

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abderrahmane Mira-Bejaia

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



MEMOIRE DE FIN DE CYCLE

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Génie des Procédés

Option

Génie Pharmaceutique

Présenté par

MEDDAH Ouassila & RAMDANI Souhila

Thème

*Etude d'un procédé de micro-encapsulation d'un principe actif
par évaporation du solvant*

Promotrice : D^r HAMOUR Noura

Co-Promoteur : Pr BOUKERROU Amar

2019-2020

Remerciements

Nous tenons en premier lieu à remercier dieu pour le courage et la patience qu'il nous a donné afin de mener ce projet à terme, et il nous est agréable d'exprimer nos remerciements à tous ce qui ont contribué de près ou de loin a l'élaboration de ce mémoire.

*Nous remercions chaleureusement notre promotrice **Mme HAMOUR N.** pour tout l'aide qu'elle nous a apporté, pour ses fructueux conseils, pour sa disponibilité, pour sa patience et pour ses encouragements continuels à finir ce travail.*

Nos profondes gratitude en nos plus vifs remerciements à tous les membres de jury pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A MA CHERE MERE

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon

Bien être.

je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et

Longue vie.

A MES CHERES FRERES

Lkhier, Amer, mouloud

Vous m'avez soutenu durant tout ma vie

Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

A MES CHERES SŒURS

Salima, Saida, Sarah, Nadjet

Qui m'ont accompagnée durant tout mon parcours qui m'ont jamais laissé tomber.

A MES COUSINES

Qui ont jamais cessé de m'encourager.

*A toute ma famille, qui porte le nom **RAMDANI***

Tous mes amis que j'aime tant pour leurs amitiés et confiance.

Ma chère binôme et amie Ouassila

Souhila

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement A :

Mes chères parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti

Pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne

Toujours.

Puisse Dieu, le très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Ma chère et meilleure sœur

Kahina qui m'a accompagnée durant tout mon parcours qui m'a jamais laissé tomber

*Mes chères tantes plus précisément **Kahina** et **Nadhira** qui ont jamais cessé de m'encourager*

*Toute ma famille, qui porte le nom **MEDDAH***

*Toutes mes amies spécialement **Katia**, **kanza**, **Nassima** et **nadjette** que j'aime tant pour leurs amitié et confiance.*

*Ma chère binôme et amie **Souhila***

Tout qui sont chère.....

Ouassila

Table des matières

Introduction générale

Chapitre I : Généralité sur la micro-encapsulation

I.1. Micro-encapsulation	
I.1.1 Historique.....	3
I.1.2. Définition	3
I.1.3. Intérêt de la micro-encapsulation.....	3
I.1.4. Type des microparticules.....	4
I.1.4.1. Microcapsules.....	4
I.1.4.2. Microsphères.....	4
I.2. Les procédés d'encapsulation.....	5
I.3. Technique par évaporation de solvant.....	6
I.3.1. Emulsion.....	7
I.3.2. Définition.....	7
I.3.3. Différents types d'émulsion.....	8
I.4. Paramètres influençant l'encapsulation et la cinétique de libération.....	9
I.4.1. Taux d'encapsulation.....	9
I.4.2. Taille des microcapsules.....	13
I.4.3. Cinétique de libération du principe actif encapsulé.....	16
I.5. Les différents tensioactifs utilisés en micro-encapsulation.....	17
I.5.1. Polyvinyl alcool (PVA).....	17
I.5.2. Sodium dodécyl sulfate (SDS).....	18
I.5.3. Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).....	19
I.6. Principe actif.....	19
I.6.1. Historique.....	19
I.6.2. Molécule.....	19
I.7. Les polymères utilisés en micro-encapsulation.....	22
I.7. Application des polymères biodégradables.....	22

Table des matières

I.7.2.1. En médecine et pharmacie.....	23
I.7.2.2. En agriculture.....	23
I.7.2.3. En emballage.....	23
Chapitre II : Système à libération modifiée	
II.1. Introduction.....	25
II.2. Définition.....	25
II.3. Classification des formes à libération modifiée.....	25
II.3.1. Libération prolongée.....	25
II.3.1.1. Définition.....	25
II.3.1.2. Conception des systèmes à libération modifiée.....	26
II.3.1.3. Intérêt et limites des formes à libération prolongée.....	26
II.3.1.4. Système à libération prolongée.....	28
II.3.1.5. Polymères responsable à la libération prolongée.....	32
II.3.2. Libération accélérée.....	34
II.3.3. La libération retardée.....	34
II.3.4. La libération séquentielle.....	34
II.3.5. Forme à libération soutenue.....	35
II.4. Technique utilisés pour la caractérisation des microparticules.....	36
II.4.1. Spectrophotomètre IR-TF.....	36
II.4.1.1. La spectrométrie IR.....	36
II.4.1.2. Principe de l'IR-TF.....	36
II.4.1.3. Préparation de l'échantillon dans l'IR-TF.....	37

Table des matières

II.4.2. Spectroscopie UV-visible.....	37
II.4.2.1. Principe de la spectroscopie UV-visible.....	38
II.4.3. Analyse thermogravimétrique (ATG).....	39
II.4.4. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	39

Chapitre III :Etudes bibliographique

Introduction.....	40
III.1. Produits utilisés.....	40
III.1.1. Principe actif.....	40
III.1.2. Polymères utilisés comme matrices dans la technique d'Emulsion-Evaporation de solvant.....	41
III.1.3. Les surfactants.....	41
III.1.4. Solvant organiques.....	42
III.2. Mode opératoire de fabrication des microparticules.....	42
III.3. Réacteur du procédé.....	43
III.4. Caractérisation des microparticules.....	46
III.4.1. Synthèse par le procédé d'évaporation de solvant	46
III.4.2. Interprétations des résultats.....	59
Conclusion Générale.....	69

Liste des figures

Chapitre I : Généralités sur la micro-encapsulation

Figure I.1 : Schéma représentant la morphologie des microparticules

Figure I.2 : Image MEB de microsphères et de microcapsules

Figure I.3 : Les différents procédés d'encapsulation

Figure I.4 : Encapsulation par évaporation de solvant

Figure I.5 : Représentation d'une émulsion simple directe

Figure I.6 : Description d'une émulsion double directe

Figure I.7 : Représentation des différents types d'émulsion

Figure I.8 : Aspect physique de PVA

Figure I.9 : Structure chimique de SDS

Figure I.10 : Aspect physique de HPMC

Figure I.11. Les polymères utilisés en micro-encapsulation

Figure I.12 : Représentation schématique des différents domaines d'application de la micro encapsulation

Chapitre II : Systèmes à libération modifiée

Figure II.1 : Présentation des profils de libération prolongée et immédiate

Figure II.2 : Principe des systèmes matriciel

Figure II.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile

Figure II.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

Figure II.5 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)

Figure II.6 : Schéma d'un dispositif à réservoir

Figure II.7 : Pompe osmotique sans membrane de séparation

Figure II.8 : Les différents profils de libération des formes solides à l'administration orale

Liste des figures

Figure II.9 : Schéma de principe de spectrophotomètre IR-TF

Figure II.10 : Appareille de la thermogravimétrie

Chapitre III : Etude bibliographique

Figure III.1 : Structure de l'amoxicilline

Figure III.2 : Structure de Tween 80

Figure III.3 : Illustration schématique de la technique par évaporation de solvant

Figure III.4 : Dispositif expérimentale de l'encapsulation par émulsion évaporation du solvant

Figure III.5 : Photos par MEB des microsphères d'AMO préparées avec **a : PBS, b : PMMA, c : EC, d : PLA**

Figure III.6 : Image de microscope optique des formulation fabriquées par **a : PMMA, b : PLA, c : PBS et d : EC**

Figure III.7 : Spectre IR de AMO, EC, microsphères d'EC chargées par AMO

Figure III.8 : Spectre IR de : **a : PBS, b : AMO, c : microsphères de PBS chargées par la AMO**

Figure III.9 : Spectre IR de : **a : PMMA, b : AMO, c : microsphères de PMMA chargées par l'AMO**

Figure III.10 : Spectre IR de : **a : PLA, b : AMO, c : microsphères de PLA chargées par l'AMO**

Figure III.11 : Micrographe MEB des microsphères **a :APP1(PVA), b :APT1(T80)**

Figure III.12 : Structure d'émulsifiant

Figure III.13 : Photo de microscope optique des formulations préparées à différent vitesses **a : APT1 (400rpm), b : ATP2 (600 rpm), c : ATP3 (800rpm)**

Figure III.14 : L'évolution de d_{32} en fonction de la vitesse N

Figure III.15 : L'évolution de $\ln d_{32}$ en fonction de $\ln N$

Liste des tableaux

Chapitre II : Les systèmes à libération modifiée

Tableau II.1 : Mécanismes d'érosion de quelques polymères biodégradable

Chapitre III : Etudes bibliographique

Tableau III-1 : Caractéristique de dispositif expérimental

Tableau III.2 : Les premiers essais de micro-encapsulation

Tableau III-3: Condition opératoires des différentes formulations de l'AMO effectués par évaporation de solvant

Tableau III. 4 : Le rendement de chacune de micro-encapsulation

Tableau III-5 : Les valeurs de d_{32} à différentes vitesse d'agitation

Liste des abréviations

PA	Principe actif
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle.
EC	Ethylcellulose
PLA	Acide polylactique
PBS	Polysuccinate dde butyle
AM O	Amoxicilline
PVA	Poly(alcool vinylique)
T80	Tween80
DCM	Dichlorométhane
D ₁₀	Diamètre moyen en nombre
D ₃₂	Diamètre de Sauter
D ₄₃	Diamètre moyen en masse
MEB	Microscopie électronique à balayage
IR	Infrarouge
ATG	Analyse thermogravimétrique
H	Huile
E	Eau
T%	Taux d'encapsulation
EE%	Efficacité d'encapsulation
Teb	Température d'ébullition
C	Concentration
AEP	Amoxicilline – Ethylcellulose- polyvinyl alcool

Liste des abréviations

Introduction générale

Introduction générale

Le souci principale de la pharmacie, il y'a quelque décennies, était de trouver des molécules actives et d'en réduire les effets indésirables. La chimie organique de synthèse a permis de maîtriser ce domaine et d'élargir l'arsenal thérapeutique. Il reste à mettre au point des formes galéniques qui permettent une bonne observance au traitement en diminuant le nombre de prise. Ceci assure un certain confort au patient et une meilleure biodisponibilité des médicaments. En effet, il est difficile pour le patient de suivre sans erreur ou sans oublier, une prescription comportant 3 ou 4 prise quotidiennes [1].

La micro-encapsulation a donné la naissance à de nombreux produits commerciaux (crèmes cosmétiques, bas nylon à effet stimulant...). La micro encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active [2] (Richard et benoit, 2000). La terminologie (microcapsules) sous entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000 μm . Le terme nano-capsules est réservé aux capsules dont la taille est inférieure au micro-encapsulation (10 nm à 1000 nm), est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité [3].

La micro-encapsulation par évaporation de solvant est une méthode largement utilisée depuis de nombreuses années [4]. Elle a été développée pour toutes sortes d'applications. Elle permet de contrôler la vitesse de libération du principe actif.

Ce manuscrit est présenté en deux parties : partie théorique et étude bibliographique.

Dans la partie théorique nous avons développé deux chapitres ; le premier chapitre est basé sur des généralités, définitions et l'intérêt de la micro-encapsulation, le deuxième chapitre est consacré aux systèmes à libération modifiée.

C'était prévu que le troisième chapitre sera mené sur la méthodologie expérimentale ainsi que les techniques de mise en œuvre pour l'élaboration de microparticules étudiées. Mais vu que la situation misérable de la diffusion de cette pandémie (COVID-19) qui a touchée et changée le monde dans différents secteurs

Introduction générale

nous n'avons pas appliqué notre expérience de fin d'étude, c'est ce qui nous a poussé d'appuyer sur la thèse qui s'intitule "Elaboration demicroparticules chargées d'amoxicilline et de Théophylline à partir des polymères biodégradable ; Etude cinétique de leur libération" fait par **ImeneBoukhouya(2019)**.

Partie théorique

Chapitre I

Généralités sur la micro- encapsulation

I.1. Micro-encapsulation**I.1.1. Historique.**

On se réfère aux observations faites par les deux chimistes chercheurs Bungenburg de **Jong** et **Kaas**, et d'après les premiers essais d'encapsulation qui ont été effectués, on a pu confirmer que ce phénomène physique permet de réaliser des systèmes colloïdaux. L'amélioration de ce système de l'échelle du laboratoire à la création industrielle aura duré une vingtaine d'années [5].

La première application industrielle de microparticules date des années 1950 quand **Green** et **Schleicher** ont encapsulé des particules de pigments dans des polymères naturels (protéines /gélatine et gomme arabique) par coacervation complexe. Cette stratégie, utilisée pour la protection de papier « carbone », permet la duplication d'un texte ou d'une figure sous l'effet d'une faible pression en encapsulant des colorants [6].

I.1.2. Définition

La micro-encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active.

- Les matériaux enrobant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides [7]
- Les matières active sont d'origine très variées : principe actifs pharmaceutique, actifs cosmétique, additifs alimentaires, essence parfumées, microorganismes.

Les microparticules présentent une taille comprise entre environ 1µm et 1mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active.

I.1.3. Intérêt de la micro-encapsulation

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

- Assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation.
- Masquer un gout ou une odeur.

- Modifier et maîtriser le profil de libération d'une matière active pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou déclenché.

I.1.4. Type des microparticules

Selon leur microstructure, les microparticules ainsi obtenus par cette technique peuvent être classés en deux grandes catégories de morphologies, les microsphères et les microcapsules [8].

I.1.4.1. Microcapsules

La particule réservoir est constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entourée d'une écorce solide continue de matériau enrobant. Les microcapsules ne sont pas nécessairement sphériques (**Figure I.1**).

I.1.4.2. Microsphères

Un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve la matière active finement dispersée, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore gouttelettes de solutions (**Figure I.1**).

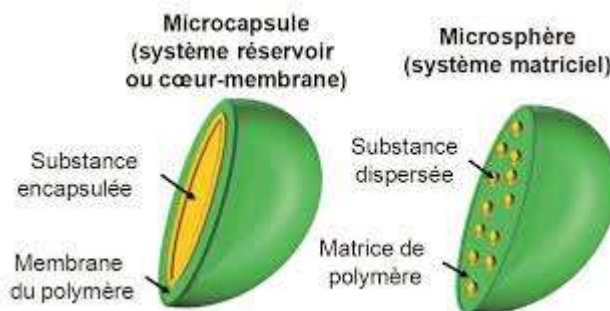


Figure I.1 : Schéma représentant la morphologie des microparticules.

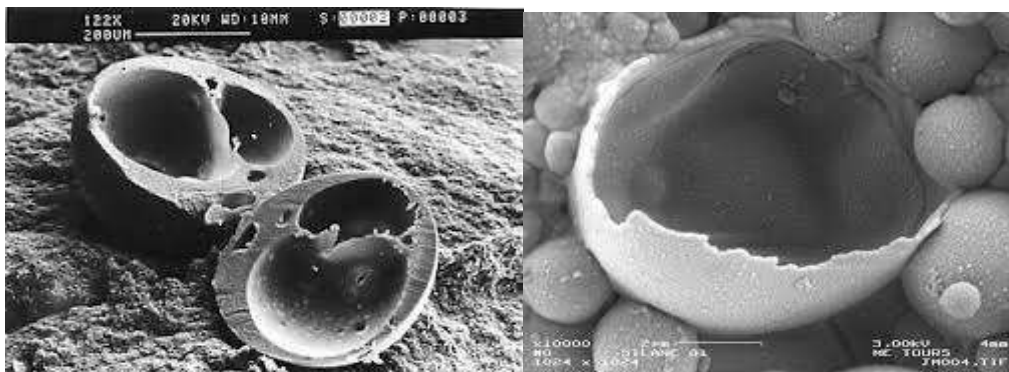


Figure I.2 : Image MEB de microsphères (a) et de microcapsules (b).

Un certain nombre de facteurs physico-chimique, permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère :

- Charge électrique de surface.
- Mouillabilité.
- Porosité.
- Tortuosité des pores.
- Degré de gonflement.

I.2. Les procédés d'encapsulation

Plusieurs procédés permettant l'encapsulation de principe actifs sont disponibles. A chaque technique correspondent un intervalle de taille ainsi qu'un taux d'encapsulation et une structure interne différente. Il y a également diverses possibilités concernant la forme physique finale des microparticules qui peuvent être sous la forme de poudre ou de dispersion dans un liquide. La classification des techniques d'encapsulation disponibles la plus répandue s'intéresse principalement au même principe du procédé (**Figure I.3**).

- **Les procédés mécaniques** : sont basés sur le séchage ou la solidification de gouttelettes contenant tous les constituants de la future particule.
- **Les procédés chimiques** : sont caractérisés par un déclenchement simultané de la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et de l'encapsulation du principe actif. Les procédés chimiques n'utilisent donc pas de matrices enrobant préformées.
- **Les procédés physico-chimiques** : sont dépendants : de la solubilité des agents enrobant sous l'effet de variations des conditions physiques (température, pH, ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible ...), de changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobant.

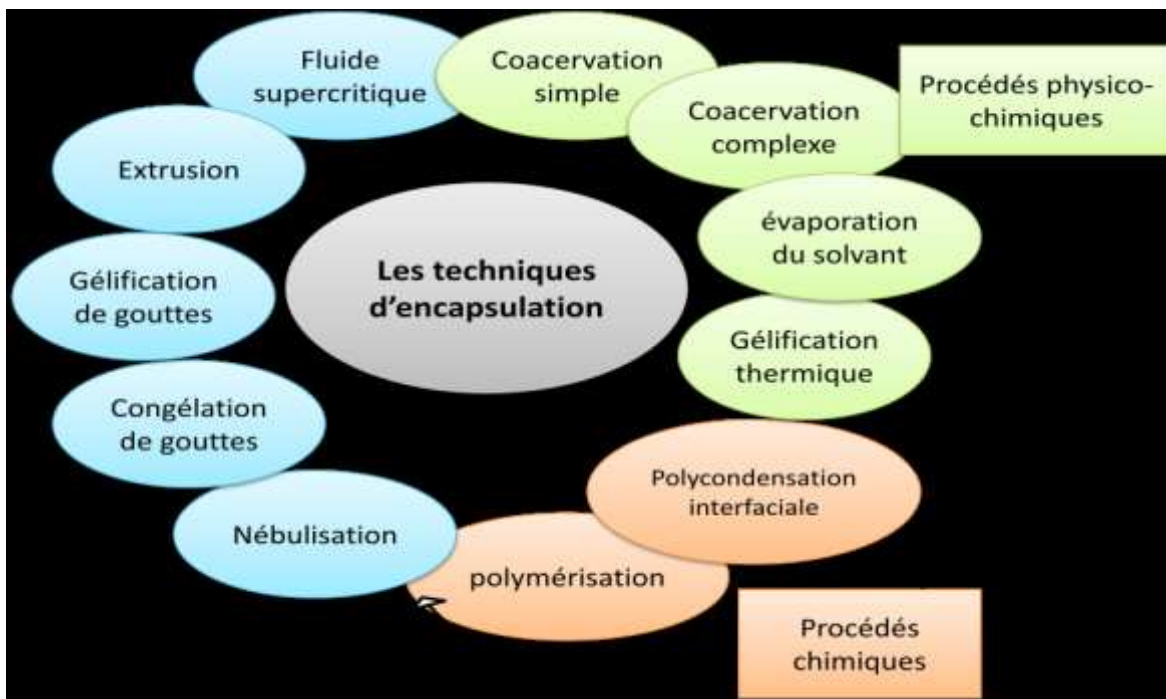


Figure I.3 : Les différents procédés d'encapsulation.

I.3. Technique par évaporation de solvant

Plusieurs méthodes ont été développées et décrites dans la littérature pour la préparation de microparticules. Parmi elles, la méthode évaporation du solvant, le procédé d'évaporation du solvant permet d'encapsuler une grande variété du principe actif solide ou liquide, hydrophile ou lipophile. Dans le cas d'un principe actif lipophile, cette technique se focalise sur l'utilisation d'un solvant non miscible à l'eau (dichlorométhane, chloroforme, ou acétate d'éthyle), à travers lequel le polymère et le principe actif sont solubilisés, puis émulsionnés dans une phase aqueuse contenant un tensioactif, poly (alcool vanylique) afin de rendre la formation des émulsions plus facile et améliorer leurs stabilités. La formation des microsphères est obtenue après évaporation du solvant, le principe actif étant incorporé dans la matrice.

Cette technique est fréquemment appliquée dans les industries pharmaceutiques afin d'obtenir la libération contrôlée des principes actifs[9] (Figure I.4).

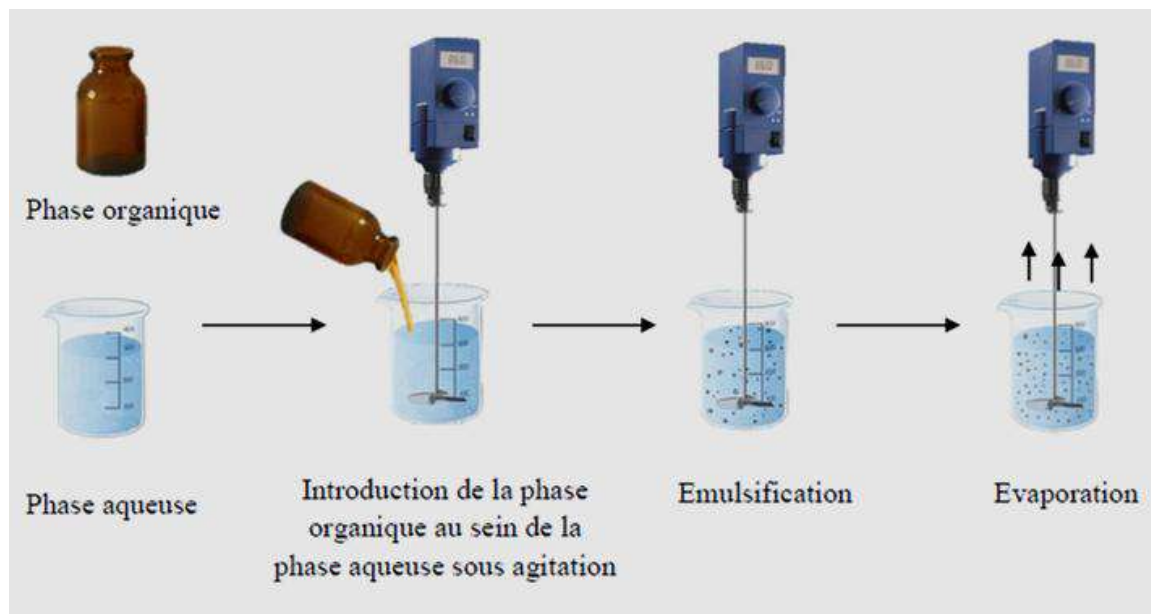


Figure I.4. Encapsulation par évaporation de solvant

I.3. Emulsion

I.3.1. Définition

Une émulsion est un mélange hétérogène de deux substances liquides non miscibles, l'une étant dispersée sous forme de petites gouttelettes dans l'autre. Ce sont toujours deux liquides qui ne se mélangent pas spontanément, comme l'eau et l'huile, mais qui vont grâce à des opérations spécifiques (agitation, mélange, ajout de quelque principe actifs) adopter un aspect macroscopiquement homogène, mais microscopiquement hétérogène. L'une des substances sera donc dispersée dans la seconde substance sous forme de gouttelettes. Le mélange reste stable grâce à un troisième ingrédient appelé émulsifiant (vitesse ou cinétique d'évolution du mélange quasi nulle).

I.3.2. Différents types d'émulsion

a. Emulsion simple (Eau/Huile, E/H ou Huile/Eau, H/E)

Cette méthode a été essentiellement utilisée pour encapsuler des principes actifs hydrophobes. Le principe de cette technique consiste à dissoudre le polymère dans un solvant organique volatil et non miscible à l'eau tel que le dichlorométhane, le principe actif est dispersé ou solubilisé dans la solution du polymère. La solution ou suspension de

principe actif, est émulsifiée dans une phase continue, pouvant être une huile minérale (H/H) ou une solution aqueuse (H/E) contenant des tensioactifs. L'étape d'émulsification est effectuée par agitation.

