

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. MIRA – BEJAIA

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

En Génie des Procédés

Spécialité :

Science et technologie du médicament

Thème

Elaboration des microcapsules à base d'un mélange PHBV/PCL pour une libération contrôlée de la metformine

Soutenu le : 01/07/2017

Présenté par :

M^r OUARET Mourad

M^r IKHLEF Meziane

Devant le jury composé par :

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

Promotion 2016-2017

REMERCEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier le bon Dieu, qui nous a aidés à élaborer ce travail.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à :

Notre promoteur Mr REZGUI, qui nous a encadrés, guidés et accueillis au sien de son laboratoire.

Une reconnaissance et des remerciements infinis sont adressés à Melle BOURICHE, la Co-promotrice, qui nous a guidés dans chaque pas, qui était présente à tout moment pour répondre à nos questions.

On remercie vivement, les membres du jury qui ont accepté de valoriser ce travail.

Nous souhaitons remercier Mr BOUAKAZ pour avoir donné du PHBV pour commencer notre travail. Ainsi que Mme SENHADJI, Mme BELKACEMI et Mr SOUALAH de nous permettre d'utiliser les matériels de leur laboratoire.

Nous exprimons aussi nos reconnaissances à Mr FATMI et Mme ZAIDI pour avoir fourni de la documentation qui a été nécessaire pour notre travail.

Nos remerciements sont aussi adressés à l'ensemble des techniciens de laboratoire de génie des procédés du bloc 11 plus précisément Mme RABHI, Mme BENAMOUR ainsi que Mme BARADAI de nous avoir bien accueillis et de nous avoir comptés parmi eux.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents :

Zui sans eux je ne serrais ce que je suis maintenant, je vous dois tout.

Que ce modeste travail soit le fruit de vos innombrables sacrifices,

Bien que je ne vous acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.

Ma très chère grande sœur, je lui souhaite tout le bonheur du monde.

A mes deux neveux adorés Nina et Walid.

Ma très cher grand-mère qu'Allah la préserve.

A toutes La Familia.

*A mon cher binôme Meziane, mes sincères vœux de bonheur et de réussite dans ta vie
prochaine.*

A tout mes ami(e)s pour tout ce qu'on a partagé ensemble:

Housseem, Rahim, Sissi, La Mioche, Tara, Salima, Wassila, Soraya, Nina,

Bilal, Kimou, koukou, Hakim, Hadher, Medi, D.

La blondinette.....

O.M

Dédicaces

À ma chère mère et mon cher père,

Merci pour tous vos sacrifices.

À mes sœurs et frères,

Vous étiez un soutien pour moi.

A mon binôme, Mourad

Pour l'amitié qui nous unie.

À tous mes amies, Karim, Nina, Soraya, Rahim,
Wassila, Hakim, koukou, Sonia, Assia, Mahdi, Hadher,
Houssam.

Merci pour toute aide.

MEZIANE

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction général 1

Chapitre I : Le Diabète

I.1. Définition 3

I.2. Les type de diabète 4

 I.2.1. Diabète de type 1 4

 I.2.2. Diabète de type 2 4

I.3. Symptômes 4

I.4. Traitement médicamenteux 5

 I.4.1. Définition de la metformine 5

 I.4.1.1. Effet secondaire 7

 I.4.1.2. Contre- indication de chlorhydrate de metformine 7

 I.4.1.3. Pharmacocinétique du Chlorhydrate de metformine 7

 a. Absorption 8

 b. Distribution 8

 c. Métabolisme 8

 d. Élimination 8

 I.4.1.4. Mécanisme de la metformine 8

I.5. Différentes voie d'administration des médicaments 9

 I.5.1. Voie per os (orale) 10

I.5.1.1. Les avantages.....	11
I.5.1.2. Les inconvénients.....	11

Chapitre II : La microencapsulation

II.1. Définition.....	12
II.2. Les microparticules.....	12
II.2.1. La microsphère.....	12
II.2.2. La microcapsule.....	13
II.3. Intérêt de la microencapsulation.....	13
II.4. Application de la microencapsulation.....	13
II.5. Technique d'encapsulation.....	15
II.5.1. Procédé mécanique.....	15
II.5.2. Procédé chimique.....	17
II.5.3. Procédé physico-chimie.....	18
II.6. Cinétique de libération du principe actif encapsulé.....	21
II.6.1. Système à libération prolongée.....	21
II.6.2. Système à libération déclenchée.....	21
II.7. Principaux matériaux d'encapsulation.....	21
II.8. Les polymères biodégradables.....	22
II.8.1. Définition.....	22
II.8.2. Les différentes sources de polymères biodégradables.....	22
II.8.3. Mélange de polymère.....	23
II.8.4. Avantages des mélanges des polymères.....	23

II.8.5. Les polyesters.....	24
II.8.6. Définition du Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate acid) (PHBV).....	24
II.8.7. Définition du poly- ϵ -caprolactone (PCL).....	25

Chapitre III : caractérisation des microparticules

III.1. Matériels et méthodes.....	27
III.1.1. Matériels.....	27
III.1.1.1. Principe actif.....	27
III.1.1.2. Polymères.....	28
III.1.1.3. Les solvants.....	30
III.1.1.4. Les tensioactifs.....	31
III.1.2. Méthodes.....	33
III.1.2.1. Préparation des microcapsules de polymères contenant le chlorhydrate de metformine.....	33
III.1.2.2. Techniques de caractérisation.....	34
III.2. Résultats et discussion.....	36
III.2.1. Spectrophotométrie UV-Visible	36
III.2.1.1. Taux de la metformine encapsulé.....	37
III.2.1.2. Résultats des tests avec différents tensioactif.....	39
III.2.2. Analyse spectrophotométrie IR-TF.....	43
III.2.2.1. Spectre infrarouge du chlorhydrate de metformine.....	43
III.2.2.2. Spectre IR-TF des microparticules obtenu avec le mélange (PHBV/PCL) et le MC.....	44
III.2.2.3. Spectre IR-TF des microparticules obtenu avec le mélange (PHBV/PCL) et le SDS, MC.....	48

II.2.2.4. Spectre IR-TF des microparticules obtenu avec le mélange (PHBV/PCL) et la lécithine.....	50
III.2.3. Analyse par microscope à infrarouge.....	53
III.2.3.1. Influence des tensioactifs sur la morphologie des microparticules.....	53

Chapitre IV : Cinétique de libération

IV.1. Matériaux et méthodes.....	56
IV.1.1. Matériaux.....	56
IV.2. Méthode.....	57
IV.2.1. Préparation des milieux physiologiques.....	57
IV.2.2. Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans les deux milieux physiologiques.....	57
IV.2.3. Essai de dissolution.....	57
IV.2.4. Protocole expérimental.....	58
IV.3. Résultats et discussions.....	59
IV.3.1. Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans les deux milieux physiologiques.....	59
IV.3.2. Etude de la libération in vitro du chlorhydrate de metformine en fonction du pH de milieu de dissolution.....	60
Conclusion général.....	67

Références bibliographies

Liste des abréviations

OMS : organisation mondiale de la santé.

DID : diabète insulino-dépendant.

DNID : diabète non insulino-dépendant.

DT2 : diabète de type 2.

FDA: Food and Drugs Administration.

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

PA: Principe actif.

pKa : Constante d'acidité.

AMPK : AMP-activated protein kinase.

OCT1 : transporteur de cation organique.

ATP : Adénosine triphosphate.

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

E/H/E : eau/huile/eau.

PHBV: Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate).

PCL: poly-ε-caprolactone.

PVA: polyvinyl alcool.

SDS : dodécylsulfate de sodium.

Mc : Methylcellulose.

UV-visible : Ultra Violet-visible.

IR-TF : Infrarouge- Transformation Fourier.

M-IR : Microscope à infrarouge.

Abs : Absorbance.

EE(%) : taux d'encapsulation en pourcentage.

C_n : concentration de chlorhydrate de metformine non encapsulé.

C₀ : concentration initiale de chlorhydrate de metformine.

MPs : Microparticules.

pH: Potentiel en hydrogène.

nm : nanomètre.

λ_{\max} : longueur d'onde maximale.

Chapitre I : Le diabète

Figure I.1 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète à travers le monde et par région, en 2015 et 2040 (20-79 ans)	3
Figure I.2 : photographie de la galega officinalis et son principe actif la galéguine.....	6
Figure I.3 : structure chimique du chlorhydrate de metformine.....	6
Figure I.4 : Mécanisme d'action hépatique de la metformine.....	9
Figure I.5 : anatomie du tube digestif humain.....	10

Chapitre II : La Microencapsulation

Figure II.1 : Représentation schématique d'une microcapsule et d'une microsphère.....	13
Figure II.2 : Représentation statistique du domaine d'application de la microencapsulation....	15
Figure II.3 : Système de microencapsulation mécanique Nébulisation/séchage.....	16
Figure II.4 : Différents états de la substance active à encapsuler en lit fluidisé	17
Figure II.5 : Schéma de principe de la microencapsulation par polycondensation interfaciale : (a) Obtention d'une émulsion avec un monomère A dans les gouttelettes ; (b) Dilution de l'émulsion avec un monomère B dans la phase continue ; (c) Polycondensation des monomères A et B à l'interface des gouttelettes pour former la membrane des microcapsules.....	18
Figure II.6 : Réticulation interfaciale des microcapsules par coacervation complexe : (a) dispersion du principe actif dans la solution de polymère ; (b) formation du coacervat ou séparation de phase ; (c) dépôt du coacervat et formation d'un enrobage ; (d) renforcement de l'enveloppe ; (e) l'enrobage est consolidé par réticulation.....	19
Figure II.7 : Représentation de l'émulsion simple.....	20
Figure II.8 : Représentation de l'émulsion double.....	21

Figure II.9 : Classification des polymères biodégradables.....	23
Figure II.10 : structure chimique du PHBV.....	25
Figure II.11 : structure chimique de la PCL.....	25
Figure II.12 : les microsphères obtenues par le mélange PHBV/PCL (90 :10).....	26

Chapitre III : Préparation et caractérisation des microparticules

Figure III.1 : Aspect physique du chlorhydrate de metformine.....	27
Figure III.2 : Aspect physique de la PCL.....	28
Figure III.3 : Aspect physique du PHBV.....	29
Figure III.4 : spectrophotométrie UV-visible.....	34
Figure III.5 : Spectroscopie infrarouge (IR-TF).....	35
Figure III.6 : Microscope à infrarouge.....	36
Figure II.7 : spectre de solution d'eau distillée contenant la metformine entre 200nm et 400nm.....	36
Figure II.8 : courbe d'étalonnage de la metformine dans l'eau distillée.....	37
Figure II.9 : Taux d'encapsulation en fonction de différents pourcentages des mélanges de polymère avec la lécithine.....	40
Figure II.10 : Taux d'encapsulation en fonction de différents pourcentages des mélanges de polymère avec le methylcellulose.....	41
Figure II.11 : Taux d'encapsulation en fonction de différents pourcentages des mélanges de polymère avec le SDS et methylcellulose.....	42
Figure II.12 : Spectre IR-TF du chlorhydrate de metformine entre 400 et 4000 cm^{-1}	43
Figure II.13 : Spectres IR-TF du mélange PHBV /PCL (50 :50), metformine pur et les Mps.....	45

Figure II.14 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/PCL (75 :25), metformine pur et les Mps.....	46
Figure III.15 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/PCL (25 :75), metformine pur et les Mps.....	47
Figure III.16 : Spectres IR-TF du mélange PHBV /PCL (25 :75), metformine pur et les MPs.....	48
Figure III.17 : Spectres IR-TF du mélange PHBV /PCL (50 :50), metformine pur et les Mps.....	49
Figure III.18 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/ PCL (75 :25), metformine pur et les Mps.....	50
Figure III.19 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/PCL (25 :75), metformine pur et les Mps.....	51
Figure III.20 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/ PCL (50 :50), metformine pur et les Mps.....	52
Figure III.21 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/ PCL (75 :25), metformine pur et les Mps.....	53
Figure III.22 : microscopie infrarouge pour les différentes concentrations du polymère : T10 (75PHBV 25PCL) ; T9 (50PHBV 50PCL) ; T11 (25PHBV 75PCL) avec methylcellulose...	54
Figure III.23 : microscopie infrarouge pour les différentes concentrations du polymère : T20 (75PHBV 25PCL) ; T16 (50PHBV 50PCL) ; T12 (25PHBV 75PCL) avec la lécithine.....	55
Figure III.24 : microscopie infrarouge pour les différentes concentrations du polymère : T17 (75PHBV 25PCL) ; T19 (50PHBV 50PCL) ; T18 (25PHBV 75PCL) avec du methylcellulose et SDS.....	56

Chapitre IV : Cinétique de libération

Figure IV.1 : Schéma du Dissolutest utilisé.....	58
Figure IV.2 : Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique pH=1,2 à $\lambda_{\max}=211\text{nm}$	59

Figure IV.3: Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal pH=6,8 à λ_{\max} = 233nm.....	60
Figure IV.4 : Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le test T12 (PHBV/PCL : 25/75) dans les deux milieux physiologiques.....	61
Figure IV.5: Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le teste T16 (PHBV/PCL : 50/50) dans les deux milieux physiologiques.....	62
Figure IV.6 : Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le teste T20 (PHBV/PCL : 75/25) dans les deux milieux physiologiques.....	63
Figure IV.7: Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine à l'état pur dans le milieu gastrique au pH=1,2 et aussi pour les différents tests.....	64
Figure IV.8 : Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal à pH=6,8 pour les différents testes.....	65

Chapitre I : Le Diabète

Tableau I.1 : valeurs du pH et du temps de résidence dans les différentes régions du tractus digestif humain.....	11
--	----

Chapitre III : Caractérisation des microparticules

Tableau II.1 : caractéristiques physicochimiques du chlorhydrate de metformine.....	28
Tableau II.2 : caractéristiques physicochimiques de la PCL.....	29
Tableau II.3 : caractéristiques physicochimiques du PHBV.....	30
Tableau II.4 : caractéristiques physicochimiques du chloroforme.....	30
Tableau II.5 : caractéristiques physicochimiques du PVA.....	31
Tableau II.6 : caractéristiques physicochimiques du SDS.....	32
Tableau II.7 : caractéristiques physicochimiques de la lécithine de soja.....	32
Tableau II.8 : caractéristiques physicochimiques du méthylcellulose.....	33
Tableau III.9 : Les absorbances de la metformine dans de différentes concentrations.....	37
Tableau II.10 : présentation des différents teste leur aspect et leur taux d'encapsulation avec de la lécithine.....	39
Tableau II.11 : présentation des différents teste leur aspect et leur taux d'encapsulation avec du SDS et Lécithine.....	40
Tableau II.12 : présentation des différents teste leur aspect et leur taux d'encapsulation avec du méthylcellulose.....	41
Tableau II.13 : présentation des différents teste leur aspect et leur taux d'encapsulation avec du SDS et méthylcellulose.....	42
Tableau III.14 : Bande caractéristiques des microparticules.....	46
Tableau III.15 : Bande caractéristiques des microparticules.....	47

Les médicaments sont administrés par différentes voies. Parmi toute ces voies la voie orale ou per os a toujours été la voie la plus simple à utiliser et la plus confortable pour les patients qui garantie le suivie des prescriptions. En revanche, cette voie représente des inconvénients liés soit à la substance ou au patient comme par exemple les trouble digestifs, ou dans les cas au quel le patient a perdu conscience.

L'un des médicaments qui peu être administré part la voie per os on trouve le chlorhydrate de metformine connue aussi sous le nom commercial Glucophage, qui est l'objectif de notre travail. Il est l'un des médicaments médicament à ce jour utilisé dans le traitement thérapeutique du diabète de type II. C'est une maladie caractérisée par une hyperglycémie, c'est-à-dire, par un taux trop élevé de glucose (sucre) dans le sang. Afin d'atteindre son site d'action dans le corps humain et vue qu'il est administré par la voie orale, le chlorhydrate de metformine doit passer par le milieu physiologique de l'estomac, (pH très acide) ce qui nécessite d'améliorer la biodisponibilité de ce médicament.

L'encapsulation est une des solutions envisagée et accessible car elle permet de protéger le principe actif des attaques extérieures en enrobant ces derniers dans une microcapsule. Elle a pour objectif principal d'établir une barrière entre la substance active et le milieu environnant afin d'assurer une libération contrôlée du principe actif.

L'encapsulation de principe actif est possible en utilisant des polymères, en particulier, biodégradables, biorésorbables, ... ou un mélange de ces derniers comme excipient. Ils sont très utilisés dans le domaine médical pour leur non toxicité et leur caractéristique à contrôler la libération du principe actif encapsulé. Pour choisir le bon polymère on doit vérifier certain facteur à savoir la nature du polymère, le procédé d'encapsulation, le coût d'utilisation et pour un mélange la biocompatibilité est un facteur à tenir en compte.

Parmi ces polymères biodégradables, le PHBV (Poly 3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate acide) et le PCL (poly-ε-caprolactone) qui sont d'ailleurs l'enjeu de notre travaille. Notre étude est basée sur l'optimisation des paramètres d'encapsulation du chlorhydrate de metformine dans le mélange de ces deux polymères, l'influence du tensioactif et la composition du mélange PHVB/PCL.

Notre manuscrit est divisé en quatre chapitres:

Le premier chapitre consiste à présenter des généralités sur le diabète de type II ainsi que le traitement utilisé qui est le glycochape où l'on va parler de sa pharmacocinétique, son mécanisme d'action et on finira par sa voie d'administration.

Le deuxième chapitre nous sommes intéressés à la microencapsulation de la metformine, ses applications, les différentes techniques utilisées ainsi que les polymères utilisés pour la microencapsulation.

Dans le troisième chapitre nous allons présenter le principe actif qui est le chlorhydrate de metformine, les différents polymères et tensioactifs utilisés dans la réalisation de cette étude. Puis on va décrire la technique de préparation des microparticules du mélange PHBV/PCL à différents pourcentages (75/25-50/50-25/75 respectivement. Une fois les microparticules préparées, on a présenté les différentes méthodes de caractérisation (spectrophotométrie IR, Spectrophotométrie UV, microscope à IR), puis on termine par la discussion des résultats obtenus.

Le quatrième chapitre est consacré à l'étude de la cinétique de libération des microparticules du mélange PHBV/PCL contenant du chlorhydrate de metformine, testé in vitro dans deux milieux physiologiques différents à savoir le milieu gastrique au pH=1,2 et le milieu intestinal au pH=6,8.

Une conclusion générale et des perspectives seront présentées pour clore cette étude.

Le diabète est devenu en quelques années une véritable épidémie touchant les civilisations du monde entier. Cette maladie, avec laquelle on apprend à vivre tout au long de sa vie, fait encore peur aujourd'hui. Pourtant, un diabétique pris en charge correctement peut réussir à vivre sereinement avec sa maladie.

I.1. Définition du diabète

Le diabète est une affection hyperglycémie chronique qui ne se guérit pas, mais il peut être stabilisé grâce à un traitement efficace [1]. Dans le monde entier, l'hyperglycémie est le troisième facteur de risque de mortalité prématurée, après l'hypertension artérielle et le tabagisme. Il survient lorsque l'organisme ne peut produire suffisamment d'insuline ou ne peut l'utiliser correctement. Cette hyperglycémie est définie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme une glycémie à jeun supérieur à 1.26g/l (ou 7.0mmol/l) 120 min après avoir ingéré 75g de glucose [2]

Le diabète peut être qualifié de pandémie. En effet, aucun pays au monde n'est épargné par cette maladie (Figure I.1). De plus le nombre de patients diabétiques augmente de manière vertigineuse depuis ces dernières années, il atteint le record de 415 million de diabétique à travers le monde en 2015[3].

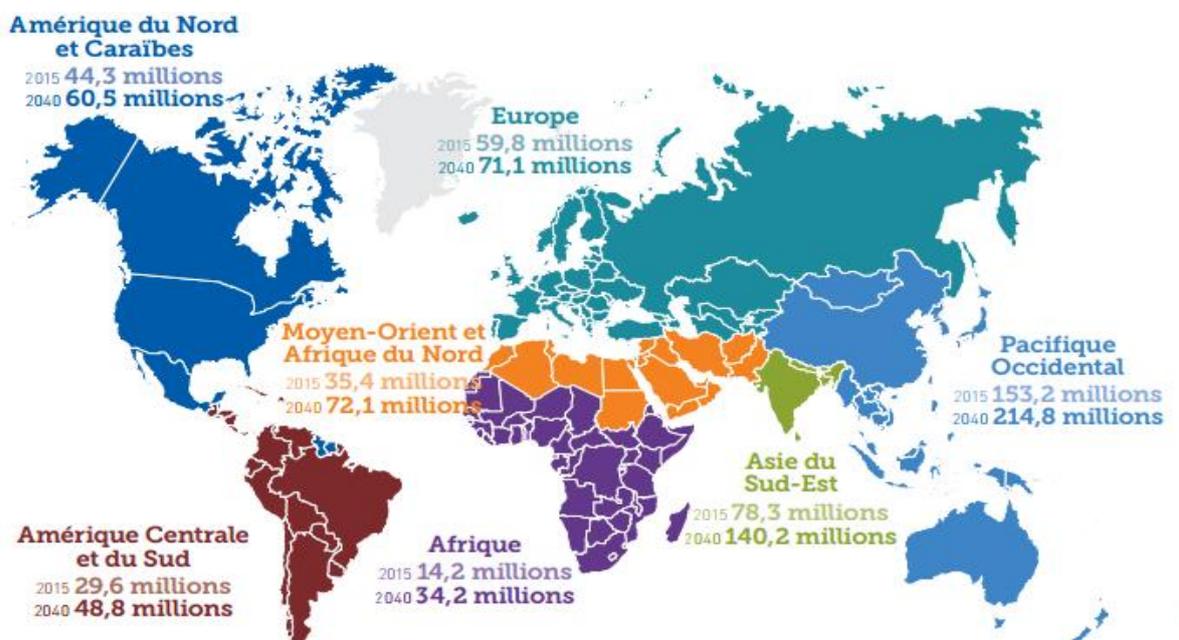


Figure I.1 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète à travers le monde et par région, en 2015 et 2040 (20-79 ans) [3].

I.2. Types de diabète

Il existe deux principaux types de diabète : le diabète insulino-dépendant (D.I.D), et le diabète non insulino-dépendant (D.N.I.D) dite aussi diabète gras.

I.2.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 s'établit sous l'influence de nombreux facteurs favorisant la prédisposition génétique ou des facteurs environnementaux comme une infection virale, une toxicité alimentaire et le stress [4, 5].

Le diabète insulino-dépendant est une maladie auto-immune qui survient sur un terrain génétiquement prédisposé et conduit à la diminution de sécrétion de l'insuline et la destruction de cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, et par conséquent, l'arrêt de la sécrétion d'insuline. Les personnes de moins de 20 ans peuvent attraper ce type de diabète et même les nourrissons, parfois après la naissance [6].

I.2.1. Diabète de type 2

Diabète non insulino-dépendant (D.N.I.D), Le diabète de type 2 (DT2) peut se définir comme une hyperglycémie chronique liée à une insulino-résistance et à une diminution de l'insulino-sécrétion comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscle) [7, 8]. Il touche le plus souvent les sujets obèses après la quarantaine mais il est de plus en plus souvent observé chez des enfants et des adolescents. Dans ce cas, les cellules β ne sont pas détruites mais seraient moins sensibles au stimulus normal du glucose, d'où une diminution de la sécrétion d'insuline [9].

