



Article
scientifique

Revue de la
littérature

1992

Published
version

Open
Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Méthodes de préparation des microparticules biodégradables chargées en principes actifs hydrosolubles

Aftabrouchad, Chéhérazad; Doelker, Eric

How to cite

AFTABROUCHAD, Chéhérazad, DOELKER, Eric. Méthodes de préparation des microparticules biodégradables chargées en principes actifs hydrosolubles. In: STP pharma sciences, 1992, vol. 2, n° 5, p. 365–380.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:175959>

Méthodes de préparation des microparticules biodégradables chargées en principes actifs hydrosolubles

C. Aftabrouchad et E. Doelker
Université de Genève

Cet article de revue rassemble les travaux relatifs à la préparation de microcapsules et de microsphères à base de polymères biodégradables lipophiles, contenant des principes actifs hydrosolubles. Les procédés de fabrication utilisés sont répartis en six classes : l'évaporation ou l'extraction du solvant, la séparation de phases, la nébulisation, la fluidisation et la fusion. Les avantages et limites propres à chaque procédé sont évalués en termes de faisabilité, reproductibilité, rendement, coût et toxicité. Les auteurs tentent également d'établir les liens existant entre les propriétés physico-chimiques du couple principe actif/polymère utilisé, la technique de microencapsulation adoptée et les performances des microparticules obtenues (microcapsules, microsphères). Finalement, cette étude permet de mieux comprendre pourquoi seuls trois procédés sont utilisés à l'heure actuelle pour la production industrielle de microparticules biodégradables.

The present review article describes the work done on microencapsulation of water-soluble drugs using biodegradable lipophilic polymers. The manufacturing processes applied are classified into six categories : solvent evaporation or extraction, phase separation, spray drying, fluidized-bed and hot-melt methods. The processes are critically discussed. The advantages and limitations of each technique are evaluated in term of feasibility, reproducibility, yield, cost and toxicity. The authors try to explain the interactions between the physicochemical properties of drugs and polymers used, the microencapsulation technology applied and the performances of microparticles produced (microcapsules, microspheres). Finally, this work offers a better understanding on the reasons why only three of these techniques are presently used at the industrial scale for manufacturing biodegradable microparticles.

Mots clefs : Microparticules - Microsphères - Microcapsules - Polymères biodégradables - Principes actifs hydrosolubles - Microencapsulation - Fabrication - Evaporation du solvant - Séparation de phases - Nébulisation - Administration parentérale.

Keywords : Microparticles - Microspheres - Microcapsules - Biodegradable polymers - Water-soluble drugs - Microencapsulation - Manufacturing - Solvent evaporation - Phase separation - Spray drying - Parenteral administration.

Dès le début des années 1970, le recours à des polymères biodégradables en tant que véhicules médicamenteux a permis l'administration de microparticules (microcapsules, microsphères) de taille supérieure au micromètre par la voie parentérale. En effet, alors que les implants à base de polymères non biodégradables pouvaient être retirés une fois la substance médicamenteuse libérée, l'impossibilité du retrait dans le cas des particules interdisait leur utilisation par cette voie. Aujourd'hui, les microparticules biodégradables en tant que systèmes thérapeutiques parentéraux pour la délivrance prolongée de médicaments font l'objet de multiples études par des groupes de recherche, aussi bien au niveau académique qu'à l'échelle indus-

trielle. L'avantage fondamental de ces systèmes réside dans la possibilité de prolonger la délivrance de divers médicaments, d'une manière préprogrammée, sur plusieurs jours, semaines ou mois, par le biais d'une injection unique [1].

Ce sont les molécules de faible poids moléculaire, relativement stables et de nature lipophile, qui ont fait l'objet des premières études d'encapsulation. Ainsi, le recours aux microparticules biodégradables en vue de l'administration des stéroïdes anticonceptionnels a connu un succès considérable. Aujourd'hui, un des objectifs majeurs de la recherche pharmaceu-

tique est l'utilisation de ces systèmes thérapeutiques dans le cas des principes actifs fragiles de demi-vie très courte ou dont la biodisponibilité par les voies conventionnelles est faible. C'est le cas notamment des macromolécules biologiquement actives tels les peptides, les protéines, les antigènes ainsi que différentes molécules de nature hydrophile [2-5].

Vu l'intérêt grandissant des substances médicamenteuses hydrosolubles administrables sous cette forme galénique, nous procédons ici à une classification des techniques de fabrication développées dans la littérature, en rappelant les grands principes de chaque méthode tout en indiquant les avantages et les inconvénients, le champ d'intérêt, les limites et les critères de sélection de chaque procédé. Les techniques développées sont accompagnées de tableaux récapitulatifs dans lesquels sont regroupées les publications fournissant des informations détaillées sur les aspects technologiques.

I. GENERALITES

1. Développement historique

En 1971, YOLLES [6] propose de prolonger la libération de la cyclazocine par la voie parentérale en l'incorporant dans un polymère biodégradable. Ce même auteur note que l'injection hypodermique d'une suspension de « petites sphères » est plus attrayante qu'une implantation. Par la suite, divers médicaments ont été associés à des polymères biodégradables sous différentes formes galéniques. Les premiers travaux sur les particules injectables ne faisaient guère appel à une technologie de fabrication bien précise ; ces particules de tailles et de formes différentes étaient souvent obtenues par broyage de films polymériques contenant le principe actif piégé à l'état dissous ou dispersé [7-12]. Par ce procédé de fragmentation mécanique, le principe actif se trouve facilement à la surface des particules. D'autre part, à cause de leur géométrie irrégulière, les particules obtenues nécessitent lors de l'injection l'emploi d'aiguilles dont le diamètre est supérieur à la normale [13, 14].

Rapidement, les techniques traditionnelles de microencapsulation ont été reprises puis adaptées. En 1973, BOSWELL [15] brevète des procédés de microencapsulation applicables à des polymères biodégradables et propose une granulométrie pour les particules injectables (0,1 à 1000 μm). Quelques études isolées de microencapsulation avec les polymères biodégradables apparaissent en 1976 :

- WISE [16] nébulise une solution organique d'un dérivé quinazolé liposoluble et d'un copolymère des acides lactique et glycolique ;
- MICHAELS [17] recourt au lit fluidisé pour enrober des particules de chloramphénicol par un poly(acide lactique) ;
- MASON [13] et THIES [18] préparent des microparticules biodégradables d'antagonistes morphinomimétiques, sans toutefois préciser la technique adoptée ;
- CHANG [19] utilise un poly(acide lactique) pour encapsuler une série de substances biologiquement actives hydrosolubles

comme l'asparaginase et l'insuline, en recourant à la coacervation interfaciale [20, 21].

En 1979, l'équipe de BECK [22] propose une technique d'évaporation du solvant pour microencapsuler la progestérone avec du poly(acide lactique). Ce procédé, particulièrement favorable aux substances médicamenteuses liposolubles, devient rapidement très populaire pour s'appliquer aux principes actifs de plusieurs classes thérapeutiques (hormones stéroïdiennes, anesthésiques locaux, cytostatiques, neuroleptiques, etc.).

2. Microparticules biodégradables

Ce sont des systèmes thérapeutiques destinés essentiellement à une administration parentérale, en injection sous-cutanée ou intramusculaire. Il s'agit de particules sphériques d'un diamètre inférieur à 250 μm et de préférence à 125 μm , administrables sous forme d'une simple injection dans un véhicule approprié à l'aide d'une seringue conventionnelle (type 18 ou 20 G) [1]. D'autres types de formulations ont été développés pour différentes applications telles que l'administration locale au niveau des plaies [23], l'instillation oculaire [24, 25], l'implantation dans le tissu cérébral [26], l'injection intrapéritonéale [27], intra-artérielle [28, 29], intraveineuse [30, 31] ou intracervicale [32], l'inhalation pulmonaire [33] ou encore l'administration orale [34-36].

Cette revue prend en compte les travaux mettant en œuvre des microparticules à base de polymères biodégradables « liposolubles » préformés. Elle exclut donc le cas des microparticules de poly(cyanoacrylates d'alkyle) dont le mode de préparation qui part des monomères est de toute autre nature. D'autre part, l'encapsulation par des polymères bioérodables « hydrophiles » (albumine, gélatine, caséine, etc.) ne sera pas traitée, car ces derniers, qui appartiennent à la famille des poly(aminoacides), subissent dans le corps une perte de poids sans pour autant aboutir à la formation de petites molécules éliminables par les voies habituelles d'excrétion [37]. Par ailleurs, les techniques de fabrication des « particules bioérodables » diffèrent de celles des microparticules biodégradables et se fondent, en général, sur la formation de réseaux tridimensionnels par réticulation chimique ou physique des chaînes macromoléculaires.

Comme exemples de polymères biodégradables, nous pouvons citer les polyesters, les polyanhydrides, les polycarbonates, les poly(ortho-esters) ainsi que certains polypeptides. Ceux qui entrent néanmoins le plus fréquemment dans la composition des microparticules font partie de la famille des polyesters. Ce sont les différents énantiomères du poly(acide lactique) (PLA), le poly(acide glycolique) (PGA), la polycaprolactone (PCL), le polyhydroxybutyrate (PHB), le polyhydroxyvalérate (PHV) de même que leurs copolymères respectifs. Le *tableau I* résume quelques propriétés physiques des polyesters. Selon la technique d'encapsulation utilisée, la prise en considération de l'une ou l'autre de ces propriétés peut être essentielle au bon déroulement du procédé (cf. II.4.).

Tableau I - Propriétés physiques de polyesters aliphatiques.

Poly-ester ¹	T _f (°C) ²	T _r (°C) ³	T _g (°C) ⁴	Cristal-linité ⁵	Solvants (25°C)	Ref.
PGA	224 à 226	-	20 à 35	++	Hexafluoroisopropanol, hexafluoroacétone sesquihydrate	[38, 39]
PHB	176 à 180	-	5	+++	Chlorure de méthylène, chloroforme	[38, 40]
PCL	63	-	-70 à -60	++	Chlorure de méthylène, chloroforme, tétrahydrofurane	[38, 41]
L-PLA	175 à 185	-	45 à 60	+	Chlorure de méthylène, chloroforme	[38, 39, 42]
DL-PLA	-	85 à 90	50 à 65	-	Chlorure de méthylène, chloroforme, tétrahydrofurane, acétone, acétate d'éthyle	[38, 42]
DL-PLGA (50/50)	-	85 à 90	40 à 55	-	Chlorure de méthylène, chloroforme, tétrahydrofurane, acétone, acétate d'éthyle	[39, 42]

¹ Pour les abréviations concernant les polymères, cf. annexe.

² Température de fusion.

³ Température de ramollissement.

⁴ Température de transition vitreuse.

⁵ +++ à - : hautement cristallin à amorphe.

3. Structure des microparticules [1, 43-45]

Dans la littérature scientifique, les termes de microcapsule, microsphère et microparticule sont fréquemment utilisés de façon interchangeable. En se basant sur la micromorphologie des particules, il est possible en fait d'établir une distinction et de conférer à ces appellations un sens plus restrictif.

