

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABDERRAHMANE MIRA BEJAIA

FACULTE DE TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE MECANIQUE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Génie Mécanique

Spécialité : Installation Energétique et Turbomachine

Par :

HADDOUCHE Ali

Thème

Etude numérique et analytique de l'équation de diffusion

Soutenu le 25/09/2022 devant le jury composé de:

Mr.	MENDIL	Président
Mr.	BENSLIMANE	Rapporteur
Mr.	M'HAMDI	Examineur

Année Universitaire 2021-2022

Remerciement

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon promoteur de mémoire, monsieur BEN SLIMANE Hakim, je le remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs de université de A.MIRA de Bejaia et à toutes personnes qui par leur aides, paroles, leurs écrits leurs conseils et critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté de me rencontrer et de répondre à mes questions durant mes recherches

Je remercie mes chères parents, qui ont toujours été là pour moi. Je remercie mes sœurs et mes frères pour leurs encouragements.

Enfin, je remercie mes amis de près et de loin, qui ont toujours été là pour m'aider et encourager

Table des matières

Remerciement	i1
Sommaire	i
Liste des figures	ii
Liste des tableaux	iii
Nomenclature	iv
Introduction général	1
<u>Chapitre I Généralités sur la libération contrôlée des médicaments</u>	2
I.1 Introduction.....	2
I.2 Définition d'un médicament	2
I.3 Les compositions d'un médicament :	2
I.3.1 Le principe actif (PA)	3
I.3.2 Les excipients.....	3
I.4 Concept de la vectorisation du (PA)	3
I.4.1 Les polymères utilisés pour la vectorisation des Pas	3
I.4.1.1 Polymères naturels	4
I.4.1.2 Polymères synthétiques.....	4
I.4.2 Les vecteurs utilisés pour le système à libération contrôlée des Pas	6
I.4.2.1 Micro-nanoparticule.....	6
I.4.2.2 Système de vectorisation transdermique (Patch transdermique)	6
I.5 Forme de la libération des Pas	8
I.5.1 Forme à libération modifiée.....	8
I.5.2 La libération prolongée ou contrôlée des Pas	8
I.6 Mécanismes de contrôle de la libération des Pas	9
I.6.1 Systèmes à diffusion contrôlée	9
I.6.1.1 Système réservoir.....	9
I.6.1.2 Système monolithique ou matricielle.....	10
I.6.2 Système contrôlé par dissolution	11
I.6.3 Système contrôlée par les réactions chimiques.....	13
I.6.3.1 Système bioérodible et biodégradable	13
I.6.3.2 Système à chaîne pendante	13
I.6.4 Systèmes à solvants activés	14
I.6.4.1 Système osmotiquement contrôlé	14
I.6.4.2 Système à Gonflement contrôlée	15
I.7. Conclusion	16
<u>Chapitre II Aspects physique de la diffusion</u>	17

II.1. Introduction	17
II.2. Diffusion dans les systèmes monolithiques et réservoirs	17
II.3. Modèle mathématiques décrivant la libération contrôlée par diffusion.....	17
II.4. Modes de transfert de matière.....	18
II.4.1. La Diffusion.....	18
II.5. Approche de Fick.....	19
II.5.1. Première loi de Fick.....	19
II.5.2. Loi de conservation de la masse	19
II.5.3. Deuxième loi de Fick.....	20
II.5.3.1. Coefficient de diffusion	21
II.5.4. Diffusion Fickienne	21
II.5.5. Diffusion non-Fickienne	21
II.5.6. Limite de la loi de Fick.....	21
II.6. Résolution de la deuxième loi de Fick.....	22
II.7. Conclusion.....	22
<u>Chapitre III</u> modélisation de l'équation de diffusion	23
III.1. Introduction	23
III.2. Notion sur les méthodes numériques	23
III.2.1. Définition d'un modèle mathématique :.....	23
III.2.2 Méthodes numériques pour la résolution des EDP :	23
III.2.3 La méthode des différences finies (MDF).....	24
III.2.4 Principe de la méthode des différences finies.....	24
III.2.5 Schéma des différences finies	25
III. 3. Modélisation.....	25
III.3.1 Modalisation de la microsphère	26
III.3.1.1. Description physique du problème.....	26
III.3.1.2 Equation de diffusion en coordonnées sphériques	27
III.3.1.3 Conditions initial et aux limites	28
III.3.2. Discrétisation de l'équation de diffusion par les différences finis	28
III.3.2.1 Maillage et notation indicielle.....	28
III.3.2.2 Discrétisation de l'équation.....	29
III.4. Conclusion.....	29
<u>Chapitre IV</u> résultats de simulation et interprétation	30
IV.1. Introduction.....	30
IV.2. Choix du maillage	30
IV.3. Résultats et commentaires.....	31

IV.3.1. Etude paramétrique	32
IV.3.1.1. Etude de l'influence de la concentration initial	32
IV.3.1.2. Influence du coefficient de diffusion	33
IV.3.1.3. Influence du rayon de la microsphère sur la diffusion	35
IV.4. Conclusion	36
Conclusion générale.....	37
Références Bibliographiques.....	38
ANNEX	40
Résumé /Abstract.....	41

Liste des figures

Figures	page
Figure I.1 : (a) Nano/microsphère (b) Nano/microcapsule.....	06
Figure I.2 : (A) System transdermique réservoir. (B) Système transdermique matricielle....	06
Figure I.3. : Profils de libération immédiate versus contrôlée d'une substance active.....	07
Figure I.4 : Système réservoir.....	08
Figure I.5 : Types de système réservoir.....	09
Figure I.6: Schéma de la libération à partir d'un système monolithique.....	10
Figure I.7 : Types de système monolithique.....	10
Figure I.8 : Processus de dissolution.....	11
Figure I.9 : Représentation schématique du système de libération biodégradable.....	12
Figure I.10 : Clivage de squelette polymère.....	13
Figure I.11 : Schéma illustre le principe de l'osmose.....	14
Figure I.12 : Schéma représente le processus de gonflement.....	15
Figure II.1 : Diffusion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentration....	18
Figure II.2 : Variation de flux	20
Figure III.1 : Maillage unidimensionnel de l'espace	24
Figure III.2 : Organigramme représentant la résolution numérique des EDP.....	25
Figure III. 3 : Schéma de la diffusion des médicaments à partir d'une microsphère.....	26
Figure III.4 : microsphère.....	27
Figure III.5 : Grille de discrétisation de la microsphère.....	28
Figure IV.1 : Profils de concentration en fonction du rayon pour des différents maillages....	31
Figure IV.2 profile de la concentration en fonction de rayon et de temps.....	31
Figure IV.3 : Profils de la concentration en $f(r)$ pour des différentes valeurs de C_0	33
Figure. IV.4 : Profils de la concentration en $f(r)$ pour des coefficients de diffusion variant...	34
Figure. IV.5 : Profils de la concentration en fonction de différentes valeurs du rayon.....	36

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Les polymères utilisés pour la vectorisation des PA [5].....	06
Tableau III.1 : Valeurs des paramètres d'une microsphère réelle.....	27
Tableau IV.1.valeurs de C0.....	33
Tableau IV.2 : Valeurs de coefficient de diffusion.....	34
Tableau. IV.3 : Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentration.....	35

Nomenclature

Symboles	Définition	Unité (SI)
C	: Concentration	mol/m ³
D	: Coefficient de la diffusion	m ² /s
<i>l</i>	: Epaisseur de la couche limite	m
A	: Surface du solide	m ²
J	: Flux de particules	mole m ⁻² s ⁻¹
T	: Température	k
R	: Rayon de la sphère	m
t	: temps	s
N	: Nombre de nœuds	-
Δx	: Pas d'espace	m
Δt	: pas de temps	s

Symboles grecs

∇^2	: Operateur laplacien
Δ	: Operateur différentiel

Indices

<i>i, j</i>	: <i>i</i> ^{ème} , <i>j</i> ^{ème} composantes
-------------	---

Abréviations

PAs	: principes actifs
PLA	: Poly (lactic acid)
PLG	: Poly (glutamic acid)
EDP	: Equation à dérivée partielle
MDF	: Méthode des différences finies

Introduction Générale

Introduction générale

Introduction générale :

L'administration orale conventionnelle de médicament par voie orale généralement n'a pas de libération de vitesse contrôlée ni de spécificité de la cible, dans des nombreux cas l'administration conventionnelle de médicament augmente fortement la concentration de médicament à des niveaux potentiellement toxiques et dans le cas où la valeur minimale de la concentration est faible le médicament sera inefficace.

Aujourd'hui des nouvelles techniques d'administration de médicaments sont possible peut être assurée pour membranes de contrôle, de là ou pour des polymères biodégradables implantées contient des médicaments dispersées.

Au cours de 25 derniers années de nombreuses recherches ont été menées sur la microsphère biodégradable a des Pas, un tel système est avantageuse car les microsphères peuvent être injectées ou ingénieries, elles peuvent être adapter aux profils de libération souhaité , elles peuvent même utiliser pour une libération ciblée sur un organe , ce système permet de libérer le médicament de une manière contrôlée a fin de maintenir une concentration appropriée pendant une longue période de temps , ce type de système fournis des dosages plus correcte auront un impact sur la qualité de vie de malade.

Le profil de libération du médicament peut être mobilisée de façon prévisible par la loi de fick I lorsque la diffusion est supposée être l'étape limitant la vitesse de libération.

La modélisation mathématique de tel phénomène joue un rôle très important dans la conception des systèmes à libération contrôlée par diffusion et aussi permet de contrôler le taux de libération des médicaments et de prédire les concentrations dans le sang. Compte tenu du développement significatif des outils informatiques et les méthodes de résolutions numériques.

L'objectif de ce manuscrite est de formuler la diffusion finickienne des médicaments a paritaire d'une microsphère par la méthode mathématique les déférences finis en utilisant un logiciel comme un outil de résolution des équations de phénomène.

Chapitre I
Généralités sur la libération
Contrôlée des médicaments

Généralités sur libération contrôlée des médicaments

I.1 Introduction

Lors de traitement des maladies, une libération rapide des médicaments est généralement effectuée à fin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou contrôlée peut être souhaitée à fin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. Dans ce premier chapitre nous allons se concentrer sur la libération contrôlée des médicaments et ses mécanismes.

I.2 Définition d'un médicament

le médicament définit ainsi que : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1]».

Plus simplement, le médicament est une substance bien identifiée ayant une capacité de prévenir ou guérir une maladie.

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. Aucun médicament n'est sans risque et tous les médicaments ont des effets secondaires. C'est pourquoi le médicament est soumis à une réglementation stricte et il est très important d'en faire bon usage.

I.3 les compositions d'un médicament :

Un médicament est constitué de deux éléments ; l'élément qui est responsable des effets sur l'organisme humain qu'on appelle le principe actif. Et un élément inactif fait d'un ou plusieurs excipients.

I.3.1 Le principe actif (PA)

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminée dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [2].

I.3.2 Les excipients

Les excipients est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation. [2]

I.4 Concept de la vectorisation du (PA)

Lorsqu'un principe actif est administré, seul une très petite réellement à atteindre les récepteurs ou les sites d'action appropriés, alors que le reste de la dose se trouve gaspillé un peu partout entre le point d'administration et le site d'action dans l'organisme vivant. [3]

Vectorisation localisée du principe actif, en d'autre terme le vecteur peut être un système à libération ciblée. Dans ce cas le principe actif peut être dirigé directement vers le site où il doit intervenir. Pour cela, les vecteurs en questions sont conçus afin de ne libérer les principes actifs que sous l'effet de certains facteurs précis (pH, Température,...). De tels systèmes sont destinés spécialement à la vectorisation des principes actifs toxiques qui sont à l'origine de divers effets secondaires (comme les principes actifs chimio thérapeutiques, ex : les gènes). [4]

Stabilisation du principe actif, le polymère peut protéger le principe actif dans le milieu physiologique et par conséquent l'amélioration de sa stabilité in vivo. Ce type de vecteurs est particulièrement intéressant pour la vectorisation des principes actifs de faibles durées de vie.[5] fraction de la dose arrive

I.4.1 Les polymères utilisés pour la vectorisation des Pas

Les polymères utilisés pour les vecteurs colloïdaux peuvent être soit d'origine naturelle ou bien synthétisés selon les méthodes de la chimie de polymérisation. Dans tous les cas, ils doivent être biocompatibles, non toxiques (absence de réactivité avec le tissu), non immunogènes, non cancérogènes. Ils doivent également pouvoir être (bio) dégradés dans l'organisme et leurs produits de dégradation bien tolérés. S'ils ne sont pas (bio) dégradables, ils doivent pouvoir être éliminés par les voies naturelles après solubilisation dans les fluides biologiques. Ceci suppose que leur masse moléculaire soit suffisamment faible pour passer au travers du filtre rénal.