I.3. Symptômes

Comme toute maladie le diabète présente plusieurs symptômes à savoir [10]:

- ✓ Fatigue.
- ✓ Trouble de la vision.
- ✓ Sensation de bouche sèche.
- ✓ Besoin d'uriner souvent.
- ✓ Avoir d'avantage faim ou soif.
- ✓ Picotement dans les pieds.
- ✓ Infections qui guérissent mal.

I.4. Traitement médicamenteux

Actuellement, plusieurs classes de médicaments sont disponibles pour abaisser le taux de glucose dans le sang et de réduire les complications.

Le traitement du DT2 est basé sur plusieurs facteurs : les caractéristiques du patient, la sévérité de l'hyperglycémie, et les options thérapeutiques disponibles. Les cinq familles principales des médicaments du DT2 actuellement sur le marché sont [11,12] :

- ✓ Les sulfamides.
- ✓ Les glinides.
- ✓ Les biguanides.
- ✓ Les inhibiteurs des alpha-glucosidases.
- ✓ Les glitazones.

De tous les biguanides commercialisés depuis 1950, seul la metformine est toujours commercialisée. Son efficacité a été démontré de façon concluante pour prévenir les complications cardiovasculaire du diabète, elle existe sous trois formes : le Chlorhydrate de metformine, le Parachlorophényacétate de metformine et l'Embonate de metformine [13].

I.4.1. Définition de la metformine

Découverte en 1922, la Metformine ou diméthylbiguanide a connu un début tumultueux jusqu'à son approbation par la Food and Drugs Administration (FDA) fin 1994 et sa consécration comme thérapeutique de première ligne suite aux résultats de l'UKPDS 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' [14]. La metformine est un médicament anti-hyperglycémiant préconisé au début du traitement du diabète de type 2, elle permet de diminuer le taux de glucose sanguin [15]. Elle est la molécule qui fait partie des biguanides, provenant du Lilas français (*Galega Officinalis*) une plante utilisée en médecine depuis des siècles dont le principe actif (PA) est la Galégine ou Isomylinebiguanidine [16]. Cette molécule se distingue par un caractère basique, le pKa de la metformine mesuré est de 12.4 [17].

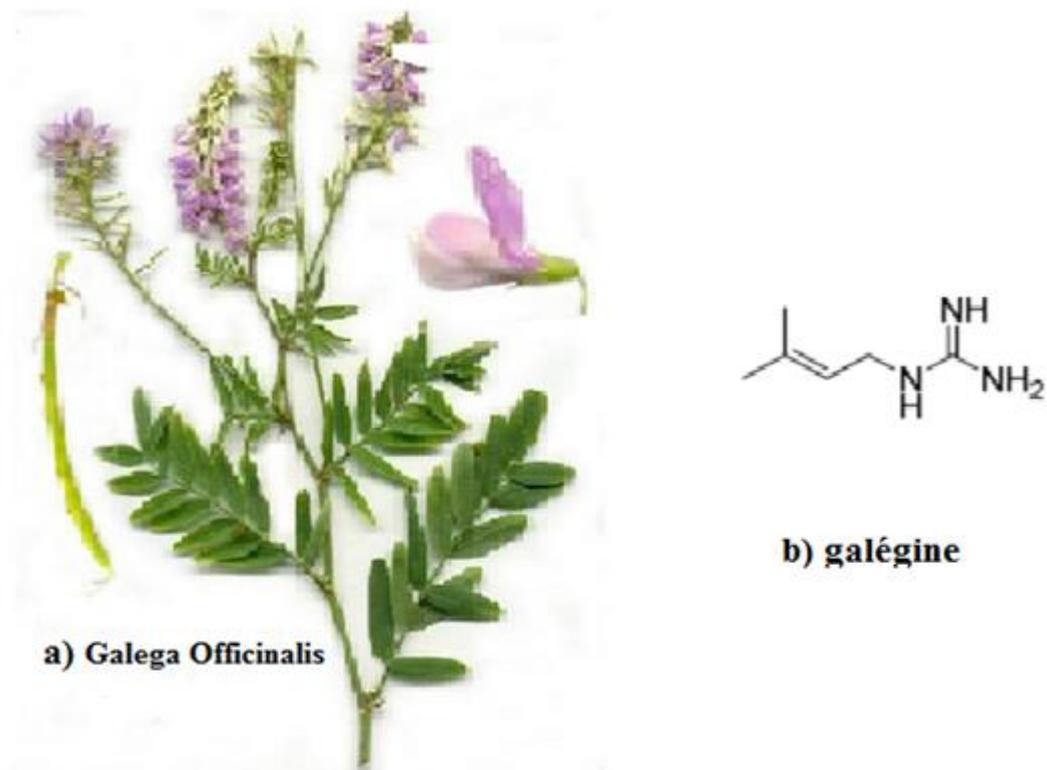


Figure I.2 : Photographie de la *Galega officinalis* et son principe actif la Galégine [18,19].

Le chlorhydrate de metformine est considéré actuellement comme un antidiabétique de premier choix par rapport à son efficacité/sécurité et son faible coût. Cette vieille molécule a déjà démontré sa capacité et sa position privilégiée dans la prise en charge pharmacologique des patients DT2 [20]. C'est un composé issu de la condensation de deux molécules de guanidine avec élimination de l'ammoniac, sa structure chimique est représentée comme suite :

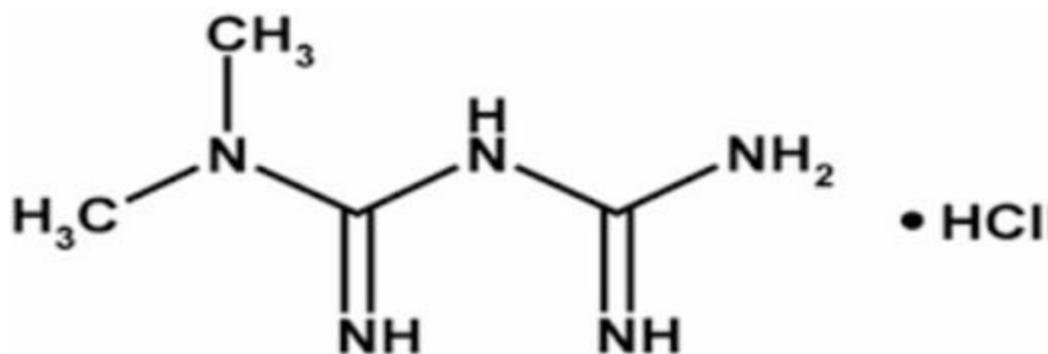


Figure I.3 : Structure chimique du Chlorhydrate de metformine [21].

I.4.1.1. Effets secondaires [22]

Comme tous les médicaments le chlorhydrate de metformine est susceptible d'avoir des effets indésirable et on peut en distinguer quelques uns :

- ✓ Troubles digestifs : nausées, gastralgies, diarrhées
- ✓ Risque d'acidose lactique : il serait plus théorique que réel et il est rare. Il n'est pas lié exclusivement à la molécule mais la prudence est indiquée chez l'insuffisant rénal, l'insuffisance cardiaque, hépatique et tout états hypoxique (excès de production d'acide lactique et/ou capacité d'épuration limitée
- ✓ La metformine doit être interrompue 48h avant une chirurgie ou un examen avec produit de contraste iodé.
- ✓ Les taux d'acide lactique sont normalement augmentés sous metformine.

I.4.1.2. Contre- indication [23]

Le chlorhydrate de metformine est déconseillé dans les cas suivants :

- ✓ Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients.
- ✓ Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- ✓ Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60mL/min).
- ✓ Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que déshydratation, infection grave, choc, administration intra vasculaire de produits de contraste iodés.
- ✓ Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- ✓ Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- ✓ Allaitement.

I.4.1.3. Pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine

De son administration jusqu'à son élimination le chlorhydrate de metformine franchit dans l'organisme différentes étapes qui conditionnent ses actions. Le PA se libère de sa forme solide pour se retrouver dans les liquides physiologiques donc il pourra être absorbé et traversé les membranes biologiques pour atteindre le sang.

a. Absorption

Après administration orale, le chlorhydrate de metformine présente une absorption digestive, localisée au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle, elle est saturable et incomplète, le taux maximal est atteint en 2 h 30 min [24, 25].

Les besoins quotidiens des diabétiques en chlorhydrate de metformine est de 1,5 à 3 g/jour, sa biodisponibilité est moyenne avec d'importante variation interindividuelles (50 à 60%) [24,26, 27].

b. Distribution

Le chlorhydrate de metformine se diffuse rapidement dans les tissus. Des mesures de concentrations tissulaires effectuées chez plusieurs espèces animales ont montré que sa liaison aux protéines plasmatiques est négligeable et que seuls l'intestin, le foie et le rein l'accumulent pendant quelques heures. Sa diffusion présente une cinétique non linéaire et relativement lente, elle peut s'étaler sur une période de 6 heures, un phénomène rarement expliqué mais sans doute attribuer à ces propriétés physicochimiques [26, 28].

c. Métabolisme

Le chlorhydrate de metformine est très faiblement métabolisé, il est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme [25,28].

d. Elimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminal est d'environ 6,5 h [24,28].

Chez les patients ayant une fonction rénale diminuée (basée sur la clairance de la créatinine mesurée), la demi-vie plasmatique de la metformine est prolongée et la clairance rénale diminue proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine, des essais Cliniques ont montré qu'une fraction non absorbée de metformine de 20 à 30% est retrouvée dans les fesses [25, 26, 28].

I.4.1.4. Mécanisme d'action de la metformine

Le mécanisme d'action moléculaire de la metformine n'est pas complètement élucidé. Sa cible principale reste le foie ; en effet, la metformine rétablit l'homéostasie glucidique chez le patient diabétique principalement en diminuant la production du glucose par le foie par

inhibition de la gluconéogenèse. Son mécanisme d'action a été décrit jusqu'à récemment, comme basé sur l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase). En effet, l'activation de l'AMPK par la metformine est secondaire à son action sur la mitochondrie.

Plus précisément, après absorption hépatique de la metformine par le biais du transporteur de cation organique (OCT1), il a été montré que c'est la mitochondrie qui constitue la cible primaire de ce biguanide, bien que le site de liaison ne soit pas connu. Il s'ensuit une inhibition modérée mais spécifique du complexe I avec diminution de l'adénosine triphosphate (ATP) cellulaire et augmentation concomitante de l'AMP. La gluconéogenèse étant un processus coûteux en énergie, le flux gluconéogénique est restreint. D'autre part, l'accumulation de l'AMP entraîne une régulation allostérique de la fructose-1,6-biphosphatase, enzyme clé de la gluconéogenèse, ainsi qu'une réduction de l'activité de l'adénylate-cyclase stimulée par le glucagon (hormone hyperglycémiant impliquée dans l'homéostasie), d'où une inhibition de la production de glucose par le foie [29, 30].

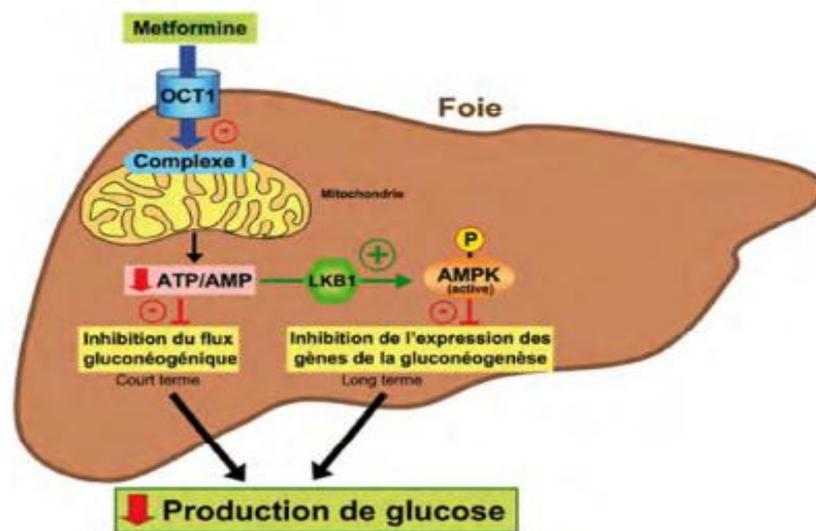


Figure I.4 : Mécanisme d'action hépatique de la metformine [30].

I.5. Différentes voie d'administration des médicaments

Les systèmes de libération contrôlée sont bénéfiques à la santé, mais plusieurs médicaments présentes des effets indésirables dont l'origine est liée à la voie d'administration du médicament.

Le choix de la voie d'administration du médicament dépend de plusieurs facteurs à savoir les propriétés du PA, l'accès à l'endroit de la maladie.

I.5.1. Voie per os (orale)

L'administration du médicament par la voie oral est la plus commode et la plus utilisée. Cette voie consiste au passage du PA à travers la partie gastro-intestinal (figure I.5).

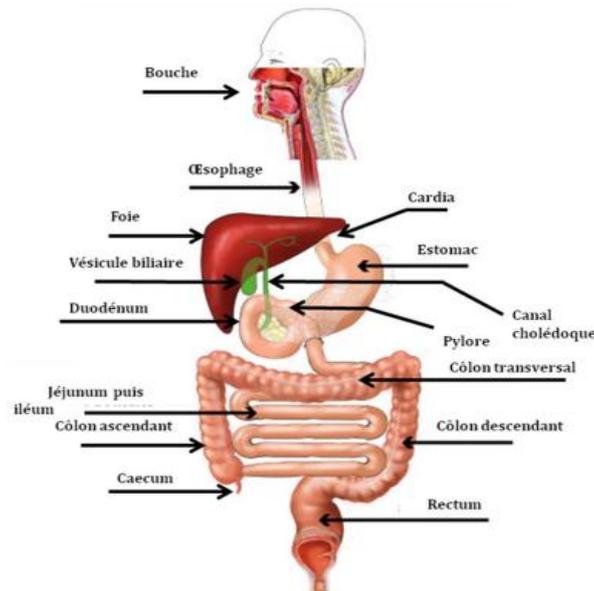


Figure I.5 : Anatomie du tube digestif humain [31].

Une fois administré par la bouche le principe actif parvient rapidement à la partie gastro-intestinale. Il est absorbé au niveau de l'iléon mais sa biodisponibilité peut être réduite à cause du premier passage hépatique. Ce dernier désigne toute transformation du PA au niveau du foie. Enfin il passe dans la circulation générale à travers la veine [32].

Les valeurs du pH des différentes parties du tractus gastro-intestinal ainsi le temps de désintégration dans celle-ci est résumé dans le tableau suivant :

Tableau I.1 : Valeurs du pH et du temps de désintégration dans les différentes régions du tractus digestif humain [33,34].

Partie	pH	Temps de résidence
Bouche	6.7-7[35]	2 à 10 secondes [35]
Estomac	1.0-2.5	0 – 2 h
Intestin grêle		3 – 5 h
Duodénum	5.5-6.0	
Jéjunum	6.0-7.0	
Iléon	7.0-7.5	
Gros intestin		20 – 30 h
Caecum	6.4-7.0	
Colon	7.0-7.5	

L'administration des médicaments par voie oral possède des avantages mais aussi des inconvénients [36].

I.5.1.1. Les avantages

- ✓ Acceptabilité et confort du patient.
- ✓ Voie oral offre un potentiel pour réaliser une libération contrôlée.
- ✓ Cout de la thérapie oral est généralement faible.
- ✓ Muqueuse gastro-intestinal possède une surface vascularisée importante.

I.5.1.2. Les inconvénients

- ✓ Vitesse d'absorption du PA est affectée par plusieurs facteurs, comme le pH dans l'estomac et l'intestin grêle, présence ou absence de la nourriture.
- ✓ Possibilité d'avoir des effets secondaires, comme des gastro-toxique en causant des dommages dans l'estomac.

La microencapsulation est l'ensemble des technologies qui permettent de piéger des matériaux solides, liquides ou gazeux dans des capsules polymériques scellées et de petite tailles [34].

Aucun médicament ne peut exercer une activité thérapeutique si la molécule biologiquement active qu'il renferme n'est pas capable de franchir les barrières biologiques qui séparent le site d'administration du site d'action. Certaines molécules sont inefficaces car elle diffuse intégralement la substance active sans atteindre le site d'action, ce qui nécessite son encapsulation dans le but de ralentir sa libération.

L'encapsulation des principes actifs assurer une libération contrôlée, modifiée, prolongée ou ciblée constitue l'un des enjeux de recherche du début du 21^{ème} siècle [37].

II.1. Définition

La microencapsulation est une technique permettant d'obtenir des microparticules individualisées, constituées du polymère enrobant, contenant une matière active. La matrice enrobante représente une barrière permettant la protection du principe actif ainsi que le control de sa libération [38,39].

II.2. Microparticules

Les microparticules sont des composées d'une matière active enrobée par un matériau constitué de polymères ou de lipides [40], de taille comprise entre 1µm et 1000µm. Les matières actives sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules, ou encore catalyseurs de réactions chimiques...etc [34,41].

Les microparticules présentent deux types de morphologie: les microsphères et les microcapsules [42].

II.2.1. La microsphère

C'est une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solution (figure II.1 a).

II.2.2. La microcapsule

C'est une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide entouré d'une écorce solide continue de matériau enrobant (figure II.1.b).

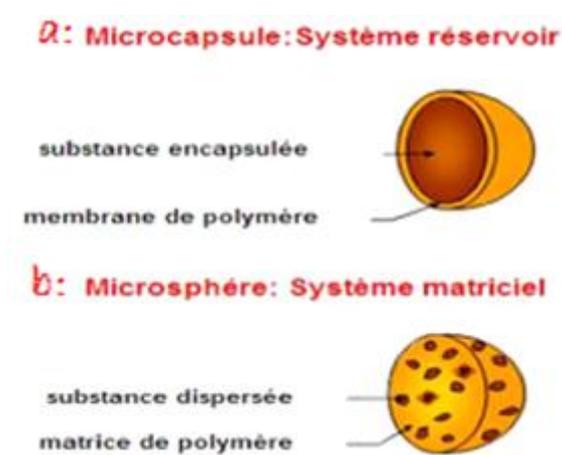


Figure II.1 : Représentation schématique d'une microcapsule et d'une microsphère [43].

II.3. Intérêt de la microencapsulation

Les microparticules peuvent avoir différents rôles selon l'application pour laquelle sont conçues, elles assurent donc plusieurs fonctions telles que [39]:

- ✓ Masquage d'un goût ou d'une odeur.
- ✓ Améliore la présentation du produit.
- ✓ Réalisation d'une mise en forme adaptée.
- ✓ Protection et stabilisation d'une matière active dans une formulation.
- ✓ Modification et maîtrise du profile de libération.

II.4. Application de la microencapsulation [44]

La microencapsulation a été développée et appliquée dans des domaines variés. Dans le domaine pharmaceutique, des microcapsules contenant des médicaments sont utilisées par voie orale ou par injection interne dans le muscle. Les microcapsules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du principe actif. Les microcapsules sont véhiculées dans le corps puis par la dispersion et l'infiltration du médicament vers l'endroit ciblé, une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement les effets du médicament.

Dans le domaine cosmétique, des microcapsules ont déjà été intégrées dans différentes crèmes, des shampoings, ou des gels, afin de prolonger la stabilité chimique et microbiologique du principe actif.

Dans le domaine agro-alimentaire, la microencapsulation est principalement utilisée pour des additifs alimentaires, tels que des arômes, des édulcorants, des colorants, etc. La microencapsulation permettra de garder le parfum, de prolonger la durée de conservation et d'ajuster la saveur alimentaire.

Dans le domaine biomédical, la technologie de microencapsulation a été mise en pratique pour l'immobilisation des cellules et la culture de cellules animales ou végétales et de micro-organismes. La membrane permet la perfusion sélective des milieux nutritionnels vers l'intérieur des microcapsules pour cultiver les cellules encapsulées mais empêche de grandes molécules toxiques de passer. Des cellules peuvent vivre normalement dans un environnement micrométrique. D'un autre côté, les sécrétions des cellules peuvent traverser cette membrane semi-perméable. Les cellules micro encapsulées fonctionnent comme un petit bioréacteur.

Dans le domaine textile, les microcapsules sont intégrées dans les textiles pour adapter les produits aux besoins des clients. Les microcapsules peuvent rendre des textiles hydratants, désinfectants, parfumés, etc. Récemment des tissus contenant des microcapsules à base de paraffine permettent d'ajuster automatiquement la température en fonction de la chaleur du corps humain.

Les microcapsules peuvent aussi être utilisées dans le développement des matériaux nouveaux. Des matériaux de construction contenant des microcapsules à changement de phase peuvent servir de thermostat. Ces matériaux absorbent de la chaleur externe au cours de la journée et la libèrent pendant la nuit.

La figure II.2 représente des données statistiques des domaines d'applications de la microencapsulation.



Figure II.2 : Représentation statistique des domaines d'applications de la microencapsulation[45].

II.5. Techniques d'encapsulations

Les procédés d'encapsulation sont généralement catégorisés dans trois classes :

- ✓ Procédés mécaniques.
- ✓ Procédés chimique.
- ✓ Procédés physico-chimiques.

II.5.1. Procédé mécanique

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

✓ Nébulisation/séchage [46]

Ce procédé permet de transformer une formulation liquide initiale en une microparticule sèche. La formulation liquide est composée d'une phase de matière active sous formes différentes (solution, émulsion, dispersion de particules solides) et une autre phase de la solution de l'agent enrobant. Il y a généralement quatre étapes essentielles dans ce procédé.

- ✓ Diffusion de la phase liquide (nébulisation) pour former un aérosol ;
- ✓ Mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée ;
- ✓ Séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;

- ✓ Séparation et collection de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé.

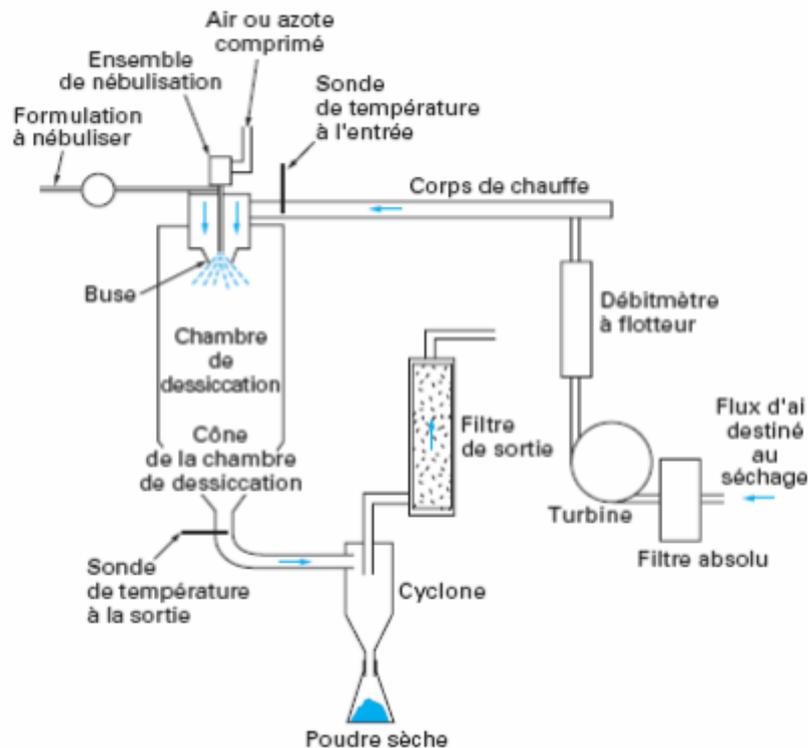


Figure II.3 : Système de microencapsulation mécanique Nébulisation/séchage [47].

Ce procédé de nébulisation/séchage a été appliqué par **Li et al** pour encapsuler l'ibuprofène, dans une microcapsule en gélatine [48].

