

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**UNIVERSITE A.MIRA –BEJAIA**  
Faculté de Technologie, Département de Génie des Procédés

## Mémoire

Présenté par

**MERAKCHI Akila**

Pour l'obtention du diplôme

## MAGISTER

Filière : Génie des Procédés  
Option : Génie des Polymères

**Thème :**

---

### **Etude de la formulation d'un principe actif (la metformine) dans des polymères biodégradables**

---

Soutenu le 01/03/2012

Devant le jury composé de :

<b>Mr. A. HABI</b> , Maitre de conférences, (U. A. M. BEJAIA),	Président
<b>Mr. F. REZGUI</b> , Professeur, (U.A.M. BEJAIA),	Examinateur
<b>Mr. M. IGUEROUDA</b> , Professeur, (U.A.M. BEJAIA),	Examinateur
<b>Mr. T. SADOON</b> , Professeur, (U.A.M. BEJAIA),	Rapporteur
<b>M<sup>me</sup> H. BELKACEMI</b> , Maître de conférences (U.A.M. BEJAIA),	Invitée

## Remerciements

*Au terme de réalisation de ce travail, je loue Dieu pour m'avoir prêté vie, aide et patience tout au long de ce cycle universitaire.*

*Cette étude a été réalisée au sein du Laboratoire des Matériaux Organiques de l'université Abderrahmane MIRA de Béjaia, sous la direction du Monsieur le professeur Tahar SADOUN.*

*Je remercie très chaleureusement Professeur Tahar SADOUN pour sa disponibilité son encadrement efficace, sa compréhension, sa grande gentillesse et surtout pour la grande confiance qu'il m'a témoignée tout au long de cette étude.*

*Que Madame BELKACEMI trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect. Je la remercie pour son aide, ses conseils et ses orientations. Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de mon respectueux dévouement et de ma sincère reconnaissance.*

*Mes sincères remerciements vont également à tous les membres de jury pour l'honneur qu'ils me font pour juger ce travail : Mr. A. HABI qui m'a fait l'honneur de présider ce Jury, Mr. F. REZGUI et Mr. M. IGUEROUADA qui ont accepté d'examiner ce travail.*

*Mes plus sincères remerciements s'adressent plus particulièrement à Hanifa et Djamila pour leur aide et pour l'intérêt qu'elles ont porté à ce travail.*

*J'exprime mes plus vifs remerciements à Mr. Rezgui de m'avoir octroyé la metformine.*

*J'aimerais remercier le personnel technique et professionnel des laboratoires du département de Génie des Procédés de l'Université Abderrahmane MIRA de Béjaia pour leur aide dans mon apprentissage de l'utilisation de l'équipement du département ainsi que toutes les personnes qui de loin ou de prêt m'ont aidée, consciemment ou inconsciemment, à relever mon moral dans les situations difficiles.*

*En dehors du labo, il reste du temps, trop peu parfois, pour les amis. Toutes, vous m'avez aidée et soutenue. Je vous remercie, c'est beau et bon de vous savoir autour de moi. Tout d'abord, Alia, Biba, Souhila, Wahiba, Nassima, Wazna Yamina et Fatima pour tout ce qu'on a vécu et pour être toujours près de moi ; les filles, Karima, Sonia, Chafia, Djawida, Malaaz, Malika, Ratiba, Souhila, lila, Farida et Naziha. Je vous adore et merci pour notre vieille et belle amitié.*

*Je ne peux refermer cette page sans exprimer mes remerciements aux personnes qui me sont les plus proches:*

*A mes très chers parents qui ont toujours su me soutenir et m'encourager lors de ces longues années d'études,*

*A mes chères sœurs : Karima et son époux Samir, Naima et son époux Sofiane, Rabia et son époux Rabah, Hayet et son époux Aissa.*

*A mes chers frères : Mounir et sa femme Fetom, Abdou, Yacine et Oussama.*

*A mes grands parents.*

*A une personne très chère à mon cœur, merci pour toi mon secret de la réussite.*

*Enfin et avec un grand amour je dédie ce travail aux anges de ma famille : Zizou, Achouak, Abdou, Youcef, Ayoub, Ibrahim El-Khalil et Fares.*



## CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES MICROCAPSULES DU CHLORHYDRATE DE METFORMINE

II.1. MATERIEL ET METHODES .....	24
II.1.1. Matériel .....	24
II.1.2. Méthodes .....	27
II.1.2.1. Préparation des microcapsules de polymères contenant le chlorhydrate de metformine.....	27
II.1.2.2. Techniques de caractérisation .....	28
1) Spectrophotométrie UV-visible .....	28
2) Spectroscopie infrarouge (IRTF) .....	28
3) Microscopie électronique à balayage (MEB) .....	28
II.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	29
II.2.1. Analyse UV-Visible.....	29
II.2.2. Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé.....	31
II.2.2.1. Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé dans des microcapsules de PLA.....	31
1) Effet du pH sur le taux de la metformine encapsulé .....	31
2) Effet de la concentration du PLA sur le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé .....	34
3) Microscopie électronique à balayage .....	35
II.2.2.2. Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé dans des microcapsules de PCL.....	38
1) Effet du pH sur le taux de la metformine encapsulé .....	38
2) Effet de la concentration du PCL sur le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé .....	40
3) Microscopie électronique à balayage .....	41
II.2.2.3. Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé dans des microcapsules de PLA/PCL .....	43
II.2.3. Analyse FTIR .....	47
II.2.3.1. Spectre IR de la metformine .....	47
II.2.3.2. Spectre IR du PLA.....	49

II.2.3.3. Spectre IR de PCL .....	51
II.2.3.4. Caractérisation des microcapsules par l'analyse IRTF .....	52

## **CHAPITRE III : Cinétique de libération du chlorhydrate de metformine**

III.1. MATERIEL ET METHODES .....	61
III.1.1. Matériel .....	61
III.1.2. Méthodes .....	62
III.1.2.1. Préparation des milieux physiologiques .....	62
III.1.2.2. Courbes d'étalonnage de la metformine dans les deux milieux physiologiques .....	62
III.1.2.3. Essai de dissolution .....	63
III.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS .....	64
III.2.1. Courbes d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans les deux milieux physiologiques .....	64
1) Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu gastrique.....	64
2) Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu intestinal.....	64
III.2.2. Etude de la libération in vitro de la metformine en fonction du pH de milieu de dissolution.....	65
1) Profils de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PLA .....	65
2) Profils de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL.....	66
3) Profils de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de PLA/PCL .....	67
4) Profils de libération in vitro de la metformine à partir la forme commercialisée (Glucophage) .....	68
III.2.3. Etude de la libération in vitro de la metformine en fonction de la nature du polymère .....	71
1) Profils de libération in vitro de la metformine dans le milieu gastrique pour les différentes formulations optimisées .....	71

2) Profils de libération in vitro de la metformine dans le milieu intestinal pour les différentes formulations optimisées .....	73
III.2.4. Mécanisme de libération de la metformine .....	78
CONCLUSION .....	83

# **LISTE DES ABREVIATIONS**

**CM** : Chlorhydrate de metformine

**PLA** : Poly (acide lactique)

**PCL**: Poly ( $\epsilon$ -caprolactone)

**PEG** : Poly (éthylène glycol)

**PLGA** : poly (acide lactique-co- glycolique)

**PVP** : polyvinylpyrrolidone

**PA** : Principe actif

**SDS** : Dodécylsulfate de sodium

**IRTF** : Infrarouge à transformée de Fourier

**MEB** : Microscopie électronique à balayage

# LISTE DES FIGURES

<b>Fig. I.1 :</b> Image MEB d'une microsphère .....	4
<b>Fig. I.2 :</b> Image MEB de la structure externe et interne de la membrane polyuréthane d'une capsule cassée .....	4
<b>Fig. I.3 :</b> Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour principe actif soluble dans la solution de polymère.....	8
<b>Fig. I.4 :</b> Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour principe actif non soluble dans la solution de polymère .....	10
<b>Fig. I.5 :</b> Structure chimique de l'alginate de sodium .....	11
<b>Fig. I.6 :</b> Acide D-mannuronique .....	11
<b>Fig. I.7 :</b> Acide L-glucuronique .....	11
<b>Fig. I.8 :</b> La gélification des alginates en présence de $Ca^{2+}$ .....	13
<b>Fig. I.9 :</b> Le système de microencapsulation mécanique Nébulisation/Séchage.....	15
<b>Fig. I.10 :</b> Schéma de formation d'un film d'enrobage par spray-coating.....	17
<b>Fig. II.1 :</b> Structure chimique du chlorhydrate de metformine .....	24
<b>Fig. II.2 :</b> Micrographe en MEB de la metformine.....	25
<b>Fig. II.3 :</b> La microanalyse du PLA .....	26
<b>Fig. II.4 :</b> La microanalyse de PCL .....	26
<b>Fig. II.5 :</b> Formule chimique de SDS.....	27
<b>Fig. II.6 :</b> Spectre UV du chlorhydrate de metformine dans l'eau distillée .....	29
<b>Fig. II.7 :</b> Spectre UV des microcapsules de polymères (PLA, PCL, PLA/PCL).....	30
<b>Fig. II.8 :</b> Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans l'eau distillée .....	30
<b>Fig. II.9 :</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction du pH de la phase aqueuse .....	32
<b>Fig. II.10 :</b> Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de la formulation PLA/metformine à pH = 2 .....	32
<b>Fig. II.11 :</b> Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de la formulation PLA/metformine à pH = 2 .....	32
<b>Fig. II.12 :</b> Hydrolyse du PLA dans des conditions acides .....	33

<b>Fig. II.13</b> : Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction de la concentration du PLA dans la phase organique .....	34
<b>Fig. II.14</b> : Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine .....	36
<b>Fig. II.15</b> : Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine .....	36
<b>Fig. II.16</b> : La microanalyse des microcapsules de PLA contenant la metformine .....	37
<b>Fig. II.17</b> : Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction du pH de la phase aqueuse .....	38
<b>Fig. II.18</b> : Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de la formulation PCL/metformine à pH=2.....	39
<b>Fig.II.19</b> : Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de la formulation PCL/metformine à pH=2.....	39
<b>Fig.II.20</b> : Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction de la concentration de PCL dans la phase organique .....	40
<b>Fig. II.21</b> : Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de microcapsules de PCL contenant la metformine .....	41
<b>Fig. II.22</b> : Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de microcapsules de PCL contenant la metformine .....	41
<b>Fig. II.23</b> : La microanalyse des microcapsules de PCL contenant la metformine .....	43
<b>Fig. II.24</b> : Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de microcapsules de PLA/PCL (50/50) contenant la metformine .....	44
<b>Fig. II.25</b> : Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de microcapsules de PLA/PCL (50/50) contenant la metformine .....	44
<b>Fig. II.26</b> : La microanalyse des microcapsules de PLA/PCL contenant la metformine .....	45
<b>Fig. II.27</b> : Spectre IRTF du chlorhydrate de metformine .....	47
<b>Fig. II.28</b> : Formule chimique semi-développée du PLA .....	49
<b>Fig. II.29</b> : Spectre IRTF du PLA .....	50
<b>Fig. II.30</b> : Formule chimique semi-développée de PCL.....	51
<b>Fig. II.31</b> : Spectre IRTF de PCL.....	51
<b>Fig. II.32</b> : Spectre IRTF des microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine..	53
<b>Fig. II.33</b> : Spectre IR des microcapsules de PLA contenant la metformine entre 1000 et 2000 $\text{cm}^{-1}$ .....	53

<b>Fig. II.34</b> : Spectre IR des microcapsules de PLA contenant la metformine entre 4000 et 2000 $\text{cm}^{-1}$ .....	54
<b>Fig. II.35</b> : Spectre IR des microcapsules de PLA contenant la metformine dans la région des carbonyles .....	54
<b>Fig. II.36</b> : Spectre IRTF des microcapsules de PCL contenant le chlorhydrate de metformine ..	55
<b>Fig. II.37</b> : Spectre IR des microcapsules de PCL contenant la metformine entre 2000 et 1000 $\text{cm}^{-1}$ .....	55
<b>Fig. II.38</b> : Spectre IR des microcapsules de PCL contenant la metformine entre 2000 et 4000 $\text{cm}^{-1}$ .....	56
<b>Fig. II.39</b> : Spectre IR des microcapsules de PCL contenant la metformine dans la région des carbonyles .....	56
<b>Fig. II.40</b> : Spectre IRTF des microcapsules de PLA/PCL contenant le chlorhydrate de metformine .....	57
<b>Fig. II.41</b> : Spectre IRTF des microcapsules de PLA/PCL contenant le chlorhydrate de metformine entre 1000 et 2000 $\text{cm}^{-1}$ .....	58
<b>Fig. II.42</b> : Spectre IRTF des microcapsules de PLA/PCL contenant le chlorhydrate de metformine entre 2000 et 4000 $\text{cm}^{-1}$ .....	58
<b>Fig. III.1</b> : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu gastrique pH=1,2 .....	64
<b>Fig. III.2</b> : Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu intestinal pH=6.8 .....	65
<b>Fig. III.3</b> : Profils de libération <i>in vitro</i> de la metformine contenue dans les microcapsules de PLA dans les deux milieux physiologiques .....	66
<b>Fig. III.4</b> : Profils de libération <i>in vitro</i> de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL dans les deux milieux physiologiques .....	67
<b>Fig. III.5</b> : Profils de libération <i>in vitro</i> de la metformine contenue dans les microcapsules de PLA/PCL dans les deux milieux physiologiques .....	68
<b>Fig. III.6</b> : Profils de libération <i>in vitro</i> dans les deux milieux physiologiques de la metformine à partir le Glucophage .....	69
<b>Fig. III.7</b> : Variation du taux de libération de la metformine en fonction du pH pour l'ensemble des formulations après 6 heures .....	70
<b>Fig. III.8</b> : Profils de libération <i>in vitro</i> de la metformine pour toutes les formulations dans le milieu gastrique (pH = 1,2) .....	71
<b>Fig. III.9</b> : Variation du taux de libération de la metformine en fonction de la nature du polymère à pH = 1,2 après 6 heures .....	72

<b>Fig. III.10 :</b> Profils de libération <i>in vitro</i> de la metformine pour toutes les formulations dans le milieu intestinal (pH = 6,8) .....	74
<b>Fig. III.11 :</b> Variation du taux de libération de la metformine en fonction de la nature du polymère à pH = 6,8 après 6 heures .....	75

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I.1 :</b> Exemples de principes actifs encapsulés par la coacervation .....	7
<b>Tableau I.2 :</b> Exemples de principes actifs hydrophobes encapsulés par la technique d'évaporation de solvant .....	9
<b>Tableau I.3 :</b> Exemples de principes actifs hydrophiles encapsulés par la technique d'évaporation de solvant .....	10
<b>Tableau I.4 :</b> Exemples de principes actifs encapsulés par la technique de gélification ionique. ....	13
<b>Tableau II.1 :</b> Microanalyse de la metformine .....	25
<b>Tableau II.2 :</b> Caractéristiques du poly (acide lactique) .....	25
<b>Tableau II.3 :</b> Microanalyse du PLA.....	26
<b>Tableau II.4 :</b> Caractéristiques de poly ( $\epsilon$ -caprolactone) .....	26
<b>Tableau II.5 :</b> Microanalyse de PCL .....	26
<b>Tableau II.6 :</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différents pH de la phase aqueuse.....	31
<b>Tableau II.7 :</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différentes concentrations du PLA dans la phase organique à 4°C, pH = 5 et 1 ml du chlorhydrate de metformine (16 g/l).....	34
<b>Tableau II.8 :</b> Composition chimique (en masse) des microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine.....	37
<b>Tableau II.9 :</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différents pH de la phase aqueuse.....	38
<b>Tableau II.10 :</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différentes concentrations de PCL dans la phase organique et 1 ml du chlorhydrate de metformine (16 g/l), pH = 5 ; T = 4°C.....	40
<b>Tableau II.11 :</b> Composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL contenant le chlorhydrate de metformine à pH = 5.....	42
<b>Tableau II.12 :</b> Composition chimique (en masse) des microcapsules de (PLA/PCL) contenant le chlorhydrate de metformine à pH = 5 .....	45

<b>Tableau II.13 :</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine (E (%)) et le diamètre moyen des microcapsules obtenues avec différents polymères et 1 ml de metformine (16 g/l), pH = 5 ; T = 4°C ; SDS à 0.2 % et PEG à 0.1 % .....	46
<b>Tableau II.14 :</b> Principales bandes caractéristiques du chlorhydrate de metformine.....	49
<b>Tableau II.15:</b> Principales bandes caractéristiques du PLA .....	50
<b>Tableau II.16 :</b> Principales bandes caractéristiques de PCL.....	52
<b>Tableau III.1 :</b> Taux de libération de la metformine en fonction du temps pour l'ensemble des formulations à pH = 1,2.....	72
<b>Tableau III.2 :</b> Vitesses de libération de la metformine contenue dans les microcapsules de polymère (PLA, PCL, PLA/PCL) à pH = 1,2 .....	73
<b>Tableau III.3 :</b> Taux de libération de la metformine en fonction du temps pour l'ensemble des formulations à pH = 6,8.....	74
<b>Tableau III.4:</b> Vitesses de libération de la metformine contenue dans les microcapsules de polymère (PLA, PCL, PLA/PCL) à pH = 6,8 .....	75
<b>Tableau III.5 :</b> Valeurs de l'exposant n déterminées pour les formulations F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL) à pH= 1,2 .....	80
<b>Tableau III.6:</b> Valeurs de l'exposant n déterminées pour les formulations F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL) à pH= 6,8 .....	80

# INTRODUCTION

Parmi toutes les voies d'administration des médicaments, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt car elle est la plus confortable pour le patient, permettant de garantir au mieux le suivi des prescriptions. Cependant, cette voie présente quelques inconvénients lorsqu'il s'agit d'administrer des principes actifs qui se caractérisent par une faible biodisponibilité ou encore les principes actifs qui sont peu stables en milieu physiologique et sont rapidement dégradés dans l'environnement acide de l'estomac ainsi que sous l'action des nombreuses enzymes présentes tout au long du tractus digestif (peptides et protéines thérapeutiques).

Pour cela, l'une des stratégies proposées pour améliorer la biodisponibilité orale des médicaments est l'incorporation de principes actifs dans des vecteurs polymères par microencapsulation qui, avec les progrès établis dans l'industrie des polymères et notamment dans la synthèse des polymères biodégradables, devient la méthode la plus suivie dans le développement de nouveaux systèmes à libération prolongée. Du point de vue thérapeutique, avec de tels systèmes une seule prise unitaire pourrait remplacer les multiples doses de la forme conventionnelle ce qui permet de diminuer les effets indésirables et d'assurer par la suite un certain confort au patient.

Dans la littérature récente, les microcapsules de polymères biodégradables ont été élaborées par plusieurs auteurs pour protéger les principes actifs des fluides gastro-intestinaux et d'améliorer leur biodisponibilité orale en particulier les principes actifs de nature protéique tels que l'insuline [1]. D'autres microcapsules sont conçues pour prolonger la durée de la libération du principe actif [2-7].

Le chlorhydrate de metformine connu de la classe des hypoglycémifiants, constitue un antidiabétique donné en première intention pour le traitement du diabète de type 2 et son efficacité n'est plus à démontrer. Cependant cette molécule figure parmi les principes actifs hydrophiles, elle présente une faible biodisponibilité 50 – 60 % [8] et se caractérise par un temps de demi-vie variant de 1,5 à 4,5h [9]. Pour aboutir à une concentration plasmatique qui parfois dépasse la marge thérapeutique, il est nécessaire d'administrer le médicament en plusieurs doses durant la même journée ce qui provoque l'apparition de plusieurs effets indésirables.

Afin d'améliorer la formulation pharmaceutique de la metformine et de réaliser une thérapie plus efficace, le chlorhydrate de metformine a été encapsulé dans des polymères biodégradables tels que le poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) [10], l'acétate de cellulose et l'Eudragit RL 100 [11], l'éthylcellulose [12], l'hydroxypropylméthylcellulose K4M et l'Eudragit RS100 [13] et dans des polymères mucoadhesifs tels que le chitosane, l'hydroxypropylméthylcellulose, la gélatine et le carbopol [14]. Mais à notre connaissance, le chlorhydrate de metformine n'a pas été encapsulé dans des polyesters tels que le poly (acide lactique) et la poly ( $\epsilon$ -caprolactone).

Dans cette optique, l'objectif de ce travail est la mise au point des microcapsules de polymères (le poly (acide lactique) et la poly ( $\epsilon$ -caprolactone)) contenant le chlorhydrate de metformine. La préparation des microparticules est basée sur la technique de la double émulsion (Eau/Huile/Eau). Les microparticules ont été caractérisées du point de vue de leur taille, de leur taux d'encapsulation et testées *in vitro* dans deux milieux simulés, le milieu gastrique et le milieu intestinal.

Le manuscrit de cette étude se décompose en trois chapitres.

Le premier chapitre est consacré aux rappels bibliographiques. Dans ce chapitre nous présenterons une bibliographie générale concernant la microencapsulation, plus particulièrement les méthodes d'encapsulation et les facteurs influençant la taille des microcapsules, le taux d'encapsulation et la cinétique de libération des principes actifs encapsulés.

Dans le deuxième chapitre nous allons décrire la méthode de préparation des microcapsules de PLA, de PCL ou de PLA/PCL contenant la metformine, les facteurs qui influent le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine (pH, type et concentration du polymère) et enfin nous passerons à la caractérisation des microcapsules obtenues par MEB et IRTF.

Le troisième chapitre est réservé pour l'étude de la libération *in vitro* de la metformine encapsulée dans deux milieux physiologiques, le milieu gastrique et le milieu intestinal. Enfin, nous terminerons par une conclusion générale et perspectives.

# ***CHAPITRE I :***

## ***Rappels bibliographiques***

La voie d'administration la plus simple pour le malade est sans contexte la voie orale. Cependant, cette voie représente pour tout principe actif, le chemin le plus long et le plus difficile pour atteindre le sang. Le tractus gastro-intestinal possède en effet de nombreuses barrières physiologiques et morphologiques qui limitent l'absorption intestinale du principe actif. Parmi les solutions proposées par les chimistes et les galénistes pour améliorer la biodisponibilité de certains principes actifs et avoir une libération prolongée de ces derniers, figure la microencapsulation.

Dans ce premier chapitre, nous allons présenter une bibliographie générale concernant la microencapsulation, plus particulièrement les méthodes d'encapsulation et les facteurs influençant la taille des microcapsules, le taux d'encapsulation et la cinétique de libération des principes actifs encapsulés.

### **I.1. La microencapsulation**

Historiquement, l'une des et plus importantes applications de la microencapsulation a été la fabrication de microcapsules colorantes pour le papier carbone [15]. L'idée était d'insérer de l'encre dans de petites particules qui exploseraient lors d'une petite pression de stylo. Depuis, la microencapsulation a intéressé de nombreuses industries parmi lesquelles on peut citer la pharmacie [1, 2, 3, 5, 6, 7], le biomédical [16], l'agroalimentaire [17, 18, 19]...

La microencapsulation est une technique permettant la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant un principe actif qui peut être une particule solide, liquide, gazeuse ou une cellule microbienne [20]. Cette technique est utilisée dans des domaines variés pour des applications diversifiées : en chimie pour optimiser la dispersion des encres, des adhésifs ou des pigments ; en pharmacie car l'encapsulation permet d'améliorer le transport de substances hydrophobes à travers les divers compartiments de l'organisme et de diminuer leur toxicité vis-à-vis des tissus normaux, elle permet aussi de maîtriser le profil de la libération d'une matière active pour obtenir un effet prolongé et d'augmenter l'efficacité du traitement en diminuant les doses nécessaires et par conséquent les risques d'effets secondaires; en agriculture pour minimiser les doses d'herbicides ou de fertilisants utilisées. En agroalimentaire, l'encapsulation d'arômes et de vitamines est réalisée

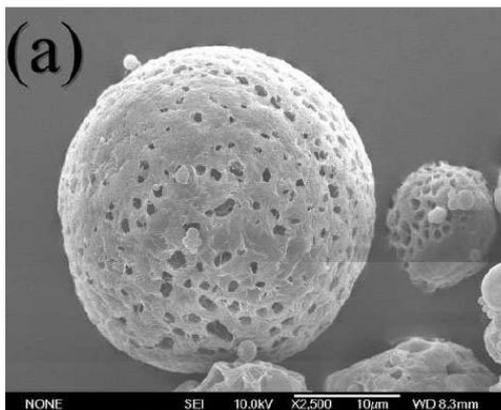
de manière courante. D'autres molécules hydro ou liposolubles, telles que des lipides insaturés ou des minéraux, sont aussi encapsulés.

Selon leur microstructure, les microparticules ainsi obtenues par cette technique présentent deux types de morphologies, les microsphères et les microcapsules [21].

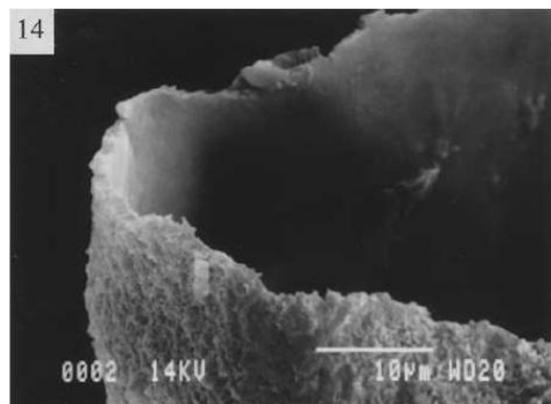
Les microsphères sont des structures matricielles, de forme sphérique, constituées de polymères de préférence biodégradables. Les premières microsphères ont été développées par **G. Birrenbach et al.** [22] en utilisant le polyacrylamide réticulé, un polymère non biodégradable. Par la suite, les systèmes biodégradables, à base de poly (alkyl cyanoacrylate) (PACA), ont été développés par **Couveur et al.** [23].

Les microcapsules possèdent une structure de type réservoir dans laquelle le principe actif est confiné à une cavité centrale entourée par une membrane polymérique [24].

Les figures suivantes montrent deux images MEB d'une microsphère et d'une microcapsule.



**Fig. I.1 :** Image MEB d'une microsphère [25].



**Fig. I.2 :** Image MEB de la structure externe et interne de la membrane polyuréthane d'une capsule cassée [26].

Les polymères biodégradables les plus utilisés pour la microencapsulation des principes actifs sont l'albumine, l'alginate, les dérivés de la cellulose, le chitosane, la gélatine, les polysaccharides, les poly (acide acrylique), les poly (cyanoacrylates), les poly (aminoacides), le poly (anhydride) [2, 27, 28, 29] et les polyesters tels que le poly (acide lactique) [1, 30, 31], le poly (acide lactique-co-glycolique) [32] et la poly ( $\epsilon$ -caprolactone) [1, 33, 34, 35].

## **I.2. Méthodes d'encapsulation**

De nombreuses techniques permettent l'encapsulation de principes actifs et conduisent à différents types de particules dont les propriétés dépendent du procédé de fabrication. Parmi ces méthodes, les plus fréquemment utilisées dans le domaine pharmaceutique sont la coacervation, la technique d'évaporation de solvant, la gélification ionique, la polymérisation interfaciale, le procédé nébulisation/séchage et l'Enrobage en lit d'air fluidisé (« spray-coating »)

Le choix de la méthode de préparation des particules et du polymère les constituant dépend des propriétés physicochimiques du principe actif, des caractéristiques désirées pour la libération du médicament, du but de la thérapie, et de la voie de l'administration [59].

### **I.2.1. Coacervation ou séparation de phase**

La coacervation décrit le procédé de la séparation de phases au sein d'une solution pour désolvater un polymère. Le coacervat est une phase riche en polymère et pauvre en solvant. Lorsque l'on disperse la matière active dans un milieu qui contient des coacervats, la réduction de la solvation d'un polymère conduit à la précipitation de polymère sur la surface de microgouttes.

La coacervation peut être simple ou complexe, la coacervation simple implique seulement un seul polymère avec un ajout d'agents fortement hydrophiles dans la solution colloïdale par contre la coacervation complexe implique l'utilisation de deux ou plusieurs types de polymères.

### a) Coacervation simple

Une simple coacervation peut se former avec un seul type de polymère dans un solvant où le polymère n'est pas soluble ou par addition d'un composé (sels et alcools) ayant une affinité plus élevée pour l'eau [37]. De cette manière ce composé entre en compétition avec le polymère en question. Lorsque les polymères perdent la couche d'eau associée à leurs chaînes, il y a formation de coacervat entre les différentes chaînes [38]. **Vandegaer [39]** a effectué l'encapsulation de gouttelettes d'huile par simple coacervation avec de la gélatine. Dans sa technique, il renforce la coquille capsulaire avec une solution de formaldéhyde à 37% avant séchage. Il mentionne aussi que plus rapidement la gélatine gélifie, plus petits sont les pores des microcapsules et par conséquent les gouttelettes ont moins de chance de s'échapper à travers la paroi capsulaire.

### b) Coacervation complexe

La formation de microcapsules par la coacervation complexe est possible dans un système aqueux ayant deux polymères hydrophiles de charges opposées. Le procédé de formation de microcapsules peut être résumé en ces lignes [37] : 1) un premier polymère (généralement une protéine) est dissout dans l'eau ; 2) l'ingrédient actif est mélangé à la solution de polymère ; 3) l'ajout d'un deuxième polymère de charge opposé (un polysaccharide) entraîne la neutralisation des charges du premier polymère (interactions électrostatiques) et les complexes se forment. La formation de complexes diminue la solubilité des polymères dans l'eau, entraînant une séparation de phases avec une phase riche en complexes de polymères contenant l'ingrédient actif et une autre phase presque dépourvue de polymère mais riche en solvant [40]. Ce sont ces complexes qui forment la paroi des microcapsules après isolement. Il faut rappeler que cette formation de coacervat est influencée par plusieurs conditions dont le pH, la force ionique, la concentration de polymères totaux, la composition de polymères, ainsi que le ratio des deux polymères. **King [41]**, décrit une méthode d'encapsulation par coacervation qui utilise la gélatine et la gomme gellane. Dans ce procédé, le caractère amphotère de la gélatine lui permet de former un complexe de coacervation avec un polysaccharide anionique, la gomme gellane. À  $\text{pH} > 6$ , ces deux polymères sont miscibles (chargés négativement tous les deux, ils se repoussent communément). Lorsque le pH est en dessous du point isoélectrique de la gélatine (elle

devient chargée positivement), les polymères interagissent et forment un complexe de coacervation. Le système gélatine-gomme arabique est le système le plus utilisé. **Versic [40]**, décrit la formation de microcapsule à partir de ces deux polymères. Il soutient qu'il est possible de former un complexe de coacervation seulement lorsque le pH est en dessous du point isoélectrique de la gélatine car à ce pH, la gélatine est chargée positivement tandis que la gomme arabique demeure chargée négativement. Par conséquent, des interactions électrostatiques peuvent se produire et entraîner la formation de coacervats.

