par IRTF des différentes formulations montre que l'incorporation de la metformine dans le PCL et PHBV provoque un léger décalage des bandes caractéristiques vers des nombres d'ondes plus élevés et aussi un léger changement de leurs formes. En se basant sur la structure des trois matériaux et l'ensemble des résultats obtenus, on peut dire que cela est dû à la formation des liaisons entre les oxygènes des groupements carbonyles du PCL et PHBV et les hydrogènes des amides et/ou amines de chlorhydrate de metformine.

L'analyse structurale menée par microscopie IRTF montre la formation des particules de taille variable et la formation d'agrégats.

La cinétique de libération in vitro, dans deux milieux physiologique simulés gastrique (pH = 1.2) et intestinal (pH= 6.8), de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL et de PHBV a montré que le taux de libération de la metformine est plus élevé dans le milieu gastrique (presque complète) comparé au milieu intestinal pour les deux polymères. Une libération lente a été trouvée pour les microparticules de la PCL comparé à celle du PHBV.

En perspectives, il serait bien de poursuivre ce travail en :

- Etudiant l'influence de rapport PCL/metformine et PHBV/metformine sur les caractéristiques des microparticules.
- Etude de la cinétique de libération in vivo de la metformine contenant dans les microparticules PHBV PCL.

RÉFÉRENCES

REFERENCE

- [1] D.N. Bikiaris, G. Z. Papageorgiou, D. S. Achilias, « Synthesis and comparative biodegradability studies of threepoly(alkylene succinate) », Polymer Degradation and Stability 91 31e43, University of Thessaloniki, 2006.
- [2] S. Mahdavia, S. Jafarib, E. Assadpoora,c, D. Dehnadaa, Microencapsulation optimization of natural anthocyanins with maltodextrin, gum Arabic and gelatin, 2016
- [3] D. RINALDI.« La Metformine, une vieille molécule pleine d'espoir », These de doctorat, Université de Lorraine, 2012, .
- [4] D.STEPENSKY, M. Friedman, I. tamar raz, and A.Hoffman, pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect, university of jerusalem, Vol. 30, No. DMD 30:861–868, Printed in U.S.A, 2002.
- [5] K. MEHIDA, Haouaria M, F. DEBAB, Y.RAMLI , A.MESLI, « controlled release of salicylic acid from tablets using synthesized polymer and copolymers based on n-vinyl-2-pyrrolidone as matrices ingastro-intestinal media», 2017, J.MAR.CHIM.HETEROCYCL. Volume 16, N° 1, Université Mohamed V, Maroc.
- [6] H. Merine, A. Mesli, N. Chafi, «Etude de la libération en milieux homogène et hétérogène de la 3-phénylpropylamine greffée dans un copolymère à base de N-vinyl-2-pyrrolidone: Etude comparative de l'effet retard (Study release in homogeneous and heterogeneous media of 3-phenylpropylamine grafted in copolymer support based on N-vinyl-2-pyrrolidone: Comparative study of the delay effect) » , Université « Djillali Liabes » Algérie, J. Mater. Environ. Sci. 5(5) (2014) 1390-1397. ISSN : 2028-2508, CODEN: JMESC�.
- [7] Institut des Plastiques et de l'Environnement du Canada, Nouvelles et idées, www.cpia.ca/epic, 2001.
- [8] B.BELLONCLE, «Synthèse, dégradation et bio-propriétés du polyglyoxylate d'éthyle», Thèse de Doctorat de l'INSA de Rouen, 2011.
- [9] L. Avérous, and E. Pollet. « Environmental Silicate Nano-Biocomposites », 2012, Green Energy and Technology, Université de Strasbourg, DOI: 10.1007/978-1-4471-4108-2_2, Springer- Verlag London 2012.