✓ Procédé d'enrobage en lit fluidisé

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particulaires poreux.

Le procédé permet de réaliser un enrobage continu de particules qui conduit donc à la production de microcapsules. Il comprend une séquence cyclique en trois temps :

- ✓ Fluidisation de la poudre de particules ;
- ✓ Pulvérisation du matériau enrobant sur les particules ;
- ✓ Séchage et filmification de l'enrobage [43].

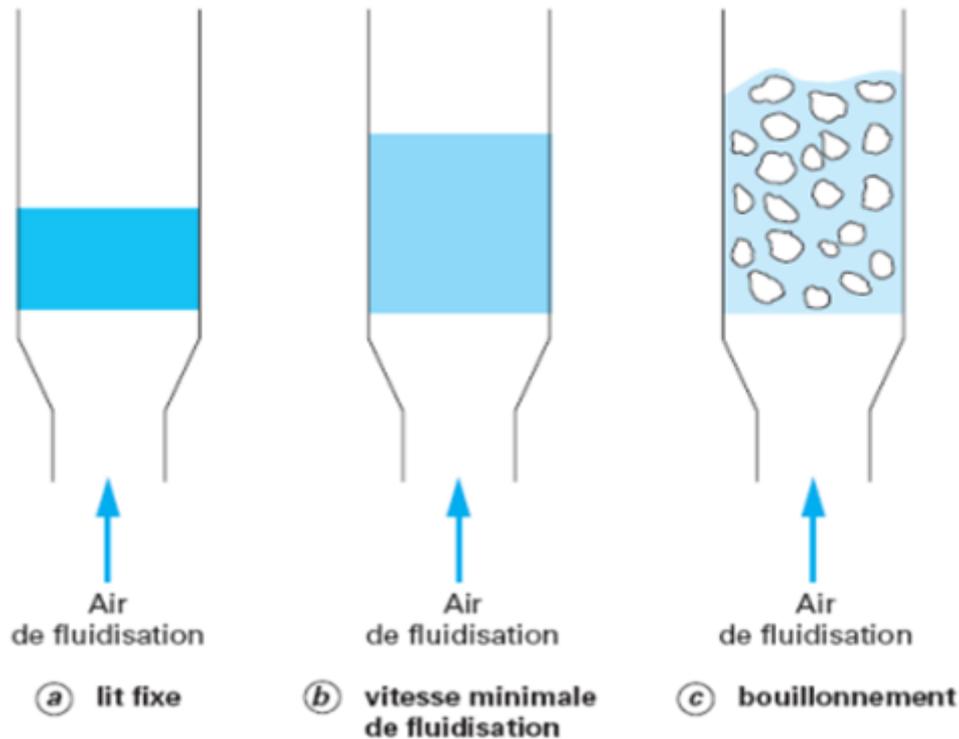


Figure II.4 : Différents états de la substance active à encapsuler en lit fluidisé [47].

Cette technique a été utilisée pour encapsuler des molécules actives telles que le diclofenac sodique [49].

II.5.2. Procédés chimiques

✓ Polycondensation interfaciale

Elle met en jeu deux monomères ayant des groupes fonctionnels complémentaires (A et B), chacun soluble dans une des phases d'un système diphasique. L'encapsulation de principes actifs peut être réalisée par cette méthode via un protocole en deux étapes. Dans un premier temps préparer une émulsion, la phase dispersée contient l'espèce à encapsuler ainsi qu'un monomère. Puis cette émulsion est diluée afin d'apporter le second monomère en phase continue. La réaction démarre alors à l'interface des gouttelettes. On obtient en fin de réaction une membrane qui renferme l'espèce à encapsuler [50].

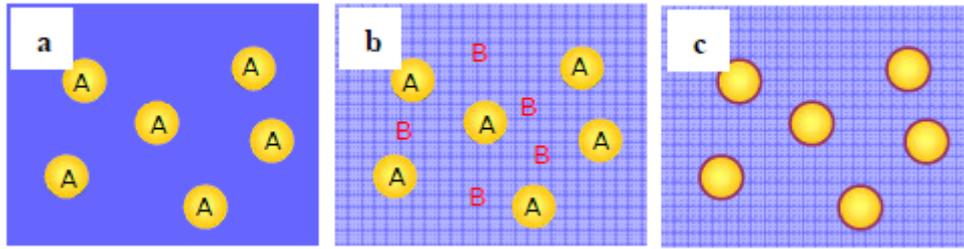


Figure II.5 : Schéma du principe de la microencapsulation par polycondensation interfaciale : (a) Obtention d'une émulsion avec un monomère A dans les gouttelettes ; (b) Dilution de l'émulsion avec un monomère B dans la phase continue ; (c) Polycondensation des monomères A et B à l'interface des gouttelettes pour former la membrane des microcapsules [50].

II.5.3. Procédés physico-chimiques

✓ Coacervation

La coacervation décrit le procédé de la séparation de phases au sein d'une solution pour désolvater un polymère [51]. Le procédé de coacervation consiste à abaisser la solubilité d'un polymère initialement solubilisé dans un solvant approprié, en variant la température ou le pH du milieu ou par ajout d'un électrolyte, d'un non-solvant ou d'un deuxième polymère (agent coacervation). Il se forme alors deux phases liquides : l'une riche en polymère appelée coacervat et l'autre pauvre en polymère [52], il s'agit d'une coacervation complexe. Le procédé de coacervation complexe peut être séparé en Cinque étapes comme le montre la figure II.6 [51].

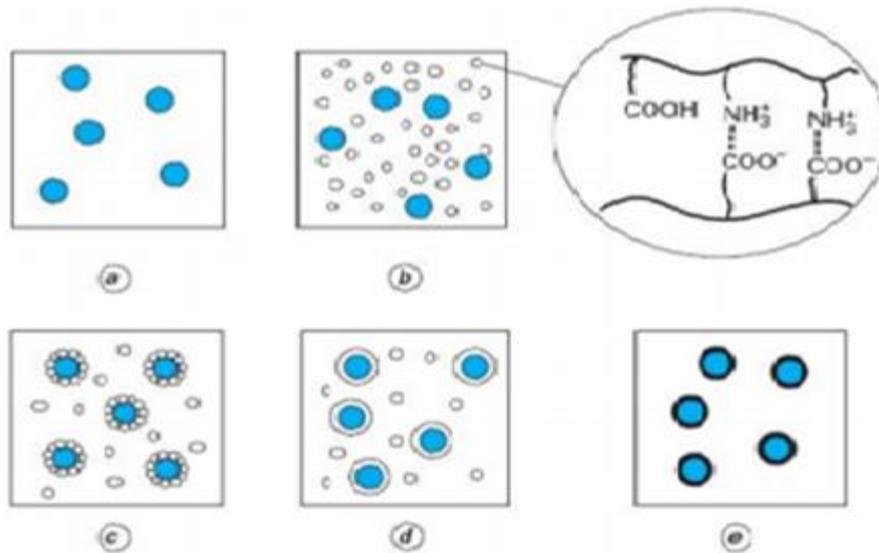


Figure II.6 : Réticulation interfaciale des microcapsules par coacervation complexe : (a) dispersion du principe actif dans la solution de polymère ; (b) formation du coacervat ou séparation de phase ; (c) dépôt du coacervat et formation d'un enrobage ; (d) renforcement de l'enveloppe ; (e) l'enrobage est consolidé par réticulation [51].

✓ Emulsion-évaporation de solvant

Une émulsion selon l'IUPAC "International Union of Pure and Applied Chemistry", est une dispersion colloïdale d'un liquide sous forme de gouttelette (phase dispersée ou discontinue) dans un autre liquide non miscible (phase dispersante ou continue) comme l'eau et l'huile, à laquelle on ajoute généralement un tensioactif afin d'éviter la séparation des phases et d'assurer la stabilité de l'interface de l'émulsion[53,54].

Le processus de dispersion consiste à cisailé l'une des phases dans l'autre de manière à former des gouttes dont la taille peut varier de 0.1 à 10 μ m environ.

• Emulsion simple

L'émulsion eau/huile est généralement utiliser pour les PA faiblement hydrosolubles ou insolubles dans l'eau, tandis que l'émulsion huile/eau est envisagée lorsque le PA est hydrosoluble. Le type d'une émulsion simple, directe ou inverse, est fixé au premier ordre par la solubilité préférentielle du tensioactif dans l'une ou l'autre des phases, en accord avec la règle empirique de Bancroft : le recours à un tensioactif hydrosoluble permet de former préférentiellement une émulsion directe, alors qu'un tensioactif liposoluble favorise une émulsion inverse [54,55].

Cette méthode est la plus simple et toutes les autres en dérivent, elle s'effectue en préparant la phase dispersée par dissolution du PA et le polymère dans un solvant organique, puis en réalisant l'émulsification (la mise en suspension) qui consiste à introduire la phase hydrophile dans la phase lipophile [54,55]. Cette étape est suivie par l'évaporation du solvant organique qui engendre la solidification des gouttelettes de phase dispersée [55].

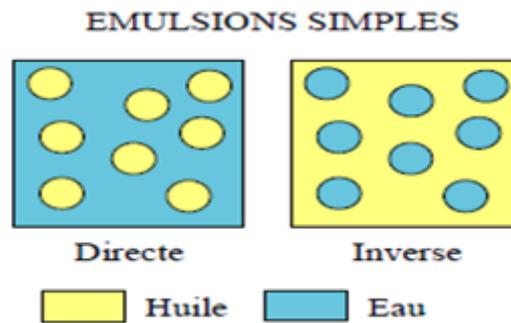


Figure II.7 : Représentation de l'émulsion simple [57].

- **Emulsion double**

Les émulsions doubles ou multiples par leur structure compartimentée, ont depuis longtemps été envisagées comme un matériau idéal pour jouer le rôle de microréservoir [55].

L'encapsulation des composés hydrophiles ne peut s'effectuer par la méthode eau/huile du fait de leur insolubilité dans les solvants organiques ; et de leur diffusion vers la phase continue durant l'étape d'émulsification conduisant à de faible taux d'encapsulation [56].

La solution aqueuse contenant le PA à encapsuler est émulsionnée avec la phase huileuse (solution organique dissolvant ou dispersant les polymères) avec une agitation ultrason pour obtenir une émulsion submicronique du type eau/huile. Cette émulsion est ensuite utilisée comme phase dispersée dans la troisième solution aqueuse contenant l'agent tensioactif, permettant d'obtenir une double émulsion (E/H/E). Enfin, les particules obtenues sont séchées et récupérées [52, 55, 58,59].

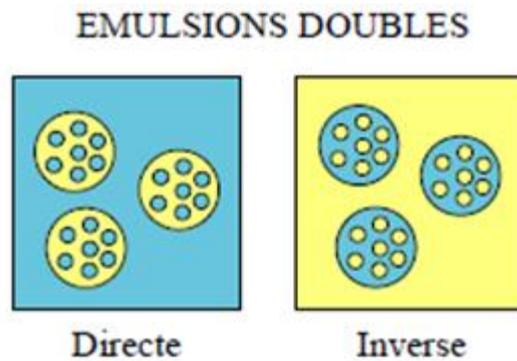


Figure II.8 : Représentation de l'émulsion double [57].

II.6. Cinétique de libération du principe actif encapsulé

Selon les interactions entre le principe actif et le milieu extérieur, deux types de microparticules peuvent être formés celles qui ne doivent pas libérer leur contenu telles que les microparticules qui contiennent des enzymes ou des bactéries et celles qui sont formulées de façon à libérer le principe actif. Nous distinguons les systèmes à libération déclenchée et les systèmes à libération prolongée [60].

II.6.1. Système à libération prolongée

Ce sont des microsphères, ce type de système est caractérisé par les mécanismes de libération mis en jeu au cours de la dissolution de la forme (diffusion passive, dégradation/dissolution du matériau enrobant, échange d'ions ...). Il s'ensuit que la libération dépendra des structures de ces systèmes (microcapsules ou microsphères)[61].

II.6.2. Système à libération déclenchée

Généralement ce sont des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu par éclatement de cette membrane. La rupture est déclenchée, soit par une pression (mécanique ou osmotique), une variation de température, une variation de pH ou encore une dégradation enzymatique de la membrane [50, 57].

II.7. Principaux matériaux d'encapsulation

Les matériaux utilisés pour obtenir les microparticules sont nombreux et variés. Ils peuvent être de nature hydrophile, hydrophobe ou une combinaison des deux, ils doivent être capables de former un film stable et compatible avec la molécule à encapsuler [17].

Un certain nombre de matériaux ont été utilisés, nous pouvons citer :

- ✓ Les polymères d'origine naturelle animale ou végétale, tels que la gélatine, le chitosane, l'alginate de sodium, l'amidon et les amidons modifiés.
- ✓ Les polymères synthétiques, tels que les copolymères acryliques et métacryliques, le polycaprolactone, les polymères d'acides lactiques et glycoliques.
- ✓ Les polymères semi-synthétique (dérivés cellulosique), tels que l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'acétate-phthalate de cellulose.
- ✓ Les lipides et les cires minérales : corps gras solides, glycérides, cires (d'abeille, de carnauba...), cires minérales [45,62].

II.8. Polymères biodégradables

II.8.1. Définition

Les polymères biodégradables sont actuellement en plein essor de par leurs nombreuses applications, telles que les matériaux à usage médical (sutures, broches, prothèses chirurgicales...) ou à usage pharmaceutique (matrice a libération contrôlée de principe actif).

La biodégradation est la décomposition de matière organique par des micro-organismes comme les bactéries, les champignons ou les algues [63].

II.8.2. Les différentes sources de polymères biodégradables

Les polymères biodégradables, peuvent être classés selon leur mode de synthèse et l'origine et la nature de la matière première [64]. On y dénombre quatre catégories différentes (Figure II.9).

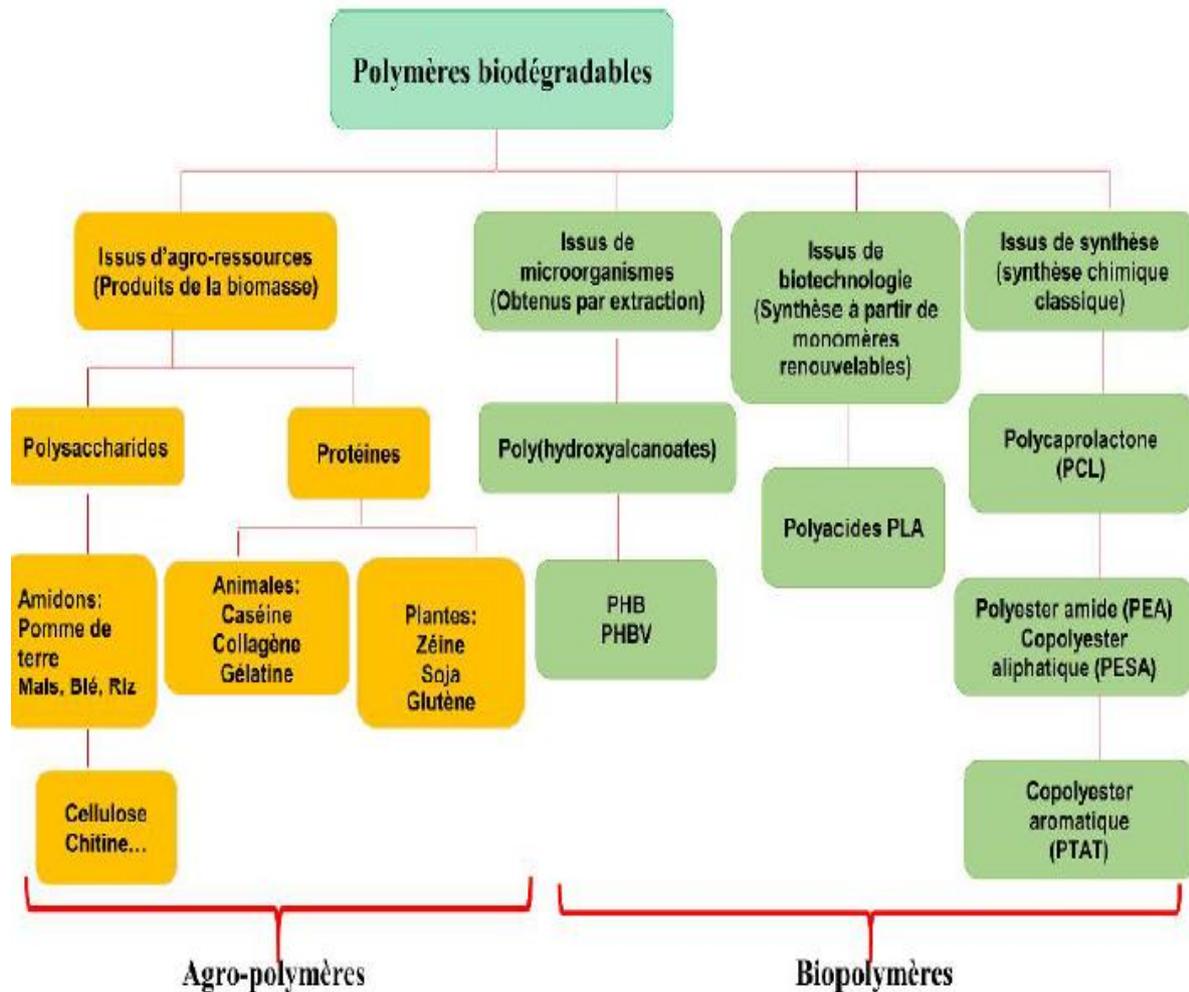


Figure II.9 : Classification des polymères biodégradables [64].

II.8.3. Mélanges de polymères

La recherche en matière de polymères est de plus en plus axée sur la préparation et la création de nouveaux matériaux. Ces derniers, sont obtenus soit par : [65]

- ✓ Synthèse de nouveaux monomères et/ou développement de nouveaux procédés de polymérisation;
- ✓ Copolymérisation d'au moins deux monomères, dont les propriétés du matériau obtenu dépendent de sa structure et de la composition des monomères;
- ✓ Mélange de deux ou plusieurs polymères dont l'intérêt réside dans la synergie de leurs propriétés respectives.

II.8.4. Avantages des mélanges de polymères

L'intérêt de préparer des mélanges de polymères, en solution ou à l'état fondu, réside dans la facilité et le faible coût de leur préparation comparé à la synthèse chimique. Généralement, les matériaux issus de l'association de deux ou plusieurs polymères permettent d'élargir la gamme de propriétés ou d'obtenir des matériaux avec des compromis de propriétés (résistance mécanique, résistance aux chocs, thermostabilité ...etc.) avantageuses pour l'application recherchée.

Malgré les avantages offerts par cette voie, elle reste très délicate à mettre en œuvre et permet d'obtenir des matériaux ayant des morphologies bi-phasiques à propriétés médiocres [64].

II.8.5. Polyesters

La nature des polymères utilisés dans le domaine pharmaceutique pour l'encapsulation, est essentiellement liée à leurs caractères biodégradables et biocompatibles, le terme biocompatible signifie que les matériaux devraient être tolérés par l'organisme et ne pas causer d'effets indésirables locaux ou systémiques après leur administration [64].

Parmi les polymères biodégradables, la famille des polyesters est devenue majeure et représentative de la révolution écologique qui a lieu dans le domaine de la chimie des matériaux [66].

On peut citer par exemple le poly 3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate (**PHBV**) et le poly- ϵ -caprolactone (PCL) qui sont utilisés dans le domaine médicamenteux, généralement pour la microencapsulation.

II.8.6. Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) (PHBV)

Le PHBV a été synthétisé pour la première fois en 1983 par la société Imperial Chemical Industries (ICI), il a été commercialisé sous le nom commercial Biopol. Les monomères de l'acide 3-hydroxybutanoïque et l'acide 3-hydroxypentanoïque, sont reliés par des liaisons ester ; l'épine dorsale du polymère est constituée d'atomes de carbone et d'oxygène. Les propriétés du PHBV dépendent du rapport massique de ces deux monomères. L'acide 3-hydroxybutanoïque fournit la rigidité tandis que l'acide 3-hydroxypentanoïque favorise la souplesse. L'augmentation du rapport entre l'acide 3-hydroxybutanoïque et l'acide 3-hydroxypentanoïque engendre une augmentation : de la température de fusion, de la

perméabilité à l'eau, de la température et la résistance à la traction. Cependant la résistance au choc est réduite. Le P (3HB-co-3HV) est considéré comme le meilleur candidat pour la production de matériau biodégradable plastique que P (3HB)[67]. La structure du PHBV est montrée sur la figure II.10 suivante :

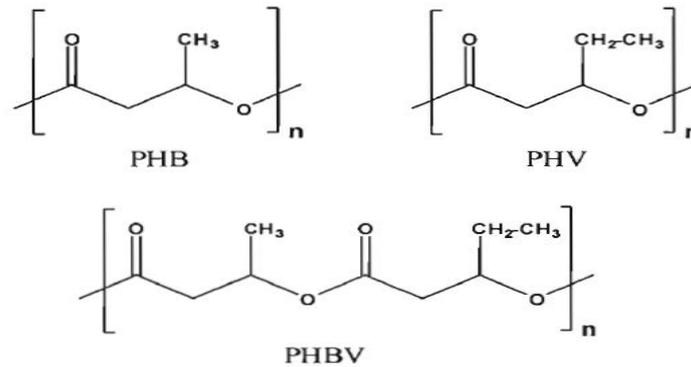


Figure II.10 : Structure chimique du PHBV [68].

II.8.7. Poly-ε-caprolactone (PCL)

C'est un polyester aliphatique synthétique, hydrophobe et biodégradable [69], utilisé pour l'ingénierie tissulaire, biomédical, alimentaire et d'autres applications industrielles.

Ce polymère a été largement utilisé dans de nombreuses applications biomédical talque la conception de systèmes de médicaments à libération prolongée, en raison de leur lente dégradation [70].

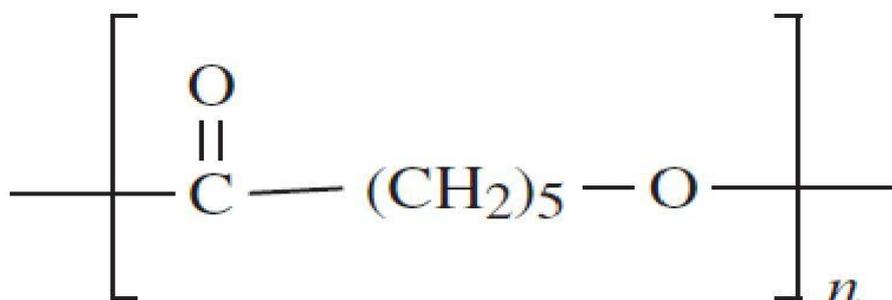


Figure II.11 : Structure chimique de la PCL [71].

La PCL peut être utilisée seule ou combinée à d'autres polymères dans la préparation des microparticules. **A.R. Simioni et al [72]** ont utilisé le mélange PHBV/PCL (90 :10 et 80 :20) pour la formulation de microsphères PHBV/PCL contenant (phthalocyanine NzPC). Les résultats de leur étude ont montré la formation des microsphères, voir figure II.12

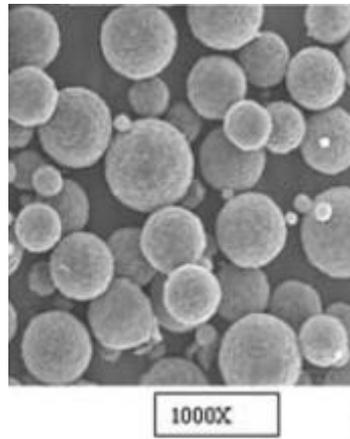


Figure II.12 : les microsphères obtenues par le mélange PHBV/PCL (90 :10).

