

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université a. Mira de Bejaia
Faculté de Technologie
Département de Génie des procédés
Laboratoire de Recherche

Mémoire EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE Master

Domaine : Sciences et Technologies
Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie pharmaceutique

Présenté par

OUKIL Sarah
BOUFOUDI Noria

Thème

Encapsulation de chlorhydrate de lidocaïne dans le PLA
Optimisation des paramètres expérimentaux par la méthodologie des
plans d'expériences

Soutenue le 04/07/2022

Devant le jury composé de :

Nom et Prénom	Grade	Université	Qualité
M ^{me} KERROUCHE Djamilia	MCB	Université de Bejaia	Présidente
M ^r AZOUZ l'Hachemi	MCB	Université de Bejaia	Examinateur
M ^r REZGUI Farouk	Professeur	Université de Bejaia	Encadrant
M ^{lle} BOURICHE Sihem	Docteur	Université de Bejaia	Co-encadrante

Promotion: 2021/2022

Remerciement

Nous remercions avant tout Dieu tout-puissant pour nous avoir donné courage et persévérance tout le long de nos études et dans la vie de manière générale.

Nous tenons à adresser nos remerciements les plus distinguées à Monsieur Azouz l'Hachemi et Madame Kerrouche Djamilia de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie des membres du jury.

Nous tenons ensuite à remercier chaleureusement le professeur Rezgui Farouk, notre promoteur, qui était toujours à notre écoute, nous encourageait et sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

Une reconnaissance et une gratitude sans fin pour notre co-promotrice, Mademoiselle Bouriche Sihem, pour nous avoir guidés dans toutes les étapes et pour avoir toujours été là, disponible et prête à satisfaire notre curiosité et à répondre à nos demandes. Nous lui souhaitons beaucoup de succès dans ses recherches ainsi que du bonheur et une bonne santé. Que Dieu soit avec elle dans tout ce qu'elle fait.

Un remerciement au centre de recherches physico-chimiques (CRAPC) pour avoir accepté notre demande pour effectuer des analyses de caractérisations qui nous étaient précieuses.

Un remerciement à l'ensemble des techniciens et ingénieurs de laboratoire de recherche de l'université de Bejaia particulièrement le laboratoire 4.

On remercie le personnel des laboratoires du bloc 11 et génie des procédés, plus précisément Madame Beradai, Madame Magda et Madame Habi.

Nous remercions Monsieur H. Chergui pour sa disponibilité, sa patience et pour ses encouragements continuels à finir ce travail.

Nous remercions enfin, tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont tendu la main et ont contribué à l'amélioration et à la mise terme de ce projet.

Dédicaces

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont très chers,

A mes chers parents, qui m'ont éduqué de la meilleure façon qui soit et qui m'ont fait grandir. Je tiens à leur faire part de ma reconnaissance infinie pour tout ce qu'ils ont sacrifié pour faire de moi la personne que je suis. Longue vie à vous incha'allah.

A mes frères, Medyassen et Nassim, qui m'ont toujours soutenu, je leurs souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et de bonne santé.

A ma sœur, pour toutes les épreuves que nous avons endurées et aussi pour toutes les joies que nous avons partagées.

A mes grands-parents, mes oncles, mes tentes, mes cousins et cousines, que Dieu leur donne une longue vie.

A tous mes adorables amis Ledia, Khadidja, Sihem, Kahina, Amira, Kamir, Nadjjet, Hanane, Ferial, Meriem, Amina qui eux aussi n'ont jamais cessés de m'apporter leur soutien.

À mon binôme Noria et sa famille, pour la complicité, le partage et tout le vécu que nous avons enduré et surmonté ensemble.

A l'ensemble de mes enseignants, du primaire jusqu'à ce jour et à tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin.

Sarah

Dédicaces

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont très chers,

A mes chers parents, qui m'ont éduqué de la meilleure façon qui soit et qui m'ont fait grandir. Je tiens à leur faire part de ma reconnaissance infinie pour tout ce qu'ils ont sacrifié pour faire de moi la personne que je suis. Longue vie à vous incha'allah.

A mes frères Walid et Younes, qui m'ont toujours soutenu, je leurs souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et de bonne santé.

A mes sœurs Lydia, Chahrazed et Mounia, pour toutes les épreuves que nous avons endurées et aussi pour toutes les joies que nous avons partagées.

À ma tante Nora, pour tout le soutien, les conseils et l'aide qu'elle m'a apporté.

À mon fiancé Tahar, que Dieu nous protège et nous ouvre les portes de la paix et du bonheur.

À tous mes adorables amis Lamia, Nadjet, Amel, Sihem, Naïma, qui eux aussi n'ont jamais cessés de m'apporter leur soutien.

À mon binôme Sarah et sa famille, pour la complicité, le partage et tout le vécu que nous avons enduré et surmonté ensemble.

A l'ensemble de mes enseignants, du primaire jusqu'à ce jour et à tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin.

Noria

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Liste d'abréviations	i
Liste des figures	ii
Liste des tableaux	iii
Introduction générale	1

Chapitre I : Etudes bibliographiques

PARTIE 1	3
I.1.1 Historique sur les anesthésies	3
I.1.2 Définition d'un agent anesthésique local	3
I.1.3 Exemples des agents anesthésiques locaux	4
I.1.4 Chlorhydrate de lidocaïne	5
I.1.4.1 Définition	5
I.1.4.2 Propriétés physico chimiques	5
I.1.4.3 Contre-indication	5
I.1.4.4 Effets secondaires	6
I.1.5 Pharmacologie.....	6
I.1.5.1 Mode d'action	6
I.1.5.2 Pharmacocinétique	6
A) Absorption.....	6
B) Distribution	7
C) Métabolisme et élimination	7
I.1.6 Formes à libération modifiée	7
I.1.6.1 Formes à libération accélérée.....	7
I.1.6.2 Libération fractionnée	7
I.1.6.3 Libération retardée	8
I.1.6.4 Libération prolongée	8
I.1.7 Mode d'administration injectable	8
 PARTIE 2	 10
I.2.1 Historique de la micro-encapsulation.....	10
I.2.2 Définition de l'encapsulation	10
I.2.3 Intérêt de la micro encapsulation.....	10
I.2.4 Morphologie	11

SOMMAIRE

I.2.4.1 Microsphères	11
I.2.4.2 Microcapsules	11
I.2.5 Application de la micro encapsulation	12
I.2.6 Techniques d'encapsulations	12
I.2.6.1 Procédés mécaniques.....	12
I.2.6.1.1 Nébulisation /Séchage	12
I.2.6.1.2 Procédé d'enrobage en lit fluidisé.....	12
I.2.6.2 Procédés chimiques	12
I.2.6.2.1 Polycondensation inter-faciale	12
I.2.6.3 Procédés physico-chimiques	12
I.2.6.3.1 Coacervation.....	12
I.2.6.3.2 Emulsion-évaporation de solvant.....	12
I.2.6.3.2.1 Emulsion simple.....	13
I.2.6.3.2.2 Emulsion double.....	13
I.2.7 Principaux matériaux d'encapsulation	14
I.2.8 Poly acide lactique (PLA)	15
I.2.8.1 Historique	15
I.2.8.2 Synthèse du PLA	15
I.2.8.3 Propriétés du PLA	16

Chapitre II : Plans expériences

II.1 Introduction.....	17
II.2 Définition d'un plan d'expérience et domaine d'application	17
II.3 Terminologie	18
II.4 Méthodologie des plans d'expériences	19
II.4.1 Plans de criblage	20
II.4.1.1 Plans factoriels complet	20
II.4.1.2 Avantages des plans factoriels complets	21
II.4.2 Plans d'optimisation ou plans pour surfaces de réponses	21
II.4.2.1 Plans de Box-Behnken	22

SOMMAIRE

Chapitre III : Matériels et Méthodes

III.1 Matériels	23
III.1.1 Présentation des matières premières	23
III.1.1.1 Principe actif.....	23
III.1.1.2 Excipients	24
III.2 Méthodes	26
III.2.1 Préparation des microparticules.....	26
III.2.2 Détermination de l'efficacité d'encapsulation	26
III.2.3 Rendement d'encapsulation (R%)	27
III.2.4 Optimisation des paramètres de préparation des microparticules	27
III.2.5 Techniques utilisés pour la caractérisation des microparticules.....	29
III.2.5.1 Le spectrophotomètre UV-Visible.....	29
III.2.5.2 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF)	30
III.2.5.3 Diffraction des rayons X.....	32

Chapitre IV : Résultats et discussions

IV.1 Spectrophotométrie UV-Visible du Chlorhydrate de Lidocaïne.....	33
IV.2 Efficacité d'encapsulation de la lidocaïne HCl dans les microparticules de PLA.....	34
IV.3 Rendement d'encapsulation de la lidocaïne HCl dans les microparticules de PLA	34
IV.4 Détermination du modèle pour le rendement d'encapsulation	35
IV.4.1 Détermination des effets significatifs et des coefficients du modèle.....	35
IV.4.2 Equation du modèle mathématique.....	37
IV.5 Validation du modèle	38
IV.6 Détermination des conditions optimales d'encapsulation.....	38
IV.7 Effet de la masse moléculaire du PVA sur l'écoulement des microparticules	39
IV.8 Caractérisation du PLA, la lidocaïne HCl et les microparticules (F_{OPT1})	40
IV.8.1. Spectroscopie infrarouge à transformer de fourrier (IR-TF)	40
IV.8.2 Diffractogramme RX de chlorhydrate de lidocaïne, PLA et les microparticules de PLA (F_{opt1})	43
Conclusion générale	46

Liste des abréviations

AL : Anesthésique local

PVA : Polyvinyle alcool

PA : Principe actif

Chlorhydrate de Lidocaïne : Lidocaïne

DCM : Dichlorométhane

PLA : Poly acide lactique

Abs : Absorbance

EE% : Taux d'encapsulation en pourcentage

W/O/W : Eau /Huile/Eau

W/O : Eau /Huile

MPs : microparticules

nm : Nanomètre

UV-visible : Ultraviolet-Visible

IR-TF : Infrarouge Transformée de Fourier

DRX : Diffraction des Rayons X

F(OPT1) : Formulation optimum avec PVA-124

F(OPT2) : Formulation optimum avec PVA-87-89

PFC : Plan factoriel complet

MEB : Microscopie électronique à balayage

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1: Structure chimique de lidocaïne.....	5
Figure I.2: Représentation par MEB d'une sphère (A) et d'une capsule (B)	11
Figure I.3: Représentation des différents types d'émulsions	13
Figure I.4: Structure chimique du poly (Acide lactique)	16

Chapitre II

Figure II.1: Domaine de variation du facteur est constitué de toutes les valeurs comprises entre le niveau bas (-1) et le niveau haut (+1)	18
Figure II.2: Points expérimentaux disposés dans le domaine d'étude défini par l'expérimentateur	19
Figure II.3: Disposition des points expérimentaux d'un plan factoriel à deux niveau 2^3	20
Figure II.4: Plan de Box- Behnken pour trois facteurs.....	22

Chapitre III

Figure III.1: Structure chimique de Chlorhydrate de lidocaïne	23
Figure III.2: Aspect physique de la lidocaïne.....	23
Figure III.3: Structure chimique du Poly acide lactique (PLA)	24
Figure III.4: Aspect physique de PLA	24
Figure III.5: Structure chimique de Polyvinyle alcool (PVA-124)	25
Figure III.6: Aspect physique Polyvinyle alcool (PVA-124)	25
Figure III.7: Structure chimique de Dichlorométhane (DCM)	26
Figure III.8: Représentation schématique du principe de la spectrophotomètre UV-Visible	29
Figure III.9: Spectrophotomètre UV-Visible	30
Figure III.10: Spectromètre Infrarouge à Transformée de Fourier	31
Figure III.11: Diffraction des rayons X.....	32

Chapitre IV

Figure IV.1: Spectre UV-Visible du chlorhydrate de Lidocaïne dans l'eau distillée.....	33
Figure IV.2: Courbe d'étalonnage chlorhydrate de lidocaïne	34

Liste des figures

Figure IV.3: Diagramme des effets des facteurs contribuant sur le rendement d'encapsulation.....	36
Figure IV.4: Diagramme de l'optimisation des paramètres de l'encapsulation de la lidocaïne HCl	39
Figure IV.5: Spectre IR-TF de chlorhydrate de lidocaïne	40
Figure IV.6: Spectre IR-TF du PLA pur	41
Figure IV.7: Spectre IR-TF du chlorhydrate de lidocaïne, PLA pur (placebo) et des microparticules, entre 400 et 4000 cm ⁻¹	42
Figure IV.8: Diffractogramme RX du chlorhydrate de lidocaïne pure	43
Figure IV.9: Diffractogramme RX du PLA	44
Figure IV.10: Diagramme RX de lidocaïne, PLA et les microparticules (Fopt1)	45

Liste des tableaux

CHAPITRE I

Tableau I.1 : Principaux anesthésiques locaux	4
Tableau I.2 : Différents modes de pénétration injectable	8
Tableau I.3 : Principaux matériaux d'encapsulation	14

CHAPITRE III

Tableau III.1 : Niveaux des paramètres d'élaboration des microparticules	28
Tableau III.2 : Matrice des expériences du PFC	28

CHAPITRE IV

Tableau IV.1 : Résultats du rendement d'encapsulation	35
Tableau IV.2 : Coefficients de régression linéaire et d'analyse de variances du modèle proposé pour le rendement d'encapsulation	36
Tableau IV.3 : Résultats mesurés et prédites obtenus par JMP7	38
Tableau III.4 : Effet de la masse moléculaire du PVA sur l'écoulement des microparticules	39

INTRODUUCTION GENERALE

L'idée de provoquer une anesthésie locale, sans que le patient ne perde connaissance, ne fut jamais tout à fait étrangère aux chirurgiens. L'utilisation des anesthésiques locaux est courante dans la pratique journalière dans le cadre des urgences. Ils peuvent être utilisés sous forme locale topique qui consiste à bloquer les terminaisons nerveuses sensibles en appliquant l'agent anesthésique sur la peau ou les muqueuses, ou par infiltration qui se repose à introduire l'agent anesthésique dans le tissu sous-cutané et les plans plus profonds sur une surface limitée au lieu de l'intervention, cette dernière est une technique appliquée pour le chlorhydrate de lidocaïne [1].

La Lidocaïne HCL est un principe actif hydrophile, caractérisée par un temps de demi-vie court compris entre 1 à 2h. Il est immédiatement efficace après injection 45 à 90s, afin de prolonger la durée de l'effet analgésique une nouvelle stratégie thérapeutique a été développée, il s'agit d'encapsuler la substance active dans des matériaux polymères. L'encapsulation se définit comme une technologie qui vise à piéger des principes actifs dans une matrice biodégradable en vue de protéger les structures ou assurer le contrôle de leur libération [2]. Parmi ces polymères biodégradables, nous avons choisi le poly acide lactique pour encapsuler notre principe actif qui est la Lidocaïne.

La plupart des chercheurs utilisent leur expérience pour améliorer un produit ou un processus de fabrication. Malheureusement, les stratégies couramment utilisées pour réaliser ces expériences se traduisent souvent par de nombreuses expériences coûteuses, inefficaces et difficiles à mettre en œuvre. Pour toutes ces raisons, de nombreux chercheurs utilisent des plans expérimentaux. À cette fin, nous avons utilisé des plans d'expériences pour optimiser les paramètres expérimentaux. [3].

Après une introduction générale, ce manuscrit se subdivise en trois chapitres principales.

- **Le premier chapitre** est divisé en deux parties, la première comprend quelques rappels bibliographiques sur les anesthésies en général et la lidocaïne en particulier et la deuxième partie détaille la micro-encapsulation de Lidocaïne avec un polymère biodégradable par la méthode de double émulsion.

- **Le deuxième chapitre** est consacré à une étude sur les plans d'expériences où nous allons nous intéresser à la méthode de plans factoriel complet à deux niveaux pour l'optimisation des paramètres qui influent sur le rendement d'encapsulation.

- **Le troisième chapitre** est réparti en deux parties, la première consiste à la présentation des matériels et méthode, de la préparation des microparticules contenant la

Introduction générale

Lidocaine et la deuxième partie présente la discussion des résultats obtenus par différentes techniques de caractérisation.

Et on termine par une conclusion générale.

CHAPITRE I

Études bibliographiques

Partie 1

I.1.1. Historique sur les anesthésies

L'anesthésie générale a pour but d'endormir le cerveau afin qu'il n'intègre pas les sensations douloureuses transmises par les nerfs pour pouvoir réaliser une procédure médicale douloureuse comme la chirurgie.