Ce procédé de microencapsulation est utilisé par plusieurs équipes. **Ryszka et al. [3]** ont préparé des microcapsules comprenant de la dalarelin en utilisant l'alginate de sodium et la gélatine. Ils ont examiné la libération du médicament encapsulé dans le corps du rat. L'absorption du médicament sous forme de microcapsule est améliorée et la durée de la libération du médicament encapsulé est prolongée.

D'autres principes actifs ont été encapsulés par cette méthode. Le tableau suivant regroupe quelques exemples.

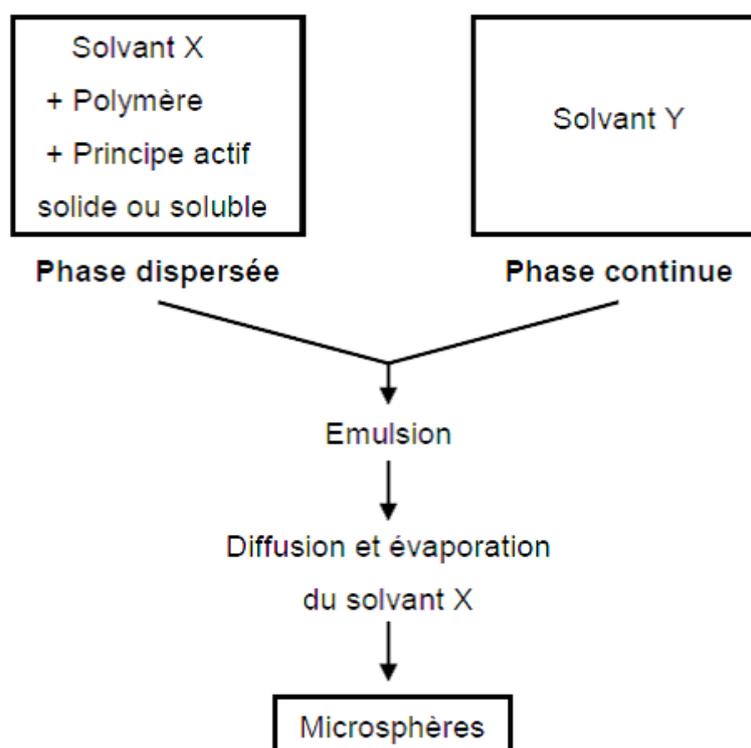
**Tableau I.1 :** Exemples de principes actifs encapsulés par la coacervation.

Principe actif	Polymères	Références
Chlorhydrate de métronidazole (antibiotique et antiparasitaire), diclofénac de sodium et Indométacine (anti-inflammatoires non stéroïdiens)	Pectine-gélatine et alginate-gélatine	[2]
Indométacine (anti-inflammatoire non stéroïdien)	Pectine-gélatine et alginate-gélatine	[42]
Nimésulide (anti-inflammatoire)	Pectine-gélatine	[43]

### I.2.2. Emulsion/évaporation de solvant

Le procédé d'évaporation de solvant permet d'encapsuler une grande variété de principes actifs solides ou liquides, hydrophiles ou lipophiles. Dans le cas de principes actifs lipophiles, cette technique repose sur l'utilisation d'un solvant non miscible à l'eau (dichlorométhane, chloroforme, ou acétate d'éthyle) [44], dans lequel le polymère et le principe actif sont solubilisés, puis émulsionnés dans une phase aqueuse contenant un tensioactif (cholate de sodium, poly (alcool vinylique)) [36, 45] pour faciliter la formation et améliorer la stabilité des émulsions [46]. L'évaporation du solvant conduit alors à la formation de microsphères, le principe actif étant incorporé dans la matrice [46].

Le schéma de principe de cette méthode est le suivant :



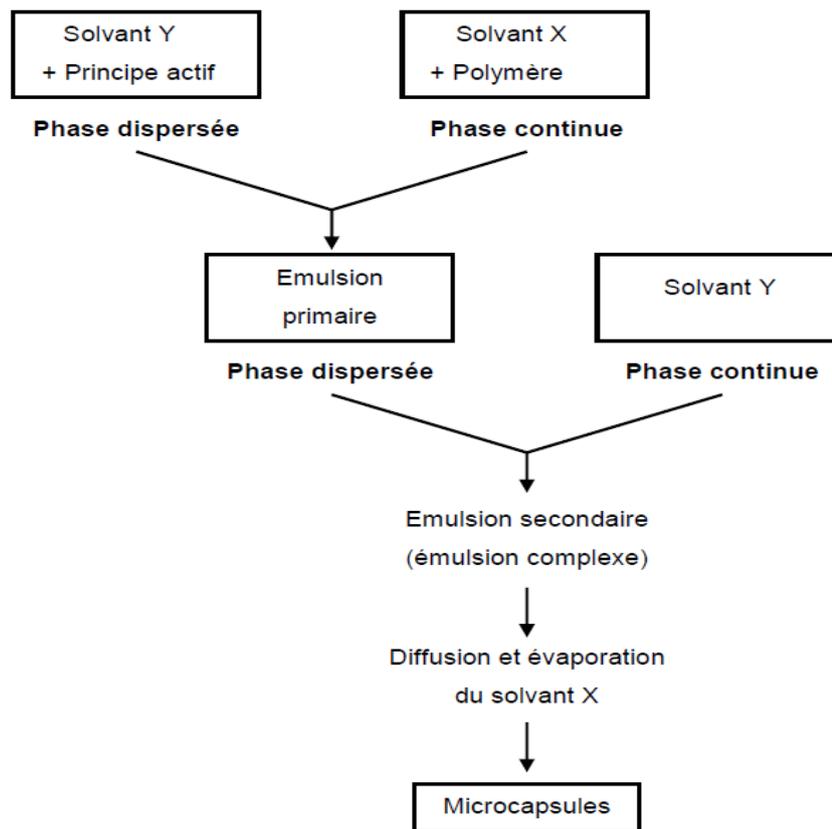
**Fig. I.3 :** Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour principe actif soluble dans la solution de polymère.

Le tableau suivant donne quelques exemples de principes actifs hydrophobes encapsulés par cette technique.

**Tableau I. 2** : Exemples de principes actifs hydrophobes encapsulés par la technique d'évaporation de solvant.

Principe actif	Polymère	Références
Cisplatine, 5-fluorouracil (agents anticancéreux)	PLGA PLGA	[47, 48]
Lidocaïne (anesthésique local)	PLGA PLA	[49, 50]
Progestérone (stéroïdes hydrophobes)	PLGA	[51]

Récemment, le principe de la méthode a été modifié par **M. D. Blanco et al.** [52] afin d'incorporer des principes actifs hydrosolubles. Cette technique consiste à réaliser une double émulsion (Eau/Huile/Eau). Dans cette méthode, tout d'abord une solution aqueuse du principe actif est émulsifiée sous forte agitation avec une solution du polymère dans un solvant organique non-miscible à l'eau. De ce fait, une première émulsion (Eau/Huile) qui deviendra, à la fin du processus, le cœur central des microparticules est obtenue. Ensuite, cette première émulsion est dispersée sous agitation dans un volume donné d'une phase aqueuse externe contenant un tensioactif pour obtenir une émulsion multiple (eau-dans-huile-dans-eau). En effet, la phase organique qui sépare la phase aqueuse interne de l'externe, agit comme une barrière qui empêche la fuite du principe actif vers le milieu extérieur, ce qui contribue à l'encapsulation du principe actif. Les étapes suivantes du processus sont les mêmes que pour la méthode d'émulsion simple. Ainsi, l'élimination du solvant étant réalisée par évaporation et/ ou extraction, les microparticules sont recueillies par filtration ou centrifugation. Finalement, elles sont soumises au séchage jusqu'à l'obtention d'une poudre de libre écoulement. Le schéma de principe de cette méthode est le suivant :



**Fig. I.4 :** Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour principe actif non soluble dans la solution de polymère.

Le tableau suivant regroupe quelques exemples de principes actifs hydrophiles encapsulés par cette technique.

**Tableau I.3 :** Exemples de principes actifs hydrophiles encapsulés par la technique d'évaporation de solvant.

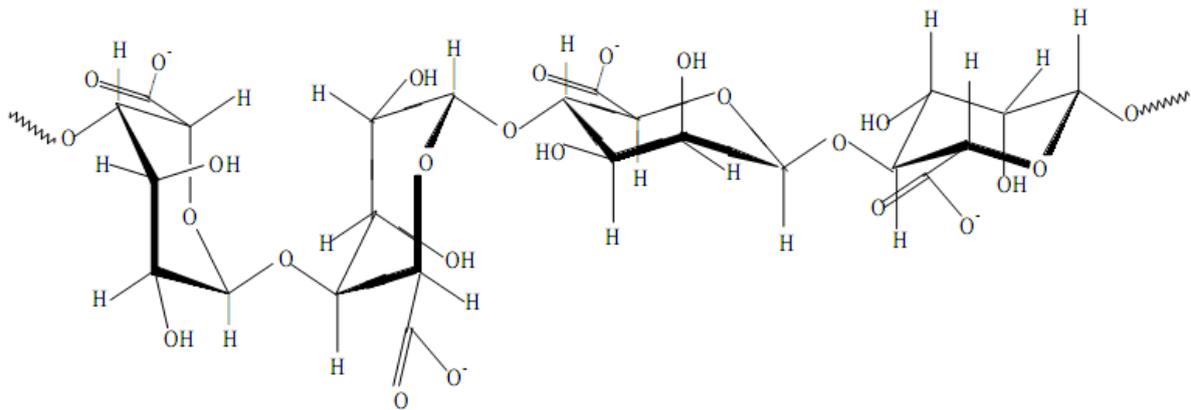
Principes actifs	Références
Insuline	[1, 53, 54]
Protéines	[55-57]
Peptides	[58-60]
Vaccins	[61, 62]

Le dichlorométhane est le solvant le plus utilisé pour la microencapsulation des principes actifs hydrophiles par la technique d'évaporation de solvant parce qu'il s'évapore rapidement (point d'ébullition 39,7 °C), donne des taux d'encapsulation élevés et produit des microparticules de forme sphérique et uniformes [63]. Cependant, la substitution du dichlorométhane afin d'éviter sa grande toxicité par d'autres solvants comme l'acétate d'éthyle donne des particules de formes non sphériques (déformées) et des taux d'encapsulation du principe actif moins importants [64]. Selon l'équipe **J. Herrmann et al.** [64], ce résultat est dû à la grande solubilité d'acétate d'éthyle dans l'eau (90 g/l à 20 °C). En effet, la présence d'une grande quantité du solvant dans la phase continue fait augmenter la solubilité du principe actif dans cette phase en facilitant par la suite sa diffusion de la phase dispersée vers la phase continue et par conséquent, des taux d'encapsulation faibles sont obtenus.

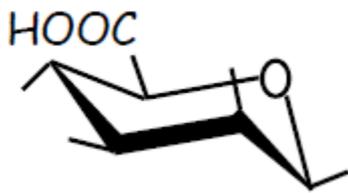
### **I.2.3. Gélification ionique**

Le procédé de gélification ionique consiste à extruder à travers d'une aiguille de seringue ou d'une buse, une solution aqueuse de polymère dans laquelle la matière active est dissoute, dispersée ou émulsionnée. Les gouttelettes formées sont réceptionnées dans une phase liquide dispersante pour se transformer en particules de gel sphériques [21]. Le cas le plus connu est celui de la gélation de l'alginate en présence du chlorure de calcium.

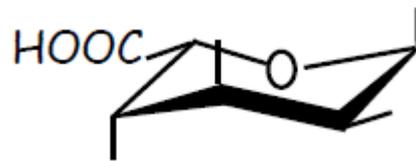
L'alginate de sodium (ou polymannuronate sodique), est un polysaccharide composé d'acide D-mannuroniques et L-glucuroniques. Il est utilisé comme additif alimentaire (E401) dans les boissons (Il améliore la texture de la boisson en éliminant les protéines indésirables et est utilisé comme émulsifiant et gélifiant). L'alginate est le polyanion le plus utilisé dans le domaine de l'encapsulation des principes actifs [6, 7]. Les cations divalents et trivalents induisent une gélation par liaison des unités guluroniques de l'alginate. Les microsphères sont produites via une goutte à goutte d'une solution d'alginate et de principe actif dans une solution de chlorure de calcium.



**Fig. I.5 :** Structure chimique de l'alginate de sodium.

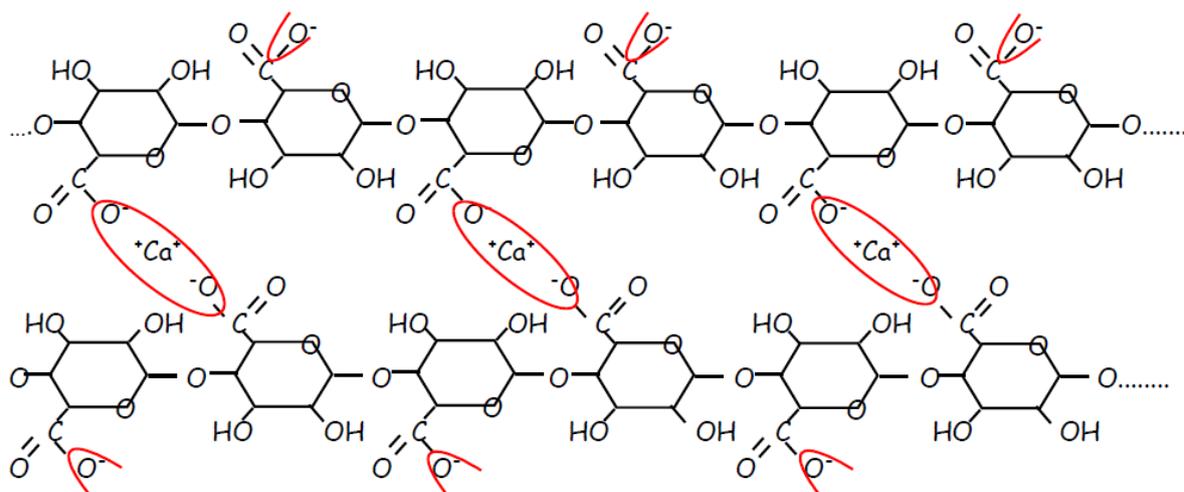


**Fig. I.6 :** Acide D-mannuronique.



**Fig. I.7 :** Acide L-glucuronique.

En effet, l'alginate de sodium est une longue chaîne comportant beaucoup de charges négatives par la présence de groupements carboxyles  $\text{CO}_2^-$  dont la charge est contrebalancée par la charge positive de l'ion sodium  $\text{Na}^+$  afin d'avoir une molécule neutre. Lorsque l'alginate de sodium rencontre du calcium, les ions calcium  $\text{Ca}^{2+}$  déplacent les ions sodium (ils prennent leur place). Les ions calcium étant divalents (doublement chargés positivement) chaque ion calcium peut interagir avec deux charges négatives donc deux groupements  $\text{CO}_2^-$  et il y a donc formation d'un réseau, une polymérisation puisque les ions calcium permettent de « lier » deux chaînes d'alginate entre elle. Cette polymérisation des chaînes d'alginate crée le gel, le liquide contenant l'alginate devient épais, il durcit et c'est ainsi que se forme une peau souple à la surface de notre sphère.



**Fig. I.8 :** La gélification des alginate en présence de  $\text{Ca}^{2+}$ .

Les polymères biodégradables, biocompatibles et mucoadhesifs les plus utilisés pour préparer des microparticules contenant des principes actifs par cette méthode sont les polysaccharides tels que le chitosane, l'alginate de sodium, la pectine [6, 7, 65].

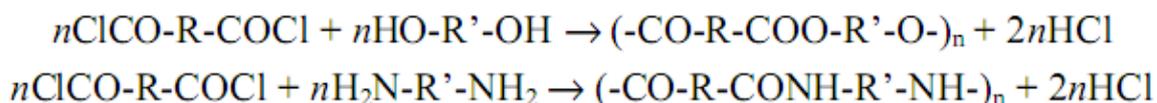
La gélification ionique est largement utilisée pour immobiliser les enzymes ou pour avoir une libération prolongée des principes actifs ou encore pour améliorer la biodisponibilité de certains principes actifs. Le tableau suivant donne quelques exemples de principes actifs encapsulé par cette technique.

**Tableau I.4 :** Exemples de principes actifs encapsulés par la technique de gélification ionique.

Principe actif	Références
Métoprolol (antihypertenseur)	[6, 29, 66]
Chlorhydrate de metformine	[14]
Rifampicine, isoniazide et pyrazinamide (Antituberculeux)	[65]

#### I.2.4. Polymérisation interfaciale

La polycondensation interfaciale met en jeu deux monomères ayant des groupes fonctionnels complémentaires, chacun soluble dans une des phases d'un système diphasique. L'encapsulation de principes actifs peut être réalisée par cette méthode via un protocole en deux étapes. Dans un premier temps une émulsion est préparée, la phase dispersée contenant l'espèce à encapsuler ainsi qu'un monomère. Puis cette émulsion est diluée afin d'apporter le second monomère en phase continue. La réaction démarre alors à l'interface des gouttelettes. On obtient en fin de réaction une membrane polymérique à l'interface des gouttelettes qui renferment l'espèce à encapsuler. Les monomères les plus couramment utilisés dans ce cas sont des chlorures d'acide couplés à des diols ou à des diamines conduisant respectivement à des membranes de polyester ou de polyamide par les réactions suivantes :



Cette méthode est largement décrite par **P. W. Morgan et al.** [67]. Elle s'applique à des solutions de matières actives, aussi bien organiques qu'aqueuses. Ainsi, lorsque la matière active est organosoluble, l'émulsion préparée dans un premier temps est de type directe huile dans eau, et lorsque la matière active est hydrosoluble, l'émulsion préparée est de type indirecte eau dans huile.

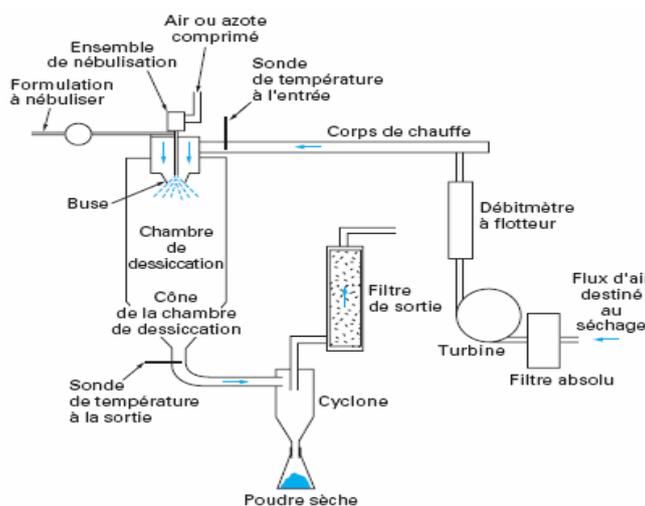
L'intérêt pour l'encapsulation par polycondensation interfaciale s'est accru considérablement depuis 1959, quand la société Dupont a démontré la faisabilité d'un procédé de fabrication de fibres polyamides par polycondensation à l'interface entre deux phases non miscibles non agitées. Ainsi, **Beaman et al.** [68] présentent les différentes formulations pour la fabrication de microcapsules faites de polyamides. **E. L. Wittbecker et al.** [69] font de mêmes pour les polyuréthanes et **M. Katz** [70] pour les polyphthalamides.

Parmi les principales applications des microcapsules obtenues par polycondensation interfaciale, **Benoit et Richard** [21] citent le domaine pharmaceutique, pour l'encapsulation des principes actifs tels que l'insuline [71].

### I.2.5. Nébulisation-séchage (« spray-drying »)

Le procédé nébulisation/séchage permet de transformer une formulation liquide initiale en une microparticule sèche [72]. La formulation liquide est composée d'une phase de matière active sous formes différentes (solution, émulsion, dispersion de particules solides) et une autre phase de la solution de l'agent enrobant. Il y a généralement quatre étapes essentielles dans ce procédé.

- diffusion de la phase liquide (nébulisation) pour former un aérosol ;
- mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée ;
- séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;
- séparation et collection de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé.



**Fig. I.9 :** Le système de microencapsulation mécanique Nébulisation/Séchage [21].

La figure I.9 montre un dispositif complet pour la microencapsulation de façon mécanique (Nébulisation/séchage). La formulation comprenant la matière active et la matière enrobant passe par une buse au sommet de ce dispositif. En traversant cette buse, la formulation est nébulisée en microgouttes par une atomisation pneumatique ou ultrasonique ou par une buse rotative. Les microgouttes sortent de l'orifice de la buse et descendent dans la chambre de dessiccation, où elles sont mises en contact avec un flux d'air filtré et chauffé. Le solvant est évaporé et emporté par l'air. Les microparticules ainsi formées sont récupérées au

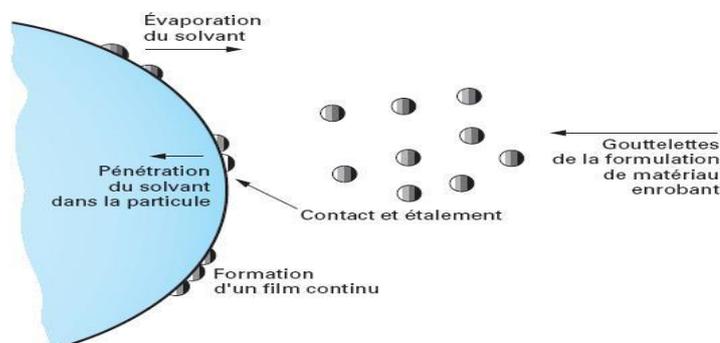
fond de cette chambre. La formulation utilisée dans ce dispositif peut être aqueuse ou organique.

Malgré les très hautes températures utilisées, le séchage par atomisation a été utilisé pour l'obtention de microparticules contenant des substances sensibles telles que des peptides [73, 74] et des vaccins [75], en raison de la haute vitesse d'évaporation des solvants [72].

D'autres principes actifs tels que la progestérone, la théophylline [76] et le captopril [77] ont été respectivement incorporés dans des microparticules de PLA et de PLGA en utilisant cette méthode. De même **Li et al.** [78] ont appliqué ce procédé de nébulisation/séchage pour encapsuler l'ibuprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien), une matière active non-hydrosoluble, dans une microcapsule en gélatine dans le but de prolonger sa durée de libération.

### **I.2.6. Enrobage en lit d'air fluidisé (« spray-coating »)**

La première étape de cette technique de microencapsulation consiste à fluidiser une poudre de particules de principe actif (granulés, cristaux...) dans une colonne placée sous un courant d'air ascendant (chambre cylindrique verticale). Cette fluidisation permet d'assurer un mélange constant des particules avec un transfert de chaleur optimal entre l'air et la surface des particules. Puis, une buse de pulvérisation placée au sommet ou à la base de la suspension fluide permet de disperser, sous forme de fines gouttelettes, le matériau enrobant à la surface des particules. Un enrobage continu et homogène s'obtient suite à des passages successifs et cycliques des particules dans la zone de pulvérisation et dans la zone d'expansion où a lieu le séchage. La formation du film d'enrobage s'effectue au contact des particules après des étapes successives de mouillage, étalement puis séchage par évaporation du solvant contenant les gouttelettes de matériau enrobant. Celui-ci est constitué en général de solutions organiques ou dispersions aqueuses de polymères (dérivés cellulosiques ou acryliques) qui peuvent contenir des plastifiants afin de favoriser la formation du film d'enrobage à la température de séchage ainsi que des additifs (lubrifiants...). Des corps gras ou des cires peuvent également être utilisés. L'obtention d'un bon enrobage va dépendre à la fois des paramètres de pulvérisation (concentration de la formulation, débit, taille des gouttelettes) et des paramètres de séchage (volume d'air de fluidisation, température de l'air, degré d'humidité) [21].



**Fig. I.10** : Schéma de formation d'un film d'enrobage par spray-coating

### I.3. Taux d'encapsulation

Le taux d'encapsulation est défini par la quantité de principe actif encapsulée par rapport à celle introduite lors de la préparation des microcapsules. Plusieurs facteurs peuvent influencer le taux d'encapsulation tels que le rapport principe actif / polymère, la nature et le poids moléculaire du polymère, ...

#### I.3.1. Effet du rapport PA/Polymère

**S. Bhanja et al. [7]** ont préparé des microcapsules de carboxyméthylcellulose de sodium contenant l'acyclovir (antiviral). Les résultats de leur étude ont montré que le taux d'encapsulation d'acyclovir augmente progressivement avec la diminution du rapport PA/polymère.

De même dans l'étude de **Yang et al. [79]** concernant la préparation de microcapsules d'éthylcellulose contenant l'aspirine, le taux d'encapsulation de l'aspirine le plus élevé a été obtenu avec le rapport Aspirine/Ethylcellulose le plus petit. Ce résultat a été confirmé par l'étude de **André-Abrant et al. [80]** où le benzoate d'éthyle a été encapsulé par l'éthylcellulose. En effet, l'augmentation de la concentration du polymère conduit à la formation de grandes microcapsules qui peuvent contenir des quantités considérables de principe actif.

D'autre part, **Dey S. et al. [6]** ont préparé des microsphères d'amidon de tapioca contenant le métoprolol (antihypertenseur). Les résultats de leur étude ont montré que l'efficacité d'encapsulation de métoprolol a augmenté progressivement avec la diminution du rapport Métoprolol/Amidon de tapioca de 1/4,5 à 1/6 puis il y a diminution de taux d'encapsulation en augmentant ce rapport de 1/6 à 1,5/4,5 suggérant que la quantité de polymère devient insuffisante pour encapsuler complètement le principe actif.

Par contre, **S. Prasertmanakit et al. [5]** ont trouvé dans leur étude concernant la préparation de microcapsules d'éthylcellulose contenant l'acide folique (vitamine du groupe B) que le taux d'encapsulation de l'acide folique a été diminué de 80,29 % à 41,83 % avec la diminution du rapport Acide folique/Ethylcellulose de 1/2,5 à 1/7,5. En augmentant la concentration en polymère de la phase organique, cette dernière devient très visqueuse ce qui conduit à la formation de gouttelettes de polymère/solvant de grande taille, entraînant la diffusion du principe actif à l'extérieur de ces gouttelettes et la diminution des taux d'encapsulation est due au durcissement lent de ces grandes particules.

### I.3.2. Effet du poids moléculaire de polymère

Le taux d'encapsulation des principes actifs augmente avec l'augmentation du poids moléculaire de polymère. Ce résultat a été observé par plusieurs auteurs [64, 80, 81].

Dans l'étude d'**André-Abrant et al. [80]** concernant la préparation de microcapsules d'éthylcellulose contenant le benzoate d'éthyle a été trouvé que le poids moléculaire le plus élevé d'éthylcellulose a donné le taux d'encapsulation le plus élevé. Ce résultat a été confirmé par l'étude de **Herrmann and Bodmeier [64]** concernant l'encapsulation de somatostatine en utilisant le PLGA.

De même, **S. Wieland-Berghausen et al. [81]** dans leur étude concernant la microencapsulation de deux principes actifs hydrosolubles, le nitenpyram (insecticide) et la clomipramine HCl (antidépresseur) en utilisant l'éthylcellulose, ont trouvé que le taux d'encapsulation est influencé fortement par le poids moléculaire d'éthylcellulose. Le taux d'encapsulation le plus élevé (91.7%) a été trouvé en utilisant l'éthylcellulose de poids moléculaire le plus élevé.

En effet, en augmentant le poids moléculaire du polymère, la viscosité de la solution polymère augmente conduisant à la formation de microcapsules de grandes tailles qui peuvent contenir des grandes quantités de principes actifs ce qui explique par la suite les taux d'encapsulation élevés ainsi obtenus.

### **I.3.3. Effet de la nature du polymère**

Dans l'étude de **N. Mimi et al.** [1] concernant la préparation de microcapsules de polymères (PLA, PCL) contenant l'insuline, a été montré que le taux d'encapsulation est influencé par la nature du polymère. Le taux d'encapsulation le plus élevé a été trouvé avec le mélange PLA/PCL (50/50) par rapport aux taux d'encapsulation trouvés en utilisant les deux polymères seuls.

Dans l'étude de **S. Bhanja et al.** [7] concernant la microencapsulation d'acyclovir (antiviral) en utilisant le carboxyméthylcellulose de sodium et le méthylcellulose, a été montré que le taux d'encapsulation d'acyclovir est influencé par la nature du polymère. En effet, le taux d'encapsulation a été relativement élevé en utilisant le carboxyméthylcellulose de sodium et graduellement faible en utilisant le méthylcellulose. Le taux d'encapsulation a été trouvé compris entre 51.30 et 91.25%.

D'autre part, **M. N. Kumar et al.** [29] ont préparé des microcapsules de polymères (l'alginate de sodium, l'hydroxypropylméthylcellulose, le carbopol ou le carboxyméthylcellulose de sodium) contenant le succinate de métoprolol. Ils ont trouvé que le taux d'encapsulation du succinate de métoprolol a été influencé par la nature de polymère utilisé pour la microencapsulation. Le taux d'encapsulation le plus élevé (71.29 %) a été obtenu en utilisant le carbopol et le taux le plus faible a été obtenu en utilisant l'hydroxypropylméthylcellulose (64.53 %).

### **I.3.4. Effet du pH**

Dans l'étude de **N. Mimi et al.** [1] concernant la préparation de microcapsules de polymères (PLA, PCL) contenant l'insuline, a été montré que le taux d'encapsulation de l'insuline est influencé par le pH de la phase aqueuse. Le meilleur résultat est obtenu en

milieu basique pour lequel 70% d'insuline a été encapsulé à pH = 8,6. Au contraire, le pH très acide est néfaste vis-à-vis de l'encapsulation de l'insuline.