La microencapsulation permet de protéger les molécules du principe actif et de contrôler leur libération.

L'objectif de ce chapitre se divise en deux parties. La première consiste à la présentation des matières premières qui ont servi à la préparation des microparticules telles que le principe actif, les polymères, le tensioactif et le solvant, et la seconde explique la préparation des microparticules du mélange (PHBV/PCL) contenant le chlorhydrate de metformine par la méthode d'émulsion/évaporation et d'étudier l'influence de la concentration et la nature du tensioactif, sur la formation des microparticules et le taux d'encapsulation.

Cette partie comprend également les techniques expérimentales de caractérisation (UV-visible, la spectroscopie infrarouge IR-TF, le microscope infrarouge) et à la fin une discussion des résultats.

III.1. Matériels et méthodes

III.1.1 Matériels

III.1.1.1 Principe actif : Chlorhydrate de metformine



Figure III.1 : Aspect physique du chlorhydrate de metformine.

Le chlorhydrate de metformine utilisé dans cette étude a été fourni par le laboratoire MERINAL, Algérie. Le tableau III.1 résume les caractéristiques physicochimiques du chlorhydrate de metformine.

Tableau III.1 : Caractéristiques physicochimiques du chlorhydrate de metformine

Formule chimique	$C_4H_{12}ClN_5$
Nom chimique	chlorhydrate de N, N-diméthyle-biguanide
Poids moléculaire	165,63 g/mol
Formule structurelle	$\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \\ \parallel \quad \parallel \\ (\text{CH}_3)_2\text{-N-C-NH-C-NH}_2\text{-HCl} \end{array}$
Description	Cristaux blancs ou sensiblement blancs
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Point de fusion	222-226°C

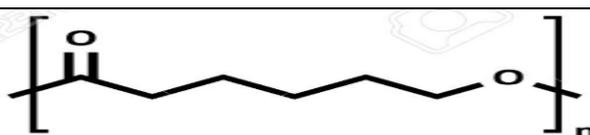
III.1.1.2. Polymères

- ✓ La poly-ε-caprolactone (PCL)

**Figure III.2** : Aspect physique de la PCL

La PCL utilisé dans cette étude a été produite par la société Solvay (Lyon, France) sous le nom commercial capa[®] 6800. Les caractéristiques physicochimiques de la PCL sont résumées dans le tableau III.2.

Tableau III.2 : Caractéristiques physicochimiques de la PCL

Formule brute	$(C_6H_{10}O_2)_n$
Structure chimique	
Forme physique	Grains d'environ 3mm de diamètre
Masse moléculaire moyen	80.000 g.mol ⁻¹
Point de fusion	58-60 °C

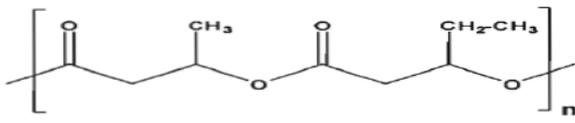
✓ **Le Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate acid) (PHBV)**



FigureIII.3 : Aspect physique du PHBV.

Le PHBV utilisé dans cette étude est de grade Y1000P produit par la société Tianan Biologic Material (Chine) sous le nom commercial Enmat[®]. PHBV Y1000P. Le tableau III.3 regroupe les caractéristiques physicochimiques du PHBV.

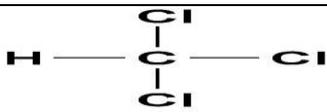
Tableau III.3 : Caractéristiques physicochimiques du PHBV

Formule brute	$(C_9H_{14}O_4)_n$
Structure chimique	
Forme physique	Grains de couleur brune
Masse moléculaire moyen	200.000 g.mol ⁻¹
Point de fusion	165-170°C

III.1.1.3. Les solvants✓ **Le chloroforme**

Le chloroforme utilisé dans cette étude a été produite par la société Biochem, chemopharm, (Québec), ces caractéristiques physicochimiques sont données dans le tableau III.4.

Tableau III.4 : Caractéristiques physicochimiques du chloroforme

Formule brute	CHCl ₃
Structure chimique	
Forme physique	Liquide
Masse moléculaire moyen	119.4 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition	61.3°C

III.1.1.4. Les tensioactifs✓ **Le polyvinyl alcool (PVA)**

Le PVA utilisé dans cette étude a été produit par la société Biochem, chemopharm, (Québec), ces caractéristiques sont illustrées dans le tableau III.5.

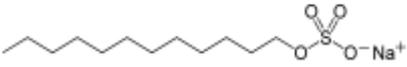
Tableau III.5 : caractéristiques physicochimiques du PVA

Formule brute	$(C_2H_4O)_n$
Structure chimique	$\begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{---} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Forme physique	Paillettes blanchâtre
Masse molaire	44 g.mol^{-1}
Point de fusion	$180\text{-}240 \text{ }^\circ\text{C}$

✓ **Le dodécylsulfate de sodium (SDS)**

Le SDS utilisé dans cette étude a été produit par la société Fisher scientifique labosi, (France) dont les caractéristiques physicochimiques sont données dans le tableau III.6.

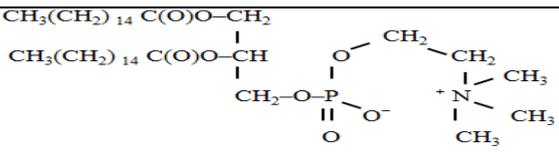
Tableau III.6 : Caractéristiques physicochimiques du SDS

Formule brute	$C_{12}H_{25}NaO_4S$
Structure chimique	
Forme physique	Poudre blanche
Masse moléculaire moyen	288.4 g.mol^{-1}
Point de fusion	205.5°C

✓ **La lécithine de soja**

La lécithine de soja utilisée dans cette étude a été produite par la société sigma aldrich, (France). Les caractéristiques physicochimiques de la lécithine sont regroupées dans le tableau III.7.

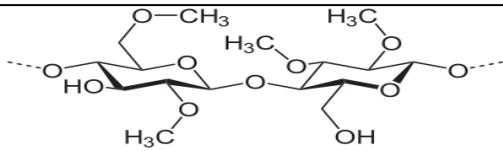
Tableau III.7 : Caractéristiques physicochimiques de la lécithine

Formule brute	$C_{40}H_{80}O_8NP$
Structure chimique	
Forme physique	Liquide visqueux de couleur allant du jaune foncé à orangé
Masse moléculaire	790 g.mol^{-1}
Point d'ébullition	$>200^\circ\text{C}$

✓ **Le méthylcellulose**

Le méthylcellulose utilisé dans cette étude a été produit par la société Biochem, chemopharm, (Québec) dont les caractéristiques physicochimiques sont données dans le tableau III.8.

Tableau III.8 : Caractéristiques physicochimiques du méthyl cellulose

Formule brute	$C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_3)_y$
Structure chimique	
Forme physique	Poudre blanche
Solubilité	Soluble dans l'eau froide

III.1.2 Méthodes

La méthode de préparation des microcapsules de polymères contenant la metformine et les techniques de caractérisation de celles-ci sont décrites ci-dessous.

III.1.2.1 Préparation des microcapsules de polymères contenant le chlorhydrate de metformine

La préparation des microcapsules du chlorhydrate de metformine a été réalisée par la technique d'évaporation de solvant (double émulsion) décrite par **D.Ibraheem et al [73]**, 1 ml d'une solution aqueuse en chlorhydrate de metformine à une concentration de 50 mg/ml contenant un tensioactif à la concentration adéquate (lécithine, SDS, MC) est dispersée dans 10ml de chloroforme contenant un mélange de 200mg de polymères (PHBV/PCL) à différent pourcentages. Une émulsion eau dans l'huile (E1/H) est formée par agitation (1250 tr/min) pendant 10 min.

Cette émulsion est introduite goutte à goutte dans la phase aqueuse contenant du PVA sous agitation (500 tr/min) pour former une double émulsion (E1/H/E2). Le chloroforme est ensuite évaporé sous agitation (400 tr/min) à la température ambiante

pendant une nuit. L'évaporation du solvant se traduit par la solidification des gouttelettes.

Les microcapsules sont récupérées après centrifugation à 6000 tr/min pendant 1h, puis lavées à l'eau distillée et séchées à la température ambiante.

III.1.2.2 Techniques de caractérisation

Trois méthodes ont été utilisées pour caractériser les microcapsules de chlorhydrate de metformine obtenues. La spectrophotométrie UV-visible, la spectroscopie infrarouge (IR-TF) et le microscope à infrarouge.

✓ Spectrophotométrie UV-visible

La spectrophotométrie UV-visible est utilisée afin de caractériser la bande d'absorption UV-visible de la metformine et de quantifier la metformine dans les microparticules (taux d'encapsulation). Le spectrophotomètre UV-visible utilisé dans cette étude est de marque SpectroScan50 (chypre).



Figure III.4 : spectrophotométrie UV-visible.

✓ Spectroscopie infrarouge (IR-TF)

L'analyse par spectrophotométrie infrarouge permet de distinguer les bandes caractéristiques des principales fonctions chimiques du mélange (PCL/PHBV) à différent pourcentage, la metformine. Il s'agit d'un outil indispensable au suivi des modifications chimiques induites au cours de l'encapsulation et les interactions entre les différents composants des microsphères.

Les spectres infrarouges des différentes formulations sont enregistrés à la température ambiante, dans la plage de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, sur des pastilles renfermant 80% de KBr et 2% de l'échantillon préparée à l'aide d'une presse hydraulique sous une pression varie de 65-80 KN pendant 3 minutes.

Nous avons utilisé le spectromètre infrarouge à transformée de Fourier de marque SHIMADZU (Kyoto. Japon).



Figure III.5 : Spectroscopie infrarouge (IR-TF).

✓ **Microscope à infrarouge (M-IR)**

C'est une technique basée sur le principe des interactions électrons-matière, capable de produire des images en haut résolution de la surface d'un échantillon. Le microscope utilisé pour visualiser l'aspect morphologique des microparticules à base du mélange PHBV/PCL ainsi que leur spectre, il est de type Microscopie IRTF Thermo scientifique.



Figure III.6 : Microscope à infrarouge.

III.2. Résultats et discussion

III.2.1. Spectrophotométrie UV-Visible

Pour déterminer la bande caractéristique de la metformine (λ_{\max}), un balayage de longueurs d'onde est effectué sur une solution d'eau distillée contenant la metformine entre 200nm et 400nm.

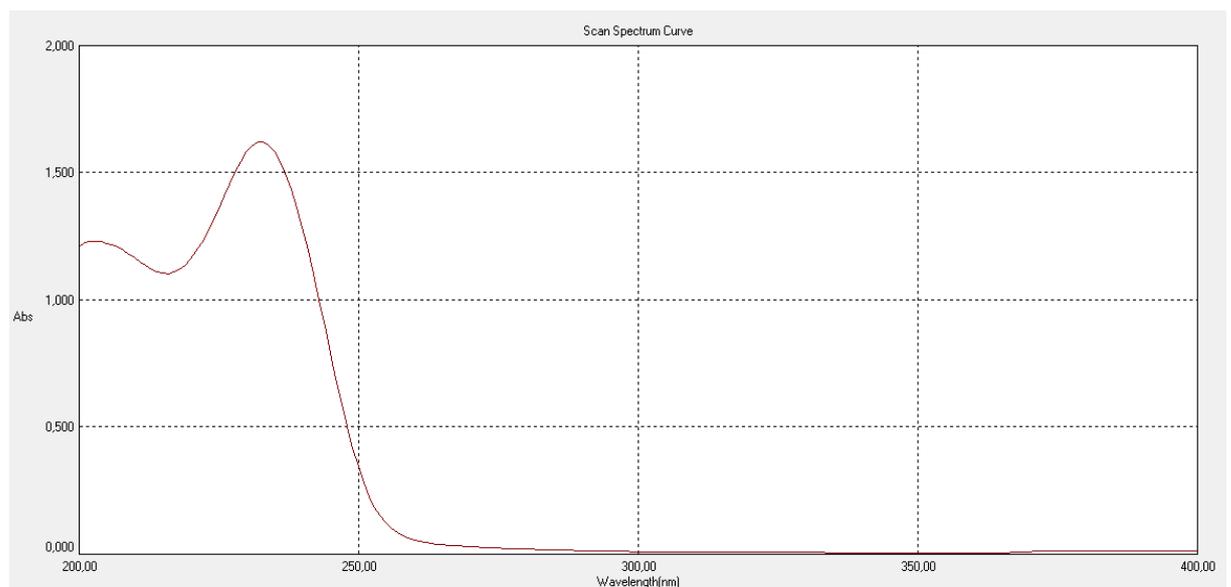


Figure III.7 : Spectre de solution d'eau distillée contenant la metformine entre 200nm et 400nm.

La metformine présente une absorbance maximale à une longueur d'onde : $\lambda_{\max}=233\text{nm}$, Un résultat similaire a été trouvé par K.J.Wadher et al [74].

La courbe d'étalonnage a été réalisée à l'aide de huit étalons standards dont les absorbances sont mesurées à la longueur d'onde maximal $\lambda_{\max}=233\text{nm}$ (Tableau III.9). Les résultats sont présentés sur la figure III.8

Tableau III.9 : Les absorbances de la metformine dans de différentes concentrations.

[metformine] en mg/l	2	4	6	8	10	12	16	20
Abs à $\lambda=233\text{nm}$	0,1913	0,3887	0,5620	0,6992	0,8602	1,0185	1,3473	1,6365

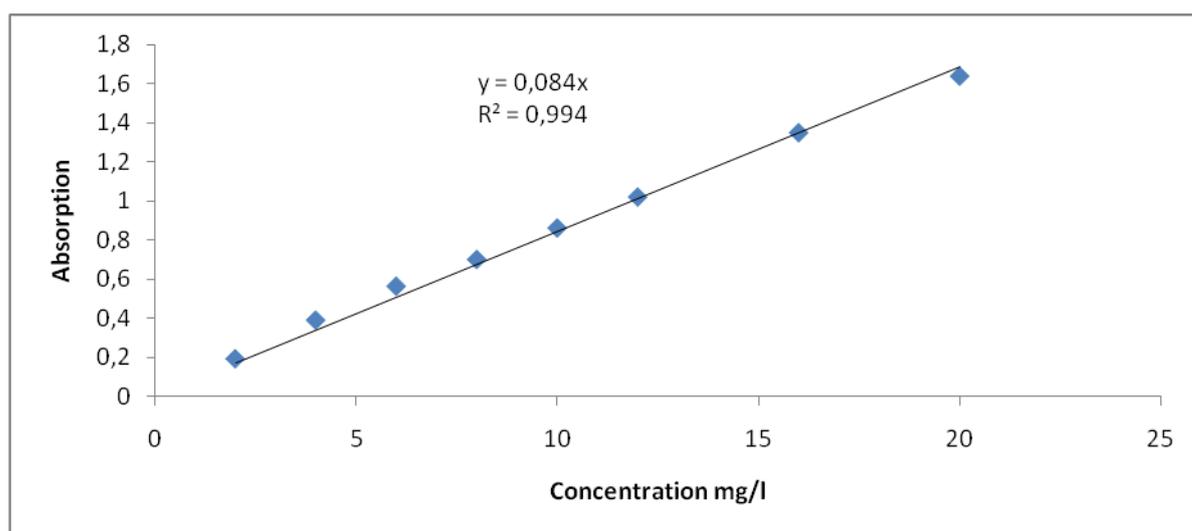


Figure III.8 : Courbe d'étalonnage de la metformine dans l'eau distillée.

III.2.1.1. Taux de la metformine encapsulé

Pour qu'on puisse déterminer le taux du principe actif présent dans les microsphères du mélange PCL/PHBV, on a procédé comme suit :

A la fin de la centrifugation on récupère 1ml du surnageant qu'on dilue dans 50 ml d'eau distillée et la concentration du principe actif est dosée par spectrophotomètre UV-visible à la longueur d'onde $\lambda_{\max}=233\text{nm}$.

Le taux de metformine encapsule est calculé par la formule suivante :

$$EE(\%) = \frac{C_0 - C_n}{C_0} * 100$$

Avec :

EE(%) : taux d'encapsulation ;

C_n : concentration de chlorhydrate de metformine non encapsulé ;

C₀ : concentration initiale de chlorhydrate de metformine.

III.2.1.2. Résultats des tests avec différents tensioactif✓ **Résultats des tests avec le tensioactif la lécithine de soja**

Tableau III.10: Présentation des différents tests, leur aspect et leur taux d'encapsulation avec de la lécithine.

N° du test	PHBV/PCL en %	PVA (ml)	Lécithine (μ l)	Aspects	Taux d'encapsulation
1	50/50	30 (0,75%)	25	Agrégat	/
2	50/50	30 (0,75%)	500	Agrégat	/
3	50/50	30 (0,75%)	250	Agrégat	/
4	50/50	30 (0,5%)	250	Agrégat	/
7-a	50/50	30 (0,5%)	125	Agrégat	/
7-b	50/50	30 (0,5%)	250	Agrégat	/
8	75/25	30 (0,5%)	125	Poudre	93,01%
12	25/75	30 (0,5%)	125	Poudre	99,50%
16	50/50	30 (0,5%)	125	Poudre	98,08%

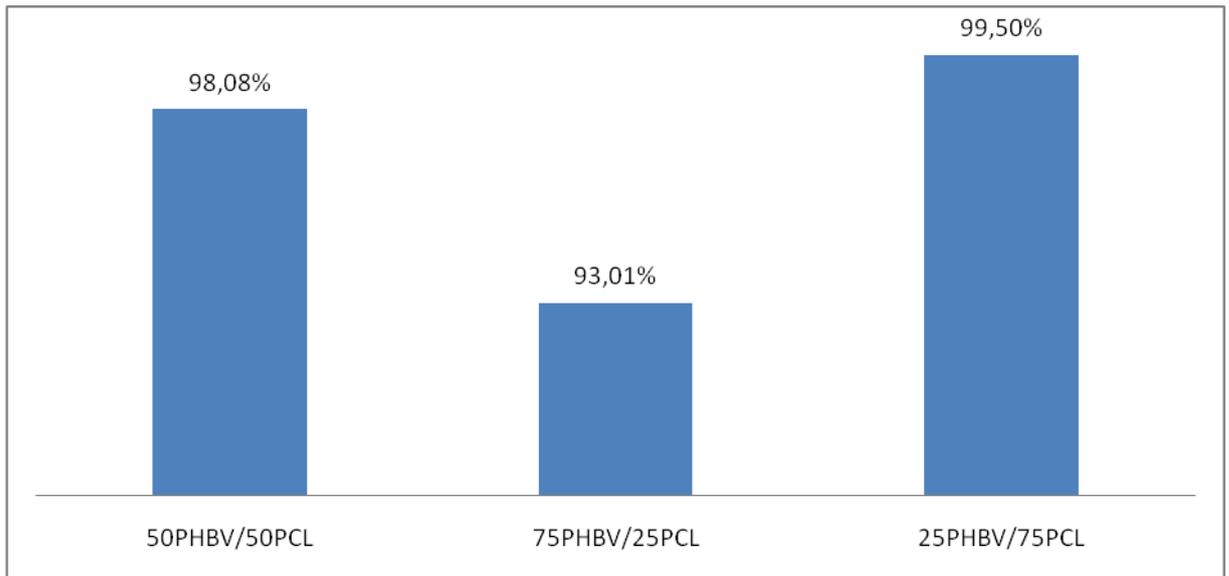


Figure III.9 : Taux d'encapsulation en fonction de différents pourcentages des mélanges de polymère préparé avec la lécithine.

D'après le tableau III.10 et la figure III.9 on constate qu'avec la lécithine on obtient un très bon taux d'encapsulation pour les trois mélanges où le mélange PHBV/PCL (25 :75) représente le meilleur taux d'encapsulation avec 99,50% par rapport aux deux autres mélanges avec 98,08% pour le mélange PHBV/PCL (50 :50) et de 93,01% pour le mélange PHBV/PCL (75 :25) avec un volume de lécithine de 125 μ l par contre la variation de ce volume conduit à la formation des agrégats.

La variation du taux d'encapsulation est liée à la masse du mélange des polymères.

✓ Résultats des tests avec les tensioactifs SDS et la lécithine

Tableau III.11 : Présentation des différents tests leur aspect et leur taux d'encapsulation avec du SDS et Lécithine.

N° du test	PHBV/PCL en %	PVA (0,5%) (ml)	lécithine (μ l)	SDS	Aspect	Taux d'encapsulations
5-a	50/50	30	250	0,0302g (0,1%)	gel	/
5-b	50/50	/	250	30ml (0,1%)	gel	/
6	50/50	/	250	30ml SDS (0,5%)	gel	/

Avec le mélange de ces deux tensioactives les résultats obtenus ne sont pas convaincante car il y'a formation d'un gel qui fond rapidement sans avoir de la poudre souhaité.

✓ **Résultats des tests avec le tensioactif Méthylcellulose**

Tableau III.12 : Présentation des différents teste, leur aspect et leur taux d'encapsulation avec du méthylcellulose.

N° du test	PHBV/PCL en %	PVA (0,5%)	MC (0,5%)	Aspect	Taux d'encapsulation
9	50/50	30ml	1ml	poudre	98,35%
10	75/25	30ml	1ml	poudre	97,24%
11	25/75	30ml	1ml	poudre	95,96%

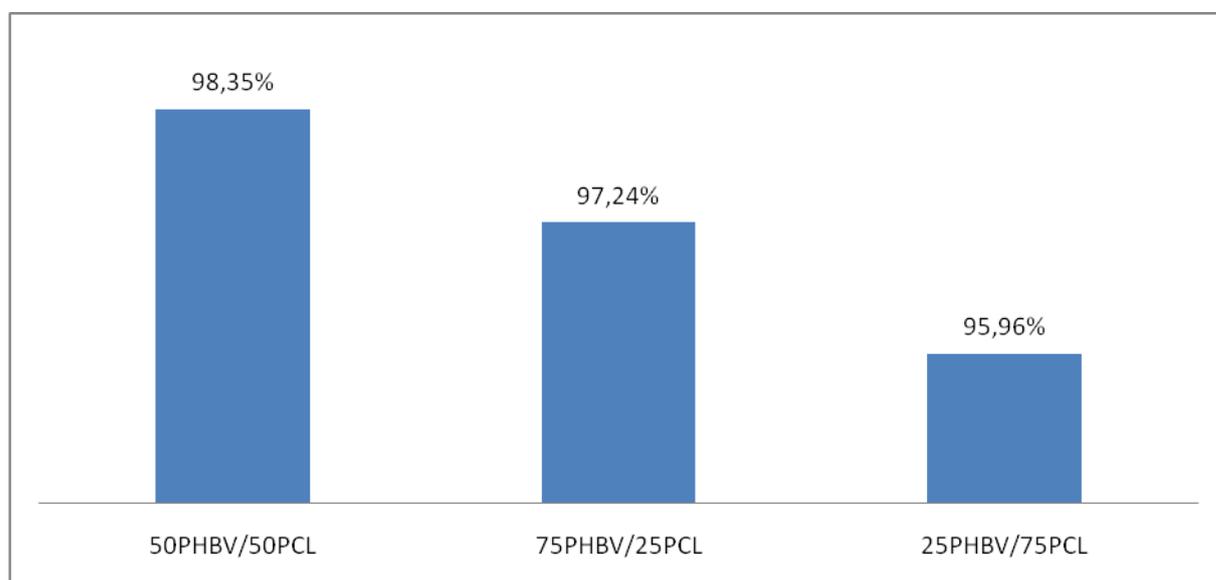


Figure III.10 : Taux d'encapsulation en fonction de différents pourcentages des mélanges de polymère avec le méthyle cellulose.