REFERENCE

- [10] B.Azimi, «Poly (ϵ -caprolactone) Fiber: An Overview», Journal of Engineered Fibers and Fabrics Volume 9, Issue 3 – University of Technology, Tehran, IRAN 2014.
- [11] S.Brocchini, «Handbook of biodegradable polymeres» by Abraham J. Domb, Joseph Kost, and David M. Wiseman. (1998).
- [12] Woodruff, Maria A. and Hutmacher, «Dietmar W.The return of a forgotten polymer: Polycaprolactone in the 21st century. Progress in Polymer Science», 2010.
- [13] S.Fakirov, Biodégradable Polyesters: Synthèses, Propriétés, Applications Chi Zhang, Biodegradable Polyesters, First Edition. Edited by Stoyko Fakirov, 2015.
- [14] L.AZOUZ, «Elaboration de microsphere à base de polyester pour une application thérapeutique : microencapsulation de l'ibuprofène par la polycaprolactone et un copolymère polycaprolactone-g-polyéthylèneglycol», Mémoire de doctorat. Université A-Mira de Bejaia, 2016.
- [15] H.EIDI, « Cytotoxicité de nanoparticules polymériques, vecteurs de médicaments», 2011.
- [16] A.Kumar Behera, Dr. B.B.Barik, S.Joshi. «Poly- ϵ -caprolactone based microspheres and nanospheres »: a review FS J Pharm Res | 2012 | Vol 1 | No 2.
- [17] G.Houria, «Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone », Mémoire de magister, Université M,HAMED BOUGARA BOUMERDES, 2011.
- [18] C.Amirouche, « Elaboration de nanobiocomposites PHBV/Cloisite 30B et études des effets de l'hydrolyse sur leur structure», Mémoire de Master, Université A-Mira de Bejaia, 2013
- [19] L.Gélinas, « plastiques biosourcés : étude de leur performance environnementale comparativement aux plastiques pétrochimiques», universitaire de formation en environnement en vue de l'obtention du grade de maître en environnement (M. Env.) université de sherbrooke, 2013.
- [20] E. EfeogluUP, N. Pazarl,oglu, PElectrospinnig of Chitosan-PHBV, Ezmir, 2010.
- [21] N.HIJAZ, «Développement de composites nanostructurés à base de biopolyesters et de nanoparticules de chitosane générées par des procédés assistés par CO₂ supercritique», Doctorat de l'université de Toulouse, 2014.

REFERENCE

- [22] B. Malaysia. «In Vitro Degradation of PHBV Scaffolds and nHA/PHBV Composite Scaffolds Containing Hydroxyapatite Nanoparticles for Bone Tissue Engineering», Journal of Nanomaterials Volume 2012 (2012), Article ID 190950 2012.
- [23] V. Paulo, Farago, P.Renata, Raffin, R.Adriana, Pohlmann, S.Sílvia, Guterres and Sônia F. Zawadzki , «Physicochemical Characterization of a Hydrophilic Model Drug Loaded PHBV Microparticles Obtained by the Double Emulsion/Solvent Evaporation Technique». J. Braz. Chem. Soc., Vol. 19, No. 7, 1298-1305, 2008.
- [24] A.Hamiham, « Elaboration d'un mélange PCL/PEG pour l'enrobage de la metformine », Mémoire de Magister, Université A.Mira- Bejaia, Algérie ,2012 .
- [25] J. Bile, « Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés. Chimie théorique et/ou physique. Université Claude Bernard - Lyon » Français, <NNT : 2015LYO10182>, 2015.
- [26] C. Belouadeh, « Contribution à l'élaboration des matériaux à changement de phase par microencapsulation (Application au textile) », Mémoire de MASTER, université Kasdi Merbah Ouargla 2012.
- [27] F. Casanova, L. Santos, « Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application—a review »,Journal of Microencapsulation, DOI: 10.3109/02652048.1115900. 2015.
- [28] P. Legrand, J.P. Benoit, S. Briançon, E. Fattal, H. Fessi, «Sphéroïdes et formes vectorisées », Maloine. Pharmacie Galénique: Formulation et Technologie pharmaceutique, Maloine, pp.221-250. <hal-00385473> ,2007.
- [29] D. Nguyen, « Etude de la nucléation contrôlée de latex polymère à la surface de nanoparticules d'oxyde pour l'élaboration de colloïdes hybrides structures. Matériaux », Thèse de doctorat, Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, Français. <tel-00384507> 2008.
- [30] N. Agnihotri, R. Mishra, C. Goda, M. Arora, « Microencapsulation - A Novel Approach in Drug Delivery: A Review », Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; 2(1): 1-20, University of Emerging Sciences & Technology, India 2012.

