

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la recherche scientifique

UNIVERSITE Abderrahmane MIRA BEJAIA
Faculté de Technologie
Département de Génie Mécanique

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Génie Mécanique

Spécialité : Installation Énergétique et Turbomachines

Par :

DJAOU Bachir

DAHMANI Elhadi

Thème

**Modélisation numérique de la diffusion des principes actifs dans un
dispositif pharmaceutique**

Soutenu le 28 Septembre 2020 devant le jury composé de:

Mr. A. SAHI	Président
Mr. A. BENSLIMANE	Rapporteur
Mr. S. FATMI	Co-rapporteur
Mr. M. HAMDI	Examineur

Année Universitaire 2019-2020

Remerciements

Avant de présenter notre projet de fin d'étude, nous tenons, à exprimer notre très grande gratitude à notre promoteur Mr A. BENSLIMANE ainsi qu'à notre Co-promoteur Mr S. FATMI pour leurs conseils, leurs disponibilité et les encouragements, toute au long de notre élaboration de ce modeste manuscrit.

Nous remercions vivement, les membres de jury Mr. A. SAHI ainsi que Mr. M. HAMDI qui ont bien voulu nos honorer en examinant notre travail.

Nous tenons aussi à remercier nos deux familles pour leur soutien moral et matériel sans égal durant tous nos études et notre vie. Nous remercions tous nous ami(e)s et camarades qui nous avons aidé.

Dédicaces

Avec une grande joie je dédie ce modeste travail :

- A mes parents

- A mes sœurs

- A toute ma grande famille

- A mon amie Meriem

- A mes amis de chambre H109

- A tous mes ami(e)s

Dédicaces

Je dédie ce travail

-A mes parents, qui m'ont doté d'une éducation digne, leur amour a fait de moi ce que

je suis aujourd'hui

-A vous mon frère et mes sœurs, qui m'ont toujours soutenus et encouragés durant ces

années d'études

- sans oublier mes chers cousins et oncles qui ont été toujours à mes côtés, et bien sur

mes ami(e)s et à toute la famille DAHMANI

Sommaire

Remerciements	i
Dédicaces.....	ii
Sommaire	iv
Table des figures.....	ii
Liste des tableaux	viii
NOMENCLATURE	x
Introduction Générale	1
Chapitre I : Généralités sur la libération contrôlée des médicaments	3
I.1. Introduction.....	3
I.2. Définition d'un médicament	3
I.3. Compositions d'un médicament	3
I.3.1. Le principe actif (PA)	3
I.3.2. Les excipients.....	4
I.4. Concept de la vectorisation du PA.....	4
I.4.1. Les polymères utilisés pour la vectorisation des PAs	4
I.4.1.1. polymères biodégradables.....	5
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)	7
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.....	11
I.6.2. Système contrôlé par dissolution	12
I.6.3. Système contrôlée par les réactions chimique	13
I.6.3.1. Système bioérodible et biodégradable	13
I.6.3.2. Système à chaine pendante	14
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
Chapitre II : Aspect physique de la diffusion	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
I.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	20
II.5.3. Deuxième loi de Fick	21
II.5.3.1. Coefficient de diffusion	22
II.5.4. Diffusion Fickienne	22
II.5.5. Diffusion non-Fickienne	23
II.5.6. Limite de la loi de Fick	23
II.6. Résolution de la deuxième loi de Fick.....	23
II.7. Conclusion	23
Chapitre III : Modelisation numérique de la diffusion	24
III.1. Introduction	24
III.2. Méthodes numériques pour la résolution de l'équation de diffusion	24
III.2.1. La méthode des différences finis (MDF)	24
III.2.2. La méthode des éléments finis	25
III.3. Principe de la méthode des différences finis	25
III.3.1. Schéma des différences finis	25
III.3.1.1. Expressions de dérivée partielle d'ordre 1	26
III.3.1.1.1. Différence avancée	26
III.3.1.1.2. Différence retardée	26
III.3.1.1.3. Différence centrée	26
III.3.1.1.4. Schéma implicite	27
III.3.1.1.5. Schéma explicite.....	27
III.3.1.2. Expressions de dérivée partielle d'ordre 2	27
III.4. Modélisation.....	28
III.5. Première partie : modélisation du patch transdermique	29
III.5.1. Description du problème	29
III.5.2. Hypothèses simplificatrices.....	29
III.5.3. Equation de diffusion en coordonné cartésienne.....	30
III.5.4. Condition initial et aux limites	30
III.5.5. Discritisation de l'équation de diffusion	30
III.5.5.1. Maillage et notation indicielle.....	30
III.5.5.2. Discrétisation spatiale	31
III.5.5.3. Discrétisation temporel	31
III.5.5.4. Equation de diffusion discrétisée	31
III.6. Deuxième partie : Modélisation de la microsphère	32
III.6.1. Description du problème	32
III.6.2. Hypothèses simplificatrices.....	33
III.6.3. Equation de diffusion en coordonné sphérique	33
III.6.4. Condition initial et aux limites	34
III.6.5. Discritisation de l'équation de diffusion	34
III.6.5.1. Maillage et notation indicielle.....	34
III.6.5.2. Discrétisation temporel	35
III.6.5.3. Discrétisation spaciale	35
III.6.5.4. Equation de diffusion discrétisée	35
III.7. Conclusion.....	35

Chapitre IV :Résultats et discussion.....	36
IV.1. Introduction.....	36
IV.2. Choix du maillage.....	36
IV.2.1. Maillage pour le patch transdermique.....	36
IV.2.2. Maillage pour la microsphère.....	37
IV.3. Première partie : Patch transdermique.....	38
IV.3.1. Résultats de la simulation.....	38
IV.3.2. Étude paramétrique.....	39
IV.3.2.1. Influence de la concentration.....	39
IV.3.2.2. Influence du coefficient de diffusion.....	40
IV.3.2.3. Influence de la longueur du patch sur la diffusion.....	41
IV.4. Deuxième partie : La microsphère.....	42
IV.4.1. Résultats de la simulation.....	42
IV.4.2. Etude paramétrique.....	43
IV.4.2.1. Influence de la concentration.....	43
IV.4.2.2. Influence du coefficient de diffusion.....	45
IV.4.2.3. Influence du rayon de la microsphère sur la diffusion.....	45
IV.5. Conclusion.....	46
Conclusion Générale.....	47
Références Bibliographiques.....	48
Annexe.....	50
Résumé/Abstract.....	51

Liste des figures

Figure I.1 : (a) Nano/microsphère (b) Nano/microcapsule	8
Figure I.2 : (a) System transdermique réservoir. (b) Système transdermique matricielle	9
Figure I.3. : Profils de libération immédiate versus contrôlée d'une substance active	10
Figure I.4 : Système réservoir	10
Figure I.5 : Types de système réservoir	11
Figure I.6:Schéma de la libération à partir d'un système monolithique.....	12
Figure I.7 : Types de système monolithique	12
Figure I.8: Processus de dissolution.....	13
Figure I.9: Représentation schématique du système de libération biodégradable	15
Figure I.10: Clivage de squelette polymère	15
Figure I.11: Schéma illustre le principe de l'osmose	16
Figure I.12: Schéma représente le processus de gonflement.....	17
Figure II.1:Diffusion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.....	20
Figure II.2: Schema representant le flux de particule entrant et sortant par une section S du cylindre.....	22
Figure III.1: Maillage unidimensionnel pour l'espace	27
Figure III.2: Organigramme représentant la résolution numérique des EDP.....	30
Figure III.3: Schéma d'un dispositif transdermique lors de la diffusion.	31
Figure III.4: Grille de discrétisation du patch transdermique	33
Figure.III.5: Schéma représentant la diffusion des médicaments à partir d'une microsphère .	34
Figure III.6: Grille de discrétisation de la microsphère.....	36
Figure IV.1: Profils de concentration en fonction de la longueur pour des maillages différents.	37
Figure IV.2: Profils de la concentration initiale en fonction du rayon pour des maillages différents.....	37
Figure. IV.3 : Profils de la concentration en fonction de la longueur pour des temps bien précis.	38
Figure IV.4: Profils de la concentration en fonction de temps pour des endroits différents...	38
Figure IV.5: Profils de la concentration en fonction de X pour des différentes valeurs de C_0	40
Figure IV.6: Prédiction de la concentration à l'intérieur du patch pour différentes valeurs des coefficients de diffusion.	41
Figure IV.7: Prédiction de la concentration en fonction de différentes longueurs du patch.	41

Figure IV.8 : Profils de la concentration en fonction du rayon à l'intérieur de la microsphère pour des temps différents d'application.	42
Figure IV.9 : Profils de la concentration en fonction du temps à l'interieure de la microsphere pour des endroits différents du rayon	43
Figure IV.10 : Profils de la concentration en fonction de 'r' pour des différentes valeurs de C_0	44
Figure IV.11 : Profils de la concentration en fonction du rayon pour des coefficients de diffusion différents ($D=0.001, 0.002, 0.01, 0.02, 0.04$).....	45
Figure IV.12 : Profils de la concentration en fonction de différentes valeurs du rayon	46

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Les polymères utilisés pour la vectorisation des PAs.....	7
Tableau III.1 : Valeurs des paramètres d'un patch réel.....	31
Tableau III.2 : Valeurs des paramètres d'une microsphère réelle.....	34
Tableau IV.1: Valeurs des paramètres utilisées pour prédire les profils de concentration	40
Tableau IV.2: Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentration.	42
Tableau IV.3 :Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentration.	43
Tableau IV.4. : Valeurs des paramètres utilisées pour prédire les profils de concentration	46
Tableau IV.5 :Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentration.	48
Tableau IV.6 :Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentration.	49

NOMENCLATURE

Symboles	Définition	Unité (SI)
C	: Concentration	mole m ⁻³
D	: Coefficient de diffusion	m ² s ⁻¹
l	: Epaisseur de la couche limite	m
T_g	: Température de transition vitreuse	K
A	: Surface du solide	m ²
J	: Flux de particules	mole m ⁻² s ⁻¹
q	: Flux de chaleur	W m ⁻²
T	: Température	K
k	: Conductivité thermique	W m ⁻¹ K ⁻¹
L	: Longueur du patch	m
R	: Rayon de la microsphère	m
t	: Temps	s
N	: Nombre de nœuds	-
Δx	: Pas d'espace	m
Δt	: Pas du temps	s

Symboles grecs

∇^2	: Operateur Laplacien
Δ	: Operateur différentiel

Indices

i, j	: i ^{ème} et j ^{ème} composantes.
--------	---

Abréviations

PA	: Principe Actif
PLA	: poly (lactic acid)
PLG	: poly (glutamic acid)
PLGA	: poly (D,L-lactic-co-glycolide)
PCL	: Polycaprolactone
PMMA	: Le poly (méthacrylate de méthyle)
EDP	: Equation à dérivée partielle
MDF	: Méthode des différences finies

Introduction Générale

Introduction générale

L'une des raisons de la toxicité et l'inefficacité des médicaments est la fluctuation de la concentration plasmatique du médicament. Il existe une valeur maximale au-dessus de laquelle le médicament est toxique et une valeur minimale en dessous de laquelle le médicament est inefficace. La concentration du médicament dans le sang doit être située dans cette plage. Ce défi a incité les scientifiques de l'industrie pharmaceutique à se concentrer sur le contrôle de la libération des médicaments.

Compte tenu de l'importance d'une administration de médicaments efficace et sûre, aujourd'hui, le système conventionnelle de simple pilules passe à un système à libération contrôlée, sophistiqué et programmable plus complexe. Un système à libération contrôlée est un système qui libère des médicaments de manière contrôlée, à fin de maintenir une concentration appropriée pendant une longue période dans le temps. Ce type de systèmes fourniront des dosages plus correct et auront un impact sur la qualité de vie des patients.

La diffusion des médicaments à partir d'un vecteur dans le quel les principes actifs sont enveloppées et encapsulées par un polymère est l'un des mécanismes les plus utilisées pour contrôler le taux de libération des médicaments et fournir une concentration constante dans le sang. Ce type de mécanisme peut être obtenue à partir de deux dispositifs; un dispositif matriciel et réservoir.

