



جامعة بجاية
Tasdawit n' Bgayet
Université de Béjaïa



Faculté de la
Technologie
كلية
التكنولوجيا
Université de Béjaïa

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

Université A. MIRA – BEJAIA

Faculté de Technologie Département de Génie des Procédés

Mémoire

En vue l'obtention du diplôme de Master

En Génie des Procédés

Option: Génie pharmaceutique

Thème

**Application de la technique d'évaporation de solvant
à l'encapsulation d'une substance médicamenteuse à base d'un antalgique**

Etudiantes

M^{elle} BOUHALOUA Nadjat

M^{elle} HAMEL Manal

Encadrant

M^{me} BOUCHAL Fatiha

Jury

Président de jury: M^r BELHAMEL Kamel

Examinatrice : M^{me} SENHADJI Ounissa

Promotion 2019/2020

Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons aussi à remercier très vivement notre promotrice **Mme Bouchal Fatiha** enseignante à l'Université Abderrahmane Mira pour avoir accepté de diriger ce travail. Qu'elle soit également remerciée pour sa disponibilité Permanente, son aide, et ses précieux conseils et surtout sa gentillesse.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury, **M^r BELHAMEL Kamel** qui a accepté de présider le jury de notre travail et **M^{me} SENHADJI Ounissa** comme examinatrice.*

Nous remercions tous ceux et celles qui nous ont marqués par leur soutien et encouragements : tous les membres de notre laboratoire et tous les collègues de la promotion, nous leur exprimons nos respects et nos profondes sympathies

Enfin, nous tenons également à remercier nos proches pour leurs soutiens permanents, et toutes personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Manal & Nadjat

Dédicace

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement

A:

Ma grande mère la plus chère à moi et mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

Mes chères sœurs Didia et Nawel pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, ainsi qu'à leurs maris Aimad et Djaafar.

Mes Chères neveux, Hamza, Ramzi Moussa et ma princesse Dania.

Mes chères voisines Mimouche et Nouara pour leur aide

Ma meilleure et chère copine Ghania

Tous mes ami(e)s : Mounia, Meriem, Djadja, Samo, Itiziri, Djamial, Zina, Houria, Celia, Yaminan, Yahia, Abder.

Ma chère binome et copine Manal.

A tous ceux qui me sont chers.

B.Nadjat

Dédicaces

Je dédie ce travail

À mes parents

En Témoignage de l'amour, du respect et de la Gratitude que je leur porte pour leur soutien et leur Aide qu'ils m'ont apporté durant mes années D'études. Qui m'ont toujours soutenue Et encouragée à suivre les chemins Que je désirais Jamais je ne les remercierai assez de M'avoir donné le meilleur d'eux-mêmes.

A mes chères sœurs : Katia et Lamia.

A mon cher frère Mourad : que je souhaite une vie plein de joie et de Bonheur.

A mes chers ami(e)s Nassim, Sihem,, Ghania.

A ma binôme et ma meilleure amie Nadjat.

A mes collègues de promotion de génie pharmaceutique 2020.

A toute personne que j'aime.

H.Manal



Sommaire

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Partie théorique

Chapitre I : Encapsulation

I.1. Introduction	3
I.2. Historique	3
I.3. Objectifs de l'encapsulation	4
I.4. Systèmes à encapsuler	4
I.5. Classification des microparticules	5
I.6. Caractéristiques physicochimiques des microparticules	7
I.7. Mécanismes de libération du principe actif à partir des microparticules	7
I.8. Procédés de micro encapsulation	7
I.8.1. Procédés physico chimiques	9
I.8.2. Procédés chimiques	11
I.8.3. Procédés mécaniques	12
I.9. Matière enrobante	13

Chapitre II : Micro encapsulation par évaporation de solvant

II.1. Introduction	14
II.2. Méthodes du procédé d'encapsulation par évaporation de solvant	15
II.3. Paramètres influençant l'encapsulation par évaporation de solvant	17
II.4. Exemples de formulation de microparticules par évaporation de solvant	19

Chapitre III : Les polymères biodégradables

III.1 Introduction	21
III.2. Propriétés des polymères biodégradables	21
III.3. Mécanisme de biodégradation des polymères	22
III.4. Facteurs de la biodégradation des polymères	23
III.5. Grandeurs permettant l'évaluation de la biodégradation	25
III.6. Exemples de biopolymères utilisés pour l'encapsulation des médicaments	26
III.6.1. Cas de la Poly ϵ - caprolactone (PCL)	26
III.6.2. Mécanisme de polymérisation de l' ϵ - caprolactone	27
III.6.3. Propriétés physico-chimiques de la poly ϵ - caprolactone (PCL)	28
III.6.4. Applications industrielles de la poly ϵ - caprolactone (PCL)	30

Chapitre IV : Les antalgiques

IV.1. Introduction	31
IV.2. Généralités sur la douleur	31
IV.2.1. Définition	31
IV.2.2. Classification de douleurs	31
IV.2.3. Evaluation de la douleur	33
IV.3. Les antalgiques	37
IV.3.1. Définition	37
IV.3.2. Règle d'utilisation des antalgiques (OMS)	37
IV.3.3. But des traitements antalgiques	37
IV.3.4. Classification des antalgiques	38
IV.3.5. Réglementation de prescription et de délivrance	40
IV.4. Généralités sur le tramadol	42
IV.4.1. Définition	42
IV.4.2. Mécanisme d'action	42
IV.4.3. Pharmacologie	42
IV.4.4. Effets indésirables	43
IV.4.5. Contre-indications	43

Partie d'étude de cas

Chapitre V : Etude de cas sur le Tramadol HCl

V.1. Objectif de l'étude	45
V.2. Matières premières	45
V.3. Equipements de préparation	48
V.4. Equipements de contrôle	49
V.5. Technique d'encapsulation	49
V.6. Méthodes de caractérisation	50
V.6.1. Réalisation du test de dissolution	50
V.6.2. Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible	51
V.6.3. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge	51
V.7. Résultats et discussions	51
V.7.1. Caractérisation biopharmaceutique	51
V.7.2. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge	55
V.8. Conclusion de l'étude	58

Conclusion générale et perspectives

Références bibliographiques

Liste des figures

Chapitre I : L'encapsulation

Figure I.1 : Morphologie de particules obtenues par micro encapsulation	5
Figure I.2 : Représentation schématique des différents systèmes de microparticules	6
Figure I.3 : Photographies obtenues par Microscopie Electronique à Balayage	6
Figure I.4 : Schéma de principe du procédé de micro encapsulation par coacervation complexe	10
Figure I.5 : Représentation schématique du processus de micro-encapsulation par Spray drying	12

Chapitre II : La micro-encapsulation par évaporation de solvant

Figure II.1 : Etape de base de l'encapsulation par évaporation de solvant	15
Figure II.2 : Préparation des microparticules par double émulsion-évaporation de solvant (Emulsion E1/H/E2)	16

Chapitre III : Les polymères biodégradables

Figure III .1 : Etape du processus de la biodégradable des polymères	23
Figure III .2 : Structure du poly ϵ -caprolactone (PCL)	27
Figure III .3 : Mécanisme de polymérisation anionique par ouverture de cycle de la poly ϵ -caprolactone (PCL)	28

Chapitre IV : Les antalgiques

Figure IV.1 : Echelle visuelle analogique	34
Figure I.V : Echelle numérique de la douleur	34
Figure IV.3 : Les antalgiques du palier I	38
Figure IV.4 : Les antalgiques du palier II	39
Figure IV.5 : La morphine	39

Chapitre V : Etude de cas sur le tramadol HCl

Figure V.1 : Courbe d'étalonnage du tramadol HCl (PH=6,8)	52
Figure V.2 : Profils de dissolution à PH=6,8 des microparticules préparées	52
Figure V.3 : Profil de dissolution à PH=6,8 du produit Doltram® à 50 mg	54
Figure V.4 : Spectre IRTF du Tramadol HCl	55
Figure V.5 : Spectre IR TF du PCL	55
Figure V.6 : Spectrophotométrie infrarouge de F2	57
Figure V.7 : Spectrophotométrie infrarouge de F4	57

Liste des tableaux

Chapitre I : Encapsulation

Tableau I.1 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé	9
---	----------

Chapitre II : Micro-encapsulation par évaporation de solvant

Tableau II.1 : Exemple de médicaments encapsulés par évaporation de solvant	20
--	-----------

Chapitre III : Polymères biodégradables

Tableau III.1 : Propriétés physico-chimiques du poly ϵ-caprolactone (PCL)	29
--	-----------

Chapitre IV : Les antalgiques

Tableau IV.1 : Réglementation des antalgiques	41
--	-----------

Chapitre V : Etude des cas sur le tramadol HCl

Tableau V.1 : Propriétés physico-chimiques du tramadol HCl	45
---	-----------

Tableau V.2 : Principales propriétés pharmacologiques du Tramadol HCl	46
--	-----------

Tableau V.3 : propriétés physico-chimiques du poly ϵ-caprolactone (PCL)	47
--	-----------

Tableau V.4 : Propriétés physico-chimiques du PVA	48
--	-----------

Tableau V.5 : Matrice des essais de formulation	55
--	-----------

Tableau V.6 : Pics caractéristiques du Tramadol (HCl)	56
--	-----------

Tableau V.7 : Pics caractéristiques du PCL	56
---	-----------

Liste des abréviations

PA : Principe actif

PLA : Polyacides

PVA : Polyalcool vinylique

PCL : Polycaprolactone

HCl : Tramadol

Pol : polymère

PA : Principe actif

PVP: polyvinylpyrrolidone

PEG : Polyéthylène glycol

HPMC :Ethyl cellulose

H/E:Huile / Eau

EVS : Echelle verbale simple

EN : Echelle numérique

EVA : Echelle visuelle analogique

OMS : Organisation mondiale de la santé

AINS: Anti-inflammatoires non Stéroïdien

IMAO : Association avec inhibiteurs de monoamine oxydase

ABS : Absorbance

mg/L: Milligramme/litre

g/cm³ : Gramme/centimètre cube

µm: Micromètre

tr/min: Tours/minute

T (%) : Taux d'encapsulation



Introduction générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique a pour but d'améliorer les propriétés des médicaments produits. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres, à savoir ; les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques du principe actif candidat. Par conséquent cette molécule doit conserver ses propriétés thérapeutiques depuis sa mise au point jusqu'à la cible [1].

La microencapsulation est une technologie largement utilisée depuis de nombreuses années dans plusieurs domaines industriels et scientifiques. Elle est classée parmi les préparations pharmaceutiques importantes pour les principales sociétés de production pharmaceutique [1].

Différentes techniques peuvent être utilisées pour la réalisation de l'encapsulation (chimiques, physiques, physico-chimiques, etc.). Le choix de la technique de formulation est basé sur les objectifs ciblés, le domaine d'application et les propriétés physicochimiques espérées du produit fini [2].

En effet, les matériaux les plus appropriés pour une telle application sont les biopolymères. En raison de leur biocompatibilité et de leur biodégradabilité connue, leurs applications dans le domaine pharmaceutique se sont développées au fil du temps. Les biopolymères contrôlent la vitesse de libération du médicament que ce soit par leur dissolution dans le fluide, par érosion lorsque le polymère d'enrobage s'est érodé avec le temps ou par diffusion de fluide à travers la paroi à l'intérieur de la microparticule [3].

Dans cet ordre d'idées, nous avons envisagé d'entreprendre un travail de recherche portant sur une étude de la micro-encapsulation d'un antalgique par la technique d'émulsification-évaporation de solvant à l'aide d'un polymère biodégradable, la poly ϵ -caprolactone.

A défaut de notre stage pratique prévu pour la période de Mars – Avril 2020 à l'usine de Medea / groupe pharmaceutique Sidal, qui a été annulé à cause du Corona Virus COVID 19, nous n'avons pas pu réaliser des essais de micro encapsulation d'une substance médicamenteuse. Pour cela, nous avons réalisé une étude de cas sur un principe actif ; le Tramadol HCI appartenant à la classe thérapeutique des Antalgiques.

Introduction générale

Notre mémoire de fin d'étude est constitué de cinq (05) chapitres :

- **Chapitre 1** décrit la micro encapsulation, les différents types de microparticules ainsi que les différents procédés de la micro encapsulation ;
- **Chapitre 2** est une description détaillée de la technique de micro encapsulation par émulsification -évaporation de solvant ;
- **Chapitre 3** comporte une synthèse bibliographique sur les polymères biodégradables utilisés pour l'encapsulation d'un médicament ;
- **Chapitre 4** expose des notions de bases sur les antalgiques et leurs classifications ;
- **Chapitre 5** présente une étude de cas sur l'encapsulation d'un médicament ; le Tramadol HCL à l'aide d'un polymère biodégradable ; la poly ϵ -caprolactone.

Enfin, nous terminons par une conclusion générale.



Partie théorique



Chapitre I

I.1. Introduction

L'encapsulation est un domaine de recherche très dynamique, démontrant une compétition multidisciplinaire majeure. Aujourd'hui, les capsules doivent être toujours plus sophistiquées et spécifiques [4].

L'encapsulation est considérée comme étant une technologie qui piège des matériaux solides, liquides ou gazeux dans des capsules miniatures, de taille nano-, micro- ou millimétriques, qui peuvent libérer leur contenu à des rythmes contrôlés dans des conditions spécifiques [5]. Elle peut également être définie par sa granulométrie, par exemple : nano encapsulation, micro encapsulation [6].

Grâce à un matériau enrobant, l'encapsulation protège une substance active et/ou sensible, qui peut exister sous forme solide, liquide ou gazeuse, on formant des particules solides. Ce procédé, en plus de protéger des matières actives, permet également de protéger les utilisateurs dans le cas d'actifs irritants ou toxiques, ou encore de mieux contrôler la libération des molécules actives [7].

I.2. Historique

Le premier produit commercialisé généré de l'encapsulation a été le papier autocopiant développé par Green et Schleicher dans les années 1950 [8]. Ce produit contient des microparticules de colorant réalisées par coacervation complexe entre la gélatine et la gomme arabique qui se brisent sous l'effet de la pression d'une tête d'imprimante ou d'un stylo [9].

Dans le domaine pharmaceutique, les premières recherches sur la micro encapsulation datent de 1931, lorsque des microbilles de gélatine encapsulant un actif ont été préparées par le procédé de coacervation. Spansules™ (développée par Smith Kline et French) était la première préparation à libération prolongée commercialisée qui remonte à 1952 et qui consiste en des gélules remplies de microgranules chargés en dextroamphétamine sulfate (Dexedrine®) [10].

I.3. Objectifs de l'encapsulation

Les principaux objectifs de l'encapsulation sont comme suit [11, 12, 13, 14] :

- Obtenir une libération prolongée du médicament ;
- Améliorer la solubilité du médicament hydrophobe insoluble en réduisant la taille des particules ;
- Masquer les propriétés organoleptiques telles que le goût et l'odeur de nombreux médicaments et améliorer ainsi la compliance du patient ;
- Convertir les médicaments liquides en des poudres à écoulement libre ;
- Protéger les médicaments sensibles à l'humidité, à la lumière et à l'oxygène et à la température ;
- Empêcher l'incompatibilité entre les substances actives et les excipients ;
- Protéger des médicaments, qui se vaporisent à température ambiante ou qui sont de nature volatile ;
- Modifier le site d'absorption pour les médicaments qui présentent une toxicité à pH faible ;
- Produire des médicaments amorphes avec des propriétés physiques souhaitables. Elle permet de préparer des cellules immobilisées ou des enzymes ;
- Faciliter l'injection grâce à la forme sphérique et de la taille des particules ;

I.4. Systèmes à encapsuler

L'encapsulation peut être associée à une grande variété de systèmes allant de molécules très simple à très complexe telles que les peptides, les médicaments, l'ADN...etc. Il peut même être un mélange de ces molécules ou de structure plus complexes comme des virus protoplasme, et même des cellules biologiques complètes [15].

La forme pharmaceutique « microparticulaire » de délivrance de médicament apporte un grand intérêt et beaucoup d'avantages pour l'administration orale des médicaments, la chimiothérapie, le ciblage de médicaments, l'utilisation des vaccins, l'amélioration de la biodisponibilité et les systèmes de délivrance de médicaments oculaire et transdermique [16].

I.5. Classification des microparticules

Généralement, la micro encapsulation regroupe les techniques qui consistent de produire des particules de taille comprise entre 500nm et 500µm. Pour des tailles plus petites, on parlera de nanoparticules, et au-delà de minigranules ou miniparticules. La forme des microparticules n'est pas nécessairement sphérique, elles peuvent avoir des formes plus irrégulières, notamment dans le cas d'encapsulation de principes actifs solides [7]. Les microparticules sont des dispersions particulaires ou des particules solides distinguées sur la base de leur structure interne en deux micromorphologies générales : microcapsules et microsphères [16]. Il existe également des morphologies plus complexes (microparticules à double enveloppe, microsphère à double cœur...) suivant les procédés d'encapsulation et les applications [7]. La **Figure I.1** représente les types de morphologie de particules obtenues par micro encapsulation [17].

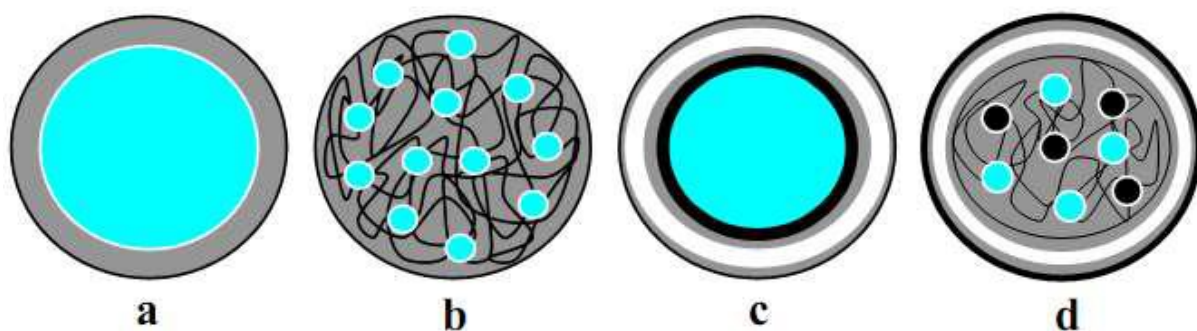


Figure I.1 : Morphologie de particules obtenues par micro encapsulation :

- (a) microcapsule simple, (b) microsphère simple, (c) microcapsule multi-enveloppe,
(d) microsphère avec double cœur

Les microsphères sont des systèmes sphériques composés d'une matrice (polymère, cire). La particule est constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice, où l'ingrédient actif est finement dispersé, sous forme moléculaire, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions. Les microcapsules désignent des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant. La **Figure I.2** représente schématiquement, les deux types de microparticules [15].

