

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE



جامعة بجاية  
Tasdawit n'Bgayet  
Université de Béjaïa

SCIENTIFIQUE



Université Abderrahmane MIRA de BEJAIA

Faculté de la Technologie

Département de Génie des Procédés

Mémoire de Fin de Cycle

**En vue de l'obtention du diplôme de Master en Génie des Procédés  
Option : Science et Technologie du Médicament**

---

## **Optimisation des paramètres d'encapsulation de chlorhydrate de metformine dans la matrice PLA**

---

**Présenté par :**

M<sup>elle</sup> HAMACHE Amel

M<sup>elle</sup> GHANEM Sonia

**Commission de jury :**

Président : M<sup>me</sup> DJERADA Farida

Examineur : M<sup>r</sup> FATMI Sofiane

Encadreur : M<sup>r</sup> REZGUI Farouk

M<sup>elle</sup> BOURICHE Sihem

Juin 2015

## *Remerciements*

A travers ces quelques lignes, nous aimerions témoigner de notre profonde gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à l'accomplissement de la présente recherche.

Nous tenons à adresser nos remerciements les plus distingués à madame DJERADA pour avoir accepté de présider la commission des membres du jury.

A monsieur FATMI Sofiane d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail. Nous avons l'honneur et le plaisir de vous remercier dans votre cadre d'enseignant, pour vos conseils et tout ce que vous nous avez apporté durant notre cycle d'étude.

Nos remerciements les plus spéciaux vont à monsieur REZGUI Farouk qui nous a encadré, guidé et accueilli au sein de son laboratoire de chimie organique.

Une reconnaissance et des remerciements infinis sont adressés à mademoiselle BOURICHE Sihem, la co-promotrice, qui nous a guidé dans chaque pas, qui était présente, disponible et disposée à tout moment pour satisfaire notre curiosité et répondre aux questions qu'on se posait. Nous lui souhaitons beaucoup de succès dans son travail de recherche, et pleins de bonheur et de bonne santé. Que Dieu l'accompagne dans tout ce qu'elle fait.

On remercie monsieur SOUALAH, madame BELKACEMI et madame AMRANI, qui nous ont ouvert les portes de leurs laboratoires, empreinté du matériels et répondu aux questions qu'on leurs posait.

Un remerciement spécial va à monsieur BOUAKAZ Boubekour, doctorant en Génie des Polymères, pour son aide, ses conseils et ses encouragements.

Un autre remerciement est attribué à monsieur MOUSSAOUI, enseignant au Département de Biologie, qui nous a fourni des documents intéressants concernant notre travail.

D'une manière générale, on remercie l'ensemble des techniciens et ingénieurs des laboratoires du bloc 11, plus précisément mademoiselle AAMROUD Hassiba, madame K. ADRAR, madame M. ADRAR, monsieur BOUHALI et madame BRADAI.

Que dieu soit témoin pour la sincérité employée dans ce travail et la reconnaissance apportée pour toute personne contribuant à l'achèvement de ce mémoire.

## *Dédicaces*

*Tout d'abord, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force, la chance et la patience pour achever ce travail.*

*Ensuite, je passe mes dédicaces à ma chère maman et mon cher papa qui m'ont éduqué de la meilleure façon qui soit. Je tiens à leur faire part de ma reconnaissance infinie pour tout ce qu'ils ont sacrifié pour faire de moi la personne que je suis. Longue vie à vous incha'allah.*

*Mes chères sœurs, Dalila, Samia, Aya, Fazia et mon ange Mima, et mes chers frères Farid, Kamel et Djimi, je leurs souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et de bonne santé.*

*Mes chères neveux Bilal et Amayas, et mon adorable poupées Anaïs, que j'aime tant.*

*Ma tendre moitié Abdenour, que Dieu nous protège et nous ouvre les portes de la paix et du bonheur.*

*Je les remercie de tout le soutien, les conseils et l'aide qu'ils m'ont apporté.*

*Aussi, je dédie ce mémoire à mon binôme Amel et sa famille, pour la complicité, le partage et tout le vécu que nous avons enduré et surmonté ensemble.*

*A l'ensemble de mes enseignants, du primaire jusqu'à ce jour.*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.*

*A mes adorables amis, mes camarades, et tous ceux qui ont vécu avec moi les instants les plus difficiles durant ce travail.*

*Sonia.*

## *Dédicaces*

*Tout d'abord, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force, la chance et la patience pour achever ce travail.*

*Ensuite, je passe mes dédicaces à ma chère maman et mon cher papa qui m'ont éduqué de la meilleure façon qui soit. Je tiens à leur faire part de ma reconnaissance infinie pour tout ce qu'ils ont sacrifié pour faire de moi la personne que je suis. Longue vie à vous incha'allah.*

*Mes chères sœurs, Zahra et Sihem, et mes chers frères Walid et Amine, je leurs souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et de bonne santé.*

*Mes chères nièces Romaiissa et Lina, mes adorables poupées que j'aime tant.*

*Mon fiancé Mohamed Souhaïl, que Dieu nous protège et nous ouvre les portes de la paix et du bonheur.*

*Je les remercie de tout le soutien, les conseils et l'aide qu'ils m'ont apporté.*

*Aussi, je dédie ce mémoire à mon binôme Sonia, pour la complicité, le partage et tout le vécu que nous avons enduré et surmonté ensemble.*

*A l'ensemble de mes enseignants, du primaire jusqu'à ce jour.*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.*

*A mes amies, mes camarades, et tous ceux qui ont vécu avec moi les instants les plus difficiles durant ce travail.*

*Amel*

# Sommaire

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

## Chapitre I : Rappels bibliographiques

I.1 Diabète sucré et antidiabétiques.....	3
I.1.1 Définition du diabète sucré .....	3
I.1.2 Classification de diabète sucré.....	3
I.1.2.1 Diabète de type 1 (insulino-dépendant) .....	3
I.1.2.2 Diabète de type 2 (non insulino-dépendant) .....	4
I.1.3 Antidiabétiques de types 2 .....	4
I.2 Chlorhydrate de metformine .....	5
I.2.1 Définition et classe thérapeutique .....	5
I.2.2 Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine .....	6
I.2.3 Pharmacodynamique du chlorhydrate de metformine .....	7
I.2.4 Pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine .....	8
I.2.4.1 Absorption.....	8
I.2.4.2 Distribution .....	9
I.2.4.3 Métabolisme.....	9
I.2.4.4 Elimination.....	9
I.2.5 Effets indésirables du chlorhydrate de metformine .....	9
I.2.6 Contre indication de chlorhydrate de metformine .....	10
I.3 Systèmes de libération des médicaments .....	11
I.3.1 Introduction.....	11
I.3.2 Formes de libération des médicaments .....	12
I.3.2.1 Formes à libération conventionnelle .....	12
I.3.2.2 Formes à libération modifiée .....	12
I.3.2.2.1 Libération accélérée .....	13
I.3.2.2.2 Libération fractionnée .....	13
I.3.2.2.3 Libération retardée .....	13
I.3.2.2.4 Libération prolongée .....	14

I.3.3	Elaboration des formulations à libération modifiée .....	14
I.4	Encapsulation .....	14
I.4.1	Historique de l'encapsulation.....	14
I.4.2	Définition de l'encapsulation .....	15
I.4.3	Intérêts de la microencapsulation.....	15
I.4.4	Morphologie.....	16
I.4.4.1	Les microsphères .....	16
I.4.4.2	Les microcapsules .....	16
I.4.5	Techniques de la microencapsulation .....	17
I.4.6	Emulsions.....	19
I.4.6.1	Définition d'émulsion .....	19
I.4.6.2	Différents types d'émulsion .....	19
I.4.6.2.1	Emulsions simples .....	20
I.4.6.2.2	Emulsions doubles .....	21
I.4.7	Domaine d'application de la microencapsulation.....	23
I.4.8	Principaux matériaux d'encapsulation .....	24
I.5	Polyacide lactique .....	26
I.5.1	Historique.....	26
I.5.2	Composition chimique de l'acide lactique.....	26
I.5.3	Propriétés du PLA.....	27
I.5.4	Avantages et inconvénients du PLA .....	28
I.5.4.1	Avantages.....	28
I.5.4.2	Inconvénients .....	28
I.5.5	Dégradation de poly (acide lactique) .....	28
I.5.6	Application du PLA .....	29
I.5.7	Processus de libération du PA à partir des systèmes matriciels polymériques.....	29

## **Chapitre II : Préparation et caractérisation des microparticules**

II.1	Matériels et méthodes .....	30
II.1.1	Produits utilisés.....	30
II.1.1.1	Chlorhydrate de metformine.....	30
II.1.1.2	Polyacide lactique (PLA).....	30
II.1.1.3	Polyvinyle alcool .....	31

II.1.1.4	Dichlorométhane .....	31
II.1.2	Méthodes .....	31
II.1.2.1	Mode opératoire de préparation des microparticules .....	31
II.1.2.2	Détermination du taux d'encapsulation .....	32
II.1.2.3	Optimisation des paramètres de préparation des microparticules .....	32
II.1.2.3.1	Introduction à la méthodologie des plans d'expériences.....	32
II.1.2.3.2	Construction du plan d'expériences.....	33
II.1.2.4	Caractérisation des microparticules .....	35
II.1.2.4.1	Caractérisation des microparticules par MEB .....	36
II.1.2.4.2	Caractérisation des microparticules par DRX .....	36
II.1.2.4.3	Caractérisation des microparticules par IR-TF.....	36
II.2	Résultats et discussions .....	37
II.2.1	Dosage de chlorhydrate de metformine par UV visible .....	37
II.2.2	Présentation et analyse des résultats des plans d'expériences .....	37
II.2.2.1	Détermination du modèle pour le taux d'encapsulation .....	39
II.2.2.1.1	Représentation graphique des effets .....	39
II.2.2.1.2	Détermination des effets significatifs et des coefficients du modèle ...	40
II.2.2.2	Equation du modèle mathématique .....	42
II.2.3	Caractérisation des microparticules .....	43
II.2.3.1	Morphologie des microparticules .....	43
II.2.3.2	Analyse structurale par diffraction des rayons X .....	45
II.2.3.2.1	Diffractogramme de chlorhydrate de metformine .....	45
II.2.3.2.2	Diffractogramme du PLA .....	46
II.2.3.2.3	Diffractogramme des formulations F7, F9 et F23.....	46
II.2.3.3	Analyse spectrophotométrie IR-TF .....	47
II.2.3.3.1	Spectre infrarouge de chlorydrate de metformine .....	47
II.2.3.3.2	Spectre infrarouge du PLA .....	49
II.2.3.3.3	Spectre infrarouge des formulations F7, F9 et F23 .....	50

### **Chapitre III : Cinétique de libération**

III.1	Introduction .....	53
III.2	Préparation des milieux physiologiques .....	53
III.2.1	Courbe d'étalonnage de la metformine dans les deux milieux physiologiques .....	54

III.3 Essai de dissolution du chlorhydrate de metformine et des formulations optimisées.....	55
III.3.1 Profil de libération de la metformine HCl et des formulations F7, F9 et F23 dans les deux milieux .....	55
III.3.2 Comparaison des profils de libération entre les deux milieux .....	59
III.4 Etude de libération de la formulation F25 en milieu intestinal pH=6,8 comparée au chlorhydrate de metformine.....	61
III.5 Etude complémentaire par analyse IRTF des microparticules après cinétique de libération .....	62
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>66</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Résumé</b>	

## Liste des abréviations

DID : Diabète insuline-dépendant

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DRX : Diffraction des Rayons X

EE : Taux d'encapsulation

IRTF : Infrarouge à Transformée de Fourier

MEB : Microscopie Electronique à Balayage

Met HCl : Chlorhydrate de Metformine

OMS : Organisation Mondiale de Santé

P : Probabilité

PA : Principe actif

PLA : Polyacide lactique

PVA : Alcool polyvinylique

RSM : Méthodologie Réponse Surface

UV : Ultraviolet

## Liste des tableaux

### Chapitre I : Rappels bibliographiques

Tableau I.1 : Propriétés physico-chimiques et organoleptiques de chlorhydrate de metformine .....	6
Tableau I.2 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature de procédé .....	18
Tableau I.3 : Principaux matériaux d'encapsulation .....	25

### Chapitre II : Préparation et caractérisation des microparticules

Tableau II.1 : Paramètres d'élaboration des microparticules.....	33
Tableau II.2 : Matrice d'expérience du plan de Box Behnken.....	34
Tableau II.3 : Matrice d'expérience avec résultat d'encapsulation.....	38
Tableau II.4 : Coefficients de régression multiple linéaire et d'analyse de variances du modèle proposé pour le taux d'encapsulation. ....	41
Tableau II.5 : Fréquences et groupements fonctionnels attribués au chlorhydrate de metformine .....	48
Tableau II.6 : Fréquences et groupements attribués au PLA. ....	50

## Liste des figures

### Chapitre I : Rappels bibliographiques

Figure I.1 : Structure chimique du chlorhydrate de metformine .....	6
Figure I.2 : Mécanisme d'action de chlorhydrate de metformine dans l'organisme .....	8
Figure I.3 : Représentation des différents profils de libération d'un principe actif .....	13
Figure I.4 : Représentation schématique d'une microsphère et d'une microcapsule .....	17
Figure I.5 : Représentation par MEB d'une sphère et d'une capsule .....	17
Figure I.6 : Représentation des différents types d'émulsions .....	20
Figure I.7 : Représentation schématique de processus d'émulsion simple.....	21
Figure I.8 : Description d'une émulsion double directe .....	21
Figure I.9 : Représentation schématique de processus de double émulsion.....	22
Figure I.10: Représentation statistique de domaine de la microencapsulation .....	24
Figure I.11: Stéréo-isomères de l'acide lactique .....	26
Figure I.12: Les trois isomères du lactide .....	27
Figure I.13 : Obtention du PLA à partir du lactide .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

### Chapitre II : Préparation et caractérisation des microparticules

Aucune entrée de table des matières n'a été trouvée.

### Chapitre III : Cinétique de libération

Figure III.1 : Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique à 215 nm.....	54
Figure III.2 : Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestin grêle à 235 nm.....	54
Figure III.3 : Installation du dissolutest mise en œuvre pour l'étude de la cinétique de libération.....	55

Figure III.4 : Profils de libération de la Metformine et des formulations optimisées, (A) F 7, (B) F 9 et (C) F 23 respectivement, dans le milieu simulé gastrique (pH=2).....	56
Figure III.5 : Profils de libération de la Metformine et des formulations optimisées (a) F 7, (b) F 9 et (c) F 23 respectivement, dans le milieu simulé intestin grêle (pH=5,5)...	58
Figure III.6 : Comparaison entre les profils de relargage de la metformine dans le milieu gastrique et dans le milieu intestin grêle.....	59
Figure III.7 : Comparaison entre les profils de relargage de la formulation F 7 dans le milieu gastrique et dans le milieu intestin grêle.....	59
Figure III.8 : Comparaison entre les profils de relargage de la formulation F 9 dans le milieu simulé gastrique et dans le milieu simulé intestin grêle.....	60
Figure III.9 : Comparaison entre les profils de relargage de la formulation F23 dans le milieu gastrique et le milieu intestin grêle. ....	60
Figure III.10 : Profil de libération de la formule F 25 comparé au Met HCl en milieu gros intestin (pH=6,8). ....	61
Figure III.11 : Spectre IRTF de la formulation F 7 après cinétique de libération.....	62
Figure III.12 : Spectre IRTF de la formulation F 7 entre 1700 et 3700 $\text{cm}^{-1}$ .....	63
Figure III.13 : Spectre IRTF de la formulation F 7 entre 700 et 1700 $\text{cm}^{-1}$ .....	63
Figure III.14 : Spectre IRTF de la formulation F 9 après cinétique de libération.....	64
Figure III.15 : Spectre IRTF de la formulation F 9 entre 1700 et 3700 $\text{cm}^{-1}$ .....	64
Figure III.16 : Spectre IRTF de la formulation F 9 entre 700 et 1700 $\text{cm}^{-1}$ .....	65

# Introduction

## Introduction

Le chlorhydrate de metformine est un hyperglycémiant régulateur du taux de sucre dans le sang, administrée en cas de diabète de type II. Il est caractérisé par un temps de demi-vie court d'environ 1,5 à 3h, nécessitant plusieurs administrations par jour, ce qui provoque plusieurs effets indésirables [1].

Comme le chlorhydrate de metformine est administré par voie orale, il subit une altération lors de son passage par l'œsophage et surtout lors du séjour dans l'estomac, où le pH est très acide avec présence d'enzymes. En conséquence, la dose administrée diminue avant d'atteindre son site d'action.

A cet effet, une grande attention a été concentrée sur le développement de systèmes de délivrance de médicaments à libération contrôlée ou modifiée avec la reconnaissance concomitante des avantages thérapeutiques de ces systèmes. Afin d'améliorer la biodisponibilité d'un médicament, on a recours aux formes pharmaceutiques à libération modifiée, qui permet de contrôler le moment et le lieu où le principe actif (PA) sera libéré.

Les formes à libération modifiée sont obtenues par divers procédés. Plusieurs études se focalisent sur la méthode d'encapsulation. Ceci est réalisé par introduction du principe actif dans des matrices de polymères biodégradables.

Des travaux sur l'encapsulation de principes actifs ont déjà été réalisés. **S. Prior et al.** ont encapsulé le sulfate de gentamicine dans des microsphères de polyacide lactique et de polyacide lactide coglycolide [2]. **D. Chognot** a lui aussi encapsulé la protéine C dans des nanosphères du polyacide lactide [3]. Cependant, aucune étude n'a été réalisée sur l'encapsulation de la metformine dans une matrice de PLA, ainsi que l'optimisation des paramètres d'encapsulation pour le même système par les plans d'expériences.

Le polyacide lactique est un polymère biodégradable et bioassimilable utilisé en procédés de fabrication pharmaceutique comme vecteur protecteur des principes actifs et permet de retarder leurs libérations [4, 5].

Notre travail porte sur l'optimisation des paramètres d'encapsulation du chlorhydrate de metformine dans une matrice de polyacide lactique par la méthode des plans d'expérience et sur sa cinétique de relargage dans différents milieux physiologiques.

Après une introduction générale, ce manuscrit est structuré de trois parties principales. La première comprend quelques rappels bibliographiques sur le diabète, le chlorhydrate de metformine, des notions de base sur la libération modifiée et les méthodes d'encapsulation, et des rappels sur le polyacide lactique.

La deuxième partie détaille le mode opératoire de l'encapsulation du chlorhydrate de metformine par double émulsion et la caractérisation des microparticules obtenues par UV-visible, MEB, DRX et IRTF, ainsi que la présentation des résultats expérimentaux et leurs interprétations.

La troisième et dernière partie comporte l'étude de la cinétique de libération des microparticules dans deux milieux de pH différents.

Et finalement, une conclusion générale et des perspectives.

# Chapitre I

## Rappels bibliographiques

## **I.1 Diabète sucré et antidiabétiques**

### **I.1.1 Définition du diabète sucré**

Le diabète sucré est défini comme une maladie caractérisée par une hyperglycémie pathologique, résultante de défauts de sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline, ou des deux. À long terme, des complications font la gravité de la maladie, tels qu'un dysfonctionnement et l'échec de différents organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins [6, 7].

Les symptômes de l'hyperglycémie marquée comprennent la polyurie, la polydipsie, la perte de poids, parfois avec la polyphagie et la vision trouble, dépréciation de la croissance et la susceptibilité à certaines infections peuvent également accompagner l'hyperglycémie chronique [7].

### **I.1.2 Classification de diabète sucré**

La première classification largement acceptée du diabète sucré a été publiée par l'OMS en 1980, et sous une forme modifiée en 1985. Le comité OMS d'experts a proposé deux grandes classes de diabète sucré et les nomma, DID (Diabète Insulino-Dépendant) ou de type 1, marqué par une carence absolue en insuline, et DNID (Diabète Non Insulino-Dépendant) ou de type 2, où la pathogénie est plus complexe.

En dehors de ces types principaux, figure le diabète gestationnel qui, parfois, apparaît lors d'une grossesse, et le diabète dû à des causes spécifiques : médicaments, pancréatite chronique, hyperthyroïdie...etc. [6, 8].

#### **I.1.2.1 Diabète de type 1 (insulino-dépendant)**

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, stress...etc. [6, 7].

Le diabète de type 1 est caractérisé par un déficit absolu en insuline et par son début clinique brutal, ce qui explique sa tendance à l'acidocétose, ce qui est dû à l'excès du glucagon et de polypeptide pancréatique ; il survient essentiellement avant 20 ans et représente environ 10% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète est très rare pendant la première année de la vie et son incidence est maximale entre 10 à 14 ans [7, 8].

### I.1.2.2 Diabète de type 2 (non insulino-dépendant)

Le diabète de type 2 est plus fréquent, c'est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique, dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion post-prandiale de l'insuline [9].

La caractérisation clinique du diabète de type 2 ne nécessite forcément pas un traitement insulinique. Le sujet diabétique de type 2 peut devenir insulino-nécessitant quand l'équilibre glycémique n'est pas atteint sous antidiabétiques oraux et règles hygiéno-diététiques mais cette prescription thérapeutique n'est pas d'ordre vitale [10].

### I.1.3 Antidiabétiques du type 2

Les hypoglycémisants oraux sont le troisième volet du traitement du diabète non insulino-dépendant, après la diététique et l'activité physique ; cinq familles existent telles que les sulfamides hypoglycémisants, les glinides, les biguanides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les glitazones [11-14].

De tous les biguanides commercialisés à partir des années 1950 pour le traitement du diabète, seule la **metformine (MET)** est toujours en vente. Son efficacité a été démontré de façon concluante pour prévenir les complications cardiovasculaires du diabète [12, 15, 16].

La metformine existe sous trois formes : le Chlorhydrate de metformine, le Parachlorophényacétate de metformine et l'Embonate de metformine [16].

## I.2 Chlorhydrate de metformine

### I.2.1 Définition et classe thérapeutique

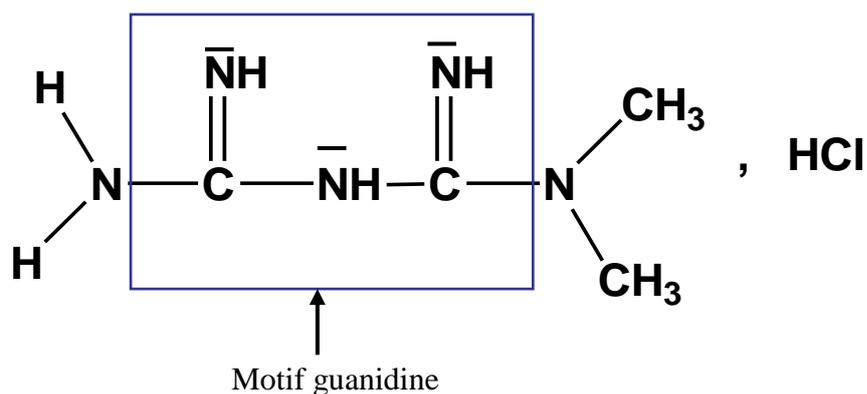
Le chlorhydrate de metformine est une molécule qui fait partie des biguanides, provenant du lilas français (*Galega officinalis*), une plante utilisée en médecine populaire depuis plusieurs siècles ; le principe actif de cet ancêtre était la galéguine ou isoamyline biguanidine [17, 18].

Le chlorhydrate de metformine (chlorhydrate de 1,1diméthylbiguanide) administré par voie orale est un agent antihyperglycémiant, qui augmente la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline, inhibant ainsi la néoglucogenèse hépatique et augmente l'absorption périphérique de glucose [19, 20]. Son activité hypoglycémiante est dotée de propriétés anticancéreuses. Puisque le diabète de type 2 est associé à un risque accru de cancer, divers mécanismes ont été incriminés pour expliquer cette association, avec l'obésité comme facteur confondant potentiel [21, 26, 27].

Le chlorhydrate de metformine est considéré actuellement comme l'antidiabétique oral de premier choix en raison de son rapport efficacité/sécurité et de son faible coût, ainsi que son pouvoir d'être associée à une réduction de l'incidence de cancer et à une diminution de la mortalité cardiovasculaire qui l'accompagne. Cette vieille molécule a déjà démontré sa capacité et sa position privilégiée dans la prise en charge pharmacologique du patient diabétique de type 2 [22].

La problématique diabète-cancer devient de plus en plus préoccupante en diabétologie depuis qu'elle est apparue en 2009. Des études sont actuellement en cours, notamment en complément d'une chimiothérapie dans le cancer du sein, la metformine se verra offrir une seconde jeunesse avec de nouvelles perspectives inattendues [17, 21, 22].

Le chlorhydrate de metformine ou diméthylbiguanide est un composé issu formellement de la condensation de deux molécules de guanidine avec élimination d'ammoniac, dont la structure chimique est représentée sur la figure (I.1). Sa commercialisation est assurée par le laboratoire Aron depuis 1959 sous le nom de GLUCOPHAGE [13, 16, 23].



**Figure I.1** : Structure chimique du chlorhydrate de metformine [16].

### I.2.2 Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine

Le chlorhydrate de metformine est doté d'un comportement basique, et d'une aptitude à la protonation dans les milieux biologiques au pH physiologique (milieu gastro-intestinal) [13, 23].

Le tableau (I.1) regroupe quelques propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine.

**Tableau I.1** : Propriétés physico-chimiques et organoleptiques de chlorhydrate de metformine [12, 13, 23-25].

<b>Dénomination commune</b>	Chlorhydrate de metformine.
<b>Nom chimique</b>	Chlorhydrate de 1,1-diméthyle-biguanide.
<b>Structure chimique (formule brute)</b>	$C_4H_{12}ClN_5$
<b>Aspect</b>	Cristaux blancs ou sensiblement blancs.
<b>Solubilité</b>	Facilement soluble dans l'eau à 95%, Peu soluble dans l'alcool, Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
<b>Masse moléculaire</b>	165,6 g/mol
<b>Point de fusion</b>	222-226 °C.

### I.2.3 Pharmacodynamique du chlorhydrate de metformine

Le chlorhydrate de metformine exerce ses effets sur les métabolismes glucidiques et lipidiques et il est sans action sur celui des protéines, l'amélioration du contrôle glycémique réside dans une action antihyperglycémiant plus qu'hypoglycémiant. Le chlorhydrate de metformine n'a aucun effet sur la sécrétion d'insuline, mais elle nécessite sa présence pour agir efficacement lorsque la glycémie est élevée [28, 29].

Le chlorhydrate de metformine exerce une action antihyperglycémiant, diminue l'insulinémie et améliore la sensibilité des tissus à l'insuline par l'intermédiaire d'effets extra-pancréatiques en :

- Diminuant la glycémie à jeun en réduisant la production hépatique de glucose ;
- Amplifiant la sensibilité à l'insuline en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose, notamment au niveau musculaire ;
- Retardant l'absorption intestinale du glucose.

Ces trois mécanismes permettent de diminuer la glycémie post-prandiale. Ainsi, le chlorhydrate de metformine n'intervient pas sur la sécrétion d'insuline et ne provoque pas d'hypoglycémie, ce qui constitue l'un de ses intérêts majeurs [13, 16, 26, 28, 30].

