

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

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3



FACULTE DE GENIE DES PROCEDES

DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE

N° d'ordre :.....

Série :.....

Mémoire de Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie pharmaceutique

**FORMULATION ET OPTIMISATION DES
MICROSPONGES DE DICLOFENAC SODIQUE**

Dirigé par:

BADAOUI FATIMA ZOHRA

Maitre assistante –A-

Présenté par :

KEMIHA MERIEM

BENSID ZOUINA

Année Universitaire 2018/2019.

Session : (juillet)

Liste des tableaux

Tableau I.1: Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé.....	6
Tableau I.2 : Matrice d'expérience d'un plan factoriel complet pour 3 facteurs.....	15
Tableau I.3 : Matrice d'expérience d'un plan composite centre a 2 facteurs.....	16
Tableau II.1 : Caractéristiques du Diclofenac sodique.....	18
Tableau II.2 : Niveaux des facteurs du plan factoriel complet	22
Tableau II.3 : Matrice d'expérience du plan factoriel complet	23
Tableau II.4 : Niveaux des facteurs du plan composite centré.....	23
Tableau II.5 : Matrice d'expérience du plan composite centré.....	24
Tableau III.1 : Variations intraday et interday.....	28
Tableau III.2 : Limites de détection et quantification.....	28
Tableau III.3 : Résultats du plan factoriel complet.....	28
Tableau III.4 : Table d'estimation des effets de criblage complet de Y1.....	31
Tableau III.5 : Table d'estimation des effets de criblage valide de Y1.....	32
Tableau III.6 : Table d'estimation des effets de criblage de Y2.....	33
Tableau III.7 : Table d'ANOVA.....	33
Tableau III.8 : Table d'ANOVA criblage de Y1.....	34
Tableau III.9 : Table d'ANOVA criblage de Y2.....	34
Tableau III.10 : Résultats du plan composite centré.....	35
Tableau III.11 : Table d'estimation des effets d'optimisation de Y1.....	36
Tableau III.12 : Table d'estimation des effets d'optimisation de Y2.....	36
Tableau III.13 : Table d'ANOVA du plan de surface de réponse de Y1.....	37
Tableau III.14 : Table d'ANOVA du plan de surface de réponse de Y2.....	37
Tableau III.15 : Limites inférieures et supérieures des réponses.....	40

Liste des figures

Figure I.1: Types de microparticules.....	4
Figure I.2 : Image MEB d'une microsphère.....	4
Figure I.3 : Méthodes d'émulsion-évaporation du solvant.....	8
Figure I.4 : Schéma démontrant la libération déclenchée.....	9
Figure I.5 : Différents profils de libération de principe actif	10
Figure I.6 : Application des plans d'expérience	12

Figure I.7 : Représentation du domaine d'étude $k=2$	13
Figure I.8 : Plan composite centré a deux facteurs.....	16
Figure II.1 : Structure chimique de l'éthylcellulose	19
Figure II.2 :Formule semi-développée du PVA.....	20
Figure III.1 : Spectre d'absorption du Diclofenac sodique.....	27
Figure III.2 : Courbe d'étalonnage du Diclofenac sodique.....	27
Figure III.3 : Effets principaux de Y1.....	29
Figure III.4 : Effets principaux de Y2.....	29
Figure III.5 : Effets des interactions de Y1.....	30
Figure III.6 : Effets des interactions de Y2.....	30
Figure III.7 : Représentation tridimensionnelle de Y1 en fonction de X1 et X2.....	38
Figure III.8 : Représentation d'effets de X1 et X2 sur Y1 par une courbe iso-réponse	38
Figure III.9 : Représentation tridimensionnelle de Y2 en fonction de X1 et X2.....	39
Figure III.10 : Représentation d'effets de X1 et X2 sur Y2 par une courbe iso-réponse	39
Figure III.11 : Niveaux optimaux des facteurs et réponses.....	40
Figure III.12 : Profil de dissolution du diclofenac a partir de la formule optimale.....	41
Figure III.13 : Cinétique de libération du diclofenac à partir de la formule optimale.....	42
Figure III.14 : Observation microscopique de la formule optimale des microsponges.....	43

Liste des abréviations

DC : diclofenac sodique
EC : éthylcellulose
PVA : alcool polyvinylique
DCM : dichlorométhane
FTIR : spectroscopie infrarouge à transformée de fourier
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
LOD : limite de détection
LOQ : limite de quantification
S : pente
SD : écart-type
PA : principe actif
PBS : tampon phosphate salin