Le terme « microcapsule » (MC) est utilisé pour caractériser des particules comportant une structure de type réservoir (emplacement central du principe actif, divisé ou non, enrobé par un film de polymère). L'appellation « microsphère » (MS) se réfère aux sphères monolithiques dans lesquelles le principe actif est dispersé de façon uniforme au sein de la matrice. Cette dispersion peut être de nature moléculaire (principe actif dissous), et l'on parle de microsphères homogènes ; elle peut être de type particulaire (principe actif en suspension) et les microsphères sont dites hétérogènes.

La différence entre microcapsules polynucléaires et microsphères hétérogènes est de nature plutôt sémantique : elle dépend de la taille des particules de principe actif, de leur localisation et accessoirement du rapport polymère/principe actif. Ainsi, lorsque la dispersion médicamenteuse se localise plutôt au centre de la particule et que la granulométrie de la substance active est grossière, la structure se rapproche de celle

d'une microcapsule ; en revanche, quand l'homogénéité de la dispersion augmente, que le principe actif est finement divisé et que sa masse par rapport au polymère est faible, la structure interne de la particule est plutôt celle d'une microsphère.

En résumé, le terme général « microparticule » (MP) regroupe à la fois les microcapsules et les microsphères et donc désigne des entités de structures très variables et plus ou moins complexes (figure 1).

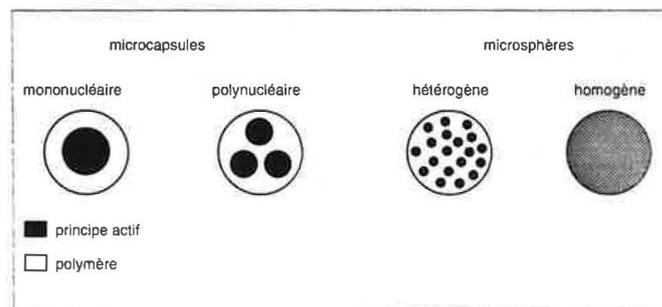


Figure 1 - Structure interne des différents types de microparticules.

La structure d'une microparticule est dictée par le procédé de fabrication employé, le chargement en principe actif ainsi que la solubilité de la substance médicamenteuse dans la solution organique du polymère, et plus précisément dans le polymère [43].

II. PROCÉDES DE FABRICATION

Ce sont les propriétés physico-chimiques du couple principe actif/polymère qui dictent en premier lieu la sélection d'une technique particulière [46, 47]. Par ailleurs, les propriétés des microparticules obtenues (la granulométrie, la structure interne, le chargement, le profil de libération, l'écoulement, la mouillabilité, etc.) sont tributaires de la méthode de préparation adoptée [48]. Parmi les procédés classiques de microencapsulation, plusieurs sont repris dans la fabrication des microparticules biodégradables. Ces techniques nombreuses et variées ont fait l'objet de plusieurs revues [43, 49-52]. Chaque méthode présente ses avantages et ses limites, et ce n'est qu'en considérant les propriétés de la substance médicamenteuse et du polymère, ainsi que les caractéristiques souhaitées des microparticules, qu'une technique pourra être choisie (tableau II). Cependant, d'un point de vue purement technologique, la méthode adoptée, tout en étant reproductible, doit garantir l'obtention d'un rendement d'encapsulation élevé en principe actif, de même qu'un taux important en microparticules non agglomérées et d'une granulométrie propice.

1. Évaporation du solvant (émulsification/évaporation)

Cette technique, basée sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion, est d'une mise en œuvre aisée, dans un petit laboratoire comme à l'échelle industrielle. L'émulsion est obtenue en dispersant sous agitation une solution organique de

Tableau II - Classification des procédés de fabrication.

Technique	Milieu de suspension	Exigences
1. <i>Evaporation du solvant</i>	Eau	Médicament peu hydrosoluble
Emulsion aqueuse		
Emulsion aqueuse multiple		
Emulsion non aqueuse	Non-solvant	Médicament insoluble dans le véhicule
2. <i>Extraction du solvant</i>	Non-solvant(s)	Médicament insoluble dans le(s) véhicule(s)
3. <i>Séparation de phases</i>	Non-solvant et solvant	Médicament insoluble (solide) ou non miscible (liquide) au milieu
4. <i>Nébulisation</i>	Air	Polymère possédant une température de transition vitreuse ou de ramollissement supérieure à la température d'évaporation du solvant
5. <i>Fluidisation</i>	Air	Polymère possédant une température de transition vitreuse ou de ramollissement supérieure à la température d'évaporation du solvant
6. <i>Fusion</i>	Non-solvant	Médicament et polymère thermostables et médicament insoluble dans le véhicule

polymère contenant le principe actif, dans un non-solvant additionné d'un agent surfactif. Le terme général « non-solvant » désigne un liquide inapte à dissoudre le polymère. Dans cette méthode, il doit posséder un point d'ébullition supérieur à celui du solvant organique et ne pas être miscible à ce dernier. Une fois l'émulsion stabilisée, l'agitation est maintenue et le solvant est évaporé après diffusion à travers la phase continue, pour donner naissance à des microparticules solides. La vitesse d'évaporation peut être modulée en variant la pression ou la température. D'autres procédés, tels que la lyophilisation ou la nébulisation, peuvent également être utilisés pour éliminer le solvant [43]. Les microparticules sont récupérées par filtration ou centrifugation, lavées et séchées.

Selon la nature de la phase externe (aqueuse ou non) et le mode d'incorporation du principe actif dans la solution organique du polymère (dissous, dispersé ou émulsionné), plusieurs types de systèmes sont envisageables (figure 2).

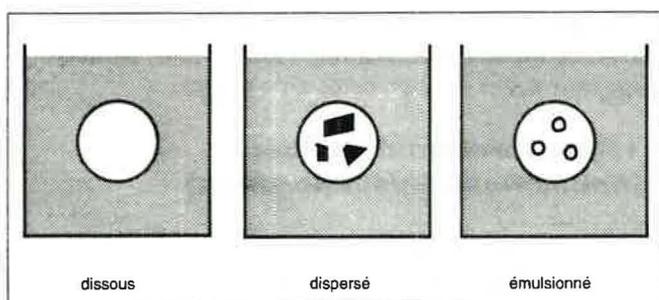


Figure 2 - Différents modes d'incorporation du médicament dans la solution organique du polymère (d'après [53]).

La solubilisation d'une substance hydrosoluble dans la solution organique du polymère est réalisée en recourant à un cosolvant hydrophile [35, 54, 55]. L'avantage du mode de solubilisation et d'émulsification réside dans la possibilité de produire des particules de structure interne plus uniforme et de la dimension souhaitée, indépendamment de la granulométrie initiale du principe actif. En revanche, dans le cas d'une dispersion, une meilleure homogénéité peut être obtenue en incorporant le principe actif sous forme micronisée.

1.1. Emulsion aqueuse huile dans eau (H/E)

En général, les procédés faisant appel à l'eau comme non-solvant sont préférables ; ils sont économiques et ne nécessitent pas de recyclage. Les microparticules obtenues sont faciles à laver, rarement agglomérées et exemptes de résidus toxiques autres que le solvant nécessaire à la solubilisation du polymère [35, 43, 56, 57]. Le polymère est dissous dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène ou le chloroforme, le principe actif y est dispersé ou dissous à l'aide d'un cosolvant, puis le tout est émulsionné avec une solution aqueuse contenant un agent surfactif.

L'émulsification H/E est la méthode la plus fréquemment exploitée dans la microencapsulation des principes actifs liposolubles. Cependant, l'application potentielle de ce procédé dépend du pouvoir de rétention de la substance médicamenteuse par la phase interne de l'émulsion. Un partage important s'opère en présence de principes actifs hydrosolubles entre les phases aqueuse et organique et entraîne de faibles rendements d'encapsulation. Le tableau III rassemble des exemples de médicaments à caractère hydrophile encapsulés par ce procédé. Il est à remarquer que les médicaments cités peuvent présenter différents degrés de lipophilicité, voire même être totalement lipophiles. En revanche, une fois l'émulsion formée, suite à son contact avec l'eau, le principe actif peut quitter la phase organique au profit de la phase aqueuse externe en fonction du coefficient de partage du médicament et de son degré d'ionisation dans les conditions opératoires.

Les stratégies permettant de diminuer la perte en médicament hydrophile sont multiples et sont reprises de manière détaillée dans le tableau IV.

L'hydrosolubilité du médicament peut être diminuée par modification chimique de la molécule active, avant son incorporation dans l'émulsion. SEKI [60] propose une dérivation en précurseurs lipophiles pour la 5-fluoro-2'-désoxyuridine. Cette transformation est plus simple à réaliser pour les sels hydrosolubles sous leur forme non ionisée lipophile. Plusieurs chlorhydrates ont été encapsulés de cette manière [73, 79]. KWONG [65] microencapsule l'insuline en ajoutant dans la phase interne de l'émulsion une résine échangeuse d'ions ; cette modification, effectuée dans le but de créer des pores et ainsi de faciliter la libération de la molécule active, a permis en outre une augmentation du rendement grâce à la formation de complexes moins hydrosolubles.

Tableau III - Médicaments à caractère hydrophile encapsulés par émulsification (H/E)/évaporation du solvant.

Principes actifs	Phase organique interne			Phase aqueuse externe		Ref.
	Polymères ¹	Solvants	Cosolvants	Non-solvants	Agents surfactifs	
Insuline	PHB	Chloroforme	-	Eau	Gélatine	[58]
Acétate de buséréline	PHB	Chloroforme	-	Eau	Gélatine	[58, 59]
Fluorodésoxyuridine	PLA	Chlorure de méthylène	-	Eau	Gélatine	[60]
Prostaglandine	PLA	Chlorure de méthylène	-	Eau	Gélatine	[61]
Fluorouracile	PLA	Chlorure de méthylène	-	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[62]
Albumine	PLGA	Chlorure de méthylène	-	Eau	Oléate sodique	[63]
Albumine	PLGA	Chlorure de méthylène	-	Eau	-	[64]
Insuline	PLA	Chlorure de méthylène	-	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[65]
Chlorhydrate de bléomycine	PLA	Chlorure de méthylène	-	Eau	Gélatine	[66]
Benzocaïne, lidocaïne	PC	Chlorure de méthylène	-	Eau	Gélatine, alginate sodique	[67]
Insuline	PLA	Chlorure de méthylène	-	Eau	Poly(alcool de vinyle), gélatine	[68]
Nitrofurantoïne	PCL	Chloroforme	-	Eau + nitrofurantoïne	Méthylcellulose	[69, 70]
Phénobarbital	PLA	Chlorure de méthylène	-	Eau ± phénobarbital	Gélatine	[48]
Cisplatine	PLGA, PLA	Chlorure de méthylène	-	Solution physiol. + cisplatine ²	Poly(alcool de vinyle) + méthylcellulose	[71, 72]
Chlorhydrate de doxorubicine	PLA	Chlorure de méthylène	-	Tampon pH 7,4	Gélatine	[28]
Tétracaïne	PLA	Chlorure de méthylène	-	Tampon pH 9,0, eau ± tétracaïne	Gélatine	[73]
Sulfate de quinidine	PLA	Chlorure de méthylène, chloroforme, benzène	-	Tampon pH 7,0 à 13,0 ± sulf. quinidine	Polysorbate 80	[74-78]
Chlorhydrate de pirlimycine, sels de ceftiofur	PLA	Chlorure de méthylène, acétate d'éthyle	-/Propylène glycol, méthanol	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[54]
Chlorhydrate de pseudoéphédrine	PLA	Chlorure de méthylène	-/Méthanol	Eau, tampon pH 12,0	Poly(alcool de vinyle), polysorbate 80	[35]
Quinidine	PLA	Chlorure de méthylène	-/Acétone, méthanol, acétate d'éthyle, diméthylsulfoxyde, chloroforme, benzène	Tampon pH 12,0 ?	Polysorbate	[74]

¹ Pour les abréviations concernant les polymères, cf. annexe.