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, une description soignée de la situation physique du problème peut se faire.

Le présent travail fait l'objet d'une formulation d'une diffusion fickienne des médicaments à partir d'un patch transdermique et une microsphère par la MDF en utilisant MATLAB comme un outil numérique pour la résolution de l'équation de diffusion.

Ce manuscrit est organisé en quatre chapitres : Au premier chapitre, nous présentons quelques définitions sur la libération contrôlée des médicaments. Dans le deuxième chapitre, nous donnons le modèle mathématique décrivant la libération contrôlée des médicaments par diffusion. Le troisième chapitre contient le principe de la MDF et la modélisation numérique

de la diffusion à partir de deux systèmes monolithiques ; le patch transdermique et la microsphère. Le dernier chapitre comporte les résultats obtenu à partir du solveur MATLAB.

Chapitre I

Généralités sur la libération contrôlée des médicaments

Chapitre I : Généralités sur la 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

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il est administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de 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.

I.3. 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].

Les excipients ont donc plusieurs fonctions comme :

- L'administration du PA à travers une forme pharmaceutique administrable comme les comprimés, les gélules ou les sirops
- Le masquage d'une odeur ou d'un goût désagréable grâce à des arômes
- La protection du PA notamment à travers l'estomac qui est un milieu très acide Une pharmacocinétique appropriée au médicament, c'est à dire une libération dans le temps contrôlée

I.4. Concept de la vectorisation du PA

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

La vectorisation des médicaments, est une méthode qui consiste à associer des principes actifs à un système de transport pour les transporter à travers l'organisme jusqu'au site à traiter. Dans ce cas, les principes actifs sont encapsulés et protégés par un vecteur, puis délivrés de façon contrôlée sur un laps de temps optimal, ce qui conduit à une augmentation de leur efficacité après injection. En conséquence, les concentrations et fréquences d'injection peuvent être diminuées permettant ainsi une meilleure tolérance vis à vis du traitement [4].

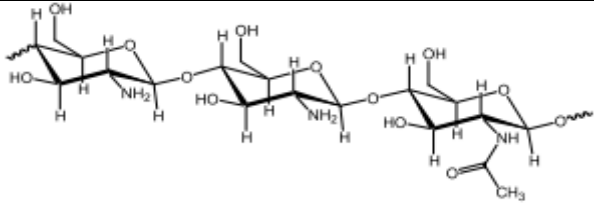
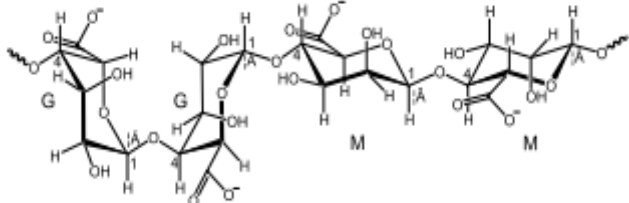
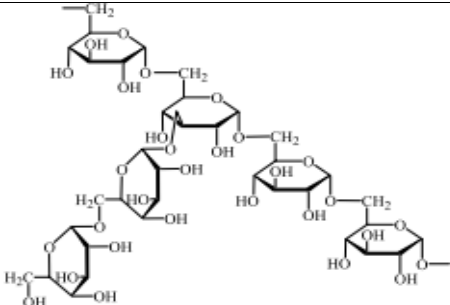
I.4.2. Les polymères utilisés pour la vectorisation des PAs

Les polymères utilisés dans les systèmes d'administration de médicaments peuvent être classés dans les catégories suivantes : polymères non-biodégradable, les polymères biodégradables et les polymères intelligents [4].

Dans un premier temps, la majorité des polymères utilisés pour la vectorisation de principes actifs sont de nature hydrophobes et non dégradables comme le poly(diméthylsiloxane), polystyrène, polyuréthane...etc. Mais l'application de tels polymères comme vecteurs de principes actifs est limité par la nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale pour les extraire du corps. Pour y remédier, des polymères biodégradables naturels et synthétiques sont devenus des candidats très attractifs pour la vectorisation de médicaments [3].

I.4.2.1. polymères biodégradables

Les polymères biodégradables sont largement utilisés dans l'administration des médicaments. Il existe deux types de polymères biodégradables : les polymères naturels et les polymères synthétiques [4].

Origine	polymère	Structure chimique
Naturelle	Chitosane	
	Alginate	
	Dextran	

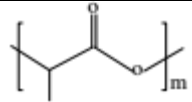
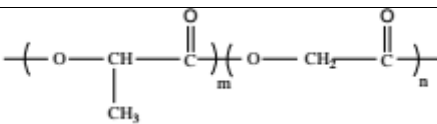
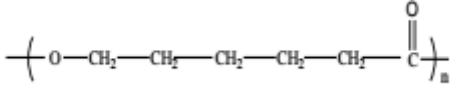
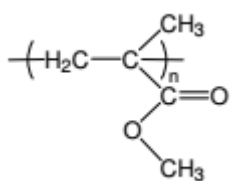
Synthétique	PLA	
	PLGA	
	PCL	
	PMMA	

Tableau I.2 : Les polymères utilisés pour la vectorisation des PAs [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.4.3. Les vecteurs utilisés pour le système à libération contrôlée des PAs

I.4.3.1. 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].

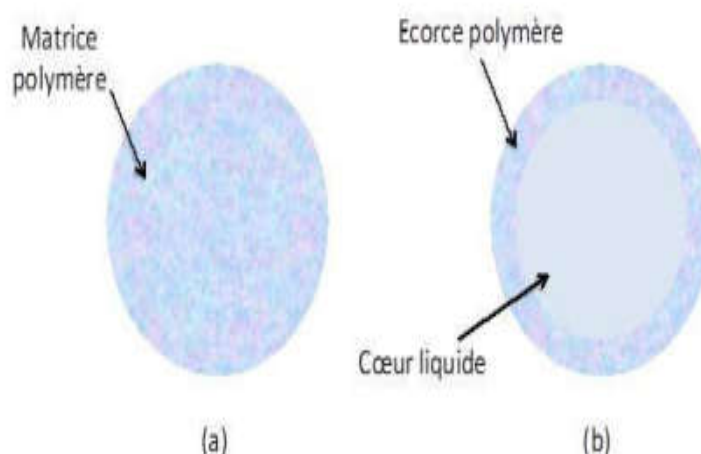


Figure I.1 : (a) Nano/microsphère (b) Nano/microcapsule

I.4.3.2. 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 patchs 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 patchs : Les Patchs 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 patchs 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 patchs est contrôlée essentiellement par les propriétés physico-chimiques des médicaments [9].

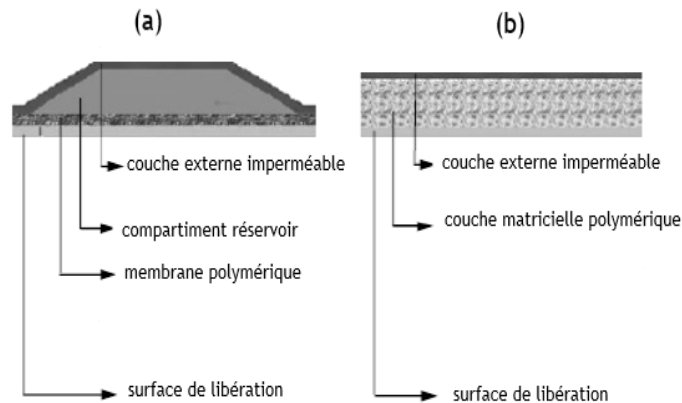


Figure I.2 : (a) Système transdermique réservoir. (b) Système transdermique matricielle

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].

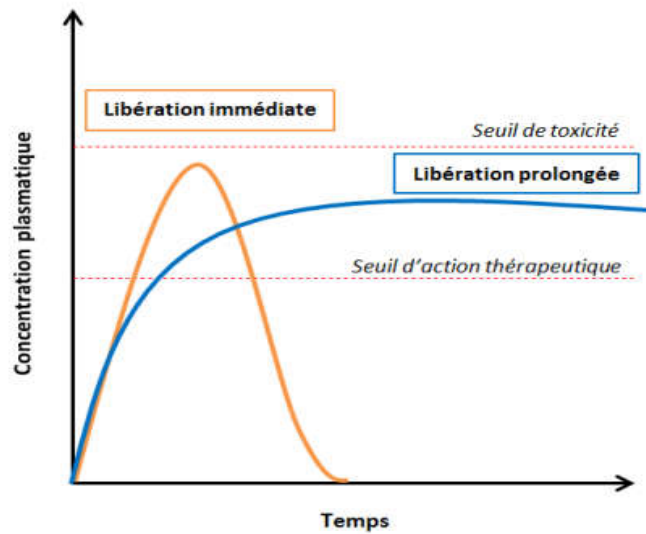


Figure I.3. : Profils de libération immédiate versus contrôlée d'une substance active [10].

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.4) [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.

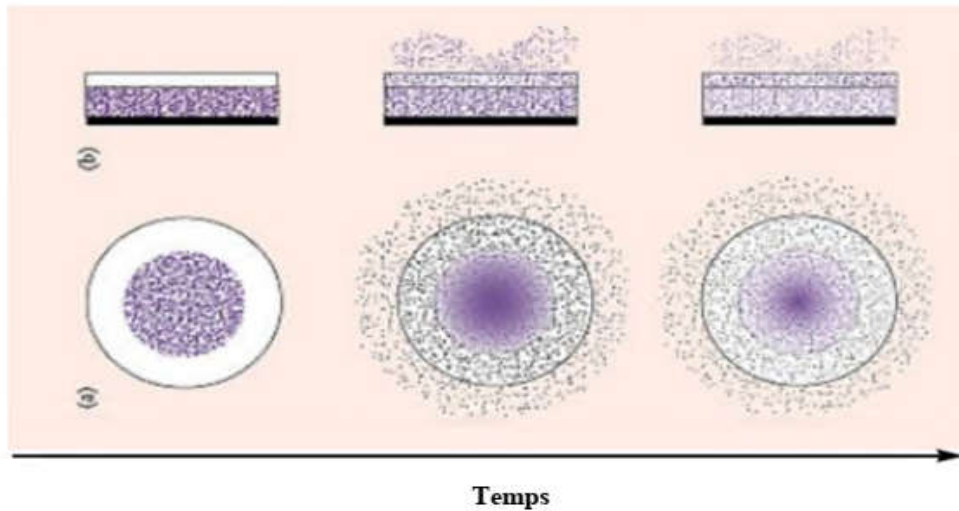


Figure I.4 : Système réservoir [12].

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].

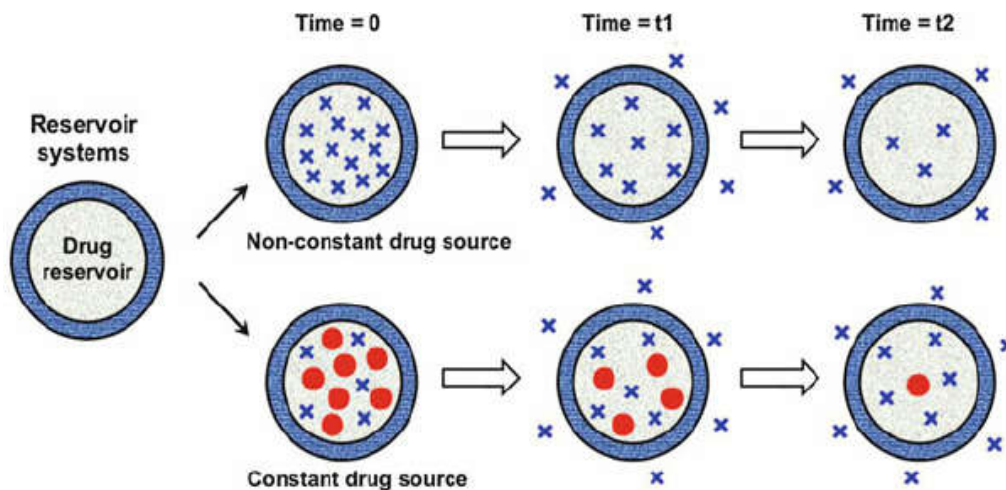


Figure I.5 : Types de système réservoir

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.