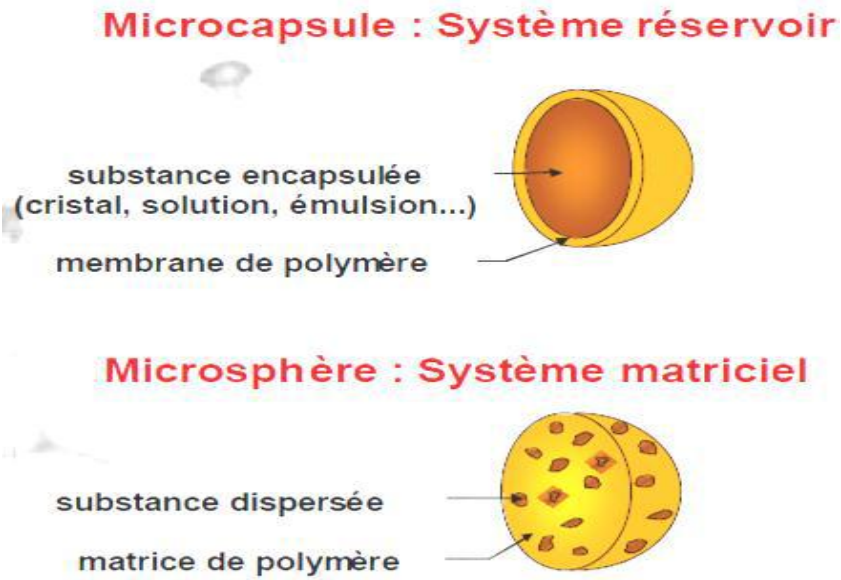


Figure I.2 : Représentation schématique des différents systèmes de microparticules

La **Figure I.3** représente des photographies obtenues par Microscopie Electronique à Balayage (MEB) d'une microsphère et d'une microcapsule [18].

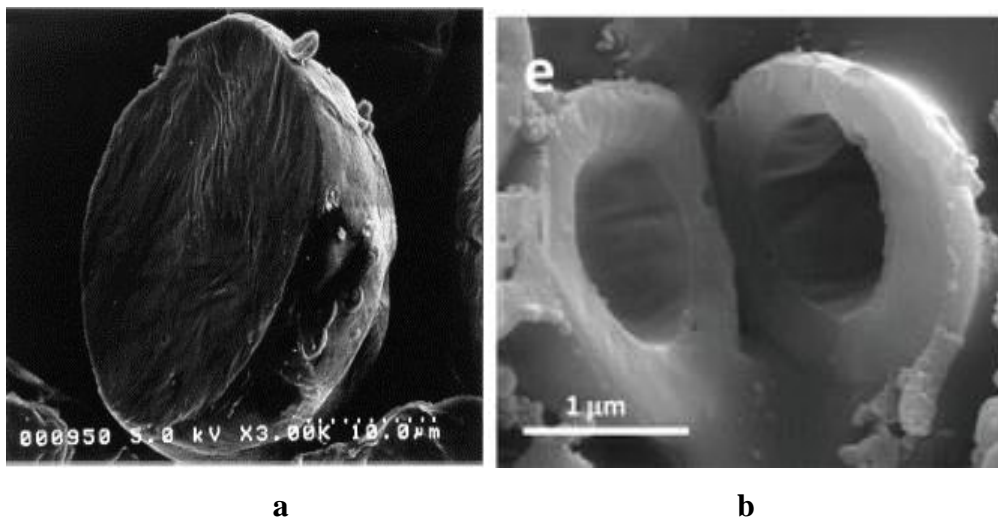


Figure I.3 : Photographies obtenues par Microscopie Electronique à Balayage représentant : (a) microsphère dans laquelle le principe actif est dispersé dans le matériau enrobant ; (b) microcapsule

I.6. Caractéristiques physicochimiques des microparticules

La diversité des procédés de microencapsulation aboutissent à des microparticules aux propriétés physiques différentes (taille, forme, texture ou structure : cristallinité du réseau, structure chimique) et aux propriétés mécaniques variables. Physico-chimiquement, de nombreux facteurs contribuant à la caractérisation de la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère. Par exemple, la charge électrique de la surface (potentiel zêta), la mouillabilité, la porosité, la tortuosité des pores, le degré de gonflement...etc. Les microcapsules ou microsphères sont caractérisées aussi par une distribution en taille (ou une granulométrie), par le mode et les conditions de libération de l'agent encapsulé [2].

I.7. Mécanismes de libération du principe actif à partir des microparticules

Le taux de libération dépend des certains paramètres incluant le type du polymère ; la solubilité et la dose du médicament ; le rapport polymère / médicament ; la taille des particules du médicament et du polymère et la structure et porosité de la forme de la matrice.

Le mécanisme de libération du médicament de la matrice polymère est basé sur les caractéristiques et les propriétés physico-chimiques du polymère. Trois mécanismes principaux peuvent être établis [19] :

- Diffusion de médicaments à travers les polymères non dégradables ;
- Gonflement et diffusion du médicament avec un polymère gonflant ;
- Libération du médicament par dégradation et érosion.

La teneur (ou taux d'encapsulation) de la matière active dans les microcapsules peut être très élevée, elle est de l'environ de 85 à 90 %. Il convient de noter que les teneurs dans les microsphères sont plus faibles, d'environ de 10 à 35 %, même si, dans certains cas, on peut atteindre des teneurs de 50 %. Les microcapsules restent les plus intéressantes en termes de capacité [2].

I.8. Procédés de micro encapsulation

Il existe plusieurs méthodes pour encapsuler un principe actif. A chaque technique une gamme de tailles, un taux d'encapsulation et une structure interne différente. Il y a également diverses possibilités concernant la forme physique finale des microparticules qui peuvent être sous forme de poudre ou de dispersion dans un liquide.

La classification la plus courante des techniques d'encapsulation disponibles, s'intéresse principalement au principe même du procédé (**Tableau I.1**) [18, 20] :

- Les procédés mécaniques : basés sur le séchage ou la solidification de gouttelettes contenant tous les constituants de la future particule. ;
- Les procédés chimiques : caractérisés par un déclenchement simultané de la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et de l'encapsulation du principe actif. Ce procédé n'utilise donc pas de matrices enrobantes préformées ;
- Les procédés physico-chimiques : dépendants de la solubilité des agents enrobants sous l'effet de variations des conditions physiques (température, pH, ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible...), et de changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobants.

Tableau I 1 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé [20]

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Type de microparticules
Procédés physicochimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	Microcapsules Microsphères
	Evaporation – extraction de solvant	Microsphères
	Gélification thermique d'émulsions (hot melt)	Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation interfaciale	Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	Microcapsules
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray drying)	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	Microsphères
	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	Microcapsules
	Extrusion/Sphronisation	Microsphères

I.8.1. Procédés physico chimiques

Coacervation

Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvatation de macromolécules conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. A l'issue de la coacervation deux phases seront en présence dans le milieu ; le e coacervat, riche en polymère et pauvre en solvant et le surnageant, pauvre en polymère et riche en solvant [21].

La microencapsulation par coacervation consiste à provoquer la précipitation de la matière enrobante par séparation de phase autour de la matière active. Une microcapsule est alors formée. Quand la quantité de matière active dans le milieu est très faible par rapport au coacervat, les particules peuvent s'agréger et donc former une microsphère.

Deux types de coacervation sont connus : la coacervation complexe quand la structure du coacervat comprend plusieurs polymères et la coacervation simple quand la matrice est formée d'un seul polymère [21].

La **Figure I.4** représente le principe du procédé de micro encapsulation par coacervation complexe [15].

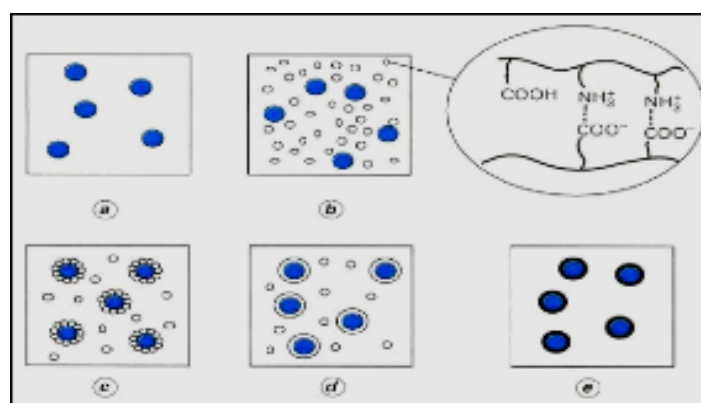


Figure. I.4 : Schéma de principe du procédé de micro encapsulation par coacervation complexe

Gélification thermique d'émulsion (*hot melt*)

Le procédé est effectué à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant. Le principe actif est dissout ou dispersé dans ce matériau fondu. Cette phase est ensuite émulsionnée au sein d'une phase dispersante chauffée au préalable à la même température. Des principes actifs hydrophiles et lipophiles pouvant être encapsulés par cette méthode à condition que le principe actif ne doive présenter aucune affinité avec la phase dispersante. Pour cela, l'eau distillée est généralement choisie comme phase dispersante, pour les substances lipophiles tandis que pour les substances hydrophiles les huiles de silicone sont utilisées. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu [18].

Technique d'évaporation des solvants

Cette technique à été utilisé largement pour l'encapsulation d'une grande variété de composés pharmaceutiques. Son efficacité dépend de plusieurs paramètres particulièrement les paramètres de formulation comme les propriétés de la matrice et sa concentration, la nature du principe actif, le type de tensioactif et sa concentration et les paramètres du procédé comme la vitesse d'agitation, d'évaporation de solvant. Ces facteurs influent principalement les propriétés des microparticules et le mécanisme de libération [16].

I.8.2. Procédés chimiques**Polycondensation interfaciale**

Cette méthode permet l'encapsulation des molécules d'espèces hydrophobes et d'espèces hydrophiles. Le procédé met en jeu un monomère hydrophile et un monomère hydrophobe. Une émulsion d'une phase huileuse contenant le monomère hydrophobe dans une phase aqueuse contenant le monomère hydrophile est réalisée (dans le cas d'encapsulation d'espèces hydrophobes) avec ou sans tensioactif. Les deux monomères se rencontrent à l'interface et réagissent entre eux pour former la « membrane primaire » [22, 23].

Polymérisation interfaciale

Dans cette méthode, les capsules sont préparées en mettant en contact une phase dispersée contenant le principe actif et ou un ou plusieurs monomères (α) avec une autre phase miscible à la première contenant un ou plusieurs autres monomères (β) susceptibles de réagir avec les premières monomères (α) pour donner un polymère. Lorsque les deux phases sont en contact, les monomères réagissent et polymérisent à l'interface des deux phases formant ainsi une membrane polymérique autour du principe actif liquide [24].

I.8.3. Procédés mécaniques

Enrobage en lit fluidisé

L'enrobage en lit fluidisé, aussi appelé spray-coating, permet d'enrober de manière continue des matières actives constituées de particules solides afin d'obtenir des microcapsules. Ce procédé nécessite trois étapes [4] :

- Introduction des particules à enrober dans une chambre cylindrique verticale, à l'aide d'un courant d'air, afin d'être fluidisées ;
- Le matériau enrobant est ensuite pulvérisé sur la suspension, à travers la buse de pulvérisation, pour former une membrane. Ce processus est répété plusieurs fois pour recouvrir entièrement la surface de particule ;
- Séchage ou refroidissement de l'enrobage selon la nature du matériau enrobant.

Nébulisation/séchage«Spray-drying»

Ce procédé consiste à la dispersion de la substance active dans un matériau d'enrobage. Ce mélange est ensuite pulvérisé dans une chambre de dessiccation. La pulvérisation est effectuée soit par passage à travers une buse d'atomisation ou bien par un système de type disque tournant ou buse rotative. Après séparation du flux d'air par passage dans un cyclone ; les capsules générées sont récupérées à la base de la chambre de dessiccation (**Figure I.5**) [24, 25].

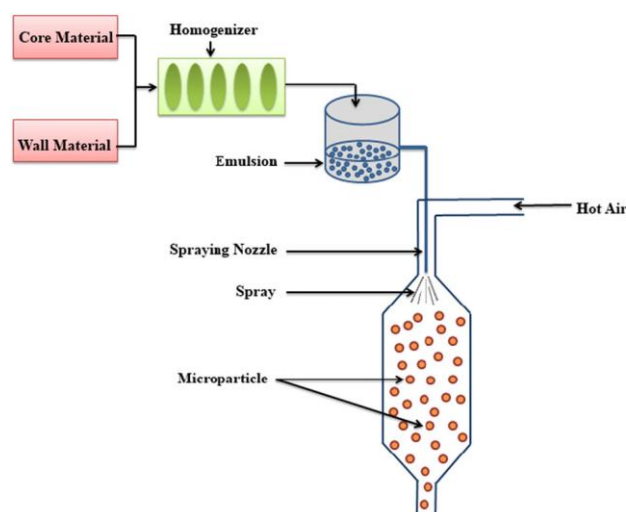


Figure I.5 : Représentation schématique du processus de micro-encapsulation par spray drying

Extrusion/Sphronisation

La technique d'extrusion peut être utilisée pour l'encapsulation de matière active dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de préparer des microcylindres homogènes et réguliers.

Le produit à encapsuler et le matériau enrobant sont préalablement mélangés. Ensuite, ce mélange est passé à travers une extrudeuse dans laquelle il subit un certain nombre d'opérations : mélange, malaxage, mise en pression, échauffement, et détente.

Après extrusion, la matière obtenue est découpée en microparticules cylindriques, qui sont ensuite érodées mécaniquement pour rendre leur forme voisine celle de microsphères [9].

Gélification ou congélation de gouttes (priling)

I.9. Matière enrobante

Le système enrobant joue un rôle principal sur la stabilité des microparticules et le degré de protection de la matière active. Le choix des matériaux enrobants est basé sur leurs propriétés physico-chimiques (stabilité, humidité, pH, oxydation), thermiques et mécaniques. Le matériau enrobant doit être capable de former un film qui soit cohérent avec le matériau de cœur ; être chimiquement compatible et non réactif avec le matériau du noyau ; et fournir les propriétés de revêtement souhaitées, telles que la résistance, la flexibilité, l'imperméabilité, les propriétés optiques et la stabilité [26]. Ci-dessous, quelques exemples de matériaux d'enrobages [27] :

- **Les polymères naturels** : Protéines, Albumins, Gélatine, Collagène, Glucides, Amidon, Agarose, Chitosane, Dextrane... etc.
- **Les polymères synthétiques** : Acroléine, Méthacrylate de glycidyle, Polymères époxy, Lactides et glycolides et leurs copolymères, Polyalkyl cyanoacrylates, Polyanhydrides...etc.



Chapitre II

II.1. Introduction

Le choix d'un procédé d'encapsulation approprié se base sur les propriétés physico-chimiques des principes actifs étudiés et les caractéristiques finales des microparticules souhaitées, à savoir ; le type de microparticule, la taille moyenne, le taux d'encapsulation, la forme finale, les conditions de libération et la cinétique de libération [1].

La technique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour l'encapsulation de différents types de médicaments ; médicaments hydrophobes tels que le cisplatine, la lidocaïne, la naltrexone et la progestérone; et médicaments hydrophiles tels que l'insuline, les protéines, le peptide et le vaccin. Elle permet de faciliter la libération contrôlée de médicament, et donne de nombreux avantages cliniques [3].

Les microparticules obtenues sont le plus souvent de type matriciel, et de taille variant entre 0,5 et 200µm. Les taux d'encapsulation sont de l'ordre de 30 à 40% pour de très bons rendements, pouvant atteindre les 100% [7].

Cette technique repose sur quatre étapes majeures [28] :

1. Dissolution du polymère utilisé comme revêtement du composé actif dans un solvant organique pour former une suspension, une émulsion ou une solution ;
2. Emulsification de la phase organique (phase dispersée) dans une phase aqueuse (phase continue) ;
3. Elimination des solvants par évaporation ou extraction liquide ;
4. Récupération des particules par filtration ou centrifugation et séchage des microsphères.

II.2. Méthodes du procédé d'encapsulation par évaporation de solvant

Il existe différentes méthodes d'encapsulation par la technique d'évaporation de solvant. Les méthodes les plus fréquemment utilisées pour les médicaments sont l'émulsion simple l'huile dans l'eau (H / E) et l'émulsion double l'eau dans l'huile dans l'eau (E / H / E) [29].

La méthode de l'émulsion simple l'huile dans l'eau (H / E) se compose de quatre grandes étapes (**Figure II.1**) [30] :

1. Dissolution du médicament hydrophobe dans un solvant contenant le polymère;
2. Emulsification de cette phase de matière organique, dite phase dispersée, dans une phase aqueuse dite phase continue;
3. Extraction du solvant de la phase dispersée par la phase continue, accompagnée de l'évaporation du solvant, transformant gouttelettes de phase dispersée en particules solides;
4. Récupération et séchage des microsphères pour éliminer le solvant résiduel.

