



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abderrahmane MIRA Bejaia

Faculté de Technologie

## MEMOIRE

*Présenté par*

***Hamiham Amina***

*En vue de l'obtention du diplôme de*

## MAGISTER

*Spécialité : Génie des Procédés*

*Option : Génie des Polymères*

## *Thème*

**Elaboration d'un mélange PCL/PEG pour l'enrobage de la metformine**

Soutenu le : 20 /12 /2012

Devant le jury composé de :

<b>M. BELHAMEL Kamel</b> , Professeur, Univ.A.MIRA. Bejaïa	Président
<b>M. DJIDJELLI Hocine</b> , Professeur, Univ.A.MIRA .Bejaïa	Examineur
<b>M. SADOUN Tahar</b> , Professeur, Univ.A.MIRA .Bejaïa	Examineur
<b>M. REZGUI Farouk</b> , Professeur, Univ.A.MIRA .Bejaïa	Rapporteur

## Remerciements

*Au terme de réalisation de ce travail, Je remercie le Dieu le tout puissant de m'avoir donné la patience et le courage pour suivre mes études.*

*Les travaux de recherche qui font l'objet de ce mémoire ont été réalisés au Laboratoire des Matériaux Organiques de l'université*

*Abderrahmane MIRA de Béjaïa, sous la direction de Monsieur le professeur F. Rezgui.*

*Je remercie Mer F. REZGUI, pour son encadrement, mais également pour ses nombreux conseils qui se sont révélés indispensables à ce travail.*

*Je remercie le professeur BELHAMEL Kamel d'avoir bien voulu présider le jury.*

*Je tiens à remercier les professeurs SADOUN Tahar et DJIDJELLI Hocine d'avoir accepté d'être examinateurs de ce mémoire.*

*Ce travail n'aura pas pu se faire sans l'aide de toutes les personnes qui ont pris de leur temps pour analyser mes échantillons. Je remercie donc les ingénieurs et les techniciens du laboratoire de génie des procédés de l'université de Bejaïa, à savoir, Mr MAMASSE, M<sup>me</sup> BENAMOUR, Mme BERADI, Naïma, et HASSSEN pour leur aide précieuse.*

*Je remercie tous ceux qui, par leurs remarques constructives, m'ont permise d'améliorer la qualité de mon travail.*

*J'aimerais remercier toute ma famille ainsi que mes amis pour les encouragements que vous m'avez toujours donnés et que vous continuez à me donner si généreusement. Votre soutien est très*

*important pour moi et me fait réaliser à quel point je suis chanceuse  
d'être ainsi entouré.*

*A mes très chers parents,*

*A mes chères sœurs, Leïla, Meriem, Zineb, Asma*

*A mes chers frères, Idriss, Hamza, Messaoud, Haroun*

*Merci...*

**Résumé :** L'utilisation des polymères dans le domaine pharmaceutique a connu un essor considérable durant ces dernières décennies. L'incorporation de polymère dans la formulation de médicaments a pour but de protéger le principe actif par enrobage, contrôlé, accéléré ou retardé la libération du principe actif et aussi de faciliter son administration par élaboration des capsules (micro ou nano-capsule).

L'objectif principal de cette étude est l'enrobage du chlorhydrate de metformine par les deux voies : en solution (par évaporation de solvant) et mécaniquement par extrusion, en utilisant deux matrices de polymères, l'une hydrophobe (PCL) et l'autre est hydrophile (PEG).

Les études de libération *in vitro* réalisées dans le milieu physiologique, montrent une libération prolongée du chlorhydrate de metformine. La quantité libérée par les microcapsules augmente avec l'augmentation de la quantité du PEG incorporée dans la matrice polymérique formant les microcapsules alors que dans le cas du mélange mécanique la quantité libérée atteint un maximum à 25% de PEG dans le mélange polymère /principe actif.

**Mots clés :** PCL, PEG, caractéristique physico-chimique, encapsulation, principe actif.

**Abstract:** The use of polymers in the pharmaceutical field has grown considerably in recent years. The Incorporation of polymer in the formulation medicines in order to: protect the active ingredient by coating, controlled, accelerated or delayed release of the active ingredient and also to facilitate its administration by developing capsules (micro or nano-capsule). The main objective of this study is the coating of metformin hydrochloride by two kinds: in solution (by solvent evaporation method) and mechanically by extrusion, by the use of two polymer matrices, one hydrophobic (PCL) and the other is hydrophilic (PEG). The *in vitro* release studies, in the physiologic medium, show a sustained release of metformin hydrochloride. The amount released by the microcapsules enhanced with the increase of the amount of the PEG incorporated in the polymer matrix forming the microcapsules, as in the case of mechanical mixing, the released amount attained the maximum of 25% PEG in the polymer / active ingredient mixture.

**Keywords:** PCL, PEG, physicochemical characteristic, encapsulation, active ingredient.

# **sommaire**

Introduction générale.....	01
----------------------------	----

## **Chapitre I : rappels bibliographiques**

### **Partie I : les mélanges PCL/PEG**

I.I.1. La poly $\epsilon$ - caprolactone .....	04
I.I.1.1. Les propriétés physico-chimiques et mécaniques de poly $\epsilon$ -caprolactone .....	05
I.I.2. Le polyéthylène glycol (PEG) .....	06
I.I.2.1. Propriétés physicochimiques du PEG .....	07
I.I.2.2. Application du PEG .....	07
I.I.3. Les mélanges PCL/PEG .....	08

### **Partie II: les systèmes à libération contrôlée**

II.1. Introduction .....	11
II.2. Définition .....	11
II.3. Elaboration des formulations à libération contrôlée par encapsulation .....	12
II.4. L'histoire de la micro-encapsulation .....	12
II.5. morphologies des microparticules .....	13
II.6. Intérêt de micro-encapsulation .....	14
II.7. Les différents procédés d'encapsulation .....	15
II.7.1. Procédés physico-chimiques .....	16
➤ <i>Coacervation</i> .....	16
➤ <i>émulsion-évaporation de solvant</i> .....	17
➤ <i>Microencapsulation par gélification thermique</i> .....	19
II.7. 2. Procédé chimique .....	20
➤ <i>L'encapsulation par polycondensation interfaciale</i> .....	20
II.7. 3. Procédé mécanique .....	21
➤ <i>Extrusion / sphéronisation</i> .....	21
II.8. Efficacité d'encapsulation .....	22
II.9. Facteurs influent sur le taux d'encapsulation .....	23
➤ <i>Effet du pH</i> .....	23
➤ <i>Le rapport PA/polymère</i> .....	24
➤ <i>L'agent hydrophile</i> .....	24

➤ <i>La quantité du principe actif</i> .....	24
➤ <i>L'Influence de la pression et temps d'évaporation sur l'efficacité d'encapsulation du PA</i> .....	25
II.10. Cinétique de libération .....	25
A) <i>Systèmes à libération déclenchée</i> .....	26
B) <i>Systèmes à libération prolongée</i> .....	26
II.11. Profils et mécanismes régissent la libération des substances actives .....	27
II.12. Paramètres influençant la libération d'un PA .....	29
II.13. Influence de la porosité de la matrice .....	30

## ***Chapitre II : partie expérimentale***

II.1. Matériaux et méthodes .....	33
II.1.1. Matériaux .....	33
II.1.2. Méthodes .....	35
II.1.2.1. Première partie : élaboration des films et microcapsules .....	35
1. Élaboration des films en PCL/PEG à différents pourcentages .....	35
a) <i>en solution : par la méthode d'évaporation solvant</i> .....	35
b) <i>mécaniquement : par extrusion</i> .....	36
2. Élaboration des formulations en PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine .....	38
a) <i>en solution : en double émulsion (eau/huile/eau)</i> .....	38
b) <i>mécaniquement : par extrusion</i> .....	38
3. caractérisation des échantillons par les différentes techniques .....	39
1) <i>Spectroscopie infrarouge (IRTF)</i> .....	39
2) <i>Microscopie électronique à balayage (MEB)</i> .....	39
3) <i>Diffraction des rayons X (DRX)</i> .....	39
4) <i>Analyse calorimétrie différentielle (DSC)</i> .....	40
5) <i>Spectrophotométrie UV-visible</i> .....	40
5).1. <i>Caractérisation des microcapsules par Spectrophotométrie UV-Visible</i> .....	40
a) <i>Analyse qualitative</i> .....	40
b) <i>Analyse quantitative</i> .....	41
c) <i>Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé</i> .....	42

II.1.2.2. Deuxième partie : <i>Cinétique de relargage du principe actif</i> .....	42
1) <i>Préparation des pastilles</i> .....	42
2) <i>Préparation du milieu physiologique</i> .....	42
3) <i>Essai de dissolution</i> .....	43
a) <i>Description du dissoluteste</i> .....	43
b) <i>Protocole expérimental</i> .....	43
c) <i>Courbes d'étalonnage de la metformine dans le milieu physiologique</i> .....	43

### ***Chapitre III : caractérisation et interprétation des résultats***

III .1. Caractérisation des matières premières.....	46
III.1.1 Analyse par spectrophotométrie IRTF .....	46
➤ <i>Polycaprolactone (PCL)</i> .....	46
➤ <i>Polyéthylène glycol (PEG)</i> .....	48
➤ <i>chlorhydrate de metformine</i> .....	49
III.1.2. Analyse par diffraction des rayons X .....	51
➤ <i>Polycaprolactone (PCL)</i> .....	51
➤ <i>Polyéthylène glycol (PEG)</i> .....	52
➤ <i>chlorhydrate de metformine</i> .....	53
III.1.3. Analyse par microscope électronique à balayage (MEB) .....	54
➤ <i>Chlorhydrate de metformine</i> .....	54
III.2. Partie I : caractérisation des Mélanges et microcapsules en solution.....	55
III.2.1. Caractérisation du mélange PCL/PEG.....	55
III.2.1.1. Analyse par microscopie électronique à balayage.....	55
III.2.1.2. Analyse par spectrophotométrie IRTF .....	57
III.2.1.3. Analyse par diffraction des rayons X (DRX).....	60
III.2.2. Caractérisation des microcapsules .....	61
III.2.2.1 Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé dans les microcapsules de PCL/PEG.....	61
1) <i>Effet du pH sur le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé</i> .....	61
2) <i>Effet de la concentration en polymère sur l'efficacité du chlorhydrate de metformine encapsulé</i> .....	66

3) <i>Effet de variation de la composition en PCL/PEG sur le taux encapsulé du chlorhydrate de metformine</i> .....	69
III.2.2.2. Caractérisation des microcapsules par l'analyse IRTF .....	74
III.2.2.3. Caractérisation des microcapsules par l'analyse DRX .....	79
III.3. Partie II : caractérisation des Mélanges et extrudats préparés mécaniquement.....	81
III.3.1. Analyse des mélanges PCL/PEG par diffraction des rayons X .....	81
III.3.2. Caractérisation des formulations PCL/PEG/Metformine .....	83
III.3.2.1. Analyse par MEB.....	83
III.3.2.2. Analyse par spectrophotométrie IRTF.....	83
III.3.2.3. Analyse par diffraction des rayons X .....	85
III.3.2.4. Analyse calorimétrique différentielle (DSC).....	87
III.4. cinétique de relargage du chlorhydrate de metformine .....	88
III.4.1. Cinétique de relargage de la metformine par les formulations préparées en solution (microcapsules) .....	88
III.4.2. Cinétique de relargage de la metformine par les formulations préparées mécaniquement .....	90
III.4.2.1. Effet du diamètre des granulés sur la cinétique de libération.....	94
Conclusion.....	97
Perspectives.....	99
Références bibliographiques.....	100
Annexe.....	114

## *Liste des abréviations*

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

PEG : Poly(éthylène glycol).

Met : chlorhydrate de Metformine.

PLGA : Poly(lactide-coglycolide acide).

PLA : poly(lactide acide)

PA : principe actif.

MC : microcapsule

SDS : Le dodécylsulfate de sodium

IR-TF : Spectroscopie infrarouge à transformé de fourrier.

DRX: Diffraction des rayons X ;

MEB : Microscopie électronique à balayage.

DSC : Analyse calorimétrique différentielle

E : module d'Young

T : température

T<sub>c</sub> : température de cristallisation

T<sub>f</sub> : température de fusion

T<sub>g</sub> : température de transition vitreuse

$\Delta H_f$  : enthalpie de fusion

$\Phi$  : Fraction volumique

$\eta$  : viscosité

$\theta$  : angle de contact

MM : masse moléculaire

F<sub>i</sub> : formulation

M<sub>i</sub> : mélange

# Liste des Tableaux

<b>Tableau. I.1:</b> Propriétés physicochimiques de la poly $\epsilon$ caprolactone .....	05
<b>Tableau. I.2:</b> Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé.....	16
<b>Tableau. II.1:</b> Caractéristiques du poly ( $\epsilon$ -caprolactone).....	34
<b>Tableau.II.2:</b> Proportion des différents constituants des mélanges préparés Mécaniquement.....	37
<b>Tableau.II.3:</b> Proportion des différents constituants des formulations préparés mécaniquement.....	39
<b>Tableau.II.4:</b> variation des absorbances en fonction de la concentration en chlorhydrate de metformine.....	41
<b>Tableau.III.1:</b> les principales bandes d'absorption de la polycaprolactone en infrarouge...	47
<b>Tableau.III.2:</b> les différents groupements fonctionnels du polyéthylène glycol.....	48
<b>Tableau.III.3:</b> Principales bandes caractéristiques du chlorhydrate de metformine.....	50
<b>Tableau.III.4:</b> Microanalyse de la metformine.....	54
<b>Tableau.III.5:</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différents pH de la phase aqueuse.....	61
<b>Tableau.III.6:</b> composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL /PEG contenant la metformine à pH=4,7 .....	65
<b>Tableau.III.7:</b> composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL /PEG contenant la metformine à pH=8.....	65
<b>Tableau.III.8:</b> l'efficacité d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différentes concentrations de la phase organique.....	66
<b>Tableau.III.9:</b> composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL /PEG contenant la metformine à une concentration de 10g/l .....	69
<b>Tableau.III.10:</b> composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL /PEG contenant la metformine à une concentration de 40g/l .....	69
<b>Tableau.III.11:</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différents pourcentages en PCL/PEG.....	70
<b>Tableau.III.12:</b> composition chimique (en masse) des microcapsules de la formulation PCL/PEG (40/60).....	72
<b>Tableau.III.13:</b> Composition chimique (en masse) des microcapsules de la formulation PCL/PEG (60/40).....	72

<b>Tableau.III.14:</b> composition chimique (en masse) des microcapsules de la formulation PCL/PEG (100/0).....	72
<b>Tableau.III.15:</b> Températures de fusion de la metformine, PCL et PEG purs .....	87
<b>Tableau.III.16:</b> Températures de fusion des formulations F0 et F25 .....	87

# Liste des figures

<b>Figure. I. 1:</b> Représentation de la chaîne d'un polymère linéaire.....	4
<b>Figure. I. 2:</b> Représentation schématique du polyéthylène glycol .....	7
<b>Figure. I. 3:</b> (a) Microcapsule, (b): Microsphère .....	14
<b>Figure. I. 4:</b> Principe de la coacervation simple .....	17
<b>Figure.I. 5:</b> Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant .....	19
<b>Figure. I. 6:</b> Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique (hot melt) .....	20
<b>Figure. I. 7:</b> Schéma de principe de la microencapsulation par polycondensation interfaciale .....	21
<b>Figure. I. 8:</b> Représentation schématique des différents modes de relargage des microparticules et allure des cinétiques de relargage .....	27
<b>Figure.I. 9:</b> Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules .....	28
<b>Figure. I. 10:</b> Diffusion à travers un film d'enrobage .....	29
<b>Figure. II. 1:</b> Structure chimique du chlorhydrate de metformine .....	34
<b>Figure. II. 2:</b> Formule chimique de SDS .....	35
<b>Figure. II. 3:</b> L'extrudeuse de type 5&15 Micro compounder DSM Xplore, modèle 2005.....	37
<b>Figure. II. 4:</b> Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans l'eau distillée .....	41
<b>Figure. II. 5:</b> Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu intestinal pH=6.8 .....	44
<b>Figure. III. 1:</b> Spectre IR-TF du polycaprolactone .....	46
<b>Figure. III. 2:</b> Spectre infrarouge du polyéthylène glycol.....	48
<b>Figure.III. 3:</b> Spectre IRTF de la Metformine .....	49
<b>Figure.III. 4:</b> Spectre DRX du polycaprolacton .....	51
<b>Figure.III. 5:</b> Spectre DRX du polyéthylène glycol .....	52
<b>Figure.III. 6:</b> Spectre DRX de la metformine.....	53
<b>Figure.III. 7:</b> Micrographe en MEB de la metformine .....	54
<b>Figure.III. 8:</b> Micrographie par MEB des films préparés en solution .....	55
<b>Figure.III. 9:</b> Spectre IRTF (des films) des mélanges PCL/PEG préparés en solution.....	57
<b>Figure.III. 10:</b> Spectre IRTF des films des mélanges PCL/PEG préparés en solution dans la région des carbonyles .....	58

<b>Figure.III. 11:</b> Spectre IRTF des films des mélanges PCL/PEG préparés en solution dans la région (600 –1500) $\text{cm}^{-1}$ .....	59
<b>Figure.III. 12:</b> Spectre DRX des mélanges PCL/PEG préparés en solution .....	60
<b>Figure.III. 13:</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction du pH de la phase aqueuse .....	62
<b>Figure.III. 14:</b> Micrographie par MEB, au grossissement 2400 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH = 2,5 .....	62
<b>Figure.III. 15:</b> Micrographie par MEB, au grossissement 1200 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH = 2,5 .....	62
<b>Figure.III. 16:</b> Micrographie par MEB, au grossissement 1200 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH = 4,7 .....	63
<b>Figure.III. 17:</b> Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH = 4,7 .....	63
<b>Figure.III. 18:</b> Micrographie par MEB, au grossissement 1200 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH =8 .....	64
<b>Figure.III. 19:</b> Micrographie par MEB, au grossissement 2400 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH =8 .....	64
<b>Figure.III. 20:</b> La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (60/40) à PH=4,7 .....	65
<b>Figure.III. 21:</b> La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (60/40) à pH = 8 .....	65
<b>Figure.III. 22:</b> efficacité d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction de la concentration en polymère dans la phase organique .....	66
<b>Figure.III. 23:</b> Micrographie par MEB, de la formulation PCL/PEG/ metformine à une concentration de : a) 10g/l ; b) 30g/l ; c) 40 g/l .....	68
<b>Figure.III. 24:</b> La microanalyse des microcapsules de metformine à une concentration de 10g/l .....	69
<b>Figure.III. 25:</b> La microanalyse des microcapsules de metformine à une concentration de 40g/l .....	69
<b>Figure.III. 26:</b> Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction du pourcentage en polymère (PCL / PEG) dans la phase organique .....	70
<b>Figure.III. 27:</b> Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de la formulation PCL/PEG : a) (40/60) ; b) (60/40) ; c) (100/0) .....	71

<b>Figure.III. 28:</b> La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (40/60)....	72
<b>Figure.III. 29:</b> La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (60/40).....	72
<b>Figure.III. 30:</b> La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (100/0).....	72
<b>Figure.III. 31:</b> Spectre IRTF des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution .....	75
<b>Figure.III. 32:</b> Spectre IRTF des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution entre (1500-1680) $\text{cm}^{-1}$ .....	76
<b>Figure.III. 33:</b> Spectre IRTF des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution entre (1660- 1800) $\text{cm}^{-1}$ .....	77
<b>Figure.III. 34:</b> Spectre IRTF des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution entre (3000 - 3500) $\text{cm}^{-1}$ .....	78
<b>Figure.III. 35:</b> Spectre DRX des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution .....	79
<b>Figure.III. 36:</b> Spectre DRX du mélange PCL/PEG préparés mécaniquement .....	81
<b>Figure.III. 37:</b> Zoom du spectre DRX du mélange PCL/PEG préparés mécaniquement .....	82
<b>Figure.III. 38:</b> Micrographies MEB de formulations préparées mécaniquement .....	83
<b>Figure.III. 39:</b> spectre IR-TF de formulations préparées mécaniquement.....	84
<b>Figure.III. 40:</b> Zoom du spectre IR-TF de formulations préparées mécaniquement .....	84
<b>Figure.III. 41:</b> spectre DRX de formulations préparées mécaniquement .....	85
<b>Figure.III. 42:</b> Zoom 1 du spectre DRX de formulations préparées mécaniquement .....	85
<b>Figure.III. 43:</b> Zoom 2 du spectre DRX de formulations préparées mécaniquement .....	86
<b>Figure.III. 44:</b> courbes DSC de formulations préparées mécaniquement .....	87
<b>Figure.III. 45:</b> cinétique de relargage de la metformine en concentration pour les différentes formulations à pH=6,8 .....	88
<b>Figure.III. 46:</b> cinétique de relargage de la metformine en pourcentage (%) pour les différentes formulations à pH=6,8.....	89
<b>Figure.III. 47:</b> Cinétique de relargage de la métformine pour le diamètre 2 mm .....	91
<b>Figure.III. 48:</b> Cinétique de relargage de la métformine pour le diamètre 0.5 mm .....	91
<b>Figure.III. 49:</b> Zoom de première partie du graphe : cinétique de relargage de la métformine pour le diamètre 2 mm.....	92
<b>Figure.III. 50:</b> Zoom de première partie du graphe : cinétique de relargage de la métformine pour le diamètre 0.5 mm .....	92

<b>Figure.III. 51:</b> Représentation de la masse maximale de metformine libéré en fonction du pourcentage du PEG .....	94
<b>Figure.III. 52:</b> Effet du diamètre de la formulation F0 .....	95
<b>Figure.III. 53:</b> Effet du diamètre de la formulation F20 .....	95
<b>Figure.III. 54:</b> Effet du diamètre de la formulation F25 .....	95
<b>Figure.III. 55:</b> Représentation de la masse maximale de metformine libéré en fonction du pourcentage du PEG pour les deux diamètres .....	96

# *Introduction*

## *Introduction*

L'orientation actuelle de la recherche en matière plastiques indique un fort croisement de développement de produits polymères biodégradables à durée de vie prédéfinie. Quatre champs d'application de ces polymères biodégradables peuvent être distingués : les matériaux d'emballage, les films de paillage, les sacs d'emballages et les applications médicales.

Les polymères biodégradables peuvent être divisés en deux familles distinctes : les polymères naturels, et les polymères synthétiques.

La polycaprolactone (PCL) est un polymère synthétique biodégradable appartenant à la famille des polyesters aliphatique qui a attiré l'attention dans le domaine biomédical grâce à la possibilité d'hydrolyse de ces fonctions esters de la chaîne polymère, de la biocompatibilité des produits de dégradation (manque de toxicité) et de son coût bas comparé à d'autres polyesters biodégradables.

La polycaprolactone (PCL) est largement utilisée comme polymère de base pour l'encapsulation des substances actives dans des microsphères, des micelles, des implants ou des nanosphères de polymère tels que: le sérum de l'albumine bovins, l'insuline, et la vitamine B12 [1, 2].

Cependant, l'application de PCL pour la libération des principes actifs a deux inconvénients major, dû à sa haute cristallinité et hydrophobicité [3, 4], qui sont respectivement le taux de dégradation long et la diffusivité lente des principes actifs *in vivo*. Cette biodégradabilité et diffusivité de PCL peut être augmentée par la copolymérisation [5,6] ou par le mélange avec d'autres polymères [7,8, 9,10].

En effet, mélanger deux polymères permet de combiner leurs propriétés et obtenir des caractéristiques physiques souhaitables. Cette stratégie, très largement utilisé en milieu industriel, présente l'avantage d'être peu onéreuse, économique et plus facile à mettre en œuvre que la synthèse d'un nouveau polymère.

L'augmentation de l'hydrophilicité et diffusivité de PCL a été réalisée par l'addition chimique d'une partie hydrophile, telle que poly (oxyde d'éthylène) et le poly éthylène glycol

(PEG) [11, 12,13]. Concernant ce dernier, Le polyéthylène glycol est fréquemment employé pour la modification extérieure de diverses nanoparticules polymères [14].

Le PEG est un polymère non toxique hydrophile, qui peut être éliminé par filtration glomérulaire. En raison de ses possibilités d'améliorer la mouillabilité et la solubilité des principes actifs non solubles dans l'eau, le PEG a été intensivement employés dans la formation des membranes ainsi que pour des applications biotechniques. À notre connaissance, peu de travaux ont été effectués pour développer et étudier un dispositif de libération de médicament basé sur le mélange polymère de PCL /PEG. En effet, les mélanges PCL/PEG ont été utilisés pour la formation des membranes biodégradables [15] et pour augmenter la diffusivité des médicaments [16], où la PCL est le composant principale de la membrane et le PEG est employé comme agent porogène qui permet de produire une structure poreuse dans la membrane du mélange PCL/PEG par le contacte avec un milieu aqueux [17].

Dans cette optique, l'objectif principal de ce travail est l'enrobage du chlorhydrate de metformine par deux méthodes, en solution par encapsulation, et mécaniquement par inclusion. Pour cela, on a suivi la méthodologie suivante :

En premier lieu, on a élaboré des mélanges PCL/PEG par deux voies (en solution et mécanique) puis on les a caractérisés par différentes techniques (DRX, FTIR, DSC, ATG, MEB).

En deuxième lieu, comme application de ces mélanges, on a préparé des microcapsules de polymères (la poly ( $\epsilon$ -caprolactone) et le polyéthylène glycol) contenant le chlorhydrate de metformine comme principe actif. La préparation des microparticules est basée sur la technique d'évaporation de solvant en double émulsion (Eau/Huile/Eau). Les microparticules ont été caractérisées du point de vue taille, taux d'encapsulation et testées *in vitro* dans le milieu intestinal (pH= 6,8). Pour la partie de préparation mécanique, l'inclusion de la metformine dans le mélange polymérique PCL/PEG a été effectuée dans une extrudeuse en double vis et les extrudats obtenus ont été caractérisés par les différentes techniques de caractérisation et testés *in vitro* dans un milieu physiologique de pH=6,8.

Le manuscrit de cette étude se décompose en trois chapitres.

Le premier chapitre est consacré aux rappels bibliographiques. Dans ce chapitre nous présenterons des rappels bibliographiques concernant, la PCL et le PEG avec ses

caractéristiques, et aussi la microencapsulation, plus particulièrement les méthodes d'encapsulation, le taux d'encapsulation et les facteurs influençant sur ce dernier et aussi la cinétique de libération des principes actifs encapsulés.

Dans le deuxième chapitre, nous allons décrire les matériaux utilisés et les méthodes de préparation des mélanges de PCL et PEG et les microcapsules contenant la metformine de PCL/PEG par les deux voies, en solution et mécaniquement. Enfin nous décrivons les méthodes utilisés dans la caractérisation des mélanges et des microcapsules obtenues à savoir : IRTF, DRX, MEB, DSC, UV.

Le troisième chapitre est réservé pour la discussion des résultats obtenus et l'étude de la libération *in vitro* de la metformine encapsulée dans le milieu intestinal.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale qui permet de résumer les résultats essentiels obtenus lors de la réalisation de ce travail.

***CHAPITRE I***  
***Rappels***  
***bibliographiques***

# Chapitre I : rappels bibliographiques

## Partie I: les mélanges PCL/PEG

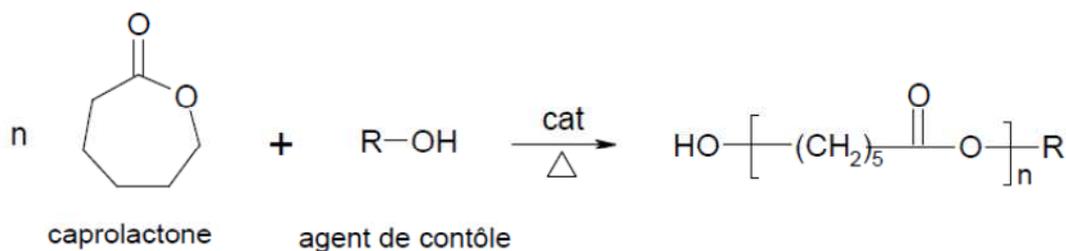
Les polymères sont de plus en plus présents dans la vie quotidienne. De tout temps l'homme a cherché à les exploiter pour se nourrir, pour produire de l'énergie, pour construire, améliorer et agrémenter son habitat, pour se protéger et se vêtir, pour se déplacer et transporter, mais aussi pour décorer. Cependant, on les utilise rarement seuls, mais combinés entre eux ou à d'autres matériaux, permettant ainsi d'associer les propriétés de chacun.

### I.1.1. la poly $\epsilon$ - caprolactone :

Les polymères biodégradables connaissent un essor croissant depuis les trente dernières années. Ils sont en effet couramment utilisés comme matériaux chirurgicaux à usage temporaire (suture, plaques, vis...) mais aussi comme matrices permettant d'encapsuler et libérer des principes actifs dans le corps humain. [18]

La poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) est l'un des polymères biodégradables les plus connus et les plus utilisés en médecine pour ses propriétés de biodégradabilité, biocompatibilité et biorésorbabilité.

En effet, La polycaprolactone qui est un polyester semi-cristallin est synthétisé par polymérisation catalytique avec ouverture de cycle du  $\epsilon$ -caprolactone *Brocchini 1998* [19]. La réaction de polymérisation est représentée sur la Figure. I.4.



**Figure. I.1:** Polymérisation de la  $\epsilon$ -caprolactone *Brocchini 1998* [19].

Deux types de PCL sont à distinguer selon leur masse molaire. Le premier groupe, ayant des masses de quelques milliers de grammes par mole, et qui se trouve sous forme liquide, sert de précurseur pour les polyuréthanes, de diluant pour peintures, et de plastifiants pour les résines

vinyliques. Le second type de PCL concerne celui de plus grande masse molaire (supérieure à 20000), qui possède de bonnes caractéristiques mécaniques.

Des réactions de polycondensation, permettant l'obtention de la PCL nécessitent des températures élevées (supérieures à 180 °C), des temps de polymérisation très longs et l'élimination des sous-produits pour finalement ne conduire qu'à des polyesters de masses molaires peu élevées qui ne garantissent pas au matériau des performances thermomécaniques acceptables [20].

### I.1.1.1. Les propriétés physico-chimiques et mécaniques de polyε-caprolactone :

Les propriétés physico-chimique et mécanique de polyε-caprolactone sont reportées dans le tableau suivant :

**Tableau. I.1** : Propriétés physicochimiques de la poly ε caprolactone

Nom	Polycaprolactone
Formule	$\text{HO} \left[ \text{-(CH}_2\text{)}_5 \text{-C(=O)-O-} \right]_n \text{R}$
Masse moléculaire (g/mol)	20000 jusqu'à 100000
Fabricant (nom commercial)	Solway (CAPA 680)
densité	1,11
Point de fusion C°	55- 65 [21]
Température de décomposition °C	300- 350
Tg C°	-62
Cristallinité(%)	67 - 68
Résistance (MPa)	26-42 [22, 23]
Module D'Young (MPa)	190
Elongation à la rupture (%)	> 500
Contrainte à la rupture ou max (MPa)	14
Biodégradation	100
Perméabilité à l'eau à 25°C (g/m <sup>2</sup> /jour)	177
Tension de surface (γ) (mN/m)	51
γ <sub>d</sub> (dispersive)	41
γ <sub>p</sub> (composante polaire)	11
Solubilité	Soluble dans le chloroforme, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone, benzène, toluène, 2-butanone, acétate d'éthyle, et insoluble dans les alcools, les huiles, et éther diéthylique [24, 25]

Il s'agit d'un matériau semicristallin (environ 50%) et caoutchoutique à température ambiante. Bien qu'hydrophobe, la perméabilité à la vapeur d'eau est importante

( $320 \text{ g.m}^{-2}.\text{jour}^{-1}$ ) ce qui suggère que la diffusion de l'eau au sein de la matrice souple est rapide. De même, sa perméabilité aux gaz tels que le  $\text{CO}_2$  ou l' $\text{O}_2$  est importante, notamment par rapport aux polymères traditionnels de l'emballage alimentaire.

La PCL se distingue des autres biopolyesters notamment par une température de transition vitreuse très basse ( $-62^\circ\text{C}$ ), et environ  $62^\circ\text{C}$  pour la température de fusion. Couplé à sa faible viscosité, ceci en fait un matériau facile à mettre en œuvre.

Les propriétés sont bien évidemment fortement dépendantes de la masse moléculaire et donc la diminution de la masse entraîne une diminution importante des propriétés mécaniques. Ainsi, une PCL ayant une masse de  $80\,000 \text{ g.mol}^{-1}$  possède un module d'Young de  $190 \text{ MPa}$  et une elongation à rupture supérieure à  $500\%$  [26] alors qu'une masse d'environ  $30\,000 \text{ g.mol}^{-1}$  donne un module d'Young de  $3 \text{ MPa}$  pour une déformation à la rupture proche de  $5\%$ . Notons enfin que la masse critique d'enchevêtrements de PCL est comprise entre  $15\,000$  et  $16\,000 \text{ g.mol}^{-1}$  [27].

Il peut être aisément dégradé enzymatiquement [28] et est également sensible à l'hydrolyse. Cependant, la vitesse de dégradation par l'hydrolyse est faible [29]. Bien que la PCL puisse être dégradée par hydrolyse des liaisons ester, sa vitesse de dégradation est ralentie par sa forte cristallinité [30].

### **I.1.2. le polyéthylène glycol (PEG) :**

Le polyéthylène glycol est un polymère linéaire appartenant à la famille des polyéthers non-ionique, c'est un thermoplastique cristallin. La chaîne de PEG est inerte d'un point de vue chimique alors que les groupements hydroxyles terminaux peuvent être exploités pour la synthèse de copolymères. Les PEG ont des poids moléculaires moyens compris entre  $2000$  et  $20000$ , ils sont généralement produits par polymérisation anionique d'oxyde d'éthylène avec une étape de terminaison, afin de donner des polyéthers.

Les deux catégories les plus utilisées en synthèse organique sont le poly(éthylène glycol) possédant deux groupements hydroxyles terminaux (HO-PEG-OH ou PEG) et le poly(éthylène glycol) possédant un éther méthylique à une des extrémités de la chaîne du polymère (MeO-PEG-OH).

Le substrat est ancré aux extrémités du polymère grâce à des modifications chimiques. De plus, une fois que la liaison est effectuée, le PEG qui peut avoir une influence sur les réactions chimiques contrôle la solubilité et augmente la taille des molécules



**Figure. I.2:** Représentation schématique du polyéthylène glycol.

### I.I.2.1. Propriétés physicochimiques du PEG:

Le PEG présente des propriétés physico-chimiques et biologiques uniques, y compris, la solubilité aqueuse illimitée indépendamment de sa masse moléculaire, biocompatibilité avec un faible degré d'immunogénicité, *Abuchowski, van Es et al. 1977* [31] et la non biodégradabilité.

À température ambiante, le PEG est un liquide visqueux incolore lorsqu'il a une masse moléculaire inférieure à  $600 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  et un solide cireux lorsque sa masse moléculaire est supérieure à  $800 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

### I.I.2. 2.Application du PEG :

Le PEG est approuvé par la « Food and Drug Administration » (FDA) pour usage dans les aliments, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques, incluant les formulations destinées à la voie IV, topique, rectale et nasale, *Harris and Chess 2003* [32]. La conjugaison du PEG permet d'améliorer la demi-vie plasmatique de protéines et de peptides. De ce fait, quatre conjugués PEGylés sont présents sur le marché; le PEG Intron® (Schering Plough) et le Pegasys® (Hoffman Laroche) sont indiqués dans le traitement de l'hépatite C, alors que l'Oncospar® (Enzon) et Somavert® (Pharmacia) sont indiqués dans le traitement de la leucémie lymphoblastique et l'acromégalie, respectivement, *Harris and Veronese 2003* [33]. Le PEG est aussi employé comme polymère de surface pour les liposomes chargés de doxorubicine (Doxil®, Ortho Biotech) et employé dans la formulation des micelles de PEG-*b*-PDLLA pour l'administration du PTX (Genexol®, Samyang Pharmaceuticals).

Le PEG est largement employé comme polymère de couronne de nanoparticules hydrophobes. Alors que des homopolymères ont été utilisés à cette fin, *Leroux, De Jaeghere et al. 1995* [34], des dérivés amphiphiles du PEG, comportant des segments de nature hydrophobe, ont été développés afin d'améliorer son adsorption à la surface des particules. La famille des poloxamers et poloxamines regroupe les copolymères composés de segments de

PEG et de poly (propylène glycol) (PPG), ayant des ratios hydrophile/hydrophobe variables selon la longueur des chaînes de PEG/PPG. Les segments PPG plus hydrophobes s'adsorbent à la surface des nanoparticules, laissant les segments de PEG hydrophiles en extension dans le milieu aqueux, *Vittaz, Bazile et al. 1996* [35]; *Kunii, Onishi et al. 2007* [36]. D'autres dérivés amphiphiles ont par la suite été développés dans le but d'améliorer une fois de plus l'adsorption du PEG en surface des particules. Ces dérivés consistent en des copolymères diblocs présentant une structure générale PEG-*b*-R, où R est le plus souvent à base de polyesters hydrophobes comme le PDLLA, le poly(glycolide-*co*-lactide) (PLGA) ou le poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL), *Gref, Minamitake et al. 1994* [37]; *Vittaz, Bazile et al. 1996* [35]; *Panagi, Beletsi et al. 2001* [38]; *Ameller, Marsaud et al. 2003* [39]; *Avgoustakis, Beletsi et al. 2003* [40]; *Beletsi, Panagi et al. 2005* [41].

### **I.1.3. Les mélanges PCL/PEG :**

Mélanger deux polymères est une approche pour développer de nouveaux biomatériaux montrant des combinaisons de propriétés qui ne pourraient pas être obtenues par les polymères individuels *Santin et al, 1996* [42]. Des mélanges polymères synthétiques et naturels peuvent améliorer beaucoup de propriétés et de techniques de traitement physico-chimiques des polymères synthétiques aussi bien que la biocompatibilité et les interactions biologiques des polymères naturels. Par exemple, l'adhésion faible des cellules normalement liée au poly (2-hydroxyethylmethacrylate) était réduite par le mélange avec la gélatine *Khor et Lim, 2003* [43].

Les mélanges polymères, sont de plus en plus étudiés pour la modification de performance d'une grande rangé des implants biomédicaux [44,45] et s'est avérés efficace pour la libération contrôlé de drogue. Le mélange de poly ( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) et ses copolymères avec du poly (acide L-lactique) (L.PLA) par exemple permettent la variation systématique de la perméabilité des microparticules formulées pour la libération contrôlée de L-méthadone [46].

Le mélange de polymère est également considéré comme un moyen pour varier le taux de biodégradation et libération –contrôlée des drogues. Par exemple, le taux de scission de chaîne hydrolytique pour chaque composant mélangé dans les mélanges de PCL ou L.PLA avec poly (DL-lactide Co-glycolide) (PLG) préparé en solution, s'est avéré être modifié de manière significative par la présence du deuxième polymère [47]. L'effet du mélange était de ralentir le taux de la scission des chaînes des polymères plus rapidement dégradé, et pour

augmenter le taux de clivage des polymères moins réactif de proportion approximative avec la fraction en poids de chaque composant.

En conséquence, beaucoup de recherches ont concentrées leur attention sur le développement des mélanges binaires de polymères, qui permettant la combinaison des propriétés souhaitables de différents polymères avec des avantages exceptionnels par rapport au développement des matériaux polymères originaux.

En effet, Beaucoup de Microsphères de Poly ( $\epsilon$ - caprolactone) (PCL), poly (lactide) (PLA), poly (glycolide) (PGA) et leur copolymère ont été intensivement étudiées en tant que systèmes de livraison de protéine *Sah et al. 1995* [48]; *Pean et al. 1999*[49] ; *Ehtezazi et al. 2000*[50] ; *Boury et al. 1995*, [51] ; *Goodwin et al. 1998*, [52]; *Yang et al. 2000*, [53]. Le profil de libération de la protéine de ces Microsphères a un modèle triphasé provoqué par la basse diffusivité de protéine et le taux lent d'érosion de ces polymères, *Hwang et al. 1991*, [4] ; *Crotts et Park. 1997*, [54] ; *Boury et al. 1995*, [61] ; *Pean et al. 1999*, [49] ; *Tinsley-Bown et al. 2000*, [55]. Pour augmenter la diffusivité de la protéine et la dégradation des polymères, un polymère hydrophile tel que poly (éthylène-glycol) (PEG) a été introduit, *Bezemer et al. 2000*, [7] ; *Bezemer et al. 2000*, [56] ; *Chen et al. 2000*, [8].

C'est pour cela que des mélanges polymères en PCL/PEG ont été consacrés pour la préparation des membranes biodégradables [15] et la libération contrôlée des médicaments [16].

Les analyses morphologiques et thermodynamiques des mélanges polymères de PCL/PEG ont prouvés que PCL est non-miscible mais compatible avec le PEG [57, 58] et le PEG est dispersé en tant que particules sphériques de taille 2-5  $\mu\text{m}$  tout au long de la phase de PCL [59].

Dans l'étude de *W.J. Lin et al* [60], concernant des comprimés microporeux du mélange polymère PCL/PEG contenant la théophylline, il a été démontré que la poly ( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) est le composant principal de la membrane des microparticules et le poly (éthylène-glycol) est agi en tant qu'agent porogène éliminable en contacte avec un milieu aqueux.

En effet, le mélange d'un polymère biodégradable hydrophobe avec l'agent porogène permet d'avoir une morphologie poreuse des microparticules, évitant de ce ci l'utilisation de la haute technique du faisceau laser qui permet la création d'un orifice dans la membrane polymérique des comprimés pour faciliter la libération du PA [61].