Compte tenu de la très grande variété des polymères utilisables, nous ne mentionnerons ici que les principaux [5].

I.4.1.1 Polymères naturels

Les polymères naturels utilisés dans des applications médicales sont principalement de deux catégories : les protéines telles que l'albumine et la gélatine], et les polysaccharides comme le dextrane, l'alginate le chitosane, ou encore certains dérivés de la cellulose

a) Albumine : Principale protéine se trouvant dans le plasma. Elle joue un rôle important dans le maintien de la pression oncotique du sang et elle transporte diverses substances, telles que les acides gras, la bilirubine et divers médicaments, dans la circulation sanguine

b) Gélatine : Forme dénaturée du collagène qui est la protéine animale extraite des os. Le collagène contient un total de 18 acides aminés en différentes concentrations. La liaison de ces acides forme des chaînes polypeptidiques, chaque chaîne contenant environ mille acides aminés. La forme globale du collagène est une baguette (protofibrille) se composant de structures en triple hélice [5].

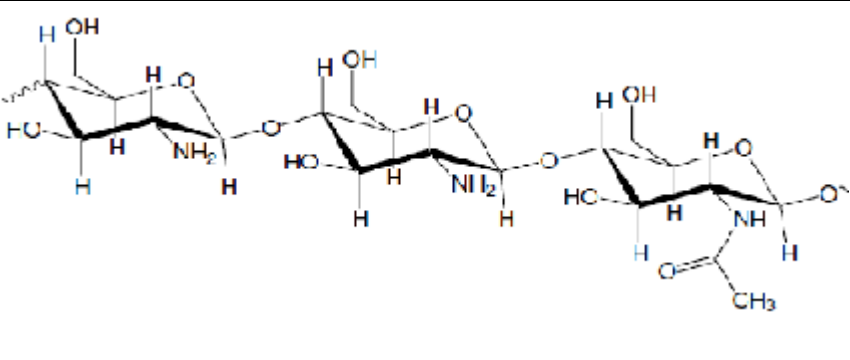
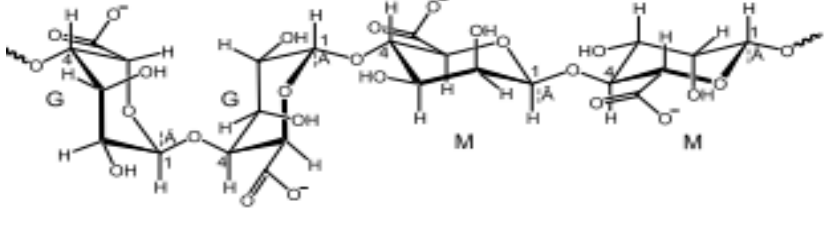
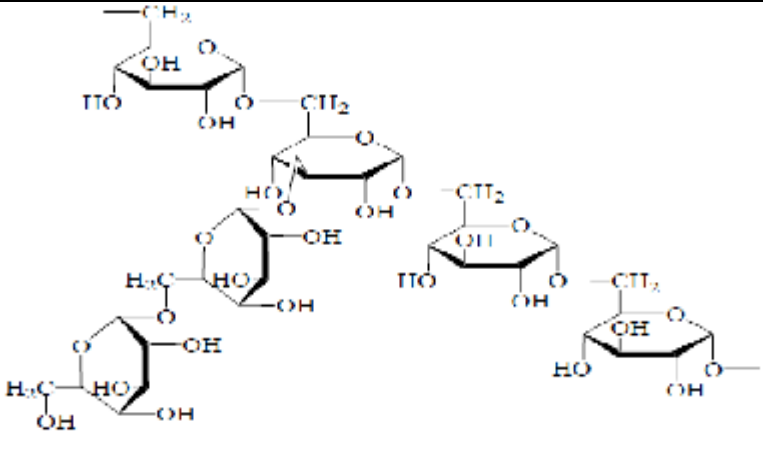
I.4.1.2 Polymères synthétiques

Par rapport aux polymères naturels, les polymères synthétiques présentent certains avantages mentionnés ci-après :

- Grâce à la très grande variété des monomères, la composition chimique des polymères et copolymères est largement modulable.
- En utilisant les méthodes de synthèse macromoléculaires appropriées, on peut obtenir le contrôle complet de la taille et de la distribution des masses molaires. On peut également élaborer des architectures définies.
- Par le biais de la chimie des polymères, les propriétés mécaniques, viscoélastiques ou tensioactives peuvent être relativement contrôlées.

Parmi les polymères synthétiques, les polyesters aliphatiques ont été très largement étudiés pour leur biocompatibilité et leur capacité à être (bio) dégradés in vivo. [5]

Origine	polymères	Structure chimique
---------	-----------	--------------------

Naturel	Chitosane	
	Alginate	
	Dextran	
Synthétique	PGA	$\left(-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}- \right)_n$
	PLA	$\left(-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}- \right)_n$
	PLGA	$\left(-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}- \right)_m \left(-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}- \right)_n$

	PCL	$\left(\text{O CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \right)$
--	-----	---

Tableau I.1 : Les polymères utilisés pour la vectorisation des PA [5].

Les polymères naturels sont beaucoup utilisés pour élaborer des vecteurs de SA micrométriques. Cependant, les polymères synthétiques sont largement utilisés pour l'élaboration aussi bien des nano- que des microparticules car ils possèdent certains avantages. Ainsi, leur composition chimique est facilement modulable, un contrôle de la distribution de leurs masses molaires ainsi qu'une maîtrise de leurs architectures peuvent également être obtenus par des méthodes de synthèse macromoléculaire appropriées [6].

I.4.2 Les vecteurs utilisés pour le système à libération contrôlée des Pas

I.4.2.1 Micro-nanoparticule

Dans la vectorisation des agents bioactifs, généralement, l'agent actif est dissous, piégé, adsorbé, attaché ou encapsulé dans une matrice polymérique qui a des dimensions de l'ordre de micro ou nanomètre. Selon la méthode de préparation, on distingue des micro ou nanoparticules, sphères ou capsules de propriétés et caractéristiques de libération différentes. Les capsules sont des systèmes vésiculaires où le principe actif est piégé dans une cavité centrale entouré par une membrane polymérique, par contre les sphères sont des systèmes où le principe actif est dispersé physiquement d'une manière uniforme dans la matrice [7].

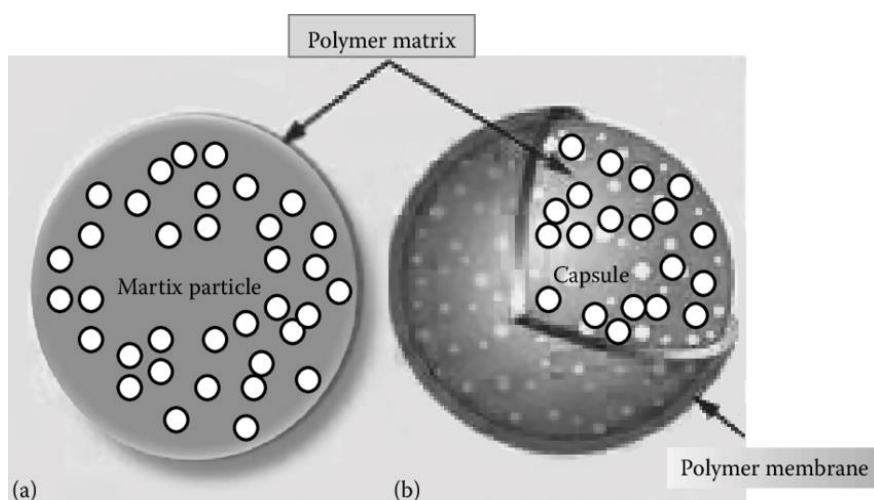


Figure I.2 : (a) Nano/microsphère (b) Nano/microcapsule

I.4.2.2 Système de vectorisation transdermique (Patch transdermique)

Le terme de système transdermique ou « Transdermal Drug Delivery Systems » (TDDS) a été défini en 1985 désignant une forme pharmaceutique cutanée permettant une administration systémique, contrôlée et prolongée de principes actifs étant mal absorbés par d'autres voies [8].

Les patches ou timbres transdermiques, sont des dispositifs qui servent à administrer une dose de médicaments, pour un effet local ou systémique, à travers la peau. Leur développement a vu le jour au début des années 70 et le premier patch, approuvé par le FDA « Food And Drug Administration » en 1979, traitait le mal du transport. Ils intègrent des membranes spéciales pour avoir un débit contrôlé pendant une période donnée. Il existe deux types de patches : Les Patches à réservoir, composés d'une couche de support, un revêtement pour une protection externe imperméable à la substance active, d'une couche de protection à enlever avant l'application du patch, d'un compartiment réservoir contenant le médicament et d'une membrane perméable qui régule la diffusion à travers la peau. Les patches matriciels, composés des mêmes couches supérieures et inférieures que le premier type, mais aussi de médicaments dissous et dispersés dans un polymère. La diffusion dans ce type de patches est contrôlée essentiellement par les propriétés physico-chimiques des médicaments [9].

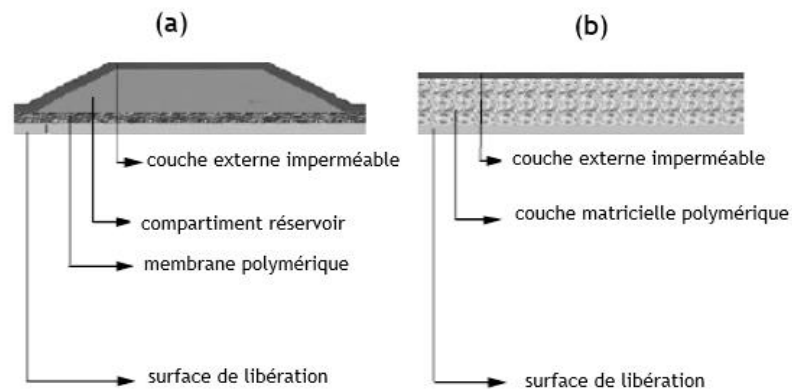


Figure I.3 : (A) Système transdermique réservoir. (B) Système transdermique matricielle.

I.5 Forme de la libération des Pas

I.5.1 Forme à libération modifiée

Il est très important de noter que le principe actif ne peut être absorbé ni plus rapidement, ni plus complètement, s'il n'est pas préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration.

La phase d'absorption des PAs est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Ainsi la phase de libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée. La vitesse de libération du PA de la forme galénique peut être accélérée, retardée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents [10].

I.5.2 La libération prolongée ou contrôlée des Pas

La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue [10].

La libération contrôlée a pour objectif de maîtriser dans le temps la vitesse à laquelle le PA est libérée de sa forme galénique et de contrôler son absorption afin de pouvoir adapter l'activité thérapeutique en fonction de la pathologie. Cette libération prolongée présente un profil cinétique dit « d'ordre zéro », indépendant du temps et des variables biologiques liées au milieu environnant et est basé sur des phénomènes physiques constants [10].

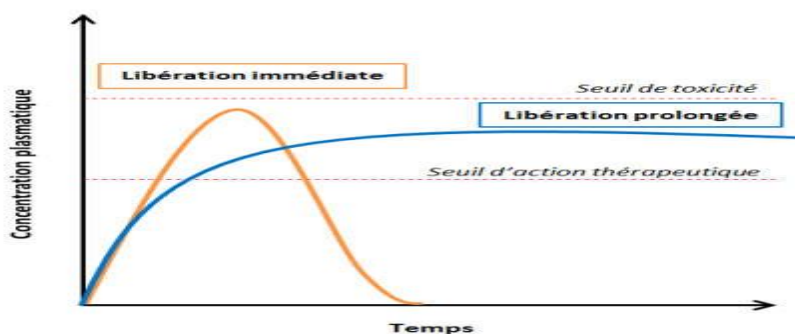


Figure I.4 : Profils de libération immédiate versus contrôlée d'une substance active [10].