D'après les résultats, illustrés dans le tableau III.12 et la figure III.10, un taux d'encapsulation élevé de 98,35% est enregistré avec le mélange PHBV/PCL (50 :50). Des taux d'encapsulation important aussi sont obtenu pour les mélanges PHBV/PCL à

(75 :25) et (25 :75). Cette différence est due à la nature de tensioactif et la concentration des polymères dans les mélanges.

✓ **Résultats des tests avec les tensioactifs Méthyl cellulose et SDS**

Tableau III.13 : Présentation des différents tests, leur aspect et leur taux d'encapsulation avec du SDS et méthylcellulose.

N° du test	PHBV/PCL en %	MC (0,5%)	SDS (0,1%)	Aspect	Taux d'encapsulations
17	75/25	1ml	30ml	poudre	84,66%
18	25/75	1ml	30ml	poudre	98,64%
19	50/50	1ml	30ml	poudre	98,76%

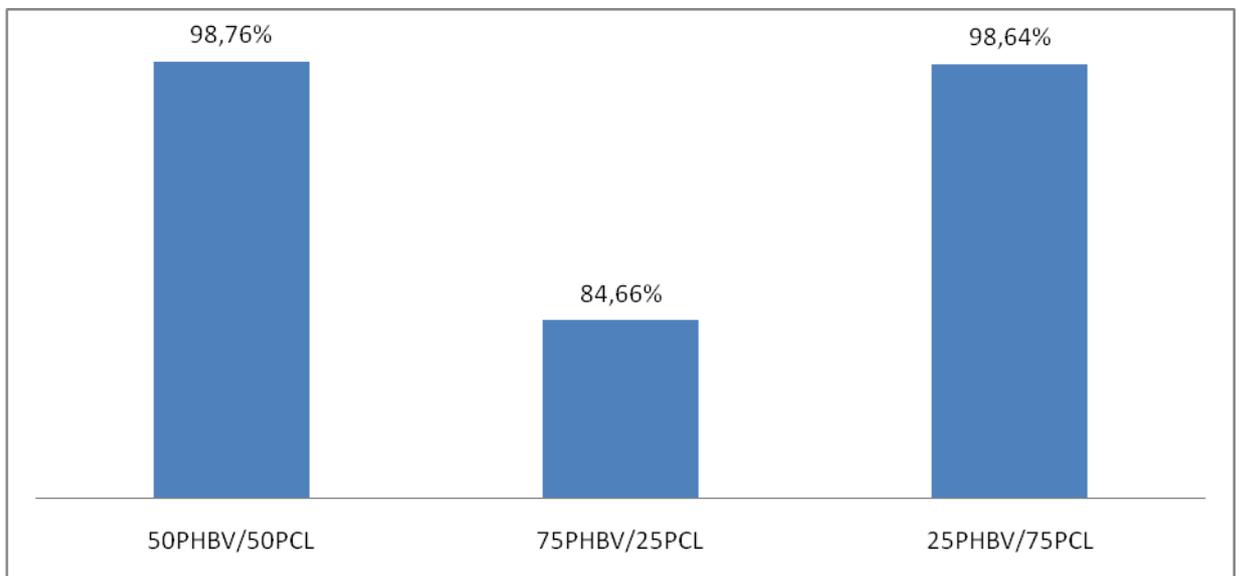


Figure III.11 : Taux d'encapsulation en fonction de différents pourcentages des mélanges de polymère avec le SDS et méthylcellulose.

Avec le SDS et méthylcellulose comme tensioactif (MC pour stabiliser l'émulsion E1/H et le SDS pour stabiliser la seconde émulsion E1/H/H2), le meilleur taux d'encapsulation est enregistré avec le mélange PHBV/ PCL (50 :50) qui est de 98,76% suivi par le mélange PHBV/PCL (25 :75) avec un taux d'encapsulation de

98,64%. Un taux d'encapsulation faible (84,66%) est obtenu avec le mélange PHBV/PCL (75 :25) par rapport aux deux précédent taux d'encapsulation.

III.2.2. Analyse spectrophotométrie IR-TF

Les spectres infrarouges présentés ci-dessous ont été obtenus sur des poudres de chlorhydrate de metformine, des film des mélange PHBV/PCL sans metformine, et les poudres obtenu pour les formulation T9,T10,T11,T12,T20,T16,T19,T17,T18. L'utilisation de cette technique d'analyse nous a permet d'identifier les groupements caractéristiques du mélanges (PHBV/PCL) et de chlorhydrate de metformine, et aussi identifier les interactions entre ces derniers dans les microparticules.

III.2.2.1. Spectre infrarouge du chlorhydrate de metformine

Le spectre IR-TF représenté en figure III.12 permet de déterminer les bandes caractéristiques du chlorhydrate de metformine.

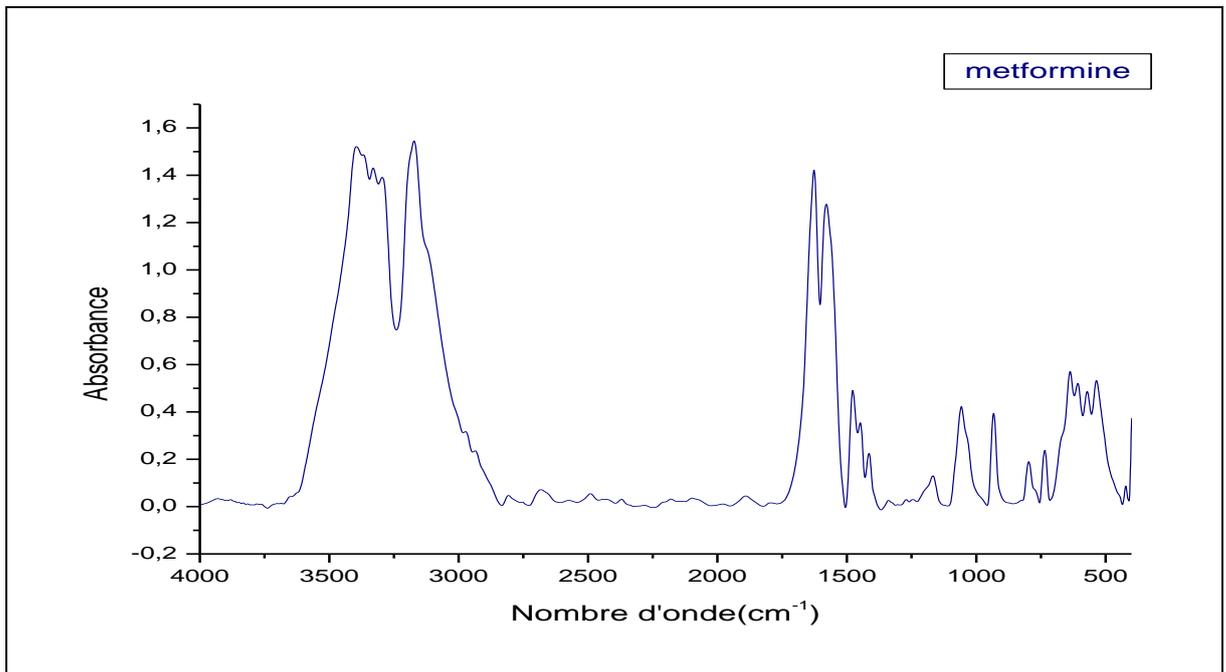


Figure III.12 : Spectre IR-TF du chlorhydrate de metformine entre 400 et 4000 cm⁻¹.

D'après le spectre IR-TF (figure III.12) obtenu, on remarque que le chlorhydrate de metformine présente deux bandes de vibration de valence du groupement **C=N-H** apparu dans la zone 3100-3400 cm^{-1} .

Une bande située à 3176 cm^{-1} correspond aux élongations de (**=N-H**, imine) et d'élongation asymétrique d'une amine primaire (**N-H**). Le pic à 2936 cm^{-1} caractéristique du groupement **-C-H** du méthyle aliphatique et à 2973 cm^{-1} de l'élongation asymétrique de CH_3 . À 1625 cm^{-1} une forte bande d'absorption est attribuée à la vibration d'élongation du groupe **C=N**. Deux bandes caractéristiques de déformation dans le plan et élongation de CH_3 à 1475 et 734 cm^{-1} respectivement. A 1175 et 1040 cm^{-1} deux bandes sont observées due à la vibration de valence de la liaison C-N. La bande notée à 636 cm^{-1} du à élongation C-Cl. **Kumar Nayak et al [75]**

III.2.2.2. Spectre IR-TF des microparticules obtenu avec le mélange (PHBV/PCL) et le MC

L'Analyse de la structure chimique par spectroscopie IRTF des microparticules obtenues avec la méthyl cellulose comme tensioactif (MC) avec les différents mélanges PHBV/PCL sont donnée par les figures III.13, III.14, III.15

✓ Mélange (PHBV/PCL) (50 : 50)

Le Spectre IR-TF des microparticules de (PHBV/PCL) contenant le chlorhydrate de metformine (figure III.18), nous permet d'accéder a voir l'intensité des pics ou des bandes d'absorption.

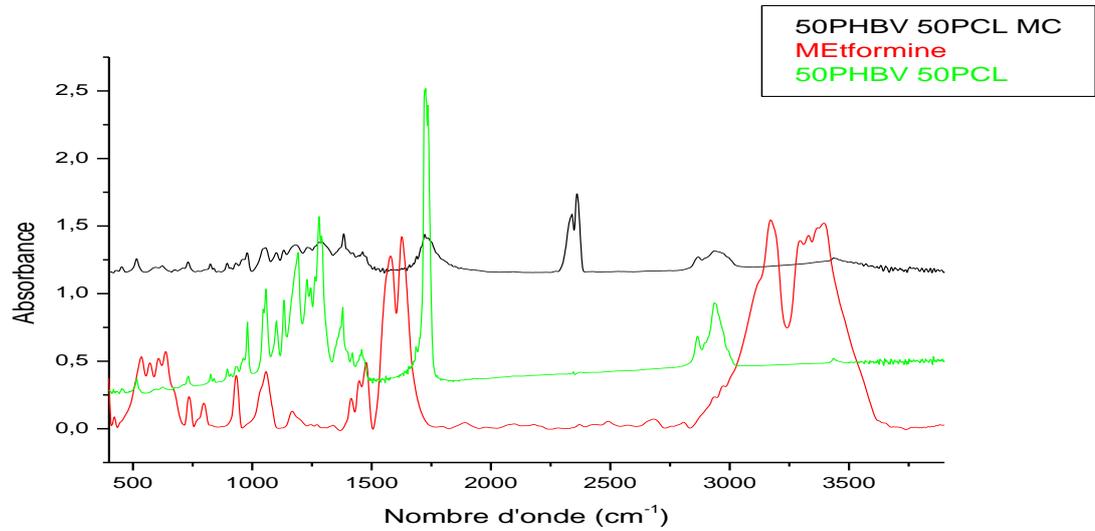


Figure III.13 : Spectres IR-TF du mélange PHBV /PCL (50 :50), metformine pur et les Mps.

D'après le spectre IR-TF des microsphères de (PHBV/PCL) contenant du chlorhydrate de metformine, on remarque l'absence des bandes caractéristiques du chlorhydrate de metformine, cependant toutes les bandes caractéristique du mélange (PHBV/PCL) sont présente avec des pics moins intense.

Les bandes observées à environ 2300 cm^{-1} correspondent à l'élongation du groupement nitrile avec une intensité moyenne. L'absence des pics du PA est due à la bonne incorporation de ce dernier dans le mélange polymère.

✓ Mélange (PHBV/PCL) (75 : 25)

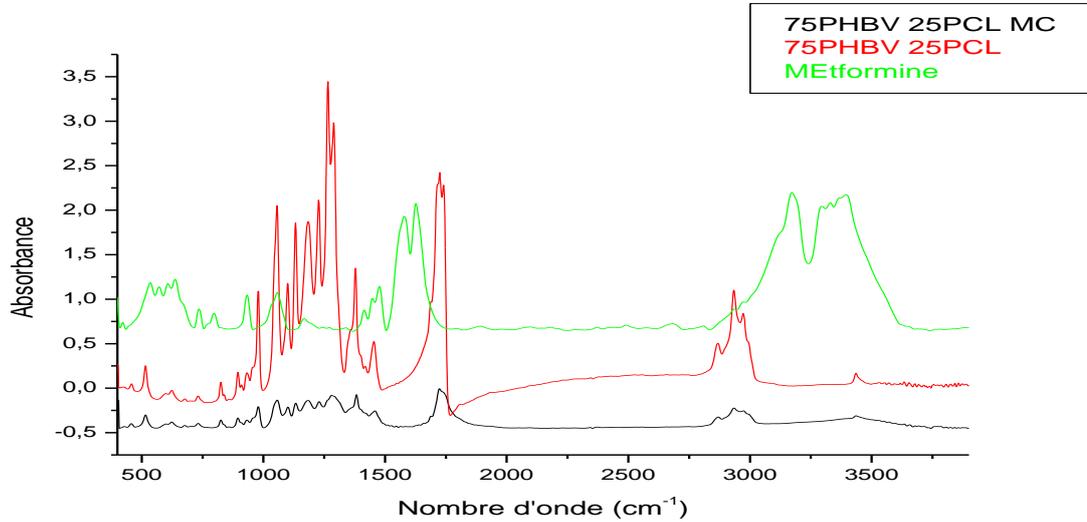


Figure III.14 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/PCL (75 :25), metformine pur et les Mps.

Sur le spectre IR-TF des microparticules de (PHBV/PCL) contenant le chlorhydrate de metformine, on remarque l'absence des bandes caractéristiques de la metformine qui peut être expliqué par la couverture de celles-ci par celles du mélange (PHBV/PCL) avec une diminution remarquable de leur intensité, tableau III.14

Tableau III.14 : Bande caractéristiques des microparticules.

Longueur d'onde (cm-1) Des Mps	Le polymère qui correspond	Bandes caractéristiques
2938	PCL	C-H
1719	PHBV	C=O
1278	PHBV	C-H
1056	PHBV	C-O

✓ Mélange (PHBV/PCL) (25 : 75)

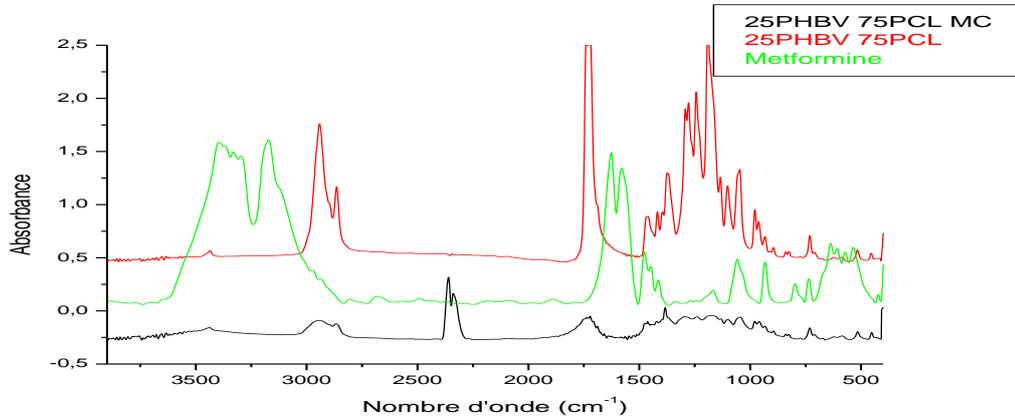


Figure III.15 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/PCL (25 :75), metformine pure et les Mps.

Sur le spectre IR-TF des microparticules de (PHBV/PCL) contenant la metformine, les pics caractéristiques de la metformine sont complètement couverts par les bandes d'absorption des polymères (PHBV/PCL) avec une intensité faible.

Longueur d'onde (cm-1) Des Mps	Le polymère qui correspond	Bandes caractéristiques
1735	PCL	C=O
2938	PCL	C-H
1168	PCL	C-O
1056	PHBV	C-O
1370	PHBV	C=O

Tableau III.15 : Bande caractéristiques des microparticules.

Ce qui signifie une l'incorporation de la metformine dans la matrice polymère. Apparition de bandes au environ 2300 cm^{-1} correspondes à l'élongation du groupement nitrile.

III.2.2.3. Spectre IR-TF des microparticules obtenu avec le mélange (PHBV/PCL) et le SDS, MC

L'Analyse de la structure chimique par spectroscopie IRTF des microparticules obtenues avec le dodécylsulfate de sodium et méthylcellulose comme tensioactif (SDS, Mc) avec les différents mélanges PHBV/PCL sont donnée par les figures III.16, III.17 et III.18

✓ Mélange (PHBV/PCL) (25 : 75)

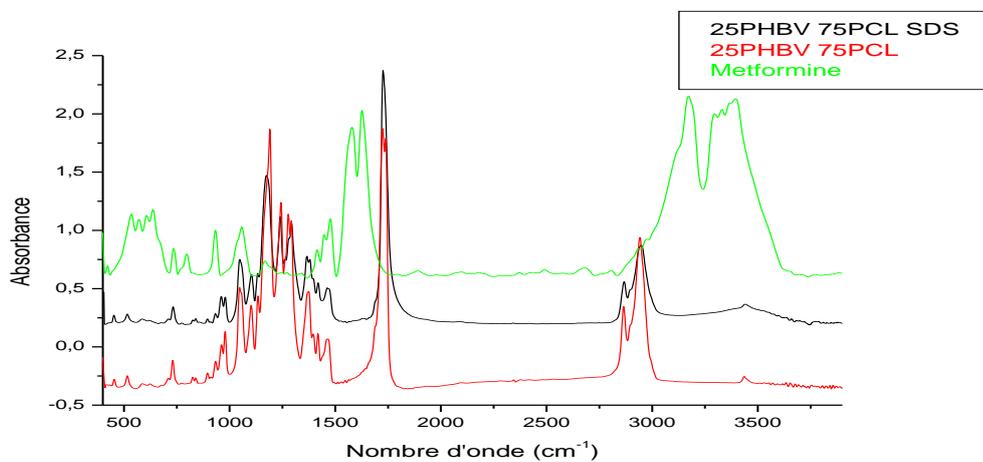


Figure III.16 : Spectres IR-TF du mélange PHBV /PCL (25 :75), metformine pur et les MPs.

Les pics caractéristiques de la metformine sont complètement couverts par les bandes d'absorption des polymères (PHBV/PCL) ce qui signifie une incorporation complète de la metformine dans la matrice polymère.

La bande observée à environ de 1190cm^{-1} avec un décalage de nombre d'onde et de l'intensité dû à la vibration d'élongation de la liaison C-O. Ce décalage et la diminution de l'intensité peut s'expliquer par la formation des liaisons avec les amines de la metformine.

✓ Mélange (PHBV/PCL) (50 : 50)

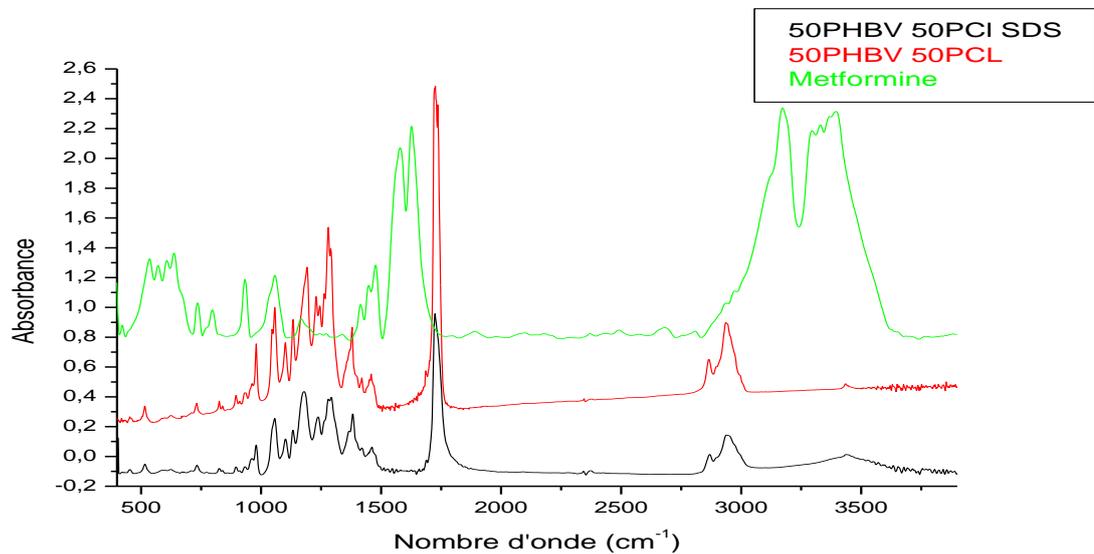


Figure III.17 : Spectres IR-TF du mélange PHBV /PCL (50 :50), metformine pur et les Mps.

D'après le spectre IR-TF des microparticules du (PHBV/PCL) contenant le chlorhydrate de metformine représenté sur la figure III.22, on remarque l'apparition des bandes caractéristiques du mélange (PHBV/PCL) avec une intensité faible.

L'absence des bandes d'absorption du chlorhydrate de metformine, signifie que le principe actif est encapsulé.

✓ Mélange (75PHBV/25PCL)

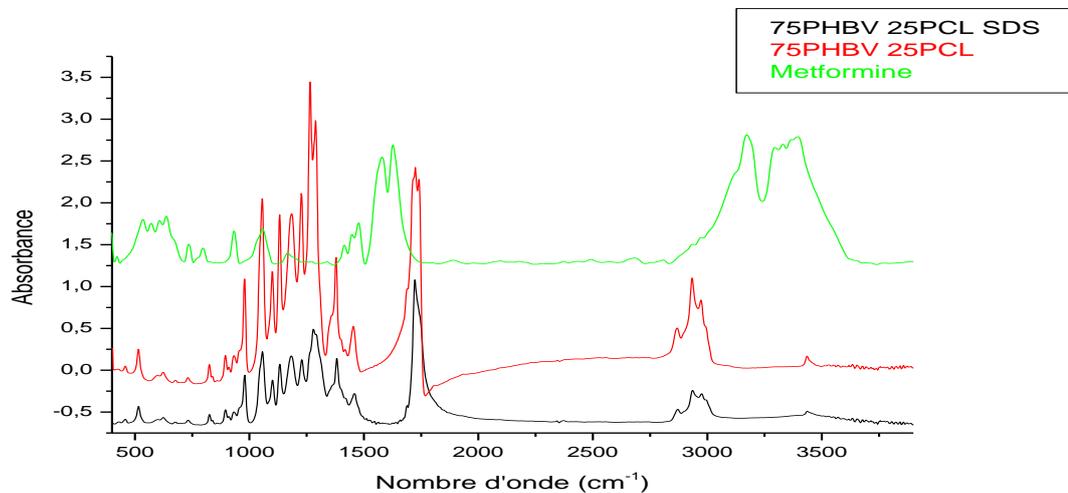


Figure III.18 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/ PCL (75 :25), metformine pur et les Mps.

Sur le spectre IR-TF des microparticules du mélange (PHBV/PCL) contenant la metformine, on remarque une bande caractéristique du mélange (PHBV/PCL) à environ 1200 cm^{-1} du groupement C-N avec une diminution remarquable de leur intensité et de la bande à 1050 cm^{-1} correspondant au groupement C-O.

L'absence des pics de la metformine et dû à l'encapsulation de ce dernier dans le mélange polymère qui se traduit par le masquage de ses pics caractéristiques par ceux du mélange (PHBV/PCL).