R^2 : coefficient de régression

A : absorbance

C : concentration

RSD : écart type résiduel

SCEL : somme des carrés des écarts due à la liaison

SCER : somme des carrés des écarts due aux résidus

SCET : somme des carrés de l'écart total

ddl : degré de liberté

CML : carrée moyenne des liaisons

CMR : carrée moyenne des résidus

3D : trois dimensions

المخلص

الهدف من هذه الدراسة هو صياغة اسفنجات ميكروسكوبية تحوي الديكلوفيناك صوديوم لتحريرها بصفة مطولة. الاسفنجات الميكروسكوبية اعدت بطريقة انتشار المذيب في شبه المستطب و اعتمادا على تصاميم التجارب. تم النسبة الكتلية بين الديكلوفيناك و الايثيل سيليلوز، تركيز الكحول البوليفينيلي و MINITAB 16 تحليل النتائج بواسطة سرعة التحريك تن اختيار هم لعوامل لدراسة العوامل المؤثرة بواسطة التصميم العاملي الكامل، نسبة التغليف و المرود يمثلان الاجابات المدروسة. تصميم المركب المركزي استعمل لتحديد الصياغة الافضل. النتائج اظهرت ان الصياغة الافضل تتمتع بمرود=63,77% و نسبة تغليف=30,06% و ذلك باستعمال نسبة كتلية=79,08% و تركيز الكحول البوليفينيلي=0,49%. اظهر المجهر الضوئي للصياغة الافضل شكلا دائريا و بمقاس=9,06±0,8 µm. التحلل في المخبر على درجة الحرارة 32°C اظهرت تحرير بصفة مطولة، 24,17% من الديكلوفيناك حررت (pH=5,8) PBS في محلول النموذج المتبع، non fickian في مدة 4 ساعات. دراسة حركية التحرير اظهرت ان الديكلوفيناك يتبع انتشار غير عادي النتائج اظهرت فعالية صياغة الاسفنجات الميكروسكوبية لديكلوفيناك (Korsmeyer-Peppas (R²=94%) كان نموذج صوديوم.

الكلمات المفتاحية: الديكلوفيناك صوديوم، الاسفنجات الميكروسكوبية، التحرير المطول، تصاميم التجارب

Abstract

The purpose of this work was to develop diclofenac sodium (DC) sustained release microsponges formulation. The microsponges were prepared using a quasi-emulsion solvent diffusion method with application of design of experiments; results were analyzed using MINITAB 16 software. Full factorial design was chosen for screening study, mass ratio of DC to ethyl cellulose (EC), concentration of polyvinylalcohol (PVA) and stirring rate were selected as factors, encapsulation efficiency (EE) and production yield (RY) are selected as responses. Central composite design was selected for optimization study. The results showed that the optimal formulation has an EE = 30.03% and RY = 63.77% for a 79.08% mass ratio and 0.49% PVA concentration. The optimum formulation showed a spherical form and a size of 9.06±0.8 µm after an optical microscopy observation. In vitro release (USPII) at 32°C in PBS medium (pH=5.8) showed a sustained release, 24.17% of DC were released within 4 h. Kinetics study showed that the release of DC from microsponges follow an anomalous non fickian diffusion mechanism, Korsmeyer-Peppas model was the model choosed (R²= 94%). The results demonstrated the efficacy of the formulation of diclofenac sodium microsponges. **Keywords:** Diclofenac sodium, microsponges, sustained release, design of experiments.

Résumé

Le but du présent travail était de développer des microsponges de diclofenac sodique (DC) à libération prolongée. Les microsponges ont été préparées par un procédé de quasi-émulsion diffusion de solvant en appliquant les plans d'expérience, les résultats ont été analysés par MINITAB 16. Le ratio massique DC et éthylcellulose (EC), la concentration de l'alcool polyvinylique (PVA) et la vitesse d'agitation ont été sélectionnées comme facteurs pour l'étude de criblage par un plan factoriel complet. Le rendement de production (RY) et l'efficacité d'encapsulation (EE) ont été sélectionnés comme réponses. Le plan composite centré a été choisi pour l'étape d'optimisation. Les résultats montrent que la formulation optimale présente une EE =30,03% et RY=63,77% pour un ratio massique a 79,08% et une concentration de PVA a 0,49%. La formule optimale a une forme sphérique suite a l'observation microscopique par un microscope optique et une taille de 9,06±0,8µm. La dissolution in vitro (USPII) à 32°C dans un milieu PBS (pH=5,8) montre une libération prolongée, 24,17% du DC a été libéré pendant 4 heures. L'étude de la cinétique de libération révèle que la libération du DC a partir des microsponges suit une diffusion anormale non fickienne, le modèle qui représente mieux la libération est celui du Korsmeyer-Peppas. Les résultats trouvés ont démontré l'efficacité de la formulation des microsponges de DC.

Mots clés : Diclofenac sodique, microsponges, libération prolongée, plans d'expérience