I.6 Mécanismes de contrôle de la libération des Pas

I.6.1 Systèmes à diffusion contrôlée

I.6.1.1 Système réservoir

Un système réservoir typique se compose d'un noyau (réservoir) et d'un revêtement membrane (barrière de diffusion). Le noyau contient des PAs et des excipients, tandis que la membrane est constituée principalement de polymère régulant la vitesse de diffusion (Fig. I.5) [11]. La géométrie de ce type de systèmes est généralement sphérique, cylindrique ou sous forme d'un disque. Le mécanisme qui régit la libération du principe actif à travers la membrane est souvent de type solution-diffusion.

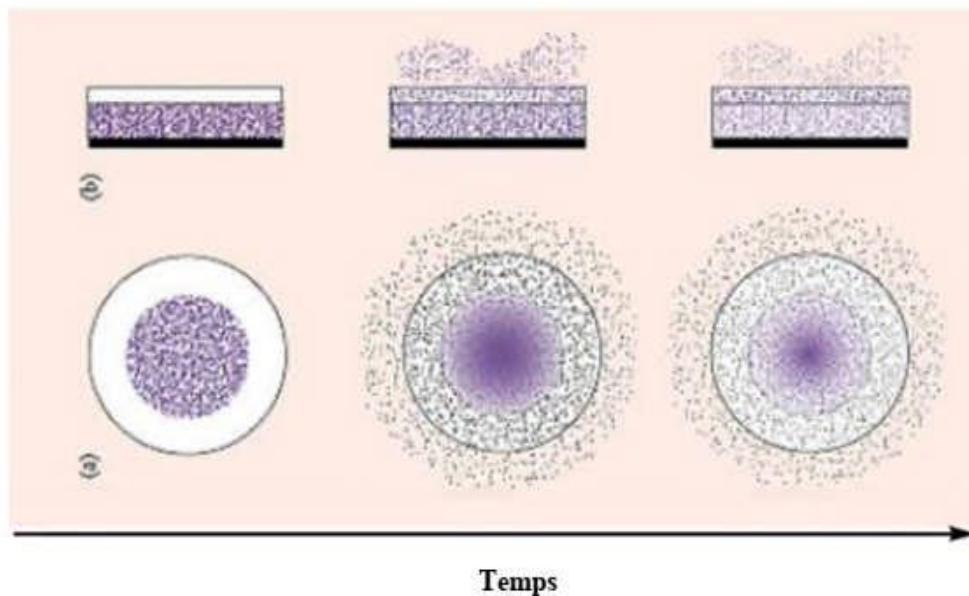


Figure I.5 : Système réservoir [12].

Au contact de fluide corporelle aqueux, l'eau pénètre dans la forme posologique et dissout le médicament, si tous le médicament dissout rapidement, le système agit comme un réservoir avec une source d'activité non-constante. Si seulement une partie du médicament est dissoute à cause de la solubilité, la forme posologique agit comme un dispositif réservoir avec une source d'activité constante [11]. Une fois que le médicament est dissout, les molécules se diffusent à travers la membrane polymères. Ainsi, trois processus de transport de masse se produisent en série : la diffusion de l'eau, la dissolution du médicament et la diffusion du médicament [10].

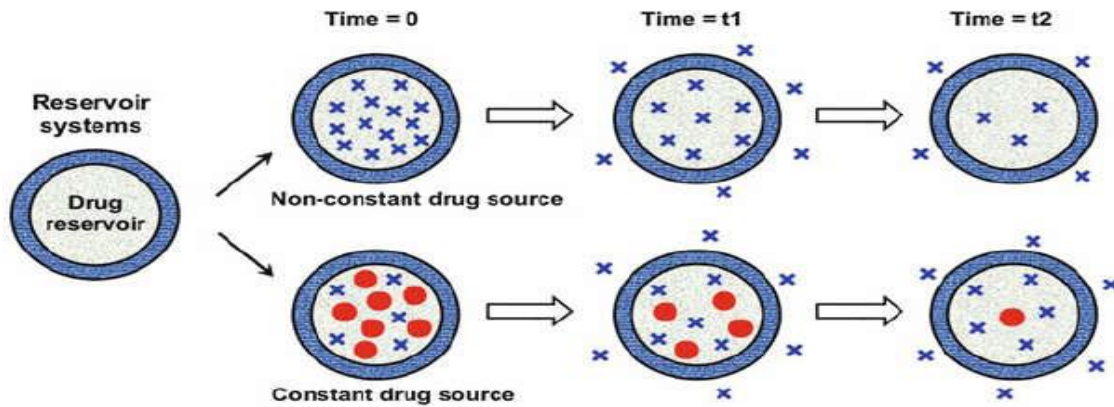


Figure I.6 : Types de système réservoir

I.6.1.2 Système monolithique ou matricielle

Dans un système monolithique, les médicaments sont uniformément dispersés et totalement ou partiellement dissout dans une matrice polymère insoluble dans l'eau et libéré du système par une simple diffusion [12]. Dans le cas du système monolithique le PA n'est pas complètement séparé de la membrane polymères et il est difficile d'identifier le noyau.

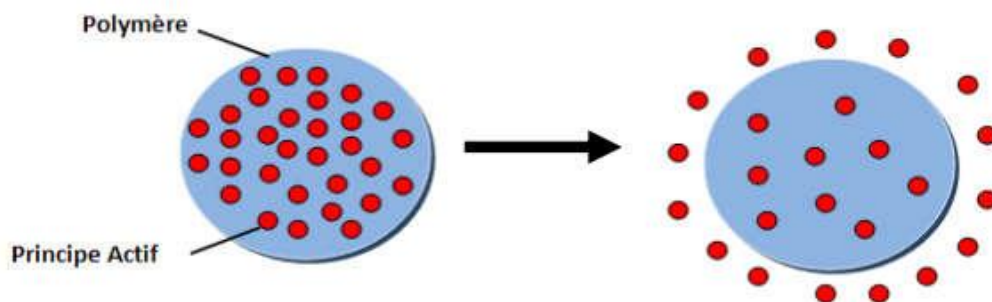


Figure I.7: Schéma de la libération à partir d'un système monolithique [13].

On distingue deux type de systèmes monolithiques ; les solutions et les dispersions monolithiques. Si le médicament est moléculairement dispersés dans le formateur de matrice, ou si le médicament se dissout rapidement et complètement lors de la pénétration d'eau dans le système, le dispositif est appelé « solution monolithique » [11].

Dans le cas de « dispersion monolithique », une fraction du médicament est dissoute dans une matrice et le reste est dispersé sous forme de cristalline et/ou de particule amorphe (médicaments non dissout). Seul le médicament dissout est disponible pour la diffusion, mais il peut être remplacé rapidement par la dissolution du médicament solide voisin [10].

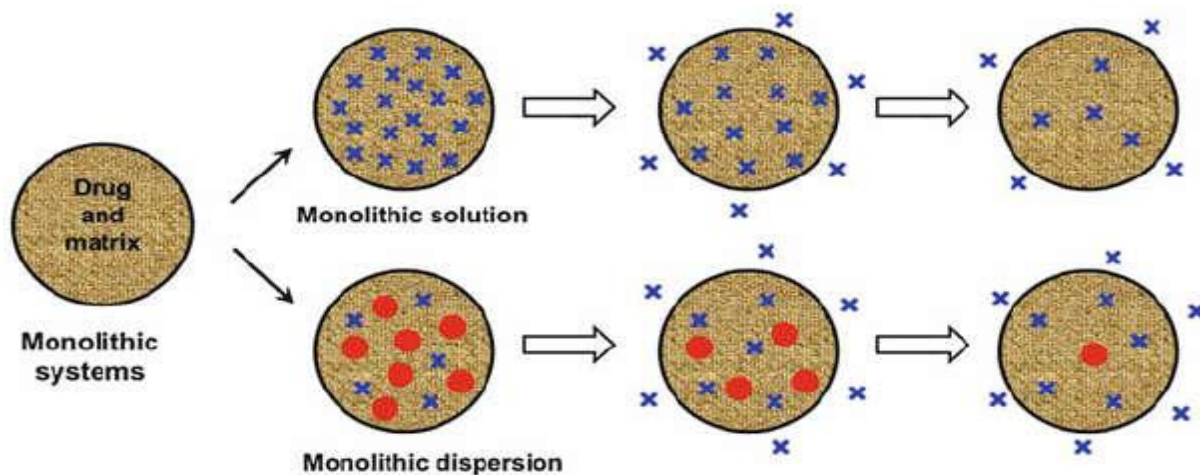


Figure I.8 : Types de système monolithique

I.6.2 Système contrôlé par dissolution

La dissolution peut être définie comme un processus par lequel les molécules d'un soluté (PAs) sont dissoutes dans un véhicule solvant. Une libération contrôlée par dissolution peut être obtenue en ralentissant la vitesse de dissolution d'un médicament en incorporant celui-ci dans un polymère insoluble [14].

Les approches pour réaliser ceci, incluent la préparation des sels ou des dérivés appropriés, enduisant la substance active d'un matériel ralentisseur de dissolution, ou incorporer le principe actif dans un comprimé enrobé à l'aide d'un agent d'enrobage à faible vitesse de dissolution [11].

Lorsque le solide est mis en contact avec le milieu de dissolution, la surface entre en contact avec le milieu et les molécules sont solvatées et éliminées du solide. Les molécules solvatées augmentent dans le milieu, la concentration de soluté augmente (C_s). L'augmentation de la concentration de soluté produit une couche limite autour du solide et le milieu de dissolution a tendance à être saturé ce qui provoque une diminution de la vitesse de dissolution [14].

La vitesse de dissolution du solide peut être utilisée pour prédire le taux de libérations de médicament du système thérapeutique et plus la solubilité est élevée, plus la vitesse de dissolution est rapide lorsqu'aucune réaction chimique n'intervient [14].

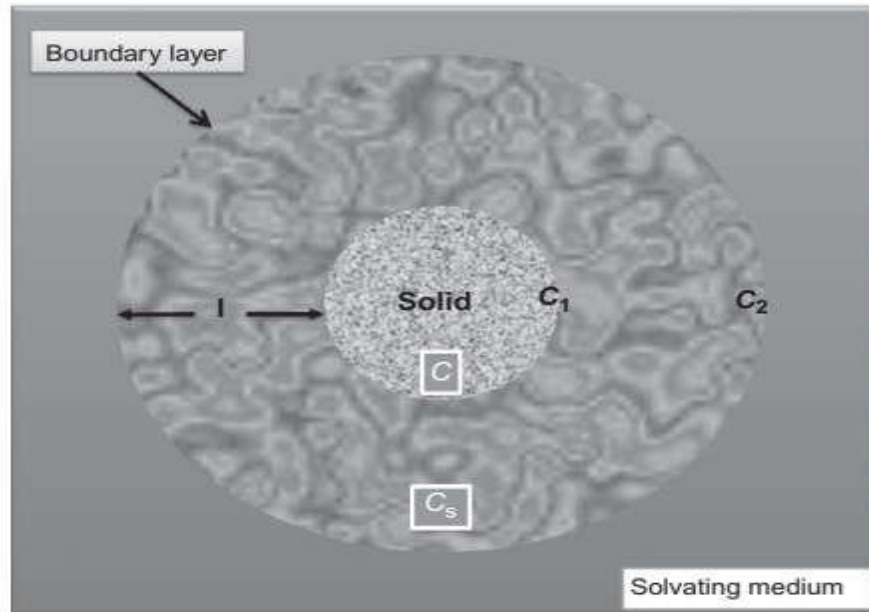


Figure I.9 : Processus de dissolution [14].

Mathématiquement le processus de dissolution s'écrit :

$$\frac{dC}{dt} = D \cdot A(C_s - C) \quad \mathbf{I.1}$$

Où

(dc/dt) est le taux de dissolution

(D) : est le coefficient de diffusion,

(A) : est la surface du solide,

C_s : est la concentration du solvant

C : est la concentration du solide

Compte tenu de l'épaisseur de la couche limite et de la différence de concentration de soluté dans le milieu, le taux de dissolution peut être écrit :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D}{l} \cdot A(C_1 - C_2) \quad \mathbf{I.2}$$

Où (l) est l'épaisseur de la couche limite, C₁ est la concentration de soluté à l'intérieure de la couche limite, C₂ est la concentration de soluté dans la couche limite externe.