En fait, il consiste à injecter un anesthésiant dans le sang qui circule du sang vers le cerveau. « La douleur stimule constamment des zones de terminaisons nerveuses qui transportent l'information par les nerfs jusqu'au cerveau, donc le cerveau a besoin de dormir profondément pour éviter d'intégrer ces signaux », explique le docteur Aurélien Jacquemod [4].

La cocaïne a été utilisée pour la première fois par Köller en 1884 pour ses propriétés anesthésiques, 24 ans après que Niemann l'ait extraite en 1860. Depuis, de nombreuses molécules ont été synthétisées, à commencer par les esters synthétisés par les chimistes allemands avant la seconde guerre mondiale, puis plus récemment les amides synthétisés par les chimistes suédois. Nous semblons arrivés au bout de ce cours de pharmacologie dont les derniers en date sont la ropivacaïne et la lévobupivacaïne. En effet, malgré l'existence de nouvelles formes galéniques et l'utilisation de nouveaux agents, une compréhension fine des mécanismes conduisant à la signalisation de la douleur devrait laisser planer des doutes sur la possible synthèse d'agents idéaux. C'est par une meilleure compréhension de la pharmacologie et des conditions de prescription que ces médicaments pourront être utilisés en toute sécurité [5].

I.1.2. Définition d'un agent anesthésique local

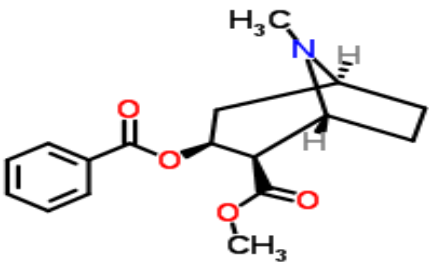
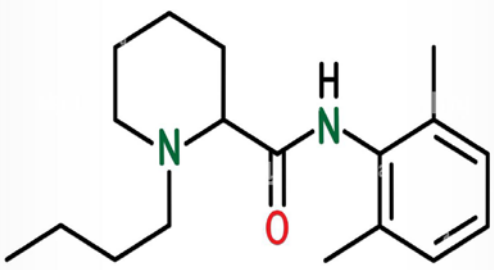
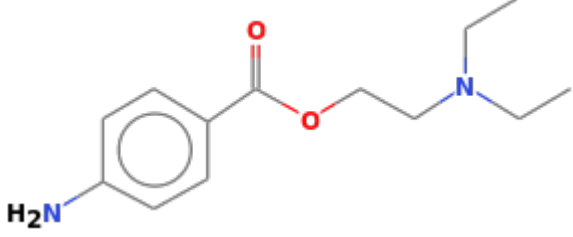
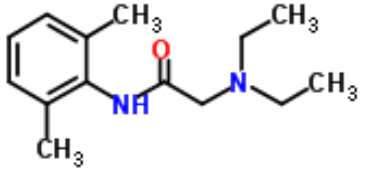
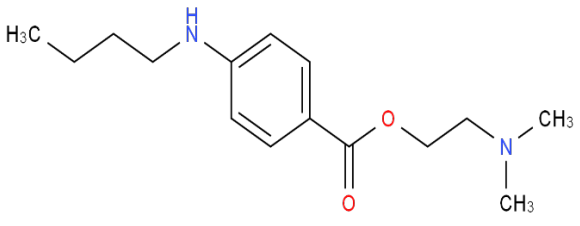
Les AL sont des agents qui bloquent de façon réversible la conduction nerveuse. Ce sont des bases faibles, de poids moléculaire compris entre 220 et 288 daltons (Da).

Leur structure comporte un noyau aromatique (hydrophobe), une chaîne intermédiaire et un résidu hydrophile comportant une amine tertiaire [6]. La nature du lien entre le noyau aromatique et la chaîne intermédiaire différencie les amino-amides des amino-esters, et le degré de substitution du noyau aromatique influence l'hydrophobie et l'encombrement stérique. Tous les AL utilisés en pratique clinique ont un groupement amine tertiaire situé entre la chaîne intermédiaire et le résidu hydrophile. Cela leur procure un meilleur équilibre entre forme ionisée et forme non ionisée.

I.1.3. Exemples des agents anesthésiques locaux

Les principaux anesthésiques locaux sont représentés dans le tableau ci-dessous (Tableau I.1).

Tableau I.1: Principaux anesthésiques locaux [7].

Les anesthésiques locaux	
Les amino-esters	Les amino-amides
 <p>Cocaïne (1884)</p>	 <p>Bupivacaine (1963)</p>
 <p>Procaine (1905)</p>	 <p>Lidocaïne (1944)</p>
 <p>Tétracaïne (1930)</p>	

I.1.4. Chlorhydrates de lidocaïne

I.1.4.1. Définition

La lidocaïne est un anesthésique local et anti-arythmique naturel appartient à la famille des amino-amides. C'est le plus répondu à ce jour. Souvent vendue sous les noms de lignocaïne ou de xylocaïne et il a un effet rapide [8].

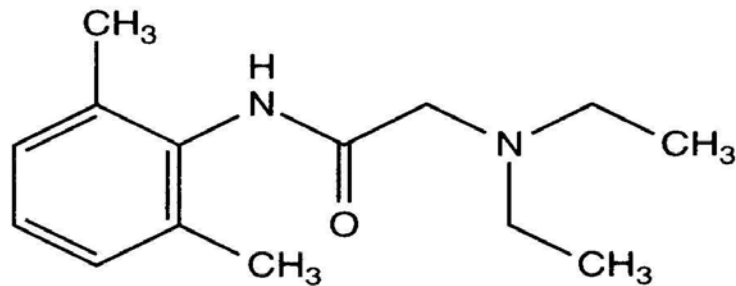


Figure I.1 : Structure chimique de lidocaïne [9].

I.1.4.2. Propriétés physico chimiques

Les AL se distinguent par leur puissance, délai d'action et leur durée d'action :

- **Puissance** : la liposolubilité de la lidocaïne est moyenne, coefficient de partition huile/eau est de 4 [10] ;
- **Délai d'action** : Son délai d'action est rapide, de 5 à 10 minutes [11] ;
- **Durée d'action** : la proportion fixée aux protéines plasmatiques est de 64%. Sa durée d'action est courte, de 60 à 120 minutes [1].

I.1.4.3. Contre-indication

L'utilisation de la lidocaïne n'est pas recommandée dans les situations suivantes [12] :

- Hypersensibilité au chlorhydrate de lidocaïne ;
- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type amide ;
- Trouble de conduction intracardiaque ;
- Épilepsie non contrôlée par un traitement.

I.1.4.4. Effets secondaires

Comme tous les médicaments, la lidocaïne peut avoir des effets indésirables. Impopulaires, on peut distinguer certains d'entre eux [13] :

- Cardiovasculaire : hypotension, bradycardie, arythmie ;
- Respiration : Dépression respiratoire, apnée ;
- Acouphène nerveux, agitation, surdité, convulsions ;
- Risque hypoallergénique ;
- Surdosage : convulsions généralisées, arrêt cardiorespiratoire.

I.1.5. Pharmacologie**I.1.5.1. Mode d'action**

La lidocaïne agit comme un anesthésique local en stabilisant les membranes neuronales en inhibant le flux d'ions nécessaires pour déclencher et conduire l'influx nerveux. On pense que les anesthésiques locaux de type amide agissent sur les canaux sodiques de la membrane nerveuse. L'anesthésie survient 1 à 5 minutes après l'infiltration. La durée de l'anesthésie dépend de la concentration et la dose de la lidocaïne utilisée. L'effet de la solution à 2 % peut durer 1,5 à 2 heures pour les blocs périduraux et jusqu'à 5 heures pour les blocs nerveux périphériques [14].

I.1.5.2. Pharmacocinétique**A) Absorption**

La lidocaïne est complètement absorbée après administration parentérale. Le taux d'absorption dépend de la dose, de la voie d'administration et de la distribution vasculaire au site d'injection. Les concentrations plasmatiques étaient les plus élevées après un bloc nerveux intercostal (environ 1,5 mcg/mL pour 100 mg d'injection d'anesthésique) et les plus basses après l'administration abdominale sous-cutanée (environ 0,5 mcg/mL pour 100 mg d'injection d'anesthésique). La péridurale et les blocs nerveux majeurs se situent entre ces mesures [15].

La lidocaïne a présenté une absorption complète et biphasique à partir de l'espace épidural, avec des demi-vies de 9,3 et 82 minutes, respectivement. L'absorption lente est le facteur qui ralentit l'élimination de la lidocaïne, ce qui explique la demi-vie terminale apparente plus longue après administration péridurale. L'absorption de la lidocaïne dans l'espace sous-arachnoïdien est monophasique avec une demi-vie d'absorption de 71 minutes.

B) Distribution

La lidocaïne a une clairance plasmatique totale de 0,95 L/min et un volume de distribution à l'état d'équilibre de 91 L. Elle traverse facilement le placenta et s'équilibre rapidement par rapport aux concentrations non liées. Les taux de liaison aux protéines plasmatiques fœtales sont inférieurs à ceux de la mère, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques fœtales totales plus faibles.

La liaison plasmatique de la lidocaïne dépend de la concentration du médicament, la fraction liée diminuant avec l'augmentation de la concentration. La lidocaïne est liée à 60 à 80 % aux protéines à des concentrations de 1 à 4 microgrammes de base libre par millilitre. La liaison est également fonction de la concentration plasmatique de l'alpha-1-glycoprotéine acide [15].

C) Métabolisme et élimination

Le cytochrome P₄₅₀ du foie décompose les amino-amides. Ce métabolisme est dépendant du bilan sanguin hépatique. Un surdosage en AL peut résulter d'une diminution du débit cardiaque et d'une insuffisance hépatocellulaire. L'excrétion des produits du métabolisme est à la fois urinaire et biliaire [15].

I.1.6. Formes à libération modifiée

Elles font partie des systèmes de délivrance des médicaments qui regroupent toute forme ou méthode médicale dans le but d'améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou le lieu de libération dans l'organisme de la substance active [15].

I.1.6.1. Formes à libération accélérée

Un type spécifique de forme d'administration modifiée est celui qui présente une vitesse de libération du PA plus rapide que celle que garantirait une forme d'administration conventionnelle administrée par la même voie [16]. Cette forme permet une action rapide comme les antalgiques (comprimés à libération accélérée).

I.1.6.2. Libération fractionnée

Ce type se distingue par la division de la dose unique et totale en portions qui libèrent l'ingrédient actif à différents moments (par rapport aux doubles couches).

I.1.6.3. Libération retardée

Les préparations à libération retardée sont destinées à résister au suc gastrique et à libérer le principe actif dans le milieu intestinal, comme les formes gastro-résistantes. L'objectif est la protection du muqueux estomac, et du principe actif. Le début de libération présente un temps de latence par rapport à la forme conventionnelle [16-18].

I.1.6.4. Libération prolongée

La libération prolongée signifie que la substance active est libérée de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. L'objectif de cette forme est :

- ✓ Réduire les fréquences d'administrations pour les PA de durée d'action brève [19] ;
- ✓ Maintenir une concentration plasmatique supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible [20].

I.1.7. Mode d'administration injectable

Ce sont des solutions stériles destinées à être injectées ou perfusées après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié avant l'administration [21]. Le tableau (I.2) ci-dessous présente différents modes d'administration par voie parentérale.

Tableau I.2 : Différents modes de pénétration injectable [21].

Voie d'administration	Abréviation	Lieu d'injection
Intraveineuse	IV	Veine au pli du coude, main, poignet.
Intramusculaire	IM	Muscles fessiers
Intra-artérielle	IA	Artère fémorale
Intracardiaque	IC	Muscle cardiaque
Sous-cutanée	SC	Sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse)
Intradermique	ID	Sous la peau, à la limite de l'épiderme et du derme
Epidurale	/	Espace épidural

Dans le cas où l'analgésie péridurale est contre-indiquée ou que les patients s'y opposent, la lidocaïne intraveineuse semble être une option convaincante. Ses propriétés répondent aux exigences d'un analgésique utilisé dans le cadre d'un programme de réhabilitation accélérée [22]. L'efficacité de la lidocaïne intraveineuse n'a été démontrée que récemment dans les cas de chirurgie viscérale. Avant d'appliquer ces résultats à la chirurgie orthopédique, des recherches supplémentaires sont nécessaires. Contrairement à un bloc péridural ou périphérique, l'analgésie fournie par la lidocaïne intraveineuse est évidemment moins efficace. Cependant, elle permet de s'en rapprocher lorsqu'elle est utilisée en conjonction avec une stratégie analgésique équilibrée bien menée.

Partie 2

I.2.1. Historique de la micro-encapsulation

Nous nous référons aux observations faites par les deux chercheurs chimistes, Bungenburg de Jong et Kaas, et sur la base des premiers tests d'encapsulation qui ont été réalisés, il a été confirmé que ce phénomène physique permet de produire des systèmes colloïdaux. L'amélioration de ce système de l'échelle du laboratoire à la création industrielle durera environ deux décennies [23].

Les microparticules ont été utilisées pour la première fois dans l'industrie pharmaceutique par W. M. Hollyday en 1970 en tant que composition orale à libération prolongée contenant de l'acide acétylsalicylique encapsulé dans un mince revêtement continu d'éthylcellulose. Cette nouvelle innovation médicamenteuse est conçue pour réduire l'effet irritant de l'acide acétylsalicylique sur la muqueuse gastrique afin de réduire la fréquence d'administration et d'améliorer l'observation des patients. Dans l'industrie, l'encapsulation permet de protéger les espèces des milieux agressifs ou de contrôler leur libération dans le temps [24-26].

I.2.2. Définition de l'encapsulation

L'encapsulation fait référence à la technologie consistant à emballer des substances solides, liquides ou gazeuses dans des capsules minuscules scellées capables de libérer leur contenu à une vitesse limitée sous l'influence de conditions quasi spécifiques. Les microcapsules sont composées de films minces semi-perméables, sphériques, et de membranes solides, entourant un noyau solide ou liquide, avec des diamètres allant de quelques micromètres à un millimètre [27].

I.2.3. Intérêt de la micro encapsulation

La technologie d'encapsulation est largement utilisée dans l'industrie alimentaire incluant la stabilisation de la substance encapsulée, contrôle des réactions d'oxydation, prolonge la durée de conservation et protège les substances contre la dégradation nutritionnelle, masquage du goût, couleur ou odeur. Elle est aussi largement employée dans le domaine pharmaceutique pour le contrôle de la libération des substances actives, protège les ingrédients de l'environnement (PH), améliore la biodisponibilité et l'efficacité des substances actives thérapeutique [27].

I.2.4. Morphologie

Les systèmes d'encapsulation présentent une grande variété de structures et peuvent donc être classés en deux grandes catégories [28] :

- Les systèmes matriciels (microsphères).
- Les systèmes réservoirs (microcapsules).

I.2.4.1. Microsphères

Les microsphères sont définies comme des systèmes sphériques constitués d'une matrice (polymère, cire) dans laquelle le principe actif (molécules, de fines particules solides ou encore gouttelettes de solutions) est dispersé, leur taille varie de 1 à 1000 micromètres [29,30].

I.2.4.2. Microcapsules

Les microcapsules sont des systèmes réservoirs sphérique composés d'un cœur de matière active (liquide ou solide), entouré d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant. Par rapport aux microsphères, ces particules ont une grande capacité d'encapsulation et sont par contre plus fragiles et moins stables [29,30], leur taille microscopique de diamètre compris entre quelques micromètres et quelques millimètres, ce qui leurs confère une très grande surface [25,31].