Dans l'étude de, *Liang Cheng et al* [62], des implants de mélange en PCL/PEG chargés en Praziquantel (PZQ) comme principe actif ont été préparés par la méthode de fusion à chaud. Concernant la libération du PA, L'essai de dissolution prouve que plus le contenu des implants en PEG est élevé, plus le PZQ se libère rapidement. La libération du PEG de tous les implants est bien plus rapide que la libération du PZQ, et sa libération complète se produit dans 72 H. les résultats SEM obtenus après le test de dissolution *in vitro* montrent que les sections transversales des implants avec le pourcentage faible en PEG (0-5%) se composent principalement des pores discrets, tandis que ceux de (10-30%) PEG se composent des pores ou des canaux reliés ensemble. les résultats des testes de dissolution sont convenables avec les modèles cinétiques et indiquent que le relargage se fait par diffusion et tend à suivre une cinétique d'ordre zéro. ces résultats suggèrent que le changement du rapport PCL/PEG est un outil efficace pour ajuster la libération *in vitro/ in vivo* du PZQ chargé dans les implants.

*Soo-Jin P. et al* [63], ont étudié l'effet du PEO sur le taux de libération d'érythromycine encapsulé dans des microcapsules biodégradables de poly ( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL)/poly(ethylene oxide) (PEO). Les résultats de leur étude montrent que l'augmentation en contenu du PEO dans les microcapsules fait augmenter le taux de rejets de l'érythromycine (libération plus rapide) et (l'éclat initial) l'effet burst obtenu est plus grand, ce qui n'était pas montré avec des microcapsules de 0 % PEO. D'après eux, Cela est dû au caractère hydrophile du PEO qui mène à améliorer l'interaction entre les microcapsules et la solution de dissolution.

Dans une autre étude de, *Soo-Jin Park et al* [64], des microcapsules de PCL/PEG contenant huile parfumée absorbée par  $\text{SiO}_2$  ont été préparées par la méthode d'évaporation du solvant en double émulsion. D'après leurs résultats expérimentaux, ils ont constaté que la moyenne des dimensions des particules, l'énergie libre extérieure et le taux de rejets des microcapsules de PCL/PEG ont été augmentés avec l'augmentation du rapport en PEG.

Donc, le taux de rejets des principes actifs à partir des microparticules de mélange polymères en PCL/PEG peut être contrôlé par la teneur de l'agent hydrophile (PEG).

## *Partie II : les Systèmes à libération contrôlée*

### **I.II.1. Introduction :**

Des centaines de nouvelles molécules intéressantes sur le plan thérapeutique sont abandonnées chaque année en raison de leurs propriétés physico-chimiques (hydrophilie, poids moléculaire, etc.) peu favorables à leur passage à travers les barrières biologiques, ou parce qu'elles manifestent des effets indésirables importants voire toxiques, ou encore parce qu'elles sont dégradées au cours de leur acheminement vers leur cible thérapeutique. Dans ce contexte, l'utilisation des systèmes de délivrance susceptibles de véhiculer un médicament d'une manière sélective vers son site d'action est apparue indispensable et l'essor considérable des nanotechnologies a permis de proposer le concept de la vectorisation.

La vectorisation met en jeu des vecteurs, de type soit particuliers (nanoparticules, liposomes...), soit moléculaires (polymères conjugués, complexes d'inclusion des cyclodextrines, anticorps conjugués...), soit encore vivants (virus, bactéries, hématies), qui permettent de transporter des principes actifs.

### **I.II.2. Définition :**

Par définition, le rôle d'un système à libération contrôlée est de délivrer la bonne quantité d'un principe actif, au bon endroit et au bon moment.

D'une autre manière il s'agit de système de vectorisation qui permette de cibler la libération du réactif thérapeutique au voisinage des récepteurs pathologique.

En accord avec la Pharmacopée Européenne [65], on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. »

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de la quelle le principe actif sera libéré lentement.

Les nombreux systèmes à libération contrôlée commercialisés jusqu'à maintenant sont administrés essentiellement par voie orale ou transdermique. Mais pour une réelle efficacité

dans le traitement à long terme de plusieurs maladies, l'implantation de systèmes à libération contrôlée devient nécessaire. L'objectif à ne pas perdre de vue lors de la conception d'une formulation à libération contrôlée est d'obtenir un produit suffisamment fiable *in vivo* pour libérer un principe actif à une vitesse connue, sur une durée définie, permettant une fréquence d'administration acceptable pour le patient.

### **I.II.3.Elaboration des formulations à libération contrôlée par encapsulation :**

Le champ d'applications des systèmes vecteurs comprend la libération différée ou prolongée dans le temps, est particulièrement vrai pour les systèmes microparticulaires, qui peuvent assurer un largage contrôlé du principe actif, à la dose voulue et selon une cinétique bien définie. L'un des axes principaux de la recherche dans le domaine de la micro-encapsulation concerne les vecteurs nano et microparticulaires de nature polymérique ou lipidique.

Ces systèmes sont nombreux et variés aussi bien dans leur composition que dans leur mode d'obtention et les paramètres qui gouvernent leurs propriétés physicochimiques sont tout aussi nombreuses.

### **I.II.4.L'historique de la micro-encapsulation :**

➤ Les premières publications sur la micro-encapsulation et ses applications possibles dans le domaine pharmaceutique remontent à 1931. De 1931 à 1940, GREEN et son équipe à la NCR (USA) ont établi un processus de micro-encapsulation basé sur l'utilisation d'une enveloppe de gélatine (coacervation) [66].

Depuis lors, l'industrie pharmaceutique a développé plusieurs autres matériaux de revêtement et beaucoup d'autres méthodes d'encapsulation.

Dans les années 30, plusieurs brevets ont été enregistrés au sujet de l'encapsulation des PA, médicaux et non médicaux, comme des antibiotiques, vitamines, et ainsi de suite.

➤ Dans le domaine de l'imprimerie, l'une des premières applications de la micro encapsulation a été le papier autocopiant. La commercialisation de ce produit a débuté en 1968 : 110 000 tonnes de microcapsules ont été utilisées pour cette application aux Etats-Unis *Green et Scheicher, 1955* [67]. Ces papiers chimiques sont encore employés pour toutes sortes de formulaires commerciaux à pages multiples. Depuis le milieu des années 80, la communication olfactive s'est développée. Sont apparus des encarts parfumés dans les

magazines pour faire connaître un parfum, un savon, un adoucissant pour le linge, ou un produit détergent. La plupart de ces publicités sont réalisées avec des encres contenant des microcapsules enfermant le parfum et permettant sa libération sous contrainte, *Nelson, 2002* [66].

➤ Depuis le début des années 90, des applications commerciales de la micro-encapsulation dans le domaine textile sont apparues. Les fabricants de textile montrent de plus en plus d'intérêt pour les tissus avec une odeur persistante ou un actif cosmétique se déposant sur la peau.

D'autres applications sont étudiées tels que les répulsifs pour insectes, les colorants, les vitamines, les antimicrobiens et les matériaux à changement de phase et de couleur, *Nelson, 2002* [66].

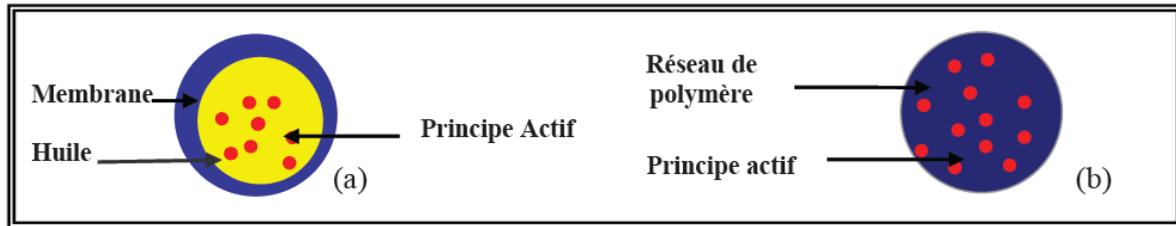
### **I.II.5. morphologies des microparticules :**

Les nano et microparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm. Elles sont constituées d'un matériau capable de retenir les molécules actives par séquestration ou adsorption. Les matériaux enrobant utilisés sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou encore des lipides.

Selon la nature de ces systèmes, on peut distinguer (figure. I.3.) :

- ✓ les systèmes matriciels (Nano et microsphères) : dans ce cas, la particule est constituée d'un réseau polymérique ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve dispersée ou dissoute l'espèce que l'on souhaite encapsuler. Ce dernier peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.
- ✓ les systèmes réservoirs (Nano et microcapsules) : Les microcapsules qui sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant, *Richard et Benoit, 2000* [68].

L'avantage principal des microcapsules par rapport aux microsphères est leur grande capacité d'encapsulation, ce qui permet d'atteindre des rapports actifs/polymère très élevés. Les microcapsules sont par contre plus fragiles et moins stables.



**Figure. I.3 :** (a) Microcapsule, (b): Microsphère

### I.II.6. Intérêt de la micro-encapsulation :

Sur le plan industriel, la micro-encapsulation est mise en œuvre pour remplir les objectifs suivants :

- Assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation ;
- Réaliser une mise en forme adaptée (dosage plus élevé dans de petits volumes) ;
- Améliorer la présentation d'un produit ;
- Masquer un goût ou une odeur ;
- Modifier et maîtriser le profil de libération d'une matière active pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou déclenché, *Richard et Benoit, 2000* [68].

Avant de procéder à une préparation d'une micro-encapsulation, il faut tenir compte :

- La taille moyenne et la largeur de distribution granulométrique.
- La teneur en matière active ou taux d'encapsulation.
- La forme finale: dispersion de microparticules en phase aqueuse ou en phase solvant, poudre sèche.
- Les contraintes de stabilité au cours du stockage et au cours de la mise en œuvre.
- La durée de conservation sans libération de matière active, ainsi que le milieu dans lequel les particules seront conservées.
- Les conditions de libération et la cinétique de libération. Si l'on souhaite une libération déclenchée, il devra en particulier être précisé quel est le paramètre de déclenchement: pression ou cisaillement mécanique, variation de température, variation de pH, dégradation enzymatique. Pour une libération prolongée, la durée souhaitée de la période de libération sera une des données du problème ;

- Les contraintes réglementaires liées au domaine d'application et au mode d'administration qui sont prescrites dans les réglementations nationales et internationales (Pharmacopée Européenne ou USP par exemple, pour le domaine de la pharmacie).

Les choix du procédé et de la formulation déterminent les caractéristiques finales des microparticules, *Richard et Benoit, 2000* [68].

### **I.II.7. Les différents procédés d'encapsulation :**

Les différentes méthodes de micro-encapsulation peuvent être classifiées selon différents critères. *Richard et Benoit, 2000* [68] proposent quatre manières différentes pour classer les méthodes d'encapsulation :

- Les procédés peuvent être classés selon l'emploi ou non du solvant organique, Certaines techniques telles que la coacervation complexe utilisant des fluides supercritiques.
- La nature du milieu dispersant peut également servir de base à une classification : il peut être liquide (polycondensation interfaciale, coacervation, ...), gazeux (spray drying, enrobage en lit fluidisé, ...), ou encore à l'état supercritique (séparation de Phase, ...).
- La famille à laquelle appartient le composé employé pour obtenir la capsule peut également permettre de classer les modes d'encapsulation : peuvent être utilisés des polymères préformés (coacervation, ...), des lipides (spray-congealing, ...), ou encore des monomères (polycondensation interfaciale, polymérisation en milieu dispersé, ...).
- Enfin, une dernière classification repose sur la nature du principe selon lequel est réalisée la micro-encapsulation : on distingue les procédés physico-chimiques, des procédés chimiques et mécaniques.

Les différentes méthodes d'encapsulation sont récapitulées dans le tableau présent ci-dessous selon la dernière classification présentée précédemment.

**Tableau. I.2 :** Classification des techniques d’encapsulation selon la nature du procédé, *Finch et Bodmeier, 2005 [69]*

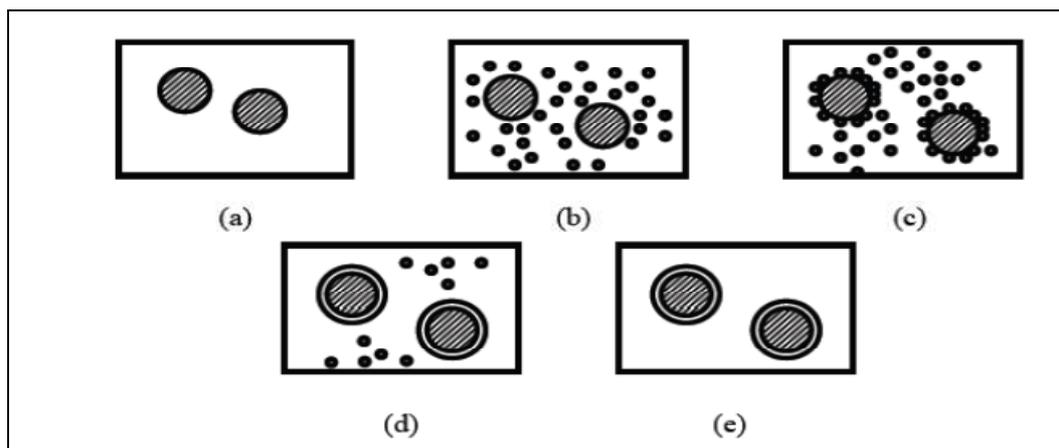
Type de procédé	Mode d’encapsulation	Gamme de tailles de microcapsules obtenues	Types de produits obtenus
Procédés physicochimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200 µm	Microcapsules Microsphères
	Evaporation extraction de solvant	0,5 – 200 µm	Microsphères
	Gélification thermique d’émulsions (hot melt)		Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation interfaciale	2 – 2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	2 – 2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation en milieu disperse par voie radicalaire ou anionique		Microsphères
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray drying)	1 – 200 µm	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200 – 800 µm	Microsphères
	Enrobage en lit fluidise (spray-coating)	35 – 5000 µm	Microcapsules
	Extrusion/sphéronisation	≥ 200 µm	Microsphères

**I.II.7.1.Procédés physico-chimiques :**

➤ **Coacervation :**

Le procédé de coacervation consiste à abaisser la solubilité d’un polymère (coacervation simple) initialement solubilisé dans un solvant organique ou en milieu aqueux, en variant la température ou par ajout d’un électrolyte, d’un non-solvant ou d’un deuxième polymère (agent de coacervation). Il se formera deux phases liquides : l’une riche en polymère appelée coacervat et l’autre pauvre en polymère. Mais, l’encapsulation d’un principe actif ne s’opérera que dans des conditions strictes de coacervation pouvant être déterminées en établissant un diagramme ternaire. Sur ce diagramme faisant apparaître le solvant, le polymère et l’agent de coacervation, seule une surface déterminée appelée fenêtre de stabilité matérialise l’obtention de gouttelettes de coacervat suffisamment stables pour permettre l’encapsulation d’un principe actif. Dans les bonnes conditions d’encapsulation gouvernées par des tensions interfaciale optimales entre les différentes phases en présence, un principe actif dispersé dans la solution initiale de polymère se retrouvera au sein des gouttelettes de coacervat (figure. I. 4).

De nombreux paramètres influencent la stabilité de ces gouttelettes qui ont tendance à être très collantes (type de polymère, concentration, vitesse d'agitation du système, vitesse d'ajout et viscosité de l'agent de coacervation ...). Ces dernières une fois obtenues sont durcies ou réticulées par un agent de solidification et les microparticules (sphères ou capsules) sont lavées, filtrées ou centrifugées puis séchées. Ce procédé permet l'encapsulation de molécules hydrophiles et lipophiles.



**Figure. I. 4 :** Principe de la coacervation simple : dispersion du principe actif dans la solution de polymère (a), formation des gouttelettes de coacervat (b), dépôt du coacervat (c), fusion des gouttelettes de coacervat et formation d'un enrobage continu (d), solidification de l'enveloppe (e)

➤ **émulsion-évaporation de solvant :**

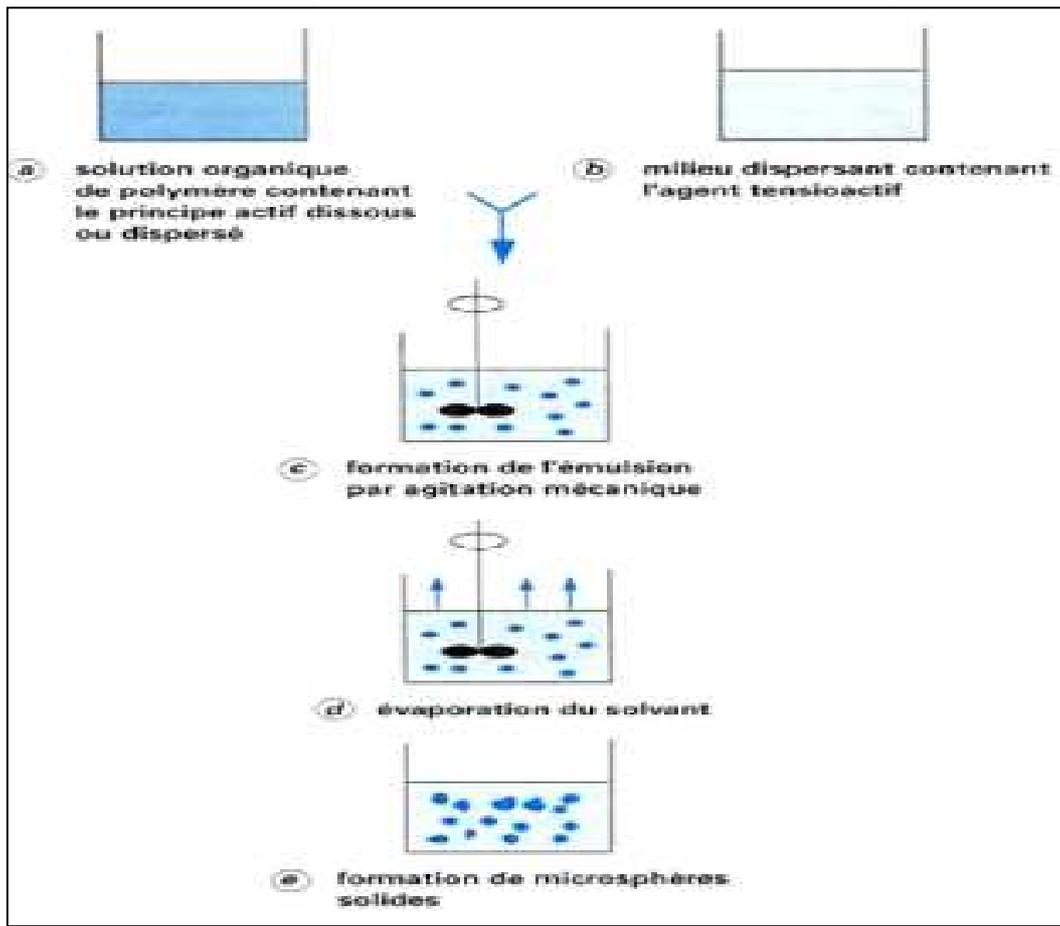
Dans cette méthode, le polymère et le principe actif liposoluble sont dissous dans un solvant organique volatil, non miscible à l'eau, comme le dichlorométhane ou le chloroforme [70] (figure I.5). Ensuite, la solution obtenue est émulsifiée dans une solution aqueuse, contenant un agent tensioactif [71, 72]. L'émulsion est alors cisailée en l'exposant à une source d'énergie en utilisant l'agitation mécanique, *Lemoine et al, 1998* [73] ou l'homogénéisation *Lamprecht et al, 1999* [74], afin de réduire la taille des gouttelettes. L'élimination du solvant organique, par la chaleur, le vide ou les deux, a pour conséquence la précipitation du polymère et la formation d'une suspension des nanoparticules, *Tewes et al, 2007* [75] ou des microparticules, *Hamoudeh et al, 2008* [76] selon l'importance de l'énergie de cisaillement appliquée à l'émulsion initiale et la taille des gouttelettes formées.

Une adaptation de cette technique a été mise au point pour l'encapsulation des principes actifs hydrosolubles ou partiellement hydrosolubles. Elle consiste à substituer la première étape de préparation par la réalisation d'une double émulsion (Eau/Huile/Eau).

Le principe actif est alors dissous dans la phase aqueuse interne et une émulsion primaire est réalisée en émulsifiant cette dernière dans une phase organique contenant le polymère. L'émulsion primaire est ensuite émulsifiée dans une phase aqueuse externe contenant un agent tensioactif, pour former une émulsion secondaire. L'élimination du solvant, par évaporation, *Nihant et al, 1994* [77] ou extraction, *Péan et al, 1998* [78], conduit à la précipitation du polymère et la formation des nanoparticules ou des microparticules, *Iwata et al, 1992* [79]. Dans les particules obtenues, le principe actif hydrophile est piégé dans des nano-domaines plus ou moins hydratés situés à l'intérieur de la matrice polymérique.

On peut noter que la première publication sur les émulsions doubles date de 1925, *Seifriz, 1925* [80]. La technique de double émulsion- évaporation de solvant a permis d'encapsuler une large variété des macromolécules hydrophile, comme les protéines, *Fattal et al, 2002* [81], les macrolides, *Lecaroz et al, 2006* [82] et certaines molécules de faible poids moléculaire ayant un caractère amphiphile, *Ubrich et al, 2004* [83], avec une efficacité d'encapsulation satisfaisante.

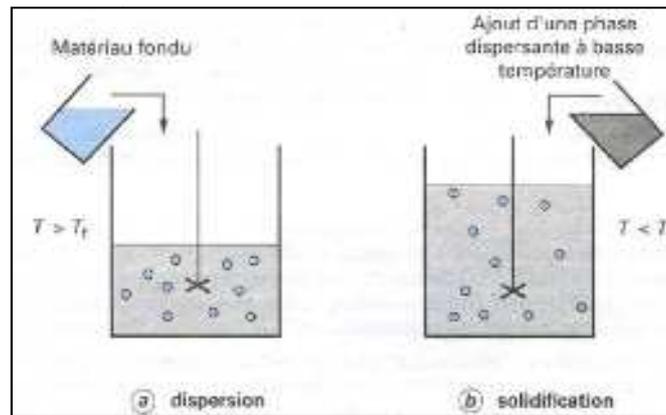
Les différents paramètres de préparation, comme la concentration du polymère et de l'agent tensioactif, la charge initiale en principe actif, les volumes respectifs de la phase organique et la phase aqueuse (ou les deux phases aqueuses dans le cas de la double émulsion) ainsi que la vitesse d'agitation ou toute autre énergie appliquée à l'émulsion pour affiner la taille des gouttelettes, vont édicter les caractéristiques physico-chimiques des particules obtenus, comme entre autre, la taille, la morphologie, la porosité de surface des particules, et la cinétique de libération du principe actif encapsulé, *Hachicha et al, 2006* [84], *Al Haushey et al, 2007* [85], *Mao et al, 2007* [86]. Ce procédé permet la fabrication de microsphères de taille entre 0,5 et 200 um. Le rendement de production peut aisément s'approcher de 100 % *Richard et Benoit, 2000* [68].



**Figure I. 5 :** Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant, Richard et Benoit, 2000 [68].

➤ **Microencapsulation par gélification thermique :**

Ce procédé, encore appelé *hot melt*, repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante, dont la température est maintenue supérieure à la ( $T_f$ ) de l'enrobage et pour laquelle la matière active n'a aucune affinité: il s'agit d'eau distillée lorsque la substance à encapsuler est lipophile, et d'huile de silicone, par exemple, lorsqu'elle est hydrosoluble. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu (Figure. I.6), Richard et Benoit, 2000 [68].



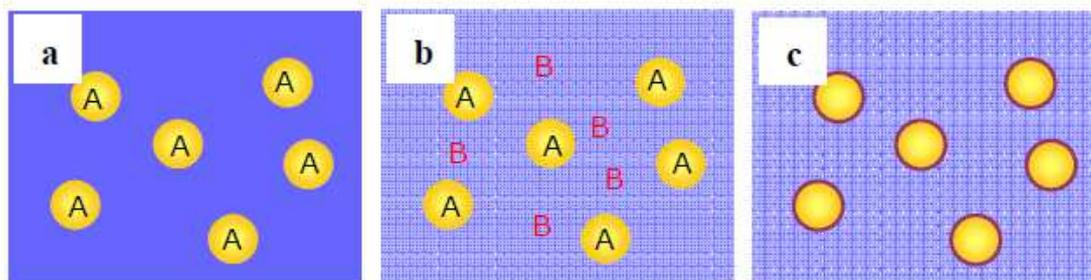
**Figure. I.6 :** Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique (hot melt), Richard et Benoit, 2000 [68].

Comme de nombreuses substances actives sont thermolabiles, les matériaux supports généralement utilisés dans ce procédé de micro-encapsulation sont des lipides de bas point de fusion. Les particules obtenues sont ici des microsphères d'une taille pouvant aller généralement de 30 à 300  $\mu\text{m}$ . La teneur en matière active est de l'ordre de 20 %, Richard et Benoit, 2000 [68].

### I.II.7. 2.Procédé chimique :

#### ➤ L'encapsulation par polycondensation interfaciale :

La polycondensation interfaciale met en jeu 2 monomères ayant des groupes fonctionnels complémentaires (A et B), chacun soluble dans une des phases d'un système diphasique. L'encapsulation de principes actifs peut être réalisée par cette méthode via un protocole en deux étapes (Figure. I. 7). 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 à l'interface des gouttelettes qui renferment l'espèce à encapsuler.



**Figure I. 7 :** Schéma de principe de la microencapsulation par polycondensation interfaciale : (a) Obtention d'une émulsion avec un monomère A dans les gouttelettes ; (b) Dilution de l'émulsion avec un monomère B dans la phase continue ; (c) Polycondensation des monomères A et B à l'interface des gouttelettes pour former la membrane des microcapsules

Cette méthode est largement décrite par, *Morgan et Kwolek 1959* [87], *Wittbecker et Morgan 1959* [88] et *Deasy. 1984* [89]. Elle s'applique à des solutions de matières actives, aussi bien organiques qu'aqueuses. Ainsi, lorsque la matière active est organo-soluble, 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.

La gamme de taille des microcapsules préparées par ce type de procédé varie de quelques micromètres à quelques centaines de micromètres. La taille des capsules obtenues en fin de réaction dépend directement de la taille des gouttelettes de l'émulsion formée dans un premier temps. Ainsi, la maîtrise de l'étape d'émulsification permet de contrôler la taille moyenne des microcapsules, ainsi que l'étalement des tailles autour de cette valeur moyenne. Selon l'application visée, cet étalement revêt un caractère plus ou moins important.

### I.II.7. 3.Procédé mécanique :

#### ➤ *Extrusion / sphéronisation*

L'extrusion permet de disperser de manière homogène un principe actif dans une matrice polymère et a pour but de convertir un matériau brut en un produit de forme définie et de densité uniforme, en le forçant à passer à travers une filière sous des conditions de température contrôlée (entre 70 et 150°C). Elle peut s'appliquer à des produits en fusion ainsi qu'à des produits semi-solides (dispersions contenant une forte proportion de produit solide et une phase liquide). Les polymères utilisés doivent être thermoplastiques et posséder une température de transition vitreuse suffisamment basse. Le filament obtenu après extrusion est refroidi et sectionné de manière régulière. Le broyage des microcylindres obtenus va permettre d'obtenir des microparticules. Il existe plusieurs types de broyage (broyage à

boulet, broyage à jet, pulvérisation cryogénique...). Cependant, le simple broyage peut conduire à des irrégularités de surface et à des tailles très hétérogènes, d'où une étape supplémentaire: la sphéronisation. Durant le procédé mécanique de sphéronisation, les cylindres obtenus après extrusion sont déposés sur un disque tournant strié. Le disque les entraîne dans son sens de rotation tandis que la force centrifuge les envoie contre la paroi du sphéroniseur. Ce mouvement intensif de rotation et de friction façonne la surface des particules et entraîne la formation de sphères de taille généralement assez élevée (supérieure à 200  $\mu\text{m}$ ) dépendant essentiellement de la vitesse de rotation et du temps de sphéronisation.

### **I.II.8. Efficacité d'encapsulation :**

L'efficacité d'encapsulation d'un principe actif dépend de son affinité vers le polymère constitutif des particules. Ceci est lié à la structure du polymère, son poids moléculaire et aux interactions principe actif-polymère, *Olivier. 2005* [90]. La plupart des polymères employés dans la préparation des micro- et nanoparticules sont hydrophobes, par conséquent, les principes actifs liposolubles sont plus facilement encapsulés que les principes actifs hydrosolubles.

Toutefois, le taux d'encapsulation des principes hydrosolubles peut être optimisé par différents moyens : le choix du procédé de préparation, l'optimisation du pH de la phase aqueuse, l'utilisation des additifs, *Puglisi et al. 1993* [91].

La détermination de l'efficacité d'encapsulation nécessite au préalable la purification des particules par filtration, ultracentrifugation ou lavage afin d'éliminer la fraction non encapsulé du principe actif. Une fois, la purification est effectuée, l'efficacité d'encapsulation peut alors être calculée, après dosage du principe actif piégé à l'intérieur du vecteur ou adsorbé à sa surface, comme étant le pourcentage de la quantité dosée par rapport à la quantité théorique utilisée dans la formulation. La détermination de l'efficacité d'encapsulation peut être réalisée d'une manière indirecte par le dosage de la fraction non encapsulée du principe actif qui sera déduite de la quantité totale incorporée dans la préparation.

**I.II.9. Facteurs influent sur le taux d'encapsulation :**

Plusieurs facteurs peuvent influencer le taux d'encapsulation parmi les quels on cite :

➤ **Effet du pH :**

Dans l'étude de *N. Mimi et al* [92] concernant la préparation de microcapsules de polymères (PLA, PCL) contenant l'insuline, le taux d'encapsulation de l'insuline est influencé par le pH de la phase aqueuse. Le meilleur résultat obtenu était avec un  $\text{pH} = 8,6$  pour lequel 70% d'insuline a été encapsulé. Au contraire, le pH très acide était néfaste pour l'encapsulation de l'insuline.

Ce résultat est en accord avec celui de, *Song et al* [93], dans leur étude réalisée avec le PLGA, où le taux d'encapsulation était augmenté avec l'augmentation du pH de 6 à 8,6. Cette étude confirme encore 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.

Contrairement aux études précédentes, des nanoparticules de PCL ont été préparés par la méthode de polymérisation d'émulsion par un mécanisme de polymérisation anionique et le taux de polymérisation étant dépendant du pH du milieu, *Donnelly et al, 1977* [94]. avec un pH neutre, le monomère se polymérise extrêmement rapide mener à la formation des agrégats. Cependant, à un pH acide, entre 2 et 4, la réaction est ralentie, rapportant des nanosphères avec une distribution de taille étroite (fréquemment 200 nanomètre).

A leurs tours, *Rojas et al* [95], ont optimisés l'encapsulation de B-lactoglobuline (BLG) dans des microparticules de PLGA préparés par la méthode d'évaporation de solvant en double émulsion. Une meilleure encapsulation du BLG été obtenue on diminuant le pH de la phase externe a une valeur proche de PI du BLG.

Des résultats toutes a fait différents sont rapportés par *Hugnet et al* [96], concernant l'encapsulation d'hémoglobine par l'alginate de chitosane et de calcium. Le poids moléculaire de la kitosane (245000 à 390000 g/mol) et le pH (de 2,4 à 5,4) utilisés, ont seulement un léger effet sur l'encapsulation de l'hémoglobine et la meilleure conservation du PA étant obtenue avec des microcapsules préparés à un  $\text{pH}=5,4$ .

➤ **Le rapport PA/polymère**

D'après l'étude de *Yang et al* [97], qui concerne l'encapsulation de l'aspirine par l'éthylcellulose, le meilleur taux d'encapsulation obtenu était avec le rapport Aspirine/Ethylcellulose le plus petit.

Le même résultat était rapporté par *André-Abrant et al* [98], qui ont fait encapsulé le benzoate d'éthyle par de l'éthylcellulose. D'après eux, une concentration croissante ou une augmentation en poids moléculaire du polymère fait augmenter la viscosité de la phase dispersée, et par conséquent une augmentation exponentielle dans la taille des microcapsules.

En effet, des microcapsules de grandes tailles, peuvent contenir des quantités considérables en principe actif. Donc, la viscosité croissante de la phase dispersée (concentration en polymère) améliore l'efficacité d'encapsulation.

Par contre, dans l'étude de *S. Prasertmanakit et al* [99] qui concerne la préparation de microcapsules d'éthylcellulose contenant l'acide folique (vitamine du groupe B), il a été trouvé que le taux d'encapsulation de l'acide folique a diminué de 80,29 % à 41,83 % avec la diminution du rapport Acide folique/Ethylcellulose de 1/2,5 à 1/7,5.

En effet, l'augmentation de la concentration en polymère fait augmenté la viscosité de la phase organique, ce qui conduit à la formation de gouttelettes de polymère/solvant de grande taille avec un durcissement lent, entraînant de ce fait la diffusion du principe actif à l'extérieur de ces gouttelettes et par conséquent la diminution des taux d'encapsulation .

➤ **L'agent hydrophile :**

*Jong-Ho Kim et al* [100], ont préparés des Microsphères de poly (éthylène-glycol)/poly ( $\epsilon$ -caprolactone) copolymère multi bloc amphiphilique chargés en albumine sérum bovine (BSA). Ils ont trouvés que le diamètre des microparticules et l'efficacité d'encapsulation ont été augmentés légèrement, à mesure que le contenu du segment hydrophile (PEG) augmente dans les copolymères en bloc.

➤ **La quantité du principe actif :**

Dans leur étude, *André-Abrant et al, 2001* [98], disent que l'augmentation de la quantité du principe actif améliore l'efficacité d'encapsulation.

Les auteurs supposent que la perte du PA dans la phase continue est constante alors que d'autres conditions de fonctionnement ne changent pas. Par conséquent, en augmentant toute la quantité du PA, le pourcentage encapsulé est augmenté.

Cependant, quand la quantité du PA est trop chargée, l'efficacité d'encapsulation du PA diminuera.

Ceci peut être expliqué par trois raisons :

La quantité de PA chargée dans le solvant est limitée. Pendant la solidification des microsphères, la quantité du solvant dans la phase dispersée diminue. Le principe actif a une tendance d'être expulsé de la phase dispersée. Les microsphères avec le chargement élevé en PA sont plus poreuses et ont une forme plus irrégulière, *Witschi et Doelker. 1998* [101]. La surface poreuse est responsable de la perte du principe actif.

Ainsi, Trop de chargement en PA augmente le risque de fuite du PA cela est dû à l'espace limité à l'intérieur de la microsphère et le rétrécissement de la microsphère pendant sa solidification.

➤ **L'Influence de la pression et le temps d'évaporation :**

À pression réduite l'efficacité d'encapsulation du principe actif peut être améliorée dans la plupart des cas. *Izumikawa et al. 1991* [102], ont étudiées l'encapsulation de la progestérone dans des microsphères (de poly l-lactide) préparé par la technique d'évaporation du solvant. Ils ont constaté que l'efficacité d'encapsulation du principe actif était plus grande pour les microsphères qui ont été préparés par l'évaporation de solvant à pression réduite (la méthode PR) à 200mmHg par-rapport à ceux préparés par évaporation de solvant à la pression atmosphérique (la méthode de PA) à 760mmHg.

Une plus longue durée du processus d'évaporation, suivant la méthode de Pression atmosphérique, été la cause d'une plus grande perte du principe actif.

Cet argument est confirmé par les résultats de *Meng et al, 2004* [103] : l'efficacité d'encapsulation d'hémoglobine bovine augmente avec la diminution du temps de solidification.

**I.II.10.Cinétique de libération :**

La maîtrise de la cinétique de libération du principe actif à partir des formes pharmaceutiques et celle de la durée d'action des médicaments est l'un des premiers défis ayant été proposés à la pharmacie galénique au cours des cinquante dernières années. La conception des vecteurs

particulaires, a permis l'obtention de deux types de libération du principe actif ; une libération déclenchée ou une libération continue, prolongée dans le temps.

**A) Systèmes à libération déclenchée :** sont généralement des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu. Les mécanismes de la libération connus dans ce cas sont :

**Mécanismes de libération par éclatement :** sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique) ;

**Mécanismes de libération par fusion :** sous l'effet de la température.

**B) Systèmes à libération prolongée :** Les systèmes à libération prolongée sont très largement utilisés dans les domaines agroalimentaire et pharmaceutique, *Richard et Benoit. 2000*, ils sont majoritairement des microsphères Les mécanismes mis en jeu sont:

**Mécanismes de libération par dégradation :**

La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables, dans certains métabolique.

La dégradation peut s'effectuer selon une hydrolyse en masse, il est uniforme dans toute la matrice polymère ou bien se produire uniquement sur la surface du polymère.

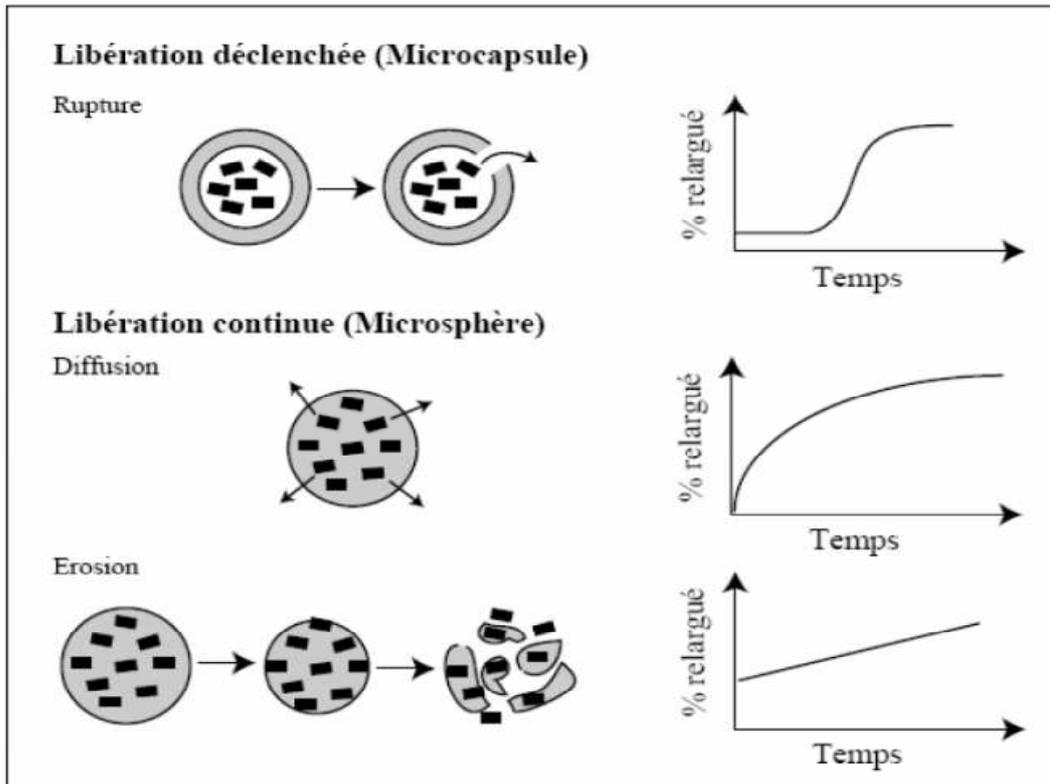
**Mécanisme de libération par diffusion uniquement :**

La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération .La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique à travers les pores dans la matrice ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères (lois de FICK).

- **Mécanismes de libération par gonflement suivi d'une diffusion :**

Les systèmes de libération contrôlée par gonflement sont initialement secs et quand ils sont placés dans le corps, ils absorberont l'eau ou autres fluides du corps et gonfleront. Ces système permettant la diffusion du PA à travers: le réseau gonflé dans l'environnement externe .La plus part des matières utilisées dans ces systèmes sont les hydrogels (absorbant de l'eau ou autres fluides sans être dissoudre).

Les mécanismes mis en jeu sont, soit la diffusion de l'espèce à travers la matrice, soit la dégradation (érosion) ou la dissolution de la matrice ou encore un couplage des deux, *Shah et al. 1992* [104].



**Figure I. 8 :** Représentation schématique des différents modes de relargage des microparticules et allure des cinétiques de relargage *D'après Kreuter. 1994* [105]

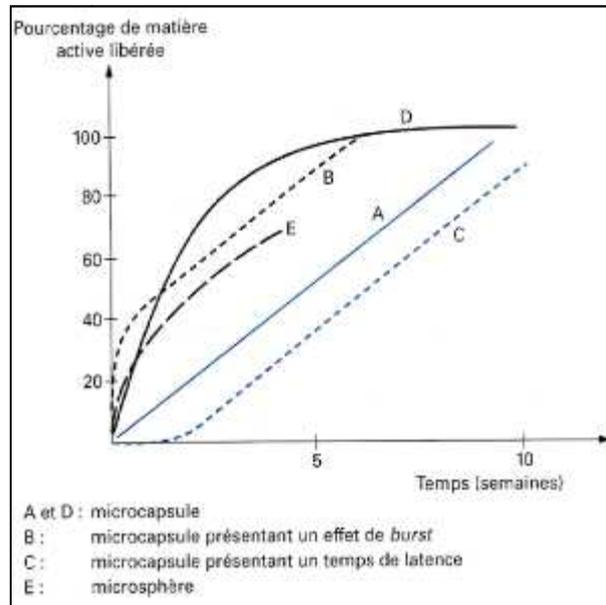
### I.II.11. Profils et mécanismes régissent la libération des substances actives:

La diffusion du PA selon les modes de la cinétique de libération obéit aux trajets de la figure I. 9.

À partir des microcapsules, on peut obtenir des cinétiques de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 (profils A et D), en fonction de la solubilité dans l'eau de la matière active.