I.6.3 Système contrôlée par les réactions chimiques

Dans les systèmes d'administration des médicaments contrôlés chimiquement, la libération des agents actifs se fait généralement dans un milieu aqueux par un ou plusieurs des mécanismes suivants [15] :

- Biodégradation progressive du système polymère contenant le principe actif.
- Biodégradation de la liaison instable qui lie le principe actif au polymère.
- Diffusion du principe actif à partir du système polymère.

I.6.3.1 Système bioérodible et biodégradable

Les systèmes biodégradables ou bioérodible utilisent souvent une technologie matricielle, mais il existe aussi des systèmes réservoirs biodégradables comme les microcapsules. Dans ce cas le PA est libéré à la suite de l'érosion des particules lorsque le système de distribution rencontre des conditions spécifiques. L'érosion se produit en raison de la dégradation chimique des molécules au sein de la matrice, qui peut se produire dans toute la particule (érosion massique) ou seulement à l'extérieure de la particule (érosion de surface)[15].

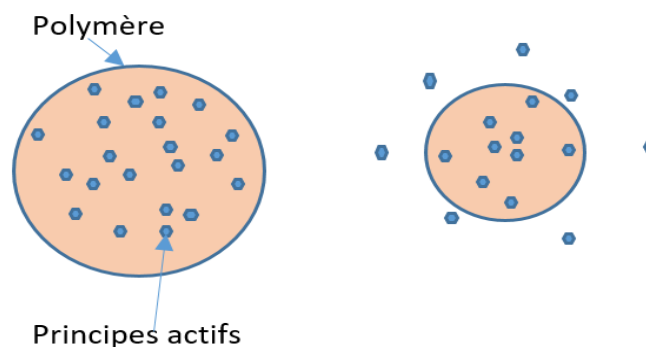


Figure I.10 : Représentation schématique du système de libération biodégradable

I.6.3.2 Système à chaîne pendante

Dans ces systèmes les molécules de médicament sont chimiquement liées à un squelette polymérique et le médicament est libéré par clivage enzymatique ou hydrolytique. L'avantage principal est l'importante proportion de substance médicamenteuse que l'on peut y incorporer (jusqu'à 80%). On peut donc envisager une action thérapeutique à très long terme [16].

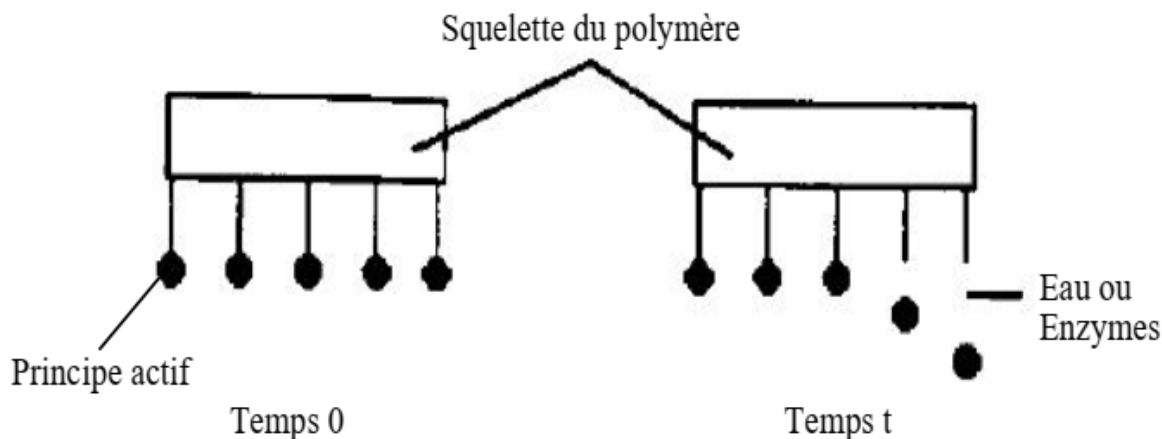


Figure I.11 : Clivage de squelette polymère [17].

I.6.4 Systèmes à solvants activés

I.6.4.1 Système osmotiquement contrôlé

L'osmose peut être définie comme l'action dans laquelle le solvant est transféré par une membrane semi-perméable pour diluer une solution contenant du soluté et du solvant. Quand deux solutions de concentrations différentes sont séparées par une membrane semi-perméable, qui est perméable uniquement aux molécules les plus petites du solvant mais

Imperméable aux solutés, le solvant aura tendance à s'écouler à travers la membrane semi-perméable du moins concentré à la solution la plus concentrée [14]. La libération des médicaments par l'osmose est basée sur la pression osmotique, lorsque l'eau pénètre la membrane semi-perméable, la pression dans le dispositif augmente et pousse le médicament dissous vers le milieu extérieur à travers des pores ou des orifices.

Les systèmes osmotiquement contrôlés sont des appareils constitués essentiellement d'un réservoir de médicament liquide entouré par une enveloppe polymère osmotiquement actif, qui a son tour entouré par une membrane semi-perméable à l'eau [16]. Ce revêtement possède un ou plusieurs orifices par lesquelles les médicaments se libèrent au fil du temps [14].

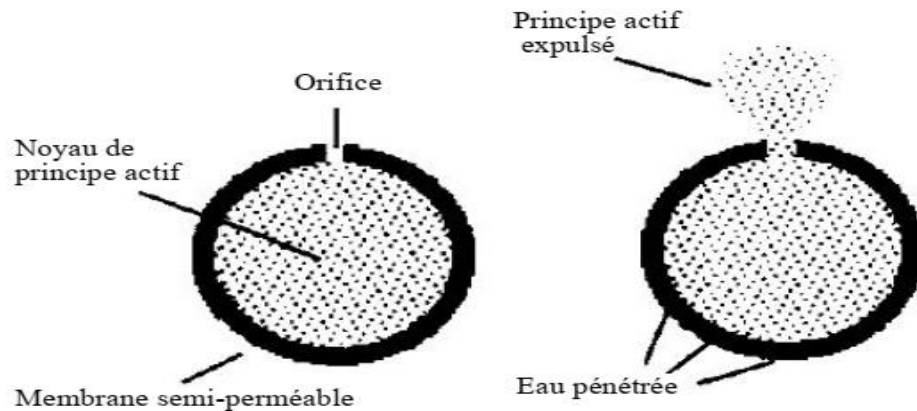


Figure I.12 : Schéma illustre le principe de l'osmose [17].

I.6.4.2 Système à Gonflement contrôlé

Le gonflement peut être défini comme l'augmentation du volume provoqué par l'absorption de liquide ou de vapeur. C'est la propriété caractéristique du système d'administration de médicament qui contient un polymère hydrophile qui passe d'un état vitreux à un état caoutchouteux lors de l'hydratation. L'exemple typique de cette catégorie de systèmes est l'hydrogel [14].

Dans ce cas, le principe actif pourrait initialement être piégé dans une particule d'hydrogel avec une taille de pore suffisamment petite pour empêcher son mouvement. Une fois que le système de distribution rencontre des conditions particulières de solution ou d'environnement, les particules d'hydrogel absorbent les molécules de solvant de l'environnement et se gonfle, augmentant ainsi la taille des pores interne. La libération aura lieu lorsque la taille des pores augmente jusqu'à une valeur similaire à la taille moléculaire de principe actif. Dans ce cas, la vitesse de libération de l'ingrédient actif dépendra de taux de gonflement et le temps nécessaire pour que les ingrédients actifs se diffusent à travers la matrice de particule gonflée [15].

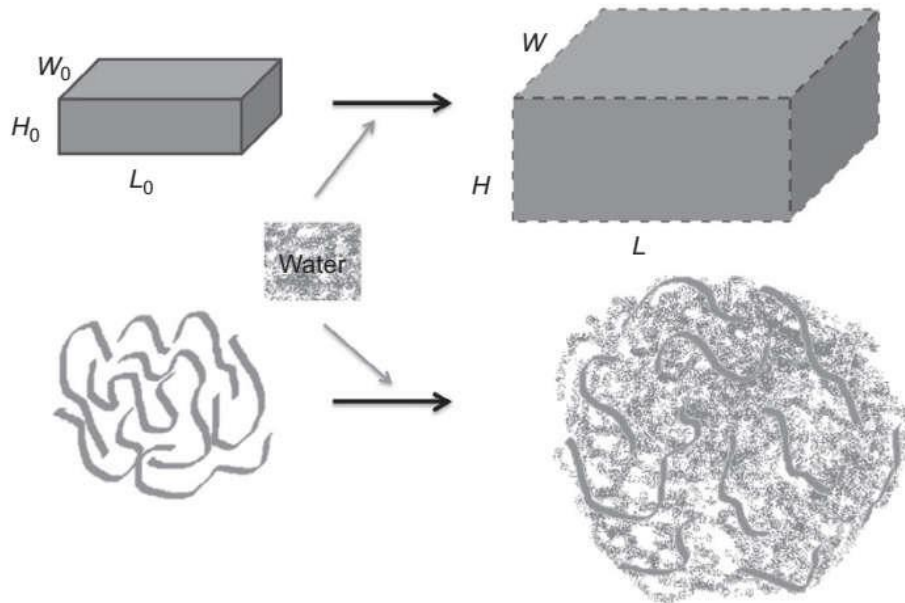


Figure I.13 : Schéma représente le processus de gonflement [14]

I.7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons parlé des systèmes de vectorisation des médicaments, des mécanismes utilisés pour obtenir une libération contrôlée des principes actifs ainsi que leurs voies d'administration et on a pu découvrir le système dans lequel la diffusion est la seule étape limitant le processus. Dans le prochain chapitre, nous allons nous intéresser à l'étude de ce phénomène et nous allons décrire le modèle mathématique qui régit lors de la diffusion des PAs.

Chapitre II
Aspects physique de la
diffusion

Chapitre II : Aspect physique de la Diffusion

II.1. Introduction

Comme nous avons indiqué dans le premier chapitre, une libération contrôlée par diffusion peut être obtenue uniquement par deux systèmes différents ; les dispositifs monolithique et les dispositifs réservoirs.

Pour la plupart des PA destinés à la libération contrôlée par ces deux systèmes, la vitesse de diffusion au sein du système représente l'étape limitant de la mise à disposition. Dans ce chapitre, nous allons expliquer le phénomène de diffusion qui se passe dans le système à diffusion contrôlée ainsi que le modèle mathématique utilisée. Nous allons aussi donner les méthodes de résolutions de ce modèle utilisée par Crank.

II.2. Diffusion dans les systèmes monolithiques et réservoirs

La vectorisation des molécules des PAs dans les systèmes à diffusion-contrôlées (monolithiques et réservoirs) est d'un grand intérêt pour de nombreuses applications dans le secteur pharmaceutique. Au contact avec le milieu environnant (la plus part des cas c'est de l'eau), ces système libèrent les molécules piégés dans leur phase interne suivant un flux désiré. Donc, l'enjeu principal de ces systèmes réside dans le contrôle de ce flux de libération des PAs, intimement liée au phénomène de transport de masse.

II.3. Modèle mathématiques décrivant la libération contrôlée par diffusion

La modélisation mathématique de libération du médicament peut être très utile pour accélérer le développement de produits et de mieux comprendre les mécanismes de contrôle de la libération du médicament à partir de systèmes de distribution de pointe [18].

Plusieurs modèles mathématiques ont été édités, pour élucider les procédés de transport de l'eau et du médicament et pour prévoir la cinétique résultante de dégagement du médicament. La description mathématique du processus entier de dégagement du médicament est plutôt difficile, en raison du nombre de caractéristiques physiques qui doivent être prises en compte. Selon Siepmann et al. (2000) chaque modèle assure des hypothèses et en raison de ces dernières, l'applicabilité des modèles respectifs est limitée à certains systèmes de PA polymère [19].

Les recherches réalisées J. Crank et G. S. Park, ont montré que le transport de petites molécules à travers les polymères peut être décrit comme un mécanisme de diffusion engendré par un gradient de concentration. Ce phénomène modélisé par A. Fick par ces deux lois II.1 et II.2 peut être considéré

comme un modèle mathématique pour décrire la libération contrôlée des médicaments à travers les systèmes polymériques (monolithique et réservoir).