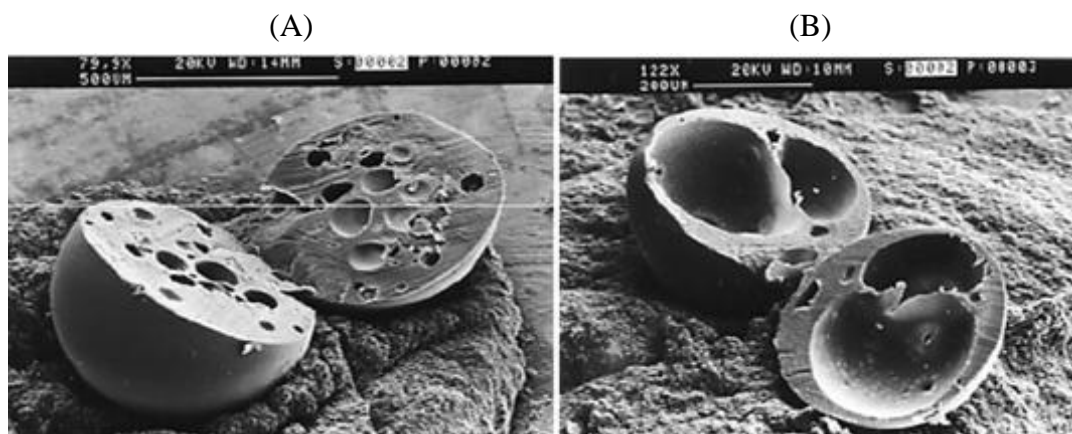


Figure I.2 : Représentation par MEB d'une sphère (A) et d'une capsule (B) [32].

I.2.5. Application de la micro encapsulation

La micro-encapsulation a été développée et appliquée dans de nombreux domaines. Dans l'industrie pharmaceutique (les médicaments destinés par voie orale ou par injection intramusculaire). Les microcapsules sont surtout utilisées pour réguler la durée de libération de l'ingrédient actif et a été également utilisée dans l'industrie cosmétique (crèmes, shampooings ou gels), l'industrie l'agro-alimentaire (additifs alimentaires tels que les arômes, les édulcorants et les colorants), l'industrie biomédicale et l'industrie textile [33].

I.2.6. Techniques d'encapsulations

I.2.6.1. Procédés mécaniques

Sont basés sur le séchage ou la solidification de gouttelettes contenant les constituants de la future particule. Ce procédé subdivise : Enrobage de microparticules en suspension dans un lit fluidisé, nébulisation ou séchage et l'extrusion d'un mélange de principe actif et d'agent d'enrobage [34, 35].

I.2.6.2. Procédés chimiques

Ils se caractérise par le déclenchement simultané de la synthèse de la membrane (ou matrice) et de l'encapsulation du principe actif. Par conséquent, les procédés chimiques n'utilisent pas de substrats préformés. Parmi ces procédés, on peut citer la polycondensation inter-faciales et la polymérisation [36].

I.2.6.3. Procédés physico-chimiques

Ce processus dépend de la solubilité de l'agent d'enrobage suite à des modifications des conditions physiques (température, pH, ajout de polymères incompatibles ou d'un non-solvant, etc.), des changements d'état de l'agent d'enrobage (fusion et solidification) [36]. On distingue : la coacervation et l'émulsion-évaporation de solvant [29,37].

I.2.6.3.1. Emulsion-évaporation de solvant

La micro-encapsulation par évaporation de solvant permet d'encapsuler une grande variété du principe actif solide ou liquide, hydrophile ou lipophile. Elle comporte quatre étapes principales : l'incorporation des produits pharmaceutiques, formation de gouttelettes, élimination du solvant et finalement le séchage [38,39].

❖ Emulsion simple

Les émulsions eau/huile sont généralement utilisées pour les PA peu soluble ou insoluble dans l'eau, reparties en deux types d'émulsions simples, directes ou inverses. Cette méthode repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Cette technique est la plus souvent utilisée dans le domaine de la pharmacie pour la production de médicaments à libération prolongée ou contrôlée [40].

Le principe actif est dispersé ou dissous dans la solution polymère qui consiste à dissoudre ce dernier dans un solvant organique volatil et non miscible à l'eau, tel que le dichlorométhane. Une solution aqueuse (W/O) contenant des tensioactifs peut être utilisée pour émulsifier la solution ou la suspension du principe actif dans une phase continue. L'étape d'émulsification est réalisée par agitation [41].

❖ Emulsion double

Les émulsions doubles ou multiples ont été considérées il y a longtemps comme un matériau idéal pour jouer le rôle de microréservoir [42]. Cette méthode s'effectue en quatre étapes : émulsification primaire, re-émulsification, solidification, séparation et purification [43]. Dans cette méthode, une solution aqueuse du principe actif est tout d'abord émulsifiée sous agitation avec une solution du polymère dans un solvant organique non-miscible à l'eau. De ce fait, une première émulsion W/O est obtenue. Ensuite, cette première émulsion est dispersée sous agitation dans une phase aqueuse externe contenant un tensioactif hydrophile tel que le PVA pour obtenir une émulsion multiple W/O/W [44]. La (fig I.3) ci-dessous représente les différents types d'émulsion.

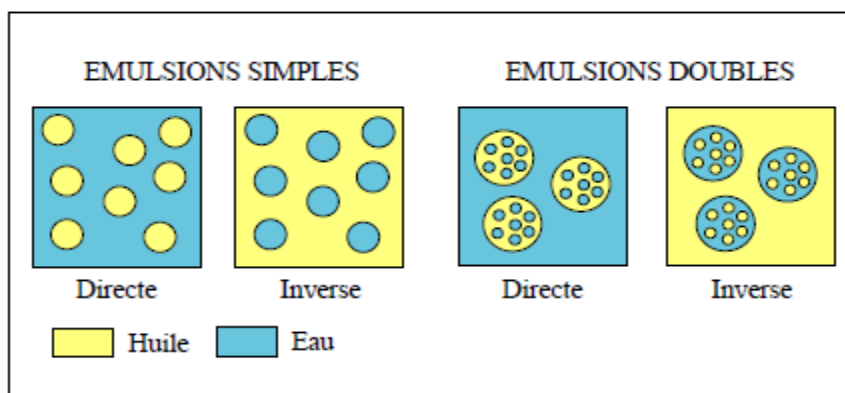


Figure I.3 : Représentation des différents types d'émulsions [24].

I.2.7. Principaux matériaux d'encapsulation

Dans tous les processus d'encapsulation, le matériau d'enrobage doit pouvoir former un film compatible avec le matériau de noyau chimiquement compatible pour conserver les propriétés d'enrobage souhaitées telles que la résistance, la flexibilité, l'imperméabilité des propriétés optiques, et la stabilité. Généralement les matériaux de revêtement sont des protéines, des lipides, des polymères naturels ou synthétiques [45-47].

Le tableau (I.3) regroupe les principaux matériaux d'encapsulation avec des exemples de leurs domaine d'application.

Tableau I.3 : Principaux matériaux d'encapsulation [45,48,49].

Matériaux d'encapsulation	Exemples de domaines d'applications
Corps gras solides	Cosmétique, chimie, pharmacie, vétérinaire, alimentaire, textile....
Cires d'abeille,...	
Cires minérales	
Gélatine	Arôme, parfum, pharmacie, papeterie
Alginate de sodium	Biomédicale, arôme, cosmétique, parfum, pharmacie (libération entérique)
Chitosane	Pharmacie (libération gastrique)
Amidon	Alimentaire
Ethylcellulose	Pharmacie, Biomédical
Copolymères acryliques et méthacryliques	Pharmacie
Polycaprolactone	Pharmacie, Vétérinaire
Polymères d'acides lactique et glycolique	

I.2.8. Poly acide lactique (PLA)

Les propriétés des polymères utilisés pour l'encapsulation dans le domaine pharmaceutique sont intrinsèquement liées à leurs propriétés biodégradables et biocompatibles ; le terme « biocompatibilité » signifie que le matériau doit être toléré par l'organisme et ne pas provoquer d'effets indésirables locaux ou systémiques [50].

La distinction entre les polymères biodégradables et non biodégradables n'est pas tout à fait claire, et elle est arbitraire car tous les polymères sont finalement biodégradables. Cependant, cette distinction semble être basée sur le temps que met un polymère à se dégrader par rapport au temps qu'il reste fonctionnel. Un matériau dégradé est un matériau qui se dégrade pendant ou après son utilisation. Les matériaux non biodégradables, en revanche, sont ceux dont la décomposition prend beaucoup plus de temps que la durée de leur application thérapeutique. [44]. Le polymère utilisé dans cette étude pour la micro encapsulation est le poly acide lactique.

I.2.8.1 Historique

Depuis longtemps, l'acide polylactique a fait l'objet de nombreuses recherches. C'est le chimiste suédois Carl Wilhelm SHEELE (1742-1786) qui fut le premier à mettre en évidence l'acide lactique : il a montré qu'il s'agit d'un composé acide du lait tourné [51]. En 1932, Carothers, chercheur à Dupont de Nemours, était le premier à synthétiser un polymère à base d'acide lactique [52]. Depuis 1954 Dupont et Ethicon Inc, avaient employé le PLA pour des applications médicales telles les systèmes d'administration de médicaments [53].

I.2.8.2. La synthèse de poly acide lactique

Le poly (acide lactique) ou PLA est un polyester synthétisé à partir de l'amidon du maïs. L'amidon est transformé sous haute température en glucose, qui est soumis à une fermentation bactérienne et se transforme en acide lactique. L'acide lactique dimérisé, est à son tour polymérisé en PLA, son monomère de répétition est un acide carboxylique hydroxylé de formule $(C_3H_4O_2)_n$ [54]. La structure chimique de PLA est présentée dans la Fig (I.4).

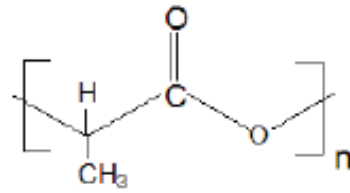


Figure I.4 : structure chimique du poly (Acide lactique) [44].

I.2.8.3. Propriétés du PLA

L'acide poly lactique (PLA) est devenu un bio-polymère très prometteur, seul ou sous forme de copolymère pour diverses applications telles que la médecine, l'agriculture et l'emballage. C'est un polyester aliphatique thermoplastique de propriétés thermiques tel que la température de transition vitreuse (T_g environ 60°C), température de cristallisation (T_c de 110°C) [55]. Il est dérivé à 100 % de ressources renouvelables telles que le maïs. La production de PLA continue de croître en raison de sa durabilité, de sa biodégradabilité, de sa transparence [56] et de ses propriétés physiques tel que la cristallinité (semi cristallin ou complètement amorphe) la morphologie et l'orientations des chaînes [55] et ses propriétés mécaniques. Cependant, les industriels ont encore dû attendre la fin des années 1990 pour vraiment profiter des propriétés de ce polymère [57].

CHAPITRE II

Plans d'expériences

II.1. Introduction

Le progrès technologique et la réponse sont étroitement liés. L'homme résout les problèmes que la nature lui apporte fréquemment. Ces réponses sont souvent issues d'une analyse d'observation expérimentale utilisant une méthodologie rigoureuse. L'expérimentation est donc l'un des moyens privilégiés pour acquérir ou améliorer des connaissances, mais il doit être optimisé car son objectif est d'obtenir les informations les plus fiables avec moins d'expérience. Pour cette raison, il est recommandé d'utiliser des stratégies expérimentales modernes, telles que la conception expérimentale, afin de pouvoir répondre à toutes les exigences spécifiées en peu de temps [58]. L'histoire des méthodes de conception expérimentale remonte à 1890-1962. Essayer de résoudre le problème de la minimisation de l'erreur expérimentale dans le domaine de l'agronomie, le statisticien britannique Sir Ronald A. Fisher établit les fondamentaux de la conception expérimentale [59]. De 1935 à 1940, ces concepts expérience nombreux. Avant cela, il a été essentiellement conçu et appliqué dans, le secteur agronomique est également impliqué dans le secteur industriel. De nouveau des concepts sont apparus vers les années 1970, comme les plans de Plackett et Burman, le concept réponse applique cette notion au cas particulier des mélanges, et les plans optimaux [60].

II.2. Définition d'un plan d'expérience et domaine d'application

Un plan expérimental est une méthode de planification ou d'organisation des expériences scientifiques et industrielles et quantifier divers facteurs dans un domaine expérimental bien défini dans le but de les optimiser [61]. Leur objectif est d'obtenir le plus d'informations avec le moins d'expérimentation. Le design expérimental est appliqué dans différents domaines scientifiques : agronomie, biologie, chimie, électronique, marketing, mécanique, physique, agroalimentaire, etc [60]. Il permette d'optimiser des processus ou des produits que ce soit dans les phases de développement, de production ou de contrôle qualité. Le succès de la recherche et de l'industrie est lié au besoin de compétitivité des entreprises, elles améliorent la qualité et réduire les coûts [62].

II.3. Terminologie

- **La réponse**

C'est une quantité qui consiste à une quantification des performances du système étudié, elle dépend d'un ou de plusieurs facteurs [59].

- **Les facteurs**

Les paramètres qui changent au cours du test et les paramètres qui devraient influencer le changement de la réponse (variables à étudier) [63].

- **Domaine d'un facteur**

Un facteur varie généralement entre deux bornes, à savoir : une borne inférieure et une borne supérieure. En plan d'expérience, un ensemble de valeurs que peut prendre un facteur entre un niveau bas et un niveau haut est appelé le domaine de variation du facteur ou le domaine du facteur, généralement représenté par (-1) pour le niveau bas, et niveau haut (+1) (Fig. II.1) [59].

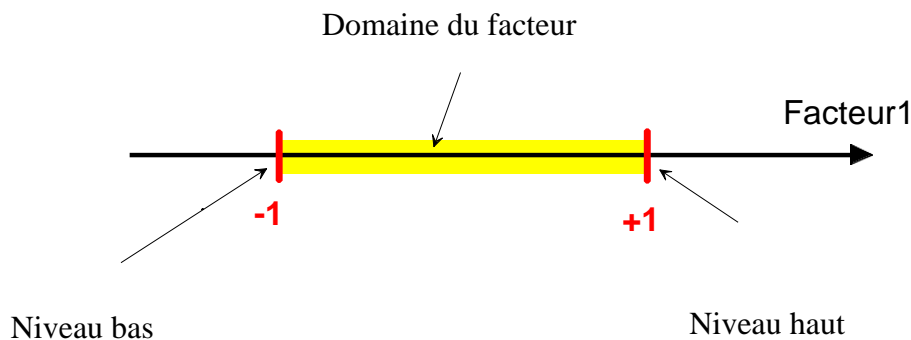


Figure II.1 : Domaine de variation du facteur est constitué de toutes les valeurs comprises entre le niveau bas (-1) et le niveau haut (+1) [63].

- **Domaine d'étude**

Un seul facteur est représenté par l'axe d'orientation, et s'il y a deux facteurs, le deuxième facteur est également représenté par les axes d'échelle et d'orientation. Ce dernier est disposé orthogonalement au premier, et la combinaison des domaines de variation pour chaque facteur définit le domaine d'étude [58].

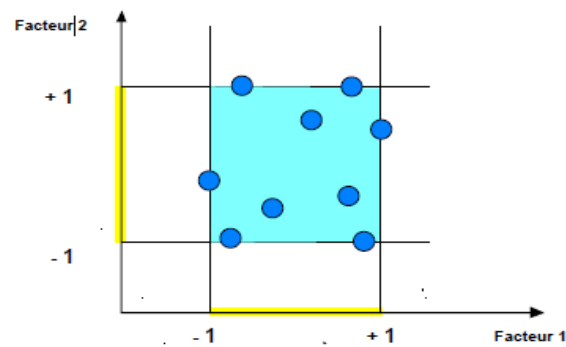


Figure II.2: Points expérimentaux disposés dans le domaine d'étude défini par l'expérimentateur [63].

- **Interaction**

L'effet d'un facteur sur la valeur attribuée par un autre est appelé interaction. Le fait que les deux points ne soient pas parallèles traduit cette interaction en un diagramme. Plus les droites s'écartent de la parallèle, plus le degré d'interaction est élevé [60].

- **Matrice d'expérience**

La matrice d'expérience est un objet mathématique qui contient l'ensemble des expériences à réaliser, sous forme codée ou non codée. Il s'agit d'un tableau comportant n lignes pour le nombre d'expériences à réaliser et k colonnes pour le nombre de variables à étudier. L'élément X_{ij} , de la matrice ainsi formée correspond à la valeur des niveaux que prend la $j^{\text{ème}}$ variable à la $i^{\text{ème}}$ expérience [60].

II.4. Méthodologie des plans d'expériences

La méthodologie de conception des plans d'expérience consiste à créer un modèle approximatif qui fournira des informations à l'expérimentateur, souvent appelé "modèle empirique" [64].

Pour ce faire, le type de plan d'expérience à mettre en œuvre est déterminé par le problème à résoudre, et il est essentiel d'avoir un objectif clair en tête :

- ✓ Réduire les coûts de fabrication en identifiant les paramètres influents.
- ✓ Détermination des facteurs de réponse et d'étude

- ✓ Sélection d'un modèle ;
- ✓ Sélectionner une expérience à réaliser ;
- ✓ Exécution des expériences ;
- ✓ Interprétation des résultats de l'expérience [65].