Ce résultat est en accord avec le travail de **Song et al. [82]**, qui ont mis en évidence, par une étude réalisée avec le PLGA, une augmentation du taux d'encapsulation avec le pH en faisant varier celui-ci de 6 à 8,6. Cette étude a mis encore en évidence qu'un milieu très acide est néfaste vis-à-vis de l'encapsulation. En effet, dans un milieu acide, les polyesters subissent une dégradation qui se traduit par l'hydrolyse chimique de la fonction ester.

#### **I.4. Taille des microcapsules**

Trois paramètres essentiels peuvent influencer le diamètre moyen des microcapsules qui sont :

##### **I.4.1. Le rapport PA/polymère**

**Dey S. et al. [6]** ont préparé des microsphères d'amidon de tapioca contenant le métoprolol. Les résultats de leur étude ont montré que le diamètre moyen des microcapsules a augmenté de 69,12 à 84,42 % avec la diminution du rapport Métoprolol/Amidon de tapioca de 1/3 à 1/6.

De même, **S. Prasertmanakit et al. [5]** ont trouvé dans leur étude que le diamètre moyen des microcapsules d'éthylcellulose contenant l'acide folique a augmenté de 300 à 448  $\mu\text{m}$  en diminuant le rapport (Acide folique/Ethylcellulose) de 1/2,5 à 1/7,5.

D'autre part, l'équipe **M. Najmuddin et al. [4]** s'est intéressée à l'encapsulation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, le flurbiprofen, dans des microcapsules à base d'un mélange de l'Eudragit L-100 et l'Eudragit S-100. Les résultats de leur étude ont montré que le diamètre moyen des microcapsules augmente de 163,68 à 251,84  $\mu\text{m}$  en diminuant le rapport PA/polymère de 1/1 à 1/2,5.

De même, **S. Bhanja et al. [7]** dans leur étude concernant la microencapsulation d'acyclovir (antiviral) par la gélification ionique en utilisant le carboxyméthylcellulose de sodium et le méthylcellulose, ont trouvé que les microcapsules préparées ont une forme

sphérique et ne présentent aucune agrégation. Le diamètre moyen des ces microcapsules a été trouvé compris entre 402,85 et 821,03 $\mu\text{m}$  et ce dernier augmente avec la diminution du rapport PA/polymère. Ce résultat a été confirmé avec d'autres travaux de recherche [13].

D'après tous ces travaux, on peut constater que le diamètre moyen des microcapsules augmente avec la diminution du rapport PA/polymère. Ce résultat peut être expliqué par l'augmentation de la concentration du polymère. En effet en augmentant la concentration du polymère, la solution de ce dernier devient très visqueuse ce qui favorise la formation de microcapsules de grande taille.

#### **I.4.2. La concentration du tensioactif**

**S. Prasertmanakit et al. [5]** ont trouvé dans leur étude que le diamètre moyen des microcapsules d'éthylcellulose contenant l'acide folique a diminué de 300 à 141  $\mu\text{m}$  en augmentant la concentration du tensioactif (span 80) de 1 à 4 (v/v).

Les dimensions des microparticules diminuent en augmentant la concentration du tensioactif dans la phase aqueuse, Ce résultat a été confirmé avec d'autres travaux de recherche [83-86]. En effet, l'addition du tensioactif abaisse la tension superficielle de la phase continue et la diminution de cette dernière fait réduire la taille des microcapsules.

#### **I.4.3. La vitesse d'agitation**

**Dey S. et al. [6]** ont trouvé dans leur étude concernant la préparation de microsphères d'amidon de tapioca contenant le métoprolol que le diamètre moyen des microsphères préparées est influencé par la vitesse d'agitation. En effet, en augmentant la vitesse d'agitation de 200 à 600 tr/min, le diamètre des microsphères a été diminué de 974,00 à 938,14  $\mu\text{m}$ . Ce résultat a été confirmé avec d'autres travaux de recherche [80, 86, 87, 88]. En effet, en augmentant la vitesse d'agitation de l'émulsion, les forces de cisaillement augmentent ce qui conduit à la formation de gouttelettes de tailles réduites.

## I.5. Cinétique de libération du principe actif encapsulé

L'étude de la libération du principe actif dans des milieux physiologiques simulés est indispensable afin de tester la validité de sa formulation. Plusieurs paramètres peuvent influencer la libération du principe actif encapsulé à savoir le pH du milieu de dissolution, la nature du polymère et même la taille moyenne des microcapsules.

### I.5.1. Effet du pH de milieu de dissolution

**B. Nath et al. [11]** ont préparé des microcapsules contenant le chlorhydrate de metformine en utilisant deux polymères, l'acétate de cellulose et l'Eudragit RL100. L'étude de la libération in vitro du chlorhydrate de metformine a été réalisée dans deux milieux physiologiques, le milieu gastrique (pH = 1,2) et le milieu intestinal (pH = 6,8). Toutes les microcapsules préparées ont montré une quantité plus élevée de principe actif libérée dans la solution tampon de phosphate (pH 6,8) par rapport au milieu gastrique (pH 1,2). Les mêmes résultats ont été obtenus avec l'étude de **J. D. Ghodake et al. [13]** concernant la préparation de microsphères de polymères (l'hydroxypropylméthylcellulose K4M et l'Eudragit RS100) contenant le chlorhydrate de metformine. Ce résultat peut être expliqué par la mauvaise solubilité du chlorhydrate de metformine dans le milieu acide à cause de l'effet d'ion commun.

**M. Saravanan et al. [2]** ont trouvé dans leur étude que la libération du principe actif le diclofénac de sodium (anti-inflammatoire non stéroïdien), à partir des microcapsules de pectine- gélatine est faible dans le milieu simulé gastrique et ça peut être expliqué par la mauvaise solubilité de ce principe actif dans le milieu acide.

### I.5.2. Effet de la nature du polymère

Dans l'étude de **B. Nath et al. [11]** concernant la préparation des microcapsules de polymères (l'acétate de cellulose ou l'Eudragit RL100) contenant le chlorhydrate de metformine a été montré que les microcapsules d'acétate de cellulose présentent un taux de libération du chlorhydrate de metformine plus faible comparativement aux microcapsules préparées par l'Eudragit RL100 dans les deux milieux physiologiques. Ce résultat peut être

attribué au fait que les microcapsules d'acétate de cellulose ont une surface épaisse (le diamètre moyen est de 534  $\mu\text{m}$ ) par rapport aux microcapsules d'Eudragit (le diamètre moyen est de 387  $\mu\text{m}$ ). En effet, la barrière polymère épaisse ralentit l'entrée du milieu de dissolution et par conséquent moins de quantité du principe actif sera libérée.

**V. Karavelidis et al. [89]** ont trouvé dans leur étude concernant l'encapsulation du chlorhydrate de Ropinirole dans des polyesters biocompatibles (poly (succinate de propylène), poly (subérate de propylène), poly (sébacate de propylène), poly (succinate d'éthylène) et poly (succinate de polypropylène co-éthylène)) que les taux de libération du principe actif les plus élevés ont été obtenus avec les microcapsules préparées par le (poly (succinate de propylène), le poly (subérate de propylène) et le poly (sébacate de propylène). En effet, ces polyesters ont des températures de transition vitreuse très faibles comparativement à la température du test de dissolution et généralement lorsqu'un polymère se trouve dans un milieu dont la température est supérieure à sa température de transition vitreuse, ces chaînes polymères deviennent souples et jouissent d'une certaine mobilité qui favorise la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur de la matrice polymère en facilitant par la suite la libération du principe actif.

### **I.5.3. Effet du diamètre moyen des microcapsules**

L'équipe **S. Dey et al. [6]** a trouvé dans leur étude que la quantité de métoprolol libérée à travers les microparticules d'amidon de tapioca a diminué significativement avec l'augmentation de la taille des microsphères.

D'autre part, dans l'étude de **M. Palansamy et al. [90]** concernant la préparation de microcapsules du chitosane contenant le succinate de métoprolol a été trouvé que le taux de libération du principe actif diminue avec l'augmentation de la taille des microparticules. Ce résultat a été confirmé avec d'autres travaux de recherche [2, 91, 92]. En effet, la barrière polymère épaisse ralentit l'entrée du milieu de dissolution dans les microcapsules et par conséquent les principes actifs se libèrent moins rapidement.

# ***CHAPITRE II :***

***Synthèse et caractérisation***

***des microcapsules du***

***chlorhydrate de metformine***

L'objectif de ce travail est d'étudier la possibilité de préparer des microcapsules de polymères biodégradables tels que le poly (acide lactique) (PLA) et la poly ( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) contenant le chlorhydrate de metformine par la technique d'évaporation de solvant. En premier lieu, nous allons décrire le procédé de synthèse des microcapsules de PLA et de PCL et les paramètres qui influent sur le taux d'encapsulation de la metformine (le type et la concentration du polymère, pH...). Comme deuxième étape, nous allons procéder à la caractérisation des microcapsules obtenues à partir des formulations optimisées par spectrophotométrie UV-visible, microscopie électronique à balayage (MEB) et par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).

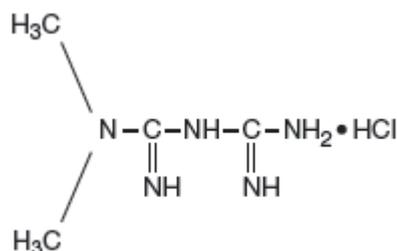
## II.1. MATERIAUX ET METHODES

Dans cette partie, nous allons présenter les différents matériaux et méthodes utilisés pour synthétiser les microcapsules du chlorhydrate de metformine et les différentes techniques d'analyses utilisées pour caractériser les matières premières et les microcapsules obtenues.

### II.1.1. Matériaux

#### a) Le principe actif (chlorhydrate de metformine)

La metformine a été gracieusement fournie par l'unité Pharmal DAR EL BAIDA (Alger). Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche hydrophile et pratiquement insoluble dans les solvants organiques (éther, chloroforme, dichlorométhane...) et soluble dans l'eau et l'alcool à 95%. Sa masse moléculaire est de 165,6 g /mole et son point de fusion est de 218-220°C.



**Fig. II.1** : Structure chimique du chlorhydrate de metformine.

Le micrographe en MEB de la metformine est représenté sur la figure II.2 et sa microanalyse est représentée dans le tableau II.1.



**Tableau II.1 :** Microanalyse de la metformine.

Elément	Pourcentage massique
Carbone (C)	42,46
Azote (N)	40,22
Oxygène (O)	04,34
Chlore (Cl)	12,98

**Fig. II.2 :** Micrographe en MEB de la metformine.

La caractérisation par MEB de la metformine montre que cette dernière se présente sous forme de cristaux de taille varie du 30  $\mu\text{m}$  à 1,10 mm.

### b) Le poly (acide lactique) PLA

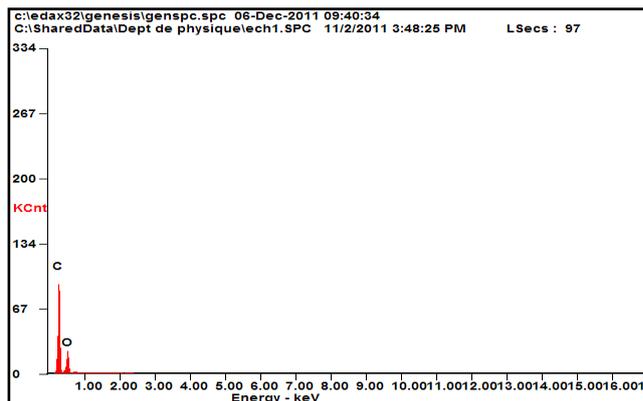
Le PLA utilisé dans cette étude est sous forme de grains. Il est fourni par Biomer (Allemagne) sous le nom de Biomer L9000<sup>®</sup>. Ces principales caractéristiques sont regroupées dans le tableau II.2 et sa microanalyse est illustrée dans le tableau II.3.

**Tableau II.2 :** Caractéristiques du poly (acide lactique).

<b>Forme physique</b>	Grains
<b>Poids moléculaire moyen</b>	200.000 g mol <sup>-1</sup> (4,3 % D-lactide)
<b>Point de fusion</b>	160 °C
<b>Température de transition vitreuse</b>	60 °C

**Tableau II.3 :** Microanalyse du PLA.

Elément	Pourcentage massique (%)
Carbone (C)	74,95
Oxygène (O)	25,05

**Fig. II.3 :** La microanalyse du PLA.

### c) La poly ( $\epsilon$ -caprolactone) PCL

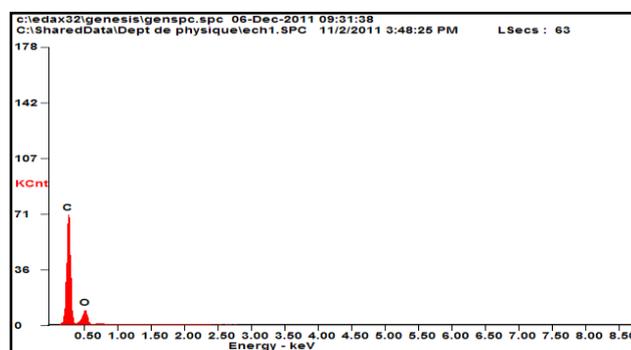
La PCL utilisée dans ce travail est fournie par la société Solvay (France) sous le nom commercial de Capa<sup>®</sup> 6800. Ces principales caractéristiques d'après le fournisseur sont regroupées dans le tableau II.4 et sa microanalyse est illustrée dans le tableau II.5.

**Tableau II.4 :** Caractéristiques du poly ( $\epsilon$ -caprolactone).

Forme physique	Grains
Poids moléculaire moyen	80.000 g mol <sup>-1</sup>
Point de fusion	58 – 60 °C
Température de transition vitreuse	-62 °C

**Tableau II.5 :** Microanalyse de PCL.

Elément	Pourcentage massique (%)
Carbone (C)	81,82
Oxygène (O)	18,18

**Fig. II.4 :** La microanalyse de PCL.

**d) Le mélange (PLA/PCL) :** 50 mg de PCL + 50 mg du PLA dissoutes dans 10 ml de dichlorométhane).

**e) Le poly (éthylène glycol) PEG**

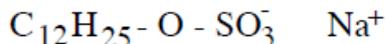
Le PEG utilisé dans cette étude est fourni par Aldrich (Allemagne). Sa masse moléculaire moyenne est de  $1500 \text{ g mol}^{-1}$ .

**f) Le dichlorométhane**

Le dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  utilisé est fourni par Biochem Chemopharma (France).

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

Le dodécylsulfate de sodium (SDS) est un tensioactif anionique de masse molaire  $288,38 \text{ g mol}^{-1}$ . Sa formule chimique est donnée sur la figure II.3, ce produit est fourni par Labosi (France).



**Fig. II.5 :** Formule chimique de SDS.

## II.1.2. Méthodes

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

### II.1.2.1. Préparation des microcapsules de polymères contenant le chlorhydrate de metformine

La préparation des microcapsules du chlorhydrate de metformine a été faite par la technique d'évaporation de solvant (double émulsion) [1, 10, 93]. 1 ml du chlorhydrate de metformine (16 g/l) est dispersé dans 10 ml de dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  contenant 50 à 200 mg de polymère (PCL ou PLA seuls) ou bien un mélange de polymères (PCL/PLA), sous agitation ultrasonique à  $4^\circ\text{C}$  pendant 1 min. Par la suite, cette émulsion est dispersée dans 40 ml d'une solution aqueuse contenant 0.2 % (m/v) SDS et 0.1 % PEG (m/v) de pH donné (phase continue), sous agitation ultrasonique à  $4^\circ\text{C}$  pendant 1 min. Le dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est évaporé sous

agitation magnétique modérée, pendant 12 à 14 heures à température ambiante. L'évaporation de solvant se traduit par la solidification des gouttelettes de la phase dispersée. Après l'évaporation de solvant, les microcapsules sont séparées par filtration à l'aide d'un verre fritté de porosité 4 et pour récupérer le maximum des microcapsules, le surnageant est centrifugé à 5000 tr/min pendant 20 min. Les microcapsules obtenues sont lavées avec de l'eau distillée et séchées à la température ambiante.

### **II.1.2.2. Techniques de caractérisation**

Afin de caractériser les microcapsules de chlorhydrate de metformine obtenues, trois méthodes ont été utilisées.

#### **1) Spectrophotométrie UV-visible**

La spectrophotométrie UV-visible est utilisée afin de caractériser la bande d'absorption UV-visible de la metformine et de déterminer le taux d'encapsulation du principe actif. Le spectrophotomètre UV-Visible utilisé est de marque SpectroScan50.

#### **2) Spectroscopie infrarouge (IRTF)**

Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé l'analyse IRTF pour caractériser le PLA, la PCL et le principe actif ainsi que les microcapsules de metformine obtenues dans le but d'enregistrer d'éventuelles interactions entre les constituants de départ.

Les spectres IR des différents échantillons ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier de marque Shimadzu, entre 400 et 4000  $\text{cm}^{-1}$ , en utilisant un porte-échantillon de films pour les polymères seuls (PLA et PCL) et des pastilles de KBr contenant 1mg de l'échantillon et 80 mg de KBr obtenues à l'aide d'une presse hydraulique sous une pression de 90 kN pendant 5 min pour la metformine et les microcapsules.

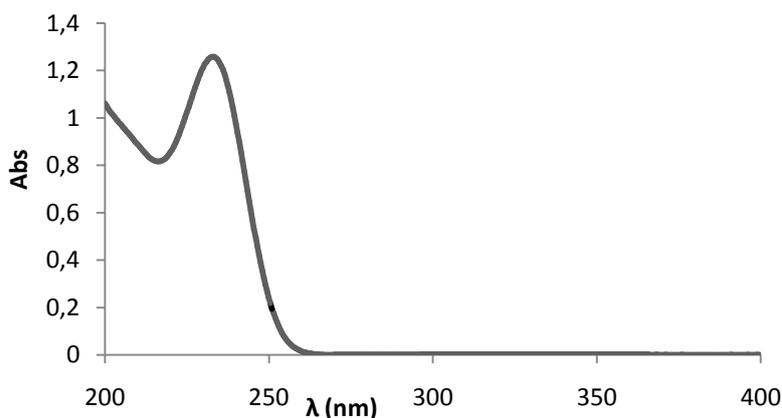
#### **3) Microscopie électronique à balayage (MEB) :**

La morphologie et la microanalyse des microcapsules ont été enregistrées à l'aide d'un microscope électronique à balayage de type « QUANTA 200 ».

## II.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS

### II.2.1. Spectrophotométrie UV-Visible

La bande d'absorption du chlorhydrate de metformine pur est déterminée par balayage pour longueur d'onde comprise entre 200 et 400 nm.

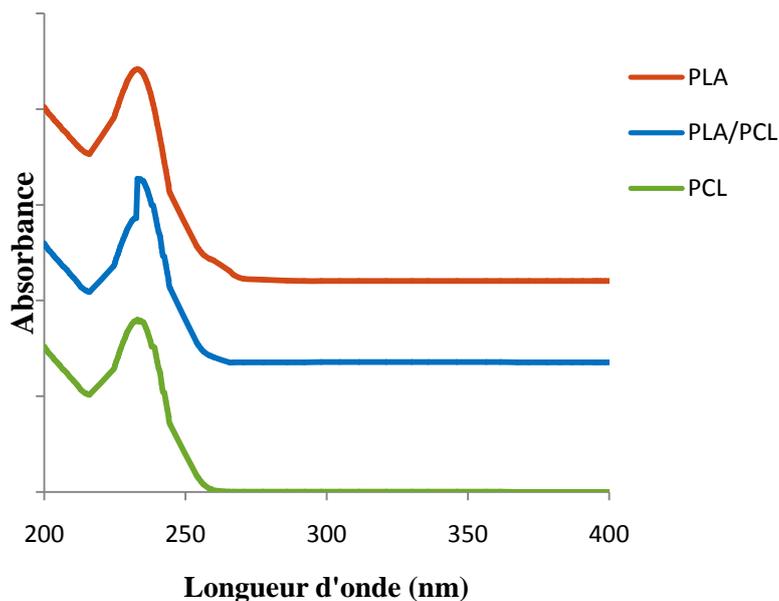


**Fig. II.6 :** Spectre UV du chlorhydrate de metformine dans l'eau distillée.

Le chlorhydrate de metformine présente une absorption maximale située à la longueur d'onde 233 nm.

Après le séchage, les microcapsules de polymères (PLA, PCL ou PLA/PCL) sont d'abord dissoutes dans un volume de dichlorométhane. Après la dissolution, on rajoute un volume d'eau distillée et on mélange fortement jusqu'à l'obtention d'une émulsion. On laisse reposer l'émulsion jusqu'à séparation de phase, puis on récupère la phase aqueuse pour la doser par spectrophotométrie UV-Visible [1, 5, 10].

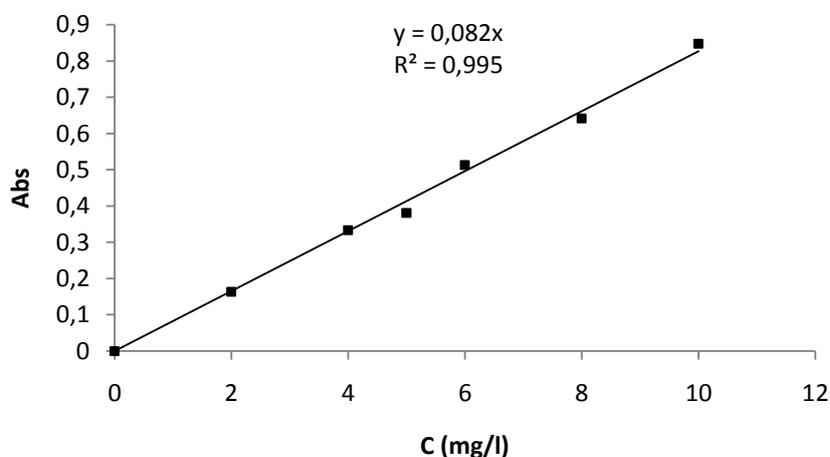
Les différents spectres UV obtenus sont représentés sur la figure II.7.



**Fig. II.7 :** Spectre UV des microcapsules de polymères (PLA, PCL, PLA/PCL).

D'après les spectres obtenus, on remarque que les solutions obtenues par dissolution des microcapsules de polymères (PLA, PCL ou PLA/PCL) dans le dichlorométhane et l'eau distillée présentent toutes une absorption maximale située à la longueur d'onde 233 nm caractéristique de la metformine [94].

La quantité du chlorhydrate de metformine encapsulée est déterminée à partir de la courbe d'étalonnage suivante :



**Fig. II.8 :** Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans l'eau distillée.

### II.2.2. Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé

Le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé est déterminé par la relation suivante (Formule 1).

$$E (\%) = \frac{Q (\text{mg/l})}{Q_i (\text{mg/l})} \times 100 \quad (1)$$

E (%) : taux d'encapsulation.

Q : quantité en mg/l du chlorhydrate de metformine encapsulé.

Q<sub>i</sub> : quantité initiale en mg/l du chlorhydrate de metformine.

Les résultats de la microencapsulation sont donnés en fonction de la concentration et du type de polymère (PLA, PCL) ainsi qu'en fonction du pH de la phase aqueuse.

#### II.2.2.1. Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé dans des microcapsules de PLA

##### 1) Effet du pH sur le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé

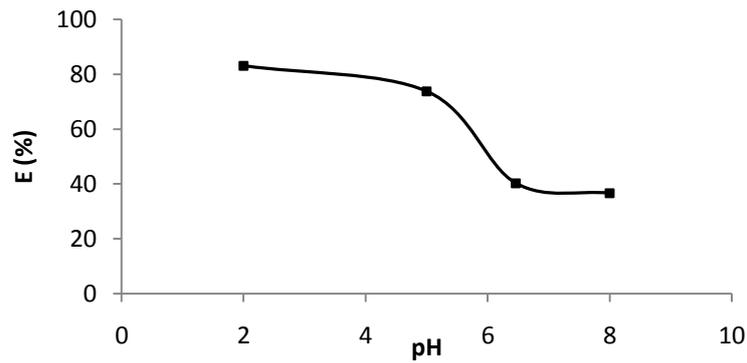
Les résultats regroupés dans le tableau suivant sont obtenus avec une concentration fixe du PLA (10 g/l) dans la phase organique et à une température d'émulsion de 4° C en faisant varier le pH de la phase aqueuse de 2 à 8.

**Tableau II.6 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différents pH de la phase aqueuse.

pH	2	5	6.46	8
E (%)	83,16	73,82	40,31	36,65

Les résultats obtenus montrent une augmentation de taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine avec l'augmentation de l'acidité de la phase aqueuse.

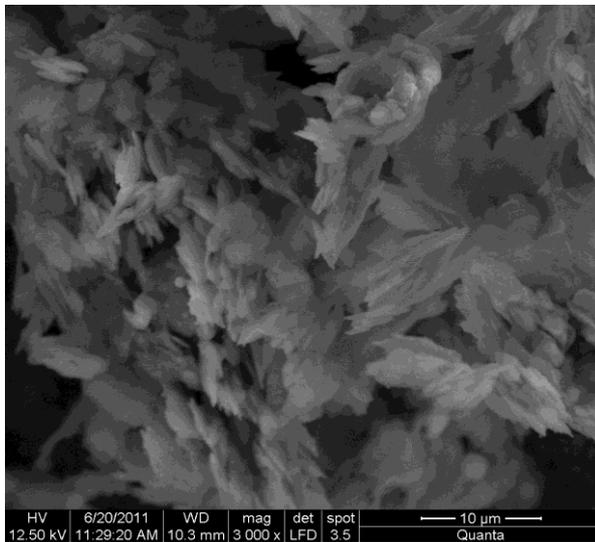
La figure suivante illustre l'effet du pH sur le taux d'encapsulation.



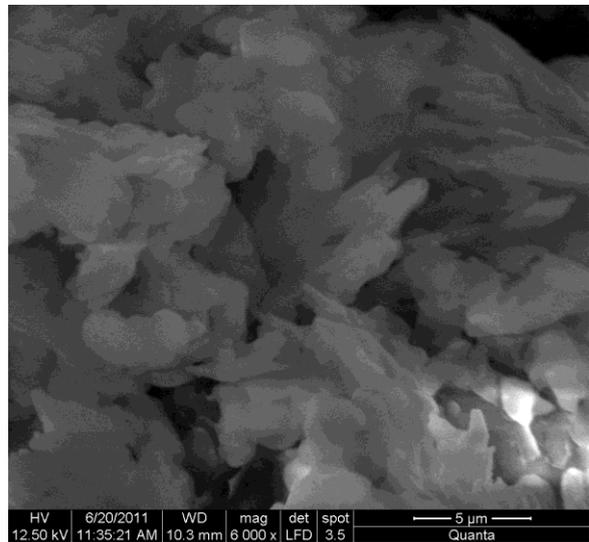
**Fig. II.9 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction du pH de la phase aqueuse.

D'après ces résultats, il apparaît que le pH 2 donne le taux d'encapsulation le plus élevé (83.16%). Mais l'analyse par le MEB montre que les microcapsules obtenues avec ce pH sont détériorées.

Les figures suivantes montrent les images obtenues par le MEB pour ce pH



**Fig. II.10 :** Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de la formulation PLA/ metformine à pH = 2.



**Fig. II.11 :** Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de la formulation PLA/ metformine à pH = 2.

L'observation par MEB de la formulation PLA/ metformine à pH = 2 met en évidence que le milieu très acide est néfaste vis-à-vis de l'encapsulation. Ce résultat est en accord avec l'étude de **N. Mimi et al. [1]**, qui ont mis en évidence, par une étude concernant la préparation des microcapsules de PLA contenant l'insuline, qu'un pH très acide (pH = 2,5) de la phase aqueuse est néfaste vis-à-vis de l'encapsulation.

Selon **J. H. Jung et al. [95]**, le PLA subit une grande dégradation (hydrolyse chimique) dans un milieu très acide. En effet, l'hydrolyse chimique de ce polymère dans des conditions acides se traduit par hydrolyse de la fonction ester en conduisant à la scission des chaînes polymères en petites molécules (poids moléculaires plus faibles) qui empêche la formation des microcapsules. Le mécanisme d'hydrolyse chimique du PLA dans un milieu acide est illustré dans la figure suivante.

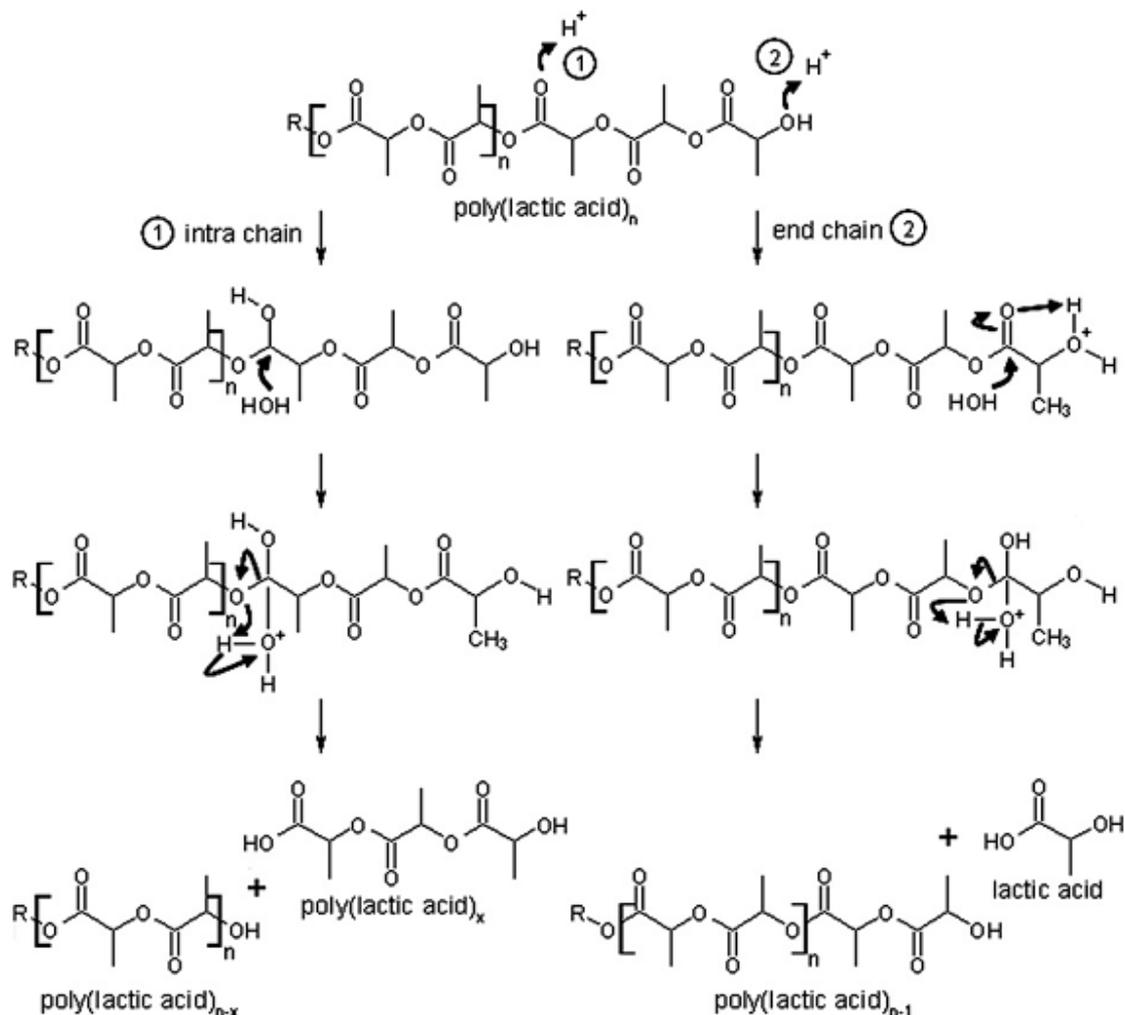


Fig. II.12 : Hydrolyse du PLA dans des conditions acides [96].