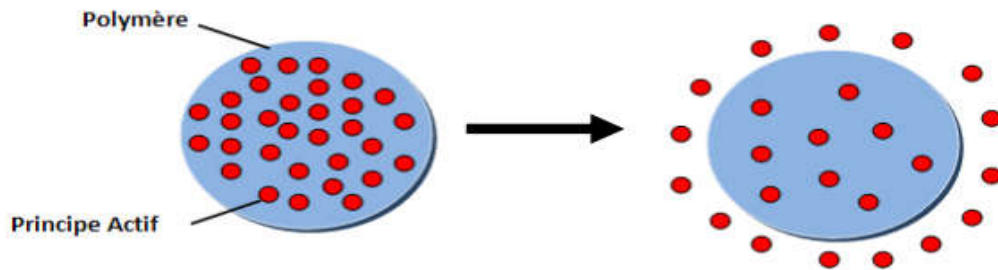


Figure I.6: Schéma de la libération à partir d'un système monolithique [13].

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 dissous 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 dissous est disponible pour la diffusion, mais il peut être remplacé rapidement par la dissolution du médicament solide voisin [10].

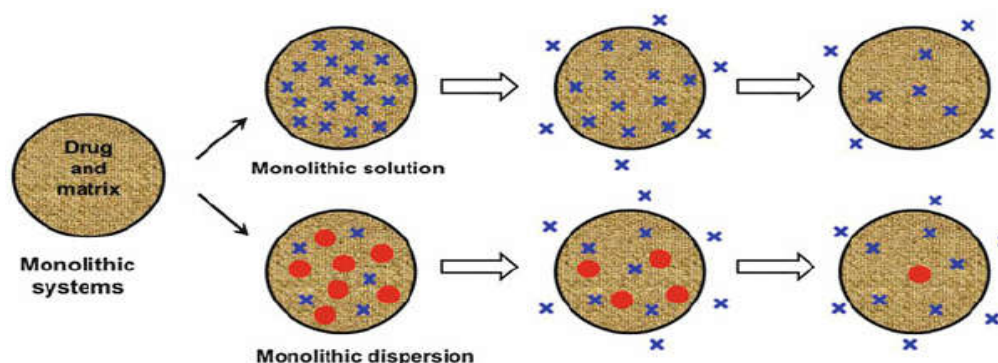


Figure I.7 : Types de système monolithique

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].

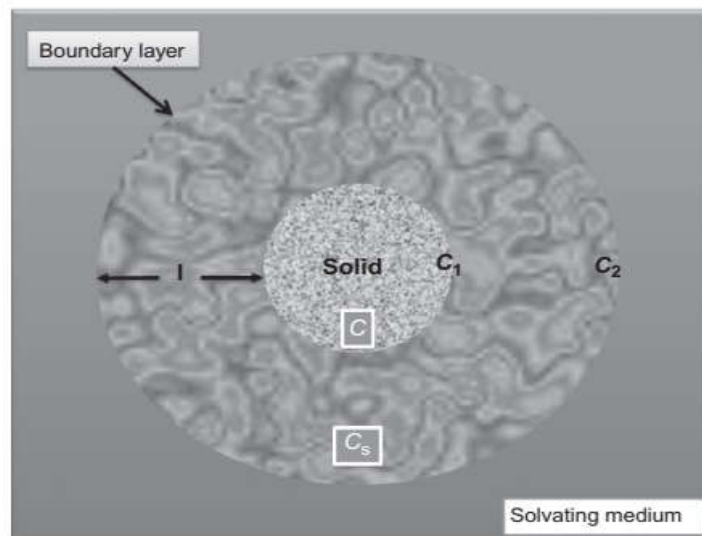


Figure I.8 : Processus de dissolution [14].

Mathématiquement le processus de dissolution s'écrit :

$$\frac{dC}{dt} = D.A(C_s - C)$$

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 et C est la concentration du solide.

Compte tenue 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 :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D}{l}.A(C_1 - C_2)$$

Où (l) est l'épaisseur de la couche limite, C_1 est la concentration de soluté à l'intérieure de la couche limite, C_2 est la concentration de soluté dans la couche limite externe.

I.6.3. Système contrôlée par les réactions chimique

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].

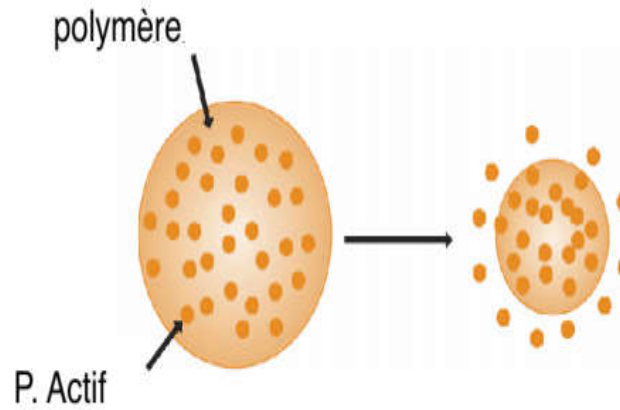


Figure I.9 : Représentation schématique du système de libération biodégradable.

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].

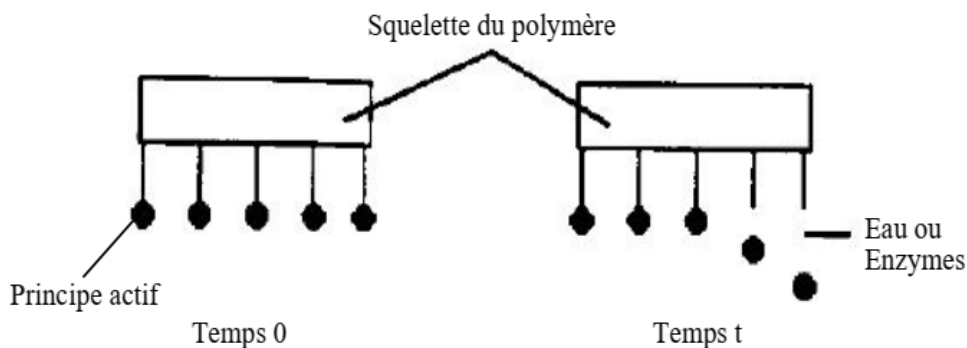


Figure I.10 : Clivage de squelette polymère [17].

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

impermeable 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 constituées 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].

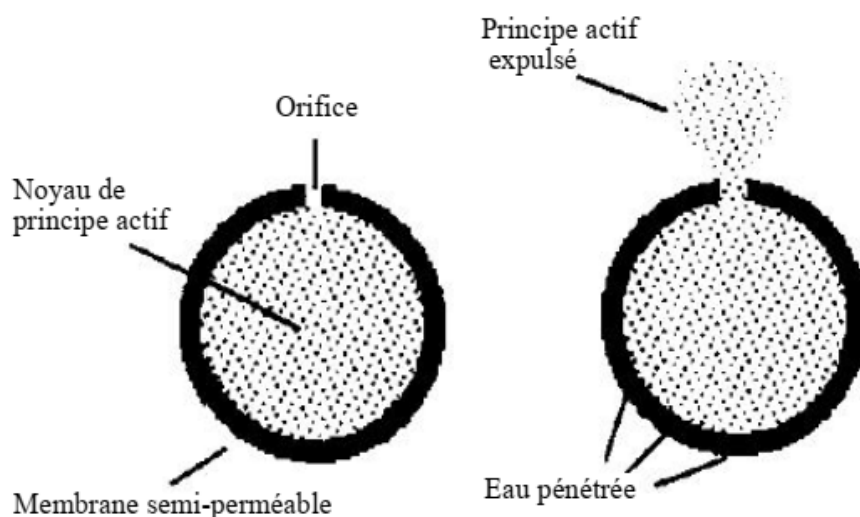


Figure I.11 : Schéma illustre le principe de l'osmose [17].

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].

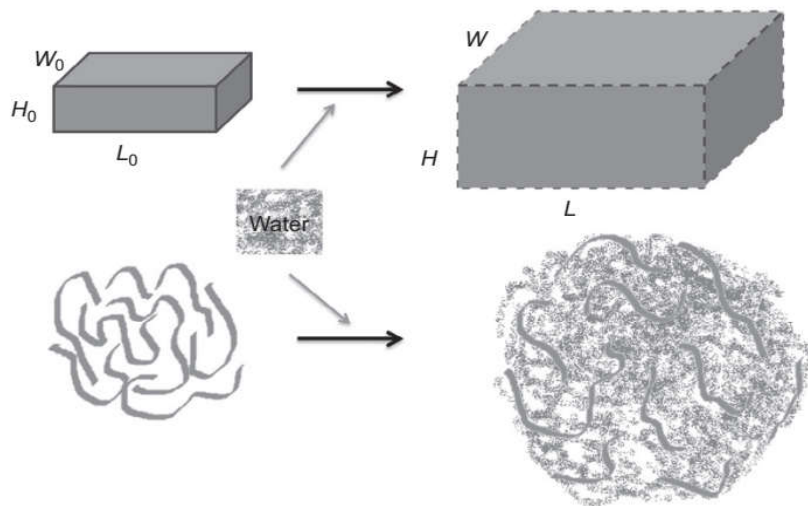


Figure I.12 : Schéma représente le processus de gonflement [14].

I.7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons discuté sur les systèmes de vectorisation des médicaments, les 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 s'intéresser à l'étude de ce phénomène et nous allons décrire le modèle mathématique qui régit lors de la diffusion des PAs.

Chapitre II

Aspect 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 limitante 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 a travers les systèmes polymériques (monolithique et réservoir).

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

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

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.

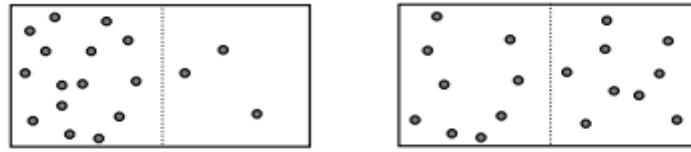


Figure II.1 : Diffusion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.

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 :

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

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 :

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

$$\nabla : \text{Opérateur gradient } \nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial z} \right)$$

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

$$q = -k \cdot \frac{\partial T}{\partial x} \quad \text{II.5}$$

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 à travers la section S .

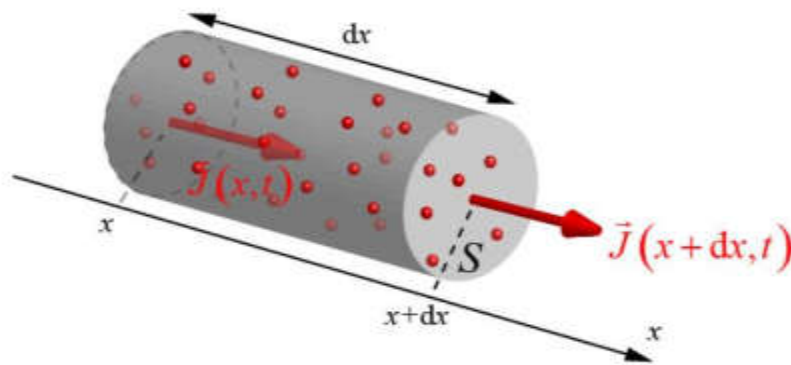


Figure II.2 : Schéma représentant le flux de particule entrant et sortant par une section S du cylindre

Le taux de variation de concentration en tridimensionnelle s'écrit

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot \vec{J} \quad \text{II.6}$$

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

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla D \nabla C \quad \text{II.7}$$

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 :

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

∇^2 : Operateur Laplacien $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$

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 valable 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.

I.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 microscopiques.