Les cinétiques d'ordre 0 peuvent être modifiées dans leur phase initiale: Soit la vitesse de libération est exagérément marquée par l'effet BURST, en raison de la présence d'un excès de matière active dans la membrane (profil B), soit un temps de latence qui précède la

libération, temps nécessaire par exemple pour que le principe actif diffuse à travers la membrane, avant d'atteindre le milieu extérieur (profil C). À partir de microsphères, la cinétique obéissant à la loi d'HIGUCHI (profil E), *Richard et Benoit. 2000.*

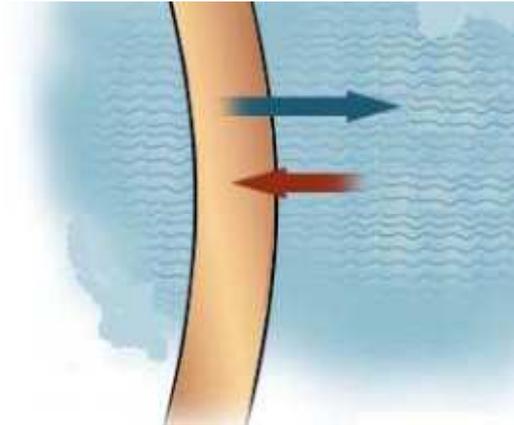


**Figure. I. 9 :** Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules, *Richard et Benoit, 2000 [68].*

Quatre principaux mécanismes régissent la libération des substances actives à partir de formes enrobées par un polymère insoluble, *Ozturk et col. 1990 [106] ; Jantzen et Robinson. 2002 [107] :*

- Solubilisation / diffusion à travers une phase homogène du polymère plastifié :

Ce type d'enrobage ne contient aucun pore. Le plastifiant et les autres additifs sont distribués de façon homogène. Le liquide diffuse à travers l'enrobage et dissout le PA au niveau du noyau. Le PA dissous diffusera alors du noyau vers le liquide de dissolution (Figure .I. 10). La diffusion sera régie par un coefficient de partage de la substance entre le polymère et la phase aqueuse au sein du noyau, *Qiu et Zhang. 2000 [108]*



**Figure .I. 10 :** Diffusion à travers un film d'enrobage

- Solubilisation / diffusion à travers des canaux de plastifiant :

Le plastifiant n'est pas distribué de façon homogène au sein de l'enrobage. Il se trouve alors sous forme de canalicules permettant la diffusion du PA dissous. La diffusion dépendra toujours d'un coefficient de partage, mais cette fois entre le plastifiant et la phase aqueuse.

- Diffusion à travers des pores aqueux :

Ce type de système peut être développé à partir d'un agent filmogène insoluble associé à un polymère présentant une solubilité pH-dépendante - ex. *Eudragit® L* – ou à des substances hydrosolubles dispersées au sein de l'enrobage – ex. *lactose, PEG, HPMC*.

La libération du PA est alors dépendante de la dissolution de l'agent capable de générer ces pores de diffusion.

- Libération sous l'impulsion d'une pression osmotique :

Le PA et l'excipient hydrosoluble génèrent une différence de pression osmotique facilitant la pénétration de l'eau à l'intérieur de la forme. Le PA dissous, diffusera à travers la membrane d'enrobage.

### **I.II.12. Paramètres influençant la libération d'un PA :**

Lorsqu'elles se trouvent en contact avec les milieux biologiques, les microparticules libèrent leur principe actif encapsulé de façon contrôlée et prolongée par des phénomènes de diffusion et/ou érosion. Ces phénomènes sont dépendants de :

- la vitesse de dégradation du polymère, *Sanders et al. 1984* [109].
- de la taille du vecteur, *Nicholas et al. 2002* [110].
- Le caractère hydrophile/lipophile du principe actif encapsulé et son poids moléculaire influent sur sa diffusion à travers la matrice polymérique vers le milieu de libération, *Hombreiro Pérez et al. 2000* [111].

- Le type de polymère et son poids moléculaire se traduisent par des vitesses de dégradation différentes et donc par des profils différents de libération du principe actif, *Ubrich et al. 2004* [112], *Lamprecht et al. 2000* [113].
- Les interactions principe actif-polymère qui va faire que l'actif est soluble dans le polymère sous forme amorphe ou dispersé a son état cristallin, sont aussi des facteurs importants pouvant influencer la cinétique de libération, *Karavas et al. 2007* [114].
- En plus, les propriétés de surface des vecteurs particuliers, comme la porosité et l'existence d'un block hydrophile comme le poly(ethylene glycol), va faciliter le mouillage de la surface des particules et la pénétration de l'eau a travers la matrice polymérique, ce qui va faciliter la libération du principe actif, *Coombes et al. 1997* [115], *Klose et al. 2006* [116].
- D'autre part, la formulation (les types de tensio-actifs utilisés, la charge initiale en principe actif, le type de solvants et leurs proportions relatives), les paramètres du procédé de préparation et la méthode de séchage employé, peuvent avoir des conséquences sur la cinétique de libération, *Weidenauer et al. 2003* [117], *Lagarce et al. 2006* [118].
- Caractéristiques du polymère tel que poids moléculaire (des études récentes montrent que les polymères de faibles poids moléculaires présentent une porosité plus élevée que d'autre, donc une libération plus élevée, *Igor et Mattiasson. 2008* [119].

La libération peut être observée sur une période définie allant de quelques heures, *Hachicha et al, 2006* [85] à plusieurs semaines, *Hamoudeh et al. 2008* [67]. Le profil de cette libération peut être programmé et adapté à la situation. En théorie, toutes les cinétiques peuvent être obtenues, comme par exemple une cinétique de libération d'ordre zéro, en plateau ou diphasique, *Lamprecht et al. 2003* [120].

### **I.II.13. Influence de la porosité de la matrice :**

De nombreuses études ont démontré l'influence de la porosité des microparticules à base de polymère sur les cinétiques de libération d'une espèce encapsulée, *Yang et al. 2001* [121] ; *De Rosa et al. 2002*[122] ; *Freytag et al. 2000*[123] ; *Klose et al. 2006*[116].

Par porosité, il faut entendre aussi bien la présence de fissures, de trous que de crevasses au sein de la microparticule.

La nature poreuse du matériau va influencer les processus intervenant au cours de la dissolution, de l'adsorption et de la diffusion d'un principe actif encapsulé, *Mehta et al.*

2000 [124]. Une molécule active située à l'intérieur d'un pore diffusera naturellement à travers ce pore jusqu'à atteindre le milieu continu. Le relargage d'une espèce encapsulée est donc accéléré par rapport à un matériau non poreux présentant une matrice homogène, *Lemaire et al. 2003* [125].

Pour un matériau poreux donné, la diffusion de l'espèce, et donc sa libération, seront fonction du coefficient de diffusion propre à l'espèce, de la distribution des pores au sein du matériau mais aussi de leur taille, de leur forme, de leur structure, c'est-à-dire de la tortuosité du réseau de pores, *Veith et al. 2004* [126]. Une molécule présente dans ce réseau aura à diffuser vers le pore voisin le plus proche et se frayer un chemin à travers ce réseau jusqu'à atteindre le milieu continu. Pour une microparticule poreuse donnée, plus le réseau sera tortueux, plus la diffusion de l'espèce et sa libération vers le milieu continu seront ralenties, *Sant et al. 2005* [127].

Dans le cas d'une microcapsule dégradable par érosion, la présence de pores dans la matrice va également influencer ce processus et donc les cinétiques de relargage et de destruction du matériau. L'érosion du matériau augmente le volume du pore et donc l'espace de diffusion de la molécule, conduisant à une accélération de son relargage. Ainsi, au cours de l'érosion d'un matériau poreux, le coefficient de diffusion apparent de l'espèce va augmenter avec le temps, *Lemaire et al. 2003* [125].

La formation des pores dans la microparticule est influencée majoritairement par le processus de fabrication utilisé. Ainsi, afin de disperser dans la matrice une molécule active hydrophobe, la technique d'évaporation du solvant d'une émulsion huile dans eau est fréquemment utilisée, *Rosca et al. 2004* [128]. Or, au cours de ce processus complexe, il a été mis en évidence la formation de pores au moment de l'évaporation du solvant organique, *Sant et al. 2005* [127].

Le taux de charge en molécule active, au cours du processus de fabrication, influence aussi l'homogénéité et la distribution en pores du matériau. Ainsi, il est observé que, plus le taux de charge est important, plus la microparticule présente une structure hétérogène, *Görner et al. 1999* [129]. Cependant, on constate que, pour un matériau poreux donné, plus le taux de charge initial est important, plus la structure interne est tortueuse, conduisant à une cinétique de fuite de l'espèce encapsulée plus lente, *Sant et al. 2005* [127].

Dans le cas de l'encapsulation de molécules actives hydrophiles, telles que les oligonucléotides, un processus de fabrication basé sur la technique de formation d'une émulsion double eau / huile/ eau et évaporation du solvant est couramment utilisée, *Rosca et*

*al. 2004* [128]. Au cours de ce processus de fabrication, la formation de pores est aussi observée au sein de la matrice, *De Rosa et al. 2002* [122]. Dans ce cas, la formation des pores est attribuée aux flux d'eau du milieu continu vers les réservoirs internes qui sont observés au cours du processus de fabrication. Ces flux d'eau sont liés à la différence de pression osmotique qui existe entre les réservoirs internes aqueux qui contiennent l'espèce encapsulée et le milieu continu. Ce déséquilibre osmotique sera d'autant plus important et donc la structure de la matrice d'autant plus poreuse que le taux de charge de l'espèce encapsulée sera important, *De Rosa et al. 2002* [122]. Afin de contrôler et limiter la formation de ces pores, il est nécessaire d'ajouter dans le milieu continu une espèce telle que du chlorure de sodium, ou encore du sorbitol, à une concentration permettant l'équilibre des pressions osmotiques, *Pistel et al. 2000* [130] ; *Freytag et al. 2000* [123].

L'équilibre ainsi établi, une réduction significative de la porosité du matériau, ainsi qu'une meilleure capacité d'encapsulation des microparticules obtenues par ce mode de fabrication sont observées.

Avec des systèmes réservoirs poreux de PCL, une libération médicamenteuse peut être obtenue sur plus de 250 jours avec une cinétique d'ordre zéro, ils peuvent donc être utilisés pour des applications à long terme.

La présence des pores au sein de la matrice des microparticules est donc un paramètre à maîtriser afin de contrôler les cinétiques de relargage d'espèce initialement encapsulée au sein de ces matériaux.

*Chapitre II*  
*Partie*  
*expérimentale*

## Chapitre II : partie expérimentale

L'objectif principal de cette partie en premier lieu, est de décrire le procédé d'élaboration d'un mélange de deux polymères, à savoir : un polymère biodégradable hydrophobe, la poly ( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL), avec un autre polymère hydrophile non biodégradable mais éliminable par voie rénale qui est le polyéthylène glycol. La préparation des mélanges PCL/PEG se fait à différents pourcentages par deux méthodes : en solution par la méthode d'évaporation du solvant et mécaniquement par extrusion. En deuxième lieu, à partir de ces mélanges, on s'intéresse à étudier la possibilité de préparer des microcapsules contenant le chlorhydrate de metformine comme principe actif, en solution par la technique d'évaporation du solvant en double émulsion et mécaniquement en mélangeant le principe actif avec les polymères par extrusion. Nous allons décrire le procédé de synthèse des microcapsules de PCL et PEG et les paramètres qui influent sur le taux d'encapsulation de la metformine (la concentration du polymère, pH...). On s'intéresse aussi à décrire le procédé de préparation des mélanges PCL/PEG/Met mécaniquement par extrusion à différents pourcentages.

Nous allons aussi procéder à la caractérisation des films et microcapsules obtenues à partir des formulations optimisées par : microscopie électronique à balayage (MEB), spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), la diffraction des rayons X (DRX), analyse thermogravimétrie (ATG) et spectrophotométrie UV-visible.

### II.1. MATERIAUX ET METHODES

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

#### II.1.1. Matériaux :

##### a) La poly ( $\epsilon$ -caprolactone) PCL :

La PCL utilisée dans ce travail est fournie par la société Solvay (France) sous le nom commercial de Capa® 6800. Ces principales caractéristiques d'après le fournisseur sont regroupées dans le tableau.II .1.

**Tableau. II .1** : Caractéristiques du poly ( $\epsilon$ -caprolactone).

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

**b) Le poly (éthylène glycol) PEG :**

Le PEG a été choisi en tant que séquence soluble dans l'eau hydrophile en raison de sa biocompatibilité, non-toxicité, hydrophilicité, propriétés de solubilisation unique.

Le PEG utilisé dans cette étude est fourni par Aldrich (Allemagne). Sa masse moléculaire moyenne est de 6000 g mol<sup>-1</sup>.

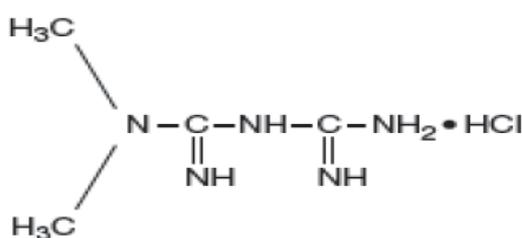
**c) Le dichlorométhane :**

Le dichlorométhane CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> utilisé est fourni par Biochem Chemopharma (France).

**d) Le principe actif (chlorhydrate de metformine) :**

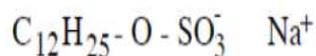
La metformine a été gracieusement fournie par l'unité Pharmal DAR EL BAIDA (Alger).

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.

**e) Le dodécylsulfate de sodium (SDS) :**

Le dodécylsulfate de sodium (SDS) est un tensioactif anionique de masse molaire 288,38 g mol<sup>-1</sup>. Sa formule chimique est donnée sur la figure.II .2, ce produit est fourni par Labosi (France).



**Fig.II .2 :** Formule chimique de SDS.

**f) Dihydrogénophosphate de potassium (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) :**

Le dihydrogénophosphate de potassium utilisé dans ce travail pour préparer le milieu physiologique est fourni par Panreac QUIMICA SA (Espagne).

**g) Hydroxyde de sodium NaOH :** L'hydroxyde de sodium (99 %) utilisé dans cette étude est fourni par Prolabo (France).

**h) Acide chlorhydrique HCl :** L'acide chlorhydrique (35-37 %) utilisé dans cette étude est fourni par Biochem Chemopharma (France).

## II.1.2. Méthodes :

### II.1.2.1.Première partie : élaboration des films et microcapsules

#### 1.Élaboration des films en PCL/PEG à différents pourcentages :

**a) en solution : par la méthode d'évaporation du solvant**

Dans un erlen de 50 ml, on fait dissoudre 1 g d'un mélange de PCL et PEG dans 10 ml d'un solvant de dichlorométhane. On ferme l'erlen pour empêcher l'évaporation du solvant, on laisse le mélange sous agitation magnétique pendant 24 h jusqu'à la dissolution complète des polymères.

Par la suite, on fait étalé l'ensemble du mélange (polymère + solvant) dans des boîtes de pétries et on les laisse à l'air libre sous température ambiante jusqu'à évaporation du solvant et formation d'un film.

On met les films formés dans l'étuve à T= 40°C pour assurer la disparition complète du solvant et aussi pour qu'ils soient bien sécher avant de les faire passer a la caractérisation. Les différentes compositions des mélanges (PCL /PEG) préparés sont : 100/0, 94/6, 60/40, 50/50, 40/60.

***b) mécaniquement : par extrusion*****➤ *L'extrusion :***

L'extrusion est un procédé de fabrication (thermo) mécanique par lequel un matériau bien mélangé et compressé est contraint de traverser une filière ayant la section de la pièce à obtenir. On forme, en continu, un produit long (tube, tuyau, profilé, fibre textile) et plat (plaque, feuille, film). Elle s'applique à divers produits tels les métaux, les matières plastiques, les caoutchoucs, les matériaux composites, les pâtes alimentaires, et également dans le domaine pharmaceutiques pour l'encapsulation des principes actifs et la fabrication des médicaments [131].

Dans le cas d'une production par cette méthode, les produits (initialement sous forme de poudre, flocons, paillettes, granulés ou fibres) sont préchauffés avant d'être introduits en amont d'une vis extrudeuse qui permet de disperser la charge dans la matrice et d'effectuer ainsi un mélange intime entre les constituants. En particulier, lorsque plusieurs polymères sont utilisés, il ne faut pas que l'un d'eux soit thermiquement dégradé tandis que d'autres ne sont pas fondus. En outre, les contraintes de cisaillement doivent être choisies pour disperser parfaitement la charge dans la matrice et éviter les points de concentration de charge résultant de l'agglomération de celle-ci. Enfin, se pose également le problème de compatibilité d'interface entre les constituants. Pour pallier ce problème, des agents couplant peuvent être introduits afin de modifier les charges de surface et améliorer l'adhésion [132].

**➤ *Présentation de l'extrudeuse :***

L'extrudeuse qu'on a employée pour la préparation des échantillons est de type 5&15 Micro compounder DSM Xplore, modèle 2005, représenté sur la Figure. II .3.



**Figure. II .3** : L'extrudeuse de type 5&15 Micro compounder DSM Xplore, modèle 2005.

➤ **Mode opératoire :**

Les deux polymères utilisés ont été mélangés dans les conditions suivantes : 100°C est la température du fourreau, le temps d'injection était de 2 seconde, la vitesse de rotation des vis est égale à 50 t/min et le temps de séjour de ce mélange dans le fourreau était de 8 mn. Ensuite ce mélange a subi une pression de 5 bar sous refroidissement pour lui donné la forme de bâtonnets.

Les proportions utilisées en PCL et PEG sont regroupées dans le tableau ci dessous:

**Tableau. II.2** : Proportion des différents constituants des mélanges préparés mécaniquement.

<i>Mélange</i>	<i>M0</i>	<i>M6</i>	<i>M40</i>	<i>M50</i>	<i>M60</i>
<i>PCL (%)</i>	100	94	60	50	40
<i>PEG (%)</i>	0	6	40	50	60

## 2. Élaboration des formulations en PCL/PEG contenant le chlorhydrate de

### Metformine :

#### **a) en solution : préparation des microcapsules par la méthode d'évaporation du solvant en double émulsion (eau/huile/eau)**

La préparation des microcapsules du chlorhydrate de metformine a été faite par la technique d'évaporation de solvant (double émulsion). 1 ml du chlorhydrate de metformine (16 g/l) est dispersé dans 10 ml de dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  contenant 100- 400 mg d'un mélange de polymères PCL/PEG (60% / 40%), sous agitation ultrasonique à 4°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 de pH donné (phase continue), sous agitation ultrasonique à 4°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 du 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 température ambiante.

#### **b) mécaniquement : par extrusion**

L'incorporation de chlorhydrate de metformine dans le mélange PCL /PEG a été effectué par la même voie mécanique de préparation des mélanges PCL/PEG.

Dans le fourreau, après avoir réglé la température à 100°C on a introduit en premier la PCL suivi du PEG, dès que les deux polymères soient complètement fusionnés, le chlorhydrate de metformine est ajouté. La vitesse de rotation était réglée à 50 Rpm et le temps de séjour de ce mélange dans le fourreau était de 20 mn. Les extrudas ont été récupéré sous pression de 5bar.

Les formulations élaborées à différents pourcentages du polycaprolactone (PCL) et du polyéthylène glycol (PEG) sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau .II.3:** Proportion des différents constituants des formulations préparés mécaniquement

<i>Formulation</i>	<i>F0</i>	<i>F20</i>	<i>F25</i>	<i>F30</i>
<i>PCL (%)</i>	50	30	25	20
<i>PEG (%)</i>	0	20	25	30
<i>Metformine (%)</i>	50	50	50	50

➤ ***Broyage et tamisage des extrudats :***

Dans un appareillage de type Retsch, les extrudats obtenus ont subi un broyage et tamisage afin d'avoir des granulés de diamètre 2 et 0.5 mm.

**3. caractérisation des échantillons par les différentes techniques :**

Afin de caractériser les films et les microcapsules de chlorhydrate de metformine obtenues, on fait appel aux méthodes de caractérisations suivantes :

***1) Spectroscopie infrarouge (IRTF)***

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

Les spectres FTIR 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 films (PCL/PEG) 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 le PEG, la metformine, les microcapsules et les extrudats.

***2) Microscopie électronique à balayage (MEB) :***

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

***3) Diffraction des rayons X (DRX) :***

L'analyse par diffraction des rayons X des films et microcapsules a été effectuée par un appareil de type *X Pert Pro Panalytical* en utilisant la raie  $\text{K}\alpha_1$  du cuivre de longueur d'onde  $\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$ . Les diffractogrammes ont été enregistrés de  $0^\circ$  à  $70^\circ$  ( $2\theta$ ) avec un pas de  $0,01^\circ$ . La diffraction des rayons X est une méthode d'analyse physicochimique utilisée pour la

caractérisation des réseaux cristallins, elle nous permet de déterminer la structure cristallographique de la maille de la particule et de renseigner sur la position et le type des plans réticulaires qui diffractent le rayon X.

#### **4) Analyse calorimétrie différentielle (DSC) :**

Cette technique principalement connue sous sa dénomination anglaise DSC (Differential Scanning Calorimetry) consiste à mesurer le flux de chaleur nécessaire pour maintenir un échantillon à la même température qu'une référence au cours d'un chauffage ou d'un refroidissement. L'appareil de mesure est de type : T A Instruments DSC 2920.

#### **5) 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.

Le principe de cet appareil repose sur l'interaction du rayonnement électronique et de la matière dans le domaine s'étendant entre 200nm et 700nm. Lorsque une solution homogène d'une substance est traversée par un faisceau d'intensité  $I_0(\lambda)$ , en sortie de l'échantillon, un faisceau transmis d'intensité  $I_t(\lambda)$  tel que  $I_t(\lambda) < I_0(\lambda)$ , on constate que la substance a absorbé une partie de l'onde lumineuse à la longueur d'onde ( $\lambda$ ).

L'absorbance des substances dans ce domaine est exploitée en analyse quantitative par l'application de la loi de Beer-Lambert dont la concentration est proportionnelle à l'absorbance de l'échantillon.

$$A = \varepsilon.l.c \dots\dots\dots (2)$$

A : absorbance

l : longueur du trajet optique dans la solution (épaisseur de la cuve).

C : concentration de l'échantillon absorbant.

$\varepsilon$  : coefficient d'extinction molaire.

#### **5).1. Caractérisation des microcapsules par Spectrophotométrie UV-Visible :**

##### **a) Analyse qualitative :**

le balayage en longueur d'onde dans l'UV-visible de 200nm à 400 nm, d'une solution de chlorhydrate de metformine montre que la bande d'absorption maximale de la metformine est de  $\lambda_{\max} = 233\text{nm}$  [133].

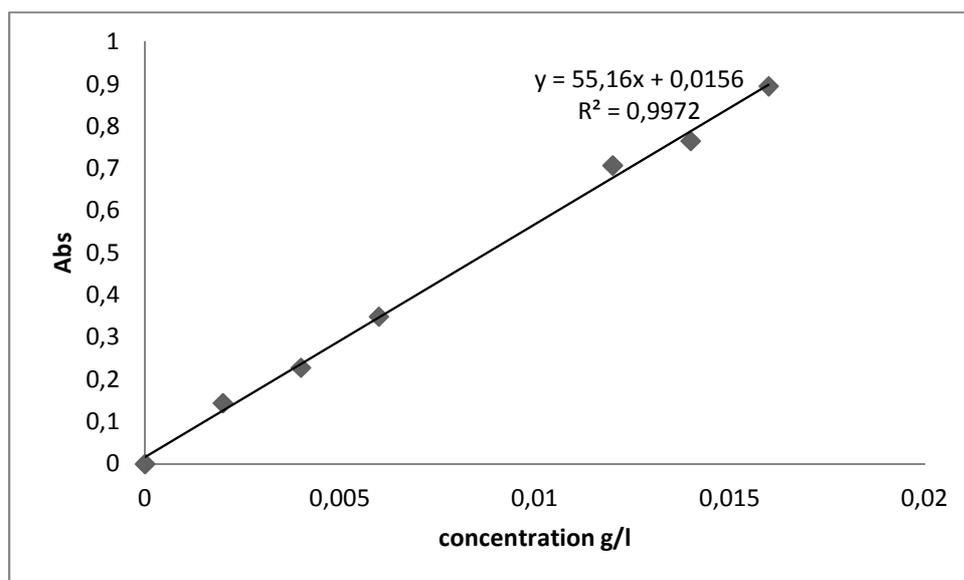
**b) Analyse quantitative :**

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

Pour le traçage de la courbe d'étalonnage, on prépare une solution mère de chlorhydrate de metformine de concentration 16mg/ml et à partir de cette dernière on prépare des étalons par dilution avec de l'eau distillé (PH= 7) ; puis on mesure leurs absorbances à la longueur d'onde maximale  $\lambda_{\max} = 233\text{nm}$ . Les concentrations et les absorbances sont représentées dans le tableau suivant :

**Tableau. II .4 :** variation des absorbances en fonction de la concentration en chlorhydrate de metformine.

[metformine] en g /l	0,002	0,004	0,006	0,012	0,014	0,016
Abs à $\lambda=233\text{nm}$	0,144	0,228	0,349	0,707	0,765	0,895



**Fig. II.4:** Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans l'eau distillée.

Après le séchage, les microcapsules de polymères (PCL/PEG) 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 l'émulsion se reposer jusqu'à séparation de phase, puis on récupère la phase aqueuse pour la doser par spectrophotométrie UV-Visible à la longueur d'onde  $\lambda=233\text{nm}$ .

**c) Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé**

Le taux du chlorhydrate de metformine encapsulé est déterminé par la relation(3) suivante :

$$E(\%) = \frac{Q(g/l)}{Q_i(g/l)} \times 100 \dots\dots\dots (3)$$

E (%) : taux d'encapsulation.

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

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

**II.1.2.2. Deuxième partie : Cinétique de relargage du principe actif :**

Le but de cette partie est d'étudier la cinétique de libération in vitro de la metformine contenue dans les microcapsules et les extrudats préparés dans la première partie, dans un milieu biologique simulé. Pour cela dans un premier temps, nous allons procéder à la préparation des comprimés et du milieu physiologique, le milieu intestinal (pH = 6,8) et aussi la détermination de la courbe d'étalonnage du chlorhydrate de metformine dans ce milieu 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 le milieu physiologique et d'étudier l'influence de la variation en composition du mélange PCL/PEG sur le relargage du principe actif contenu dans les formulations obtenues.

**1) Préparation des pastilles :**

A l'aide d'une pastilleuse de type Specac, des comprimés de 80mg pour les Cinq formulations préparés en solution (microcapsules) et de 40 mg pour les quatre formulations à diamètre 2 mm et 0.5 mm préparés mécaniquement (par extrusion), ont été soigneusement préparées sous une pression de 10 bars pour une période de 10 min.

Pour éviter toute contamination d'humidité et de poussière, cette préparation s'est effectuée juste avant le test de la dissolution.

**2) Préparation du milieu physiologique :**

Dans une fiole de 1000 ml contenant de l'eau distillée, on fait dissoudre 0,68 g de dihydrogénophosphate de potassium (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>). 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 (pH= 6,8).

**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.

**a) Description du dissoluteste :**

Le dissolu test que nous avons utilisé dans notre travail est de marque Pharma test DT 70, fabriqué par la société pharma Test<sup>®</sup> en Germany qui existe à l'université de Béjaia.

L'appareil est constitué de 7 bacs à fond hémisphérique d'une capacité nominale de 900ml, dans lesquels on introduit le milieu de dissolution. Ces bacs sont placés dans un bain d'eau thermostaté. Chaque bac est muni d'un agitateur à palette dont le but d'agiter seulement le milieu de dissolution, et un agitateur pour homogénéiser la température de bain du dissolu test. La couverture supérieure de l'appareil est munie d'un système de commande pour le réglage de la température et de la vitesse d'agitation, et une prise de prélèvement pour chaque bac.

Le prélèvement d'un échantillon dans un bac est effectué en mode manuel à l'aide d'une seringue connectée à un tube de prélèvement recouvert d'un filtre à l'extrémité plongée dans le bac. Chaque échantillon prélevé est dosé à l'aide de spectrophotomètre UV-Visible.

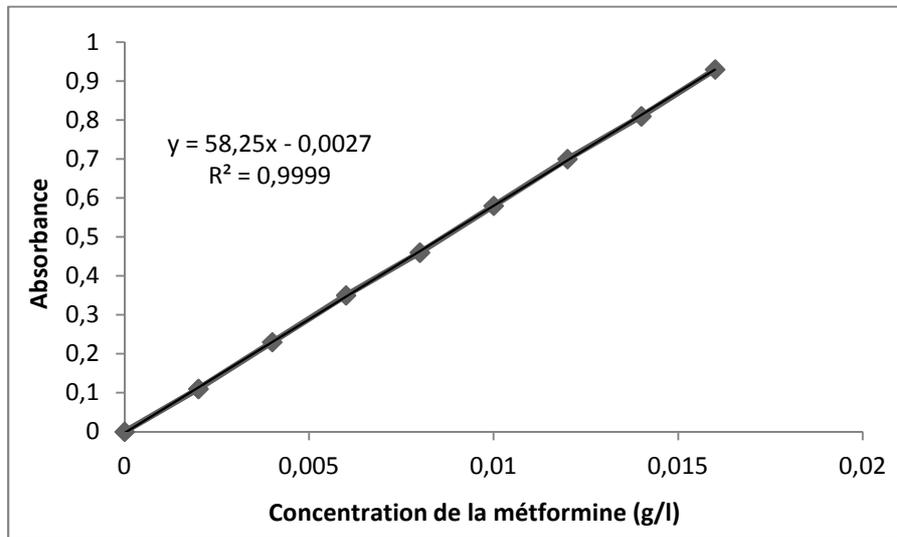
**b) Protocole expérimental :**

Pour réaliser l'essai de dissolution, les procédures expérimentales utilisées sont les suivantes : L'essai de dissolution est réalisé dans un bac 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 75 tr/min. La libération du chlorhydrate de metformine contenu dans les microcapsules PCL/PEG, (100,0), (94,6), (60,40), (40,60) est étudiée dans le milieu intestinal (pH = 6,8) pendant 7 heures. 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 5 ml du milieu sont réalisés aux différents temps après immersion du comprimé dans le milieu de dissolution. En compensant à chaque fois le volume prélevé avec le même volume du milieu physiologique. Le volume prélevé est dilué et la quantité de metformine est dosée par spectrophotométrie UV à 233 nm.

**c) Courbes d'étalonnage de la metformine dans le milieu physiologique :**

La courbe d'étalonnage a été obtenue par la préparation des solutions du chlorhydrate de metformine à différentes concentrations dans le milieu physiologique (pH=6,8) et à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible de marque SpectroScan50, on mesure l'absorbance de chaque solution à la longueur d'onde de 233 nm.

Dans le milieu intestinal, la courbe d'étalonnage de la metformine est représentée dans la figure. II .5.



**Fig. II .5 :** Courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu intestinal pH=6.8.

***CHAPITRE III***  
***Caractérisation et***  
***interprétation des***  
***résultats***

## Chapitre III : caractérisation et interprétation des résultats

Ce chapitre regroupe les résultats des différents tests obtenus au cours de cette étude et leurs interprétations. La caractérisation des matières premières utilisées, des mélanges des deux polymères et des formulations contenant la metformine a été effectuée afin de mettre en évidence d'éventuelles interactions, entre les différents constituants. L'effet du pourcentage en PCL/PEG dans la formulation sur la cinétique de relargage de la metformine a été étudié.

En premier lieu, on s'intéresse à présentés les résultats de la caractérisation des films des mélanges PCL/PEG avec différents pourcentages, préparés par les deux méthodes en solution et mécaniquement à savoir :

- analyse spectrale infrarouge à transformée de Fourier IRTF pour mettre en évidence les différents groupements fonctionnels et les interactions susceptibles d'être présentés dans les mélanges PCL/PEG.
- Caractérisation par diffraction des rayons X (DRX), pour évaluer l'effet de variation du pourcentage en PCL/PEG sur l'état cristallins des mélanges.
- Etude de la thermo stabilité des films par l'analyse thermogravimétrique (ATG).
- Caractérisation morphologique (MEB) des films à différents pourcentages en PCL/PEG pour observer les différents domaines et leur état de répartition.

En deuxième lieu, on s'intéresse à l'élaboration des microcapsules et extrudats en PCL/PEG à différents pourcentages contenant la metformine comme principe actif. On a étudié l'effet des paramètres physicochimiques sur l'efficacité d'encapsulation de la metformine, et la caractérisation de ces formulations par :

- UV- Visible pour déterminer la quantité de metformine encapsulée.
- Caractérisation par infrarouge à transformée de Fourier IRTF.
- Caractérisation par diffraction des rayons X (DRX).
- Caractérisation par MEB de la morphologie et la microanalyse (EDX).

A la fin, on s'intéresse à l'étude de la cinétique de libération *in vitro* du principe actif (metformine) encapsulé dans les microcapsules préparés en solution ( en double émulsion) et

les extrudats préparés par extrusion dans un milieu intestinal (pH= 6,8), en se basant sur l'analyse UV-Visible pour déterminer la quantité de metformine libérée avec le temps.

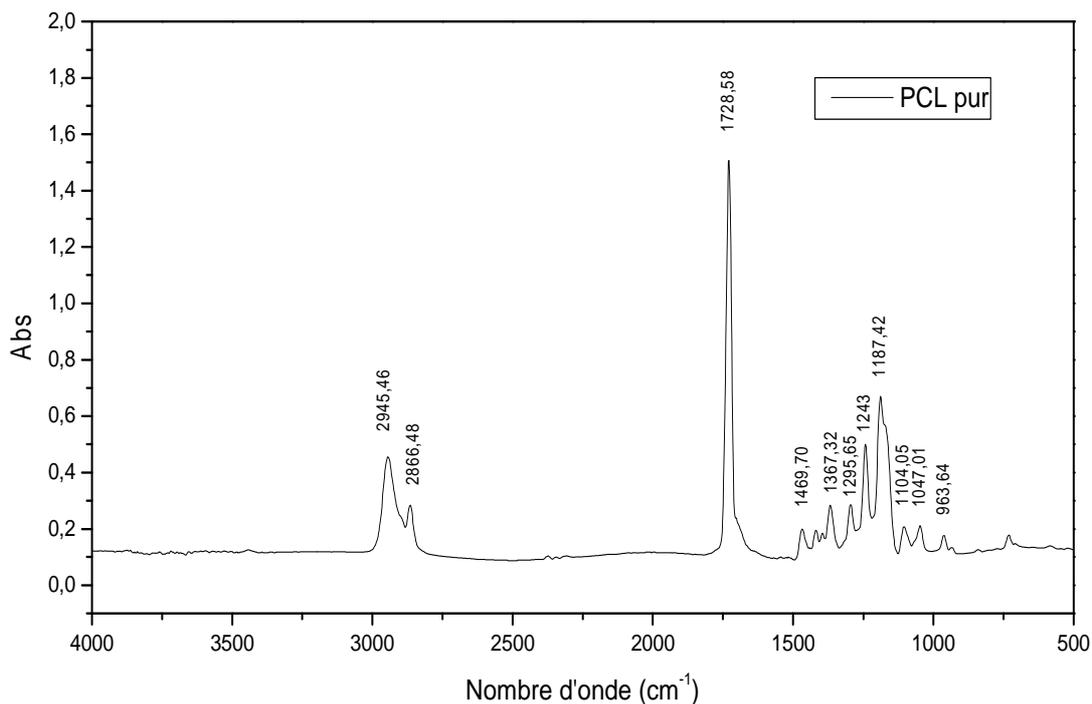
### III .1. Caractérisation des matières premières :

#### III.1.1 Analyse par spectrophotométrie IRTF :

L'analyse par spectrophotométrie IRTF nous a permis de déterminer les groupements fonctionnels de PCL, PEG et Metformine, attribués aux bandes les plus importantes, qui sont situées entre 500  $\text{cm}^{-1}$  et 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres infrarouge à transformée de Fourier Atténuée (IRTF) du film de PCL, PEG pur et Metformine sont présentés dans les figures suivantes :

#### ➤ Polycaprolactone (PCL) :



**Fig.III. 1:** Spectre IR-TF de la polycaprolactone.

On remarque que la plus part des pics sont arrangés dans la zone des empreintes digitales (1500 à 1000  $\text{cm}^{-1}$ ), ces pics sont attribués aux liaisons : C=O et C-O-C

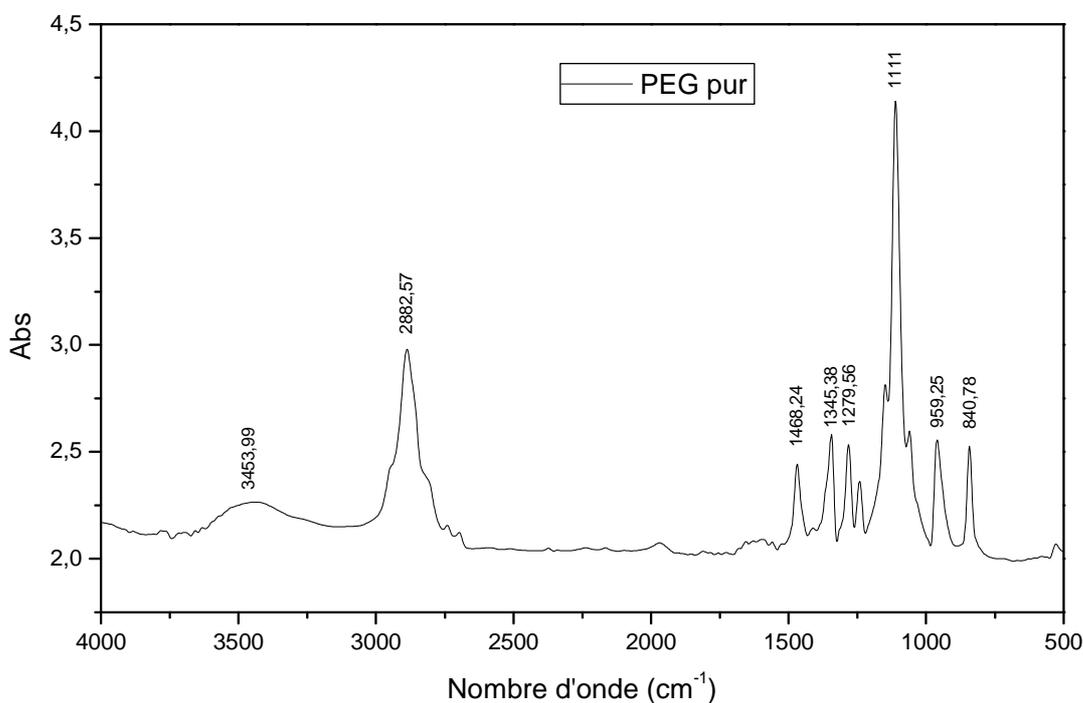
Selon la littérature [134, 135], les principales bandes d'absorption de la polycaprolactone et leurs attributions sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau .III. 1** : Principales bandes d'absorption de la polycaprolactone en infrarouge.

Spectre PCL			
N°	Groupement	Référence ( $\text{cm}^{-1}$ )	Bandes observées ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	$\nu_{\text{CH}_2}$ asy $\nu_{\text{CH}_2}$ sy	2938-2866	2945 2866
2	$\nu_{\text{C=O}}$	1820-1660	1728
3	$\nu_{\text{C-O-C}}$ sy	1467-1104	1469,7 ; 1367,32 ;1243 ;1187,42
4	$\delta_{\text{CH}_2}$	730	731
5	$\delta_{\text{C-H}}$ sy	1360	1367
6	$\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-O}}$	1300-1000	1295,65 ; 1047,01

$\delta$  = vibration de déformation; sy = symétrique ; asy = asymétrique ;  $\nu$  = vibration de valence

➤ Polyéthylène glycol (PEG) :



**Fig.III. 2:** Spectre infrarouge du polyéthylène glycol

Egalement pour le PEG, les pics sont regroupés dans la zone des empreintes digitales, Ces vibrations sont attribuées aux groupements fonctionnels récapitulés dans le tableau. III.2

**Tableau .III. 2 :** Différents groupements fonctionnels du polyéthylène glycol

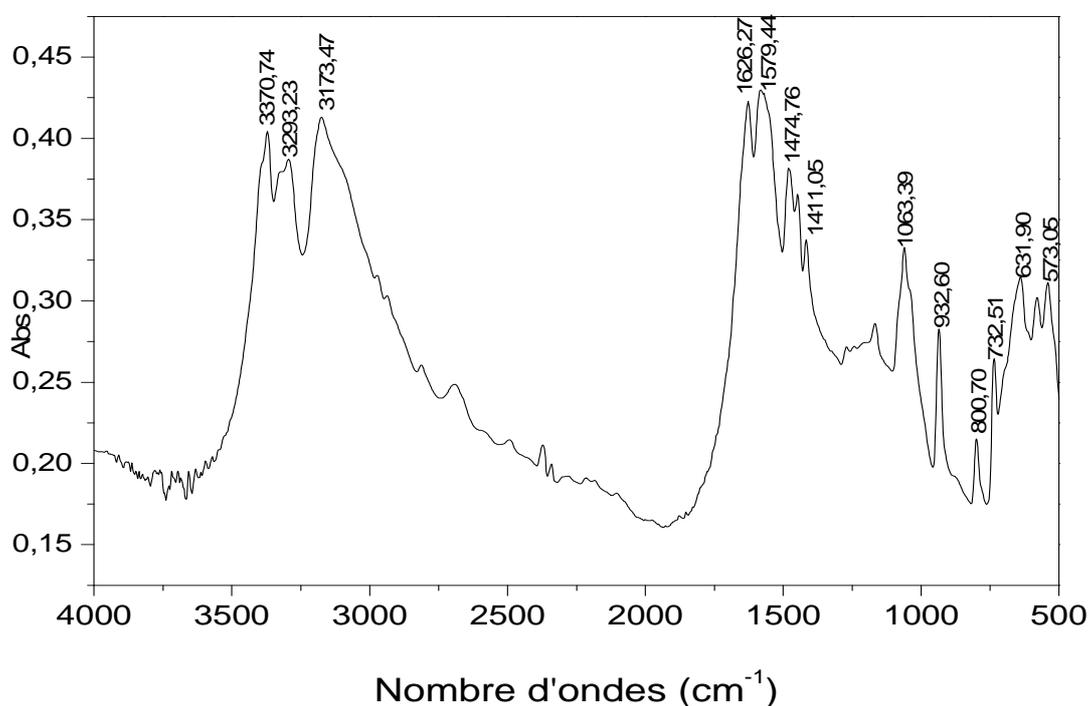
Spectre PEG			
N°	Groupement	Référence (cm <sup>-1</sup> ) [136]	Bandes observées (cm <sup>-1</sup> )
1	$\nu_{C-O}$ sy	900–800	959- 840
2	$\nu_{C-O-C}$ asy	1150/1060	1148 - 1060 -1111
3	$\delta_{CH_2}$ sy	1200/1400	1279 - 1243
4	$\delta_{C-OH}$ sy	1400/1300	1345
5	$\delta_{CH_2}$ asy	1475/1445	1468
6	$\nu_{CH_2}$ asy	2940/2855	2882
7	$\nu_{OH}$ sy	3500	3453

$\delta$  = vibration de déformation; sy = symétrique ; asy = asymétrique ;  $\nu$  = vibration de valence

➤ *chlorhydrate de metformine* :

D'après la littérature, le chlorhydrate de metformine est une molécule très basique, ce caractère lui a été conféré par sa composition en motif guanidine qui est le composé majoritaire de la molécule suivie des groupements amine et méthyle.