Sur le plan moléculaire, cette substance de rêve comme décrite par **R. Defronzo** [31], est défini parfois comme étant un normoglycémiant plutôt qu'hypoglycémiant, elle normalise le taux d'hyperglycémie entre 1 et 3 mmoles. Le chlorhydrate de metformine stimule le glycogène synthétase et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4). Le chlorhydrate de metformine prescrite isolément, ne donne pas lieu à l'hypoglycémie chez le diabétique de type 2 car il n'y a pas d'action sur l'insulinosécrétion [13, 16, 23, 32].

La figure (I.2) représente le mécanisme d'action du chlorhydrate de metformine.

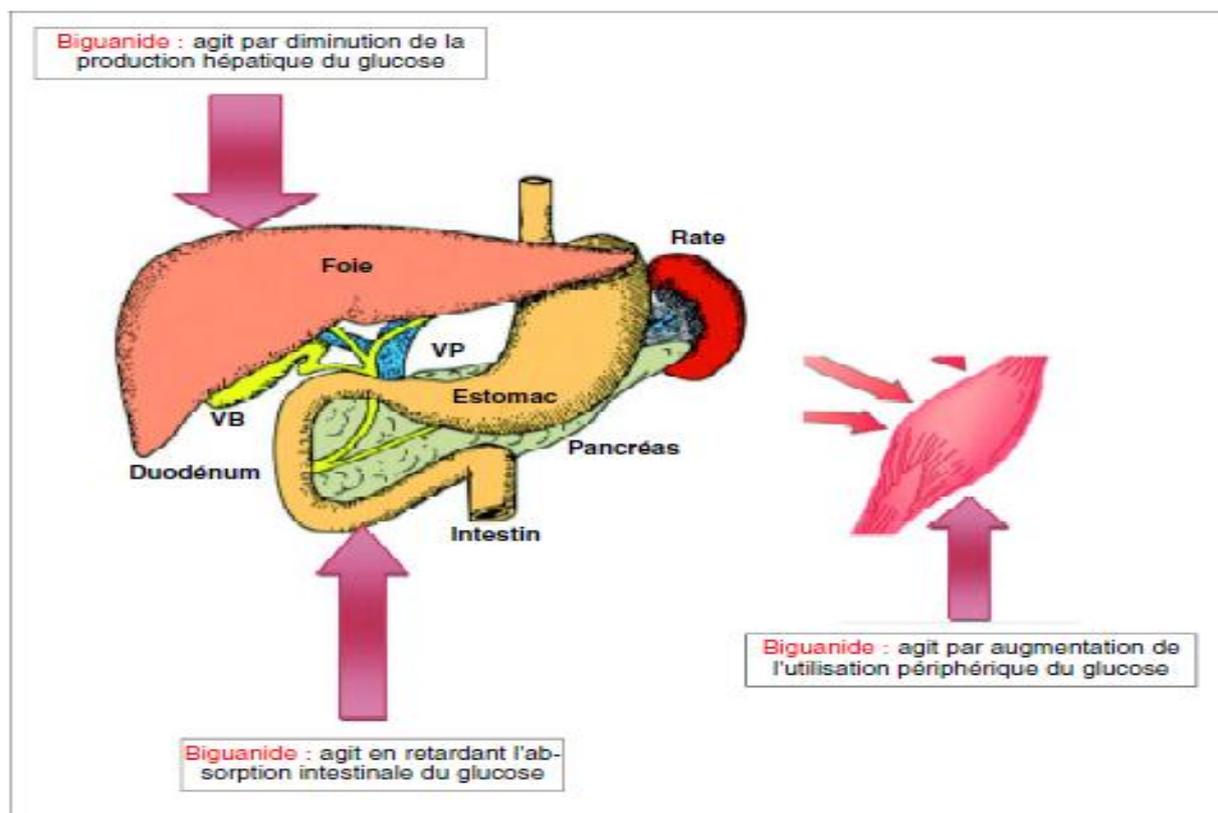


Figure I.2 : Mécanisme d'action du chlorhydrate de metformine dans l'organisme [16].

#### I.2.4 Pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine

De son administration à son élimination, le chlorhydrate de metformine franchit dans l'organisme différentes étapes qui conditionnent ses actions. Dans cette partie, on s'intéresse au devenir du médicament dans l'organisme (phase bio pharmaceutique), le principe actif se libère de sa forme solide pour se retrouver dans les liquides physiologiques ; à ce niveau, il pourra alors être absorbé et traverser les membranes biologiques pour atteindre le sang.

##### I.2.4.1 Absorption

Après administration orale, le chlorhydrate de metformine présente une absorption digestive, localisée massivement au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle (déodénum), cette absorption est saturable et incomplète, le taux maximal est atteint en 2 h 30 min [20, 27, 33, 34].

Les besoins quotidiens des diabétiques en chlorhydrate de metformine est de 1.5 à 3 g/jours, sa biodisponibilité est moyenne avec d'importantes variations interindividuelles (50 à 60%) [13, 16, 27, 35].

La concentration sanguine du chlorhydrate de metformine consécutive à l'administration de 2 g de médicament glucofage demeure inférieure à 10 µg/mL, même à la concentration plasmatique maximale obtenue 2 heures après l'absorption. Ce qui fait que la metformine n'exerce aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière [13, 36].

#### **I.2.4.2 Distribution**

Le chlorhydrate de metformine 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 [13, 23].

#### **I.2.4.3 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 [23, 37].

#### **I.2.4.4 Elimination**

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/min (environ 440 mL/min), ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 h [16, 23, 27, 29].

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. Contrairement à ce qu'on pouvait penser, le rein n'est pas le seul organe d'excrétion, effectivement, des essais cliniques ont montré qu'une fraction non absorbée de metformine de 20 à 30 % est retrouvée dans les fèces [13, 23, 27, 37].

#### **I.2.5 Effets indésirables du chlorhydrate de metformine**

Comme tout médicament, le chlorhydrate de metformine peut être responsable d'effets indésirables en cas de surdosage ou d'intoxication, ses effets secondaires sont le plus souvent mineurs et surviennent au début du traitement, les plus fréquemment associés à son emploi à type de troubles digestifs sont : nausées, vomissements, ballonnements, inconforts digestifs,

douleurs abdominales et diarrhées [28, 30, 36]. Ces dernières sont les effets les plus connues du chlorhydrate de metformine, pouvant se produire même à faible dose. La diarrhée chronique affecte environ 3,7% des patients, elle se produit au début du traitement et est généralement légère et transitoire, elle peut se résoudre après une courte période [27, 38].

Le chlorhydrate de metformine a une forte prévalence d'effets indésirables gastro-intestinal, affectant jusqu'à 30% des patients, ces troubles ont conduit à l'arrêt du traitement dans 5% des cas [27, 36, 38]. Chez les individus sains, la metformine affecte le glucose, la vitamine B12 et l'absorption digestive de sels biliaires ; dans le côlon, il agit localement en modifiant le métabolisme cellulaire du glucose [27, 28].

L'acidose lactique est la complication la plus grave du traitement par chlorhydrate de metformine avec un potentiel de mortalité proche de 50 % ; elle est très rare, son incidence est de 2 à 9 personnes sur 100 000 patients par an, soit 10 à 20 fois moins que celle induite par la phenformine [27, 28, 30]. Cependant, plusieurs éléments remettent en question l'éventuel lien entre prise de chlorhydrate de metformine et survenue d'une acidose lactique.

Le risque d'acidose lactique est accru en cas de surdosage, son mécanisme de survenue chez les patients traités par metformine est complexe et multifactoriel [28, 29, 37].

Aussi une insuffisance rénale joue fréquemment le rôle de déclencheur d'acidose lactique en cas d'intoxication accidentelle car elle provoque l'accumulation du médicament [28, 37].

Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables car ils ont souvent des morbidités multiples et généralement une santé plus fragile.

### **I.2.6 Contre-indication de chlorhydrate de metformine**

Les contre-indications classiques à l'utilisation de chlorhydrate de metformine sont principalement liées au risque d'inefficacité ou au risque d'accumulation dans les situations pourvoyeuses d'insuffisance rénale. Il est contre indiqué dans les cas suivants [29, 30, 36] :

- diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type 1);
- acidose métabolique aiguë ou chronique ;
- antécédents d'acidose lactique quels que soit les facteurs déclenchant ;
- insuffisance rénale (clairance < 60 mL/ min) et cardiaque ;
- consommation abusive d'alcool ;

- dysfonction hépatique grave ;
- âge supérieur à 80 ans ;
- collapsus cardiovasculaire, déshydratation grave, ou état de choc quelle qu'en soit l'origine ;
- administration de produits de contraste iodés ;
- période postopératoire ;
- Hypersensibilité ou allergie connue;
- grossesse et allaitement ;
- association à certains traitements : diurétiques, anti inflammatoire non stéroïdiens.

Il est recommandé d'interrompre le traitement par metformine dans toute situation de déshydratation ou de collapsus pouvant entraîner une hypoxémie.

Après administration d'un médicament dans le corps humain, le PA traverse divers milieux acides et alcalins, et avant qu'il atteigne son site d'action, il sera déjà à moitié dégradé, et n'est donc plus assez efficace, puisqu'il aura subi des changements physiques et chimiques, d'où l'absence d'une réponse immunitaire optimale.

C'est pourquoi, il est nécessaire d'optimiser des procédés afin de contrôler la libération des substances actives.

## **I.3 Systèmes de libération des médicaments**

### **I.3.1 Introduction**

La formulation pharmaceutique vise à mettre au point un produit optimisé à partir d'une molécule thérapeutique efficace et dotée de propriétés physicochimiques et/ou physiologiques optimales. La formulation permet d'optimiser son efficacité tout en réduisant les effets secondaires.

Le concept de cette formulation a pour avantages [39] :

- Le choix de la voie d'administration la plus économique ;
- Le contrôle de la libération du PA ;
- La diminution de la fréquence des prises ;
- L'amélioration de l'observance ;

- Le maintien de la concentration efficace ;
- L'amélioration de la biodisponibilité ;
- La réduction des effets secondaires.

### **I.3.2 Formes de libération des médicaments**

#### **I.3.2.1 Formes à libération conventionnelle**

Les formes à libération conventionnelle, appelées aussi formes à libération immédiate, sont des préparations pour lesquelles la libération de principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée. Dans cette forme, à ½ h ou 1h la libération du PA est optimale [40].

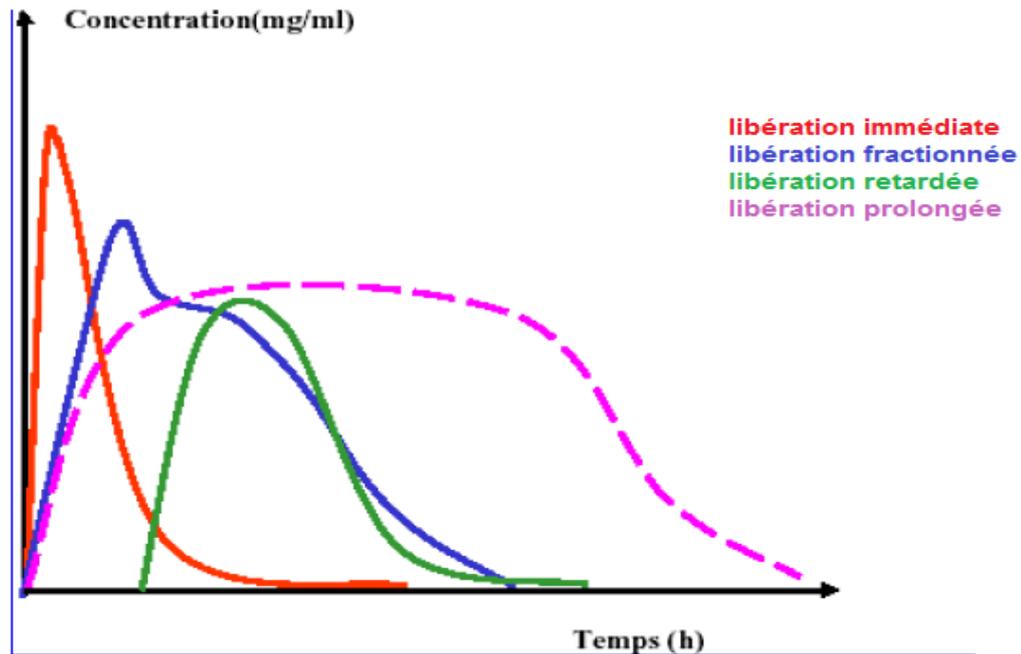
#### **I.3.2.2 Formes à libération modifiée**

Le temps de demi-vie biologique du principe actif est évidemment le premier critère à envisager avant le développement d'une forme à libération modifiée. En effet, ce sont les principes actifs dont les temps de demi-vie sont inférieurs à 6 heures qui constituent les candidats idéaux pour la formulation de formes à libération modifiée [41].

Selon la Pharmacopée Européenne, on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu, ou le moment de la libération de la ou des substances actives » [42].

Les formes à libération modifiée, comme présenté sur la figure (I.3), sont :

- La libération accélérée ;
- La libération fractionnée ;
- La libération retardée ;
- La libération prolongée.



**Figure I.3 :** Représentation des différents profils de libération d'un principe actif [43].

#### I.3.2.2.1 Libération accélérée

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération du (ou des) PA supérieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie [44].

#### I.3.2.2.2 Libération fractionnée

Cette forme est caractérisée par la division de la dose unitaire et totale en fractions libérant le principe actif à des délais différents (comprimés à doubles couches).

#### I.3.2.2.3 Libération retardée

Les préparations à libération retardée sont destinées à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal, comme principalement les formes gastro-résistantes, dans le but de la protection du muqueux estomac, et du principe actif. Le début de libération présente un temps de latence par rapport à la forme conventionnelle [40, 44-46].

#### **I.3.2.2.4 Libération prolongée**

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée [43], ainsi que de maintenir une concentration plasmatique supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible [13].

#### **I.3.3 Elaboration des formulations à libération modifiée**

La libération modifiée d'un principe actif dans le corps humain peut être réalisée selon plusieurs techniques : enrobage classique, inclusion dans des hydrogels, mélange physique, résines échangeuses de cations, systèmes à pression osmotique ou par encapsulation [12, 13, 47].

### **I.4 Encapsulation**

#### **I.4.1 Historique de l'encapsulation**

Suite à la découverte de la coacervation par les deux chimistes chercheurs (Bungenburg de Jong et Kaas), en 1931, les premiers essais d'encapsulation ont été faits, ce phénomène physique permet de réaliser des systèmes colloïdaux. Le développement de cette technique de l'échelle du laboratoire à la production industrielle aura duré une vingtaine d'années [12, 48, 49].

L'une des premières et plus importante application remonte à 1953 lorsque B. Green et L. Schleicher ont fabriqué des microcapsules colorantes par coacervation complexe de gélatine et la gomme arabique pour la fabrication de papier autocopiant sans carbone. Les technologies développées pour ce dernier ont conduit au développement de divers produits de microcapsules dans les années ultérieures [49-51].

C'est en 1970 que la première utilisation de microparticules dans l'industrie pharmaceutique a été réalisée par W. M. Holliday, comme une composition à libération prolongée administrée par voie orale comprenant de l'acide acétylsalicylique encapsulé dans un revêtement mince continu d'éthyle cellulose. Cette nouvelle composition pharmaceutique a servi en tant que stratégie visant à réduire l'effet irritant de l'acide acétylsalicylique sur la muqueuse gastrique, afin de réduire la fréquence de l'administration et d'améliorer l'observance du patient [50, 51].

**I.4.2 Définition de l'encapsulation**

L'encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de particules dispersées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active, elle consiste à enfermer ou bien emprisonner des particules solides ou des gouttelettes de liquides ou gaz inerte dans une coquille, ce qui les isole afin de les protéger de l'environnement extérieur ou de maîtriser leur libération dans des conditions précises (pH, température,...) [12, 49, 52, 53].

La microencapsulation est un des domaines les plus prometteurs de la technologie pharmaceutique depuis sa création. Aujourd'hui, elle est largement étudiée à l'intérieur de grandes entreprises et des universités pharmaceutiques ainsi que des instituts de recherche pour ses énormes intérêts [54,55].

**I.4.3 Intérêts de la microencapsulation**

Les raisons de la microencapsulation sont innombrables, il ya plusieurs pour lesquelles les substances peuvent être microencapsulé. Dans certains cas, le noyau doit être isolé de son environnement, la microencapsulation assure diverses applications ou fonctions tels que [50-55] :

- Contrôle du relargage de la substance médicamenteuse, véhiculer le principe actif jusqu'à sa cible ;
- Réduction de la toxicité et l'irritation gastro-intestinale ;
- Stabilisation et protection des substances sensibles à l'environnement extérieur (l'oxygène, l'humidité ou la lumière), par exemple Bakan et Anderson ont rapporté que l'encapsulation de palmitate de vitamine A avait une meilleure stabilité.
- Diminution de la volatilité de plusieurs médicaments ;
- Modification dans le site d'absorption pour les médicaments qui ont la toxicité à pH inférieur ;
- Masquage des propriétés organoleptiques comme la couleur, le goût, l'odeur de la substance, et ainsi l'amélioration de la conformité du patient ;

- Empêchement de l'incompatibilité entre les drogues (séparation des composants incompatibles pour des raisons fonctionnelles) ;
- Conversion des composants actifs liquides en un pseudo-solide sec pour faciliter la manipulation et le stockage, par exemple Eprazinone ;

#### **I.4.4 Morphologie**

Les systèmes d'encapsulation présentent une grande variété de structures et peuvent donc être classés en deux grandes catégories [50] :

1. Les systèmes matriciels (microsphères).
2. Les systèmes réservoirs (microcapsules).

##### **I.4.4.1 Les microsphères**

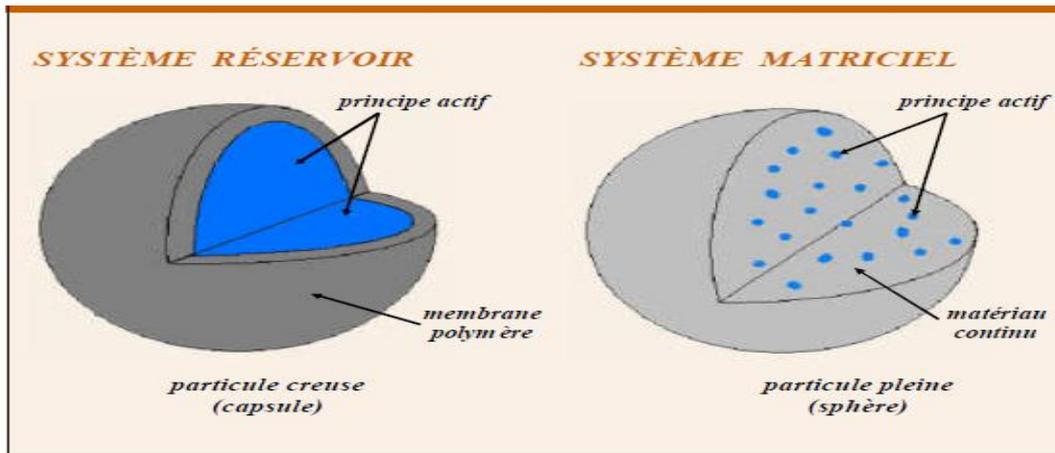
Les microsphères sont définies comme des systèmes sphériques constitués d'une matrice (polymère, cire) dans laquelle est dispersé ou adsorbé un principe actif ; ce sont des poudres constitués de protéines ou des polymères synthétiques biodégradables, dont la taille varie de 1 à 1000 micromètres [49, 54].

##### **I.4.4.2 Les microcapsules**

Les microcapsules sont des systèmes réservoirs composés d'une écorce polymérique piégeant un cœur liquide, solide ou gazeux. Par rapport aux microsphères, ces particules ont une grande capacité d'encapsulation et sont par contre plus fragiles et moins stables [49, 54].

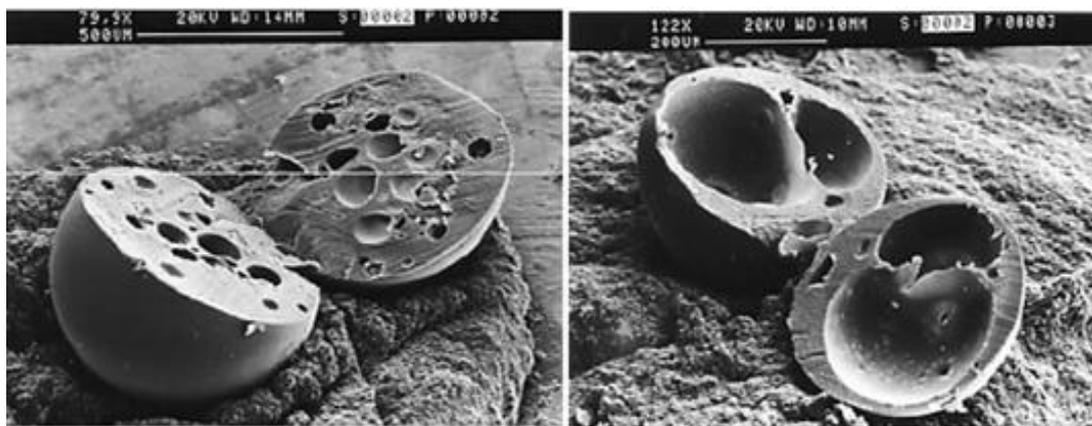
Dans sa forme la plus simple, une microcapsule est une petite sphère avec une paroi uniforme autour d'elle ; la caractéristique la plus significative de microcapsules est leur taille microscopique, elles ont un diamètre compris entre quelques micromètres et quelques millimètres, ce qui leur confère une très grande surface [50, 55].

Les systèmes d'encapsulation sont représentés sur les figures (I.4) et (I.5).



**Figure I.4 :** Représentation schématique d'une microsphère et d'une microcapsule [56].

La morphologie de la structure interne d'une microparticule dépend en grande partie des matériaux de l'enveloppe et de la sélection des méthodes de microencapsulation qui sont employées.



**Sphère**

**Capsule**

**Figure I.5 :** Représentation par MEB d'une sphère et d'une capsule [12].

#### I.4.5 Techniques de microencapsulation

Plusieurs facteurs sont à considérer lors de la sélection du procédé d'encapsulation : la nature du polymère et du PA utilisé (concentration et solubilité), l'utilisation prévue et la durée de la thérapie... etc. Diverses méthodes sont disponibles et peuvent être classées selon différents critères ; quatre manières sont proposées par Richard et Benoit [50, 57-60] :

- Selon l'emploi ou non de solvant organique ;
- Selon la nature de milieu dispersant (liquide, gazeux ou à l'état supercritique) ;
- Selon la famille des composés employés (polymère, lipide ou monomère) ;
- Selon son principe de réalisation (procédé physique, chimique ou physico-chimique).

Suivant cette dernière classification qui demeure la plus utilisée que les différentes techniques d'encapsulation sont énumérés dans le tableau (I.2).

**Tableau I.2 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé [48, 49, 54, 58, 61-63].**

catégorie	Méthode	Taille de particule (µm)	Stabilité	Avantages	Inconvénients
Chimique	Polymérisation interfaciale	0.5–1000	Basée sur le type de polymère utilisé	• Grande efficacité d'encapsulation	• Difficulté de contrôle de polymérisation, perte de PA solubles dans l'eau.
	Polymérisation radicalaire	–	Basée sur le type de polymère utilisé	• Encapsulation très efficace	• Plus d'effets secondaires après l'administration du PA.
Physico-chimique	Coacervation (séparation de phase)	2–1200	Stabilisation sans agglomération	• Méthode simple et pas cher; • Efficacité d'encapsulation et de contrôle de la distribution des particules avec une taille plus étroite	• Agrégation des microsphères et passage dur à grande échelle pour la production de masse.
	Gélfication ionotropique	–	Faible résistance mécanique	• Aucune exigence de solvants organiques, ni de haute températures; • Prévention des principes actifs susceptibles; • Méthode simple, rapide et rentable.	• Libération du médicament relativement rapide en raison de la faible résistance mécanique.
Mécanique	Lit d'air fluidisé	20–1500	Basé sur l'épaisseur de la membrane	• Contrôle total de la température de séchage;	• Longue durée de séchage; • Agglomération/collage de particules.
	Evaporation/extraction de solvant	0.5–1000	Porosité avec extraction qu'avec évaporation du solvant	• Méthode utile pour la vectorisation de médicament à petites molécules.	• Encapsulation faible, coût élevé; • Plus d'effets secondaires après l'administration de la drogue.
	Le séchage par atomisation	5–5000	Grande stabilité	• Coût bas, passage facile pour la production de masse; • Pas de limitation du choix de polymère, haute efficacité, utile pour piégeage des médicaments thermosensibles.	• Agglomération de particules ; • Perte de matières premières, changement de polymorphisme de médicaments séchées par pulvérisation ; • Microcapsules non uniformes.

### I.4.6 Emulsions

Les émulsions font partie de notre vie quotidienne, soit sous la forme de produits consommables dans le domaine alimentaire, de la santé, l'hygiène, les cosmétiques...etc., soit comme un intermédiaire pour l'obtention d'autres produits tels que les polymères [64].

#### I.4.6.1 Définition d'émulsion

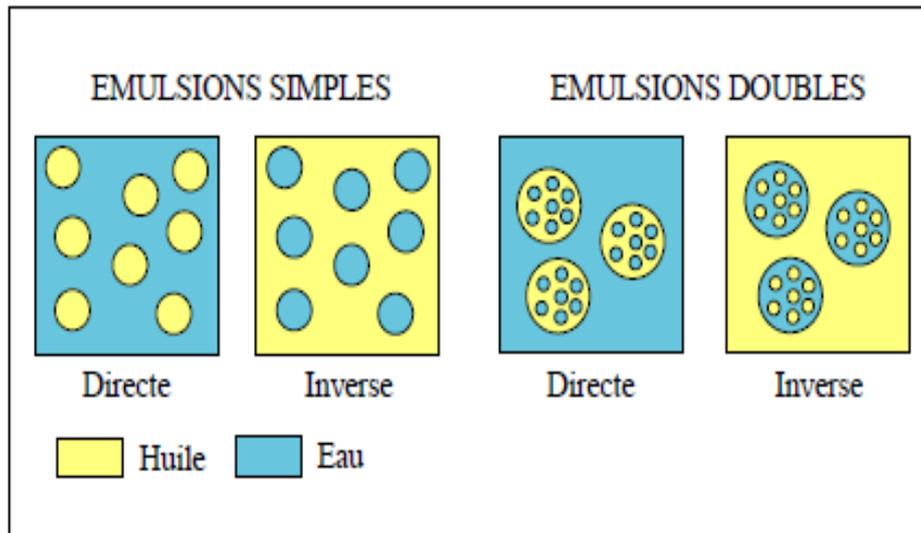
Le terme émulsion désigne un système hétérogène comprenant au moins un liquide immiscible dispersé dans un autre sous la forme de gouttelettes dont les diamètres sont en général supérieurs à 0,1  $\mu\text{m}$ . Un tel système se caractérise par une stabilité minimale qui peut être accrue par l'ajout d'additifs tels que des tensioactifs, permettant d'éviter la séparation des phases. Les deux liquides ou phases formant l'émulsion sont appelées symboliquement eau (E ou W) et huile (H ou O) [42, 64-66].