Le solvant organique, constituant la phase dispersée, est éliminé par évaporation ou extraction. Au cours du processus d'évaporation, le durcissement des gouttelettes de l'émulsion se produit lorsque le solvant organique s'évapore de la phase dispersée à pression atmosphérique. Les microcapsules préparées sont récupérées par centrifugation ou filtration suivies d'un séchage [10] (**Figure I.5**).

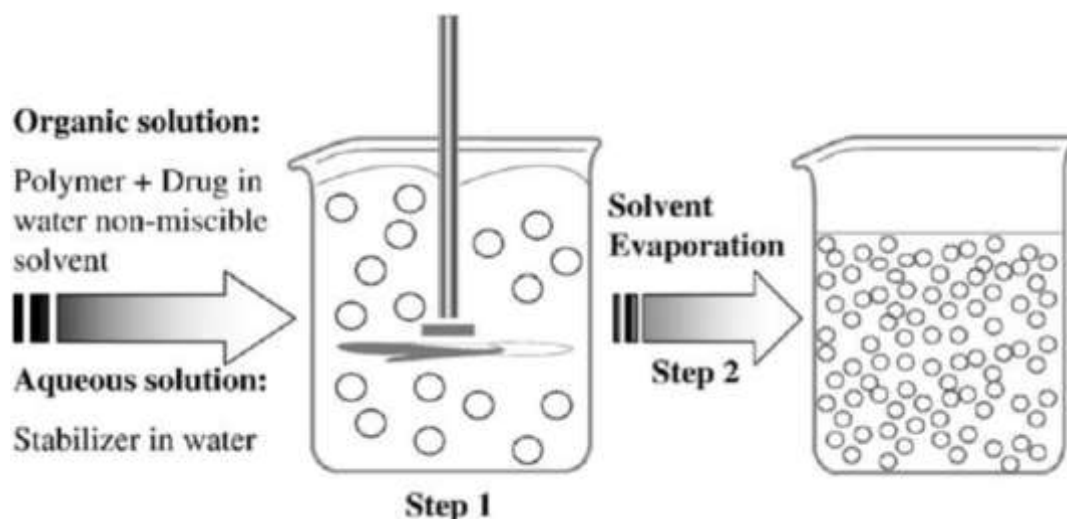
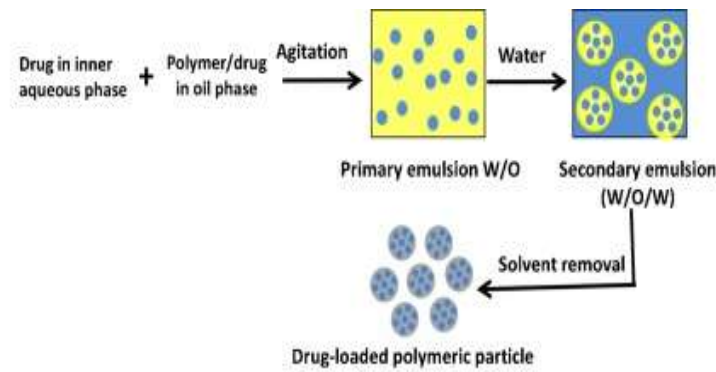


Figure I.5 : Représentation d'une émulsion simple directe.

b. Emulsion multiple ou complexe Eau dans Huile dans Eau (E/H/E)

Les émulsions multiples E/H/E sont des systèmes décrits depuis une trentaine d'années. La structure compartimentée confère à ces émulsions la capacité d'encapsuler des composés hydrosolubles dans les gouttelettes internes.

Dans le cas des émulsions multiples, une solution aqueuse contenant le principe actif est d'abord émulsionnée dans le solvant organique contenant le polymère solubilisé. L'émulsion E/H est ensuite ajoutée dans la phase aqueuse contenant des tensioactifs, formant ainsi l'émulsion E/H/E. Enfin, le solvant organique est éliminé par extraction dans une phase aqueuse externe ou par évaporation (**Figure I.6**).



Encapsulation of hydrophilic and lipophilic molecules via double emulsion techniques

Figure I.6 : Description d'une émulsion double directe.

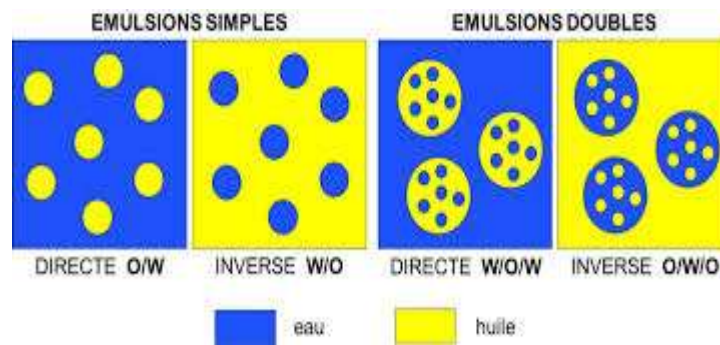


Figure I.7 : Représentation des différents types d'émulsion.

I.4. Paramètres influençant l'encapsulation et la cinétique de libération

Avant de procéder à l'encapsulation d'un principe actif, il est nécessaire de connaître les paramètres à maîtriser pour contrôler le taux d'encapsulation, la taille des particules et la cinétique de libération :

I.4.1. Taux d'encapsulation

Le taux d'encapsulation du principe actif peut être influencé par plusieurs paramètres, à savoir : la concentration du polymère et/ou la concentration du principe actif, la nature et la concentration du tensioactif, le pH de la phase aqueuse, ...etc.

✓ **Effet de la concentration du polymère**

La quantité du polymère et celle du principe actif affectent significativement le taux d'encapsulation. De nombreux travaux ont été réalisés afin d'étudier l'effet de ces paramètres.

Maiti et al, ont réalisé l'encapsulation d'un antifongique (fluconazole) dans l'éthylcellulose, par la méthode de double émulsion-évaporation de solvant. Ils ont trouvé qu'en augmentant la concentration d'éthylcellulose dans la formulation de 1 à 2%, le taux d'encapsulation du principe actif augmente de 27,8% à 72,79%. L'augmentation de la concentration du polymère entraîne une augmentation de la viscosité de la phase organique, qui tend à minimiser la migration du principe actif de la phase aqueuse interne vers la phase aqueuse externe, ce qui explique l'augmentation de l'efficacité d'encapsulation [11].

Ce résultat concorde avec les travaux de **Behera et al**, qui ont montré que le taux d'encapsulation du Fluorouracile (antimétabolite) augmente avec l'augmentation de la concentration d'éthylcellulose. Ils ont suggéré que l'augmentation de la concentration du polymère entraîne une réticulation de ses chaînes, conduisant à l'augmentation de sa capacité à emprisonner le principe actif.

D'autre part, **Benoit et al**, ont étudié l'effet du rapport PA/polymère sur la taille des particules. Ils ont encapsulé l'albumine de sérum bovin (protéine) dans le PCL, et ont trouvé qu'en diminuant la concentration du polymère, le taux d'encapsulation diminue significativement, suggérant que la quantité du polymère utilisée était insuffisante pour couvrir entièrement le principe actif.

L'augmentation du taux d'encapsulation avec l'augmentation de la concentration du polymère a été expliquée de deux manières :

Quand la concentration du polymère est élevée, il précipite plus rapidement sur la surface de la phase dispersée et empêche la diffusion du principe actif à travers la frontière de la phase [12].

Une concentration élevée du polymère entraîne l'augmentation de la viscosité de la phase organique, ce qui retarde la diffusion du principe actif à travers les gouttelettes du polymère [13].

✓ **Effet de la concentration et la nature du tensioactif**

Le surfactant, appelé aussi agent tensioactif, est fréquemment utilisé pour stabiliser les émulsions. Un tensioactif présente un caractère amphiphile, c'est à dire une partie est hydrophile et l'autre est hydrophobe. Il existe quatre différents types de tensioactifs classés selon la nature de leur partie hydrophobe : les tensioactifs anioniques (ont une HLB relativement élevée), cationiques, amphotères (se comportent comme tensioactifs

anioniques en milieu basique, et cationiques en milieu acide), et les tensioactifs non ioniques [14].

Certaines études ont montré que le tensioactif n'a pas d'effet significatif sur le taux d'encapsulation. Alors que d'autres ont montré que la concentration du tensioactif dans la phase aqueuse influe sur le taux d'encapsulation du principe actif [15].

Samati et al, qui ont encapsulé le flurbiprofène sodique (AINS) dans le PLGA, par la technique d'émulsion-évaporation du solvant, ont montré que le taux d'encapsulation augmente avec l'augmentation de la concentration du tensioactif (PVA) dans la phase aqueuse. Des résultats similaires ont été obtenus par **Khoe** et **Yaghoobian**, qui ont encapsulé la pénicilline (antibiotique) dans le poly (butyladipate), par la méthode de double émulsion-évaporation de solvant, en utilisant le Tween 60 comme tensioactif. En effet, l'augmentation de la concentration du tensioactif entraîne l'augmentation de la viscosité de la phase aqueuse, et par conséquent retarde la diffusion du principe actif de la phase aqueuse interne vers la phase aqueuse externe, ce qui explique le taux d'encapsulation élevé.

Par contre, **SaravanaKumar et al**, **Coimbra et al**, ont trouvé que l'augmentation de la concentration du tensioactif a un effet négatif sur le taux d'encapsulation. Considérant que, dans le procédé d'évaporation du solvant, l'efficacité d'encapsulation du principe actif se traduit par le partage de ce dernier entre la phase organique dispersée et la phase aqueuse continue. L'augmentation de la concentration du tensioactif (PVA) dans la phase continue entraîne une diminution du taux d'encapsulation. Ce résultat a été expliqué par l'augmentation de la solubilité du PA dans la phase continue, due à la présence d'une quantité élevée du tensioactif (PVA), car le PA a montré une meilleure solubilité en présence du PVA. Ce résultat a été déjà rapporté dans la littérature, puisque les tensioactifs sont très utilisés pour améliorer la solubilité des principes actifs faiblement solubles dans l'eau [16].

D'autre part, **Wieland-Berghausen et al**, qui ont encapsulé un insecticide dans l'Eudragit EPO par la méthode d'émulsion-évaporation de solvant, ont étudié l'effet de la nature du tensioactif sur le taux d'encapsulation, en utilisant trois tensioactifs différents, le span 60, le span 80 et le monostéarate d'aluminium. Les résultats de leur étude ont montré que le taux d'encapsulation obtenu avec le span 60 (100%) est plus élevé que ceux obtenus avec le span 80 et le monostéarate d'aluminium. Ils ont expliqué ce résultat par le fait que, la solubilité du PA dans la phase continue et les interactions entre le PA, le tensioactif et le

solvant, influencent la migration du PA vers la phase continue. La solubilité du PA dans la phase aqueuse dépend de la nature du tensioactif utilisé, plus sa solubilité est élevée plus sa migration est rapide, ce qui cause la perte du PA dans la phase continue, donnant ainsi un faible taux d'encapsulation.

✓ **Effet du pH de la phase aqueuse**

De nombreuses études ont montré que le taux d'encapsulation est influencé par la solubilité du principe actif dans la phase continue, qui est liée directement au pH du milieu. Si la solubilité du PA dans la phase continue est plus élevée que dans la phase dispersée, ce dernier diffuse facilement dans la phase continue, causant des pertes lors du procédé d'encapsulation. En effet, il a été rapporté que l'efficacité d'encapsulation du sulfate de quinidine (antiarythmique) est 40 fois plus élevée dans une phase continue basique (pH 12), que neutre (pH 7), car ce PA est insoluble à pH basique, alors qu'il est très soluble à pH neutre [17].

D'autre part, **Hombreiro Pérez et al**, ont montré que l'augmentation du pH de la phase aqueuse au-dessus du pKa du PA, cause une diminution de sa solubilité, et entraîne une augmentation du taux d'encapsulation. Il a été montré que le taux d'encapsulation de chlorhydrate de propranolol (pKa 9,5) est seulement 2% à pH 5, et augmente à 50% à pH 12.

Les travaux de **Mimi et al**, concernant l'encapsulation de l'insuline dans les polyesters (PLA et PCL), ont aussi montré que le pH de la phase aqueuse affecte le taux d'encapsulation. Les résultats de leur étude ont indiqué que, le milieu basique (pH 8,6) est le plus favorable pour l'encapsulation de l'insuline dans les polyesters (PLA, PCL). En revanche, un milieu acide est néfaste vis-à-vis de l'encapsulation, car les polyesters subissent une dégradation due à l'hydrolyse chimique de la fonction ester.

✓ **Effet de la vitesse d'agitation**

La vitesse d'agitation est l'un des paramètres les plus importants qui peuvent affecter le taux d'encapsulation. Les résultats de l'étude de **Yang et al**, qui ont réalisé l'encapsulation d'une protéine dans des polyesters, ont montré que le taux d'encapsulation diminue (de 90 à 85,1%) lorsque la vitesse d'agitation est augmentée de 500 à 700 tr/min. Ce résultat a été confirmé par l'étude de **Maiti et al**, qui ont trouvé qu'en variant la vitesse d'agitation de 700 à 1300 tr/min le taux d'encapsulation du fluconazole dans l'éthylcellulose diminue. Même résultat a été observé par **André-Abrant et al**. Qui ont encapsulé le benzoate d'éthyle dans l'éthylcellulose [18].

En effet, l'augmentation de la vitesse d'agitation, lors de la formation de l'émulsion, entraîne une diminution de la taille des gouttelettes, augmentant ainsi la surface d'échange entre la phase dispersée et la phase continue, et de ce fait, favorise le transfert du PA dans cette dernière avant que les gouttelettes durcissent, ce qui explique la diminution du taux d'encapsulation

I.4.2 Taille des microcapsules

La taille des particules est un paramètre important à maîtriser, car il peut affecter directement la stabilité physique et la libération du principe actif. La taille des microparticules varie en fonction des conditions opératoires telles que la vitesse d'agitation, la viscosité de la phase dispersée, la concentration et le poids moléculaire du polymère, la tension de surface entre les différentes phases ainsi que la concentration des agents tensioactifs...

✓ **Effet de la masse molaire du polymère**

Il a été montré que le poids moléculaire du polymère affecte significativement la taille des microcapsules :

Witschi et Doelker, ont montré que la taille des microparticules de PLA préparées par la méthode de la double émulsion-évaporation de solvant, diminue avec la diminution de la masse moléculaire du polymère, cela est dû à la diminution de la viscosité de la phase organique et à l'augmentation de la solubilité du polymère dans le dichlorométhane, et comme la vitesse d'agitation est constante, la taille des gouttelettes diminue.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Mittal et al**, qui ont réalisé l'encapsulation d'une hormone (estradiol) dans le PLGA. Ils ont montré qu'en augmentant le poids moléculaire du polymère de 14 500 à 213 000 Da, la taille des particules augmente de 98 à 155 nm. Ce résultat a été confirmé dans d'autres travaux de recherche [19].

En effet, lorsque la masse moléculaire du polymère est élevée, la viscosité de la phase dispersée augmente [20]. Or, il a été montré que la taille des particules est proportionnelle à la viscosité de la phase dispersée, l'augmentation de celle-ci entraîne une diminution de la vitesse d'agitation, et par conséquent, des gouttelettes de grandes tailles seront formées, donnant ainsi des microcapsules de grandes dimensions [21].

✓ **Effet de la concentration du polymère**

La quantité du polymère et celle du PA utilisées lors du processus d'encapsulation sont aussi des paramètres importants à contrôler. De nombreux auteurs ont étudié l'effet de ces facteurs sur la taille des particules [22]. D'après les résultats de l'étude de **Maiti et al**, concernant l'encapsulation de fluconazole dans l'éthylcellulose, le diamètre moyen des

particules augmente de 321 à 331 μm , quand la quantité du polymère augmente. En effet, une concentration élevée du polymère dans la formulation, conduit à l'augmentation de la fréquence des collisions, causant la fusion des gouttelettes, et ainsi la taille des microsphères augmentent [23].

✓ **Effet de la concentration et la nature du tensioactif**

L'utilisation d'un tensioactif permet de stabiliser l'émulsion par la réduction de la tension interfaciale entre la phase dispersée et la phase continue, et empêcher la coalescence et l'agglomération des gouttelettes [24].

✓ **Effet de la nature du tensioactif**

La nature du tensioactif a un effet significatif sur la taille des particules. Selon l'étude réalisée par **Bhanupriya et al**, les microsphères préparées en utilisant le span 80 sont plus petites que celles obtenues en utilisant le span 20, et le mélange des deux tensioactifs a donné des microsphères plus petites. Ils ont remarqué que la taille des particules augmente avec l'augmentation de la valeur de la balance hydrophile-lipophile (HLB) du tensioactif utilisé. En effet, la valeur de la HLB du span 80 est de 4,3 et celle du span 20 est de 8,6.

✓ **Effet de la concentration du tensioactif**

L'effet de la concentration du tensioactif a été étudié dans plusieurs travaux. En effet, **Brunner et al**, ont montré dans leur étude que, l'augmentation de la concentration du PVA dans la phase aqueuse entraîne une diminution de la taille des microcapsules obtenues avec différents polyesters. L'addition d'un tensioactif abaisse la tension superficielle de la phase continue conduisant à la diminution de la taille des particules. Il a été aussi montré que l'augmentation de la concentration du tensioactif entraîne une augmentation de la viscosité de la phase continue qui empêche la collision et la coalescence des gouttelettes [25].

✓ **Effet de la nature du solvant**

Le choix du solvant organique constitue un paramètre essentiel pour obtenir une formulation réussie. Le choix doit tenir compte de la miscibilité du solvant avec l'eau (si une émulsion huile-eau est utilisée), de sa capacité à dissoudre le polymère et le PA, et de sa toxicité. En général, une faible solubilité du solvant organique dans l'eau conduit à une émulsion plus stable qui donne des particules sphériques avec une surface non poreuse et une meilleure distribution des tailles [26]. La capacité du solvant à dissoudre une grande quantité du polymère rend plus facile à contrôler la taille des microcapsules. En effet,

Valot et al, ont étudié l'effet de la nature du solvant sur la taille des microcapsules d'Eudragit et d'EC contenant l'ibuprofène, préparées par la méthode d'émulsion-évaporation de solvant. Les résultats de leur étude ont montré que les microcapsules obtenues en utilisant le dichlorométhane sont plus grandes que celles obtenues avec le chloroforme ; car le dichlorométhane permet la précipitation rapide du polymère.

✓ **Effet des volumes de la phase dispersée et de la phase continue**

Les volumes de la phase continue et de la phase dispersée peuvent aussi affecter les caractéristiques des microcapsules. Plusieurs auteurs ont étudié l'effet de ces facteurs sur la taille des particules [27].

O'Donnell et al, ont étudié l'effet du volume de la phase dispersée sur la taille des microsphères préparées par la méthode d'émulsion-évaporation de solvant. Ils ont montré que, pour une même quantité du PA et du polymère, le diamètre moyen des microcapsules augmente quand le volume de la phase organique diminue. En effet, lorsque le volume de la phase dispersée diminue, sa viscosité augmente, car la concentration du polymère augmente, ce qui entraîne l'augmentation de la taille des particules.

Concernant l'effet du volume de la phase continue sur la taille des particules, il a été montré qu'en augmentant le volume de la phase aqueuse, la quantité du dichlorométhane qui diffuse dans cette dernière augmente, conduisant à une précipitation plus rapide du polymère, et ainsi une augmentation du diamètre moyen des microcapsules [28].

Freitas et Marchetti, qui ont préparé des microsphères de PLA contenant le nimésulide par la méthode d'émulsion-évaporation de solvant, ont montré que lorsque le volume de la phase aqueuse augmente, la taille des particules augmente également ; suggérant que l'élimination difficile du solvant organique de la phase aqueuse, entraîne la coalescence des microgouttelettes, et la formation de microcapsules de grandes tailles.

✓ **Effet de la vitesse d'agitation**

La vitesse d'agitation est le principal paramètre permettant de contrôler la taille des gouttelettes de l'émulsion. L'augmentation de la vitesse d'agitation entraîne, en général, la diminution du diamètre moyen des microsphères [29].

Selon l'étude **d'André-Abrant et al**, la taille des microsphères diminue de 281µm à 91µm lorsque la vitesse d'agitation augmente de 300 à 700 tr/min. Des résultats similaires ont été trouvés par **Valot et al**, qui ont montré que la taille des microcapsules préparées avec deux polymères (Eudragit et EC), diminue lorsque la vitesse d'agitation augmente. En effet, l'augmentation de la vitesse d'agitation engendre un cisaillement dans l'émulsion qui

tend à diviser les gouttelettes en petites particules, et comme la taille des microsphères dépend directement de celle des gouttelettes de l'émulsion, implique la formation de microsphères de petites tailles.

✓ **Effet de la température de préparation**

La température de préparation des microcapsules est un paramètre physique qui peut affecter la taille des particules. En effet, l'évaporation du solvant peut être accélérée par l'augmentation de la température, ce qui entraîne une augmentation de la distribution de la taille des particules [30]. **Yang et al**, ont étudié l'influence de la température de préparation sur la taille des microcapsules. Ils ont préparé des microsphères de PLGA contenant l'albumine de sérum bovin (BSA). Le polymère et le principe actif sont dissous dans le dichlorométhane, puis dispersés dans une phase aqueuse contenant le PVA, en variant la température de préparation de 4°C à 42°C. Les résultats ont montré que les microsphères préparées à de hautes températures (38 et 42°C) sont plus larges que celles obtenues à de basses températures (4 à 33°C). De plus, les microsphères préparées à de hautes températures présentent une distribution de pores internes uniformes, et une paroi très mince et dense. Tandis que celles préparées à de basses températures présentent une paroi épaisse mais poreuse.

I.4.3. Cinétique de libération du principe actif encapsulé

Plusieurs facteurs peuvent influencer la libération du principe actif encapsulé, tels que la quantité du PA dans les microcapsules, le poids moléculaire du polymère, la taille des microcapsules, le pH du milieu de dissolution, et la porosité de la matrice.

✓ **Effet du poids moléculaire du polymère**

Le poids moléculaire du polymère est l'un des facteurs clés influençant la libération du PA. Plusieurs travaux ont été réalisés pour étudier l'effet de ce paramètre sur la cinétique de libération des PA [31].

Ogawa et al, ont préparé des microcapsules de PLA de différents poids moléculaires. Ils ont montré que la cinétique de libération d'acétate de leuprolide (anticancéreux) est plus rapide lorsque le poids moléculaire du polymère est faible. La libération du PA à travers la matrice se fait par diffusion et par érosion du polymère, plus le poids moléculaire du polymère est faible plus sa dégradation est rapide, et par conséquent, la libération du PA augmente.

✓ Effet de la concentration du polymère et celle du PA

De nombreux travaux ont été réalisés afin d'étudier l'effet de la concentration du PA et/ou celle du polymère sur la cinétique de libération du PA à partir des microcapsules polymériques.

✓ Effet de la concentration du principe actif

Huang et al, ont montré que la cinétique de libération de chlorhydrate de propranolol, contenu dans les microsphères de PLA/PEG, augmente lorsque la concentration du PA introduite dans la formulation augmente. Le PA hydrophile est libéré par diffusion à travers les pores de la membrane. Une quantité élevée du principe entraîne une libération plus rapide de ce dernier.

✓ Effet de la concentration du polymère

Kiliçarslan et Baykara, ont étudié l'effet de la concentration du polymère sur la cinétique de libération du PA. Ils ont trouvé que, quand la quantité d'Eudragit RS 100, introduite dans la formulation, diminue, la cinétique de libération du PA (hydrochlorure de verapamil) augmente. Cela est dû, au fait que plus la quantité du polymère est faible plus les parois des particules sont minces, ce qui facilite la diffusion et la libération du PA.