Chapitre III

Modélisation numérique de l'équation de diffusion

Chapitre 3 : Modélisation numérique de l'équation de diffusion

III.1. Introduction

Après avoir expliqué le phénomène de diffusion et cité les différents mécanismes de la libération contrôlée des médicaments, nous allons, dans ce chapitre, résoudre l'équation de la diffusion qui est une équation différentielle partielle du second degré pour les microsphères et les patchs transdermique.

La modélisation de ce phénomène a pour but d'étudier la concentration dans le temps et dans l'espace, en utilisant les méthodes numériques pour résoudre la deuxième équation de Fick.

III.2. Méthodes numériques pour la résolution de l'équation de diffusion

Les équations à dérivées partielles (EDP) sont des équations multi variables qui sont utiles pour résoudre la plupart des problèmes de transports. Les solutions analytiques sont les moyens les plus précis pour résoudre les EDP. Cependant, ils fournissent des solutions pour des problèmes simples et il n'est pas facile de trouver la solution analytique. Par conséquent, des méthodes numériques ont été utilisées pour résoudre les EDP [27].

Parmi les méthodes les plus courantes pour la résolution des problèmes de transport de masse, il existe trois méthodes ; les différences finies, celle des éléments finis et la méthode des volumes finis.

La résolution des problèmes de transfert de masse se fera uniquement par deux méthodes ; les différences finies et les éléments finis.

III.2.1. La méthode des différences finies (MDF)

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.2.2. La méthode des éléments finis

La méthode des éléments finis est la méthode la plus utilisée pour la résolution des équations aux dérivées partielles, elle nous permet d'obtenir des résultats plus précis. Le fondement de cette méthode est basé sur la méthode des résidus pondérés. Parmi les inconvénients de cette méthode est la difficulté de sa programmation par rapport à celle des méthodes aux différences finis.

III.3. Principe de la méthode des différences finis

Le principe de la MDF consiste à remplacer les dérivées apparaissant dans un problème par des différences divisées de la fonction en un nombre finis de point discret ou nœud du maillage. La formation du maillage se fait en divisant le domaine dans la direction souhaitée du problème.



Figure III.1 : Maillage unidimensionnel pour l'espace

Le nombre de points de grille doit être suffisamment grand pour obtenir une solution précise proche de la solution exacte de l'équation différentielle d'origine.

III.3.1. Schéma des différences finis

La technique du développement de la série de Taylor permet de développer des schémas pour remplacer les dérivées premières et secondes des équations aux dérivées partielles pour pouvoir envisager une solution numérique.

Considérant $C(x,t)$ une fonction à deux variables indépendantes, Le développement de Taylor au voisinage de x donne :

$$C(x + \Delta x, t) = C(x, t) + \Delta x \frac{\partial C}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\Delta x^3}{3!} \frac{\partial^3 C}{\partial x^3} + \dots + \frac{\Delta x^n}{n!} \frac{\partial^n C}{\partial x^n} + \theta(\Delta x^{n+1}) \quad \text{III.1}$$

$$C(x - \Delta x, t) = C(x, t) - \Delta x \frac{\partial C}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\Delta x^3}{3!} \frac{\partial^3 C}{\partial x^3} + \dots + (-1)^n \frac{\Delta x^n}{n!} \frac{\partial^n C}{\partial x^n} + \theta(\Delta x^{n+1}) \quad \text{III.2}$$

Le développement de Taylor au voisinage de t donne :

$$C(x, t + \Delta t) = C(x, t) + \Delta t \frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} + \frac{\Delta t^3}{3!} \frac{\partial^3 C}{\partial t^3} + \dots + \frac{\Delta t^n}{n!} \frac{\partial^n C}{\partial t^n} + \theta(\Delta t^{n+1}) \quad \text{III.3}$$

$$C(x, t - \Delta t) = C(x, t) - \Delta t \frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} + \frac{\Delta t^3}{3!} \frac{\partial^3 C}{\partial t^3} + \dots + (-1)^n \frac{\Delta t^n}{n!} \frac{\partial^n C}{\partial t^n} + \theta(\Delta t^{n+1}) \quad \text{III.4}$$

$\theta(\Delta x^{n+1})$ et $\theta(\Delta t^{n+1})$: appelés reste ou erreur de troncation.

III.3.1.1. Expressions de dérivée partielle d'ordre 1

Il existe trois techniques dans les méthodes de différences finis pour générer les équations des différences finis dans l'espace et dans le temps elles sont écrites sur la base des premières dérivées :

III.3.1.1.1. Différence avancée

En tronquant la série III.1 en premier ordre, on obtient le schéma aux différences avancée d'ordre 1 :

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{C(x + \Delta x, t) - C(x, t)}{\Delta x} + O(\Delta x) \quad \text{III.5}$$

III.3.1.1.2. Différence retardée

De même, en troquant l'équation III.2, donnent le schéma aux différences retardée d'ordre 1

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{C(x, t) - C(x + \Delta x, t)}{\Delta x} + O(\Delta x) \quad \text{III.6}$$

III.3.1.1.3. Différence centrée

Le schéma aux différences centrées s'obtient soustrayant l'équation III.2 de l'équation III.1

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{C(x + \Delta x, t) - C(x, t)}{2\Delta x} + O(\Delta x) \quad \text{III.7}$$

Pour le terme dérivé par rapport au temps peut être remplacé par ces schémas numériques :

III.3.1.1.4. Schéma implicite

Le schéma implicite s'obtient en tronquant la série III.4

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C(x, t) - C(x, t + \Delta t)}{\Delta t} + O(\Delta x) \quad \text{III.8}$$

III.3.1.1.5. Schéma explicite

Pour le schéma explicite, on troquant la série III.3

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C(x, t + \Delta t) - C(x, t)}{\Delta t} + O(\Delta x) \quad \text{III.9}$$

III.3.1.2. Expression de dérivée partielle d'ordre 2

En additionnant l'équation (III.1) à l'équation (III.2) et l'équation (III.3) à l'équation (III.4), on obtient un schéma approximant de la dérivée seconde dite "centré" d'ordre deux :

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{C(x + \Delta x, t) - 2C(x, t) + C(x - \Delta x, t)}{\Delta x^2} \quad \text{III.10}$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial t^2} = \frac{C(x, t + \Delta t) - 2C(x, t) + C(x, t - \Delta t)}{\Delta t^2} \quad \text{III.11}$$

Il existe aussi une formulation "avant" et "arrière", toutes les deux d'ordre 1. Il est également possible de construire, par le même procédé, des schémas aux différences finies d'ordre supérieur pour les dérivées troisième, quatrième, ... etc.

III.4. Modélisation

La plus part des comportements des systèmes physiques continu sont représentés par un système d'équation au dérivée partielle associé a des conditions aux limites sur le domaine considéré. Il n'est pas toujours possible de trouver des solutions analytiques à ces systèmes d'équations différentielles, pour cela il est nécessaire de remplacer le système continu par un système discret équivalent dont le comportement est décrit par des équations algébriques qu'on peut résoudre facilement avec les méthodes numériques.

La méthode des différences finis que nous allons utiliser va nous permettre de discrétiser les équations aux dérivées partielles, c'est-à-dire que nous allons remplacer ces équations différentielles par des équations algébriques équivalentes.

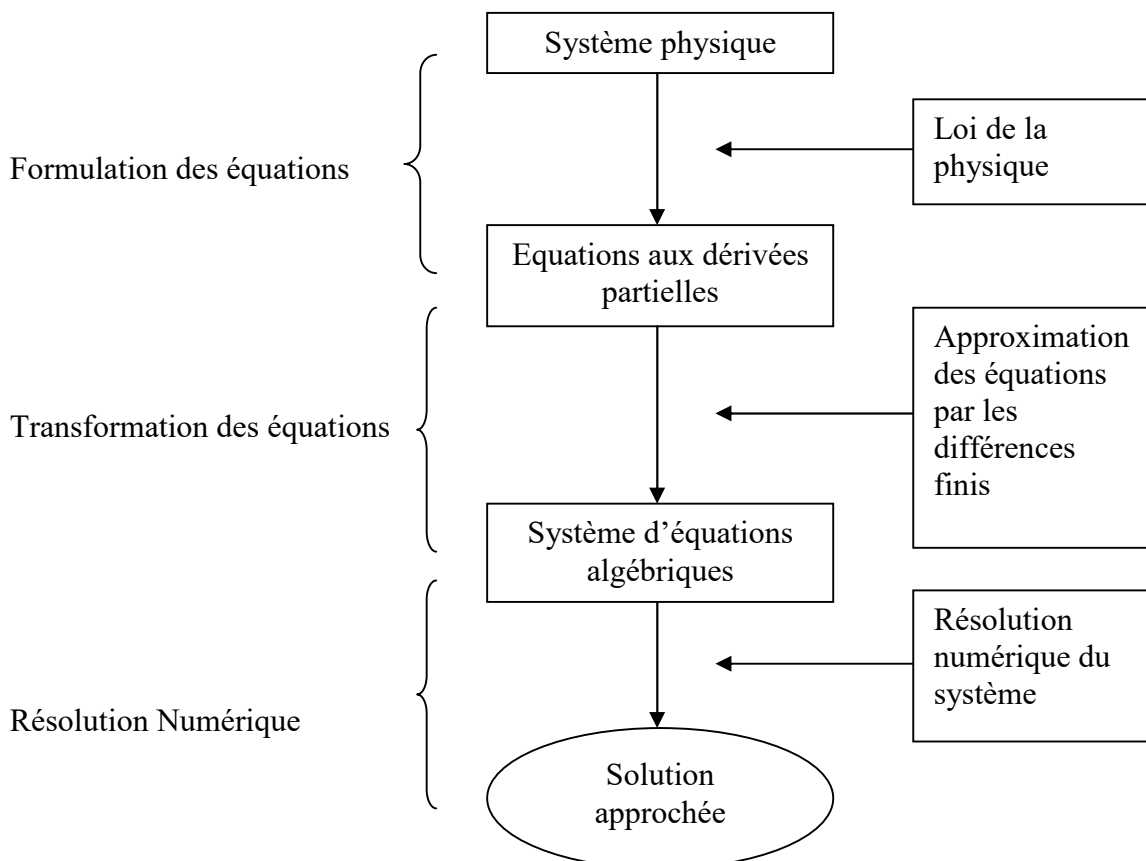


Figure III.2 : Organigramme représentant la résolution numérique des EDP

III.5. Première partie : modélisation du patch transdermique

III.5.1. Description du problème

Dans cette première partie nous allons étudier la diffusion des médicaments à partir d'un dispositif transdermique de type monolithique. Ce patch contient une solution médicamenteuse dispersé tout au long de la matrice polymère d'une façon homogène et la diffusion de cette solution débute lorsqu'il est appliqué sur la peau, comme on peut le voir sur la figure (III.3), la solution médicamenteuse sera diffusé à travers la peau pour être absorbé par les vaisseaux sanguin.

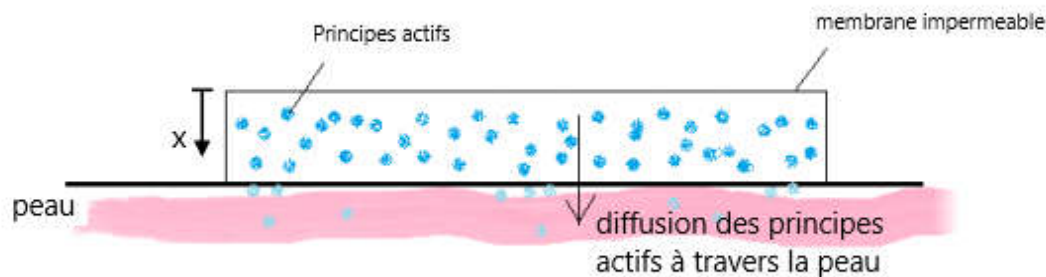


Figure III.3 : Schéma d'un dispositif transdermique lors de la diffusion.

Le tableau ci-dessous représente des valeurs réelles des paramètres d'un patch transdermique tirés à partir d'une étude qui est faite par Siti Madhihah Abd Malik & all [28].