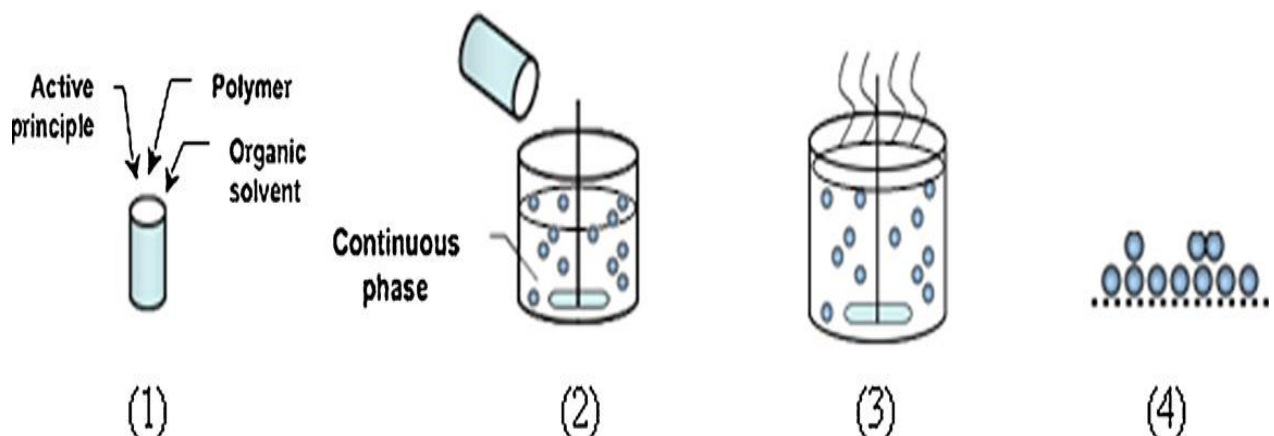


Figure II.1 : Étapes de base de l'encapsulation par évaporation de solvant

Chapitre II Micro encapsulation par évaporation de solvant

La **Figure II.2** montre une préparation de microparticules par double émulsion-évaporation de solvant l'eau dans l'huile dans l'eau (Emulsion E1 / H / E2) [31].

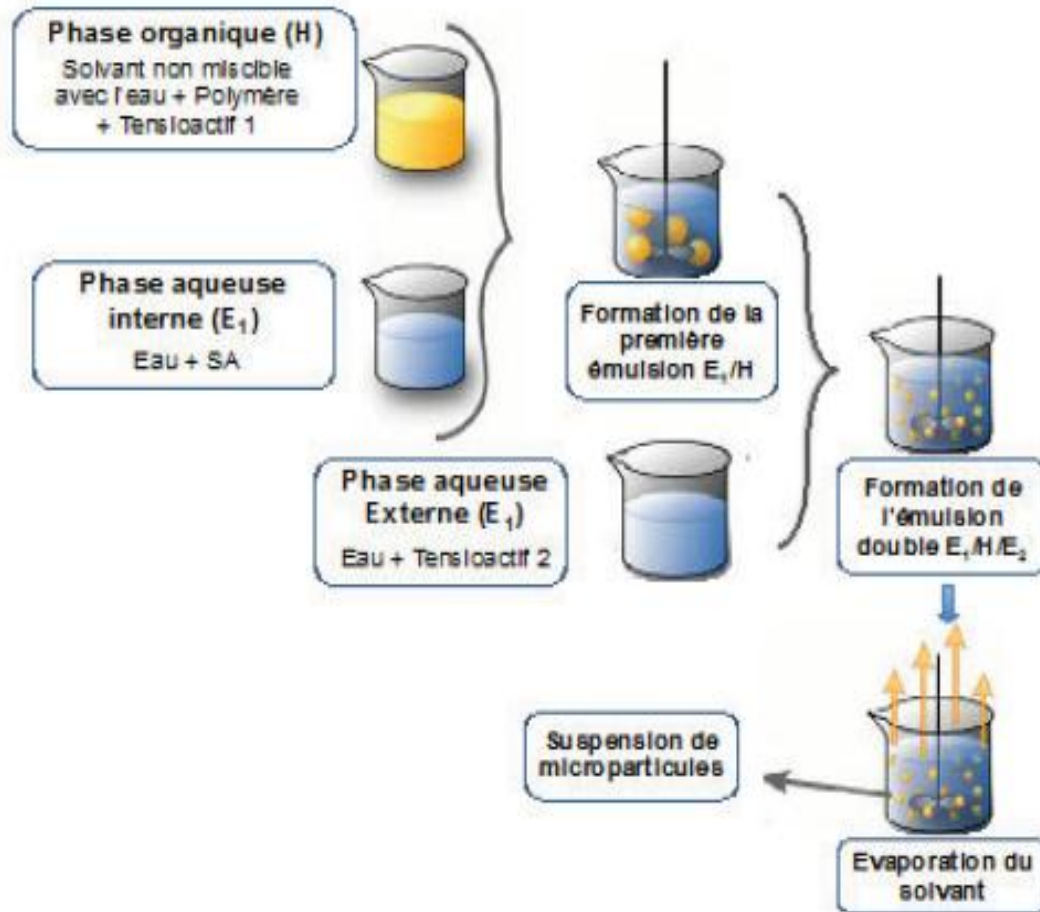


Figure II.2 : Préparation des microparticules par double émulsion-évaporation de solvant (Emulsion E1/H/E2)

La solution aqueuse du médicament (phase aqueuse interne E1) est émulsionnée avec la phase organique contenant le polymère pour former une première émulsion (Emulsion simple E1 / H). Cette dernière est ensuite dispersée dans une seconde solution aqueuse (phase aqueuse externe E2) pour former une seconde émulsion (Emulsion double E1 / H / E2). Enfin, le mélange final obtenu subit une évaporation du solvant pour récupérer les microparticules.

II.3. Paramètres influençant l'encapsulation par évaporation de solvant

Plusieurs paramètres peuvent influencer l'efficacité de ce processus dont les solvants utilisés, le rapport principe actif/polymère, la vitesse d'agitation, la solubilité du principe actif et la masse molaire du polymère. Afin de développer des systèmes polymères chargés d'ingrédients actifs, ces paramètres doivent être pris en compte [1].

➤ **Effet du solvant organique**

Afin d'étudier l'effet du solvant sur le taux d'encapsulation, des travaux de recherche montrent qu'avec la précipitation rapide du polymère et la concentration élevée du polymère dans la phase organique, le rendement est meilleur [28].

➤ **Effet du polymère**

Différents polymères ont été utilisés pour ce type d'encapsulation. En effet, le polymère choisi dépend du domaine d'utilisation des microparticules. Les polymères utilisés pour la microencapsulation dans le domaine pharmaceutique sont [20, 32, 33] :

- protéines naturelles comme l'albumine, le collagène, la gélatine, la fibrine, le fibrinogène, et la caséine ;
- Les polysaccharides naturels comme la dextrine, l'acide alginique, la chitine et le chitosane ;
- Les polysaccharides comme l'éthylcellulose, l'hydroxyléthylcellulose, l'hydroxyl propyléthylcellulose, la méthylcellulose... ;
- Les polymères synthétiques comme : le poly acide lactique, le poly (acide glycolique/acide lactique), le poly (ϵ -caprolactone), et différents types d'Eudragit.

La masse moléculaire des polymères utilisés dans la microencapsulation par évaporation de solvant est un paramètre très important. En effet, l'augmentation de la masse molaire du polymère conduit à l'accroissement de la viscosité de la phase dispersée et de la taille des microsphères, comme montré dans quelques travaux [33, 9, 34].

➤ **Effet de l'interaction entre le principe actif et le polymère**

L'interaction entre le principe actif encapsulé et le polymère peut changer le taux d'encapsulation. L'interaction entre le polymère et le principe actif peut être due à des interactions hydrophobes ou hydrophiles. Dans le cas où il existe des interactions ioniques ou hydrophiles, le principe actif sera encapsulé avec un taux important dans les polymères contenant des groupements carboxyliques libres. Dans le cas des interactions hydrophobes, les polymères utilisés donnent des taux d'encapsulation très élevés [35].

➤ **Effet du rapport principe actif/ polymère**

Le rapport principe actif/ polymère (PA/Pol) peut influencer la qualité des microparticules obtenus en utilisant la micro encapsulation par évaporation de solvant. La littérature montre que le taux d'encapsulation augment avec l'augmentation du rapport (PA/Pol) [36].

➤ **La vitesse d'agitation**

Pendant la formation des gouttelettes, la vitesse d'agitation détermine la taille des microparticules de telle sorte qu'une augmentation dans la vitesse résulte une diminution de taille des particules [37].

➤ **L'effet du volume de la phase aqueuse interne**

Lorsque le volume de solution aqueuse de la phase interne augmente, il y a une diminution de l'efficacité de chargement de médicament car une couche mince de chlorure de méthylène agit comme une barrière pour la diffusion du médicament dans la phase aqueuse. Une dilution de la phase organique augmente la diffusion de la phase interne vers la phase externe, donc l'efficacité de chargement est diminuée [37].

➤ **L'effet du volume de la phase aqueuse externe**

Une augmentation du volume de la phase externe de l'émulsion secondaire (doubles émulsions) conduit à une diminution de la taille des microparticules. La taille des gouttelettes de l'émulsion

Chapitre II *Micro encapsulation par évaporation de solvant*

secondaire peut diminuer en raison d'une diminution de la fréquence de collision des gouttelettes avec l'augmentation du volume de la phase externe de l'émulsion secondaire [38].

➤ Influence de la température

La viscosité de la phase organique et l'évaporation de solvant sont très influencées par la température. En augmentant la température, la viscosité diminue et la taille des gouttelettes tend à diminuer. A partir d'une certaine température, le solvant s'évapore plus rapidement en entraînant, à l'inverse, l'augmentation de la viscosité de la phase dispersée [39].

II.4. Exemples de formulation de microparticules par évaporation de solvant

Le **tableau II.1** donne quelques exemples de principes actifs encapsulés par la technique d'évaporation de solvant à l'aide de différents polymères [40 à 50].

Chapitre II *Micro encapsulation par évaporation de solvant*

Tableau II.1 : Exemples de médicaments encapsulés par évaporation de solvant

Médicament	Polymère	Type de microparticules	Référence
Quercitine dihydrate	Eudragit S100	Microsphères mucoadhésives	[40]
Captopril	Carbopol 934 HPMC	Formulation mucoadhésive gastrotentive	[41]
5-Fluorouracil	PEG	Microsphères	[42]
Leflunomide	PLA PLC HPMC	Microsphères	[43]
Zidovudine	EC Eudragit RS 100 Methocel K4M Methocel K15M	Microsphères	[44]
Famotidine	Eudragit S100	Microsphère flottante	[45]
Nifedipine	Ethyl cellulose	Microsphère à libération prolongée	[46]
Acetazolamide	Eudragit RS 100	Microsphère	[47]
Cefpodoxime proxetil	Ethyl cellulose HPMC	Microsphère	[48]
Aceclofenac	Eudragit RS 100 Eudragit RL 100 HPMC K 100M	Microsphère	[49]
Ondansetron hydrochloride	Eudragit E 100	Microsphère à gout masquée	[50]



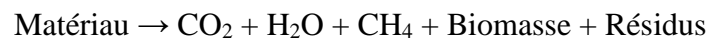
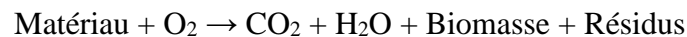
Chapitre III

III.1 Introduction

Cette partie concerne un rappel bibliographique sur les propriétés des polymères biodégradables, le mécanisme de biodégradation des polymères, les facteurs influençant la biodégradation ainsi que leurs applications pharmaceutiques et médicales.

D'une manière générale, la biodégradation est définie comme la décomposition/dégradation des matériaux organiques par des microorganismes (bactéries enzymes, champignons et algues). Ces matériaux perdent leurs propriétés mécaniques, ils sont modifiés chimiquement et ensuite convertis en H₂O, CO₂ et/ou CH₄, une nouvelle biomasse et éventuellement des résidus [51].

Le processus biochimique de la biodégradation en conditions d'aérobie et d'anaérobie est résumé par les équations suivantes [51]:



III.2. Propriétés des polymères biodégradables

Les polymères biodégradables présentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications pharmaceutiques et médicales. Parmi ces propriétés, on peut citer ; la biodégradabilité, la biocompatibilité et la biorésorbabilité.

Biodégradabilité

La biodégradabilité est un processus naturel de décomposition de la matière organique. Elle est due à la présence de liaisons facilement clivables comme les liaisons esters ou amides conduisant à la formation de molécules simples et de fragments de plus petite taille [52].

Biocompatibilité et biorésorbabilité

Un matériau biocompatible est un matériau qui est capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner.

En plus de la biocompatibilité, on recherche également pour des applications médicales spécifiques, des matériaux bio résorbables pouvant se décomposer tout naturellement dans l'organisme humain pour être remplacés après par un tissu vivant.

Propriétés chimiques

La présence de fonctions sur les molécules leur attribue des propriétés particulières et des facilités à réagir avec d'autres molécules. Leur réactivité est due à la présence des fonctions alcool, acide, amine ou aldéhyde qui réagissent facilement grâce à leur site nucléophile et électrophile [53].

III.3. Mécanisme de biodégradation des polymères

Les processus mis en jeu lors de la biodégradation sont nombreux et complexes mais on peut tout de même distinguer deux étapes (**Figure III.1**) [54] :

- La **première étape** ou dégradation primaire (ou partielle) correspond à des ruptures de chaînes. Au cours de cette phase, il y a fragmentation du polymère (biofragmentation). En conséquence, la surface de contact entre le polymère et les microorganismes augmente. Ainsi, la décomposition des macromolécules en chaînes plus courtes peut avoir lieu. Cette étape a lieu à l'extérieur des cellules des microorganismes en raison de la taille et de l'insolubilité de ces macromolécules. Les enzymes extracellulaires sont responsables de ces ruptures. Ce sont des endo-enzymes (clivage des liaisons internes des chaînes polymères) ou des exo-enzymes (clivage des unités monomères terminales de la chaîne principale) ;

- La **deuxième étape** ou minéralisation correspond à la biodégradation proprement dite. Les fragments oligomères suffisamment petits sont attaqués par des microorganismes qui les transforment en métabolites et les assimilent ensuite. La formation de gaz, d'eau, de sels, de minéraux et d'une nouvelle biomasse a lieu au cours de cette étape.

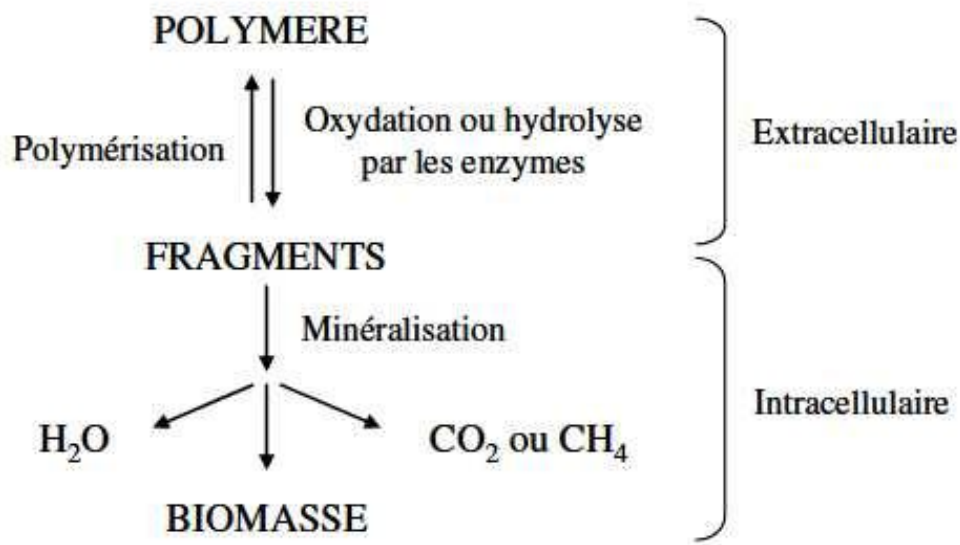


Figure III.1 Etapes du processus de la biodégradation des polymères

III.4. Facteurs de la biodégradation des polymères

La biodégradation des polymères est influencée par un certain nombre de facteurs. Parmi ces facteurs, on peut distinguer les facteurs biologiques de la biodégradation, les facteurs physicochimiques du milieu de la biodégradation, la structure et les propriétés du substrat.

Facteurs biologiques

La biodégradation peut avoir lieu dans tous les types de milieux, si des microorganismes ou des enzymes capables de dégrader le matériau sont présents. Les micro-organismes suivant le cas, donneront lieu à une dégradation aérobie ou anaérobie (bactéries, cyanophycées) [51,54].

- **Microorganismes**

Les microorganismes sont des êtres vivants unicellulaires ou pluricellulaires, ce terme regroupe des organismes procaryotes (virus, bactéries dont archaebactéries) et eucaryotes (algues, protozoaires et champignons). Ces microorganismes ont développé la capacité à dégrader différents types de composés chimiques.

- **Enzymes**

Les enzymes sont des protéines présentes dans tous les êtres vivants. Elles sont produites par des cellules animales, végétales ou microbiennes. Elles ont pour fonction de faciliter les réactions chimiques et induire des augmentations importantes des vitesses de celles-ci. La fonction des enzymes est liée à la présence dans leur structure d'un site particulier appelé le «site actif». Les molécules, sur lesquelles agit une enzyme, sont définies comme les substrats de la réaction enzymatique.

Les enzymes sont classées en six principaux groupes, en fonction du type de réaction qu'elles catalysent : les oxydoréductases, les transférases, les hydrolases, les liasses, les isomérases et les ligases.

Facteurs physico chimiques du milieu de la biodégradation

Certains facteurs du milieu de dégradation sont indispensables et peuvent conditionner le processus de biodégradation. Les facteurs les plus significatifs sont : la température (qui favorise l'activité microbienne), l'humidité du milieu (qui doit être suffisante pour permettre l'activité des microorganismes), les sels minéraux (pH) et l'oxygène [54].

Structure et Propriétés des polymères constituant le matériau

Le degré de polymérisation influence fortement la biodégradation. Un polymère faiblement cristallin et de masse molaire peu élevée est plus facile à dégrader. Par contre il sera difficile d'hydrolyser un polymère dont la structure est bien organisée (cristalline) [55].