#### I.4.6.2 Différents types d'émulsion

Il est possible de décrire une émulsion suivant plusieurs paramètres : type, qualité de la dispersion, stabilité, rhéologie et éventuellement propriétés organoleptiques. Parmi les critères de classification les plus utilisées dans la littérature, le sens des émulsions et la solubilité de principe actif dans l'eau [42, 64, 67].

- Selon leur sens :
  - Emulsion directe ou hydrophile ou bien huile dans l'eau (H/E) si la phase continue est la phase aqueuse ;
  - Emulsion indirecte ou lipophile ou bien eau dans huile (E/H) si la phase continue est la phase huileuse ;
- Selon la solubilité du PA dans l'eau :
  - Emulsion simple, eau dans huile (E/H) ou huile dans l'eau (H/E) ;
  - Emulsion double ou complexe, eau dans huile dans eau (E/H/E).

Ces différents types d'émulsion sont regroupés dans la figure (I.6).

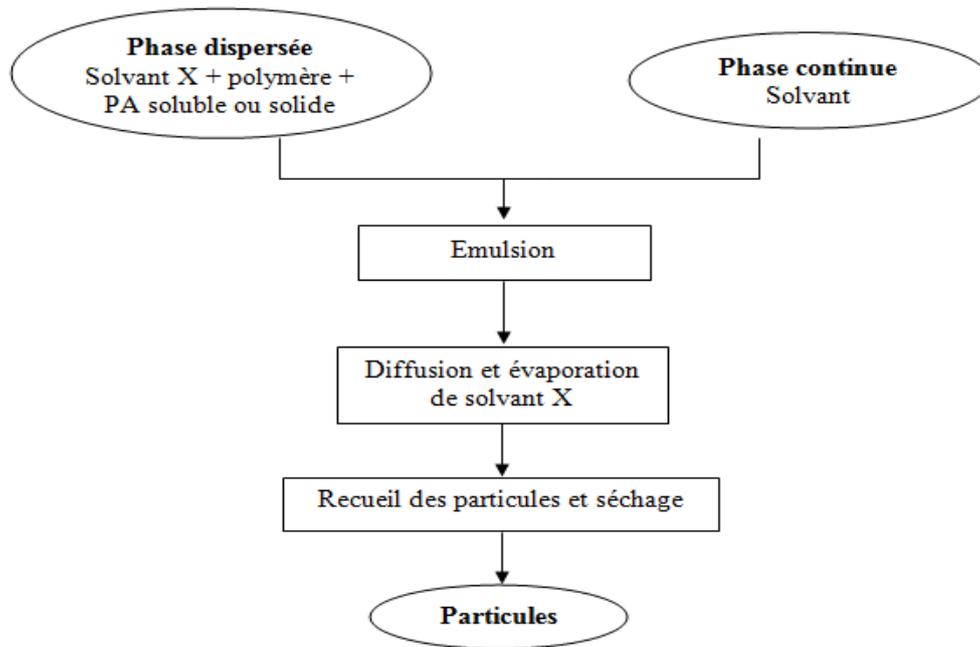


**Figure I.6 :** Représentation des différents types d'émulsions [67].

#### I.4.6.2.1 Emulsions simples

Les émulsions simples sont formées de gouttes liquides dispersées dans une phase continue. Ce type d'émulsion, direct ou inverse, est fixé au premier ordre par la solubilité préférentielle du tensioactif dans l'une des phases, en accord avec la règle empirique de Bancroft (Bancroft, 1913) : le recours à un tensioactif hydrosoluble permet de former préférentiellement une émulsion directe, alors qu'un tensioactif liposoluble favorise une émulsion inverse [64, 67].

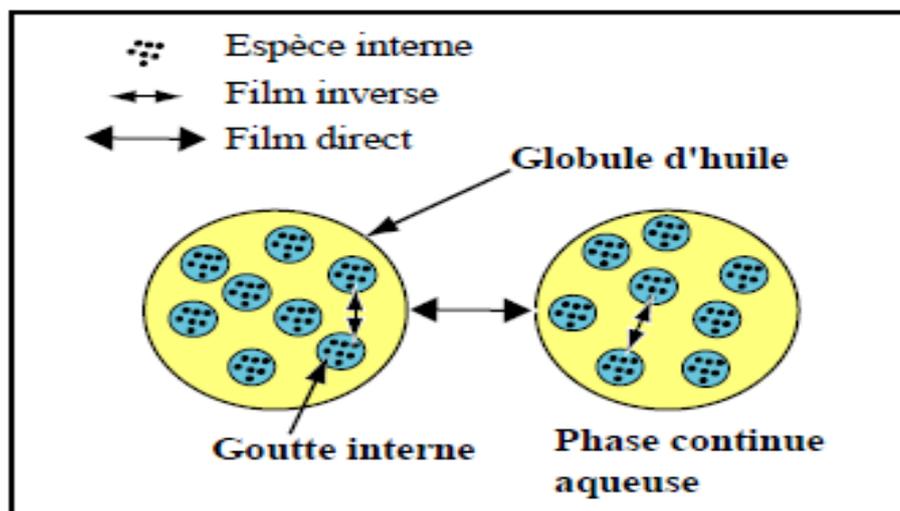
Cette méthode est la plus simple, elle s'effectue en préparant la phase dispersée par dissolution du PA et le polymère dans un solvant organique X, puis en réalisant l'émulsification (la mise en suspension) qui consiste à introduire la phase hydrophile dans la phase lipophile. Cette étape est suivie par l'évaporation du solvant organique qui engendre la solidification des gouttelettes de la phase dispersée. Enfin les particules obtenues sont lavées pour éliminer le solvant résiduel, puis séchées et récupérées [42, 68]. Le protocole est schématisé sur la figure (I.7).



**Figure I.7 :** Représentation schématique de processus d'émulsion simple.

#### I.4.6.2.2 Emulsions doubles

Les émulsions doubles sont des émulsions particulières, dans le sens où la phase dispersée est elle aussi une émulsion, leur spécificité directe vient du fait qu'elles contiennent à la fois des films interfaciaux inverses (entre deux gouttes internes) et des films directs (entre deux globules) [64, 67, 69, 70], comme le montre la figure (I.8).



**Figure I.8 :** Description d'une émulsion double directe [67].

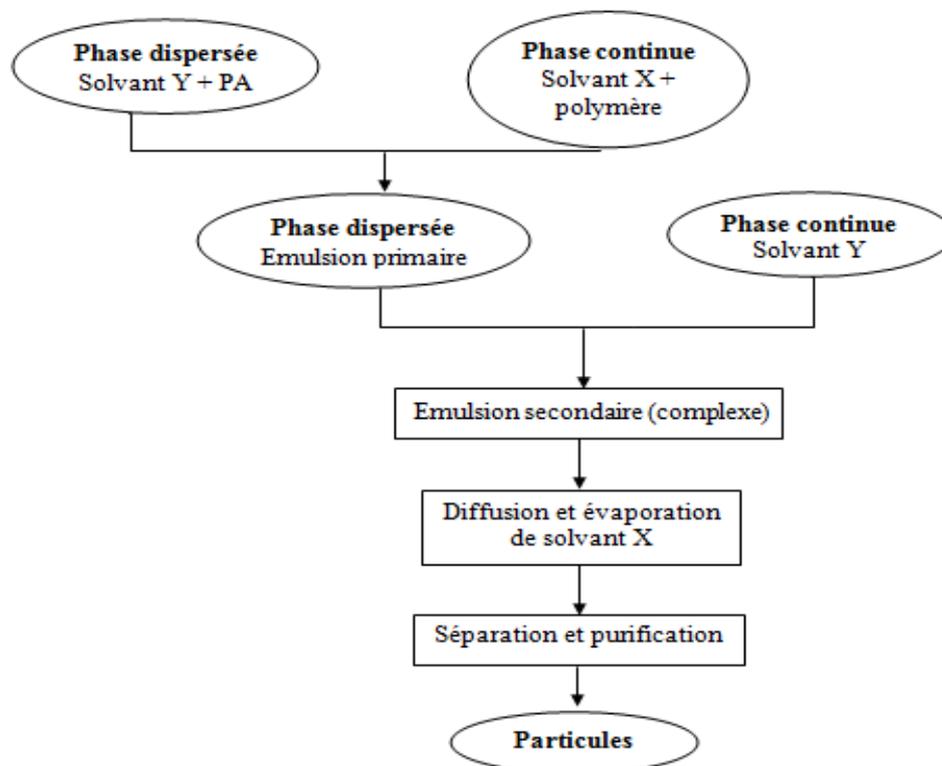
Généralement, les émulsions doubles directes font intervenir dans leur composition deux agents de surface : l'un hydrosoluble qui stabilise les films directs et l'autre liposoluble

qui stabilise les films inverses. Grâce à cette structure compartimentée particulière et leur facilité d'obtention, les émulsions doubles sont rapidement apparues comme un matériau idéal en tant que microréservoir, que ce soit dans le domaine de la cosmétique, de la pharmacie ou de l'industrie agroalimentaire [64, 68].

La technique de double émulsion est la méthode la plus populaire, elle s'effectue en quatre étapes [58, 71] :

- 1. Emulsification primaire :** une solution de l'agent actif (eau interne E) est émulsionnée dans une solution organique contenant le polymère biodégradable (phase huileuse H);
- 2. Ré-émulsification:** l'émulsion primaire (E/H) est en outre émulsionnée dans une deuxième phase aqueuse contenant un stabilisateur (phase aqueuse externe E) pour former la double émulsion (E/H/E);
- 3. Solidification :** le solvant organique est éliminé par évaporation ou extraction, puis des microparticules solides sont formés;
- 4. Séparation et purification :** les microparticules sont recueillies par centrifugation ou filtration, ensuite lyophilisées.

La figure (I.9) récapitule le processus de double émulsion.



**Figure I.9 :** Représentation schématique du processus de double émulsion.

Le plus paradoxal est que la fabrication des émulsions reste relativement empirique. En effet, il s'agit d'un des systèmes complexes le moins connus, ce qui est probablement dû à l'infinité de mécanismes qui interviennent pour leur production et leur conservation [67,68]. Leur élaboration est une opération du génie des procédés dont le principal enjeu est de combiner de façon adéquate les propriétés physico-chimiques des ingrédients qui composent sa formulation et les conditions hydrodynamiques liées à la technique mise en œuvre pour réaliser l'émulsification [64, 69, 71].

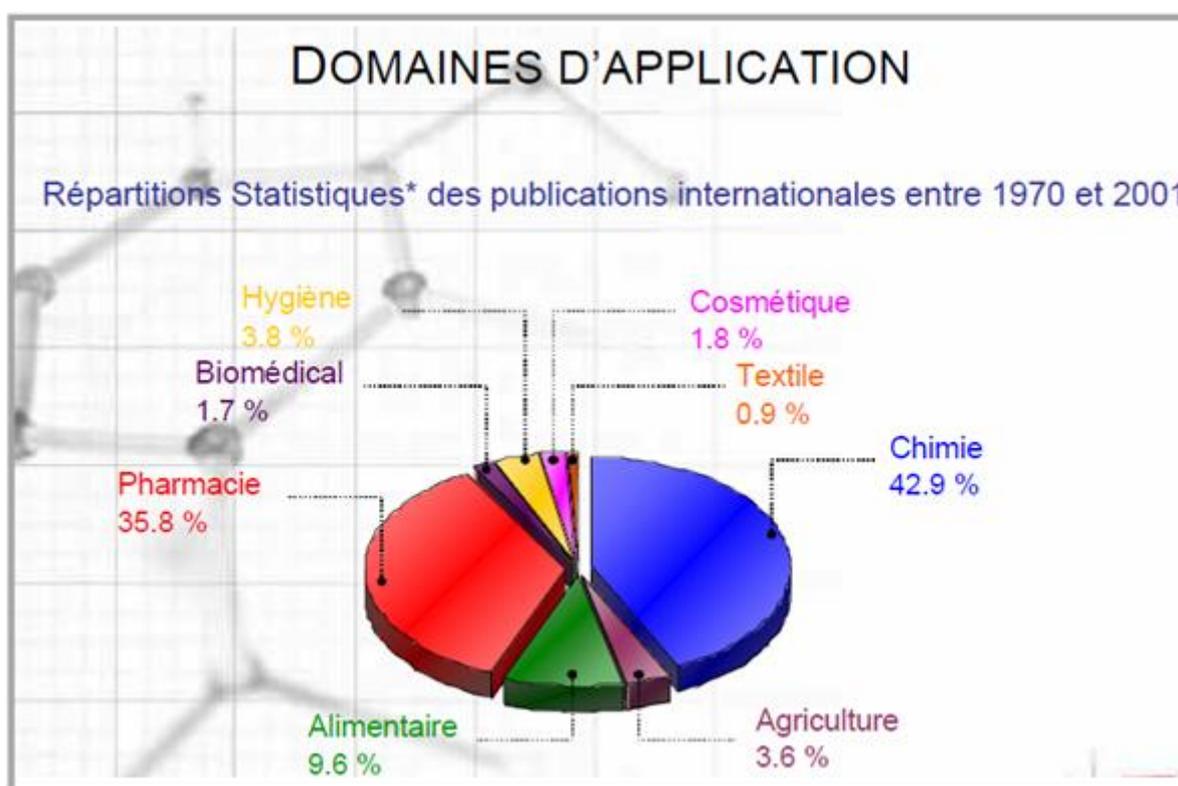
#### **I.4.7 Domaine d'application de la microencapsulation**

Encapsuler un PA est un défi permanent, que ce soit pour le protéger contre les conditions atmosphériques du milieu extérieur ou bien pour contrôler sa libération dans le temps. La microencapsulation est présente dans un champ d'application très large, ses secteurs industriels les plus importants sont les suivants :

- **L'imprimerie** : historiquement, le papier autocopiant sans carbone est la première application industrielle des microparticules (1953) [12, 50] ;
- **La pharmacie** : un des domaines principaux, afin de véhiculer un principe actif vers sa cible, elle permet également de prolonger l'efficacité d'un traitement tout en diminuant sa toxicité [50, 55, 72] ;
- **La cosmétologie** : l'encapsulation permet de protéger la substance des autres ingrédients de la formule, de la libérer lentement et de l'aider à se pénétrer à travers les couches cutanées [50, 55, 72] ;
- **Le textile** : l'encapsulation permet d'apporter aux tissus de nouvelles fonctionnalités qui peuvent faciliter l'entretien des tissus [55] ;
- **L'agroalimentaire** : dans ce domaine, l'encapsulation est utilisée afin de masquer un goût désagréable ou au contraire d'améliorer la performance des arômes, des vitamines et des acides gras essentiels [55, 72] ;
- **L'agrochimie** : l'encapsulation des pesticides est largement employée. Elle permet de protéger les principes actifs mais également d'utiliser des doses moins importantes de produit grâce à une libération contrôlée bien maîtrisée [50, 72] ;

D'autres domaines existent, tels que l'agriculture, la détoxification des milieux et la peinture...etc. où l'encapsulation est aussi largement utilisée pour les différents avantages qu'elle apporte.

Des publications internationales des domaines d'application de la microencapsulation entre 1970 et 2001, sont représentées sur la figure (I.10).



**Figure I.10:** Représentation statistique des domaines d'application de la microencapsulation [72].

#### I.4.8 Principaux matériaux d'encapsulation

Lors de toute encapsulation, un matériau enrobant doit être capable de former un film qui est cohérent avec la matière du noyau, chimiquement compatible, afin de réserver les propriétés d'enrobage souhaitées telles que la résistance, la flexibilité, l'imperméabilité des propriétés optiques, et la stabilité. Généralement les matériaux de revêtement sont des protéines, des lipides, des polymères naturels ou synthétiques [48, 73, 74].

Le tableau (I.3) regroupe les principaux matériaux d'encapsulation selon leur nature avec des exemples de domaine d'application en précisant les procédés utilisables.

Tableau I.3 : Principaux matériaux d'encapsulation [48,72-75].

Nature de matériau	Matériaux d'encapsulation	Procédés Utilisables	Exemples de domaines d'applications
Lipides et cires	Corps gras solides	Congélation de gouttes	Cosmétique, chimie, pharmacie, vétérinaire, alimentaire, textile....
	Glycérides	Fusion à chaud	
	Cires d'abeille,...	Lit d'air fluidisé	
	Cires minérales		
Polymères d'origine naturelle	Gélatine	Coacervation simple et complexe	Arôme, parfum, pharmacie, papeterie
	Alginate de sodium	Coacervation complexe Gélification de goutte	Biomédicale, arôme, cosmétique, parfum, pharmacie (libération entérique)
	Chitosane	Coacervation complexe Gélification de goutte Nébulisation Lit d'air fluidisé	Pharmacie (libération gastrique)
	Amidon	Nébulisation Extrusion	Alimentaire
Polymères cellulosiques	Ethylcellulose	Coacervation simple	Pharmacie, Biomédical
	Hydroxypropylcellulose	Lit d'air fluidisé	
	Hydroxypropyl Méthylcellulose	Nébulisation Extraction/Évaporation de solvant	
Polymères synthétiques	Copolymères acryliques et méthacryliques	Lit d'air fluidisé Nébulisation Évaporation de solvant	Pharmacie
	Polycaprolactone	Nébulisation	Pharmacie, Vétérinaire
	polymères d'acides lactique et glycolique	Lit d'air fluidisé Extraction/Évaporation de solvant Coacervation simple	

## I.5 Polyacide lactique

La nature des polymères utilisés dans le domaine pharmaceutique pour l'encapsulation, est essentiellement liée à leurs caractères biodégradable et biocompatible ; 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 [4].

### I.5.1 Historique

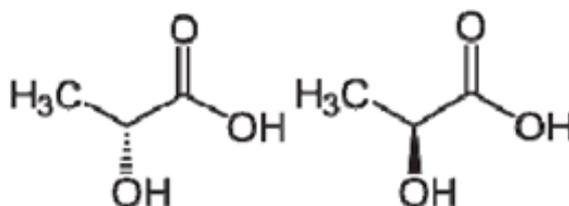
Comme son nom l'indique, c'est dans le lait que, en 1780, Carl Wilhelm Scheele a trouvé un acide qu'il a séparé en cristallisant un sel de calcium. Scheele avait découvert « l'acide lactique » mais il pensait avoir trouvé un composant du lait et non un produit de fermentation du lait. L'acide lactique a été ainsi employé pendant des siècles comme conservateur dans beaucoup de produits alimentaires [76].

### I.5.2 Composition chimique de l'acide lactique

L'acide lactique, monomère du PLA, est un acide carboxylique hydroxylé de formule ( $C_3H_6O_3$ ). L'atome de carbone 2 portant le groupe hydroxyle est asymétrique rendant la molécule d'acide lactique chirale. Il se présente donc sous forme de deux énantiomères (Figure I.11) [77]:

- D-(–)-acide lactique ou (R)-acide lactique (R pour « Rectus »);
- L-(+)-acide lactique ou (S)-acide lactique (S pour « Sinister »).

Ces deux énantiomères sont représentés sur la figure (I.11) ci-dessous, tel que, le L-lactide à gauche et le D-lactide à droite.



**Figure I.11:** Stéréo-isomères de l'acide lactique [77].

Selon la dimérisation (condensation de deux unités monomères), trois configurations différentes peuvent être observées : LL (L-lactide), DD (D-lactide) ou LD (mésolactide) qui est sans activité optique, voir la figure (I.12) [78].

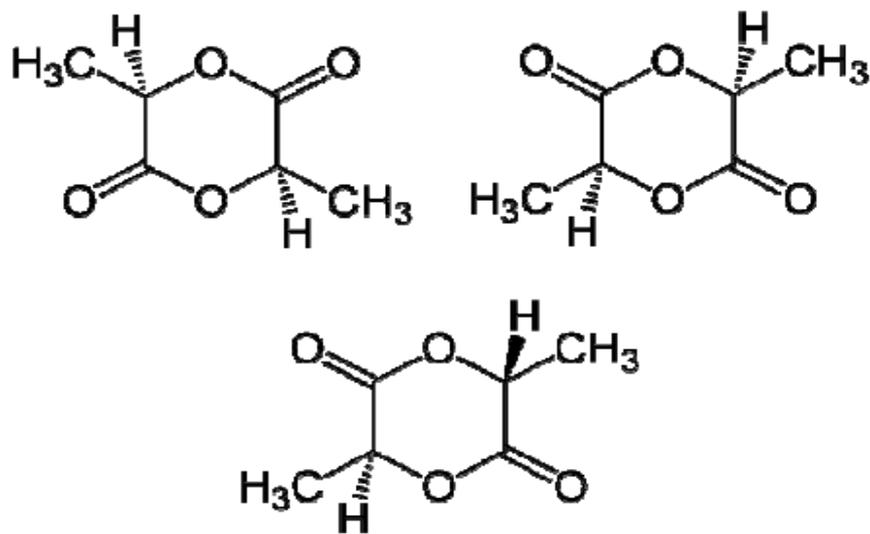


Figure I.12 : Les trois isomères du lactide [77].

Après l'obtention de l'acide lactique, des réactions nécessaires sont utilisées afin de polymériser le monomère. Le polymère, ainsi formé, a une masse moléculaire importante et peut être utilisé comme matière plastique [79]. La réaction de polymérisation est présentée sur la figure (I.13).

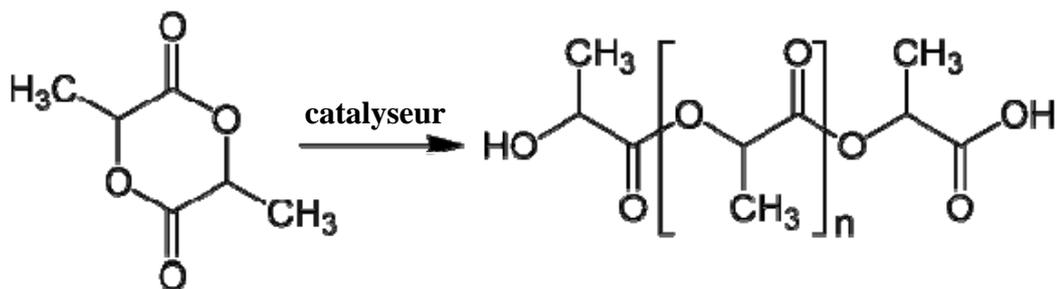


Figure I.13 : Obtention du PLA à partir du lactide [77].

### I.5.3 Propriétés du PLA

Le poly(acide lactique) (PLA) est apparu comme un biopolymère très prometteur utilisé seul ou en copolymère dans divers domaines d'application à savoir la médecine, l'agriculture et l'emballage...etc. Le poly(acide lactique) est un polyester aliphatique thermoplastique dérivé 100 % de ressources renouvelables tel le maïs. Grâce à sa durabilité,

sa biodégradabilité, sa transparence et ses propriétés mécaniques, la production du PLA n'a cessé de croître [80].

Cependant, il faudra tout de même attendre la fin des années 1990 pour que les industriels tirent réellement profit des propriétés de ce polymère [81].

### **I.5.4 Avantages et inconvénients du PLA**

#### **I.5.4.1 Avantages**

Le PLA présente l'avantage d'être « renouvelable, biodégradable, recyclable, compostable et biocompatible », ainsi que d'autres propriétés avantageuses, telles que [77, 79] :

- une rigidité importante ;
- très bonnes propriétés optiques en termes de transparence et de brillance ;
- de bonnes propriétés barrière aux graisses, aux huiles et aux arômes ;
- un bon niveau de perméabilité à la vapeur d'eau (respirabilité) ;
- une bonne rétention au pli.

#### **I.5.4.2 Inconvénients**

Tout de même, le PLA présente quelques inconvénients, tels que :

- Il n'est pas approprié à l'emballage des liquides carbonatés dû à sa faible barrière à l'oxygène O<sub>2</sub>, à la vapeur d'eau ainsi qu'au dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) [82] ;
- Faible résistance thermique (58 °C), peu de souplesse [83].

### **I.5.5 Dégradation de poly (acide lactique)**

La dégradation normale de ce polymère résulte d'une simple hydrolyse à pH neutre, sans avoir recours à des enzymes. Selon la composition du polymère, la taille et l'épaisseur de l'échantillon, l'hydrolyse peut être terminée en quelques mois à quelques années. Le taux d'hydrolyse dépend bien sûr de la température, de la quantité de monomère résiduel et d'acide présents. Cette vitesse de dégradation est d'un grand intérêt pour les applications biomédicales et pharmaceutiques [47].

Par thermodégradation, en présence de microorganismes, dans des conditions d'humidité et de températures adéquates (définies par des normes internationales), le polymère est en partie dégradé (généralement à plus de 60% en moins de six mois) [81].

### **I.5.6 Application du PLA**

Les applications du PLA peuvent se diviser en trois catégories [77, 79, 84]:

- produits domestiques : vêtements, bouteilles, vaisselle jetable, emballages alimentaires, films, cartes de transaction ;
- produits pharmaceutiques/biomédicaux : fils de suture, peau artificielle, implants orthopédiques ou encore systèmes à libération contrôlée de médicaments ;
- produits d'ingénierie : applications électriques/électroniques, fibres.

Le plus grand producteur mondial de PLA, NatureWorks (U.S.A.) produit annuellement 140 000 mégatonnes de PLA. L'entreprise produit principalement des produits utilisés dans : emballages, contenants, vêtements, fibres, etc. L'entreprise Purac (Pays Bas) limite quant à elle sa production au domaine biomédical et pharmaceutique [77, 79].

### **I.5.7 Processus de libération du PA à partir des systèmes matriciels polymériques**

La libération des principes actifs à partir des systèmes matriciels polymériques biodégradables, se fait par deux phénomènes principaux; la diffusion des principes actifs dans les matrices et la dégradation des polymères. Plus précisément elle se fait par la pénétration de l'eau dans la matrice ; ici un phénomène de solubilisation du principe actif ainsi que le clivage des groupements esters va avoir lieu, suivi de la dissolution des cristaux et des agrégats de polymorphes de PA, puis de la dissolution des excipients, ensuite viendra l'étape de la diffusion des ions/molécules de PA et/ou des excipients dissous pour finir par le gonflement et/ou la dissolution du polymère [4, 81].

Chapitre II  
**Chapitre II**  
Préparation et caractérisation  
des microparticules

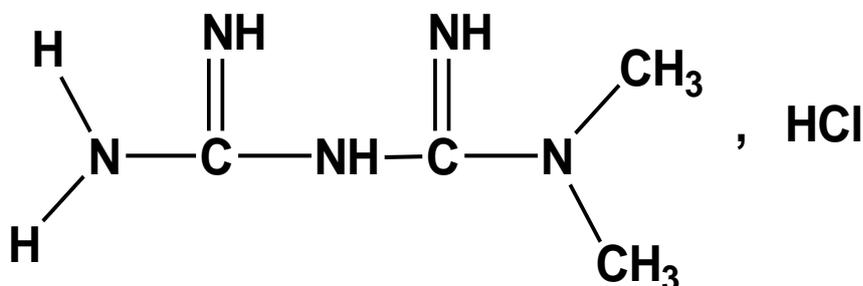
## II.1 Matériels et méthodes

### II.1.1 Produits utilisés

#### II.1.1.1 Chlorhydrate de metformine

Le chlorhydrate de metformine, dont le nom chimique est le mono chlorhydrate de N,N-diméthylbiguanidine, a été gracieusement fournie par l'unité Pharma DAR EL BAIDA (Alger). Ses principales caractéristiques sont :

- Masse moléculaire en poids : 165,6 g/mol.
- Solubilité : très soluble dans l'eau.
- Aspect : cristaux blancs.