Paramètre	Variable	Valeur
Coefficient de diffusion	D	$5 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{min}$
Rayon de la microsphère	R	0.015cm
Concentration initiale	C_0	15.8mg/ml

Tableau III.1 : Valeurs des paramètres d'un patch réel

III.5.2. Hypothèses simplificatrices

- La diffusion est monodimensionnelle suivant x .
- Régime instationnaire.
- Le coefficient de diffusion est constant.

III.5.3. Equation de diffusion en coordonnées cartésiennes

L'équation de diffusion généralisée s'écrit :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C \quad \text{III.12}$$

L'opérateur Laplacien ∇^2 en coordonnées cartésiennes s'écrit $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$

Puisque on a supposée que la diffusion est monodimensionnelle suivant la direction x , l'équation III.12 devient :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad \text{III.13}$$

III.5.4. Condition initial et aux limites

- Initialement on considère la concentration et constant

$$C(x,0) = C_0, \quad t = 0$$

- la concentration au niveau de la dalle supérieure du patch est supposée être finie

$$\frac{\partial C}{\partial x} = 0, \quad x = 0, \quad t > 0$$

- La concentration est supposée nul au niveau de la zone qui est en contact avec la peau

$$C(L,t) = 0, \quad x = L, \quad t > 0$$

III.5.5. Discrétisation de l'équation de diffusion par les différences finis

III.5.5.1. Maillage et notation indicielle

Dans le cas monodimensionnel en régime instationnaire, considérons l'évolution de la concentration $C(x, t)$ en fonction de l'espace et du temps. Le domaine de définition de C est décomposé en N nœuds, x_i est répartis régulièrement avec un pas d'espace Δx . De même, le

temps est décomposé en intervalle élémentaire de pas constant Δt . On notera C_i^j la valeur discrète de la grandeur $C(x, t)$ au nœud x_i et au temps $j\Delta t$.

La diffusion va être simulée en utilisant le schéma explicite pour le terme dérivé du premier ordre et une différence centrée pour la dérivée du deuxième ordre. Pour cela on est amené à discrétiser le profil de concentration en N tranches et d'un pas de Δx sur des petits intervalles de temps Δt .

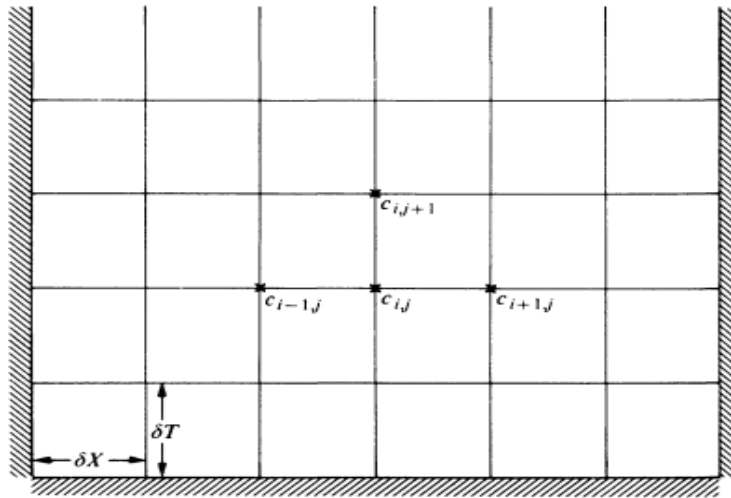


Figure III.4 : Grille de discrétisation du patch transdermique

L'étape suivante consiste à remplacer les dérivées partielles de l'équation par les différences finies.

III.5.5.2. Discrétisation spatiale

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{C_{i+1}^j - 2 * C_i^j + C_{i-1}^j}{\Delta x^2} \quad \text{III.14}$$

III.5.5.3. Discrétisation temporelle

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta t} \quad \text{III.15}$$

III.5.5.4. Equation de diffusion discrétisée

$$\frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta t} = D \left\{ \frac{C_{i+1}^j - 2 * C_i^j + C_{i-1}^j}{\Delta x^2} \right\} \quad \text{III.16}$$

On a transformée les équations aux dérivées partielles en système d'équations algébriques. On considère que C_i^j a été déjà donné, le seule terme qui reste est C_i^{j+1} , la résolution par rapport à ce terme sera plus facile

$$C_i^{j+1} = C_i^j + \frac{D \cdot \Delta t}{\Delta x^2} \{C_{i+1}^j - 2 * C_i^j + C_{i-1}^j\} \quad \text{III.17}$$

III.6. Deuxième partie : Modélisation de la microsphère

III.6.1. Description physique du problème

Dans cette partie nous allons modéliser l'un des systèmes que nous avons détaillé dans le premier chapitre, c'est le système monolithique qui est une matrice microsphère solide faite avec un polymère biodégradable qui a été dopée de médicaments solides d'une manière homogène. Au fil du temps, le milieu environnant pénètre dans la matrice et dissout le médicament, permettant une diffusion du médicament vers le milieu extérieure de la microsphère.

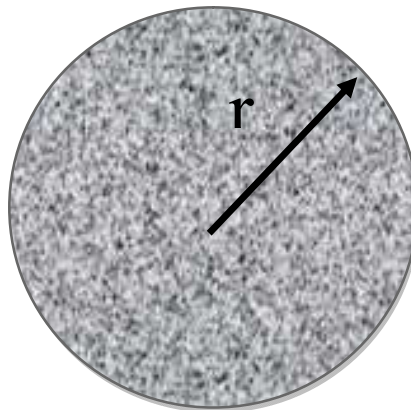


Figure III.5 : Schéma représentant la diffusion des médicaments à partir d'une microsphère

Le tableau ci-dessous représente des valeurs réelles d'une microsphère tirés à partir d'une étude qui est faite par F. Contreras & all [29].

Paramètre	Variable	Valeur
Coefficient de diffusion	D	$0.01 \mu\text{m}^2/\text{s}$
Rayon de la microsphère	R	$100 \mu\text{m}$
Concentration initiale	C_0	$100 \text{ mole}/\text{m}^3$

Tableau III.2 : Valeurs des paramètres d'une microsphère réelle

III.6.2. Hypothèses simplificatrice

Par souci de simplicité, on suppose que

- Le milieu externe imprègne dans toute la sphère à l'état initial, de sorte que la concentration du médicament est la même à la limite de solubilité de la sphère, c'est-à-dire d'une manière isotrope (écoulement axisymétrique).
- Nous avons supposé aussi que le liquide externe était bien mélangé c.-à-d. un milieu homogène.
- De plus nous avons considéré que la microsphère est suffisamment poreuse de sorte que la diffusion se fera en chaque point de la surface
- La matrice ne subit ni de gonflement et ni d'érosion pendant le processus de diffusion.
- Le coefficient de diffusion est constant

III.6.3. Equation de diffusion en coordonnées sphériques

La deuxième équation de la loi de Fick généralisée s'écrit

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C \quad \text{III.12}$$

En coordonnées sphériques, le Laplacien s'écrit

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} + \frac{1}{r^2 \tan \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} \quad \text{III.18}$$

La deuxième loi de Fick devient

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left\{ \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 C}{\partial \theta^2} + \frac{1}{r^2 \tan \theta} \frac{\partial C}{\partial \theta} + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C}{\partial \phi^2} \right\} \quad \text{III.19}$$

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

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left\{ \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right\} \quad \text{III.20}$$

III.6.4. Conditions initial et aux limites

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

$$C(r,0) = C_0, \quad t = 0$$

- La concentration de la couche limite extérieure de la microsphère est supposée être nulle

$$C(R,t) = 0, \quad r = R, \quad t > 0$$

- Au centre de la sphère la concentration est supposée être finie

$$\frac{\partial C}{\partial r} = 0, \quad r = 0, \quad t > 0$$

III.6.5. Discrétisation de l'équation de diffusion par les différences finis

III.6.5.1. Maillage et notation indicielle

On considère l'évolution de la concentration $C(r, t)$ en fonction de l'espace et du temps. Le domaine de définition de C est décomposé en N nœuds. r_i est répartis régulièrement avec un pas d'espace Δr . De même, le temps est décomposé en intervalle élémentaire de pas constant Δt . On notera C_i^j la valeur discrète de la grandeur $C(r, t)$ au nœud r_i et au temps $j\Delta t$.

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 .

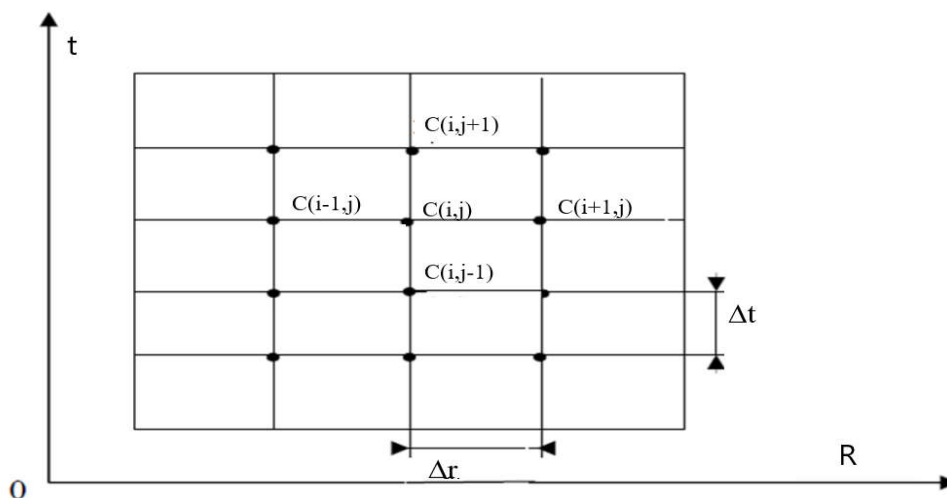


Figure III.6 : Grille de discrétisation de la microsphère

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.6.5.2. Discrétisation temporelle

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta t} \quad \text{III.21}$$

III.6.5.3. Discrétisation spatiale

$$\frac{\partial C}{\partial r} = \frac{C_{i+1}^j - C_i^j}{\Delta r} \quad \text{III.22}$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} = \frac{C_{i+1}^j - 2 * C_i^j + C_{i-1}^j}{\Delta r^2} \quad \text{III.23}$$

III.6.5.4. Equation de diffusion discrétisée

$$\frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta t} = D \left\{ \frac{C_{i+1}^j - 2 * C_i^j + C_{i-1}^j}{\Delta r^2} + \frac{2}{r(i)} \frac{C_{i+1}^j - C_i^j}{\Delta r} \right\} \quad \text{III.24}$$

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.

$$C_i^{j+1} = C_i^j + A * \left\{ \left(1 + \frac{2\Delta r}{r(i)} \right) * C_{i+1}^j - 2 * \left(1 + \frac{\Delta r}{r(i)} \right) C_i^j + C_{i-1}^j \right\} \quad \text{III.25}$$

III.7. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons expliqué le principe de la méthode des différences finis et on a discrétisé l'équation de la diffusion en régime non-permanent pour les deux systèmes monologiques en utilisant les conditions aux limites imposées. La résolution de ces équations se feront avec un logiciel de programmation en incorporant la MDF dans code de calcul. Les résultats obtenus sont présentés dans le chapitre suivant.

Chapitre IV

Résultats et discussion

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1. Introduction

Il existe de nombreux logiciels généraux d'excellente qualité qui permettent de résoudre un ensemble de problèmes physiques.

Afin de résoudre le problème émis dans le chapitre précédent, la simulation a été faite en utilisant la MDF incorporée dans un code MATLAB. Le premier objectif de la simulation était de modéliser les deux systèmes monolithiques. Pour cela les MDF ont été définies dans ce logiciel en utilisant les paramètres supposées. Ensuite une étude paramétrique sera réalisée pour étudier l'influence de chaque paramètre le phénomène de diffusion.

IV.2. Choix du maillage

Le choix du maillage est une étape majeure d'une simulation numérique et on va discuter sur le choix d'un maillage adéquat pour l'étude de la diffusion des particules des principes actifs dans les deux systèmes présentés dans le chapitre précédent.