III.5. Grandeurs permettant l'évaluation de la biodégradation

La biodégradabilité d'un matériau consiste en sa minéralisation totale par le métabolisme des micro-organismes, non seulement du polymère de base, mais aussi des additifs inclus. Plusieurs paramètres peuvent être suivis, dans des conditions expérimentales définies [56] :

➤ **Le changement d'aspect du matériau**

Ceci consiste à observer la colonisation microbienne à la surface du polymère et à examiner les modifications macroscopiques (fragmentation, érosion,...) et/ou microscopiques (modification de la morphologie) de celle-ci. Les techniques utilisées sont notamment les microscopies optiques, électroniques ou à force atomique.

➤ **La perte de masse**

L'évolution de la masse est mesurée en fonction du temps.

➤ **L'évolution des propriétés thermiques et mécaniques**

L'évolution des propriétés thermiques (T_g , T_f , ...) et mécaniques telles que la résistance à la traction, l'allongement à la rupture, etc. sont des mesures indirectes de la biodégradation d'un polymère. Ces méthodes permettent d'estimer des degrés de biodégradabilité par rapport aux propriétés d'origine du matériau.

➤ **La distribution des masses molaires**

Cette distribution peut être mesurée par chromatographie d'exclusion stérique (SEC). Cette méthode est analytique et permet d'affiner la compréhension des mécanismes de dégradation.

➤ **La consommation en oxygène**

C'est une méthode directe de mesure de l'activité biologique en présence du matériau. Elle nécessite néanmoins de bien connaître les mécanismes biochimiques impliqués afin de différencier les consommations en oxygène liées à la biodégradation du matériau de celles liées à d'autres processus (oxydation chimique, ...).

➤ L'émission de CO₂

C'est aussi une méthode directe de mesure de l'activité biologique. Elle est sans doute la plus utilisée à l'heure actuelle. Produit lors de la minéralisation du matériau, le CO₂ est en effet assez facilement détectable par spectroscopie infrarouge ou par chromatographie.

III.6. Exemples de biopolymères utilisés pour l'encapsulation des médicaments

Parmi les biopolymères utilisés pour l'encapsulation des médicaments, on peut citer ; les polysaccharides (amidon, cellulose, chitosane, alginates, carragénane, agarose, xanthane, gomme arabique), les protéines (gélatine, caséine, protéine de soja), les polyhydroxyalkanoates (PHA), les polyaspartates, la poly-lysine, les polylactides (PLA) et la poly ϵ - caprolactone (PCL).

III.6.1. Cas de la Poly ϵ - caprolactone (PCL)

La Poly ϵ - caprolactone (PCL) est l'un des polymères biodégradables les plus connus et les plus utilisés en médecine pour ses propriétés de biodégradabilité, de biocompatibilité, de biorésorbabilité, de perméabilité élevée et de non-toxicité.

La PCL est un polyester aliphatique semi-cristallin aux propriétés thermoplastiques. Il est d'origine pétrochimique. Ce polymère se dégrade par clivage du lien ester par hydrolyse ou scission enzymatique. Sa vitesse de dégradation est contrôlable, ce qu'est d'un grand intérêt pour les applications biomédicales et pharmaceutiques. La **Figure III.2** donne la structure du PCL [57].

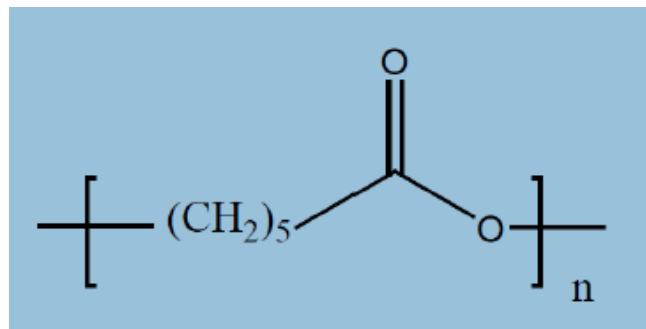
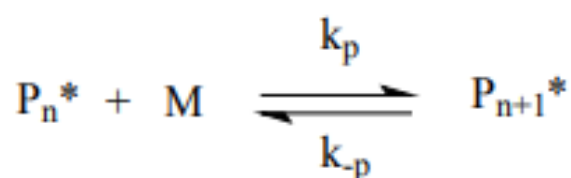


Figure III.2 : Structure du poly ϵ - caprolactone (PCL)

III.6.2. Mécanisme de polymérisation de l' ϵ -caprolactone

Ce polymère est synthétisé par polymérisation catalytique avec ouverture de cycle du ϵ -caprolactone.

Comme toutes les polymérisations, celle par ouverture de cycle est une polymérisation équilibrée mais dans ce cas, la concentration en monomère à l'équilibre, à température ambiante, peut ne pas être négligeable. Il faut donc tenir compte d'un équilibre polymérisation-dépolymérisation représenté ci-dessous :



Depuis les années soixante, de nombreuses études ont été menées, l'ouverture du cycle pouvant se faire par l'utilisation d'amorceurs cationiques, anioniques ou par coordination insertion. Selon les amorceurs utilisés, des mécanismes de polymérisation différents sont mis en jeu [58].

Les études d'Hofman et de Karicheldorf [59] confirment que la polymérisation anionique repose sur une attaque nucléophile de l'amorceur sur le carbone électropositif de la fonction carbonyle du monomère, suivie du clivage de la liaison oxygène-acyle (**Figure III.3**) et la propagation procède par des espèces actives de type alcoolate [60, 61].

Le grand avantage de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique, par rapport à la voie cationique, réside dans la diminution des temps de polymérisation.

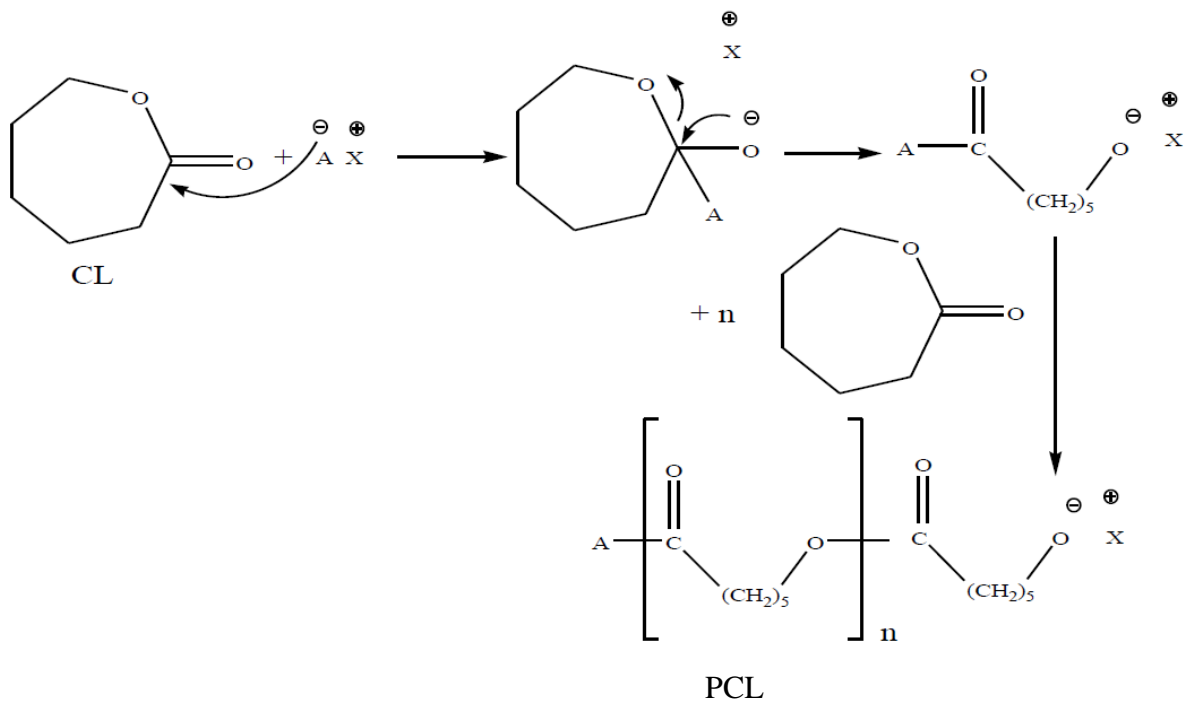


Figure III.3 : Mécanisme de polymérisation anionique par ouverture de cycle de la poly ϵ -caprolactone (PCL)

III.6.3. Propriétés physico-chimiques de la poly ϵ - caprolactone (PCL)

Quelques propriétés physico-chimiques du PCL sont résumées dans le **tableau III.1** suivant [62].

Ce polymère biodégradable a fait l'objet de notre étude de cas sur l'encapsulation d'un médicament appartenant à la classe thérapeutique des Antalgiques (cf. **Chapitre 5**).

Tableau III.1 : Propriétés physico-chimiques du poly ϵ - caprolactone (PCL)

Propriétés physico-chimiques	Poly ϵ - caprolactone
Masse moléculaire (g/mol)	20 000 jusqu'à 100 000
Masse volumique (g/mol)	1,11
Degré de polymérisation	500
Température de transition vitreuse (°C)	-55 , -60
Température de fusion (°C)	55-65
Température de décomposition (°C)	300-350
Cristallinité (%)	67-68
Solubilité	Soluble dans le chloroforme, dichlorométhane , tétrachlorure de carbone , toluène , cyclohexanone , et 2-nitropropane . Peu soluble dans l'acétone, 2-butanone, acétate d'éthyle, et insoluble dans les alcools, les huiles, et éther d'éthylique

III.6.4. Applications industrielles de la poly ϵ - caprolactone (PCL)

Grâce aux bonnes caractéristiques et propriétés biologiques de ce type de produit, la PCL est très largement utilisée dans l'industrie (technologie biomédicale, pharmaceutique, cosmétique et chimique).

Application médicales et pharmaceutiques de la PCL

Les PCL sont bien adaptés à une utilisation comme matériels orthopédiques à cause de leur biodégradabilité, biocompatibilité et thermo élasticité [63].

Ils peuvent être utilisés pour fabriquer des prothèses pour le remplacement des os, des broches, ou d'autre objets. Ce type de matériaux a une grande résistance initiale, qui peut diminuer après 4 semaines d'environ 10%. Après 12 mois, ils peuvent disparaître totalement. Ce type de polymère peut aussi être utilisé pour fabriquer des fils de suture résorbables [64].

Les polymères de PCL peuvent être utilisés comme matrice dégradable pour la libération contrôlée de substances bioactives. Les avantages de l'utilisation de ces polymères entre autre la disparition sans traces de la matrice polymère, la possibilité d'adapter le procédé de dégradation selon les applications , la prolongation de temps de demi-vie de l'agent actif (en conséquence on assure un dosage soutenu et contrôlée, en évitant des concentrations toxiques), l'incorporation de la substance active peut être obtenue à partir d'une solution à l'état fondu grâce aux propriétés thermoplastiques de ces polyesters ainsi que de sa structure polaire qui permet l'insertion de substances polaires et bioactives [65].



Chapitre IV

IV.1. Introduction

Partout dans le monde, en raison de son universalité et de sa composante multidimensionnelle, la douleur affecte la qualité de vie de millions de personnes. Aujourd'hui, c'est l'une des principales causes d'handicap dans les pays développés et représente un réel problème de santé publique [66].

La lutte contre la douleur est une priorité sanitaire depuis plusieurs années et fait partie de la politique d'amélioration de la qualité des soins. Depuis le milieu des années 1980, avec l'apparition des premiers appareils médicaments transdermiques passifs, les thérapies antalgiques continuent à progresser [67].

IV.2. Généralités sur la douleur

IV.2.1. Définition

La douleur fait partie intégrante de nos vies, elle est souvent le premier signe de dysfonctionnement. Plusieurs expressions courantes dans notre langage évoquent une douleur physique ou psychologique telles que : remuer le couteau dans la plaie, en avoir plein le dos, être mal dans sa peau, avoir mal aux cheveux...etc.

L'Association Internationale de l'Etude de la Douleur (IASP) décrit la douleur comme étant une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires potentielles ou réelles, ou décrite en des termes évoquant des telles lésions [68].

IV.2.2. Classification de douleurs

Les douleurs peuvent être classées comme suit :

- **En fonction de leur type**

Les douleurs peuvent être classées selon leur mécanisme physiopathologique en trois types [69, 70]:

- a) **Douleur excès de nociception** : appelée aussi douleur nociceptive, elle est principalement aiguë et fait suite à une stimulation mécanique, thermique ou bien chimique. Cette douleur est nécessaire pour la survie car elle joue un rôle important dans les réflexes de retrait. Elle est causée par l'implication normale des voies neurophysiologiques de la douleur et se transmet par le système nerveux intact. Ce type de douleur est le plus répandue (brûlure, entorse, fracture...).
- b) **Douleur neuropathique** : la douleur neuropathique résulte directement d'une condition du système nerveux. Elle est liée à un défaut majeur de transmission douloureuse avec la genèse d'impulsions douloureuses au sein des voies de la douleur. Elle est causée par la destruction ou l'endommagement d'une structure du système nerveux. C'est le type de douleur qui caractérise le zona, l'amputation ou le traumatisme.
- c) **Douleur psychogène** : La douleur psychogène existe en l'absence de blessure. Elle dépend de la psyché et donc des processus relatifs à l'esprit, à l'affectivité. Elle est liée aux problèmes psychologiques, psychiques ou sociaux de l'individu et c'est en traitant ces problèmes que l'on traite ces douleurs. Il reste vraiment ressenti par l'individu.

- **En fonction de leur durée**

Elles peuvent aussi être classé selon leur durée d'évaluation en [71, 72, 73, 74] :

- a) **Douleur aiguë** : la douleur aiguë est un symptôme qui aide au diagnostic et qui généralement diminue et disparaît lors de la mise en place d'un traitement étiologique. Elle doit être traitée dès que le signal d'alarme soit perçu: le maintenir est inutile, voire nuisible, pour le patient. Elle est parfois prévisible (douleur causée par des procédures invasives ou douleur postopératoire) et doit donc être prévenue. La douleur aiguë nous aide à éviter les situations dangereuses. C'est avant tout un signal d'alarme mettant en place des réflexes protecteurs qui nous permettent d'échapper aux stimuli nuisibles. On parle de douleur aiguë lorsque la douleur dure moins de 30 jours. D'un point de vue émotionnel, une douleur aiguë peut être source d'anxiété pour le patient. Elle doit être traitée le plus rapidement possible.

b) **Douleur chronique** : La persistance à long terme de la douleur aiguë (au moins 03 mois) définit la douleur chronique. La douleur envahit alors le quotidien du patient et devient handicapante. Elle est donc considérée comme une véritable maladie à part entière, avec des répercussions psychologiques parfois sévères sur l'humeur, les activités, la qualité de vie du patient et celle de son entourage. Parmi les douleurs chroniques, on différenciera les douleurs persistantes et résistantes à analgésiques habituels, tels que douleur cancéreuse, maux de tête, les tensions chroniques, les douleurs post-herpétiques et les douleurs intermittentes (migraine, névralgie faciale ...).

IV.2.3. Evaluation de la douleur

Le langage un instrument naturel de communication et un des premiers que le patient utilisera pour établir le contact, il permet au patient de décrire son ressenti, exprimer sa plainte ou nommer sa douleur. Le non-verbale est plus instinctif, et souvent inconscient, car met en œuvre des voies réflexes primaires.

Ainsi, les outils d'évaluation les plus objectifs possibles ont été proposés et doivent garantir les critères suivants pour confirmer leur validité [75]:

- a) **Sensibilité** : une échelle est sensible si « elle donne des résultats nettement différents d'un individu à l'autre, selon ses caractéristiques psychopathologiques, et différents chez le même individu à des moments différents de l'évolution de sa maladie ou sous l'influence d'un traitement » ;
- b) **Fiabilité ou concordance** : une échelle est dite fiable si elle donne des résultats comparables pour un même sujet lorsqu'elle est évaluée au même moment par des observateurs différents ;
- c) **Validité** : elle doit évaluer effectivement la douleur et non seulement ses composantes émotionnels et cognitives.

*Les outils de l'évaluation

Différentes échelles d'évaluation existent pour juger l'intensité de la douleur ressentie par le patient et ont été validées par la HAS [76] :

- Des échelles dites d'auto-évaluation où seul le patient va juger sa douleur.
- Des échelles d'hétéro-évaluation où le personnel soignant va juger la douleur du patient.

*L'auto-évaluation

L'auto-évaluation peut être unidimensionnelle ou multidimensionnelle.

a) Unidimensionnelle

La douleur est auto-évaluée par le patient à l'aide d'outils simples qui facilitent la mise en place d'un suivi thérapeutique. L'Echelle Visuelle Analogique (EVA), l'échelle numérique, l'Echelle Verbale Simple (EVS) et le panneau d'affichage sont des outils simples à utiliser, rapides et nous donnent une estimation unidimensionnelle et uniquement quantitative de la douleur [75].

L'échelle visuelle analogique (EVA) : outil le plus simple et le plus utilisé par les praticiens, elle correspond à une jauge visuelle dans laquelle le patient place un curseur entre « l'absence de douleur » et « douleur maximale imaginable ». Une jauge graduée sur le visage du médecin permet alors de corrélérer le curseur avec une jauge graduée de 1 à 10. Un résultat de 1 à 4 correspond à des douleurs légères, 4 à 7 des douleurs modérées, et supérieur à 7 des douleurs intenses. Utilisable à partir de 6 ans, cette méthode est facilement adoptée et comprise. La **Figure IV.1** montre l'échelle visuelle analogique décrit ci-dessus [70] :

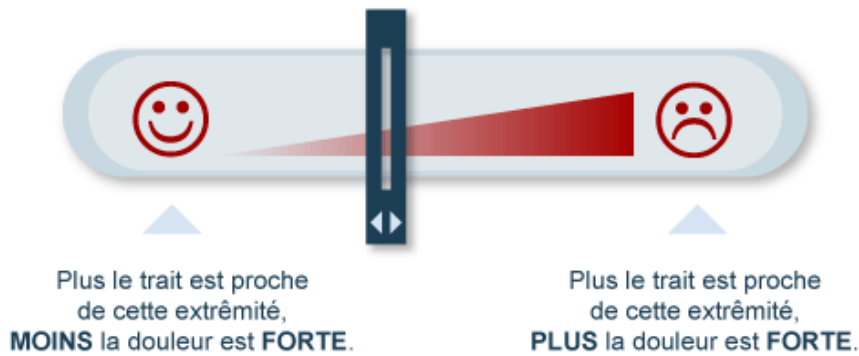


Figure IV.1. : Echelle visuelle analogique

L'échelle numérique : cela comprend le fait de demander aux patients de noter leur douleur entre 0 et 10. Disponible à partir de 7 ans. Il présente l'avantage de ne pas nécessairement nécessiter de soutien physique. La **Figure IV.2** représente l'échelle numérique de l'évaluation de la douleur [70].