✓ Effet de la taille des particules

La taille des particules est un paramètre très important à étudier lors de la préparation des microcapsules, car il peut influencer la cinétique de libération du PA. Il a été rapporté que la libération des PA contenus dans des microcapsules de PMMA ayant de petites tailles, est plus rapide que celles ayant de grandes tailles [32]. Des résultats similaires ont été obtenus par **André-Abrant et al**, qui ont montré que toute variation d'un facteur de préparation entraînant une augmentation du diamètre des microsphères, conduit à une diminution de la vitesse de libération du PA.

En effet, lorsque la taille des particules diminue, la surface d'échange entre les microcapsules et le milieu de dissolution augmente, ce qui entraîne une libération plus rapide du PA.

I.5.Exemple des différents Tension actif utilisés en micro-encapsulation**I.5.1. Polyvinyl alcool (PVA)**

Le PVA se présente sous la forme de cristaux blancs à ivoires. Il possède une excellente solubilité en eau chaude (dissolution totale à 90-95°C) et dans certaine limite,

dans les alcools hydrosolubles tels que l'éthanol et méthanol, il est insoluble dans les solvants organiques (**Figure I.8**).



Figure I.8 : Aspect physique de PVA.

I.5.2. Sodium dodécyl sulfate (SDS)

Le SDS est une molécule anionique de masse moléculaire 288,38g/ mol, se présente sous la forme de poudre blanche (**Figure I.9**).

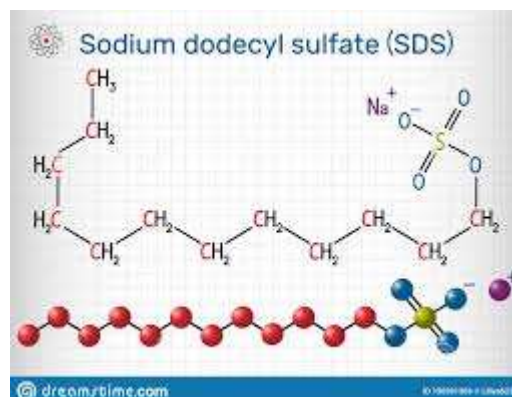


Figure I.9 : Structure chimique de SDS.

I.5.3. Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)

L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) aussi connu sous l'hypromellose, est en grande partie un éther de cellulose utilisée dans l'élaboration de matrices hydrophiles.

Hypromellose prévoit la libération d'un médicament de façon contrôlée, permettant d'augmenter la durée de libération d'un médicament à prolonger son effet thérapeutique (Figure I.10).



Figure I.10 :Aspect physique de HPMC

I.6. Principe Actif

Une substance active, principe actif ou ingrédient actif désigne une substance chimique qui entre dans la composition d'un médicament parce qu'elle possède un effet thérapeutique ou préventif. Par métonymie, le terme médicament peut être aussi utilisé pour désigner la substance active. Cependant, une substance active, en soi, peut être bénéfique ou nocive. La pharmacologie a pour objectif de sélectionner les substances actives bénéfiques et de déterminer les doses appropriées. Le principe actif est généralement en très faible proportion par rapport aux excipients. Ce peut être une substance pure dont on connaît la structure chimique et qui est obtenue par des méthodes de synthèse chimique ; dans ce cas, on la désigne aussi par le terme « molécule » quand on veut mettre en avant sa structure. Cela peut aussi être un mélange de plusieurs substances chimiquement proches (par exemple des isomères) ou encore une substance définie par son mode d'obtention : sens original de principe actif, c'est-à-dire ce qui est actif dans un mélange. Par exemple, l'acide salicylique est un principe actif extrait de l'écorce du saule blanc [33].

I.6.1. Histoire

L'alchimiste, astrologue et médecin suisse Paracelse découvre la notion de principe actif au cours du XVI^e siècle. Des recherches se font sur la morphologie des plantes pour expliquer leur activité thérapeutique. On parle de la théorie des signatures.

I.6.2. Molécule

On utilise souvent le terme de molécule pour parler du principe actif d'un médicament. Il ne faut pas confondre l'idée ancienne de principe actif, associée à celle de sa purification réalisée à partir de substances naturelles, avec celle, moderne, de molécule. S'il existe encore des médicaments qui contiennent des principes actifs extraits de plantes, notamment, la plupart des produits pharmaceutiques modernes contiennent des substances actives dont on connaît bien la structure chimique, donc, de leur molécule. Il existe par ailleurs de nombreux cas où les molécules utilisées dérivent du principe actif initial afin d'améliorer l'activité thérapeutique et de réduire la toxicité. Par ailleurs, il faut souligner que de nombreux médicaments contiennent un mélange de molécules, de manière à atteindre l'effet thérapeutique désiré (dans certains cas, il s'agit d'une véritable synergie, où l'activité d'un mélange est supérieure à la somme de l'activité des molécules constituant le mélange).

De nombreuses substances ont une activité pharmacologique, parfois bénéfique. Afin de tester leur activité et de mesurer leur efficacité, on effectue des tests sur des cellules, des tissus ou des organes isolés, puis chez des animaux et, à la fin, chez l'homme dans le cadre d'études cliniques. L'étape clinique est divisée en quatre phases.

Une préparation pharmaceutique peut contenir plusieurs substances actives. La substance active s'oppose aux ingrédients en principe « inertes » (pas d'activité pharmacologique recherchée), désignés par le mot « excipient ». Pour un suppositoire, ce sera le beurre de cacao ou un triglycéride modifié pour avoir un point de fusion proche de 35 °C. Pour une solution aqueuse, ce sera, à la base, de l'eau. Les colorants et les autres additifs sont aussi des excipients. Certains excipients ne sont cependant pas totalement inertes pour certaines personnes : présence de sel (ions Na⁺), de sucre, de composés potentiellement allergènes, etc. On parle alors d'« excipient à effets notoires ».

L'emploi du terme substance active a été étendu aux biocides et phytopharmaceutiques, mais aussi aux cosmétiques, voire au domaine alimentaire. On parle aussi de xénobiotique, mais ce terme est plutôt employé sous un angle environnemental. En soi, une substance active peut avoir des effets bénéfiques ou non : il existe un terme ancien qui correspond parfaitement à cette définition, c'est *pharmaco*. Le terme principe actif connote plutôt le monde du médicament.

Un principe actif peut avoir plusieurs codes ATC (anatomique, thérapeutique et chimique ; voir la classification ATC) si ceux-ci correspondent à des indications franches et reconnues. Comme l'indication principale peut varier d'un pays à l'autre, l'ATC peut

varier d'un pays à l'autre pour un même principe actif. Par ailleurs, le nom des principes actifs médicamenteux fait l'objet d'une liste tenue et validée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) appelée dénomination commune internationale (DCI).

I.6.3. Principales catégories de principes actifs

Quelle que soit l'origine d'un principe actif, son obtention à l'échelle industrielle est une question de coût. Il est possible d'obtenir certains composés par extraction d'une source naturelle renouvelable ou à partir de bactéries ou de cellules génétiquement modifiées. En revanche, pour des molécules simples, la synthèse chimique est souvent la voie la plus efficace. Entre les deux dernières solutions, il existe la voie de l'hémisynthèse : on extrait un précurseur du principe actif d'une source naturelle renouvelable, puis on le transforme chimiquement pour obtenir la molécule désirée.

➤ **Synthèse chimique**

Les molécules simples sont, le plus souvent, synthétisées par une voie purement chimique. Les limitations sont que la qualité des produits chimiques de départ doit être de grade « pharmaceutique » et que certains réactifs sont interdits à cause des résidus qu'ils peuvent laisser dans le produit final.

➤ **Substances naturelles**

Un des plus célèbres exemples est la bataille juridique entre les États-Unis et la France sur les brevets concernant le paclitaxel (Taxol) et le docetaxel (Taxotère), tous deux issus de l'if (leur nom vient de la dénomination de l'if : *Taxus baccata*). Le paclitaxel était alors extrait de l'écorce de l'if, ce qui signifiait la mort de l'arbre. *A contrario*, le docetaxel est obtenu par hémisynthèse à partir d'un extrait des épines de l'if (donc l'arbre ne meurt pas). Tous deux sont utilisés comme anticancéreux.

Exemples :

- gentamicine, mélange de cinq substances proches, utilisé comme antibiotique ;
- héparine, extraite du mucus de porc⁵ utilisée comme anticoagulant.

➤ **Substances issues du génie génétique**

L'insuline est une protéine (ce qui empêche sa synthèse par une voie chimique à cause de sa trop grande complexité). Le génie génétique a, en revanche, permis d'insérer le gène codant cette protéine dans l'ADN de bactérie. En cultivant ces bactéries, elles

produisent de l'insuline en grande quantité et il est possible de l'extraire et de la purifier pour l'injecter ensuite chez les personnes diabétiques.

I.7. Les polymères utilisés en micro-encapsulation

Les polymères biodégradables sont largement utilisés pour la conception des formes orale à libération prolongée. Souvent, un noyau contenant le médicament est recouvert d'un polymère, qui agit en tant que barrière à travers laquelle le médicament doit diffuser. Une autre possibilité consiste à incorporer un médicament dans le polymère lui-même formant ainsi un système matriciel (Figure I.11).

Les polymères biodégradables à base de sources renouvelables utilisés jusqu'à présent pour la préparation des nano composition sont :

- Polymères synthétiques comme : le poly (alkyl cyanoacrylate), le poly acide (lactique) (PLA) et glycolique (PLGA), le poly-caprolactone et ces copolymères.
- Polymères naturel comme : Chitosane, alginate et l'éthyle cellulose.

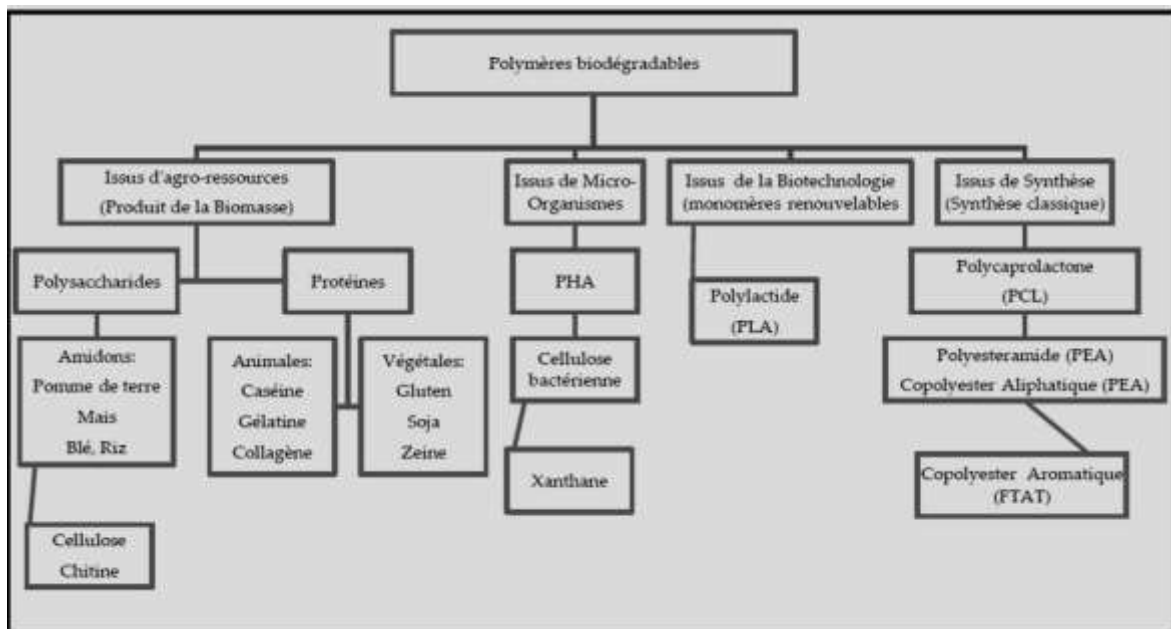


Figure I.11 : Classification des polymères biodégradables.

I.7.2. Application des polymères biodégradables

Trois grands secteurs d'applications sont identifiés par rapport aux propriétés des biopolymères : la médecine, l'agriculture et les emballages (**Figure I.12**).

I.7.2.1 En médecine et pharmacie

Les polymères biodégradables ont vu leurs premières applications dans le domaine médical. Leurs propriétés de biocompatibilité et de biorésorbabilité associées à leur résistance mécanique sont très importantes pour assurer les fonctions attendues dans ce domaine. Plusieurs types de biopolymères sont actuellement employés dans le domaine médical. Les caractères biocompatible et biodégradable du PLA et des PHAs font de ces matériaux de bons choix pour le biomédicale et ils sont utilisés pour le fil de suture et les implants médicaux. Des biopolymères tels que les PHAs et la cellulose sont aussi utilisés dans le domaine pharmaceutique où les médicaments à libération contrôlée sont des exemples d'application.

I.7.2.2. En agriculture

Dans l'agriculture, les films de paillage sont de plus en plus fabriqués en biopolymères. Leur biodégradabilité est un critère essentiel dans ce domaine car ils évitent l'incinération des films de paillage usuels, notamment en PVC, producteur d'éléments toxiques dans l'environnement. Ils permettent, tout comme les films plastiques classiques, de réduire l'évaporation de l'eau et d'accroître la température du sol, mais présentent l'avantage d'éviter les travaux d'enlèvement, de nettoyage et de traitement des déchets plastiques. Les biopolymères à base d'amidon sont les plus utilisés.

I.7.2.3. En emballage

Outre la biodégradabilité, les biopolymères présentent d'autres propriétés intéressantes pour les applications dans le domaine de l'emballage. On peut citer, par exemple, leur perméabilité à la vapeur d'eau, intéressante pour emballer les produits frais comme les fruits et les légumes. Trois types de biopolymères, le PLA, les polymères à base d'amidon et les polymères à base de cellulose, connaissent actuellement un développement industriel important pour la fabrication des emballages.

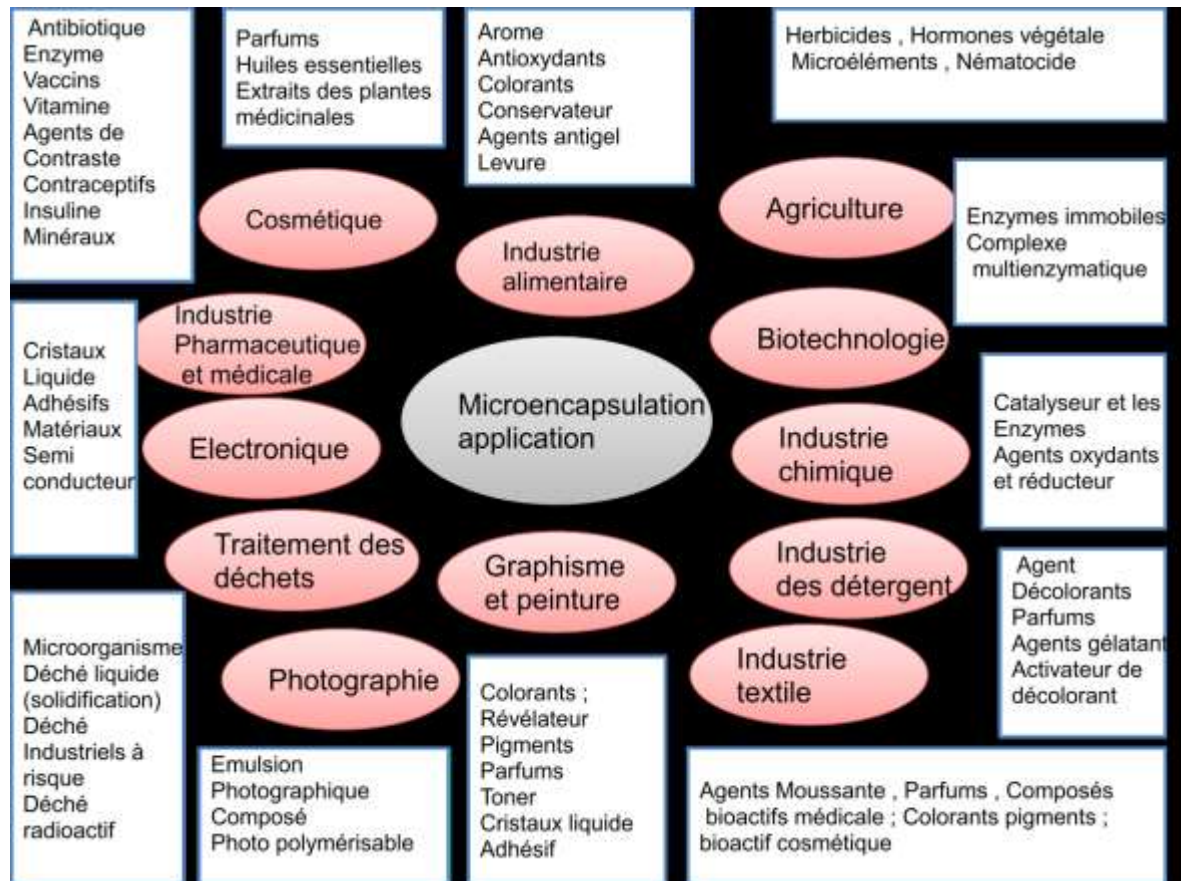


Figure I.12 : Représentation schématique des différents domaines d'application de la micro-encapsulation

Chapitre II

**Systemes pharmaceutiques à
libération modifiées**

II.1. Introduction

L'administration par voie orale est toujours à privilégier car la prise est simple, non traumatisante et ne demande pas d'intervention de personnel soignant. Cependant cette voie n'est pas toujours favorable aux médicaments. En effet, certains demandent de nombreuses prises pour avoir un effet durable dans le temps car ils sont vite absorbés (pathologies chroniques, antidouleurs). D'autres sont dégradés rapidement par l'acidité gastrique ou certaines enzymes.

Ainsi, la pharmacie galénique s'est énormément diversifiée ces dernières années pour apporter des solutions permettant de pallier ces problèmes et toujours privilégier la voie orale. Les formes orales à libération modifiée sont préparées avec des excipients spéciaux et/ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de libération de la (ou des) substance(s) active(s). [34]. Il peut s'agir de comprimés, de gélules, de granulés, et de toutes leurs combinaisons possibles en fonction du profil de libération recherché.

II.2. Définition

Une forme pharmaceutique à libération modifiée est une préparation dont la vitesse de libération du principe actif est différente (soit plus lente soit plus rapide) de celle d'une forme pharmaceutique à libération conventionnelle destinée à la même voie. Cette modification est réalisée volontairement, en utilisant méthode appropriée et reproductible.

Pour une forme à libération modifiée, la vitesse de dissolution du principe actif est étroitement liée à la formulation des excipients, alors que pour une forme à libération conventionnelle, elle dépend surtout des propriétés physico-chimiques du principe actif [35].

II.3. Classification des formes à libération modifiée

II.3.1. Libération prolongée

II.3.1.1. Définition

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération.

La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme aussi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement (**Figure II.1**).

La libération prolongée est basé sur deux principes :

- ✓ La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption.
- ✓ La durée de cette libération augment avec le temps.

Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices [36].

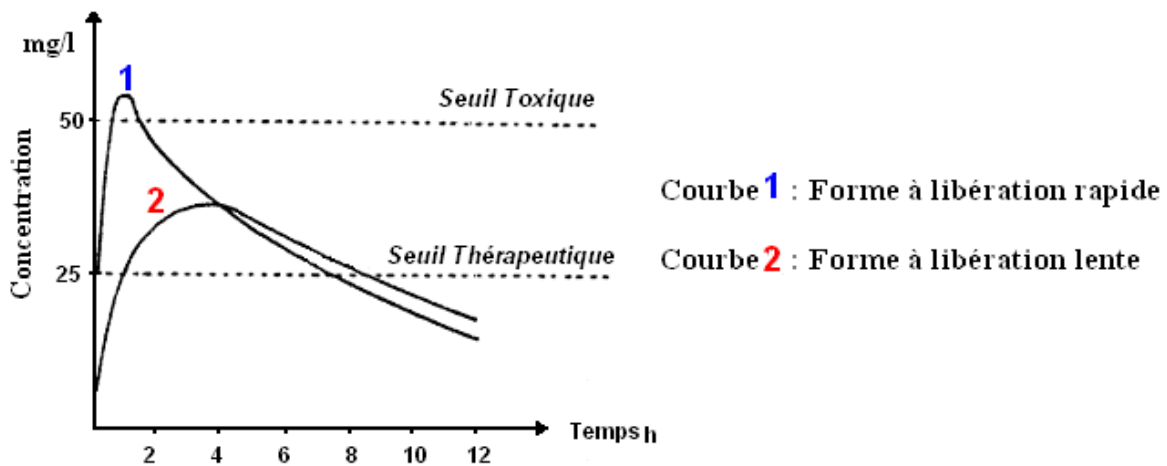


Figure II.1 : Présentation des profils de libération prolongé et immédiate.

II. 3.1.2 Conception des systèmes à libération prolongée

Un système de libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée [37]. Avant de concevoir un système de libération prolongée, on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques de la drogue, les doses de PA, la voie d'administration, type de système de la libération, effet thérapeutique désiré, dégagement physiologique de la drogue du système de la livraison, biodisponibilité de drogue au site d'absorption, et la pharmacodynamie des drogues [38].

II. 3.1.3 Intérêts et limites des formes à libération prolongée

Ces formes galéniques, présentent, sans toujours les réunir tous à la fois, plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles [39].

✓ Avantages

1. Diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure compliance chez le patient.
2. Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.
3. Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.
4. Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée.
5. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées [40, 41].

✓ Inconvénients

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients

1. Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
2. Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
3. Efficacité faible ou nulle si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
4. Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.
5. Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

6. Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit passystématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée [40, 41].

II.3.1.4. Systèmes de libération prolongée

Il existe de nombreux types de systèmes à libération prolongée, chacun ayant ses exigences particulières au(x) matériau(x) impliqué(s). Ce phénomène provient notamment des progrès faits à la fois dans la synthèse des matériaux aux propriétés toujours plus performantes et dans la connaissance d'un traitement plus adapté à une pathologie spécifique.

A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du PA à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale : les systèmes matriciels [42], enrobés, les résines échangeuses d'ions et les pompes osmotique [43].

- **Systèmes matriciels**

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de PA dans un support matriciel (polymère solide) [44]. La cinétique de libération obtenue n'est pas d'ordre zéro. Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution/diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps [45]. Plus la concentration initiale de principe actif est élevée, plus sa libération est grande. La diminution de la vitesse de libération du principe actif en fonction du temps s'explique de la façon suivante [46] :

- Au début, c'est le principe actif proche de la surface qui est libéré avec une courte distance à parcourir pour sortir.
- Ensuite, c'est le principe actif en profondeur qui prend plus de temps pour sortir à cause d'un plus long trajet tortueux à accomplir à travers la matrice polymère.

La vitesse de dissolution du PA est influencée par la vitesse de pénétration de l'eau à travers la matrice. La libération du PA dépendra essentiellement de la diffusion [47]. Toutefois, dans le cas des PA peu solubles, la dissolution peut devenir un facteur limitant. Ainsi, il est possible de moduler cette diffusion en fonction de la nature de la matrice, hydrophile, hydrophobe ou inerte (**Figure II.2**) [44].

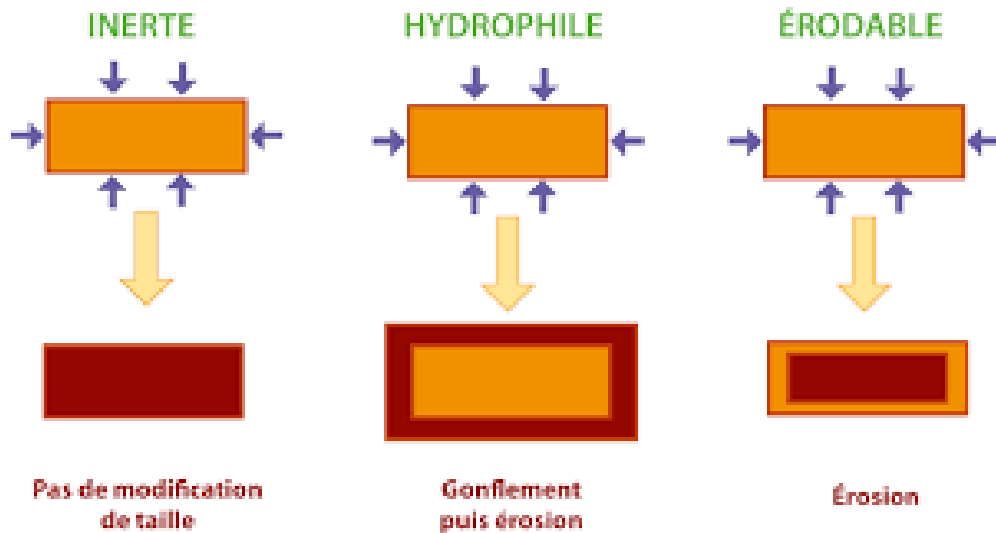


Figure 11.2 : Principe des systèmes matriciels

a. Matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles sont composées de polymères capables de retenir le principe actif pendant un laps de temps prolongé en formant une gangue gélative au contact du milieu de dissolution.

Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide passe à l'état vitreux, gonfle. Lorsque la température de transition vitreuse diminue, le polymère passe à l'état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel – solide qui progresse vers le centre du système. Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le principe actif est alors capable de diffuser vers l'extérieur [48].

Le gonflement de la matrice, issu du phénomène de gélification, se produit par hydratation des chaînes de polymère (ponts hydrogènes entre les molécules d'eau et les chaînes de polymère) (Figure II .3)[49].

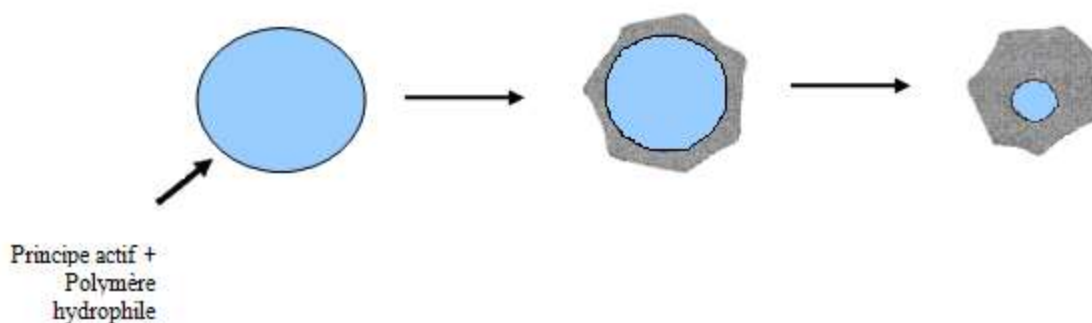


Figure II.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile.

b. Les matrices inertes

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles [50]. Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (figure 4) (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques (Figure II.4).

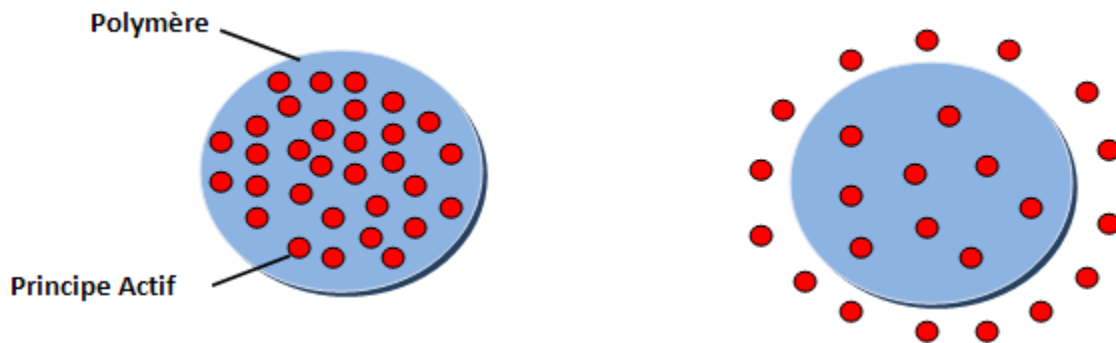


Figure II.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

C. Les matrices érodables

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastro-intestinal sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue :

- Les matrices lipidiques ou hydrophobes : constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.
- Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité pH dépendante (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice.

Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antiasthmatiques, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif (Figure II.5) [51, 52].

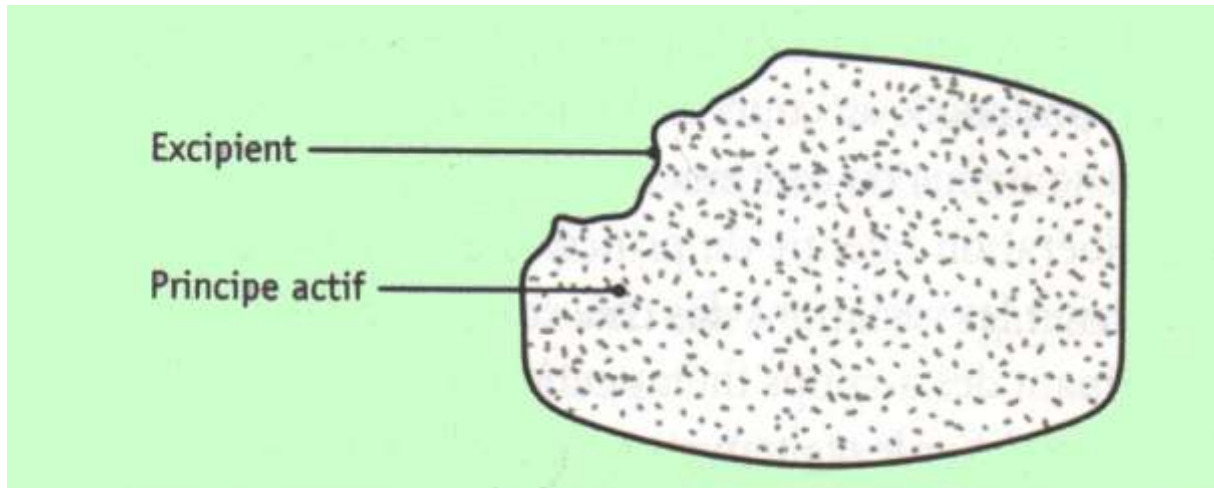


Figure II .5 : Matrice érodable(libération par érosion du principe actif)

- **Systèmes réservoir (enrobés)**

Un système réservoir est un système comportant un noyau (PA), piégé dans une membrane, le PA diffusera à travers cette dernière vers l'extérieur lorsque le comprimé sera placé en milieu de dissolution (Figure II.6)[53].

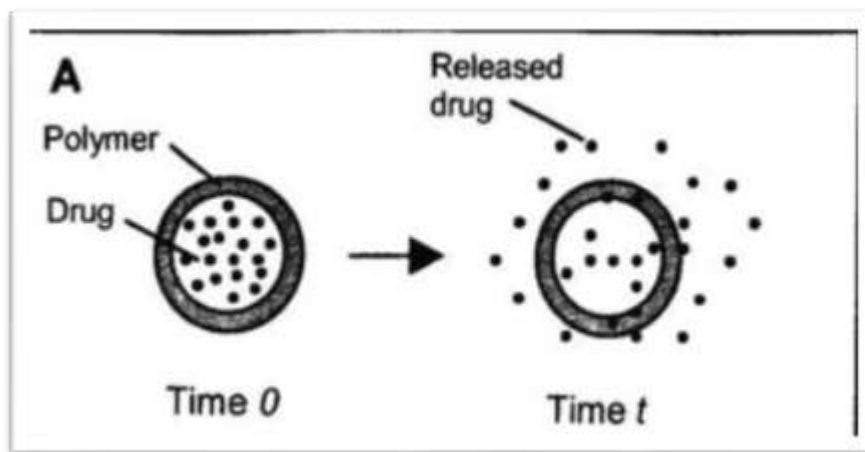


Figure II.6: Schémas d'un dispositif à réservoir

- **Résines anioniques échangeuses de cations**

Ces systèmes libèrent le PA par échange ionique. La résine, insoluble dans l'eau est chargée en groupements anioniques – ex. COO^- , SO_3^- – capables de retenir le PA. Lorsqu'elle entre en contact avec une solution ionique de nature et de concentration adéquate, le PA est échangé et libéré. [54]

- **Systèmes osmotiques**

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif. Dans le cas le plus simple, la pompe osmotique est un système réservoir constitué d'un noyau solide comportant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl). Une membrane polymérique semi-perméable entourant le noyau permet une diffusion sélective de l'eau vers l'intérieur du système par simple appel osmotique. Cet apport d'eau augmente la pression dans le compartiment interne, entraînant alors la libération d'un volume égal de solution saturée de PA par un ou plusieurs orifices (percés au laser) connectant le compartiment interne au milieu externe (**Figure II .7**)[55].

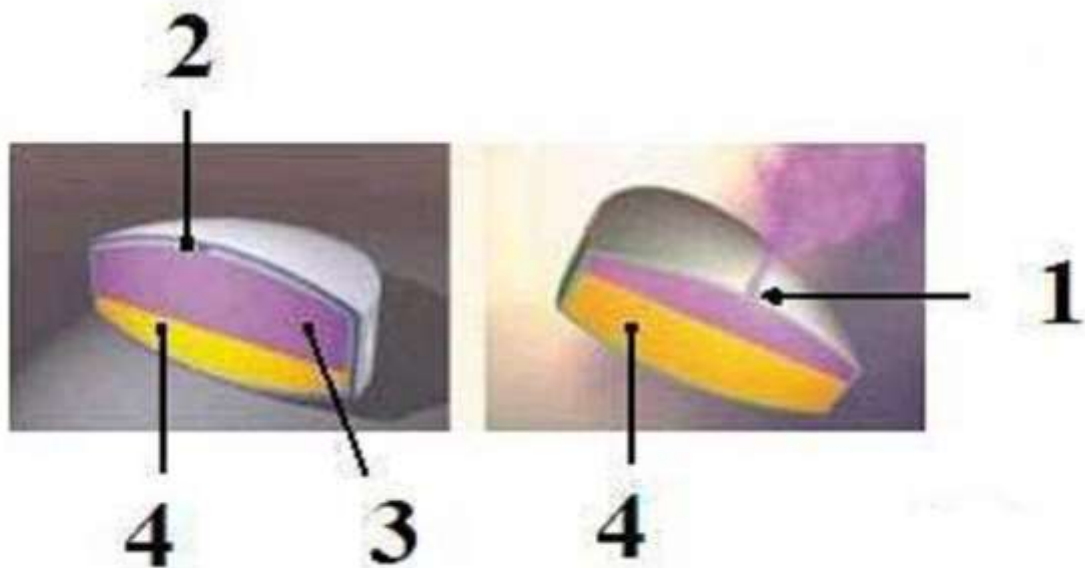


Figure II.7: Pompe osmotique sans membrane de séparation – 1. Orifice ; 2. Membrane Semi-perméable ; 3. Couche renfermant PA ; 4. Couche refermant un hydrocolloïde Contenant le mélange osmotique.

II.3.1.5. Polymères responsables de la libération prolongée

Pour la réalisation des formes médicamenteuses à libération prolongée, il est essentiel de faire appel à des matériaux de nature polymérique. Ces composés sont pour la plupart entièrement synthétiques, ce qui permet d'adapter leurs caractéristiques au but visé. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse [56].

Indépendamment du mode de libération, trois grands groupes de polymères sont distingués :

a) Polymères hydrophobes

Ces polymères se caractérisent essentiellement par leurs mauvaises mouillabilités qui peuvent restreindre le contact entre les formes médicamenteuses et les tissus environnants. En revanche, ces composés sont très inertes chimiquement et leur lipophilie les rend aptes à solubiliser certains principes actifs. On cite comme exemple de polymère dans ce cas, le polydiméthylsiloxane, le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle...Etc.

b) Polymères hydrophiles

Ce sont des polymères réticulés à gonflement limité. Une fois imbibés ils forment des hydrogels. Le réseau tridimensionnel qui constitue soit la membrane du système réservoir soit le support de la matrice, permet de contrôler la libération de la substance active. Les polymères utilisés sont, le polyacrylamide, les poly (méthacrylates d'hydroxy-2éthyle)

c) Polymères biodégradables

Ce sont les polymères qui assurent un système biodégradable ou résorbable, c'est-à-dire capable d'être scindés chimiquement et finalement d'être excrétés par les voies habituelles (urinaires, fécale, respiratoires), cependant, ces termes recouvrent également des polymères subissant une perte de poids, mais qui n'aboutissent pas à des molécules suffisamment petites pour être éliminées du corps. Ces polymères sont répartis en fonction de leurs mécanismes d'érosions, par rapport à leurs modes de solubilisations.

Le tableau ci-dessous rapporte quelques exemples de polymères biodégradables en fonction de leurs mécanismes d'érosion [57] :

Tableau II. 1 : mécanismes d'érosion de quelques polymères biodégradable

Mécanismes d'érosion	Exemples de polymères
Mécanisme I	Poly (N-Vinylpyrrolidone), Polyacrylamide, Gélatine

Mécanisme II	Les polyélectrolytes faibles, Esters partiels (semi-esters du copolymère du méthylvinylether et de l'anhydride maléique)
Mécanisme III	Acide polylactiques et copolymères, Polycaprolactone et copolymères, polypeptides

II.3.2. La libération accélérée

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation.

Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples.

La courbe plasmatique est donc décalée vers la gauche, avec une libération plus précoce.

✓ Intérêt

La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie), de permettre une administration par sonde naso-gastrique avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique.

II.3.3. La libération retardée

La libération du PA peut être retardée dans le temps ou l'espace par rapport à la libération immédiate. Ces formulations sont appelées « formes retard ». Le profil plasmatique conventionnel est déplacé vers la droite.

✓ Intérêt

Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou les enzymes du haut tractus gastro-intestinal ou de protéger les muqueuses intestinales du PA. Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaire ou d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif.

II.3.4. La libération séquentielle

La libération du PA peut être séquentielle ou répétée. Le profil plasmatique présente plusieurs courbes de concentration plasmatique conventionnelle qui se superposent le plus

souvent pour obtenir un effet prolongé. Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multicouches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multicouches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des mini granules enrobés par exemple.

✓ **Intérêt**

Ces formulations permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de PA.

II.3.5. Forme à libération soutenue

Ces formes libèrent une dose initiale DI suffisante pour aboutir rapidement à la réponse pharmacologique désirée. Elles continuent à libérer ensuite le principe actif pour maintenir le niveau initial d'activité [58].

D'autres classifications séparent les formulations à libération modifiée en formulations

- à libération retardée (par exemple, en utilisant un enrobage entérique)
- à libération « site spécifique » ou libération dans le temps (par exemple, pour une libération colique)
- à libération prolongée (par exemple, d'ordre zéro, de premier ordre, biphasique, etc.)
- à libération programmée (par exemple, pulsatile, retardée, etc.) [59].

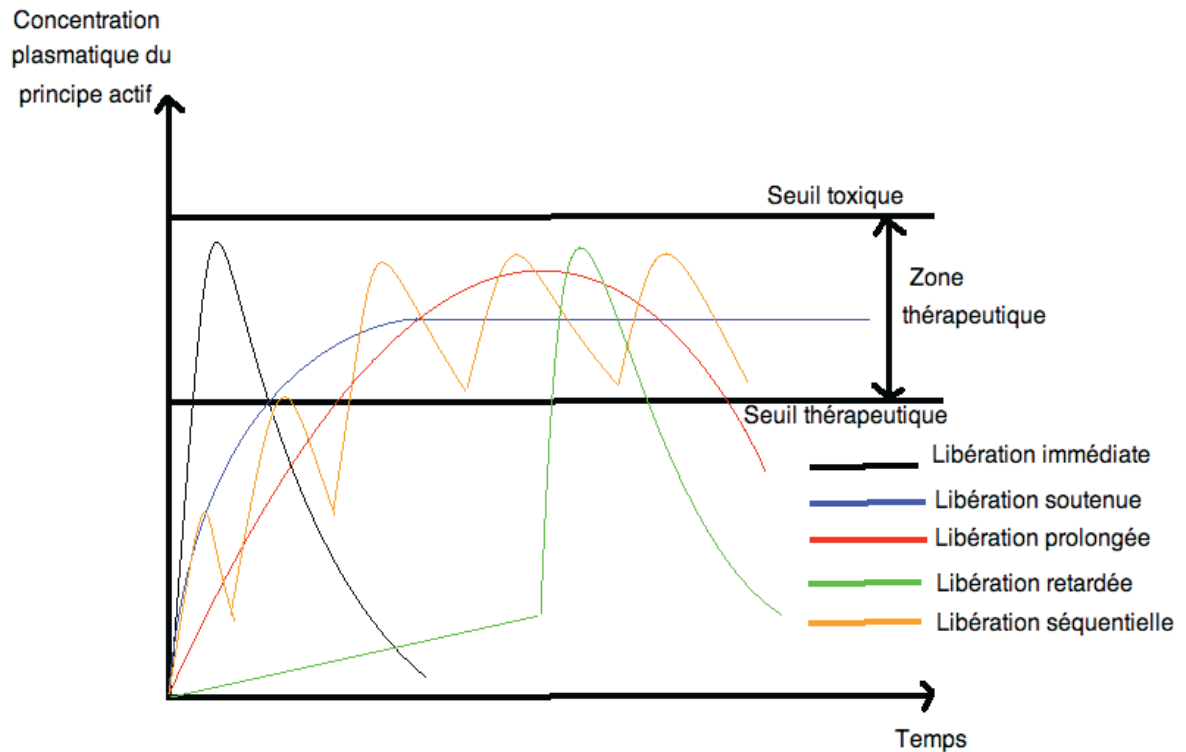


Figure II.8: Les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale

II.4. Techniques utilisés pour la caractérisation des microparticules

II.4.1. Spectrophotométrie IR-TF

II.4.1.1. La spectrométrie IR.

La spectrométrie infrarouge est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation et l'identification des molécules organiques. Est une méthode de caractérisation rapide et sensible de la plupart des molécules existantes.

En raison de sa spécificité, l'IR a été souvent employé comme une « norme » pour les études d'inter comparaison de différentes mesures.

II.4.1.2. Principe de l'IR-TF

Le principe fonctionnel de la spectrométrie IR-TF est le suivant : Une source de lumière IR émet un rayonnement qui est affaibli en fonction des fréquences qui traverse l'échantillon. Le rayonnement résultant est enregistré et transformé électroniquement en un spectre. Il est impératif que la source de rayonnement émette continuellement dans l'ensemble de la zone des fréquences présentant un intérêt. Le détecteur à la charge de saisir le rayonnement

sortant et de transformer les signaux optiques en signaux électriques. Le plus utilisé est le détecteur dit DTGS (sulfate de tri glycine deutérié). Tandis que la source lumineuse et le détecteur sont identiques dans les deux types d'appareils, la mesure de l'absorption du rayonnement dépend de la fréquence ainsi que traitement si le signal est fondamentalement différent.

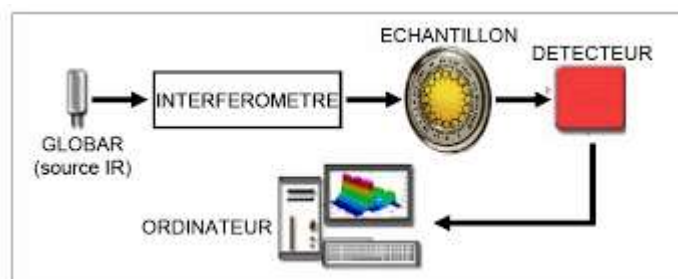


Figure II.9 : Schéma de principe de spectrophotomètre IR-T.

II.4.1.3. Préparation de l'échantillon dans l'IR-TF

Suivant la nature de l'échantillon, solide ou liquide, les techniques différentes. Un solide broyé en présence de bromure de potassium (qui est transparent jusqu'à 400 cm^{-1}) puis comprimé sous pression réduite pour former une fine pastille. Une autre technique consiste à disperser le solide dans une paraffine (le Nujol) et à déposer la suspension sur une pastille de chlorure de sodium monocristallin (transparent jusqu'à 625 cm^{-1}).

Un liquide sera déposé entre deux pastilles de chlorure de sodium monocristallin comprimées, de manière à obtenir un film fin, ou placé dans une cuve dont les fenêtres seront des monocristaux de chlorure de sodium ou de fluorure de calcium (qui a l'avantage de ne pas être altéré par l'eau). Dans le cas des liquides purs, l'épaisseur de la cuve souvent trop importante pour obtenir un spectre de qualité satisfaisante.

II.4.2. Spectroscopie UV-visible

La spectroscopie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'ondes dans le domaine de l'ultraviolet (100 nm - 400 nm), du visible (400 nm - 750 nm) ou de proche infrarouge (750 nm - 1400 nm). Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde. Les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Cette spectroscopie fait partie des méthodes de spectroscopie électronique. Les substrats analysés

sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide.

II.4.2.1 Principe de la spectroscopie UV-visible

On cherche à savoir quelle est l'absorbance à chaque valeur de la longueur d'onde. On utilise donc un système de type monochromateur pour fixer la longueur d'onde et un photomultiplicateur pour amplifier le signal relatif à l'absorbance correspondante. Il suffit de faire varier la longueur d'onde sur une plage adéquate pour obtenir un spectre électronique.

- **Application de la spectroscopie UV-visible**

- **Analyse qualitative**

La spectroscopie UV-visible fournit généralement moins de renseignements sur la structure moléculaire, que les autres méthodes spectrométriques comme la résonance magnétique nucléaire (RMN) ou la spectroscopie infrarouge (IR).

Néanmoins on l'utilise pour une confirmation de structure, soit par une identification des transitions électroniques propres à la molécule grâce à des règles empiriques performantes soit en procédant à des comparaisons avec des spectres de référence.

- **Analyse quantitative**

L'utilisation de la loi de Beer-Lambert dans le domaine de la linéarité aux faibles concentrations de soluté, constitue une très bonne méthode d'analyse quantitative.

- **La loi de Beer-Lambert** : loi qui traduit la relation entre l'absorbance, la concentration et la longueur de solution traversée par la lumière (trajet optique) dans la cuve de mesure.

$$A = \epsilon \cdot I \cdot C \quad (1)$$

A : désigne l'absorbance, paramètre optique sans dimension, accessible au moyen du spectrophotomètre.

I : est l'épaisseur (en cm) de la solution traversée, ou le trajet optique.

C : concentration molaire de la solution en mol.L⁻¹.

ϵ : Coefficient d'absorptivité molaire (mol⁻¹.L.cm⁻¹).

II.4.3. Analyse thermogravimétrique (ATG)

L'analyse thermogravimétrique est une technique d'analyse thermique qui consiste en la mesure de la variation de masse d'un échantillon en fonction du temps, pour une température ou un profil de température donné. Une telle analyse suppose une bonne précision pour les trois mesures : masse, temps et température. Comme les courbes de variations de masse sont souvent similaires, il faut souvent réaliser des traitements de ces courbes afin de pouvoir les interpréter.

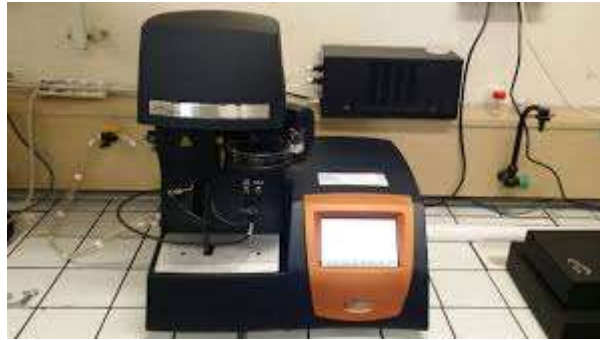


Figure II.10 : Appareille de la thermogravimétrie

II.4.4. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage est utilisée pour observer essentiellement la présence ou l'absence des agglomérats. Cette technique permet d'observer les faciès de rupture des échantillons (rupture réalisée sous azote liquide). Les observations en microscopie électronique à balayage ont été réalisées sur un microscope de type JEOL JSM-6031. Les échantillons sont revêtus d'un dépôt or-palladium afin d'éviter les effets de charge en surface.