IV.2.1. Maillage pour le patch transdermique

Pour choisir un maillage adéquat à notre problème nous avons réalisé une série de simulations en utilisant des géométries à nombres de nœuds différents qui varient entre 10 et 45 nœuds.

Les résultats obtenues à partir des tests de simulations sont présentés par la figure IV.1. D'après ces résultats, on remarque que la concentration s'accroît de $N=10$ jusqu'à $N=40$, à partir de cette dernière on remarque que la concentration se stabilise. Cela nous a permis de choisir $N=40$ comme un maillage adéquat pour notre étude.

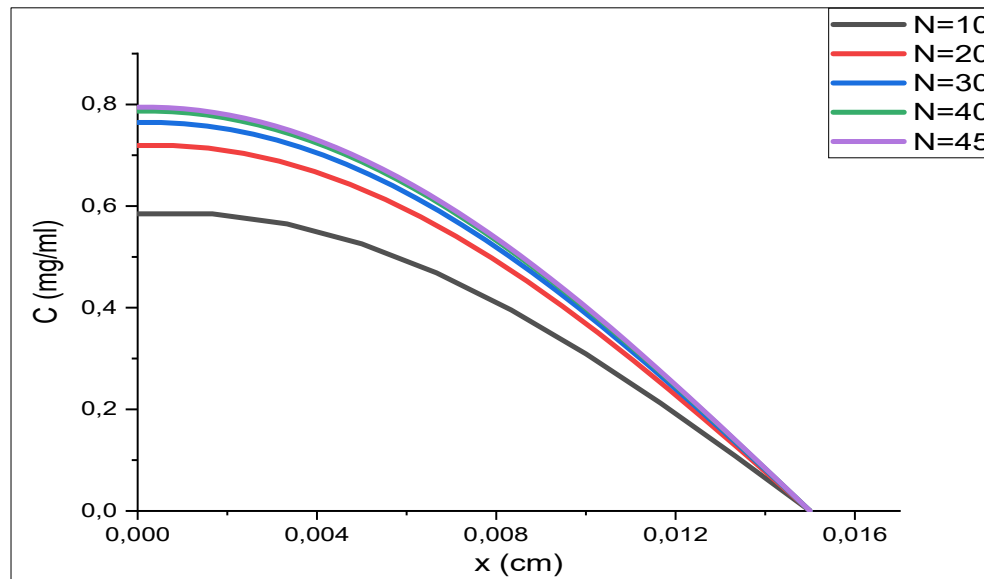


Figure IV.1 : Profils de concentration en fonction de la longueur pour des maillages différents.

IV.2.2. Maillage pour la microsphère

Pour choisir un maillage adéquat pour ce cas, une série de simulations ont été faite en utilisant des nombres de nœuds différents qui varient entre 10 et 70 nœuds. Les résultats obtenus sont présentés par la figure IV.2. D'après ces résultats, on remarque que la concentration se stabilise à $N=40$, ce qui nous a permis de choisir ce dernier comme un maillage adéquat pour l'étude de la microsphère.

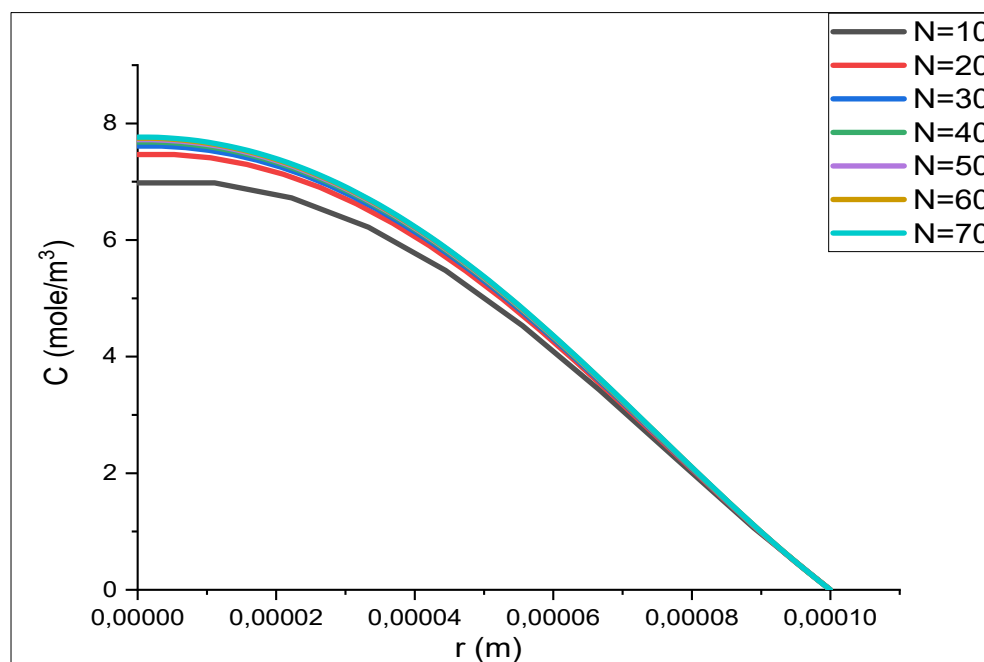


Figure IV.2 : Profils de concentration en fonction du rayon pour des différents maillages

IV.3. Première partie : patch transdermique

IV.3.1. Résultats de la simulation

Les figures ci-dessous représentent les profils de la concentration en fonction du temps et de la longueur du patch.

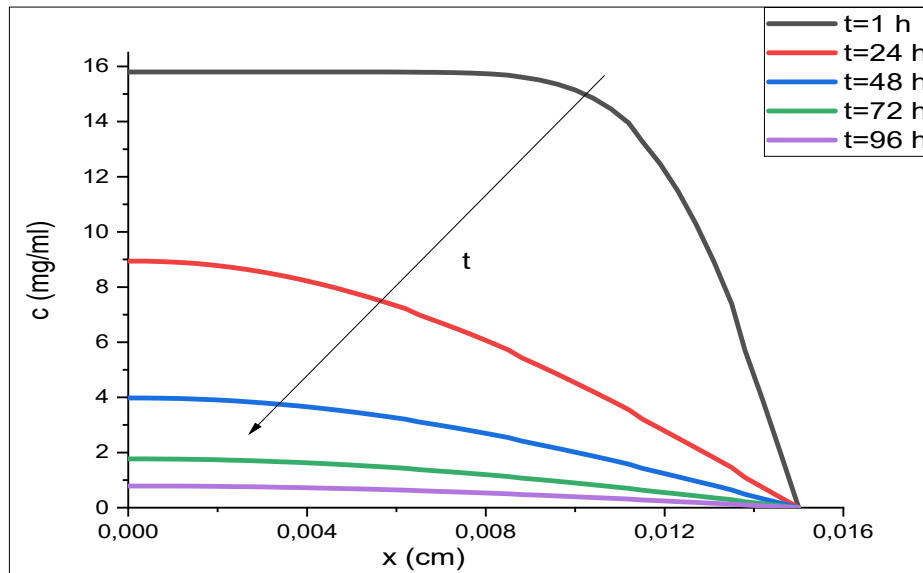


Figure IV.3 : Profils de la concentration en fonction de la longueur pour des temps bien précis.

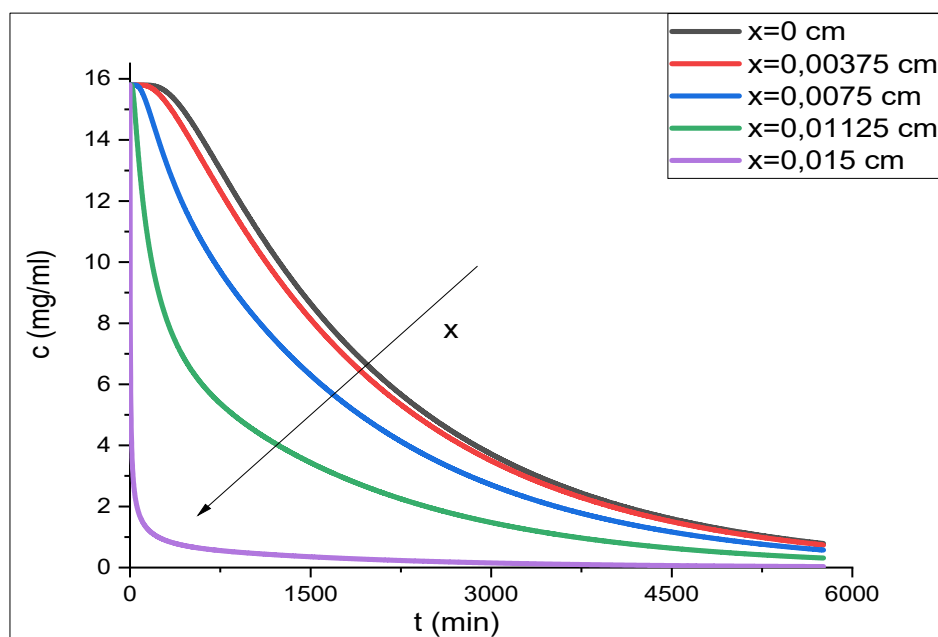


Figure IV.4 : Profils de la concentration en fonction de temps pour des endroits différents.

IV.3.2. Étude paramétrique

L'analyse de sensibilité des paramètres du modèle est un moyen efficace d'obtenir des informations précieuses sur le mécanisme de transfert de masse de médicament à partir des dispositifs d'administration et une exploration systématique peut être utilisée pour évaluer la conception et l'optimisation des dispositifs de transport. Pour cela une analyse de sensibilité des paramètres du modèle a été réalisée pour décrire l'administration de médicament à partir de ce dispositif monolithique afin d'identifier les principaux paramètres influençant le processus.

IV.3.2.1. Influence de la concentration

Pour étudier l'influence de la concentration sur le phénomène de la diffusion nous avons fait plusieurs simulations en variant les différentes valeurs de la concentration tout en gardant les autres paramètres fixes, le tableau suivant nous montre les valeurs qui ont été prises lors de notre simulation.

Coefficient de diffusion en (cm ² /min)	$D=5 \cdot 10^{-8}$
Longueur en (cm)	$L=0.015$
Concentration initial utilisé en (mg/ml)	$C_0=5$
	$C_0=10$
	$C_0=20$
	$C_0=30$

Tableau. IV.1 : Valeurs des paramètres utilisées pour prédire les profils de concentration

La figure ci-dessus représente la distribution de la concentration des médicaments à l'intérieur de patch pour des différentes valeurs de la concentration initiale. On remarque que, pour des endroits spécifiques la concentration diminue avec le temps en raison des médicaments absorbés par la peau.