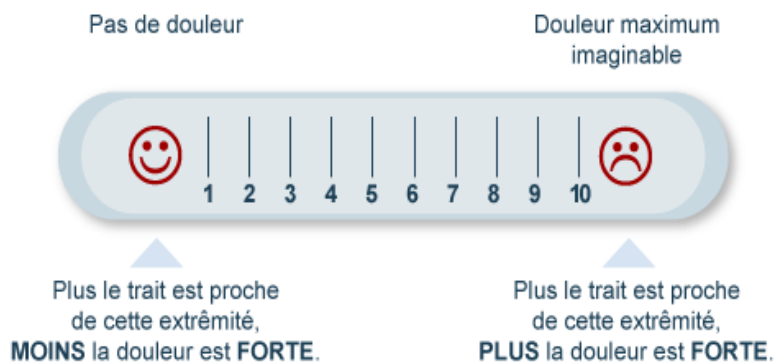


Figure IV.2 : Echelle numérique de la douleur.

L'échelle verbale simple : elle est faite de plusieurs qualificatifs afin de décrire la douleur. déclinée avec plus ou moins de qualificatifs, elle existe pour enfants avec des qualificatifs simples tels que « un peu », « moyen » etc., ou pour adulte avec l'emploi de qualificatifs plus précis, à laquelle peut se rajouter une échelle de désagrément liée à cette douleur. Un support physique n'est pas obligatoire pour cette échelle.

La planche des visages : destinée aux jeunes enfants (<6 ans), elle correspond à une planche de dessins allant du sourire au mécontentement appuyé.

b) Multidimensionnelle

Afin de considérer toutes les composantes de la douleur et pas seulement le degré de douleur, Melzack (1975) a utilisé 102 adjectifs «McGill Pain Questionnaire» dans son questionnaire pour faire la distinction entre les dimensions sensorielle et émotionnelle. Modifié par Boureau en 1988, la version française se nomme Questionnaire de la Douleur de Saint Antoine (QDSA). Il est principalement utilisé pour les douleurs chroniques et les douleurs complexes, qui peuvent être achevées dès l'adolescence, mais en raison de la nature aiguë de la douleur provoquée, son efficacité semble avoir été fortement réduite dans la pratique orthodontique.

*Hétéro-évaluation

La douleur dans cet échelle est estimée par un professionnel de santé chez des personnes communication difficile (Nouveau née, personnes âgées...). Elle est plus complexe, pour cela elle nécessite formation sur leur bon usage [77].

Pour cet échelle quelques exemple ont été décrits ci-dessous [78]:

- ✚ **Algoplus** : elle a été prouvée qu'elle est utilisée pour la douleur aiguë chez les personnes âgées. Elle se compose de 5 éléments basés sur l'observation du visage, du regard, du corps, l'expression de plainte, le changement de position. La citation est binaire, une réponse « oui » correspond à un point. Un score supérieur ou égal à 2 sur 5 indique une symptomatologie douloureuse.
- ✚ **Doloplus** : Validée pour la douleur chronique de la personne âgée. Elle se compose de 10 items répartis en 3 groupes, permettant une évaluation somatique, psychomotrice et psychosociale. Un score supérieur ou égal à 5 indique une symptomatologie algique.
- ✚ **Echelle comportementale d'évaluation de la douleur chez la personne âgée (ECPA)** : Permet l'évaluation de la douleur causée par les soins. Elle se compose de 8 items. L'évaluation se fait en deux temps, avant puis après le soin.

IV.3. Les antalgiques

IV.3.1. Définition

Les médicaments antalgiques sont destinés à réduire ou éliminer les sensations douloureuses sans provoquer une perte de conscience ni supprimer les autres sensibilités, comme ils s'agissent d'un simple traitement symptomatique leur délai d'action est de 30 à 60 min par voie orale et moins par voie parentérale [77].

IV.3.2. Règle d'utilisation des antalgiques (OMS)

Selon l'OMS les règles d'utilisation des antalgiques sont comme suit [77]:

- Evaluation régulière de la douleur (échelles EVA, EVS...);
- Ajuster la méthode de traitement en fonction du type de douleur;
- Une préférence pour la voie oral est recommandée ;
- Echelle de décision thérapeutique comporte 3 paliers d'analgésie ;
- L'inefficacité d'un antalgique commande le passage au palier supérieur ;
- Ajustement de la posologie en fonction de l'efficacité et de l'apparition des effets indésirables.

IV.3.3. But des traitements antalgiques

Les objectifs des antalgiques sont nombreux. Afin d'établir le meilleur plan de traitement, les soignants doivent tenir compte de plusieurs critères [67]:

* Déterminer la cause de la douleur, par exemple, la douleur due à une nociception excessive (douleur classique) répondra bien aux analgésiques. Au contraire, pour une douleur de désafférentation, ces mêmes antalgiques sont des contre-indications, et les antidépresseurs tricycliques sont recommandés.

* Prévenez la douleur. Le but ici est d'anticiper la douleur plutôt que de la traiter. Par conséquent, il serait plus judicieux d'administrer la bonne quantité d'analgésiques sur une base régulière, plutôt que de déterminer le taux «à la demande».

* Supprimer la mémoire de la douleur. En effet, l'attente anxieuse et le souci de la douleur sont diminués par une prévention efficace de celle-ci.

* Gardez une conscience claire. De nombreux patients ressentent une douleur et une léthargie permanente. L'état indolore sans somnolence nécessite un ajustement soigneux de la dose en fonction des besoins de chaque patient.

* Maintenir un état émotionnel normal, ce qui permet au patient de rester en contact avec son entourage sans changer, aggraver ou supprimer ses émotions.

* Faciliter l'administration des médicaments. L'objectif est de choisir la forme de traitement la plus appropriée afin que les patients puissent conserver un maximum d'indépendance et de mobilité.

IV.3.4. Classification des antalgiques

La connaissance de la classification des antalgiques est un élément important et les professionnels devraient être autorisés à choisir entre différentes molécules. De nombreuses classifications sont possibles. Il a longtemps été décrit une classification en fonction du lieu d'action présumé des médicaments qui dissociait les antalgiques à action périphérique de ceux à action central. Aujourd'hui, nous savons que tous les antalgiques agissent autour et au centre. Par conséquent, cette distinction est désormais obsolète [79].

En 1986, l'OMS a établi une «classification des antalgiques» pour aider les prescripteurs. Cela permet de les diviser en trois paliers distincts (palier 1, palier 2 et palier 3) en fonction de la puissance et, par conséquent, de l'intensité de la douleur ressentie par le patient [80].

a. Antalgiques de palier 1

Pour les douleurs modérées, des antalgiques de grade 1 doivent être prescrits. Ils agissent principalement en inhibant la cyclooxygénase, une enzyme qui provoque une réaction en cascade, dans laquelle la réaction en chaîne provoque de la douleur. Les effets secondaires gastriques sont les plus observés, mais d'autres troubles très graves peuvent survenir en cas de surdosage. Ils comprennent le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène (**Figure IV.3**) [70].

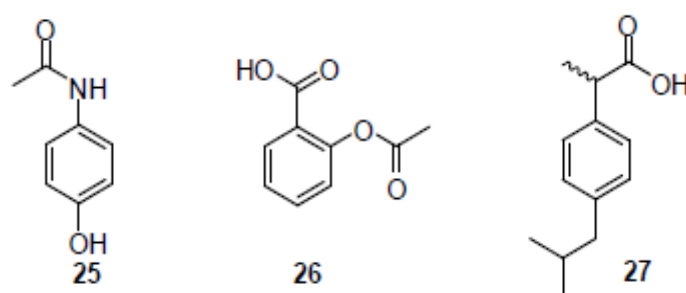


Figure IV.3 : Les antalgiques du palier I

25 : le paracétamol, 26 : l'aspirine, 27 : l'ibuprofène.

b. Antalgique de palier 2

Le palier 2 de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) concerne les analgésiques opiacés « faibles » et opioïdes tels que la codéine, la dihydrocodéine, le dextropropoxyphène et le tramadol. Le mode d'action de la codéine et le dextropropoxyphène sont différents et complémentaires voir synergique pour cela elles sont généralement associées à des antalgiques de palier 1. Cette substance agit sur des récepteurs spécifiques du cerveau responsables du soulagement de la douleur. Ce type de composés expose souvent à une dépendance physique [70, 81]. La structure chimique des antalgiques de palier II est représenté sur la **Figure. IV.4** [5].

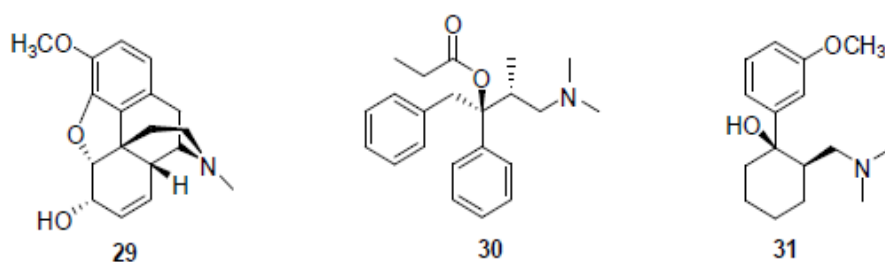


Figure. IV.4 : Antalgiques de palier II

29:La codéine, **30:** Le dextropropoxyphène ,**31 :** le tramadol.

c. Antalgique de palier 3

La majorité des actifs du palier 3 concerne les antalgiques opiacés et opioïdes forts : la morphine et ses dérivés. Ces médicaments ont les mêmes caractéristiques et le même mode d'action que les précédents, mais sont plus puissants. Ils sont utilisés en cas de douleurs intenses ou qui résiste aux antalgiques de niveau 2. Ils ont les mêmes effets indésirables que les analgésiques opiacés et opioïdes faibles et peuvent entraîner les mêmes problèmes de dépendance [70].

La Figure IV.5 représente la structure chimique de la morphine.

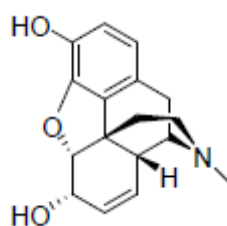


Figure. IV.5: La morphine

IV.3.5. Réglementation de prescription et de délivrance

En termes de procédures de prescription et de règles de distribution, la réglementation sur les antalgiques n'est pas homogène.

La plupart des antalgiques de palier 1 ne sont pas répertoriés: le paracétamol, certains AINS et l'aspirine. ACUPAN® est répertorié dans la liste I par contre la floctafénine est répertorié dans la liste II. La codéine est le seul antalgique du palier 2 à être présent dans des spécialités non listées et donc disponibles en vente libre qu'elle soit associée à d'autres molécules ou non. Pour le palier 3, tous font partie de la réglementation pharmaceutique, à deux exceptions près. Au sein du registre des stupéfiants, il existe des différences, selon les circonstances spécifiques, les conditions de prescription et de livraison sont également différentes [82].

Le **Tableau IV.1** représente la réglementation de différents médicaments des trois paliers d'antalgiques [82].

Tableau IV.1 : Réglementation des antalgiques

Palier	DCI	Liste
Palier de niveau I	Paracétamol	Non listé
	Ibuprofène	Liste II à partir de 400 mg et 20 cp par boîte
	AINS	Fonction de la molécule et du dosage
	Néfopam	Liste I
	Floctafénine	Liste II
Palier de niveau II	Tramadol	Liste I
	Codéine	Liste I à partir de 30 mg de codéine par comprimé
	Poudre d'opium	Liste II
Palier de niveau III	Morphine	Stupéfiant
	Fentanyl	Stupéfiant
	Oxycodone	Stupéfiant
	Buprénorphine	Liste I, assimilé stupéfiant
	Hydromorphone	Stupéfiant
	Nalbuphine	Liste I
	Péthidine	Stupéfiant

IV.4. Généralités sur le tramadol

IV.4.1. Définition

Le tramadol, bien qu'il ait été synthétisé par la firme allemande Grunenthal GmbH, il a été isolé en 2013 du pêcher africain (*Sarcocephalus latifolius*) au Cameroun [83].

Cependant, l'origine naturelle de cette molécule est très controversée et semblerait être due à une contamination du sol par la molécule de synthèse donnée au bétail [84].

Le tramadol est un analgésique central de synthèse dont l'efficacité est liée à la synergie, aux doses thérapeutiques, d'un effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ , et d'un effet monoaminergique central dû à une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale [71].

IV.4.2. Mécanisme d'action

Le tramadol est un analgésique central de synthèse proche des opiacés qui agit selon deux mode d'action. La molécule existe sous la forme d'un mélange de deux énantiomères. L'énantiomère (-) inhibe la recapture de la noradrénaline, tandis que l'énantiomère (+), il inhibe la recapture de la sérotonine. L'énantiomère (+) agit également sur les récepteurs- μ , mais a une affinité faible pour la codéine ou la morphine. En revanche quand il est métabolisé au niveau hépatique en tramadol-*O*-méthylé par le cytochrome CYP2D6 du foie son affinité augmente. Ce métabolite joue un rôle important dans l'activité antalgique [68].

IV.4.3. Pharmacologie

Comparées aux autres antalgiques, la résorption gastro-intestinale du Tramadol et sa biodisponibilité orale sont importantes avec respectivement 90% et 65%, conséquence d'un effet de premier passage hépatique. Sa demi-vie biologique est d'environ 6 heure, son taux de liaison aux protéines plasmatiques est extrêmement faible de sorte que les interactions médicamenteuses se produisent rarement [85].

La concentration maximale du Tramadol est atteinte en 2 heure pour les comprimées et en 1 heure pour les gouttes. Son action rapide signifie que les patients peuvent obtenir un soulagement dans les situations suivantes: 5 à 10 minutes après administration intraveineuse, 10 à 20 minutes après administration intramusculaire et 20 à 60 minutes après administration orale [85].

Le Tramadol passe dans le lait maternel à hauteur de 0,1%, l'effet antalgique du Tramadol se maintient pendant plusieurs heures (4 à 6 heures) avec une valeur d'environ 68% après administration par voie orale, sa biodisponibilité est indépendante de l'ingestion simultanée de nourriture. L'effet de premier passage se situe à un maximum de 30% après administration orale. La demi-vie d'élimination du Tramadol est d'environ 6 heures [85].

IV.4.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec le Tramadol sont [79]:

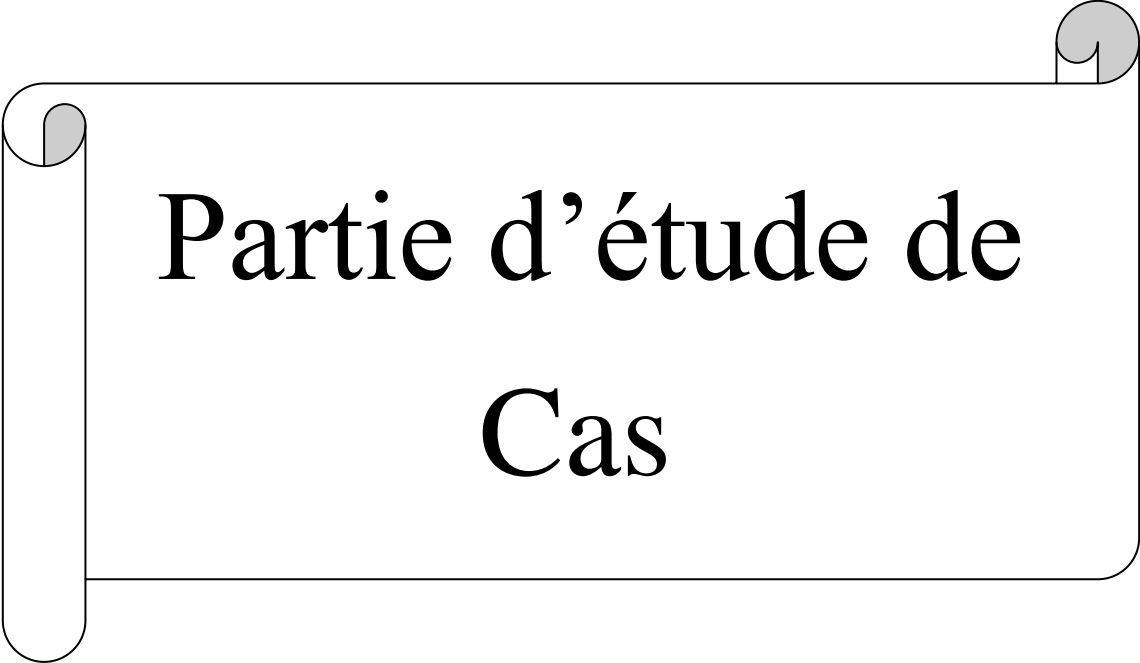
- * Nausées et vomissement;
- * Somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise;
- * Sécheresse buccale;
- * Constipation en cas de prise prolongée;
- * Douleur abdominales, rash asthénie, euphorie, trouble mineurs de la vision;
- * Trouble de la régulation cardiovasculaire : tachycardie, hypotension, palpitation, élévation de la pression artérielle.