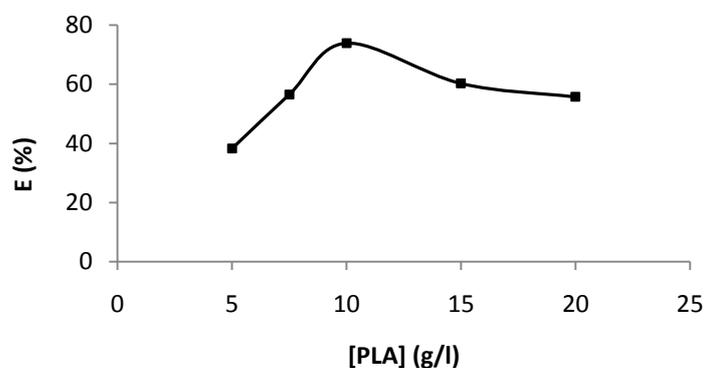
## 2) Effet de la concentration du PLA sur le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé

La quantité du polymère utilisée influe sur le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine. Les résultats regroupés dans le tableau suivant sont obtenus avec un pH = 5 de la phase aqueuse (0.2 % SDS, 0.1 % PEG) et une concentration du PLA variant de 5g/l à 20 g/l dans la phase organique avec 1ml du principe actif (16g/l) à 4°C.

**Tableau II.7 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différentes concentrations du PLA dans la phase organique à 4°C, pH = 5 et 1 ml du chlorhydrate de metformine (16 g/l).

PLA (g/l)	5	7.5	10	15	20
E (%)	38,20	56,47	73,82	60,20	55,65

La figure suivante donne l'effet de la concentration du PLA sur l'efficacité d'encapsulation



**Fig. II.13 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction de la concentration du PLA dans la phase organique.

D'après ces résultats, on remarque que le taux d'encapsulation de la metformine augmente avec l'augmentation de la concentration du PLA dans la phase organique jusqu'à une concentration de 10 g/l (E (%)=73.82 %).

**Ghaderi et al. [97]** ont trouvé dans leur étude que le taux d'encapsulation du principe actif augmente avec l'augmentation de la concentration du polymère (poly (acide lactique-co-glycolique)) dans la phase organique. Ce résultat a été également confirmé par le travail d'**André-Abrant et al. [80]**, dans lequel le benzoate d'éthyle a été encapsulé par l'éthylcellulose. En augmentant la concentration du polymère dans la phase organique, la viscosité de cette dernière augmente ce qui favorise la formation de microcapsules de grandes tailles qui peuvent contenir par la suite des quantités plus élevées du principe actif.

Mais au-delà de la concentration de 10 g/l du PLA, le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine diminue même avec une augmentation de la concentration du polymère (PLA).

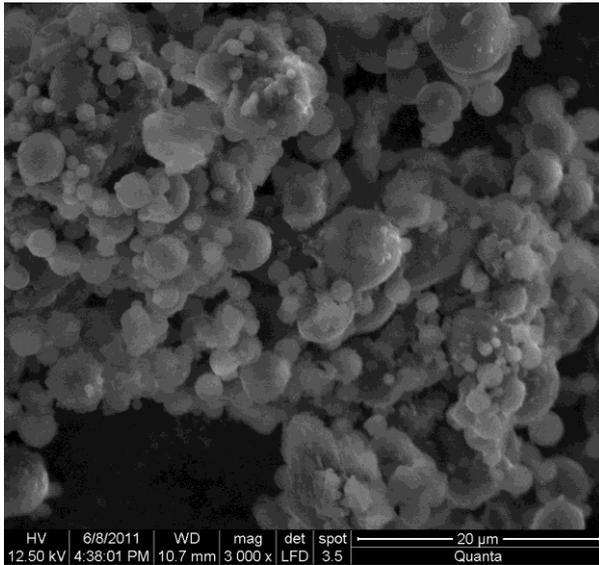
Ce résultat est en accord avec les résultats obtenus dans l'étude de **S. Prasertmanakit et al. [5]** qui montrent que le taux d'encapsulation de l'acide folique a été diminué de 80,29 % à 41,83 % avec l'augmentation de la concentration d'éthylcellulose de 2,5 % à 7,5 % (w/v).

En effet, en augmentant la concentration du polymère, la viscosité de la phase organique augmente [80]. Et l'augmentation dans la viscosité a favorisé la formation de gouttelettes de polymère/solvant de grande taille, entraînant la diffusion du principe actif à l'extérieur de ces gouttelettes et la diminution des taux d'encapsulation est due au durcissement lent de ces grandes particules [98].

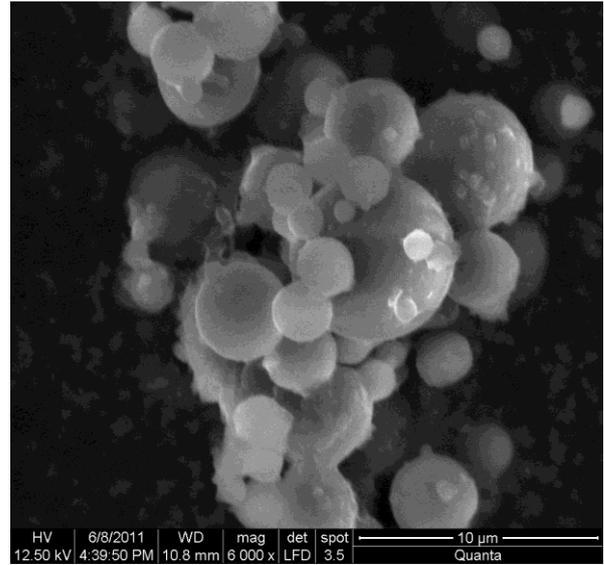
D'après tous ces résultats, on peut conclure que la formulation optimisée en utilisant le PLA comme le polymère de la microencapsulation est celle obtenue avec un pH légèrement acide (pH = 5) et une concentration de 10 g/l du PLA dans la phase organique (E(%) = 73.82%).

### 3) Microscopie électronique à balayage

Les images MEB des microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine sont représentées dans les figures II.14 et II.15.



**Fig. II.14 :** Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine.



**Fig. II.15 :** Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine.

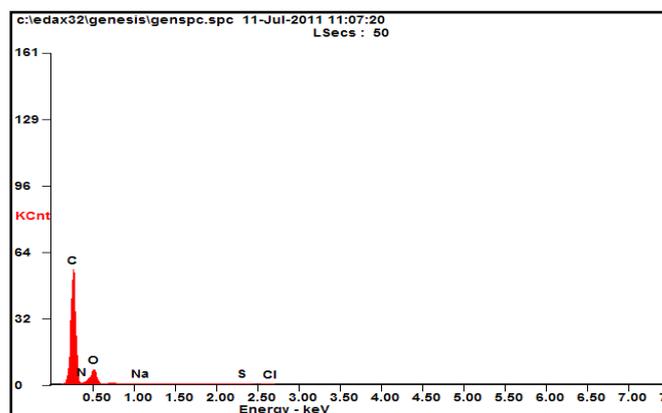
L'examen des micrographies par MEB des microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine (figure II.14 et II.15) montre des microcapsules agrégées de forme sphérique et de tailles variables.

Par une estimation et dénombrement visuels [1], le diamètre moyen de ces microparticules est compris entre 1 et 7 µm.

Dans le but de confirmer la présence du chlorhydrate de metformine dans ces microcapsules, la microanalyse a été réalisée pour déterminer leur composition chimique.

**Tableau II.8 :** Composition chimique (en masse) des microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine.

Elément	W % PLA+Metformine
Carbone (C)	75,52
Azote (N)	07,68
Oxygène (O)	16,27
Sodium (Na)	00,17
Soufre (S)	00,25
Chlore (Cl)	00,12



**Fig. II.16 :** La microanalyse des microcapsules de PLA contenant la metformine.

D'après la microanalyse, on remarque que les microcapsules analysées sont constituées essentiellement de carbone (C), qui est l'élément prédominant dans la composition chimique du PLA et même dans la metformine. Ces microcapsules contiennent également 07,68 % en masse de l'azote (N) ce qui confirme la présence de la metformine dans les microcapsules qui est la seule source de cet élément dans la formulation. Cependant on remarque quelques traces de soufre et de sodium attribués au SDS, le tensioactif utilisé pour réaliser cette microencapsulation.

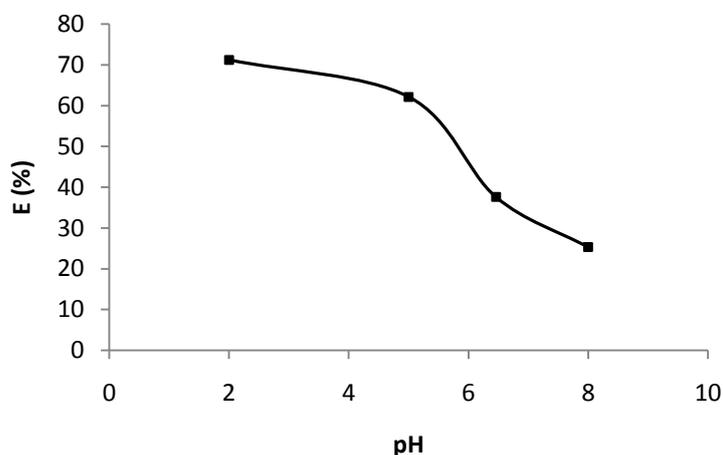
**II.2.2.2. Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé dans des microcapsules de PCL****1) Effet du pH sur le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé**

En fixant la concentration de PCL dans la phase organique (10 g/l) et en faisant varier le pH de la phase aqueuse (0,2 % SDS, 0,1 % PEG) de 2 à 8 à une température de 4°C, les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant.

**Tableau II.9 :** Taux d'encapsulation de chlorhydrate de metformine obtenus avec différents pH de la phase aqueuse.

<b>pH</b>	2	5	6.46	8
<b>E (%)</b>	71,17	62,12	37,57	25,30

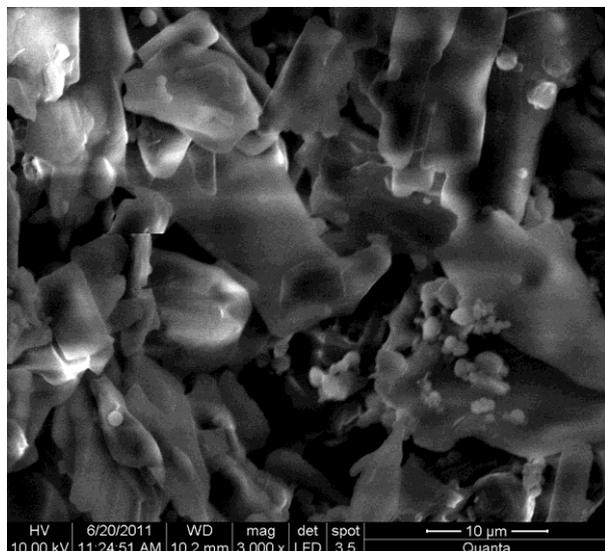
L'effet du pH de la phase aqueuse sur le taux d'encapsulation de la metformine est illustré dans la figure suivante.



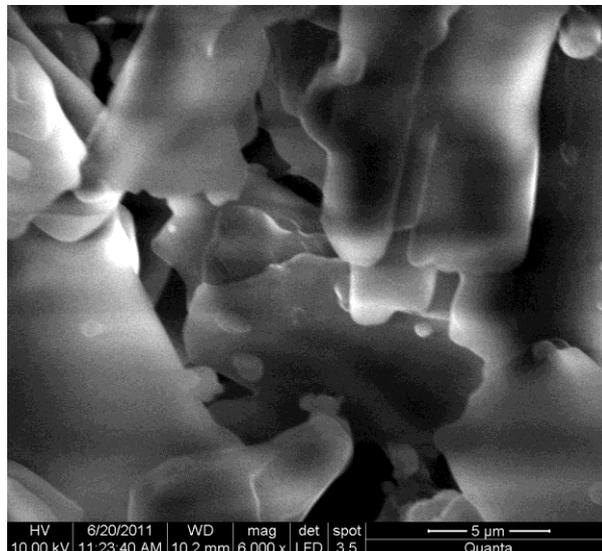
**Fig. II.17 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction du pH de la phase aqueuse.

D'après ces résultats, on constate que le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine dans des microcapsules de PCL augmente avec l'acidité de la phase aqueuse et le taux maximum d'encapsulation a été obtenu avec le pH le plus acide (pH = 2).

Les figures II.18 et II.19 qui suivent montrent les images obtenues par le microscope électronique à balayage de la formulation PCL/Metformine à pH = 2.



**Fig. II.18 :** Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de la formulation PCL/metformine à pH=2.



**Fig. II.19 :** Micrographie par MEB, au grossissement 6000 la formulation PCL/metformine à pH=2.

L'observation par le MEB de la formulation PCL/metformine à pH = 2 a également mis en évidence qu'un milieu très acide (pH=2) est néfaste vis-à-vis de l'encapsulation [1].

Le PLA et la PCL se dégradent dans un milieu très acide par la scission des chaînes polymères en petites molécules ce qui empêche par la suite la formation des microcapsules [95]. Cependant, d'après les micrographies (figure II.18 et II.19), on remarque la formation de quelques microcapsules de PCL et en comparant les micrographies obtenues dans ce cas (PCL) et dans le cas du PLA, on peut constater que la taille des molécules de PCL formés est un peu plus élevée par rapport à celle des molécules obtenues dans le cas du PLA après l'hydrolyse dans le milieu acide (pH = 2). En effet, selon A-C. Albertsson et al. [99] et Y. Doi et al. [100], la participation de l'hydrolyse chimique à la dépolymérisation des longues chaînes semble être plus réduite dans le cas de PCL qui est un polymère plus hydrophobe.

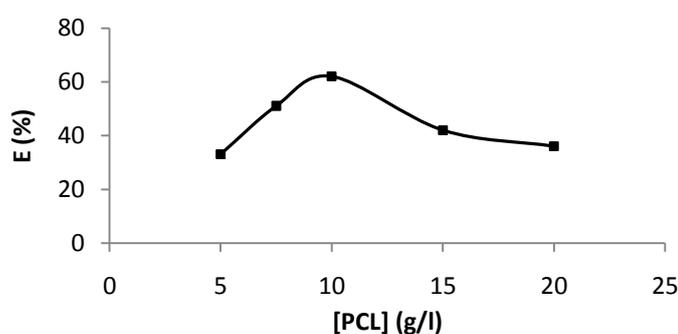
## 2) Effet de la concentration de PCL sur le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé

Pour étudier l'influence de la concentration du PCL sur le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine, nous fixons le pH de la phase aqueuse (0.2 % SDS, 0.1 % PEG) à pH = 5 et nous faisons varier la concentration de PCL de 5g/l à 20 g/l dans la phase organique. La variation du taux d'encapsulation de la metformine en fonction de la concentration en PCL de la phase organique est donnée dans le tableau III.10.

**Tableau II.10 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différentes concentrations de PCL dans la phase organique et 1 ml du chlorhydrate de metformine (16 g/l), pH = 5 ; T = 4°C.

PCL (g/l)	5	7.5	10	15	20
E (%)	33,18	51,15	62,12	42,07	36,10

La figure suivante illustre l'influence de la concentration de PCL dans la phase organique sur l'efficacité d'encapsulation de la metformine.



**Fig. II.20 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction de la concentration de PCL dans la phase organique.

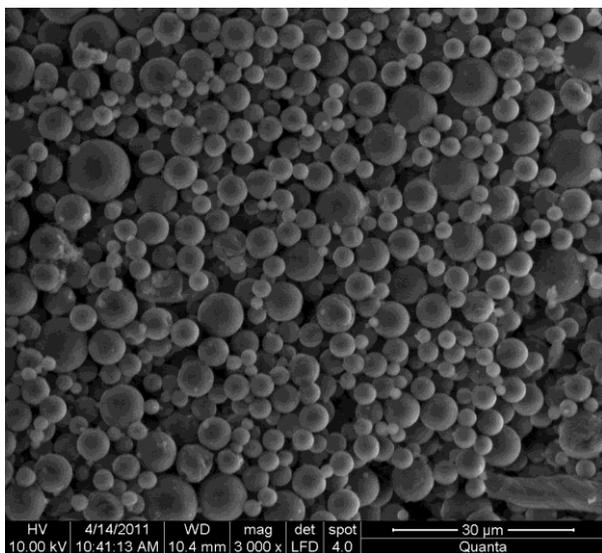
La concentration en PCL de la phase organique influe sur le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine. En effet, en augmentant la concentration de PCL de 5 g/l à 10 g/l, l'efficacité d'encapsulation augmente de 33,18 % à 62,12 %. De même, dans l'étude de **C. Y. Yang et al. [79]**, la concentration la plus élevée du polymère (éthylcellulose) a donné le taux d'encapsulation le plus élevé du principe actif.

Mais, en augmentant la concentration de PCL au-delà de 10 g/l, le taux d'encapsulation de la metformine diminue. En général, la viscosité d'une solution d'un polymère est liée directement à sa concentration [101] et par conséquent, à des concentrations très élevées du polymère, il y a une augmentation significative dans la viscosité de la solution [102] et comme résultat, il se produit une grande hydrophobie qui force la metformine (hydrophile) à se diffuser vers la phase aqueuse ce qui explique les faibles taux d'encapsulation de la metformine obtenus avec des concentrations élevées de PCL.

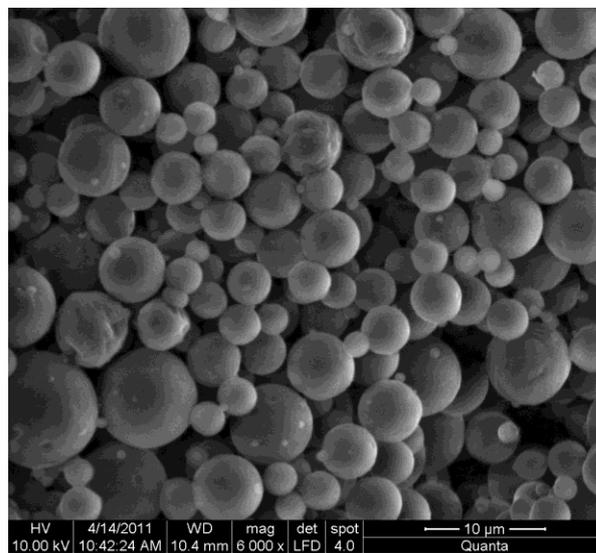
Après tous ces résultats, nous pouvons constater que la formulation optimisée obtenue avec l'utilisation de PCL pour la microencapsulation du chlorhydrate de metformine est celle obtenue avec une concentration de 10 g/l en PCL de la phase organique et un pH légèrement acide de la phase aqueuse, pH = 5. Le taux maximum d'encapsulation trouvé est de 62.12 %.

### 3) Microscopie électronique à balayage

La morphologie des microcapsules de PCL contenant le chlorhydrate de metformine est observée grâce à des analyses MEB. Les deux figures ci-dessous présentent les exemples d'images que nous avons obtenues.



**Fig. II.21 :** Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de microcapsules de PCL contenant la metformine.



**Fig. II.22 :** Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de microcapsules de PCL contenant la metformine.

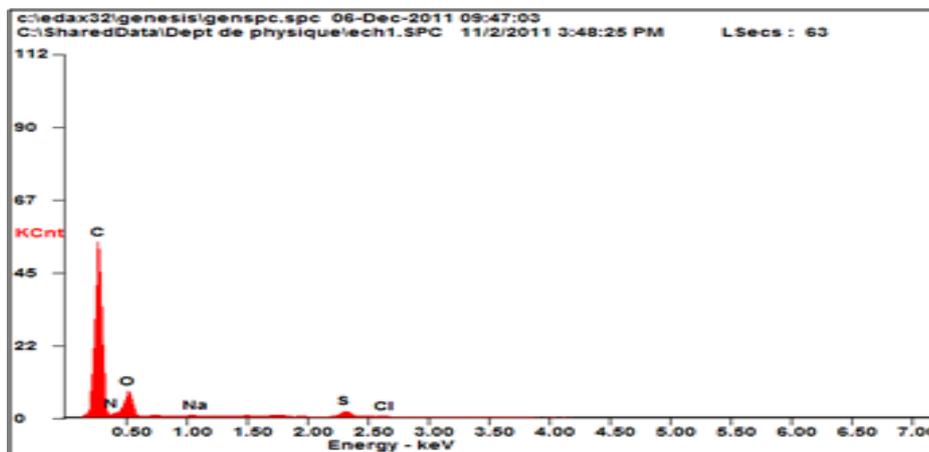
Les micrographies par MEB (figure II.21 et II.22), permettent de visualiser des microcapsules de PCL chargées en metformine de forme sphérique, de surface lisse et de tailles variables. De plus, aucun cristal du metformine n'a été observé sur la surface de ces microcapsules.

Par une estimation et dénombrement visuels [1], le diamètre moyen de ces microcapsules est compris entre 2 et 10  $\mu\text{m}$ .

La microanalyse des microcapsules de PCL contenant la metformine donne la composition élémentaire suivante.

**Tableau II.11 :** Composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL contenant la metformine.

<b>Elément</b>	<b>Pourcentage massique de PCL+Metformine</b>
Carbone (C)	75,21
Azote (N)	07,23
Oxygène (O)	15,22
Sodium (Na)	00,21
Soufre (S)	01,77
Chlore (Cl)	00,36



**Fig. II.23 :** La microanalyse des microcapsules de PCL contenant la metformine.

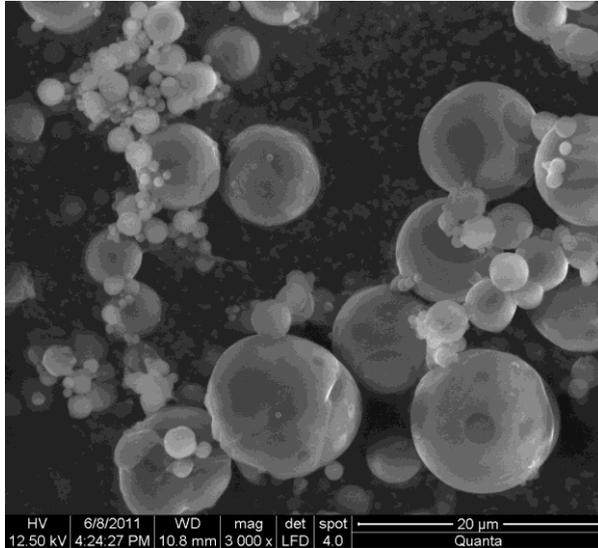
La microanalyse des microcapsules de PCL contenant la metformine indique la présence d'une grande fraction de carbone attribué au polymère et même au principe actif, et de 7,23 % en masse de l'azote (N) ce qui confirme la présence de la metformine dans les microcapsules qui est la seule source de cet élément dans la formulation. Une faible fraction de S et une fraction négligeable de Na attribuées au SDS sont enregistrées.

### II.2.2.3. Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé dans des microcapsules de PLA/PCL

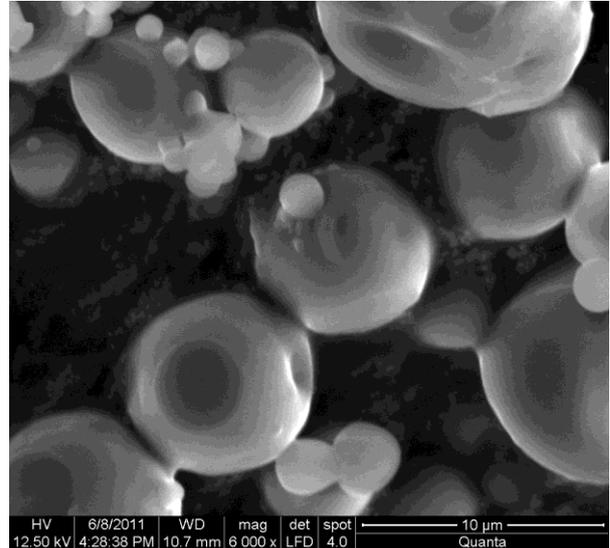
Une autre formulation a été réalisée pour préparer des microcapsules contenant le chlorhydrate de metformine en utilisant un mélange (50/50) des deux polymères, le PLA et la PCL. Les microcapsules sont obtenues en exploitant les conditions opératoires optimales trouvées dans le cas d'utilisation du PLA et de PCL seuls qui sont un pH légèrement acide de la phase aqueuse (0.2 % SDS, 0.1 % PEG), pH= 5, à 4°C et une concentration de 10 g/l en polymères de la phase organique (50 mg de PCL + 50 mg du PLA dissoutes dans 10 ml de dichlorométhane).

Les résultats obtenus à partir de cette formulation montrent que 68.14 % du chlorhydrate de metformine a été encapsulé à pH = 5.

Les micrographies par MEB des microcapsules obtenues avec 100 mg de PLA/PCL (50/50) contenant le chlorhydrate de metformine sont représentées dans les figures suivantes.



**Fig. II.24 :** Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de microcapsules de PLA/PCL (50/50) contenant la metformine.



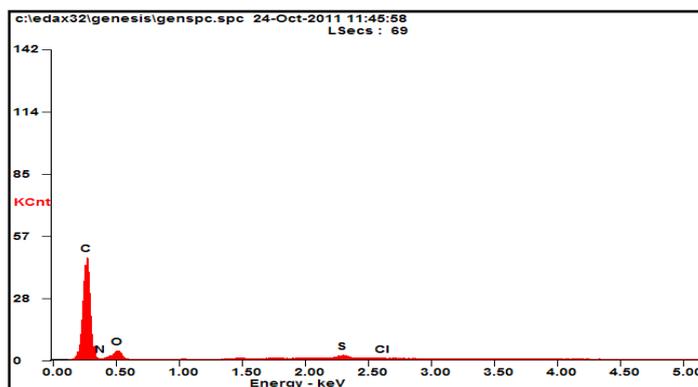
**Fig. II.25 :** Micrographie par MEB, au grossissement 6000 de microcapsules de PLA/PCL (50/50) contenant la metformine.

L'analyse par MEB des microparticules de PLA/PCL (50/50) contenant le chlorhydrate de metformine montre des microcapsules de formes sphériques et de tailles variables. Le diamètre moyen est compris entre 0,65 et 8 µm, par une estimation et dénombrement visuel [1].

Pour estimer la composition élémentaire de ces microcapsules, la microanalyse a été réalisée par le MEB. Les résultats de cette analyse sont regroupés dans le tableau suivant.

**Tableau II.12 :** Composition chimique (en masse) des microcapsules de (PLA/PCL) contenant la metformine.

Elément	Pourcentage massique de (PLA/PCL) + Metformine
Carbone (C)	80,11
Azote (N)	06,67
Oxygène (O)	10,69
Soufre (S)	01,98
Chlore (Cl)	00,55



**Fig. II.26 :** La microanalyse des microcapsules de PCL contenant la metformine.

D'après la microanalyse, on remarque que les microcapsules de (PLA/PCL) sont constituées essentiellement de carbone, qui est l'élément prédominant dans la composition chimique des polymères (PLA et PCL) et du chlorhydrate de metformine. Ces microcapsules contiennent également 06,67 % en masse de l'azote et 00,55 % en masse du chlore ce qui confirme la présence de la metformine dans les microcapsules qui est la seule source de ces éléments dans la formulation et des traces faibles de soufre attribué au SDS, le tensioactif utilisé pour réaliser cette microencapsulation.

En récapitulant, les formulations qui aboutissent à la formation des microcapsules de polymère contenant le chlorhydrate de metformine avec un taux maximum d'encapsulation sont regroupées dans le tableau suivant.

**Tableau II.13 :** Taux d'encapsulation de chlorhydrate de metformine E (%) et le diamètre moyen des microcapsules obtenues avec différents polymères et 1 ml de metformine (16 g/l), pH = 5 ; T = 4°C ; SDS à 0.2 % et PEG à 0.1 %.

<b>Formulation</b>	<b>Polymère (10 g/l)</b>	<b>E (%)</b>	<b>Diamètre moyen</b>
<b>F1</b>	PLA	73,82	1 µm - 7 µm
<b>F2</b>	PCL	62,12	2 µm - 10 µm
<b>F3</b>	PLA/PCL (50/50)	68,14	0,65 µm - 8 µm

D'après ces résultats, on peut conclure que le taux d'encapsulation de la metformine dépend de la nature du polymère. En effet, le taux d'encapsulation obtenu avec le mélange des deux polymères PCL et PLA (50/50) (68,14 %) est légèrement supérieur à celui obtenue avec la PCL (62,12 %), alors que le taux d'encapsulation obtenu avec le PLA est plus important au même pH (73,82 %). Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de **B. Nath et al. [11]**.