REFERENCE

- [31] S. Ramu, D. Srinivasa Rao ,N. Surekha, G. Ramakrishna , « Formulation and Evaluation of Microencapsulated Suspension of Ofloxacin », International Journal of Pharma Research and Health Sciences, 2 (4), 2014, 307-315, India 2014.
- [32] T. Félicie, « Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale » Thèse de Doctorat de l'université de Toulouse, 2009.
- [33] N. Venkata, N. Jyothi, P. M. Prasanna, S.N. Sakarkar, K. S.Prabha,P. S. Ramaiah1 and G. Y Srawan1, « Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency », Journal of Microencapsulation , 27(3): 187–197 2010.
- [34] A. Hassan, M. Shakeel Laghari and Y. Rachid, « Microencapsulation Phase Change Material: A Review of Encapsulation, Safety and Thermal Characteristics », College of Engineering, United Arab Emirates University, Al-Ain P.O. Box 15551, UAE Sustainability, 8(10), 1046; doi:10.3390/su8101046, 2016.
- [35] A. Poushadri, A.KUNA , « microencapsulation technology:a review », J.Res. ANGRAU 38(1)86-102, 2010.
- [36] A.Shokuhi- Rad ,M. Ardjmand, « various microencapsulation techniques to gain self-healing polymers », Sci.Int.(Lahore),21(2),109-121,2009 ISSN 1013-5316; CODEN: SINTE 8 ,2009.
- [37] M. Kılıçarslan, T. Baykara « The effect of the drug/polymer ratio on the properties of the verapamil HCl loaded microspheres », University of Ankara, International Journal of Pharmaceutics 252 99–109, 2003.
- [38] R. Mohammed Abd, A.H. Nour, and A. Z.Sulaiman, « Kinetic Stability and Rheology of Water-in-Crude Oil Emulsion Stabilized by Cocamide at Different Water Volume Fractions », International Journal of Chemical Engineering and Applications, Vol. 5, No. 2, 2014.
- [39] E. A. Kamba, A.U. Itodo, E. Ogah, «Utilization of Different Emulsifying Agents in the Preparation and Stabilization of Emulsions », University Wukari Nigeria, International Journal of Materials and Chemistry, 3(4): 69-74 DOI: 10.5923/j.ijmc.20130304.01, 2013.
- [40] D.N. Josephides, « Optimising Monodisperse Emulsion Creation, Department of Physics King's », College London, This electronic thesis or dissertation has been downloaded from the King's Research Portal at <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/> 2015.

REFERENCE

- [41] N. Prichapan and U. Klinkesorn, « Factor affecting the properties of water-in-oil-in-water emulsions for encapsulation of minerals and vitamins », Songklanakarin J. Sci. Technol. 36 (6), 651-661, Nov. - Dec, 2014.
- [42] V. Singh, M. K. Kataria, A. Bilandi, V. Sachdeva, « Recent advances in pharmaceutical emulsion technology », Journal of Pharmacy Research, 5(8), 4250-4258, ISSN: 0974-6943 India, 2012.
- [43] M. A. Khalié, « Microencapsulation de probiotiques pour la fabrication d'un fromage Cheddar fonctionnel », Mémoire, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique, Institut Annand-Frappier 2013.
- [44] B. Ali Khan, N. Akhtar, H. M. Shoaib Khan, K. Waseem, T. Mahmood, A. Rasul, M. Iqbal and H. Khan, « Basics of pharmaceutical emulsions: A review », African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 5(25), pp. 2715-2725, 2011.
- [45] S. Sivapriya, P. A. Daisy, G. Bobby Johns, R. Praveen Raj, N. Thomas and B. Carla, « multiple emulsions a comprehensive review », WORLD JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL RESEARCH, wjpmr, 2(5), 83-88, ISSN 2455-3301, 2016.
- [46] A. Agrawal, S. Kulkarni, S. B. Sharma, « Recent advancements and applications of multiple emulsions », International Journal of Advances in Pharmaceutics, ISSN: 2320-4923; DOI: 10.7439/ijap, Volume 4 Issue 6, India 2015.
- [47] S. Fouilloux, « Nanoparticules et microfluidique pour un système modèle d'émulsions de Pickering. Etude des mécanismes de stabilisation et déstabilisation. Physique [physics] », THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE, 2011.
- [48] J. Wens, P. Sunaert, F. Nobels, « DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 », Validé par le CEBAM sous le numéro 2005/02, SSMG 2007.
- [49] American diabetes association, « diagnosis and classification of diabetes mellitus », S62 DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 1, care.diabetesjournals.org 2011.
- [50] E. Menon et C. Rebeiro, « Les comas diabétiques ». Urgence. 1141-1156, 2012.
- [51] M. Duclos, M. Ange Grondin, M. Françoise André, « Le Diabète, COPIL PRSP MCV – CHU service endocrinologie, maladie métaboliques », 2009.
- [52] M. Khaled, Elsabawy, « part-ii-high-resolution afm - studies on grains size effects of metformin drug on solubility », International Journal of Biopharmaceutics; 5(2): 90-94. Tanta University-31725-Tanta –Egypt. 2014.