IV.4.5. Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation de Tramadol sont [79]:

- * Hypersensibilité connue au tramadol ou aux opiacés;
- * Intoxication aigue ou surdosage avec des produit déprimeurs du système nerveux central (alcool, hypnotique, autres analgésiques);
- * Insuffisance respiratoire sévère;

- * Insuffisance hépatocellulaire sévère;
- * Epilepsie non contrôlée par un traitement;
- * Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs IMAO (iproniazide), IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone), IMAO sélectif B (sélégiline), au linézolide;
- * Eviter d'utiliser le tramadol si la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml par minute.



Partie d'étude de
Cas



Chapitre V

V.1. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude de cas est d'étudier l'effet d'un polymère biodégradable ; la polycaprolactone (PCL) sur la dissolution des microparticules à base d'une substance médicamenteuse appartenant à la classe thérapeutique des antalgiques ; le Tramadol HCl, préparées par la technique d'évaporation solvant. Les résultats expérimentaux de cette étude de cas appartiennent à l'Enseignant chercheur Dr F. BOUCHAL (laboratoire de recherche des matériaux organiques).

V.2. Matières premières

Les matières premières utilisées sont comme suit :

- Tramadol HCl ;
- Polycaprolactone (PCL) ;
- Polyvinyl alcool (PVA).

Principe actif

Les propriétés physico-chimiques du Tramadol HCL sont résumées dans le **Tableau V.1 [86]**:

Tableau V.1 : Propriétés physico-chimiques du Tramadol HCl

Formule Brute	$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot$
Dénomination chimique	Chlorhydrate de [2[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)- cyclohexanol]
Masse molaire	299,84 g.mol ⁻¹
Point de fusion	180-184 C°
Ph	5,0 - 6,2
Pka	9,41
UV-vis absorbance	271 nm
Catégorie	Analgésique agoniste opioïde narcotique pour traitement de la douleur modérée à sévère
Classe	Phénylpropylamines
Voie administration	Orale ; IV ; IM
Apparence	Poudre cristalline blanche ; solution limpide
Solubilité	Eau et Méthanol : facilement soluble Acétone : peu soluble

Les principales propriétés pharmacologiques du Tramadol HCl sont données dans le **Tableau V.2** suivant [87, 88, 89]:

Tableau V.2 : Principales propriétés pharmacologiques du Tramadol HCl

Propriétés pharmacologiques du Tramadol HCl	
Absorption	Après la prise de tramadol per os, l'absorption digestive est d'environ 90%, quel que soit l'horaire de la prise (peu de modification notamment par la prise alimentaire).
Biodisponibilité	La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100mg est d'environ 75% elle peut atteindre les 90% après administrations répétées.
Concentrations plasmatiques	La concentration plasmatique maximale (C _{max}) après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml et est atteinte après environ 1,6 heures.
Distribution	Présente une forte affinité tissulaire. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20%.
Élimination	La majeure partie assurée par les voies urinaires (90%). La quasi-totalité du produit marqué est éliminé dans les 72 heures après l'administration.
Demi- vie	La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures
Toxicité	LD = 350mg/kg

Excipients :**1. Polycaprolactone (PCL)**

La polycaprolactone (PCL) est un polyester aliphatique synthétique hydrophobe et biodégradable, c'est un polymère semi-cristallin biocompatible et non toxique d'origine fossile [90, 91]. Quelques propriétés physico-chimiques du PCL sont résumées dans le **Tableau V.3** suivant [62].

Tableau V.3 : Propriétés physico-chimiques du polyε- caprolaptone (PCL)

Propriétés physico-chimiques	Polyε- caprolaptone
Masse moléculaire (g/mol)	20 000 jusqu'à 100 000
Masse volumique (g/mol)	1,11
Degré de polymérisation	500
Température de transition vitreuse (°C)	-55,-60
Température de fusion (°C)	55-65
Température de décomposition (°C)	300-350
Cristallinité (%)	67-68
Solubilité	Soluble dans le chloroforme, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone, toluène, cyclohexanone, et 2-nitropropane. Peu soluble dans l'acétone, 2-butanone, acétate d'éthyle, et insoluble dans les alcools, les huiles, et éther d'éthylque

2. Polyvinyl alcool (PVA)

L'alcool polyvinylique (PVA) est un des rares polymères vinylique qui soient biodégradables, c'est un polymère hydrosoluble très utilisé, obtenue par hydrolyse directe du poly (acétate de vinyle) [92]. Quelques propriétés physico-chimiques du PVA sont résumées dans le **Tableau V.4** suivant [93-94].

Tableau V.4 : Propriétés physico-chimiques du PVA

Formule brute	$(C_2H_4O)_n$
Masse molaire	44,0526 g/mol
Masse volumique	1,19 - 1,31 g/cm ³
Point de fusion	180 à 230 C°
Température transition vitreuse	85 C°
Apparence	Résine blanche ou légèrement jaunâtre
Solubilité	Soluble dans l'eau

V.3. Equipements de préparation

Les différents équipements de préparation utilisés dans notre étude de cas sont comme suit :

- Balance ;
- Agitateur magnétique ;
- Appareil de filtration sous vide.

V.4. Equipements de contrôle

Pour la caractérisation biopharmaceutique des essais préparés, les équipements utilisés sont les suivants :

- Appareil de dissolution *in vitro* ;
- Spectrophotomètre UV-Visible ;
- Spectrophotomètre Infra Rouge.

V.5. Technique d'encapsulation

La matrice des essais de formulation réalisés est donnée par le **tableau V.5** suivant.

Tableau V.5 Matrice des essais de formulation

Essais	Ratio massique Tramadol/PCL	Volume de la phase externe (ml)
1	1 : 1	V1
2	1 : 2	
3	1 : 3	
4	1 : 1	V2
5	1 : 2	
6	1 : 3	
7	1 : 1	V3
8	1 : 2	
9	1 : 3	

$$V1 > V2 > V3$$

La technique d'encapsulation par évaporation solvant-émulsification a été réalisée selon les étapes suivantes :

* Des quantités désirées de PCL sont dispersées dans un volume de dichlorométhane sous agitation magnétique à température ambiante

* Une quantité de Tramadol HCl a été dispersée dans un volume d'eau distillée sous agitation magnétique à température ambiante ;

* Une quantité de PVA a été dissoute dans un volume d'eau distillée sous agitation magnétique ;

* La solution aqueuse du tramadol a été ajoutée goutte à goutte sous agitation magnétique à la solution polymérique ; ce qui permet d'obtenir une émulsion primaire. Cette dernière est rajoutée goutte à goutte sous agitation magnétique à la solution aqueuse du PVA pour préparer l'émulsion double ;

* Les échantillons obtenus sont placés sous agitation magnétique jusqu'à évaporation totale du dichlorométhane ;

* Les échantillons obtenus sont filtrés à l'aide d'un dispositif de filtration sous vide afin de récupérer les microparticules formées. Ces dernières sont lavées et rincées trois fois à l'eau distillée ;

* Laisser sécher les microparticules collectées sur le papier filtre à température ambiante.

V.6. Méthodes de caractérisation

V.6.1. Réalisation du test de dissolution

Le test de dissolution a été réalisé dans un milieu tampon à pH= 6,8 selon la monographie du produit fini comprimé à libération prolongée de l'ouvrage de référence USP 40-NF35 [95].

Le protocole opératoire du test de dissolution est comme suit :

- Allumer le dissolu test ;
- Remplir chaque bac de dissolu-test par 900 ml du milieu de dissolution préalablement préparé ;
- Régler la température à $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}$ puis mettre en marche le système de chauffage et laisser stabiliser ;
- Régler l'agitation à 100 tr/min ;

- Quand la température atteint 37°C, introduire dans chaque bac les microcapsules (préalablement pesées) et déclencher immédiatement l'agitation ;
- A l'aide d'une pipette de 5 ml munie d'un filtre seringue (0,45µm), effectuer des prélèvements après 15 minutes, 30 minutes, 01 heure, 02 heures, 03 heures, 04 heures et 05 heures 05,5 heures ;
- Remettre après chaque prélèvement, le volume prélevé (5ml) par un même volume du milieu de dissolution;
- Réaliser le dosage du principe actif à l'aide d'un spectrophotomètre UV Visible à 271 nm.

V.6.2. Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible

Pour réaliser le dosage du principe actif par UV-Visible, une courbe d'étalonnage à l'aide de huit (08) standards a été établie. Le dosage du principe actif dans chaque échantillon a été réalisé à une longueur d'onde de valeur égale à 271 nm.

V.6.3. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge

L'analyse par spectroscopie IR-TF a été réalisée sur les matières premières et tous les essais de formulation des microparticules solides. Ces dernières ont été broyées à l'aide d'un pilon dans un mortier en verre. La matière broyée a été mélangée avec du bromure de potassium pour préparer des pastilles qui sont analysées à l'aide d'un spectrophotomètre IR dans la plage de 4000 – 400 cm⁻¹.

V.7. Résultats et discussions

V.7.1. Caractérisation biopharmaceutique

La concentration du Tramadol HCl a été déterminée à l'aide de l'équation de la courbe d'étalonnage. Les étalons des solutions filles sont dosés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 271 nm. La **Figure V.1** montre la courbe d'étalonnage du principe actif dans le milieu de dissolution étudié.

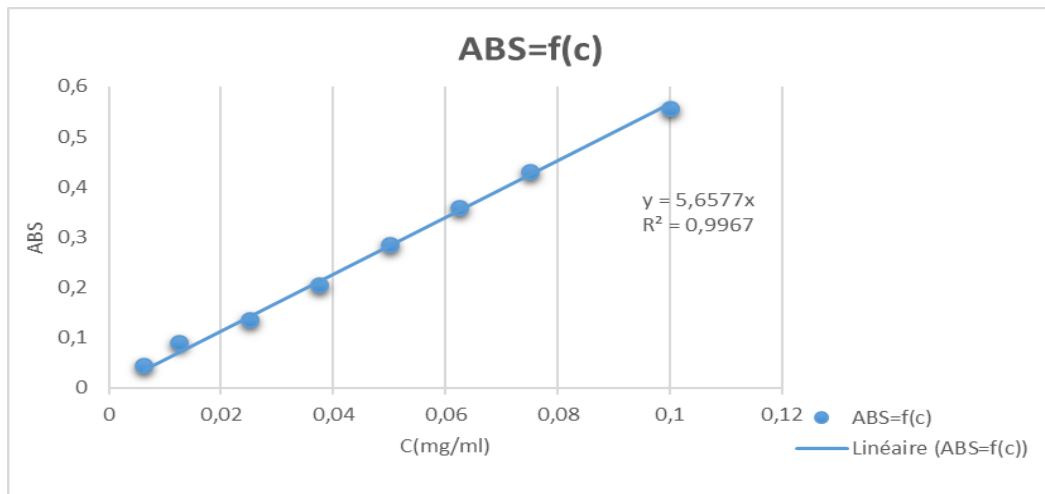


Figure V.1: Courbe d'étalonnage du Tramadol HCl (pH = 6,8)

La courbe d'étalonnage Absorbance en fonction de la Concentration montre une droite qui passe par la majorité des points expérimentaux. La linéarité est vérifiée par $y = a * x$. L'équation de notre courbe étalonnage s'écrit : **ABS = 5,6577 * C**.

Les profils de dissolution des différentes formulations F1 à F9 sont représentés sous forme graphique (**Figure V.2 et Figure V.3**).

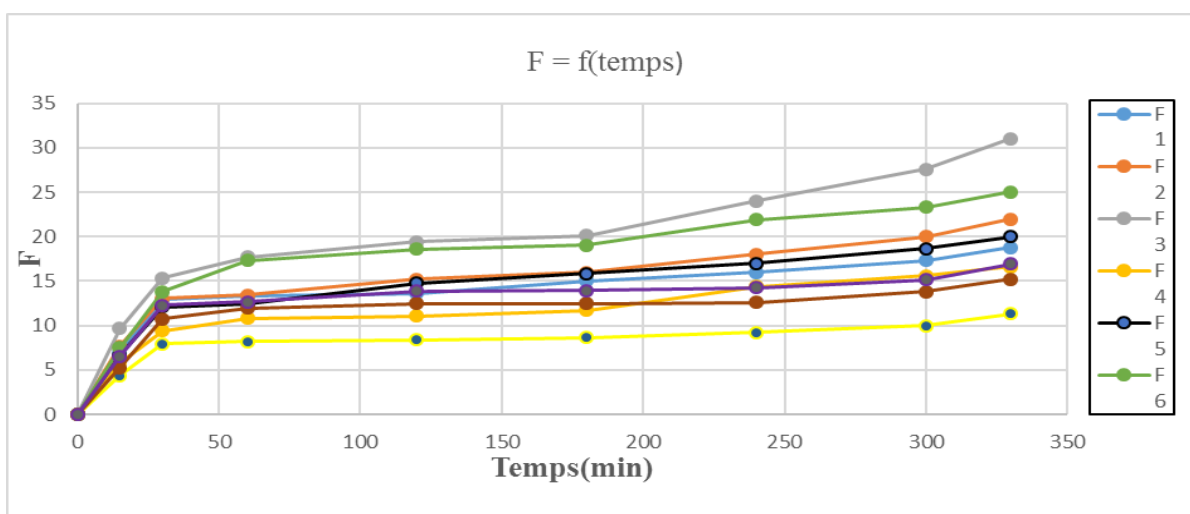


Figure V.2 : Profils de dissolution à pH= 6,8 des microparticules préparées

Observations et interprétation des résultats du test de dissolution *in vitro* à pH= 6,8

Dans l'étude de cinétique de dissolution *in vitro* réalisé, les différentes formulations préparées ont montré une libération lente et faible au cours du temps.

La **Figure V.2** montre les observations suivantes :

- Pour le volume de la phase externe V1; la dissolution de la formulation F1 augmente de 0 à 18,76%, la dissolution de la formulation F2 augmente de 0 à 22% et celle de la formulation F3 augmente de 0 à 31,04% ;
- Pour le volume de la phase externe V2, la formulation F4 présente une dissolution qui augmente de 0 à 16,6%, la dissolution de la formulation F5 augmente de 0 à 20,02% et pour la dissolution de la formulation F6 de 0 à 25,04% ;
- Pour le volume de la phase externe V3, la dissolution des formulations F7, F8 et F9 augmente de 0 à 11,31%, de 0 à 15,21% et de 0 à 16,91% respectivement.

Pour le même volume de la phase externe, plus le ratio Pa/PCL augmente, plus le taux de dissolution augmente. Pour le même ratio Pa/PCL, plus le volume de la phase externe augmente, plus le taux de dissolution augmente.

Les travaux de recherche B. Bhanupriya et al. (2011) [96] réalisés sur la préparation des Microsphères à base du Tramadol HCl – PCL – PVP par la méthode d'évaporation par solvant, montre une libération prolongée dans le milieu tampon phosphate 7,4 avec un taux de dissolution maximal de 44 % à 70 % en 05 heures 30 min est de 50 % à 90 % en 12 heures. Dans notre étude, la libération maximale du Tramadol HCl est de 31 % (F3) dans le milieu de dissolution pH=6,8 au bout de 05 heures 30.

La **Figure V.3** représente la variation de la dissolution du produit Doltram®, gélule à 50 mg en fonction du temps qui est notre produit de référence dans cette étude.

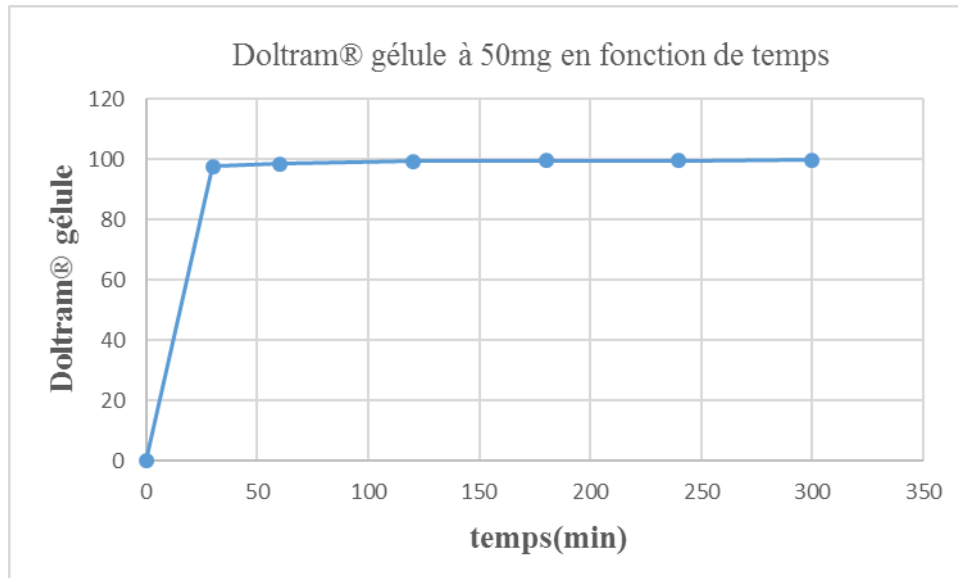


Figure V.3 : Profil de dissolution à pH= 6,8 du produit Doltram®, gélule à 50 mg

Sur la **Figure V.3**, nous observons une libération rapide et importante du principe actif qui atteint 99,7% au bout de 30 minutes. La comparaison des profils libération de test de dissolution réalisé à pH=6,8 des essais de formulation du Tramadol HCl préparés et du produit Doltram®, gélule à 50 mg ; montre clairement que le taux de libération de ce dernier est plus important que celui de Tramadol HCl présent dans les microparticules de PCL, car dans ce dernier, le principe actif est protégé par la paroi du polymère empêchant ainsi sa libération dans le milieu intestinal.