L'analyse par spectrophotométrie IRTF nous a permis 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.III .3).



**Fig.III. 3** : Spectre IRTF de la Metformine.

Le tableau suivant regroupe les différents groupements fonctionnels de la metformine et leurs modes de vibrations :

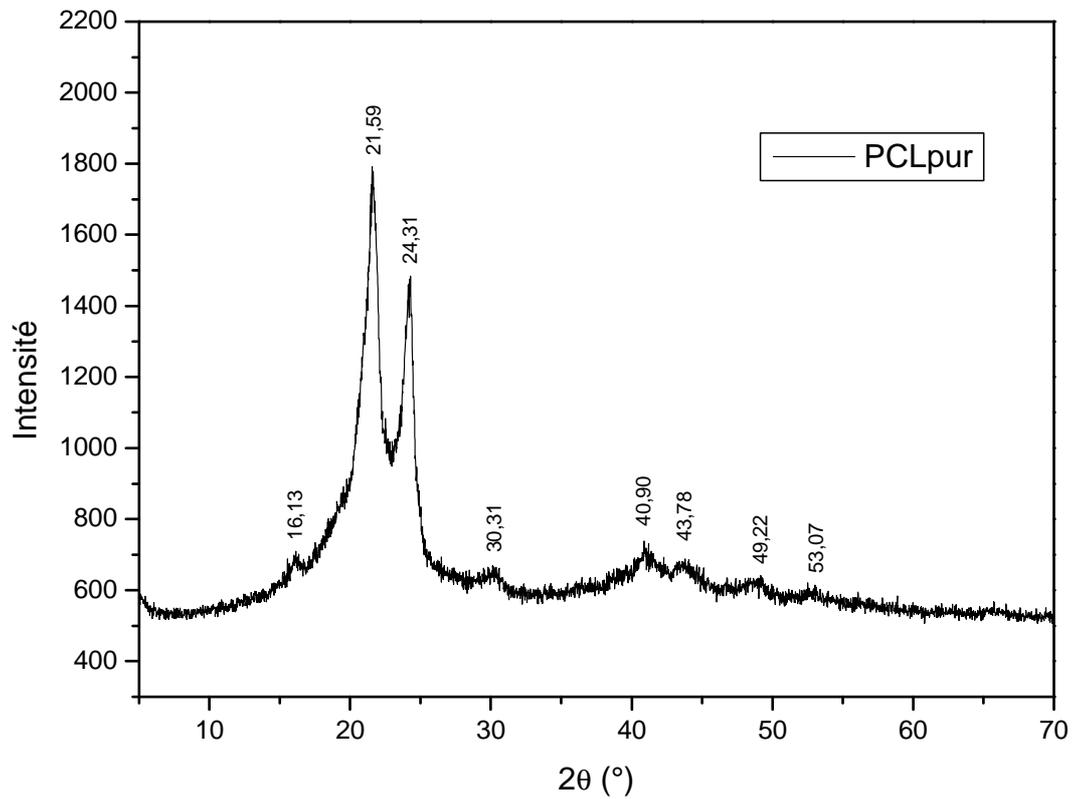
**Tableau .III.3** : Principales bandes caractéristiques du chlorhydrate de metformine.

Fréquences $\text{cm}^{-1}$	Références en fréquences $\text{cm}^{-1}$	Groupements
573,05	480-510	$\delta_{\text{C-N-C}}$
631,90	600-800	$\nu_{\text{C-Cl}}$
732,51-800,70	740-810	$\delta_{\text{C-H}}$ du $\text{CH}_3$
1063,39	1000-1250	$\nu_{\text{C-N}}$
1411,05	1350-1480	$\delta_{\text{-CH}_3}$ asy
1474,76	1440-1470	$\delta_{\text{-NH}_2}$
1579,44- 1626,27	1590-1650	$\nu_{\text{C=N}}$
3173,47- 3293,23	3100-3400	$\nu_{\text{N-H}}$ sy
3370,74	3300-3500	$\nu_{\text{N-H}}$ asy deux bandes de $=\text{N-H}$

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

## III.1.2. Analyse par diffraction des rayons X :

## ➤ Polycaprolactone (PCL) :

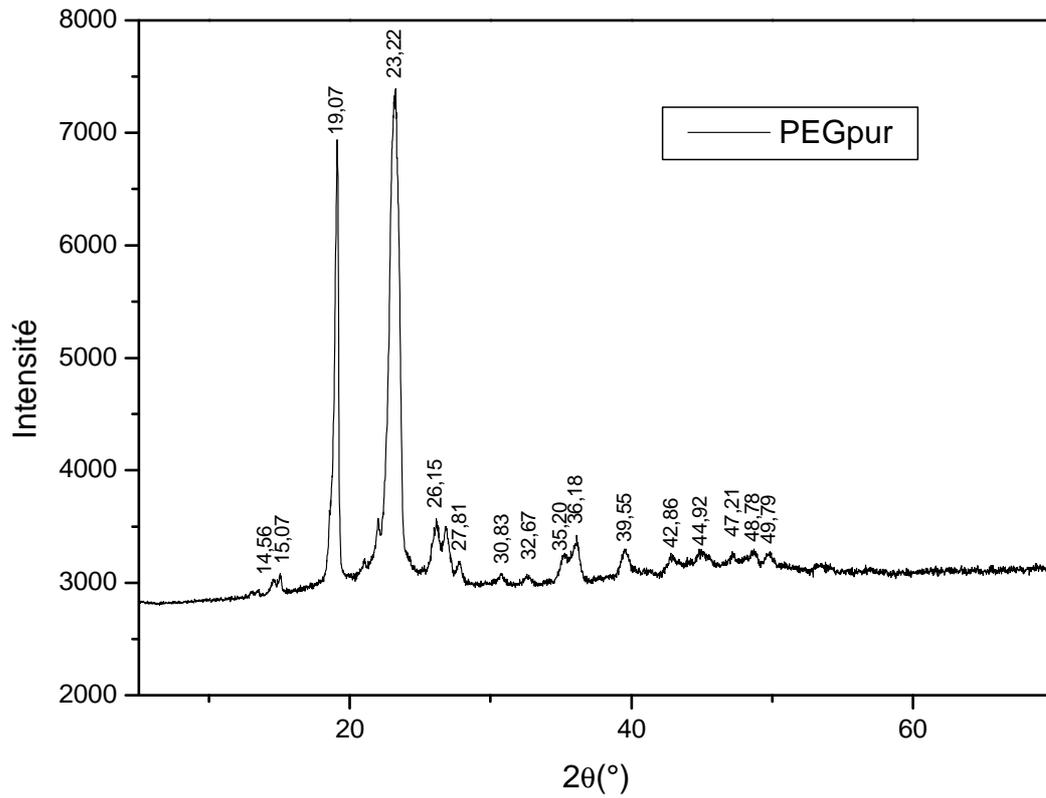


**Fig.III. 4:** Spectre DRX du polycaprolactone.

La polycaprolactone possède deux pics cristallins intenses, apparus en  $2\theta = 21,59^\circ$  et en  $2\theta = 24,31^\circ$ , ces deux pics sont indexés des plans (1 1 0) et (2 0 0), respectivement, d'une structure cristalline orthorhombique de la polycaprolactone [137].

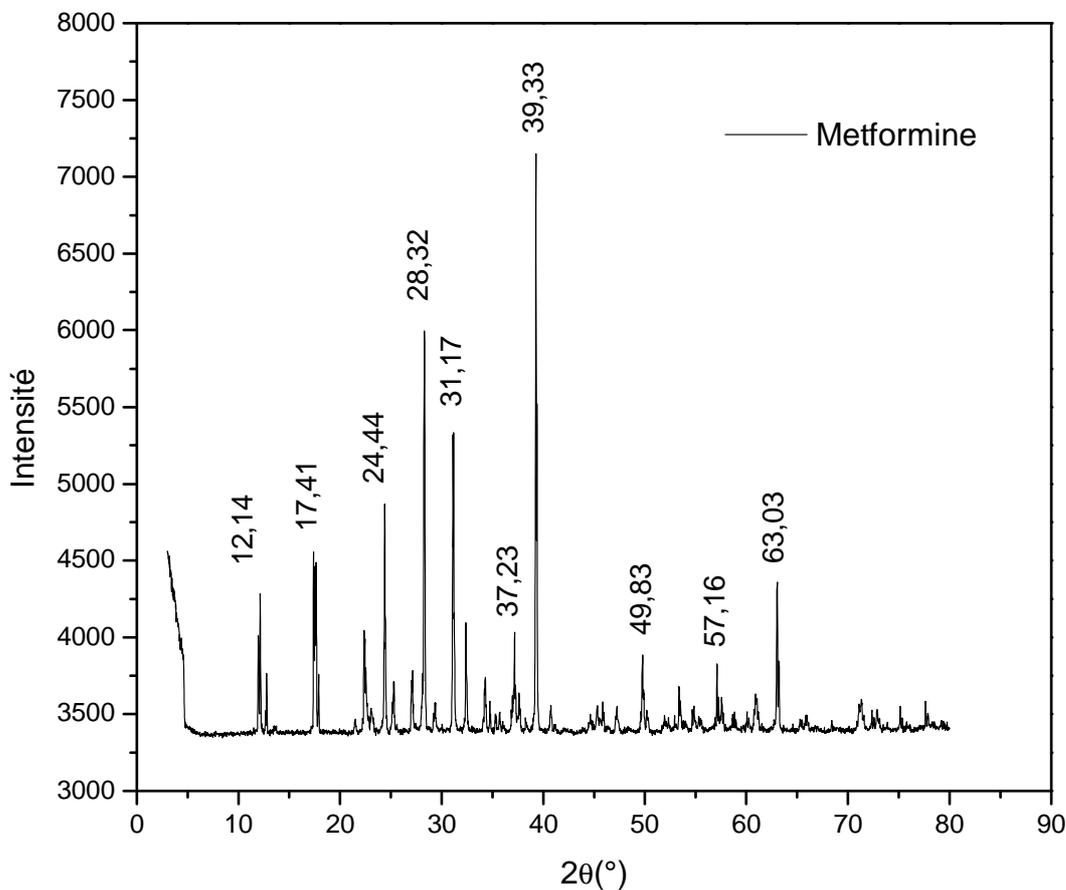
➤ *Polyéthylène glycol (PEG)* :

Le polyéthylène glycol, présente aussi deux pics cristallins intenses, apparus en  $2\theta = 19.07^\circ$  et  $2\theta = 23.22^\circ$ , attribués à  $d=4.63$  et  $d=3.82$  °A respectivement.



**Fig.III. 5:** Spectre DRX du polyéthylène glycol.

## ➤ Chlorhydrate de metformine :

**Fig.III. 6** : Spectre DRX de la metformine.

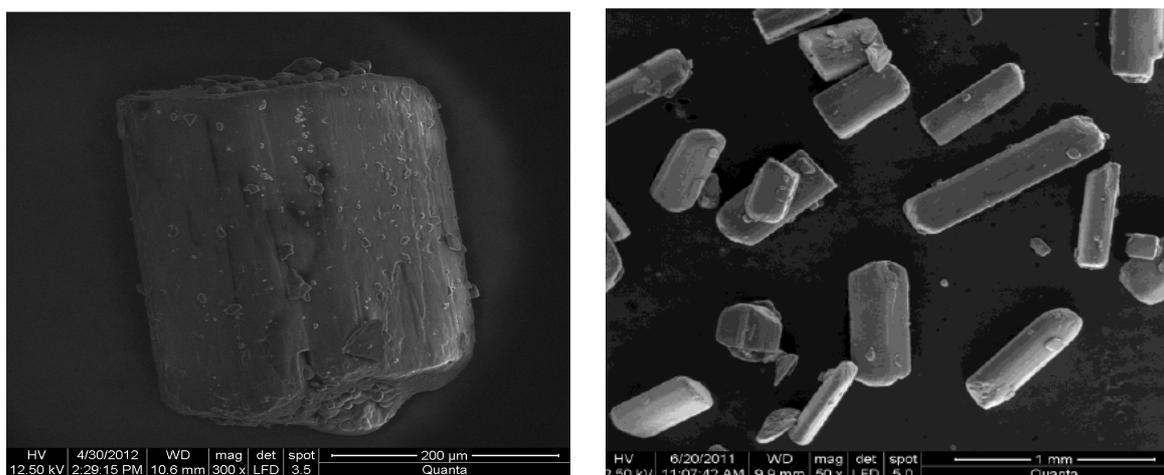
Le spectre DRX représenté sur la (figure III .6), montre que le chlorhydrate de metformine présente plusieurs pics cristallins. Les pics intenses sont apparus en  $2\theta = 12,14^\circ$  ;  $2\theta = 17,41^\circ$  ;  $2\theta = 24,44^\circ$  ;  $2\theta = 28,32^\circ$  ;  $2\theta = 31,17^\circ$  ;  $2\theta = 37,23^\circ$  ;  $2\theta = 39,33^\circ$  ;  $2\theta = 49,83^\circ$  ;  $2\theta = 57,16^\circ$  ;  $2\theta = 63,03^\circ$ . Ces pics sont attribués respectivement aux distances réticulaires  $d_{hkl}$  suivantes : 7.39 ; 5.09 ; 3.64 ; 3.15 ; 2.87 ; 2.41 et 2.30 °A.

Selon les résultats obtenus et en comparant avec ceux de la littérature (Mayer et Epelbon), la structure cristalline du chlorhydrate de metformine est de type monoclinique [138].

### III.1.3. Analyse par microscope électronique à balayage (MEB) :

➤ *Chlorhydrate de metformine :*

L'analyse par microscopie électronique à balayage permet de déterminer les propriétés structurales du chlorhydrate de metformine. Le micrographe en MEB de la metformine est représenté sur la figure.III. 7 et sa microanalyse est représentée dans le tableau.III. 4.



**Fig.III .7:** Micrographe en MEB de la metformine.

**Tableau.III .4 :** Microanalyse de la metformine.

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

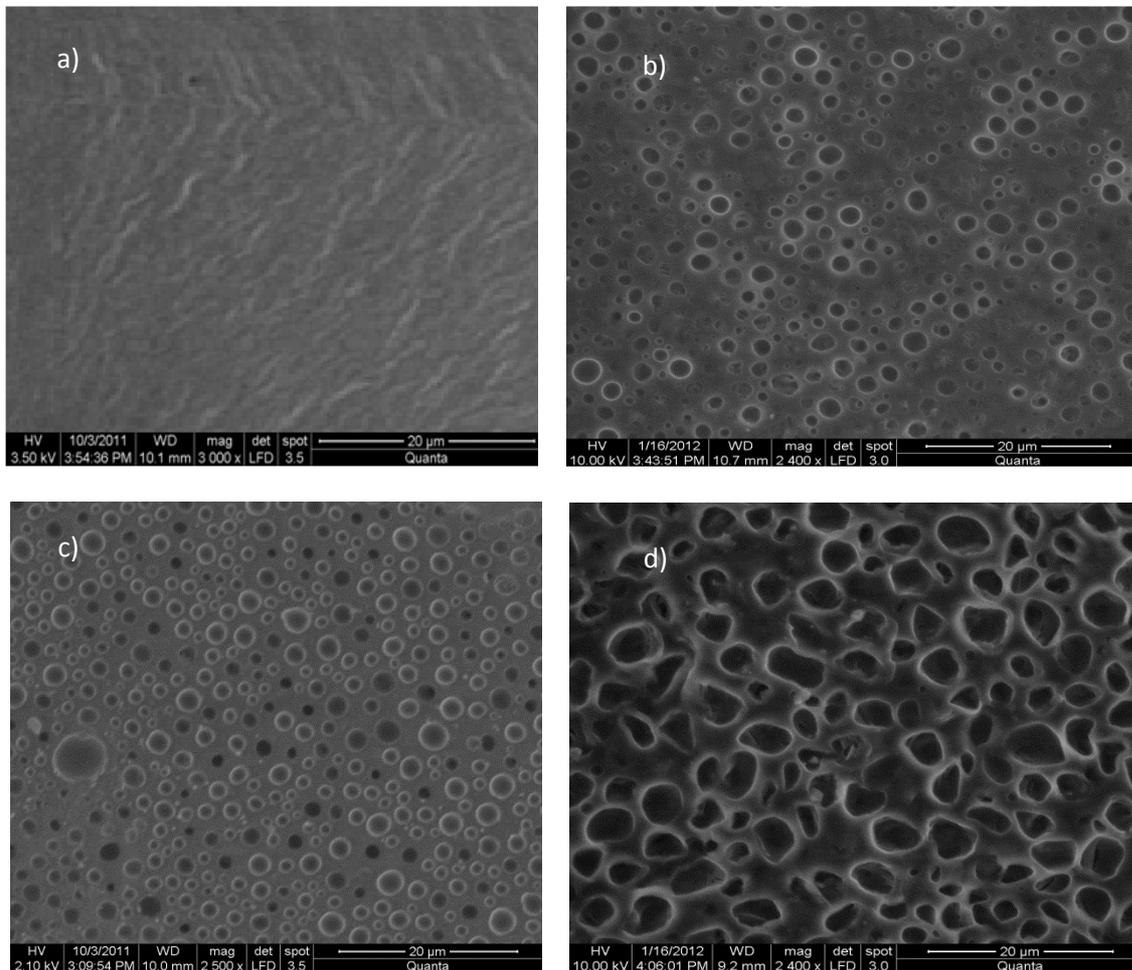
La pharmacopée européenne 2000, rapporte que le chlorhydrate de metformine se trouve sous forme de cristaux blancs. Les micrographes de la metformine obtenus par microscopie électronique montrent clairement ces constatations (figure .III.7).

### III.2.Partie I : caractérisation des Mélanges et microcapsules en solution :

#### III.2.1. Caractérisation du mélange PCL/PEG :

##### III.2.1.1. Analyse par microscopie électronique à balayage :

La microscopie électronique à balayage nous a permis de visualiser la morphologie de PCL seule et sa morphologie quand elle est mélangée avec le PEG. Les films des mélanges PCL/PEG confirment visuellement la présence de deux domaines démixés, cela implique la non miscibilité des deux polymères, PCL et PEG. En effet, les images MEB obtenues montrent la présence des particules sphériques de (2- 5)  $\mu\text{m}$  réparties dans une phase continue de polymère pour les différents pourcentages en PCL/PEG comme il est montré dans les figures suivantes :



**Fig.III .8 :** Micrographie par MEB des films préparés en solution : a)PCL pure, b) 60%PCL / 40%PEG, c) 50%PCL / 50%PEG, d) 40% PCL / 60% PEG

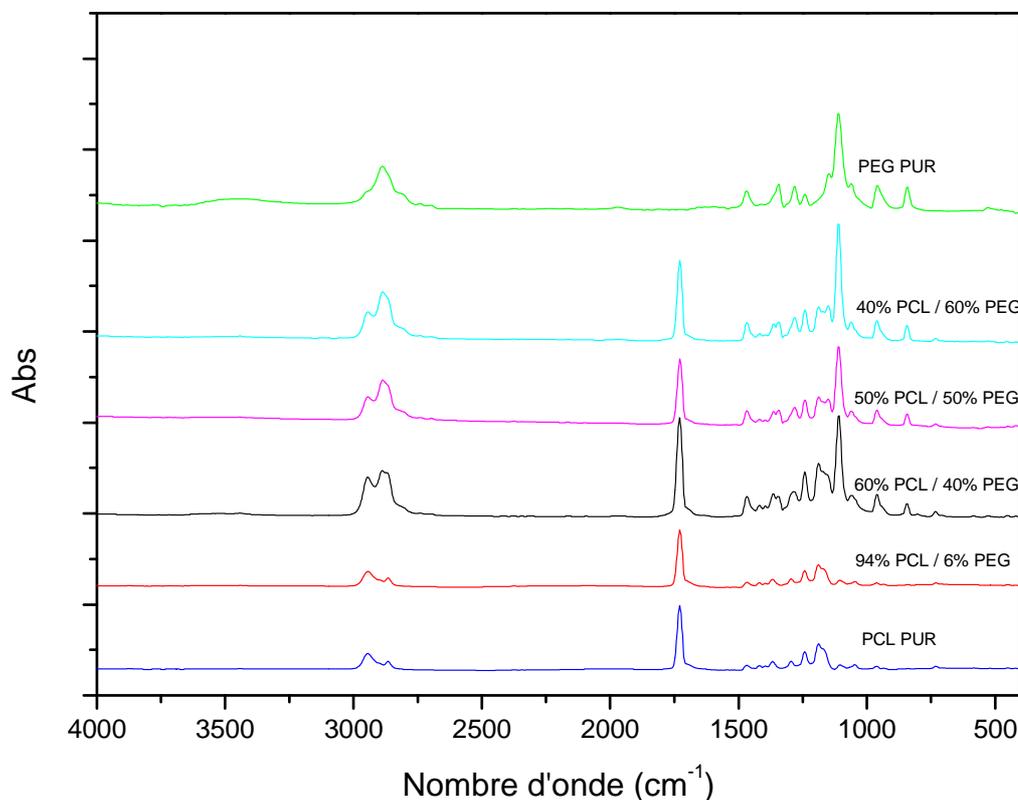
On constate que, à chaque fois que le rapport en PEG augmente dans le mélange, la quantité de la phase dispersée augmente progressivement. Donc, la phase dispersée c'est le PEG. Cela est en accord avec l'étude de *W-J Lin et al* [60], dont la quelle ils ont observé un phénomène spécial entre PCL et poly (éthylène-glycol) (PEG) pour les mélanges PCL/PEG, où le PEG a été dispersé en tant que particules sphériques de taille de 2-5  $\mu\text{m}$  tout au long de la phase de PCL.

Egalement, dans une autre étude de *Wen-Jen Lin et al* [15] dont l'objectif était l'étude des membranes poreuses de PCL, les pores dans ces membranes ont été créés par l'addition d'un polymère hydrosoluble, qui est le PEG, par la méthode d'évaporation du solvant. Les résultats de leur étude indiquent que le PEG était spontanément dispersé sphériquement dans la phase de PCL. D'après l'explication donnée par les auteurs, cette dispersion permet la diminution de l'énergie à l'interface extérieure entre PCL-PEG. Ce résultat a également montré que le PEG et la PCL sont non-miscibles.

Parmi les résultats les plus représentatifs, *Younes et Cohn* [12] ont prouvé que la séparation de microphase se produit à une composition donnée selon le poids moléculaire du PEG (1500 et 35.000 g/mol). Dans un autre travail de *HU et al* [139], où ils ont démontré que la température de transition vitreuse de PLA-PEG (8000 g/mol) a suivi l'équation empirique de Fox mais les mélanges n'étaient pas stables durant le temps et la séparation de phase a été observée.

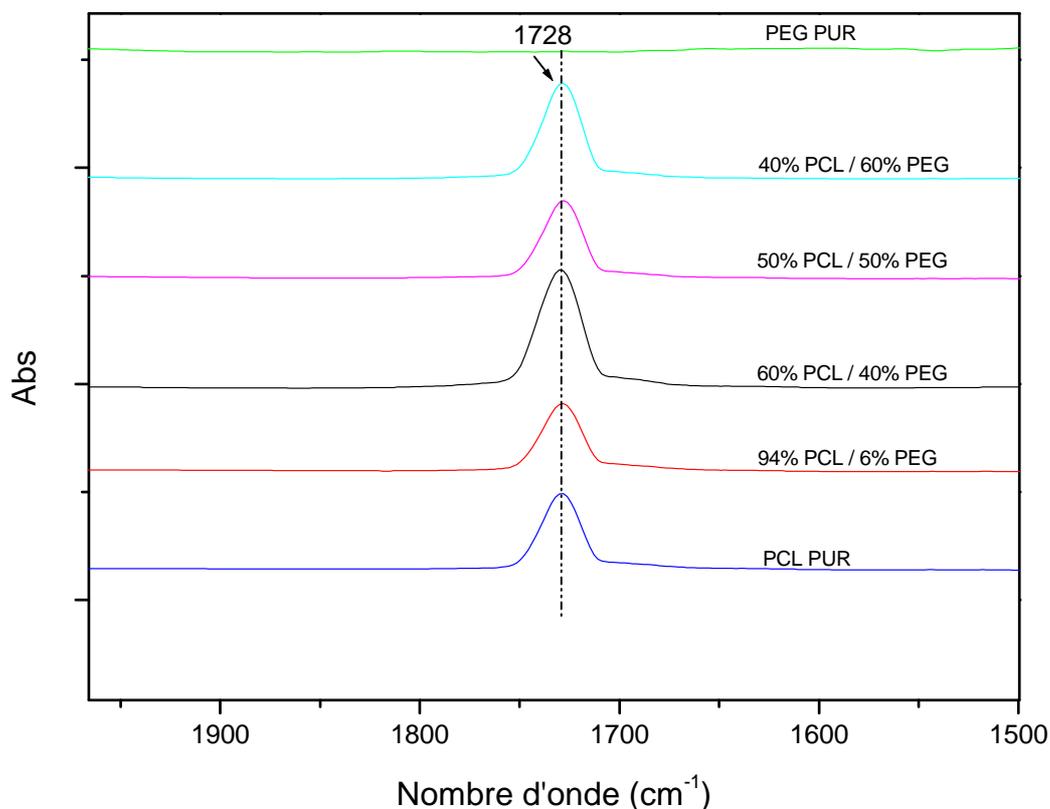
*Nijenhuis et al* [140] ont expliqué la faible stabilité à long terme des mélanges entre le PLA et le PEG par la cristallisation lente du PEG. Donc cette séparation de phase entre PCL et PEG est peut être due à la cristallisation lente du PEG.

## III.2.1.2. Analyse par spectrophotométrie IRTF :



**Fig.III .9 :** Spectre IRTF (des films) des mélanges PCL/PEG préparés en solution.

La spectroscopie infrarouge est très utile pour examiner la présence des liaisons ou tous autres interactions susceptibles d'être établies dans un mélange, elle permet d'étudier l'impact que présente l'incorporation de deux corps structurés au départ différemment sur la morphologie du matériau obtenu. L'établissement de ces liaisons se traduit généralement par la formation d'un nouvel état physique dû au changement des énergies vibratoires et de déformations à l'échelle intra ou interatomique. Ces états se manifeste au niveau du spectre soit par l'apparition de nouvelles bandes, leurs décalage, changements de la forme des bandes et parfois par leurs disparitions. Le spectre IRTF obtenu pour les différents rapports PCL/PEG (figure.III .9) montre que toutes les bandes d'absorption dans les mélanges ne sont pas affectées, et en retrouve les différents pics d'absorption des deux composants purs PCL et PEG dans le mélange.

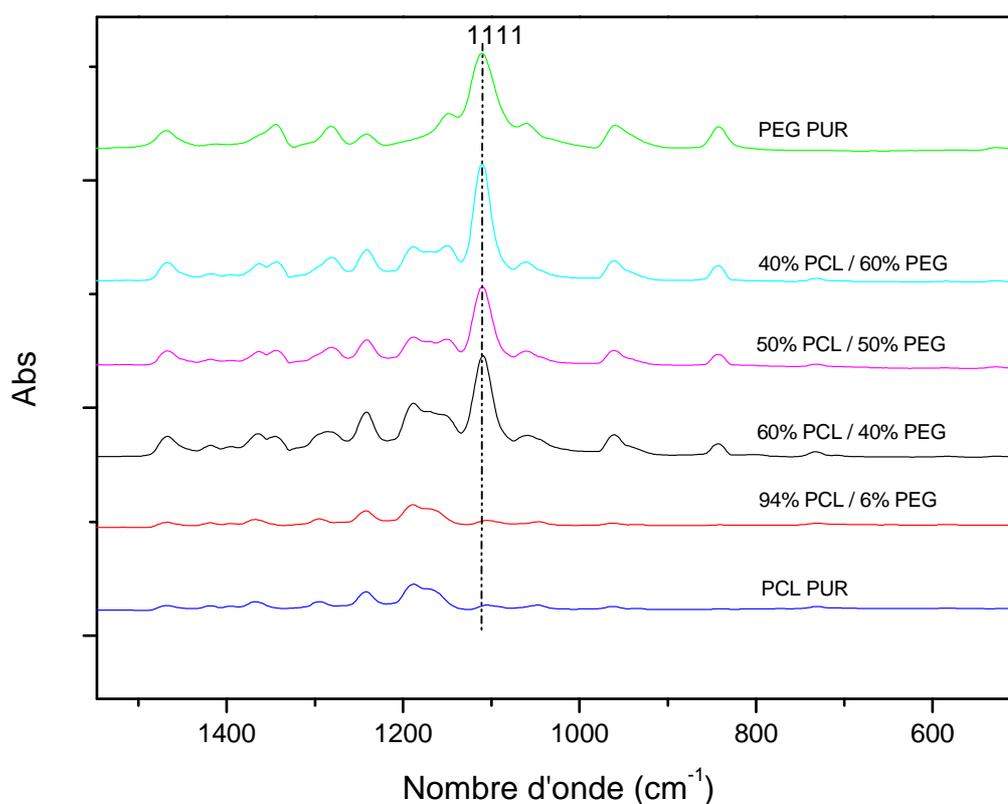


**Fig.III .10 :** Spectre IRTF des films des mélanges PCL/PEG préparés en solution dans la région des carbonyles.

Le spectre IRTF des mélanges PCL/PEG à différents pourcentages représenté par la (figure.III .10), montre qu'il n'y a aucun décalage appréciable du pic situé autour de  $1728\text{cm}^{-1}$  correspondant à la bande du groupement carbonyle de PCL dans tout les mélanges PCL/PEG, quand le contenu de ces derniers en PEG a été augmenté de 0 jusqu'à 60%. Ce résultat est compatible aux résultats trouvés par *Wen-Jen Lin et al* [60], dans leur étude concernant le développement d'un système microporeux à partir des mélanges polymères PCL/PEG pour la libération contrôlée de la théophylline, où ils ont observé qu'il n'y a aucun déplacement du pic caractéristique du groupe carbonyle autour de  $1725/1726\text{ cm}^{-1}$ , quand la quantité du PEG a été augmenté de 20 jusqu'à 40%.

Selon la même étude de *Wen-Jen Lin et al* [60], les propriétés thermiques ( $T_g$ ,  $T_f$ , et la chaleur de fusion) des films blindés de PCL/PEG étaient presque invariables indépendante de

la quantité du PEG mélangée. Les deux résultats ont indiqués qu'il n'ya pas d'interaction entre PCL et PEG. *Le Na et al* [141], ont trouvés un résultat similaire, ils ont rapportés que le poly (L-lactide) est non-miscible avec PCL mais miscible avec PEG. Cette conclusion a indirectement impliqué que PCL est non miscible avec le PEG. Puisque PCL et PEG étaient non-miscible, en se mélangeant tous les deux, le PEG est spontanément dispersé dans PCL en tant que gouttelettes sphériques pour diminuer l'énergie d'interface extérieure entre PCL et PEG [142, 15].



**Fig.III .11 :** Spectre IRTF des films des mélanges PCL/PEG préparés en solution dans la région (600 –1500)  $\text{cm}^{-1}$

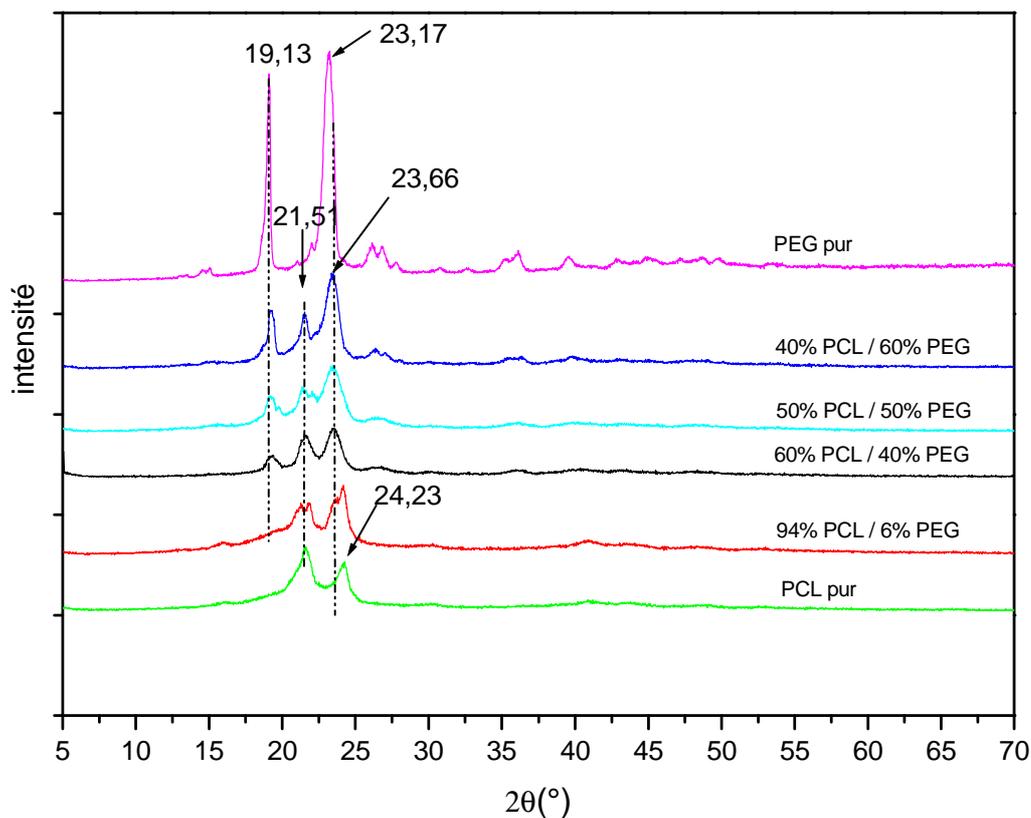
Pour les bandes caractéristiques des mélanges PCL/PEG situés entre (600-1500)  $\text{cm}^{-1}$ , la (figure.III .11) montre qu'il n'ya ni apparition de nouveaux pics ni décalage ou élargissement de ces derniers par-rapport aux spectres originaux de PCL et PEG pur.

Mais cela semble en contradiction avec la conclusion proposée par *Ozeki et al* [143], qui ont trouvé quelques interactions anormales entre PEG et le polymère carboxyvinyl. Puisque ce dernier a le même groupement fonctionnel que la PCL. On a pensé qu'il est possible

d'obtenir quelques interactions entre le PEG et PCL, mais pour des raisons polarités très différentes entre le PEG et PCL, il était presque impossible que les deux molécules soient assez proches pour produire la liaison hydrogène. [15]

Donc on conclue, qu'il n'y a plus d'interaction entre les deux constituants polymériques du mélange PCL et PEG, et ceci confirme encore les résultats trouvés auparavant avec les analyses MEB (existence de deux phases séparées).

### III.2.1.3. Analyse par diffraction des rayons X (DRX) :



**Fig.III .12:** Spectre DRX des mélanges PCL/PEG préparés en solution.

Pour tous les mélanges, les pics caractéristiques évidents correspondant à PCL et PEG pur sont principalement à l'état cristallin. Mais il est difficile de distinguer le pic à  $2\theta = 23,17^\circ$  du PEG avec celui de PCL à  $2\theta = 24,23^\circ$  dans les mélanges. Par conséquent, le pic à  $2\theta = 19,13^\circ$  a été employé pour évaluer la cristallinité du PEG dans les films.

Généralement dans les mélanges cristallins/cristallins, les composants sont cristallisés séparément [60] et les intensités maximales dépendent de la quantité de chaque polymère dans le mélange. Il faut noter que l'apparition de nouveaux pics de diffraction ou quelques décalages de ceux-ci n'ont pas été observés pour ce type de mélange. [144]

Les films des mélanges présentent des pics de diffraction faibles à  $2\theta = 19,13^\circ$ , démontrant l'état cristallin du PEG dans les films.

L'intensité correspondant au pic de PCL diminue alors que celle du PEG augmente avec l'augmentation du PEG dans les mélanges PCL/PEG.

### III.2.2. Caractérisation des microcapsules :

Les résultats de la microencapsulation sont donnés en fonction de la concentration et du pourcentage de polymère (PEG/PCL) ainsi qu'en fonction du pH de la phase aqueuse.

#### III.2.2.1 Taux du chlorhydrate de metformine encapsulé dans les microcapsules de PCL/PEG :

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

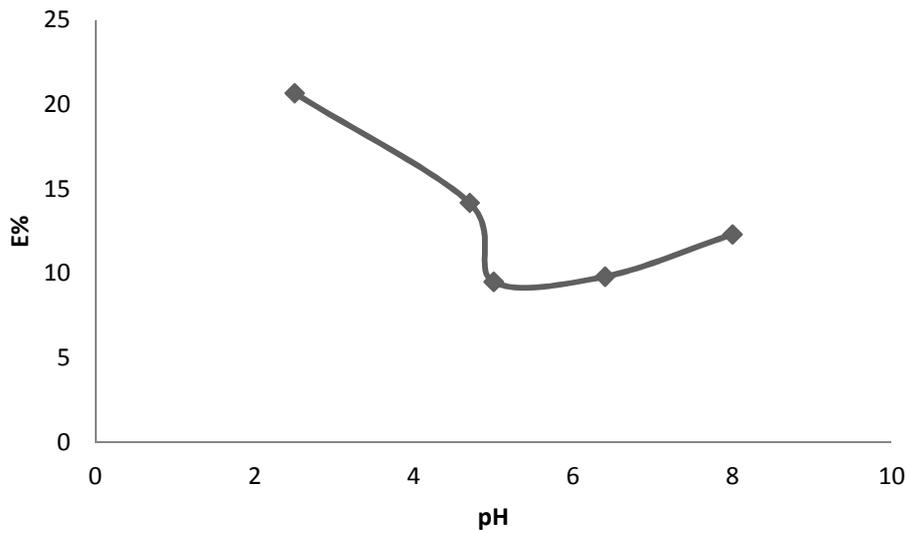
Les résultats regroupés dans le tableau suivant sont obtenus avec une concentration fixe du polymère (40 g/l) dans la phase organique et à une température d'émulsion de  $4^\circ\text{C}$  en faisant varier le pH de la phase aqueuse de 2,5 à 8.

**Tableau.III .5:** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différents pH de la phase aqueuse.

pH	2,5	4,7	5	6,4	8
E%	20,68	14,18	9,5	9,81	12, 31

Les résultats obtenus montrent un taux d'encapsulation meilleur du chlorhydrate de metformine pour des pH acide de la phase aqueuse.

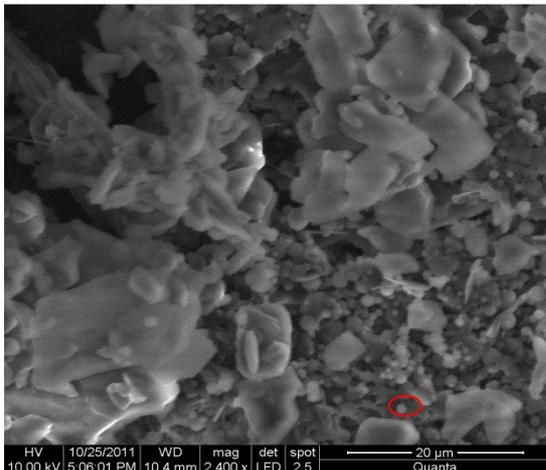
La figure suivante illustre l'effet du pH sur le taux d'encapsulation.



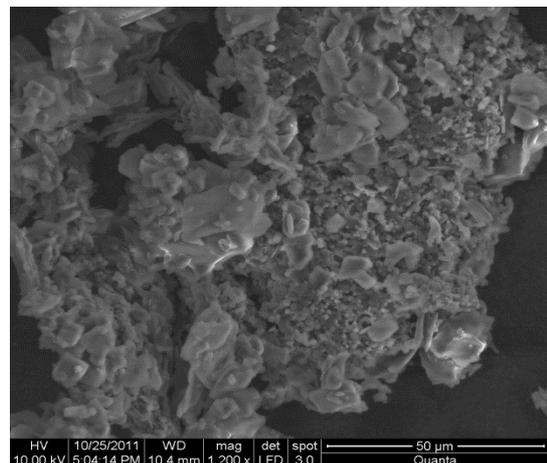
**Fig.III. 13 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction du pH de la phase aqueuse.