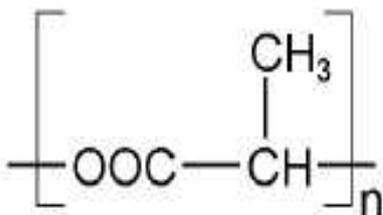


**Figure II.1** : Formule développée du chlorhydrate de metformine.

#### II.1.1.2 Polyacide lactique (PLA)

Le PLA utilisé pour la préparation des microparticules est commercialisé par la société Carguill-Dow sous le nom commerciale de « NatureWork3001D ». Ses principales caractéristiques sont :

- Masse moléculaire en poids : 150 000 g/mol.
- Densité : 1,21 g/cm<sup>3</sup>.



**Figure II.2** : Formule développée du PLA.

### II.1.1.3 Polyvinyl alcool

Le Polyvinyle Alcool (PVA) hydrolysé à 95% est utilisé comme tensioactif.

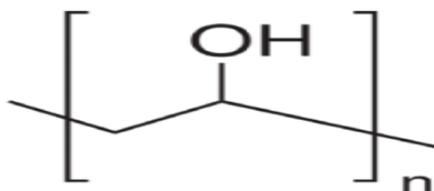


Figure II.3 : Formule développée du PVA.

### II.1.1.4 Dichlorométhane

Le dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , le solvant utilisé dans cette étude est fourni par Sigma Aldrich (Allemagne). Sa masse moléculaire est de 84,93g /mol.

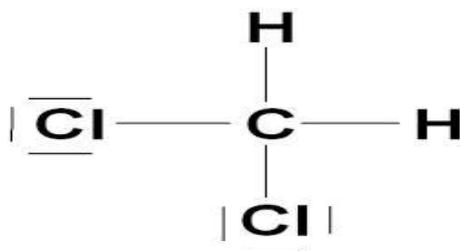


Figure II.4 : Formule développée du dichlorométhane.

## II.1.2 Méthodes

### II.1.2.1 Mode opératoire de préparation des microparticules

L'encapsulation est effectuée par la méthode de double émulsion/évaporation du solvant décrite par **D. Ibraheem et al** [85]. 1 mL de solution de Chlorhydrate de Metformine est ajouté à 10 ml d'une solution de dichlorométhane à une concentration de 0,1 g/L en PLA, une émulsion eau dans huile ( $E_1/H$ ) est formée par agitation.

Cette émulsion est introduite goutte à goutte dans la phase aqueuse contenant du PVA à un pH donné sous forte agitation pour former une double émulsion ( $E_1/H/E_2$ ). Le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est ensuite évaporé sous agitation modérée (500 tr/min) à la température ambiante et sous pression atmosphérique pendant une nuit.

Les microparticules sont récupérées après centrifugation à 6000 tr/min pendant 1h, puis lavées à l'eau distillée et séchées dans un dessiccateur.

### II.1.2.2 Détermination du taux d'encapsulation

Les taux d'encapsulation sont calculés par dosage indirect de la quantité de metformine non encapsulé présente dans le surnageant récupéré après centrifugation, à la longueur d'onde de 234 nm. Ils sont calculés par la relation suivante :

$$EE (\%) = \frac{C_0 - C_n}{C_0} \times 100 \dots\dots\dots \text{(Equation 1)}$$

Avec  $\left\{ \begin{array}{l} C_0 : \text{Concentration initiale de chlorhydrate de metformine.} \\ C_n : \text{Concentration de chlorhydrate de metformine non encapsulé.} \end{array} \right.$

### II.1.2.3 Optimisation des paramètres de préparation des microparticules

L'objectif de cette étude est de déterminer les conditions optimales de préparations des microparticules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine par l'utilisation de la méthode des plans d'expériences. Après sa validation, un modèle mathématique représentant le taux d'encapsulation en fonction des paramètres étudiés sera élaboré afin de prédire théoriquement les taux d'encapsulation.

#### II.1.2.3.1 Introduction à la méthodologie des plans d'expériences

La planification expérimentale sera utilisée pour étudier l'influence des différents paramètres expérimentaux sur le taux d'encapsulation, tout en limitant le nombre d'expériences à réaliser, contrairement à la méthode classique qui consiste à étudier un seul facteur à la fois en fixant les autres à un niveau déterminé. La méthodologie des plans d'expériences permet de faire varier tous les facteurs simultanément à chaque expérience mais de manière programmée et raisonnée [86].

Les avantages de cette méthode sont notamment une diminution du nombre d'essais, un nombre plus important de facteurs étudiés, une détection des interactions entre facteurs, une détection des optimums ainsi qu'une optimisation et une modélisation des résultats par l'élaboration d'un modèle mathématique de prédiction [87].

## II.1.2.3.2 Construction du plan d'expériences

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

Nous avons choisi d'étudier quatre facteurs différents, la vitesse d'agitation, la concentration en tensioactif, le volume de la phase aqueuse externe ainsi que son pH. Le plan de Box-Behnken de la méthodologie réponse surface (RSM) a été utilisé. Ces quatre facteurs sont représentés en trois niveaux codés par -1, 0, et +1 pour la valeur minimale, moyenne et maximale respectivement. Le Tableau (II.1) représente les facteurs utilisés ainsi que leurs niveaux. Nous n'avons pas pris en compte la température de préparation et la concentration de PLA ; elles sont maintenues constantes dans toutes les expériences.

**Tableau II.1** : Paramètres d'élaboration des microparticules.

<b>Facteur indépendant</b>	<b>Niveau utilisé</b>		
<b>Volume de la phase aqueuse (X<sub>1</sub>)</b>	-1	0	+1
<b>pH de la phase aqueuse (X<sub>2</sub>)</b>	-1	0	+1
<b>Concentration du tensioactif (X<sub>3</sub>)</b>	-1	0	+1
<b>Vitesse d'agitation (X<sub>4</sub>)</b>	-1	0	+1

❖ **Choix du plan et du nombre d'expériences**

Le plan BOX-Behnken est une classe des modèles rotatoire de second ordre. Il est basé sur des modèles factoriels incomplets de trois niveaux. Le nombre d'expérience (N) nécessaire pour le développement du plan BOX-Behnken est défini par :

$$N = 2k * (k-1) + C_0 \dots\dots\dots \text{(Equation 2)}$$

Avec  $\left\{ \begin{array}{l} k \text{ est le nombre de facteurs.} \\ C_0 \text{ est le nombre des points centraux.} \end{array} \right.$

Le plan de BOX-Behnken est un moyen important pour l'étude des interactions présentes entre les différents facteurs ainsi que la détermination de leurs valeurs optimales [87, 88].

En utilisant le logiciel JMP7, on obtient une matrice composée de 27 expériences à réaliser. La matrice d'expérience est présentée dans le tableau (II.2).

**Tableau II.2 :** Matrice d'expérience du plan de Box Behnken.

Expérience N°	V	pH	C	Vit
1	-1	0	0	+1
2	+1	0	0	-1
3	0	+1	+1	0
4	0	-1	+1	0
5	0	0	0	0
6	+1	0	-1	0
7	0	0	-1	-1
8	0	0	-1	+1
9	-1	+1	0	0
10	+1	-1	0	0
11	0	-1	0	+1
12	+1	0	+1	0
13	-1	0	-1	0
14	0	-1	0	-1
15	0	-1	-1	0
16	-1	0	+1	0
17	0	0	+1	-1
18	0	0	0	0
19	0	+1	0	-1
20	0	+1	0	-1
21	+1	+1	0	0
22	0	+1	-1	0
23	0	0	+1	+1
24	-1	0	0	-1
25	-1	-1	0	0
26	0	0	0	0
27	+1	0	0	+1

Afin de prédire le taux d'encapsulation, une équation polynomiale de second ordre a été élaborée. Sa forme générale est la suivante [89] :

$$Y = \beta_0 + \sum \beta_i X_i + \sum \beta_{ii} X_i^2 + \sum \beta_{ij} X_i X_j \dots \dots \dots \text{(Equation 3)}$$

Avec

- Y est la réponse ;
- $\beta_0$  est la constante du modèle ;
- $X_i, X_j$  sont les variables indépendantes ;
- $\beta_i$  est le coefficient linéaire ;
- $\beta_{ij}$  est le coefficient d'interaction ;
- $\beta_{ii}$  est le coefficient quadratique.

#### ❖ Réponse étudiée

Dans cette étude, la réponse mesurée est le taux d'encapsulation. Cette mesure sera effectuée par la détermination de la concentration de chlorhydrate de metformine non encapsulé présente dans le surnageant en utilisant la spectrophotométrie UV-visible.

### II.1.2.4 Caractérisation des microparticules

#### II.1.2.4.1 Caractérisation des microparticules par MEB

La microscopie électronique à balayage est une technique qui permet de visualiser le comportement dispersif du matériau, et d'observer dans le cas des mélanges les domaines de démixtion des échantillons étudiés. La taille des particules dépend massivement de la nature rhéologique du matériau ainsi que sa composition chimique.

Les analyses par MEB des différentes formulations sont effectuées à l'Université Mouloud MAMMARI de Tizi Ouzou.

**II.1.2.4.2 Caractérisation des microparticules par DRX**

Pour l'analyse par diffraction des rayons X, nous avons utilisé un diffractomètre X Pert-Pro comme dispositif expérimental. L'émission des rayons X est effectuée grâce à une radiation  $\text{Cu}(K\alpha)$  à température ambiante pour une gamme de 2  $\theta$  comprise entre 5 et 60°, avec un pas de 0,04° et une vitesse de balayage de 2° / min.

Notre travail a fait appel à cette technique dans le but d'explorer les paramètres enregistrées qui seront ensuite utilisés pour mettre en avant l'impact que présente l'encapsulation de chlorhydrate de metformine dans du PLA sur la morphologie structurale de départ des deux matériaux initialement séparés.

**II.1.2.4.3 Caractérisation des microparticules par IR-TF**

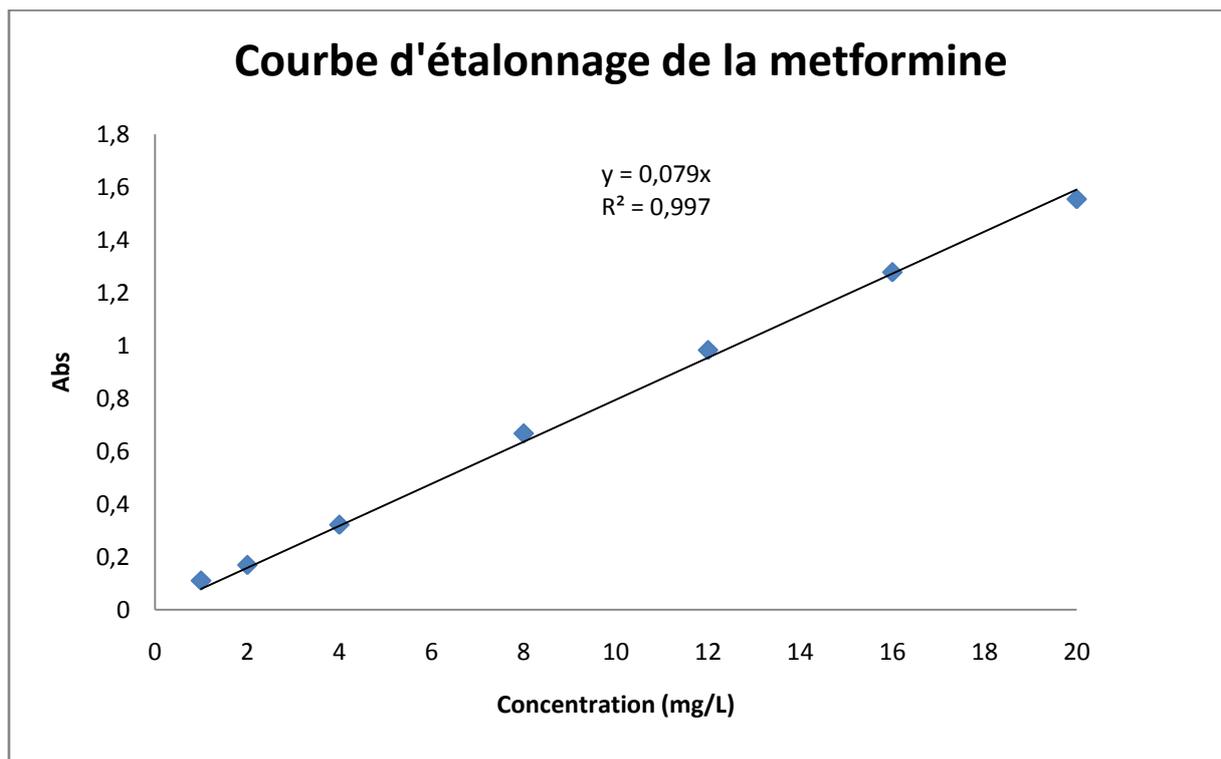
L'analyse par spectrophotométrie infrarouge permet de distinguer les bandes caractéristiques des principales fonctions chimiques du PLA et du chlorhydrate de metformine ; il s'agit d'un outil indispensable pour le suivi des modifications chimiques induites au cours de l'encapsulation et les interactions entre les différents composants.

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

## II.2 Résultats et discussions

### II.2.1 Dosage de chlorhydrate de metformine par UV-visible

Le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine a été déterminé par la méthode indirecte. Une courbe d'étalonnage a été réalisée dans l'eau distillée pour des concentrations allant de 1 à 20 mg/L.



**Figure II.5 :** Courbe d'étalonnage de la metformine dans l'eau distillée à 234 nm.

### II.2.2 Présentation et analyse des résultats des plans d'expériences

Les essais sont menés conformément au plan de box behnken pour 4 facteurs à savoir la vitesse d'agitation, la concentration en tensioactif, le volume de la phase aqueuse externe et son pH. L'ensemble des résultats sont consignés dans le tableau (II.3).

Tableau II.3 : Matrice d'expérience avec résultat d'encapsulation.

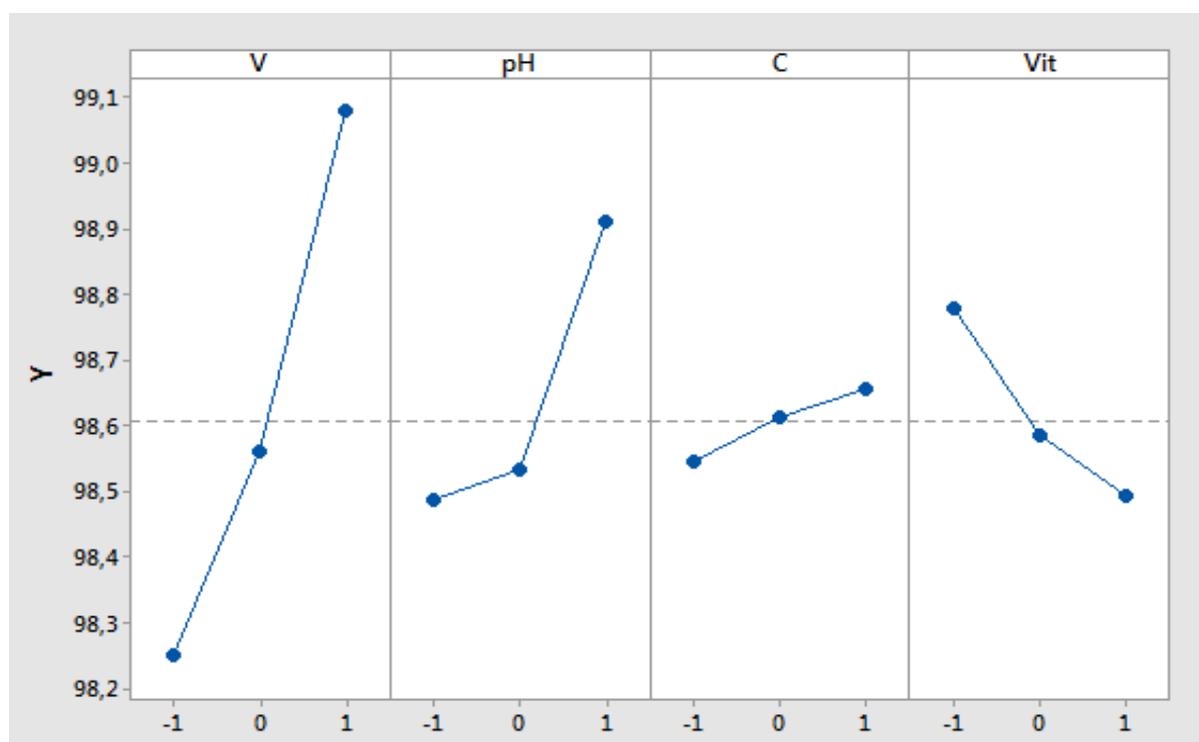
Expérience N°	V	pH	C	Vit	Taux D'encapsulation
1	-1	0	0	+1	97,85
2	+1	0	0	-1	99,13
3	0	+1	+1	0	98,53
4	0	-1	+1	0	99,15
5	0	0	0	0	98,31
6	+1	0	-1	0	99,16
7	0	0	-1	-1	99,86
8	0	0	-1	+1	98,16
9	-1	+1	0	0	98,98
10	+1	-1	0	0	99,08
11	0	-1	0	+1	98,34
12	+1	0	+1	0	98,94
13	-1	0	-1	0	98,2
14	0	-1	0	-1	98,83
15	0	-1	-1	0	98,17
16	-1	0	+1	0	98,43
17	0	0	+1	-1	98,65
18	0	0	0	0	98,26
19	0	+1	0	-1	99,07
20	0	+1	0	-1	98,91
21	+1	+1	0	0	98,99
22	0	+1	-1	0	98,23
23	0	0	+1	+1	98,53
24	-1	0	0	-1	98,39
25	-1	-1	0	0	97,65
26	0	0	0	0	98,23
27	+1	0	0	+1	99,17

### II.2.2.1 Détermination du modèle pour le taux d'encapsulation

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

#### II.2.2.1.1 Représentation graphique des effets

La présentation des effets par un segment de droite permettant de juger du signe et de l'amplitude de ces derniers est conventionnellement admise dans la littérature et dans la majorité des logiciels. Le diagramme des effets principaux nous renseigne sur l'influence simultanée de tous facteurs sur le taux d'encapsulation. Ceci est donné par la figure (II.6).



**Figure II.6 :** Diagramme des effets principaux sur le taux d'encapsulation.

L'examen de cette dernière montre que la variation du volume de la phase aqueuse (V) de la valeur minimal à la valeur maximal exerce un effet positif sur le taux d'encapsulation. Cela s'explique par une diffusion du solvant organique plus efficace dans un volume plus large, induisant une précipitation plus rapide du polymère et donc une meilleure encapsulation du principe actif [90].

La variation du pH de la phase aqueuse externe exerce un effet positif sur le taux d'encapsulation. L'encapsulation de chlorhydrate de metformine est influencée par les

modifications du pH de la phase aqueuse de la double émulsion ( $w_2$ ). Le chlorhydrate de metformine contient deux atomes d'azote pouvant être protonés. Étant donné les deux valeurs de pKa de la metformine HCl ( $pK_{a1} = 2,8$  et  $pK_{a2} = 11,6$ ), un seul atome d'azote peut être protonés lorsque le pH varie de  $pK_{a1}$  à  $pK_{a2}$  [91]. Dans cette gamme de pH, un des atomes d'azote porte une paire d'électrons libres augmentant les interactions électrophiles existant entre le chlorhydrate de metformine et le PLA, telles que les ponts hydrogènes ou les interactions acides-bases.

La variation de la concentration du PVA du niveau -1 au niveau +1 exerce un effet positif moins important sur le taux d'encapsulation. Un résultat similaire a été trouvé par l'équipe de **S. Marquette et al.** Dans leur étude l'alcool polyvinylique (PVA) a été utilisé en tant que surfactant dans la phase aqueuse  $w_2$ . Son rôle est d'empêcher la coalescence des gouttelettes durant la deuxième émulsion et de favoriser la formation de fines gouttelettes. Cependant, le surfactant n'améliore pas l'EE de ces formulations ; une concentration trop élevée en surfactant devient même délétère pour l'encapsulation [92].

La variation de la vitesse d'agitation du niveau -1 au niveau +1 exerce un effet négatif sur le taux d'encapsulation. La vitesse d'agitation utilisée au cours de la seconde émulsification se révèle être un facteur moins déterminant ; en effet, elle n'est présente que pour disperser l'émulsion E/H dans la phase aqueuse externe ( $w_2$ ). La vitesse d'agitation durant cette étape doit néanmoins être relativement faible afin d'éviter la rupture des gouttelettes formées au cours de la première étape de l'émulsion. Ceci est en accord avec les résultats annoncés par **A. André-Abrant et al.** [93].

#### II.2.2.1.2 Détermination des effets significatifs et des coefficients du modèle

Les valeurs des coefficients de régression du modèle sont données dans le tableau (II.4). Cette analyse a permis de confirmer la fiabilité du modèle quadratique ; en effet, la valeur de la probabilité P a été obtenue afin de déterminer l'effet significatif de chaque paramètre. Plus la valeur de P est petite, plus le coefficient du paramètre est significatif [94].

**Tableau II.4 :** Coefficients de régression multiple linéaire et d'analyse de variances du modèle proposé pour le taux d'encapsulation.

Termes de régression	Coefficients	Erreur de Std	P ( $\alpha < 0.01$ )
Intercepte	98,2666	0.0842	0,0001*
V	0.4141	0.0421	0.0001*
pH	0.2116	0.0421	0.0003*
C	0.0541	0.0421	0.2230
Vit	-0.1433	0.0421	0.0053*
pH*V	-0.355	0.0730	0.0004*
V*C	-0.1125	0.0730	0.1493
pH*C	0.2825	0.0730	0.0022*
V*Vit	-0.145	0.0730	0.0703
pH*Vit	0.145	0.073	0.2805
C*Vit	0.0825	0.073	0.2805
V <sup>2</sup>	0.0825	0.0632	0.0056*
pH <sup>2</sup>	0.2129	0.0632	0.0013*
C <sup>2</sup>	0.2641	0.0632	0.0868
Vit <sup>2</sup>	0.1179	0.0632	0.0188*

La signification des facteurs est déterminée suivant la valeur obtenue de P (probabilité). C'est la valeur la plus importante dans le tableau d'analyse de la variance, cette valeur peut prendre des valeurs comprise entre 0 et 1 [95].

Le diagramme de la figure (II.7) permet, d'un coup d'œil, de se rendre compte de l'importance des différents coefficients.

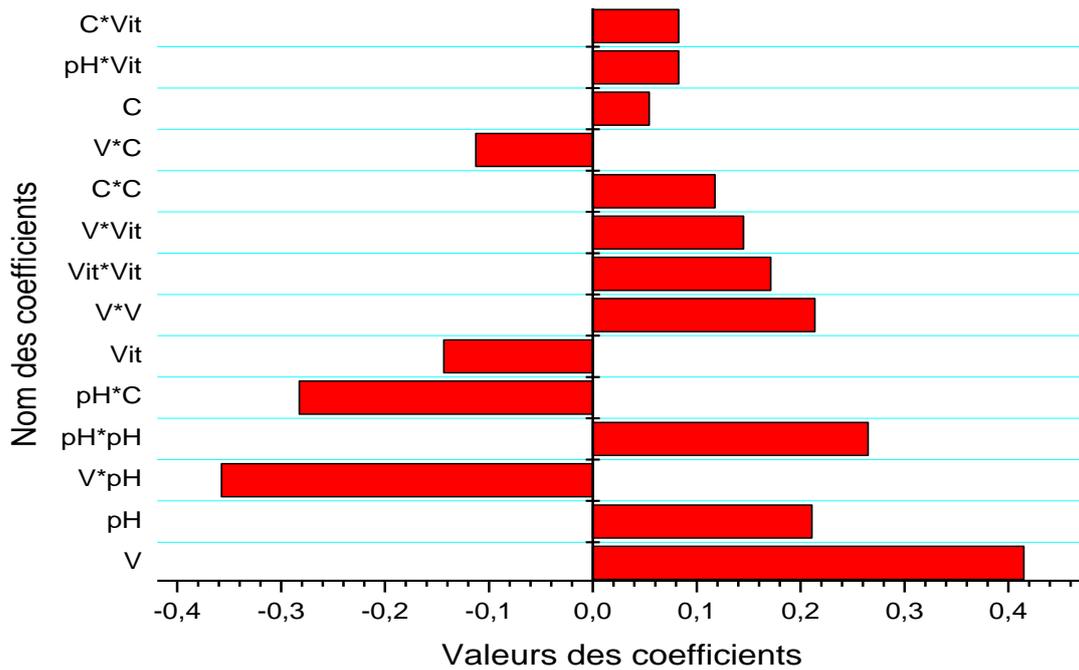


Figure II.7 : Illustration des valeurs du tableau (II.4).

L'analyse du tableau (II.4) montre que le volume et le pH ont des effets fortement significatifs, les valeurs de P sont 0,0001 et 0,0003 respectivement. Il est suivi de l'effet négatif de la vitesse.

Les autres coefficients ont des valeurs de P supérieurs à 0,05 ; ceci montre l'absence d'effets d'interactions et d'effets quadratiques significatifs sauf pour les termes V\*pH, pH\*C, pH<sup>2</sup>, V<sup>2</sup> et Vit<sup>2</sup>.

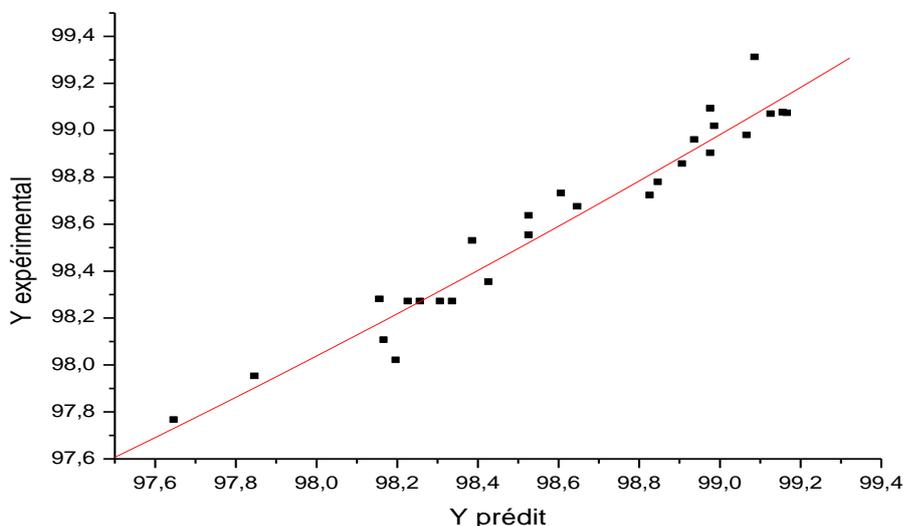
Une valeur positive des coefficients de chacun des facteurs dans l'équation de régression indique que la réponse augmente avec le facteur et vice-versa [96]. D'autre part les coefficients du modèle permettent d'évaluer l'influence des facteurs sur la réponse. On constate que les coefficients avec des valeurs élevées sont les facteurs les plus influençant.