Deux types de plans d'expériences sont très abordés : les plans de criblage et les plans d'optimisation :

II.4.1. Les plans de criblage

Il s'agit d'une étude préliminaire qui vous permet d'identifier les facteurs influents et d'évaluer la réponse dans un cadre expérimental. Cette stratégie permet de réduire le nombre total de facteurs à étudier. Cet objectif nécessite souvent l'utilisation de plans factoriels à deux niveaux et fractionnaires, de plans de Plackett-Burman et de méthode d'optimisation [64].

- **Plans factoriels complet**

Un plan factoriel est une sorte de plan d'expérience qui vous permet d'étudier les effets multiples des facteurs qui peuvent avoir l'influence sur une réponse. Lorsque vous réalisez une expérience, le fait de faire varier les niveaux de tous les facteurs en même temps plutôt qu'un par un vous permet d'étudier les relations entre eux. On distingue les plans factoriels complets, les fractionnaires factoriels [66].

Les plans factoriels complets sont les plus populaires car ils sont les plus simples et les plus directs. Ils sont notés 2^k , 2 désignant les niveaux maximum et minimum qui définissent la zone d'étude d'un facteur et k désignant le nombre de facteurs examinés. Il faudra donc 2^k expériences pour créer un plan factoriel complet avec k facteurs. L'idée est de répartir les essais sur l'ensemble du domaine expérimental de la manière la plus efficace possible. On s'intéressera au plan factoriel complet à deux facteurs noté 2^3 . Les sites expérimentaux seront situés aux sommets d'un cube (fig II.3) [59].

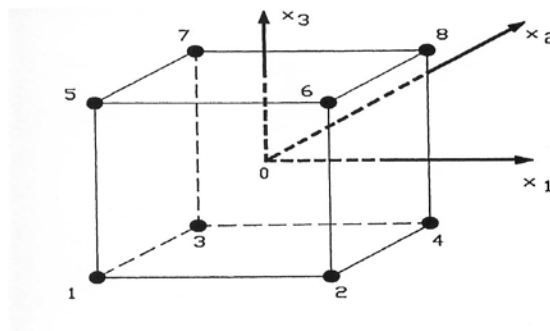


Figure II.3 : Disposition des points expérimentaux d'un plan factoriel à deux niveau 2^3 .

- **Avantages des plans factoriels complets**

Les avantages du plan factoriel complet sont nombreux, nous ne citerons que les principaux :

- ✓ Les plans factoriels sont faciles à construire ;
- ✓ Comme chaque facteur ne prend que deux niveaux, le test est facile à contrôler et le risque d'erreur est minimisé ;
- ✓ Le calcul des effets et des interactions est très simple et ne nécessite pas d'outils informatiques avancés ;
- ✓ L'interprétation des résultats est compréhensible par l'expérimentateur et ne nécessite pas de connaissances statistiques approfondies ;
- ✓ La modélisation mathématique est instantanée ;
- ✓ Les résultats obtenus grâce au premier programme peuvent être utilisés en partie ou en totalité pour explorer un autre domaine du domaine expérimental ou pour construire des modèles mathématiques de niveau supérieur.

Le seul inconvénient de ces stratégies est qu'elles vous obligent à effectuer rapidement un grand nombre de tests. Pour étudier seulement six facteurs, par exemple, 64 expériences sont nécessaires. C'est d'autant plus décevant lorsqu'on se rend compte, tout au long du processus d'interprétation, que beaucoup de travail n'a servi à rien. En effet, de nombreuses interactions sont nulles, et certains facteurs n'auront aucun effet. Le développement des plans factoriels fractionnés a été fait pour pallier à cet inconvénient [3].

II.4.2. Les plans d'optimisation ou plans pour surfaces de réponses

Après l'étape de criblage, les plans de surface de réponse peuvent être utilisés pour identifier et évaluer une approximation et une meilleure optimisation de la réponse en utilisant des modèles mathématiques polynomiaux. Le but de son application est de réduire les temps des réponses expérimentaux et de trouver la meilleure formulation possible [64].

Les plans factoriels complets peuvent également être utilisés pour la modélisation, cependant, comme il n'y a que deux niveaux par facteur, seuls les modèles du premier degré peuvent être utilisés. Le but de ces plans est de faciliter le développement séquentiel d'une étude. Commencez par un plan factoriel et passez à un plan étoile pour effectuer d'autres tests. L'étape suivante consistait à créer un plan composite qui puisse être lu à l'aide d'un modèle du second degré. Il existe plusieurs variétés de plans du second degré, dont les plus courantes sont [58] les plans de Doehlert, les plans composites centrés, et les plans de Box-Behnken.

- Plans de Box-Behnken

En 1960, Box et Behnken ont introduit une nouvelle sorte de plan d'expérience pour les modèles de second ordre qui permet l'estimation de rencontres spécifiques. Il s'agit d'une matrice avec seulement trois niveaux de facteurs : -1, 0, et +1, ainsi que des propriétés de séquence. Le plan de Box-Behnken à trois facteurs est construit sur un cube avec des points d'expérience au milieu de ses arêtes. Il comprend douze expériences auxquelles on peut ajouter un ou plusieurs) points du domaine d'étude central.

Ces plans satisfont un critère d'optimisation spécifique : l'erreur de prédiction de la réponse est la même pour tous les endroits d'une sphère (ou hyper sphère) centrée à l'origine du domaine expérimental. Il s'agit du critère d'iso-variance rotationnelle, et le plus connu des plans de Box-Behnken est celui qui permet d'étudier trois facteurs (fig II.4) : il contient 15 points expérimentaux, avec 12 essais au milieu de chaque arête [63].

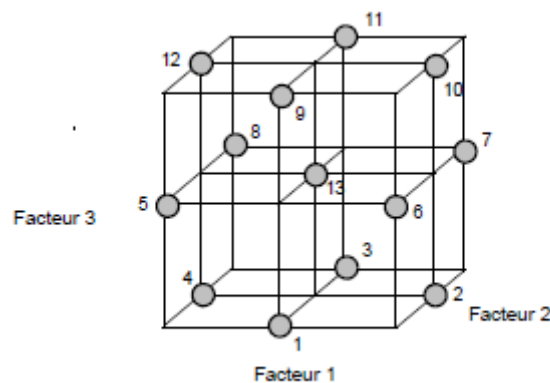


Figure II.4 : Plan de Box- Behnken pour trois facteurs [61].

On calcule le coefficient de détermination R^2 pour voir si le modèle explique correctement tous les résultats. Le coefficient R^2 est également connu sous le nom de coefficient de corrélation. Plus R^2 est élevé, plus le modèle est meilleur (les réponses calculées seront fortement corrélées aux réponses expérimentales) [62].

CHAPITRE III

Matériels et méthodes

III.1. Matériels

III.1.1. Présentation des matières premières

III.1.1.1. Principe actif

La lidocaïne, dont le nom chimique est le chlorhydrate de 2-(diéthylamino) -N-(2,6-diméthylphényl) acétamide monohydrate) et la structure est donnée par la (fig III.1). Il est caractérisé par :

- ❖ Formule brute : $C_{14}H_{23}ClN_2O, H_2O$
- ❖ Classe thérapeutique : Agent anesthésique
- ❖ Poids moléculaire : 288,8 g/mol
- ❖ Aspect : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
- ❖ Solubilité : Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%
- ❖ Teneur : 99.0% A 101.0%
- ❖ PKa : 7.9

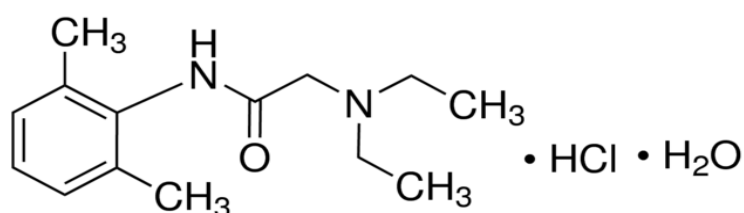


Figure III.1 : Structure chimique de Chlorhydrate de lidocaïne.



Figure III.2 : Aspect physique de la lidocaïne.

III.1.1.2. Excipients**• Polymères**

Le Poly acide lactique (PLA) c'est le polymère utilisé pour la micro encapsulation de la Lidocaïne HCl, dont la structure est donnée par la (fig III.3). Il est caractérisé par : [67]

- ❖ Formule brute : $(C_3H_4O_2)_n$;
- ❖ Densité : $1,26 \text{ g/cm}^3$;
- ❖ Masse molaire : 300000 g/mol ;
- ❖ Température de fusion : $170 \text{ }^\circ\text{C}$ - $180 \text{ }^\circ\text{C}$

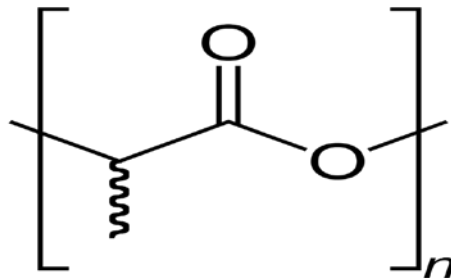


Figure III.3: Structure chimique du Poly acide lactique (PLA).

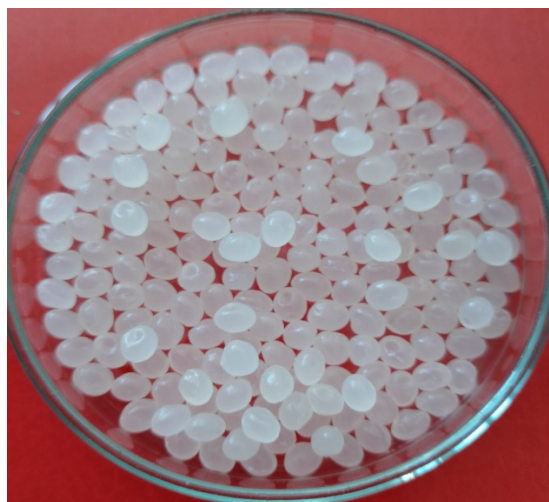


Figure III.4: Aspect physique de PLA.

- **Tension Actif**

Le polyvinyle alcool utilisé comme tension actif lors de la préparation des microparticules est de grade (PVA-124). Il se présente sous forme de cristaux blancs. Il possède une excellente solubilité en eau et dans les alcools hydrosolubles tels que l'éthanol et le méthanol et il est insoluble dans les solvants organiques. La structure chimique du (PVA-124) est représentée dans La (fig III.5) ci- dessous.

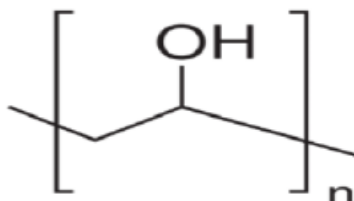


Figure III.5 : Structure chimique de Polyvinyle alcool (PVA-124).



Figure III.6: Aspect physique Polyvinyle alcool (PVA-124).

- **Solvant organique**

Le dichlorométhane (DCM), est le solvant utilisé pour dissoudre le PLA lors de la préparation de la phase organique (O), dont la structure est donnée par la (fig III.7). Il est caractérisé par :

- ❖ Formule brute : CH_2Cl_2
- ❖ Masse molaire : 84,99g/mol
- ❖ Densité : 1,33g/cm³
- ❖ Point de fusion : -95,7 C°
- ❖ Point d'ébullition : 39,75 C°
- ❖ La pression de vapeur : 435 mm Hg à 25 C°
- ❖ Aspect : Liquide, incolore, volatil, odeur éthérée

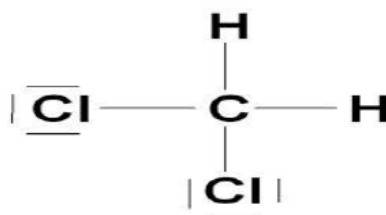


Figure III.7 : Structure chimique de Dichlorométhane (DCM).

III.2. Méthodes

III.2.1. Préparation des microparticules

La préparation des microparticules de PLA contenant la lidocaïne HCl a été traitées par la méthode de double émulsion évaporation du solvant décrite dans la littérature **D. Ibraheem et al**, [68]. Pour ce faire, 1mL de solution de Chlorhydrate de lidocaïne (W_1) est ajouté à 5 ml d'une solution de dichlorométhane à une concentration adéquate en PLA (O), une émulsion eau dans huile (W_1/O) est formée par agitation. Cette émulsion est ensuite ajoutée à la phase aqueuse contenant du PVA (W_2) sous forte agitation pour former une double émulsion ($W_1/O/W_2$). Le CH_2Cl_2 est ensuite évaporé sous agitation modérée (400 tr/min) à la température ambiante et sous pression atmosphérique pendant une nuit. Les microparticules sont récupérées après filtration sous vide, puis lavées à l'eau distillée et séchées dans un dessiccateur.

Dans les conditions optimums, des microparticules ont été réalisé sans principe actif (Blanc ou placebo).

III.2.2. Détermination de l'efficacité d'encapsulation

III.2.2.1. Méthode direct

L'efficacité d'encapsulation (EE%) a été calculée en mesurant la quantité de lidocaïne non encapsulée présente dans le surnageant récupéré après centrifugation à une longueur d'onde de 262 nm, selon la relation (n° 1) suivante :

$$EE (\%) = \frac{c_0 - c_n}{c_0} \times 100 \dots\dots\dots n^{\circ} 1$$

Avec :

EE (%) : Taux d'encapsulation ;

C_0 : concentration initiale de chlorhydrate de lidocaïne ;

C_n : concentration de lidocaïne dans le surnageant.

III.2.2.2. Méthode indirect

Cette méthode consiste à éclater des microparticules dans un solvant du polymère ensuite utiliser de l'eau distillée pour extraire la lidocaïne encapsulée. Pour cela on a suivi les étapes suivantes :

- On a pesé 10 mg de microparticules de chaque échantillon, on les a introduites dans des tubes à essais contenant 1 ml de DCM. Les mélanges sont ensuite agités pendant 20 min.
- On ajoute 4 ml d'eau distillée et laisser sous vibration pendant 15 min.
- On ajoute encore 5 ml d'eau distillée et laisser encore vibrer 15 min.

En fin d'expérience nous avons obtenu deux phases, une riche en polymère et l'autre en principe actif que nous avons dosé pour déterminer la teneur en PA, ensuite l'efficacité d'encapsulation est calculée.

III.2.3. Rendement d'encapsulation (R%)

Pour le calcul du rendement d'encapsulation, nous avons mesuré la masse des microcapsules récupérées après séchage, m . Le rendement d'encapsulation est calculé avec la formule (n° 2) suivante :

$$R(\%) = \frac{m}{m_0} \times 100 \dots \dots \dots \text{n° 2}$$

Avec m_0 est la masse du PLA et de la lidocaïne utilisée initialement.

III.2.4. Optimisation des paramètres de préparation des microparticules

- **Choix des paramètres de préparation des microparticules de PLA**

Nous avons choisi d'étudier l'influence de trois facteurs différents sur le rendement de la micro-encapsulation à savoir; la concentration du polymère, la température de la phase aqueuse interne, le temps d'agitation de la première émulsion. Le plan factoriel complet à deux niveaux a été utilisé. Ces trois facteurs sont représentés en trois niveaux codés par -1, 0, et +1 pour la valeur minimale, moyenne et maximale, respectivement. Le Tableau (III.1) représente les facteurs utilisés ainsi que leur niveaux.

Tableau III.1 : Niveaux des paramètres d'élaboration des microparticules.

Facteur indépendant	Niveau utilisé		
	-1	0	+1
Concentration du polymère (X_1)	-1	0	+1
Température de la phase aqueuse interne (X_2)	-1	0	+1
Temps d'agitation de la première émulsion (X_3)	-1	0	+1

En utilisant le logiciel JMP7, l'application du PFC nous a permis d'identifier la matrice expérimentale suivante (tableau III.2) :

Tableau III.2 : Matrice des expériences du PFC.

Expérience N°	X_1	X_2	X_3
1	0	0	0
2	-1	1	1
3	-1	1	-1
4	1	1	-1
5	1	-1	-1
6	-1	-1	1
7	-1	-1	-1
8	0	0	0
9	1	1	1
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	1	-1	1

Afin de prédire le rendement d'encapsulation, une équation linéaire de premier ordre a été élaborée. Sa forme générale est la suivante (Eq.1) :

$$Y = \beta_0 + \sum \beta_i X_i + \sum \beta_{ij} X_i X_j + \sum \beta_{ijk} X_i X_j X_k \dots \dots \dots \text{(Equation 1)}$$

Avec :

Y est la réponse ;

β_0 est la constante du modèle ;

X_i, X_j, X_k sont des variables indépendantes ;

β_i est le coefficient linéaire ;

β_{ij} est le coefficient d'interaction ;

β_{ijk} est le coefficient triple.