² Le pH de la solution est ajusté à 2,0 par addition d'acide chlorhydrique concentré.

On peut également agir sur la composition de l'émulsion en réduisant la diffusion du principe actif vers la phase externe. Ceci est réalisé par différents auteurs grâce à la saturation de la phase externe en médicament [48, 69-73, 75, 76], ou par ajustement du pH de la phase aqueuse externe [35, 73, 75-78]. BODMEIER [77] démontre que le sulfate de quinidine, qui n'est pas encapsulé vers pH 7, peut être retenu à 80% à pH 12.

Les autres mesures permettant de diminuer la perte en principe actif sont citées dans le tableau IV. Elles font appel à des modifications de la formulation ou des conditions opératoires. Leur efficacité est cependant faible.

Les transformations chimiques ne concernent qu'un nombre limité de substances actives ; par ailleurs, l'intérêt de telles pratiques reste limité par le fait qu'elles aboutissent à de nouvelles entités chimiques nécessitant notamment de nouvelles études toxicologiques. L'efficacité des autres interventions varie de cas en cas. A titre d'exemple, la saturation de la phase aqueuse en médicament n'est avantageuse que pour une substance peu hydrosoluble ou peu coûteuse. De même, l'ajuste-

Tableau IV - Facteurs influençant le rendement de microencapsulation par émulsification (H/E)/évaporation du solvant.

Niveau d'intervention	Facteur	Effet ¹	Ref.
Principe actif	Augmentation de la liposolubilité	+	[60, 65, 73, 79]
Phase aqueuse	Saturation par le médicament	+	[48, 69-73, 75, 76]
	Ajustement du pH	+	[35, 73, 75-78]
	Augmentation de la température	-	[76, 78]
Phase organique	Augmentation du volume	+	[76, 78]
	Augmentation de la température	(-)	[76, 78]
Solvant organique	Augmentation de l'hydrosolubilité relative	+	[74, 78]
	Augmentation du volume	-	[71]
Polymère	Augmentation du poids moléculaire	+	[71]

¹ + : augmentation du rendement. - : baisse du rendement.

ment du pH de la phase aqueuse externe peut se révéler efficace pour les médicaments ionisés, mais il accélère généralement la dégradation du polymère par hydrolyse des liaisons labiles [75, 77].

1.2. Emulsion multiple eau dans huile dans eau (E/H/E)

Dans une double émulsification de ce type, le principe actif est incorporé en solution aqueuse dans la phase interne d'une émulsion H/E. Outre sa simplicité de mise en œuvre, cette technique permet l'obtention d'un rendement d'encapsulation élevé en principes actifs hydrosolubles. La phase organique agit comme une barrière entre les deux compartiments aqueux, évitant ainsi la diffusion du médicament vers la phase aqueuse externe [35]. La technique est d'autant plus efficace que l'hydrosolubilité du médicament est importante (supérieure à 900 mg/ml selon OGAWA [80]) et le partage envers la phase organique défavorable (coefficient de partage octanol/eau inférieur à 0,1 [81]). La figure 3 représente des microparticules biodégradables chargées en riboflavine phosphate sodique, un traceur hydrosoluble, photographiées au microscope électronique à balayage.

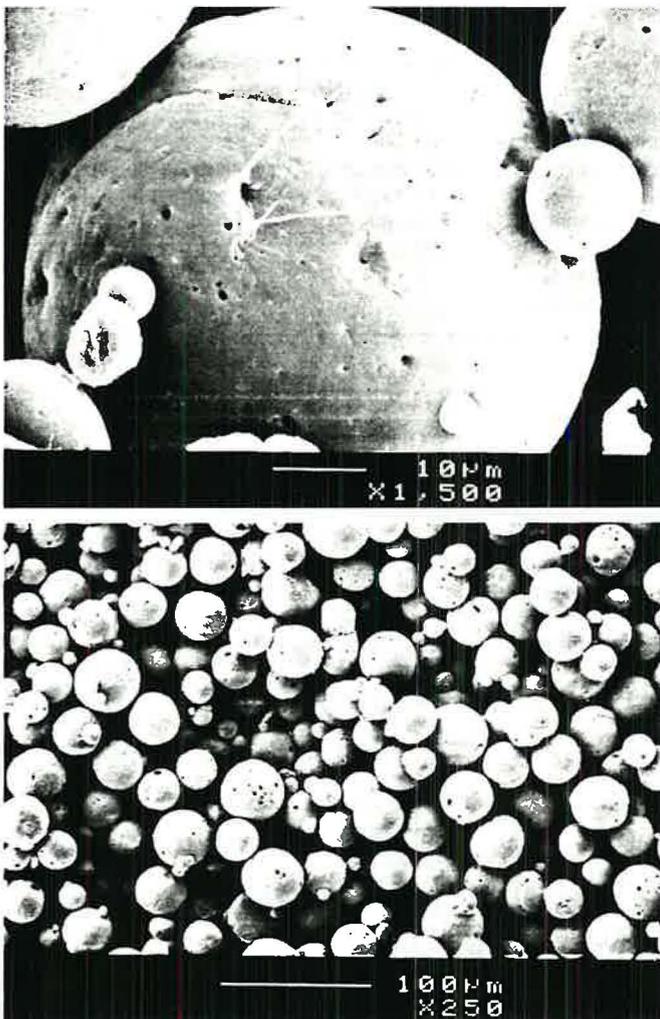


Figure 3 - Microsphères hétérogènes de riboflavine phosphate sodique à base de polycaprolactone obtenues par émulsification (E/H/E)/évaporation du solvant (AFTABROUHAD C. et DOELKER E., travail en cours).

YAMAMOTO [81] note le rôle critique de la viscosité de l'émulsion primaire E/H dans la prévention de la diffusion du principe actif vers la phase aqueuse externe. A cet effet, il recommande l'incorporation d'un agent capable de retenir le principe actif dans la phase aqueuse interne en viscosifiant ou même en solidifiant cette dernière (valeurs de viscosité comprises entre 150 et 1000 mPa.s). L'efficacité d'une telle intervention, démontrée par OGAWA [82], se heurte toutefois à l'éventuelle incompatibilité des agents utilisés (gélatine, pectine, agar-agar, etc.) avec le médicament, limitant ainsi son champ d'application. Le tableau V regroupe les paramètres susceptibles d'influencer le taux d'encapsulation par ce procédé. Il faut noter que les références citées ne traitent pas uniquement de polymères biodégradables.

Tableau V - Facteurs influençant le rendement de microencapsulation par émulsification (E/H/E)/évaporation du solvant.

Niveau d'intervention	Facteur	Effet ¹	Ref.
Phase aqueuse externe	Ajustement du pH	-	[57]
	Augmentation du volume	-	[57]
Solvant organique	Augmentation de l'hydrosolubilité relative	+	[54]
Polymère	Augmentation de la concentration	+	[57]
	Augmentation du poids moléculaire	+	[80, 82]
Principe actif	Augmentation de la charge	-	[57, 82]
Phase aqueuse interne	Augmentation de la viscosité	+	[82]
	Augmentation du volume	-	[82]
Divers	Augmentation de la durée de l'agitation	-	[57]
	Diminution du diamètre des particules	-	[82]

¹ + : augmentation du rendement. - : baisse du rendement.

C'est le groupe industriel Takeda qui a breveté en premier l'application de ce procédé aux polymères biodégradables [81, 83, 84]. Depuis, un nombre important de travaux ont traité aussi bien l'aspect technologique de la méthode [80, 82] que les performances *in vitro* et *in vivo* des microparticules obtenues chargées en leuprolide [85-87]. Les exemples rapportés dans la littérature montrent que ce procédé convient particulièrement aux substances actives à faible dose, fortement hydrosolubles, de même qu'aux principes actifs macromoléculaires fragiles (tableau VI).

1.3. Emulsion non aqueuse

Dans ce type de système, le remplacement de l'eau par un non-solvant apolaire comme phase externe de l'émulsion permet de prévenir la perte en principe actif hydrosoluble. Le non-solvant peut être une huile minérale ou végétale, un solvant organique, ou encore le mélange de ces derniers. JALIL [48, 95-101] étudie les conditions de préparation et les caractéristi-

Tableau VI - Médicaments encapsulés par émulsification (E/H/E)/évaporation du solvant.

Principes actifs	Phase aqueuse interne		Phase organique		Phase aqueuse externe		Ref.
	Adjuvants	Solvants	Polymères ¹	Non-solv.	Agents surfactifs		
Octréotide	-	Chlorure de méthylène	PLGA-GLU	Eau	Gélatine	[88]	
Albumine ou peroxidase	-	Chlorure de méthylène	PLGA	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[89,90]	
Sels de ceftiofur	-	Chlorure de méthylène, acétate d'éthyle	PLA	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[54]	
Acétate de buséréline	-	Chloroforme	PHB	Eau	Poly(alcool de vinyle), gélatine	[59]	
Chlorhydrate de pseudoéphédrine	-	Chlorure de méthylène	PLA	Eau, tampon pH 12,0	Poly(alcool de vinyle), polysorbate 80	[35]	
Acétate de leuproréline	-/Gélatine	Chlorure de méthylène	PLA, PLGA ²	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[80, 82]	
Toxoïde de diphtérie	Gélatine	Chlorure de méthylène	PLA	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[91]	
Insuline	Acide chlorhydrique	Chloroforme	PHB	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[58]	
Protiréline ou analogues	Acides tartrique, citrique, acétique, chlorhydrique, butyrique, citrate sodique	Chlorure de méthylène	PLGA	Eau	Poly(alcool de vinyle)	[92 -94]	
Médicaments divers	-/Gélatine, albumine, agar- agar, carboxyméthylcellulose sodique	Chlorure de méthylène, chloroforme	PLA, PLGA	Eau, tampon pH 6,0	Poly(alcool de vinyle), polysorbate 80	[81, 83, 84]	

¹ Pour les abréviations concernant les polymères, cf. annexe.