### III.2.2.2 Equation du modèle mathématique

Pour construire l'équation du modèle mathématique représentant la relation entre le taux d'encapsulation et les 4 facteurs ; on utilise les coefficients de régression représentés dans le tableau (II.4).

$$Y=98,2666+0,4141X_1+0,2116X_2- 0,1433X_4-0.355 X_1*X_2 +0.2825 X_2*X_3 + 0.0825 X_1^2+ 0,2129 X_2^2+ 0,1179 X_4^2 .$$

La corrélation entre les réponses mesurées et les réponses prédites est illustrée en traçant les taux d'encapsulation expérimental en fonction des réponses prédites. Ceci est donné par la figure (II.8).



**Figure II.8 :** Représentation graphique des réponses mesurées en fonction des réponses prédites.

D'après cette figure (II.8), les points expérimentaux sont repartis autour de la droite de régression. La valeur du coefficient de détermination  $R^2$  est de 0,945 ; Cela veut dire qu'il y a une bonne corrélation entre les réponses prédites et mesurées. Donc le modèle est jugé de qualité suffisante pour modéliser l'encapsulation.

### II.2.3 Caractérisation des microparticules

Pour la suite du travail, nous avons choisi trois (3) formulations parmi les vingt sept (27) réalisées (tableau II.3), à savoir F 7, F 9 et F 23.

#### II.2.3.1 Morphologie des microparticules

L'analyse par microscopie électronique à balayage permet de voir la forme des particules obtenues à l'échelle microscopique ainsi que leur taille.

Les résultats obtenus sont représentés sur les figures (II.9) et (II.10).

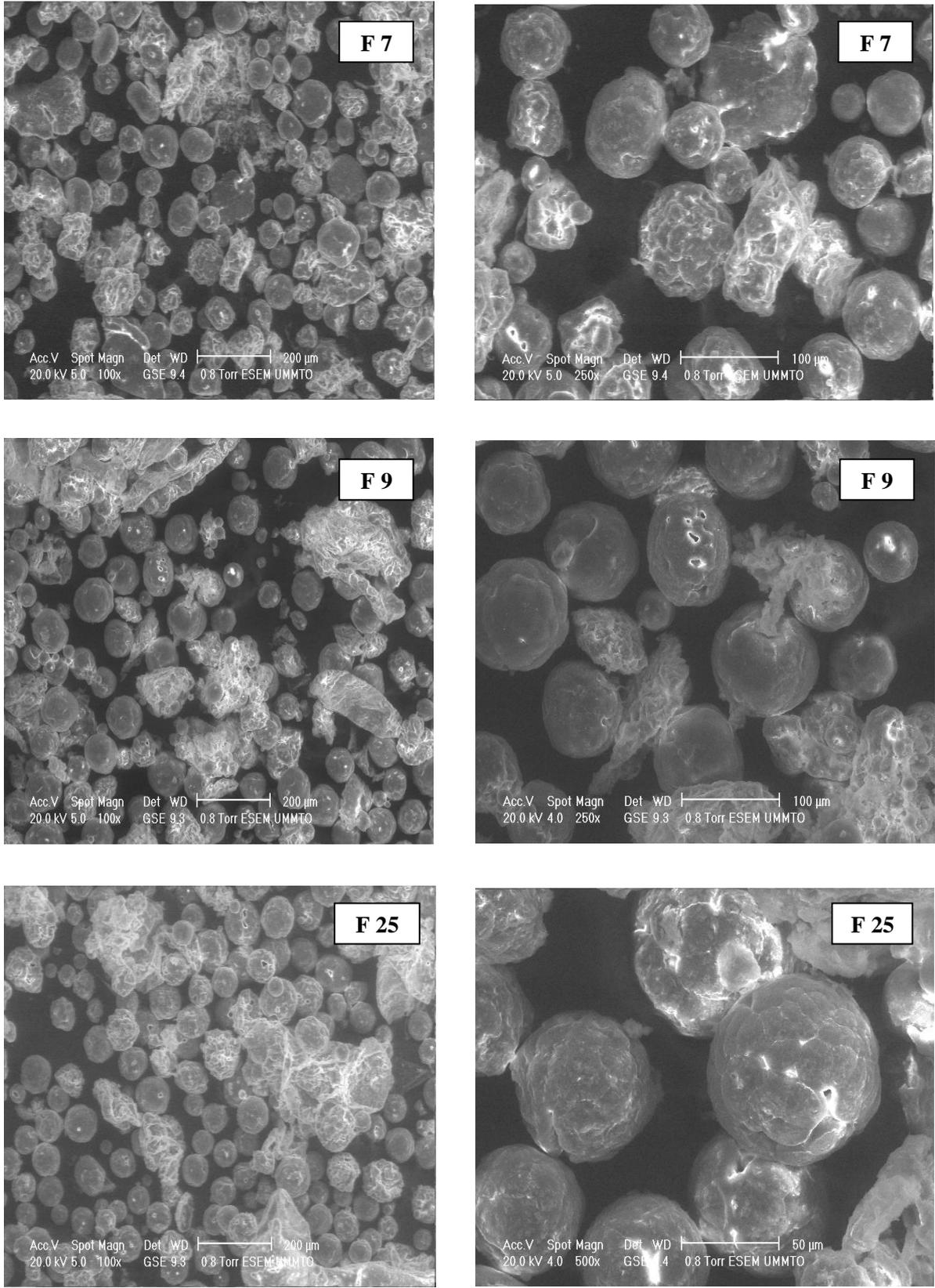
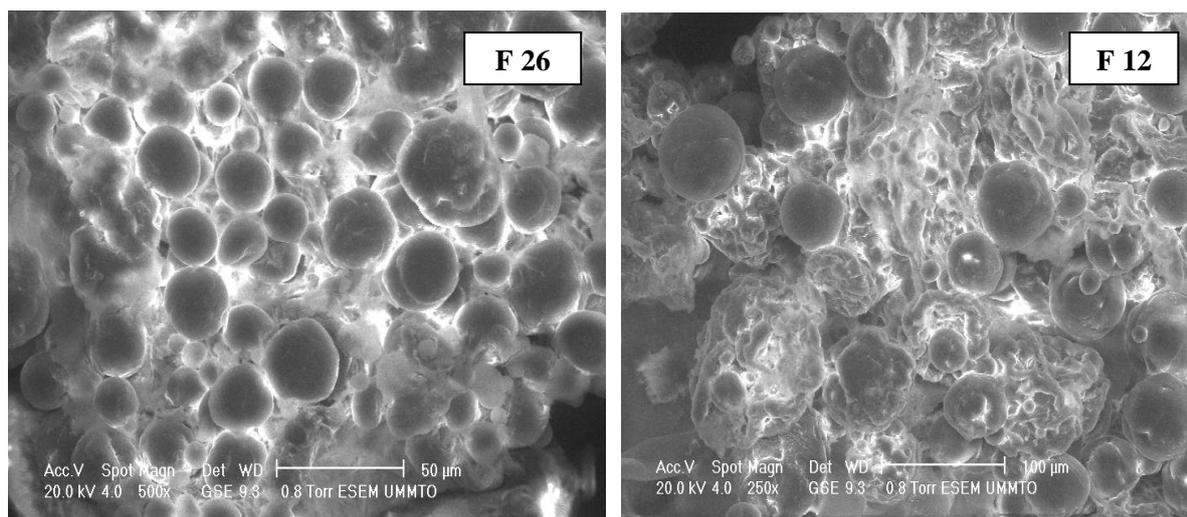


Figure II.9 : Morphologie des microparticules sous forme de poudres.



**Figure II.10 :** Morphologie des microparticules sous forme d'agrégats.

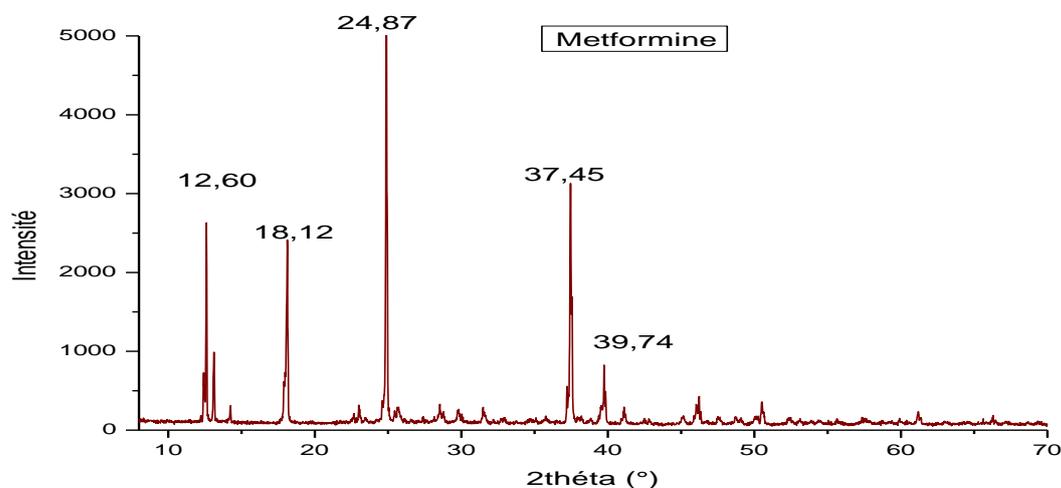
D'après ces résultats, on remarque que certaines particules ont une forme sphériques et d'autres ovales, avec des tailles variantes entre 35 et 129  $\mu\text{m}$ , voire figure (II.9).

Par ailleurs, nous avons une agglomération entre les particules comme montré sur la figure (II.10), où leurs tailles varient entre 7 et 50  $\mu\text{m}$ .

### II.2.3.2 Analyse structurale par diffraction des rayons X

#### II.2.3.2.1 Diffractogramme de chlorhydrate de metformine

Le chlorhydrate de metformine présente plusieurs pics de diffraction caractéristiques d'un état cristallin, comme c'est représenté sur la figure (II.11).



**Figure II.11 :** Diffractogramme DRX de chlorhydrate de metformine.

### II.2.3.2.2 Diffractogramme du PLA

Le diffractogramme du PLA (figure II.12) montre la présence de deux pics intenses indiquent sa nature semi cristalline. Les pics sont comparables à ceux indiqués par la littérature [97].

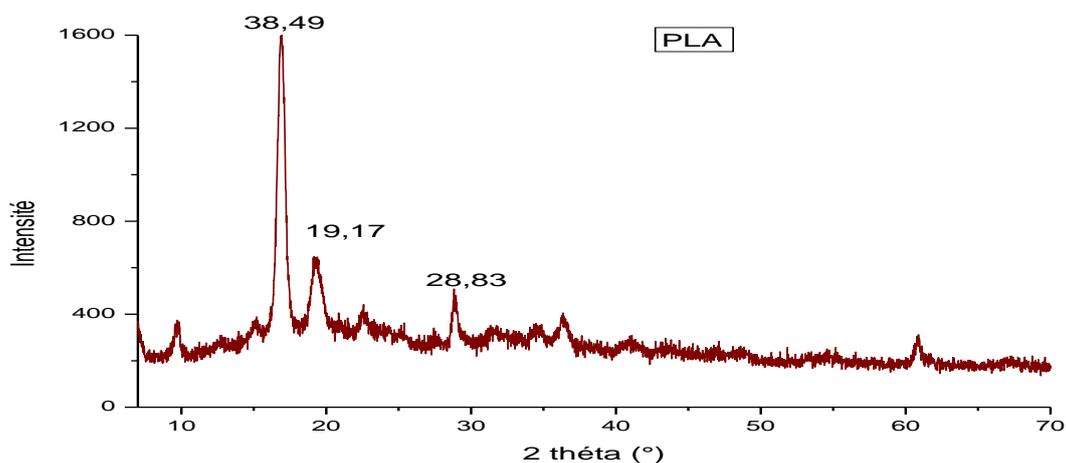
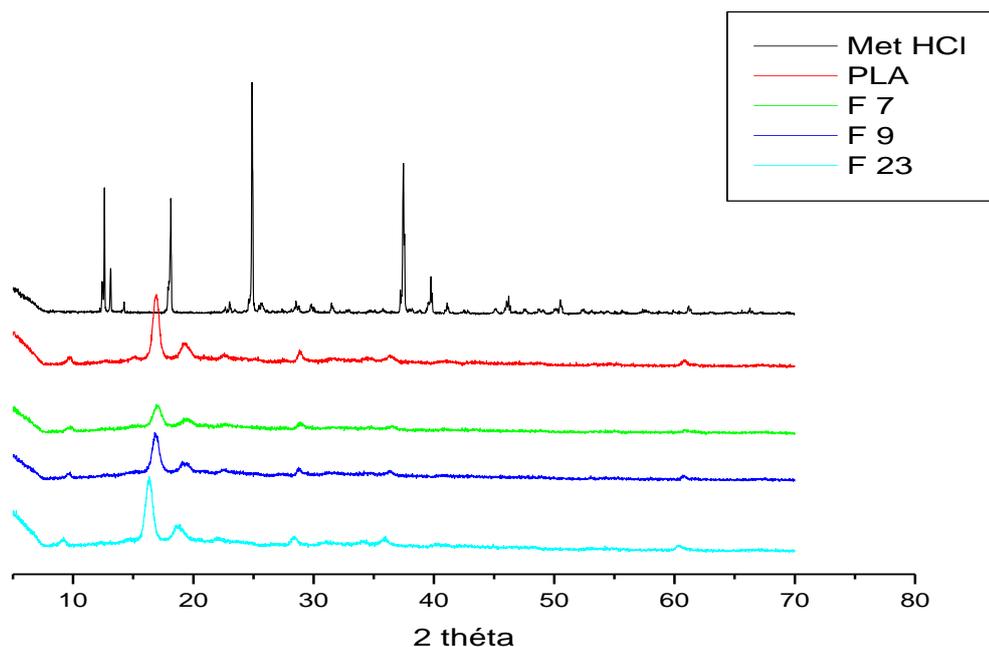


Figure II.12 : Diffractogramme DRX du PLA.

### II.2.3.2.3 Diffractogramme des formulations F7, F9 et F23

Les résultats de l'analyse par diffraction des rayons X des microparticules (F7, F9 et F23), de chlorhydrate de metformine et de PLA en fonction de l'angle de Bragg ( $2\theta$ ), sont représentés dans la figure (II.13). Les différents diffractogrammes des formulations révèlent une structure semi-cristalline ainsi pour le PLA avec un léger déplacement des raies ; la phase amorphe se manifeste par des régions larges et dispersées, alors que la phase cristalline exhibe des pics de diffraction typiques qui sont intenses et nettement aigus. Comme on remarque aussi l'absence des pics caractéristiques du chlorhydrate de metformine, cette absence peut s'expliquer par la dispersion moléculaire de chlorhydrate de metformine dans la matrice du PLA. Des résultats similaires à nos résultats ont été rapportés par **Farago et al.** [98]. Ils ont expliqué la cristallinité diminuée après l'encapsulation par la dispersion moléculaire de chlorhydrate de metformine dans la matrice du polymère. **M. Hombreiro-Perez et al.** [99], ont expliqué l'absence de la cristallinité par la présence du propranolol sous une forme amorphe dans le polymère.



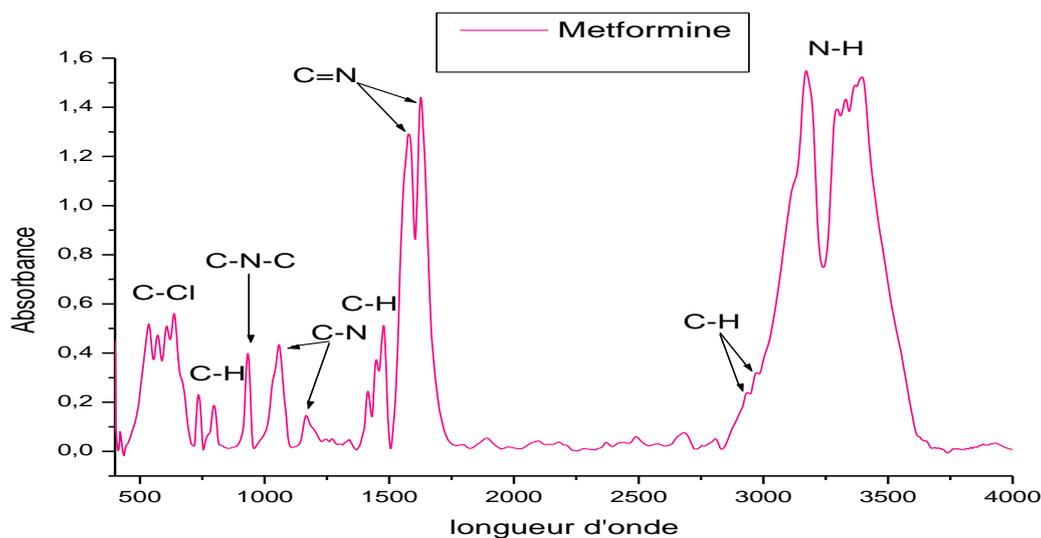
**Figure II.13 :** Diffractogramme DRX du PLA, MET, F7, F9 et F23.

### II.2.3.3 Analyse spectrophotométrie IR-TF

Les spectres infrarouges présentés ci-dessous ont été obtenus sur des poudres de chlorhydrate de metformine, microparticules de PLA sans metformine, et les formulations F7, F9 et F23. L'utilisation de cette technique d'analyse nous a permis d'identifier les groupements caractéristiques de PLA et de chlorhydrate de metformine, et aussi d'identifier les interactions entre ces derniers dans les microparticules.

#### II.2.3.3.1 Spectre infrarouge de chlorhydrate de metformine

La figure (II.14) montre le spectre infrarouge à transformé de Fourier de chlorhydrate de metformine pur, la comparaison avec les spectres de cette substance, trouvés dans la littérature [100, 101], nous a permis d'indexer notre spectre.



**Figure II.14 :** Spectre IRTF de chlorhydrate de metformine.

Le tableau (II.5) résume les pics caractéristiques de chlorhydrate de meformine pur ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

**Tableau II.5 :** Fréquences et groupements fonctionnels attribués au chlorhydrate de metformine [102].

Fréquence (cm <sup>-1</sup> )	Attribution des groupements fonctionnels
636	(C-Cl)
734	$\delta$ (C-H) du groupement CH <sub>3</sub>
933	$\nu$ (C-N-C) d'une amine secondaire décalée par l'effet mésomère + M donneur de l'azote.
1064	$\nu$ (C-N) non conjuguée des amines 1,2 ou 3 <sup>ème</sup> aliphatique.
1176	$\nu$ (C-N) non conjuguée des amines 1,2 ou 3 <sup>ème</sup> aliphatique.
1477	$\delta_{\text{déf}}$ (C-H) du groupement CH <sub>3</sub>
1625	$\delta$ (C=N) du groupement C=NH <sub>2</sub>
2935	$\nu_s$ (C-H) du groupement CH <sub>3</sub>
2974	$\nu_{\text{as}}$ (C-H) du groupement CH <sub>3</sub>
3176	$\nu$ (N-H) de groupement -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
3296	$\nu_{\text{as}}$ (N-H) d'une amine secondaire
3396	$\nu_s$ (N-H) de (C=N-H) libre d'une imine

$\nu_s$ : élongation symétrique  $\nu_{\text{as}}$ : élongation asymétrique  $\delta$  déformation

Le spectre IR-TF de chlorhydrate de metformine pur présente deux bandes de vibration de valence de la liaison N-H de C-N-H primaire se situent dans la région 3400 et 3100  $\text{cm}^{-1}$ . Les absorbances à 3396  $\text{cm}^{-1}$ , 3296  $\text{cm}^{-1}$  et 3176  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à l'élongation symétrique et asymétrique de N-H primaire. Une bande intense positionnée à 1620  $\text{cm}^{-1}$  est assigné à la déformation dans le plan de la liaison  $\text{NH}_2$ . Les bandes à 734  $\text{cm}^{-1}$  et 933  $\text{cm}^{-1}$  de moyen à faible intensité sont assigne aux balancements de la liaison C-H et C-N-C respectivement, à 1625  $\text{cm}^{-1}$  une forte bande d'adsorption qui est due à la vibration d'élongation du groupement C=N. Les vibrations d'élongation symétrique et asymétrique du groupement -CH du méthyle aliphatique est noté entre 2974  $\text{cm}^{-1}$  et 2933  $\text{cm}^{-1}$ . 3 bandes de déformations du groupement  $\text{CH}_3$  d'une moyenne intensité sont observé à 1413  $\text{cm}^{-1}$ , 1448  $\text{cm}^{-1}$  et 1477  $\text{cm}^{-1}$ . Deux bandes caractéristiques situées à 1064  $\text{cm}^{-1}$  et 1176  $\text{cm}^{-1}$  sont attribuées à la vibration de valence de C-N d'une amine secondaire. Deux vibrations d'élongation du groupement C-Cl sont notées à 605 et 636  $\text{cm}^{-1}$  [100,103].

### II.2.3.3.2 Spectre infrarouge du PLA

La figure (II.15) montre le spectre IR-TF du PLA. La comparaison avec les spectres du PLA trouvé dans la littérature [104], nous a permet d'indexer notre spectre.

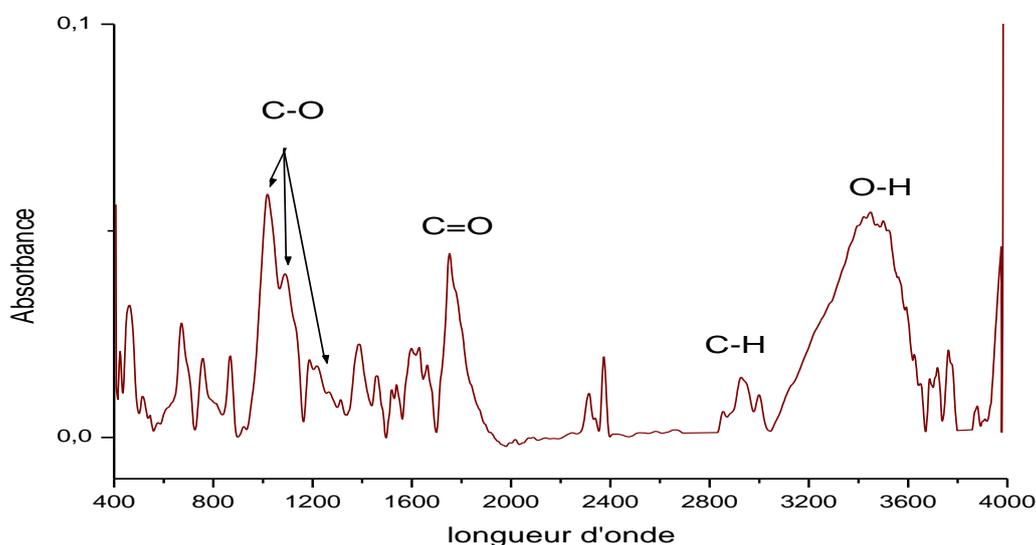


Figure II.15 : Spectre IRTF du PLA.

Le tableau (II.6) résume les pics caractéristiques du PLA ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

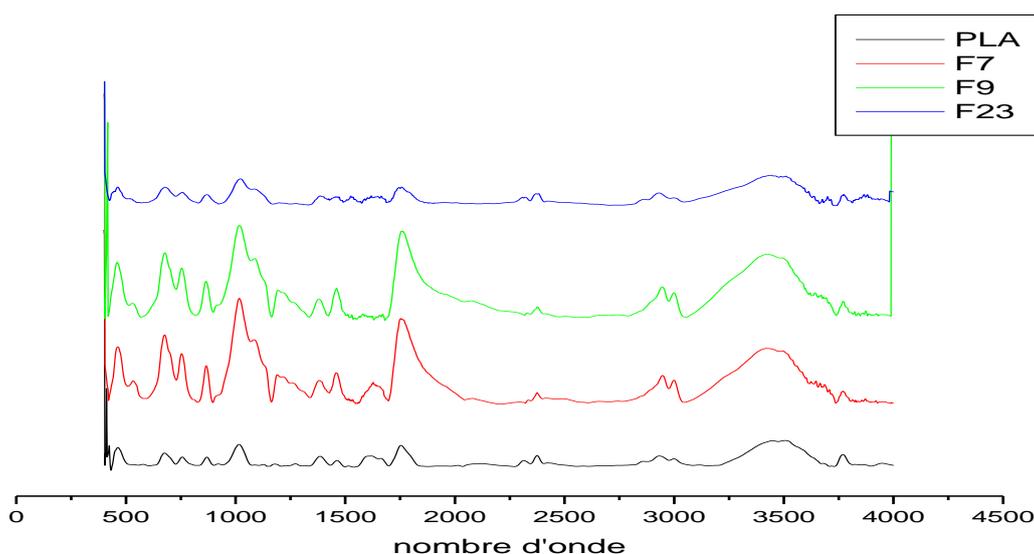
**Tableau II.6** : Fréquences et groupements attribués au PLA [102].

Fréquences ( $\text{cm}^{-1}$ )	Attribution des groupements fonctionnels
3446	-OH
2800-3000	C-H
1751	-C=O ester
1300-1050	-C-O ester

Le spectre du PLA (figure II.15) révèle l'existence d'une bande d'adsorption intense observée à  $1751\text{cm}^{-1}$  qui est due à la vibration d'élongation de la liaison du groupe carbonyle ester C=O. Les bandes situées dans la région  $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  sont dues à la vibration d'élongation de la liaison -CH du groupe  $\text{CH}_3$ . D'autres bandes sont observées dans la région  $1300\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$  qui sont caractéristiques de la vibration d'élongation de la liaison C-O de l'ester. Une bande large observée à  $3446\text{ cm}^{-1}$  est attribuée à la vibration d'élongation de l'hydroxyde OH terminal.