III.2.2.4. Spectre IR-TF des microparticules obtenu avec le mélange (PHBV/PCL) et la lécithine

L'Analyse de la structure chimique par spectroscopie IRTF des microparticules obtenu avec la lécithine comme tensioactif avec les différents mélanges PHBV/PCL est donnée par les figures III.19, III.20, III.21

✓ Mélange (PHBV/PCL) (25 : 75)

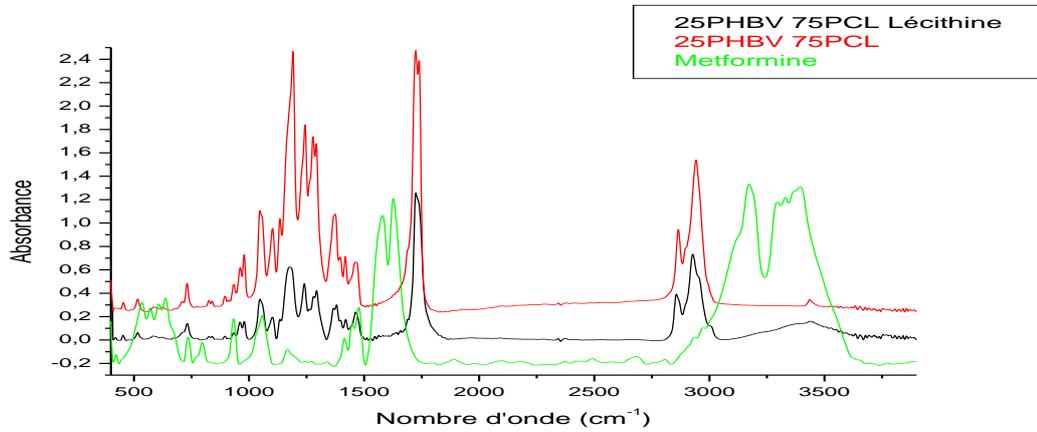


Figure III.19 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/PCL (25 :75), metformine pur et les Mps.

D'après ce spectre IR-TF on constate aussi l'absence des bandes caractéristiques de la metformine. Sur le spectre on observe une bande à 1170 cm^{-1} caractéristique du mélange (PHBV/PCL) qui est attribué à la vibration d'élongation du groupement C-O avec une diminution remarquable de leur intensité. Pour les bandes qui se situent entre $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ on remarque aussi qu'elles sont décalées par rapport à celles du mélange (PCL/PHBV). L'absence des pics caractéristiques de la metformine est due à la couverture de ces derniers par les bandes du mélange (PHBV/PCL)

✓ Mélange (PHBV/PCL) (50 : 50)

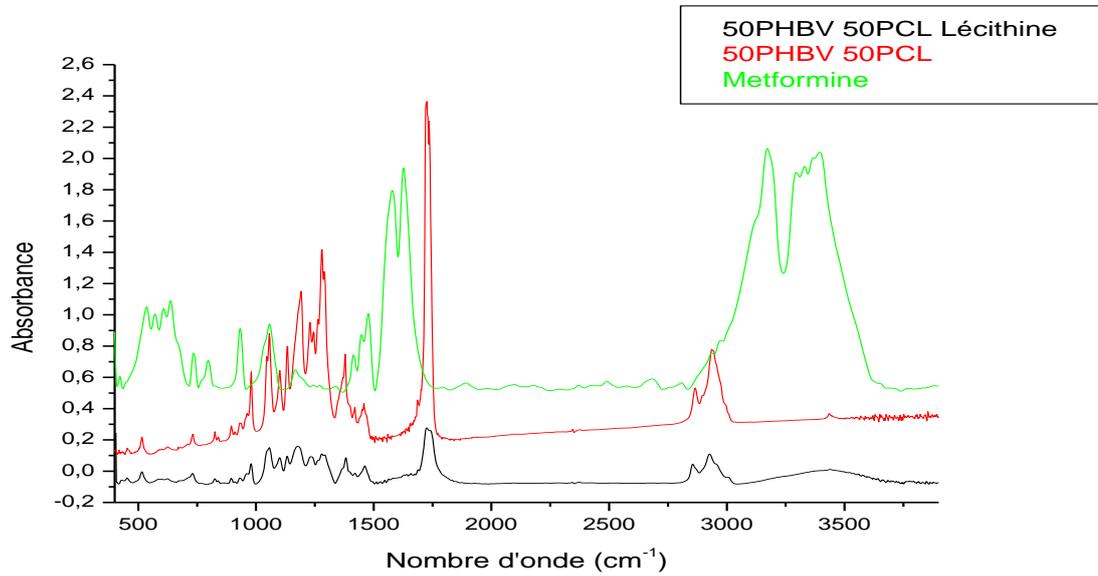


Figure III.20 : Spectres IR-TF du mélange PHBV/ PCL (50 :50), metformine pur et les Mps.

En ce basant sur le spectre IR-TF des microparticules de la metformine encapsulée par le mélange (PHBV/PCL), on remarque l'absence des pics de la meformine qui sont masqués par les bandes du mélange polymère, l'absence de la bande N-H de la metformine dans la région 3100-3400 cm⁻¹ comme le montre la figure III.20. Cette absence est expliquée dans la littérature par l'établissement des liaisons hydrogènes entre la liaison N-H de la metformine et la fonction ester du polymère [76].

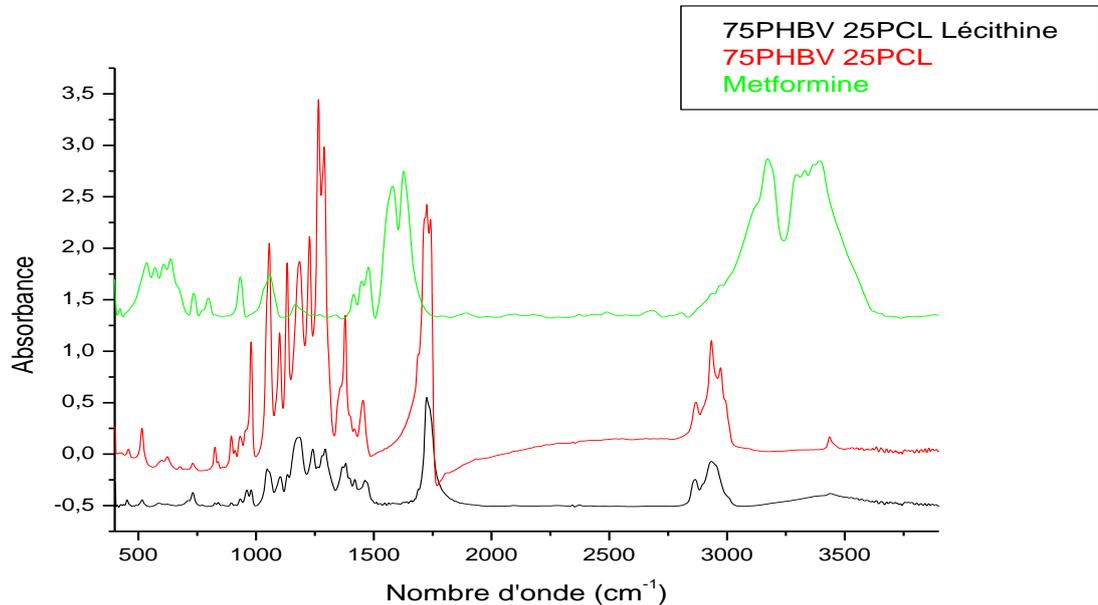
✓ **Mélange (PHBV/PCL) (75 : 25)**

Figure III.21: Spectres IR-TF du mélange PHBV/ PCL (75 :25), metformine pur et les Mps.

On remarque sur ce spectre IR-TF que les bandes de la metformine ne se sont pas caractérisée dans les microparticules, on peut dire qu'elle est bien encapsulée. Pour les bandes qui se situent entre $1000-3000\text{ cm}^{-1}$, on remarque aussi qu'elles sont décalées et l'intensité des pics a diminué par rapport aux bandes du polymère.

III.2.3. Analyse par microscope à infrarouge

III.2.3.1. Influence des tensioactifs sur la morphologie des microparticules

✓ Influence du méthylcellulose et la concentration du polymère sur la morphologie des microparticules

Les images microscopique des microparticules à des concentration variables du polymère sont représentées sur la figure ci-dessous :

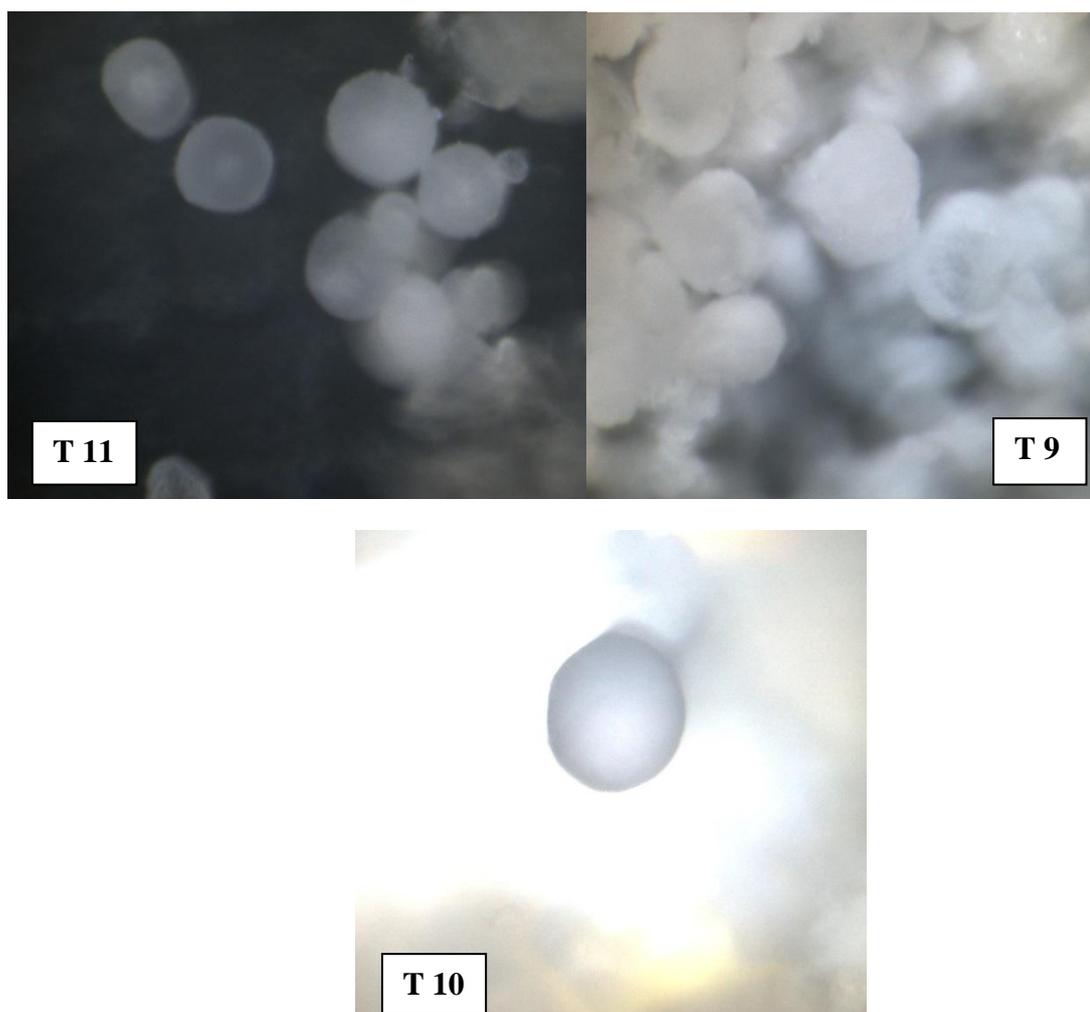


Figure III.22 : microscopie infrarouge pour les différentes concentrations du polymère : T10 (75PHBV 25PCL) ; T9 (50PHBV 50PCL) ; T11 (25PHBV 75PCL) avec méthylcellulose.

D'après la figure III.22 la microscopie infrarouge nous permet de visualiser la morphologie des microparticules où on constate qu'avec la méthylcellulose comme tensioactif on obtient des microsphères de taille différentes. , dans la formulation T11 réalisé avec PHBV/PCL (25/75) les microcapsules sont disperser par rapport à T9 réalisé avec PHBV/PCL (50/50) où nous avons observé une agglomération entre les particules comme le montre l'image, car le MC est un polymère hydrosoluble ce qui conduit à la formation des microparticules individualisées [77].

- ✓ **Influence de la lécithine et la concentration du polymère sur la morphologie des microparticules**

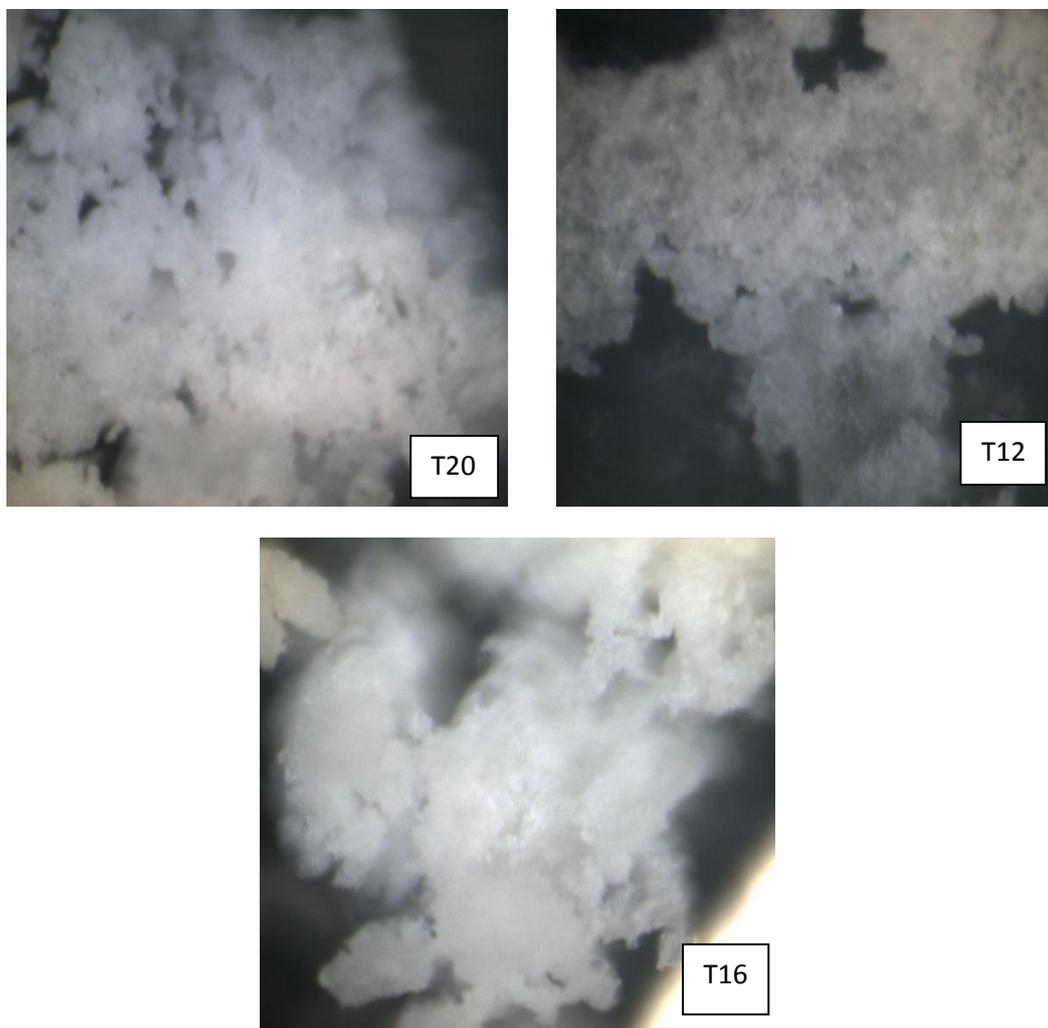


Figure III.23 : microscopie infrarouge pour les différentes concentrations du polymère : T20 (75PHBV 25PCL) ; T16 (50PHBV 50PCL) ; T12 (25PHBV 75PCL) avec la lécithine.

L'analyse visuelle des microparticules obtenues à partir des formulations (T20, T16, T12) est sous forme de poudres mais lorsqu'on a effectué une analyse par la microscopie IR-TF on a observé les microparticules sous formes d'agrégat comme le montrent les images 1, 2 et 3. . La formation des agrégats peut être dû à la formation du complexe lécithine/PVA et/ou lécithine/polymères [77].

- ✓ **Influence du methylcellulose et SDS et la concentration du polymère sur la morphologie des microparticules**

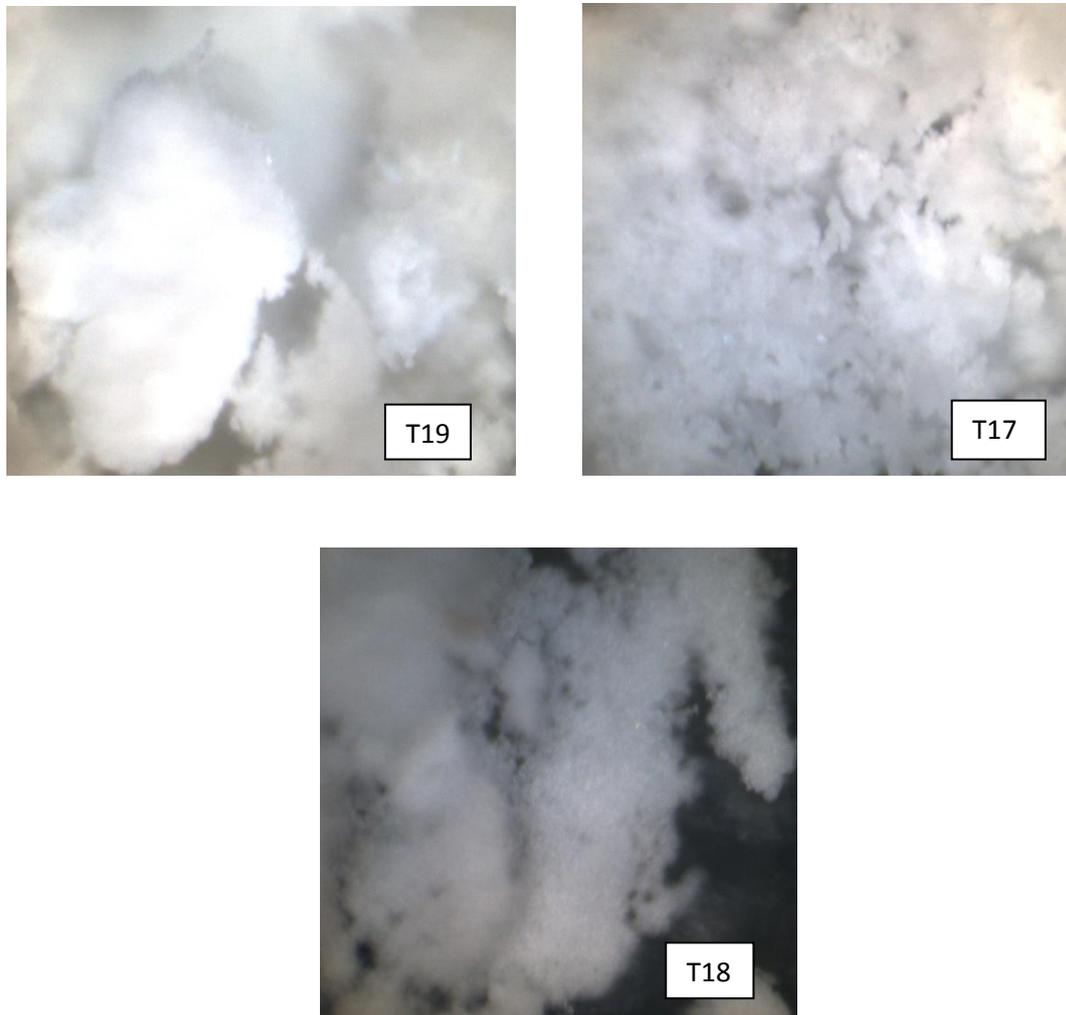


Figure III.24 : microscopie infrarouge pour les différentes concentrations du polymère : T17 (75PHBV 25PCL) ; T19 (50PHBV 50PCL) ; T18 (25PHBV 75PCL) avec du methylcellulose et SDS

L'examen de microscopie infrarouge des microparticules du mélange (PHBV/PCL) à différentes concentration avec Methylcellulose et le dodécylsulfate de sodium les images démontre la formation de particules agrégées dans l'essai T19 par contre les images 2, 3 qui sont respectivement les essais (T17, T18) la formation d'agrégat contrairement à ce que en obtient avec la microscopie à IR-TF qui sont des microparticules. . Car le SDS et un tensioactif anionique, la MC et un polymère hydrosoluble non chargé, le mélange des deux tensioactif lors de la préparation des

microparticules augmente la tension superficielle des microparticules ce qui conduit à la répulsion et formation de ces dernière [78].

Conclusion

Dans ce chapitre en a pu voir l'aspect et la morphologie, calculer le taux d'encapsulation pour différentes microparticules ainsi de constater la bonne encapsulation du PA qui est la metformine grâce à différente technique.

Le but de ce chapitre est d'étudier la cinétique de libération in vitro du chlorhydrate de metformine contenue dans les microcapsules de mélange de polymères T12 (PHBV/PCL : 25/75), T16 (PHBV/PCL : 50/50), T20 (PHBV/PCL : 75/25) dans les milieux biologique simulés. Pour cela dans un premier temps, nous allons procéder à la préparation des milieux physiologiques tels que le milieu gastrique (pH=1.2) et le milieu intestinal (pH=6.8) et la détermination des courbes d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans ces deux milieux. Dans un deuxième temps, nous allons réaliser l'essai de dissolution afin de suivre la vitesse de libération du chlorhydrate de metformine à travers les deux compartiments physiologiques et étudier l'influence du pH et de la proportion du mélange des polymères sur le relargage du principe actif contenu dans les microcapsules obtenues.

IV.1. Matériels et méthodes

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

IV.1.1. Matériels

✓ **Microcapsules de polymère contenant la metformine**

Les microparticules utilisées pour suivre la libération in vitro du chlorhydrate de metformine sont celles obtenues dans les testes T12 (PHBV/PCL : 25/75), T16 (PHBV/PCL : 50/50), T20 (PHBV/PCL : 75/25)

✓ **Dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4)**

Le dihydrogénophosphate de potassium utilisé dans ce travail pour préparer les milieux physiologique est fourni par Biochem chemopharma (Montréal Québec).

✓ **Hydroxyde de sodium (NaOH)**

L'hydroxyde de sodium utilisé dans ce travail pour préparer les milieux physiologique est fourni par Biochem chemopharma (Montréal, Québec).

✓ **Acide chlorhydrique (HCl)**

L'acide chlorhydrique utilisé dans ce travail pour préparer les milieux physiologique est fourni par Stinnes chemical (Deutschland).

✓ Chlorure de sodium (NaCl)

Le chlorure de sodium utilisé dans ce travail pour préparer les milieux physiologique est fourni par Prolabo (Belgique).

IV.2. Méthode**IV.2.1. Préparation des milieux physiologiques**

La préparation des milieux physiologiques a été effectuée selon la pharmacopée européenne 6^e édition publiée le 16 juillet 2008.

✓ Milieu gastrique

Pour préparer le milieu à pH=1.2 on a introduit 250ml de chlorure de sodium (NaCl) 0,2M dans une fiole jaugée de 1000ml, on ajoute 425ml d'acide chlorhydrique (HCl) 0,2M puis on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée.