REFERENCE

- [53] M.H. Mette, Christensen, C.B.Andersen. «The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c Pharmacogenetics and Genomics», Pharmacogenetics and Genomics, Vol 21 No 12, 2011.
- [54] B.Akinci1, S.Yener, «of coagulation in metformin intoxication1Division of Endocrinology and Metabolism», Division of Endocrinology and Metabolism, Dokuz Eylul University Medical School, Izmir, Turkey, 2008
- [55] PrandiMet «repaglinide and metformin HCl» Tablets Initial U.S. Approval, 2008.
- [56] J. KASIA, LIPSKA, MD, clifford j. bailey, , PHD, FRCP,silvio E. «use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency» SILVIO E. INZUCCHI, MDDIABETES CARE, VOLUME 34, JUNE 2011.
- [57] S. B. Marchasson, « La metformine est-elle devenue le traitement de première intention chez la personne âgée»
- [58] S. Bouriche, «Encapsulation de la métformine dans des polymères biodégradables», Mémoire de magister, Université A-Mira de Bejaia 2013.
- [59] M. Zhou, Li Xia, and J. Wang, «Metformin Transport by a Newly Cloned Proton-Stimulated Organic Cation Transporter» (Plasma Membrane).
- [60] J. Cao1, H. Liu1, 2, W. Pan2, «The preparation of the sustained release metformin hydrochloride microcapsules by the Wurster fluidized» bed Pak. J. Pharm.Sci, pp.779-784, July 2014
- [61] M. A. Liebert, Inc.Metformin as a Geroprotector, Volume 14, Number 5, 2011, Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/rej.1153, 2011.
- [62] D. Ibraheem, M. Iqbal, Agusti, H. Fessi, Elaissari, «Effects of process parameters on the colloidal properties of polycaprolactone microparticles prepared by double emulsion lik process», colloids and surfaces A: Physicochimical and engineering aspects, 454 79-91, (2014).
- [63] S. Gunasekaran, R K Natarajan, V Renganayaki & S Natarajan, «Vibrational spectrat and thermodynamic analysis of metformin». Indian journal of pure & Applied physics, Vol. 44, Jury 2006, PP. 495-500,

REFFERNCE

- [64] M. AKILA, «Étude de la formation d'un principe actif (la metformine) dans des polymères biodégradables», Thèse de magistère Université, Mira de Bejaia, 2012.
- [65] S. SRINIVASAN and V. RENGANAYAKI, « Computational Studies of Vibration Spectra and Thermodynamic Properties of Metformin Using HF, DFT Methods, D.G. Vaishnav College », Department of Physics, Govt. Arts and Science College, Ponneri .PG Department of Physics, D.G. Vaishnav College, Chennai - 600 106 (India), 2011.
- [66] F.M. Barboza, W.M. Machado, L. R. Olchanheski Junior, J. Padilha de Paula, S. F. Zawadzki, D. Fernandes and P. V. Farago, « PCL/PHBV Microparticles as Innovative Carriers for Oral Controlled Release of Manidipine Dihydrochloride », Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal Volume 2014, Article ID 268107.
- [67] P. Somasundarem, «En cyclo pedia of surface and coloide science», volume 5 edition ponisseril, consultation ou ergne 2006.

Résumé : L'objectif de ce travail est d'élaborer des microcapsules de PCL poly (ϵ -caprolactone) et de PHBV poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) contenant la metformine par la méthode d'émulsion double puis évaluer l'effet de libération prolongé par un test de dissolution. Résultats montre que le taux d'encapsulation de metformine dépend plusieurs paramètres tel que la nature et la concentration des tensioactif utilisés. L'analyse par IRTF des différentes formulations montre que l'incorporation de la metformine dans le PCL et PHBV provoque un léger décalage des bandes caractéristiques vers des nombres d'ondes plus élevés et aussi un léger changement de leurs formes. L'analyse par ME confirme la présence des microcapsules de forme sphérique et de taille variable. Les études de libération in vitro réalisé dans deux milieux physiologiques simulés, gastrique (pH=1,2) et intestinale (pH=6,8) montre une libération prolongé de chlorhydrate de metformine encapsulé à partir des microparticules de PHBV et de PCL.

Mots clés: PCL, PHBV, microencapsulation, chlorhydrate de metformine, double émulsion, cinétique de libération.

Abstract : The objective of this work is to develop microcapsules of poly (ϵ -caprolactone) PCL and poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) PHBV containing metformin by the double emulsion method and evaluate the effect Prolonged release by a dissolution test. Results show that the encapsulation rate of metformin depends on several parameters such as the nature and the concentration of the surfactants used. IRTF analysis of the various formulations shows that the incorporation of metformin into the PCL and PHBV causes a slight shift of the characteristic bands towards higher wave numbers and also a slight change in their forms. The analysis by ME confirms the presence of microcapsules of spherical shape and of variable size. In vitro release studies in two simulated physiological media, gastric (pH = 1.2) and intestinal (pH = 6.8) showed sustained release of encapsulated metformin hydrochloride from the microparticles of PHBV and PCL.

Keywords : PCL, PHBV, microencapsulation, metformin hydrochloride, Double emulsion, release kinetics.