Chapitre III

Etude bibliographique

Chapitre III : Etude Bibliographique

Elaboration de microparticules d'Amoxicilline à partir de polymères biodégradables.

ImeneBoukhouya, HichamBakouri, IlhamAbdelmalek, MeriemImeneAmrane and
Kaddour
Guemra*

Laboratory of Organic Physical and Macromolecular Chemistry, Faculty of Exact Sciences,
DjillaliLiabes University, SidiBel-Abbes, Algeria

Article type:

Research article

Article history:

Received October 2017

Accepted March 2018

April 2018 Issue

Keywords:

Amoxicillin

Microparticles

Biodegradablepolymer matrix

Solventevaporationmethod

Introduction

Dans ce chapitre, ils ont procédé à la micro- encapsulation par la technique d'évaporation de solvant. Plusieurs expériences sont faites afin de déterminer les meilleures conditions d'une totale encapsulation du principe actif AMO.

Cette partie est destiné à la description du matériel, des méthodes et des techniques d'analyse qualitative et quantitative utilisée dans ce travail ; on présente le protocole opératoire de synthèse et de caractérisation des microparticules.

III.1. Produits utilisés

III.1.1. Principe actif

Le principe actif à encapsuler ou enrobé dans une membrane qui l'isole du milieu extérieur. Dans un tel système, le principe actif peut être entouré par une membrane d'épaisseur uniforme ou non uniforme[60].

Amoxicilline : C'est alpha-amino-p-hydroxybenzyl-pencilline[61] de formule brute $C_{16}H_{19}N_3O_5S$: MM=365, g. mol⁻¹, d=origine : Sigma (USA).Ce principe actif se présente sous forme d'une poudre fine de couleur blanche, d'après

l'étude bibliographique l'amoxicilline a trois pKs :(Amoxicilline :Pk1=3.39 ;Pk2=6.71 ;Pk3= 9.41).

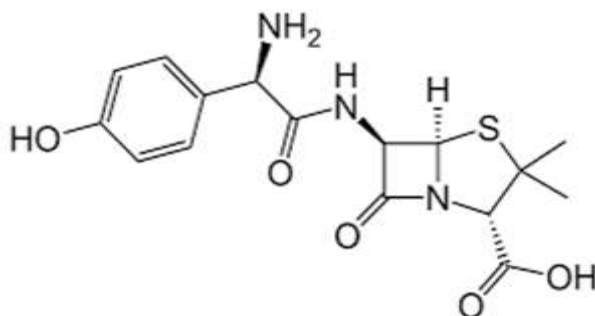


Figure III.1 : Structure de l'amoxicilline

III.1.2. Polymères utilisés comme matrices dans la technique d'Emulsion-Evaporation de solvant

Les polymères biocompatibles naturel

- a. **Polyméthacrylate de méthyle (PMMA)** :se présente sous forme de poudre blanche de masse molaire ($M_w=350.000 \text{ g.mol}^{-1}$), p.f>150 C°, origine : Aldrich.
- b. **Ethylcellulose(EC)** : éthoxyle à 48% masse, viscosité 22cp, 5% dans une solution toluène /éthanol 80 :20a été achetée auprès de sigma –Aldrich (USA).

Les polymères biodégradables synthétisés

- a. **Polysuccinate de butyle (PBS)** : polyester synthétisé et caractérisé, $M_v=1855 \text{ g.mol}^{-1}$.
- b. **Poly (Acide lactique) PLA** : synthétisé par ouverture de cycle et caractérisé, $M_v=53200 \text{ g.mol}^{-1}$.

III.1.3. Les surfactants

1. **Polyvinyl alcool(PVA)** : hydrolysé à 87-89% ; $M_w=(1300-2300\text{g})$ de formule brute $(C_2H_4O)_n$, de T eb=228 C°-Solubilité : Eau, origin :Sigma-Aldich(USA).
2. **Tween 80(T80)** :(polyethylene glycol sorbitanmonooleate) origine :Sigma-Aldich(USA).

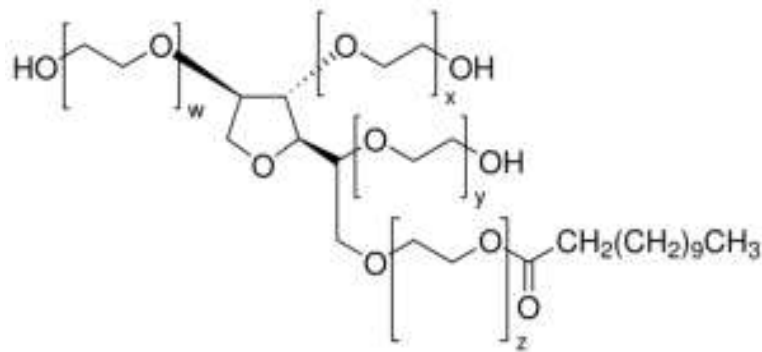


Figure III.2 : Structure du Tween 80

III.1.4. Solvant organiques

1. **Chloroforme:**(Teb=61,2 C°, M=119,38 g/mol).
2. **Le dichlorométhane (DCM) :** (Teb=39,6C° ? M=84,93g/mol), d=1, 32, origin: Fluka.
3. **Ethanol absolu :** (formule brute C₂H₆O-Teb=78,37 C°-M=46,068g/mol).
4. **Autre**

Eau fraîchement permutée (H₂O déminéralisée), ph=6,5.

Solution d'acide chlorhydrique Hclà 0,1M.

III.2. Mode opératoire de fabrication des microparticules

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

Une quantité de PVA est dissoute dans 250g d'eau fraîchement permutée, sous forte agitation et chauffage. Cette solution aqueuse constitue la phase continue de l'émulsion. En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (température inférieure à celle de l'ébullition du solvant organique)et agitation du polymère matrice dans 32g de solvant organique (dichlorométhane ou chloroforme)contenant le principe actif à encapsuler à un pourcentage connu.

Les deux solutions sont refroidies à température ambiante. La solution organique est introduite alors dans le réacteur d'encapsulation contenant la solution aqueuse préalablement agitée mécaniquement (400, 600, 800 tr/min) et placée sous hotte aspirante et dans un bain thermostaté à 25°C. L'agitation est maintenue tout au long de l'évaporation du solvant afin de maintenir les microparticules en suspension et activer l'évaporation du solvant, le temps de ce processus est contrôlé par l'évolution

de la taille des microsphères observées sous microscope optique pour une durée de presque 4 heures. Cette durée varie selon le type de polymère matrice et le principe actif utilisée (**figure III.3**).

Les microsphères sont alors récupérées par filtration sous vide à l'aide de la trompe à eau (parfois on a utilisé la pompe à vide) et séchées dans un dessiccateur sous vide statiques en présence de CaCl_2 comme desséchant, jusqu'à poids constant. Les microsphères obtenues sèches sont stockées dans des piluliers bien fermés.

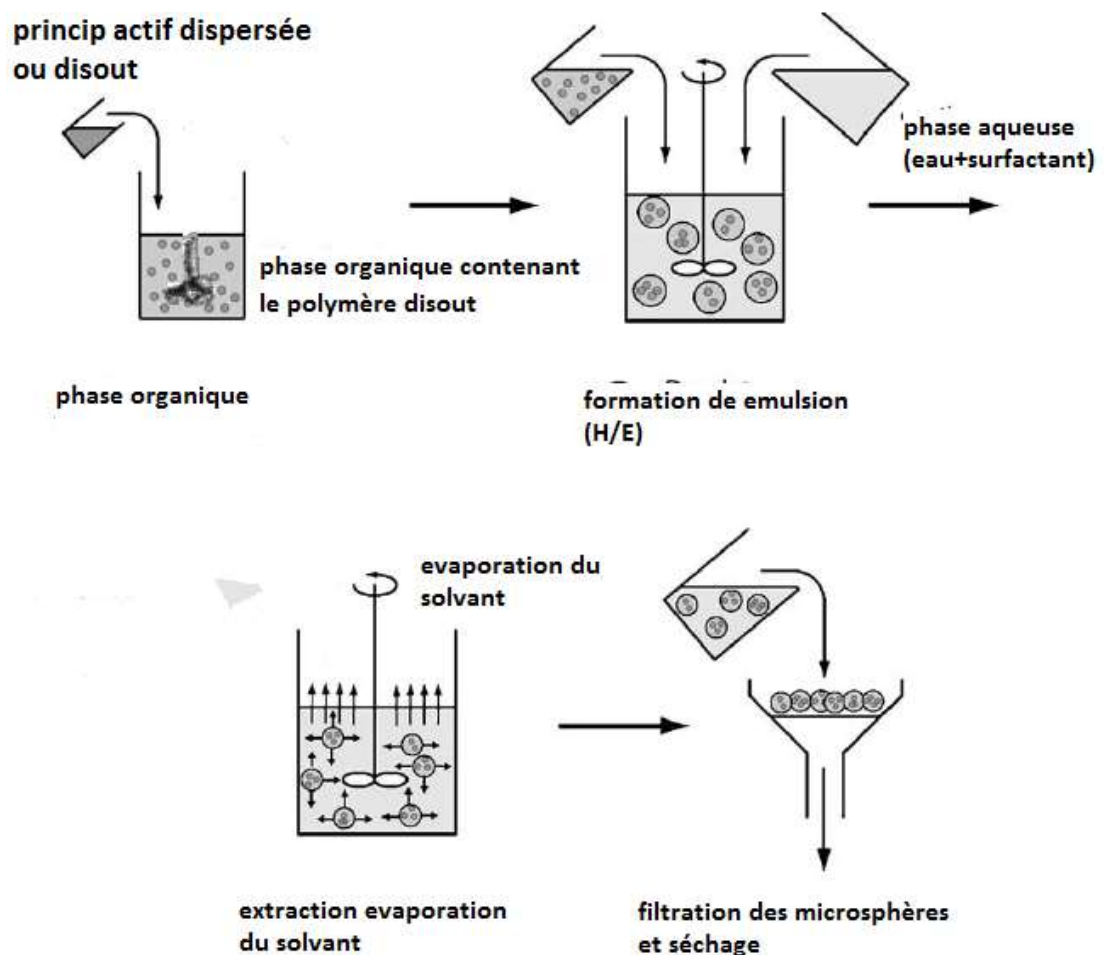


Figure III.3 : Illustration schématique de la technique par évaporation de solvant

III.3. Réacteur du procédé

La phase organique contenant le polymère dissout dans le solvant organique et l'agent actif dissout ou dispersé est ajoutée progressivement à la phase aqueuse (eau et

surfactant) placée dans un dispositif cylindrique à double paroi sans couvercle de diamètre =80 mm et de volume de 160ml. L'agitation est assurée par un agitateur mécanique type VELP agitateur DLS,(0-2000 min^{-1}) au moyen d'un pas à 6 pales ou 4 pales tout dépend les paramètres étudiés. (La **figure III.4**) ci-dessous illustre schématiquement le montage utilisé à l'échelle du laboratoire.

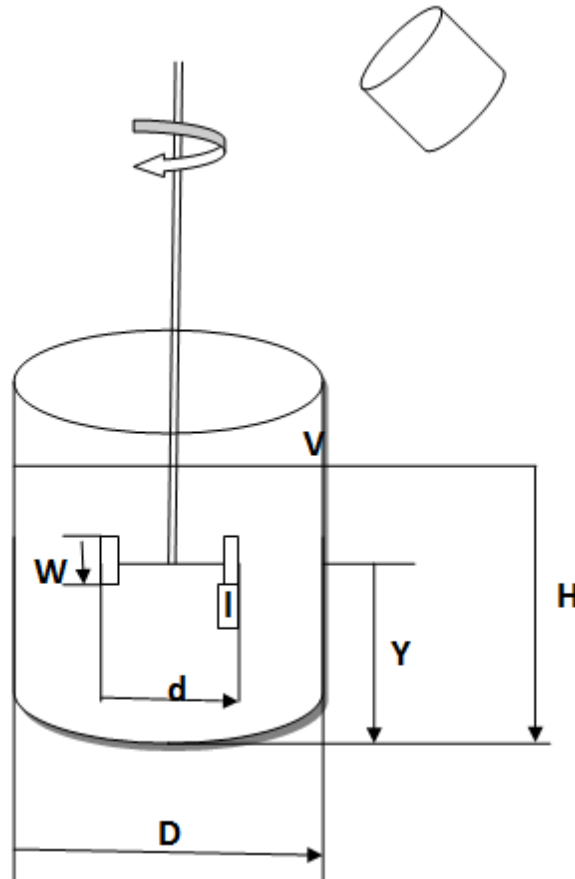


Figure III.4 : Dispositif expérimentale de l'encapsulation par émulsion évaporation du solvant.

Tableau III-1 : Caractéristique de dispositif expérimental.

Hauteur du liquide	H cm	10
Diamètre de dispositif	D cm	8
Diamètre de l'agitateur	d cm	5
Hauteur des pales d'agitation	W cm	1
Position du mobile	Y cm	2
Longueur des pales	I cm	14
Volume de liquide	V cm	160

- **Paramètres d'étude**

Au cours de la formulation ou bien la synthèse des microsphères chargées par le principe actif nous avons fait varier des caractéristiques et des paramètres liés à la phase organique, phase aqueuse, paramètres physiques et mécaniques.

- **Paramètres physiques et mécaniques**

Mobile d'agitation : La micro encapsulation est réalisée en utilisant deux types de pale (mobile d'agitation à 6 pales et mobile d'agitation à 4 pale)

Vitesse d'agitation N : nous avons également modifié la vitesse d'agitation (400, 600, 800rpm).

- **Paramètres liés à la phase organique**

Nature de polymère matrice ; afin d'étudier l'influence de la nature de polymères matrice sur les caractéristiques physico-chimique des microsphères ; on a utilisé quatre polymères matrice :

Polymères biocompatible : il s'agit de l'Ethylcellulose (EC) et du poly méthacrylate de méthyle (PMMA).

- **Polymères biodégradables** : on a synthétisé deux polymères biodégradables : le polysuccinate de butyle (PBS) et l'acide poly lactique PLA.

- **Paramètre A%** : (% Pa/Pol) le rapport de principe actif par rapport au polymère dans la phase organique (A%=31% et 62%).

- **Paramètre B%** : (% pol/slv) la concentration du polymère dans la phase interne (B%=2.81, 5.62 et 11.21%). (dichlorométhane) et le chloroforme.

- **Paramètres liés à la phase aqueuse**

-**Emulsifiant** : La phase aqueuse externe est émulsifiée en utilisant deux tensioactifs : le T80 tween80 et le PVA (polyvinylalcohol).

- **Paramètres C%** : (surfactant/eau) la concentration du surfactant dans la phase aqueuse (C%=0.5, 1et 2%).

III.4. Caractérisation des microparticules

III.4.1. Synthèse par le procédé d'évaporation de solvant

Il existe plusieurs méthodes de micro encapsulation par évaporation de solvant, le choix de la technique dépend de l'hydrophilicité ou l'hydrophobicité du principe actif à encapsuler.

- **Application du procédé**

Cette technique consiste à préparer une émulsion (simple ou double) puis à éliminer le solvant organique par évaporation. Lors de cette élimination, le polymère précipite, ce qui conduit à la formation d'une microparticule. Dans un premier temps le polymère choisi pour constituer les particules est dissous dans un solvant organique non miscible à l'eau. Il faut donc choisir le solvant organique en fonction de sa miscibilité avec l'eau et de sa volatilité [62]. Ce mélange est ensuite émulsifié dans une phase aqueuse contenant un tensioactif pour former une émulsion H/E stable. Le solvant organique est alors évaporé par élévation de la température ou sous pression réduite, ou simplement par agitation à température réduite. Cette méthode permet l'encapsulation des principes actifs hydrophobe par simple ajout du composé dans la solution de polymère. Après évaporation du solvant organique, le médicament encapsulé se trouve au sein de la matrice polymère [63].

Après évaporation du solvant organique, il se forme des microsphères contenant le principe actif hydrosoluble. Enfin, les microparticules préparées doivent être purifiées pour éliminer le solvant résiduel.

L'AMO a été encapsulé par le procédé d'émulsion-évaporation de solvant pour obtenir des systèmes matriciels (microsphère). Quatre polymères sont utilisés comme matrice d'enrobage à savoir L'EC100, PMMA, PBS, PLA. Les paramètres choisis pour être étudiés sont la nature du polymère, la nature de surfactant, les pourcentages d'émulsifiant (%PVA), le pourcentage de polymère, le pourcentage de matière active, la vitesse d'agitation (N), pour chaque paramètre, on a choisi ces paramètres en se basant sur des travaux antérieurs [64].

Les compositions des différents milieux d'encapsulation sont données dans le tableau III.1. Ils ont noté que la phase organique composée de cet agent actif est une solution homogène quel que soit le polymère utilisé.

Par ailleurs, les viscosités des phases aqueuses fabriquées avec 0.72 et 1% en PVA et T80 sont faibles.

Les premiers essais de micro-encapsulation ont été réalisés trois fois pour vérifier la répétabilité du procédé dans des conditions précises ; un exemple est donné dans le Tableau **III-2**.

Manipulation	Composition initial de la phase organique	Masse des microparticules récupérées(g)	% P.a	%P.a moyen
1	$m_{p.a}=0.564g+m_{pol}=1.80g$	$m_1=2.07$	30.65	24.74±5,91
2	$m_{p.a}=0.560g+m_{pol}=1.86g$	$m_2=2.11$	20.68	
3	$m_{p.a}=0.561g+m_{pol}=1.79g$	$m_3=2.27$	22.89	

Cette opération consiste à mesurer la masse de matière active dans la phase aqueuse à la fin de la manipulation (après évaporation du solvant).

- Comparer la quantité de matière solide (microsphères) récupérée après séchage
- Comparer la quantité de matière active contenue dans les microsphères après extraction

Compte tenu des résultats répétables obtenus (**Tableau III-3**) le nombre de manipulation est réduit à deux. Les petites différences (dans le cas de concentration de principe actif dans la phase aqueuse et la quantité de microsphères récupérées) sont dues la perte de masse de la phase organique qui reste dans le ballon lors de la dispersion de la phase organique dans la phase aqueuse et que peut différer d'une manipulation à une autre. Quant à l'incertitude sur la quantité de principe actif encapsulé, elle est due à la polydispersité des microsphères dans une prise d'essai.

Au cours de l'étape d'évaporation de solvant, les microsphères ont été observées par microscope optique. Les microparticules formées par l'émulsion

deviennent plus sombres, plus petites et plus dures après une heure d'évaporation de solvant.

Tableau III-3 : Condition opératoires des différentes formulations de l'AMO effectués par évaporation de solvant.

Code	Matrice	Emulsifiant	rotation	A%	B%	C(%)	V(rpm)	Solvant
AEP1	EC	PVA	4	31	5.62	0.72	600	DCM
AEP2			6	31	5.62	0.72	600	DCM
AET1		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
AET2			6	50	3.75	0.5	600	DCM
AET3			6	50	5.62	2	600	DCM
ALP	PLA	PVA	6	31	5.62	0.72	600	DCM
ALT		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
ABP	PBS	PVA	6	31	5.62	0.72	600	DCM
ABT		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
APP1	PMMA	PVA	6	31	5.62	0.72	600	DCM
APP2			6	62	5.62	0.72	600	DCM
APP3			6	31	2.81	0.72	600	DCM
APP4			6	31	11.21	0.72	600	DCM
APT1		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
APT2			6	50	3.75	1	600	DCM
APT3			6	50	3.75	1	600	DCM
APT4			6	50	3.75	1	600	CHCl ₃

A%= principe actif /polymère, **B%**= polymère / solvant, **C%**=tensioactif/eau

Ils ont présenté ci-dessous quelques exemples du choix des paramètres physicochimiques (A %, B % et C %) conduisant à différentes formulations présentées dans le tableau.

Remarque : les pourcentages donnés sont en masse et pour toutes les expériences

$$m_{p.a}=0.56g \text{ et } m_{pol}=1.8g \Rightarrow A\%= 31\%, B\%=5.62.$$

$$m_{p.a}=0.6g \text{ et } m_{pol}=1.2g \Rightarrow A\%= 50\%, B\%=3.75$$

$$m_{p.a} = 1.116g \text{ et } m_{pol} = 1.8g \Rightarrow A\% = 62\%, B\% = 5.62$$

$$m_{pol} = 3.6g, m_{p.a} = 0.56g \Rightarrow B\% = 11.21\%$$

$$m_{pol} = 0.9g, m_{p.a} = 0.56g \Rightarrow A\% = 31\%, B\% = 2.81\%$$

$$m_{PVA} = 1.8g \Rightarrow C\% = 0.72\%$$



$$m_{PVA} = 7.5g \Rightarrow C\% = 3\%$$



$$m_{T80} = 0.5g \Rightarrow C\% = 1\%$$

$$m_{T80} = 0.25g \Rightarrow C\% = 0.5\%$$

Dans 250 ml d'eau

Dans 50 ml d'eau

- **Résultats de la synthèse des microsphères chargées par l'AMO**

Les résultats de la micro-encapsulation qui englobent le rendement (T (taux d'encapsulation) = rapport de la quantité de principe actif encapsulé sur la quantité initiale), et les caractéristiques des microparticules à savoir la teneur en matière active, la morphologie, la surface et la taille des microsphères.

Après séchage, la poudre obtenue des microsphères a une couleur blanche (sauf qu'avec la matrice polymérique du PBS, les microsphères obtenues sont de couleur beige jaunâtre, la granulométrie de produit obtenu dépend des paramètres étudiés (nature de la matrice, nature du surfactant, % Polymère matrice, % Emulsifiant, vitesse d'agitation).

a) Taille et teneur en matière active

Ils ont présenté les résultats les plus significatifs de la taille : le d10, d32, d43 et la dispersion δ (Tableau III-4).

De même, la contenance en molécule active déterminée par extraction ainsi que le rendement de chacune de micro-encapsulation est donnés dans le Tableau III-4.

Lot	EE %	T %	d ₁₀ (µm)	d ₃₂ (µm)	d ₄₃ (µm)	Dispersion ^a
AEP1	23.03	41.46	70,3043	81,5653	88,2070	1,25
AEP2	19.08	45.87	140,4993	157,3829	166,5936	1,18
AET1	28.39	53.25	124,8000	192,3425	210.0000	1,68
AET2	21.81	30.22	160,6986	199,2520	217.0000	1,35
AET3	22.6	27.35	102,2510	155,8868	167,4374	1,63
ALP	25.95	21.17	77,2907	91,4101	98,5704	1,27
ALT	23.12	37.58	231,1217	269,4498	291.0000	1,26
ABP	27.65	33.33	64.1200	62.4500	94.8100	1.48
ABT	17.08	34.11	131,7000	151,3911	180,1200	1,36
APP1	14.31	59.51	99,9500	128,1300	143,3100	1,43
APP2	32.55	82..92	57,7680	66,6054	71,6803	1,24
APP3	15.87	77.42	70,2191	78,4516	83,4612	1,19
APP4	27.94	87.05	49,9692	55,2708	58,6416	1,17
APT1	26.25	57.22	133.6700	147.6900	156.7900	1.17
APT2	27.7	42.34	230.5800	287.8000	301.6000	1.3
APT3	27.37	51.81	118.900	131.1100	135.5300	1.14
APT4	17.22	26.66	157.8900	171.0500	188.01000	1.19

b) Morphologie :

L'analyse par microscope électronique à balayage a permis de caractériser la surface et la morphologie de ces microparticules. Les photos enregistrées au MEB montrent que ces microparticules sont pour la plupart de forme sphérique. L'aspect de la surface dépend principalement le polymère d'enrobage. En effet, les microsphères fabriquées par le polyméthylméthacrylate sont des microsphères parfaitement sphériques avec une surface lisse ; les microsphères d'Ethylcellulose possèdent une surface lisse et moins poreuse mais lorsqu'ils ont utilisé le PBS synthétique comme matrice polymérique, ils ont obtenu des particules non sphériques avec une surface rugueuse et poreuse, les microsphères du PLA possèdent également une surface poreuse et rugueuse (**figure III.5**).