D'après ces résultats, il apparaît qu'à pH= 2,5 on obtient le taux d'encapsulation le plus élevé (20,53%). Mais l'analyse par MEB montre qu'il n'y a pas formation des microcapsules à l'exception de quelques unes et en très petites dimensions à ce pH.

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



**Fig.III. 14 :** Micrographie par MEB, au grossissement 2400 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH = 2,5.

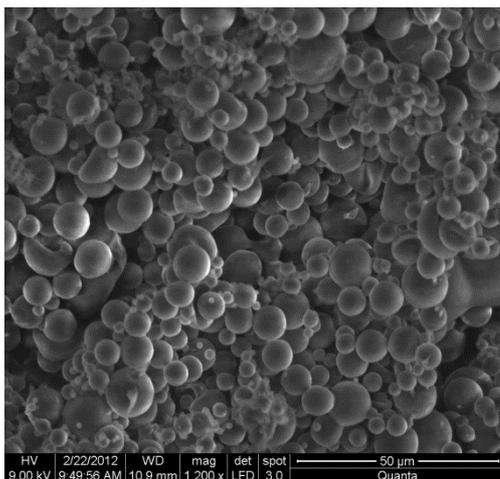


**Fig.III. 15 :** Micrographie par MEB, au grossissement 1200 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH = 2,5.

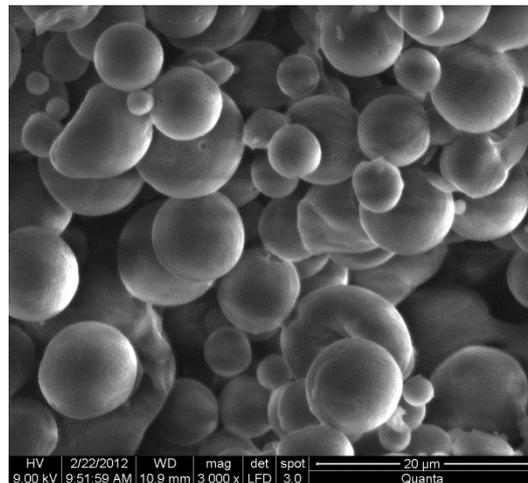
L'observation par le MEB de la formulation PCL/PEG/metformine à pH = 2,5 permet de dire qu'un milieu très acide (pH=2,5) est néfaste vis-à-vis de l'encapsulation.

Dans une étude concernant la préparation des nanosphères de PCL par la méthode de polymérisation en émulsion, les gouttelettes du monomère insoluble dans l'eau ont été émulsionnées dans une phase aqueuse acide contenant un stabilisant. Les monomères ont été polymérisés rapidement par un mécanisme de polymérisation anionique et le taux de polymérisation dépend du pH du milieu. Pour un pH neutre, les monomères ont été polymérisés rapidement, menant à la formation des agrégats. Cependant, pour un pH acide, entre 2 et 4, la réaction a été lente, rapportant des nano-sphères avec une distribution de taille étroite (fréquemment de 200 nanomètre) [26].

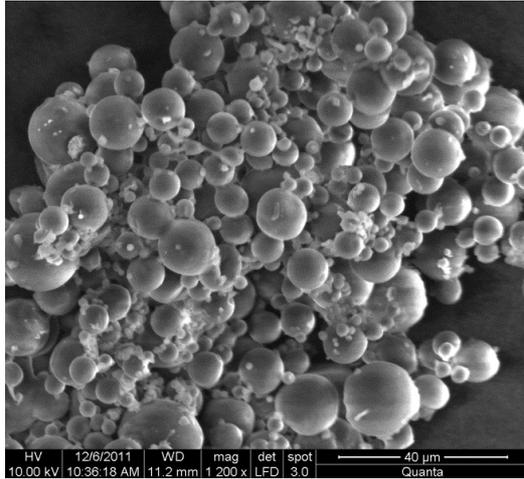
C'est ainsi qu'on remarque d'après les micrographies (figure.III .14 et 15), la formation de quelques microcapsules de très petites tailles par rapport aux micrographies obtenues avec les autres valeurs du pH.



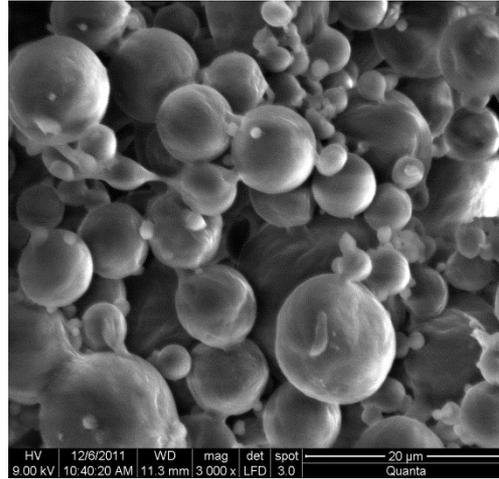
**Fig.III. 16:** Micrographie par MEB, au grossissement 1200 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH = 4,7.



**Fig.III. 17:** Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH = 4,7.



**Fig.III. 18 :** Micrographie par MEB, au grossissement 1200 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH =8.



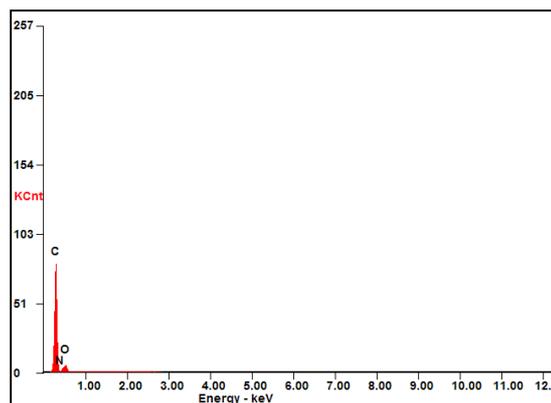
**Fig.III. 19 :** Micrographie par MEB, au grossissement 2400 de la formulation PCL/PEG/ metformine à pH =8.

Les micrographies par MEB (figure III.16 et III.18), permettent de visualiser des microcapsules de PCL chargées en metformine de forme sphérique, de surface lisse et de tailles variables. De plus, aucun cristal de metformine n'a été observé sur la surface de ces microcapsules.

Par une estimation et dénombrement visuels [92], le diamètre moyen de ces microcapsules est compris entre 2 et 10  $\mu\text{m}$ .

Dans le but de confirmer la présence du chlorhydrate de metformine dans ces microcapsules, la microanalyse a été réalisée pour déterminer leur composition chimique. Les résultats de cette analyse sont regroupés dans les tableaux suivant.

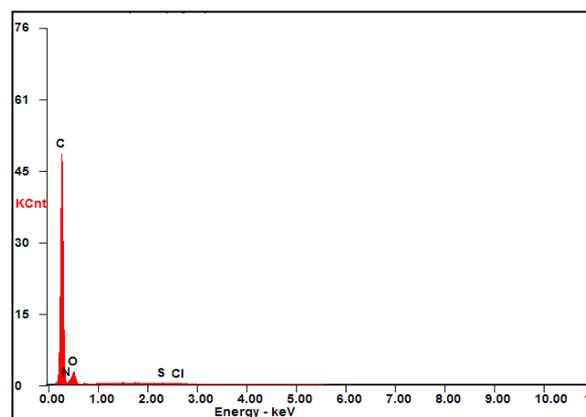
Elément	Pourcentage massique
Carbone ( C )	81,00
Azote ( N )	08,36
Oxygène ( O )	10,64



**Tableau.III.6:** composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL /PEG contenant la metformine à pH=4,7.

**Fig.III. 20 :** La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (60/40) à PH=4,7.

Elément	Pourcentage massique
Carbone ( C )	76,49
Azote ( N )	07,30
Oxygène ( O )	16,06
Chlore ( Cl )	00,04
Soufre ( S )	00,12



**Tableau.III .7 :** composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL /PEG contenant la metformine à pH=8.

**Fig.III. 21 :** La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (60/40) à pH = 8.

D’après la microanalyse, on remarque que les microcapsules de (PCL/PEG) sont constituées essentiellement de carbone, qui est l’élément prédominant dans la composition chimique des polymères (PCL et PEG) et du chlorhydrate de metformine. Ces microcapsules contiennent également 8,36 % et 7,30% en masse de l’azote ce qui confirme la présence de la metformine dans les microcapsules qui est la seule source de cet élément dans les formulations et des

traces faibles de soufre et du chlore, 00,04 % en masse du chlore et 00,12% du soufre attribué au SDS, le tensioactif utilisé pour réaliser ces microcapsules.

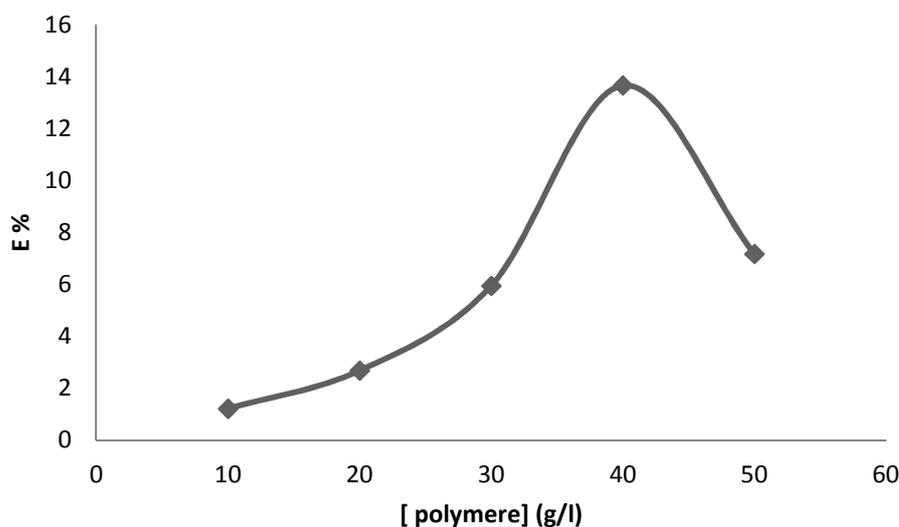
**2) Effet de la concentration en polymère sur l'efficacité du chlorhydrate de metformine encapsulé**

Pour étudier l'influence de la concentration en polymère sur le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine, on fixe le pH de la phase aqueuse (0.2 % SDS) à pH = 4,7 et on fait varier la concentration du mélange PCL/PEG (60/40), de 10g/l à 50 g/l dans la phase organique. La variation du taux d'encapsulation de la metformine en fonction de la concentration du mélange PCL/PEG de la phase organique est donnée dans le tableau.III.8.

**Tableau.III .8 :** L'efficacité d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différentes concentrations de la phase organique.

[polymère] (g/l)	10	20	30	40	50
E%	1,21	2,68	5,94	13,66	7,17

La figure suivante montre l'influence de la concentration en polymère dans la phase organique sur l'efficacité d'encapsulation de la metformine.



**Fig.III. 22 :** Efficacité d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction de la concentration en polymère dans la phase organique.

La concentration en polymère de la phase organique influe sur le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine. En effet, en augmentant la concentration en polymère de 10 g/l à 40 g/l, le taux d'encapsulation augmente. Mais, en augmentant celle-ci au-delà de 40 g/l, le taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine diminue. En effet, l'augmentation de la Concentration ou du poids moléculaire du polymère fait augmenter la viscosité de la phase dispersée, et la viscosité croissante améliore l'efficacité d'encapsulation du PA.

Dans le travail de *Yang et al .2000* [145], une concentration en polymère plus supérieur (éthyle cellulose) a comme conséquence une efficacité d'encapsulation plus élevée du PA (aspirine). Ce résultat est confirmé par le travail d'*André-Abrant et al* [102], dans lequel le benzoate d'éthyle est encapsulé par l'éthyle cellulose.

En plus, La taille des microparticules augmente exponentiellement avec la viscosité. Les microsphères obtenues ont une surface lisse avec des tailles plus grandes. Cependant la taille plus grande et la surface lisse provoquées par une concentration plus élevée réduisent le dégagement d'aspirine. Comme explication, Cela est peut être due a la diminution de la mobilité du principe actif dans la phase organique visqueuse et de se fait sa vitesse de transfert vers la phase aqueuse est ralentie. Par conséquence, l'efficacité d'encapsulation est augmentée. Mais après une valeur critique de concentration (viscosité) c'est le cas contraire qui se produit, la viscosité croissante fait diminuée l'efficacité d'encapsulation.

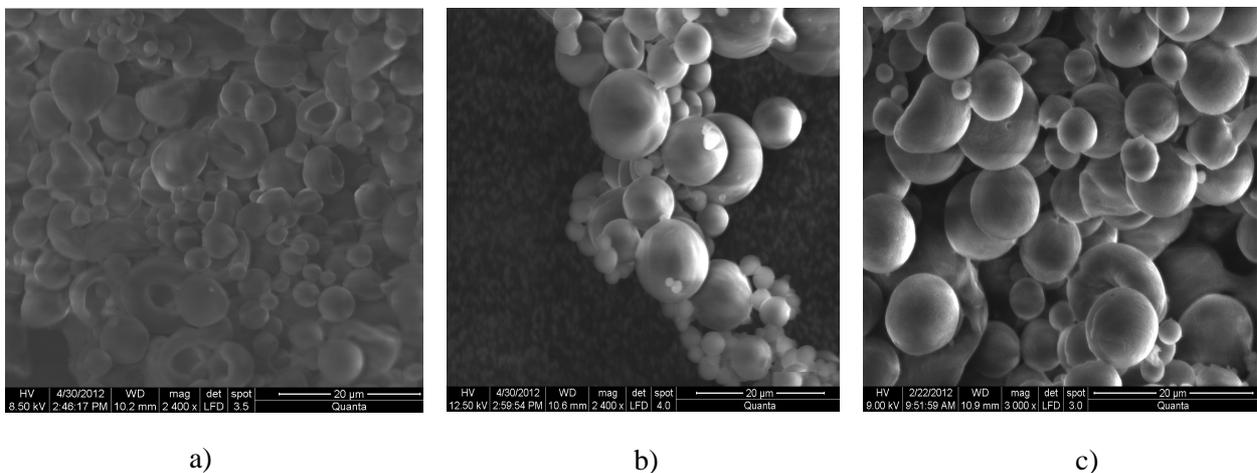
Cela est en accord avec les résultats obtenus par *Xinjian Cheng et al* [146], qui ont étudié l'encapsulation de la protéine (lysozyme) par la PCL. Leurs résultats montraient que l'efficacité d'encapsulation a diminué de 79% à 77% et à 42% respectivement, quand les débits des deux phases aqueuses et organiques étaient maintenues constants et la concentration de PCL dans la phase organique a été augmentée de 0.8 (m/v) %, à 3.0 (m/v) % et à 4.0 (m/v) %. En d'autres termes, plus la concentration de PCL est grande, plus l'efficacité d'encapsulation est faible. Comme explication, on peut dire que cela est peut être due à l'espace limité pour les gouttelettes de PA dans la phase organique ou bien à la grande hydrophobie de la PCL qui force la metformine (hydrophile) à se diffuser vers la phase aqueuse ce qui explique les faibles efficacités d'encapsulation de la metformine obtenues avec des concentrations élevées de PCL.

En plus, l'augmentation de la concentration du polymère dissous a également augmenté la viscosité de la phase organique, qui pourrait empêcher un cisaillement optimal de l'émulsion une fois agitée *Jeffery et al* [147], *Sturesson et al* [148]. Donc l'agitation été peut être insuffisante pendant l'étape d'émulsion ce qui fait que la quantité de metformine n'était pas

totale<sup>ment</sup> émulsionnée dans la phase organique (séparation de phase) donnant ainsi une efficacité d'encapsulation faible.

on peut dire aussi, que pour une viscosité plus élevée, la dissolution devient plus difficile et inachevée, ayant comme résultat un processus d'encapsulation imparfait et une perte interne du PA due à la diffusion de ce dernier vers la solution aqueuse sous l'effet d'une force hydrophobe forte produite par la PCL, ce qui explique les faibles efficacités d'encapsulation de la metformine obtenus avec des concentrations élevées en polymère.

La morphologie des microcapsules de PCL contenant le chlorhydrate de metformine est observé grâce à des analyses MEB. La figure ci-dessous présente les exemples d'images que nous avons obtenues en faisant varier la concentration du polymère dans la phase organique.

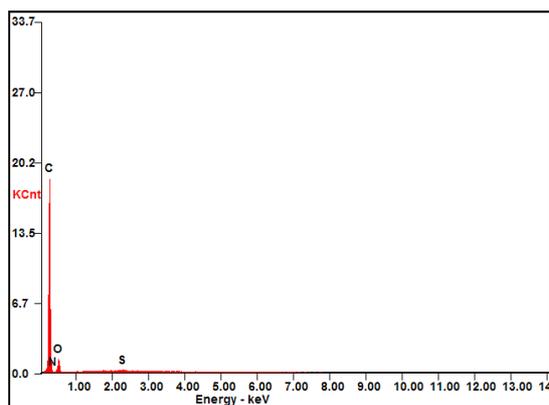


**Fig.III. 23 :** Micrographie par MEB, de la formulation PCL/PEG/ metformine à une concentration de : a) 10g/l ; b) 30g/l ; c) 40 g/l.

Les micrographies par MEB (figure III.23), permettent de visualiser des microcapsules chargées en metformine de forme sphérique, de surface lisse et de tailles variables qui augmentent avec l'augmentation de la concentration en polymère de 10 à 40g/l .on remarque aussi sur les microcapsules obtenus avec la concentration de 10g/l l'existence de quelques microcapsules détruites ou cassés par la force de cisaillement (agitation) durant l'étape d'évaporation de solvant et ça est peut être due à la concentration faible des polymère donc les microcapsules obtenus finalement ont des surfaces fines et par des chocs de celles-ci avec le barreau magnétique, ces microcapsules vont être cassés et de ce fait la quantité de metformine est libérés, ce qui explique encore le faible taux d'encapsulation de metformine avec les faibles concentrations en polymères. La microanalyse des microcapsules contenant la metformine donne la composition élémentaire suivante.

Elément	Pourcentage massique
Carbone ( C )	85,37
Azote ( N )	02,47
Oxygène ( O )	11,77
Soufre ( S )	00,40

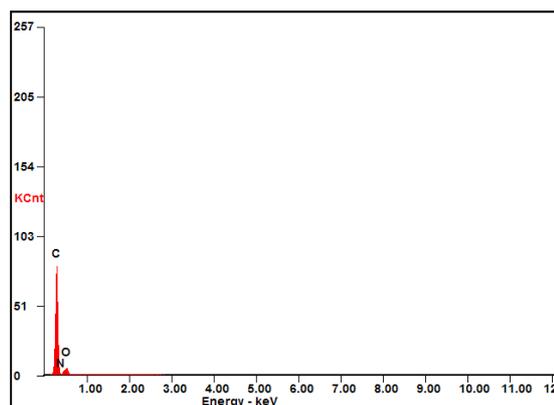
**Tableau.III .9 :** composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL /PEG contenant la metformine à une concentration de 10g/l.



**Fig.III. 24 :** La microanalyse des microcapsules de metformine à une concentration de 10g/l.

Elément	Pourcentage massique
Carbone ( C )	81,00
Azote ( N )	08,36
Oxygène ( O )	10,64

**Tableau.III .10 :** composition chimique (en masse) des microcapsules de PCL /PEG contenant la metformine à une concentration de 40g/l.



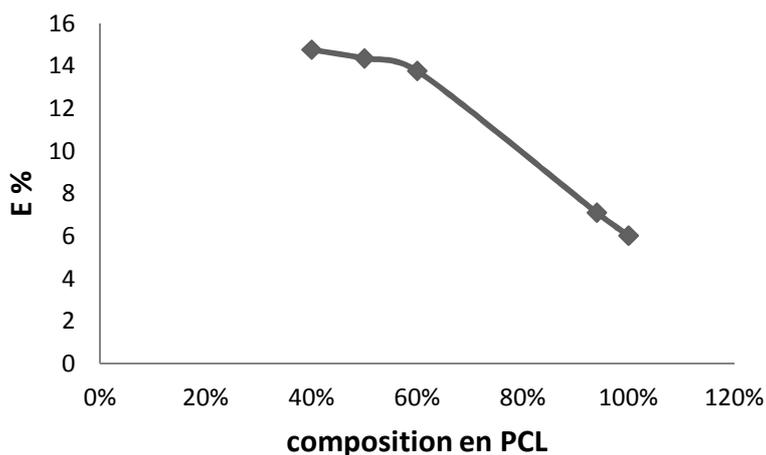
**Fig.III. 25 :** La microanalyse des microcapsules de metformine à une concentration de 40g/l.

**3) Effet de variation de la composition en PCL/PEG sur le taux encapsulé du chlorhydrate de metformine :**

Pour voir l’effet de la composition sur le taux d’encapsulation, on prépare un mélange de polymères en (PCL/PEG) avec différentes compositions comme suit : (100%, 0%), (94%, 6%), (60%, 40%), (50%, 50%), (40%, 60%), on fait dissoudre 1g du mélange dans 25ml de solvant (concentration de 40g/l) avec 2,5ml du chlorhydrate de metformine. les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau.III .11 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine obtenus avec différents pourcentages en PCL/PEG.

composition	(100%, 0%)	(94%, 6%)	(60%, 40%)	(50%, 50%)	(40%, 60%)
E%	6,03	7,11	13,78	14,37	14,78

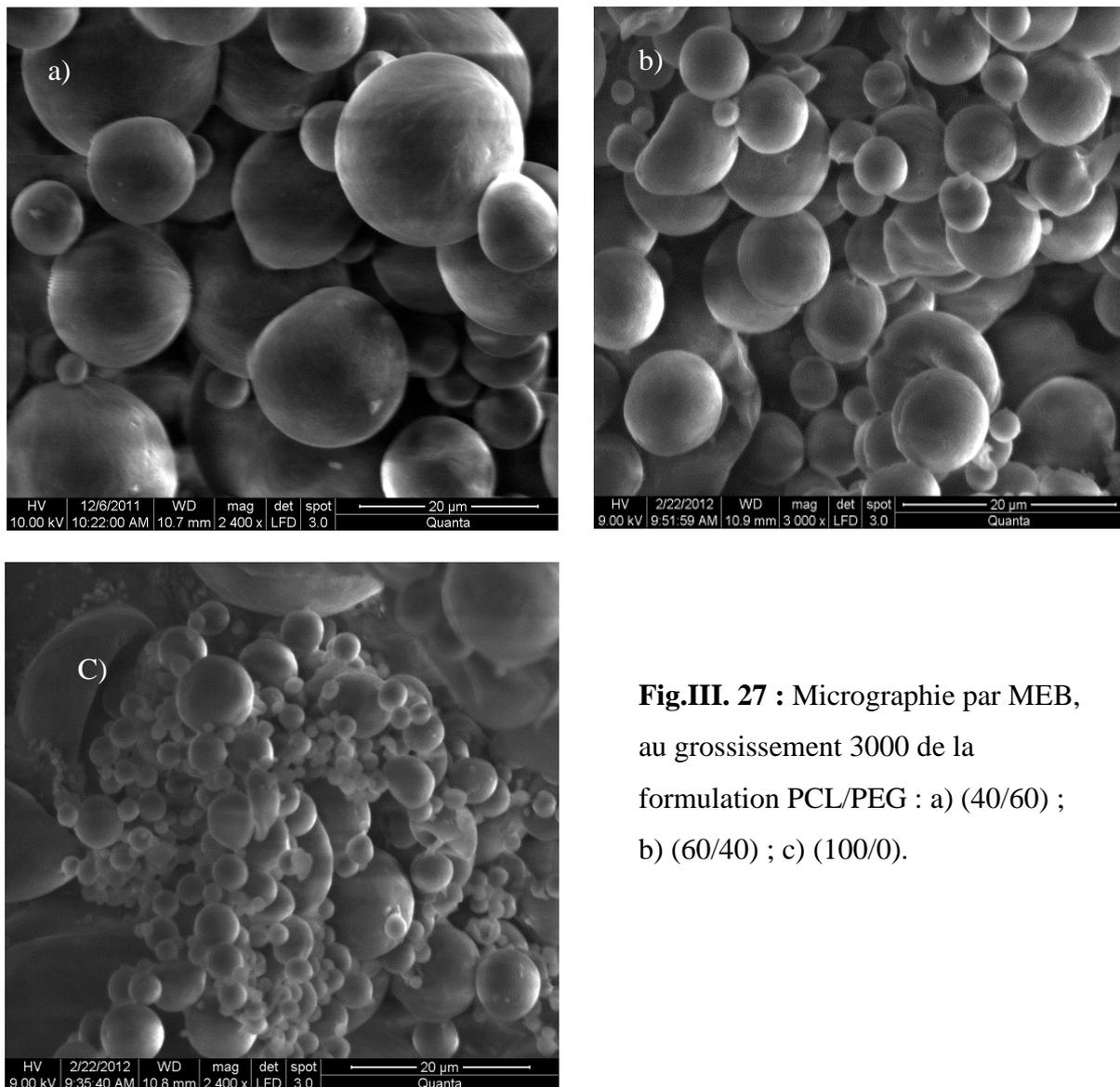


**Fig.III. 26 :** Taux d'encapsulation du chlorhydrate de metformine en fonction du pourcentage en polymère (PCL / PEG) dans la phase organique.

L'augmentation de la quantité du PEG dans les mélanges PCL/PEG influe sur l'efficacité d'encapsulation du chlorhydrate de metformine. En effet, en augmentant la quantité du PEG de 0% à 60%, l'efficacité d'encapsulation augmente progressivement de 6,03% à 14,78%. Ce résultat est en accord avec le résultat de *Jong-Ho Kim et al* [104], qui ont préparés des Microsphères de poly (éthylène-glycol)/poly ( $\epsilon$ - caprolactone) copolymère multi bloc amphiphilique chargés en albumine sérum bovine (BSA). Ils ont trouvés que le diamètre et l'efficacité d'encapsulation augmentait légèrement, au fur et à mesure que le contenu du segment hydrophile (PEG) augmente dans les copolymères en bloc.

De même, dans l'étude de *Soo-Jin Park et al* [63], des microcapsules de PCL/PEG a diverse fraction en poids du PEG% (0, 10, 20, et 30) ont été préparées par la méthode d'émulsion - évaporation de solvant pour l'encapsulation de l'huile parfumée absorbée par  $\text{SiO}_2$ . La dimension particulaire moyenne des microcapsules de PCL/PEG dans la phase aqueuse est augmentée de 13 à  $33\mu\text{m}$  avec l'augmentation du rapport PEG. Cela est du a la nature hydrophile du PEG qui se gonfle bien dans les solvants hydrophiles tels que l'eau.

les photographies MEB des morphologies extérieures des microcapsules de PCL/PEG préparées par augmentation du rapport en PEG sont regroupées dans fig. III.27. Suivant les indications de la figure, le degré de gonflement des microcapsules de PCL/PEG croit avec l'augmentation du rapport hydrophile du PEG. Les morphologies extérieures des microcapsules de PCL/PEG montrent des surfaces lisses. Cependant, selon l'étude de *Soo-Jin Park et al* [63], l'augmentation de la fraction du PEG influe sur les surfaces extérieures des microcapsules en fournissant plutôt un changement de surfaces lisses (0%PEG) vers des surfaces non lisses qui ressemble à la surface d'une orange, d'après les analyses obtenus par MEB.

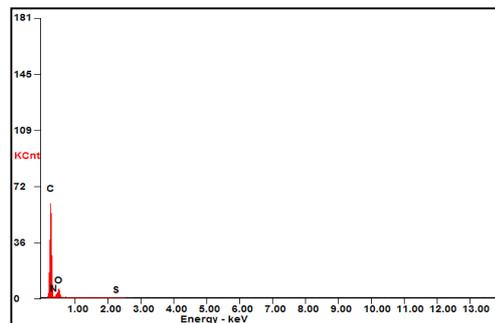


**Fig.III. 27 :** Micrographie par MEB, au grossissement 3000 de la formulation PCL/PEG : a) (40/60) ; b) (60/40) ; c) (100/0).

La microanalyse des microcapsules de PCL/PEG contenant la metformine donne la composition élémentaire suivante :

Elément	Pourcentage massique
Carbone ( C )	76,49
Azote ( N )	08,44
Oxygène ( O )	15,05
Soufre ( S )	00,01

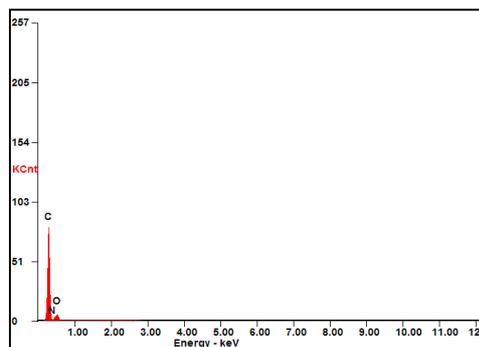
**Tableau.III .12 :** composition chimique (en masse) des microcapsules de la formulation PCL/PEG (40/60).



**Fig.III. 28 :** La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (40/60).

Elément	Pourcentage massique
Carbone ( C )	81,00
Azote ( N )	08,36
Oxygène ( O )	10,64

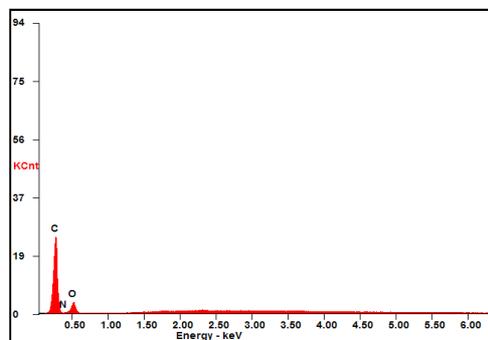
**Tableau.III .13:** Composition chimique (en masse) des microcapsules de la formulation PCL/PEG (60/40).



**Fig.III. 29 :** La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (60/40).

Elément	Pourcentage massique
Carbone (C)	74,99
Azote (N)	05,40
Oxygène (O)	19,61

**Tableau.III .14:** composition chimique (en masse) des microcapsules de la formulation PCL/PEG (100/0).



**Fig.III. 30 :** La microanalyse des microcapsules de la formulation PCL/PEG (100/0).

La microanalyse des microcapsules de PCL/PEG contenant la metformine indique la présence d'une grande fraction de carbone attribué au polymère et même au principe actif, et de 8,44 % ; 8,36% ; et 5,40% en masse de l'azote (N) pour les formulations (40/60) ; (60/40) et (100/0) respectivement ce qui confirme la présence de la metformine dans les microcapsules qui est la seule source de cet élément dans les formulations. Une faible fraction de Soufre attribuée au SDS est enregistrée.

Un PA hydrophile de faible poids moléculaire est facilement diffusé de la phase aqueuse intérieure vers la phase aqueuse extérieure, ce qui explique les faibles valeurs d'efficacité obtenus pour l'encapsulation de la metformine. Suivant la littérature, ces faibles valeurs d'efficacité obtenues sont en accord avec les résultats obtenus par *Ito et al* [149].

En effet, Une étude préliminaire *d'Ito et al* [149] est faite par l'utilisation de la technique de préparation conventionnelle, émulsion - évaporation de solvant en double émulsion (w1/o/w2) où la vitamine B6 ( $M = 169 \text{ g.mol}^{-1}$ ), comme modèle de PA hydrophile simple et de faible poids moléculaire était encapsulée dans (poly(lactic-co-glycolide) PLGA7510. L'efficacité de chargement des particules en PA - de la vitamine B6/PLGA – obtenue par cette méthode était de 0%, seulement des particules vides de polymère ont été produites.

Dans une autre étude *d'Ito et al* [149], basée sur l'utilisation de l'antibiotique isoniazide (INZ) comme modèle de PA de bas poids moléculaire, au lieu de la vitamine B6. La technique conventionnelle d'encapsulation en double émulsion w1/o/w2 est peu convenable pour la préparation des particules d'isoniazide (d'INZ/PLGA) parce qu'elle rapporte seulement des particules vides de PLGA, c'est pourquoi une méthode alternative doit être développée pour améliorer l'efficacité de chargement de PA dans des particules de PLGA. Par conséquent, des particules d'INZ/PLGA ont été préparées en premier lieux, par évaporation de solvant d'une émulsion de  $W_1 / (O_1 + O_2) / W_2$ . Le type de phase d'huile a été changé de dichlorométhane c'est-à-dire de (O), (dans l'émulsion  $W_1/O/W_2$ ), à un mélange de cyclohexane (CyH) et dichlorométhane (DCM) pour former la phase huileuse ( $O_1 + O_2$ ). A l'aide d'une interface entre la phase  $W_1$  et la phase ( $O_1 + O_2$ ) créée par la faible solubilité d'INZ dans cyclohexane ou DCM et la solubilité faible de PLGA dans l'eau ou CyH, il est possible de contrôler la diffusion d'INZ à la phase aqueuse externe ( $W_2$ ), améliorant de ce fait l'efficacité de chargement en PA. L'efficacité de chargement des particules d'INZ/PLGA préparés par l'émulsion double ( $W_1 / (O_1 + O_2) / W_2$ ) était 4.0%.

En effet, l'agitation vigoureuse des gouttelettes d'émulsion a résulté davantage la fuite d'INZ à la phase aqueuse externe. Bien que la phase d'huile ait été choisie en tant qu' $O_1 + O_2$ , il était difficile de contrôler la diffusion élevée du PA hydrophile de faible poids moléculaire de l'intérieur des particules à la phase externe. Probablement, un contrôle de tension interfaciale entre la phase  $O_1 + O_2$  et la phase aqueuse externe ( $W_2$ ) est demandée.

En deuxième lieux, des particules d'INZ/PLGA ont été préparées par évaporation du solvant d'une émulsion de  $W_1 / (O_1 + O_2) / O_3$  en remplaçant la phase aqueuse externe par la phase huileuse  $o_3$  (mélange cyclohexane (CyH) et dichlorométhane (DCM)).

L'efficacité de chargement des particules d'INZ/PLGA préparés par l'émulsion double ( $W_1 / (O_1 + O_2) / O_3$ ) était de 8.0%.

En effet, cette amélioration légère qui a été réalisée pour ce type d'émulsion est due selon les auteurs à la réduction de la tension interfaciale entre les phases intérieures et externes résultant du remplacement de la phase externe de l'eau par une phase huileuse.

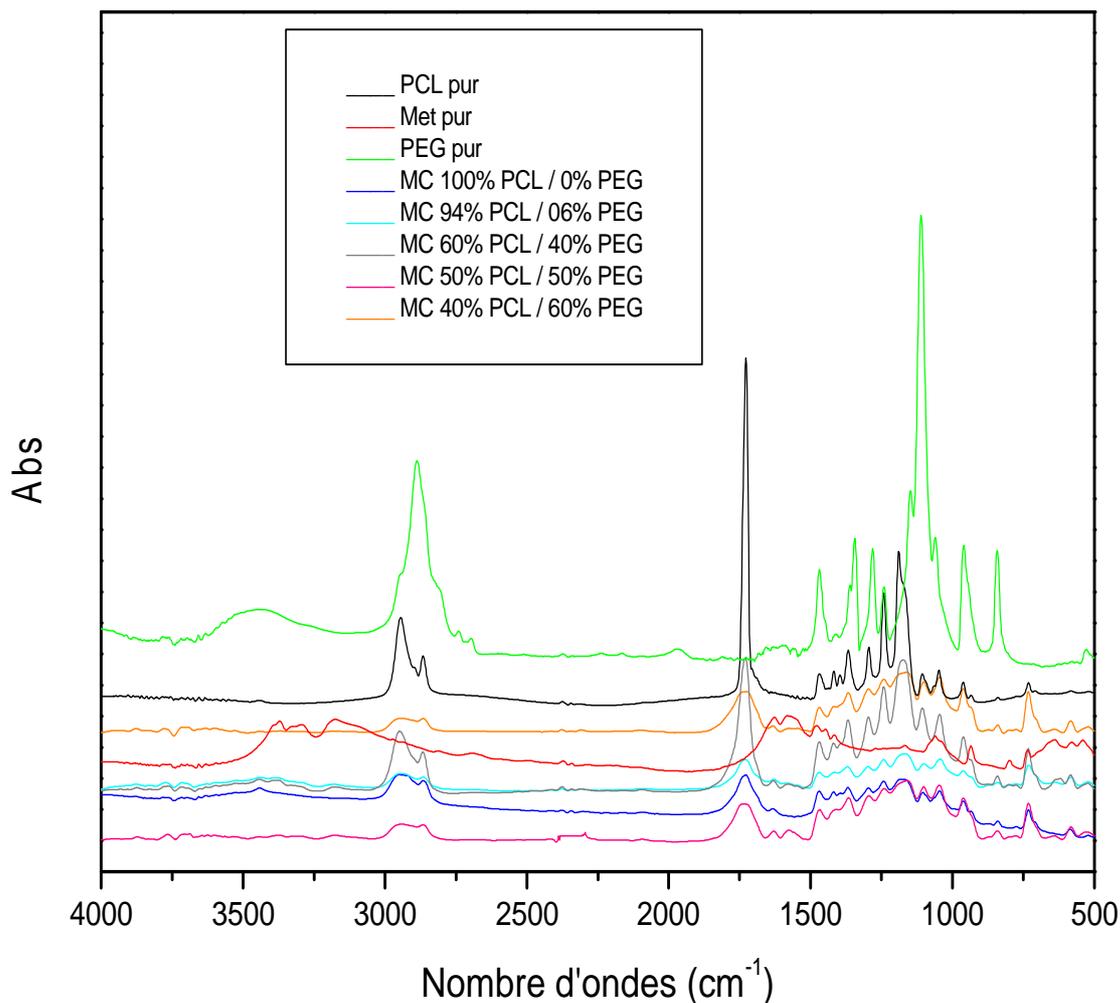
Donc, on peut dire que les stratégies pour encapsuler des principes actifs hydrophiles dans les nano et microparticules polymères semblent appropriées dans la plupart des cas, bien que deux inconvénients importants aient été notés :

- (i) le manque de dispersibilité du PA en polymères, fréquemment ayant pour résultat la basse efficacité d'encapsulation et la libération rapide,
- (ii) l'utilisation des solvants organiques toxiques dans la plupart des cas.

#### **III.2.2.2. Caractérisation des microcapsules par l'analyse IRTF :**

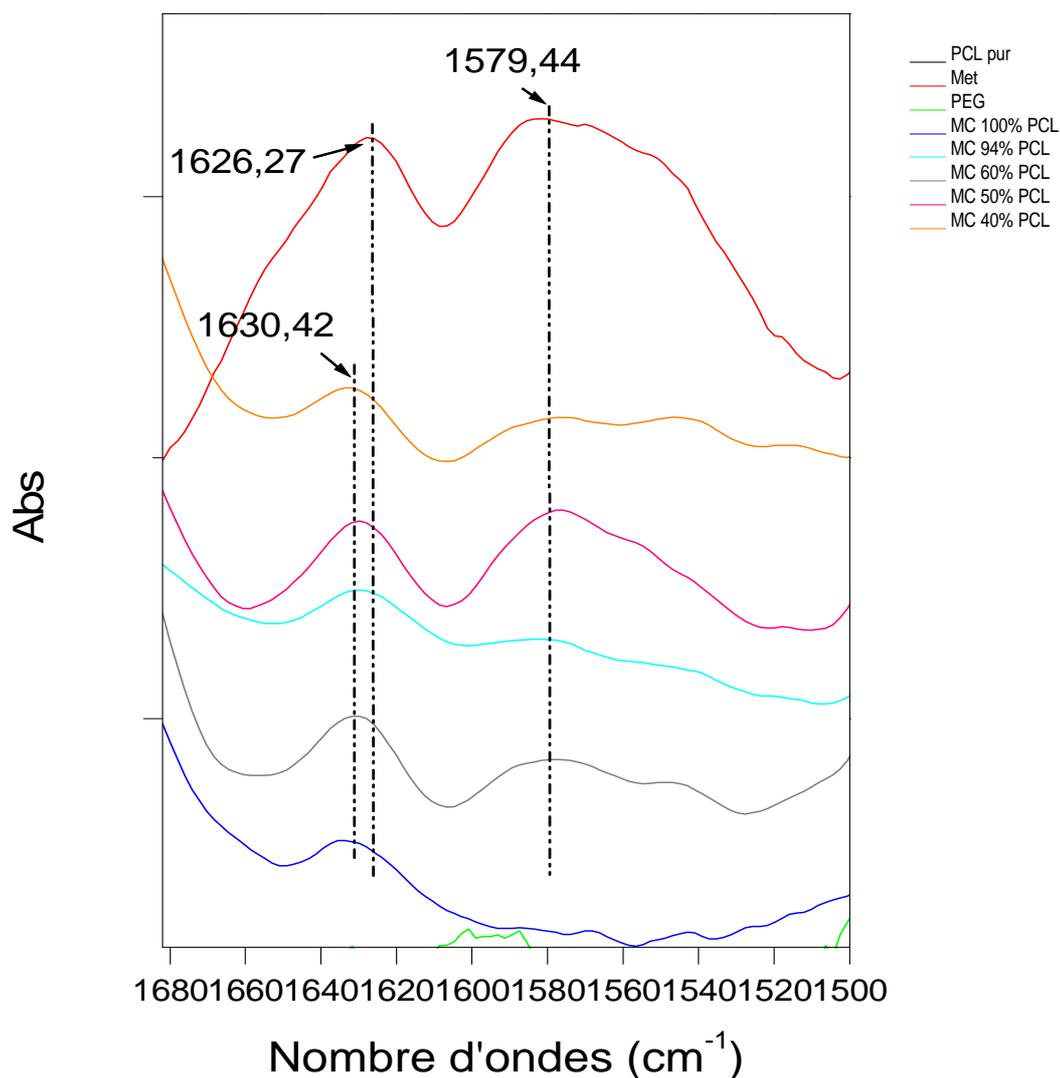
L'analyse IRTF a été réalisée sur des échantillons de microcapsules dans des pastilles de KBr, dont le but de confirmer la présence de la metformine dans les microcapsules obtenues à partir des formulations (PCL/PEG) et d'étudier les liaisons et les interactions susceptibles d'être établies entre le mélange des deux polymères (PCL/PEG) et le chlorhydrate de metformine.