² ± divers additifs (monoléate ou monocaprte de glycérol, D-lactide ou *p*-hydroxybenzoate de méthyle).

ques des microparticules obtenues à l'aide de cette technique. Le *tableau VII* rassemble des exemples de médicaments encapsulés grâce à l'émulsification non aqueuse/évaporation du solvant.

Ce procédé, tout en garantissant un rendement élevé d'encapsulation pour le principe actif hydrosoluble, prévient l'hydrolyse du médicament ou du polymère biodégradable. Cependant, par rapport aux émulsions aqueuses, cette méthode présente un certain nombre de désavantages liés à l'emploi d'un véhicule non aqueux. Il est plus simple et plus économique de travailler avec l'eau ; le non-solvant utilisé est souvent cher et implique un recyclage. Les résidus de ce dernier sont difficiles à éliminer, car souvent peu volatils, et nécessitent un lavage par un solvant organique volatil. Finalement, le nombre élevé de solvants organiques mis en jeu rend ces particules potentiellement plus toxiques pour une administration parentérale.

2. Extraction du solvant (émulsification/extraction)

Dans les méthodes d'émulsification/évaporation, le solvant organique est éliminé en deux étapes :

- diffusion du solvant dans le non-solvant (extraction du solvant) ;
- disparition du solvant à partir de l'interface non-solvant/air (évaporation du solvant).

Grâce à l'affinité élevée du solvant pour le milieu continu, l'étape de l'évaporation peut ne pas être nécessaire à la formation de microparticules. La phase externe doit alors présenter une certaine miscibilité avec le solvant ou doit être susceptible de devenir miscible par addition d'un second non-solvant (*tableau VIII*). Il faut remarquer que, dans certains systèmes, les deux phénomènes d'extraction et d'évaporation peuvent

Tableau VII - Exemples de médicaments encapsulés par émulsification non aqueuse/évaporation du solvant.

Principes actifs	Polymères ¹	Solvant	Cosolvant	Agent surfactif	Non-solvant	Ref.
Mitomycine C	PLA	Acétonitrile	-	Tristéarate de sorbitanne	Huile de paraffine	[102]
Phénobarbital	PLA	Acétonitrile	-	Divers	Huile de paraffine	[48, 95, 96 98, 99]
Insuline, chlorhydrate de doxorubicine	PLA	Acétonitrile	Eau	Lécithine de soya	Huile de coton	[55]
Glycine et homopolymères	PLA	Acétone	-	Sesquioléate de sorbitanne	Huile de paraffine	[103]
5-Fluorouracile	PLA, PGA, PLGA	Hexafluoroacétone sesquihydrate	-	?	Tétrachlorure de carbone	[104]
Acétate de prednisolone	PGA	Hexafluoroacétone sesquihydrate	-	Sesquioléate de sor- bitanne, polysorbate	Tétrachlorure de carbone	[105, 106]

¹ Pour les abréviations concernant les polymères, cf. annexe.

Tableau VIII - Microencapsulation par émulsification/extraction du solvant.

Principe actif	Poly- mère ¹	Solvant	Agents surfactifs	Non-solvant véhicule	Non-solvant extracteur	Ref.
Hydrocortisone	PLA	Chlorure de méthylène ²	-	Huile minérale	-	[109]
Colorants divers	PA	Chloroforme	Monoléate de sorbitanne	Huile de silicone	-	[110]
Albumine	PLGA	Chlorure de méthylène	Trioléate de sorbitanne	Huile de silicone	Ether de pétrole	[63]
Insuline	PA	Chlorure de méthylène	Trioléate de sorbitanne	Huile de silicone	Ether de pétrole	[107, 111]
Acétate de prednisolone	PGA	Hexafluoroacétone sesquihydrate	Sesquioléate de sorbitanne, polysorbate	Tétrachlorure de carbone	Dioxanne	[105, 106]

¹ Pour les abréviations concernant les polymères, cf. annexe.

² Les mélanges chlorure de méthylène/éthanol/eau et chlorure de méthylène/éthanol/diméthyl isosorbide ont également été utilisés.

contribuer de manière concomitante à l'élimination du solvant. Dans ces cas, la distinction entre les deux procédés cités dépend d'une multitude de facteurs, parmi lesquels on peut citer le rapport des volumes solvant/non-solvant, l'affinité du polymère pour le solvant, l'agitation, la géométrie et la dimension des récipients. Certains auteurs utilisent des termes plus généraux, tels qu'« élimination du solvant » (*solvent removal* [105, 107]), « évaporation/extraction du solvant » [108] ou « séchage dans un liquide » (*in-liquid drying* [51]) pour définir les cas intermédiaires ou encore pour regrouper les deux procédés d'évaporation et d'extraction.

Dans les systèmes où l'affinité entre solvant et non-solvant est élevée, les auteurs proposent de remplacer l'étape d'émulsification par l'introduction goutte à goutte de la solution polymérique dans le véhicule [63, 107, 109]. La gouttelette est transformée en microparticule solide après l'extraction du solvant. LEELARASAMEE [109] module la granulométrie de ses particules en modifiant le diamètre de l'aiguille utilisée lors de l'introduction de la solution organique de polymère ; de plus, il parvient à fabriquer des particules avec une structure interne de type réservoir ou matriciel en variant le solvant ou le mélange de solvants.

3. Séparation de phases (milieu non aqueux)

Le principe de cette technique repose sur le phénomène de coacervation. Il s'agit d'une désolvation ménagée d'une solution organique de polymère en deux liquides, le coacervat, riche en polymère, et le liquide d'équilibre, pauvre en polymère. Depuis longtemps, cette forme de séparation de phases liquide/liquide a été exploitée dans la technologie pharmaceutique de microencapsulation. Les différentes étapes du procédé sont les suivantes :

1. la substance médicamenteuse est dispersée dans la solution organique du polymère ;
2. sous agitation continue, la séparation de phases est induite par l'action individuelle ou combinée de ces trois agents : addition d'un non-solvant, abaissement de la température du système ou évaporation du solvant organique ;
3. les gouttelettes de coacervat formées piègent ou enrobent le

principe actif pour donner naissance à des microparticules immatures ou « protomicroparticules », trop molles à ce stade pour être récupérées ;

4. la paroi est durcie grâce à une désolvation plus prononcée, habituellement par addition d'un grand excès de non-solvant ; les particules sont récupérées par filtration, lavées et séchées (figure 4).

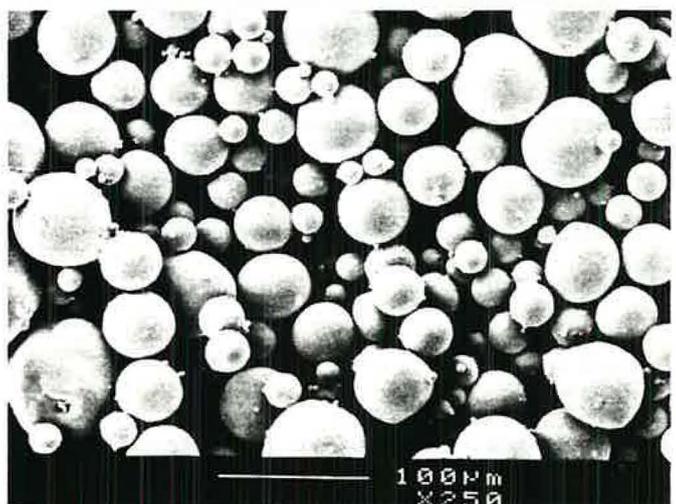
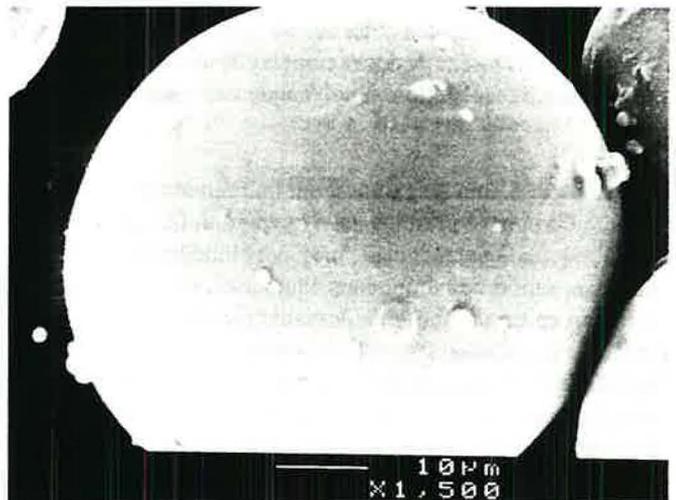


Figure 4 - Microparticules de Decapeptyl® Retard obtenues par séparation de phases.

Dans la littérature relative aux polymères biodégradables, la coacervation est essentiellement induite par addition lente d'un non-solvant (*tableau IX*). Notons que certains auteurs utilisent des termes plus spécifiques pour qualifier le type de coacervation produite, en se référant à la composition chimique de l'agent utilisé. Ainsi, en présence d'un polymère liquide (huile de silicone, polybutadiène, polyisobutylène, etc.), la séparation de phases est appelée par « addition de polymère incompatible », et lorsque l'agent de coacervation est un solvant organique (toluène, heptane, ether, etc.), la séparation de phases est dite par « addition de non-solvant ». Dans ce type de classification, basée sur la nature chimique de l'agent, l'attribution d'une appellation spécifique aux séparations de phases induites par addition d'huiles minérales ou végétales, ou encore de mélanges de différents agents précités, se complique ; c'est pourquoi d'autres auteurs [112, 126], dont nous sommes, réunissent sous le vocable général « non-solvant » tous les composés chimiques induisant la coacervation.

Une fois ajouté au système, le non-solvant se mélange au solvant, diminue son pouvoir de solvation et provoque la séparation du polymère sous forme de coacervat autour des particules solides ou liquides de principe actif. Plusieurs polypeptides ont été encapsulés par ce procédé (*figure 4*). Ces médicaments hydrosolubles, actifs à faible dose, sont généralement incorporés à un taux ne dépassant pas les 10% de la masse totale [2]. Afin d'assurer une distribution plus uniforme du principe actif au sein des particules et rendre la taille de ces

dernières indépendante de la granulométrie initiale du médicament, certains auteurs [59, 112-117] recourent à l'incorporation sous forme de solution aqueuse. Il est évident que seuls les systèmes solvant/non-solvant non miscibles à l'eau permettent ce mode d'incorporation. La division des gouttelettes aqueuses sous l'effet de l'agitation offre une meilleure dispersion du médicament au sein du système et augmente la surface disponible pour l'encapsulation. Une autre façon d'optimiser le résultat consiste à microniser la substance active. LAPKA [14], pour sa part, combine les deux modes de dilution et de micronisation et incorpore la calcitonine sous forme d'une solution solide gélatineuse micronisée.

Il existe un nombre important de travaux ayant trait aux médicaments hydrosolubles encapsulés par ce procédé. Néanmoins, si la littérature scientifique s'est fréquemment consacrée à l'évaluation des caractéristiques et des performances des particules, elle s'est montrée très peu loquace sur les modes opératoires de fabrication. A titre d'exemples, nous pouvons citer des travaux portant sur l'encapsulation de l'ampicilline [23], de la gonadoréline [118], de la lypressine [119, 120], de l'octastatine [121, 122], ou encore de la corticotrophine [123]. Les publications présentant en revanche une description technologique détaillée sont répertoriées dans le *tableau IX*.