III.2.5. Techniques utilisées pour la caractérisation des microparticules

On a utilisé trois méthodes pour caractériser les microparticules de Lidocaïne-HCl récupérés. La spectrophotométrie UV-visible et la spectroscopie Infrarouge (IR-TF) et la Diffractogramme des rayons X (DRX).

III.2.5.1. Spectrophotomètre UV-Visible

La spectrophotométrie UV-visible est utilisée afin de caractériser la bande d'absorption UV-visible de la lidocaïne et de déterminer le taux d'encapsulation de la lidocaïne dans les microparticules. La marque du spectrophotomètre UV-visible utilisé dans cette étude est UV-VIS EVOLUTION 600.

Les spectromètres UV-visible comprennent une source lumineuse suivie d'un monochromateur, d'une chambre de chargement d'échantillon (Cuve), puis d'un dispositif de réception (détecteur de rayonnement) relié à un dispositif de traitement de signales (Ordinateur) permettant en fin de tracer le spectre.

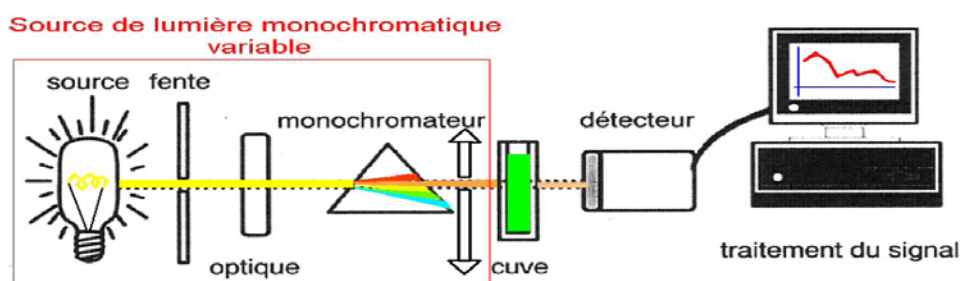


Figure III.8 : Représentation schématique du Principe de la spectrophotomètre UV-Visible

[69].

- **Principe**

Lorsque la solution est placée dans un spectroscope, elle reçoit un rayonnement d'intensité I_0 . Elle en diffuse une partie et absorbe l'autre. L'intensité (I) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l'intensité du rayonnement initial (I_0) [70].

A partir de ces intensités on définit l'absorbance A :

$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

La longueur de la cuve de spectroscopie L , la concentration de la substance (Principe Actif) dissoute C , et le coefficient molaire d'absorption ϵ . L'absorbance A est une grandeur qui varie en fonction de l'espèce dissoute en solution, du solvant utilisé et de la longueur d'onde du rayonnement.

Ces grandeurs sont liées par la loi de Beer-Lambert [69] : $A = \epsilon.C.L$

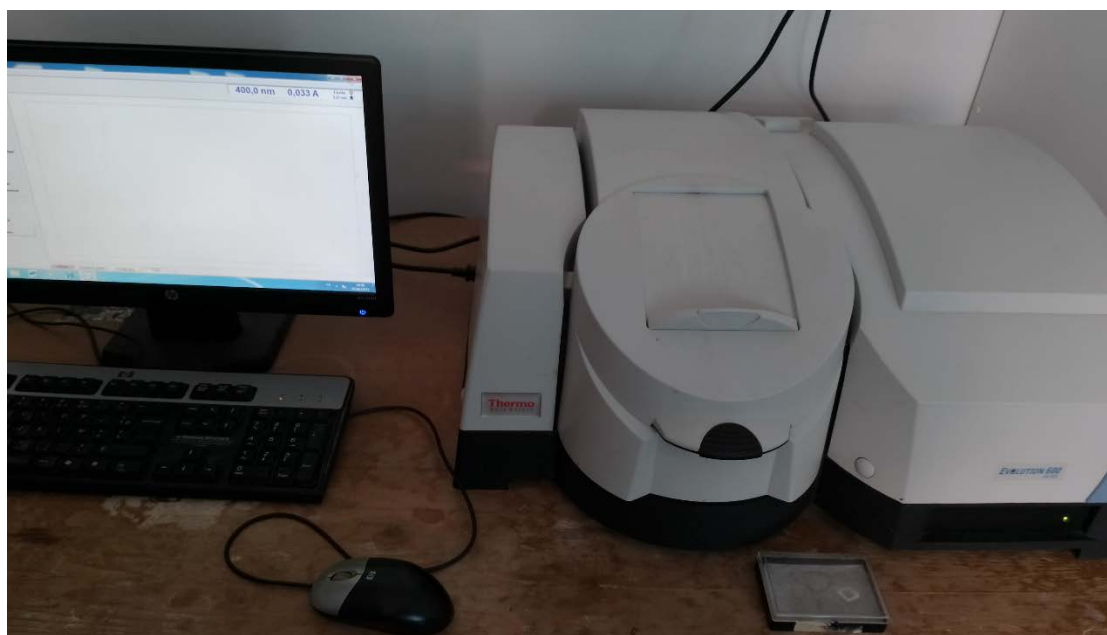


Figure III.9 : Spectrophotomètre UV-Visible.

III.2.5.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF)

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (ou spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier) est une technique d'analyse largement utilisée pour la caractérisation des microparticules. L'appareil utilisé dans cette étude est de marque IR Affinity-1

(SHIMADZU) pour caractériser les microparticules de PLA contenant la lidocaïne HCL et les microparticules PLACEBO.

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier est basée sur l'absorption du rayonnement infrarouge par l'échantillon analyseur. L'échantillon peut être gazeux, solide ou liquide. Elle permet de détecter la présence de fonctions chimiques particulières dans les substances en absorbant les vibrations caractéristiques des liaisons chimiques [71].

Un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier doit comprendre une source de lumière (faisceau infrarouge), un interféromètre avec un miroir fixe et un miroir mobile, un compartiment pour les échantillons, et un détecteur thermique ou photonique.

Lorsque le rayonnement infrarouge traverse la matière, l'énergie des photons infrarouges est suffisante pour provoquer la rotation et la vibration (allongement ou déformation) de la molécule et des groupements chimiques autour de sa position d'équilibre. Selon la longueur d'onde du rayonnement incident, certains photons infrarouges seront effectivement absorbés par la molécule, faisant vibrer certains groupes caractéristiques, tandis que d'autres photons seront simplement transmis [72].

Le domaine infrarouge entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} ($2,5 - 25\ \mu\text{m}$) correspond au domaine d'énergie de vibration de la plupart des molécules (infrarouge moyen) [73].

Les spectres infrarouges des différentes formulations sont enregistrés à la température ambiante dans la plage de $400-4000\text{ cm}^{-1}$ sur des pastilles de KBr refermant 2% de l'échantillon préparé à l'aide d'une presse hydraulique sous une pression de 90KN pendant 1 minutes.



Figure III.10: Spectromètre Infrarouge à Transformée de Fourier

III.2.5.3. Diffraction des rayons X

Cette technique permet à la fois de démontrer la nature cristalline ou amorphe d'un solide ou une poudre, déterminer les différentes phases cristallines, ainsi que d'autres paramètres structurelles comme la taille moyenne du grain et les défauts des cristaux. Son principe consiste à faire diffracter les rayons X sur un échantillon solide plat ou une poudre [74].



Figure III.11 : Diffraction des rayons X.

CHAPITRE IV

Résultats et discussions

IV.1. La spectrophotométrie UV-Visible du Chlorhydrate de Lidocaïne

Un balayage de longueur d'onde compris entre 200 – 400 nm est effectué sur une solution aqueuse de lidocaïne HCl afin de déterminer la bande d'absorption maximale. Le résultat obtenu présenté dans la (fig IV.1), montre que la lidocaïne présente une bande caractéristique située à 262 nm qui est similaire à celle trouvée dans la littérature par **Preda et al** [75].

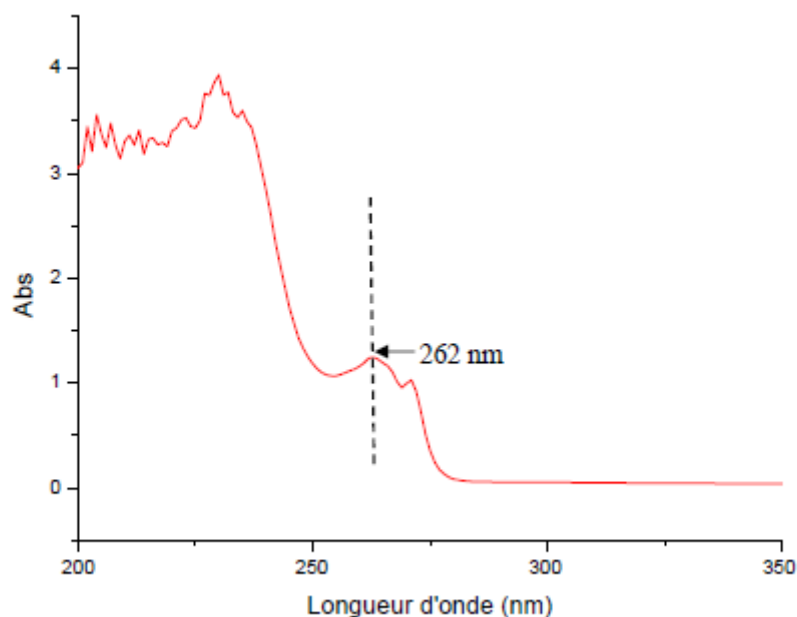


Figure IV.1 : Spectre UV-Visible du chlorhydrate de Lidocaïne dans l'eau distillée.

- **Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de Lidocaïne**

À partir de la solution mère de chlorhydrate de lidocaïne dissout dans l'eau distillée (50 mg/L), on a préparé par dilution plusieurs étalons à des concentrations différentes (0,5, 1,5, 3, 6, 9 mg/L). Des mesures d'absorbances à la longueur d'onde de $\lambda=262\text{nm}$ ont été réalisées et une courbe d'étalonnage est représentée dans la (fig IV.2).

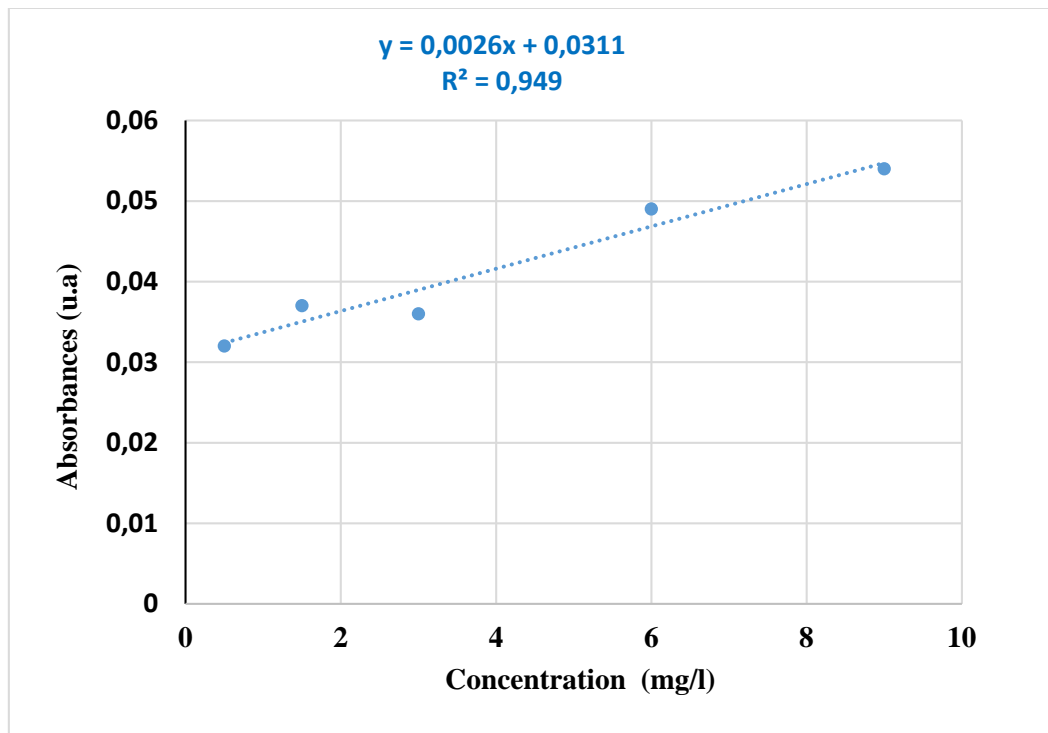


Figure IV.2 : Courbe d'étalonnage chlorhydrate de lidocaïne.

IV.2. Efficacité d'encapsulation de la lidocaïne HCl dans les microparticules de PLA

Les résultats de la micro-encapsulation de la lidocaïne dans les microparticules de PLA par la méthode de double émulsion évaporation du solvant a abouti à des taux d'encapsulation supérieure à 90 % calculés par la méthode indirecte qui a été confirmé par la méthode direct, Des résultats similaires ont été trouvé concernant la micro-encapsulation de la metformine, un principe actif hydrophile, dans la matrice PLA par la méthode de double émulsion évaporation du solvant en utilisant le PVA comme tensioactif, ce résultat est comparé à celui trouvé par **S.Bouriche et all** [76].

IV.3. Rendement d'encapsulation de la lidocaïne HCl dans les microparticules de PLA

D'après les études menées précédemment au laboratoire, il a été constaté que le rendement de la micro-encapsulation de la metformine dans la matrice PLA par la méthode de double émulsion est faible [77]. Dans le but d'améliorer ce dernier, notre étude s'intéresse à l'effet de quelques paramètres expérimentaux à savoir la concentration du polymère, la température et le temps de la première émulsion. Les essais sont menés conformément au plan factoriel complet et l'ensemble des résultats sont regroupés dans le tableau (IV.1).

Tableau IV.1 : Résultats du rendement d'encapsulation.

Formulation	Rendement %
F1	68,39
F2	98,67
F3	60,1
F4	62,03
F5	66,88
F6	60,02
F7	60,01
F8	68,07
F9	64,96
F10	70,2
F11	65,81
F12	64,32
F13	50,47

IV.4. Détermination du modèle pour le rendement d'encapsulation

Le traitement des résultats expérimentaux a été effectué par régression linéaire multiple à l'aide du logiciel JMP7.

IV.4.1. Détermination des effets significatifs et des coefficients du modèle

Les effets et les valeurs des coefficients de régression du modèle sont présentées sur la figure (IV.3) et le tableau (IV.2).

Le diagramme de la fig (IV.3) classe les effets des facteurs contribuant sur le rendement d'encapsulation par ordre décroissant d'importance. On constate que les coefficients avec des valeurs élevées sont les facteurs les plus influençant. La signification des facteurs est déterminée suivant la valeur obtenue de Probabilité, c'est la valeur la plus importante dans le tableau d'analyse de la variance [78]. En effet, la valeur de la probabilité P inférieure à 0,05 indique que le coefficient du paramètre est significatif [79].

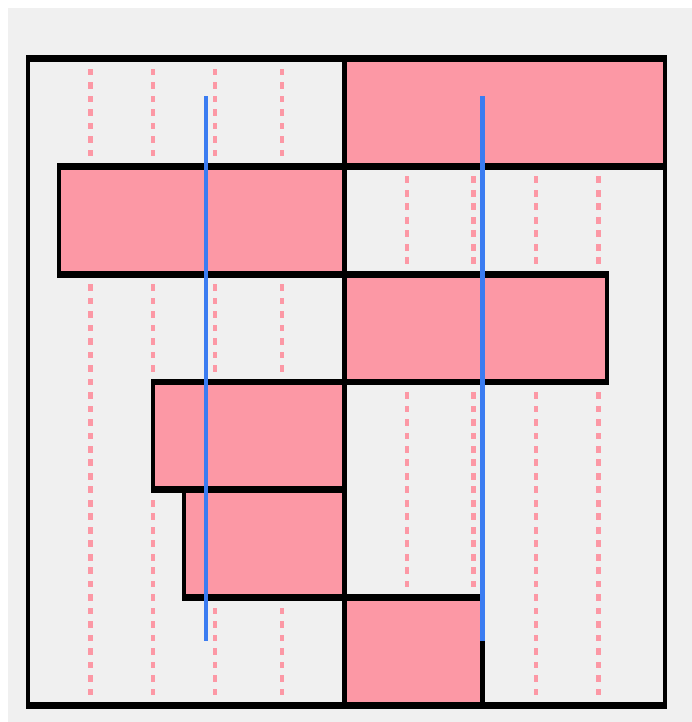


Figure IV.3 : Diagramme des effets des facteurs contribuant sur le rendement d'encapsulation.