Les dimensions des microcapsules obtenues dans les trois formulations optimisées F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL) répandent toutes à la norme européenne des dimensions des microcapsules utilisées comme véhicule du principe actif de médicaments destinés à l'administration par voie orale qui sont selon les travaux de **Frère et Danicher [103]** comprises entre 1 et 10 µm.

### II.2.3. Analyse FTIR

Dans le but d'étudier les interactions susceptibles d'être établies entre la metformine et les polymères (PLA, PCL) pendant la microencapsulation, les spectres IR des polymères et de la metformine seuls sont comparés à ceux des microcapsules obtenues pour les trois formulations optimisées (F1(PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL)).

#### II.2.3.1. Spectre IR de la metformine

L'analyse par spectrophotométrie IRTF nous permet de déterminer les groupements fonctionnels du chlorhydrate de metformine, attribués aux bandes les plus importantes, qui sont situées entre  $500\text{ cm}^{-1}$  et  $4000\text{ cm}^{-1}$ . Le spectre IRTF est représenté sur la figure II.28.

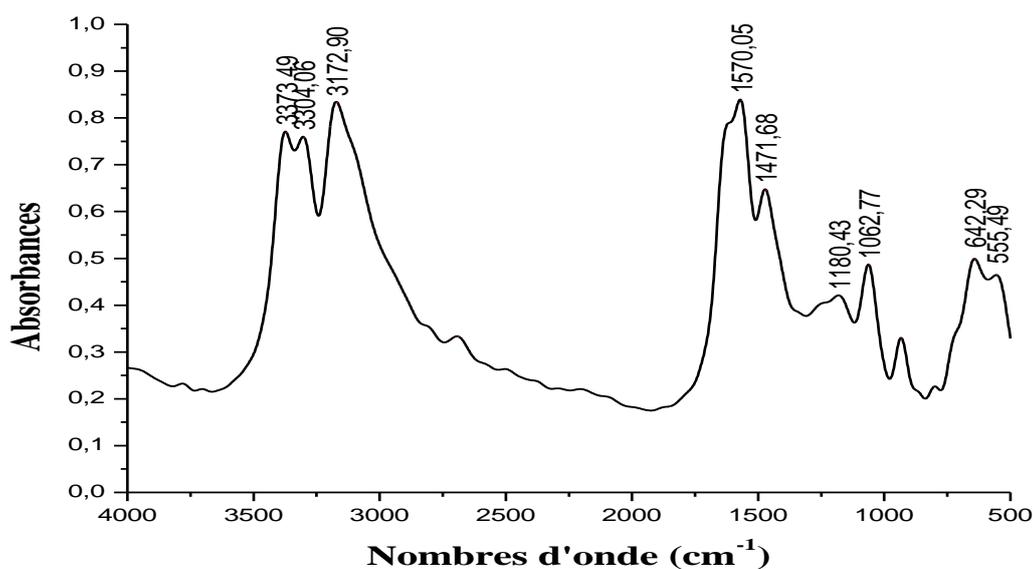


Fig. II.27 : Spectre IRTF du chlorhydrate de metformine.

**Vibration de N-H :** la vibration de valence de la liaison N-H du groupement C=N-H se produit à  $3100\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  [104]. Dans le spectre IRTF de la metformine, les bandes observées à  $3373,49$  et  $3304,06\text{-}3172,90\text{ cm}^{-1}$  sont caractéristiques de la vibration de valence asymétrique et symétrique de N-H, respectivement. D'autre part, le chlorhydrate de metformine présente des bandes d'absorption moyennes à  $1530\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$  dues à la vibration de déformation de  $\text{-NH}_2$

dans le plan [105]. Dans le spectre IRTF de la metformine, la bande caractéristique de la vibration de déformation de  $-\text{NH}_2$  dans le plan est située à  $1570,05 \text{ cm}^{-1}$ .

**Vibrations de C=N et C-N :** la forte absorption des guanidines à  $1580\text{-}1685 \text{ cm}^{-1}$  est due au mode de vibration de valence de C=N [106]. La metformine est un biguanide, elle présente une forte bande d'absorption à  $1627,90 \text{ cm}^{-1}$  attribuée à la vibration de valence de C=N. Par contre, les vibrations de valence des liaisons C-N des groupements amines aliphatiques sont généralement faibles et se produisent à  $1020\text{-}1220 \text{ cm}^{-1}$  [107]. Dans le spectre IRTF de la metformine, les bandes existant à  $1062,77$  et  $1180,43 \text{ cm}^{-1}$  sont attribuées donc au mode de vibration de valence de C-N. D'autre part, les bandes situées entre  $400$  et  $600 \text{ cm}^{-1}$  sont dues aux vibrations de déformation de C-N-C [106]. D'où, la bande située à  $555,49 \text{ cm}^{-1}$  observée dans le spectre IRTF de la metformine est caractéristique de la vibration de déformation de C-N-C.

**Vibrations de C-H :** pour les composés aliphatiques, la vibration de valence asymétrique du groupement méthyle se produit à  $2950\text{-}2975 \text{ cm}^{-1}$  et la vibration de valence symétrique du même groupement absorbe à  $2865\text{-}2885 \text{ cm}^{-1}$ . La présence d'un groupement adjacent change la position de vibration de valence symétrique de  $\text{CH}_3$  tandis que la bande asymétrique est peu sensible [107]. Dans la metformine, la présence de l'azote près du groupement méthyle réduit la fréquence de valence de  $\text{CH}_3$  à  $2815\text{-}2835 \text{ cm}^{-1}$  [107]. Dans le spectre IRTF de la metformine, les bandes d'absorption à  $2980,02$  et  $2819,93 \text{ cm}^{-1}$  sont attribuées au mode de vibration de valence asymétrique et symétrique de C-H du groupement méthyle, respectivement. D'autre part, le groupement méthyle présente deux bandes de déformation, une déformation asymétrique située entre  $1445$  et  $1475 \text{ cm}^{-1}$  et une déformation symétrique à  $1370\text{-}1390 \text{ cm}^{-1}$  [105]. La bande d'intensité moyenne observée à  $1471,68 \text{ cm}^{-1}$  dans le spectre IRTF de la metformine est due au mode de vibration de déformation asymétrique de  $\text{CH}_3$ .

Les principales bandes caractéristiques de la metformine sont regroupées dans le tableau suivant.

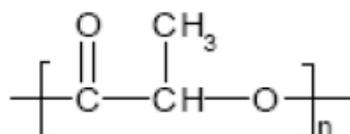
**Tableau II.14 :** Principales bandes caractéristiques du chlorhydrate de metformine.

Fréquences $\text{cm}^{-1}$	Attribution	Fréquences $\text{cm}^{-1}$	Attribution
555,49	$\delta$ C-N-C	1570,05	$\delta$ -N-H
642,29	$\nu$ C-Cl des chlorures d'alkyles	1627,90	$\nu$ C=N
732,95-798,53	$\delta$ C-H des $\text{CH}_3$	2819,93	$\nu$ s C-H de $\text{CH}_3$
1062,77-1180,43	$\nu$ C-N	2980,02	$\nu$ as C-H de $\text{CH}_3$
1471,68	$\delta$ as $\text{CH}_3$	3172,90 - 3304,06	$\nu$ s N-H
1558,48	$\delta$ -N-H	3373,94	$\nu$ as N-H

$\delta$  = vibration de déformation; s = symétrique ; as = asymétrique ;  $\nu$  = vibration de valence

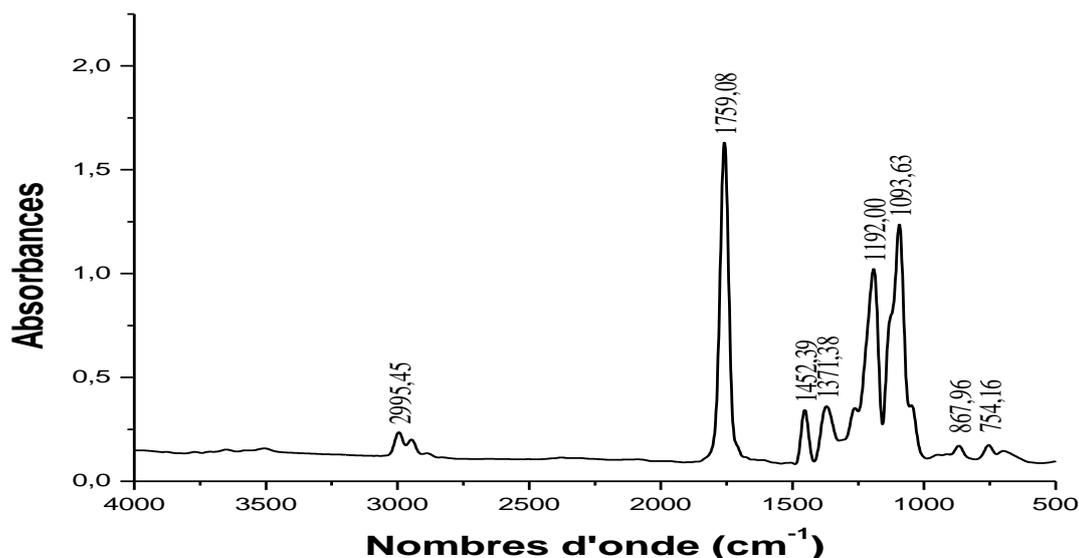
### II.2.3.2. Spectre IR du PLA

Le poly (acide lactique) est un polyester aliphatique constitué essentiellement d'unités  $\alpha$ -hydroxy-acide. Le spectre IR du PLA montre l'existence de plusieurs groupements fonctionnels qui se regroupent majoritairement entre  $500\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ .



**Fig. II.28 :** Formule chimique semi-développée du PLA.

Le spectre IRTF du PLA est représenté dans la figure II.29.



**Fig. II.29** : Spectre IRTF du PLA.

Sur le spectre IRTF du PLA, la bande la plus caractéristique est située à  $1759,08 \text{ cm}^{-1}$ . Selon **Nuo Wang et al. [108]**, cette bande est attribuée au mode de vibration de valence des groupements carbonyle C=O de la fonction ester. Ce résultat est également observé par **S. H. Gorden et al. [109]**. Du fait de sa polarité et sa grande concentration, la fonction carbonyle se présente au niveau du spectre sous une bande étroite et d'une intensité très élevée. Les résultats d'analyse du spectre IR du PLA obtenus sont similaires à ceux réalisés par **Nugraha Edhi Suyatma [110]**. L'ensemble des bandes d'absorption ainsi que leurs modes de vibration figurent dans le tableau II.15.

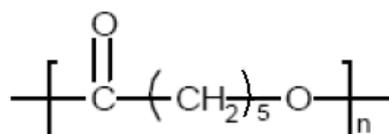
**Tableau II.15** : Principales bandes caractéristiques du PLA.

Fréquences $\text{cm}^{-1}$	Attribution	Fréquences $\text{cm}^{-1}$	Attribution
754,16	$\delta$ C-H	1452,39	$\delta$ as $\text{CH}_3$
867,96	$\nu$ C-COO Faible	1759,08	$\nu$ C=O Forte
1093,63	$\nu$ C-O-C (d'ester)	2945,30	$\nu$ s CH
1192,00	$\nu$ C-O-C (d'ester)	2995,45	$\nu$ as CH
1371,38	$\delta$ s $\text{CH}_3$		

$\delta$  = vibration de déformation; s = symétrique ; as = asymétrique ;  $\nu$  = vibration de valence.

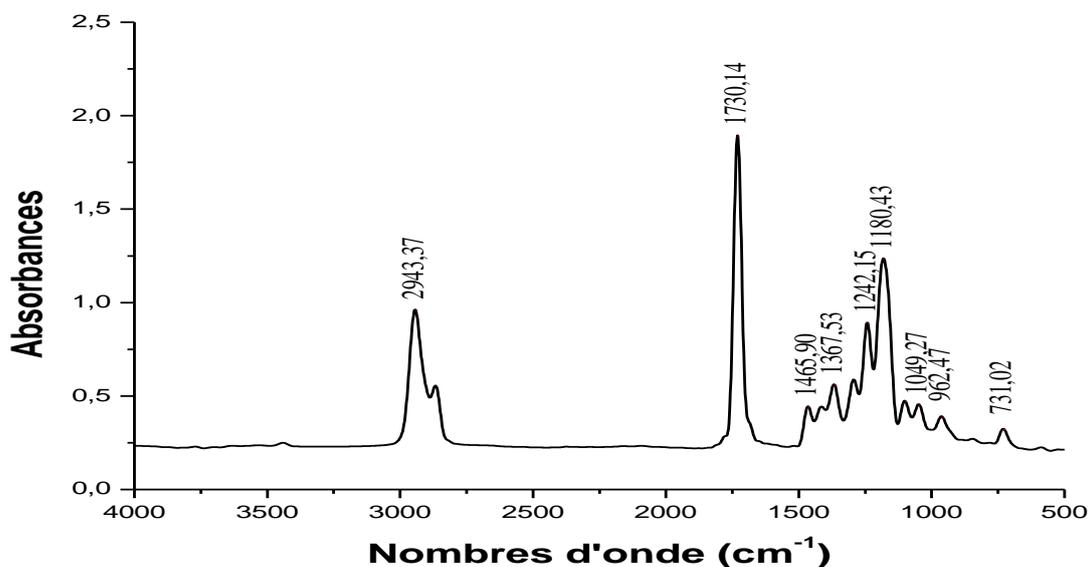
### II.2.3.3. Spectre IR de PCL

La poly ( $\epsilon$ -caprolactone) est un polyester aliphatique. L'analyse IRTF permet d'identifier les groupements fonctionnels de PCL, attribués aux bandes les plus importantes, qui sont situées entre 500  $\text{cm}^{-1}$  et 4000  $\text{cm}^{-1}$ .



**Fig. II.30 :** Formule chimique semi-développée de PCL.

Le spectre IRTF est représenté sur la figure II.31.



**Fig. II.31 :** Spectre IRTF de PCL.

D'après le spectre IRTF de PCL, la bande d'absorption la plus caractéristique est située à 1730,14  $\text{cm}^{-1}$ . Cette bande correspond au mode de vibration de valence  $\nu$  C=O du groupement carbonyle de la fonction ester [108].

Selon **D. F. Varnell et al. [111]**, les bandes d'absorption à 1465,90 ; 1418,38 ; 1367,90 ; 1242,15 et 1180,43  $\text{cm}^{-1}$  sont attribuées au mode de vibration de valence de C-O-C. Par contre le pic présent à 1294,85  $\text{cm}^{-1}$  est caractéristique de la vibration de valence de C-C et C-O seulement du PCL semi-cristalline.

Dans le même spectre, les bandes d'absorption observées à 2866,14 et 2943,37  $\text{cm}^{-1}$  sont attribuées au mode de vibration de valence de  $\text{CH}_2$  [112].

L'ensemble des bandes d'absorption ainsi que leurs modes de vibration sont résumés dans le tableau II.16.

**Tableau II.16 :** Principales bandes caractéristiques de PCL.

Fréquences $\text{cm}^{-1}$	Attribution
731,02	$\delta \text{CH}_2$
1049,27	$\nu \text{C-C}$
1465,90 ; 1418,38 ; 1367,90 ; 1242,15 et 1180,43	$\nu \text{C-O-C}$
1294,85	$\nu \text{C-C}$ et $\nu \text{C-O}$
1730,14	$\nu \text{C=O}$
2866,14-2943,37	$\nu \text{CH}_2$

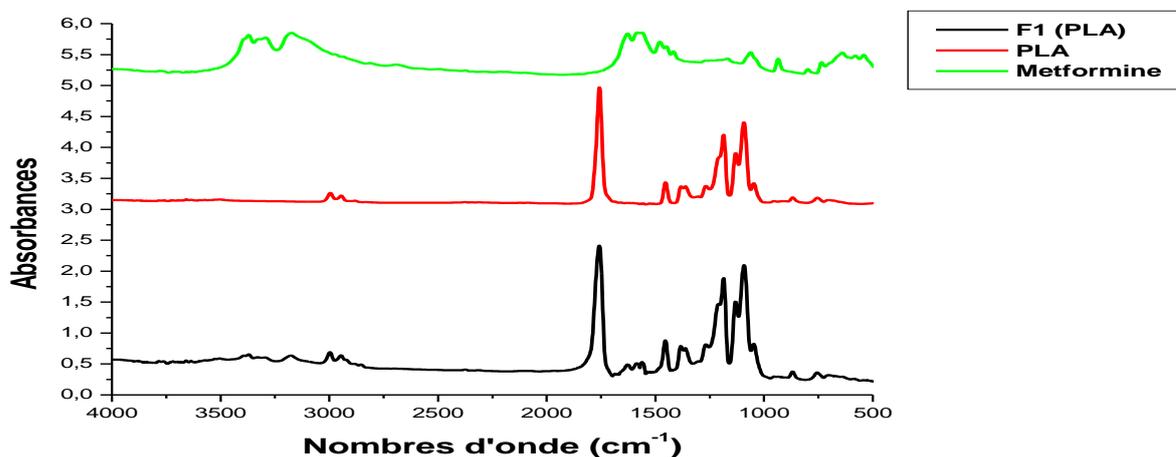
$\delta$  = vibration de déformation; s = symétrique ; as = asymétrique ;  $\nu$  = vibration de valence

#### **II.2.3.4. Caractérisation des microcapsules par l'analyse IRTF**

Dans le but de confirmer la présence de la metformine dans les microcapsules obtenues à partir des formulations F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL) et d'étudier les liaisons et les interactions susceptibles d'être établies entre le polymère (PLA, PCL ou le mélange des deux polymères (50/50)) et le chlorhydrate de metformine, l'analyse IRTF a été réalisée sur des échantillons de microcapsules dans des pastilles de KBr.

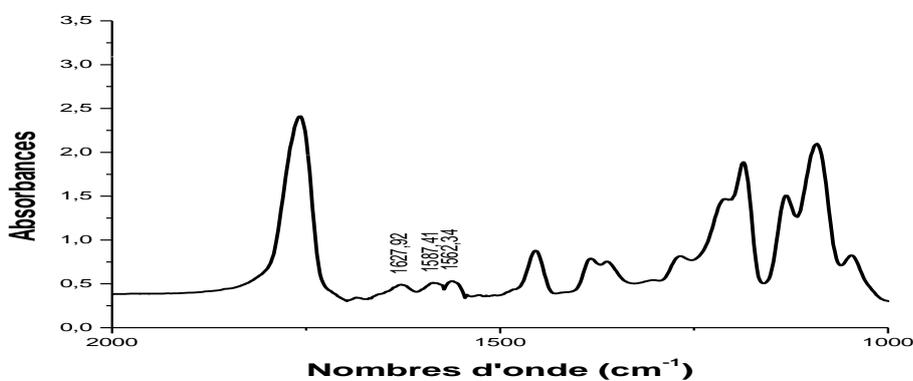
- Spectre IRTF de F1 (PLA)

Le spectre IRTF de F1 (PLA), c'est-à-dire celui des microcapsules du PLA contenant le chlorhydrate de metformine, est représenté sur la figure suivante.



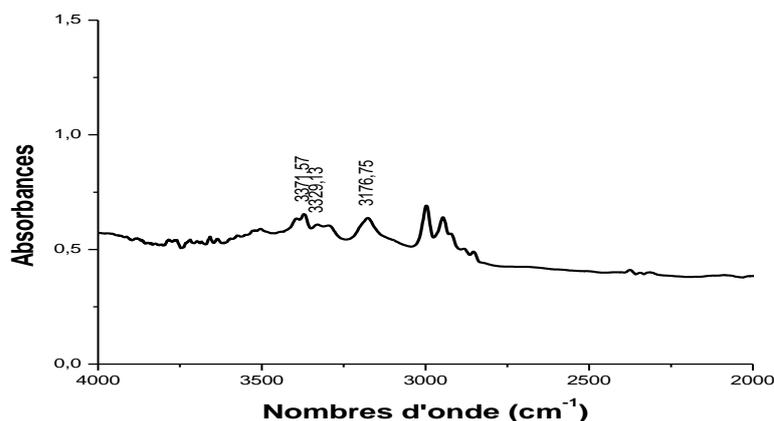
**Fig. II.32** : Spectre IRTF des microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine.

Sur le spectre IRTF des microcapsules de PLA contenant le chlorhydrate de metformine, on remarque l'apparition des bandes d'absorption supplémentaires caractéristiques des groupements amine et imine correspondant à la metformine. Les bandes d'absorption observées à 1562,34 et 1587,41 cm<sup>-1</sup> sont attribués au mode de vibration de déformation dans le plan du N-H [106]. La bande d'absorption située à 1627,92 cm<sup>-1</sup> est caractéristique de la vibration de déformation de C=N [105].



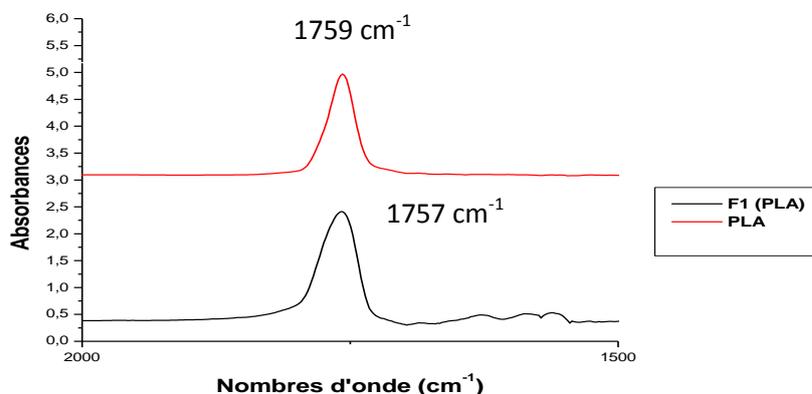
**Fig. II.33** : Spectre IR des microcapsules de PLA contenant la metformine entre 1000 et 2000 cm<sup>-1</sup>.

Les bandes supplémentaires observées dans le spectre IRTF des microcapsules de PLA contenant la metformine à  $3176,75\text{ cm}^{-1}$  -  $3329,13\text{ cm}^{-1}$  et  $3371,57\text{ cm}^{-1}$  sont relatives à l'élongation symétrique et asymétrique du N-H, respectivement [104]. L'apparition de toutes ces bandes d'absorption supplémentaires confirme la présence de la metformine dans les microcapsules.



**Fig. II.34 :** Spectre IR des microcapsules de PLA contenant la metformine entre  $4000$  et  $2000\text{ cm}^{-1}$ .

En examinant près ces spectres dans la région des carbonyles du PLA, la bande observée à  $1759\text{ cm}^{-1}$  se trouve décalée vers les basses fréquences à  $1757\text{ cm}^{-1}$ . Ceci est du probablement à l'établissement des liaisons hydrogènes entre les groupements carbonyles de la fonction ester du PLA et l'hydrogène de la fonction amine ou imine de la metformine.



**Fig. II.35 :** Spectre IR des microcapsules de PLA contenant la metformine dans la région des carbonyles.

- Spectre IRTF de F2 (PCL)

Le spectre IRTF des microcapsules de PCL contenant le CM est représenté sur la figure suivante.

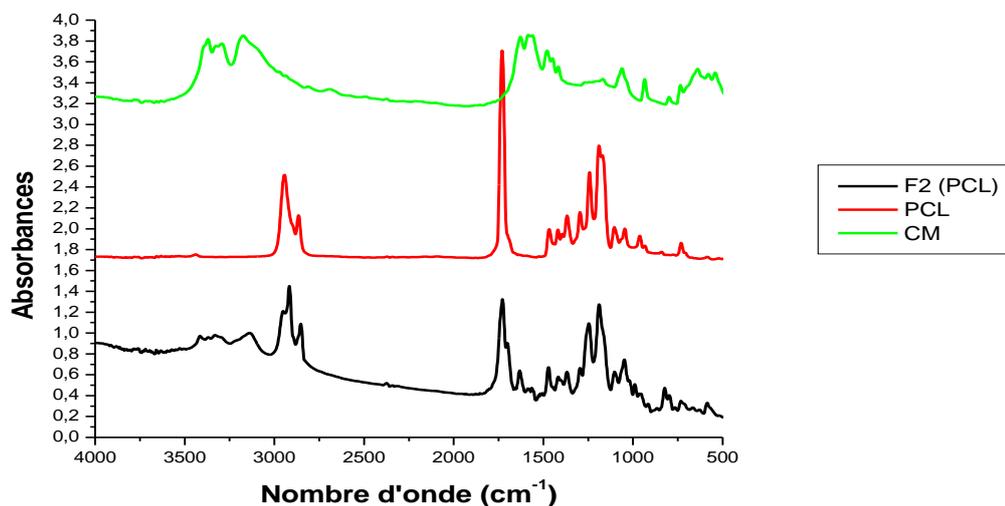


Fig. II.36 : Spectre IRTF des microcapsules de PCL contenant le chlorhydrate de metformine.

D'après le spectre IRTF des microcapsules de PCL contenant le chlorhydrate de metformine, on remarque l'apparition des bandes d'absorption supplémentaires. Pour mieux les identifier, nous subdivisons le spectre en deux régions, des enregistrements entre 1000 et 2000  $\text{cm}^{-1}$  et des enregistrements entre 2000 et 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

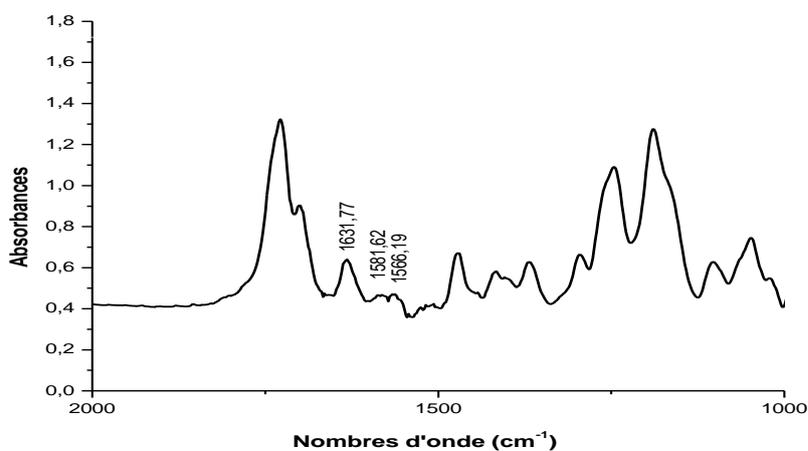
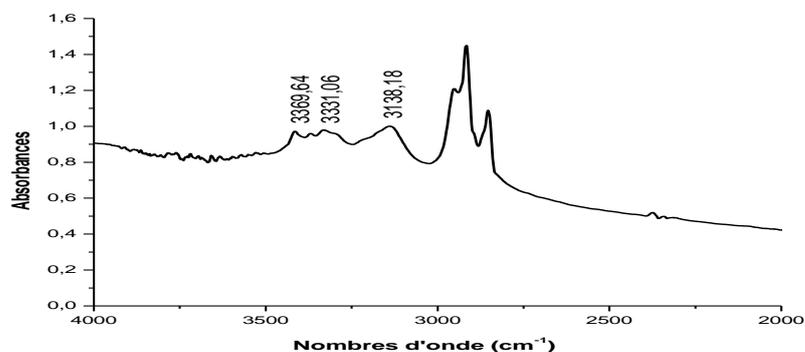


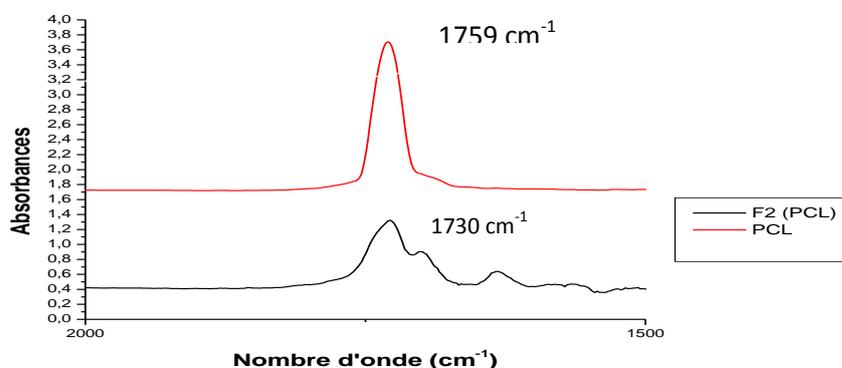
Fig. II.37 : Spectre IR des microcapsules de PCL contenant la metformine entre 2000 et 1000  $\text{cm}^{-1}$ .

D'après le spectre IRTF représenté sur la fig. II.37, les bandes d'absorption observées à 1566,19 et 1581,62  $\text{cm}^{-1}$  sont attribués au mode de vibration de déformation dans le plan du N-H [106]. La bande d'absorption située à 1631,77  $\text{cm}^{-1}$  est caractéristique de la vibration de déformation de C=N [105].