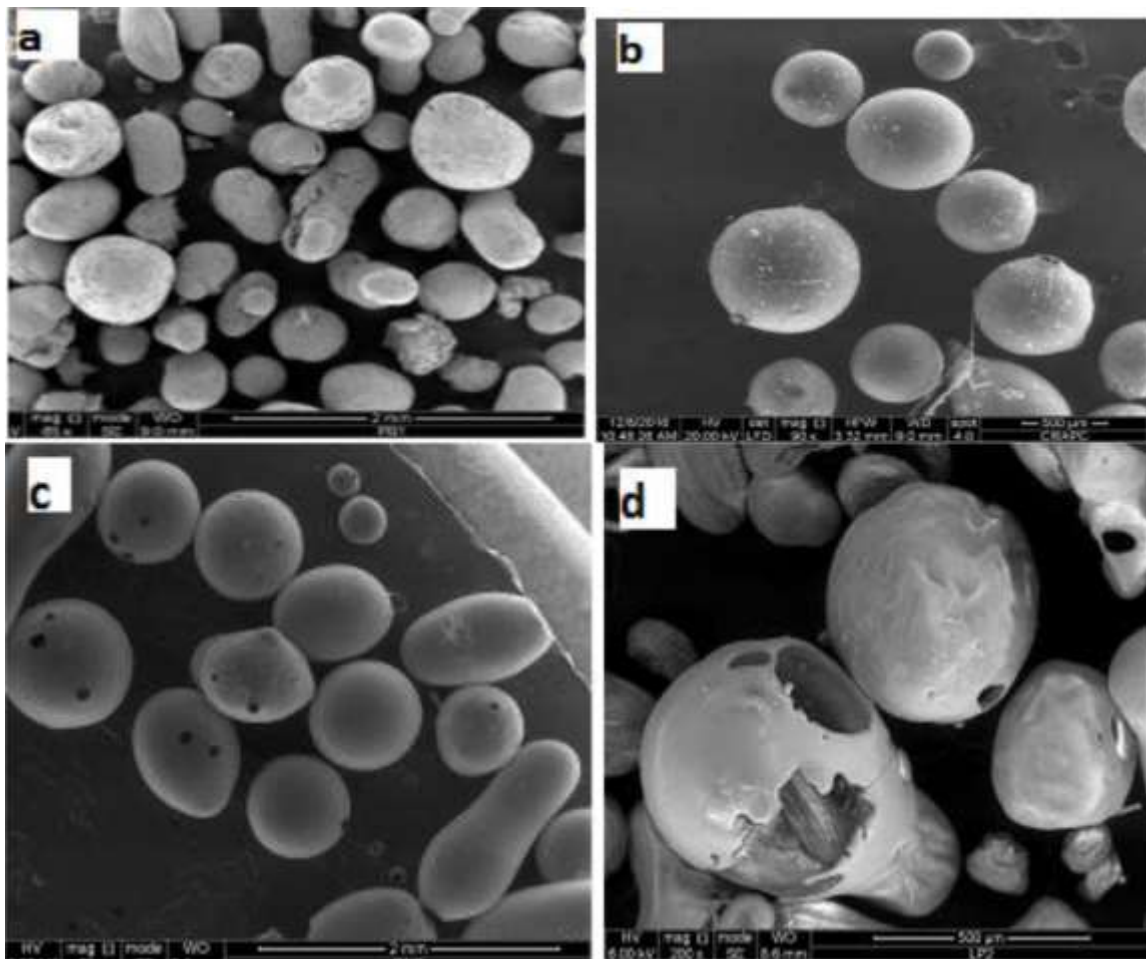


Figure III.5 : Photos par MEB des microsphères d'AMO préparées avec **a :PBS, b :**
PMMA, c : EC, d :PLA

Les photos prise par le MEB montrent que les microparticules préparées par le PLA possède une surface et très riche par les pores assez remarquables qui va facilite la dissolution de liquide gastrique vers la structure enchevêtrée du polymère et par la suite le relargage du médicament vers l'extérieur ; tandis que d'après la figure les formulations composées du PMMA dépourvue par les pores engendre une diffusion difficile et par conséquent une libération plus lente.

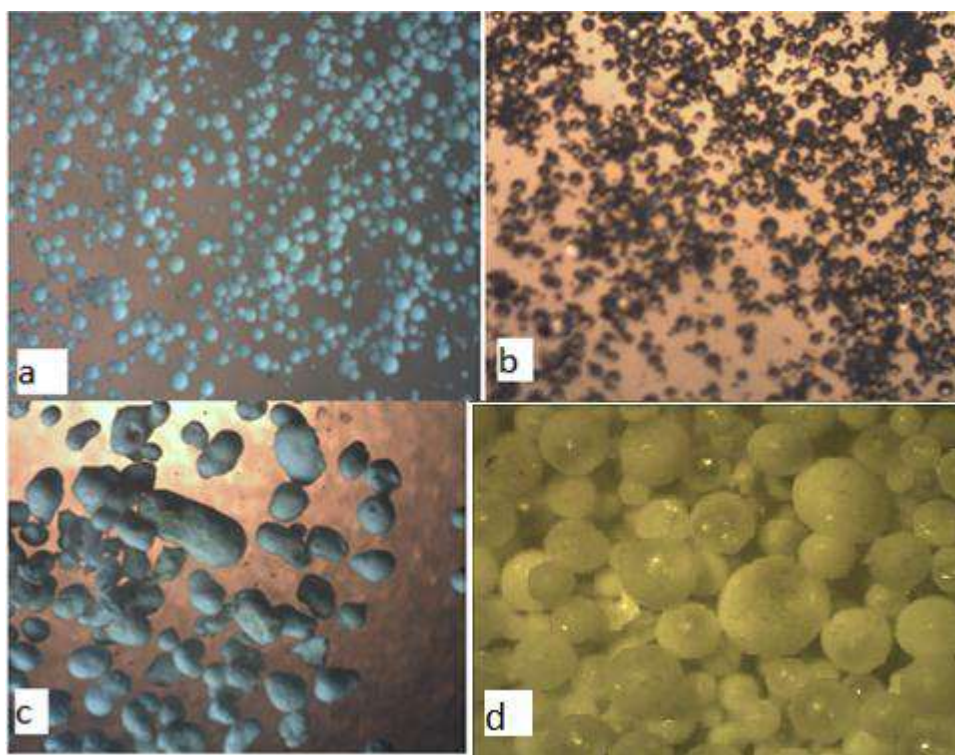
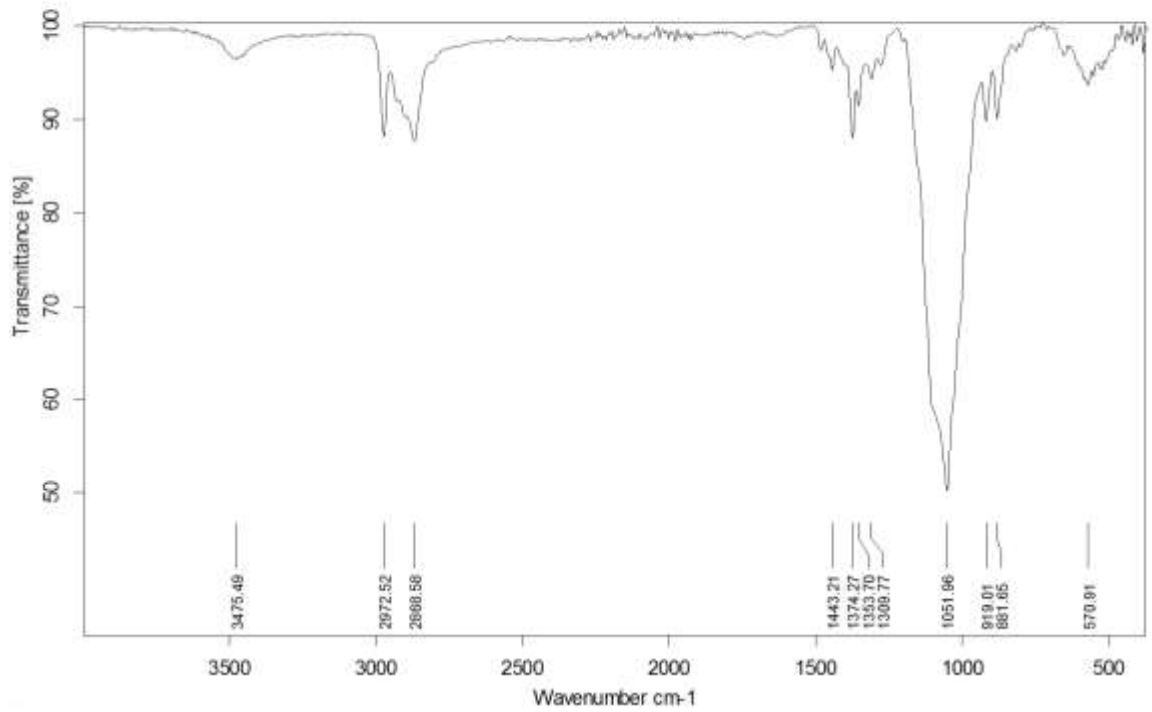
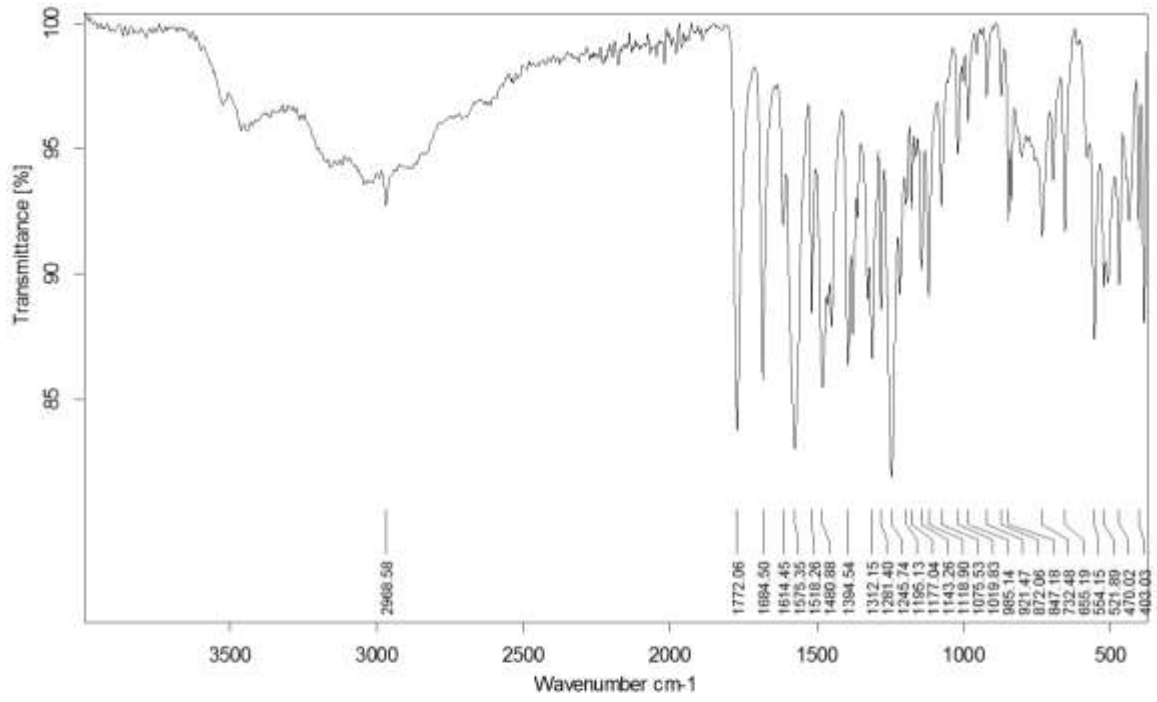


Figure III.6 : Image de microscope optique des formulations fabriquées par a : PMMA, b : PLA, c : PBSetd : EC.

c) Caractérisation par IR

Les spectres infrarouges des microsphères établis ont été comparés aux spectres du polymère matrice utilisé et de la molécule active. Les résultats montrent que les spectres des formulations ne sont que la somme des deux spectres FTIR du AMO et de la matrice polymérique utilisée. Les spectres IR d'AMO, PMMA, EC, PLA, PBS et les microparticules préparées ont été enregistrés sur un appareil FTIR (400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1}) en utilisant un spectromètre BRUKER ALPHA FTIR de Université d'Oran), les figures (III.7 a III.10).



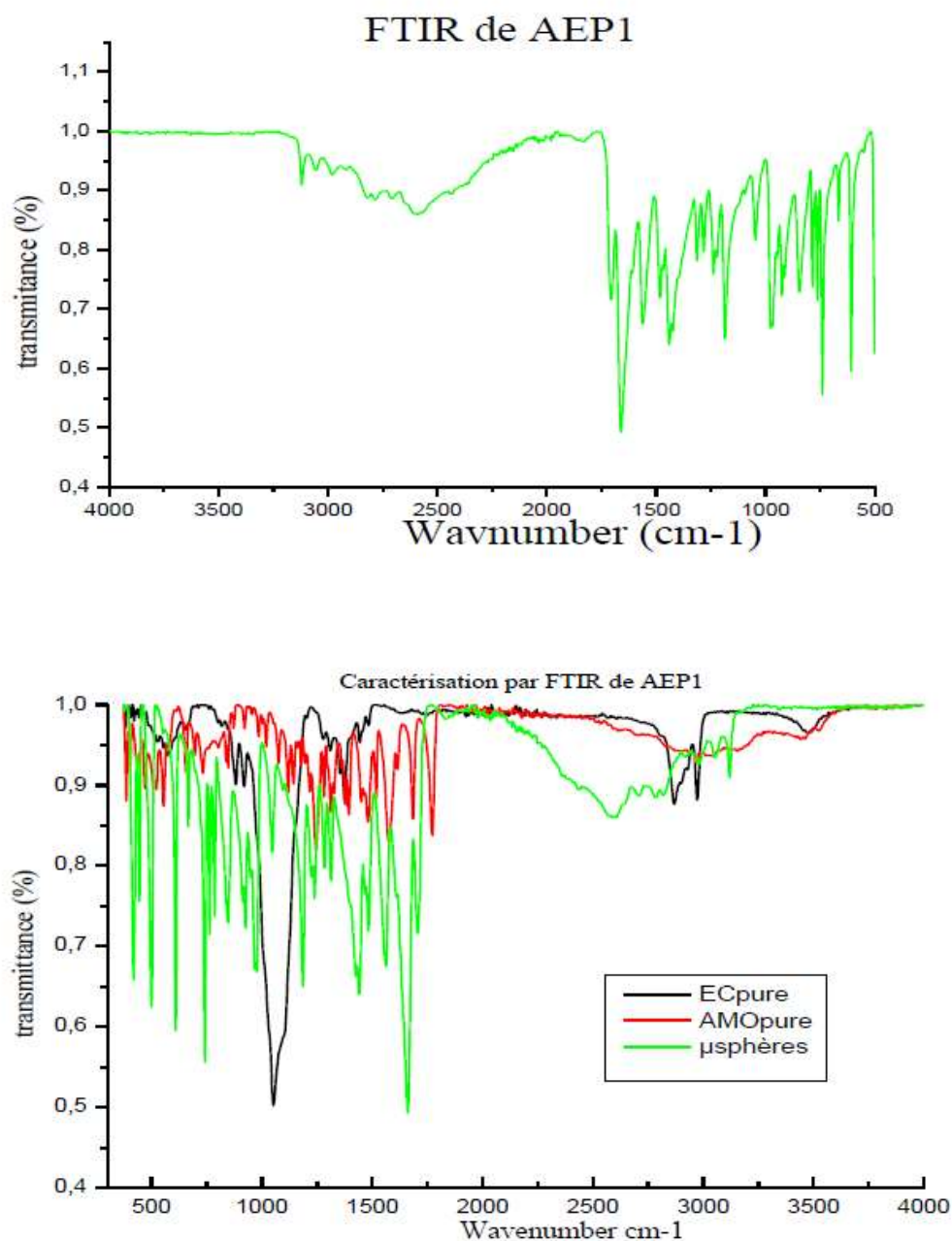


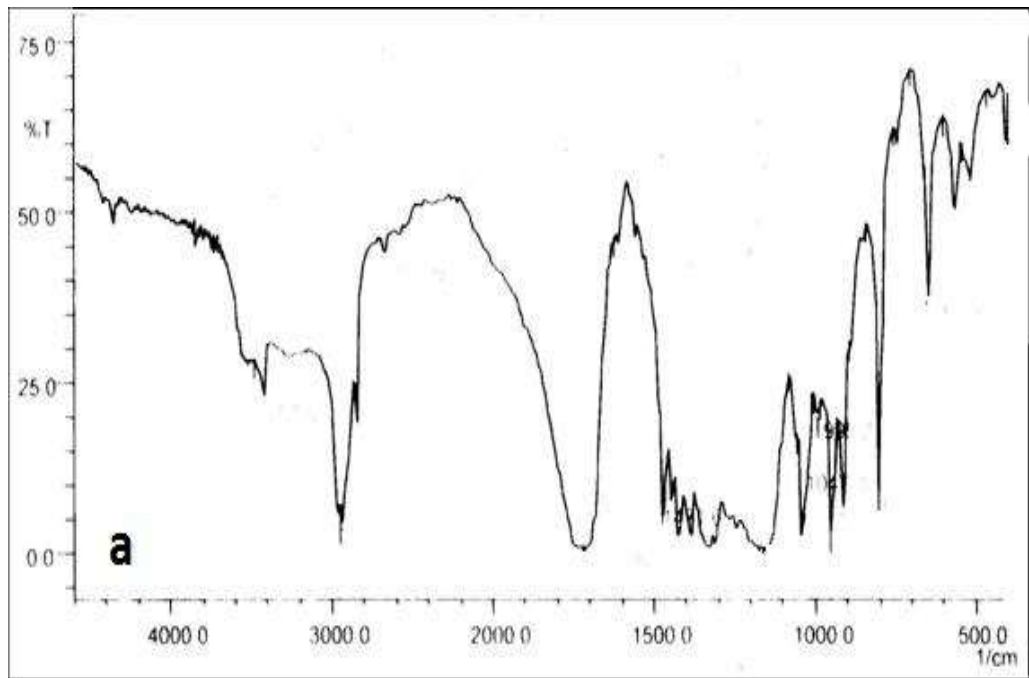
Figure III.7 : Spectre IR de AMO, EC, microsphères d'EC chargées par AMO.

Nous avons identifié les bandes IR d'AMO dans les microparticules. On retrouve les bandes d'absorption de la fonction alcool et l'acide carboxylique : $3000\text{-}3500\text{cm}^{-1}$, ν N-C=O (cyclique) à 1772 cm^{-1} , ν N-C=O : 1684 , cycle aromatique : 1614 et 1518 cm^{-1} .

PMMA: ν CH₂, CH₃: $2945, 2956\text{ cm}^{-1}$, ν C=O (ester): 1720 cm^{-1} , γ CH₂, CH₃: $1380, 1430\text{ cm}^{-1}$, C-O-C ester: 1141 cm^{-1} .

Les spectres de la matrice polymérique de PLA ont exposé les pics d'absorption caractéristiques d'ester à 1759-1760 cm^{-1} , pour attribuer la fonction $\text{C} = \text{O}$ et la bande à 1090-1200 cm^{-1} en raison de COC.

Les bandes à 2850-3050 cm^{-1} correspondent aux groupes $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$ respectivement.



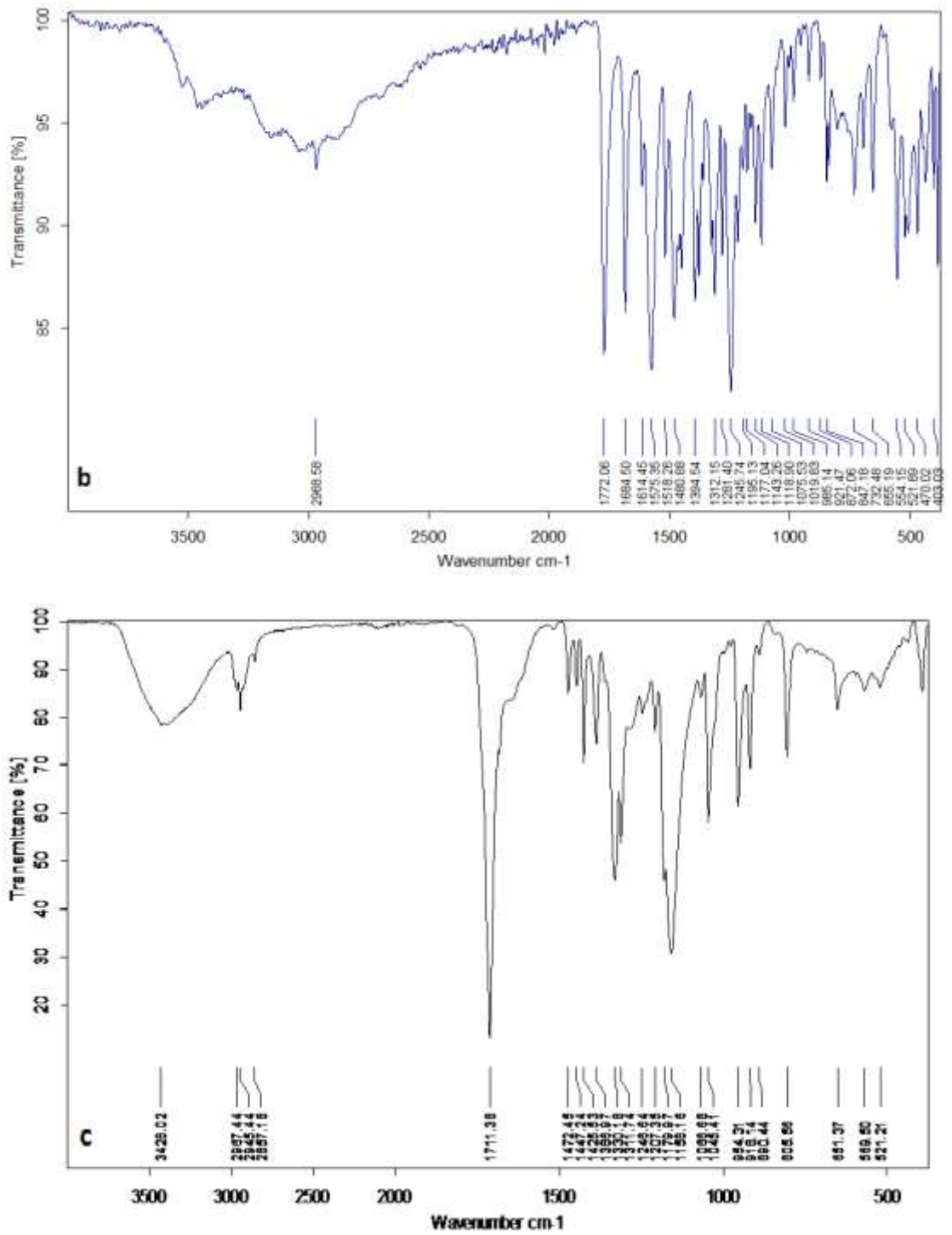
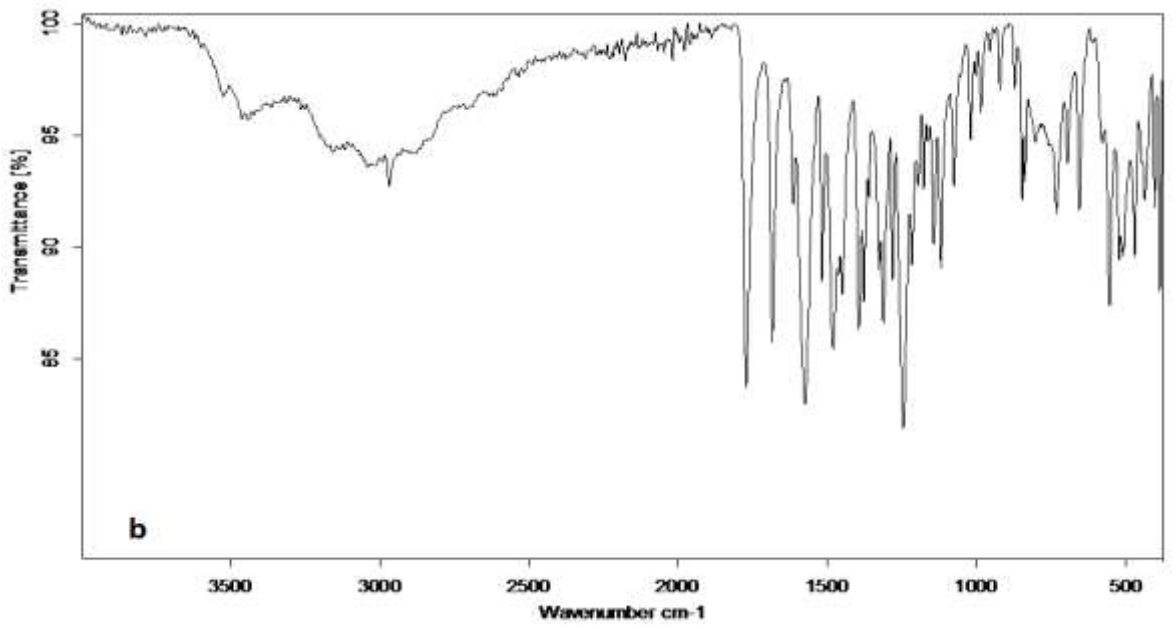
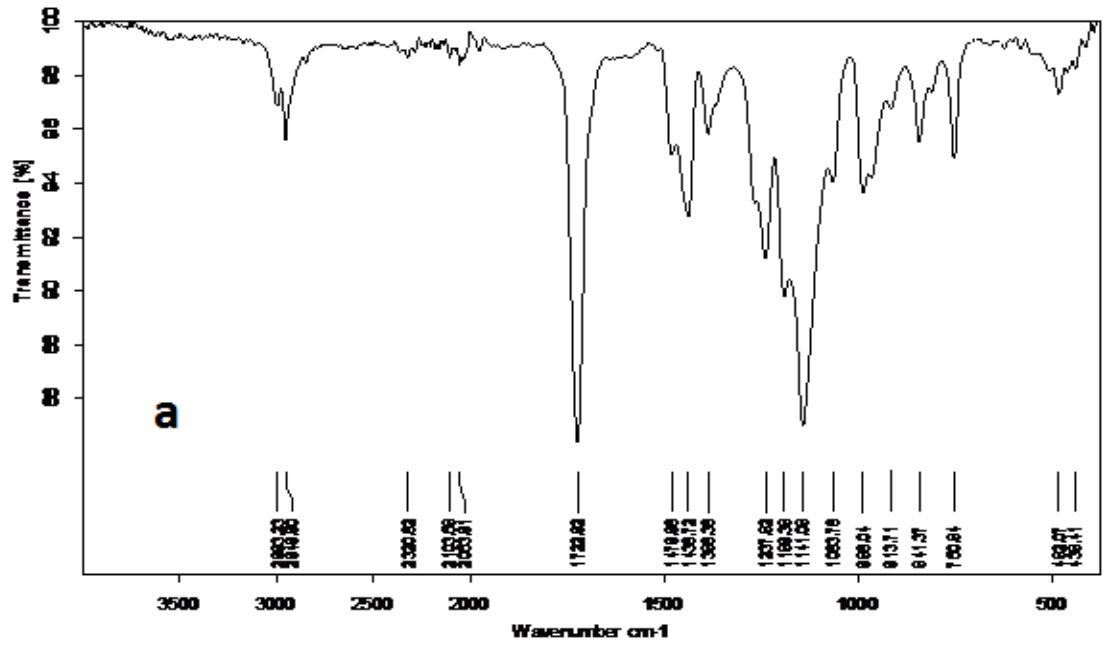


