

•REPUBLICQUE 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 microparticules de Kétoprofène
pour libération prolongée**

Dirigé par:

BADAoui Fatima Zohra

Maitre de conférences-A-

Présenté par :

MEZIANI Souha

BENMEGGOURA Lina

HEDNA Souha Djoumana

Année Universitaire 2022/2023

Session : (juin)

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURESiv

LISTE DES TABLEAUX.....v

LISTE DES ABREVIATIONSvi

RESUME.....vii

INTRODUCTION1

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Microencapsulation3

I.1.1 Histoire3

I.1.2 Définition.....3

I.1.3 Intérêts de la microencapsulation4

I.1.4 Microparticules4

I.1.4.1 Définition et types.....4

I.1.4.2 Procédés d’encapsulation.....5

I.1.4.3 Caractérisation6

I.1.5 Libération des principes actifs7

I.2 Kétoprofène8

I.3 Plans d’expériences9

I.3.1 Définition.....9

I.3.2 Terminologie.....10

I.3.3 Plan de criblage.....11

I.3.4 Plans de surface de réponse11

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE

II.1 Matériel14

II.1.1 Produit.....14

II.1.2 Matériel utilisé15

II.2 Méthodes16

II.2.1 Validation de la méthode d’analyse UV-visible.....16

II.2.2 Formulation des microparticules17

II.2.2.1 Méthode de préparation17

II.2.2.2Optimisation par un plan composite centré.....17

II.2.2.3Caractérisation.....19

II.2.2.4 Analyse statistique	20
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	
III .1 Validation de la méthode d'analyse	23
III.1.1 Spécificité	23
III.1.2 La linéarité.....	23
III.1.3 Précision	24
III.1.4 Limite de détection et de quantification	24
III.2 Optimisation par un plan composite centré	25
III.2.1 Analyse statistique	26
III.2.2 Analyse graphique.....	29
III.2.3 Discussion	39
III.2.4 Détermination de la formulation optimale.....	40
III.3 Caractérisation.....	41
III.3 .1 Microscope optique	41
III.3.2 Dissolution in vitro	42
CONCLUSION.....	45
BIBLIOGRAPHIE.....	46
ANNEXES	

RESUME

Les microparticules est une forme de délivrance de médicaments qui permet d'assurer une libération prolongée. L'objectif de notre travail était de produire des microparticules à libération prolongée du kétoprofène. Les microparticules ont été préparées par la méthode d'émulsion-diffusion du solvant en utilisant les plans d'expériences, le MINITAB 16 a été utilisé pour analyser les résultats. Le Ratio massique EC :KTP (%), la concentration du PVA (m/v %) et la vitesse d'agitation (rpm) ont été sélectionnés comme des facteurs . Le Taux d'efficacité d'encapsulation (EE%) et la libération *in vitro* après 6h (REL6 %) ont été sélectionnés comme des réponses . Pour l'optimisation de nos résultats on a choisi le plan composite centré. Ces derniers exposent que la formulation optimale présente une EE= 78, 89% , REL6 %= 39,98% pour un ratio massique EC :KTP = 80,59%, concentration du PVA = 0,52% et une vitesse d'agitation= 477,11 rpm. On a pu observer la morphologie des microparticules par microscope optique, les microparticules présentent une forme sphérique. La dissolution *in vitro* à 35°C dans un milieu avec pH=7.4 donne une libération prolongée où 36,98% du kétoprofène a été libéré pendant 6 heures. L'étude de la cinétique de libération prouve que la libération du kétoprofène à partir des microparticules suit le modèle de Korsmeyer –Peppas. D'après les résultats obtenus, les microparticules formulées de kétoprofène peuvent être utilisées pour une libération ophtalmique prolongée.

Mots Clés: Kétoprofène, libération prolongée, plans d'expériences, Korsmeyer-Peppas

ABSTRACT

Microparticles are one of the drug delivery systems used to sustain the release. The objective of our work was to produce sustained-releasemicroparticles of ketoprofen. Themicroparticles were prepared by the method of emulsion-diffusion of the solvent using the design of experiments, the MINITAB 16 was used to analyze the results. EC:KTP mass ratio (%), PVA concentration (m/v %) and stirring speed (rpm) were selected as factors. Encapsulation efficiency rate (EE%) and *in vitro* release after 6h (REL6%) were selected as responses. For the optimization of our results we chose the central composite design. The latter show that the optimal formulation has an EE= 78, 89% , REL6 %= 39,98% for a EC:KTP mass ratio: EC = 80,59%, PVA concentration= 0,52% and stirring speed= 477,11 rpm. It was possible to observe the morphology of the microparticles which is characterized by a spherical shape using an optical microscope. The *in vitro* dissolution at 35°C in a medium with pH=7.4 gives a sustained release in which 36.98% of ketoprofen was released after 6 hours. The study of the kinetics of release proves that the release of ketoprofen follows theKorsmeyer-Peppas model. According to the results obtained,the microparticles of ketoprofen can be used for the icular sustained release.

Keywords: Ketoprofen, sustained release, Design of experiment, Korsmeyer-Peppas

المخلص

الجسيمات الدقيقة هي شكل من أشكال التوصيل لأدوية التي تساعد على إطلاق قسرا مستدام. كان الهدف من عملنا هو إنتاج جزيئات دقيقة من الكيتوبروفين وفينذات الإطلاق المستمر. تم تحضير الجسيمات الدقيقة باستخدام طريقة نشر مستحلب المذيبات باستخدام الخطط التجريبية، وتم استخدام MINITAB 16 وسرعة التحريك (rpm) و تركيز PVA (m / v%) و تركيز KTP (%) تماختيار نسبة كتلة EC: لتجريب النتائج. كاستجابات. (REL6%) والإفراج في المختبر بعد 6 ساعات (EE%) كعوامل. تماختيار معدل كفاءة التغليف EE = 78.89%، REL6% = 39.98% لتحسين نتائجنا اخترنا المستوى بالمركب المركزي. يوضح الأخير أن الصيغة المثلى وسرعة التحريك = 477.11 دورة في الدقيقة. PVA = 0.52%، تركيز EC: KTP = 80.59% لنسبة كتلة كاننا الممكن مراقبة مورفولوجيا الجسيمات الدقيقة بواسطة المجهر الضوئي، والجسيمات الدقيقة لها شكل كروي. يعطيان الذوبان في المختبر عند 35 درجة مئوية في وسط معدل حموضة = 7.4 إطلاقاً مستداماً حيث تم إطلاق 36.98% من الكيتوبروفين لمدة 6 ساعات. Korsmeyer-Peppas تثبتت سرعة حركة الإطلاق أن إطلاق الكيتوبروفين من الجسيمات الدقيقة يتبع نموذج بناءً على النتائج التي تم الحصول عليها، يمكن استخدامها كجزيئات الكيتوبروفين الدقيقة لإطلاق العينات المستمرة. الكلمات الرئيسية: Ketoprofen، إطالة ممتدة، تجار بمصممة، Korsmeyer-Peppas