Termes de régression	Coefficients	P (<0,05)	Signification
X_2X_3	7,26	0,0014*	Significatif
$X_1 X_3$	-6,48	0,0024*	Significatif
X_2	6,02	0,0034*	Significatif
X_1	-4,33	0,0154*	Significatif
X_1X_2	-3,61	0,0312*	Significatif
X_3	3,11	0,0525	Non Significatif

Tableau IV.2: Coefficients de régression linéaire et d'analyse de variances du modèle proposé pour le rendement d'encapsulation.

L'analyse du tableau (IV.2) et de la figure (IV.3) permet de sélectionner les coefficients importants :

Les effets de la concentration du PLA (X_1) et de la température de la première émulsion (X_2) sont fortement significatifs, les valeurs de P sont 0,0154 et 0,0034 respectivement. Ils sont suivis de l'effet positif de l'interaction entre la température et le temps d'agitation de la première émulsion (X_2X_3) avec une valeur de $P=0,0014$, ensuite les effets négatifs des interactions de de la concentration du PLA et le temps de la première émulsion (X_1X_3), et de la concentration du PLA et de la température de la première émulsion (X_1X_2) avec des valeurs de P égale à 0,0024 et 0,0312 respectivement. Le coefficient du temps d'agitation de la première émulsion (X_3) a une valeur de P supérieur à 0,05, ceci montre l'absence d'effet sur le rendement d'encapsulation.

IV.4.2. Equation du modèle mathématique

Pour construire l'équation du modèle mathématique représentant la relation entre le rendement et les 3 facteurs, on a utilisé les coefficients de régression représentés dans le tableau (IV.2) ci-dessus, en tenant compte juste des paramètres significatifs, on a abouti au modèle suivant :

$$R(\%) = 66,16 - 4,33 X_1 + 6,02 X_2 - 3,61 X_1X_2 - 6,48X_1X_3 + 7,26 X_2X_3$$

Une valeur positive des coefficients de chacun des facteurs indique que la réponse augmente avec le facteur et une valeur négative montre la diminution de la réponse avec le facteur [80].

IV.5. Validation du modèle

Pour confirmer la validation du modèle, le calcul de résidu entre les résultats mesurés et prédites obtenus par JMP7 est illustré dans le tableau (IV.3) suivant :

Tableau IV.3: Résultats mesurés et prédites obtenus par JMP7.

Formulation	R mesuré (%)	R prédite (%)	R résidu
F1	68,39	66,16	2,22
F2	98,67	96,98	1,68
F3	60,1	63,27	-3,17
F4	62,03	60,34	1,68
F5	66,88	70,05	-3,17
F6	60,01	63,18	-3,17
F7	60,2	58,51	1,68
F8	68,07	66,16	1,90
F9	64,96	68,13	-3,17
F10	70,2	66,16	4,03
F11	65,81	66,16	-0,35
F12	64,32	66,16	-1,84
F13	50,47	48,78	1,68

D'après ce tableau (IV.3), les valeurs des résidus calculés entre les résultats mesurés et prédits obtenus par JMP7 sont inférieures à 10 %, cela veut dire qu'il y a une bonne corrélation entre les réponses prédites et mesurées. Donc le modèle est jugé de qualité suffisante pour modéliser le rendement d'encapsulation, ces résultats sont comparés à ceux trouvés par **N. Marasini et al** [81].

IV.6. Détermination des conditions optimales d'encapsulation

La méthode des plans d'expériences est un ensemble d'outils mathématiques et statistiques utilisée pour obtenir les conditions optimales du rendement. Ces conditions obtenues par le logiciel JMP7 sont représentés sur le diagramme (fig IV.4) suivant :

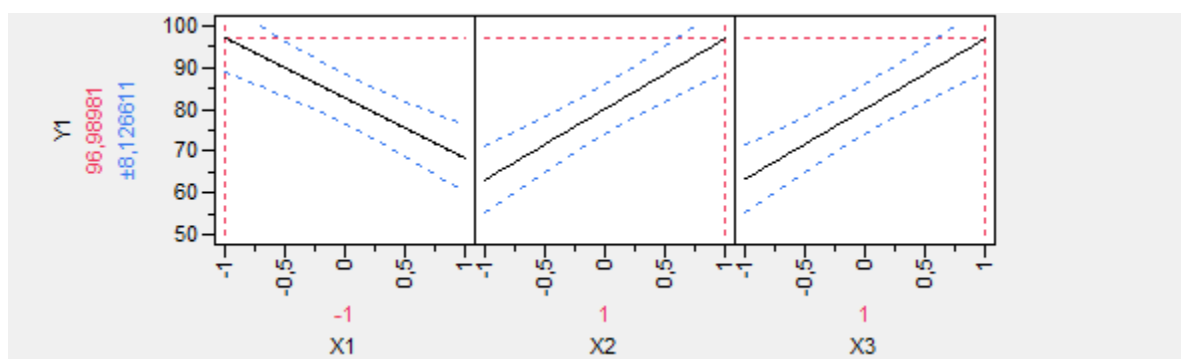


Figure IV.4 : Diagramme de l'optimisation des paramètres de l'encapsulation de la lidocaïne.

Selon le diagramme, les conditions optimales en unités codées sont :

- **La quantité du PLA :** -1
- **La température :** +1
- **Le temps d'agitation :** +1

Dans ces conditions, des microparticules ont été préparées et le rendement obtenu est de 90%. Cette dernière est proche de la valeur prédite par le modèle ($96,98 \pm 8,1\%$).

IV.7. Effet de la masse moléculaire du PVA sur l'écoulement des microparticules

Pour étudier l'effet de la masse moléculaire du PVA sur l'écoulement des microparticules de la lidocaïne, nous avons fixé les paramètres optimums trouvés précédemment et nous avons fait varier le PVA (PVA1, PVA2), les résultats obtenus sont représentés sur le tableau (IV.4) ci-dessus :

Tableau IV.4 Effet de la masse moléculaire du PVA sur l'écoulement des microparticules.

Formulation	Type de PVA	Écoulement des microparticules
F _{OPT1}	PVA 124	Mauvaise
F _{OPT2}	PVA 87-89	Très bonne

D'après les résultats du tableau (IV.4), on remarque que l'écoulement des microparticules de la Lidocaïne est très important dans les microparticules préparées avec du PVA2 que celles du PVA1. Ce résultat est probablement dû à la différence de viscosité des solutions du PVA utilisé. [82].

IV.8. Caractérisation du PLA, la lidocaïne HCl et les microparticules (F_{OPT1})

IV.8.1. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (IR-TF)

Les spectres infrarouges donnés ci-dessous ont été obtenus sur la poudre de chlorhydrate de lidocaïne, du PLA et des microparticules de PLA contenant le principe actif. L'utilisation de cette technique analytique nous a permis d'identifier l'ensemble des bandes caractéristiques des microparticules et d'identifier les interactions possibles entre le principe actif et le PLA.

IV.8.1.1. Spectre infrarouge de chlorhydrate de lidocaïne

Les bandes caractéristiques du chlorhydrate de lidocaïne ont été déterminées à partir du spectre représenté sur la (fig IV.5).

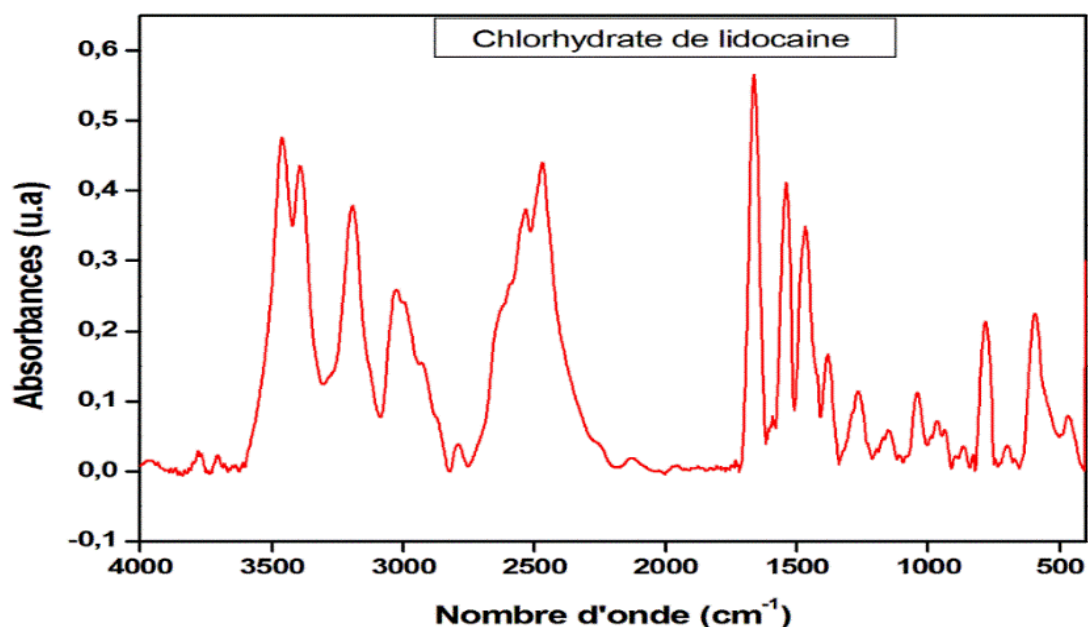


Figure IV.5 : Spectre IR-TF de lidocaïne.

D'après le spectre IR-TF obtenu, on peut voir que le chlorhydrate de lidocaïne présente une bande intense située à 3029 cm^{-1} , qui est attribuée à l'allongement de la liaison N-H. Une bande apparaît à 2131 cm^{-1} , correspondant à l'élongation de la liaison C-H. Une bande intense a été observée à 1600 cm^{-1} , correspondant à l'élongation de la liaison C=O du groupe carbonyle de la fonction amide, et une autre bande a été observée à 1541 cm^{-1} attribuée à la fonction amine tertiaire N(R₃) étendue de la liaison C-N. Ces résultats sont cohérents avec ceux trouvés par **Yangjie Wei** et **Michael F.Powell** [83, 84].

IV.8.1.2. Spectre IR-TF du PLA

La figure (IV.6) ci-dessous représente le spectre IR-TF du PLA.

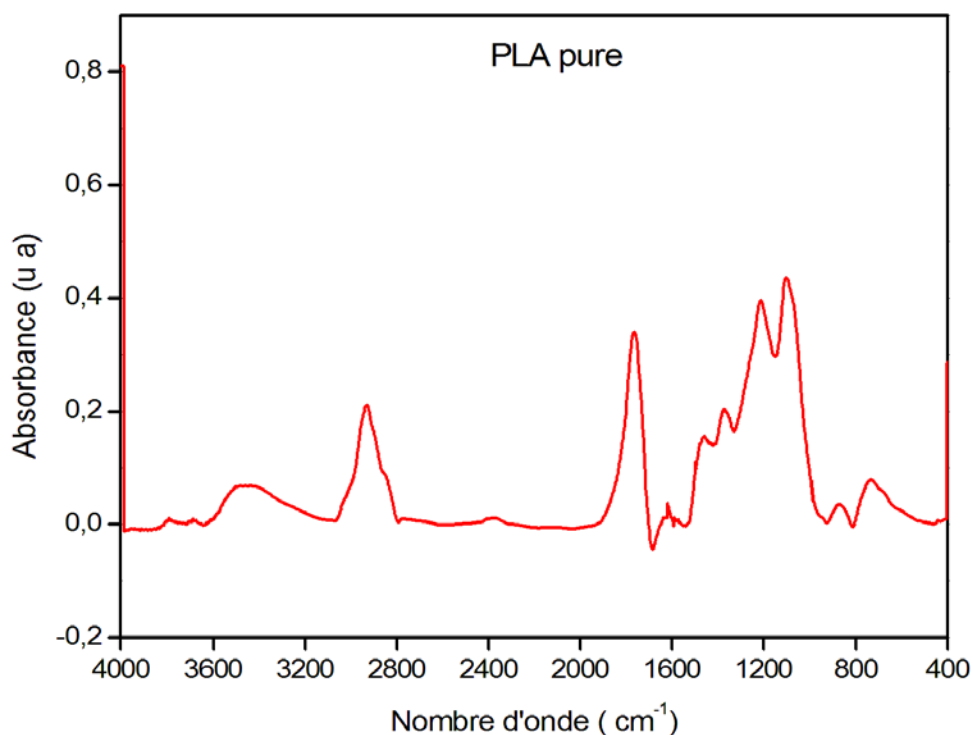


Figure IV.6 : Spectre IR-TF du PLA pur.

Le PLA est un polyester aliphatique principalement composé d'acides alpha-hydroxy, Le spectre IR illustré à la Figure (IV.6) montre la présence de plusieurs groupes fonctionnels.

Le spectre du PLA montre que la présence de la forte bande d'adsorption observée à 1751 cm⁻¹ est due à la vibration d'élongation de la liaison ester C=O. La bande dans la région 2800-3000 cm⁻¹ est due à la vibration d'élongation de la liaison C-H du groupe CH₃, Des bandes supplémentaires sont observées dans la région 1600-2000 cm⁻¹, qui sont caractéristiques des vibrations d'élongation de la liaison C-O ester. Une bande large observée à 3446 cm⁻¹ est attribuée à la vibration d'élongation de l'hydroxyde OH terminal, Ces résultats sont comparables à ceux trouvés par **B. Benobeidallah** [85].

IV.8.1.3. Spectre IR-TF de lidocaïne, PLA et les microparticules (Fopt1)

Le spectre IR-TF des microparticules de PLA contenant du chlorhydrate de lidocaïne comparé aux spectres du PLA pure et de la Lidocaïne est donné par la (Fig IV.7).

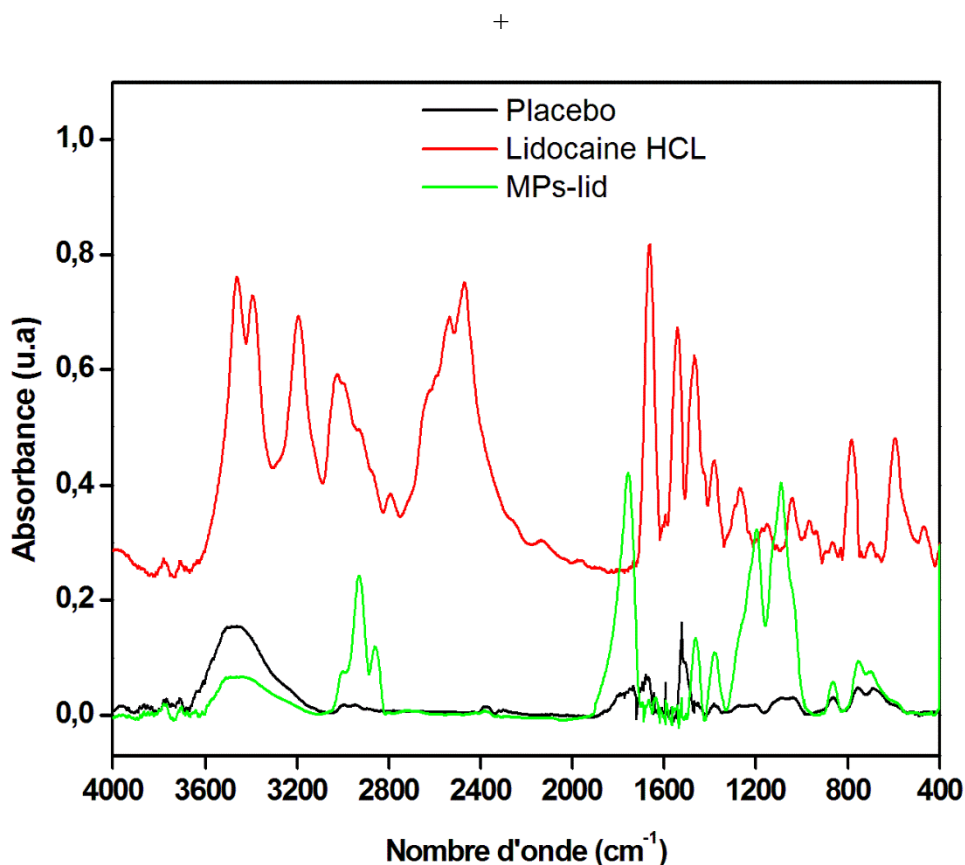


Figure IV.7 : Spectre IR-TF du chlorhydrate de lidocaïne, PLA pure (placebo) et des microparticules, entre 400 et 4000 cm^{-1}

Dans le spectre IR -TF des microparticules de PLA contenant du chlorhydrate de lidocaïne, la bande caractéristique du groupe $\text{C} = \text{O}$ de PLA a été observée aux environ de 1762 cm^{-1} . Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par **Amit kumar Nayak et all** [86], un décalage entre le PLA pur et les microparticules était de 11 cm^{-1} . Pour les bandes entre $2900\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$, caractéristiques des liaisons C-H sont décalées par rapport au PLA pur. Cette variation peut être justifier par l'établissement des liaisons hydrogène entre l'amine de la lidocaïne-HCl et les groupement carbonyle du polymère. Un résultat similaire a été signalé par **S. Ydjedd** [87] qui ont encapsulé l'extrais de Caroub par la PCL.