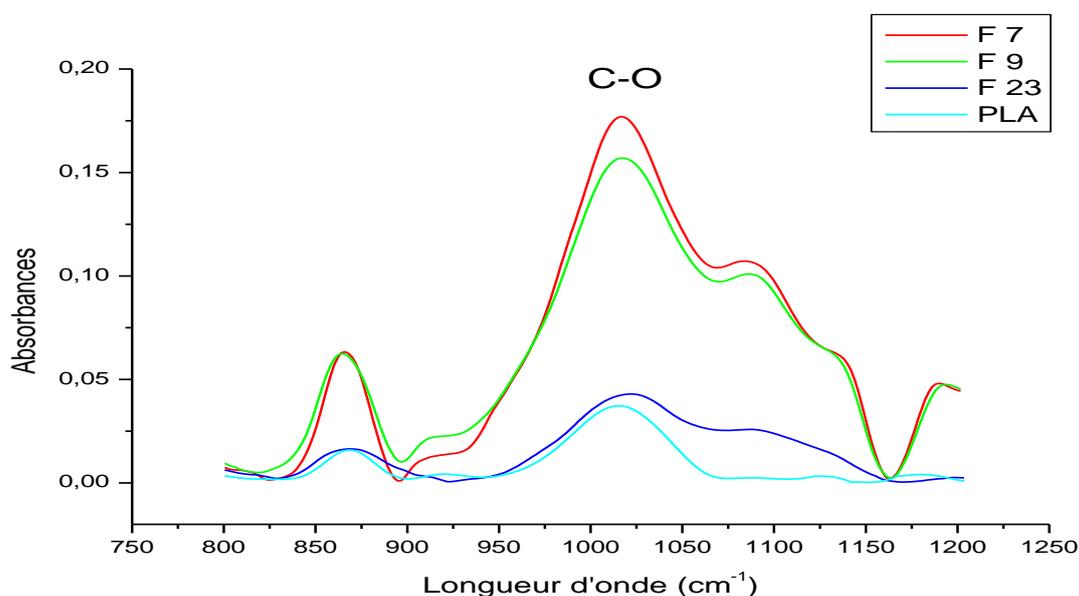
### II.2.3.3.3 Spectre infrarouge des formulations F7, F9 et F23

Les spectres d'absorption IRTF des microparticules de PLA contenant de chlorhydrate de metformine sont représentés sur la figure (II.16) ci-dessous.

**Figure II.16** : Spectres IRTF du PLA et les formulations F7, F9, F23.

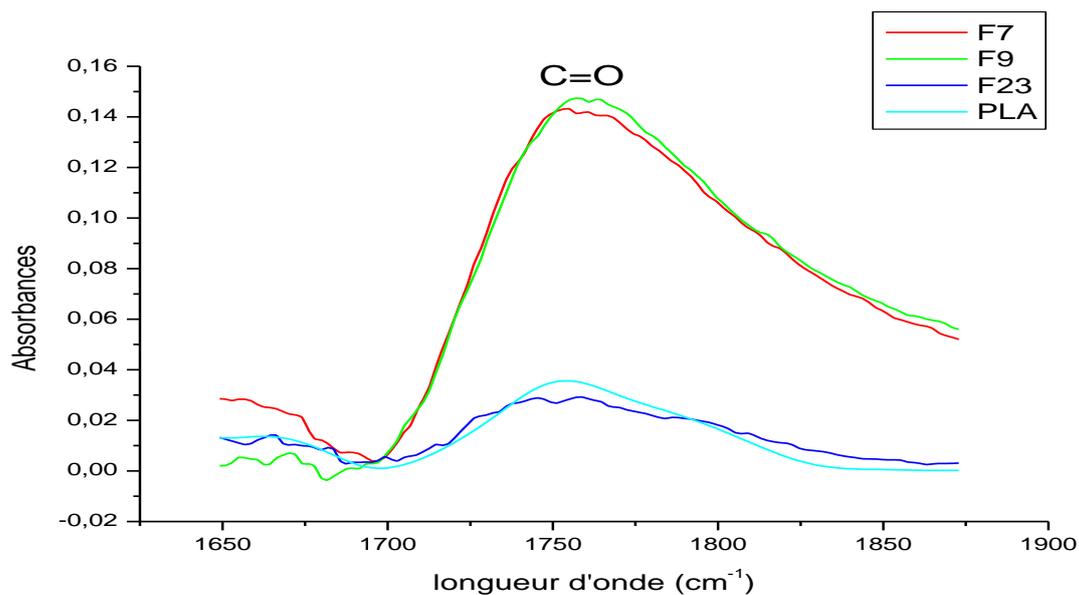
La comparaison de ces spectres avec celui de chlorhydrate de metformine et du PLA montre l'absence des bandes caractéristiques du principe actif Met HCl, cependant toutes les bandes caractéristiques du PLA sont présentes avec un décalage de leurs longueurs d'ondes et un changement de leurs formes.

Pour les liaisons (-C-O) situé entre 800 et 1200  $\text{cm}^{-1}$  on remarque un changement de l'aspect des épaulements par rapport à celui du PLA (figure II.17) qui est due à la formation des liaisons hydrogènes avec les amines de la metformine [103].



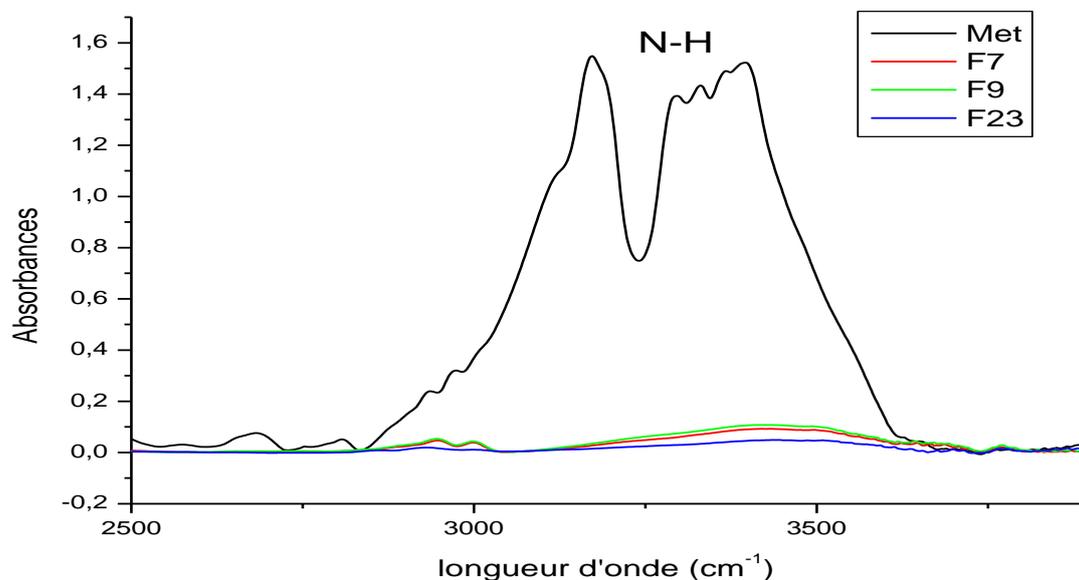
**Figure II.17** : Spectres IRTF du PLA, F7, F9, F23 entre 800 et 1200  $\text{cm}^{-1}$ .

La région des nombres d'ondes allant de 1650 à 1850  $\text{cm}^{-1}$  ou le groupement (-C=O) exhibe une bande intense dans le PLA pur est représentée dans la figure (II.18), cette bande est élargie dans les formulations, ce qui peut être traduit par l'établissement d'une liaison hydrogène susceptible d'être formée entre le carbonyle de la fonction ester et l'hydrogène de la fonction amine de chlorhydrate de metformine [105].



**Figure II.18 :** Spectres IRTF du PLA, F7, F9 et F23 entre 1650 et 1900 cm<sup>-1</sup>.

On remarque aussi l'absence de la bande N-H de chlorhydrate de metformine dans la région 3100-3400 cm<sup>-1</sup> comme le montre la figure (II.19). Cette absence est expliquée dans la littérature par l'établissement des liaisons hydrogènes [100].



**Figure II.19 :** Spectres IRTF de chlorhydrate de metformine et des formulations F7, F9 et F23 entre 2500 et 3800 cm<sup>-1</sup>.

# Chapitre III

## Cinétique de libération

### III.1 Introduction

Dans le cadre de notre étude, l'objectif est d'améliorer la biodisponibilité du chlorhydrate de metformine afin de retarder sa vitesse de libération par rapport au médicament commercialisé Glucophage 850mg.

Afin de suivre la libération d'un principe actif, l'étude de la libération dans des milieux physiologiques simulés est indispensable. Plusieurs paramètres peuvent influencer la libération du PA, à savoir :

- Le pH du milieu de dissolution ;
- La nature du polymère ; et
- La taille des microparticules.

Cette partie a pour but l'étude de la cinétique *in vitro* des microparticules du polymère contenant le chlorhydrate de metformine et la comparaison entre leurs profils de libération par rapport à celui du chlorhydrate de metformine seul.

Afin de suivre la mise en œuvre de l'essai de dissolution, le dissolu-test est l'approche la plus recommandée pour valider l'effet retard [4].

La cinétique de libération est réalisée pour le chlorhydrate de metformine seul et pour les formulations poudres des microsphères obtenues, dans deux milieux physiologiques, le premier simulé au milieu gastrique [pH=2] et le second au milieu intestin grêle [pH=5,5] [106].

### III.2 Préparation des milieux physiologiques

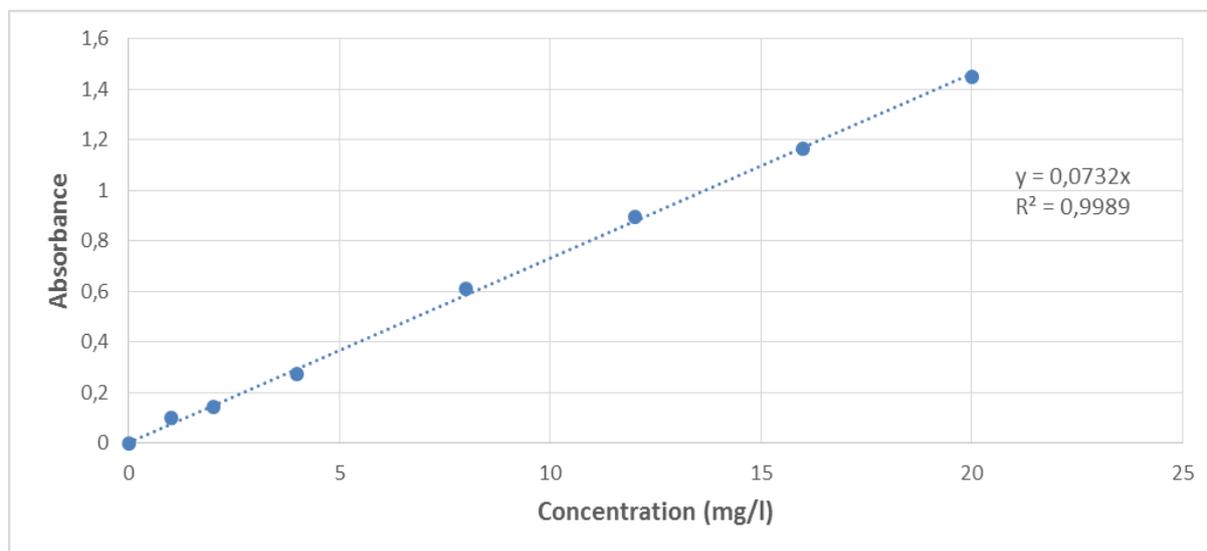
Les milieux physiologiques ont été préparés suivant les recommandations de la pharmacopée européenne, tel que :

- Pour le milieu gastrique (pH=2) : mélange de chlorure de sodium (NaCl) à 0,2 M avec l'acide chlorhydrique (HCl) à 0,2 M.
- Pour le milieu intestin grêle (pH=5,5) : mélange de l'acide acétique (CH<sub>3</sub>COOH) à 2M, avec l'acétate de sodium (CH<sub>3</sub>COONa).

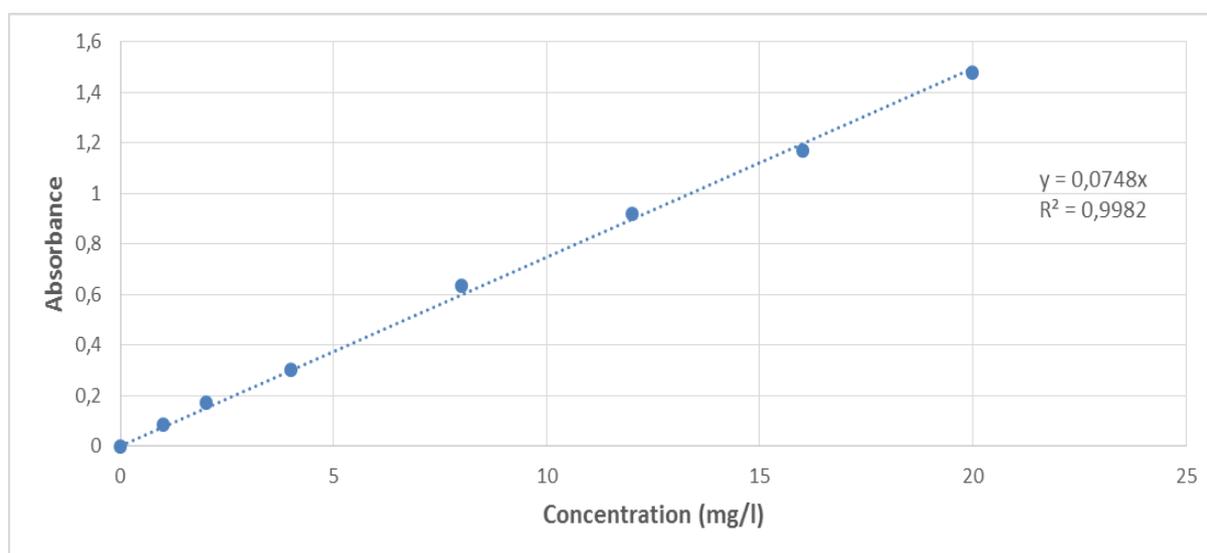
Puis ajuster chaque milieu si nécessaire [107].

### III.2.1 Courbe d'étalonnage de la metformine dans les deux milieux physiologiques

Les courbes d'étalonnage de la metformine en UV-visible ont été obtenues dans les deux milieux physiologiques ; gastrique et intestinal. Et elles sont représentées sur les figures suivantes :



**Figure III.1 :** Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique à 215 nm.



**Figure III.2 :** Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu intestinal grêle à 235 nm.

### III.3 Essai de dissolution du chlorhydrate de metformine et des formulations optimisées

L'essai de dissolution est réalisé dans un dissolu-test à godet de 900 mL muni d'un système d'agitation dans lequel est introduite la solution du milieu physiologique maintenu à une température de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , et à une agitation de 100 tr/min. On dissout une masse de 10 mg de chlorhydrate de metformine, et des masses appropriées des poudres de formulations optimisées (F7, F9, F23) dans les godets des milieux physiologiques, et on effectue des prélèvements de 5 mL suivant des intervalles de temps choisis, en remettant à chaque fois 5 mL du milieu physiologique. Les prélèvements sont filtrés puis dosés par spectrophotométrie UV-visible.



**Figure III.3 :** Installation du dissolutest mise en œuvre pour l'étude de la cinétique de libération.

#### III.3.1 Profil de libération de la metformine HCl et des formulations F7, F9 et F23 dans les deux milieux

Les graphiques présentés ci-dessous représentent le pourcentage en PA libéré en fonction du temps :

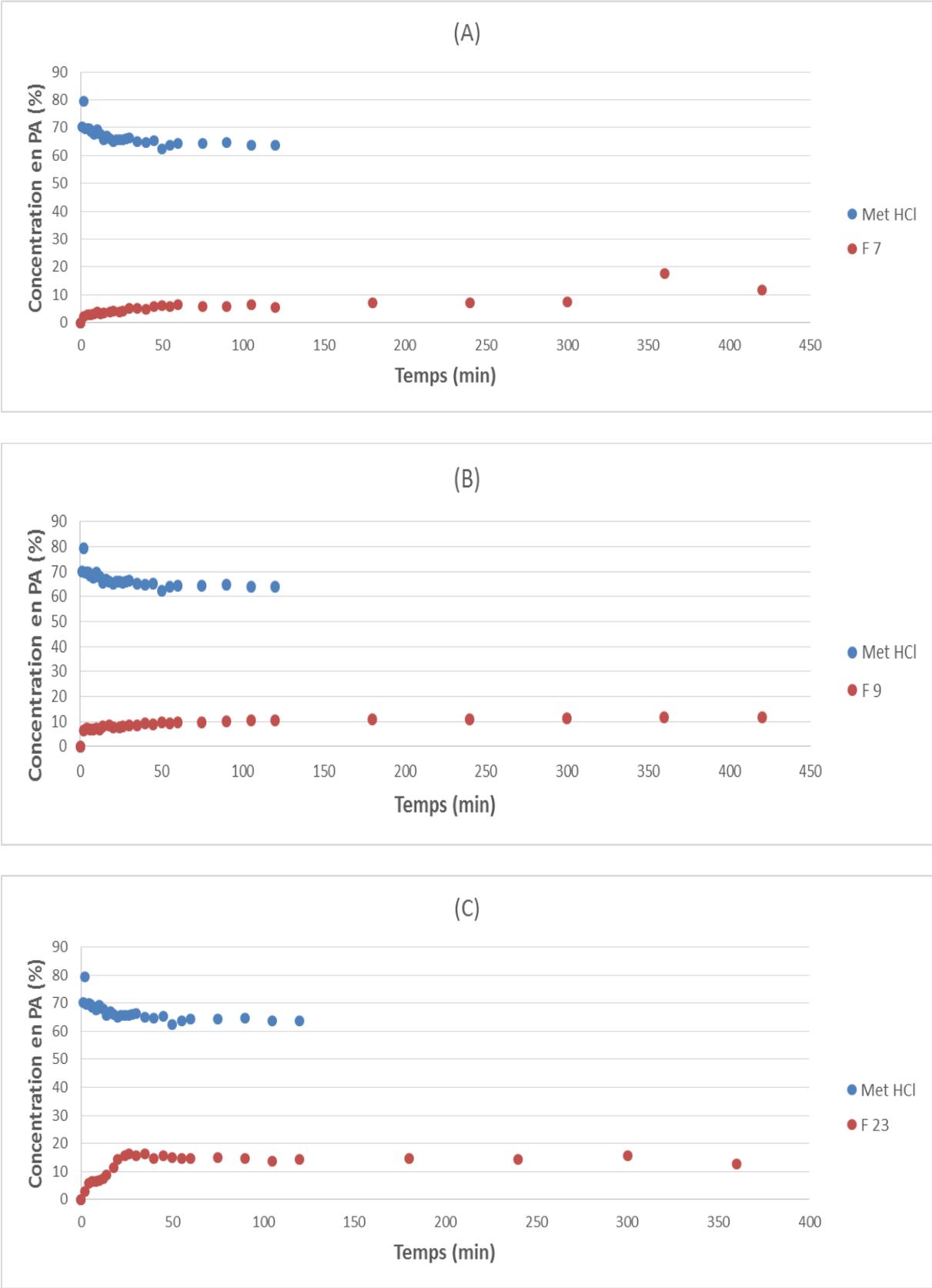
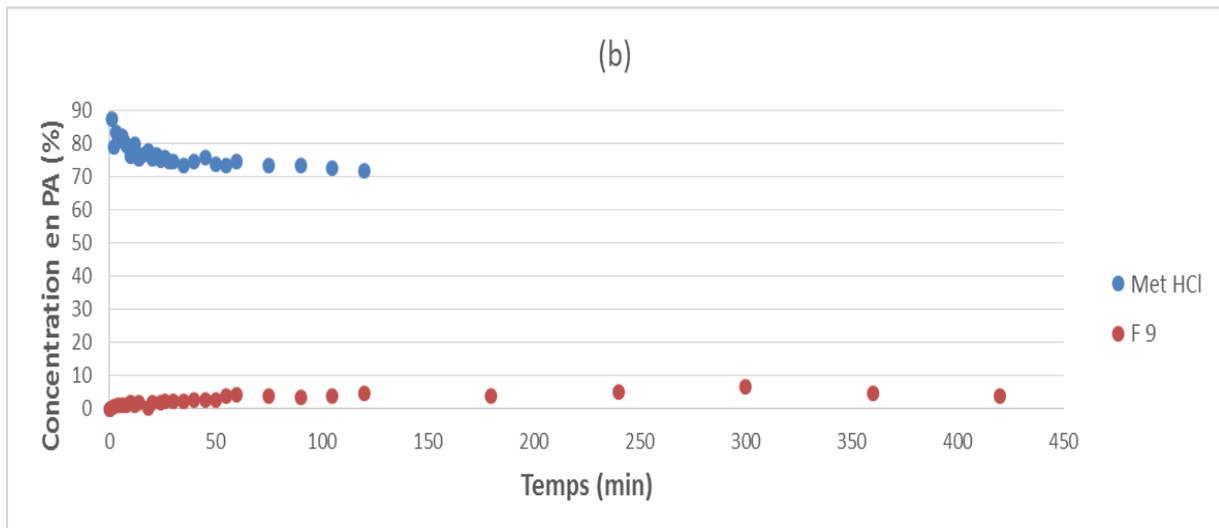
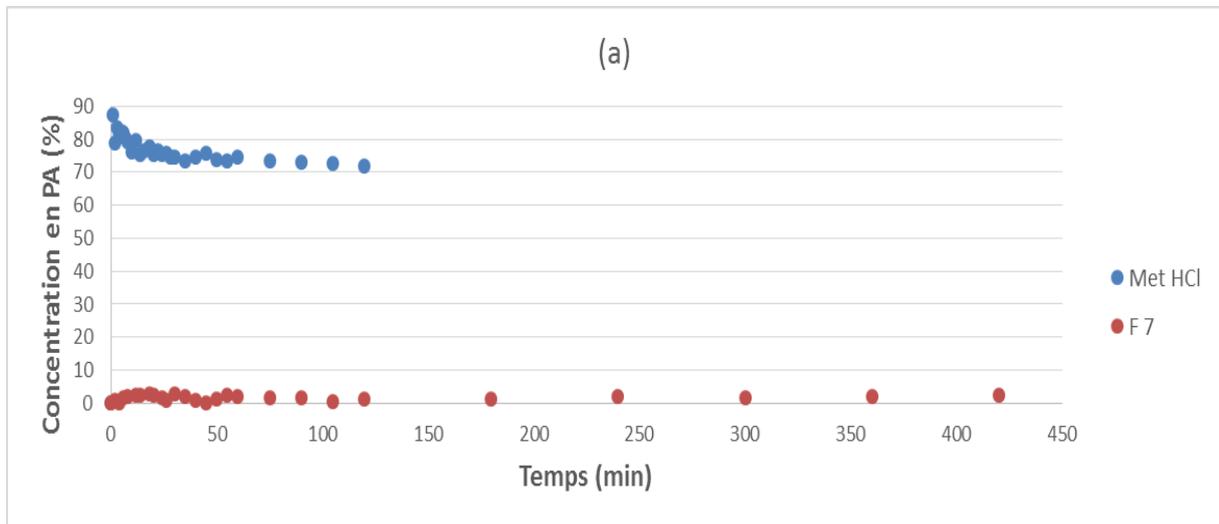
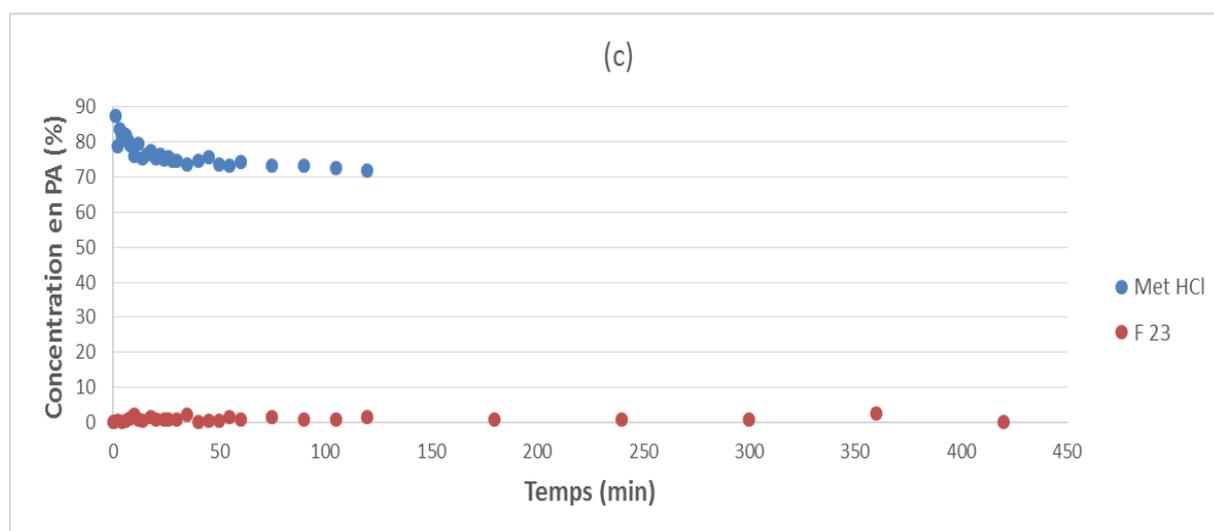


Figure III.4 : Profils de libération de la Metformine et des formulations optimisées, (A) F 7, (B) F 9 et (C) F 23 respectivement, dans le milieu simulé gastrique [pH=2].

D'après les courbes de cinétique, tracées (figure III.4), du chlorhydrate de metformine comparé aux trois formulations optimisées en milieu simulé gastrique, la libération de la metformine seule se fait d'une manière rapide, ou elle atteint un pourcentage de libération maximale de 80% à la deuxième minute puis elle diminue direct à 70% pour se stabiliser à 66% dès la seizième minute. Cependant la libération du PA dans les formulations préparées est très lente ; pour la formulation F 7, dès la première minute on note la diffusion d'environ 5% de PA, pour atteindre ensuite 18% à la sixième heure. Pour la formulation F 9, elle libère 10%. Et pour ce qui concerne la formulation F 23, c'est à la trente-cinquième minute qu'elle diffuse un pourcentage maximal d'environ 18% de PA, puis la libération est stable à 15%.





**Figure III.5 :** Profils de libération de la Metformine et des formulations optimisées (a) F 7, (b) F 9 et (c) F 23 respectivement, dans le milieu simulé intestin grêle [pH=5,5].

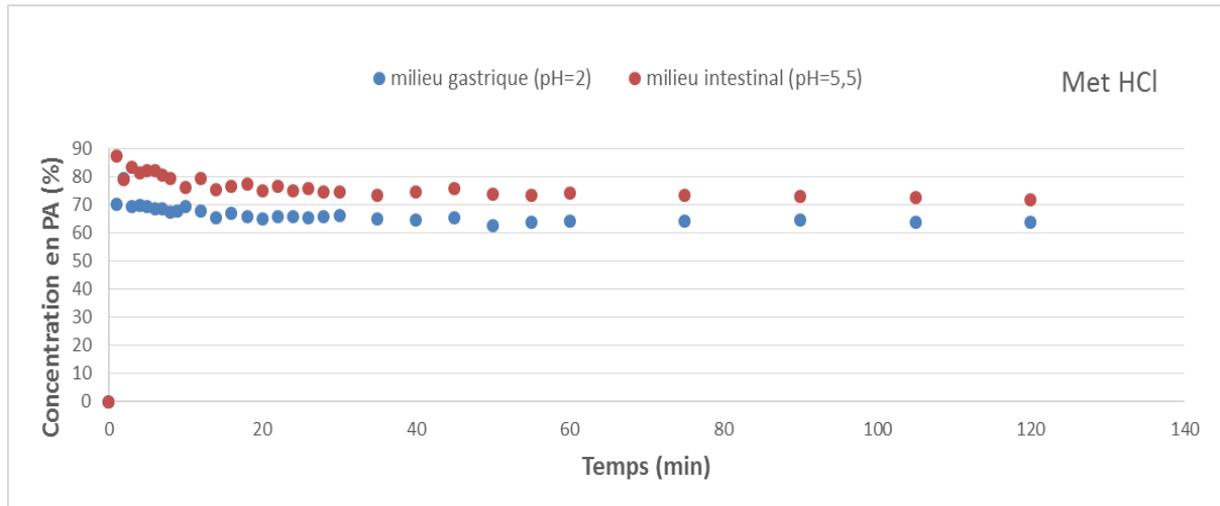
Pour le milieu simulé intestinal, l'aspect global de la cinétique est presque similaire à celui du milieu simulé gastrique. En effet, la libération de la metformine atteint 88% à la première minute, puis elle diminue petit à petit jusqu'à la trente-cinquième minute, où la libération est quasiment complète, puisque elle se stabilise à 74%. Pour ce qui est des formulations ; la formule F 7 libère que 2 à 3% de PA durant les sept heures. La formule F 9 n'a libéré que 4 à 5%. De même, la formule F 23 libère en moyenne 2% de PA.