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad \text{II.1}$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad \text{II.2}$$

II.4. Modes de transfert de matière

Lorsqu'un fluide est en équilibre thermodynamique, il est caractérisé par une température uniforme, une répartition uniforme des particules et une vitesse moyenne des molécules nulle au repos. En dehors de l'équilibre des phénomènes de transport apparaissent : conduction de chaleur, diffusion de particules,... [20].

Les principaux mécanismes de transfert de matière sont la diffusion et la convection. La diffusion moléculaire est le processus par lequel la matière est transportée depuis une partie d'un système à une autre suite au mouvement aléatoire moléculaire [21]. La Convection est le transport macroscopique de matière dû à l'écoulement du milieu [22].

II.4.1. La Diffusion

La diffusion est le processus par lequel la matière est transportée d'une partie d'un système à un autre à la suite d'un mouvement moléculaire aléatoire. Ce phénomène ne s'observe que dans les systèmes où il existe une inhomogénéité de concentration d'une espèce moléculaire, c'est-à-dire quand il existe un gradient de concentration.

On considère deux compartiments séparés par une membrane imperméable (Fig. II.1). Au cours du temps, on remarque un déplacement de particules du compartiment le plus concentré vers le compartiment le moins concentré. Ce transfert s'effectue jusqu'à l'équilibre des concentrations des deux compartiments

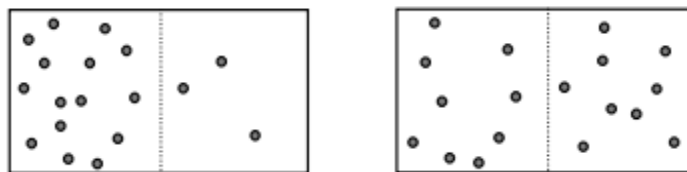


Figure II.1 : Diffusion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.

II.5. Approche de Fick

En 1850, Graham fut le premier à avoir constaté que le flux diffusif des molécules devenait de plus en plus lent avec l'évolution de l'expérience de diffusion, et qu'il était ainsi proportionnel au gradient de concentration de l'espèce. En 1855, Adolf Fick, conforté par les observations de Graham, a établi l'analogie entre les phénomènes de conduction thermique et électrique et celui de la diffusion. Il a ainsi proposé de quantifier la diffusion sur la même base mathématique.

La théorie de diffusion Fickienne est établie sur l'hypothèse suivante: « Dans un milieu isotrope, le taux de transfert diffusif J de la substance à travers une unité de surface est proportionnel au gradient de concentration normal à la surface ».

II.5.1. Première loi de Fick

La première loi de Fick constitue l'équation fondamentale de diffusion de molécules, elle s'applique aussi bien au gaz, liquides et aux solides. Dans un système monodimensionnelle, considérant le flux de particule d'une certaine espèce, les particules peuvent être des molécules, des atomes, des défauts ponctuel, des électrons libres, des trous électronique, ... etc. Soit $C(x, t)$ leur concentration, exprimée en nombre de particules ou leur nombre d'atomes par unité de volume. Lorsque la concentration des particules contenue dans un milieu varie d'un point à un autre, ces particules se déplacent des zones où leur concentration est forte vers les zones où leur concentration est faible ; on dit alors que les particules se diffusent dans le milieu. On admet alors qu'il s'établit un flux de particules (écoulement de particule) dans le sens descendant le gradient, et ce flux est proportionnel au gradient correspondant :

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad \text{II.3}$$

Le signe négatif indique que le flux se diffuse de la région ayant une concentration forte vers une région de concentration faible. La première loi de Fick généralisée s'écrit :

$$J = -D \nabla C \quad \text{II.4}$$

$$\nabla : \text{opérateur gradient} \left\{ \frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial z} \right\}$$

Cette première loi de Fick est analogue à la loi de Fourier pour le transfert de chaleur qui s'écrit:

$$q = -K \frac{\partial t}{\partial x} \quad \text{II.5}$$

II.5.2. Loi de conservation de la masse

Quand un gradient de concentration est présent au sein d'un fluide au repos, un mouvement de chaque espèce se produit à fin de rendre la concentration uniforme. Ce processus est appelé diffusion

moléculaire pure. Le processus de diffusion où la concentration, pour un point donné, est une fonction du temps est appelé processus instationnaire. Dans ce cas il est nécessaire de compléter la loi de Fick par la loi de conservation de la masse.

On considère un élément de volume de section S compris entre les abscisses x et $x+dx$. Soit $J(x)$ le flux de particule entrant à travers la section S et $J(x+dx)$ le flux sortant a travers la section S .

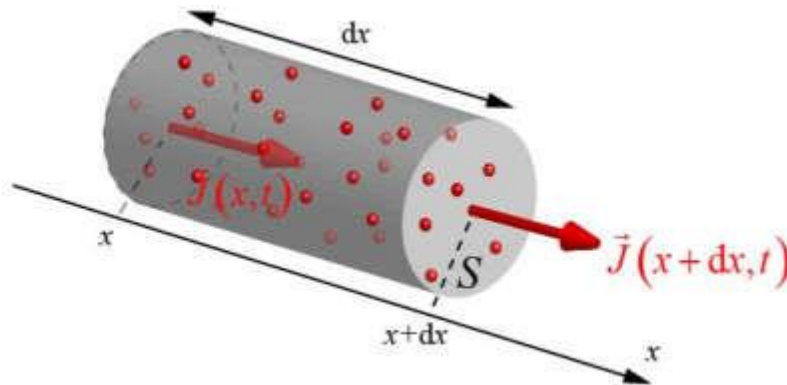


Figure II.2 : Schéma représentant le flux de particule entrant et sortant par une section S du cylindre

Le taux de variation de concentration en tridimensionnelle s'écrit :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla \cdot J \tag{II.6}$$

Cette équation est dite l'équation de conservation de la quantité de matières

II.5.3. Deuxième loi de Fick

La combinaison de la première loi de Fick avec la loi de conservation de la matière nous permet d'obtenir une équation qui décrit le régime de diffusion non- stationnaire ou transitoire, cette équation est appelée la deuxième loi de Fick.

On combinant les équations II.2 et II.6, la deuxième loi de Fick s'écrit :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla D \nabla C \tag{II.7}$$

Dans la plus part des cas, on considère que la le coefficient de diffusion ne dépend ni de la concentration et ni de l'espace. Alors la deuxième loi de Fick devient :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 C \tag{II.8}$$

La deuxième loi de Fick décrit que la vitesse de changement de la concentration par rapport au temps t à une distance x est proportionnelle à la vitesse de changement du gradient de concentration à ce niveau.

Cette équation peut être résolue analytiquement en définissant les conditions initiales ainsi que les conditions aux limites. Pour des systèmes plus complexes ayant un coefficient de diffusion dépendant du temps, de la position, de la concentration ou de la forme géométrique complexe, des techniques numériques peuvent être utilisées pour calculer le transport de masse en remplaçant les dérivées par des différences finies calculées sur une grille spatiale et temporelle.

II.5.3.1. Coefficient de diffusion

La diffusion d'une molécule à partir d'un système monolithique ou réservoir se produit quand il y a une variation de concentration. Puisque le mécanisme de la diffusion et la force motrice réelle ne peuvent pas être suffisamment clairs. Les données de la diffusion sont décrites au moyen d'un coefficient défini par la première loi de Fick en prenant un gradient d'une concentration appropriée comme force motrice, dans une direction x (problème unidirectionnel).

Le coefficient de diffusion D ($\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) est alors un coefficient phénoménologique et peut être une fonction de la concentration. Celle-ci peut être une concentration dans la phase liquide ou dans la phase absorbée. Le sens physique de D dépend du mécanisme limitant la diffusion en question. Ainsi, il ne restera plus qu'à résoudre les équations différentielles qui en découlent [23].

Donc, le coefficient de diffusion D est un paramètre essentiel dans le phénomène de diffusion. Mais, la géométrie de la formulation, et plus particulièrement ses dimensions, représente un autre paramètre intéressant pour mieux expliquer et comprendre le phénomène de diffusion des PAs.

II.5.4. Diffusion Fickienne

La diffusion Fickienne est souvent observée quand la température est au-dessus de la température de transition vitreuse du polymère (T_g). Le polymère est à l'état caoutchouteux dans lequel les chaînes de polymère sont molles et flexibles. Elles ont alors une grande mobilité et facilitent la pénétration du solvant [24].

II.5.5. Diffusion non-Fickienne

La diffusion non-fickienne est souvent observée quand la température est inférieure à T_g : c'est à dire dans le cas des polymères vitreux. Dans ce cas les chaînes de polymères ne sont pas suffisamment mobiles pour permettre au solvant de diffuser dans le polymère. Les polymères vitreux ne sont pas à l'équilibre thermodynamique mais ils tendent lentement vers cet équilibre [25].

II.5.6. Limite de la loi de Fick

Malgré les nombreuses applications des lois de Fick et leur importance pour les phénomènes de diffusion dans les liquides, mais ça reste dans un cadre limité et elles ne sont pas valables si :

- Le gradient de concentration est très important.

- Absence d'un champ de force électrostatique ou centrifuge.
- Le milieu est anisotrope pour lequel la diffusion dépend de la direction de l'espace.

II.6. Résolution de la deuxième loi de Fick

Les solutions générales de l'équation de diffusion peuvent être obtenue pour une variété de conditions initiales et aux limites à condition que le coefficient de diffusion soit constant [26]. Les solutions de l'équation de diffusion en régime stationnaire dépendent de la géométrie du problème posé et des conditions aux limites. Pour des conditions aux limites fixées, la solution de l'équation peut se résoudre analytiquement. Dans le cas d'un régime non-stationnaire lorsque la concentration dépend du temps et de la géométrie, la résolution analytique pour ce type de régime est très complexe et parfois impossible, c'est pour cela, dans le prochain chapitre, nous allons faire appel aux méthodes numériques pour résoudre cette équation.

II.7. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons expliqué le phénomène de la diffusion et son origine et on peut conclure que la loi qui régit ce phénomène est inspirée à celle qui régit le phénomène de propagation de chaleur et aussi on constate que la diffusion est un mécanisme de transport très lent, mais sans compétiteur aux échelles microscopie

CHAPITRE III

Modélisation de l'équation de la diffusion

CHAPITRE III Modélisation d'équation de la diffusion

III.1. Introduction

Après avoir dans le chapitre précédent expliquée le phénomène de la diffusion et après la détermination le modèle mathématique qui gouverne ce phénomène, alors nous procédons dans cette partie à résoudre l'équation de la diffusion qui est une équation de premier degré.

A l'aide d'un modèle de simulation informatique qui est une représentation du réel qui permet de proposer une solution face un problème donné comme notre cas l'équation de diffusion, mais il n'arrive pas à une solution exacte, d'autre part des simplifications sont appliquées pour faciliter la résolution.

III.2. Notion sur les méthodes numériques

III.2.1. Définition d'un modèle mathématique :

C'est une traduction d'une observation physique dans le but de lui appliquer des outils mathématiques. Puis généralement, en sens inverse, la traduction des résultats mathématiques obtenus en prévision.

III.2.2. méthodes numériques pour la résolution des EDP :

Les équations différentielles partielles sont utilisées dans la modélisation mathématique des phénomènes étudiés dans plusieurs domaines scientifiques, c'est le cas de la diffusion, mais une difficulté est présente, c'est l'absence de solutions analytiques exactes comme aux cas où nous devons faire appel à des méthodes numériques.

Parmi les méthodes les plus courantes pour la résolution des EDP de diffusion on cite trois méthodes : la méthode des différences finies, la méthode des éléments finis et finalement celle des volumes finis.

Dans notre travail on utilise pour les résolutions des problèmes de transport de masse la méthode des différences finies.

III.2.3. La méthode des différences finies (MDF)

La méthode des différences finies est une technique courante de recherche de solutions (approchées d'équations aux dérivées partielles qui consiste à résoudre un système de relations schéma numérique) liant les valeurs des fonctions inconnues en certains points suffisamment proches les uns des autres.

Cette méthode apparaît comme étant la plus simple à mettre en œuvre car elle procède en deux étapes : d'une part la discrétisation par différences finies des opérateurs de dérivation/différentiation, d'autre part la convergence du schéma numérique ainsi obtenu lorsque la distance entre les points diminue.