IV.8.2. Diffractogramme RX de chlorhydrate de lidocaïne, PLA et les microparticules de PLA (Fopt1)

Les diffractogramme RX représentés ci-dessous ont été obtenus sur des poudre de lidocaïne, PLA et des microparticules de PLA. Avec cette technique, des changements dans le réseau cristallin du PA contenu dans les microcapsules de PLA peuvent être observés.

IV.8.2.1. Analyse DRX du chlorhydrate de Lidocaïne

Le diffractogramme RX du chlorhydrate de lidocaïne pure est représenté sur la (fig IV.8).

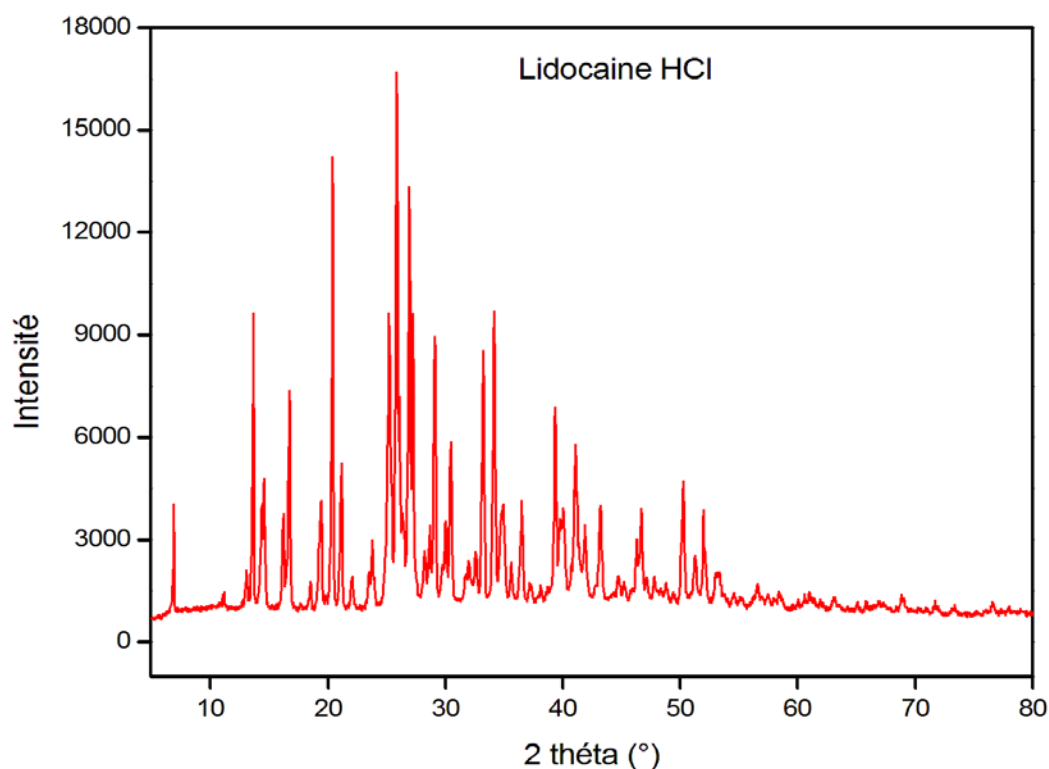


Figure IV.8 : Diffractogramme RX du chlorhydrate de lidocaïne pure.

Selon le diffractogramme RX, il a été observé que la lidocaïne avait plusieurs pics cristallins forts apparaissant aux angles $2\theta = 13,64^\circ ; 20,38^\circ ; 25,85^\circ ; 29,08^\circ ; 34,16^\circ ; 39,32^\circ ; 41,1^\circ$, indiquant que la lidocaïne HCl est sous forme cristalline, Ces résultats sont comparables aux résultats de **Micheal F.Powell** [84].

IV.8.2.2. Analyse DRX du PLA

Le diffractogramme RX du PLA pur est représenté sur la (fig IV.9).

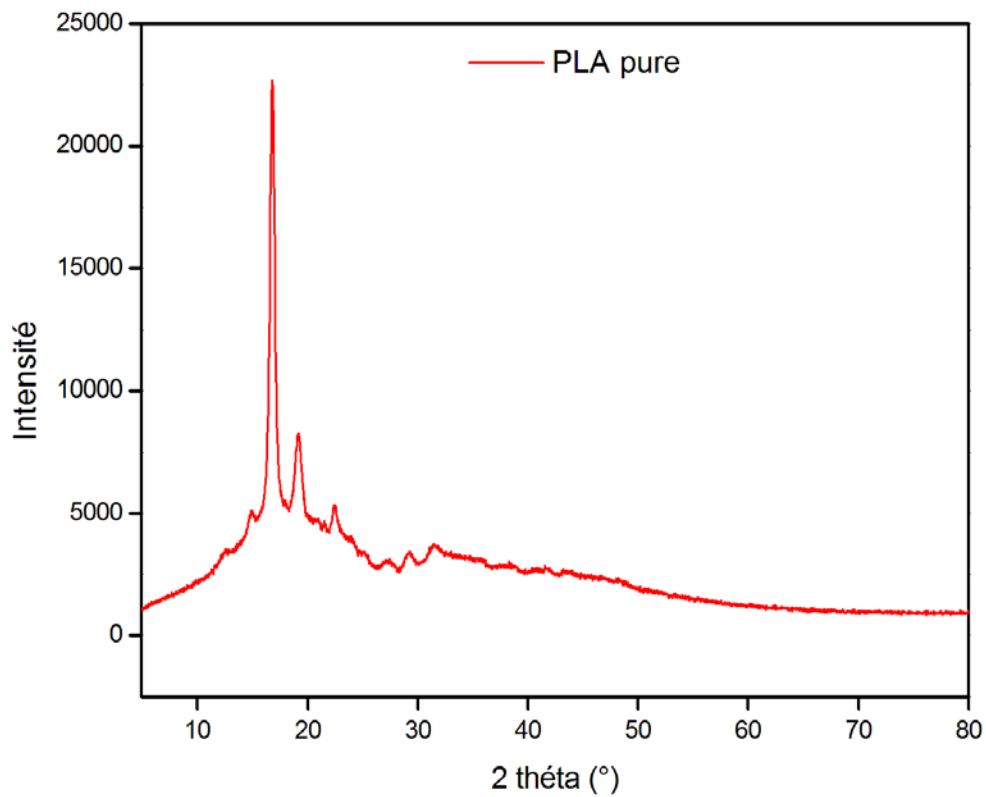


Figure IV.9 : Diffractogramme RX du PLA.

Le diffractogramme du PLA montre la présence de deux pics intenses situés aux angles $2\theta = 16,75^\circ$; $19,08^\circ$, et un autre pic apparaît à l'angle $2\theta = 22,50^\circ$, indiquant sa nature semi-cristalline. Ces pics sont comparables à ceux indiqués dans la littérature par **Nawal Fodil Cherif** [88].

IV.8.2.3. Analyse DRX de lidocaïne, PLA et les microparticules (Fopt1)

Le diffractogramme de lidocaïne, PLA et les microparticules (Fopt1) est représenté dans la (fig IV.10).

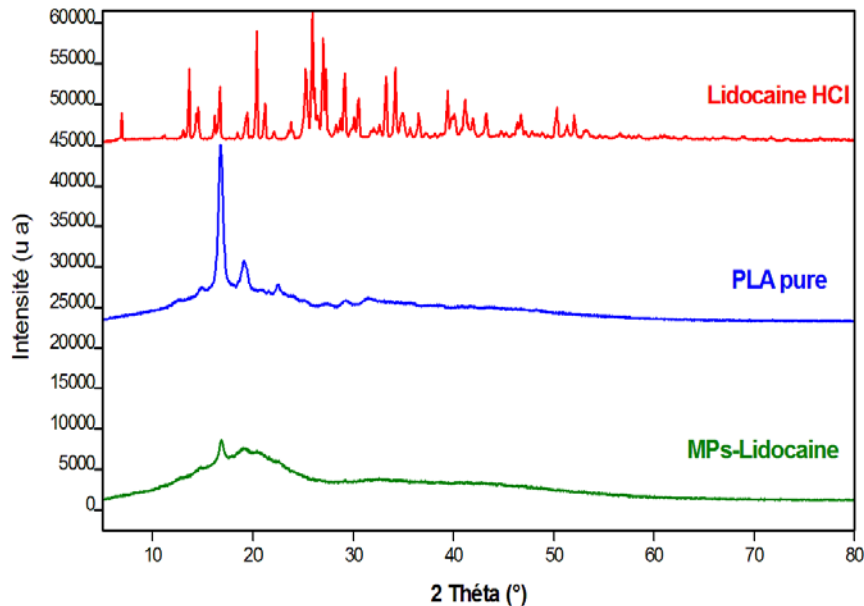


Figure IV.10 : Diagramme RX de lidocaïne, PLA et les microparticules (Fopt1).

D'après le diffractogramme RX enregistré dans la Figure (IV.10), on peut voir que les microparticules du PLA contenant la lidocaïne présentent un pic unique à l'angle de diffraction $2\theta = 16,96^\circ$ qui est légèrement plus intense que celle du PLA pur. En comparant le diffractogramme des microcapsules avec celui de la lidocaïne, on ne voit pas de caractéristiques distinctes de la lidocaïne-HCL, ce qui indique que le principe actif est passé de l'état cristallin à l'état amorphe après avoir été enfermé. Des résultats similaires ont été obtenus lorsque la metformine-HCL a été encapsulée dans du PLA [89].

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le but de ce travail était de développer des microparticules à base de polymère « polyacide lactique » contenant l'anesthésique local, le chlorhydrate de lidocaïne par la technique de double émulsion évaporation de solvant.

Nous avons initialement utilisé une approche de plan d'expériences, un plan factoriel complet, pour optimiser les paramètres de d'encapsulation. L'étude statistique d'un plan factoriel complet nous a permis de suivre l'effet de trois paramètres sur notre réponse, à savoir le rendement d'encapsulation. Deux facteurs, la concentration de PLA dans la phase organique et la température de la phase aqueuse interne, ont une influence significative avec des valeurs de P égale à 0,0154 et 0,0034 respectivement, mais le troisième facteur, le temps d'agitation de la phase interne, a peu d'impact sur le rendement d'encapsulation ($P= 0,05$).

En utilisant le modèle de corrélation, significatif à $P < 0,05$ et $R^2 = 95\%$, les conditions optimales d'encapsulation sont $X_1 = -1$, $X_2 = +1$ et $X_3 = +1$. Les microparticules obtenues dans ces conditions montrent que le modèle est valide ($R_{\text{prédit}} = 96,98$ et $R_{\text{mesuré}} = 90\%$).

L'analyse structurale par DRX montre que le chlorhydrate de lidocaïne est cristallin, le PLA est semi-cristallin et le chlorhydrate de lidocaïne dans les microparticules est à l'état amorphe.

L'analyse IR-TF des différentes formulations a montré que l'ajout de chlorhydrate de lidocaïne au PLA entraînait un léger décalage des nombres d'onde des bandes caractéristiques. Selon la structure de ces deux matériaux et l'ensemble des résultats obtenus, On peut dire que cela est dû à la formation de liaisons hydrogène entre les oxygènes du groupement carbonyle du PLA et les hydrogènes des amines de chlorhydrate de lidocaïne.

Pour accomplir ce travail, nous considérons les perspectives suivantes :

- Caractérisation les microparticules obtenues par d'autres techniques de caractérisation tel que la DSC, ATG, MEB ;
- Détermination de la taille des microparticules et leurs potentiels Zeta ;
- Etudier la cinétique de libération in vitro.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] Samu de France, 2002, « Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie-réanimation dans le cadre des urgences », Conférence d'experts, Société francophone de médecine d'urgence.
- [2] G.K. Gbassi, 2010, « Aspect physico-chimique de l'encapsulation et la dés-encapsulation des probiotiques », école doctorale des sciences chimiques, université Strasbourg.
- [3] I. Yahiaoui, 2015, « Initiation à la construction et l'analyse des plans factoriels à deux niveaux et du plan composite centré », cours plans d'expérience, université A. Mira Bejaia.
- [4] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2549514-anesthesie-locale-generale-loco-regionale-rachianesthesie-definitions-risques/>
- [5] D.D. Denson, J.X. Mazoit, 1992, « Physiology and pharmacology of local anesthetics », In: Sinatra RS, editor, Acute pain mechanisms and management, St Louis: CV Mosby, p. 124-39.
- [6] J.F. Butterworth, G.R. Strichartz, 1990, Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*, 72 :711-34.
- [7] H. Beloeil, J.X. Mazoit, 2010, « Pharmacologie des anesthésiques locaux », Article, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10.
- [8] G. Vermet, 2012, « Apport de nouvelles propriétés antibactériennes et analgésiques sur un implant réfection pariétale », Thèse de doctorat, université de Science Technologie de Lille, France.
- [9] ChemSpider, www.chemspider.com/chemical.structure.6075.htm
- [10] http://frankpaillard.perso.infonie.fr/anesthesie_anesthesiques_locaux.htm
- [11] A. Féve, 2009, « Pratique des anesthésies locorégionales par les médecins urgentistes non anesthésistes réanimateurs en situation d'urgence en Lorraine », Thèse de médecine, université Henri Poincaré Nancy 1 France.

Références bibliographiques

- [12] Résumé des caractéristiques du produit, 2017, www.bijsluiters.fagg-afmps.be, pays bas.
- [13] I. Belyagoubi, N. Benzerdjeb, 2017, « Place de l'anesthésie locorégionale en chirurgie », Mémoire Doctorat, département de pharmacie, université A. Bekr Belkaïd.
- [14] 2019, « Renseignements thérapeutiques – Chlorhydrate de *lidocaïne* épinéphrine injectable USP », Kirkland (*Québec*). H9J 2M5 p 23.
- [15] K.K. Jain, 2000, « Drug delivery technologies and markets, Informa. Publishing Group, pp.144.
- [16] L.Z. Kaestli, Nicole Vogt, 2005, « Bulletin d'information du CAPP », Gériatopharmacologie : 68 565 60, N°36, CAPP-INFO.
- [17] I. LimayemBlouza, 2014, « Formes pharmaceutiques à libération modifiée », Institut de Formation en Soins Infirmiers, CHU de Grenoble.
- [18] Florian Le Maitre, 2014, « Impact de la forme pharmaceutique sur la pharmacologie des médicaments », Service de Pharmacologie Clinique, université de Rennes.
- [19] I.D. Giorgi, 2005, « Formes galéniques orales particulières », Pharmacie des Hôpitaux université de Genève.
- [20] M. Bouaziz, M. Amir, 2009, « Etude de la libération prolongée de chlorhydrate de metformine à travers une matrice de poly (acide lactique) », Mémoire Master, université A. Mira Bejaia.
- [21] 2013, cours, « voie d'administration des médicaments », www.decitre.fr/media/pdf/fruilletage, 9782294738265.
- [22] A. Kaba, S.R. Laurent, B.J. Detroz, D.I. Sessler, M.E. Durieux, M.L. Lamy, J.L. Joris, 2007, « Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy », *Anesthesiology*, 106 :11-8.