Le spectre IRTF pour les différentes formulations des microparticules PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine, est représenté sur la figure suivante.



**Fig.III. 31** : Spectre IRTF des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution.

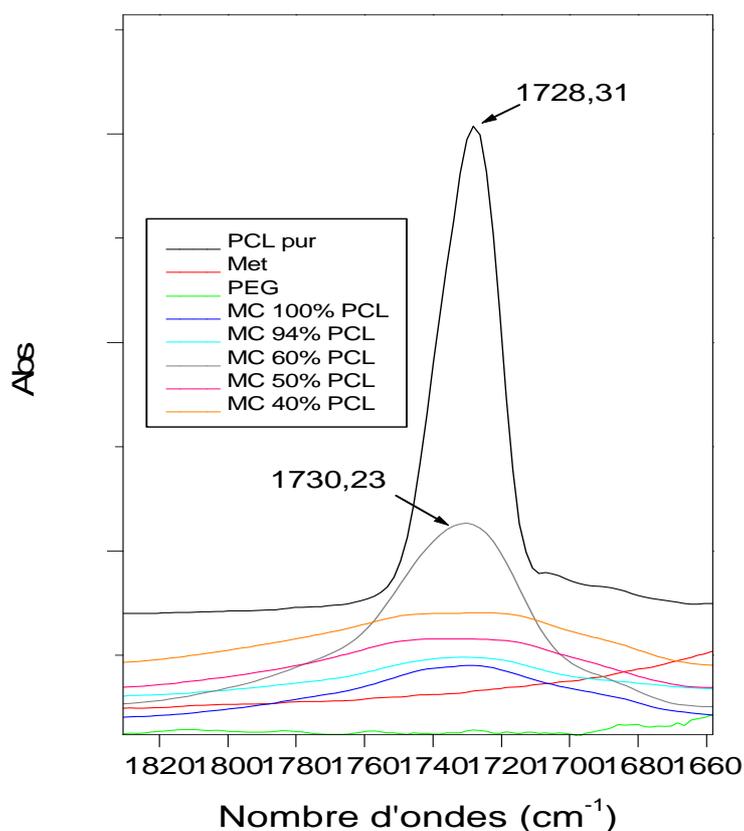
La (figure.III. 31), représente le spectre IRTF des microcapsules et les éléments brutes constituant ces microcapsules de PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine. On remarque que les seules régions pour lesquelles les bandes caractéristiques de la metformine ne sont pas cachés ou confondus avec ceux de la PCL et PEG se trouvent dans l'intervalle entre  $(1500-1700) \text{ cm}^{-1}$  et  $(3000-3400) \text{ cm}^{-1}$ , c'est Pour cette raison qu'on s'intéresse à étudier ces régions pour prouver la présence de la metformine dans les microcapsules des mélanges PCL/PEG.



**Fig.III. 32:** Spectre IRTF des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution entre (1500-1680)  $\text{cm}^{-1}$ .

Sur le spectre IRTF caractéristique des microparticules de PCL/PEG contenant la metformine dans la région entre (1500-1680)  $\text{cm}^{-1}$ , on remarque l'apparition des bandes d'absorption caractéristiques des groupements amine et imine correspondant à la metformine. Les bandes d'absorption observées à 1579  $\text{cm}^{-1}$  sont attribuées au mode de vibration de déformation dans le plan du NH [160]. Les bandes d'absorptions situées entre 1626,27  $\text{cm}^{-1}$  à 1630,42  $\text{cm}^{-1}$  sont caractéristique de la vibration de déformation de C=N [161]. En effet la bande à 1626,27  $\text{cm}^{-1}$  dans le spectre de la metformine se trouve décalée vers les hautes fréquences à 1630,42  $\text{cm}^{-1}$  dans les microcapsules (figure.III. 32).

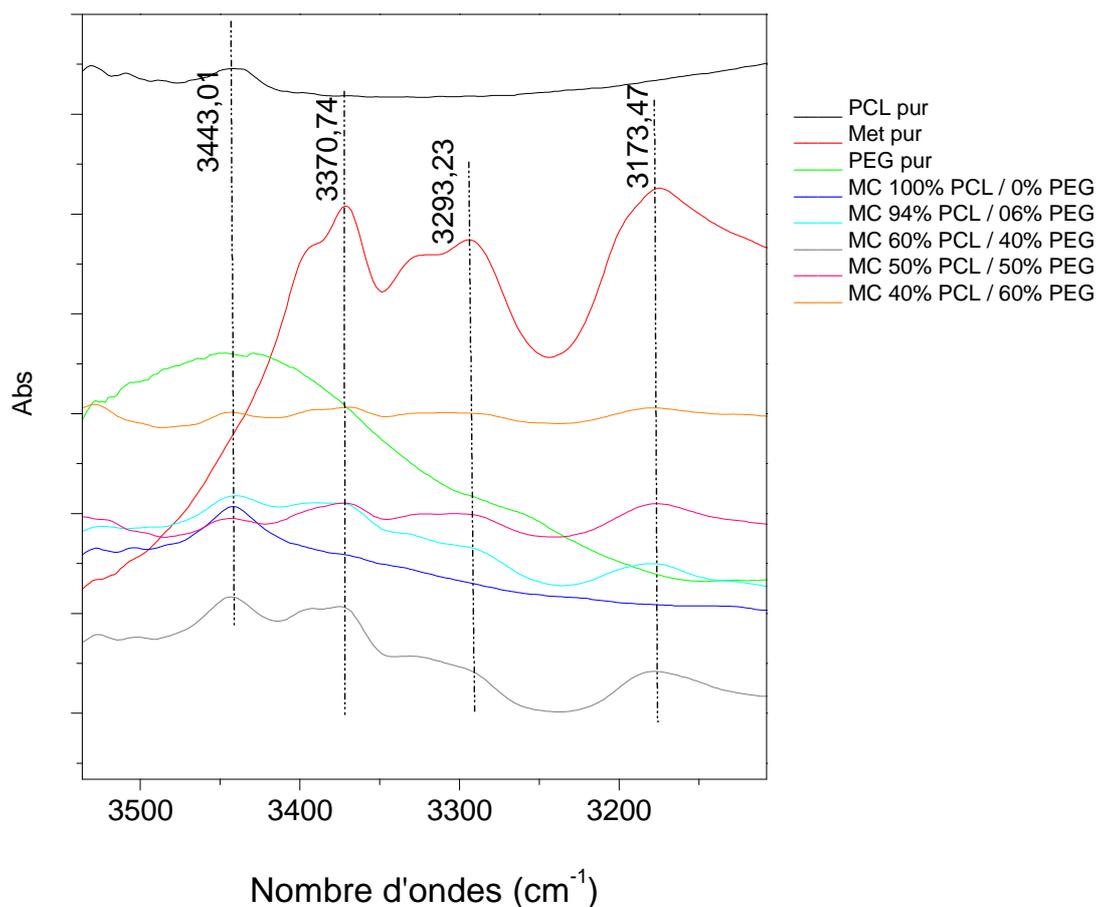
C'est le même cas qui se présente avec la bande caractéristique du carbonyle de PCL, où la bande observée à  $1728,31\text{ cm}^{-1}$  pour la PCL pur se trouve décalée vers les hautes fréquences à  $1730,23\text{ cm}^{-1}$  dans les microcapsules (figure.III.33)



**Fig.III. 33:** Spectre IRTF des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution entre  $(1660- 1800)\text{ cm}^{-1}$ .

Ceci est du probablement à l'établissement des liaisons hydrogènes entre les groupements carbonyles de la fonction ester de PCL et l'hydrogène de la fonction amine ou imine de la metformine. Ces mêmes observations ont été établies par *Jingjun Huang et al* [152], qui sont intéressés à un mélange physique à base de la nifedipine (hypotenseur) et un système binaire composé d'un copolymère de méthacrylate d'ammonium et d'éthyle cellulose. Dans leur analyse, ils ont attribué le déplacement du groupement carbonyle de la nifedipine de  $1679\text{ cm}^{-1}$  vers  $1705\text{ cm}^{-1}$  aux liaisons hydrogènes établies avec le copolymère. À leurs tours, *James E.Patterson et al* [153], qui ont travaillé sur un mélange de dipyridamole/povidone (PVP) ont observé le déplacement de la bande carbonyle de la povidone de  $1600\text{ cm}^{-1}$  vers  $1666\text{ cm}^{-1}$ .

Ils ont expliqué ce phénomène par l'établissement des liaisons hydrogènes avec les groupements de la dipyridamole et les doublets libres des carbonyles de la povidone.



**Fig.III. 34:** Spectre IRTF des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution entre (3000 - 3500)  $\text{cm}^{-1}$ .

Les bandes observées dans le spectre IRTF (figure.III.34) des microcapsules de PCL/PEG contenant la metformine à 3173,47  $\text{cm}^{-1}$ ; 3293,23  $\text{cm}^{-1}$  et 3370,74  $\text{cm}^{-1}$  sont relatives à l'élongation symétrique et asymétrique du N-H, respectivement [154]. L'apparition de toutes ces bandes d'absorption confirme la présence de la metformine dans les microcapsules.

III.2.2.3. Caractérisation des microcapsules par l'analyse DRX :

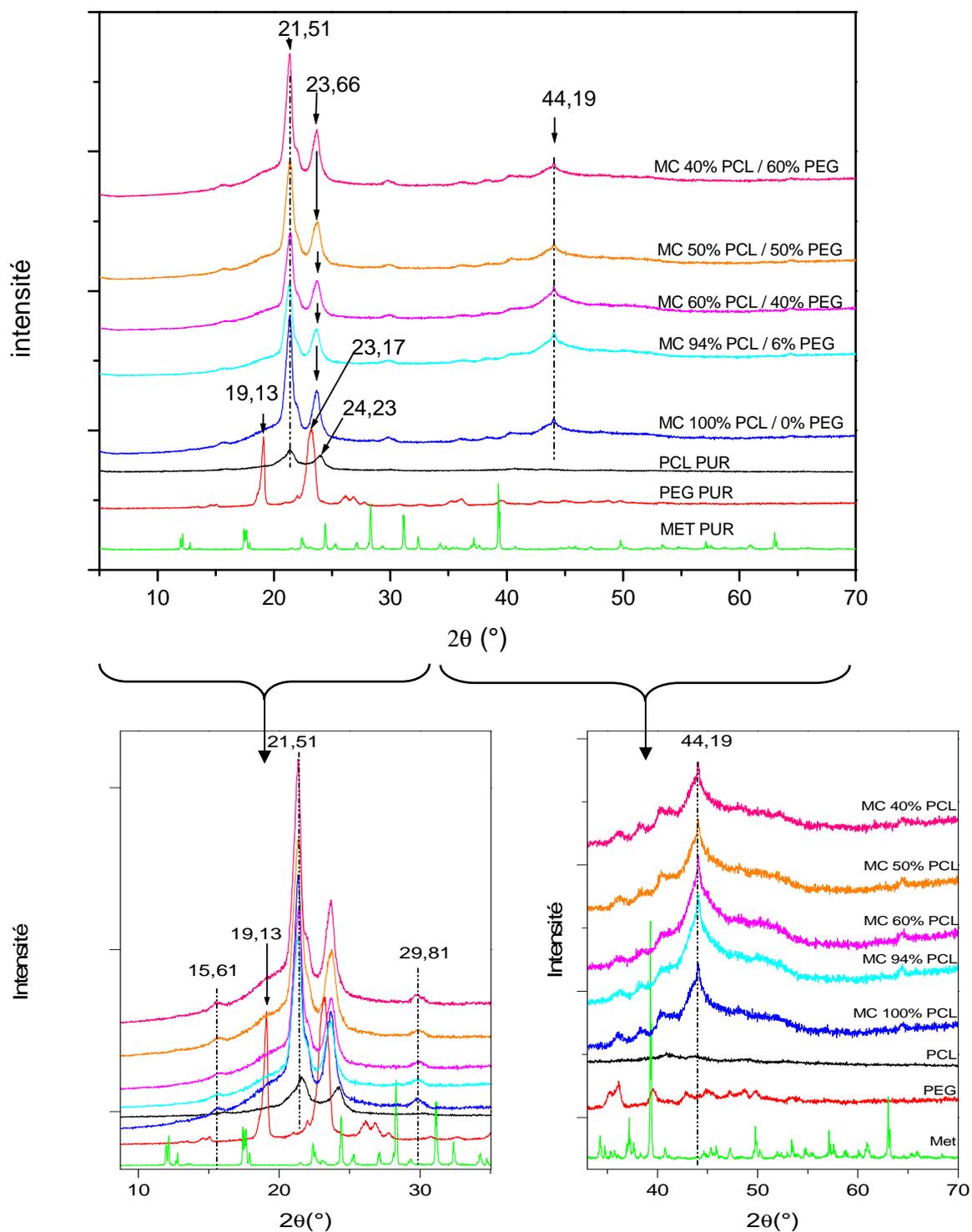


Fig.III. 35 : Spectre DRX des microcapsules des mélanges PCL/PEG contenant le chlorhydrate de metformine préparés en solution.

Affins de justifier la présence de metformine dans les microcapsules des mélanges PCL/PEG, les différents échantillons ont été caractérisés par diffraction des rayons X (DRX) et les résultats de cette analyse sont illustrés dans la (figure.III .35). Les diffractogrammes des différentes microcapsules obtenus indiquent l'absence des pics caractéristiques de la metformine.

Ce résultat est en accord avec les résultats de *Young-Il Jeong Fig et al* [155], qui ont préparés des nanoparticules en copolymères diblocs Poly( $\epsilon$ -caprolactone)/poly(ethylene glycol) (abréviatif CE) chargés par all-*trans*-retinoic acid (atRA) comme principe actif (PA).

Une fois atRA-encapsulé dans des nanoparticules de CE-3, les pics cristallins spécifiques du principe actif n'ont pas été observés dans le spectre de DRX. Les auteurs ont pensé que le PA montre des pics cristallins spécifiques pointues quand il existe sous forme de cristaux, mais dans leurs cas, le principe actif (PA) existe en tant que dispersion moléculaire à l'intérieur des nanoparticules, après encapsulation dans ces dernières *Gref et al* [156] ; *Jeong et al. 1998* [157], *2002* [158], et c'est pour ça que les pics caractéristiques du (PA) n'ont pas été observés. Mais dans d'autres résultats, des petits pics cristallins de PA ont été observés avec un taux d'encapsulation élevée de PA. Dans ce cas, les auteurs ont expliqués ces résultats par l'agrégation du PA à l'intérieur des nanoparticules et c'est ainsi que des cristaux de PA ont été formés dans le noyau des nanoparticules. D'autre part, des PA peuvent être maintenus sur la surface des nanoparticules ce qui explique l'apparition des pics caractéristiques du principe actif dans le spectre DRX des nanoparticules.

Dans notre étude, les microcapsules sont bien lavés, donc il n'y a pas de metformine sur la surface des microcapsules, en plus de ça, la quantité de la metformine encapsulée est faible ce qui élimine la probabilité d'avoir une agrégation de ce dernier à l'intérieure des microcapsules, et c'est pour ça que les pics caractéristiques de la metformine non pas été enregistrer.

On remarque aussi sur les diffractogrammes DRX des microcapsules charger de la metformine la disparition du pic au alentour de  $2\theta = 19,13^\circ$  caractéristique du PEG, cela est peut être du à la solubilité partielle du PEG dans la solution aqueuse durant l'étape d'évaporation du solvant, donc la quantité PEG restante dans les microcapsules est faible et ce qui rend la détection de ce pic caractéristique du PEG difficile.

La présence du PEG dans les microcapsules est confirmé par l'apparition du pic à  $2\theta = 23,66^\circ$ . En effet si le PEG est complètement libéré des microcapsules durant l'étape d'évaporation du solvant, on aura pu enregistrer seulement le pic caractéristique de la PCL tout seule à

$2\theta=24,23^\circ$ , mais la présence du pic à  $2\theta =23,66^\circ$  nous a permis de supposer que les deux pics de la PCL à  $2\theta=24,23^\circ$  et du PEG pur à  $2\theta =23,17^\circ$  sont superposés et apparaissent comme un seul pic plus au moins large dans les microcapsules à  $2\theta =23,66^\circ$ . Ce résultat est confirmé par celui déjà obtenu auparavant avec les mélanges des deux polymères où on a signalé la présence d'un seul pic dans les mélanges PCL/PEG positionné entre les deux pics de la PCL pur et PEG pur à  $2\theta = 23,66^\circ$ .

L'analyse du diffractogramme des microcapsules a révélé l'apparition de nouveaux pics cristallins à  $2\theta =15,61^\circ$ , à  $2\theta = 29,81^\circ$  et à  $2\theta = 44,19^\circ$  non identifiés auparavant dans la PCL pur (figure. III.4 ) et le PEG pur (figure. III.5 ) et metformine pur (figure.III. 6). Ces pics ne peuvent être attribués qu'à des nouvelles phases cristallines formées dans les microcapsules.

### III.3.Partie II : caractérisation des Mélanges et extrudats préparés mécaniquement

#### III.3.1. Analyse des mélanges PCL/PEG par diffraction des rayons X :

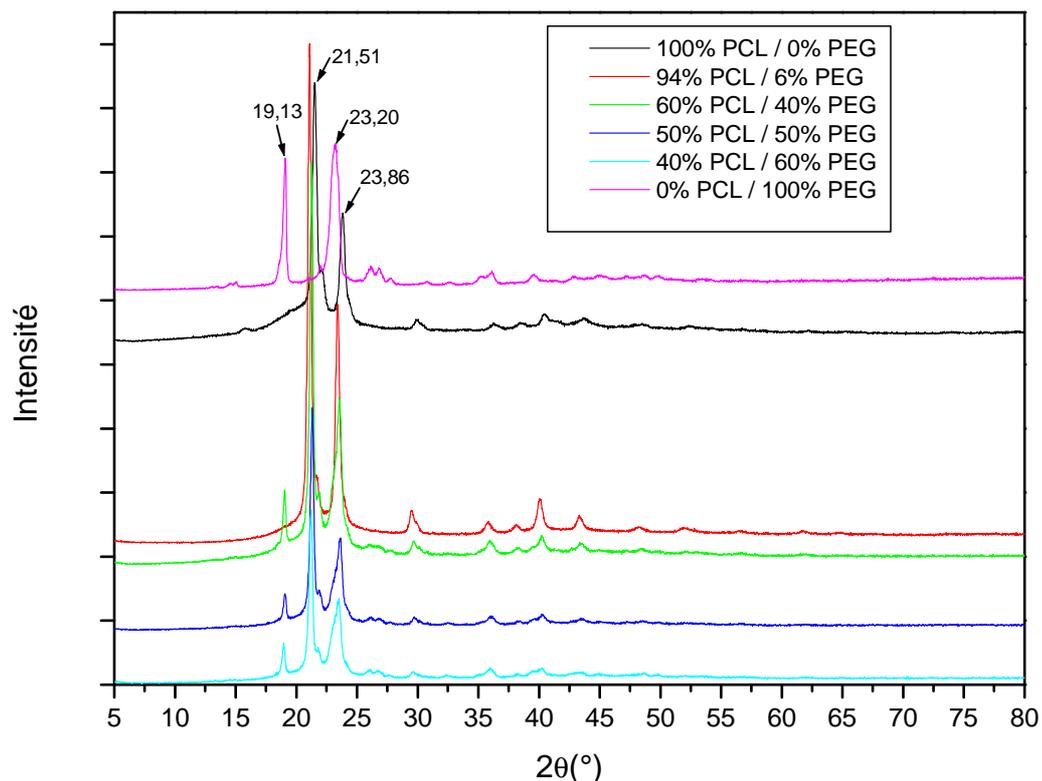
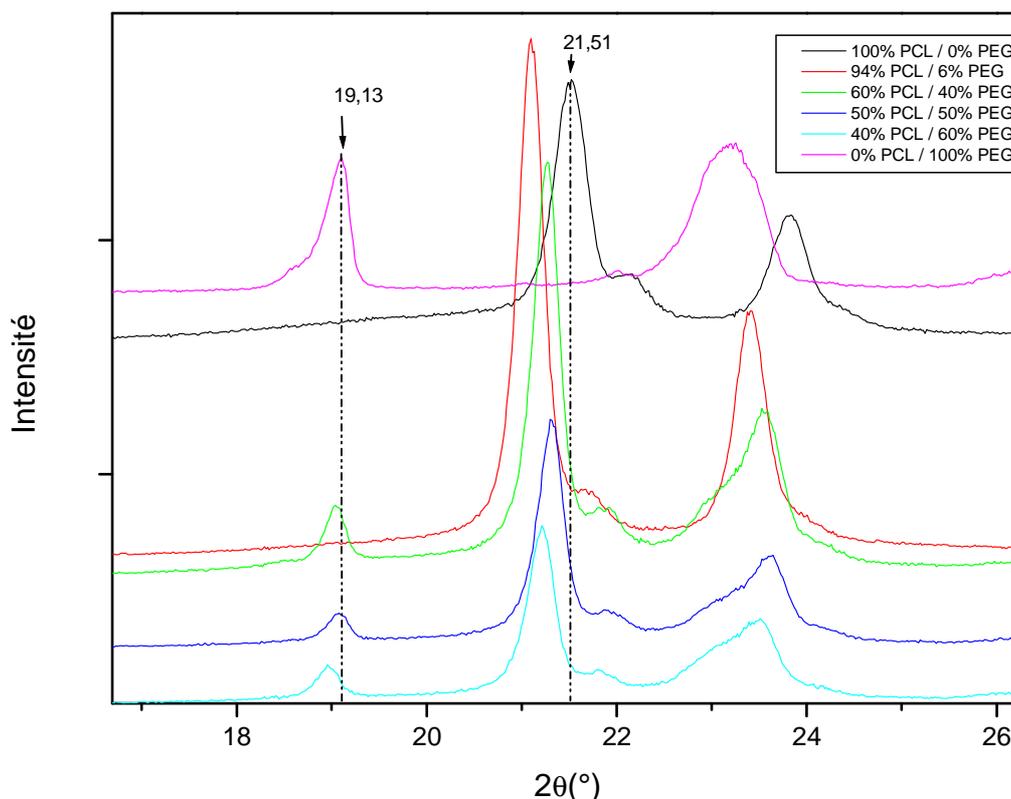


Fig.III. 36: Spectre DRX du mélange PCL/PEG préparé mécaniquement.



**Fig.III. 37:** Zoom du spectre DRX du mélange PCL/PEG préparés mécaniquement

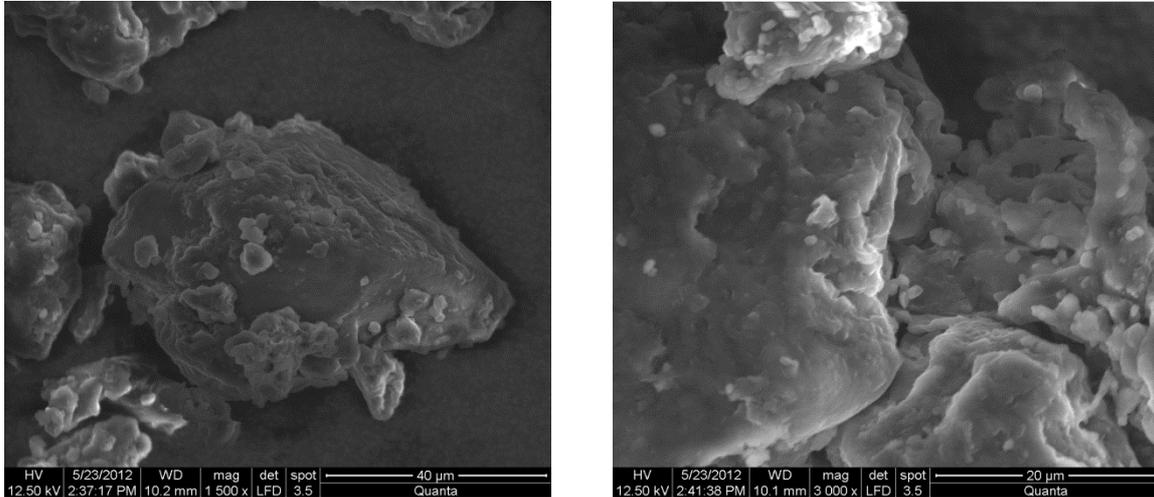
Les (figures.III. 36 et 37) représentent les résultats d'analyses DRX effectuées sur le mélange des deux polymères. On remarque en premier lieu, l'apparition des pics caractéristiques de PCL et PEG au niveau des mélanges et l'absence de nouvelles phases cristallines (séparation des phases de PCL et PEG)

Le pic caractéristique de la PCL pur à  $2\theta = 21,51^\circ$  se trouve décalé dans les mélanges PCL/PEG vers la gauche, cela est peut être dû à la recristallisation de ces mélanges après leur fusion à  $100^\circ\text{C}$ , d'où le changement des distances interfeuillettes. La même chose se voit avec le pic caractéristique du PEG à  $2\theta = 19,13^\circ$ , où il est décalé lui aussi dans les mélanges PCL/PEG vers la gauche.

Ce décalage vers la gauche (décalage vers les angles les plus petites) signifie l'augmentation des distances inter-réticulaires au niveau de ces mélanges.

### III.3.2. Caractérisation des formulations PCL/PEG/Metformine :

#### III.3.2.1. Analyse par MEB :



**Fig.III. 38** : Micrographies MEB de formulations préparées mécaniquement.

Ces micrographies montrent des cristaux entourés par la matrice polymérique, ces cristaux sont attribués au chlorhydrate de metformine ( $T_f = 236.17^\circ\text{C}$ ) qui ne fond pas à  $100^\circ\text{C}$  température du protocole expérimental de l'extrusion.

#### III.3.2.2. Analyse par spectrophotométrie IRTF :

La présence de la metformine dans toutes les formulations est également justifiée par l'analyse par spectrophotométrie infrarouge. On remarque aussi l'absence de nouvelles bandes d'absorption et l'absence du décalage pour les pics caractéristiques de la metformine (pics des fonctions amine et emine), ce qui signifie l'absence de nouvelles liaisons caractéristiques qui peuvent être établies entre les différents constituants de ces formulation obtenu par cette voie mécanique (l'extrusion).

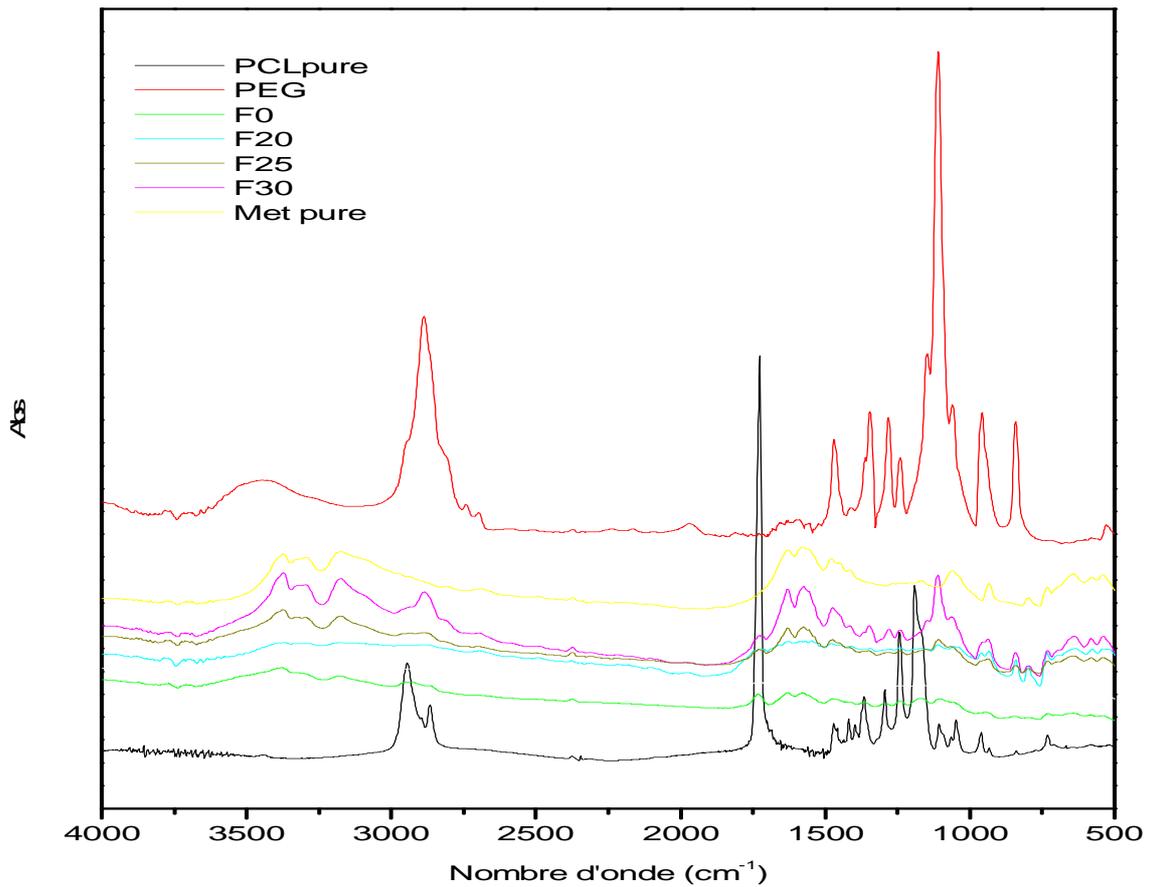


Fig.III. 39: Spectre IR-TF de formulations préparées mécaniquement.

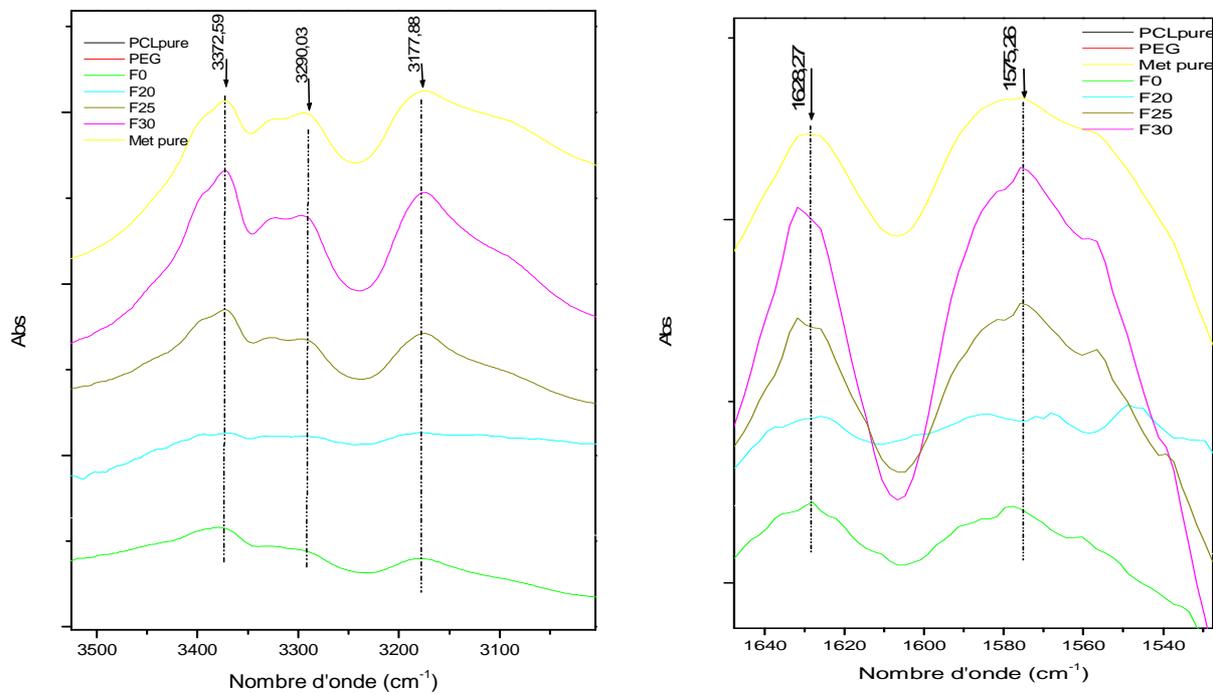


Fig.III. 40: Zoom du spectre IR-TF de formulations préparées mécaniquement.

III.3.2.3. Analyse par diffraction des rayons X :

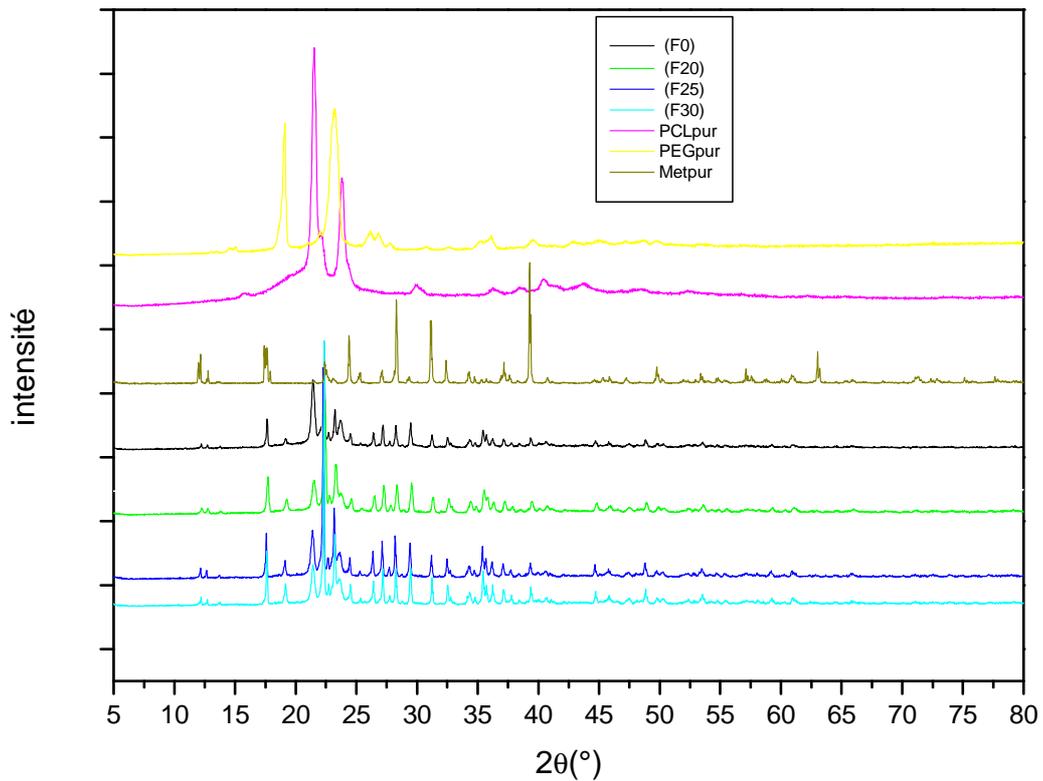


Fig.III. 41: Spectre DRX de formulations préparées mécaniquement

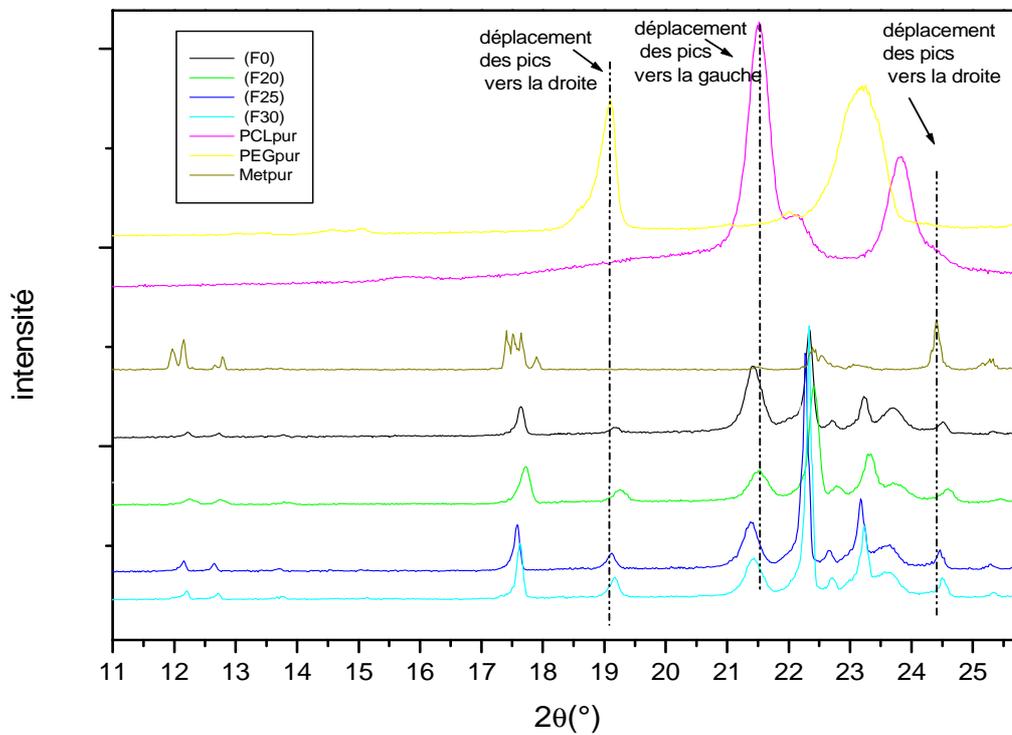
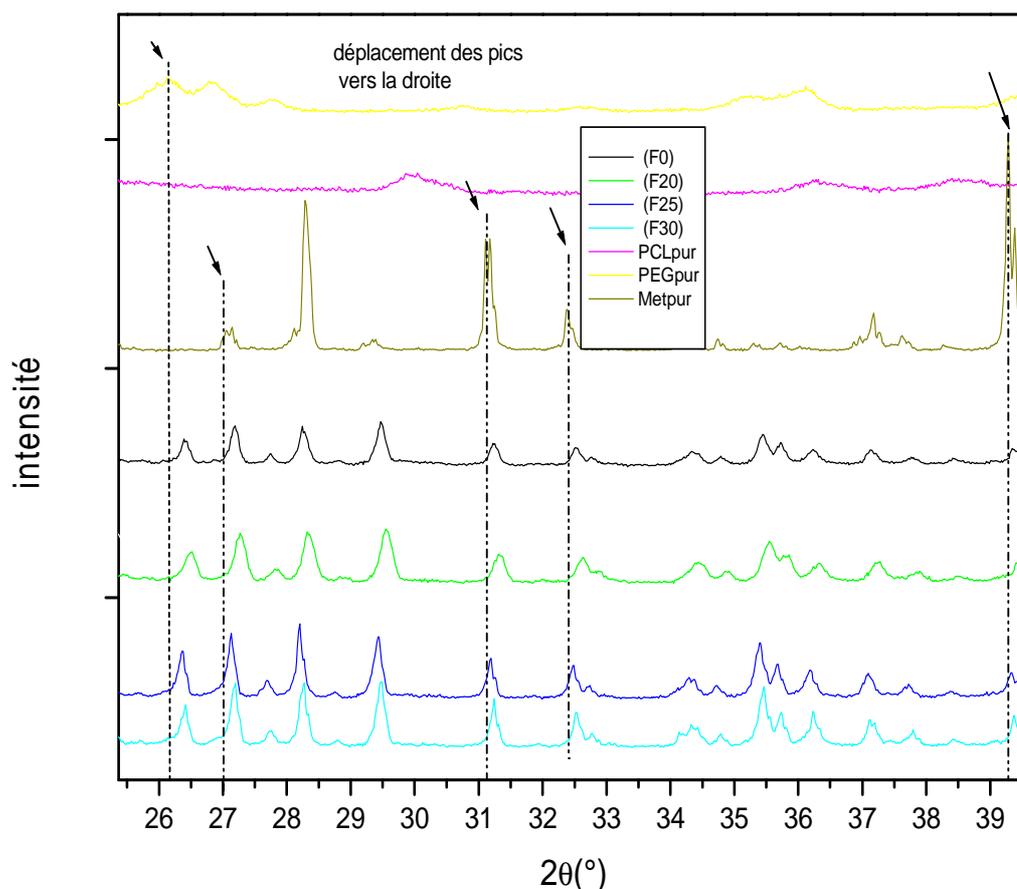


Fig.III. 42: Zoom 1 du spectre DRX de formulations préparées mécaniquement



**Fig.III. 43:** Zoom 2 du spectre DRX de formulations préparées mécaniquement

L'analyse DRX montrée en (figures III. 41, 42 et 43) a révélé la présence de la metformine dans toutes les formulations qu'on a préparées. On enregistre également l'absence de nouvelles phases cristallines et le déplacement des pics caractéristiques du PEG et Metformine vers la droite c'est-à-dire : diminution des distances inter-réticulaires au niveau des formulations.

Pour le pic caractéristique de la PCL, on enregistre le déplacement de ce dernier vers la gauche dans les formulations c'est-à-dire : augmentation des distances inter-réticulaires au niveau des formulations.