**Fig. II.38:** Spectre IR des microcapsules de PCL contenant la metformine entre 2000 et 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

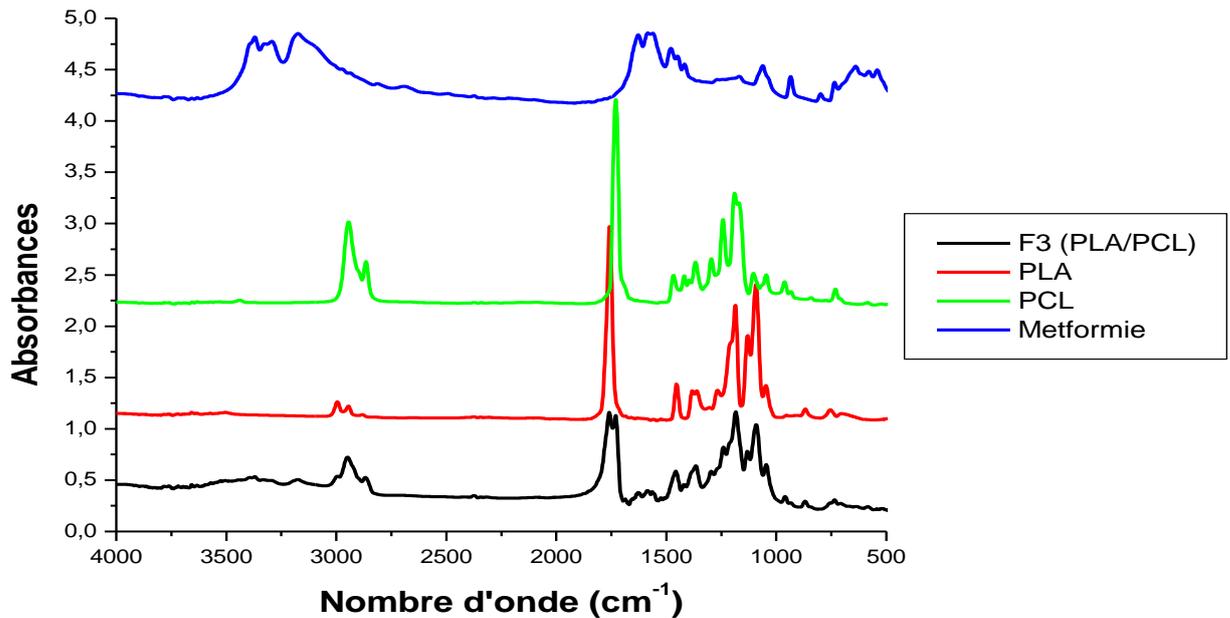
Entre 2000 et 4000  $\text{cm}^{-1}$ , les bandes d'absorption supplémentaires observées à 3138,18  $\text{cm}^{-1}$  - 3331,06  $\text{cm}^{-1}$  et 3369,64  $\text{cm}^{-1}$  sont relatives à l'élongation symétrique et asymétrique du N-H, respectivement [104]. L'apparition de toutes ces bandes d'absorption supplémentaires qui correspond aux groupements amine et imine du chlorhydrate de metformine confirme la présence de ce dernier dans les microcapsules de PCL. Dans la région des carbonyles, la bande observée à 1730  $\text{cm}^{-1}$  dans le spectre de PCL a changé sa position vers la région des nombres d'ondes inférieures dans le spectre des microcapsules. Ce résultat indique l'établissement des liaisons hydrogènes entre les groupements carbonyles de la fonction ester du PLA et l'hydrogène de la fonction amine ou imine de la metformine.



**Fig. II.39 :** Spectre IR des microcapsules de PCL contenant la metformine dans la région des carbonyles

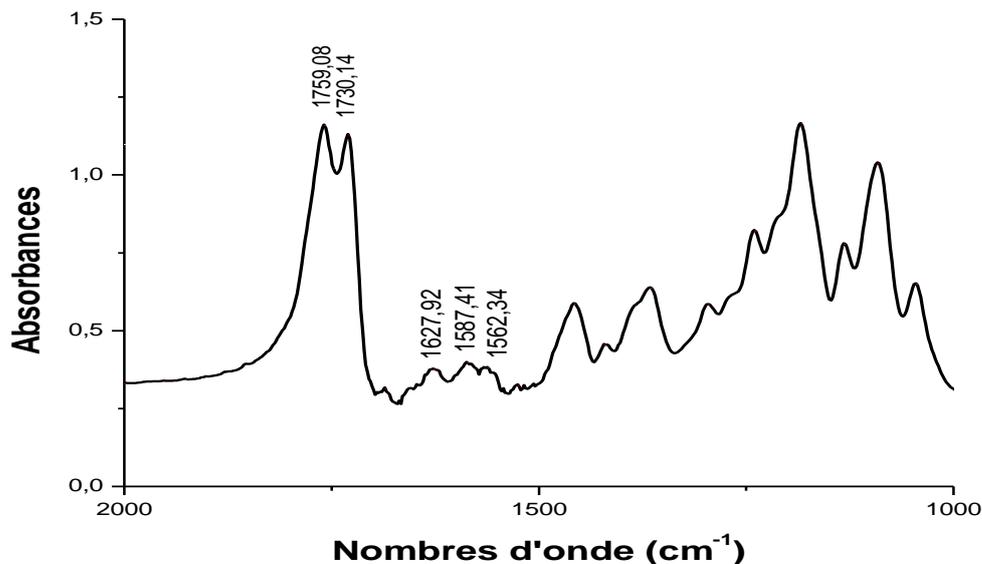
- Spectre IRTF de F3 (PLA/PCL)

Le spectre IRTF des microcapsules préparées avec le mélange (50/50) des deux polymères, PLA et PCL, est représenté sur la figure suivante.



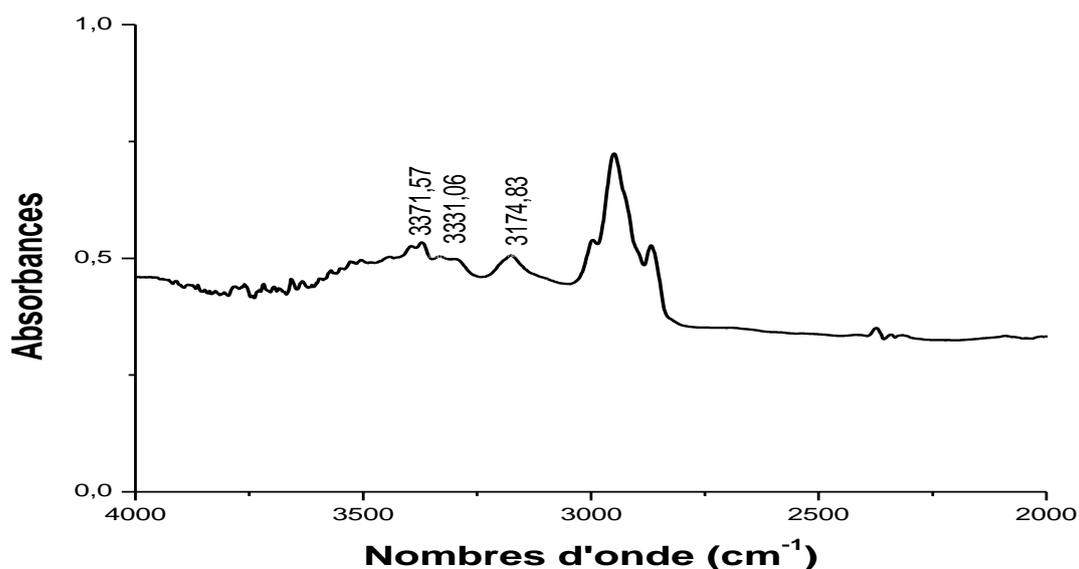
**Fig. II.40** : Spectre IRTF des microcapsules de PLA/PCL contenant le chlorhydrate de metformine.

Le spectre IRTF obtenu pour la formulation F3 (PLA/PCL) montre l'apparition des bandes d'absorption supplémentaires observées dans les deux régions 1000 – 2000 cm<sup>-1</sup> et 2000 – 4000 cm<sup>-1</sup>.



**Fig. II.41** : Spectre IRTF des microcapsules de PLA/PCL contenant le chlorhydrate de metformine entre 1000 et 2000 cm<sup>-1</sup>.

Entre 1000 et 2000 cm<sup>-1</sup>, les bandes d'absorption supplémentaires observées à 1562,34 et 1587,41 cm<sup>-1</sup> sont attribués au mode de vibration de déformation dans le plan du N-H [106]. La bande d'absorption supplémentaire observée à 1627,92 cm<sup>-1</sup> est attribuée à la vibration de déformation de C=N [105].



**Fig. II.42** : Spectre IRTF des microcapsules de PLA/PCL contenant le chlorhydrate de metformine entre 2000 et 4000 cm<sup>-1</sup>.

Par contre dans la région  $2000-4000\text{ cm}^{-1}$ , les bandes d'absorption supplémentaires observées à  $3174,83\text{ cm}^{-1}$  -  $3331,06\text{ cm}^{-1}$  et  $3371,57\text{ cm}^{-1}$  sont attribués à la vibration de valence symétrique et asymétrique du N-H, respectivement [104].

Toutes les bandes d'absorption supplémentaires observées sur le spectre IRTF de la formulation F3 (PLA/PCL) témoignent la présence de la metformine dans les microcapsules.

De plus, d'après le spectre des microcapsules de PLA/PCL contenant le chlorhydrate de metformine, on peut constater que les microcapsules de PLA/PCL contenant la metformine sont formées seulement par une interaction physique entre le PLA et la PCL. Ce résultat a été également confirmé par **T. Kemala et al.** [113].

D'après les résultats de l'analyse IRTF nous pouvons constater que les spectres IRTF des microcapsules de polymère (PLA, PCL ou PLA/PCL) contenant le chlorhydrate de metformine n'ont montré aucune interaction chimique entre le polymère et la metformine et la disparition de quelques bandes d'absorption de la metformine dans les spectres IRTF de ces microcapsules confirme son encapsulation dans le polymère [114].

## **CONCLUSION**

Dans ce chapitre, nous avons décrit la préparation des microcapsules de polymères (PLA, PCL et PLA/PCL) contenant le chlorhydrate de metformine par la technique d'évaporation de solvant en utilisant le dichlorométhane comme solvant. Nous avons fait varier la nature du polymère et sa concentration dans la phase organique ainsi que le pH de la phase continue afin de déterminer les conditions optimales de formulations viables.

Dans un premier temps, nous avons optimisé les conditions de préparation des microcapsules de PLA contenant la metformine. Nous avons ainsi fixé la concentration du PLA dans la phase organique à  $10\text{ g/l}$  et le pH de la phase aqueuse à  $\text{pH} = 5$ . Ces conditions nous ont permis d'obtenir des microcapsules de forme sphérique et de diamètre moyen compris entre  $1$  et  $7\text{ }\mu\text{m}$  avec un taux d'encapsulation de la metformine de  $73,82\%$ .

Dans un deuxième temps, un autre polymère a été utilisé pour la microencapsulation de la metformine qui est la PCL. Comme pour le premier cas avec l'utilisation du PLA, nous avons constaté que le taux d'encapsulation de la metformine dépend de la concentration en polymère de la phase organique et du pH de la phase aqueuse. Le meilleur résultat est obtenu avec un PH légèrement acide et une concentration de 10 g/l du PCL dans la phase organique pour lesquels 62,12 % de la metformine a été encapsulé à pH = 5. Les images MEB confirment la présence de microcapsules de forme sphérique et de diamètres compris entre 2 et 10  $\mu\text{m}$ .

Une autre formulation a été réalisée par un mélange des deux polymères (PLA, PCL) en exploitant les conditions opératoires trouvées dans le cas d'utilisation de ces deux polymères seuls. Dans ce cas des microcapsules de forme sphérique et de tailles variables (0,65 – 8  $\mu\text{m}$ ) ont été obtenues avec 68,14 % du chlorhydrate de metformine encapsulé.

L'analyse IRTF confirme la présence de la metformine dans les microcapsules des trois formulations optimisées par l'apparition de bandes d'absorption supplémentaires caractéristiques des groupements amine et imine de la metformine et cette analyse met également en évidence l'absence d'interaction chimique entre le polymère (PLA, PCL ou PLA/PCL) et le principe actif.

# ***CHAPITRE III :***

## ***Cinétique de libération du chlorhydrate de metformine***

Le but de ce chapitre est d'étudier la cinétique de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules de polymères (PLA, PCL, PLA/PCL) dans des milieux biologiques simulés. Pour cela dans un premier temps, nous allons procéder à la préparation des milieux physiologiques tels que le milieu gastrique (pH = 1,2) et le milieu intestinal (pH = 6,8) et la détermination des courbes d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans ces deux milieux afin de déterminer la quantité du principe actif libérée. Dans un deuxième temps, nous allons réaliser l'essai de dissolution afin de suivre la vitesse de libération de la metformine à travers les deux compartiments physiologiques et d'étudier l'influence du pH et de la nature du polymère sur le relargage du principe actif contenu dans les microcapsules obtenues.

### **III.1. MATERIAUX ET METHODES**

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

#### **III.1.1. Matériaux**

- **Microcapsules de polymères contenant la metformine**

Les microcapsules utilisées pour tester la libération in vitro du chlorhydrate de metformine sont celles obtenues dans les formulations F1 (PLA), F2 (PCL) et la formulation F3 (PLA/PCL) (tableau II.13).

- **Dihydrogénophosphate de potassium ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )**

Le dihydrogénophosphate de potassium utilisé dans ce travail pour préparer les milieux physiologiques est fourni par Panreac QUIMICA SA (Espagne).

- **Hydroxyde de sodium NaOH** : L'hydroxyde de sodium (99 %) utilisé dans cette étude est fourni par Prolabo (France).
- **Acide chlorhydrique HCl** : L'acide chlorhydrique (35-37 %) utilisé dans cette étude est fourni par Biochem Chemopharma (France).

### **III.1.2. Méthodes**

Pour réaliser l'essai de dissolution, les procédures expérimentales utilisées sont les suivantes.

#### **III.1.2.1. Préparation des milieux physiologiques**

Dans une fiole de 1000 ml contenant de l'eau distillée, on fait dissoudre 0,68 g de dihydrogénophosphate de potassium ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Le pH de la solution obtenue est ajusté avec une solution d'acide chlorhydrique HCl (0,1 N) et une solution d'hydroxyde de sodium NaOH (0,1N) jusqu'à l'obtention du pH désiré.

Deux milieux de libération sont étudiés : une solution tampon phosphate à pH 6,8 et une solution acide à pH 1,2. Ces deux milieux sont préconisés pour l'étude des formes à libération modifiée, simulent respectivement le milieu intestinal et le milieu gastrique.

#### **III.1.2.2. Courbes d'étalonnage de la metformine dans les deux milieux physiologiques**

Les courbes d'étalonnage ont été obtenues en préparant différentes solutions du chlorhydrate de metformine de différentes concentrations dans les deux milieux physiologiques et en mesurant à chaque fois l'absorbance à une longueur d'onde de 233 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible de marque SpectroScan50.

#### IV.1.2.3. Essai de dissolution

L'essai de dissolution a pour but de déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes solides à laisser passer en solution dans un milieu déterminé le ou les principes actifs qu'elles contiennent.

- **Protocole expérimental**

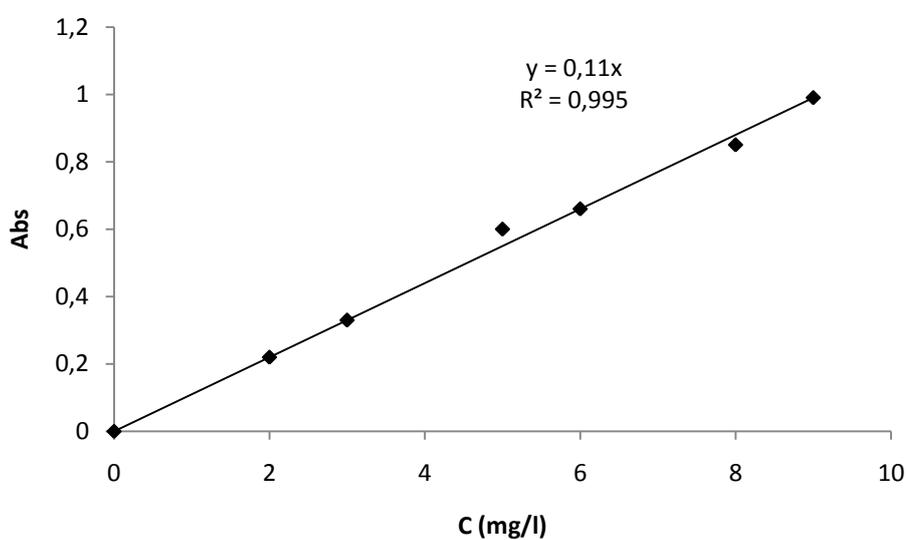
L'essai de dissolution est réalisé dans un godet de 900 ml qui est rempli du milieu physiologique. Pendant cet essai, la température est réglée à  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  et l'agitation à 100 tr/min. La libération du chlorhydrate de metformine contenu dans les microcapsules F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL) est étudiée dans le milieu gastrique ( $\text{pH} = 1,2$ ) et le milieu intestinal ( $\text{pH} = 6,8$ ) pendant 7 heures. Une quantité exacte de microcapsules (équivalente de 20 mg du chlorhydrate de metformine) est comprimée à l'aide d'une presse hydraulique. La compression directe est exécutée à  $3 \text{ t cm}^{-2}$  pendant 5 min [10]. Une fois la température atteint  $37^\circ\text{C}$ , le comprimé obtenu est placé dans le milieu de dissolution en déclenchant immédiatement le chronomètre. Des prélèvements d'un volume de 0,5 ml de milieu sont réalisés aux différents temps après immersion du comprimé dans le milieu de dissolution. Le volume prélevé est dilué et la metformine est dosée par spectrophotométrie UV à 233 nm [94]. A chaque mesure, le volume prélevé est réintroduit dans le milieu de dissolution. Dans les mêmes conditions, sont réalisées parallèlement, les cinétiques de libération de la forme conventionnelle (Glucophage).

## III.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS

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

#### 1) Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu gastrique (pH = 1,2)

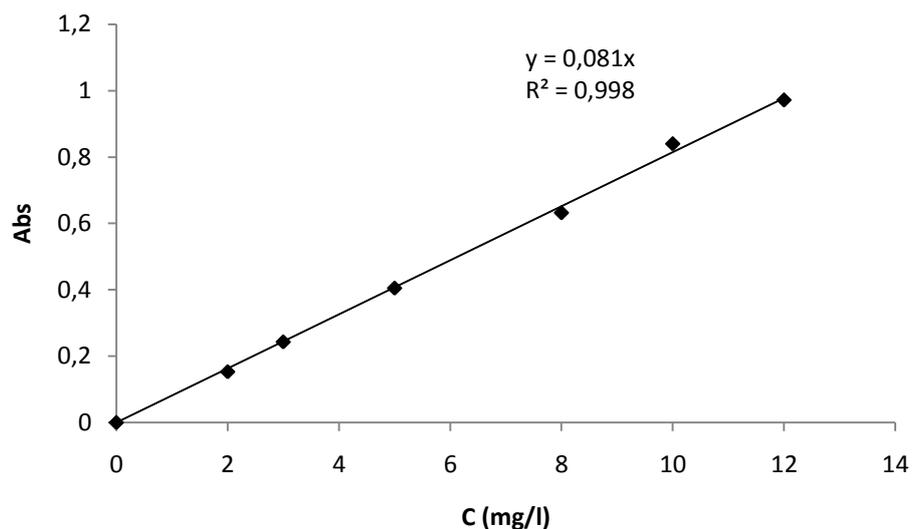
La courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans le milieu gastrique est représentée dans la figure III.1.



**Fig. III.1 :** Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu gastrique pH=1,2.

#### 2) Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu intestinal (pH = 6,8)

Dans le milieu intestinal, la courbe d'étalonnage de la metformine est représentée dans la figure III.2.



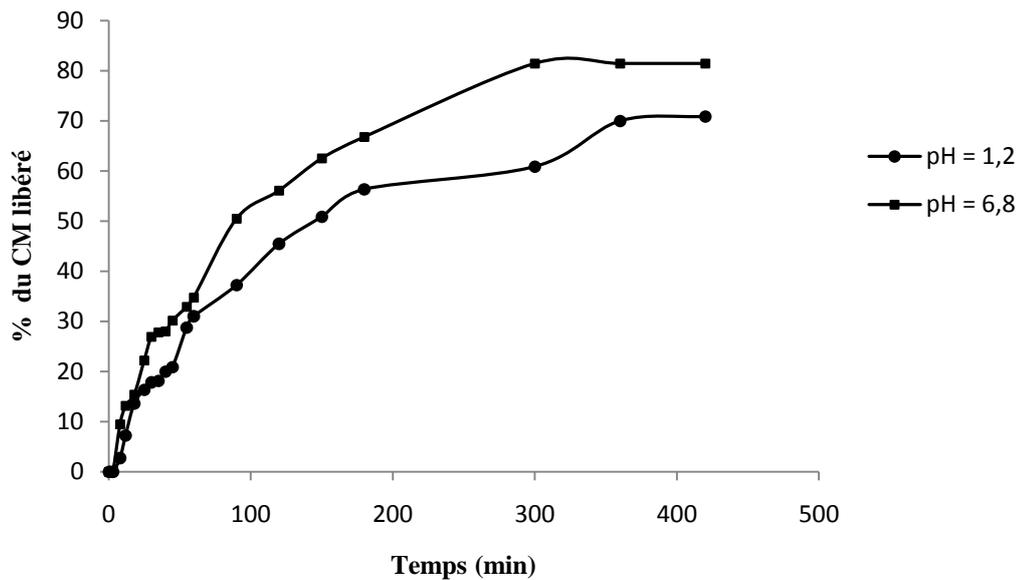
**Fig. III.2 :** Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu intestinal pH=6.8.

### III.2.2. Etude de la libération *in vitro* de la metformine en fonction du pH de milieu de dissolution

La libération *in vitro* de la metformine a été étudiée dans deux milieux physiologiques, le milieu gastrique (pH = 1,2) et le milieu intestinal (pH = 6,8) pour les trois formulations optimisées.

#### 1) Profils de libération *in vitro* de la metformine contenue dans les microcapsules de PLA

Les profils de libération *in vitro* du chlorhydrate de metformine pour la formulation F1 (PLA) dans les deux milieux physiologiques sont rapportés dans la figure III.3.



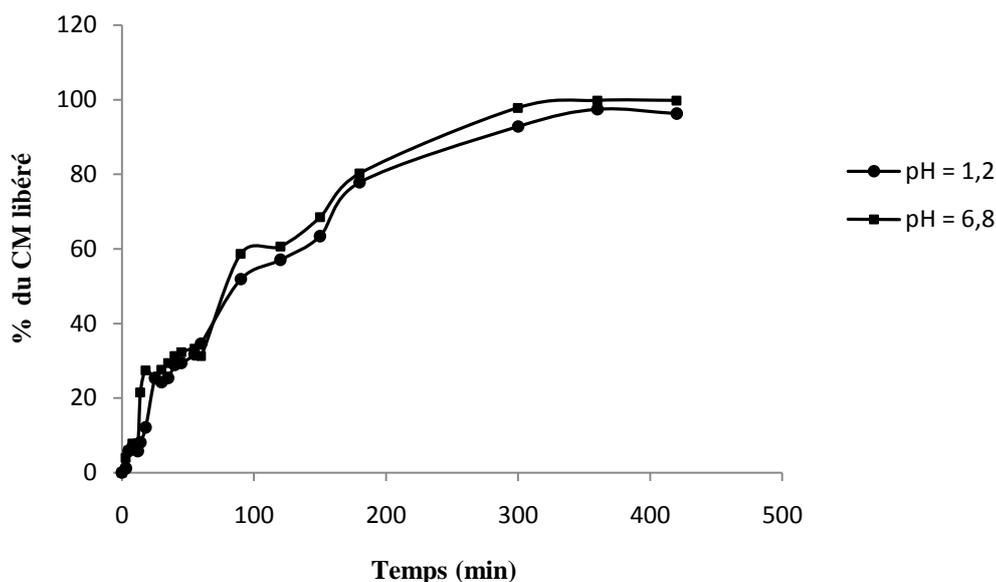
**Fig. III.3 :** Profils de libération *in vitro* de la metformine contenue dans les microcapsules de PLA dans les deux milieux physiologiques.

Les études de libération *in vitro* effectuées (figure III.3) montrent que les microcapsules de PLA libèrent progressivement 81,48 % et 70 % de leur contenu en metformine au bout de 6 h respectivement dans le milieu intestinal (pH = 6,8) et le milieu gastrique (pH = 1,2).

D'après ces résultats nous pouvons constater que la quantité de la metformine libérée à partir des microcapsules de PLA dans le milieu intestinal est supérieure à celle libérée dans le milieu gastrique. De plus, dans les deux cas, la libération du principe actif est incomplète après 6 heures.

## 2) Profils de libération *in vitro* de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL

Les profils de libération de la metformine obtenus pour la formulation F2 (PCL) sont illustrés dans la figure suivante.

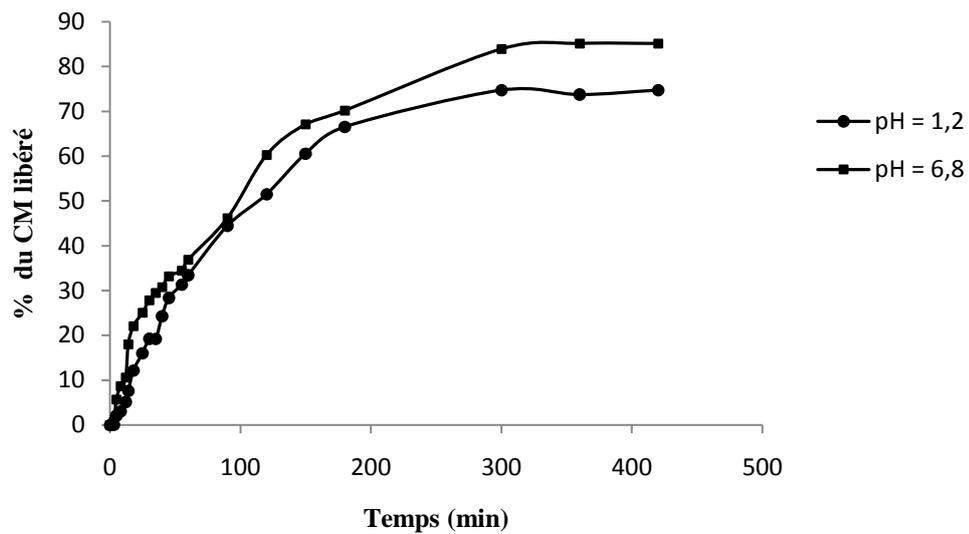


**Fig. III.4 :** Profils de libération *in vitro* de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL dans les deux milieux physiologiques.

D'après les profils de libération obtenus (figure III.4), le taux maximum de libération de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL est de 99,79 % au bout de 6 heures dans le milieu intestinal. Les mêmes microcapsules donnent un taux de libération légèrement inférieur (97,40 %) dans le milieu gastrique. De plus, nous pouvons constater d'après ces résultats que les microcapsules de PCL libèrent presque la totalité de la metformine encapsulée au bout de 6 heures.

### 3) Profils de libération *in vitro* de la metformine contenue dans les microcapsules de PLA/PCL

Dans le cas des microcapsules préparées par un mélange (50/50) des deux polymères, PLA et PCL, les profils de libération de la metformine dans les deux milieux physiologiques à partir ces microcapsules, sont représentés sur la figure III.5.

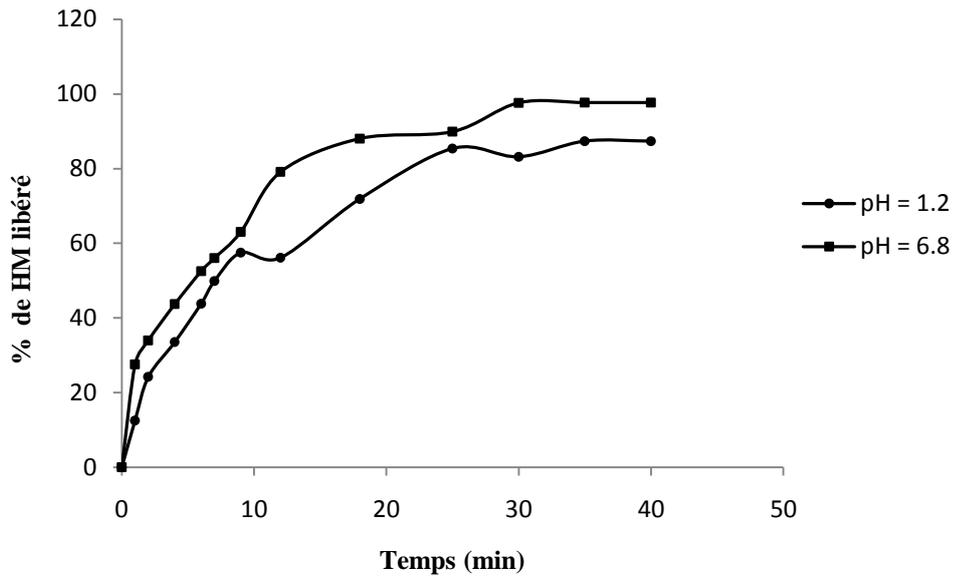


**Fig. III.5 :** Profils de libération *in vitro* de la metformine contenue dans les microcapsules de PLA/PCL dans les deux milieux physiologiques.

Les profils de libération *in vitro* du chlorhydrate de metformine pour la formulation F3 (PLA/PCL) montrent que le pH du milieu physiologique influence sur le taux de libération de la metformine. En effet, un taux de libération supérieur (85,18 %) a été observé dans le milieu intestinal par rapport au milieu gastrique (73,73 %) à des temps équivalents (6 heures). De même, dans ce cas la libération de la metformine est incomplète au bout de 6 heures.

#### 4) Profils de libération *in vitro* de la metformine à partir de la forme commercialisée (Glucophage)

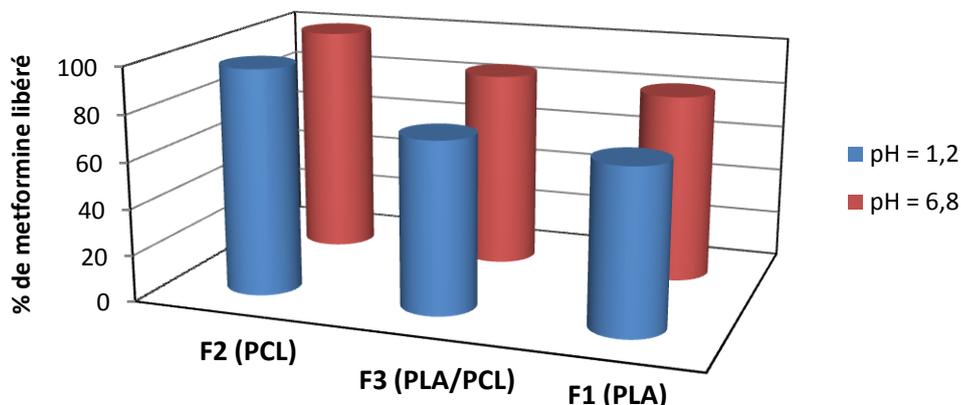
Les profils de libération *in vitro* de la metformine à partir du Glucophage, la forme commercialisée, sont illustrés sur la figure III.6.



**Fig. III.6 :** Profils de libération *in vitro* dans les deux milieux physiologiques de la metformine à partir le Glucophage.