Figure III.8 : Spectre IR de : a : PBS, b : AMO, c : microsphères de PBS chargées par la AMO.



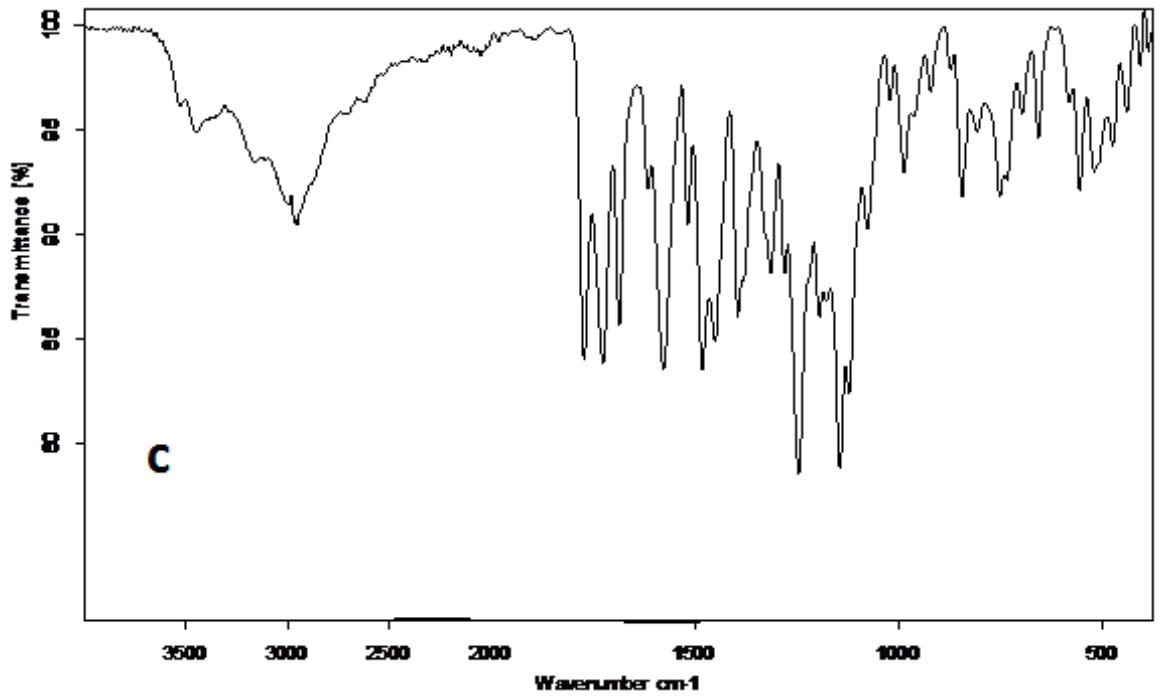
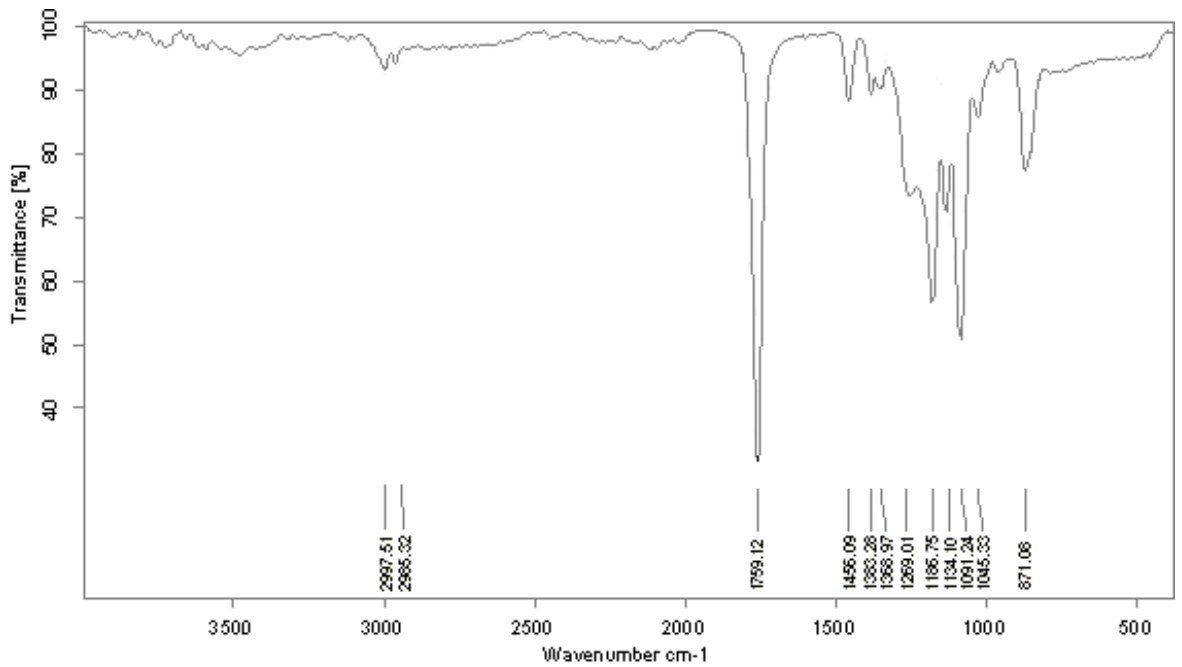


Figure III.9 : Spectre IR de : a : PMMA, b : AMO, c : microsphères de PMMA chargées par l'AMO.



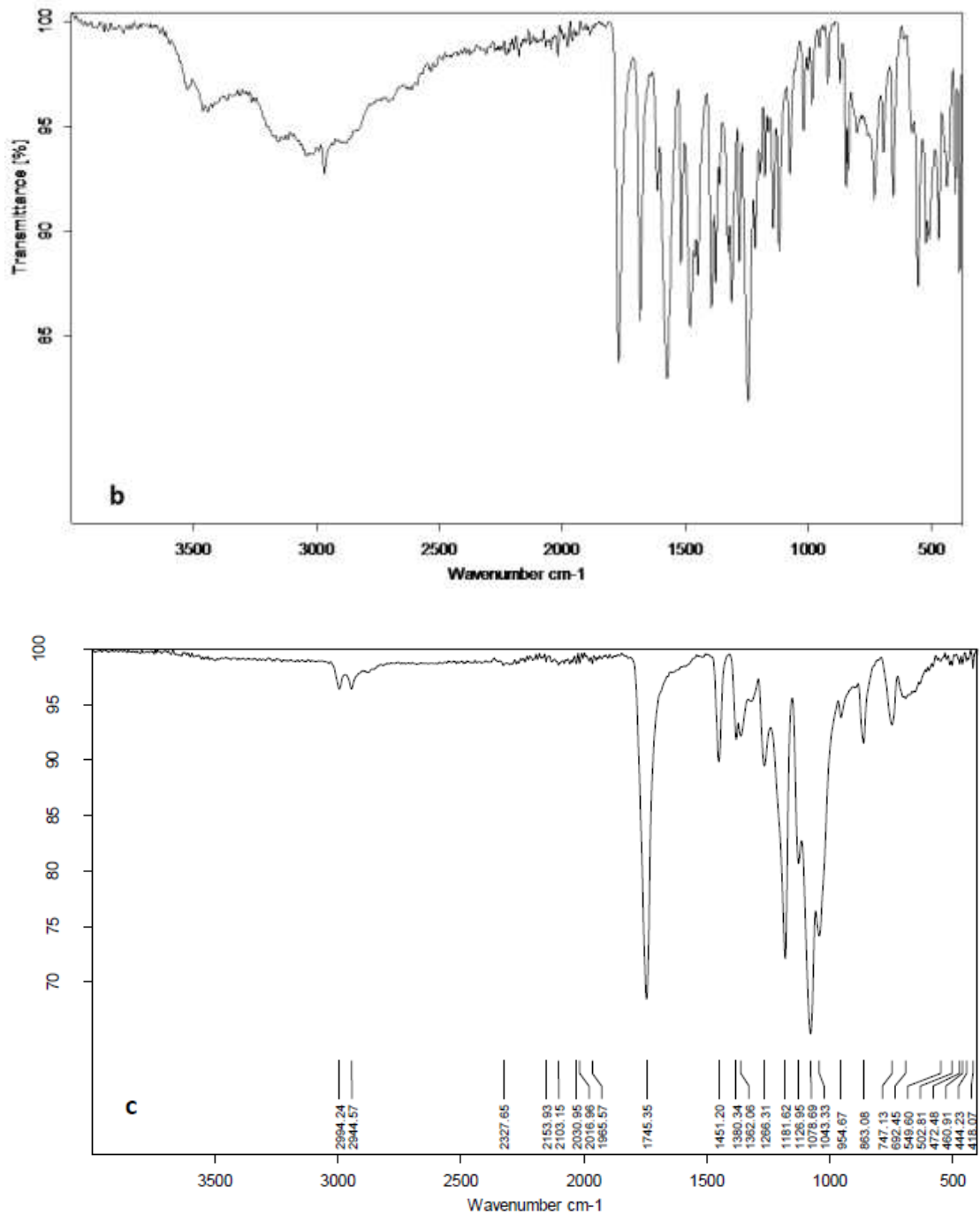


Figure III.10 : Spectre IR de : a : PLA, b : AMO, c : microsphères de PLA chargées par l'AMO

III.4.2. Interprétations des résultats

Le procédé de la micro-encapsulation par évaporation de solvant a permis de fabriquer des microsphères solides bien individualisées chargées d'un agent actif solide (AMO). Quatre matrices ont été utilisées : EC, PLA, PBS et PMMA. Le système matriciel du PLA est plus poreux (des pores très larges), les microsphères

d'EC sont poreux puisque ces pores sont visibles par microscopie électronique (figure. III-1), le PBS nous fournit des microparticules possèdent une surface rugueuse, par ailleurs les microsphères du PMMA paraissent non poreux et leur agrandissement est impossible car il provoque leur destruction par le faisceau d'électrons.

Le domaine de variation des paramètres physico-chimiques du procédé dans cette étude est restreint, nous nous sommes limité aux données suivantes :

- Nature de polymère : EC, PMMA, PLA, PBS
- 400, 600, 800 rpm pour la vitesse d'agitation
- B%=2.81, 5.62, 11.24 pour le polymère
- Tensioactif : PVA, T80
- Solvant organique : DCM, Chloroforme

L'influence de chaque paramètre physico-chimique étudié est discutée séparément dans les paragraphes suivants :

➤ Paramètres liés à la phase organique

a) Influence de la nature de polymère sur les caractéristiques des microsphères

Comme le montrent les figures (III.5, III.6), la nature de la matrice affecte la porosité et la surface des microsphères obtenues, de même l'influence de la nature du polymère apparaît aussi sur la taille des microparticules et la teneur en matière active.

• Effet de la nature de polymère sur la taille des microparticules

Les microsphères fabriquées par L'EC sont des microsphères de taille importante (entre 81.57 μm et 199.25 μm ,) que celles obtenus par le PMMA, PLA et PBS (entre 55.27 μm et 171.05 μm), en comparant la taille des microparticules préparées dans les mêmes conditions. En se basant sur la viscosité des quatre polymères utilisés (on remarque que les phases organiques préparées à base de l'EC sont plus visqueuses qu'avec le PMMA). Pour les polyesters aliphatiques synthétisés on retrouve que les microsphères fabriquées par PLA est de taille importantes que celles composées de PBS.

Par conséquent en reliant la taille des microparticules à la viscosité de la phase organique, le diamètre des gouttelettes est proportionnel à la viscosité de la phase

dispersée. Nos résultats sont en parfaite concordance avec cette théorie : si la solution organique est visqueuse pour la même concentration en polymère, le phénomène de rupture devient difficile et donc la taille des gouttelettes formées est plus grande [65].

- **Effet de la nature de polymère sur la teneur en matière active**

Concernant les résultats du rendement de l'encapsulation et la teneur en AMO dans les microsphères, ils ont remarqué qu'avec le PMMA ont obtenu le meilleur taux d'agent actif encapsulé accompagné du meilleur rendement d'encapsulation comparés aux autres polymères (EC, PLA, PBS).

Dans ce cas les résultats peuvent être interprétés de deux manières :

- Sachant que le PMMA est moins hydrophile que l'EC et que la molécule active hydrophobe, il peut exister une affinité entre les molécules de médicament et les macromolécules de PMMA, ce qui peut retenir d'avantage l'AMO dans le PMMA que dans les PLA, PBS, EC.
- De même, la lors de l'émulsion, la pénétration de l'eau dans les gouttelettes du PMMA est faible et donc solubilisation et le transfert du médicament vers la phase continue au cours de l'émulsion est faible comparé aux autre polymères.
- **Influence du paramètre B %(% de polymère) sur les caractéristiques des microsphères**
- **Effet dû % pol sur la taille des microparticules**

Concernant la taille des microparticules, en doublant le % du pol, $\% \text{ polymère} = \frac{\text{masse du polymère}}{\text{masse du solvant}}$, on obtient des microparticules de taille plus élevée, la taille (d_{32}) augmente en augmentant la concentration de polymère. En effet ce résultat est lié aussi à la viscosité de la phase organique ; en augmentant la quantité de polymère, la viscosité augmente [66]. Comme le montre les travaux antérieurs [67] la stabilité de la gouttelette contre la rupture augmente avec l'augmentation de la viscosité. La taille est donc proportionnelle à la viscosité de la phase en augmentant la concentration de polymère. En effet ce résultat est lié aussi à la viscosité de dispersée. La rupture des gouttelettes visqueuses est plus difficile dans ce cas c'est pourquoi on obtient des microparticules de taille plus élevée.

On peut conclure d'une façon générale que le diamètre moyen des microsphères est proportionnel à la viscosité de la phase dispersée. Mais cette relation reste empirique et dépend des conditions opératoires et particulièrement la composition de

la phase dispersée surtout le polymère et le principe actif utilisés (puisque dans notre cas lorsque le paramètre B% = 11.21 % (APP4) la concentration du polymère est 2 fois que celle lorsque B=5.62% (APP1) d'après la littérature l'augmentation des diamètres est proportionnel avec l'augmentations de la viscosité mais dans notre étude on a marqué une diminution des diamètres de 128,13 μm à 55.27 μm .

Enfin, lorsqu'on a augmenté la concentration de polymère de 2.81% à 5.62% à 11.21% on a amélioré la dispersion de 1.43 à 1.18 à 1.17.

- **Effet du % pol. Sur la teneur en matière active**

L'augmentation de la quantité de polymère de 2.81% à 5.62% puis à 11.21% favorise l'efficacité d'encapsulation EE de 59.51% à 77.42% puis à 87.05% avec une vitesse de 600 rpm et à 0.72% de PVA, avec pourcentage de la matrice polymérique PMMA (A%=31%).

- **Influence du solvant organique sur les caractéristiques des microsphères**

L'utilisation d'un Co-solvant dans la phase organique a été étudiée par plusieurs chercheurs [68], c'est pour ça ils ont préféré travailler avec deux solvants séparés et faire l'étude comparative de l'influence du solvant sur les caractéristiques des microsphères obtenues les solvants choisis sont DCM (CH_2Cl_2) et chloroforme (CHCl_3).

- **Effet du solvant organique sur la taille des microparticules**

Les résultats (Tableau III-4) montrent clairement que les microsphères fabriquées avec le DCM (APT1) sont largement de taille plus faible (d_{32} = 147.69 μm) comparées aux microsphères obtenues avec le chloroforme comme solvant (APT4), où on a marqué une augmentation de diamètre de sauteur (d_{32} = 171.05 μm) mais aucune influence n'a été marqué sur l'indice de polydispersion, les mêmes résultats ont été obtenus quand on a changé l'émulsifiant (T80) ou la nature de la tige(6 pales).

- **Effet du solvant organique sur la teneur en matière active**

Une meilleure teneur des formulations en substance active préparée avec DCM (AMOencapsulé = 26,25%) est démontrée, avec de petites tailles des microsphères correspondantes (APT1). Cependant, la teneur en molécule active correspondantes

(APT4) que reste limitée avec du chloroforme (AMOloaded = 17,22%). On déduit, le rôle important du solvant est bien clair, cette dernière influence sur les phénomènes de diffusion du principe actif lors de son évaporation. De plus, le DCM permet une solidification rapide des microgouttelettes et le piégeage de l'ingrédient actif, pour la simple raison qu'il s'évapore (39.6°C) plus vite que le chloroforme (61.2°C).

➤ **Paramètres liés à la phase aqueuse**

a. Influence de la nature du tensioactif sur les des microsphères caractéristiques

L'AMO a été encapsulé dans le PMMA en utilisant deux émulsifiant dans les mêmes conditions opératoires : vitesse d'agitation (600 rpm), tige à 6 pales, concentration de polymère (B=5.62 %), solvant (DCM) ; l'objectif est d'étudier l'effet de tensioactif sur les caractéristiques physico-chimiques.

La morphologie des formulations préparés par PVA et T80 sont bien différentes (**figure III.11**), les microsphères de PVA apparaissent sphériques homogène et plus petit (**figure III.11.a**) que ceux T80, qui a une surface rugueuse et poreuse (**figure III.11.b**). Le fait que la surface des particules obtenues avec le T80 est beaucoup plus rugueuse avec des pores plus grands dans la surface peut être expliqué par la différence dans les structures chimiques de l'émulsifiant (**figure III.12**) [69].

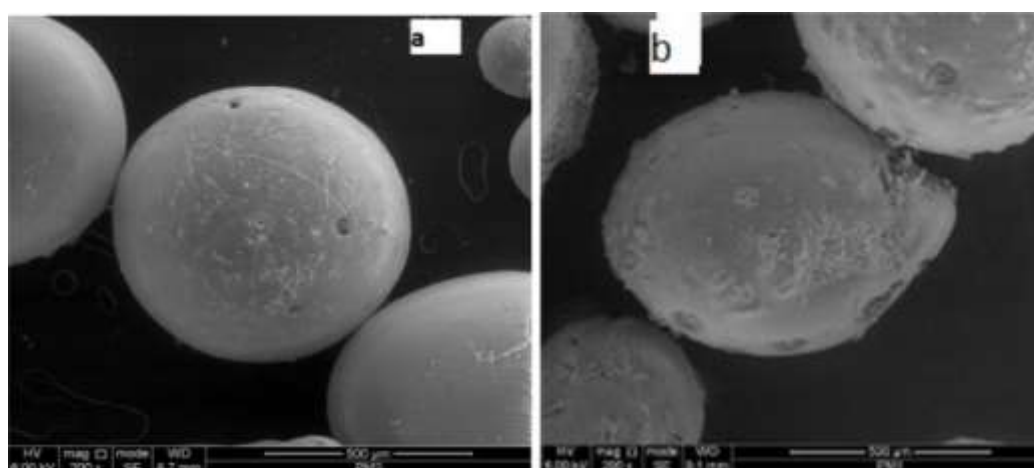


Figure III.11 : Micrographe MEB des microsphères **a** : APP1(PVA), **b** : APT1(T80)

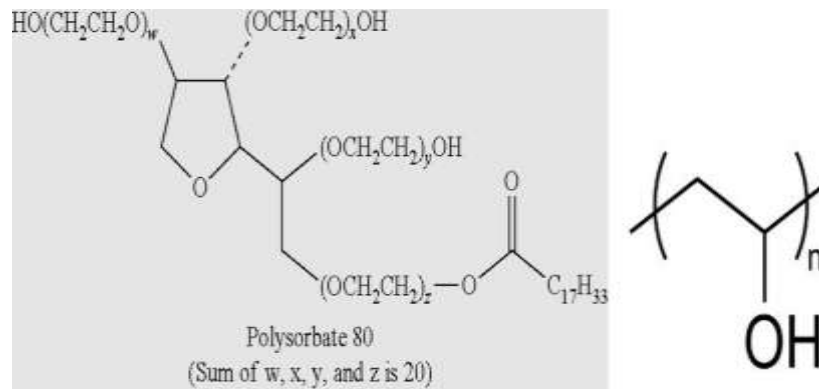


Figure III.12 : Structure d'émulsifiant

- **Effet de la nature du tensioactif sur la taille des microparticules**

L'effet du tensioactif en comparant les systèmes matriciels préparés par PVA et T80 décrits dans le **tableau III.4** montrent leur action directe sur le chargement en matière active (Rd%) l'efficacité d'encapsulation (EE), le diamètre moyen de Sauter (d_{32}) et la distribution de ces systèmes polymérique. En effet, ils ont obtenu des microsphères de diamètre moyen de Sauter (d_{32}) variant (55.27 μm à 157.38 μm) avec le PVA et de l'ordre de (151.39 μm à 287.8 μm) avec le Tween 80 (**Tableau III -2**). Les meilleurs résultats sont obtenus avec le PVA comme tensioactif. Cette observation est en accord avec la littérature [70]. De plus, le PVA agit plus fortement que le Tween 80 sur la réduction de la tension interfaciale diminuant la coalescence des gouttelettes d'émulsion.