Autrement la MDF consiste sur l'écriture sous forme de développement limitée (développement de Taylor) des dérivées partielles. Cette méthode, permet de résoudre les équations aux dérivées partielles lorsque la solution analytique est complexe ou n'existe pas. Nous allons détailler dans la suite la méthode des différences finies pour la résolution de l'équation à la dérivée partielle obtenue à partir du modèle de diffusion.

III.2.4. Principe de la méthode des différences finies

Le principe de la MDF est basé sur le remplacement des dérivées apparaissant dans un problème en générale, par les différences divisées de la fonction en un nombre fini de points de discret ou un nœud de maillage

La formation de maillage se fait en divisant le domaine par plusieurs parties, dans la direction souhaitée à étudier le problème

Exemple



Figure III.1 : Maillage unidimensionnel de l'espace

Remarque : pour obtenir une solution proche de la solution exacte de l'équation différentielle d'origine et plus précis, le nombre de points de grille doit être grand suffisamment

III.2.5. Schéma des différences finis

Le développement de la série de TAYLOR permet de définir des schémas pour pouvoir remplacer les premiers et les secondes variables de l'espace et de temps au dérivées partielles pour trouver une solution numérique de problème

III. 3. Modélisation

Le phénomène de la diffusion est présenté par un système d'équations aux dérivées partielles associé à des conditions aux limite sur un domaine considérée, il n'est pas toujours possible de trouver une solution analytique a ce système d'équations , donc c'est nécessaire de remplacer ce système d'équations par un système discret équivalent dont le comportement décrit par des équations algébrique qu'on peut résoudre facilement avec des méthodes numériques.

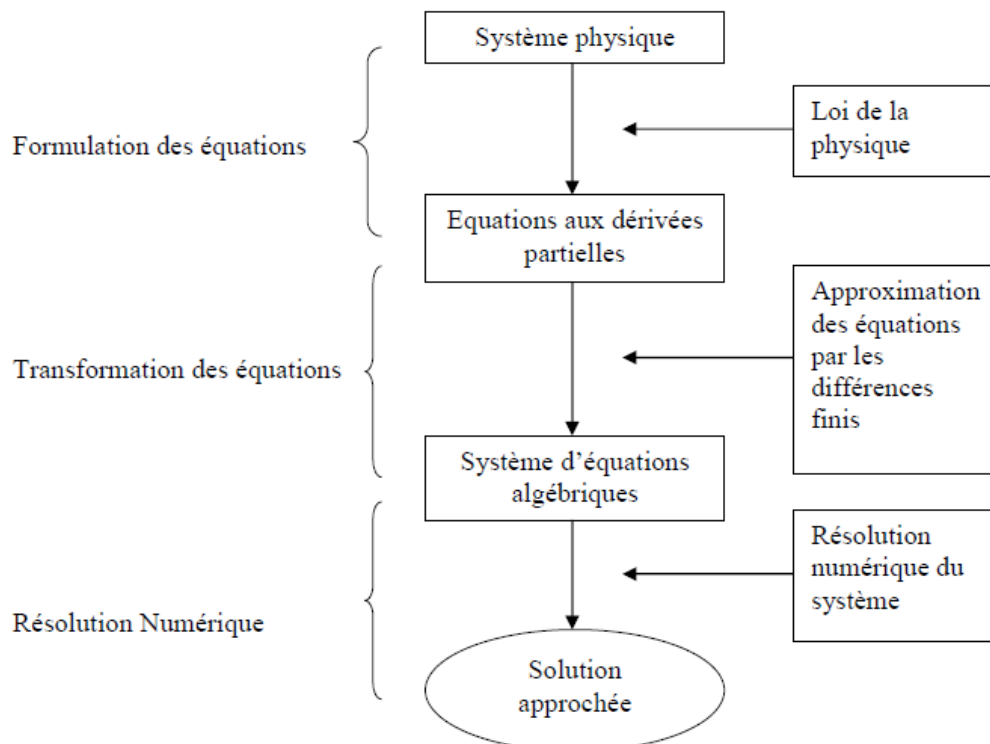


Figure III.2 : Organigramme représentant la résolution numérique des EDP

III.3.1 Modélisation de la microsphère

III.3.1.1. Description physique du problème

Une microsphère est une petite particule de géométrie sphérique avec un diamètre de l'ordre du micromètre (entre 1 μm et 1 mm). Les microsphères sont parfois appelées « microparticules » ou microperles

Après avoir établi l'importance de contrôler le profil de libération du médicament microsphère, nous avons modélisé une matrice de microsphère solide qui a été dopée de manière homogène avec un médicament solide, une microsphère de solution monolithique. Au fil du temps, le milieu environnant pénètre dans la matrice et dissout le médicament, permettant la diffusion du médicament dans la en dehors de la sphère. Par souci de simplicité :

- ❖ Nous supposons que le milieu externe imprègne dans toute la sphère à l'état initial, de sorte que la concentration de médicament est exactement à la limite de solubilité dans toute la sphère au temps 0.
- ❖ Nous avons supposé que le liquide externe le milieu était bien mélangé, de sorte qu'il agissait comme un évier parfait. De plus, nous avons supposé qu'il n'y avait pas imperfections de la membrane de la microcapsule et qu'il n'y avait pas de dégradation de la membrane dans le temps. Enfin, en raison du profil de diffusion de notre microsphère est idéalement symétrique dans toutes les directions angulaires, nous avons modélisé la diffusion à l'aide de l'Équation de diffusion sphérique 1D

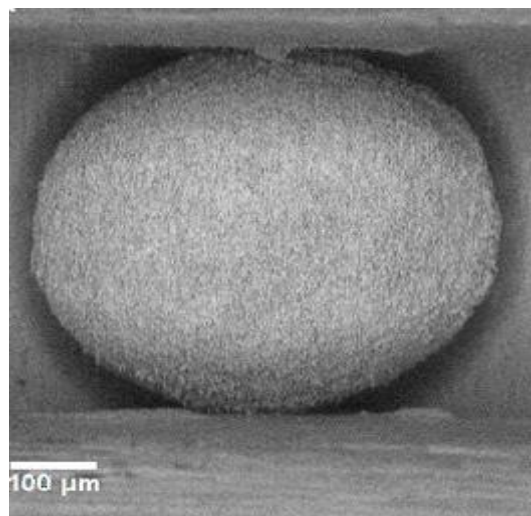


Figure III. 3 : Schéma représentant la diffusion des médicaments à partir d'une microsphère

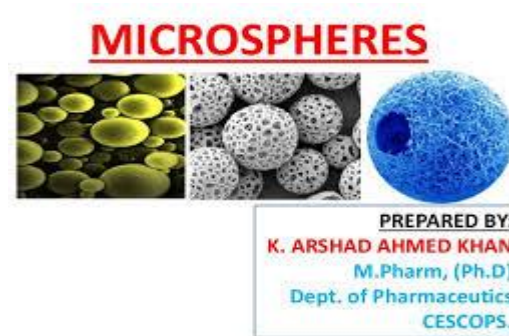


Figure III.4 : microsphère

Valeurs réels des Paramètre de la microsphère dans le tableau suivant d'après une étude déjà faite sur la microsphère [20]

paramètres	Variables	Valeurs
Coefficient de la diffusion	D	0.01 $\mu\text{m}^2/\text{s}$
Rayon de la microsphère	R	62.5 μm
Concentration initial	C_0	244 mol/m ³

Tableau III.1 : Valeurs des paramètres d'une microsphère réelle

III.3.1.2 Equation de diffusion en coordonnées sphériques

La deuxième équation de la loi de fick s écrit : (voire de 2em chap)

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C \quad \text{III.1}$$

Pour les coordonnées sphériques le ∇ s écrit :

$$\nabla^2 = \frac{\partial}{\partial r^2} + 2 \frac{\partial}{r \partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta^2} + \frac{1}{r^2 \tan \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} \quad \text{III.2}$$

Donc la loi de fick en coordonnées sphérique est :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left\{ \frac{\partial C}{\partial r^2} + 2 \frac{\partial C}{r \partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial C}{\partial \theta^2} + \frac{1}{r^2 \tan \theta} \frac{\partial C}{\partial \theta} + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C}{\partial \phi^2} \right\} \quad \text{III.3}$$

On suppose que la concentration varie uniquement suivant le rayon « r » (écoulement axisymétrique), l'équation de diffusion se simplifie :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left\{ \frac{\partial C}{\partial r^2} + 2 \frac{\partial C}{r \partial r} \right\} \quad \text{III.4}$$

III.3.1.3 Conditions initial et aux limites

- ❖ Initialement, on considère que la concentration de la microsphère est constante toute au long de la particule. On note :

$$C(r,t) = |_{t=0} C_0 \quad t=0 ; \quad \text{III.5}$$

- ❖ La concentration de la couche limite extérieure de la microsphère est supposée nul

$$C(r=R,t) = 0 \quad \text{III.6}$$

- ❖ Au centre de la microsphère la concentration est finie, supposant

$$\frac{\partial C}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0 \quad \text{III.7}$$

III.3.2. Discrétisation de l'équation de diffusion par les différences finis

III.3.2.1 Maillage et notation indicielle

Dans cette partie on va travailler sur la décomposition de domaine de la fonction $C(r,t)$ qui dépend de l'espace et de temps en N nœuds, r_i est répartis régulièrement avec un pas d'espace $\Delta r = R/(n-1)$. De même, le temps est décomposé en intervalle élémentaire de pas constant $\Delta t = 0.1$. On notera C_i^j la valeur discrète de la grandeur $C(r, t)$ au nœud r_i et au temps Δt_j .

De même, le procédé de la diffusion va être simulé en utilisant le schéma explicite pour les termes dérivés du premier ordre et une différence centrée pour la dérivée du deuxième ordre. On discrétise le profil de concentration en N tranches et d'un pas de Δr sur des petits intervalles de temps Δt .

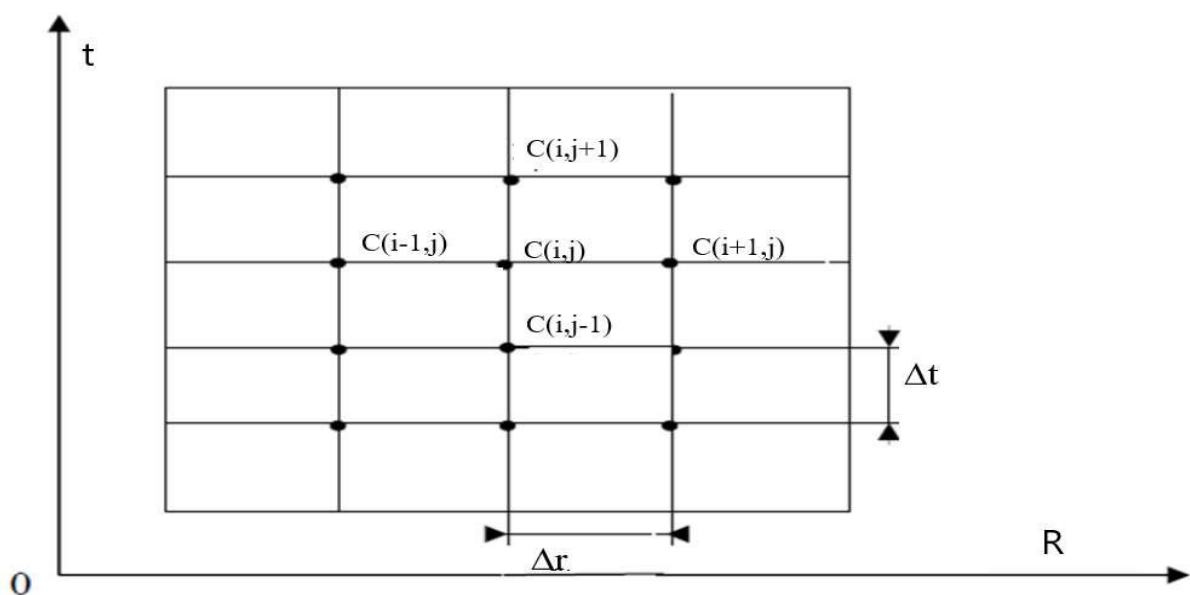


Figure III.5 : Grille de discrétisation de la microsphère

L'étape suivante consiste à remplacer les dérivées partielles de l'équation par les différences finies. On utilise la méthode explicite et les différences centrée pour l'expression à la dérivée partielle d'ordre 2.