V.7.2. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge

Le spectre IR du principe actif est donné par la **Figure V. 4** suivante :

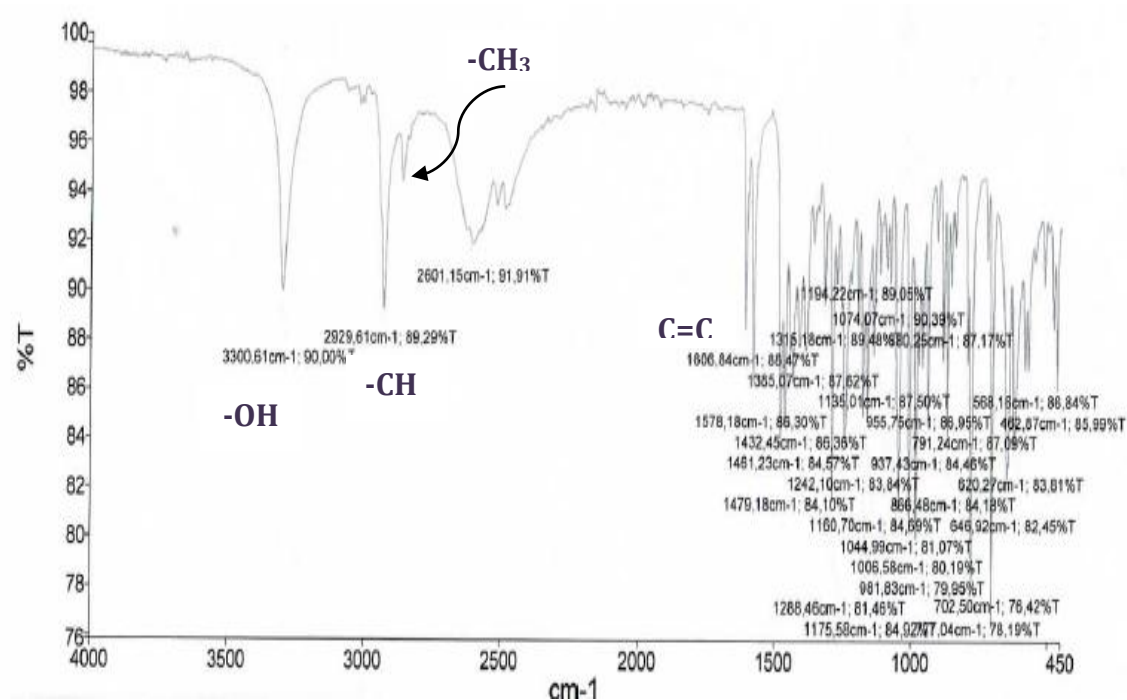


Figure V. 4 : Spectre IR TF du Tramadol HCl

Le spectre IR du PCL est donné par la **Figure V.5** suivante :

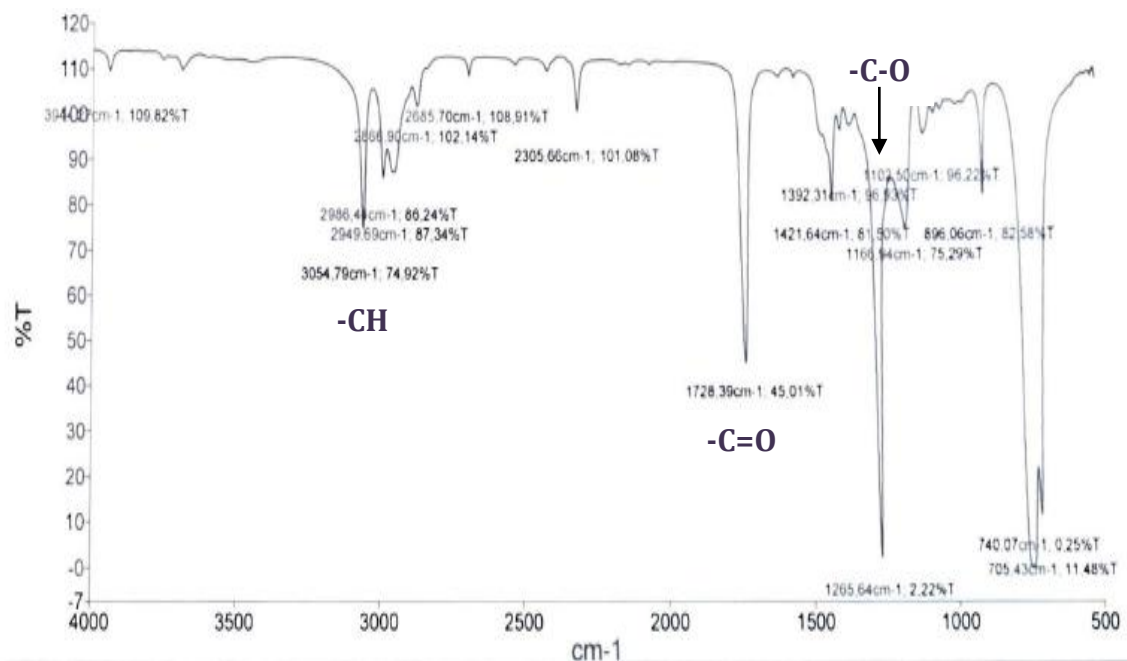


Figure V.5 : Spectre IR TF du PCL

Observation et interprétation des spectres infrarouges des matières premières

Les pics caractéristiques du Tramadol HCl observé par spectre IR (**Figure V.4**) sont représentés dans le **Tableau V.6** suivant :

Tableau V.6 : Pics caractéristiques du Tramadol HCl

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison
3300,61	O-H
2929,61	-CH
2850,00	-CH ₃
1606,84	C=C

Le spectre IR de l'excipient (**Figure V.5**) montre des pics caractéristiques du PCL (**Tableau V.7**).

Tableau V.7 : Pics caractéristiques du PCL

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison
2949,69	-CH
1728,39	-C=O ester
1102,50	-C-O ester

Les caractéristiques par Spectroscopie IR-TF des formulations F2 et F4 des microparticules préparées par encapsulation du Tramadol HCl à l'aide du PCL sont présentées sur les **Figures V.6** et **V.7**.

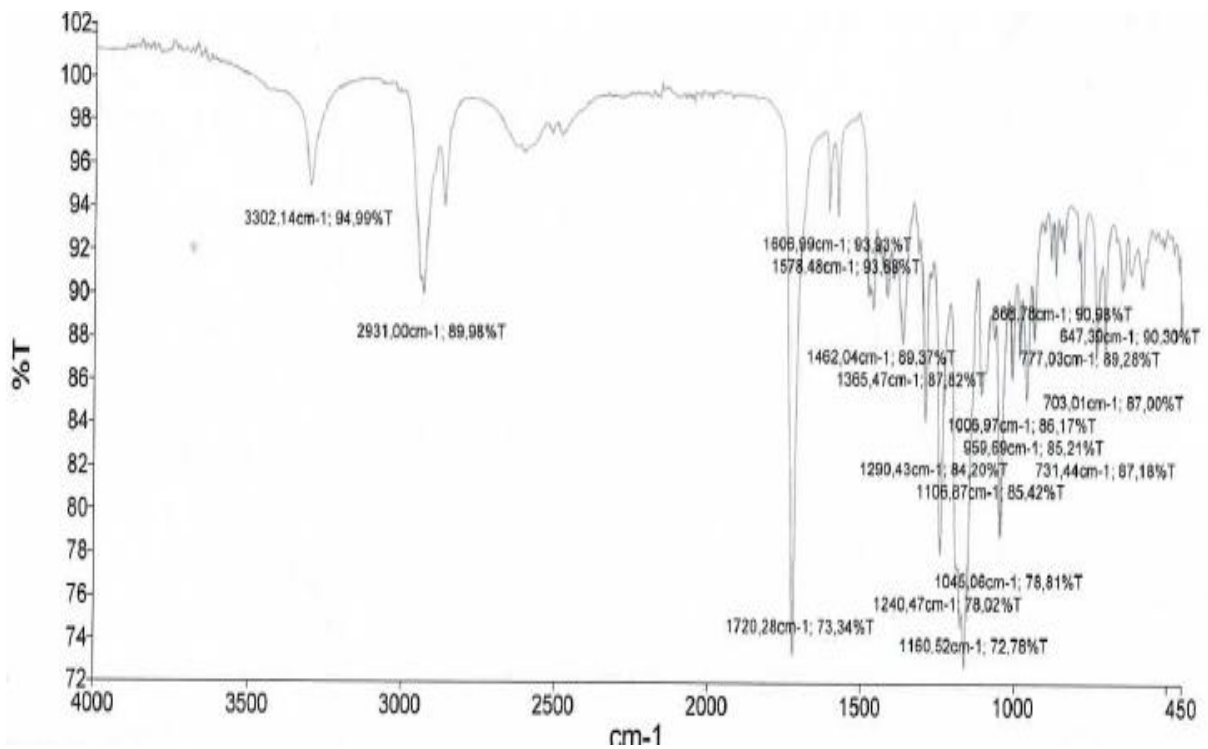


Figure V.6 : Spectrophotométrie infrarouge de F2

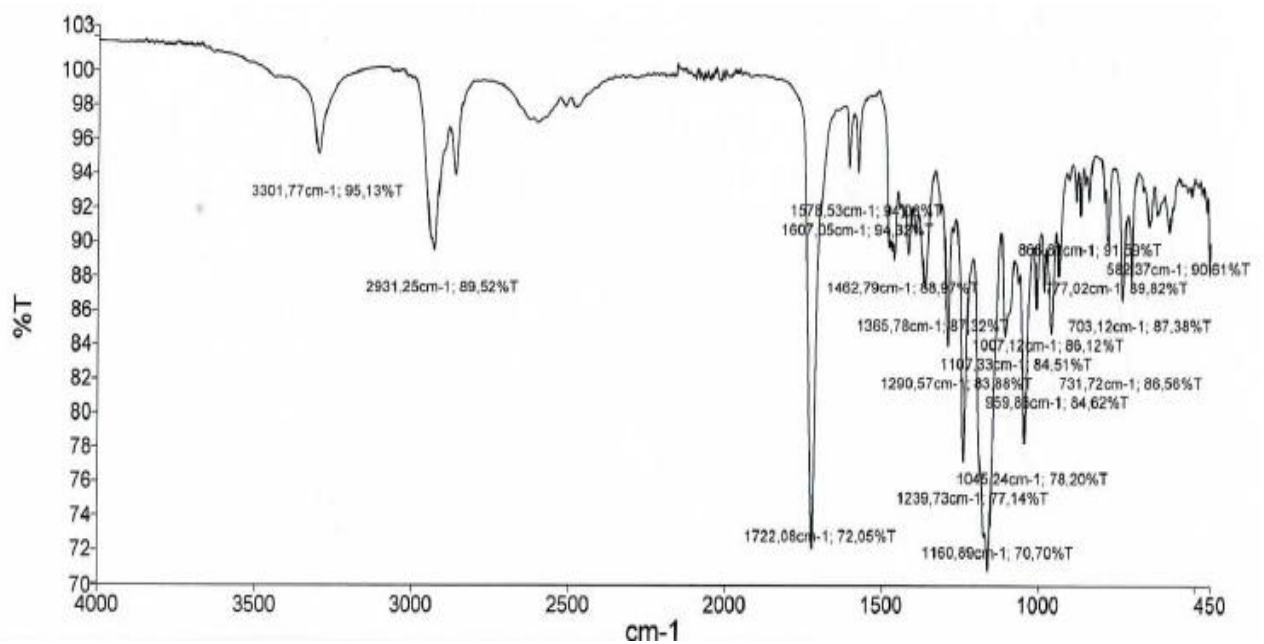


Figure V.7 : Spectrophotométrie infrarouge de F4

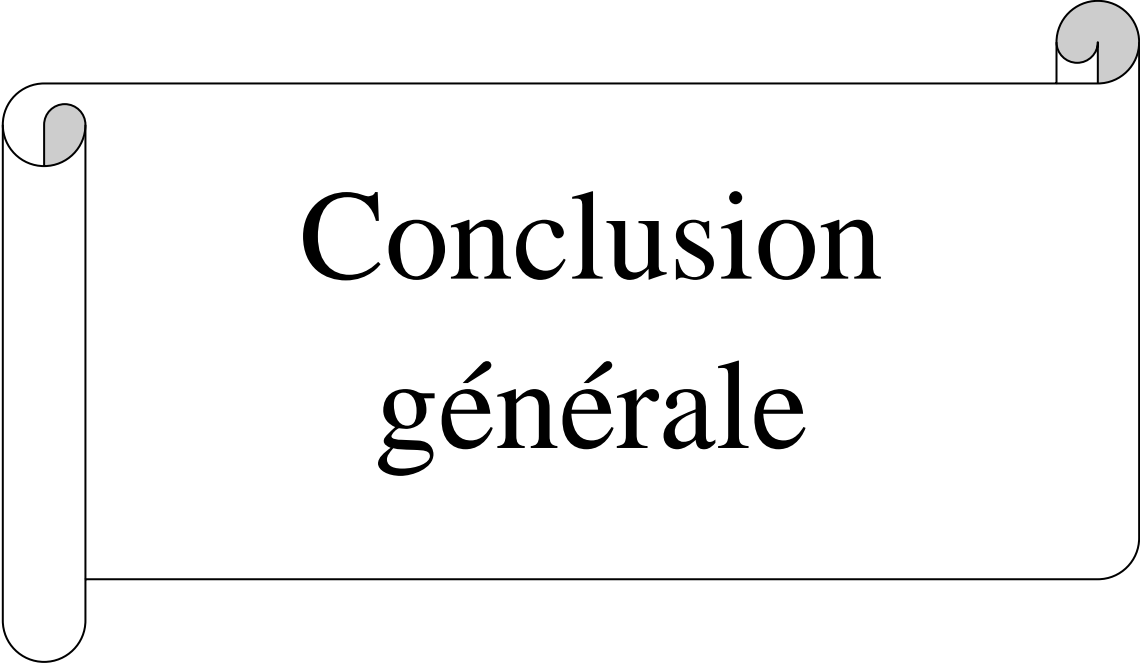
Observation et interprétation des spectres infrarouges des essais

Nous constatons que les spectres obtenus pour les différentes formulations ne montrent pas une différence significative par rapport à ceux des matières premières utilisées. De ce fait, nous concluons qu'il n'y a pas d'interaction chimique entre les constituants de la formulation.

V.8. Conclusion de l'étude

L'étude cinétique de la libération de Tramadol HCl à partir de microparticules préparées à base de polymère biodégradable PCL a montré une faible libération par rapport au médicament de référence Doltram[®] gélule à 50mg.

Au final, on peut conclure que le polymère biodégradable PCL utilisé pour l'encapsulation du principe actif Tramadol HCl avait un effet significatif sur sa dissolution dans le milieu intestinal.



**Conclusion
générale**

Conclusion générale

L'encapsulation est une technologie largement utilisée dans le domaine industriel du fait qu'elle apporte beaucoup d'avantages, notamment dans le domaine pharmaceutique où elle trouve ses applications telles que l'obtention d'une libération prolongée d'une substance active ; et cela grâce à l'utilisation de polymères biodégradables.

Cette technique peut être réalisée avec plusieurs méthodes telles que la méthode d'évaporation de solvant qui a fait l'objet de notre présente étude, procédé pouvant être affecté par plusieurs paramètres.

L'objectif de notre travail est l'application de la technique d'évaporation de solvant à l'encapsulation d'une substance médicamenteuse à base d'un antalgique ; le Tramadol HCl, en utilisant un polymère biodégradable ; la poly ϵ -caprolactone (PCL), afin d'étudier l'effet de ce dernier sur la dissolution des microparticules préparées.

Le test de dissolution *in vitro* à pH= 6,8 a montré une libération prolongée du Tramadol HCl à partir des microparticules polymériques par rapport au médicament de référence Doltram®, gélule à 50mg.

La caractérisation par spectroscopie Infrarouge révèle qu'il n'y a pas d'interactions chimiques entre les constituants de la formulation.

L'étude de cas sur le Tramadol HCl nous a permis de comprendre un protocole de préparation des microparticules par la technique d'évaporation de solvant ainsi que de maîtriser certaines méthodes de caractérisation du médicament.

De plus, les données de cette étude nous ont permis de s'initier à l'exploitation des résultats expérimentaux par le traitement des données sous forme graphique, l'observation et l'interprétation des profils de dissolution *in vitro* et des spectres infrarouges obtenus pour l'ensemble des essais de formulation.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

- [1] **Meryem Mouffok**, « Etude de la libération de diverses amines primaires aromatiques et hétérocycliques actives libres et engagées via la fonction azométhine dans des formes galéniques type microsphères. Effets retard. », Thèse de doctorat, Université DjillaliLiabes – Sidi Bel Abbes, 21 janvier 2018.
- [2] **SoumiaChirani (Epouse Rahmouni)**, « Elaboration de différentes formes à libération prolongée du 2-AMINOTHIAZOLE par copolymérisation, micro encapsulation et formation es gélules. », Thèse de doctorat, Université DjillaliLiabes de Sidi Bel Abbes, (2018).
- [3] **Larbi Oum Cheikh**, « Microencapsulation et libération des principes actifs : l’huile essentielle de TetraclinisArticulata (VAHL) (Thuya de Berberie) et l’Hydrochlorothiazide à partir des polymères biodégradables et biocompatibles. », Thèse de doctorat, Université DjillaliLiabes – Sidi Bel Abbes, 2 juillet 2019.
- [4] **Marion Baillot**, « Capsules hybrides à libération provoquée. », Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, 16 décembre 2016.
- [5] **Mishra M**, «Handbook of Encapsulation and Controlled Release: Taylor & Francis»,2015
- [6] **NguyenThiThu**, « Éco-extraction et encapsulation de pigments caroténoïdes et anthocyanes à partir de plantes tropicales. », Thèse de doctorat, Université de Bourgogne-Franche-Comté, 18 avril 2018.
- [7] **Maria Antoinieta., Anaya Castro**, « Optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d’améliorerleurs capacités d’encapsulation de principes actifs à la voie orale.», Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 21 février 2018.
- [8] **Abdallaoui Rachid**, « la microencaosulation des huiles : meilleur approche pour la valorisation des produits alimentaires ? », Thèse de doctorat, Université de Mohamed V de Rabat, 2018.
- [9] **Vandamme T., Poncelet D., Subra-Paternault P.**, « Microencapsulation des sciences aux technologies », Edition TEC & DOC, Paris, 2007.
- [10] **Maderuelo C., Zarzuelo A., Lanao J.M.**, « Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. », Journal of Controlled Release,154:2-19, 2011.