Les profils de libération présentés dans la figure III.6 montrent aussi que le pH du milieu de dissolution a une influence sur le taux de libération de metformine. En effet, le taux de libération du principe actif est plus élevé dans le milieu intestinal (97,71%) par rapport au milieu gastrique (87,36%). Cependant le temps nécessaire à ces libérations est beaucoup moins faible (35 min) par rapport au temps nécessaire pour la libération du principe actif encapsulé.

La variation du taux de libération du chlorhydrate de metformine en fonction du pH pour toutes les formulations (F1 (PLA), F2 (PCL), F3 (PLA/PCL)) est représentée sur la figure suivante.



**Fig. III.7 :** Variation du taux de libération de la metformine en fonction du pH pour l'ensemble des formulations après 6 heures.

D'après ces résultats, il est clairement montré que le taux de libération de la metformine est plus élevé dans le milieu intestinal (pH = 6,8) comparativement au milieu gastrique (pH = 1,2), un résultat globalement observé pour toutes les formulations (F1 (PLA), F2 (PCL), F3 (PLA/PCL)) et même pour la forme commercialisée de la metformine (Glucophage).

Ce résultat peut être expliqué par la mauvaise solubilité du chlorhydrate de metformine dans un milieu acide. En effet, la metformine est un solide ionique, lorsqu'il est placé dans le milieu acide qui est une solution riche en protons ( $H^+$ ) l'un des ions qui composent la metformine, la solubilité de cette dernière se voit partiellement réduite par l'effet d'ion commun [11].

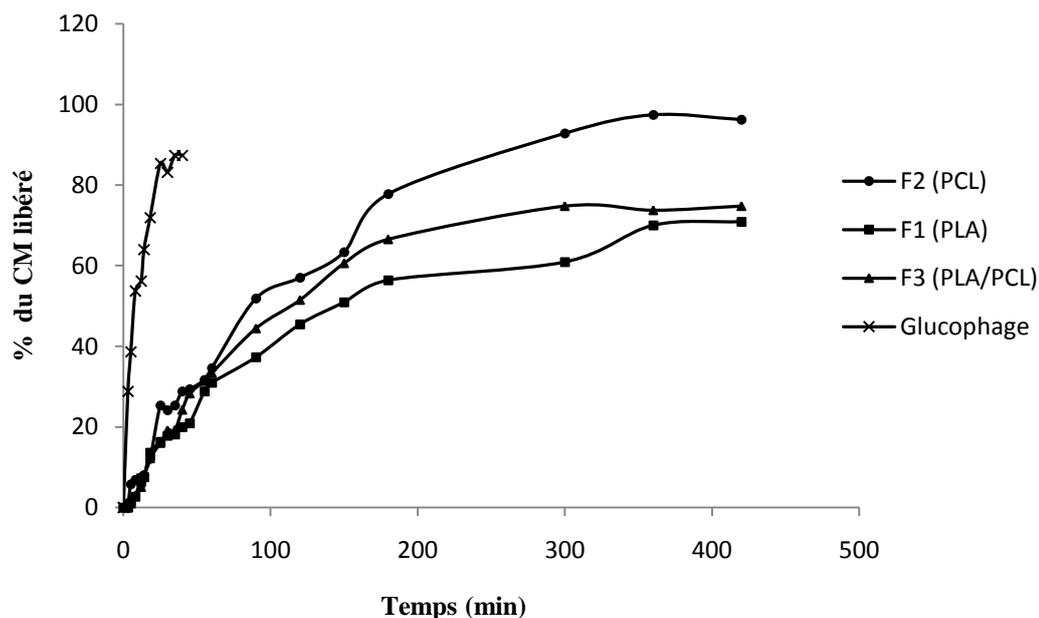
Des résultats similaires ont été obtenus par **B. Nath et al. [11]** dans le cas de la libération de la metformine contenue dans des microcapsules d'acétate de cellulose et d'Eudragit. De la même façon, **J. D. Ghodake et al. [13]** ont également montré que la libération dans le milieu gastrique (pH = 1,2) de la metformine contenue dans des microsphères d'Eudragit est en général faible par rapport à celle obtenue dans le milieu intestinal (pH = 6,8).

### III.2.3. Etude de la libération *in vitro* de la metformine en fonction de la nature du polymère

Dans le but d'étudier l'influence de la nature du polymère sur la libération de la metformine, nous avons étudié la libération *in vitro* de cette dernière à partir des microcapsules de différents polymères (PLA, PCL et PLA/PCL) dans les deux milieux physiologiques gastrique et intestinal.

#### 1) Profils de libération *in vitro* de la metformine dans le milieu gastrique pour les différentes formulations optimisées

La libération *in vitro* a été étudiée dans le milieu pH 1,2. Les profils de libération obtenus pour les différentes formulations (F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL)) sont illustrés dans la figure III.8.



**Fig. III.8 :** Profils de libération *in vitro* de la metformine pour toutes les formulations dans le milieu gastrique (pH = 1,2).

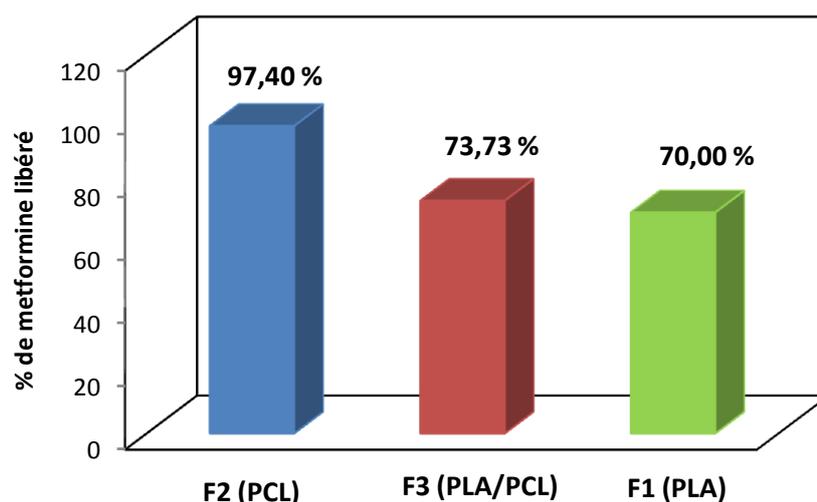
Les études de libération *in vitro* effectuées dans le milieu gastrique montrent que la forme conventionnelle (Glucophage) libère 87,36 % de son contenu en metformine au bout de 35 min. En revanche, la metformine contenue dans les microcapsules de polymère (PLA, PCL, PLA/PCL) est libérée progressivement dans le temps. Le tableau suivant résume

l'évolution du taux de libération de la metformine encapsulée en fonction du temps à pH = 1,2.

**Tableau III.1 :** Taux de libération de la metformine en fonction du temps pour l'ensemble des formulations à pH = 1,2.

Temps (min)	Taux (%)		
	F1 (PLA)	F2 (PCL)	F3 (PLA/PCL)
35	17,82	24,20	19,19
60	31,00	34,58	33,37
120	45,45	57,05	51,51
180	56,36	77,80	66,56

Nous avons poursuivi l'expérience jusqu'à t=6 h où nous avons remarqué un plateau. Après 6 h de libération, respectivement 97,40 %, 70 % et 73,73 % de la metformine sont libérés à partir des microcapsules de PCL, de PLA et de PLA/PCL. Et après 7 heures, aucune libération supplémentaire n'est observée.



**Fig. III.9 :** Variation du taux de libération de la metformine en fonction de la nature du polymère à pH = 1,2 après 6 heures.

Les vitesses de libération ( $\text{mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) de la metformine contenue dans les microcapsules de polymère (PLA, PCL, PLA/PCL) dans le milieu gastrique sont calculées pour la partie linéaire des courbes tracées sur la fig. III.8. Les valeurs de vitesses obtenues sont regroupées dans le tableau suivant.

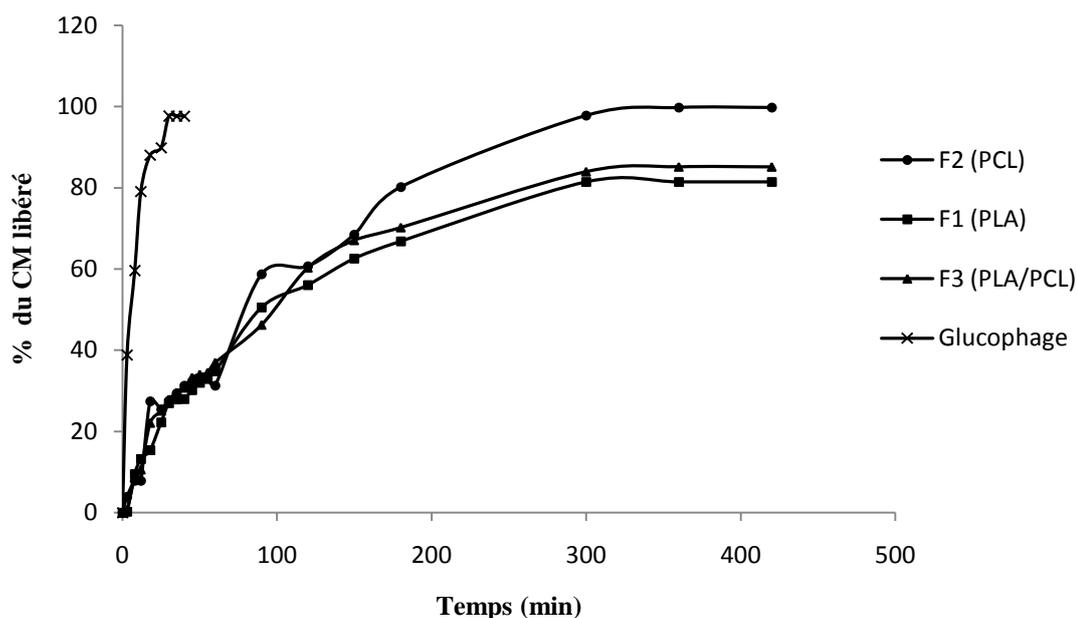
**Tableau III.2 :** Vitesses de libération de la metformine contenue dans les microcapsules de polymère (PLA, PCL, PLA/PCL) à pH = 1,2.

Formulation	Vitesse de libération ( $\text{mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )
F1 (PLA)	$5.10^{-5}$
F2 (PCL)	$8.10^{-5}$
F3 (PLA/PCL)	$6.10^{-5}$

D'après les résultats du tableau III.2, la vitesse de libération de la metformine dans le milieu gastrique est influencée par la nature du polymère. En effet, la vitesse de libération de la metformine la plus élevée a été obtenue avec les microcapsules de PCL ( $8.10^{-5} \text{ mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) et la vitesse de libération la plus faible a été obtenue avec les microcapsules de PLA ( $5.10^{-5} \text{ mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). Par contre, dans le cas des microcapsules de PLA/PCL, la vitesse de libération de la metformine est de  $6.10^{-5} \text{ mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .

## 2) Profils de libération *in vitro* de la metformine dans le milieu intestinal pour les différentes formulations optimisées

Les profils de libération *in vitro* dans le tampon à pH 6,8 sont présentés sur la figure III.10.



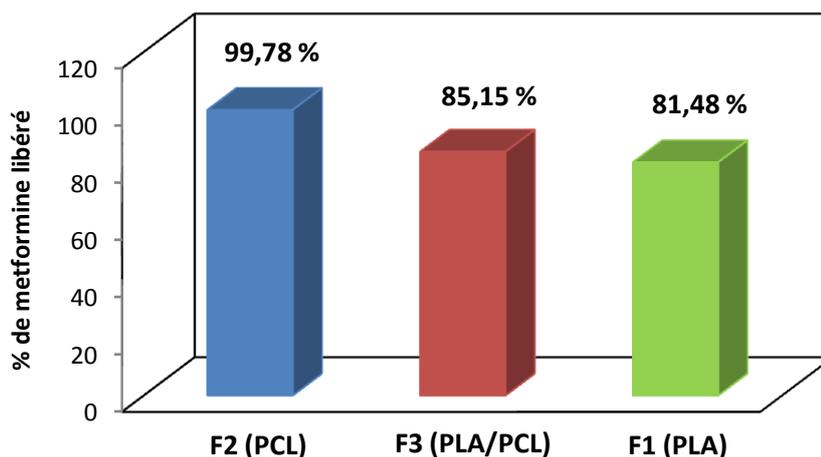
**Fig. III.10 :** Profils de libération *in vitro* de la metformine pour toutes les formulations dans le milieu intestinal (pH = 6,8).

D'après les résultats obtenus, nous pouvons remarquer que la metformine contenue dans les microcapsules se libère plus lentement avec un plateau atteint à  $t = 6$  h par rapport à la metformine libérée du Glucophage (97,71 % au bout de 35 minutes). Le tableau suivant résume l'évolution du taux de libération de la metformine encapsulée en fonction du temps à pH = 6,8.

**Tableau III.3 :** Taux de libération de la metformine en fonction du temps pour l'ensemble des formulations à pH = 6,8.

Temps (min)	Taux (%)		
	F1 (PLA)	F2 (PCL)	F3 (PLA/PCL)
35	27,86	29,35	29,50
60	34,79	31,30	36,91
120	56,09	60,66	60,30
180	66,85	80,23	70,23

L'étude de la libération *in vitro* de la metformine dans le milieu intestinal (pH = 6,8) montre clairement que les microcapsules de PCL libèrent la quantité la plus élevée du chlorhydrate de metformine par rapport aux microcapsules de PLA et de PLA/PCL. Au bout de 6 heures, les quantités libérées correspondent à 99,78 %, 81,48 % et 85,15 % respectivement pour les microcapsules de PCL, de PLA et de PLA/PCL.



**Fig. III.11 :** Variation du taux de libération de la metformine en fonction de la nature du polymère à pH = 6,8 après 6 heures.

Les vitesses de libération ( $\text{mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) de la metformine contenue dans les microcapsules de polymère (PLA, PCL, PLA/PCL) dans le milieu intestinal sont calculées pour la partie linéaire des courbes tracées sur la fig. III.10. Les valeurs de vitesses obtenues sont regroupées dans le tableau suivant.

**Tableau III.4 :** Vitesses de libération de la metformine contenue dans les microcapsules de polymère (PLA, PCL, PLA/PCL) à pH = 6,8.

Formulation	Vitesse de libération ( $\text{mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )
F1 (PLA)	$6.10^{-5}$
F2 (PCL)	$9.10^{-5}$
F3 (PLA/PCL)	$8.10^{-5}$

La vitesse de libération de la metformine dans le milieu intestinal est aussi influencée par la nature du polymère. En effet, la vitesse de libération de la metformine la plus élevée a été obtenue avec les microcapsules de PCL ( $9.10^{-5} \text{ mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) et la vitesse de libération la plus faible a été obtenue avec les microcapsules de PLA ( $6.10^{-5} \text{ mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). Par contre, dans le cas des microcapsules de PLA/PCL, la vitesse de libération de la metformine est de  $8.10^{-5} \text{ mg.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .

D'après les résultats de l'étude de libération *in vitro* de la metformine, nous pouvons conclure que la libération du chlorhydrate de metformine dans les deux milieux physiologiques, intestinal et gastrique, dépend de la nature du polymère. En effet, une libération presque complète a été observée dans le cas des microcapsules de PCL et une libération d'environ 73,73 % et 84,15 % respectivement dans le milieu gastrique et intestinal pour les microcapsules de PLA/PCL. Par contre, la libération la plus faible a été observée dans le cas des microcapsules de PLA.

Si nous supposons que la libération de la metformine à travers les microcapsules se fait suite à la dégradation (hydrolyse) des polymères, nous pouvons constater directement et même sans réaliser l'expérience que les microcapsules de PLA vont libérer la quantité la plus élevée du chlorhydrate de metformine puisque ce dernier s'hydrolyse plus rapidement que la PCL [115]. Cependant les résultats expérimentaux contredisent cette supposition puisque les taux de libération de la metformine les plus élevés ont été obtenus avec les microcapsules de PCL, alors que les taux de libération obtenus avec les microcapsules de PLA sont plus au moins faibles à des temps équivalents. De plus, une étude récente réalisée par **G. Z. Papageorgiou et al. [116]** a mis en évidence que l'hydrolyse de tous les polyesters est plus faible en absence d'enzyme. D'autre part, une autre étude a été effectuée par **Lei Xiong et al. [117]** sur la dégradation hydrolytique de PLA (PDLLA) et l'un de ses copolymères (PLA-PVP-PLA), en tampon phosphate de pH 7,4 à 37 °C. Les résultats de cette étude ont montré qu'après trois semaines d'incubation, le PLA n'a subi aucune dégradation. Tout ça nous permet de déduire que la libération de la metformine ne se fait pas par la dégradation du polymère mais peut être par diffusion du principe actif à travers les microcapsules de polymères (PLA, PCL ou PLA/PCL).

Un facteur très important et joue un grand rôle dans l'interprétation de libération des principes actifs est la température de transition vitreuse (Tg) [118]. Le milieu environnant pénètre le système polymère seulement si le polymère est à l'état caoutchouteux, c'est-à-dire quand les chaînes macromoléculaires jouissent d'une certaine mobilité et flexibilité et se trouvent donc à une température supérieure à la température de transition vitreuse (Tg). Effectivement, pour une température donnée, plus la Tg d'un polymère est faible, plus le volume libre entre ses chaînes est grand et plus le taux de pénétration d'eau dans le système est élevé [119]. Une fois que l'eau a pénétré à l'intérieur du système de libération, la solubilisation du principe actif ainsi que le clivage des groupements esters vont avoir lieu. En même temps, le principe actif va diffuser vers l'extérieur du système selon un gradient de concentration.

Prenons le cas des microcapsules de PCL, la Tg du PCL est de l'ordre de  $-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ , elle est très inférieure à la température du test de dissolution ( $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Dans telles conditions, la mobilité des chaînes polymères de PCL augmente ce qui permet une pénétration d'eau plus facile, un clivage rapide et donc une diffusion plus aisée du principe actif [120] et comme résultat, des taux de libération du chlorhydrate de metformine très élevés ont été obtenus. De même, dans la littérature a été confirmé que le mécanisme de libération du principe actif contenu dans des microparticules de PCL est souvent dominé par sa diffusion à travers la matrice polymère [121, 122].

Par contre, dans le cas des microcapsules de PLA, la température du milieu de dissolution ( $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) est inférieure à la Tg du PLA ( $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Dans ces conditions, les chaînes polymères du PLA restent figées dans la matrice, ce qui engendre une pénétration très lente des molécules d'eau à l'intérieur de la matrice et par conséquent une diffusion réduite du principe actif. Ce phénomène explique les quantités faibles de metformine libérées à travers les microcapsules de PLA.

Les mêmes résultats ont été obtenus dans l'étude de **V. Karavelidis et al.** [123] concernant l'encapsulation du chlorhydrate de Ropinirole dans des polyesters biocompatibles où des taux de libération les plus élevés ont été obtenus avec les polyesters dont la Tg est inférieure à la température du test de dissolution.

Dans le cas de la combinaison des deux polymères, la libération *in vitro* de la metformine à travers les microcapsules de PLA/PCL a été améliorée par rapport à la libération obtenue dans le cas des microcapsules de PLA seul. De même, **R. K. Chang [124]** a amélioré la cinétique de libération *in vitro* de la chlorpromazine, un neuroleptique, en l'encapsulant dans des microparticules associant des polymères de PCL et d'acide polylactique (PLA).

Un autre paramètre peut également avoir une influence sur la libération des principes actifs encapsulés qui est la taille des microcapsules. En effet, le taux de libération du principe actif encapsulé diminue avec l'augmentation de la taille des microcapsules [125]. Dans l'étude de **B. Nath et al. [11]**, les microcapsules préparées par l'acétate de cellulose libèrent une quantité plus élevée du chlorhydrate de metformine comparée à celle libérée des microcapsules d'Eudragit. En effet, les microcapsules d'acétate de cellulose ont une surface très épaisse (le diamètre moyen est de  $534 \pm 3,2 \mu\text{m}$ ) par rapport aux microcapsules d'Eudragit qui ont un diamètre moyen de  $387 \pm 3,1 \mu\text{m}$ . La barrière polymère épaisse ralentit l'entrée du milieu de dissolution dans les microcapsules et comme conséquence la libération du principe actif sera réduite. Ces résultats ont été observés par d'autres travaux de recherche [2, 6].

Cependant, en mélangeant des microparticules de tailles différentes, il est possible d'obtenir un autre mécanisme de libération [122]. **R. Narayani et al. [126]** ont combiné des microsphères de tailles variables pour obtenir un profil de libération linéaire. En employant des microsphères de tailles 1 – 35  $\mu\text{m}$ , ils ont réalisé avec succès une libération d'ordre zéro. Le même résultat a été obtenu par **C. Berkland et al. [127]**.

#### III.2.4. Mécanisme de libération de la metformine

Selon **W. R. Gombotz et al. [128]**, la libération d'un principe actif hydrophile s'effectue généralement en deux phases; la première correspond à la solubilisation et à la diffusion du principe actif situé à proximité de la surface, alors que la deuxième survient lors de l'érosion du centre du polymère, qui libère les molécules emprisonnées. Il est possible également d'avoir un troisième mécanisme de libération, qui fait intervenir les micropores remplis d'eau formés lors du gonflement de la matrice polymérique.

Un modèle théorique purement empirique a été proposé par **Kosmeyer et Pépasse [129]** qui donne les différents mécanismes du relargage du principe actif en fonction du temps. Cette expression, est une équation (2) exponentielle décrivant la cinétique de relargage pour une fraction libérée de principe actif < 60%. Ce modèle est proposé dans le but de déterminer la loi qui régit la cinétique de relargage et plus particulièrement quand ce dernier est modulé par plusieurs mécanismes [130].

$$f_t = kt^n \quad (2)$$

Où,

$f_t$  : la fraction du principe actif libérée à un temps t.

k : Constante décrivant les propriétés structurales et géométriques des microparticules du polymère.

n : Exposant décrivant le mécanisme de relargage qui peut être soit fickien ou non fickien.

t : Temps de relargage du principe actif.

Afin de comprendre le mécanisme et la cinétique de libération de la metformine à travers les microcapsules préparées, nous utilisons le modèle de **Kosmeyer et Pépasse [129]**, (équation 2). Le calcul de l'exposant caractéristique de libération « n » renseigne sur le mécanisme qui gouverne la libération du chlorhydrate de metformine.

**P. Ritger, et N. Peppas [131]** proposent que pour une valeur de n égale à 0,5, le mécanisme de libération est de type fickien (diffusion fickienne), pour des valeurs de n comprises entre 0,5 et 1, le relargage est régi par une diffusion non fickienne (diffusion par gonflement/relaxation du polymère), tandis qu'une valeur de n = 1, la libération suit la cinétique d'ordre zéro.

La linéarisation de l'équation 2 a permis de déterminer les valeurs de l'exposant n pour les différents profils de libération pour les fractions de metformine libérées inférieures à 60 % et à différents pH. Les résultats obtenus sont portés sur les tableaux suivants.

**Tableau III.5 :** Valeurs de l'exposant n déterminées pour les formulations F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL) à pH= 1,2.

<b>Formulation</b>	F1 (PLA)	F2 (PCL)	F3 (PLA/PCL)
<b>n</b>	0,842	0,751	1,071
<b>R<sup>2</sup></b>	0,923	0,920	0,967

**Tableau III.6 :** Valeurs de l'exposant n déterminées pour les formulations F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL) à pH= 6,8.

<b>Formulation</b>	F1 (PLA)	F2 (PCL)	F3 (PLA/PCL)
<b>n</b>	0,652	0,766	0,718
<b>R<sup>2</sup></b>	0,983	0,900	0,940

L'examen des résultats de libération de la metformine obtenus pour les différentes formulations élaborées avec le PLA, PCL et PLA/PCL, montre clairement que toutes les formulations présentent une bonne linéarité ( $R^2 = 0,900$  à  $0,983$ ) pour les deux milieux physiologiques.

De même, pour les deux milieux, gastrique et intestinal, et pour toutes les formulations, les valeurs de n varient majoritairement entre 0,5 et 1 suggérant que le mécanisme de libération de la metformine à travers les microcapsules de PLA, de PCL ou de PLA/PCL est contrôlé par une diffusion non fickienne.

Le traitement des résultats de libération du chlorhydrate de metformine par le modèle de Kosmeyer et Pépasse montre et confirme que le mécanisme de libération n'est qu'une superposition d'une diffusion fickienne de la metformine (hydrophile) à travers les microcapsules de polymères et d'une libération déclenchée lors du phénomène de relaxation/gonflement du polymère suite à la pénétration du solvant dans le système polymère.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de **M. Palanisamy et al. [33]** concernant la microencapsulation de succinate de métoprolol dans des microsphères de PCL par la technique d'évaporation de solvant. L'analyse des résultats de la libération du principe actif par le modèle de Kosmeyer et Pépasse a montré que la libération du métoprolol est contrôlée par une diffusion non fickienne.

Dans le cas des microcapsules de PLA, la metformine par son effet hydrophile participe à l'augmentation de la vitesse de pénétration d'eau vers l'intérieur de la forme solide ce qui explique le gonflement de la matrice polymère (PLA) et par la suite la libération du chlorhydrate de metformine. La même explication est proposée par **C.S. Proikakis et al. [132]** dans leur étude concernant la libération prolongée du diclofénac sodique formulé dans une matrice polymère à base de PLA.

## CONCLUSION

Le comportement des microcapsules obtenues à partir le PLA, la PCL et le mélange des deux polymères à été étudié *in vitro* dans deux milieux simulés, le milieu gastrique (pH = 1,2) et le milieu intestinal (pH = 6,8).

D'après ces études de libération *in vitro*, nous avons pu remarquer que les microcapsules avaient un profil de libération ralenti et prolongé par rapport à la forme conventionnelle de la metformine (Glucophage).

Nous avons également observé que les microcapsules de PCL relarguaient une quantité plus élevée de la metformine par rapport aux microcapsules de PLA/PCL, alors que les microcapsules de PLA libéraient la quantité la plus faible du chlorhydrate de metformine à des temps équivalents.

Le processus de libération *in vitro* à partir des microcapsules de PCL, de PLA et de PLA/PCL ferait intervenir essentiellement un mécanisme de diffusion, comme en témoigne l'examen des résultats de libération de la metformine par le modèle de Kosmeyer et Pépasse.

**CONCLUSION**

L'objectif de cette étude était de préparer des microcapsules du chlorhydrate de metformine par la technique d'évaporation de solvant en utilisant deux polymères biodégradables, le poly (acide lactique) et la poly ( $\epsilon$ -caprolactone).

Dans un premier temps, nous avons optimisé les conditions de préparation des microcapsules contenant la metformine. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un pH légèrement acide (pH = 5) et une concentration de 10 g/l du polymère dans la phase organique pour lesquels 62,12 %, 73,82 % et 68,14 % de la metformine ont été encapsulés dans la PCL, le PLA et le mélange (50/50) de PLA/PCL.

L'analyse par microscopie électronique à balayage a montré des microcapsules de forme sphérique et de tailles variables pour les trois formulations optimisées F1 (PLA), F2 (PCL) et F3 (PLA/PCL). Le diamètre moyen des microcapsules a été trouvé généralement compris entre 0,65 et 10  $\mu\text{m}$  par une estimation et dénombrement visuel.

L'analyse IRTF confirme la présence de la metformine dans les microcapsules des trois formulations optimisées par l'apparition de bandes d'absorption supplémentaires caractéristiques des groupements amine et imine de la metformine et cette analyse met également en évidence l'absence d'interaction chimique entre le polymère et le principe actif.

L'étude de la libération *in vitro* du chlorhydrate de metformine à partir les microcapsules a montré que le taux de libération de la metformine est plus élevé dans le milieu intestinal (pH = 6,8) comparé au milieu gastrique (pH = 1,2) qui peut être expliqué par l'effet d'ion commun.

La PCL libère la quantité la plus élevée de la metformine initialement encapsulée par rapport au PLA dans les deux milieux physiologiques et le principal facteur expliquant ce résultat est la différence dans les températures de transition vitreuse des deux polymères.

La combinaison des deux polymères, le PLA et la PCL pour préparer les microcapsules a amélioré les profils de libération de la metformine *in vitro* par rapport aux microcapsules préparées par le PLA seul.

Les profils de libération *in vitro* de la metformine à partir des microcapsules dans les deux milieux simulés sont ceux de formes à libération prolongée et ralentie et il semblerait que la diffusion soit le phénomène limitant pour la libération de la metformine incorporée dans les différentes microcapsules.

Après cette étude, nous envisagerons les perspectives suivantes :

- Etudier la stabilité des microcapsules obtenues ;
- Réaliser les essais de libération de la metformine encapsulée *in vivo* afin de confirmer l'amélioration de la biodisponibilité et la diminution de la demi-vie d'élimination de la metformine suite à la libération prolongée ;
- Tester d'autres polymères biodégradables pour préparer les microcapsules ;
- S'intéresser à d'autres méthodes d'élaboration des systèmes à libération prolongée tels que l'enrobage classique, mélanges physiques ou même essayer d'autres méthodes de microencapsulation surtout qui ne nécessitent pas l'utilisation de solvant toxique comme le dichlorométhane.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] N. Mimi, H. Belkacemi, T. Sadoun, D. Kerrouche, N. Kerboua et N. Rouba, « Préparation de microcapsules de polymères par le procédé d'évaporation de solvant », *Ann. Chim. Sci. Mat.*, 35 (3), 137-150, (2010).
- [2] M. Saravanan, K. Panduranga Rao, "Pectin–gelatin and alginate–gelatin complex coacervation for controlled drug delivery: Influence of anionic polysaccharides and drugs being encapsulated on physicochemical properties of microcapsules", *Carbohydrate Polymers*, 80 (2010), 808–816.
- [3] F. Ryszka, B. Dolinska, D. Waleczek, "Sustained release and biological availability of dalarelin from the biodegradable coacervate microcapsules", *Il Farmaco*, 57 (2002), 985-988.
- [4] M. Najmuddin, Vishal Patel, Aejaz Ahmed, S. Shelar, T. Khan, "Preparation and evaluation of flurbiprofen microcapsule for colonic drug delivery system" *Int. J. Pharmacy. Pharm. Sci.*, 2 n° 2, 83-87, (2010).
- [5] S. Prasertmanakit, N. Praphairaksit, W. Chiangthong, and N. Muangsin, "Ethyl Cellulose Microcapsules for Protecting and Controlled Release of Folic Acid", *AAPS PharmSciTech*, 10 n° 4, 1104-1112, (2009).
- [6] N. Biswas, S. Dey, A. Agarwal, "Study of Mucoadhesive Microspheres of Metoprolol Tartarate Based on Crosslinked Tapioca Starch as New Carrier for Drug Delivery", *International Journal of Contemporary Research and Review*, 01 n° 4, 1-9, (2010).
- [7] S. Bhanja, P. Ellaiah, S. K. Martha, et al., "Design and evaluation of acyclovir mucoadhesive microcapsules", *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 5 n° 2, 18-24, (2010).
- [8] D. Stepensky, M. Friedman, W. Sour and A. Hoffmann, "Preclinical evaluation of pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation", *J. Control. Release*.71 (2001), 107-15.