- **Effet de la nature de tensioactif sur la teneur en matière active**

Pour les quatre matrices utilisées, le PVA favorise mieux l'encapsulation par rapport au T80, c'est-à-dire dans des conditions bien définies, on obtient une teneur en principe actif plus importante allant jusqu'à 28.39 % dans les microsphères d'EC, environ 32.55% dans les microsphères du PMMA, 27.65% dans les microsphères de PBS et 23.12% dans les microsphères du PLA, dans ce cas l'influence de ce paramètre ne peut être expliqué que par la structure chimique des tensioactifs (**Figure III.12**) [71].

➤ **Paramètres physique et mécanique**

○ **Influence de la vitesse d'agitation pendant l'émulsion sur les caractéristiques des microsphères**

● **Effet de la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules**

De façon générale, ils ont noté que l'augmentation de la vitesse d'agitation, diminue les diamètres moyens des microparticules, par ce que l'augmentation de la vitesse d'agitation de l'émulsion augmente l'énergie apportée au système et puisque la tension interfaciale est la même c'est la surface totale de gouttelettes qui augmente, de ce fait, les gouttelettes formées sont plus nombreuses et de plus petites tailles ; ce qui a été remarqué dans nos résultats.

De plus, en se référant à la théorie de la rupture par inertie pour une turbulence isotropique [72], nos résultats sont en accord avec la littérature « le diamètre maximum est inversement proportionnel à la vitesse d'agitation ». La taille des microparticules est alors déterminée par les conditions du processus de la micro-encapsulation [73].

Le tableau suivant (**Tableau III-5**) montre clairement l'influence de la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules et plus spécialement le diamètre moyen de Sauter (d_{32}) quand on utilise le PMMA comme polymère et le T80 comme émulsifiant tout en gardant la pale à 6.

Tableau III-5 : les valeurs de d_{32} à différentes vitesse d'agitation

N (rpm)	400	600	800
d_{32}	287.8	171.05	131.11

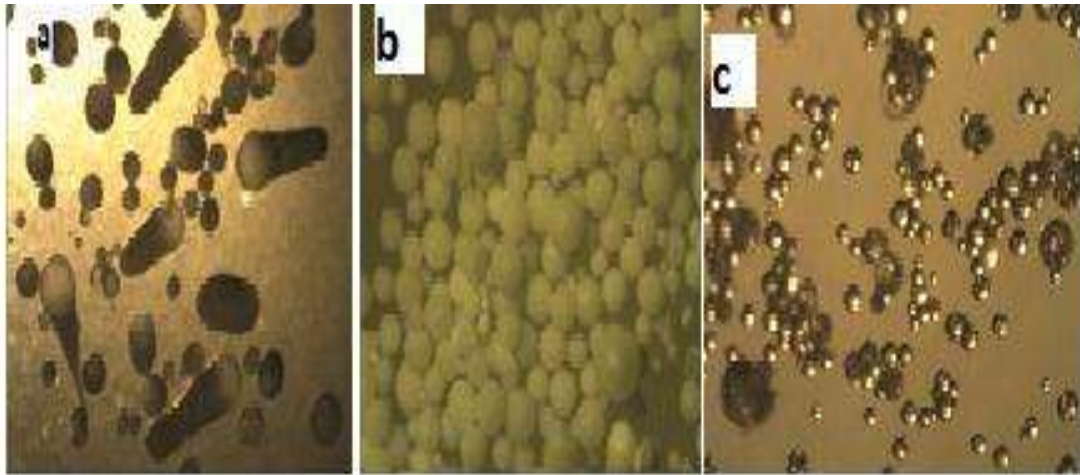


Figure III. 13 : Photo de microscope optique des formulations préparées à différentes vitesses : a : APT1 (400rpm), b : ATP2(600 rpm), c : ATP3(800rpm).

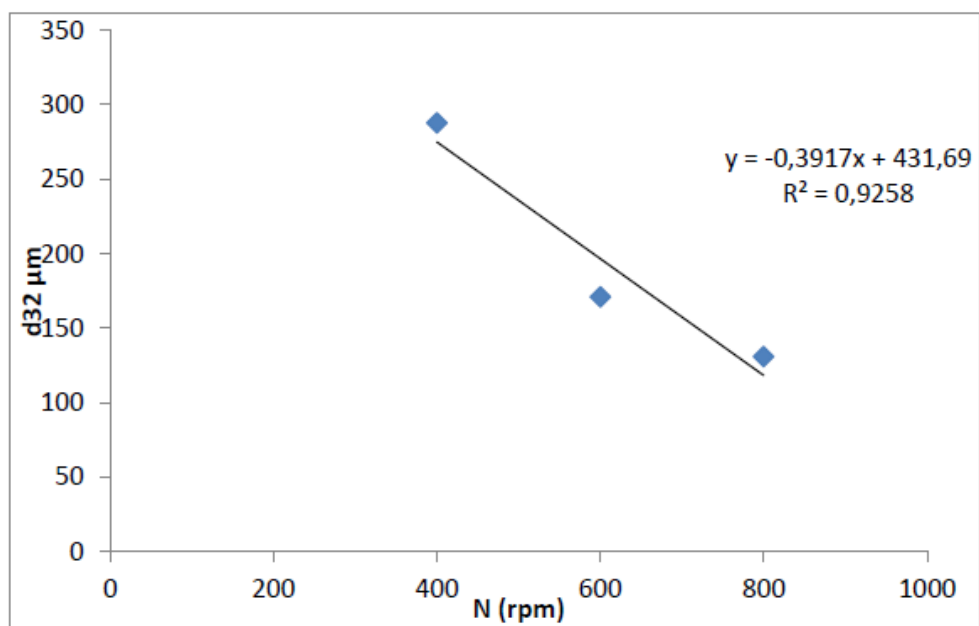


Figure III.14: L'évolution de d32 en fonction de la vitesse N.

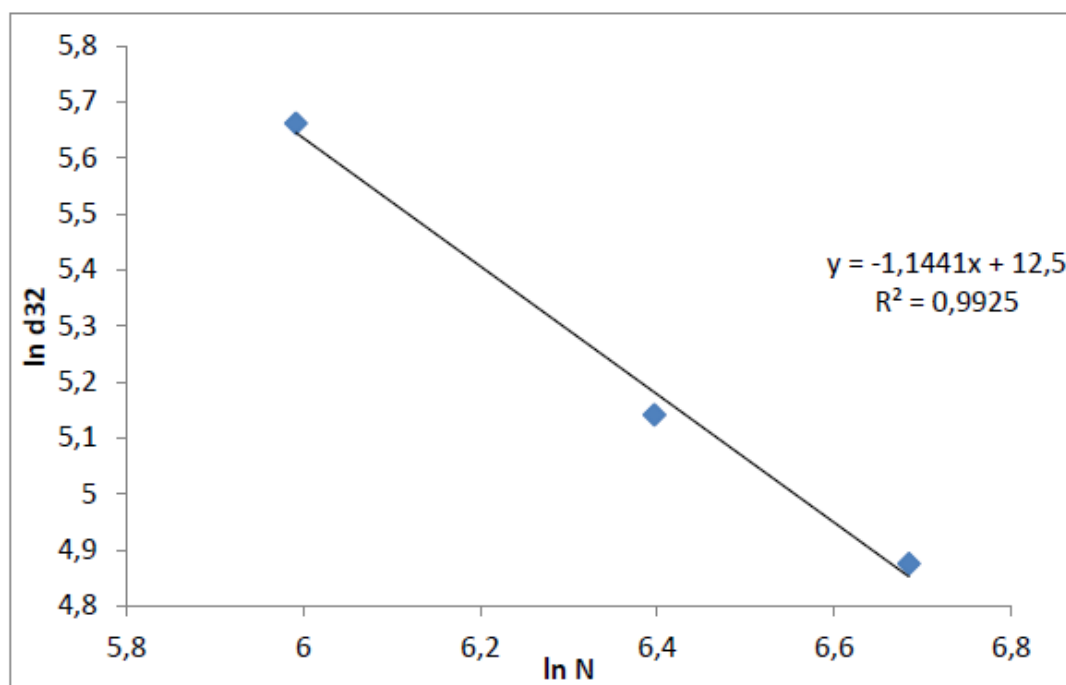


Figure III.15: L'évolution de $\ln d_{32}$ en fonction de $\ln N$.

Les résultats illustrés dans les figures III.14, III.15 représentent respectivement l'évolution du diamètre de sauter (d_{32}) en fonction de la vitesse d'agitation et l'évolution du logarithme népérien de d_{32} en fonction du logarithme népérien de N (vitesse d'agitation), cela renforce nos résultats c'est-à-dire que le diamètre de sauter (d_{32}) diminue avec l'augmentation de la vitesse d'agitation.

- **Effet de la vitesse d'agitation sur la teneur en matière active**

L'augmentation de la vitesse d'agitation pendant l'étape de l'émulsion défavorise l'encapsulation, en effet lorsqu'on augmente la vitesse d'agitation de 400 rpm à 600 rpm puis à 800 rpm on note une chute de matière active contenue dans les microsphères ; on passe de 27,7 % à 27,37 % puis à 26,25 %.

L'augmentation de la vitesse d'agitation pendant l'étape de l'émulsion induit la diminution de la taille des microgouttelettes et par conséquent la surface totale de contact de la phase dispersée augmente avec la phase continue. Dans ce cas, le passage du principe actif à travers cette interface vers la phase aqueuse est plus important, ce qui fait diminuer le taux d'AMO encapsulé.

Puisque nous obtenons des microparticules bien sphériques et individualisées avec 600 rpm, l'augmentation de la vitesse n'est pas nécessaire du moment qu'elle défavorise l'efficacité d'encapsulation.

Conclusion Générale

Durant cette étude, ils ont pu préparer des microparticules chargées par l'antibiotique (amoxicilline) en utilisant la micro-encapsulation par évaporation de solvant. Cette technique (la micro-encapsulation) permet de protéger et moduler la pharmacocinétique de principe actif soluble dans le milieu physiologique.

Les résultats ont montré l'effet appréciable de la nature de polymère, le solvant organique, la concentration de polymère, la vitesse d'agitation, la quantité initiale de principe actif, la nature du tensioactif et sa concentration sur la taille et la forme des microparticules obtenues et leurs teneurs en matière active (amoxicilline).

Ces microparticules ont été caractérisées par leur distribution en taille, leur morphologie et leur teneur en matière active par microscopie optique, MEB et par spectroscopie FTIR.

L'intérêt repose toujours sur le pouvoir de ces véhicules micro- et nano-particulaires de libérer au bon moment et pour le temps suffisant les quantités de médicaments optimales nécessaire aux soins médicaux.

Ce type d'étude devrait être à l'avenir complété par des tests in-vivo par des équipes médicales et pharmacologues.

Conclusion générale

Références bibliographiques

Références bibliographiques

[1]:Lahnine A, « Les formes galéniques orales à libération modifiée », thèse de Doctorat en pharmacie, université de cheikh antadiop de Dakar, juillet (2002).

[2]:Deasy PB, Micro-encapsulation and drug processus, 1-19, (1984).

[3]:Boh & Kardos D, Microcapsules patent and product, 6, 47-83, (2003).

[4]: Suave J, Dall AngolE.C, Pezzin A.P.T, Meier M.M, Silva D.A.K.J. Appl. Polym. Sci., 117, 3419-3427, (2010).

[5]:Hamache A, chanemi S, « Optimisation des paramètres d'encapsulation de chlorhydrates de metformine dans la matrice PLA. Mémoire de fin de cycle université de Bejaia, (2016).

[6]: Yong Y.H, Yamaguchi S. and MatsumuraY, Effects of enzymaticamidation by proteinglutaminase. On structure and functional properties of wheat gluten J. Agric. Food chem., 54, 6034.6040, (2006)

[7]: Richard J, Benoit J.P, Micro-encapsulation technique de l'ingénieur. J2210, p1-20, (2000).

[8]:Thron F, « Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de micro-encapsulation par polycondensation interfaciale»thèse de doctorat, université de Toulouse, (2009).

[9]: Giraud S, Micro-encapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium-Application : élaboration d'un système polyuréthane mono-composant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, thèse de doctorat, université Lille 1, (2002).

[10]: WERTZ.J-L, « L'amidon et le PLA : deux biopolymères sur le marché », Document FARR-Wal –Avec le soutien de la région Wallonne – DGO3 /4, Valorisation de la biomasse, (2011).

[11]:Rafati H., Coombes A.G.A., ADLER J., Holland J.,DavisS.S., Protein-loaded PLGA micro-particules for oral administration:formulation, structural and release characteristics, J.Control.Release, 43, 89-102, (1997).

Références bibliographiques

[12]: **Rafati H.**, Coombes A.G.A., ADLER J., Holland J., Davis S.S., 1997. Protein-loaded PLGA characteristics, *J. Contrl. Release*, 43, 89-102, (1997).

[13]: **Bodmeier R.** And **McGinity J.W.**, Solvent selection in the preparation of PLA microspheres prepared by the solvent evaporation method, *Int.J.Pharm.* 43, 179-186, (1998).

[14] : **André-Abrant A.**, **Taverdet J.L.**, **Jay J.**, Micro-encapsulation par évaporation de solvant, *Eur. Polym. J.*, 37, 955-963, (2001).

[15]: **Bolourtchian N.**, **Karimi K.**, **Aboofazeli R.**, Preparation and characterization of ibuprofen microspheres, *J. Microencapsulation*, 22,, 529-538 (2005).

[16]: **Park S.H.**, **Choi H.K.**, The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs, *Int.J.Pharm.*, 321, 35-41, (2006).

[17]: **Tiwari S.**, **Verma P.**, Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables). *Int.J. Pharm. Life Sc.*, 2(8), 998-1005, (2011).

[18] : **André-Abrant A.**, **Taverdet J. L.**, **Jay J.**, Micro-encapsulation par évaporation de solvant, *Eur. Polym. J.*, 37, 955-963, (2001).

[19]: **Mittal G.**, **Sahana D.K.**, **Bhardwaj V.**, **Ravi Kumar M.N.V.**, Estradiol loaded PLGA nano-particles for oral administration: Effect of polymer molecular weight and copolymer composition on release behavior in vitro and in vivo, *J. Controlled Release*, 119, 77-85, (2007).

[20]: **Rawat A.**, **Burgess D.J.**, Effect of ethanol as a processig co-solvent on the PLGA microsphere characteristics, *Int.J.Pharm.*, 394, 99-105, (2010).

[21] : **André-Abrant A.**, **Taverdet J. L.**, **Jay J.**, Micro-encapsulation par évaporation de solvant, *Eur. Polym. J.*, 37, 955-963, (2001).

[22]: **Witschi C.**, **Doelker E.**, Influence of the microencapsulation methode and peptide loading on poly (lactic acid) and poly (lactic-co-glycolic acid) degradation during in vitro testing, *J; Controlled Release*, 51, 327-341, (1998).

Références bibliographiques

- [23]: Li M., Rouaud O., Poncelet D., Micro-encapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches, *Int.J.Pharm.*, 363, 26-39, (2008).
- [24]: Rawat A., Burgess D.J., Effect of ethanol as a processig co-solvent on the PLGA microsphere characteristics, *Int.J.Pharm.*, 394,99-105, (2010).
- [25]: O'Donnell P.B., McGinity J.W., Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 228, 25, -42, (1997).
- [26]: Freitas M.N. and Marchetti J.M., Nimesulide PLA microspheres as a potential sustained release system for the treatment of inflammatory diseases, *Int.J.Pharm.*, 295,201-211, (2005).
- [27]: Yeo Y., Park K., Control of Encapsulation Efficiency and initial burst in polymeric Micro-Particle Systems, *Arch.Pharm.Res.*, 27(1),1-12, (2004).
- [28]: Sadeghi F., Rakhshan M., Afrasiabi Garekani H., Preparation and evaluation of microcapsules containing propranolol hydrochloride using Eudragit polymers, *Pharm. Sci.*, 17(3), 189-200, (2011).
- [29]: Lim., Rouaud O., Poncelet D., Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches, *Int.J.Pharm.*, 363, 26-39, (2008).
- [30]: Blanco D., Alonso M.J., Protein encapsulation and release from poly (lactide-co-glycolide) microspheres: effect of the protein and polymer properties and of the co-encapsulation of surfactants, *Eur.J. Pharm. Biopharm.*, 45,285-294, (1998).
- [31]: Bettencourt A. and Almeida A.J., Poly (methyl methacrylate) particulate carriers in drug delivery, *J. Microencapsulation*, 1-15, (2012).
- [32] : A.L.Hir .C. Chaumeil, D. Brassad; «pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication de médicament», 9^{ème} édition, Masson, Paris, (2009).
- [33] : thèse de doctorat «étude de la morphologie de Nano-biocomposites de polymère
- [34] : Pharmacopée Européenne édition 8.0.

Références bibliographiques

[35] : Olivier. A, Pascale. B, Marie-Ange, pharmacie galénique B.F 2eme édition, juin 2007.

[36] : Hoffman AS. The origins and evolution of « controlled » drugdeliverysystems. Controlled Release, 153-63, (2008).

[37]: Raphael M. Ottenbrite, “Controlled-release Technology” in EPSE 2nd Ed. Suppl. Vol., Virginia Commonwealth University. pp. 164–186, (2005).

[38]:Ritschel W. A., Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1073, (1989).

[39] : Gendle R et al. "Paramètres requises pour système à libération prolongée de médicaments", pp. 68-87, (2009).

[40] : KharR.K etVyasS.P,"diffusioncontrôlée de médicament", pp. 1-50, (2002).

[41]:Brahmanker D. MetJaiswal S. B, "Biopharmaceutics and Pharmacocinetics", 1ère édition,VallabhPrakashan, pp.347-352, (1995).

[42]:Hamdani J, Moës A.J., Amighi K., Development and in vitro evaluation of anovelfloating multiple unit dosage formobtained by meltpelletization, Int. J. Pharm. 322, 96-103.96-103, (2006).

[43]:Qiu Y., Zhang G.,In: Research and development aspects of oral,

Controlledrelease dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Handbook

OfPharmaceutical Controlled Release Technology,d. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-504,(2000).

[44] : JonnathanGoole., Développement et évaluation de mini comprimé

Flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles, (2008).

[45]:DashA.K. etCudworth II G.C., Therapeutic, applications of implantable

Drugdeliverysystems. Journal of Pharmacological andToxicologicalMethods 40: 1-12, (1998).

Références bibliographiques

- [46]: Danckwerts Met Fassihi A., Implantable controlled release drug
Delivery systems: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 17: 1465-1502, (1991).
- [47]: Hui H-W., Robinson J.R. Lee V.H., In: Design and Fabrication of Oral
Controlled Release Drug Delivery Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 373-432, (1987).
- [48]: Schierholz J.M., Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome. *Drug Delivery Systems & Sciences* 1: 52-56, (2001).
- [49]: Kiil S., Dam-Johansen K., Controlled drug delivery from swellable
Hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial
Front movements, *J. Control. Release* 90, 1-21, (2003).
- [50] : A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments", 8^{ème} édition, Masson, pp.251, Paris, (2001).
- [51] : Denine R, "Cours de pharmacie galénique", OPU, pp.233, Alger, (2008).
- [52]: Lawrence K, Fung W et Saltzman M, "Polymeric implants for cancer chemotherapy", *Drug Delivery Reviews*, 26 pp.209-233, (1997).
- [53] : Fatmi. S, « formulation et optimisation d'un comprimé à effet retard » mémoire de magistère, université des sciences et de la technologie Houari Boumediene, mai (2010).
- [54]: Hui H-W., Robinson J.R. Lee V.H., In: Design and Fabrication of Oral
Controlled Release Drug Delivery Systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 373-432, (1987).

Références bibliographiques

[55] : Iskandar Moussa., Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amyloseréticulé : Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments. Thèse de doctorat, Université de Montréal, (1998).

[56] :Buri P, PuisieuxF, DoelkerE,J-Pierre.Benoit, formes pharmaceutiques nouvelles : aspect technologique, biopharmaceutique et médical. LAVOISIER, (1985).

[57] :M. VAUBOURDOLLE. Médicaments, 3^{ème} édition, tome4. Le Moniteur. Paris.

[58] :ZemaL,LoretiG,Macchi E, FoppoliA, Maroni A, et Gazzaniga, A,Injection moldedcapsulardevice for oral pulsatile release :Development of a novelmold »,J Pharm.Sci., vol. 102, no 2, p. 489-499, févr,(2013).

[59]: Adler A D, Longo F R, Finarelli J D, Goldmacher J, Assour J, Korsakoff J, J Org Chem,; 32; 476, (1967).

[60]:Kiil S, Dam-Johansen K, J Control.Release, 90, 1-21, (2003).

[61]: kemalÜNAL,İMuratPALABIYIK;ElifKARAZAN,Feyyaz ONIR
turkJPharm.sci.5 (1), 1-16, (2008).

[62]:Tirkkonen S, Turraka L, Paronen S, Journal of micro-encapsulation, 11(6), 616-626,(1994).

[63]:Urbán-Morlán Z, Mendoza-Elvira S E, Hernández-Cerón R S, Alcalá-Alcalá S, Ramírez-Mendoza H, Ciprián-Carrasco A, Piñón-Segundo A, Quintanar-Guerrero D, J Mex Chem. Soc, 59, 173, (2015).

[64] :André-Abrant A, Traverdet J.Land Jay J, Eur. Polym.J., 37, 955-963, (2001).

[65] : Thèse el bahrizineb, Elaboration des micro-particules charges d'agent actifs ; relation entre les paramètres du procédé et les caractéristiques de ces microparticules, université JEAN MONNET de Saint Etienne, (2007).

[66]:MouffokM,MesliA,Abdelmalek I and Etienne Gontier, J. Serb. Chem. Soc., 81, 1-19, (2016).

[67]:HwisaN.T, KatakamP,Chandu B R,AdikiS.K,Biological MedicinalChemistry,22, 1-8, (2013).

Références bibliographiques

- [68]: Wang J. et Schwendeman S. P., J. of pharmacy, 88, 1090-1099, (1999).
- [69]: I Boukhouya, H. Bakouri, I. Abdelmalek, M. I. Amrane and K. Guemra, Chemistry International, 4, 120-129, (2018).
- [70]: Li, M., Rouaud, O., Poncelet, D., International Journal of Pharmaceutics 363, 26-39, (2008).
- [71]: Chirani S., Lebig M. O., Bouameur S., Mouffok M., Chirani N., Chafi N., Guemra K., Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, 51, 1-12, (2017).
- [72]: Hinze, J.O.; A L Ch E. J., 1, 289-295, (1985).
- [73]: Jeffery H., Davis S., O'Hagan D. T., Pharm. Res., 10, 362, (1993).

Résumé :

Le travail entrepris dans ce mémoire porte des conditions opératoires pour l'élaboration de microsphères chargées par l'Amoxicilline comme principe actifs thérapeutique et à base de polymères biodégradables et biocompatibles synthétisés comme matrice polymérique. Les microsphères ont été préparées par évaporation de solvant. Ces systèmes polymériques obtenus ont été caractérisés par IF, microscopie optique et électronique à balayage(MEB) pour étudier l'effet de la variation des paramètres de formulation sur la taille, la morphologie des microparticules et la vitesse de libération du principe actif

Mots clés : Encapsulation, Evaporation, Amoxicilline , MEB.

Abstract:

The work carried in this memory concerne the operating conditions for production of microspheres loaded with Amoxicilline as therapeutic active ingredients and based on biodegradable and biocompatible polymers synthesized as a polymeric matrix. Microspheres were prepared by solvent evaporation. These polymeric systems obtained were characterized by IF, optical microscopy and scanning electron microscope (MEB) in order to study the effect of variation of the formulation parameters on the size, morphology of the microparticles and release rate the active ingredients.

Key Words: Encapsulation, Evaporation, Amoxicilline, MEB.