La microencapsulation par séparation de phases est une technique complexe et nécessite un ajustement minutieux des conditions opératoires [43]. Parmi les travaux effectués dans ce

Tableau IX - Exemples de médicaments encapsulés par séparation de phases en milieu organique.

Principe actif (% incorporé)	Polymères ¹	Solvant	Agent de coacervation	Agent de durcissement	Ref.
Triptoréline (2,5) Analogue de la gonadoréline (2,9) Nafaréline (1,4)	PLGA PLGA PLGA	Chlorure de méthylène Chlorure de méthylène Chlorure de méthylène	Huile de silicone Huile de silicone Huile de silicone	Heptane ? Heptane Heptane	[124] [125] [112]
Triptoréline (2,1-5,3) Albumine (10,0)	PLGA PLA	Chlorure de méthylène Chlorure de méthylène	Huile de silicone Huile de silicone (12°C)	Heptane Octaméthylcyclo- tétrasiloxane	[114, 115] [126]
Buséréline (10,0) Triptoréline (2,9) Polypeptides divers (2,9)	PHB PLGA PLGA	Chloroforme Chlorure de méthylène Chlorure de méthylène	Huile de silicone Huile de silicone Huile de silicone	Ether de pétrole Trichlorofluoroéthane Refroidissement (15°C) + trichlorofluorométhane	[58, 59] [116, 117] [116, 117]
Calcitonine (5,5-5,8)	PLA	Toluène	Polybutadiène + toluène	Refroidissement + heptane refroidi	[14]
Médicaments divers (8,0-40,0) Sulfaméthizol (40,0)	PLA+EC PLA+CMEC	Acétate d'éthyle Acétate d'éthyle	Heptane Ether	Heptane Ether	[127] [128]
Chlorhydrate d'oxytétra- cycline (33,3-50,0) Chlorhydrate de pilocarpine (66,6) Acide stibocaptique	PLA PLA PLA	Chlorure de méthylène Chloroforme Trichloroéthylène ?	Heptane (0°C) Heptane Polyisobutylène + trichloroéthylène	Heptane refroidi Refroidissement (4°C) + heptane refroidi Refroidissement + heptane refroidi	[129] [74] [130]
Médicaments divers (75,0)	PLGA	Benzène	Polybutadiène + benzène	Refroidissement + heptane refroidi	[14]
Médicaments divers (44,0-80,0)	PLA	Toluène	Polybutadiène + toluène	Refroidissement + heptane refroidi	[14]
Médicaments divers (75,0)	PLA	Toluène	Polybutadiène liquide	Refroidissement + heptane refroidi	[14]

¹ Pour les abréviations concernant les polymères, cf. annexe.

domaine, rares sont ceux qui considèrent l'aspect fondamental du phénomène de coacervation. Ainsi, par manque de données de base, les problèmes rencontrés demeurent souvent insurmontables. Seule l'étude de l'interaction polymère/solvant/non-solvant au sein de chaque système est en mesure de fournir les éléments nécessaires à la compréhension des phénomènes et à l'optimisation du procédé. Dans cette optique, RUIZ [124, 125] et THOMASIN [126] recourent à un diagramme de phases ternaires de façon à déterminer le rapport idéal polymère/solvant/non-solvant nécessaire à l'obtention d'une encapsulation optimale (figure 5). RUIZ [124, 125] s'attache en particulier à évaluer l'influence de la nature des constituants du diagramme. Quant à THOMASIN [126], il caractérise l'aspect physico-chimique de la phase coacervée, notamment son volume et sa viscosité, afin d'obtenir un coacervat à la fois suffisamment fluide et stable pour assurer le mouillage et l'encapsulation du principe actif. Ce dernier type d'étude est également conduit par LAPKA [14], mais celui-ci ne fait pas intervenir de diagramme de phases.

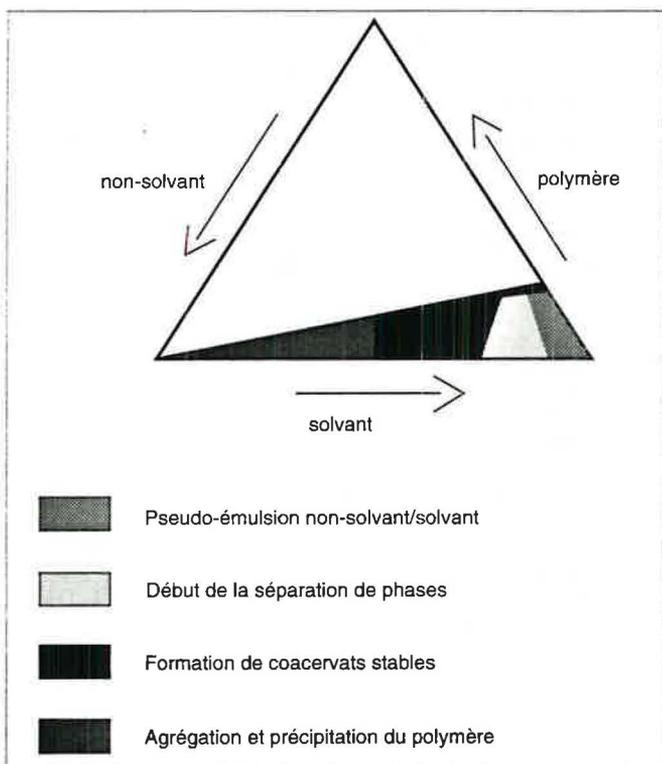


Figure 5 - Diagramme de phases type polymère/solvant/non-solvant.

Très souvent, les particules produites par cette technique sont sujettes à une agglomération massive, diminuant ainsi le rendement de fabrication ou provoquant le rejet total d'un lot [117]. Les conséquences de ce problème s'en trouvent aggravées quand le médicament concerné est coûteux et disponible en faible quantité. Pour y remédier, FONG [131] propose d'abaisser la température du système à - 40, voire - 100°C, puis de provoquer la coacervation par addition du non-solvant. La paroi des microparticules ainsi formées étant suffisamment ferme, l'adhésion entre les particules est évitée. De même, LAPKA [14] suggère de travailler à basse température (- 70 à - 30°C), ceci essentiellement lors de l'étape de durcissement des

protomicroparticules. La reproduction de ces conditions opératoires à l'échelle industrielle étant difficile, ORSOLINI [117] utilise un autre procédé ; cet auteur travaille à une température comprise entre 0 et 25°C en recourant, lors de l'étape de durcissement, à un hydrocarbure fluoré, fluorohalogéné ou à un mélange de ces derniers comme non-solvant. L'emploi de ces fréons soulève néanmoins des obstacles d'ordre écologique et nécessite une substitution. Nos propres essais, entrepris avec l'huile de silicone comme agent de coacervation et de durcissement, ont démontré la possibilité d'éviter entièrement l'agglomération des particules. L'huile de silicone, tout en garantissant une désolvatation rapide de la paroi des protomicroparticules, est capable de stabiliser le système grâce à sa viscosité.

Malgré la complexité des processus et les problèmes concernant l'agglomération des particules ou la manipulation de milieux non aqueux (coût élevé et recyclage des non-solvants, lavage des microparticules et présence de solvants et non-solvants résiduels [117]), la séparation de phases reste une technique de choix dans l'encapsulation de médicaments hydrosolubles. Ce procédé présente l'avantage d'être peu traumatisant pour les médicaments et polymères fragiles. En outre, de par la nature non polaire de ses constituants, il est en mesure d'offrir des rendements d'encapsulation importants en médicaments hydrosolubles.

4. Nébulisation (dessiccation par nébulisation)

Dans cette technique (*spray drying*), le principe actif est dispersé ou dissous dans une solution organique de polymère, puis le mélange est atomisé dans un courant d'air chaud au moyen d'un nébulisateur. Après évaporation du solvant, les microparticules sèches sont récupérées. La nébulisation convient aussi bien à l'encapsulation de médicaments hydrosolubles que liposolubles (tableau X). Cette technique simple et rapide est réalisable en laboratoire comme à l'échelle industrielle et permet l'obtention de la forme finale en une seule étape [51, 52, 132]. Elle est en outre particulièrement adaptée à la production en continu et à grande échelle (figure 6).

Le rendement et les propriétés de la forme finale sont grandement influencés par les propriétés viscoélastiques de la solution polymérique [51] et le type de polymère utilisé [132]. Seuls les polymères non plastifiés [132] ou non ramollis [15] lors du séchage des gouttelettes nébulisées peuvent garantir l'obtention d'un rendement élevé en particules sphériques non agglomérées. Le tableau I résume les propriétés thermiques de quelques polyesters couramment employés. On peut remarquer que les caractéristiques d'un polymère donné dépendent non seulement de sa composition chimique mais également de sa configuration. Ceci est notamment le cas du poly(acide lactique) qui possède différents énantiomères. Les travaux entrepris avec la forme racémique de ce polymère (DL-PLA) aboutissent à la formation de particules non sphériques avec une surface irrégulière et déformée [133], ou de fibres polymériques [132]. BODMEIER [132] explique la formation de produits parasites

Tableau X - Microparticules obtenues par nébulisation.

Principes actifs	Poly-mères ¹	Solvants	T _e (°C) ²	Ref.
Divers médicaments	DL-PLA	Chlorure de méthylène	70	[132]
Piroxicam, hydrogénéoxalate de naftidrofuryl	DL-PLA	Chlorure de méthylène	60	[133]
Sulfate de terbutaline	PLGA	Chlorure de méthylène	70	[33]
Sulfate de salbutamol	PLGA	Chlorure de méthylène	50	[33]
Dérivé quinazolé	PLGA	Hexafluoropropanol + tétrahydrofuranne		[16]
Albumine	L-PLA ou PLGA	Chlorure de méthylène, tétrahydrofuranne	37	[63]
Rouge de méthyle	P(HB-HV)	Chloroforme	125	[134]
Mésilate de bromocriptine	L-PLA	?		[44]
Mésilate de bromocriptine	PLGA-GLU	?		[135, 136]

¹ Pour les abréviations concernant les polymères, cf. annexe.

² Température d'entrée de la chambre de séchage.