III.3.2.2 discrétisation de l'équation

❖ Discrétisation temporelle

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta t} \quad \text{III.8}$$

❖ Discrétisation spatial

$$\frac{\partial C}{\partial r} = \frac{C_{i+1}^j - C_i^j}{\Delta r} \quad \text{III.9}$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} = \frac{C_{i+1}^j - 2 * C_i^j + C_{i-1}^j}{\Delta r^2} \quad \text{III.10}$$

❖ Equation de diffusion discrétisé

$$\frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta t} = \left\{ \frac{C_{i+1}^{j+1} - 2 * C_i^j + C_{i-1}^j}{\Delta r^2} + \frac{2}{r(i)} \frac{C_{i+1}^j - C_i^j}{\Delta r} \right\} \quad \text{III.11}$$

Nous avons transformé EDP en équations algébriques souvent appelée équations discrètes. Nous prévoyons que le terme C_i^j est déjà calculé et C_i^{j+1} est le seul terme inconnu et la résolution par rapport à cet inconnu devient plus facile.

$$C_i^{j+1} = C_i^j + A * \left\{ \left(1 + \frac{2\Delta r}{r(i)} \right) * C_{i+1}^j - 2 \left(1 + \frac{\Delta r}{r(i)} \right) C_i^j + C_{i-1}^j \right\} \quad \text{III.12}$$

Avec $A = D * \frac{dt}{dr^2}$

III.4.Conclusion

Dans cette partie, on a parlé sur les méthodes numériques utilisée pour la résolution des équations de la diffusion au régime permanent pour le système monolithique de forme sphérique, ainsi que les simplifications qui nous a permet de discrétisée l'équation de la diffusion et les conditions initial et les conditions au limite, a fin de facilite les calculs sous le logiciel matlab qui se réalisera dans le chapitre suivant

Chapitre IV

Résultats et interprétation

Chapitre IV : Résultats et interprétation

IV.1.Introduction

Dans cette dernière partie de notre travail, on va utiliser un logiciel pour la résolution des équations qui gouverne le phénomène de la diffusion, pour cette raison il existe plusieurs logiciels qui permet de résoudre des problèmes compliquer de la physique.

Comme on a indiqué dans le chapitre précédant on vas utiliser le logiciel MATLAB pour la simulation de l'équation diffusion, l'objectif de cette simulation est de de modéliser le système monolithique (microsphère). Pour cela les MDF ont été définies dans ce logiciel en utilisant les paramètres supposés. Ensuite une étude paramétrique sera réalisée pour étudier l'influence de chaque paramètre le phénomène de diffusion.

IV.2. Choix du maillage

Le choix de maillage est une étape très importante d'une simulation numérique, dans cette étape on va définir un maillage adéquat pour notre étude.

Pour choisir un maillage, une série de simulations ont été réalisées avec des paramètres qu' on a déjà mentionner dans le (tableau.III.1) , utilisons un nombre de nœuds N qui varie de 05 a 70 , avec un pas de 0.1.

Les résultats de cette simulation est présenté sur la figure (IV.1), d'après les résultats obtenu on a remarqué que la concentration est plus stable a partiaire de N=40, pour cela on choisir le nombre de noud N=50 comme un maillage adéquat pour le reste de la simulation.

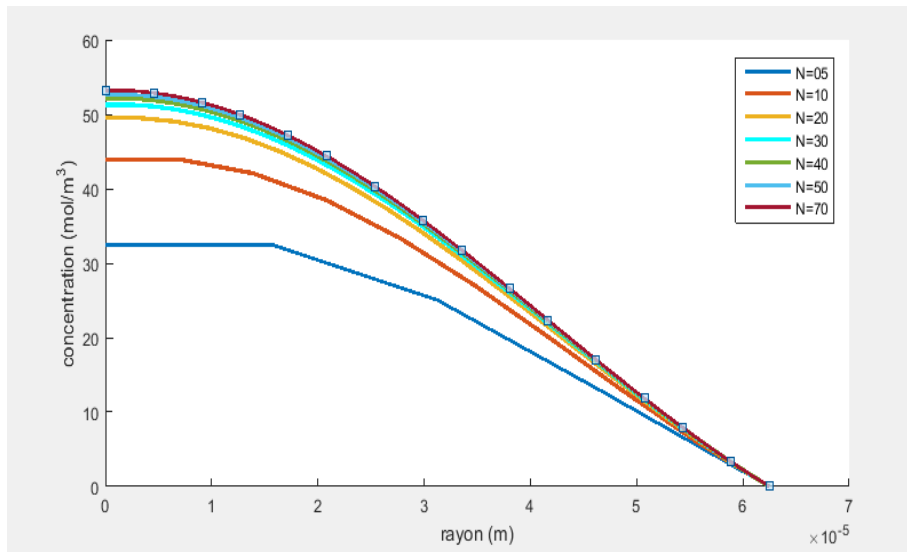


Figure IV.1 : Profils de concentration en fonction du rayon pour des différents maillages

IV.3. Résultats et commentaires

La figure **IV.2** en dessous présente le profil de la concentration en fonction de rayon et en fonction de temps

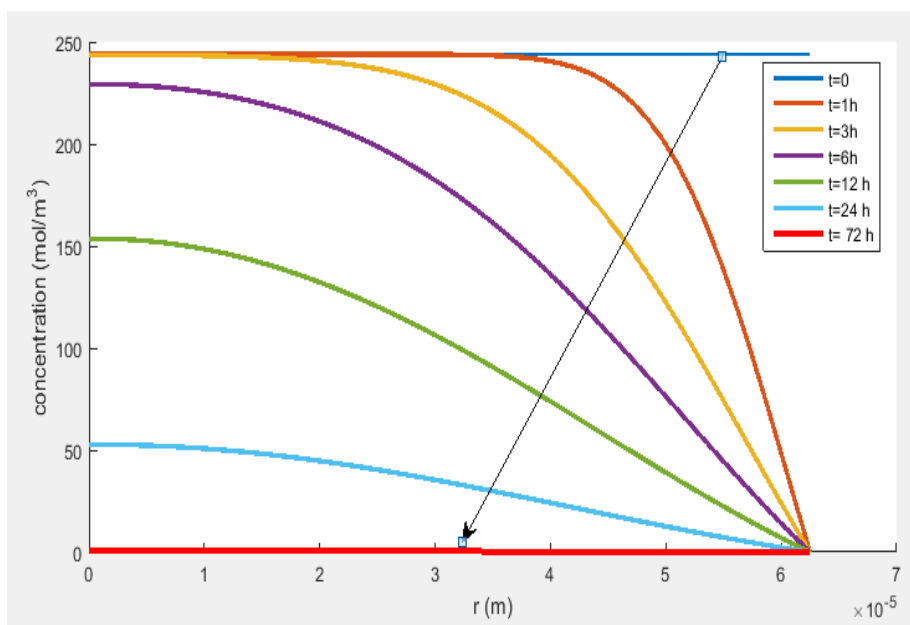


Figure IV.2 : Profile de la concentration en fonction de rayon et de temps

Voient dans le graphe que la concentration a l'intérieur de la microsphère diminuer au cours de temps et sa revient a l'absorbation de médicaments par le milieu extérieur, pour des périodes inférieure à 6h, la concentration initiale existe toujours dans les régions suffisamment éloignée de la surface.

Au centre de la sphère $r=0$ la concentration est plus élevée à chaque instant et a $r=R$ la concentration est nul (condition au limite que on a imposée). Au contact de la surface de la microsphère avec le milieu extérieur, un gradient de concentration est généré à cet endroit et un transfert de médicaments par diffusion apparait vers la surface de la microsphère ou disparaît instantanément par l'absorption du milieu extérieur. Peu à peu, le gradient de concentration d'amplitude décroissant se développe dans des régions progressivement plus éloignée de $r=R$.

IV.3.1. Etude paramétrique

Afin d'obtenir l'influence de chaque paramètre pour la diffusion dans la microsphère, nous allons aussi, dans cette partie, faire plusieurs simulations pour chaque paramètre.

IV.3.1.1. Etude de l'influence de la concentration initial

Pour cette étude on doit réaliser plusieurs simulations, variant la valeur de la concentration initial C_0 on fixant les autres paramètres (R, D), le tableau **IV.1** montre les valeurs des paramètres de cette étude.

D [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	0.01
R [μm]	62.5
C ₀ [mole/m ³]	50
	100

	200
	400

Tableau IV.1.valeurs de C_0

La concentration du principe actif est un paramètre expérimental important à prendre en compte. Augmenter la concentration d'une solution n'améliorera pas forcément le flux de la diffusion, par conséquent, l'augmentation de la concentration n'aura pas ou très peu d'effet sur la diffusion. Par contre, on remarque que l'augmentation ou la diminution de celle-ci affecte sur la durée du processus de diffusion car la diffusion pour les petites concentrations ($C_0=10$ et $C_0=50$ mole/m³) terminent plus rapidement par rapport à des concentrations initiales importantes ($C_0=200$ et $C_0=400$ mole/m³).

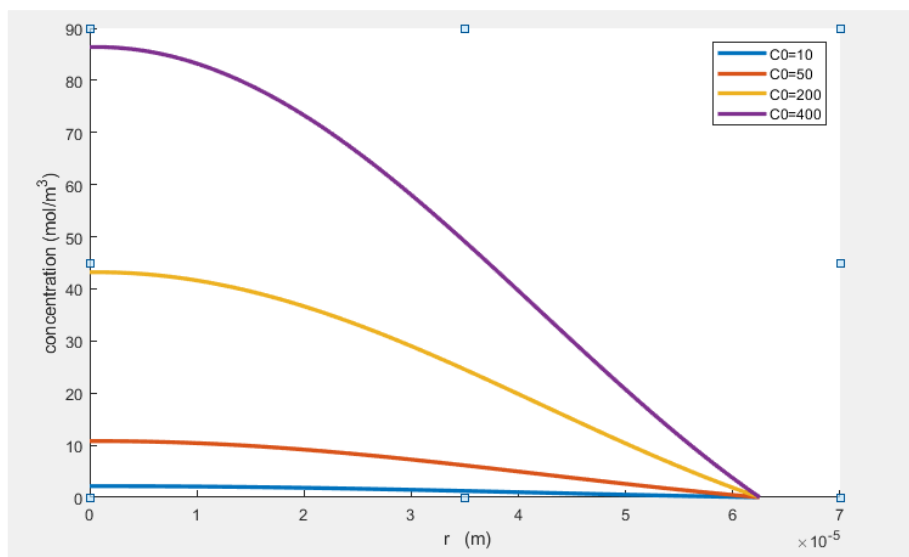


Figure IV.3 : Profils de la concentration en fonction de r pour des différentes valeurs de C_0

IV.3.1.2. Influence du coefficient de diffusion

Le tableau ci-dessous présente les valeurs du coefficient de diffusion prise lors de la simulation.

R (μm)	62.5
C (mol/m^3)	244
D [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	0.001
	0.005
	0.01
	0.05

Tableau IV.2 : Valeurs de coefficient de diffusion

Lorsqu'un coefficient de diffusion plus élevée a été utilisé pour des prévisions ($D=0.01, 0.05$), la concentration des PAs dans tous les endroits à l'intérieure de la microsphère est plus petite, ce qui signifie que le dispositif d' administration a une grande capacité de transporter les molécules du médicament dans des endroit à forte concentration vers les endroits de faible concentration, près de la surface de la microsphère. Dans ce cas le dispositif sera épuisé en médicament plus rapide. Contrairement pour des coefficients de diffusion plus faible ($D=0.001, 0.005$), on remarque que la concentration garde presque sa valeur initiale dans les endroits les plus proche du centre de la microsphère.