L'ensemble des figures précédentes révèle que l'incorporation du chlorhydrate de metformine dans la matrice du polyacide lactique (PLA) semble avoir un effet pertinent quant à l'objectif de retarder sa libération.

En effet, dans les deux milieux, les trois formulations n'ont libéré que très peu de PA durant sept heures, où le taux maximal est d'environ 15%.

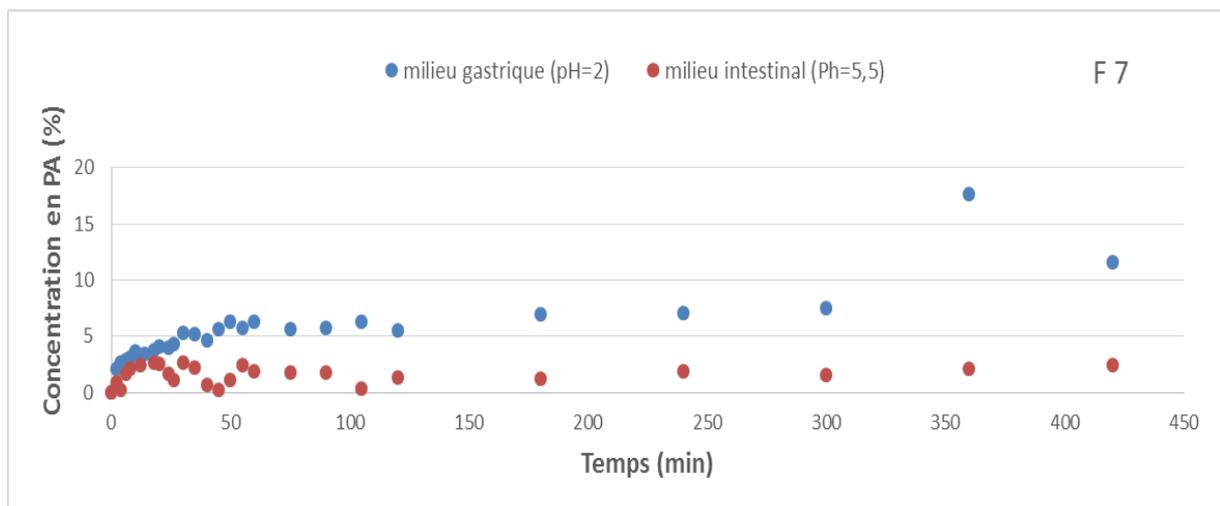
Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de **C. Mura et al.** sur la libération de l'acide 5-aminosalicylique contenu dans des microparticules de N-succinyl-chitosan, où ils ont noté environ 17% de PA libéré, pendant sept heures [106].

## III.3.2 Comparaison des profils de libération entre les deux milieux



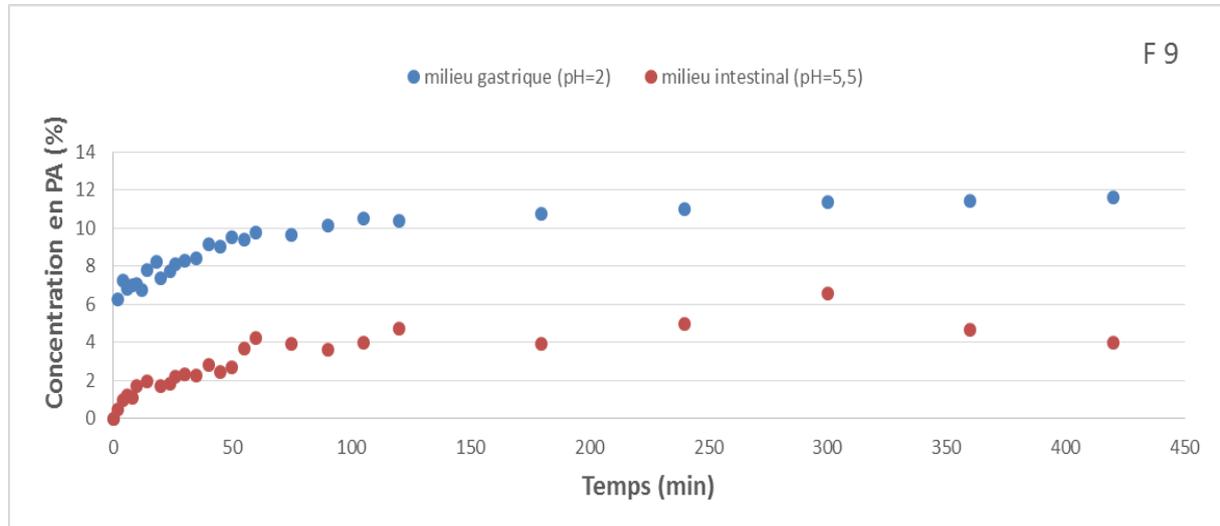
**Figure III.6 :** Comparaison entre les profils de relargage de la metformine dans le milieu gastrique et dans le milieu intestin grêle.

Après comparaison de la cinétique de libération du chlorhydrate de metformine entre les deux milieux simulés, gastrique et intestinal, les courbes représentent une même allure avec des pourcentages en PA plus importants en milieu intestinal (pH=5,5). Et on note de légères différences durant les sept premières minutes, là où la metformine est libérée plus rapidement avec une valeur de 88% à  $t=1$ min alors qu'en milieu gastrique, elle est libérée avec une valeur de 80% à  $t=2$ min. Un résultat similaire est observé par **S. Ikni**, où il a constaté que plus le pH du milieu est acide, plus le chlorhydrate de metformine est moins libéré [108].



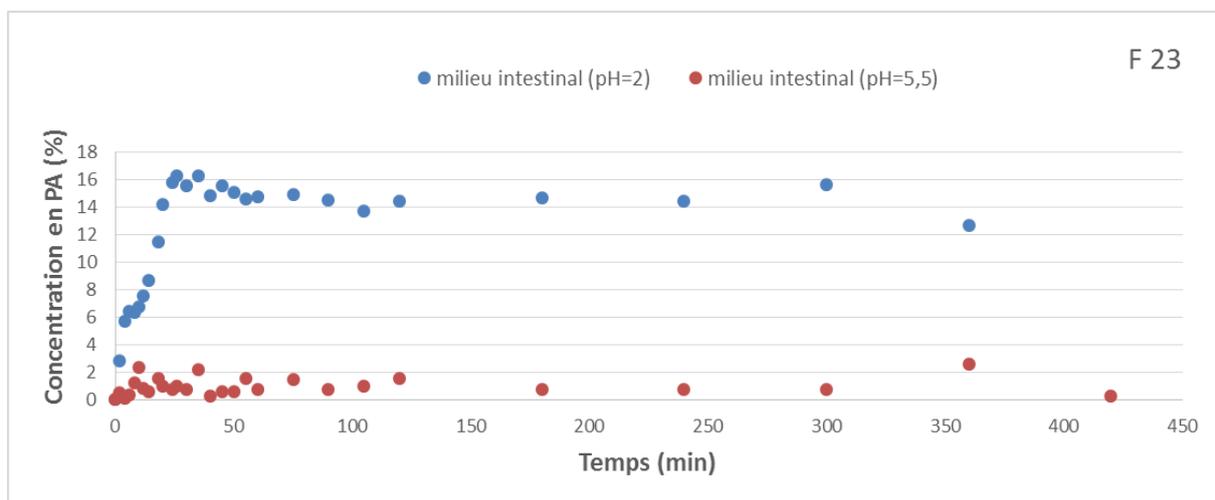
**Figure III.7 :** Comparaison entre les profils de relargage de la formulation F 7 dans le milieu gastrique et dans le milieu intestin grêle.

La libération du PA contenu dans la formulation F 7 est plus importante en milieu gastrique qu'en milieu intestinal. En effet, en milieu gastrique, on observe la libération de 18% à  $t=6h$ , tandis qu'en milieu intestinal, elle libère que 3% à  $t=24min$ .



**Figure III.8 :** Comparaison entre les profils de relargage de la formulation F 9 dans le milieu simulé gastrique et dans le milieu simulé intestin grêle.

Pour la formulation F 9, la libération est plus importante en milieu gastrique qu'en milieu intestinal. En milieu gastrique, on observe la libération de 10% de PA à  $t=40min$ , tandis que, en milieu intestinal, elle libère que 4 à 5% au bout de 5h.



**Figure III.9 :** Comparaison entre les profils de relargage de la formulation F23 dans le milieu gastrique et le milieu intestin grêle.

Pour la formulation F 23, la libération en milieu gastrique est d'environ 15%, qui reste plus ou moins stable jusqu'à la fin.

Cependant, la libération en milieu intestinal atteint en moyenne 2% et reste stable pour toute la période qui suivra (7h).

Il est clairement montré que la libération des microsphères des formulations optimisées se libèrent plus rapidement en milieu gastrique (le milieu le plus acide), inversement à la libération du chlorhydrate de metformine en étant seule, comme démontré précédemment. Probablement dû à l'érosion du PLA [23].

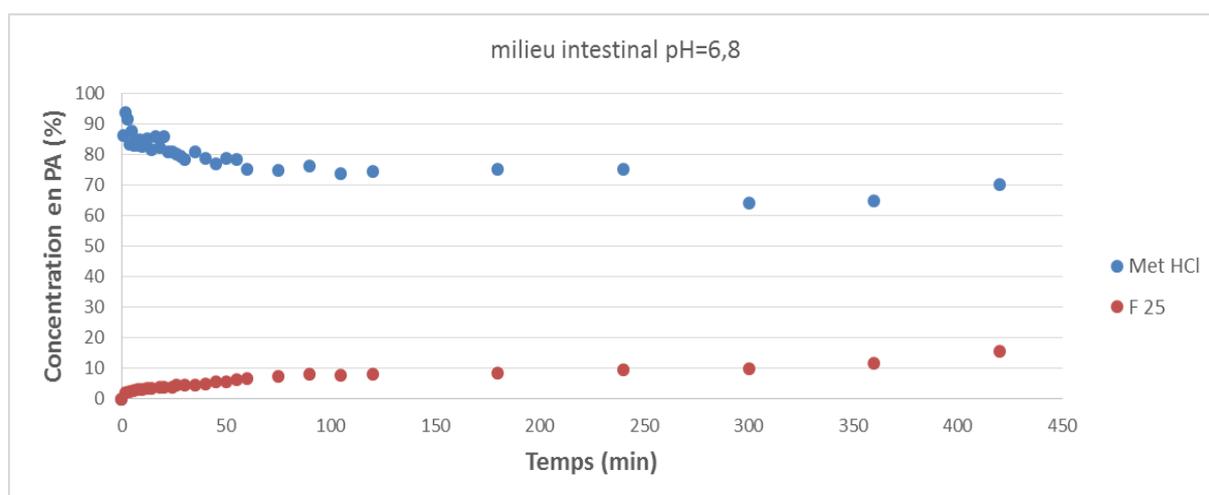
D'après l'étude de la cinétique de libération, on constate que la formulation F 7 est la plus adéquate vis-à-vis de l'objectif recherché. Ce qui nous mène à dire que plus la concentration en PVA est moindre, plus le PA est mieux encapsulé.

Ce résultat est constaté par **C. Wischke et al.**, lors de l'étude sur l'encapsulation de PA hydrophobe dans des microparticules de PLA/PLGA [109].

#### III.4 Etude de libération de la formulation F25 en milieu intestinal pH=6,8 comparée au chlorhydrate de metformine

Après les tests de dissolution effectués sur l'ensemble des formulations optimisées et le chlorhydrate de metformine dans les milieux à pH respectifs (2 et 5,5), nous allons vérifier si les microsphères vont libérer le chlorhydrate de metformine dans le milieu gros intestin à pH=6,8.

Pour cela, nous avons étudié la cinétique sur la formulation F 25, les résultats sont représentés sur la figure (II.10).



**Figure III.10 :** Profil de libération de la formule F 25 comparé au Met HCl en milieu gros intestin [pH=6,8].

D'après ces résultats, on remarque qu'en milieu gros intestin, le chlorhydrate de metformine libère très rapidement avec un taux de 90% en moyenne, pratiquement comme dans les autres milieux (gastrique et intestin grêle), tandis que la formulation F 25 ne libère qu'environ 10% en moyenne.

### III.5 Etude complémentaire par analyse IRTF des microparticules après cinétique de libération

Depuis les résultats de cette étude de cinétique de libération, une problématique fait apparition. Est-ce réellement les microparticules de PLA contenant du chlorhydrate de metformine ?

Pour répondre au problème posé, nous avons récupéré les microparticules des formulations F 7 et F 9 après sept heures de dissolution, on les a filtrées, séchées, puis analysé par IRTF afin de voir leur contenance. Les résultats sont comme suit :

- Pour la formulation F 7

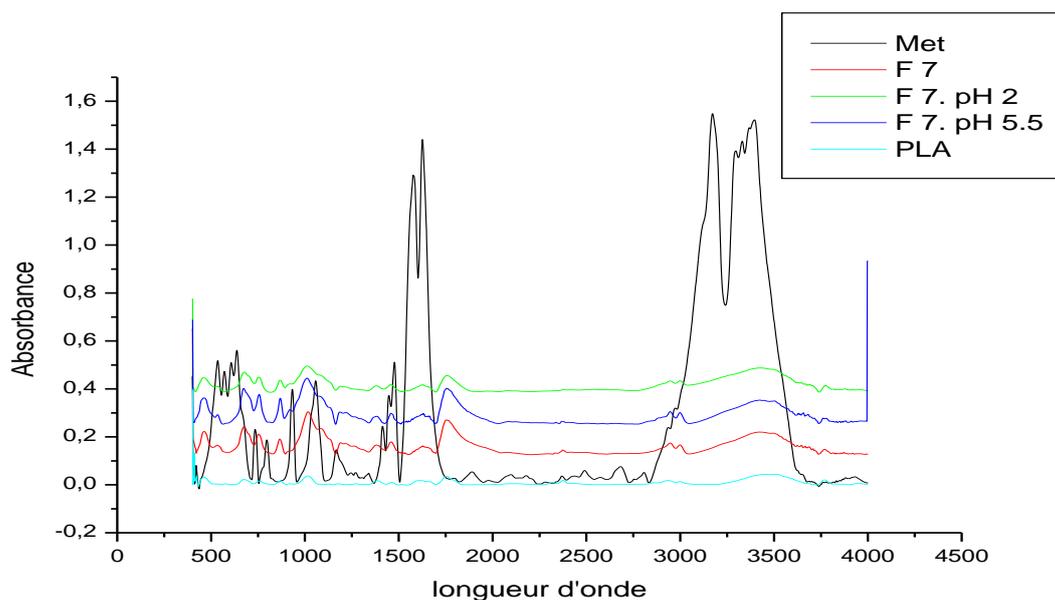
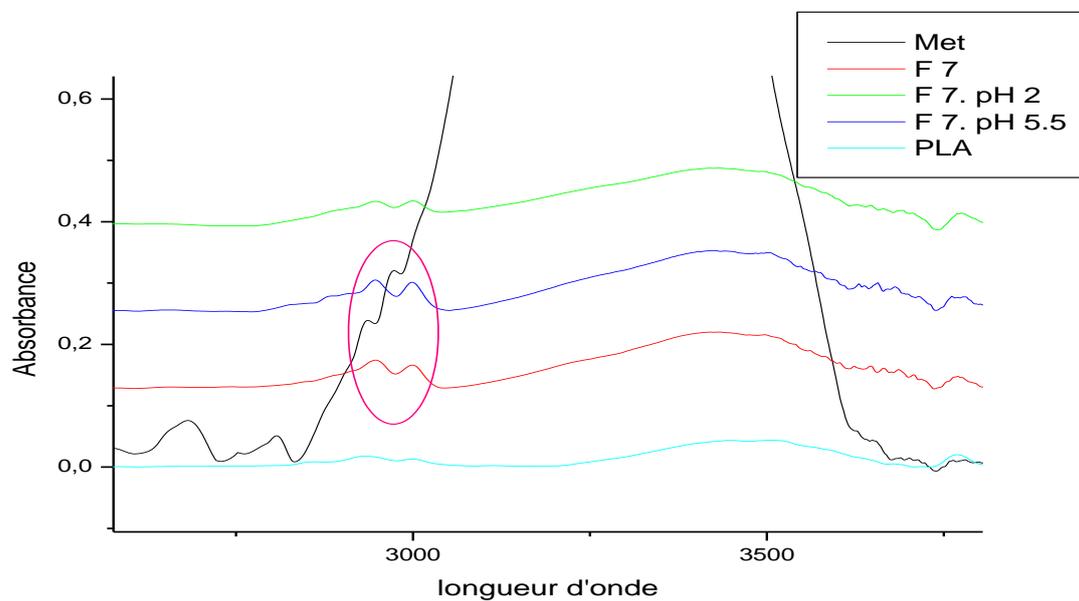


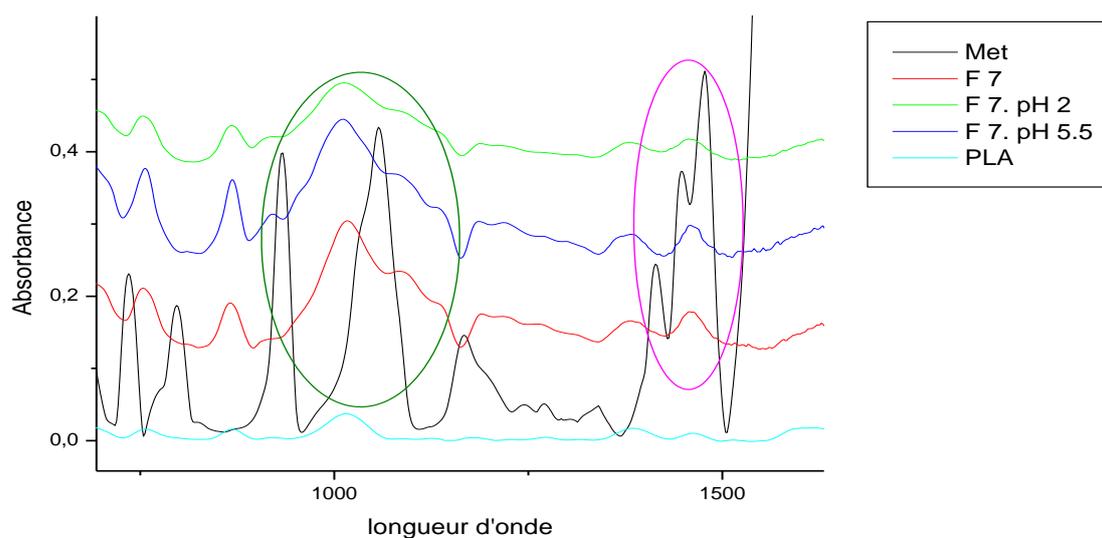
Figure III.11 : Spectre IRTF de la formulation F 7 après cinétique de libération.

La comparaison entre les spectres IRTF de la formulation F 7 avant et après cinétique de libération dans les deux milieux, révèle une allure plutôt similaire avec une intensité légèrement inférieure, surtout en milieu pH=5,5. Tandis que le changement est plutôt remarquable en milieu pH=2, là où la metformine était libéré le plus.

Trois zones détectées sur les différents spectres confirment l'existence du chlorhydrate de metformine dans les particules de PLA après les sept heures de libération. Elles sont représentées de plus près dans les figures (III.12) et (III.13).



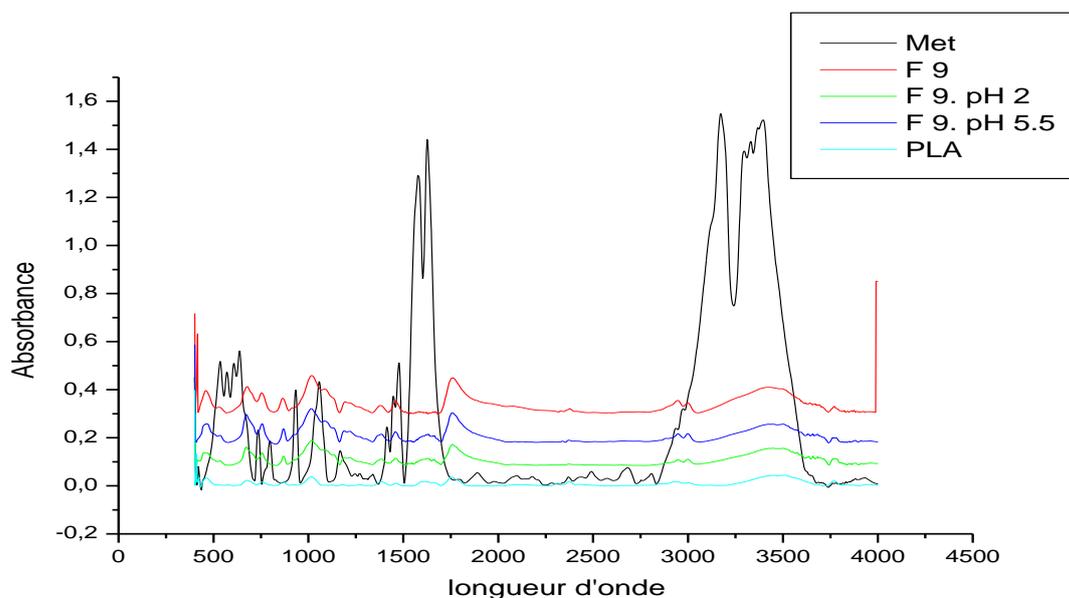
**Figure III.12 :** Spectre IRTF de la formulation F 7 entre 1700 et 3700 cm<sup>-1</sup>.



**Figure III.13 :** Spectre IRTF de la formulation F 7 entre 700 et 1700 cm<sup>-1</sup>.

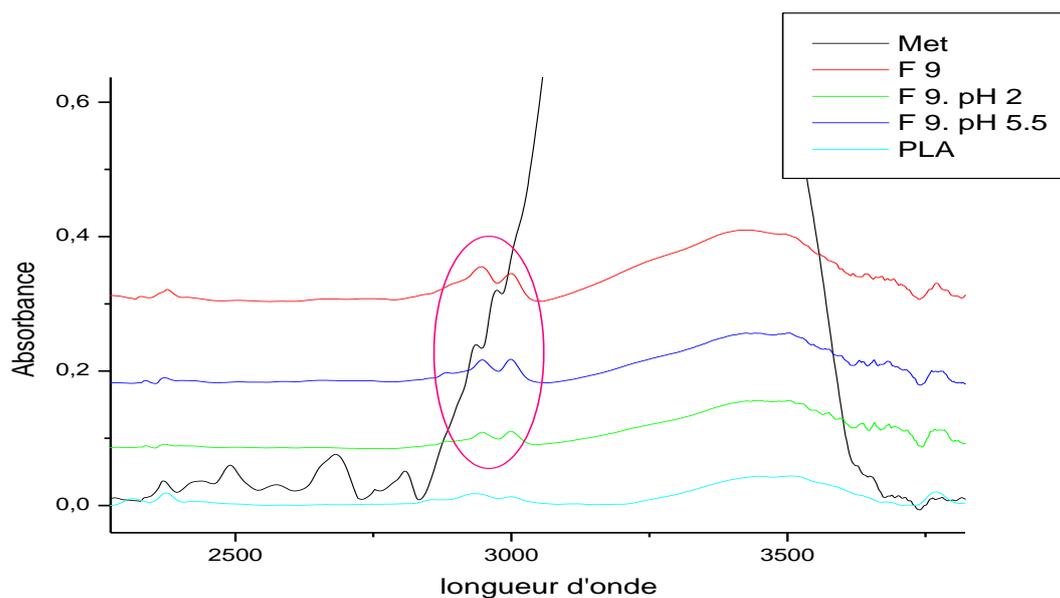
- Pour la formulation F 9

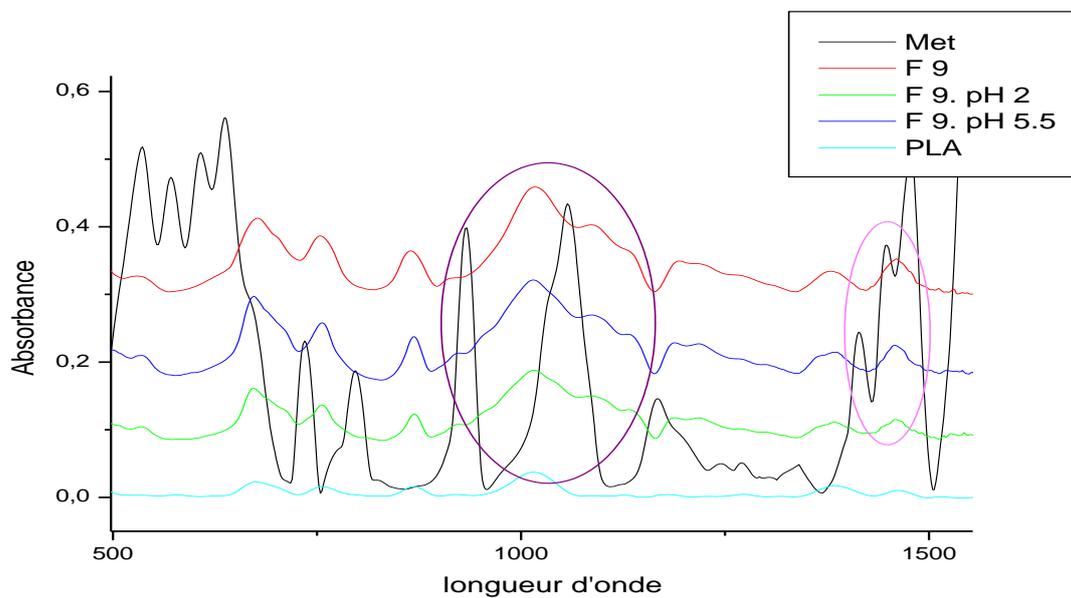
De même pour la formulation F 9, nous avons tiré les mêmes remarques comme pour la formulation F 7. Les résultats de l'analyse IRTF sont présentés sur la figure (III.14).



**Figure III.14 :** Spectre IRTF de la formulation F 9 après cinétique de libération.

Les zones détectées sont représentés dans les figures (III.15) et (III.16).