Références bibliographiques

- [23] A. Hamache, S. Ghanemi, 2015, « Optimisation des paramètres d'encapsulation de chlorhydrate de metformine dans la matrice PLA », Mémoire de fin de cycle, université de Bejaia.
- [24] J. Guery, 2006, « Emulsions doubles cristallisables : stabilité, encapsulation, et relargage », Thèse de doctorat, Université Paris VI, Ecole doctorale de physique et chimie des matériaux.
- [25] R. Dubey, T.C. Shami, K.U. B. Rao, 2009, « Microencapsulation technology and application », Defenses science journal, 82- 95.
- [26] E. Campos, J. Branquinho, A.S. Carreira, A. Carvalho, P. Coimbra, P. Ferreira, M.H. Gil, 2013, « Designing polymeric microparticules for biomedical and industrial application », Journal of European polymer,doi:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.04.033>
- [27] A. Hachemi, 2015, « Elaboration de microsphères à base de polyesters pour une application thérapeutique : micro-encapsulation de l'ibuprofène par la polycaprolactone et un copolymère polycaprolactone-g-polyéthylène glycol », Thèse de doctorat, Université de Bejaia.
- [28] F. Thron, 2009 « Conception et mise en oeuvre d'un procédé intensifié continu de Micro-encapsulation par polycondensation interfaciale », thèse de doctorat, université de Toulouse.
- [29] N. Agnihotri, R. Mishra, C. Goda, M. Arora, 2012, « Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery », Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, ISSN 2249- 1023, India.
- [30] M. Jadupati, D. Tanmay, G. Souvik, 2012, « Microencapsulation: an indispensable technology for drugdelivery system », International Research Journal Pharmacy ISSN, India.
- [31] H. Dumer, H. Nigam, A.M. Tamboli, M.S.M. Nainar, 2011, « Microencapsulation: Process, Techniques and Applications », International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomédical Sciences ISSN: 2229-3701, Vol. 2 (2).

Références bibliographiques

- [32] Dj. Kissoum, H. Dahdah, 2011, « Encapsulation de chlorhydrate de metformine par double émulsion et étude de sa cinétique de libération », Mémoire d'ingénieur, Université de Bejaïa.
- [33] P. He, 2009, « conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation », thèse de doctorat, université de technologie de Compiègne, français (tel-00424911).
- [34] J. Djeu, 2007, « Films de deux polymère auto-assembles : Chlorhydrate de polylylamine (PHA) et polystyrène sulfonate de sodium (PSS) ; mécanisme de croissance et stabilité », thèse de doctorat, université de Franche-Comté.
- [35] Y. Nafti, 2008, « contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Mémoire d'ingénieur d'état, université Ziane Achour de Djelfa.
- [36] N. Assas, 2019, « Elaboration et caractérisation de microparticules chargées de principe actif thérapeutique par encapsulation. Optimisation et modélisation des transferts de matières », Université de Farhat Abbas Setif 1, Faculté de Technologie.
- [37] B.O. Mashkevich, 2007, « drugdeliveryresearchadvances », Nova science publishers, Inc, New York.
- [38] S. Kumari, A. Bhandari, PK. Sharma, 2014, « Solvent evaporation as a imposing method for microencapsulation », A review, 2 (19) 2014, 13-20 ,63,6%.
- [49] R. Manabendra, N. Bipul, 2017, « Microspheres - A Noval drug delivery system », European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 6(1), 510-520.
- [40] C. Dubernet, J.P. Benoit, G. Couarraze, D. Duchene, 1987, International Journal of Pharmaceutics, 35, 145–156.
- [41] J.L. Wertz, 2011 « 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.

Références bibliographiques

- [42] R. A Salager, 1992, « contribution à l'étude du comportement de phase des systèmes : Mélanges du sur factifs-eau/huile », thèse de doctorat, université d'Oriente, Venezuela.
- [43] M. Li, O. Rouaud, D. Poncelet, 2008, « Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for processengineering approaches », *International Journal of Pharmaceutics* 363 26–39.
- [44] J. A Camargo, 2010, « Systèmes injectables biodégradables pour la libération Prolongée d'ivermectine », Thèse de doctorat, Université Henri Poincare.
- [45] K. Ankit, S. P. Kumar, B. Arunabha, 2011, « Microencapsulation as a novel drug delivery system », *Internationale Pharmaceutica Scientia* Vol. 1, Issue 1.
- [46] S. Vrignaud, J.P. Benoit, P. Saulnier, 2011, « Strategies for the nanoencapsulation of hydrophilic molecules in polymer-based Nanoparticles », *Review Biomaterials* 32 8593-8604, Elsevier.
- [47] G. Socol, A.M. Grumezescu, A.M. Holban, A. Ficai, R. Trusca, C. Bleotu, P.C. Balaure, R. Cristescu, M.C. Chifiriuc, 2014, « Functionalized antibiofilm thin coatings based on PLA–PVA microspheres loaded with usnic acid natural compounds fabricatedby MAPLE », *Applied Surface Science* 302 262–267.
- [48] M. Devassine, 2005, « la micro-encapsulation : une nouvelle approche », Conférence CARMA - IB SUD.
- [49] J.M. Anderson, M.S. Shive, 2012, « Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres », *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 72–82.
- [50] S. Bouriche, 2013, « Encapsulation de la metformine dans des polymères biodégradables », thèse de Magister en Génie des Procédés, option Génie des polymères, Université A. Mira, Bejaïa.
- [51] D. Wyart, 2007, « Les polymères biodégradables », *Techniques d'Ingénieur AM 3* 579 1-21.

Références bibliographiques

- [52] P. Gruber, and M. O'Brien, Polylactides, 2002, « NatureWorks™ PLA", in: Y. Doi and A. Steinbüchel, Biopolymers, Polyesters III. Applications and Commercial Products », Editors, Wiley-VCH Verlag GmbH. p. 235–250.
- [53] M. Flieger, M. Kantorová, A. Prell, T. Řezanka, and J. Votruba, 2003, « Biodegradable Plastics from Renewable Sources ». *Folia Microbiol*, 48(1): p. 27-44.
- [54] Lionel Sambha'A, 2011, « Contribution à l'étude de la structure et de la texture du PLA : Effet de la dégradation hydrothermale », Université de Haute Alsace - Mulhouse. Français.NNT :2011MULH6151. tel-00703992.
- [55] Tounsi. A, yakoubi, 2013, « Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matrice polymère (β -cyclodextrine / poly (acide lactique)), préparée par évaporation de solvant », Mémoire master. Université A. MIRA Bejaia.
- [56] H. Azouz, 2011, « Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables /principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations », Mémoire de Magister en Chimie, Option : Chimie de l'environnement.
- [57] A. Alba, 2009, « Catalyse organique de polymérisation par ouverture de cycle : synthèse de polymères biodégradables a visée pharmacologique », Thèse Doctorat Université de Toulouse, Ecole doctorale : Science de la Matière, Spécialité : Chimie moléculaire.
- [58] J. Goupy, L. Creighton, 2006, « Introduction au plan d'expérience », Dunod, Paris. P.336.
- [59] F. Rabier, 2007, « Modélisation par la méthode des plans d'expériences du comportement dynamique d'un module IGBT utilisé en traction ferroviaire ». Thèse de doctorat, Université de Toulouse.
- [60] Bouzaouit- N.Boudjeniba, 2016, « Optimisation de la synthèse enzymatique d'esters de sucres par la méthodologie des plans d'expériences » Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar – Annaba.

Références bibliographiques

- [61] M. Fadil, A. Farah, B. Ihssane, T. Haloui, S. Rachiq, 2015, « Optimization of parameters influencing the hydrodistillation of *Rosmarinus officinalis* L. By response surface methodology », *J. Mater. Environ. Sci*; 6 (8), 2346-2357.
- [62] L. Gherairi, 2011, « Etude de l'effet de la température sur la stabilité des émulsions à base de caseinate de sodium à l'aide des plans d'expériences », Mémoire de fin d'étude, Université de Kasdi Marbah Ouargla.
- [63] Z. Sefrou, 2020, « Séparation des ions de lanthane(III) par la technique de point de trouble. Optimisation expérimentale et statistique », Thèse de doctorat. Université Abou-Bekr-Belkaid-Tlemcen.
- [64] S. Barnat. 2011, « Etude prédictive de fiabilité de nouveaux concepts d'assemblage pour des «system-in-package » hétérogènes » Thèse de doctorat, Université Bordeaux I.
- [65] L. Hammoumraoui, Z. Toutou, 2018, « Optimisation du Procédé d'encapsulation mixte de la vitamine E », Mémoire master, Université A. MIRA. Bejaia.
- [66] <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/doe/supporting-topics/factorial-and-screening-designs/factorial-and-fractional-factorial-designs/#what-is-a-factorial-design>
- [67] k. Issaadi, k. Nedjaia, 2016, « anti-inflammatoires non steroïdiens et analgésie postopératoire : encore des controverses », *Clubs de l'anesthésie : réanimation en ORL*.
- [68] D. Ibraheem, M. Iqbal, G. Agusti, H. Fessi, A. Elaissari, 2014, « Effects of process parameters on the colloidal properties of polycaprolactone microparticles prepared by double emulsion like process », *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 454 79-91.
- [69] Pr Jean-François Nicoud, « Principes de spectroscopie uv-visible », Licence MPC L3 S5, Chimie Organique Avancée, Faculté de Chimie Université de Strasbourg.
- [70] <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/terminale-s/la-spectroscopie/spectrometrie-ultraviolet-visible.html>

Références bibliographiques

- [71] M. Gueye, 2016, « Caractérisation par infrarouge à transformée de Fourier des réactions chimiques entre post-décharges et précurseurs organosiliciés : cas du 3 aminopropyltriéthoxysilane (APTES). Autre », Université de Lorraine, Français. NNT : 2016LORR0020. tel-01754637.
- [72] <https://www.lpc-expert.fr/instrumentation/84-spectrometre-infrarouge-a-transformee-de-fourier>
- [73] https://www.mt.com/ch/fr/home/products/L1_AutochemProducts/ReactIR.html#custom5
- [74] <https://icpees.unistra.fr/institut/equipements/fiche-identite-drx/>
- [75] G. Preda, D. Dandesc, A.F Rogobete, O.H Bedreag, 2016, « An in vitro study of the release capacity of the local anaesthetics from siloxane matrices », Journal of Roman de Anestezie Terapie Intensiva.
- [76] S. Bouriche, M.J Cozar-Bernal, F. Rezgui, A.M Rabasco, M.L Gonzalez rodrigez, 2019, « Optimization of preparation method by W/O/W emulsion for entrapping metformin hydrochloride into poly (lactic acid) microparticles using Box-Behnken design », journal of Drug Delivery Science and Technology.
- [77] F. Abzar, C. Benamara, 2016, « Etude de l'influence des paramètres expérimentaux sur les caractéristiques des microparticules de PLA/Metformine », Mémoire Master, Uuniversité A. Mira Bejaïa.
- [78] C. Graffner, M. Sarkela, K. Gjellan, G. Nork, 1996, « Use of statistical experimental design in the further development of a discriminating in vitro release test for ethyl ER-coated spheres of remoxipride », Journal European of Pharmaceutical Sciences 4 73-83.
- [79] R.C Nagarwal, A. Srinatha, J.K Pandit, 2009, « In Situ Forming Formulation Development, Evaluation , and Optimization Using Factorial Design », AAPS Pharm SciTech, V10, No. 3.

Références bibliographiques

- [80] J. Hao, X. Fang, Y. Zhou, J. Wang, F. Guo, F. Li, X. Peng, 2011, « Development and optimisation of solid lipid nanoparticle formulation for ophtalmic delivery of chloramphenicol using a Box-Behnken design », *Journal International of Nanomedecine* 6 683-692.
- [81] N. Marasini, Y.D Yan, B.K Poudel, H.G Choi, C.S Yong, J.H Kim, 2012, « Development and optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System with Enhanced Bioavailability by box behnken design and desirability function », *journal wiley online library (wileyonlinelibrary.com)*.
- [82] S. Bouriche, F. Rezgui, A.M rabasco alvarez, M.L Gonzalez rodriguez, 2022, « Effect of PVA molecular weight on poly (lactic acid) microparticles formation by double emulsion ». *The first international seminar on materials synthesis and environmental monitoring. University kasdi Merbah Ouargla*.
- [83] Yangjie Wei, 2014, « Masking the Bitter Taste of Injectable Lidocaine HCl Formulation for Dental Procedures », *Mémoire Master, Pharmaceutical Sciences, Industrial Pharmacy Option, Université Toledo*.
- [84] M.F. Powell, 1986, « Lidocaine and lidocaine hydrochloride », *Journal Analytical Profiles of Drug Substances, Volume 15, P 761-779*.
- [85] B. Benobeidallah, 2014, « Influence du vieillissement hydro-thermique sur les propriétés des bionanocomposites Polyacide lactique/Montmorillonite », *Mémoire Magister, Université A.Mira Bejaia*.
- [86] A.K Nayak, P. Dilipkumar, S. kousik, 2014, « Artocarpusheterophyllus L.seed strach – blended gellan gum mucoadhesive beads of metformin HCl », *journal International of biological Macromolecules* 65 p329-339.
- [87] S.Ydjedd, S.Bouriche, Rubén López-Nicolás, T.Sánchez-Moya, C.Frontela Saseta, G.Ros-Berruezo, F.Rezgui, H.Louaileche, and D-E.Kati, 2017, « Effect of in Vitro Gastrointestinal Digestion on Encapsulated and Nonencapsulated Phenolic Compounds of Carob (Ceratonia siliqua L.) Pulp Extracts and Their Antioxidant Capacity », *Journal Agric. Food Chem*, 65 (4), p827–835.

Références bibliographiques

- [88] N. Fodil Cherif, 2010, « Dopage de la poly aniline par l'acide lactique et étude des mélanges polyaniline/poly (acide lactique) ». Thèse Magister, Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques (CRAPC).
- [89] L. Pastorino, E. Dellacasa, P. Petrini, O. Monticelli, 2017, « Stereo complex poly (lactic acid) nanocoated chitosan microparticles for the sustained release of hydrophilic drugs ». *Mat Sci Eng C* ;76 :1129–35.

Résumé

L'objectif de cette étude consiste à l'optimisation des facteurs influençant le rendement d'encapsulation d'un agent anesthésique local (chlorhydrate de Lidocaïne) dans un polymère biodégradable (PLA), par le plan factoriel complet. Les microparticules ont été élaborées par double émulsion/évaporation du solvant. Les résultats ont montré un taux d'encapsulation de 90% en utilisant le PVA-124 comme tensioactif. Différentes techniques utilisées (UV-visible, IR-TF, DRX) pour caractériser les microparticules obtenues. La spectroscopie infrarouge nous a permis d'observer un décalage des pics, qui est dû à une interaction de type pont hydrogène, et la caractérisation par DRX indique que le principe actif est passé de l'état cristallin à l'état amorphe après avoir été encapsulé.

Abstract

The objective of this study is to optimize the factors influencing the encapsulation performance of a local anesthetic agent (Lidocaine hydrochloride) in a biodegradable polymer (PLA), by the full factorial design. The microparticles were elaborated by double emulsion/solvent evaporation. The results showed a 90% encapsulation efficiency using PVA-124 as surfactant. Different techniques were used (UV-visible, IR-TF, DRX) to characterize the obtained microparticles. Infrared spectroscopy allowed us to observe a shift of the peaks, which is due to a hydrogen bridge type interaction, and the characterization by DRX indicates that the active principle has changed from the crystalline to the amorphous state after being encapsulated.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تحسين العوامل التي تؤثر على مردود التغليف لعامل مخدر موضعي (ليدوكاين هيدروكلوريد) في بوليمر قابل للتحلل الحيوي (PLA)، من خلال طريقة العوامل الكاملة. تم إنتاج الجسيمات الدقيقة بواسطة مستحلب مزدوج / تبخر المذيب. أظهرت النتائج معدل تغليف بنسبة 90% باستخدام PVA-124 كعامل خافض للتوتر السطحي. التقنيات المختلفة المستخدمة (الأشعة فوق البنفسجية المرئية UV-visible، IR-TF، DRX) لوصف الجسيمات الدقيقة التي تم الحصول عليها. سمح لنا التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء بملاحظة حدوث تحول في القمم، والذي يرجع إلى تفاعل نوع جسر الهيدروجين، ويشير التوصيف بواسطة DRX إلى أن المكون النشط قد انتقل من الحالة البلورية إلى الحالة غير المتبلورة بعد تغليفها.