III.3.2.4. Analyse calorimétrique différentielle (DSC) :

Le résultat de cette analyse est élucidé sur la figure ci-dessous :

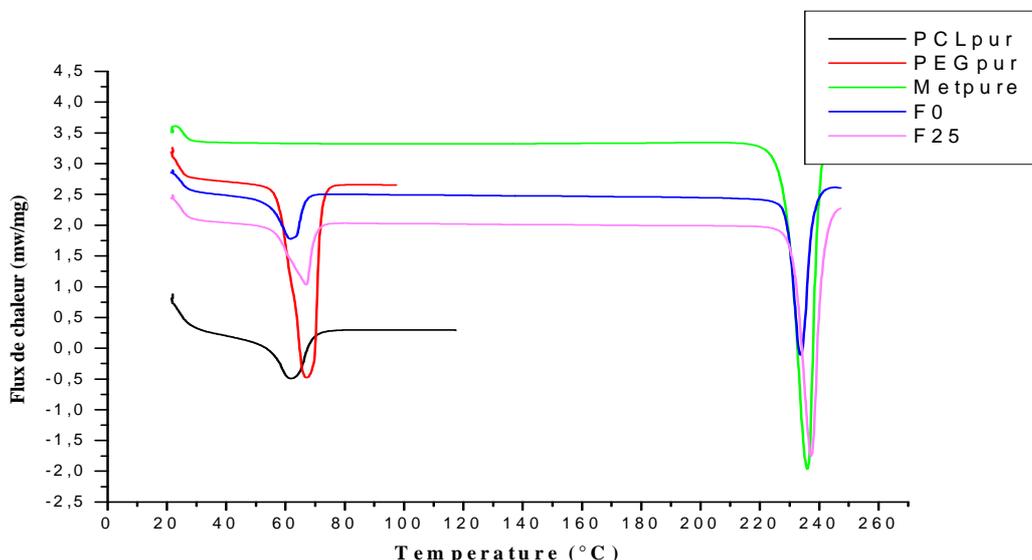


Fig.III. 44: Courbes DSC de formulations préparées mécaniquement.

La courbe de chauffage pour les formulations F0 et F25 possède une allure pareille à celle des composants purs (PCL, PEG, Met), par l’existence du pic endothermique, qui correspond au phénomène de fusion. Les températures de fusion de la metformine, PCL et PEG purs sont regroupées dans le tableau.III. 15

Tableau.III. 15: Températures de fusion de la metformine, PCL et PEG purs.

Composants purs	Metformine	PCL	PEG
T <sub>f</sub> (°C)	236.17	62.37	67.52

Ces températures de fusion on les retrouve bien dans les formulations F0, F25 (tableau.III. 16).

Tableau.III. 16: Températures de fusion des formulations F0 et F25.

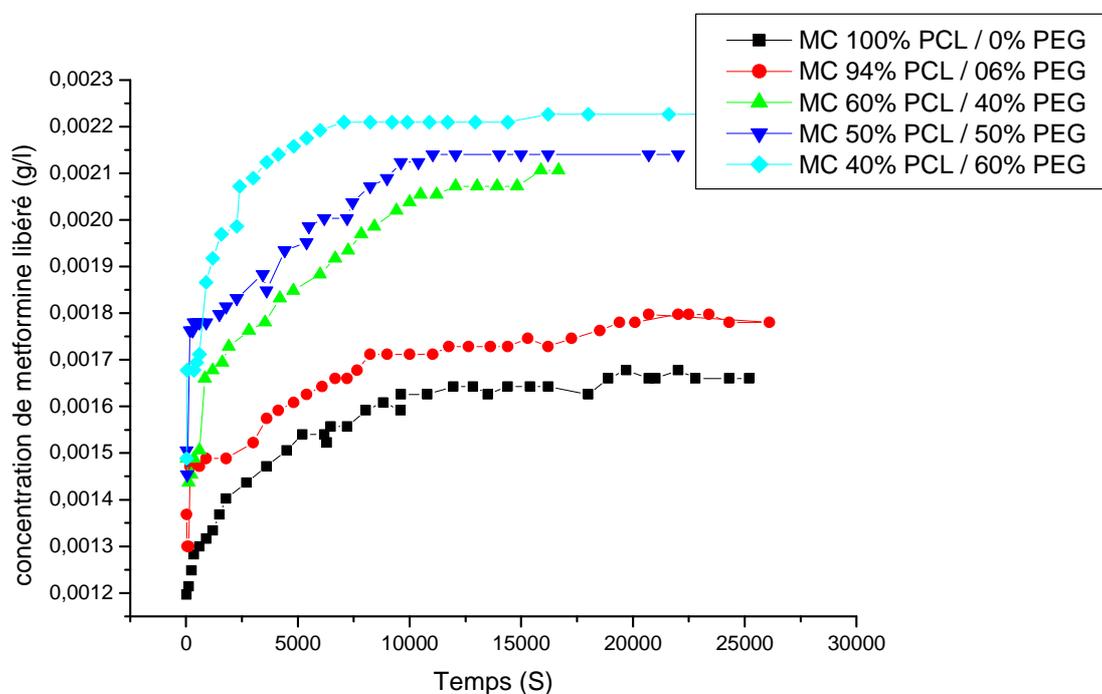
Formulation	F0		F25	
T <sub>f</sub> (°C)	PCL	Metformine	PCL (PEG)	Metformine
	62.73	233.29	66.33	237.25

### III.4. Cinétique de relargage du chlorhydrate de metformine :

Afin d'étudier l'effet des fractions de PCL et PEG incorporés pour l'encapsulation de la metformine sur la vitesse et l'allure des cinétiques de relargage de la metformine, la libération *in vitro* de la metformine a été étudiée dans le milieu physiologique intestinal (pH = 6,8) pour les Cinq formulations optimisées.

#### III.4.1. Cinétique de relargage de la metformine par les formulations préparées en solution (microcapsules) :

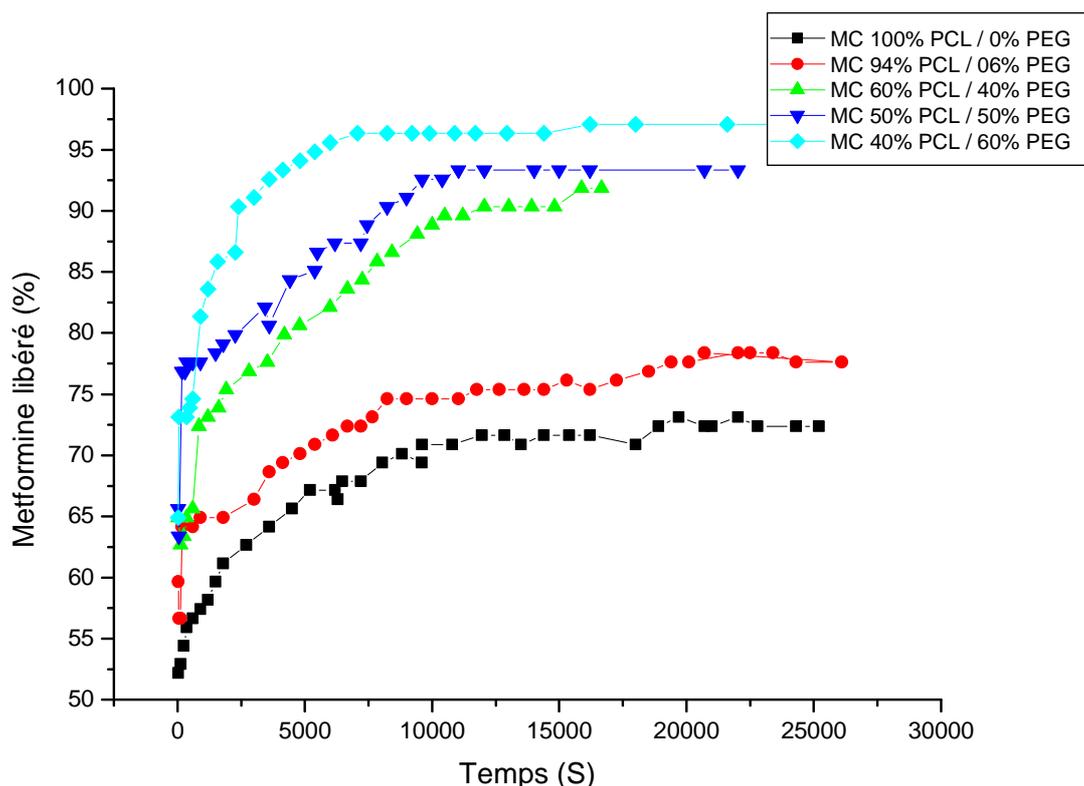
Les résultats de la cinétique de relargage de la metformine à travers les différentes formulations en fonction du temps sont rapportés par les figures suivantes :



**Fig.III. 45 :** cinétique de relargage de la metformine en concentration pour les différentes formulations à pH=6,8.

Les pourcentages de metformine libérés par les microcapsules sont calculés par rapport à la quantité maximale de metformine encapsulée (2,064 mg de metformine) par la formulation polymérique PCL/PEG (40%/60%).

Les profils de libération *in vitro* du chlorhydrate de metformine pour les Cinq formulations sont rapportés dans la (figure.III .46).



**Fig.III. 46 :** cinétique de relargage de la metformine en pourcentage (%) pour les différentes formulations à pH=6,8.

D'après les profils de libération obtenus (figure.III .46), le taux maximum de libération de la metformine contenue dans les microcapsules de PCL/PEG est celui trouvé avec la formulation (40% / 60%).

Les autres formulations de microcapsules donnent un taux de libération légèrement inférieur dans le milieu, au fur et à mesure que la quantité en PCL augmente (73% de metformine libéré pour la formulation (100% / 0%). De plus, nous pouvons constater d'après ces résultats que les microcapsules de PCL/PEG libèrent presque la totalité de la metformine encapsulée dans des temps différents.

Ce résultat est en accord avec le travail de *Soo-Jin Park et al* [63], dont le quel des microcapsules de PCL/PEG contenant  $\text{SiO}_2$  -comme récepteur d'huile parfumée absorbée- ont été préparés avec différents rapports du PEG. Les comportements de dégagement d'huile parfumée de 0.1 g des microcapsules de PCL/PEG dans la solution tampon (15 ml) à 37 °C, indiquent que le taux de rejets d'huile parfumée des microcapsules de PCL/PEG est augmenté

rapidement avec l'augmentation des rapports en PEG. Les auteurs ont expliqués ses résultats par la quantité du PEG additionnée. En effet, le PEG a une haute hydrophilicité et cause l'amélioration du degré de gonflement des microcapsules de PCL/PEG dans le milieu de dissolution. L'augmentation du taux de rejets est attribuée à l'augmentation d'hydrophilicité avec l'augmentation du rapport du PEG. À savoir, la pénétration de la solution tampon hydrophile dans les microcapsules de PCL/PEG est plus facile et de ce fait le transport d'huile parfumée à la solution tampon environnante est plus rapide. Donc, en s'appuyant sur cette explication, la diffusion de la metformine vers la solution tampon est plus facile avec l'augmentation du rapport en PEG dans les microcapsules et ce qui explique l'augmentation de la quantité de metformine libérée avec l'augmentation du contenu des microcapsules en PEG.

Les profils de libération des principes actifs se caractérisent par l'apparition de l'effet de libération rapide, « burst effect », indique une libération immédiate du principe actif. Ce type de profil de libération est observé généralement dans le cas de principe actif adsorbé sur la surface des particules, lorsque les interactions principe actif-polymère ne sont pas très fortes, dans le cas d'une distribution inhomogène du principe actif dans la matrice ou encore dans le cas de particules poreuses. Le principe actif est alors libéré avant que la matrice ne se dégrade [159].

#### **III.4.2. Cinétique de relargage de la metformine par les formulations préparées mécaniquement :**

Les résultats de la cinétique de relargage de la metformine à travers les différentes formulations -préparés mécaniquement- en fonction du temps sont rapportés par les figures suivantes :

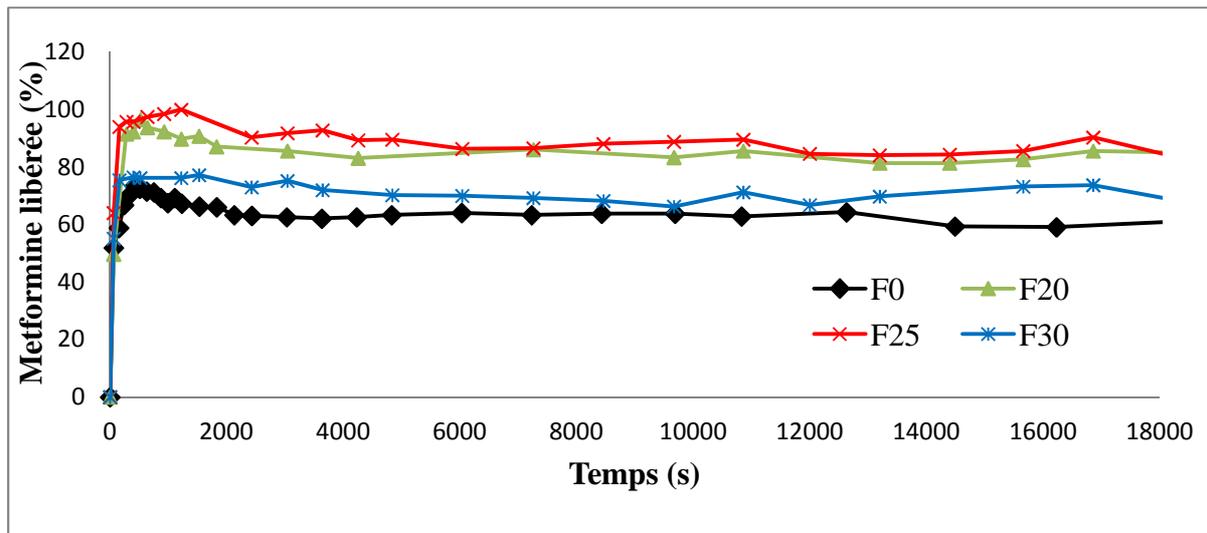


Fig.III. 47: Cinétique de relargage de la métformine pour le diamètre 2 mm

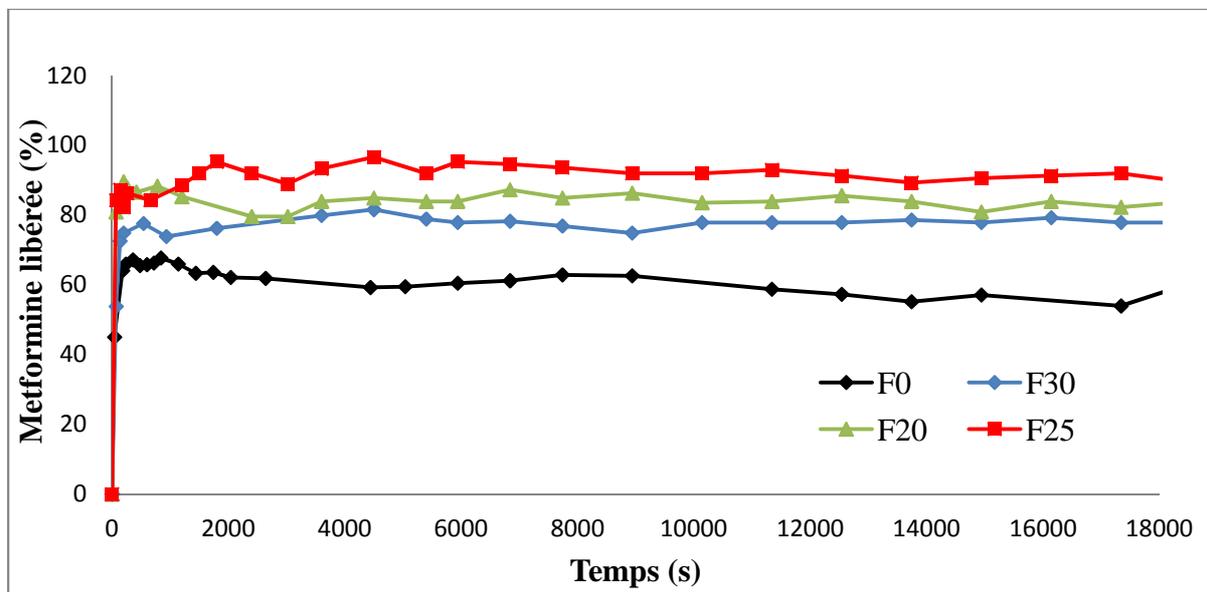
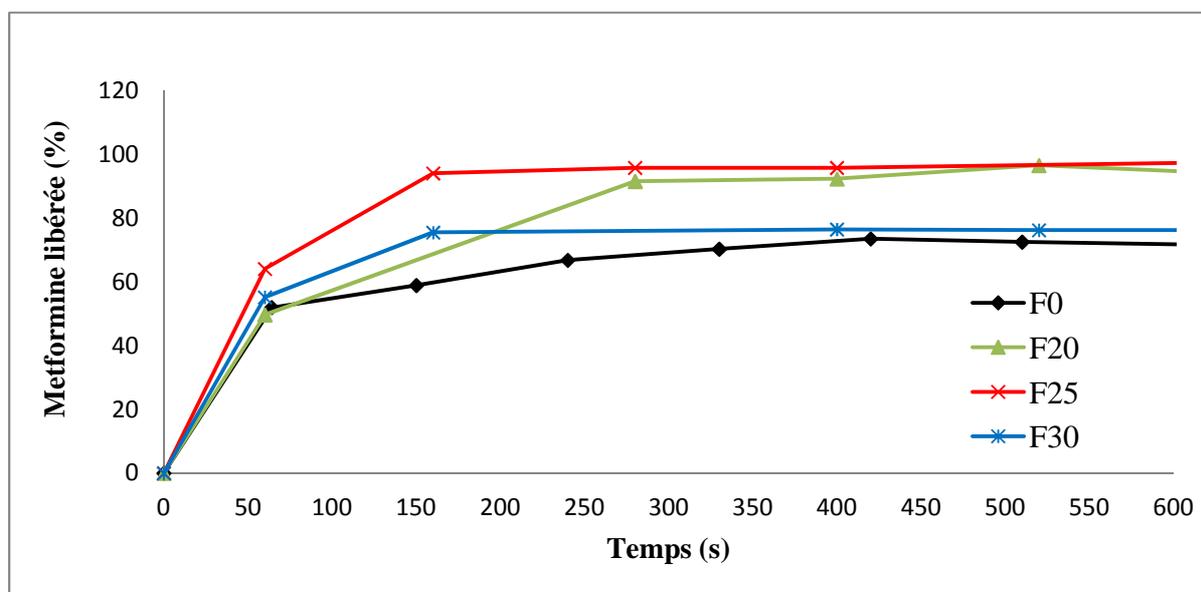
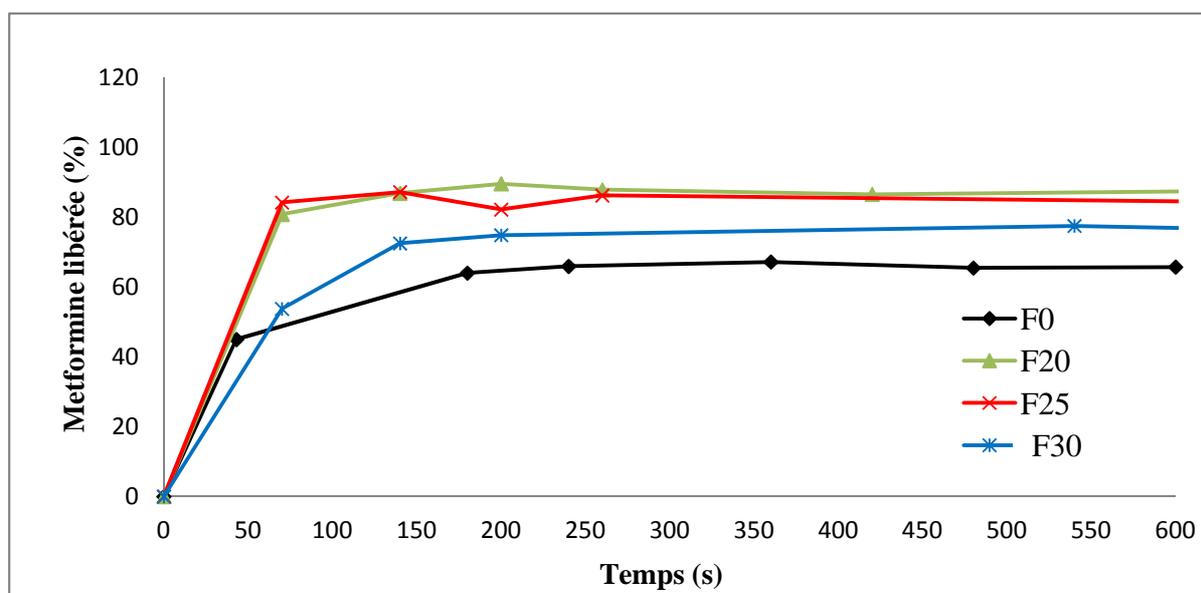


Fig.III. 48: Cinétique de relargage de la métformine pour le diamètre 0.5 mm



**Fig.III. 49:** Zoom de première partie du graphe : cinétique de relargage de la métformine pour le diamètre 2 mm



**Fig.III. 50:** Zoom de première partie du graphe : cinétique de relargage de la métformine pour le diamètre 0,5 mm

L'allure obtenue dans les deux cas (diamètre 2 et 0,5mm) et pour toutes les formulations reflète une dissolution rapide de la métformine, dans le milieu physiologique, durant les trois premières minutes suivi de la formation d'un palier témoignant le relargage constant et continue de celle-ci. Cela s'explique par le caractère hydrophile de notre principe actif et son adsorption à la matrice polymérique formée, c'est-à-dire au niveau des granules.

L'allure des courbes révèle une cinétique d'ordre un [159] qui correspond à la majorité des profils observés lors de la libération de principes actifs encapsulés dans les nano/microparticules. Au début de la libération la vitesse est rapide (diffusion du principe actif encapsulé proche de la surface) puis se ralentit (diffusion plus lente du principe actif qui se trouve au cœur de la matrice).

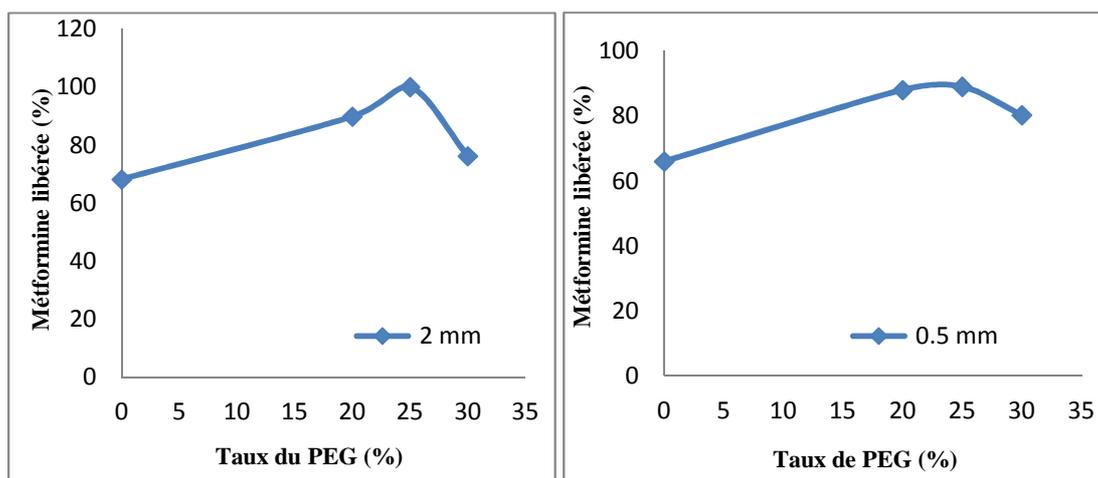
Selon la littérature, ce type de dissolution désigne la cinétique de libération de la forme dite prolongée où la quantité du principe actif libérée reste constante par unité du temps ce qui permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique.

L'effet retard est attribué à la formulation F0 qui est formé de 50% de PCL et 50% de metformine sans l'incorporation du PEG, ce qui est évidant car le PCL est hydrophobe.

Il est clairement montré que la vitesse de relargage est rapide notamment pour la formulation F20 et F25.

En effet, il a été remarqué lors du test de dissolution des formulations solides préparées, la transformation des comprimés des formulations F20 et F25 en agrégats et la préservation plus en moins intacte de la forme initiale pour les formulations contenant un pourcentage élevé en polycaprolactone comme la F3 et notamment la F0 qui est dépourvu du polyéthylène glycol.

D'ailleurs, c'est les formulations F20 et F25 qui libèrent la quantité maximale en principe actif, puis elle diminue avec l'augmentation du pourcentage en PEG. Pour mieux l'illustrer, on a tracé la masse maximale de metformine libérée en fonction du pourcentage du PEG (figure.III. 51).



**Fig.III. 51:** Représentation de la masse maximale de metformine libéré en fonction du pourcentage du PEG.

Les figures précédentes montrent clairement que c'est la formulation F25 qui libère le maximum en principe actif puis une diminution du pourcentage de metformine libéré avec l'augmentation du taux de PEG à 30%, cela veut dire qu'on a optimisé le taux du PEG au niveau de toutes les formulations à 25%.

#### III.4.2.1. Effet du diamètre des granulés sur la cinétique de libération :

Les résultats de notre étude (figures : III. 52, 53 et 54) a révélé qu'effectivement le diamètre des granulés joue un rôle important dans la cinétique de libération des principes actifs. Dans notre cas, on a trouvé que c'est les comprimés formés avec les granulées de diamètre 0.5mm retardent le relargage de la metformine mais avec un pourcentage de libération qui ne dépasse pas les 60 %.

Par contre les granulées du diamètre 2mm libères de grandes quantités de metformine, jusqu'à même 100% mais suivant une cinétique accéléré.

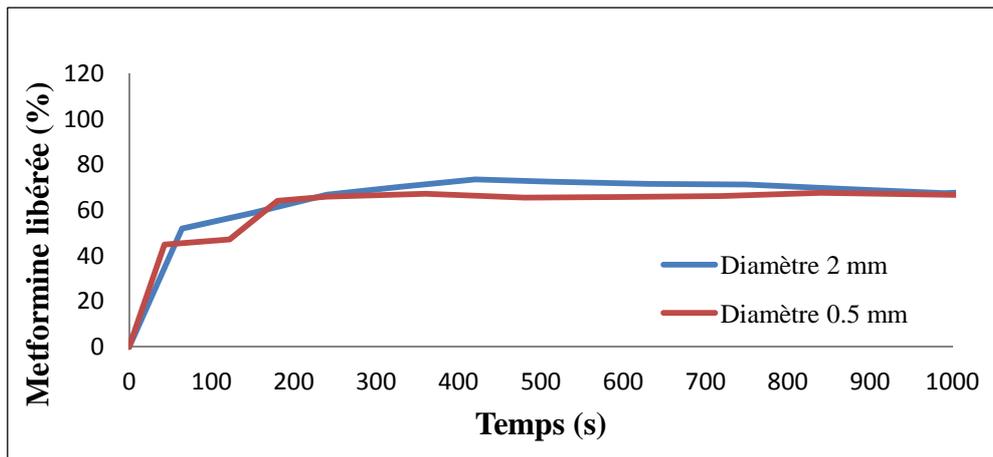


Fig.III. 52: Effet du diamètre de la formulation F0

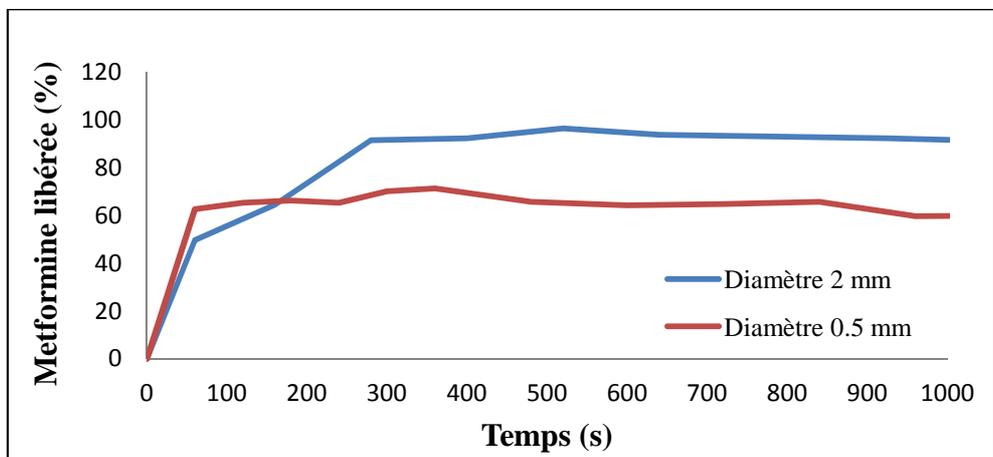


Fig.III. 53: Effet du diamètre de la formulation F20

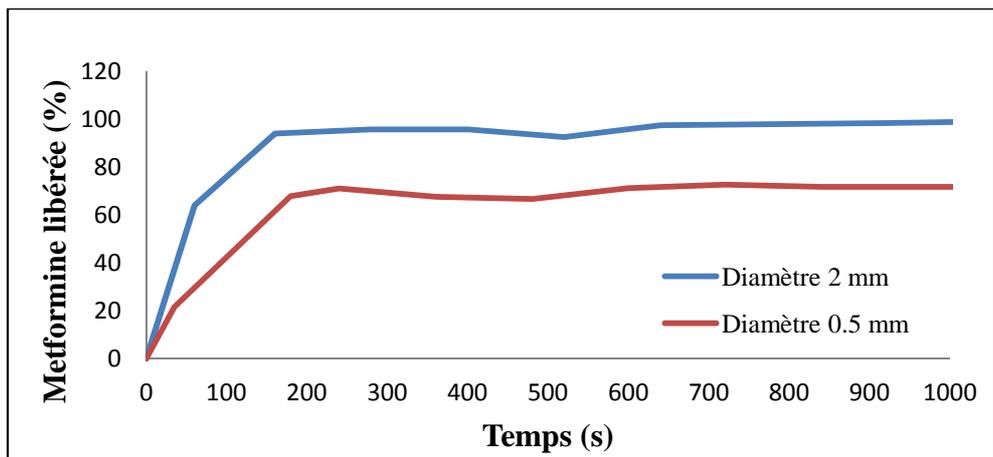
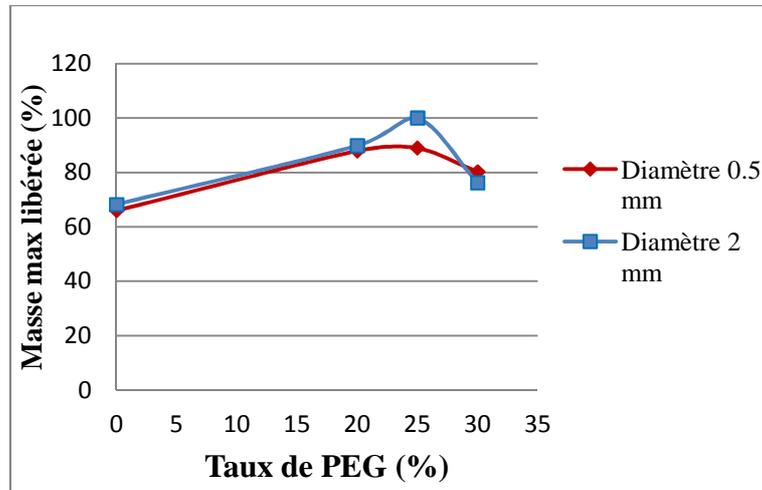


Fig.III. 54: Effet du diamètre de la formulation F25

Cette différence du taux de libération est enregistrée particulièrement pour la formulation possédant 25% du polyéthylène glycol (F25) (figure III. 55).



**Fig.III. 55:** Représentation de la masse maximale de metformine libéré en fonction du pourcentage du PEG pour les deux diamètres.

# *Conclusion*

## *Conclusion*

L'objectif de cette étude est de préparer des mélanges de polymères en utilisant deux polymères: l'un est hydrophobe, la poly  $\epsilon$ -caprolactone (PCL) et l'autre hydrophile, le polyéthylène glycol (PEG) et puis, de préparer des microcapsules du chlorhydrate de metformine à partir de ces mélanges par deux techniques : en solution et mécaniquement. Le but est d'étudier l'effet de mélanger de la PCL avec le PEG sur les propriétés physiques, morphologiques et thermiques des mélanges PCL/PEG et en particulier de voir l'effet de ce mélange sur la cinétique de libération du principe actif.

Des mélanges PCL/PEG ont été élaborés par les deux méthodes et caractérisés par différentes méthodes ; les résultats obtenus nous ont permis de tirer la conclusion suivante :

Les deux polymères sont non miscibles (pas d'interactions entre PCL et PEG). Un résultat qui a été confirmé par les analyses IRTF et DRX.

L'analyse par microscopie électronique à balayage a montré que le PEG a été dispersé en tant que particules sphériques tout au long de la phase de PCL et que cette phase dispersée augmente progressivement avec l'augmentation du pourcentage en PEG dans le mélange PCL/PEG.

Le diamètre moyen de cette phase dispersée a été trouvé généralement compris entre 2-5  $\mu\text{m}$  par une estimation et dénombrement visuel.

Concernant l'application de ce mélange dans le domaine de l'encapsulation, nous avons optimisé dans un premier temps les conditions de préparation des microcapsules contenant la metformine par la méthode de préparation en solution. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un pH légèrement acide (pH = 4,7), une concentration de 40 g/l du polymère dans la phase organique et une composition de (40% / 60%) du mélange PCL/PEG.

L'analyse IRTF des microcapsules contenant la Metformine préparés en solution, confirme la présence de la metformine dans les microcapsules par l'apparition de bandes d'absorption caractéristiques des groupements amine et imine de la metformine et montre aussi l'existence de faible interactions entre le principe actif et la PCL qui se présente sous forme de liaisons hydrogènes. Par contre l'analyse IRTF des mélanges PCL/PEG/Metformine préparés mécaniquement ne présente aucunes interactions entre les constituants de ce mélange, mais elle confirme la présence de la Metformine dans ces mélanges.

L'analyse par microscopie électronique à balayage a montré que les microcapsules ont une forme sphérique de tailles variables pour les Cinq formulations et cette taille ne cesse d'augmenter avec l'augmentation du pourcentage en PEG dans les mélanges PCL/PEG.

L'étude cinétique de la libération *in vitro* du chlorhydrate de metformine à partir des microcapsules dans le milieu intestinal (pH = 6,8), a montré que les profils de libération sont de forme à libération prolongée et que le taux de libération de la metformine augmente progressivement avec l'augmentation du pourcentage en PEG dans le mélange PCL/PEG (un taux de libération plus élevé avec la formulation (40%/60%)), qui peut être expliqué par la dissolution du PEG dans le milieu physiologique ( puisque le PEG est hydrophile) en provoquant de ce fait la formation des pores dans les microcapsules par lesquels la libération du principe actif se fait plus rapidement.

Les essais de la cinétique de relargage de la métformine à partir de formulations préparées mécaniquement ont révélé une libération rapide expliquée par l'effet de Burst, suivi d'une libération prolongé au cours du temps, durant plus de cinq heures, pour toutes les préparations et à différents diamètres, ce qui est noté positif.

On note aussi que la diffusion est le phénomène limitant pour la libération de la metformine incorporée dans les différentes formulations préparés en solution ou mécaniquement.

Finalement, on peut dire que le PEG a le rôle d'accélérateur de libération de principe actif pour des formulations préparées à partir d'un polymère hydrophobe comme la PCL.

# *PERSPECTIVES*

## *Perspectives*

Il est à signaler que certains aspects non traités mériteraient d'être étudiés :

- ❖ Tout d'abord lors de l'encapsulation du principe actif, il serait intéressant d'optimiser d'autres paramètres physico-chimique (Température, pression, concentration du principe actif, le temps d'évaporation, la force d'agitation), afin d'améliorer le rendement d'encapsulation.
- ❖ Dans la caractérisation des formulations des microcapsules, il serait utile d'étudier d'avantage les émulsions en caractérisant leur distribution de taille et leur stabilité et d'étudier la quantité résiduelle du principe actif sur la surface des microcapsules.
- ❖ S'intéresser à d'autres techniques d'élaboration des microcapsules et établir une étude comparative entre les microcapsules obtenues.
- ❖ Utiliser un autre principe actif approprié à la propriété fonctionnel du mélange PCL/PEG -pour améliorer sa diffusivité- en s'appuyant sur l'étude de sa cinétique de libération *in vitro*.
- ❖ S'intéresser à une autre application médicale par compatibilisation des mélanges PCL/PEG, par exemples pour la préparation des fils de suture, il serait utile dans ce cas d'étudier les propriétés mécaniques et la biodégradation de ces fils.

*Références  
bibliographiques*

## **Références bibliographiques:**

- [01]: A. Mukerjee, V.R.Sinha, V.Pruthi, "preparation and characterisation of poly- $\epsilon$ -caprolactone particles for controlled insulin delivery", *Journal of biomedical et pharmaceutical engineering* 1:1 PP40-44, ISSN: 1793-4532, (2007).
- [02]: D.Vijaya Ramesh, "comparaison of oil-in-oil, water-in-oil-in water and melt encapsulation techniques for the preparation of controlled release B12 poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres, trends biomater, Artif organs", Vol 23 (1), PP 21-33, (2009).
- [03]: J.H. Ha, S.H. Kim, S.Y. Han, Y.K. Sung, Y.M. Lee, I.K. Kang, C.S. Cho, "Albumin release from bioerodible hydrogels based on semi-interpenetrating polymer networks composed of poly( $\epsilon$ -caprolactone) and poly(ethylene glycol) macromer", *J. Control. Rel.* 49. 253(1997).
- [04]: Hwang, H.T, Schmitt, E, Flanagan, D.R, Linhardt, R.J, "Influence of formulation methods on the in vitro controlled release of protein from poly(-ester) microspheres". *J. Control. Release* 17, 23–32. (1991).
- [05]: C. Allen, J. Han, Y. Yu, D. Maysiger, A. Eisenberg, "Polycaprolactone-\_-poly(ethylene oxide) copolymer micelles as a delivery vehicle for dihydrotestosterone ", *J. Control. Rel.* 63 .275. (2000)
- [06]: Q. Cai, J. Bei, S. Wang, "Synthesis and degradation of a tri-component copolymer derived from glycolide, l-lactide and  $\epsilon$ -caprolactone ", *J. Biomater. Sci. Polym Ed.* 11. 273. (2000).
- [07]: Bezemer, J.M., Grijpma, D.W., Dijkstra, P.J., van Blitterswijk, C.A., J. Feijen, "Control of protein delivery from amphiphilic poly(ether ester) multiblock copolymers by varying their water content using emulsification techniques". *J. Control. Release* 66, 307–320. (2000).
- [08]: Chen, D., Chen, H., Bei, J., Wang, S., " Morpholgy and biodegradation of microspheres of polyester-polyether block copolymer based on polycaprolactone / polylactide / poly(ethylene oxide) ". *Polym. Int.* 49, 269–276. (2000).
- [09]: D.R. Paul, S. Newman, *Polymer Blends*, Academic Press, New York, (1978).
- [10]: D.S. Hubbell, S.L. Cooper, " The physical properties and morphology of poly- $\epsilon$  caprolactone polymer blends ", *J. Appl. Polym. Sci.* 21. 3035. (1977)
- [11]: K.J. Zhu, L. Xiangzhon, Y. Shilin, " Preparation, characterization and properties of polylactide (PLA)-poly- (ethylene glycol) (PEG) copolymers: a potential drug carrier ", *J. Appl. Polym. Sci.* 39. 1. (1990)

- [12]: D. Cohn, H. Younes, " Biodegradable PEO/PCL block copolymers ", J. Biomed. Mater. Res. 22. 993. (1988)
- [13]: J.M. Harris, "Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications ", Plenum Press, New York, (1992).
- [14]: M. Tobio, et al, "The role of PEG on the stability in digestive fluids and in vivo fate of PEG-PLA nanoparticles following oral administration ", Colloids Surf. B: Biointerfaces. 18.315-323. (2000)
- [15]: W. J. Lin and C. H. Lu, " Characterization and permeation of microporous poly( $\epsilon$ -caprolactone) films ", J. Memb. Sci. 198. 109-118. (2002).
- [16]: W. J. Lin, D. R. Flanagan and R. J. Linhardt, "A novel fabrication of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres from blends of poly( $\epsilon$ -caprolactone) and poly(ethylene glycol)s" J. Polymer. 40. 1731. (1999).
- [17]: R.E. Kesting, Polymer Solutions, Synthetic Polymeric Memtablets Branes, A Structural Perspective, Wiley, New York, (1985).
- [18]: olivier coulembiera, philippe dégéa, James L. Hedrickb, Philippe Dubois, "From controlled ring-opening polymerization to biodegradable aliphatic polyesters ", Pro. Polym. sci 31, 723- 747. (2006).
- [19]: Brocchini, S. "Handbook of biodegradable polymers" by Abraham J. Domb, Joseph Kost, and David M. Wiseman. (1998).
- [20]: Benjamin\_Nottelet, "synthèse et caractérisation de nouveaux polyesters biodégradables et hydrosolubles a fonctions cationiques ou amphotères " .thèse de doctorat (2005).
- [21]: Ference Tuba, Lajos Borbas, Péter Nagy, Laszlo Olah, "Hydrolysis Induced Deterioration of Compressive Properties of poly- $\epsilon$ -caprolactone ", Faculty of Mechanical Engineering, Vol.37. N° 01. 33-37. (2009).
- [22]: Jordi Reguant, Marguerite Rinando, " Etude bibliographique sur les matériaux issus de la biomasse végétale ", Etude co-financée par Agrice (Ademe), 1/09/98-31/05/99.
- [23]: Andreas Koller, Matériaux composites : utilisation de fibres végétales, rapport FAT N° 503. (1998).
- [24]: Saez, Fermandy E, Ruiz MA, Arias JI, " Drug delivery systems based on poly( $\epsilon$ -caprolactones) for cancer treatment ", Ars Phar, Vol 50, N° 2, 83-96. (2009).
- [25]: V.R. Sinha, K. Bansal, R. Kaushik, R. Kumria, A. Trehan, " poly- $\epsilon$  caprolactones microspheres and nanospheres: an overview ", International Journal of pharmaceutics 278, PP 1-23. (2004).