**Figure III.15** : Spectre IRTF de la formulation F 9 entre 1700 et 3700  $\text{cm}^{-1}$ .**Figure III.16** : Spectre IRTF de la formulation F 9 entre 700 et 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

# Conclusion et perspectives

## Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons étudié l'influence des paramètres expérimentaux sur le taux d'encapsulation de chlorhydrate de metformine dans un polyester qui est le PLA.

Nous avons dans un premier temps utilisé le plan d'optimisation dit de Box Behnken, afin de dégager les conditions optimales de l'encapsulation.

L'étude statistique résultante de plan de Box Behnken nous a permis de suivre l'effet des paramètres d'encapsulation. Deux facteurs ont un effet important à savoir le volume et le pH de la phase aqueuse externe. Un modèle de corrélation est utilisé, il est significatif,  $P < 0,05$  et  $R^2 = 94,945\%$ .

Les microparticules obtenues sont caractérisées par MEB, DRX et IRTF. Après interprétation des résultats nous avons ressorti les conclusions suivantes :

Les micrographies obtenues par MEB montrent que les particules sont des microsphères de tailles variant de 35 à 129  $\mu\text{m}$ .

L'analyse structurale menée par DRX montre que le chlorhydrate de metformine est de nature cristalline, le PLA est de nature semi cristalline, tandis que les microparticules de chlorhydrate de metformine sont à l'état amorphe.

L'analyse par IRTF de différentes formulations montre que l'incorporation de chlorhydrate de metformine dans le PLA provoque un léger décalage des bandes caractéristiques vers des nombres d'ondes plus élevés et aussi un léger changement de leurs formes. En 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 oxygènes des groupements carbonyles du PLA et les hydrogènes des amines et/ou imines de chlorhydrate de metformine.

Dans un deuxième temps nous avons réalisé une cinétique de libération dans deux milieux physiologiques simulés gastrique [pH=2] et intestinal [pH=5,5 et pH=6,8]. Cette cinétique montre que la libération de chlorhydrate de metformine contenu dans les microparticules est très faible, environ 15% maximum au bout de 7h.

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

- Modifiant les conditions d'encapsulation pour une meilleure libération dans le milieu intestinal [pH=6,8];
- Etudiant l'effet de la quantité PLA lors de l'encapsulation sur la cinétique de libération dans le milieu intestinal [pH=6,8];
- Etudiant l'effet de la masse moléculaire du polymère sur la cinétique de libération dans le milieu intestinal [pH=6,8];

# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

- [1] A.K. Nayak, D. Pal, S. Das, 2013, « Calcium pectinate fenugreek seed mucilage mucoadhesive beads for controlled delivery of metformin HCl », *Carbohydrate Polymers*, 96 349-357.
- [2] S. Prior, C. Gamazo, J.M. Irache, H.P. Merkle, B. Gander, 2000, «Gentamicin encapsulation in PLA/PLGA microspheres in view of treating Brucella infections», *International Journal of Pharmaceutics*; 196 115-125.
- [3] D. Chognot, 2003, « Nanosphères de PLA/POE : nouveau procédé d'élaboration, caractérisation et encapsulation de la protéine C », *Ecole Doctorale Sciences et Ingénierie des Ressources, Procédés, Produits, Environnement, Option Bioingénierie-Biomatériaux, Université de Lorraine*.
- [4] S. Bouriche, 2013, «Encapsulation de la metformine dans des polymères biodégradables », thèse de Magister en Génie des Procédés, option Génie des polymères, Université Abderrahmane Mira, Bejaïa.
- [5] D. Rutot, P. Dubois, 2004, « Les (bio) polymères biodégradables: l'enjeu de demain ? », *Chimie des matières renouvelables, Service des Matériaux Polymères et Composites, Centre de Recherche Materia Nova, Université de Mons-Hainaut*.
- [6] L. Perlemuter, G.C. De L'hortet, J.L. Selam, 2003, « Diabète et maladies métaboliques », *Collection : Abrégés connaissances et pratique, 3ème édition Elsevier Masson*.
- [7] J.E. Anderson, J. Bardsley, J.B. Buse, M. Funnell, S.Y. Garris, S.E. Inzucchi, W. Karmally, P.D. Reaven, G. Umponree, C. Williams, D.F. Williamson, P. Wilson, C.H. Wysham, 2010, «Diagnosis and classification of diabetes mellitus» , *American diabetes association, diabetes care*; 33 (Suppl 1): s62-s69.
- [8] P. Aschner, J.P. Assal, Ph. Bennett, L. Groop, J. Jervell, Y. Kanazawa, H. Keen, R. Klein, J.C. Mbanya, D. Mccarty, A. Motala, X.R. Pan, A. Ramachandran, N. Samad, N. Unwin, P. Vardi, P.Z. Zimmet, 1999, « Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications», *rapport d'une consultation OMS/NCD/NCS, 99.2, Genève*.

- [9] L.D. Baker, D.J. Cross, S. Minoshima, D. Belongia, G.S. Watson, S. Craft, 2011, « Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes », Vol 68 (No.1) 51-57.
- [10] F. Tournant, A. Heurtier, F. Bosquet, A. Grimaldi, 1998, « Classification du diabète sucré-critères diagnostiques et dépistage », Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-A-10, 13p.
- [11] A. Grimaldi, 2000 « Diabétologie, questions d'internat », Faculté de Médecine, Université Pierre et Marie Curie.
- [12] Dj. Kissoum, H. Dahdah, 2011, « Encapsulation de chlorhydrate de metformine par double émulsion et étude de sa cinétique de libération », Mémoire d'ingénieur, Université de Bejaïa.
- [13] M. Bouaziz, M. Amir, 2009, « Etude de la libération prolongée de chlorhydrate de metformine à travers une matrice de poly (acide lactique) », mémoire de fin de cycle en master à l'université de Bejaia.
- [14] F. Pillon, K. Tan, P. Jouty, Y. Frullani, 2014, « Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 », Actualités pharmaceutiques n° 541, Elsevier Masson SAS, France.
- [15] G.Z. Kyzas, S.G. Nanaki, A. Koltsakidou, M. Papageorgiou, M. Kechagia, D.N. Bikiaris, D.A. Lambropoulou, 2015, « Effectively designed molecularly imprinted polymers for selective isolation of the antidiabetic drug metformin and its transformation product guanylurea from aqueous media », Analytica Chimica Acta 866 27–40.
- [16] M.Z. Imounachen, 2010, « Antidiabétiques oraux : les biguanides », Spécialités sous la loupe, L'Officinal N° 81.
- [17] C. Loubiere, B. Dirat, J.F. Tanti, F. Bost, 2013, « Metformine et cancer : de nouvelles perspectives pour un ancien médicament », New perspectives for metformin in cancer therapy, Annales d'Endocrinologie 74 130–136, Elsevier Masson SAS, France.
- [18] L. Monnier, C. Colette, 2014, « Thérapeutique des désordres glycémiques », Diabétologie, Elsevier Masson SAS.

- [19] D. Sreenivasulu, O. Charanraj, D. Vijaykumar, M.Y. Babu, 2012, « Formulation and evaluation of metformin HCL microspheres », international journal of advanced pharmaceuticals, Vol 2 (Issue 2) 102-109, India.
- [20] A.K. Nayak, D. Pal, 2014, « Trigonellafoenum-graecum L. seed mucilage-gellan mucoadhesive beads for controlled release of metformin HCl », Carbohydrate Polymers 107 31–40.
- [21] E. Beck, A.J. Scheen, 2010, « Activité anticancéreuse de la metformine : nouvelles perspectives pour une vieille molécule », Rev Med 6 : 1601-7, Suisse.
- [22] E. Beck, A.J. Scheen, 2013, « LA METFORMINE : une molécule antidiabétique dotée de propriétés anticancéreuses », Rev Med 68 : 9 : 444-449, Liège.
- [23] Y. Idrissou, 2008, « Diffusion d'un principe actif metformine à travers une matrice poly (acide lactique) », Mémoire de Magister, Université de Bejaïa.
- [24] Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition, tome 2, « metformine » page 2550, remplace la 5<sup>ème</sup> Edition de 1<sup>er</sup> janvier 2008.
- [25] USP 30 NF 25, 2007.
- [26] P.A. Plata, X.P. Sunyer, B. Laferrere, 2012, « Metformin effects revisited », Diabetes Research and Clinical Practice, Review 9 5 1 – 9.
- [27] M. Bouchoucha, B. Uzzan, R. Cohen, 2011, « Metformin and digestive disorders », Diabetes&Metabolism 37 90–96.
- [28] J.C. Orban, A. Ghaddab, O. Chatti, C. Ichai, 2006, « Acidose lactique et metformine », Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 25 1046–1052.
- [29] F. Montini, É. Rondeau, J. Peltier, L. Mesnard, C. Jouzel, C. Ridel, 2012, « Acidose lactique à la metformine », Presse Med. 41: 907–916, Elsevier Masson SAS, France.
- [30] C. Bardin, 2012, « Evaluation de différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population application à la metformine, la morphine et l'imatinib », Thèse Doctorat, Université Paris Descartes.

- [31] R. Defronzo, A.M. Goodman, 1995, « Efficace of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus », The Multicenter Metformin Study Group, *N. Engl J Med.* 333 519-541.
- [32] J. Grisouard, K. Timper, T.M. Radimerski, D.M. Frey, R. Peterli, B. Kola, M. Korbonits, P. Herrmann, S. Krahenbuhl, H. Zulewski, U. Keller, B. Muller, M.C. Crain, 2010, « Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes », *Biochemical Pharmacology* 80 1736–1745, Elsevier.
- [33] A.K. Nayak, D. Pal, 2013, « Blends of jackfruit seed starch–pectin in the development of mucoadhesive beads containing metformin HCl », *International Journal of Biological Macromolecules* 62 137– 145, Elsevier.
- [34] A.K. Nayak, D. Pal, K. Santra, 2014, « Development of pectinate-ispagula mucilage mucoadhesive beads of metformin HCl by central composite design », *International Journal of Biological Macromolecules* 66 203–211, Elsevier.
- [35] A.K. Nayak, January 2013, « Ionotropically-gelled mucoadhesive beads for oral metformin HCL delivery: Formulation, optimization antidiabetic evaluation », *journal of scientific and industrial Research* Vol.72, pp. 15-22.
- [36] Sanofi-Aventis Canada (Québec), Monographie De Produit, octobre 2014, « Glucophage (chlorhydrate de metformine) Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg », Antihyperglycémiant oral, version s-a 4.2.
- [37] F. Fourriera, A. Seidowsky, 2010, « Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge », *Réanimation* 19. 539-544, Elsevier Masson France.
- [38] G.J. Lefeber, P.A.F. Jansen, E.P. Puijenbroek, 2011, « Severe and long-lasting diarrhea not recognized as adverse effect of low dose metformin », *European Geriatric Medicine* 2 373–374, Elsevier Masson France.
- [39] S. Bégu, 2010, « Voie orale : Influence de la forme pharmaceutique sur la pharmacocinétique du PA », UMR 5253 - Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux de Montpellier, Institut Charles Gerhardt MACS.
- [40] I.L. Blouza, 2014, « Formes pharmaceutiques à libération modifiée ».

- [41] S. El-Khamsa, 2011, « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires: cas de l'amidon et de l'acide niflumique », Magister Génie des procédés pharmaceutiques, Université Ferhat Abbas, Sétif.
- [42] A.H. Boudendouna, 2010, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse, Science Génie Matériaux.
- [43] I.D. Giorgi, 2005, « Formes galéniques orales particulières », Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève.
- [44] L.Z. Kaestli, Nicole Vogt, 2005, Bulletin d'information du CAPP, Gérontopharmacologie : 68 565 60, N°36, CAPP-INFO.
- [45] L. Adil, 2002, « Les formes galéniques orales à libération modifiée », Thèse Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie, Département de Pharmacie, Université CHEIKH ANTA DIOP de DAKAR.
- [46] Florian Le Maitre, 2014, « Impact de la forme pharmaceutique sur la pharmacologie des médicaments », Service de Pharmacologie Clinique, Rennes.
- [47] S. Caillol, 2002, « Synthèse et caractérisation de nouveaux copolymères potentiellement auto-associatifs », Materialchemistry, Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, France.
- [48] K. Ankit, S. P. Kumar, B. Arunabha, 2011, «Microencapsulation as a novel drug delivery system», Internationale Pharmaceutica Scientia Vol. 1, Issue 1.
- [49] N. Agnihotri, R. Mishra, C. Goda, M. Arora, 2012 «Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery», Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, ISSN 2249- 1023, India.
- [50] R. Dubey, T.C. Shami, K.U. Bhasker Rao, January 2009, « Microencapsulation Technology and Applications », Defence Science Journal, Vol. 59, No. 1, pp. 82-95.
- [51] E. Campos, J. Branquinho, A.S. Carreira, A. Carvalho, P. Coimbra, P. Ferreira, M.H. Gil, 2013, « Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications », European Polymer Journal 49 2005-2021, Elsevier.

- [52] N.V. Naga Jyothi, P.M. Prasanna, S.N. Sakarkar, K.S. Prabha, P.S. Ramaiah, G.Y. Srawan, 2010, « Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency », *Journal of Microencapsulation* 27(3): 187–197.
- [53] P. Kaushik, K. Dowling, C.J. Barrow, B. Adhikari, 2014, «Microencapsulation of omega-3 fatty acids: A review of microencapsulation and characterization methods», *journal of functional foods* 1–14. Australia.
- [54] M. Jadupati, D. Tanmay, G. Souvik, 2012, « Microencapsulation: an indispensable technology for drug delivery system», *International Research Journal Pharmacy* ISSN, India.
- [55] H. Dumer, H. Nigam, A.M. Tamboli, M.S.M. Nainar, 2011, «Microencapsulation: Process, Techniques and Applications», *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* ISSN: 2229-3701, Vol. 2 (2).
- [56] Y. Frère, L. Danicher, M. Mejri, 2005, « Textiles intelligents applications dans le domaine médical », Équipe d'Encapsulation - Institut Charles Sadron, CARMA – IB SUD Marseille.
- [57] S. Sappidi, K. Thadkala, J. Kota, J. Aukunuru, 2014, «Preparation and characterization of ethyl cellulose microspheres encapsulating metformin hydrochloride and glipizide», *Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre*, 6 (4):213-226.
- [58] M. Li, O. Rouaud, D. Poncelet, 2008, «Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for processengineering approaches», *International Journal of Pharmaceutics* 363 26–39.
- [59] G.K. Gbassi, 2010, « Aspects physicochimiques de l'encapsulation et de désencapsulation des probiotique », thèse de doctorat à l'université de Strasbourg.
- [60] T. Félicie, 2009, « Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », Thèse de Doctorat, Université de Toulouse.
- [61] P.L. Lam, R. Gambari, 2014, « Advanced progress of microencapsulation technologies: *In vivo* and *in vitro* models for studying oral and transdermal drug deliveries», *Journal of Controlled Release* 178 25–45, Elsevier Masson.

- [62] R.C. Dhakar, S.D. Maurya, B.P Sagar, S. Bhagat, S.K. Prajapati, C.P. Jain, 2010, «Variables influencing the drug entrapment efficiency of microspheres », Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre, 2(5):102-116.
- [63] M.H. Lee, H.R. Lim, T.H. Lee, J.C. Park, 2009, « Preparation of PLGA microparticles by a double emulsion solvent technique for sustained release of epigallocatechin gallate (EGCG) and their growth inhibitory effect on rat aortic smooth muscle cells», Biomaterials Research 13(1) : 11-15.
- [64] M.P. Rodriguez Rojas, 2007, «Emulsification en cuve agitée: rôle du protocole opératoire sur l'inversion de phase catastrophique », Thèse de Doctorat, Université de Los Andes Mérida – Venezuela.
- [65] L. Urşica, V. Vlaia, G. Coneac, L.M. Miclea, A. Hegheş et I. Lariu, 2009, « Study on the influence of some formulation variables and ageing on  $w_1/o/w_2$  double emulsions stability by rheological measurements» , Pharmacia vol lvii 1.
- [66] A.L. Hir, J.C. Chaumeil, D. Brossard, 2009, « Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », 9<sup>ème</sup> édition, MASSON, Paris.
- [67] J. Guery, 2006, « Emulsions doubles cristallisables : stabilité, encapsulation et relargage », Thèse de Doctorat, Université Paris VI.
- [68] R. Kieffer, 2008, « Contacteurs à membrane pour la précipitation du sulfate de baryum : simulations numériques et résultats expérimentaux », Thèse de Doctorat, Lyon.
- [69] A. Syrbe, 2012, «Processing of double emulsions », SCI Conference “Science & Technology of Food Emulsions” -06-22, Nestlé Research Center Lausanne.
- [70] A.K.L Oppermann, M. Renssen, A. Schuch, M. Sterieger, E. Scholten, 2015, « Effect of gelation of inner dispersed phase on stability of (W1/O/W2) multiple emulsions», Food Hydrocolloids 48 17-26, Elsevier.
- [71] F.T. Meng, G.H. Ma, W. Qiu, Z.G. Su, 2003, « W/O/W double emulsion technique using ethyl acetate as organic solvent: effects of its diffusion rate on the characteristics of microparticles», Journal of Controlled Release 91 407–416, Elsevier Masson.
- [72] M. Devassine, 13 Octobre 2005, « la microencapsulation : une nouvelle approche », Conférence CARMA - IB SUD.

- [73] S. Vrignaud, J.P. Benoit, P. Saulnier, 2011, « Strategies for the nanoencapsulation of hydrophilic molecules in polymer-based Nanoparticles », *Review Biomaterials* 32 8593e8604, Elsevier.
- [74] G. Socol, A.M. Grumezescu, A.M. Holban, A. Fikai, R. Trusca, C. Bleotu, P.C. Balaure, R. Cristescu, M.C. Chifiriuc, 2014, « Functionalized antibiofilm thin coatings based on PLA–PVA microspheres loaded with usnic acid natural compounds fabricated by MAPLE », *Applied Surface Science* 302 262–267.
- [75] J.M. Anderson, M.S. Shive, « Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres », *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 72–82, 2012.
- [76] Z. Dahmani, H. Touati, 2013, « Etude du vieillissement naturel d'un film d'acide lactique destiné pour l'emballage alimentaire », *Mémoire fin d'études Polymères et Composites*
- [77] J.L. Wertz, 2011, « L'amidon et le PLA : deux biopolymères sur le marché », *Document Val Biom – Gembloux Agro-Bio Tech, Document FARR-Wal – avec le soutien de la Région Wallonne.*
- [78] L. Sambha, 2011, « Contribution à l'étude de la structure et de la texture du PLA : Effet de la dégradation hydrothermale », *Université de Haute Alsace-Mulhouse, France.*
- [79] L. Gélinas, 2013, « Plastiques biosourcés : étude de leur performance environnementale comparativement aux plastiques pétrochimiques », *maîtrise en environnement, Université de Sherbrooke.*
- [80] H. Azouz, 2011, « Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables /principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations », *Mémoire de Magister en Chimie, Option : Chimie de l'environnement.*
- [81] A. Alba, 2009, « Catalyse organique de polymérisation par ouverture de cycle : synthèse de polymères biodégradables à visée pharmacologique », *Thèse Doctorat Université de Toulouse, Ecole doctorale : Science de la Matière, Spécialité : Chimie moléculaire.*
- [82] J.M. Julien, 2011, « Développement de polymères et composites alvéolaires bio-sourcés à base de poly (acide lactique) », *Thèse de Doctorat en Molécules et Matières Condensées, Université de Lille 1-Sciences et Technologies.*

- [83] C. Ducamp, N. Herve, 2011, « Agroressources », Physique-chimie, Cours Polymères N166 p83-93.
- [84] D. Rutot, P. Dubois, 2004, « Les (bio)polymères biodégradables : l'enjeu de demain ? », Chimie des matières renouvelables, Service des Matériaux Polymères et Composites, Centre de Recherche Materia Nova, Université de Mons-Hainaut.
- [85] D. Ibraheem, M. Iqbal, G. Agusti, H. Fessi, A. Elaissari, 2014, « Effects of process parameters on the colloidal properties of polycaprolactone microparticles prepared by double emulsion like process », Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 454 79-91.
- [86] J. Goupy, L. Greighton, 2005, « introduction au plan d'expérience », Dunod.
- [87] J.H. Lim, J.S. Lee, 2008, « A statistical design and analysis illustrating the interactions between key experimental factors for the synthesis of silver nanoparticles », Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 322 155-163.
- [88] S. Sukhbir, S. Yashpal, A. Sandeep, 2015, « Development and statistical optimization of nefopam hydrochloride loaded nanospheres for neuropathic pain using Box-Behnken design », Saudi Pharmaceutical Journal.
- [89] M. Shailaja, P.V. Diwan, S. Ramakrishna, G. Ramesh, K. Madhusudana, Y.M. Rao, 2013, « Formulation optimization by Box Behnken statistical design and characterization of saquinavir loaded SLNS for brain delivery », Indo American Journal of Pharmaceutical Research, ISSN NO: 2231-6876.
- [90] K. Miladi, S. Sfar, H. Fessi, A. Elaissari, 2015, « Encapsulation of alendronate sodium by nanoprecipitation and double emulsion: From preparation to *in vitro* studies », Industrial Crops and Products, 7826 1-10.
- [91] B. Hernández, F. Pflüger, S.G. Kruglik, R. Cohen, M. Ghomi, 2015, « Protonation deprotonation and structural dynamics of antidiabetic drug metformin », Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 114 42-48.
- [92] S. Marquette, C. Peerboom, A. Yates, L. Denis, J. Goole, K. Amighi, 2014, « Encapsulation of immunoglobulin G by solid-in-oil-in-water: Effect of process

- parameters on microsphere properties », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 86 393-403.
- [93] A.A. Abrant, J.L. Taverdet, J. Jay, 2001, « Microencapsulation par évaporation de solvant », *European Polymer Journal* 37 955-963.
- [94] R.C. Nagarwal, A. Srinatha, J.K. Pandit, 2009, « In Situ Forming Formulation: Developement, Evaluation, and Optimisation Using  $3^3$  Factorial Design », *AAPS Pharm Sci Tech*, Vol. 10, No. 3.
- [95] C. Graffner, M. Sarkela, K. Gjellan, G. Nork, 1996, « Use of statistical experimental design in the further development of a discriminating in vitro release test for ethyl cellulose ER-coated spheres of remoxipride », *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 4 73-83.
- [96] J. Hao, X. Fang, Y. Zhou, J. Wang, F. Guo, F. Li, X. Peng, 2011, « Development and optimisation of solid lipid nanoparticle formulation for ophtalmic delivery of chloramphenicol using a Box-Behnken design », *International Journal of Nanomedicine* 6 683-692.
- [97] B.S. Selukar, S.P. Parwe, K.K. Mohite, B. Garnaik, 2012, « Synthesis and characterization of linear polylactic acid-based urethanes using Tin modified solid cloisite-30B catalyst », *Adv. Mat. Lett.* 3(2) 161-171.
- [98] P.V. Farago, R.P. Raffin, A.R. Pohlmann, S.S. Guterresb, S.F. Zawadzki, 2008, « Physicochemical Characterization of a Hydrophilic Model Drug-Loaded PHBV Microparticles Obtained by the Double Emulsion/Solvent Evaporation Technique », *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 19, No. 7, 1298-1305.
- [99] M. Hombreiro-Perez, J. Siepmann, C. Zinutti, A. Lamprecht, N. Ubrich, M. Hoffman, R. Bodmeier, P. Maincent, 2003, « Non-degradable microparticles containing a hydrophilic and/or a lipophilic drug: preparation, characterization and drug release modeling », *Journal of Controlled Release* 88 413-428.
- [100] M.S. Refat, F.M. Al-Azab, H.M.A. Al-Maydama, R.R. Amin, Y.M.S. Jamil, M.I. Kobeasy, 2015, « Synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies of La(III), Ce(III), Sm(III) and Y(III) Metformin HCL chelates », *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 142 392-404.

- [101] E. Roy, S. Patra, R. Madhuri, P.K. Sharma, 2014, « Gold nanoparticle mediated design of non-hydrolytic sol-gel cross-linked metformin imprinted polymer network: A theoretical and experimental study », *Talanta* 120 198-207.
- [102] P. Galez, 2011, « Mesures Physiques Annecy – MPh2 SE3 ME3, Techniques spectroscopiques d'analyse / Spectrométrie Infrarouge », Université de Californie à Los Angeles.
- [103] A.K. Nayak, D. Pal, K. Santra, 2014, « carbohydrate polymers », 103 154-163.
- [104] B. Benobeidallah, 2014, « Influence du vieillissement hydrothermique sur les propriétés des bionanocomposites Polyacide lactique/Montmorillonite », Mémoire de Magister, Université de Bejaia.
- [105] A.K. Nayak, D. Pal, K. Santra, 2014, « Artocarpusheterophyllus L. seed starch-blended gellan gum mucoadhesive beads of metformin HCl », *International Journal of Biological Macromolecules* 65 329-339.
- [106] C. Mura, A. Nacher, V. Merino, M.M. Sanjuan, M. Manconi, G. Loy, A.M. Fadda, 2012, « Design, characterization and in vitro evaluation of 5-aminosalicylic acid loaded N-succinyl-chitosan microparticles for colon specific delivery », *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces* 94 : 199-205.
- [107] Pharmacopée Européenne, 6<sup>ème</sup> Edition, Tome 1, p292.
- [108] S. Ikni, 2010, « Elaboration d'un matériau biodégradable à effet thérapeutique », Mémoire de Magister en Chimie, Option Chimie de l'Environnement, Université A.Mira, Bejaia.
- [109] C. Wischke, Steven P. Schwendeman, 2008, « Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles », *International Journal of Pharmaceutics* 364: 298-327, USA.

## Résumé

Le chlorhydrate de metformine est un antihyperglycémiant présentant une faible biodisponibilité et un temps de demi-vie court. L'objectif de ce travail est l'optimisation des paramètres d'encapsulation du chlorhydrate de metformine dans la matrice PLA par la méthode des plans d'expériences (Box-Behnken). Les microparticules ont été préparées par la technique de double émulsion/évaporation du solvant. Des taux d'encapsulation d'environ 98% ont été obtenus. Les analyses MEB, DRX et IRTF nous ont renseignés sur la morphologie, la structure, et la composition des microparticules. Des études de libération *in vitro* ont été réalisées dans deux milieux simulés, gastrique et intestinal, et ont ressorti une libération retardée.

**Mots clés :** Chlorhydrate de metformine, optimisation, encapsulation, double émulsion, polyacide lactique, libération.

## Summary

Metformin hydrochloride is an antihyperglycemic agent with low bioavailability and short half-life time. The objective of this work is the optimization of metformin hydrochloride encapsulation settings in the PLA matrix using Box-Behnken design. The microparticles were prepared by the method of double emulsion/solvent evaporation. Encapsulation rate of about 98% were obtained. Analyses SEM, XRD and FTIR have informed us about the morphology, structure, and composition of the microparticles. *In vitro* release studies were performed in two simulated environments, stomach and intestinal tract, and have emerged delayed release.

**Keywords:** Metformin hydrochloride, optimization, encapsulation, double emulsion, polylactic acid, release.