✓ Milieu intestinal

Pour préparer le milieu au pH=6.8 on a introduit 250ml de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) 0,2M dans une fiole jaugée de 1000ml, on ajoute 425ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) 0.2M puis on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée.

IV.2.2. Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans les deux milieux physiologiques

Les courbes d'étalonnage ont été obtenues en préparant différentes solutions du chlorhydrate de metformine de différentes concentrations dans les deux milieux physiologique. On mesure à chaque fois l'absorbance à une longueur d'onde de 211nm pour le milieu gastrique et 233nm pour le milieu intestinal à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible de marque SpectroScan50.

IV.2.3. Essai de dissolution

Il a pour but de déterminer les concentrations libérées du principe actif dans les milieux physiologiques étudiés.

IV.2.4. Protocole expérimental

Sur une plaque chauffante ont a mis un bécher de 1000ml de capacité remplis avec un peu d'eau puis ont a introduit à l'intérieur un autre bécher de 500ml de capacité qui est rempli de 200ml du milieu physiologique. Pendant cet essai, la température est réglée à $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ et l'agitation est maintenue à 100 tr/min. La libération du chlorhydrate de metformine contenu dans les microcapsules T12 (PHBV/PCL : 25/75), T16 (PHBV/PCL : 50/50), T20 (PHBV/PCL : 75/25) est étudiée dans le milieu gastrique (pH=1,2) pendant 2 heures ensuite les microparticules ont été transféré dans le milieu intestinal (pH=6,8) pendant 22 heures. Une quantité exacte de microcapsules (équivalent à 20 mg du chlorhydrate de metformine) est introduite dans une membrane 'dialysis bag'. Une fois la température atteint 37°C , la membrane est placée dans le milieu de dissolution en déclenchant immédiatement le chronomètre. Des prélèvements d'un volume de 4 ml de milieu sont réalisés à différents temps après immersion des microparticules dans le milieu de dissolution et l'équivalent de la même quantité prélevée est réintroduit dans le bécher. Pour le milieu intestinal le premier prélèvement a été effectué après une heure d'immersion de la membrane. Le volume prélevé a été dosé par spectrophotométrie UV à 211nm pour le milieu gastrique et à 233nm pour le milieu intestinal. Dans les mêmes conditions, sont réalisées parallèlement, les cinétiques de libération du chlorhydrate de metformine. Le montage équivalent à un dissolutest est présenté sur la figure IV.1.

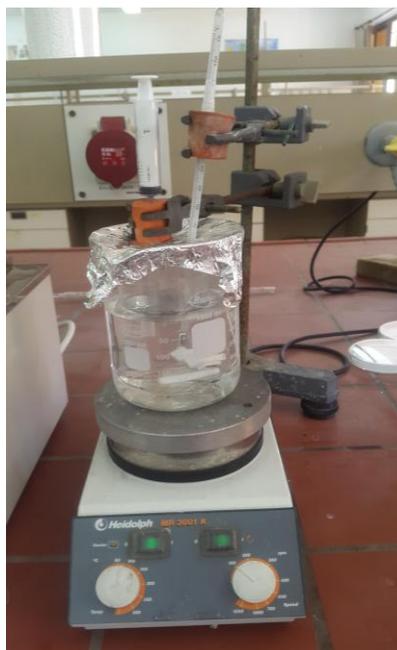


Figure IV.1 : Schéma du Dissolutest utilisé.

IV.3. Résultats et discussion

IV.3.1. Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans les deux milieux physiologiques

Afin de quantifier la metformine libérée des courbes d'étalonnages dans les milieux gastriques et intestinaux ont été réalisées.

✓ Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique (pH=1.2)

La courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique est présentée dans la figure IV.2

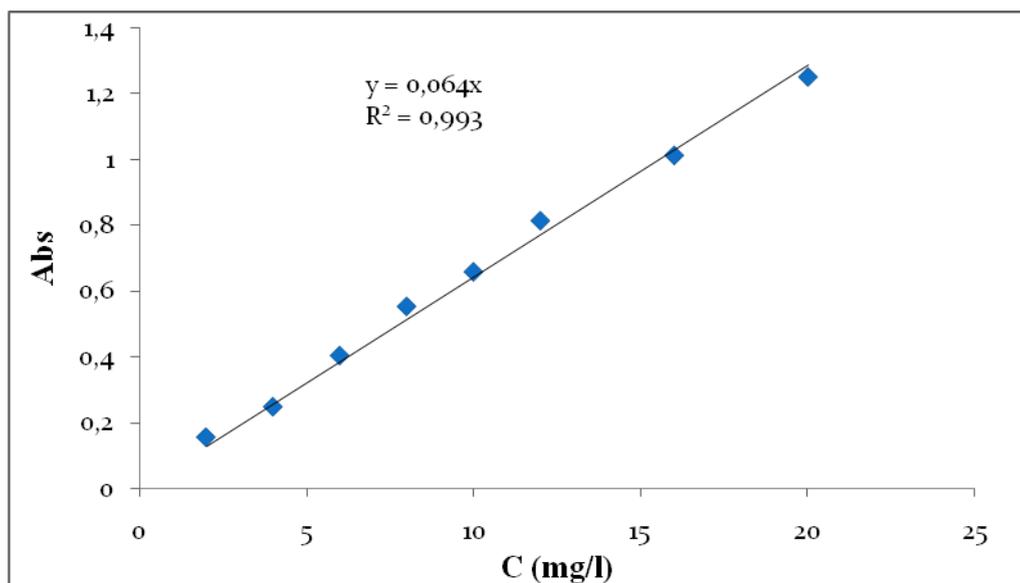


Figure IV.2: Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique pH=1,2 à $\lambda_{\max}=211\text{nm}$.

✓ Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal (pH=6.8)

Dans le milieu intestinal, la courbe d'étalonnage du chlorhydrate de la metformine est présentée dans la figure IV.3

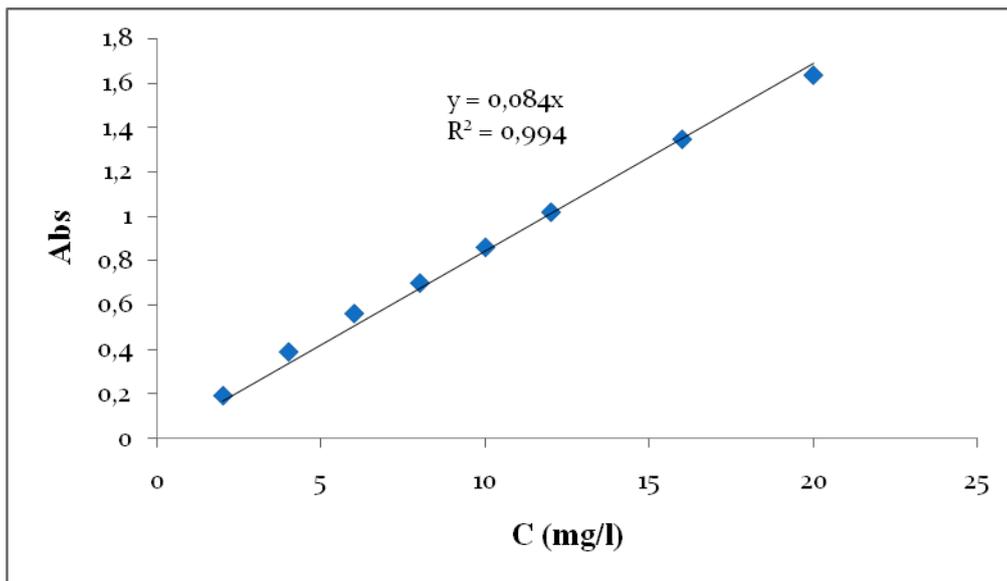


Figure IV.3: Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal pH=6,8 à $\lambda_{\max}=233\text{nm}$.

IV.3.2. Etude de la libération in vitro du chlorhydrate de metformine en fonction du pH de milieu de dissolution

La libération in vitro du chlorhydrate de metformine a été étudiée dans deux milieux physiologiques, le milieu gastrique (pH=1,2) et le milieu intestinal (pH=6,8) pour les trois tests optimisés T12, T16 et T20. Leur choix est basé sur l'aspect et la quantité des microparticules.

✓ Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine contenue dans les microcapsules de T12 (PHBV/PCL : 25/75)

Les profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le test T12 PHBV/PCL (25 :75) dans les deux milieux physiologiques sont rapportés dans la figure IV.4

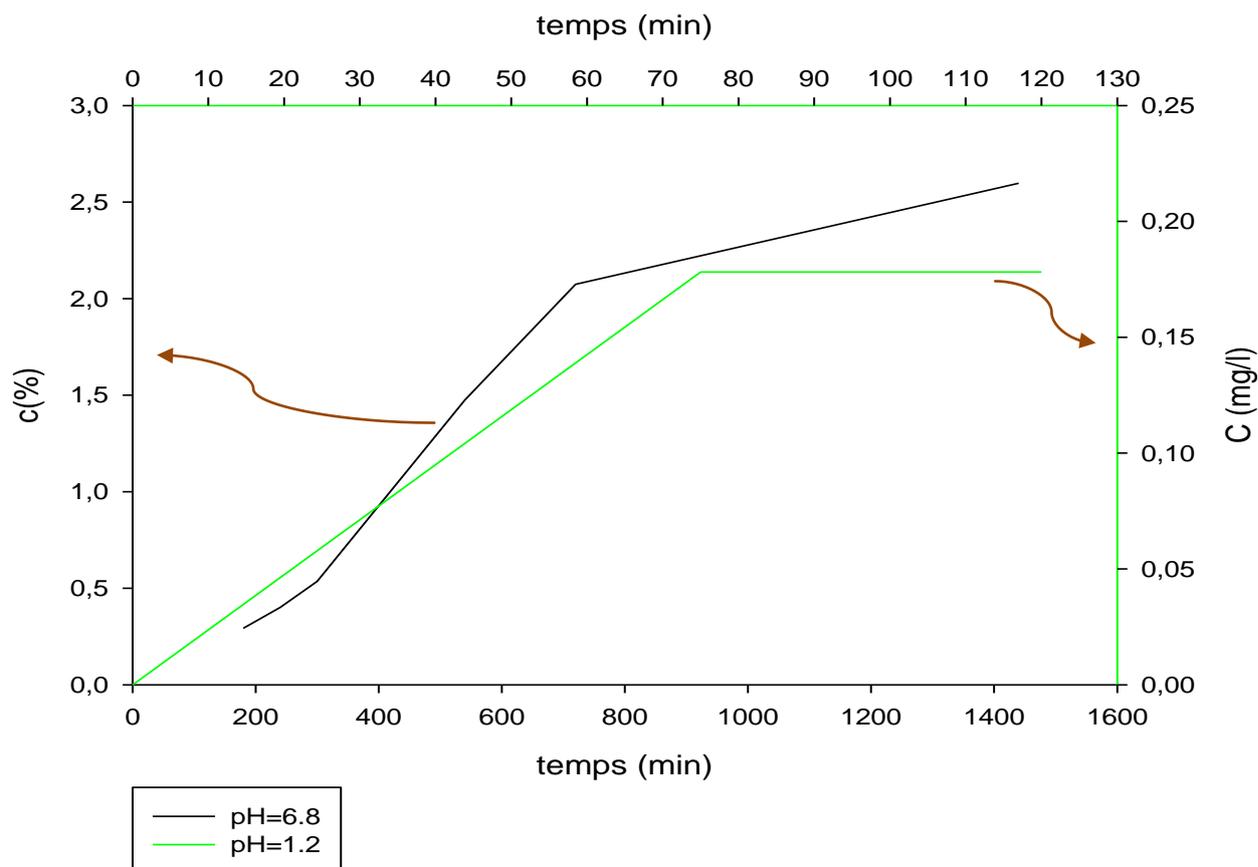


Figure IV.4 : Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le test T12 (PHBV/PCL : 25/75) dans les deux milieux physiologiques.

Les études de libération effectuées (figure IV.4) montrent que les microparticules du mélange PHBV/PCL (25 :75) dans le milieu gastrique à pH=1,2 libère des concentrations qui sont résumé en pente continue jusqu'à atteindre 75min d'immersion. Cette dernière devient stable pour une concentration de 0,17%. Lors de l'immersion des microparticules dans le milieu intestinal à pH=6,8, la concentration libérée est de 0,29 % après une heure. La libération augmente jusqu'à atteindre un temps de 720 min pour une concentration de 2,07%. On atteint une libération maximale qui est égal à 2,59 % après 24 heures.

D'après ces résultats nous pouvons constater que la quantité du chlorhydrate de metformine se libère en grande quantité dans le milieu intestinal et la libération se prolonge après 24 heures.

✓ **Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine contenue dans les microcapsules de T16 (PHBV/PCL : 50/50)**

Les profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le test T16 (PHBV/PCL : 50/50) dans les deux milieux physiologiques sont rapportés dans la figure IV.5

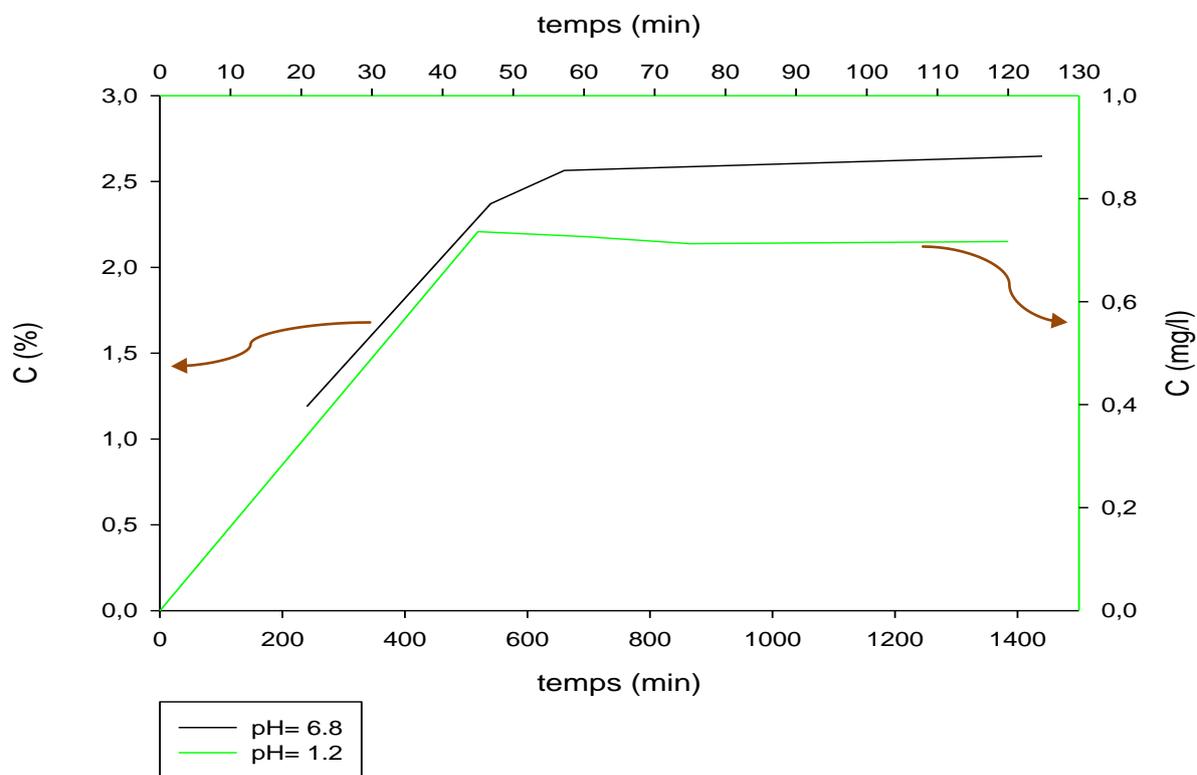


Figure IV.5: Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le teste T16 (PHBV/PCL : 50/50) dans les deux milieux physiologiques.

D'après les profils de libération obtenus dans la figure IV.5, on constate que les microparticules en milieu gastrique à pH=1,2 se libèrent à une vitesse constante car notre profil au début est sous forme d'une droite jusqu'à atteindre les 45min pour une concentration de 0,73% puis elle devient stable. Dans le milieu intestinal à pH=6,8 on remarque que la concentration libérée augmente avec le temps jusqu'à atteindre une concentration maximale de 2,56% au bout des 24 heures.

✓ **Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine contenue dans les microcapsules de T20 (PHBV/PCL : 75/25)**

Les profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le test T20 PHBV/PCL (75 :25) dans les deux milieux physiologiques sont rapportés dans la figure IV.6

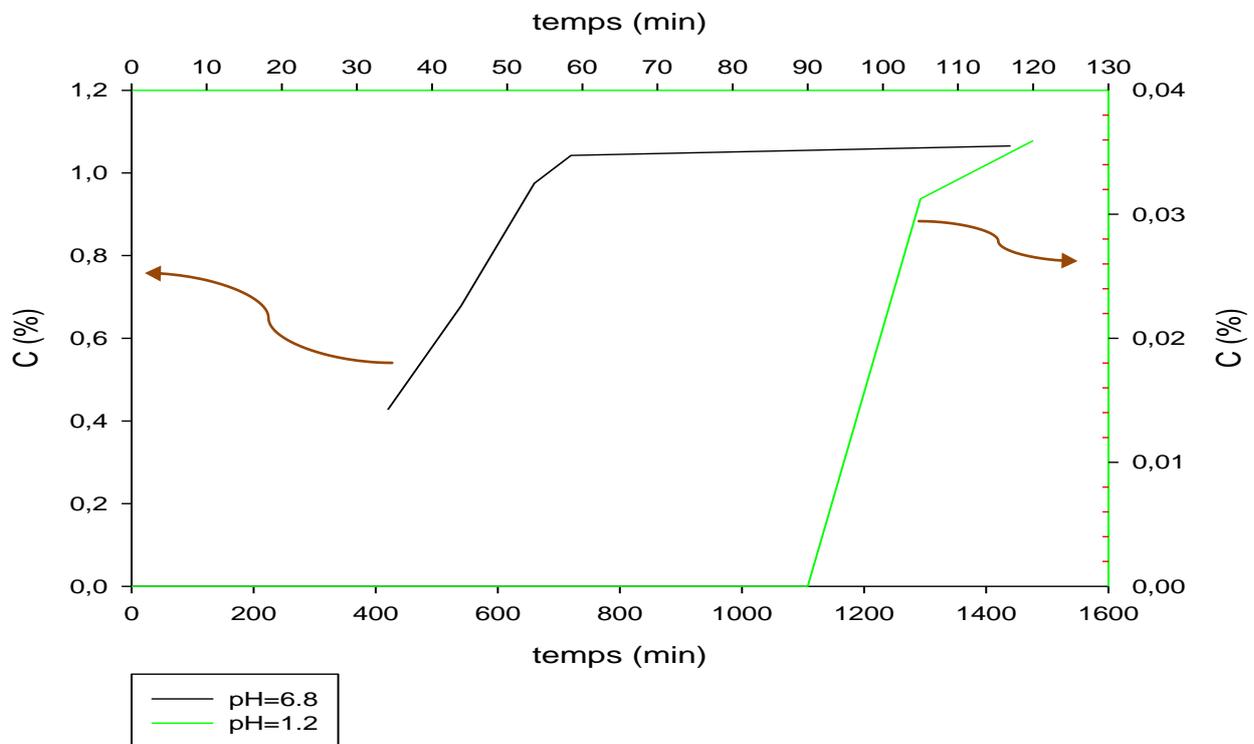


Figure IV.6 : Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine pour le teste T20 (PHBV/PCL : 75/25) dans les deux milieux physiologiques.

D'après la figure IV.6 équivalente au mélange PHBV/PCL (75 :25) ont constate que le chlorhydrate de metformine ne se libère qu'à partir de 105min équivalent à une concentration de 0,031% dans le milieu gastrique à pH=1,2. Puis dans le milieu intestinal à pH=6,8 il commence à se libérer lentement tout en augmentant la concentration jusqu'à atteindre une libération maximale qui est égale à 1,065 % après 720 min d'immersion des microparticules dans ce milieu.

✓ **Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique pour les différents tests optimisés ainsi qu'à son état pure**

La libération in vitro a été étudiée dans le milieu pH=1,2. Les profils de libération obtenus pour les différents tests T12 (PHBV/PCL : 25/75), T16 (PHBV/PCL : 50/50), T20 (PHBV/PCL : 75/25), ainsi qu'à l'état pure du chlorhydrate de metformine sont illustrés dans la figure IV.7

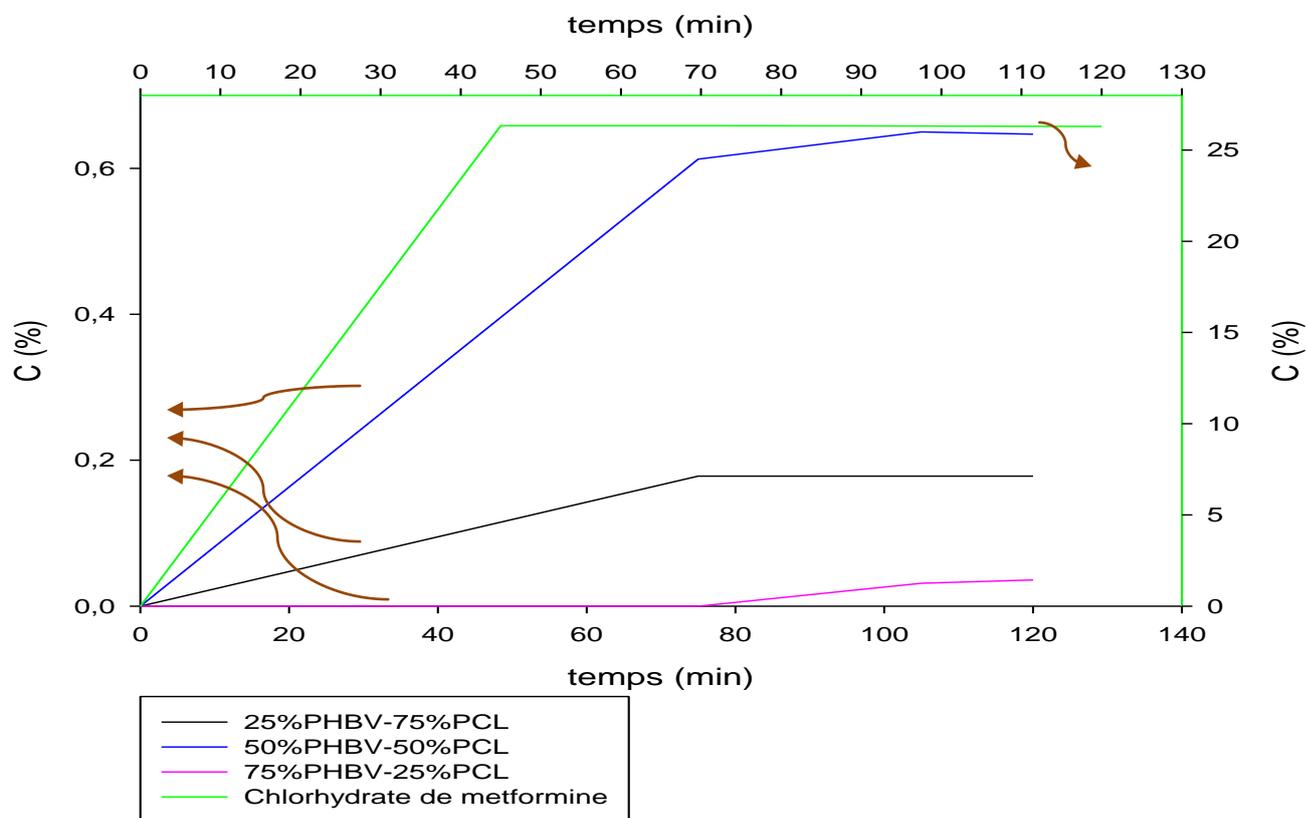


Figure IV.7: Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine à l'état pur dans le milieu gastrique au pH=1,2 et aussi pour les différents tests.