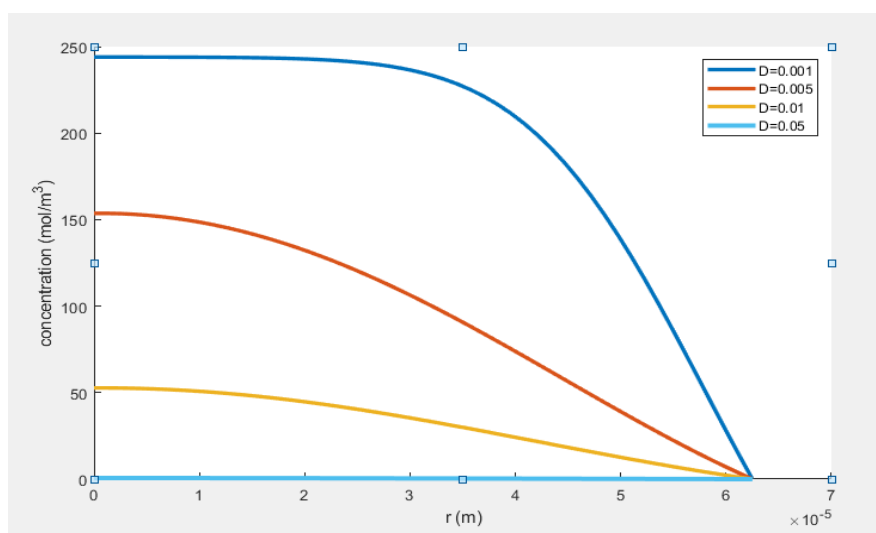


Figure. IV.4 : Profils de la concentration en fonction du rayon pour des coefficients de diffusion différents

IV.3.1.3. Influence du rayon de la microsphère sur la diffusion

De même principe que les simulations précédentes on relise plusieurs simulations fixant les valeurs des paramètres et variant le paramètre souhaité à étudier dans ce cas variant le rayon suivant les valeurs de tableau ci-dessous

C0 [mol/m ³]	244
D [μm ² /s]	0.01
R [μm]	50
	60
	100
	150

Tableau. IV.3 : Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentration

Lorsqu' on utilise des petites valeurs du rayon de la microsphère (R=50 et R=60 μm), on remarque que la concentration en tout point à l' intérieure de la microsphère est très petite. Par contre, dans le cas où on utilise des rayons plus grands(R=100 et R=150μm), on voit que la concentration dans la microsphère est très élevée et garde sa valeur initiale dans les régions les plus proches du centre. Cette différence est attendue, car la taille accrue de la microsphère signifie que la longueur du trajet de diffusion est augmentée et, ainsi, le gradient de concentration et le taux de transport de masse sont diminués.

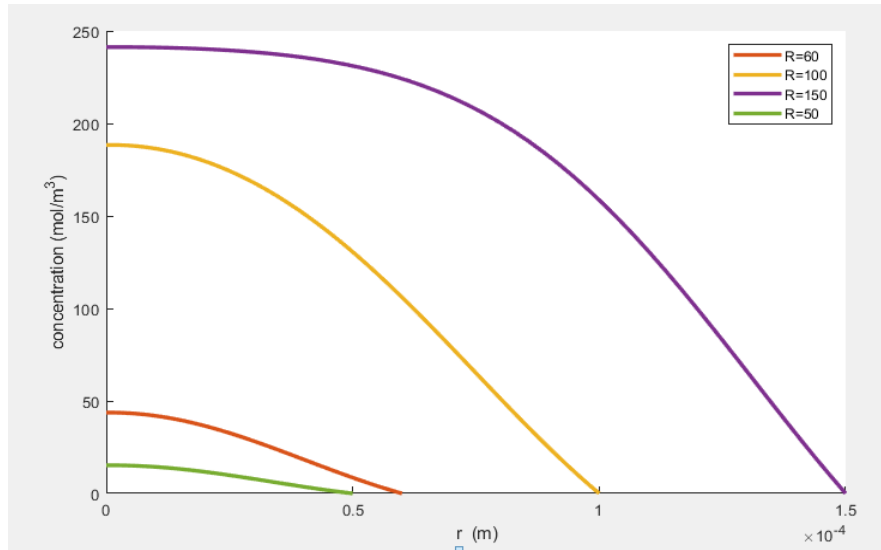


Figure. IV.5 : Profils de la concentration en fonction de différentes valeurs du rayon

IV.4. Conclusion

Ainsi, au cours de ce dernier chapitre, nous avons étudié l'impact de chaque paramètre sur le phénomène de la diffusion pour les deux dispositifs d'administration des médicaments et on a interprété chaque résultat obtenu avec les simulations numériques sous le logiciel MATLAB.

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion :

L'étude menée sur le phénomène de la diffusion des principes actifs nous a permis de d'analyser numériquement la répartition de la concentration des médicaments au fil de temps dans l'espace, cette étude est appliquée sur un dispositif matriciel appelé microsphère.

La modélisation de ce phénomène nous a permis de le résoudre avec la méthode numérique des différences finies qui est l'une des méthodes les plus efficaces pour la résolution des équations de dérivées partielles, la mise en œuvre de cette équation avec le logiciel de calcul, et la simplicité de sa programmation nous a aidés dans la résolution des équations de diffusion fickienne en régime instationnaire en utilisant les schémas explicites pour les variables temporelles et les schémas des différences avancées pour les variables spatiales.

Les résultats trouvés numériquement ont suffisamment d'informations pour démontrer que le phénomène de diffusion est l'un des facteurs les plus importants pour le contrôle de la libération des médicaments. L'étude paramétrique que nous avons menée, nous a aidés à mieux comprendre le phénomène de transport de masse dans le dispositif de géométries sphérique et d'étudier l'influence de chaque paramètre sur la diffusion, on a constaté que le changement des différents paramètres dont la concentration initiale, le coefficient de diffusion et la longueur affecte sur la diffusion soit en accélérant le processus, ou bien en le retardant. L'analyse de sensibilité des paramètres nous a démontré aussi, qu'elle peut être aussi un outil utile pour obtenir des formulations optimisées.

Références Bibliographiques

- [1] Le code de la santé publique (article L5111-1)
- [2]- **Orphée. Z, 2008**, «Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée » - cas de la ville de Conakry. Université de Ghinia, thèse de doctorat. Pp 42-54.
- [3]-**T. Allen, 2004**.
- [4]- (**T. Zecheru, 2008**, H. Laroui, 2007, R. Kircheis, 2002).
- [5]- Thèse de doctorat : Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en mini émulsion pour la vectorisation de molécules actives [Submitted on 29 Mar 2018]
- [6]- **CHEBIL. A, 2016**. « Elaboration de nano- et microparticules pour l'encapsulation et la libération de molécules polyphénoliques ayant des applications dans le traitement de milieux aquatiques ». Institut National Polytechnique de Lorraine. Thèse de doctorat.
- [7]- **Hasirci. N, 2007**. «Micro and nanosystems in biomedicine and drug delivery ». M. R. Mazafari (ed.), Nanomaterials and Nanosystems for Biomaterials Applications 1-23.
- [8]- **Mayka. M.F, 2014**. « Développement des formes transdermiques. Thèse doctorat. Université toulouse III Paule SABATIER ».
- [9]- **Talbi. Y, 2018**. «Conception d'un patch transdermique intelligent pour le monitoring et l'aide à la prise de médicament». Thèse doctorat, Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse (INSA de Toulouse).
- [10]- **Bérengère. D, 2015**. « La libération modifiée des principes actifs, développement de deux approches ». Thèse doctorat. Université Lille 2.
- [11]- **Siepmann. J & all, 2012**. « Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery».
- [12]- **Azouz. L, 2011**. « Etude des interactions de mélanges (polymères biodégradables /principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations ». Magister en chimie, Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa.
- [13]- **Soltani. K, 2018**. « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique». Magister en génie des procédés pharmaceutiques. Université Ferhat Abbas de Sétif.
- [14]- **Bruschi, M. L, 2015**. « Strategies to Modify the Drug Release from pharmaceutical Systems », Woodhead Publishing Limited is an imprint of Elsevier.
- [15]- **Gilbert. S & all, 2002**. « Modern pharmaceuticals ». Drug and the pharmaceutical sciences. Volume 72.

- [16]- **R. Langer, N.A.** Peppas, 1981 « Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems ». *Biomaterials*, 2 pp. 201-214.
- [17]- **Kreeger. T. J, 1993.** «Overview of delivery systems for the administration of contraceptives to wildlife». University of Nebraska-Lincoln.
- [18]- **Qin. W & all .**Polym Sci 1993; 11:358.
- [19]- **Hassou. M, 2007** «Modélisation et simulation de la formation des nanocapsules
- [20]-**Contreras. F & all, 2014.** « Drug release profiling of microspheres ».
- [21]- **Cussler. E.L, 1997.** « Diffusion - Mass Transfer in Fluid Systems », 2e Ed.
- [22]- **Datta A, Rakesh V, 2009.** «An Introduction to Modeling of Transport Processes », Cambridge University Press.
- [23]- **Suzuki M, 1981.** « Adsorption Engineering, Elsevier ».
- [24]- **Qin. W, & all .**Polym Sci 1993;11:358.
- [25]- **Hassou. M , 2007** «Modélisation et simulation de la formation des nanocapsules polymériques par la méthode d'émulsion-diffusion». Thèse de doctorat, Université de Lorraine.
- [26]- **Crank J, 1975.** «The mathematics of diffusion». University UXBIDGE
- [27]- **Niloofer.A, 2016.** «Modeling of Controlled Drug Delivery from a Chitosan Microparticle. Master of Science Degree in Chemical Engineering». Université de Toledo.
- [28]- **Siti Madhihah A. M & all, 2018.** «Analytic Solution for Hollow Microneedles Assisted Transdermal Drug Delivery Model ». School of Informatics & Applied Mathematics, Université Malaysia Terengganu, 21030 Kuala Terengganu, Terengganu, Malaysia.

ANNEX

```

clear all;
R=62.5*10^-6;   %Rayon(m)
C0=244;        %concentration initiale (mol/m^3)
D=0.01*10^-12; %coefficient du diffusion (rm^2/s)
n=50;         %nombre de nœud
dr=R/(n-1)    %intervalle espace
tfinal=86400; %temps de simulation
dt=0.1;       %intervalle de temps
t=0:dt:tfinal; %vecteur de temps

A=D*dt/(dr^2);
r=0:dr:R;     %vecteur espace

Cinit=ones(n,1)*C0;%concentration initial C(r,0)=C0;
for j=2:length(t)
    C=Cinit;
    for i=2:n-1
        C(i)=C(i)+A*((1+2*dr/r(i))*C(i-1)-2*(1+dr/r(i))*C(i)+C(i-1));
    end
    C(1)=C(2); %condition au limite; dC/dt=0 à r=0 et t>0
    C(n)=0;   %condition au limite(R,t)=0 à r=R et t>
    Cinit=C
end
hold on;
Plot(r, Cinit)

```

Résumé

Modélisation numérique de la libération contrôlée des médicaments par diffusion

La microsphère polymère peut être utilisée pour administrer des médicaments à un rythme contrôlé et parfois d'une manière ciblée, le médicament est libéré d'une microsphère par la dégradation de la matrice polymère, comme la vitesse de libération de médicament contrôlée par la diffusion, il est important de comprendre le phénomène et les lois qui gouvernent le transport de masse diffusif. Pour cela, la deuxième loi de FICK est mise en place, pour la résolution de cette équation, la méthode numérique des différences finies a été appliquée, l'objectif principal de ce manuscrit est la modélisation numérique de l'équation de diffusion en développant un code de calcul qui permet au logiciel MATLAB de résoudre l'équation à des dérivées partielles, des conditions aux limites et initiales sont imposées afin de faciliter les calculs, l'étude paramétrique réalisée sert à étudier l'influence des paramètres sur la diffusion, les résultats de simulation ont été présentés en donnant une interprétation sur chaque résultat.

Mots clés : Diffusion, deuxième loi de Fick, Modélisation numérique, MATLAB, Etude paramétrique.

Abstract

Numerical modeling of diffusion-controlled drug delivery

The polymer microsphere can be used to deliver drugs at a controlled pace and sometimes in a targeted way, the drug is released from a microsphere by the degradation of the polymer matrix, as the drug release rate is controlled by diffusion, it is important to understand the phenomenon and the laws that govern diffusional mass transport. For this, the second law of FICK is put in place, for the resolution of this equation, the numerical method of finite difference has been applied, the main objective of this manuscript is the numerical modeling of the diffusion equation by developing a calculation code that allows the MATLAB software to solve the equation with partial derivatives, boundary and initial conditions are imposed in order to facilitate calculations, the parametric study carried out is used to study the influence of the parameters on the diffusion, the simulation results were presented giving an interpretation on each result.

Keywords: Diffusion, Fick's second law, Numerical modeling, MATLAB, Parametric study.