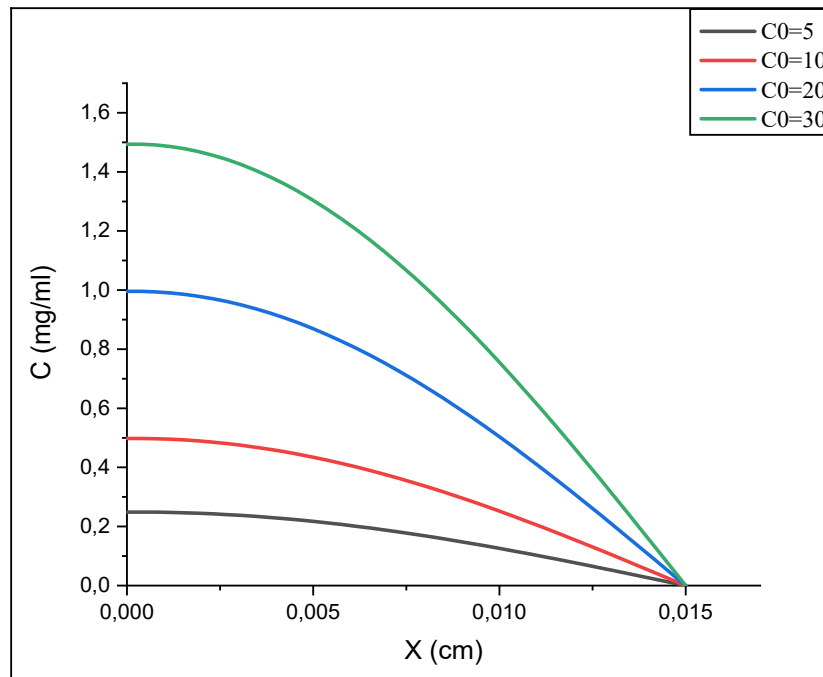


Figure IV.5 : Profils de la concentration en fonction de X pour des différentes valeurs de C_0

IV.3.2.2. Influence du coefficient de diffusion

De la même façon, l'étude de l'influence de coefficient de diffusion sur le phénomène de transfert de masse, on a fait plusieurs simulations en modifiant les valeurs de coefficient de diffusion et en gardant les autres paramètres fixes. Le tableau suivant nous indique les différentes valeurs qui ont été prise.

la concentration initiale en (mg/ml)	$C_0= 15.8$
La longueur en (cm)	$L= 0.015$
Le coefficient de diffusion en (cm^2/min)	$D= 1*10^{-8}$
	$D= 3*10^{-8}$
	$D= 6*10^{-8}$
	$D= 7*10^{-8}$

Tableau IV.2 : Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentration.

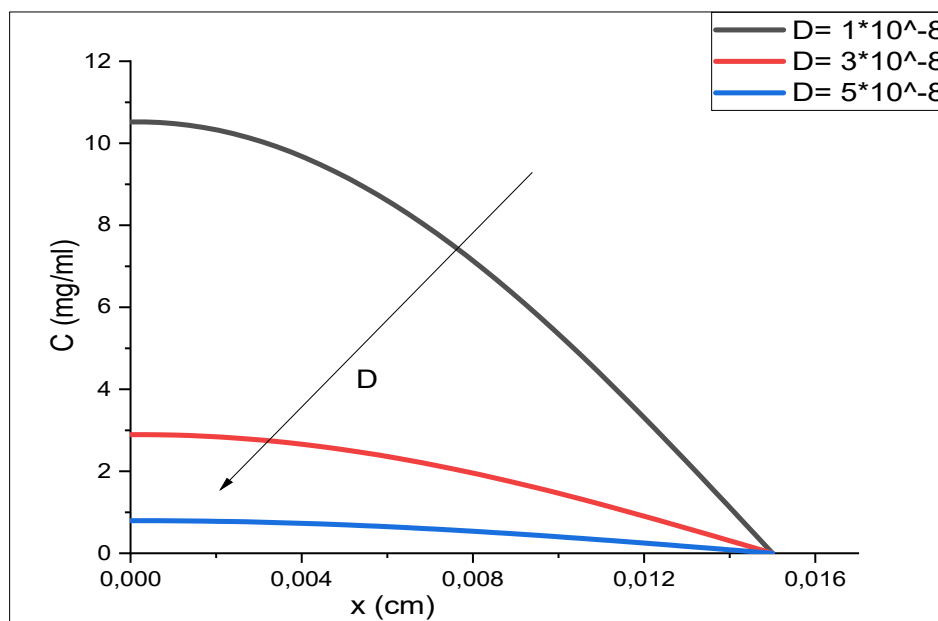


Figure IV.6 : Prédiction de la concentration à l'intérieur du patch pour différentes valeurs des coefficients de diffusion.

La figure ci-dessus nous montre un certain nombre de simulations avec différentes valeurs de coefficient de diffusion de médicament ont été réalisées afin de quantifier l'effet de ce paramètre sur la libération de médicament, lorsqu'un coefficient de diffusion plus élevé a été utilisé pour obtenir des prévisions, la concentration de médicament à tous les endroits à l'intérieur de patch est plus petite.

IV.3.2.3. Influence de la longueur du patch sur la diffusion

L'étude de ce paramètre se fera en réalisant des simulations avec différentes valeurs de la longueur de patch qui sont indiquées dans le tableau suivant :

La concentration initiale en (mg/ml)	$C_0 = 15.8$
Le coefficient de diffusion en (cm^2/min)	$D = 5 \cdot 10^{-8}$
La longueur en (cm)	$L = 0.013$
	$L = 0.014$
	$L = 0.017$
	$L = 0.02$

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

Lorsque la longueur du patch est petite ($x=0.013$), on remarque que la concentration en tout point de la longueur tend vers zéro. Et lorsque la longueur est très grande ($x=0.02$), la concentration est élevée dans les endroits les plus proche de $x=0$. Ces résultats signifient que des grandes longueurs du patch affecte la concentration à l'intérieur du patch à cause du long trajet de la diffusion.

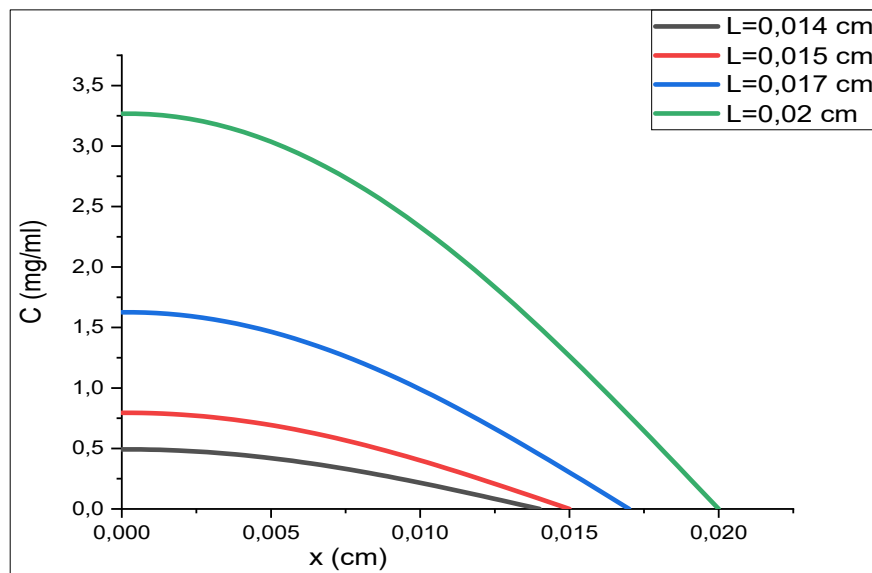


Figure IV.7 : Prédications de la concentration en fonction de différentes longueurs du patch.

IV.4. Deuxième partie : La microsphère

IV.4.1. Résultats de la simulation

Les figure IV.8 et IV.9 Présentent les profils de la concentration en fonction du rayon et en fonction du temps à l'intérieure de la microsphère

On remarque que la concentration a l'intérieure de la microsphère pour des endroits spécifique, diminue avec le temps en raison des médicaments absorbées par le milieu extérieure. Cependant, des concentrations du médicament plus élevée, dans chaque instant, sont observées à la limite du centre de la microsphère ($r=0$). Et pour des périodes inférieure à 6h, la concentration initiale existe toujours dans les régions suffisamment éloignée de la surface. Comme nous avons imposé une condition à la limite au niveau de la surface de la microsphère ($r=R$), la concentration à cet emplacement est égale à zéro pendant tout au long du processus. Au contact de la surface de la microsphère avec le milieu extérieure, 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 extérieure. Peu à peu, le gradient de concentration d'amplitude décroissant se développe dans des régions progressivement plus éloignée de $r=R$.

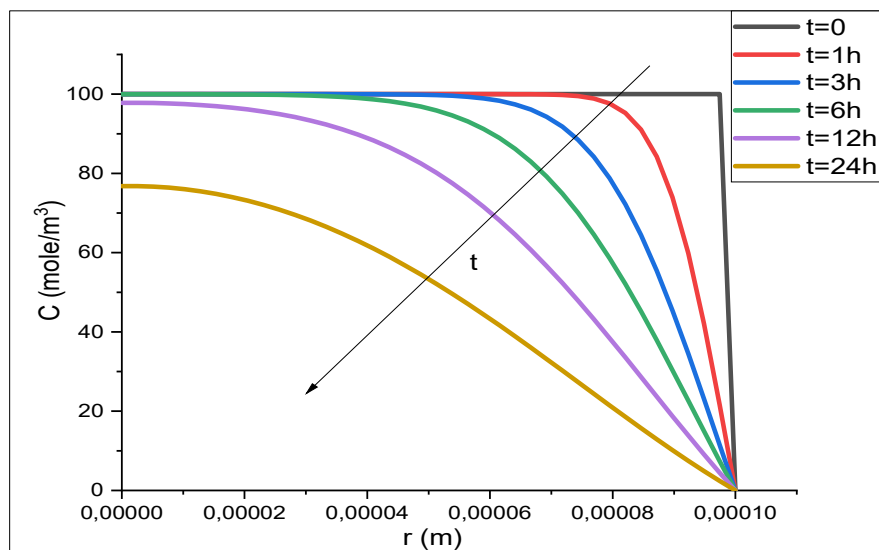


Figure IV.8 : Profils de la concentration en fonction du rayon à l'intérieur de la microsphère pour des temps différents d'application.

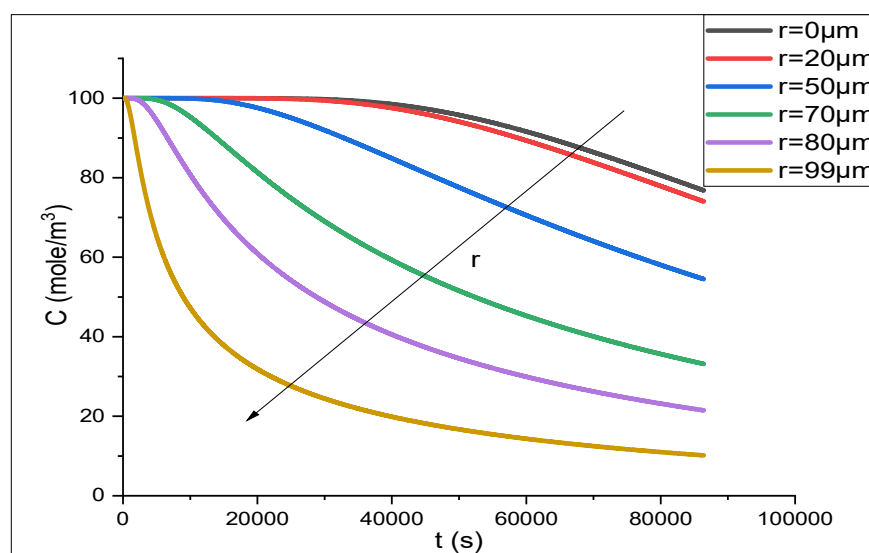


Figure IV.9 : Profils de la concentration en fonction du temps à l'intérieur de la microsphère pour des endroits différents du rayon.

IV.4.2. 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.4.2.1. Influence de la concentration

Pour étudier l'influence de la concentration des principes actifs sur le phénomène de diffusion, un certain nombre de simulations avec des différentes valeurs de concentration initiale C_0 ont été réalisées. Les résultats ci-dessous sont obtenus en variant à chaque fois la

concentration initiale et en fixant les autres paramètres. Le tableau IV.4 montre les valeurs utilisées pour obtenir la prédiction de la concentration dans la microsphère.

Coefficient de diffusion [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	D=0.01
Rayon de la microsphère [μm]	R=100
Concentrations initiales utilisées [mole/m^3]	$C_0=10$
	$C_0=50$
	$C_0=200$
	$C_0=400$

Tableau IV.4. : Valeurs des paramètres utilisées pour prédire les profils de concentration.

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/ m^3) terminent plus rapidement par rapport à des concentrations initiales importantes ($C_0=200$ et $C_0=400$ mole/ m^3).