Références bibliographiques

- [11] **Agnihotri N., Mishra R., Goda C., Arora M.**, « Microencapsulation a novel approach in drug delivery: a review », Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 2(1):1-20, 2012.
- [12] **Garg A., Chhipa K., Kumar L.**, « Microencapsulation techniques in pharmaceutical formulation », European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 5(3):199-206, 2018.
- [13] **Madhav N. S., Kala S.**, « Review on microparticulate drug delivery system », International Journal of PharmTech Research, 3(3):1242-1254, 2011.
- [14] **Subedi G., Shretha A. K., Shakya S.**, « Study of effect of different factors in formulation of micro and nanospheres with solvent evaporation technique », Open Pharmaceutical Science Journal, 3(1):182-195, 2016.
- [15] **Boukhouya Imène**, « Elaboration de microparticules chargées d'Amoxicilline et de Théophylline à partir de polymères biodégradables ; Etude cinétique de leur libération », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès, 21 avril 2019.
- [16] **Khoukhi Oum Elkheir**, « Modification physico-chimique de matrices polymérique par les procédés de microencapsulation pour la libération contrôlée du piroxicam », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès, 19 décembre 2017.
- [17] **Mme KADRI née ABIRAS Hadjer Wilaa**, « Préparation des poly (ester-amide) s à partir des diols, des anhydrides et des différents coupleurs chaînes. Etude de dégradation », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès, 3 juillet 2018.
- [18] **Bile Jessica**, « Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés », Thèse de doctorat, Université Claude Bernard-Lyon 1, 21 octobre 2015.
- [19] **Leong K.W., Langer R.**, « Polymeric controlled Drug Delivery », Advanced Drug Delivery Reviews, 1:199–233, 1987.
- [20] **Nesterenko A., Françoise S., Vanessa D.**, « Etude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en micro encapsulation », Thèse de doctorat, Institut national polytechnique de toulouse, 20-21, (2012).

Références bibliographiques

- [21] **Abdelmalek Ilham (Epouse Temmam)**, « Etude de la libération de principes actifs aux pH physiologiques à partir de microparticules préparées et caractérisées. Tests biologiques », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès, 18 décembre 2017.
- [22] **Teixeira M.A., Rodríguez O., Rodrigues S., Martins I., et Rodrigues A. E.**, « A case study of product engineering: Performance of microencapsulated perfumes on textile applications », *AIChE Journal*, 58(6):1939-1950, juin 2012.
- [23] **Jacquemond M., Jeckelmann N., Ouali L., et Haefliger O. P.**, « Perfume containing polyurea microcapsules with undetectable levels of free isocyanates », *Journal of Applied Polymer Science*, 114(5):3074-3080, décembre 2009.
- [24] **Mohammed Chenni**, « Etude comparative de la composition chimique et de l'activité biologique de l'huile essentielle des feuilles du basilic "Ocimum basilicum L." Extraite par hydro-distillation et par micro-onde. », Thèse de doctorat, Université d'Oran 1 Ahmed Benbella, 04 décembre 2016.
- [25] **Amr M. Bakry., Shabbar Abbas., Barkat Ali., Hamid Majeed., Mohamed Y. Abouelwafa., Ahmed Mousa., and Li Liang.**, « Microencapsulation of Oils: A Comprehensive Review of Benefits, Techniques, and Applications ».
- [26] **Suganya V., Anuradha V.**, « Microencapsulation and Nanoencapsulation: A Review », *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(3):233-239, 2017.
- [27] **Malleswari K., Desi Reddy R.B., Swathi M.**, « Microencapsulation: A review. A novel approach in drug delivery », *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 3:186-194, 2016
- [28] **Hwisa N., Katakam P., Chandu B., Adiki S.**, « Solvent evaporation techniques as promising advancement in microencapsulation. », *VRI Biological Medicinal Chemistry*, 1:8-22, 2013.
- [29] **Singh C., Purohit S., Pandey B. L., Madhu Singh.**, « Solvent Evaporation Technique of Micro encapsulation: A Systemic Review. », *International Journal of Advances in Pharmaceutical Analysis*, 4(3):96-104, 2014

Références bibliographiques

- [30] **Ming Li., Olivier Rouaud., Denis Poncelet.,** « Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches. », *International Journal of Pharmaceutics* 363:26-39, 2014.
- [31] **Asma Chebil,** «Élaboration de nano- et microparticules pour l'encapsulation et la libération de molécules polyphénoliques ayant des applications dans le traitement de milieux aquatiques. », Thèse de doctorat en Génie des procédés et des produits, Université de Lorraine, 26 mai 2016.
- [32] **Kasting G B., Bhatt V.D., SpeakerT.J.,** «Microencapsulation decreases the skin absorption of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET)», *Toxicology in Vitro*, 22:548-552, 2008.
- [33] **Grumezescu V, Socol G, Grumezescu A M, Holban A M, Fikai A, Trusca R, Bleotu C., Balaure P.C., Cristescu R., Chifiriun M.C.,** «functionalized antibiofilm thin coating based on PLA-PVA microspheres loaded with usnic acid natural compounds fabricated by MAPLE. », *Applied Surface Science*, 302:262-267, 2014.
- [34] **Ansari T., Farheen M., Hasnain S., Hoda M.N., Nayak A.K.,** «Microencapsulation of pharmaceuticals by solvent evaporation technique:a review. », *Elixir Pharmacy*, 47:8821-8827,2012
- [35] **Sethi R. K., Barik B.B., Sahoo S.K.,** «Preparation and determination of drug-polymer interaction and in –vitro release of didanosine microspheres made of cellulose acetate phthalate or ethyl cellulose polymers», *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 5(2):341-353, **2013**
- [36] **Venkata N.N., Prasanna P.M., Narayan Sakarkar.S., Surya P.S., Seetha R P., Srava G.,**«microencapsulation technique, factors influencing encapsulation efficiency», *Journal of Microencapsulation*, 27(3):187–197, 2010
- [37] **Shashank T., Prerana V.,** « Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables) », *International journal of pharmacy & life sciences*. 2:998-1005, 2011.
- [38] **Parikh R.H., Parikh J.R., Dubey R.R., Soni H.N., Kapadia K.N.,** Poly (D,L -Lactide - Co-Glycolide) microspheres containing 5-fluorouracil : Optimization of process parametrs», *AAPS PharmSciTech*. 4: 14-21, 2003.

Références bibliographiques

- [39] **André-Abrant A., Taverdet J.L., Jay J.**, « Micro encapsulation par évaporation de solvant », EurPolym J, 37 :955-967, 2001.
- [40] **Jat R., Jain S., Arora K.**, « Formulation and characterization of mucoadhesive microspheres of quercetin dihydrate. », World J. Pharm. Pharm. Sci, 4(3):551-581, 2015.
- [41] **Usrete N., Mishra A., Pathak A.**, « Formulation and characterization of gastroretentivemucoadhesive microsphere of captopril. », World J. Pharm. Pharm. Sci. 4(10); 1465-1478,2015.
- [42] **Ganguly K., Kulkarni H.**, « In vitro cytotoxicity and in vivo efficacy of 5-fluorouracil loaded enteric coated PEG crosslinkedchitosen microspheres in colorectal cancer therapy in rats»,Drug Delivery, 2015.
- [43] **Setouhy D., Louis D., Anis S.**, « Leflunomide biodegradable microspheres intended for intra articularadministration: Development anti-inflammatory activity and histo pathological studies », Int. J. Pharm. 1-8, 2015.
- [44] **Mohima T., Dewan I., Islam S.**, « Encapsulation of zidovudine in different cellulosic acrylic and methacrylic polymers loaded microspheres: In vitro characterization and compatibility studies », Int. J. Pharm. Sci, 7(1):487-495, 2015.
- [45] **Gupta R., Prajapat S., Pattnaik S.**, « Formulation and evaluation of novel stomach specific floating microspheres bearing famotidine for treatment of gastric ulcer and their radiographic study », Asian Pac. J. Trop. Biomed, 4(9):729-735, 2014.
- [46] **Parida P., Mishra S., Sahoo S.**, « Development and characterization of ethylcellulose based microsphere for sustained release of nifedipine », J. Phar, 1-4, 2014.
- [47] **Abdallah., Marwa, H.**, « Box-behnken design for development and optimization of acetazolamide microspheres», Int. J. Pharm. Sci. Res,1228-1239, 2014.
- [48] **Dedania., Ronak.**, « Calcium silicate based microspheres of cefpodoximeproxetil for gastroretentive floating drug delivery: Preparation and in vitro characterization », Pharma Science Monitor, 5(3):98-109, 2014.

Références bibliographiques

- [49] **Dewan I., Miah S.**, « Design, characterization and in vitro evaluation of different cellulosic acrylic and methacrylic polymers loaded aceclofenac microspheres », *Pak. J. Pharm. Sci.*, 27(5):1241-1248, 2014.
- [50] **Kharb V., Saharan V.**, « Formulation, evaluation and 3² full factorial design based optimization of ondansetron hydrochloride incorporated taste masked microspheres », *Pharm Dev Technol*, 19(7):839-852, 2014.
- [51] **Saadi Z.**, « Etude de la dégradation fongique des polymères : cinétique de dégradation des polymères et caractérisation des sous-produits de dégradation Etude de l'écotoxicité de ces polymères », Thèse de doctorat, Université du Maine, 2008.
- [52] **Boudjema H. L.**, « Elaboration De Matériaux Composites Biodégradables Issus De Ressources Renouvelables », Thèse de Doctorat, Université Oran 2, 2016.
- [53] **Södergård A, Stolt M.**, « Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition », *Progress in Polymer Science*, 27(6):1123-63, 2002.
- [54] **Sanojlovic-Davidovic A.**, « Matériaux biodégradables à base d'amidon expansé renforcé de fibres naturelles - Application à l'emballage alimentaire », Thèse de doctorat, Université du Sud Toulon-Var, 2006
- [55] **Gerard T.**, « Elaboration et caractérisation de matériaux multiphasiques à base de polylactide (PLA) et de polyhydroxyalcanoates (PHA) », Thèse de doctorat, École Nationale Supérieure des Mines de Paris, (2013).
- [56] **Banks W, Greenwood CT.**, « The Hydrodynamic Behavior of Native Amylase in Good Solvents », *Carbohydr. Res.*, 7 :414-420, 1968.
- [57] **Bouchama Abdelghani.**, « synthèse de copolymère à base de poly l'ε catalysée par la Maghnite-H⁺ », Thèse doctorat, Université Oran Ahmed ben Bella, 8 september 2015.
- [58] **Vincent Bergeot.**, « Polymérisation par ouverture de cycle de l'ε-caprolactone dans le dioxyde de carbone supercritique », Université Bordeaux I, Thèse de doctorat, (2002).
- [59] **Hofman A, Slomkowschi S.**, « Makromolekulare Chemie » ,188 :2027, 1987. Et de **Kricheldorf H. Kreiser-Saunders I.** « Makromolekulare Chemie », 191 :1057, (1990).

Références bibliographiques

- [60] **Yamashita Y.**, «Anionic polymerization :kinetics,Mecanism and synthesis» , Mc Grath Ed ACS Symposium series,166-199,1981.
- [61] **KricheldorfH.R., Kreiser-saundersI.**, «polymerization of Pactones , in the presence of Potassium methoxide», Makromol .Chem, 191: 1057, 1990.
- [62] **Ziat Naima**, « Synthèse de copolymères biodégradable tri-bloc poly(1' ε- caprolaptone) poly(propylène glycol) – poly(ε-caprolactone) catalysée par la Maghnite-H+ » Thèse doctorat Université Oran ,2012.
- [63] **S.Dimitriu.**, « Polysaccharides. Structural Diversity And Functional Versatility,Marceldekker ,Sherbrooke», Canada, 1998.
- [64] **Glasserw G., Sarkanens L.**, « Properties And Materials, American Chemical»Society,Washington, 1989.
- [65] **Draoua Zohra**, « Elaboration et mise en oeuvre de copolymères et de Nano composites à base tri blocs poly(1' ε- caprolaptone) poly(éthylène glycol) et de la Maghnite »,Thèse doctorat, Université Oran Ahmed Ben Bella, (2015) .
- [66] **Keff Aline**, « Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge pharmacologique de la douleur non cancéreuse par des antalgiques de prescription médicale facultative », Thèse de doctorat, Université de Toulouse III, 24 Mai 2018.
- [67] **Karim Tita**, « Les nouvelles formes galéniques des médicaments antalgiques », thèse de doctorat, université de Lorraine, 02 avril 2012.
- [68] **Ombeline Danton**, « Extraction de substances naturelles antalgiques à partir de plantes utilisées dans la pharmacopée traditionnelle au Mali », thèse de doctorat, Université Clermont Auvergnèse, 06 janvier 2017.
- [69] **Beydoun A.; Backonja M. M., J.**, «Pain Symptom Manage», 25:18-30, 2003.
- [70] **Alexandre Vogrig**, « Synthèse et évaluation d'antalgiques originaux : les inhibiteurs de protéines à domaines PDZ », Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 28 septembre 2012.

Références bibliographiques

- [71] **Sarah Merlen**, « Etat des lieux et strategies mises en place pour lutter contre le détournement des médicaments opiaces », Thèse de doctorat, Université e Lille, 13 novembre 2015.
- [72] <http://www.gustaveroussy.fr/fr/content/lutte-contre-la-douleur>, (Institut Gustave Roussy. Lutte contre la douleur), 2015.
- [73] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/nivA/DouleurNivA.html>, (Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Chapitre 5: Douleur.), 2015.
- [74] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/Module%206%20Partie%201.pdf>, (Faculté de médecine de Toulouse. Cours en ligne. DCEM 2 – Module 6 - Sous-module 1 : Evaluation et traitement de la douleur.), 2015.
- [75] **Jérémie Gabinsky**, « La gestion de la douleur en orthodontie : place des antalgiques », Thèse de doctorat, Université deParis Descartes,22 novembre 2018.
- [76] **Krakowski I., Sor GDT.**, « Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. », Bulletin du cancer, 89(12):1067-74, 2003.
- [77] **Khelifa M**, « les antalgiques », support de cours, faculté de médecine d'Oran service de pathologie et chirurgie buccales.
- [78] **Olivier Renard**, « Cannabis et prise en charge antalgique : quelles consequences sur la prescription d'opioïdes forts ? etude observationnelle au centre leonberard d'une population de patients atteints d'un cancer du poumon », thèse de doctorat, Université de Bourgogne, 02 octobre 2017.
- [79] **Baaroun V., Descroix V.**, « Médicaments antalgique de la douleur aigue en médecine buccale », EMC-Médecine buccale, 7(4):1-10, 2012.
- [80] **David Benchadi**, « usages et connaissances des effets des antalgiques et des corticoïdes chez le sportif », thèse de doctorat, université Toulouse III Paul Sabatier, 6 Décembre 2019.
- [81] **Queneau P., Ostermann G.**, Le médecin le malade et la douleur. 2004.
- [82] **Sophie GOSSELIN**, « Antalgiques : du bon usage à l'abus », thèse de doctorat, Université de Limoges, 23 juin 2014.

Références bibliographiques

[83] **Boumendjel A, SotoingTaiwe G, Ngo Bum E, Chabrol T, Beney C, Sinniger V, Haudecoeur R, Marcourt L, Challal S, Ferreira Queiroz E, Souard F, Le Borgne M, Lomberget T, Depaulis A, Lavoud C, Robins R, Wolfender J, Bonaz B, De Waard M,** « Occurrence of the synthetic analgesic tramadol in an african medicinal plant», *angewandtechemie International*, 52 (45):11780-11784, 2013.

[84] **kusari S, tatsimo S.J, Zuhlke S, talontsi F.M, Kouam S.F, Spitteller M,** « Tramadol-A truenaturalproduct? », *angewandtechemie International*, 53(45) :12073-12076.

[85] **Koumab Sidibé,** « Utilisation des antalgiques ou analgésiques dans le Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique de l'Hôpital Gabriel Touré », Thèse de doctorat, Université de Bamako, 2002-2003.

[86] **Vazzana M, Andreani T, Fangueiro J, Faggio C, Silva C, Santini A, Garcia M.L, Silva A.M, Souto E.B.,** « Tramadol hydrochloride: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems», *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 70:234–238, 2015.

[87] **Hubert Picard,** « Intoxication aiguë par chlorhydrate de tramadol : à propos de quatre cas », Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy 1, 2003.

[88] **Vincent Cassier,** « Étude rétrospective des intoxications aiguës au tramadol (2007-2013) à partir des données du centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux : impact du retrait du dextropropoxyphène », Thèse de doctorat, Université de Bordeaux Sciences pharmaceutiques, 7 mai 2014.

[89] Laboratoires Aventis, Résumé des caractérisations du produit Ixprim®

[90] **Van N.F, Hill J.W, Carthers W.H.,** *journal of American chemical society*, 56:455-557, 1934.

[91] **Albertsson A.C, Varma I,** «Recent developments in ring opening polymerization of lactones for biomedical application», *Biomacromolecules*, 4:1466-1486, 2003

[92] **Leonard Ionut Atanase,** « contribution à l'étude des complexes poly(Vinyle alcool-vinyle acétate)/tensioactifs anioniques : caractéristiques colloïdales des nanogels et extensions aux copolymères à bloc », Thèse de doctorat, 2010.

Références bibliographiques

[93] **Willcox P.J, Howie D.W, Schmidt-Rohr, Hoagland D.A, Gido S.P, Pudjianto S, Kleiner L.W, Venkatraman S.**, « Microstructure of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by freeze/thaw cycling », *J Polym Sci Pol Phys*, 37:3438-3454, 1999.

[94] **Ricciardi R, Auriemma F, Gaillet C, De Rosa C, Laupretre F.**, « Investigation of the crystallinity of freeze/thaw poly(vinyl alcohol) hydrogels by different technique. », *Macromolecules*, 37:9510-9516, 2004.

[95] Ouvrage de référence USP 40-NF35

[96] **B. Bhanupriya, M. Anto Sherring, M. Sivabalan**, « preparation and characterization of tramadol microspheres for post-operative pain », *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 2 (3):938-944, **2011**.