[9] Giovanna Corti, Marzia Cirri, Francesca Maestrelli, Natascia Mennini, Paola Mura, “Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl-b-cyclodextrin”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68 (2008), 303–309.

[10] P. V. Farago, R. P. Raffin, A. R. Pohlmann, S. S. Guterres and S. F. Zawadzki, “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, (2008).

[11] B. Nath, L. Kanta Nath, B. Mazumdar, N. Sharma<sup>1</sup> and M. Sarkar, “Design and development of metformin HCl floating microcapsules using two polymers of different permeability characteristics”, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 2 (3), 627-637, (2009)

[12] A. Patel, S. Ray, R. S. Thakur, “Invitro evaluation and optimization of controlled release floating drug delivery system of metformin hydrochloride”, *DARU* Vol. 14, No. 2, 57-64, (2006).

[13] J. D. Ghodake, J. S. Vidhate, D. A. Shinde, A. N. Kadam, “Formulation and evaluation of floating microsphere containing anti-diabetic (metformin hydrochloride) drug”, *International Journal of PharmTech Research* Vol.2, No.1, 378-384, (2010).

[14] Y. S. Kumar, D, S. kumar, G. Sharada, N. N. kumar,” Formulation development of mucoadhesive microcapsules of metformin hydrochloride using natural and synthetic polymers and in vitron characterization , *Int.J.Drug Dev. & Res.*, 2(2), 321-329, (2010).

[15] B. K. Green, et L. Scheicher, “Pressure Sensitive Record Materials”, *US Patent*, 2 (1955), 217-507,

[16] H. Zimmermann, S. G. Shirley, U. Zimmermann, “Alginate-based encapsulation of cells: Past, present, and future”, *Current Diabetes Reports*. 7, 4, 314-320, (2007).

- [17] F. G. Bernard, K. Selim, A. Inteaz et al., “Encapsulation in the food industry: a review”. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 50 (1999), 213-217.
- [18] B. F. Gibbs, S. Kemasha, I. Alli et C. N. Mulligan, “Encapsulation in the food industry: A review”, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 50 n°3, 213-224, (1999).
- [19] P. M. M. Schrooyen, R. van. Der.Meer and C. G. De. Kruif, “Microencapsulation: Its application in nutrition”, *Proceedings of the Nutrition Society*, 60 n°4, 475-479, (2001).
- [20] A. H. King, “Encapsulation of food ingrédients: A review of available technology, focusing on hydrocolloids”. *ACS Symposium Séries*, 590 (1995), 26-39.
- [21] Richard J., Benoit J.P., « Microencapsulation », *Techniques de l’Ingénieur*, J2210, vol J2, (2000).
- [22] G. Birrenbach et P. Speider, “Polymerized micelles and their use as adjuvants in immunology”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65 (1976), 1763-1766.
- [23] P. Couvreur, M. Roland et P. Speiser, « Submicroscopie biodegradable particles containing a biologically-active substance », BE 869107, (1979).
- [24] E. Allémann, R. Gurny et E. Doelker, “Drug-Loaded nanoparticles. Preparation methods and drug targeting issues”. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39 (1993), 173-191.
- [25] J.Li, A. P. Hitchcock, H. D. H. Stover, I. Shirley, “A new approach to studying microcapsule wall growth mechanisms”, *Macromolecules*, 42 (2009), 2428 – 2342, 2009.
- [26] Y. Frere, L. Danicher, P. Gramain, “Preparation of polyurethane microcapsules by interfacial polycondensation”, *European Polymer Journal*, 34, n°2, 193-199, (1998).
- [27] W. R. Gombotz, O. K. Pettit, “Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery” *Bioconjugate Chem.*, 6 (1995), 332-351.

[28] G. Murtaza, M. Ahamd, N. Akhtar And F. Rasool, “A comparative study of various microencapsulation techniques: effect of polymer viscosity on microcapsule characteristics”, *Pak. J. Pharm. Sci.*, 22, n° 3, 291-300, (2009).

[29] M. N. Kumar, K. Apanna Chowdary, B. K. Pani, N. Kumar, “Design and characterization of mucoadhesive microcapsules of metoprolol succinate”, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2 (2010), 53-57.

[30] S. Prior, C. Gamazo, J. M. Irache, H. P. Merkle, B. Gander, “Gentamicin encapsulation in PLA/PLGA microspheres in view of treating Brucella infections”, *International Journal of Pharmaceutics* 196 (2000), 115–125.

[31] E. Leo, F. Forni, M. T. Bernabei, “Surface drug removal from ibuprofen-loaded PLA microspheres”, *International Journal of Pharmaceutics* 196 (2000), 1–9.

[32] R. Lin, L.S. Ng, and C.-H. Wang. «In vitro study of anticancer drug doxorubicin in PLGA-based microparticles». *Biomaterials*, 26(21), 4476-4485, (2005)

[33] M. Palanisamy, J. Khanama, N.Arunkumar and C. Rani, “Design and in vitro evaluation of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres containing metoprolol succinate”, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4, n°2, 121-131, (2009).

[34] X. Wang, Y. Wang, K. Wei, N. Zhao, S. Zhang, J. Chen, “Drug distribution within poly ( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres and in vitro release”, *Journal of materials processing technology* 209 (2009), 348–354.

[35] J. Jeong, J. Lee, K. Cho, “Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres”, *Journal of Controlled Release*, 92 (2003), 249– 258.

[36] R. Bodmeier and P. Maincent. «Polymeric dispersions au drug carriers». *Pharmaceutical dosage forms* ed. H.A. Lieberman, M.M. Rieger, and G.S. Banker. Marcel Dekker., Vol.3 (Disperse systems), 87-128, (1998).

- [37] J. Soper, "Utilization of Coacervated Flavors". ACS Symposium Series, 590 (1995), 104-112.
- [38] S. A. Patwardhan and K. G. Das, « Microencapsulation », Controlled-released technology, 121-141, (1983).
- [39] J. E. Vandegaer, "Encapsulation by coacervation", Microencapsulation: Processes and Applications, 21-37, (1973).
- [40] R. J. Versic, "Flavor encapsulation". ACS Symposium Series, 370 (1988), 1-6.
- [41] A. H. King, "Encapsulation of food ingredients: A review of available technology, focusing on hydrocolloids". ACS Symposium Series, 590 (1995), 26-39.
- [42] I. Joseph, & S. Venkatram, "Indomethacin sustained release from alginate gelatin or pectin gelatin coacervates". International Journal of Pharmaceutics, 126 (1995), 161-168.
- [43] M. Saravanan, G. S. Kishore, S. Ramachandran, G. S. Rao, & S. K. Sridhar, "Preparation and characterization of nimesulide microcapsules by gelatin-pectin complex coacervation". Indian Drugs, 39(7), 368-372, (2002).
- [44] K.S. Soppimath, T.M. Aminabhavi, A.R. Kulkarni, and W.E. Rudzinski. «Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices». Journal of Controlled Release, 70 (1-2), 1-20, (2001).
- [45] M.F. Zambaux, F. Bonneaux, R. Gref, P. Maincent, E. Dellacherie, M.J. Alonso, P. Labrude, and C. Vigneron. «Influence of experimental parameters on the characteristics of poly(lactic acid) nanoparticles prepared by a double emulsion method». Journal of Controlled Release, 50(1-3), 31-40, (1998).
- [46] E. Dellacherie, G. Ruxandra, and Q. Patricia. «Les nanosphères "furtives" comme nouvelles formes galéniques injectables: espoirs et réalités». Medecin/Science, 17 (2001), 619-626.

[47] R. Verrijck, I. J. H. Smolders, N. Bosnie, A.C. Beg, "Reduction of systemic exposure and toxicity of cisplatin by encapsulation in poly(lactide-co-glycolide)". *Cancer Res.* 52 (1992), 6653–6656.

[48] M. Boisdron-Celle, P. Menei, J.P. Benoit, "Preparation and characterization of 5-fluorouracil-loaded microparticles as a biodegradable anticancer drug carrier". *J. Pharm. Pharmacol.* 47 (1995), 108–114.

[49] J. K. Lalla, K. Sapna, "Biodegradable microspheres of poly (DL-lactic acid) containing piroxicam as a model drug for controlled release via the parenteral route". *J. Microencap.* 10 (1993), 449–460.

[50] T. W. Chung, Y. Y. Huang, Y. Z. Liu, "Effects of the rate of solvent evaporation on the characteristics of drug loaded PLLA and PDLLA microspheres". *Int. J. Pharm.* 212 (2001), 161–169.

[51] D. R. Cowsar, T. R. Tice, R. M. Gilley, J. P. English, "Poly (lactide-co-glycolide) microspheres for controlled release of steroids". *Methods Enzymol.* 112 (1985), 101–116.

[52] M. D. Blanco, M. J. Alonso, "Development and characterization of protein-loaded poly (lactide-co-glycolide) nanospheres" *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43 (1997), 287-294.

[53] L. Meinel, O. E. Illi, J. Zapf, M. Malfanti, H. P. Merkle, B. Gander, "Stabilizing insulin next-like growth factor-I in poly(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres", *J. Contr. Rel.* 70 (2001), 193–202.

[54] M. Singh, B. Shirley, K. Bajwa, E. Samara, M. Hora, D. O'Hagan, "Controlled release of recombinant insulin-like growth factor from a novel formulation of polylactide-co-glycolide microparticles". *J. Contr.* 70 (2001), 21–28.

[55] C. Dai, B. Wang, H. Zhao, "Microencapsulation peptide and protein drugs delivery system". *Colloids. Surf. B: Biointerf.* 41 (2005), 117–120.

[56] X. Li, Y. Zhang, R. Yan, W. Jia, M. Yuan, X. Deng, Z. Huang, "Influence of process parameters on the protein stability encapsulated in poly-DL-lactide- poly (ethylene glycol) microspheres". *J. Contr.* 68(2000), 41–52.

[57] M. Diwan, T. G. Park, "Pegylation enhances protein stability during encapsulation in PLGA microspheres". *J. Contr. Rel.* 73 (2001), 233–244.

[58] H. Okada, "One- and three-month release injectable microspheres of the LH-RH superagonist leuporelin acetate", *Advancer Drug Delivery Reviews*, 28, n°18, 43-70, (1997).

[59] X. Luan, M. Skupin, J. Siepmann, R. Bodmeier, "Key parameters affecting the initial release (burst) and encapsulation efficiency of peptidecontaining poly (lactide-co-glycolide) microparticles », *Int. J. Pharm.* 324 (2006), 168–175.

[60] X. Luan, M. Skupin, J. Siepmann, R. Bodmeier, "Key parameters affecting the initial release (burst) and encapsulation efficiency of peptide-containing poly (lactide-co-glycolide) microparticles". *Int. J. Pharm.* 324 (2006), 168–175.

[61] A. F. Azevedo, J. Galhardas, A. Cunha, P. Cruz, L.M.D. Goncalves, A. J. Almeida, "Microencapsulation of Streptococcus equi antigens in biodegradable micro-spheres and preliminary immunisation studies". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64 (2006), 131–137.

[62] L. Feng, X. R. Qi, X. J. Zhou, Y. Maitani, S. Cong Wang, Y. Jiang, T. Nagai, "Pharmaceutical and immunological evaluation of a single-dose hepatitis B vaccine using PLGA microspheres". *J. Contr. Rel.* 112 (2006), 35–42.

[63] M. Li, O. Rouaud, D. Poncelet, "Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches", *International Journal of Pharmaceutics*, 363 (2008), 26–39.

[64] J. Herrmann, R. Bodmeier, "Biodegradable somatostatin acetate containing microspheres prepared by various aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 45 (1998), 75–82.

[65] P.Sabitha, J. Vijaya Ratna and K. Ravindra Reddy, “Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium alginate microcapsules of anti tubercular drugs for oral use”, *International Journal of ChemTech Research* Vol.2, No.1, 88-98, (2010).

[66] V. Belgamwar, V. Shah, S. J. Surana, “Formulation and evaluation of oral mucoadhesive multiparticulate system containing metoprolol tartarate: an in vitro- ex vivo characterization”, *Current Drug Delivery*, 6 (2009), 113-121.

[67] P. W. Morgan, S. L. Kwolek, “Interfacial Polycondensation. Fundamentals of polymer formation at liquid interfaces”, *Journal of Polymer Science*, Vol. 40 (1959), 299 – 327.

[68] R. G. Beaman, P. W. Morgan, C. R. Koller, L. Wittbecker, E. E. Magat, “Interfacial polycondensation, III Polyamides”, *Journal of Polymer Science*, 40 (1959), 329-336.

[69] E. L. Wittbecker, M. Katz, « Interfacial polycondensation, VII Polyurethanes », *Journal of Polymer Science*, 40 (1959), 367-375.

[70] M. Katz, « Interfacial polycondensation. IV. Polyphthalamides », *Journal of Polymer Science*, 40 (1959), 337 – 342.

[71] Watnasirichaikul, S., et al., “Preparation of biodegradable Insulin nanocapsules from biocompatible microemulsions”, *Pharmaceutical Research*, 17 (6), 684-689, (2000).

[72] Rattes, A. L. R., Oliveira, W. P., “Spray drying conditions and encapsulating composition effects on formation and properties of sodium diclofenac microparticles”. *Powder Technology* 171 (2007), 7-14.

[73] Blanco-Prieto, M. J., Campanero, M. A., Besseghir, K., Heimgatner, F., Gander, B., “Importance of single or blended polymer types for controlled in vitro release and plasma levels of a somatostatin analogue entrapped in PLA/PLGA microspheres”. *Journal of Controlled Release*, 96 (2004), 437-448.

[74] Witschi, C., Doelker, E., “Influence of the microencapsulation method and peptide loading on poly (lactic acid) and poly(lactic-co-glycolic acid) degradation during in vitro testing”. *Journal of Controlled Release* 51 (1998), 327-341.

[75] Johansen, P., Estevez, F., Zurbriggen, R., Merkle, H. P., Glück, R., Corradin, G., Gander, B., “Towards clinical testing of a single-administration tetanus vaccine based on PLA/PLGA microspheres”. *Vaccine* 19 (2000), 1047-1054.

[76] Bodmeier, R., Chen, H., “Preparation of biodegradable polylactide microparticles using a spray-drying technique. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 40 (1988), 754-757.

[77] Volland, C., Wolff, M., Kissel, T., “The influence of terminal gamma-sterilization on captopril containing poly (D,L-lactide-co-glycolide) microspheres”. *Journal of Controlled Release* 31 (1994), 293-304.

[78] Li D., Oh Y.K., Lim S.J., et al., “Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique”. *International Journal of Pharmaceutics*. 355 (2008), 277–284.

[79] Yang, C.Y., Tsay, S.Y., Tsiang, R.C.C., “An enhanced process for encapsulating aspirin in ethylcellulose microcapsules by solvent evaporation in an O/W emulsion ». *J. Microencap.* 17 (2000), 269–277.

[80] André-Abrant, A., Taverdet, J.-L., Jay, J., « Microencapsulation par évaporation de Solvant ». *Eur. Polym. J.* 37 (2001), 955–967.

[81] S. Wieland-Berghausen, U. Schote, M. Frey, F. Schmidt, “C omparison of microencapsulation techniques for the water-soluble drugs nitenpyram and clomipramine HCl”, *Journal of Controlled Release*, 85 (2002), 35–43.

[82] C. Song, V. Labhasetwar, H. Murphy, X. Qu, W. Humphery, R. Shebuski, R. Levy, “Formulation and characterization of biodegradable nanoparticles for intravascular local drug delivery”, *J. Control. Release* 43 (1997), 197-212.

[83] Jeffery, H., Davis, S.S., O'Hagan, D.T., "The preparation and characterization of poly (lactide-co-glycolide) microparticles: II. The entrapment of amodel protein using a (water-in-oil)-inwater emulsion solvent evaporation technique". *Pharm. Res.* 10 (1993), 417–423.

[84] Sansdrap, P., Moës, A.J., "Influence of manufacturing parameters on the size characteristics and the release profiles of nifedipine from poly(dl-lactide-coglycolide) microspheres ». *Int. J. Pharm.* 98 (1993), 157–164.

[85] Carrio, A., Schwach, G., Coudane, J., Vert, M., "Preparation and degradation of surfactant-free PLAGA microspheres ». *J. Contr. Rel.* 37 (1995), 113–121.

[86] Yang, Y.Y., Chung, T.S., Ng, N.P., "Morphology, drug distribution, and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double emulsion solvent extraction/evaporation method". *Biomaterials* 22 (2001), 231–241.

[87] Gabor, F., Ertl, B., Wirth, M., Mallinger, R., "Ketoprofen-poly(d,l-lactic-coglycolic acid) microspheres: influence of manufacturing parameters and type of polymer on the release characteristics". *J. Microencap.* 16 (1999), 1–12.

[88] Mateovic, T., Kriznar, B., Bogataj, M., Mrhar, A., "The influence of stirring rate on biopharmaceutical properties of Eudragit RS microspheres". *J. Microencap.* 19 (2002), 29–36.

[89] V. Karavelidis, D. Giliopoulos, E. Karavas, D Bikiaris, "Nanoencapsulation of a water soluble drug in biocompatible polyesters. Effect of polyesters melting point and glass transition temperature on drug release behavior", *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 41 (2010) 636–643.

[90] M. Palanisamy, J. Khanam, N. A. Kumar, C. Rani, « Chitosan microspheres encapsulated with metoprolol succinate : formulation and in- vitro evaluation », *Research J. Pharm. and Tech.*, 2 (2), 349-352, (2009).

[91] Akhtar, S., Lewis, K., "Antisense oligonucleotide delivery to cultured macrophages is improved by incorporation into sustained-release biodegradable polymer microspheres". *Int. J. Pharm.* 151 (1997), 57–67.

[92] Bezemer, J.M., Radersma, R., Grijpma, D.W., Dijkstra, P.J., Blitterswijk, C.A.V., Feijen, J., “Microspheres for protein delivery prepared from amphiphilic multiblock copolymers 2. Modulation of release rate”. *J. Control Release* 67 (2000), 249–260.

[93] C. Damgé, P. Maincent, N. Ubrich, “Oral delivery of insulin associated to polymeric nanoparticles in diabetic rats”, *Journal of Controlled Release* 117 (2007) 163–170.

[94] United States Pharmacopeial Convention; United States Pharmacopeia, 28th ed., USP Convention: Rochville, (2005).

[95] J. H. Jung, M. Ree, H. Kim, “Acid- and base-catalyzed hydrolyses of aliphatic polycarbonates and polyesters”. *Catal. Today* 115 (2006), 283–287.

[96] N. Lucas, C. Bienaime, C. Belloy et al., « Polymer biodegradation: Mechanisms and estimation techniques », *Chemosphere* 73 (2008) 429–442.

[97] R. Ghaderi, C. Struesson, J. Carlfors, “Effect of preparative parameters on the characteristics of poly(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres made by the double emulsion method”. *Int. J. Pharm.* 141 (1996), 205–216.

[98] R. Bodmeier, H. Wang, J. Hermann, “Microencapsulation of chlorpheniramine maleate, a drug with intermediate solubility properties, by a non-aqueous solvent evaporation technique”. *STP Pharma Sci.*, 4 (1994), 275–81.

[99] A-C. Albertsson, I. K. Varma, “Aliphatic polyesters: synthesis, properties and applications”. *Advances in Polymer Science* 157 (2002) (Degradable Aliphatic Polyesters), 1–40.

[100] Y. Doi, Y. Kanesawa, M. Kunioka, “Biodegradation of microbial copolyesters: Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and Poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate)”. *Macromolecules*, vol.23 (1990), 26–31.

[101] M. Rodriguez, J.L. Vila-Jato, D. Torres, "Design of a new multiparticulate system for potential site-specific and controlled drug delivery to the colonic region". *J Control Release*, 55 (1), 67–77, (1998).

[102] E.R. Balmayor, K. Tuzlakoglu, H.S. Azevedo, R.L. Reis, "Preparation and characterization of starch-poly ( $\epsilon$ -caprolactone) microparticles incorporating bioactive agents for drug delivery and tissue engineering applications", *Acta Biomaterialia*, 5 (2009), 1035–1045.

[103] Y. Frère, L. Danicher, brevet N° WO 200409617. Vecteur pour administration par voie orale, (2003).

[104] N. B. Colthup, L. H. Daly & S. E. Wiberly, "Introduction to infrared and Raman spectroscopy", 2<sup>nd</sup> Ed. (Academic Press, New York), 1975.

[105] L. J. Bellamy, "The infrared spectra of complex molecules", 3<sup>rd</sup> Ed. (Chapman and Hall, London, New York), 1975.

[106] Socrates G, *Infrared characteristic group frequencies*, 1<sup>st</sup> Ed. (John Wiley, New York), 1980.

[107] S. Gunasekaran, R. K. Natarajan, V. Renganayaki & S. Natarajan, "Vibrational spectra and thermodynamic analysis of metformin", *Indian Journal of Pure & Applied Physics*, Vol. 44 (2006), 495-500.

[108] Nuo Wang, Xue Shen Wu, Hannia Lujan-Upton, Edward Donahue and Asiful Siddiqui, "Synthesis, characterization, biodegradation, and drug delivery application of biodegradable lactic/glycolic acid oligomers: I. Synthesis and characterization", *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 8(12), 905-917, (1997).

[109] S. H. Gorden, X. Cao, A. Mohamed, J. L. Willett, "Infrared spectroscopy method reveals hydrogen bonding and intermolecular interaction between components in polymer Blends », *J Appl Polym Sci* 97: 813- 821, (2005).

[110] Nugraha Edhi SUYATMA, Développement de films biodégradables à base de chitosane : Etudes du Mélange Chitosane/PLA, de la Plastification et de la Compatibilisation, These de doctorat Université DE REIMS – CHAMPAGNE ARDENNE, Ecole doctorale Sciences exacte et biologie, (2006).

[111] D. F. Varnell, and J. P. Runt, M. M. Coleman, “Fourier transform infrared studies of polymer blends. 4. Further observations on the poly (bisphenol A carbonate)-poly( $\epsilon$  caprolactone) system”. *Macromolecules* 14 (1981), 1350-1356.

[112] A. Mohamed, V. L. Finkenstadt, S. H. Gordon, et al., “Thermal Properties of PCL/Gluten Bioblends Characterized by TGA, DSC, SEM, and Infrared-PAS”, *Journal of Applied Polymer Science*, 110 (2008), 3256–3266.

[113] T. Kemala, E. Budianto, B. Soegiyono, “Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactic acid) and poly( $\epsilon$ -caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier”, *Arabian Journal of Chemistry*, 1-6, (2010).

[114] P. Salunke, B. Rane, S. Bakliwal, S. Pawar, “Floating Microcarriers of an Antidiabetic Drug : Preparation and its In-Vitro Evaluation”, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology* Vol. 2 (6), 230-240, (2010)

[115] C. Bastioli , “Biodegradable materials- Present situation and future perspectives”, *Macromolecular Symposia* (38<sup>th</sup> Microsymposium on Recycling of Polymers, 1997), 135 (1998), 193-204.

[116] G. Z. Papageorgiou, D. N. Bikiaris, “Synthesis, cocrystallization, and enzymatic degradation of novel poly(butylene-co-propylene succinate) copolymers”, *Biomacromolecules* 8 (2007), 2437–2449.

[117] L. Xiong, H. W. Jiang, D. Z. Wang, “Synthesis, characterization and degradation of poly (DL-lactide)-blok polyvinylpyrrolidoneblok-poly (DL-lactide) copolymers”, *J. Polym. Res.* 16 (2009), 191-197.

[118] H. Ge, Y. Hu, S. Yang, X. Jiang, C. Yang, « Preparation, characterization, and drug release behaviors of drug-loaded  $\epsilon$ -caprolactone/l-lactide copolymer nanoparticles». *J. Appl. Polym. Sci.* 75 (2000), 874–882.

[119] M. Wu, L. Kleiner, F. –W. Tang, S. Hossainy, M. C. Davies, C. J. Roberts, “Nanoscale mechanical measurement determination of the glass transition temperature of poly(lactic acid)/everolimus coated stents in air and dissolution media ». *Eur. J. Pharm. Sci.* 36 (2009), 493–501.

[120] B. van Veena, J. Pajandera, K. Zuurmanb, R. Lappalainen, A. Posod, H.W. Frijlinkb, J. Ketolainen, “The effect of powder blend and tablet structure on drug release mechanisms of hydrophobic starch acetate matrix tablets”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 61 (2005), 149–157.

[121] V. R. Sinha, K. Bansal, R. Kaushik, R. Kumria, A. Trehan, “Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres and nanospheres: an Overview ». *Int. J. Pharm.* 278 (2004), 1–23.

[122] J-C. Jeong, J. Lee, K. Cho, “Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres”, *Journal of Controlled Release*, 92 (2003), 249– 258.

[123] V. Karavelidis, D. Giliopoulos, E. Karavas, D Bikiaris, “Nanoencapsulation of a water soluble drug in biocompatible polyesters. Effect of polyesters melting point and glass transition temperature on drug release behavior”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 41 (2010) 636–643.

[124] R. K. Chang, J. C. Price, C. W. Whitworth, “Dissolution characteristics of poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-polylactide microspheres of chlorpromazine”, *Drug Dev Ind Pharm.*, 12 n°14, 2355-2380, (1986).

[125] S. Freiberg, X.X. Zhu, “Polymer microspheres for controlled drug release”, *International Journal of Pharmaceutics* 282 (2004) 1–18.

[126] R. Narayani, K. P. Rao, “Gelatin microsphere cocktails of different sizes for the controlled release of anticancer drugs”. *Int. J. Pharm.* 143 (1996), 255–258.

[127] C. Berkland, K. Kim, D. W. Pack, “Fabrication of PLG microspheres with precisely controlled and monodisperse size distributions”. *J. Control Release* 73 (2001), 59–74.

[128] W.R. Gombotz et D.K. Pettit, “Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery », *Bioconjugate Chemistry*, 6 (1995), 332-351.

[129] Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E.M., Buri, P., Peppas, N.A. “Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers”, *Int. J. Pharm*, 15 (1983), 25–35.

[130] P. Costa, J.Manuel, S. Lobo, “Modeling and comparison of dissolution profiles”, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13 (2001), 123–133.

[131] P. Ritger, N. Peppas, “A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres cylinders or discs ». *J Control Release*, 5 (1987), 23–36.

[132] C.S. Proikakis, P.A. Tarantili, A.G. Andreopoulos, “The role of polymer/drug interactions on the sustained release from poly (DL-lactic acid) tablets”, *European Polymer Journal*, 42 (2006), 3269–327.

**Résumé** : Le chlorhydrate de metformine est un antihyperglycémiant donné en première intention pour le traitement du diabète de type 2. Cependant cette molécule présente une faible biodisponibilité (50 – 60 %) et un temps de demi-vie variant de 1,5 à 4,5 h. Pour aboutir à une concentration plasmatique qui parfois dépasse la marge thérapeutique, il est nécessaire d'administrer le médicament en plusieurs doses durant la même journée ce qui provoque l'apparition de plusieurs effets indésirables. L'objectif principal de cette étude est la préparation de microcapsules de polymères (PLA, PCL) contenant la metformine par la technique d'évaporation de solvant. Les résultats montrent que taux d'encapsulation de la metformine dépend de plusieurs paramètres tels que la nature et la concentration du polymère utilisé et le pH de la phase continue. L'analyse par MEB confirme la présence de microcapsules de forme sphérique et de tailles variables. Les microparticules ont des diamètres variant de 0,65 à 10 µm. La présence de la metformine dans les microcapsules a été confirmé par l'analyse IRTF qui met en évidence l'apparition de bandes d'absorption supplémentaires caractéristiques de la metformine dans le spectre IR des microcapsules. Les études de libération *in vitro* réalisées dans les deux milieux simulés, gastrique et intestinal, montrent une libération prolongée du chlorhydrate de metformine contenu dans les différentes microcapsules.

**Mots clés** : Chlorhydrate de metformine, microencapsulation, PLA, PCL, évaporation de solvant, libération prolongée.

**Abstract**: Metformin hydrochloride is a highly water-soluble anti-hyperglycaemic agent used in the treatment of type II non-insulin-dependent diabetes mellitus. The absolute oral bioavailability of Metformin HCl is 50-60% due to its site-specific absorption limitations. It is a safe drug and it has a half-life of 1.5-3 hrs. The total daily requirement of Metformin HCl is 1.5-3g, which leads to high incidence of concomitant gastrointestinal symptoms. Therefore, there are continued efforts to improve the pharmaceutical formulation of Metformin hydrochloride in order to achieve an optimal therapy. So, the objective of this work was to develop microcapsules of Metformin hydrochloride by solvent evaporation technique using two polymers poly(lactide) and poly( $\epsilon$ -caprolactone). The results show that the pH of the aqueous phase, quantity and type of polymer have the most important influence on the encapsulation efficiency. The SEM photomicrographs indicated that the microspheres were spherical in shape. The average particle size was found to be in the range of 0,65 to 10 µm. The presence of metformin in the microcapsules was confirmed by the analysis FTIR which shows the appearance of supplementary bands characteristics of the metformin in the spectrum IR of the microcapsules. In-vitro drug release study of microcapsules evaluated in 0.1 N HCl and phosphate buffer pH 6.8 shows a prolonged release of the metformine contained in the different microcapsules.

**Keywords**: Metformin hydrochloride, microencapsulation, poly (lactide), poly ( $\epsilon$ -caprolactone), solvent evaporation technique, prolonged release.