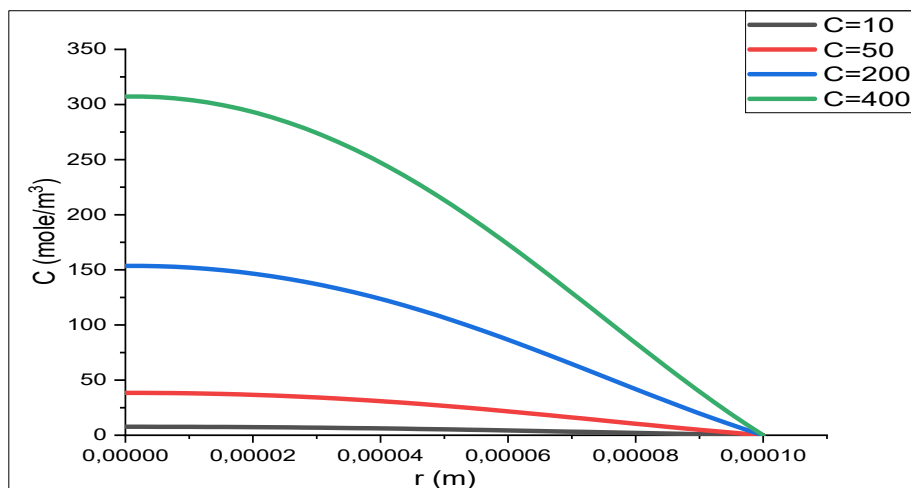


Figure IV.10 : Profils de la concentration en fonction de 'r' pour des différentes valeurs de C_0

IV.4.2.2. Influence du coefficient de diffusion

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

Concentration initiale [mole/m ³]	$C_0=100$
Rayon de la microsphère [μm]	$R=100$
Coefficient de diffusion [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	$D=0.001$
	$D=0.005$
	$D=0.02$
	$D=0.04$

Tableau IV.5 : Valeurs des paramètres utilisées pour la prédiction des profils de concentration.

Lorsqu'un coefficient de diffusion plus élevée a été utilisé pour des prévisions ($D=0.02, 0.04$), 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.

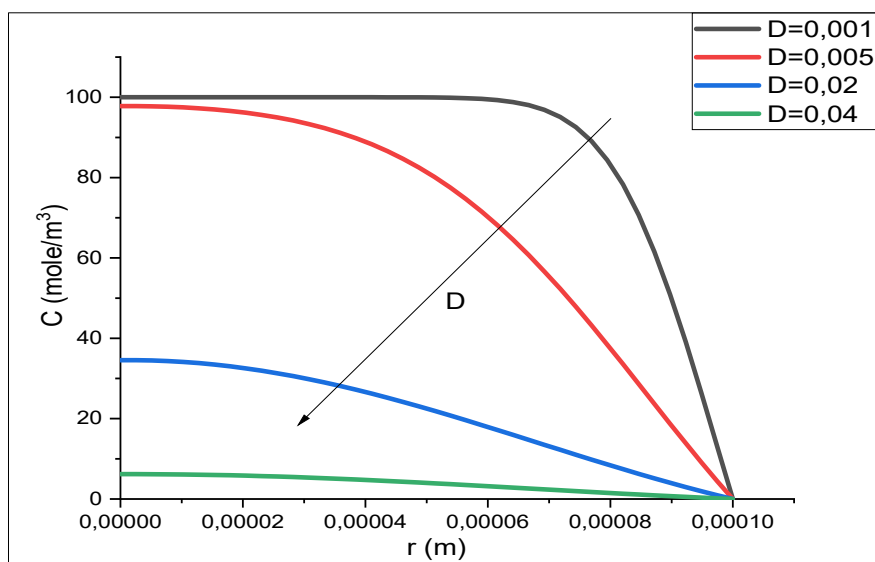


Figure. IV.11 : Profils de la concentration en fonction du rayon pour des coefficients de diffusion différents ($D=0.001, 0.002, 0.01, 0.02, 0.04$).

IV.4.2.3. Influence du rayon de la microsphère sur la diffusion

On suivant le même principe, on modifie les valeurs du rayon de la microsphère et en gardant les valeurs d'autres paramètres avec leurs valeurs initiales.

Coefficient de diffusion [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	D=0.01
Concentrations initiales utilisées [mole/m^3]	$C_0=100$
Rayon de la microsphère [μm]	R=50
	R=80
	R=200
	R=300

Tableau. IV.6 : 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=80), 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=200 et R=300 μm), 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.

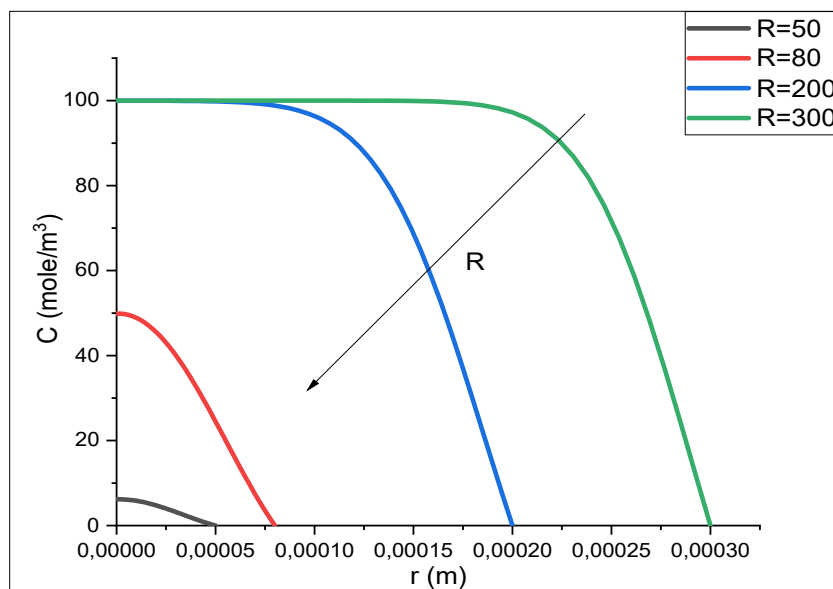


Figure. IV.12 : Profils de la concentration en fonction de différentes valeurs du rayon

IV.5. 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.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'étude du problème de la diffusion des médicaments nous a permis d'analyser numériquement la répartition de la concentration dans le temps et dans l'espace pour les deux dispositifs matriciels ; le patch transdermique et la microsphère.

La résolution de ce problème physique nous a permis d'utiliser la méthode des différences finies qui est l'une des méthodes les plus efficaces dans la résolution numérique des EDP, la mise en œuvre de cette méthode dans un logiciel MATLAB et la simplicité de sa programmation nous a aidés à résoudre l'équation de diffusion dans un régime instationnaire en utilisant des schémas numériques explicite pour le temps et les différences avancées dans l'espace.

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 des dispositifs de géométries différentes et d'étudier l'influence de chaque paramètre sur la diffusion, on a constaté que le changement des différents paramètres dont la concentration initial, le coefficient de diffusion et la longueur affect sur la diffusion soit en accélérant le processus, ou bien en le retardant. L'analyse de sensibilité de paramètres nous a démontré aussi, qu'elle peut être aussi un outil utile pour obtenir des formulations optimisées.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- [1]- **Gouraud. A, 2012.** «Généralité sur la pharmacologie et les médicaments», pp : 8-42-43-48.
- [2]- **Orphee. 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, P. Cillis, 2004.**« Drug delivery systems: entering the mainstream ». Science, 303 1818-1822.
- [4]- **Wan-Wan Yang, Erik Pierstorff, 2012.** «Reservoir-Based Polymer Drug Delivery Systems ». pp 50-58.
- [5]- **Man. W, 2007** « Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en miniémulsion pour la vectorisation de molécules actives ». Institut National Polytechnique de Lorraine. Thèse de doctorat.
- [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]- **Bérenghère. 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]- **J. Siepmann, F. Siepmann, 2012.** «Mathematical modeling of drug delivery», *Journal of Controlled Release*161: 351–362.
- [19]- **Shoaib M. H & all, 2006.** «Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC», *Pak. J. Pharm. Sci.*, vol. 19(2), 119-124, **(2006)**.
- [20]- **Hichem .C, 2010.** «Cours phénomène de transport» – Prepa PC. E.P.A.M Sousse.
- [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 UXBRIDGE
- [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.
- [29]- **Contreras. F & all, 2014.** « Drug release profiling of microspheres ». BENG 221

ANNEX

Tous les programmes développés sont dans le DVD.

Résumé

Modélisation numérique de la libération contrôlée des médicaments par diffusion

Ce manuscrit se concentre principalement sur les systèmes à libération contrôlée des médicaments par diffusion basée sur la deuxième loi de Fick. La diffusion est le phénomène de transport prédominant des systèmes d'administration des médicaments. Par conséquent l'optimisation des paramètres liés au transport de masse diffusional, tels que le coefficient de diffusion, la concentration initial, la longueur du dispositif seraient la clé essentielle pour obtenir un contrôle parfait des médicaments. La modélisation mathématique de la diffusion des médicaments permet une meilleure description du phénomène, mais parfois, sa résolution est complexe ou n'existe pas. Dans ce cas, un appel aux méthodes numériques est inévitable. L'objectif de ce manuscrit est de modéliser numériquement l'équation de la diffusion en développant un code de calcul qui permet au logiciel MATLAB de résoudre cette équation en utilisant les conditions imposées et aussi d'effectuer une étude paramétrique qui sert à étudier l'influence de chaque paramètre sur le phénomène de transport de masse. Les résultats de cette étude ont été présentés en donnant une interprétation pour chaque résultat.

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

Abstract

Numerical modeling of diffusion-controlled drug delivery

This manuscript primarily focuses on diffusion controlled release systems based on Fick's second law. Diffusion is the predominant transport phenomenon in drug delivery systems. Therefore, the optimization of parameter related to diffusional mass transport, such as diffusion coefficient, initial concentration and device length were the essential key to achieve perfect drug control. Mathematical modeling of drug diffusion allows a better of the phenomenon, but sometimes its resolution is complex or does not exist. In this case, a call to numerical methods is inevitable. The main objective of this manuscript is to modeling diffusion equation by developing a script which allow MATLAB software to solve this equation using the imposed conditions and also to perform a parametric study which is used to study the influence of each parameter on the phenomenon. The results of this study were presented giving an interpretation for each results.

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

Résumé

Modélisation numérique de la libération contrôlée des médicaments par diffusion

Ce manuscrit se concentre principalement sur les systèmes à libération contrôlée des médicaments par diffusion basée sur la deuxième loi de Fick. La diffusion est le phénomène de transport prédominant des systèmes d'administration des médicaments. Par conséquent l'optimisation des paramètres liés au transport de masse diffusional, tels que le coefficient de diffusion, la concentration initial, la longueur du dispositif seraient la clé essentielle pour obtenir un contrôle parfait des médicaments. La modélisation mathématique de la diffusion des médicaments permet une meilleure description du phénomène, mais parfois, sa résolution est complexe ou n'existe pas. Dans ce cas, un appel aux méthodes numériques est inévitable. L'objectif de ce manuscrit est de modéliser numériquement l'équation de la diffusion en développant un code de calcul qui permet au logiciel MATLAB de résoudre cette équation en utilisant les conditions imposées et aussi d'effectuer une étude paramétrique qui sert à étudier l'influence de chaque paramètre sur le phénomène de transport de masse. Les résultats de cette étude ont été présentés en donnant une interprétation pour chaque résultat.

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

Abstract

Numerical modeling of diffusion- controlled drug delivery

This manuscript primarily focuses on diffusion controlled release systems based on Fick's second law. Diffusion is the predominant transport phenomenon in drug delivery systems. Therefore, the optimization of parameter related to diffusional mass transport, such as diffusion coefficient, initial concentration and device length were the essential key to achieve perfect drug control. Mathematical modeling of drug diffusion allows a better of the phenomenon, but sometimes its resolution is complex or does not exist. In this case, a call to numerical methods is inevitable. The main objective of this manuscript is to modeling diffusion equation by developing a script which allow MATLAB software to solve this equation using the imposed conditions and also to perform a parametric study which is used to study the influence of each parameter on the phenomenon. The results of this study were presented giving an interpretation for each results.

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