- [26]: Avérous L, " Biodegradable multiphase systems based on plasticized starch: a review ", *Journal of Macromolecular Science—Part C, Polymer Reviews*, 44(3), 231-274(2004).
- [27]: Grosvenor M.P. et Staniforth J.N. " The effect of molecular weight on the rheological and tensile properties of poly( $\epsilon$ -caprolactone) ". *International Journal of Pharmaceutics*, 135(1, 2), 103-109(1996).
- [28]: Tokiwa Y et Suzuki T, " Hydrolysis of polyesters by lipases ". *Nature*, 270(5632), 76-78. (1977).
- [29]: Bastioli C, " Biodegradable materials- Present situation and future perspectives ", *Macromolecular Symposia (38th Microsymposium on Recycling of Polymers, 1997)*, 135, 193-204. (1998).
- [30]: C. G. Pitt, M. M. Gratzl, A. R. Jeffcoat, R. Zweidinger, A. Schindler, *J. Pharm. Sci.*, 68, 1534. (1979).
- [31]: Abuchowski, A., T. van Es, *et al.* "Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol " *J Biol Chem* 252(11): 3578-81(1977).
- [32]: Harris, J. M. and R. B. Chess, "Effect of pegylation on pharmaceuticals " *Nat Rev Drug Discov* 2(3): 214-21. (2003).
- [33]: Harris, J. M. and F. M. Veronese, "Peptide and protein pegylation II – clinical Evaluation " *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55(10): 1259-1260. (2003).
- [34]: Leroux, J. C., F. De Jaeghere, *et al.* "An investigation on the role of plasma and serum opsonins on the internalization of biodegradable poly(D,L-lactic acid) nanoparticles by human monocytes " *Life Sci* 57(7): 695-703. (1995).
- [35]: Vittaz, M., D. Bazile, *et al.* "Effect of PEO surface density on long-circulating PLA-PEO nanoparticles which are very low complement activators." *Biomaterials* 17: 1575-1581. (1996).
- [36]: Kunii, R., H. Onishi, *et al.* "Preparation and antitumor characteristics of PLA/(PEG-PPG-PEG) nanoparticles loaded with camptothecin." *Eur J Pharm Biopharm* 67(1): 9-17. (2007).
- [37]: Gref, R., Y. Minamitake, *et al.* "Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres." *Science* 263: 1600-1603. (1994).
- [38]: Panagi, Z., A. Beletsi, *et al.* "Effect of dose on the biodistribution and pharmacokinetics of PLGA and PLGA-PEG nanoparticles." *Int J Pharm* 221: 143- 152. (2001).
- [39]: Ameller, T., V. Marsaud, *et al.* "Polyester-poly(ethylene glycol) nanoparticles

loaded with the pure antiestrogen RU 58668: physicochemical and opsonization properties." *Pharm Res* 20(7): 1063-70. (2003).

[40]: Avgoustakis, K., A. Beletsi, *et al.* "Effect of copolymer composition on the physicochemical characteristics, in vitro stability, and biodistribution of PLGA-mPEG nanoparticles." *Int J Pharm* 259: 115-127. (2003).

[41]: Beletsi, A., Z. Panagi, *et al.* "Biodistribution properties of nanoparticles based on mixtures of PLGA with PLGA-PEG diblock copolymers." *Int J Pharm* 298: 233- 241. (2005).

[42]: Santin, M., Huang, S. J., Iannace, S., Ambrosio, L., Nicolais, L., & Peluso, G. "Synthesis and characterization of a new interpenetrated poly(2-hydroxyethylmethacrylate)-gelatin composite polymer". *J. Biomaterials*, 17, 1459–1467. (1996).

[43]: Khor, E., & Lim, L. Y. "Implantable applications of chitin and chitosan" *J. Biomaterials*, 24, 2339–2349. (2003).

[44]: A.G.A. Coombes and J.D.Heckman, "Gel casting of resorbable polymers.2: In vitro degradation of bone graft substitutes", *Biomaterials* 13, 297- 307. (1992).

[45]: J.W.Leenslag, S, Gogolewski and A.J.Pennings, "Resorbable materials of poly ( L-lactides).V: Influence of secondary structure on the mechanical properties and hydrolysability of poly (L- lactides) fibres produced by a drug spinning method", *J.App.polym.sci.*29.2829-2842. (1984).

[46]: Y.Cha and C.G. Pitt, "A one week subdermal delivery system for L-methadone based on biodegradable microcapsules", *J.control.release* 7.69-78. (1988).

[47]: Y.Cha and C.G.Pitt, "The biodegradability of polyester blends", *biomaterials*. 11.108-112.(1990).

[48]: Sah, H.K., Toddywala, R., Chien, Y.W., "Biodegradable microcapsules prepared by a w/o/w technique: effects of shear force to make a primary w/o emulsion on their morphology and protein release". *J. Microencapsul.* 12, 59–65. (1995).

[49]: Pean, J., Boury, F., Wenier-Julienne, M., Menei, P., Proust, J., Benoit, J. "Why does PEG 400 co-encapsulation improve NGF stability and release from PLGA biodegradable microspheres". *Pharm. Res.* 16, 1294–1299. (1999).

[50]: Ehtezazi, T., Washington, C., Melia, C.D. "First order release rate from porous PLA microspheres with limited exit holes on the exterior surface". *J. Control. Release* 66, 27–38. (2000).

- [51]: Boury, F., Ivanova, Tz., Panaiotov, I., Proust, J.E., Bois, A., Richou, J. "Dilatational properties of adsorbed poly(D,L-lactide) and bovine serum albumin monolayers at the dichloromethane/water interface". *Langmuir* 11, 1636–1644. (1995).
- [52]: Goodwin, C.J., Braden, M., Downes, S., Marshall, N.J. "Release of bioactive human growth hormone from a biodegradable material: Poly( $\epsilon$ -caprolactone) ". *J. Biomed. Mater. Res.* 40, 204–213. (1998).
- [53]: Yang, Y.Y., Chia, H.H., Chung, T.S.. "Effect of preparation temperature on the characteristics and release profiles of PLGA microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/ evaporation method". *J. Control. Release* 69, 81–96. (2000).
- [54]: Zhao R., Macosko C.W. "Slip at polymer-polymer interfaces: rheological measurements on coextruded multilayers." *J. Rheol*, 46(1), 145-167. (2002).
- [55]: Tinsley-Bown, A.M., Fretwell, R., Dowsett, A.B., Davis, S.L., Farrar, G.H. "Formulation of poly(D,L-lactide-co-glycolic acid) microparticles for rapid plasmid DNA delivery". *J. Control. Release* 66, 229–241. (2000).
- [56]: Bezemer, J.M., Grijpma, D.W., Dijkstra, P.J., van Blitterswijk, C.A., Feijen, J. "Microspheres for protein delivery prepared from amphiphilic multiblock copolymers 2. Modulation of release rate". *J. Control. Release* 67, 249–260. (2000).
- [57]: Huang MH, Li SM, Hutmacher DW, Coudane J, Vert M. "Degradation characteristics of poly(3-caprolactone)-based copolymers and blends". *J Appl Polym Sci*, 7.102:1681. (2006).
- [58]: Tsuji H, Smith R, Bonfield W, Ikada Y. "Porous biodegradable polyesters. I. Preparation of porous poly(L-lactide) films by extraction of poly(ethylene oxide) from their blends". *J Appl Polym Sci.* 37, 75:629. (2000).
- [59]: in WJ. "Degradation studies on poly( $\epsilon$ -caprolactone) and its blends", Ph.D. thesis, Iowa City, IA: University of Iowa, College of Pharmacy. (1995).
- [60]: W.J. Lin, H.K. Lee, "Design of a microporous controlled delivery system for theophylline tablets", *J. Control. Release* 89. 179– 187. (2003).
- [61]: G. Santus, R.W. Baker, "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature", *J. Control. Release* .35. 1 – 21. (1995).
- [62]: Liang Cheng, Lei Lei, Shengrong Guo, "In vitro and in vivo evaluation of praziquantel loaded implants based on PEG/PCL blends". *International Journal of Pharmaceutics* 387, 129–138. (2010).

- [63]: Soo-Jin Park , Ki-Seok Kim, Seung-Hak Kim . "Effect of poly(ethylene oxide) on the release behaviors of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microcapsules containing erythromycin" .J.Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 4, 238–244. (2005).
- [64]: Soo-Jin Park, Young-Jun Yang, Hai-Bang Lee, "Effect of acid–base interaction between silica and fragrant oil in the PCL/PEG microcapsules", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces .38 . 35–40. (2004).
- [65]: PHARMACOPEE *EUROPEENNE 6ème édition*, DEQM, Editor. Conseil de l'Europe (Strasbourg). (2010).
- [66]: Nelson G. " Application of microencapsulation in textiles", Int. J. Pharm, 242, 55-62. (2002).
- [67]: Green B.K., Scheicher L. Pressure sensitive record materials, US Patent n° 2, 217, 507, Ncr C. (1955).
- [68]: Richard, J., Benoit, J.P., Microencapsulation, Techniques de l'Ingenieur, J 2210, 1–20. (2000).
- [69]: Finch, C.A., Bodmeier, R. Microencapsulation, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 10.1002/14356007.a16\_575. (2005).
- [70]: 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).
- [71]: 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., (Disperse systems). Vol.3, 87-128. (1998).
- [72]: 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).
- [73]: Lemoine, D. & Pr at, V. "Polymeric nanoparticles as delivery system for influenza virus glycoproteins". Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society, 54, 15-27. (1998).
- [74]: Lamprecht, A., Ubrich, N., Hombreiro Pérez, M., Lehr, C., Hoffman, M. & Maincent, P. "Biodegradable monodispersed nanoparticles prepared by pressure homogenization-emulsification". International journal of pharmaceutics, 184, 97-105. (1999).

- [75]: Tewes, F., Munnier, E., Antoon, B., Ngaboni Okassa, L., Cohen-Jonathan, S., Marchais, H., Douziech-Eyrolles, L., Soucé, M., Dubois, P. & Chourpa, I. "Comparative study of doxorubicin-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared by single and double emulsion methods". *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 66, 488-92. (2007).
- [76]: Hamoudeh, M., Diab, R., Fessi, H., Dumontet, C. & Cuchet, D. "Paclitaxel-loaded microparticles for intratumoral administration via the TMT technique: preparation, characterization, and preliminary antitumoral evaluation". *Drug development and industrial pharmacy*, 34, 698-707. (2008).
- [77]: Nihant, N., Schugens, C., Grandfils, C., Jérôme, R. & Teyssié, P. "Polylactide microparticles prepared by double emulsion/evaporation technique. I. Effect of primary emulsion stability". *Pharmaceutical research*, 11, 1479-84. (1994).
- [78]: Péan, J. M., Venier-Julienne, M. C., Boury, F., Menei, P., Denizot, B. & Benoit, J.P. "NGF release from poly(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres. Effect of some formulation parameters on encapsulated NGF stability". *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 56, 175-87. (1998).
- [79]: Iwata, M. & McGinity, J.W. "Preparation of multi-phase microspheres of poly(D,Llactic acid) and poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) containing a W/O emulsion by a multiple emulsion solvent evaporation technique". *Journal of microencapsulation*, 9, 201-14. (1992).
- [80]: Seifriz W. *Studies in emulsions*, *J. Phys. Chem.*, 29, 738. (1925).
- [81]: Fattal, E., Pecquet, S., Couvreur, P. & Andreumont, A. "Biodegradable microparticles for the mucosal delivery of antibacterial and dietary antigens". *International journal of pharmaceutics*, 242, 15-24. (2002).
- [82]: Lecaroz, C., Gamazo, C., Renedo, M. J. & Blanco-Prieto, M.J. "Biodegradable micro and nano particles as long-term delivery vehicles for gentamicin". *Journal of microencapsulation*, 23, 782-92. (2006).
- [83]: Ubrich, N., Bouillot, P., Pellerin, C., Hoffman, M. & Maincent, P. "Preparation and characterization of propranolol hydrochloride nanoparticles: a comparative study". *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 97, 291-300. (2004).

- [84]: Hachicha, W., Kodjikian, L. & Fessi, H. "Preparation of vancomycin microparticles: importance of preparation parameters". *International journal of pharmaceutics*, 324, 176-84. (2006).
- [85]: Al Haushey, L., Bolzinger, M. A., Bordes, C., Gauvrit, J. Y. & Briançon, S. "Improvement of a bovine serum albumin microencapsulation process by screening design". *International journal of pharmaceutics*, 344, 16-25. (2007).
- [86]: Mao, S., Xu, J., Cai, C., Germershaus, O., Schaper, A. & Kissel, T. "Effect of WOW process parameters on morphology and burst release of FITC-dextran loaded PLGA microspheres". *International journal of pharmaceutics*, 334, 137-48. (2007).
- [87]: Morgan, P.W., Kwolek, S.L. "Interfacial Polycondensation. Fundamentals of polymer formation at liquid interfaces", *Journal of Polymer Science*, Vol. 40, 299 – 327. (1959)
- [88]: Wittbecker, E.L., Morgan, P.W. "Interfacial polycondensation", I. *Journal of Polymer Science*, Vol. 40, 289 – 297.(1959).
- [89]: Deasy, P.B. "Microencapsulation and related drug processes", Marcel Dekker (1984).
- [90]: Olivier, J-C "Drug transport to brain with targeted nanoparticles". *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2, 108-19. (2005).
- [91]: Puglisi, G., Giammona, G., Fresta, M., Carlisi, B., Micali, N. & Villari, A. "Evaluation of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles as a potential drug carrier: preparation, morphological characterization and loading capacity". *Journal of microencapsulation*, 10, 353-66. (1993).
- [92]: 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).
- [93]: 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 .197-212. (1997).
- [94]: Donnelly, E.F., Jonston, D.S., Peffer, D.C., Dunn, D.J., Ionic and zwitterionic polymerization of *n*-alkyl 2-cyanoacrylates. *Polym. Lett. Ed.* 15, 399. ( 1977).
- [95]: Rojas.j, Pinto-Alphandary.H, et al, optimization of the encapsulation and release of B-Lactoglobulin entrapped poly(D.L-lactide-co-glycolide) microspheres. *Int.J.Pharm*, 183:67-71, (1999).
- [96]: Huguet, M, L, Groboillot, A, Neufeld, R,J, Poncelet, D and Dellacherie, E, Hemoglobin encapsulation in chitosan/calcium alginate beads, *J.Appl.Polym.sci*, 51:1427-1432, (1994).

- [97]: 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 .269–277. (2000).
- [98]: André-Abrant, A., Taverdet, J.-L., Jay, J., " Microencapsulation par évaporation de Solvant ". *Eur. Polym. J.* 37 .955–967. (2001).
- [99]: 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).
- [100]: J.-H. Kim, Y.H. Bae , "Albumin loaded microsphere of amphiphilic poly(ethylene glycol)/ poly( $\alpha$ -ester) multiblock copolymer" *European Journal of Pharmaceutical Sciences* .23 .245–251.(2004).
- [101]: 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". *J. Contr. Rel.* 51, 327–341. (1998).
- [102]: Izumikawa, S., Yoshioka, S., Aso, Y., Takeda, Y. "Preparation of poly(l-lactide) microspheres of different crystalline morphology and effect of crystalline morphology on drug release rate". *J. Contr. Rel.* 15, 133–140. (1991).
- [103]: Meng, F.T., Ma, G.H., Liu, Y.D., Qiu, W., Su, Z.G. "Microencapsulation of bovine hemoglobin with high bio-activity and high entrapment efficiency using a W/O/W double emulsion technique". *Colloids Surf. B* 33, 177–183. (2004).
- [104]: Shah, N.F., Kale, D.D. "Pressure drop for laminar flow of viscoelastic fluids in static mixers", *Chemical Engineering Science*, Vol. 47, N°8, 2097-2100. (1992).
- [105]: Kreuter J, " "Nanoparticles" in: *Colloidal Drug Delivery Systems*", Kreuter J, Ed., Marcel Dekker, New York . p. 219 -343. (1994).
- [106]: Ozturk A.G., Ozturk S.S., Palson B.O., Wheatley T.A., Dressman J.B. "Mecanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film", *J. Control. Release* 14, 203-213. (1990).
- [107]: Jantzen G.W., Robinson J.R. "Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems", *Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics*, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York, 501-528. (2002).
- [108]: Qiu Y., Zhang G. "Research and development aspects of oral controlled release dosage forms", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-504.(2000).

- [109]: Sanders, L. M., Kent, J. S., McRae, G. I., Vickery, B. H., Tice, T. R. & Lewis, D.H. "Controlled release of a luteinizing hormone-releasing hormone analogue from poly(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres". *Journal of pharmaceutical sciences*, 73, 1294-7. (1984).
- [110]: Nicholas, A. P., McInnis, C., Gupta, K. B., Snow, W. W., Love, D. F., Mason, D. W., Ferrell, T. M., Staas, J. K. & Tice, T.R. "The fate of biodegradable microspheres injected into rat brain". *Neuroscience letters*, 323, 85-8. (2002).
- [111]: Hombreiro Pérez, M. Zinutti, C., Lamprecht, A., Ubrich, N., Astier, A., Hoffman, M., Bodmeier, R. & Maincent, P. "The preparation and evaluation of poly(epsilon-caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and a hydrophilic drug". *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 65, 429-38. (2000).
- [112]: Ubrich, N., Bouillot, P., Pellerin, C., Hoffman, M. & Maincent, P. "Preparation and characterization of propranolol hydrochloride nanoparticles: a comparative study". *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 97, 291-300. (2004).
- [113]: Lamprecht, A., Ubrich, N., Hombreiro Pérez, M., Lehr, C., Hoffman, M. & Maincent, P. "Influences of process parameters on nanoparticle preparation performed by a double emulsion pressure homogenization technique". *International journal of pharmaceutics*, 196, 177-82. (2000).
- [114]: Karavas, E., Georgarakis, E., Sigalas, M. P., Avgoustakis, K. & Bikiaris, D. "Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions". *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 66, 334-47. (2007).
- [115]: Coombes, A. G., Tasker, S., Lindblad, M., Holmgren, J., Hoste, K., Toncheva, V., Schacht, E., Davies, M. C., Illum, L. & Davis, S.S. "Biodegradable polymeric microparticles for drug delivery and vaccine formulation: the surface attachment of hydrophilic species using the concept of poly(ethylene glycol) anchoring segments". *Biomaterials*, 18, 1153-61. (1997).

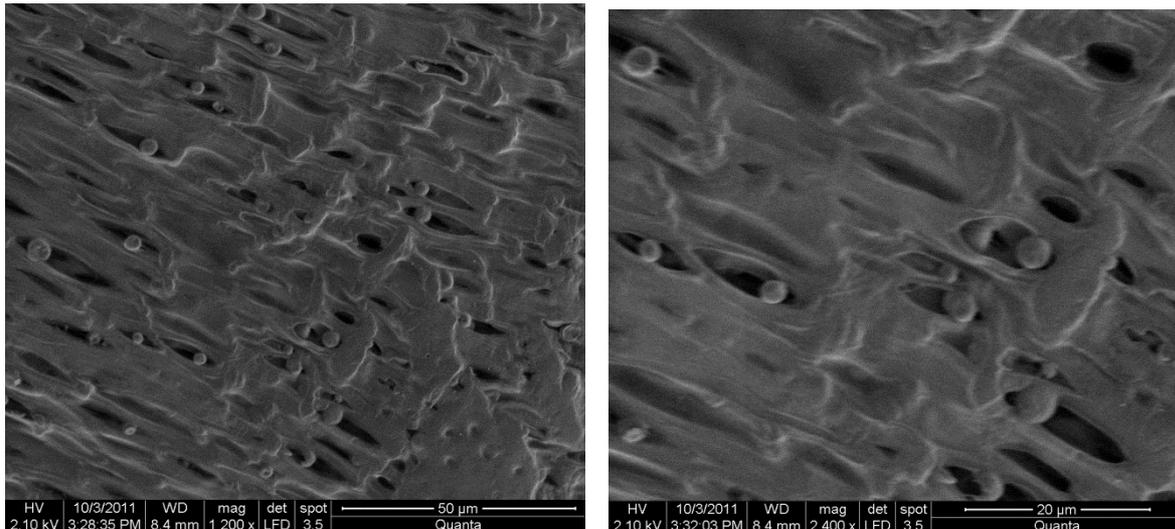
- [116]: Klose, D., Siepmann, F., Elkharraz, K., Krenzlin, S. & Siepmann, J. "How porosity and size affect the drug release mechanisms from PLGA-based microparticles". *International journal of pharmaceutics*, 314, 198-206. (2006).
- [117]: Weidenauer, U., Bodmer, D. & Kissel, T. "Microencapsulation of hydrophilic drug substances using biodegradable polyesters. Part I: evaluation of different techniques for the encapsulation of pamidronate di-sodium salt". *Journal of microencapsulation*, 20, 509-24. (2003).
- [118]: Lagarce, F., Garcion, E., Faisant, N., Thomas, O., Kanaujia, P., Menei, P. & Benoit, J.P. "Development and characterization of interleukin-18-loaded biodegradable microspheres". *International journal of pharmaceutics*, 314, 179-88. (2006).
- [119]: IGOR G., MATTIASSON B.O. *Smart polymers Applications in Biotechnology and Biomedicine*, CRC Press, New york, 2<sup>ème</sup> édition, p 148-150 et 166. (2008).
- [120]: Lamprecht, A., Yamamoto, H., Takeuchi, H. & Kawashima, Y. "Microsphere design for the colonic delivery of 5-fluorouracil". *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 90, 313-22. (2003).
- [121]: Yang Y.Y., Chung T.S., Ping Ng N. "Morphology, drug distribution and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method", *Biomaterials*, 22, 231-241.(2001).
- [122]: De Rosa G., Quaglia F., La Rotonda M.I., Appel M., Alphandary H., Fattal E. "Poly(lactide-co-glycolide) microspheres for the controlled release of oligonucleotide/polyethylenimine complexes", *J. Pharm. Sci.*, 91, 790-799.(2002).
- [123]: Freytag T., Dashevsky A., Tillman L., Hardee G.E., Bodmeier R. "Improvement of the encapsulation efficiency of oligonucleotide containing biodegradable microspheres", *J. Control. Release*, 69, 197-207. (2000).
- [124]: Mehta K.A., Serpil Kislalioglu M., Phuapradit W., Waseem Malick A., Shah N.H. "Effect of formulation and process variables on porosity parameters and release rates from a multi unit erosion matrix of a poorly soluble drug", *J. Control. Release*, 63, 201-211. (2000).
- [125]: Lemaire V., Bélair J., Hildgen P. "Structural modelling of drug release from biodegradable porous matrices based on a combined diffusion/erosion process", *Int. J. Pharm.*, 258, 95-107. (2003).
- [126]: Veith S.R., Hughes E., Vuataz G., Pratsinis E. "Restricted diffusion in silica particles measured by pulsed field gradient NMR", *J. Colloid and Interf. Sci.*, 274, 216-228. (2004).

- [127]: Sant S., Nadeau V., Hildgen P. "Effect of porosity on the release kinetics of propafenone-loaded PEG-g- PLA nanoparticles", *J. Control. Release*, 107, 203-214. (2005).
- [128]: Rosca I.D., Watari F., Uo M. "Microparticle formation and its mechanism in single and double emulsion solvent evaporation", *J. Control. Rel.*, 99, 271-280. (2004).
- [129]: Görner T., Gref R., Michenot D., Sommer F., Tran M.N., Dellacherie E. "Lidocaine-loaded biodegradable nanospheres. I. Optimization of the drug incorporation into the polymer matrix", *J. Cont. Rel.*, 57, 259-268. (1999).
- [130]: Pistel K.F., Kissel T. "Effects of salt addition on the microencapsulation of proteins using W/O/W double emulsion technique", *J. Microencaps.*, 17, 467-483. (2000).
- [131]: Désiré A, Paillard B, Bougaret J, Baron M, Couarraze G, " A comparison of three extrusion systems. Part I: The influence of water content and extrusion speed on pellets properties", *Pharmaceutical Technology*, 56-65. (2011).
- [132]: SEYNI .A. "Propriétés physico-chimiques et d'usage de matériaux composites à charge dégradable produits par co-broyage". Thèse de Doctorat de l'université de Toulouse, (2008).
- [133]: Munish Ahuja , Monika Yadav, Sumit Kumar. "Application of response surface methodology to formulation of ionotropically gelled gum cordia/gellan beads". *Carbohydrate Polymers*. 80. 161–167. (2010).
- [134]: *The South Pacific journal of Natural science*, 9, 53-60. (2007).
- [135]: William Jean, *Infra rouge*, 3<sup>ème</sup> Edition, France. (1975).
- [136]: Irina Alexandra Paun, Valentin Ion, Antoniu Moldovan, Maria Dinescu. "Thin films of polymer blends deposited by matrix-assisted pulsed laser evaporation: Effects of blending ratios", *Applied Surface Science* 257, 5259–5264. (2011).
- [137]: A. Baji, S. Wong, T.X. Liu, T.C. Li, T.S. Srivatsan. "Morphological, Xray diffraction studies of crystalline hydroxyapatite-reinforced polycaprolactone", *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 81, 343–350. (2007).
- [138]: Mayer I, Epelbon P. Hebrew University, Jerusalem, Israel, ICDD Grant-in-Aid, (1991).
- [139]: Hu Y, Hu YS, Topolkaev V, Hiltner A, Baer E. *Polymer*, 44:5711. (2003).
- [140]: A. J. Nijenhuis, E. Colstee, D. W. Grijpma and A. J. Pennings. "High molecular weight poly (L- lactides) and poly ( ethylene oxide ) blends: thermal characterization and physical properties". *J.Polymer Vol. 37 No. 26*, pp. 5849-5857. (1996).

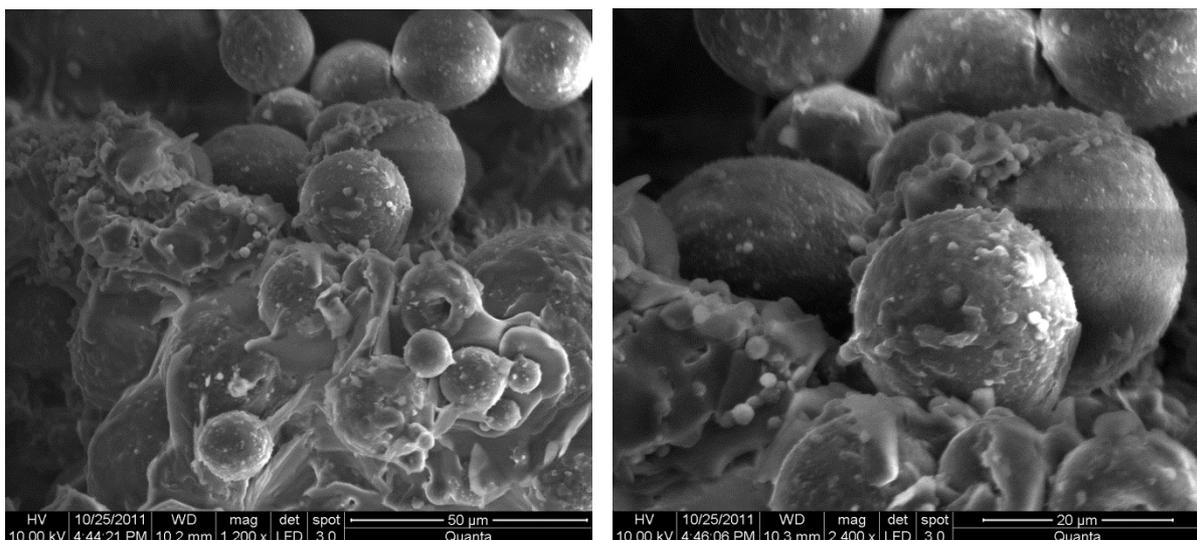
- [141]: Y.H. Na, Y. He, X. Shuai, Y. Kikkawa, Y. Doi, Y. Inoue, "Compatibilization effect of poly( $\epsilon$ -caprolactone)-*b*-poly(ethylene glycol) block copolymers and phase morphology analysis in immiscible poly(lactide)/poly( $\epsilon$ -caprolactone) blends", *Biomacromolecules*, 3, 1179–1186. (2002).
- [142]: W.J. Lin, D.R. Flanagan, R.J. Linhardt, "A novel fabrication of poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres from blends of poly( $\epsilon$ -caprolactone) and polyethylene glycols", *Polymer* 40, 1731–1735. (1999).
- [143]: T. Ozeki, H. Yuasa, Y. Kanaya, "Control of medicine release from solid dispersion composed of the poly(ethylene oxide)-carboxyvinylpolymer interpolymer complex by varying molecular weight of poly(ethylene oxide) ", *J. Control. Rel.* 58-87. (1999).
- [144]: Bikiaris DN, Papageorgiou GZ, Achilias DS."Synthesis and comparative biodegradability studies of three poly(alkylene succinate)s". *Polymer Degradation and Stability.* 91. 31-43. (2006).
- [145]: 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, 269–277. (2000).
- [146]: Xinjian Cheng, Ruilan Liu, Yinghe He, "A simple method for the preparation of monodisperse protein-loaded microspheres with high encapsulation efficiencies", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76. 336–341. (2010).
- [147]: Jeffery, H., Davis, S.S., O'Hagan, D.T. "The preparation and characterization of poly(lactide-*co*-glycolide) microparticles 1: oil-in-water emulsion solvent evaporation". *Int. J. Pharm.* 77, 169–175. (1991).
- [148]: Stureson, C., Carlfors, J., Edsman, K. "Preparation of biodegradable poly(lactic-*co*-glycolic) acid microspheres and their in vitro release of timolol maleate". *Int. J. Pharm.* 89, 235–244. (1993).
- [149]: Fuminori Ito , Hiroyuki Fujimori, Hiroyoshi Kawakami, Kiyoshi Kanamura, Kimiko Makino, "Technique to encapsulate a low molecular weight hydrophilic drug in biodegradable polymer particles in a liquid–liquid system", *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 384. 368–373. (2011).
- [150]: Socrates G, "Infrared characteristic group frequencies", 1st Ed. (John Wiley, New York). (1980).
- [151]: L. J. Bellamy, "The infrared spectra of complex molecules", 3rd Ed. (Chapman and Hall, London, New York). (1975).

- [152]: H. Jingjun, J.Rodney, J.Wigent, Catherine M, Bentzley, Joseph B. Schwartz. " Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammoniomethacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery Effect of drug loading on release kinetic", *International Journal of pharmaceutics*, 319: 44- 54. (2006).
- [153]: James E. Paterson, *Coll. Journal of polymers*, 43. 67- 77. (2004).
- [154]: N. B. Colthup, L. H. Daly & S. E. Wiberly, "Introduction to infrared and Raman spectroscopy", 2nd Ed. (Academic Press, New York). (1975).
- [155]: Young-II Jeong , Myung-Ki Kang, Heung-Suk Sun, Sam-Suk Kang, Hyun-Woo Kim, Kyung-Sub Moon, Kil-Jung Lee , Soo-Han Kimb, Shin Jung, "All-*trans*-retinoic acid release from core-shell type nanoparticles of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/poly (ethylene glycol) diblock copolymer", *International Journal of Pharmaceutics* .273. 95- 107. (2004).
- [156] : Gref, R., Minamitake, Y., Peracchia, M.T., Trubetskoy, V., Torchilin, V., Langer, R. "Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres". *Science* 263, 1600–1603. (1994).
- [157]: Jeong, Y.I., Cheon, J.B., Kim, S.H., Nah, J.W., Lee, Y.M., Sung, Y.K., Akaike, T., Cho, C.S. "Clonazepam release from core-shell type nanoparticles in vitro". *J. Contr. Release* 51, 169–178. (1998).
- [158]: Jeong, Y.I., Shim, Y.H., Song, K.C., Park, Y.G., Ryu, H.W., Nah, J.W. "Testosterone-encapsulated surfactant-free nanoparticles of poly(dl-lactide-co-glycolide): preparation and release behavior". *Bull. Korean Chem. Soc.* 23, 1579–1584. (2002).
- [159]: Sheikh-Hassan A. "Microparticules à libération prolongée et réduisant la libération initiale prématurée". *Universite Henri Poincare – Nancy I. Ecole Doctorale " Biologie Sante Environnemnet*, 216p. (2008).

# *Annexes*



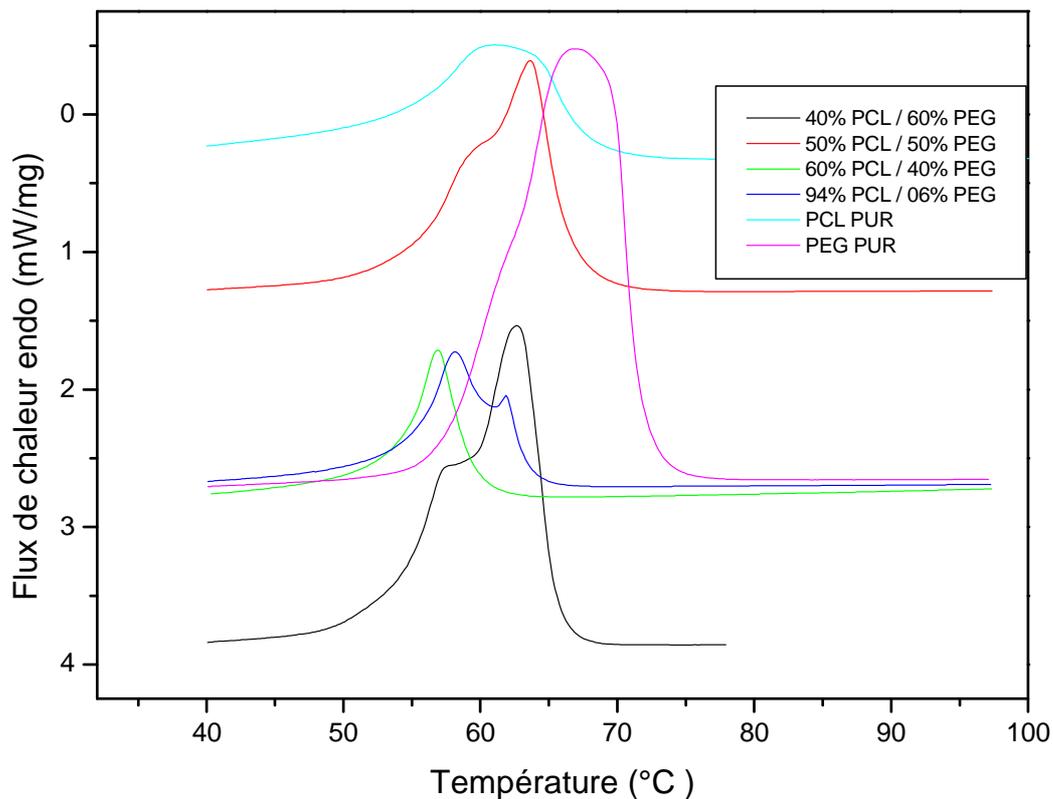
**Fig.:** Micrographie par MEB, du mélange polymère (PCL/PEG) en solution (30%/70%), aux grossissements -de gauche à droite- de 1200 et 2400.



**Fig.:** Micrographie par MEB, des microcapsules préparées en solution, au pH=7 sans lavage, aux grossissements -de gauche à droite- de 1200 et 2400.

**Analyse calorimétrie différentielle ( DSC ) des mélanges PCL/PEG préparés en solution:**

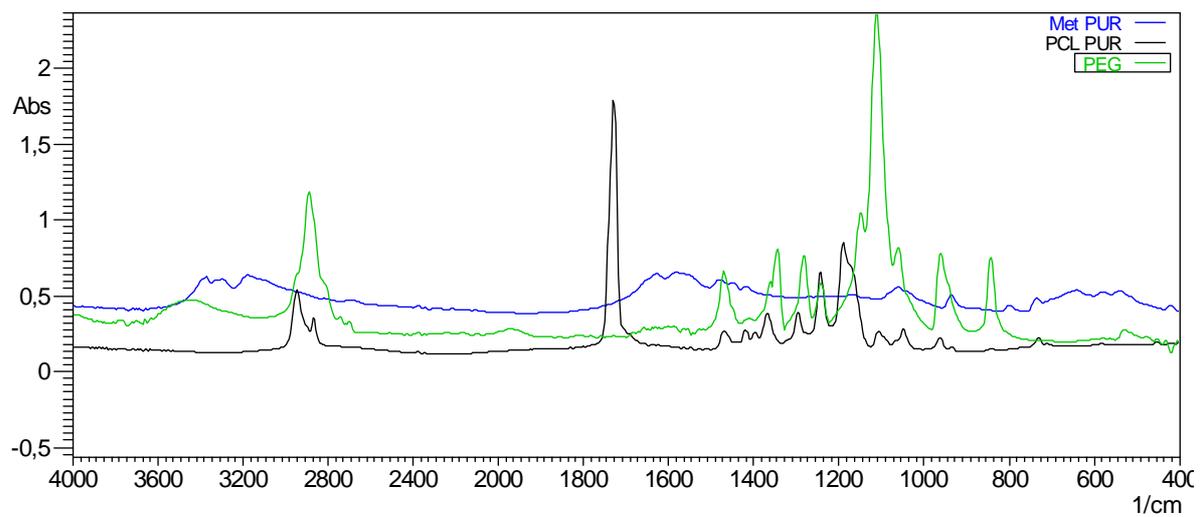
- Deuxième chauffage :



**Figure:** Thermogramme DSC des mélanges PCL/PEG préparés en solution (2<sup>ème</sup> chauffage)

**Tableau:** Températures et enthalpie de fusion des mélanges PCL/PEG

% polymère	PCL pur	94%PCL	60%PCL	50%PCL	40%PCL	PEG pur
T <sub>f</sub> (°C)	61,23	58,15	56,88	63,80	62,47	67,69
ΔH(mw/mg)	-0,50	1,73	1,71	-0,39	1,54	-0,47



**Fig:** Spectre IRTF des constituants brute des microcapsules préparés en solution.

**Résumé :** L'utilisation des polymères dans le domaine pharmaceutique a connu un essor considérable durant ces dernières décennies. L'incorporation de polymère dans la formulation de médicaments a pour but de protéger le principe actif par enrobage, contrôlé, accéléré ou retardé la libération du principe actif et aussi de faciliter son administration par élaboration des capsules (micro ou nano-capsule).

L'objectif principal de cette étude est l'enrobage du chlorhydrate de metformine par les deux voies : en solution par évaporation de solvant et mécaniquement par extrusion, en utilisant deux matrices de polymères, l'une hydrophobe (PCL) et l'autre est hydrophile (PEG).

Les études de libération *in vitro* réalisées dans le milieu physiologique, montrent une libération prolongée du chlorhydrate de metformine. La quantité libérée par les microcapsules augmente avec l'augmentation de la quantité du PEG incorporée dans la matrice polymérique formant les microcapsules alors que dans le cas du mélange mécanique la quantité libérée atteint un maximum à 25% de PEG dans le mélange polymère /principe actif.

**Mots clés :** PCL, PEG, caractéristique physico-chimique, encapsulation, principe actif.

**Abstract:** The use of polymers in the pharmaceutical field has grown considerably in recent years. The Incorporation of polymer in the formulation medicines in order to: protect the active ingredient by coating, controlled, accelerated or delayed release of the active ingredient and also to facilitate its administration by developing capsules (micro or nano-capsule). The main objective of this study is the coating of metformin hydrochloride by two kinds: in solution by solvent evaporation method and mechanically by extrusion, by the use of two polymer matrices, one hydrophobic (PCL) and the other is hydrophilic (PEG). The *in vitro* release studies, in the physiologic medium, show a sustained release of metformin hydrochloride. The amount released by the microcapsules enhanced with the increase of the amount of the PEG incorporated in the polymer matrix forming the microcapsules, as in the case of mechanical mixing, the released amount attained the maximum of 25% PEG in the polymer / active ingredient mixture.

**Keywords:** PCL, PEG, physicochemical characteristic, encapsulation, active ingredient.

### **الخلاصة:**

قد أضحى استخدام البوليمرات في مجال المستحضرات الصيدلانية في تزايد مستمر خلال العقود الأخيرة. فقد تم إدراج البوليمر في صياغة الأدوية بهدف: حماية العنصر النشط و ذلك بتغليفه, تعجيل أو إبطاء عملية تحرير العنصر النشط وكذلك لتسهيل الإستعمال عن طريق الكبسولات ( الصغيرة أو المتناهية في الصغر ). الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو استخدام خليط يتكون من نوعين من البوليمر, أحدهما كاره للماء (PCL) و الآخر محب للماء (PEG) لتغليف العنصر النشط هيدروكلوريد المثفورمين و ذلك بطريقتين: الأولى عن طريق تبخير المذيبات و الثانية ميكانيكيا بواسطة آلة البثق.

تبين الدراسة المخبرية لعملية تحرير العنصر النشط من طرف الكبسولات وجود تناسب طردي بين نسبة هيدروكلوريد المثفورمين المحررة و نسبة ال PEG المضافة في الخليط البوليميري المشكل للكبسولات, بينما في حالة الخليط الميكانيكي فأفضل نسبة محررة للعنصر النشط سجلت بالنسبة للخليط المتكون من 25 % من ال PEG المشكل من (البوليمر/عنصر نشط).

**مفتاح الكلمات:** PEG, PCL, المميزات الفيزيوكيميائية, الكبسولة, العنصر النشط.