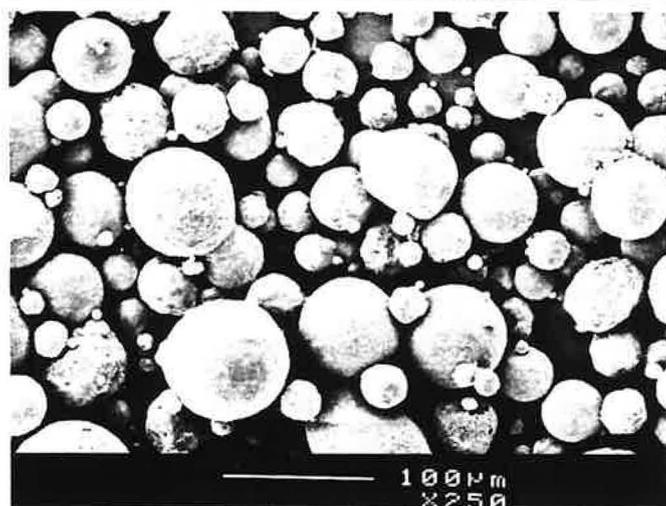
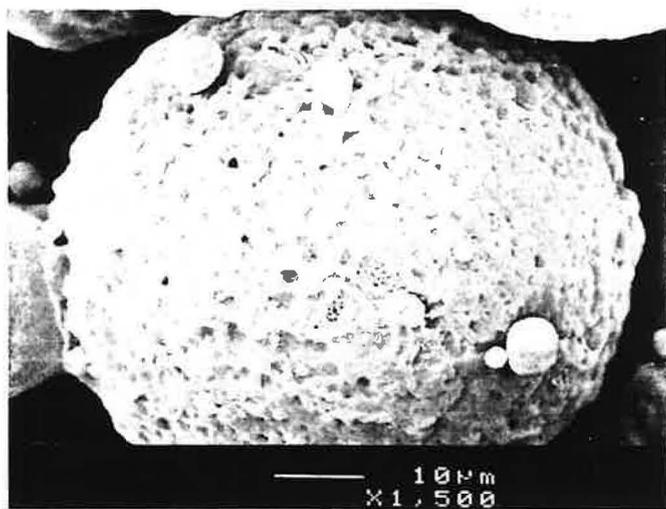


Figure 6 - Microparticules de Parlodel® LA obtenues par nébulisation.

fibreuse par la présence de fortes liaisons intermoléculaires entre les chaînes polymériques linéaires du poly(acide lactique). Cependant, en se basant sur les propriétés physiques de ce polymère, il est plus probable que le DL-PLA se trouvait à l'état plastifié dans les conditions opératoires des deux études susmentionnées.

Le recours au chauffage est en mesure non seulement d'influencer les propriétés du polymère, mais également celles du principe actif. Ainsi, comme le fait remarquer BODMEIER [132] dans le cadre d'une étude portant sur la microencapsulation de la progestérone, les propriétés physiques des principes actifs peuvent être altérées lorsque ceux-ci se présentent sous différents polymorphes.

5. Fluidisation

Dans ce procédé, les particules solides de principe actif sont mises en suspension dans l'air chauffé de l'enceinte d'un lit fluidisé. Les noyaux sont ensuite enrobés par atomisation d'une solution organique de polymère. Cette technique nécessite habituellement une charge importante de substance médicamenteuse (350-2000 g) [138]. Pour les médicaments disponibles en faible quantité, NUWAYSER [137] a développé un modèle permettant de ne traiter que des charges de 5 à 40 g (mini-lit fluidisé de BIOTEK).

La fluidisation aboutit à des microcapsules hautement chargées (jusqu'à 90%) [138]. Un risque potentiel associé à ces formes réservoirs résulte de l'endommagement ou de la rupture de la membrane polymérique [136], entraînant une libération non contrôlée du médicament. Ce problème devient d'autant plus aigu que le médicament est puissant et son hydrosolubilité importante.

Cette méthode présente de nombreuses analogies avec la précédente. Tout comme cette dernière, elle est simple et de mise en œuvre rapide. De même, l'encapsulation est possible indépendamment de la solubilité du médicament, mais les propriétés thermiques du polymère sont critiques (tableau XI).

Tableau XI - Microparticules obtenues par fluidisation.

Principe actif	Polymère ¹	Ref.
Chloramphénicol	PLA	[17, 25]
Nitrate de pilocarpine	PLA	[25]
Hormones stéroïdiennes	L-PLA	[137-139]
Anesthésiques locaux	L-PLA	[140]
Méthadone	L-PLA, L-PLGA, L-PCLLA	[141, 142]

¹ Pour les abréviations concernant les polymères, cf. annexe.

6. Fusion

Cette méthode est fondée sur la transformation par refroidissement (*congealing*) des gouttelettes polymériques fondues

en microparticules solides. MATHIOWITZ [143, 144] fait appel à ce procédé pour préparer des microparticules chargées en protéine (insuline ou myoglobine) à base de polyanhydride. Dans ce cas, le polymère étant hydrolysable et le médicament hydrosoluble, il propose une émulsification de la masse polymérique fondue contenant le médicament dans un mélange de non-solvants composé d'huile de silicone et d'huile d'olive.

L'intérêt de ce procédé est qu'il évite l'utilisation de solvants organiques, mais son application se limite aux polymères et médicaments thermostables.

*
* *

Dans cette revue, nous nous sommes essentiellement intéressés à la faisabilité technologique et aux avantages et limites de différents procédés d'encapsulation. Au cours de l'étape de fabrication, trois questions importantes doivent être soulevées [43], à savoir : la méthode adoptée permet-elle d'obtenir des profils de libération *in vitro* reproductibles d'un lot à l'autre ? offre-t-elle suffisamment de flexibilité pour qu'au travers de modifications des paramètres technologiques les performances *in vitro* et *in vivo* désirées soient atteintes ? enfin, la transposition d'échelle est-elle réalisable ?

Parmi les techniques développées, peu sont exploitables à l'échelle industrielle. Des exigences très strictes concernant la reproductibilité, la sûreté, la validité et les règles de bonnes pratiques de fabrication (GMP) sont autant d'obstacles que n'ont été capables de franchir pour l'instant que les trois procédés suivants [145] :

- évaporation du solvant ;
- séparation de phases ;
- nébulisation.

Chacun de ces trois procédés est à l'origine d'une des trois spécialités de microparticules biodégradables commercialisées actuellement. L'Enantone® LP (Takeda), chargée en un dérivé de la gonadoreline, le leuprolide, est fabriquée par émulsification (E/H/E)/évaporation du solvant. La séparation de phases par addition d'huile de silicone est à l'origine de la production du Décapeptyl® Retard (Ferring), contenant de la triptoréline, qui est également un agoniste de la gonadoreline. Finalement, la nébulisation a été utilisée dans la fabrication du Parlodel® LA (Sandoz) chargé en bromocriptine. Cette même technique est également utilisée pour l'obtention d'un quatrième produit, en cours d'enregistrement, le Parlodel® LAR (Sandoz) qui présente par rapport au précédent la particularité d'être à base d'un nouveau polymère biodégradable (PLGA-GLU) [136].

Le fait que ces différentes spécialités soient obtenues au travers de trois procédés différents démontre qu'aucune de ces techniques ne peut être privilégiée a priori. Néanmoins, l'aisance et la rapidité de mise en œuvre de la nébulisation est susceptible de rendre son utilisation prédominante à un niveau industriel dans l'avenir. ◆

BIBLIOGRAPHIE

1. TICE T.R. et COWSAR D.R. - Biodegradable controlled-release parenteral systems. - *Pharm. Technol.*, **8** (11), 26-36, 1984.
2. MAULDING H.V. - Prolonged delivery of peptides by microcapsules. - *J. Contr. Rel.*, **6**, 167-176, 1987.
3. SANDERS L.M. - Drug delivery systems and routes of administration of peptide and protein drugs. - *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **15**, 95-102, 1990.
4. TICE T.R., MASON D.W. et GILLEY R.M. - Clinical use and future of parenteral microsphere delivery systems. - In : *Novel drug delivery and its therapeutic application*, L.F. Prescott et W.S. Nimmo Ed., John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1989, pp. 223-235.
5. LUSSOW A.R., AGUADO M.T., DEL GIUDICE G. et LAMBERT P.H. - Towards vaccine optimisation. - *Immunol. Lett.*, **25**, 255-264, 1990.
6. YOLLES S., ELDRIDGE J.E. et WOODLAND J.H.R. - Sustained delivery of drugs from polymer/drug mixtures. - *Polymer News*, **1** (4/5), 9-15, 1971.
7. WOODLAND J.H.R. et YOLLES S. - Long-acting delivery systems for narcotic antagonists. - *J. Med. Chem.*, **16**, 897-901, 1973.
8. LEAFE T.D., SARNER S.F., WOODLAND J.H.R., YOLLES S., BLAKE D.A. et MEYER F.J. - Injection method for delivery of long-acting narcotic antagonists. - In : *Narcotic antagonists*, M.C. Braude, L.S. Harris, E.L. May, J.P. Smith et J.E. Villareal Ed., Raven Press, New York, 1974, pp. 569-575.
9. YOLLES S., LEAFE T.D. et MEYER F.J. - Timed-released depot for anticancer agents. - *J. Pharm. Sci.*, **64**, 115-116, 1975.
10. ANDERSON L.C., WISE D.L. et HOWES J.F. - An injectable sustained release fertility control system. - *Contraception*, **13**, 375-384, 1976.
11. YOLLES S., MORTON J. et ROSENBERG B. - Timed-released depot for anticancer agents. II. - *Acta Pharm. Suec.*, **15**, 382-388, 1978.
12. GRESSER J.D., WISE D.L., BECK L.R. et HOWES J.F. - Animal testing of an injectable sustained release fertility control system. - *Contraception*, **17**, 253-266, 1978.
13. MASON N., THIES C. et CICERO T. - *In vivo* and *in vitro* evaluation of a microencapsulated narcotic antagonist. - *J. Pharm. Sci.*, **65**, 847-850, 1976.
14. LAPKA G.G., MASON N.S. et THIES C. - Process for preparation of microcapsules. - US Patent, 4,622,244, 1986.
15. BOSWELL G.A. - Polylactide-drug mixtures. - US Patent 3,773,919, 1973.
16. WISE D.L., McCORMICK G.J., WILLET G.P. et ANDERSON L.C. - Sustained release of an antimalarial drug using a copolymer of glycolic/lactic acid. - *Life Sci.*, **19**, 867-874, 1976.
17. MICHAELS A.S. - Structured bioerodible drug delivery device. - US Patent 3,962,414, 1976.
18. THIES C. - Development of injectable microcapsules for use in the treatment of narcotic addiction. - *NIDA Res. Monogr.*, **4**, 19-20, 1977.
19. CHANG T.M.S. - Biodegradable semipermeable microcapsules containing enzymes, hormones, vaccines, and other biologicals. - *J. Bioeng.*, **1**, 25-32, 1976.
20. CHANG T.M.S. - Semipermeable microcapsules. - *Science*, **146**, 524-525, 1964.
21. CHANG T.M.S. - McINTOSH F.C. et MASON S.G. - Semipermeable aqueous microcapsules. I. Preparation and properties. - *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **44**, 115-128, 1966.
22. BECK L.R., COWSAR D.R., LEWIS D.H., COSGROVE R.J., RIDDLE C.T., LOWRY S.L. et EPPERLY T. - A new long-acting injectable microcapsule system for the administration of progesterone. - *Fertil. Steril.*, **31**, 545-551, 1979.
23. SETTERSTROM J.A., TICE T.R. et MEYERS W.E. - Development of encapsulated antibiotics for topical administration to wounds. - In : *Drug delivery systems*, J.M. Anderson et S.W. Kim Ed., Plenum Press, New York, 1984, pp. 185-198.
24. VIDMAR V., PEPELJNJAK S. et JALSENJAK I. - The *in vivo*