La figure IV.7 résume la cinétique de libération du chlorhydrate de metformine pur et l'encapsulé dans le milieu physiologique gastrique pour un pH égale à 1,2. Le chlorhydrate de metformine encapsulé atteint une grande concentration dans le mélange PHBV/PCL (50 :50) alors que pour le mélange PHBV/PCL (25 :75), on remarque que la concentration diminue et pour le mélange PHBV/PCL (75 :25) la concentration prend du temps à ce libéré.

Pour le chlorhydrate de metformine non encapsulé une forte concentration se libère. Après 45 min, cette dernière atteint la stabilité à 26,84%.

En résumé on peut dire que les polymères jouent un rôle de protecteur du principe actif dans le milieu gastrique.

✓ **Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal pour les différents tests optimisés**

La libération in vitro a été étudiée dans le milieu pH=6.8. Les profils de libération obtenus pour les différents tests T12 (PHBV/PCL : 25/75), T16 (PHBV/PCL : 50/50), T20 (PHBV/PCL : 75/25) sont illustrés dans la figure IV.8

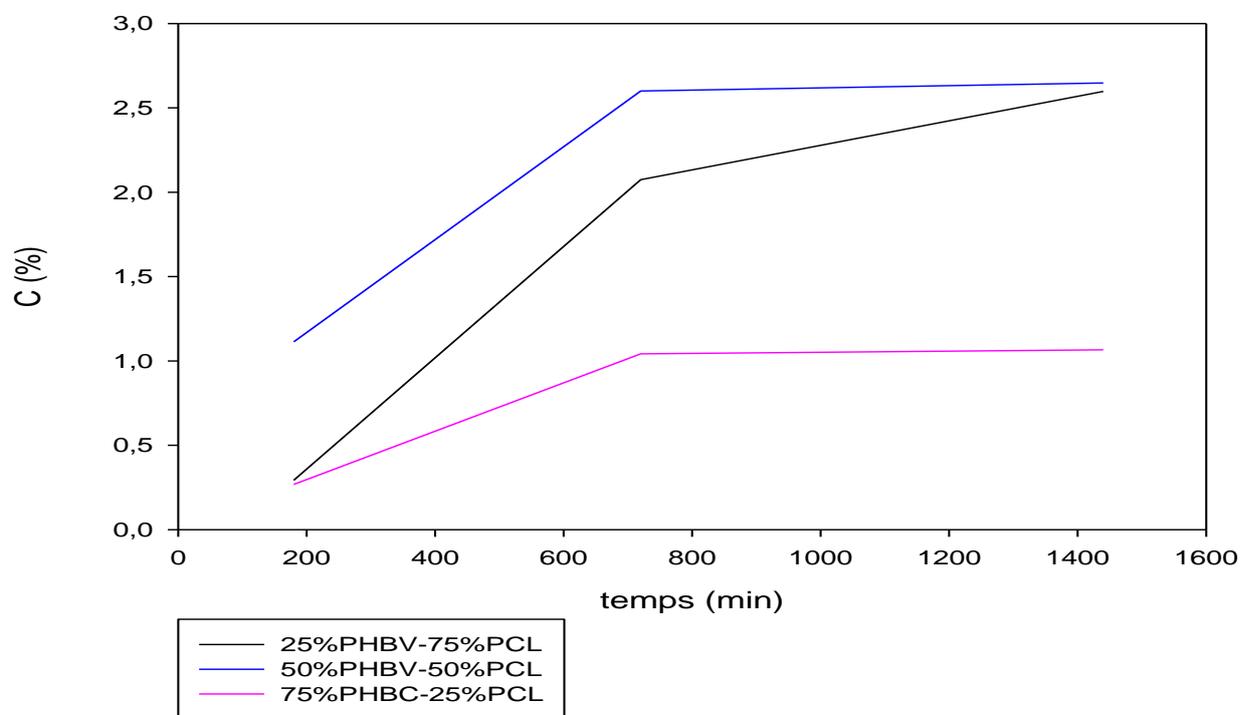


Figure IV.8 : Profils de libération in vitro du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal à pH=6,8 pour les différents tests.

Dans la figure IV.8 on a résumé la cinétique de libération du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal à pH=6,8. Elle montre que le chlorhydrate de metformine encapsulé atteint presque la même concentration dans les mélanges PHBV/PCL (25 :75) et PHBV/PCL (50 :50) mais pour ce dernier mélange la concentration peut aussi être prolongée après les 24 heures, par contre pour le mélange PHBV/PCL (75 :25) la

concentration libérée est faible. On remarque également que l'allure des trois mélanges est similaire.

Conclusion

Le comportement des microparticules obtenues à partir des mélanges polymères PHBV/PCL dans les différents pourcentages 75/25, 50/50, 25/75 a été étudié in vitro dans deux milieux physiologiques, le milieu gastrique (pH=1,2) et le milieu intestinal (pH=6,8).

D'après ces études, nous avons pu remarquer que les microparticules avaient un profil de libération différents dans les mêmes mélange de polymère mais à des pourcentages différents par rapport au chlorhydrate de metformine.

Nous avons également observé que les microparticules du mélange PHBV/PCL (50 :50) larguaient une quantité plus élevée du chlorhydrate de metformine par rapport au mélange PHBV/PCL (25 :75), alors que les microparticules du mélange PHBV/PCL (75 :25) libèrent une faible quantité dans le milieu intestinal à des temps équivalents.

Dans le milieu gastrique les microparticules du mélange PHBV/PCL (75 :25) libère le chlorhydrate de metformine à partie de la 105 min, alors que pour les deux autres formulations largues le principe actif un peu plus tôt. Cette différence peut être dû à la variation des quantité de polymères.

L'objectif de cette étude était de préparer des microparticules d'un antidiabétique « le chlorhydrate de metformine » par la technique d'émulsion évaporation du solvant en utilisant un mélange de deux polymères biodégradables, le Poly- ϵ -caprolactone et le Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate).

Les taux d'encapsulations obtenus vis-à-vis des différents paramètres sont comprises entre 80-99%, dont le meilleur est obtenue avec de la lécithine comme tensioactif.

L'analyse par IR-TF de différentes formulations montre que l'incorporation du chlorhydrate de metformine dans le mélange PHBV/PCL provoque un léger décalage des bandes caractéristiques avec une intensité faible. On se basant sur la structure des deux matériaux et l'ensemble des résultats obtenus, on peut dire que cela est due à la formation des liaisons hydrogènes entre les oxygène des groupements carbonyles du PHBV/PCL et les hydrogènes des amines et/ou imines de chlorhydrate de metformine.

La microscopie infrarouge nous a permis d'observer la morphologie des poudres obtenues, ou ces dernières sont sous forme sphérique et d'autre sont des agrégats.

Nous avons étudié la cinétique de libération in vitro du chlorhydrate de metformine dans les formulations T12, T16 et T20, dans les milieu physiologique (pH=1,2 et pH=6,8). Les résultats de cette étude ont montré que le mélange PHBV/PCL (75 :25) résiste au suc gastrique mieux que les deux autres formulations et que le mélange PHBV/PCL (25 :75) présente une libération par rapport au autre mélanges.

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

- Améliorer l'encapsulation de la metformine en effectuant des modifications aux polymères utilisés afin d'obtenir un meilleur contrôle de la libération ;
- Etudier la stabilité des microparticules obtenues ;
- Utilisation de la micrographie MEB pour observer la taille des particules ainsi que leur surface ;
- Effectuer un dernier séchage sous vide
- L'étude de la cinétique de libération pour les formulations à base de Methylecellulose et le dodécylsulfate de sodium ;
- Effectuer le teste d'humidité dans les microparticules finales
- Modélisation de la cinétique de libération par des équations mathématiques.

- [01] **Dr. P. Baldewyns**, « le diabète les clés pour le soigner », Une publication de la mutualité socialiste solidaris, service promotion de la santé 3^{ème} édition, (**mise à jour novembre 2011**).
- [02] **H. Romli**, « Prise en charge et traitement du diabète de type 2 », Thèse de doctorat, Université MOHAMMED V RABAT, **2016**
- [03] **Pr. N.H. Cho**, « Atlas du diabète», de la FID, (**édition 2015**).
- [04] **L-P. Muter, G. Colin de l'Hortet, J-L. Lam**, « Diabète et maladies métaboliques collection : Abrégés connaissances et pratique », Elsevier Masson, 3^{ème} édition, (**2003**).
- [05] **J.E. Anderson, J. Badsley, John B, B.M. Funnell, Sheila Y, Garris, Siluio, E.Inzucchi, W. Karmally, P.D. Reaven, G. Umpierrez, C. Williams, C. H. Wysham**, « Diagnoses and classification of diabetes mellitus », American diabetes association, (**2010**).
- [06] **O. Lafont, D. Duval**, « Le préparateur en pharmacie, dossier 1 : chimie-biochimie », Tec et Doc-Editions Médicales Internationales, (**2000**).
- [07] **N. Maki, A. Kreddia**, « Etude cinétique de dissolution de chlorhydrate de metformine : comparaison entre le générique et le princeps », mémoire master, université Houari Boumediene, (**2016**).
- [08] **T. Boris**, prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. Thèse de doctorat, Médecine humaine et pathologie, « Dumas-00713666», Université de ROUEN (**2012**).
- [09] **Besse J.P, Garric.J**, médicaments à l'usage humain, risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs. Proposition d'une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux de surface continentales, Agences l'eau RMC, Lyon, (**2007**).
- [10] « Diabète - Cause, symptômes et traitement », Journal des femmes santé, (**mise à jour 2017**).
- [11] **J. Wens, P. Sunaert, F. Nobels, L.Foyen, P.V. Crombruggen, H. Bastianes, P. V. Royen**, « Diabète sucré de type 2 » SSMG (**2007**).
- [12] **A. Domenzi** « les nouveaux antidiabétiques oraux : les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de dipeptidyl l-peptidase-4 », thèse de doctorat, université de Limoges, (**2011**).

- [13] **Dr. K. Boudaoud** « traitement du diabète sucré type2 », université Constantine 3, (2016-2017).
- [14] **C. Otmane**, « vitamine B12 chez les patents diabétiques traite par metformines », thèse de doctorat, université Sidi Mohammed Ben Abdallah, FES, (2015).
- [15] **Kirmichnikovd, Mc. Farlane S.I, Sowers J.B**, « Metformin : an update. Ann Intern Med 137; 25-33p », (2002).
- [16] **A-L. Borel**, Mécanisme d'action d'une nouvelle molécule E008 sur les flux métaboliques hépatiques et l'oxydation phosphorylante mitochondriale, sciences du vivant (q-bio), Français <tel-00423712>, université Joseph-Fourier Grenoble 1, (2009).
- [17] **Patel K.R, Patel M.R, Mehta T.J, Patel A.D, Patel N.M**, « microencapsulation » review on novel approaches, Int J .pharm.technol;3(1),894-911, (2011).
- [18] **S. Mohammad**, « Vers la synthèse totale du FR225654 inhibiteur de la gluconéogenèse », thèses de doctorat, université de Paris Descartes, (2013).
- [19] **C. Richard**, Fleur sauvage de l'yonne, Association Icaunaise de Botanique, France (1 Juin 2015).
- [20] **E. Beck, A.j. Scheen**, « La metformine : une molécule antidiabétique dotée de propriétés anticancéreuses », Rev Med 68 : 9 : 444-449, liege, (2010).
- [21] **Sanofi-avantis Canada Inc**, « Glucophage (Chlorhydrate de metformine) » Version s-a, (22 octobre 2014).
- [22] **Pr. S. Halimi**, « Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b) », Faculté de Médecine de Grenoble, Rapport (Avril 2003 : mise à jour Février 2005).
- [23] **M. Gerson Endocrinologue**, « La metformine Antidiabétiques oraux: portrait de famille (1re partie) », Hôpital Monod, Le Havre, (Octobre 2006).
- [24] **M. Bouchoucha, B. Uzzan, R. Cohen**, <<metformin and digestive disorders>>, diabetes&Metabolism 37 90-96, (2011).
- [25] **Medicines and Medical Devices Safety Authority**, Ministère de la santé, New Zealand, Rapport (mise à jour 2017).

- [26] **M. Bouaziz, M. Amir**, « Etude de la libération prolongée de chlorhydrate de metformine à travers une matrice de poly (acide lactique) », mémoire master, université de Bejaia, (2009).
- [27] **A.K. Nayak**, « Ionotropically-gelled mucoadhesive beads for oral metformin HCL delivery: formulation, optimization antibiabetic evaluation », journal of scientific and industrial research Vol. 72, pp. 15-22, (January 2013).
- [28] **Y. Idrissou**, « Diffusion d'un principe actif metformine à travers une matrice poly (acide lactique) », mémoire master, université de Bejaia, (2008).
- [29] **R. David**, « La Metformine, une vieille molécule pleine d'espoir », thèse de doctorat, université de Lorraine, (2012).
- [30] **J-L. Faillie**, « Pharmacoépidémiologie et pharmacologie sociale des médicaments du diabète de type 2 : des données pharmacodynamiques de base à l'utilisation des bases de données. Etudes du risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone et du risque de pancréatite aiguë associé aux incrétinomimétiques », thèses de doctorat, université de Toulouse, (2014).
- [31] **É. Harmel**, rôle et régulation de la protéine kinase AMPK au niveau intestinal. Médecine humaine et pathologie, Thèse de doctorat, université Claude Bernard, Lyon, Français, (2012).
- [32] **J-F. Jacques**, « Synthèse et évaluation in-vivo de microparticules d'hydrogel », thèse de doctorat, université du Québec, (2004).
- [33] **G.S. Banker, C.T. Christopher**, Modern pharmaceuticals; Fourth edition revised and expanded, MARCEL. DEKKER. Inc, NEW YORK (2002).
- [34] **H. Azouze**, « élaboration du microsphère à base de polyester pour une application thérapeutique : microencapsulation de l'ibuprofène par la polycaprolactone et un copolymère polycaprolactone-g-polyéthylène glycol », thèse de doctorat, université de Béjaia, (2016).
- [35] **L. Adil**, « Les formes galéniques orales à libération modifier », thèse de doctorat, université Cheikh Ania Diop de Dakar, (2002).
- [36] **A. Lorin, C. Flore, A. Thomas, R. Brasseur**, les liposomes : description, fabrication et application biotechnol .Agron.soc, (environ 2004).

- [37] **Djen .J**, « Films de deux polymères auto-assembles : chlorhydrate de polyallylamine(PAH) et polystyrène sulfonate de sodium (PSS) ; mécanisme de croissance et stabilité », thèse de doctorat, université de Franche-Comté, (2007).
- [38] **Agnihotri. N, Mishra. R, Godac. C, Arora. M**, « microencapsulation-A novel approach in drug delivery », A review, Indo Glob J.pharm.sci, 2(1)-1-20, (2012).
- [39] **Richard .J, Benoit .J-P**, « microencapsulation, techniques de l'ingénieur », J-2210.1-20, (2000).
- [40] **Y. Lefebvre**, « déformation et convection d'une ou plusieurs capsules en écoulement dans un tube cylindrique », thèse de doctorat, université de Technologie Compiègne, (2007).
- [41] **J-P. benoit, J. richard, M-C. Venier-Julienne**, « microencapsulation », Journal technique de l'ingénieur, J2210 V2 (10juin2013).
- [42] **C. Onesippe**, « Etude des systèmes poly électrolytes tensioactif en phase aqueuse et à l'interface liquide, gaz Application à l'élaboration de microcapsules », thèse de doctorat, université Montpellier 2, (13 avril 2010).
- [43] **Y. Nafti**, « contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Mémoire d'ingénieur d'état, université Ziane Achour de Djelfa, (2008).
- [44] **P. He**, « conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation », thèse de doctorat, université de technologie de Compiègne, français (tel-00424911), (2009).
- [45] **M. Devassine**, «la microencapsulation: une nouvelle approche », conférence carma, IB.SUD, (2005).
- [46] **J. Djeu**, « Films de deux polymère auto-assembles : Chlorhydrate de polyallylamine (PHA) et polystyrène sulfonate de sodium (PSS) ; mécanisme de croissance et stabilité », thèse de doctorat, université de Franche-Comté, (2007).
- [47] **HE. Peiyuan**, « conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation », thèse de doctorat, université de Technologie de Compiègne, (2009).

[48] **Li D, Oh Y.K, Lim S.J**, et al « Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique », *Int. J. of Pharmaceutics*, 355, 277-284, (2008).

[49] **Sun Y.M, chang C.C, Huang W.F, Liang H.C**, « fluidized-bed spray coated porous hydrogel beads for sustained release of diclofenac sodium », *J. controlled release*, 47, 247-260, (1997).

[50] **T.Félicie**, « conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », thèse de doctorat, université de Toulouse, (2009).

[51] **Agnihotri N, Mishra R, Goda C, Arora M**, « microencapsulation-A. Novel approach in drug delivery », A review, *Indo Glob, J. pharm. sci* 2(1), 1-20, (2012).

[52] **B.O. Mashkevich**, « drug delivery research advances », Nova science publishers, Inc, New York, (2007).

[53] **B. Abdelhakim**, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse de doctorat, université de Toulouse, (2010).

[54] **J.P Benoit, S. Briançon, E. Fattal, H. Fessi, P. Legrand, C. Passirani**, Sphéroïdes et formes vectorisées HAL-00385473, (19 May 2009).

[55] **R. Kieffer**, « contacteurs à membrane pour la précipitation du sulfate de baryum ; simulations numériques et résultats expérimentaux », thèse de doctorat, université Claude Bernard Lyon, (2008).

[56] **J. Gruery**, « émulsion doubles cristallisables : stabilité, encapsulation et relargage », thèse de doctorat, université de Paris VI (2006).

[57] **M. Socha**, « apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines ; application à l'absorption par voie orale et à la furtivité », thèse de doctorat, université Henri Poincaré-Nancy 1, (2008).

- [58] **R.A Salager**, « contribution à l'étude du comportement de phase des systèmes : mélanges du surfactifs-eau/huile », thèse de doctorat, université de Oriente, Venezuela, (1992).
- [59] **Joël .R, Jean-Pierre .B**, « microencapsulation technique de l'ingénieur », J.2211, pp2-20, (2013).
- [60] **Joly .N**, « Synthèses et caractérisation de nouveaux films plastique obtenue par acylation et réticulation de la cellulose », thèse de doctorat, université de Limoges, (2003).
- [61] **N. Agnihotri, R. Misha, C. Goda, M. Arora**, « microencapsulation-A novel Approach in drug delivery », a review indo glob.J.pharm.sci; 2(1),1-20, (2012).
- [62] **B. Belloncle**, « Synthèses, dégradation et bio-propriétés du polyglyoxylate d'éthyle », institut national des sciences appliquées de Rouen, (2008).
- [63] **L. Hassaini**, « étude de la morphologie et des propriétés de biocomposites poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) (PHBV)/ Farnie de Grignons. D'olive », thèse de doctorat, université de Béjaia, (2016).
- [64] **Bouakaz. B-S**, « Effets de synergies entre montmorillonites organophiles (OMMT) et graphène dans les nanocomposites à base de polymères biodégradables », thèse de doctorat, université de Bejaia, (2017).
- [65] **Bouriche. S**, « Encapsulation de la metformine dans des polymères biodégradables », mémoire de master, université de Bejaia, (2013).
- [66] **M. Vert**, Biomacromolecules, 6, 538, (2005).
- [67] **Chikh. A, Kassa. A**, « Elaboration de nanobiocomposites PHBV/Cloisite 30B et étude des effets de l'hydrolyse sur leur structure », mémoire de master, université de Béjaia, (2013).
- [68] **Challal. N, Alouache. F**, « Etude du vieillissement de aterériaux nanocomposites à base de PHBV/PLA/argiles en milieu marin », mémoire de master, université de Béjaia, (2016).
- [69] **Guirous. H**, « Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone », Mémoire de master, université de Boumerdes, (2011).

[70] **L. Tiverani, A.R. Boccaccini**, « Versatile production of poly (epsilon-caprolactone) fibres by electrospinning using benign solvents », Institute of biomaterials, university of Erlangen-Nuremberg cauerstr, Germany, (2016)

[71] **B. Ghanbarzadeh, H. Almasi**, « Biodegradable polymers », university of Tabriz, Iran, (2013).

[72] **A.R. Simioni, C.Vaccari, A.C. Tedesco**, « formulation de microsphères PHBV/PCL comme livraison de médicament biodégradable systèmes(DDS) pour la thérapie photodynamique (PDT) », université de São Paulo (Brazil), (2007).

[73] **D. Ibraheem, M. Iqbal, G. Agusti, H. Fessi, A. Elaissari**, « Effects of process parameters on the colloidal properties of polycaprolactone microparticles prepared by double emulsion like process », colloids and surfaces A: Physicochemical and engineering aspects, 454 79-91, (2014).

[74] **A. Patel, S. Ray, R. S. Thakur**, « In vitro evaluation and optimization of controlled release floating drug delivery system of metformin hydrochloride », Krupanidhi College of Pharmacy, Bangalore, India, Volume 14, No. 2, (2016).

[75] **K. Nayak, D. Pal**, « Triogonella foenum-graecum L. seed mucilage- A gellanmucoadhesivebeads for controlled release of metformin HCl », carbohydrate polymers 107, 31-40, (2014).

[76] **M.S Refat, F.M. Al-Azab, H.M.A. Al-Maydama, R.R. Amin, Y.M.S Jamil et Mohamed. I**, « Synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies of La(III), Ce(III), Sm(III), and Y(III) Metformin HCL chelates », SpectrochimicaActa Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 142 392-404, Kobeasy, (2015).

[77] **P. Somasundaren** « Encyclopedia of surface and colloid science », Volume 5 édition porisseril, page 3309, (2006).

[78] **K. Holmberg, B Jonsson, B. Krongberg, B. Lindman**, « Surfactants and polymers in aqueous solution », John Wiley & Sons Ltd, (2003).

Résumé

L'objectif de cette étude consiste à préparer des microparticules à base d'un mélange de polymère biodégradable (le PHBV (Poly 3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate acide) et le PCL (poly- ϵ -caprolactone)), contenant un antidiabétique (chlorhydrate de metformine), en utilisant la technique de double émulsion/évaporation du solvant. Des taux d'encapsulation varient entre 80 et 99% ont été obtenus. Les analyses infrarouges et microscope à infrarouge nous ont renseignés sur la morphologie et la composition des microparticules. Des études de libération *in vitro* ont été réalisées dans deux milieux stimulés (gastrique à pH=1.2 et intestinal à pH=6.8) pour une libération contrôlée.

Mots clé : Chlorhydrate de metformine, encapsulation, microparticule, double émulsion, cinétique de libération, mélange PHBV/PCL.

Summary

The objective of this study is to prepare microparticles based on a mixture of biodegradable polymer (PHBV (Poly 3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate acid) and PCL (poly- ϵ -caprolactone)), containing an antidiabetic (metformin hydrochloride), using the technique of double emulsion / evaporation of the solvent. Encapsulation rates of between 80 and 99% were obtained. Infrared and infrared microscopy analyzed the morphology and composition of the microparticles. *In vitro* release studies were performed in two stimulated media (gastric pH = 1.2 and intestinal pH = 6.8) for controlled release.

Key words: Metformin hydrochloride, encapsulation, microparticle, double emulsion, release kinetics, PHBV / PCL mixture.