- evaluation of poly(lactic acid) microcapsules of pilocarpine hydrochloride. - J. Microencapsulation, 2, 289-292, 1985.
25. SHELL J.W. - Ocular system made of bioerodible esters having linear ether. - US Patent, 4,115,544, 1978.
26. McRAE-DEGUEURCE A., HJORTH S., DILLON L., MASON D.W. et TICE T.R. - Implantable microencapsulated dopamine (DA) : a new approach for slow-release DA delivery into brain tissue. - Neurosci. Lett., 92, 303-309, 1988.
27. YOSHIKAWA H., NAKAO Y., TAKADA K., MURANISHI S., WADA R., TABATA Y., HYON S.H. et IKADA Y. - Targeted and sustained delivery of aclarubicin to lymphatics by lactic acid-oligomer microspheres in rat. - Chem. Pharm. Bull., 37, 802-804, 1989.
28. JUNI K., OGATA J., NAKANO M., ICHIHARA T., MORI K. et AKAGI M. - Preparation and evaluation *in vitro* and *in vivo* of polylactic acid microspheres containing doxorubicin. - Chem. Pharm. Bull., 33, 313-318, 1985.
29. ICHIHARA T., SAKAMOTO K., MORI K. et AKAGI M. - Transcatheter arterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma using polylactic acid microspheres containing aclarubicin hydrochloride. - Cancer Res., 49, 4357-4362, 1989.
30. SPENLEHAUER G., VERT M., BENOIT J.P. et BODDAERT A. - *In vitro* and *in vivo* degradation of poly(d,l lactide/glycolide) type microspheres made by solvent evaporation method. - Biomaterials, 10, 557-563, 1989.
31. HAZRATI A.M., AKRAWI S., HICKEY A.J., WEDLUND P., MACDONALD J. et DeLUCA P.P. - Tissue distribution of indium-111 labelled poly(glycolic acid) matrices following jugular and hepatic portal vein administration. - J. Contr. Rel., 9, 205-214, 1989.
32. MASON N.S., GUPTA D.V.S., KELLER D.W., YOUNGQUIST R.S. et SPARKS R.E. - Microencapsulation of progesterone for contraception by intracervical injection. - In : Biomedical applications of microencapsulation, F. Lim Ed., CRC Press, Boca Raton, 1984, pp. 75-84.
33. BOYES R.N., TICE T.R., GILLEY R.M. et PLEDGER K.L. - Pharmaceutical formulations comprising microcapsules. - EP 0 257 915, 1988.
34. ELDRIDGE J.H., HAMMOND C.J., MEULBROEK J.A., STAAS J.K., GILLEY R.M. et TICE T.R. - Controlled vaccine release in the gut-associated lymphoid tissues. I. Orally administered biodegradable microspheres target the Peyer's patches. - J. Contr. Rel., 11, 205-214, 1990.
35. BODMEIER R., CHEN H., TYLE P. et JAROSZ P. - Pseudoephedrine HCl microspheres formulated into an oral suspension dosage form. - J. Contr. Rel., 15, 65-77, 1991.
36. BODMEIER R. et CHEN H. - Preparation and characterization of microspheres containing the anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and ketoprofen. - J. Contr. Rel., 10, 167-175, 1989.
37. DOELKER E. - Propriétés des polymères et principes de préparation des systèmes médicamenteux polymériques. - In : Formes pharmaceutiques nouvelles, P. Buri, F. Puisieux, E. Doelker et J.P. Benoit Ed., Technique et Documentation, Lavoisier, Paris, 1985, pp. 5-63.
38. THIES C. - Biodegradable polymers for parenteral administration. - Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr., 2, 25-32, 1981.
39. Boehringer Ingelheim. - Resomer resorbable polyesters. - Bulletin technique, pp. 1-11.
40. Marlborough Biopolymers Ltd. - Biopol. - Bulletin technique, pp. 1-10.
41. Union Carbide. - Tone® polymers P-300 and P-700 high molecular weight caprolactone polymers. - Bulletin technique, pp. 1-15.
42. MANK R., RAFLER G. et NERLICH B. - Parenterale Depotarzneiformen auf der Basis von biologisch abbaubaren Polymeren. - Pharmazie, 46, 9-18, 1991.
43. FONG J.W. - Microencapsulation by solvent evaporation and organic phase separation process. - In : Controlled release systems : fabrication technology, D.S.T. Hsieh Ed., CRC Press, Boca Raton, 1988, pp. 81-108.
44. KISSEL T. et DEMIRDERE A. - Microspheres - a controlled release system for parenteral application. - In : Controlled drug delivery, B.W. Müller ed., WVG, Stuttgart, 1987, pp. 103-131.
45. THIES C. et BISSERY M.C. - Biodegradable microspheres for parenteral administration. - In : Biomedical applications of microencapsulation, F. Lim Ed., CRC Press, Boca Raton, 1984, pp. 53-74.
46. DOELKER E. et BURI P. - Une technique récente en pharmacie galénique, le micro-encapsulage. - Pharm. Acta Helv., 50, 73-87, 1975.
47. LUZZI L.A. - Encapsulation techniques for pharmaceuticals : considerations for the microencapsulation of drugs. - In : Microencapsulation, J.R. Nixon Ed., Marcel Dekker, New York, 1976, pp. 193-206.
48. JALIL R. et NIXON J.R. - Microencapsulation using poly(l-lactic acid). I. Microcapsule properties affected by the preparative technique. - J. Microencapsulation, 6, 473-484, 1989.
49. JALIL R. et NIXON J.R. - Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) microcapsules : problems associated with preparative techniques and release properties. - J. Microencapsulation, 7, 297-325, 1990.
50. ARSHADY R. - Preparation of biodegradable microspheres and microcapsules. II. Poly lactides and related polyesters. - J. Contr. Rel., 17, 1-22, 1991.
51. KONDO A. - Microcapsule processing and technology. - Marcel Dekker, New York, 1979.
52. DEASY P.B. - Microencapsulation and related drug processes. - Marcel Dekker, New York, 1984.
53. TICE T.R. - Biodegradable controlled-release microspheres for parenteral administration. - Joint Workshop CRS-APV, Boston, 1990, p. 27.
54. HARDEE G.E., DAVIDSON III G.W.R., CHEN H. et BODMEIER R. - Microencapsulation of antimicrobial agents for extended release after injection. - Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., 18, 203-204, 1991.
55. WADA R., HYON S.H. et IKADA Y. - Lactic acid oligomer microspheres containing hydrophilic drugs. - J. Pharm. Sci., 79, 919-924, 1990.
56. HUANG H.P. et GHEBRE-SELLASSIE I. - Preparation of microspheres of water-soluble pharmaceuticals. - J. Microencapsulation, 6, 219-225, 1989.
57. ALEX R. et BODMEIER R. - Encapsulation of water-soluble drugs by modified solvent evaporation method. I. Effect of process and formulation variables on drug entrapment. - J. Microencapsulation, 7, 347-355, 1990.
58. SANDOW J.K. et SEIDEL H.R. - Mikrokapseln von regulatorischen Peptiden mit kontrollierter Freisetzung, Verfahren zu ihrer Herstellung und Injektionszubereitungen. - EP 0 172 422, 1986.
59. SANDOW J.K. et SEIDEL H.R. - Mikrokapseln von regulatorischen Peptiden mit kontrollierter Freisetzung, Verfahren zu ihrer Herstellung und Injektionszubereitungen. - DE 34 28 372, 1986.
60. SEKI T., KAWAGUCHI T., ENDOH H., ISHIKAWA K., JUNI K. et NAKANO M. - Controlled release of 3',5'-diester prodrugs of 5-fluoro-2'-deoxyuridine from poly-l-lactic acid microspheres. - J. Pharm. Sci., 79, 985-987, 1990.
61. ZHOU M.X. et CHANG T.M.S. - Controlled release of prostaglandin E₂ from polylactic acid microcapsules, microparticules and modified microparticles. - J. Microencapsulation, 5, 27-36, 1988.
62. MURANISHI S., IKADA Y., YOSHIKAWA H. et GEN S. - Polylactic acid microspheres and process for producing the same. - EP 0 269 921, 1988.
63. WANG H.T., PALMER H., LINHARDT R.G., FLANAGAN D.R. et SCHMITT E. - Degradation of poly(ester) microspheres. - Biomaterials, 11, 679-685, 1990.
64. HORA M.S., RANA R.K., NUNBERG J.H., TICE T.R., GILLEY R.M. et HUDSON M.E. - Release of human serum albumin from poly(lactide-co-glycolide) microspheres. - Pharm. Res., 7, 1190-1194, 1990.
65. KWONG A.K., CHOU S., SUN A.M., SEFTON M.V. et GOOSEN M.F.A. - *In vitro* and *in vivo* release of insulin from poly(lactic acid) microbeads and pellets. - J. Contr. Rel., 4, 47-62, 1986.

66. JUNI K., OGATA J., MATSUI N., KUBOTA M. et NAKANO M. - Control of release rate of bleomycin from polylactic acid microspheres by additives. - Chem. Pharm. Bull., **33**, 1609-1614, 1985.
67. KOJIMA T., NAKANO M., JUNI K., INOUE S. et YOSHIDA Y. - Preparation and evaluation *in vitro* of polycarbonate microspheres containing local anaesthetics. - Chem. Pharm. Bull., **32**, 2795-2802, 1984.
68. LIN S.Y., HO L.T. et CHIOU H.L. - Microencapsulation and controlled release of insulin from polylactic acid microspheres. - Biomat. Med. Dev. Art. Org., **13**, 187-201, 1985.
69. DUBERNET-PRUDHON C., BENOIT J.P. et DUCHENE D. - Préparation et caractérisation de microsphères de nitrofurantoïne. - Comptes rendus du 4ème Ccng. Int. Technol. Pharm., **II**, 173-182, 1986.
70. DUBERNET C., BENOIT J.P., COUARRAZE G. et DUCHENE D. - Microencapsulation of nitrofurantoïne in poly(caprolactone) : tableting and *in vitro* release studies. - Int. J. Pharm., **35**, 145-156, 1987.
71. SPENLEHAUER G., VERT M., BENOIT J.P., CHABOT F. et VEILLARD M. - Biodegradable cisplatin microspheres prepared by the solvent evaporation method : morphology and release characteristics. - J. Contr. Rel., **7**, 217-229, 1988.
72. SPENLEHAUER G., VEILLARD M. et BENOIT J.P. - Formation and characterization of cisplatin loaded poly(D,L-lactide) microspheres for chemoembolization. - J. Pharm. Sci., **75**, 750-755, 1986.
73. WAKIYAMA N., JUNI K. et NAKANO M. - Preparation and evaluation *in vitro* of polylactic acid microspheres containing local anaesthetics. - Chem. Pharm. Bull., **29**, 3363-3368, 1981.
74. BODMEIER R. et MCGINITY J.W. - Solvent selection in the preparation of poly(DL-lactide) microspheres prepared by the solvent evaporation method. - Int. J. Pharm., **43**, 179-186, 1988.
75. BODMEIER R. et MCGINITY J.W. - Polylactic acid microspheres containing quinidine base and quinidine sulphate prepared by the solvent evaporation technique. I. Methods and morphology. - J. Microencapsulation, **4**, 279-288, 1987.
76. BODMEIER R. et MCGINITY J.W. - Polylactic acid microspheres containing quinidine base and quinidine sulphate prepared by the solvent evaporation technique. II. Some process parameters influencing the preparation and properties of microspheres. - J. Microencapsulation, **4**, 289-297, 1987.
77. BODMEIER R. et MCGINITY J.W. - The preparation and evaluation of drug-containing poly(DL-lactide) microspheres formed by the solvent evaporation method. - Pharm. Res., **4**, 465-471, 1987.
78. BODMEIER R. et MCGINITY J.W. - Preparation variables of dl-poly(lactic acid) microspheres. - Comptes rendus du 4ème Congr. Int. Technol. Pharm., **II**, 168-172, 1986.
79. CHANG R.K., PRICE J.C. et WHITWORTH C.W. - Dissolution characteristics of polycaprolactone-poly(lactide) microspheres of chlorpromazine. - Drug Dev. Ind. Pharm., **12**, 2355-2380, 1986.
80. OGAWA Y., YAMAMOTO M., TAKADA S., OKADA H. et SHIMAMOTO T. - Controlled-release of leuprolide acetate from polylactic acid or copoly(lactic/glycolic) acid microcapsules : influence of molecular weight and copolymer ratio of polymer. - Chem. Pharm. Bull., **36**, 1502-1507, 1988.
81. YAMAMOTO M., TAKADA S. et OGAWA Y. - Method of producing microcapsules. - EP 0 190 833, 1986.
82. OGAWA Y., YAMAMOTO M., OKADA H., YASHIKA T. et SHIMAMOTO T. - A new technique to efficiently entrap leuprolide acetate into microcapsules of polylactic acid or copoly(lactic/glycolic) acid. - Chem. Pharm. Bull., **36**, 1095-1103, 1988.
83. OKADA H., OGAWA Y. et YASHIKI T. - Method for producing microcapsule. - EP 0 145 240, 1989.
84. OKADA H., OGAWA Y. et YASHIKI T. - Prolonged release microcapsule and its production. - US Patent 4, 652, 441, 1987.
85. OKADA H., HEYA T., OGAWA Y. et SHIMAMOTO T. - One-month release injectable microcapsules of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (leuprolide acetate) for treating experimental endometriosis in rats. - J. Pharmacol. Exp. Ther., **244**, 744-750, 1988.
86. OGAWA Y., OKADA H., YAMAMOTO M. et SHIMAMOTO T. - *In vitro* release of leuprolide acetate from microcapsules prepared with polylactic acids or copoly(lactic/glycolic) acids and *in vivo* degradation of these polymers. - Chem. Pharm. Bull., **36**, 2576-2581, 1988.
87. OKADA H., HEYA T., IGARI Y., OGAWA Y., TOGUCHI H. et SHIMAMOTO T. - One-month release injectable microspheres of leuprolide acetate inhibit steroidogenesis and genital organ growth in rats. - Int. J. Pharm., **54**, 231-239, 1989.
88. BODMER D. et KISSEL T. - Sustained release of the somatostatin analogue octreotide from microspheres. - Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., **18**, 597-598, 1991.
89. COHEN S., YOSHIOKA T. et LANGER R. - Controlled delivery systems for proteins based on poly(lactic/glycolic acid) microspheres. - Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., **18**, 101-102, 1991.
90. COHEN S., YOSHIOKA T., LUCARELLI M., HWANG L.H. et LANGER R. - Controlled delivery systems for proteins based on poly(lactic/glycolic acid) microspheres. - Pharm. Res., **8**, 713-720, 1991.
91. SINGH M., SINGH A. et TALWAR G.P. - Controlled delivery of diptheria toxoid using biodegradable poly(D,L-lactide) microcapsules. - Pharm. Res., **8**, 958-961, 1991.
92. HEYA T., OKADA H. et OGAWA Y. - Encapsulation of TRH or its analog. - EP 0 256 726, 1988.
93. HEYA T., OKADA H., OGAWA Y. et TOGUCHI H. - Factors influencing the profiles of TRH release from copoly(D,L-lactic/glycolic acid) microspheres. - Int. J. Pharm., **72**, 199-205, 1991.
94. HEYA T., OKADA H., TANIGAWARA Y., OGAWA Y. et TOGUCHI H. - Effect of counteranion of TRH and loading amount on control of TRH release from copoly(D,L-lactic/glycolic acid) microspheres prepared by in-water drying method. - Int. J. Pharm., **69**, 69-75, 1991.
95. JALIL R. et NIXON J.R. - Microencapsulation using poly(L-lactic acid). II. Preparative variables affecting microcapsule properties. - J. Microencapsulation, **7**, 25-39, 1990.
96. JALIL R. et NIXON J.R. - Microencapsulation using poly(L-lactic acid). III. Effect of polymer molecular weight on the microcapsule properties. - J. Microencapsulation, **7**, 41-52, 1990.
97. JALIL R. et NIXON J.R. - Microencapsulation using poly(L-lactic acid). IV. Release properties of microcapsules containing phenobarbitone. - J. Microencapsulation, **7**, 53-66, 1990.
98. JALIL R. et NIXON J.R. - Microencapsulation using poly(DL-lactic acid). I. Effect of preparative variables on the microcapsule characteristics and release kinetics. - J. Microencapsulation, **7**, 229-244, 1990.
99. JALIL R. et NIXON J.R. - Microencapsulation using poly(DL-lactic acid). II. Effect of polymer molecular weight on the microcapsule properties. - J. Microencapsulation, **7**, 245-254, 1990.
100. JALIL R. et NIXON J.R. - Microencapsulation using poly(DL-lactic acid). III. Effect of polymer molecular weight on the release kinetics. - J. Microencapsulation, **7**, 357-374, 1990.
101. JALIL R. et NIXON J.R. - Microencapsulation using poly(DL-lactic acid). IV. Effect of storage on the microcapsule characteristics. - J. Microencapsulation, **7**, 375-383, 1990.
102. TSAI D.C., HOWARD S.A., HOGAN T.F., MALANGA C.J., KANDZARI S.J. et MA J.K.H. - Preparation and *in vitro* evaluation of polylactic acid mitomycin C microcapsules. - J. Microencapsulation, **3**, 181-193, 1986.
103. VASAVADA R.C. et PRADHAN R.S. - Poly(DL-lactide) microspheres of glycine and its homopolymers. - Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., **18**, 601-602, 1991.
104. HAZRATI A.M. et DeLUCA P.P. - 5-Fluorouracil in biodegradable polymeric microspheres. - Proceed. Int. Symp.

- Contr. Rel. Bioact. Mater., **16**, 79-80, 1989.
105. SATO T., KANKE M., SCHROEDER H.G. et DeLUCA P.P. - Porous biodegradable microspheres for controlled drug delivery. I. Assessment of processing conditions and solvent removal techniques. - *Pharm. Res.*, **5**, 21-30, 1988.
106. DeLUCA P.P., KANKE M., SATO T. et SCHROEDER H.G. - Porous microspheres for drug delivery and methods for making same. - US Patent 4, 818, 542, 1989.
107. MATHIOWITZ E., SALZMAN W.M., DOMB A., DOR P. et LANGER R. - Polyanhydride microspheres as drug carriers. II. Microencapsulation by solvent removal. - *J. Appl. Polym. Sci.*, **35**, 755-774, 1988.
108. WICHERT B. et ROHDEWALD P. - A new method for the preparation of drug containing polylactic acid microparticles without using organic solvents. - *J. Contr. Rel.*, **14**, 269-283, 1990.
109. LEELARASAMEE N., HOWARD S.A., MALANGA C.J. et MA J.K.H. - A method for preparation of polylactic acid microcapsules of controlled particle size and drug loading. - *J. Microencapsulation*, **5**, 147-157, 1988.
110. BINDSCHAEDLER C., LEONG K., MATHIOWITZ E. et LANGER R. - Polyanhydride microsphere formulation by solvent extraction. - *J. Pharm. Sci.*, **77**, 696-698, 1988.
111. MATHIOWITZ E., SALZMAN W.M., DOMB A., LIN H., SONG J. et LANGER R. - Developments in polyanhydride microspheres. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **14**, 241-242, 1987.
112. KENT J.S., SANDERS L.M., LEWIS D.H. et TICE T.R. - Microencapsulation of water soluble polypeptides. - EP 0 052 510, 1982.
113. KENT J.S., SANDERS L.M., TICE T.R. et LEWIS D.H. - Microencapsulation of the peptide nafarelin acetate for controlled release. - In : Long-acting contraceptive delivery systems, G.I. Zatuchni, A. Goldsmith, J.D. Shelton et J.J. Sciarra Ed., Harper & Row, Philadelphie, 1984, pp. 169-179.
114. TICE T.R., ORSOLINI P., MAUVERNAY R.Y. et SCHALLY A.V. - Procédé pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies hormono-dépendantes. - CH 661 206, 1987.
115. TICE T.R., ORSOLINI P. et SCHALLY A.V. - Process for increasing the antagonistic effect of peptidic compounds on hormone-dependent diseases. - US Patent 4,835,139, 1989.
116. ORSOLINI P., MAUVERNAY R.Y. et DEGHENGI R. - Microencapsulation by phase separation of water-soluble medicaments. - US Patent 4,673,595, 1987.
117. ORSOLINI P., MAUVERNAY R.Y. et DEGHENGI R. - Procédé pour la microencapsulation par séparation de phases de substances médicamenteuses hydrosolubles. - CH 665 558, 1988.
118. KESLER D.J., CRUZ L.C., McKENZIE J.A. et HENDERSON E.A. - The effect of the GnRH burst release on the efficacy of GnRH microcapsules. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **13**, 54-55, 1986.
119. VISSCHER G.E., ROBISON R.L., MAULDING V., FONG J.W., PEARSON J.E. et ARGENTIERI G.J. - Biodegradation of and tissue reaction to 50/50 poly(DL-lactide-co-glycolide) microcapsules. - *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 349-365, 1985.
120. VISSCHER G.E., ROBISON R.L., MAULDING V., FONG J.W., PEARSON J.E. et ARGENTIERI G.J. - Note : Biodegradation of and tissue reaction to poly(DL-lactide) microcapsules. - *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 667-676, 1986.
121. ORSOLINI P. et HEIMGARTNER F. - Microencapsulation of RC-160, a somatostatin analog. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **17**, 375-376, 1990.
122. MASON-GARCIA M., VACCARELLA M., HORVATH J., REDDING T.W., GROOT K., ORSOLINI P. et SCHALLY A.V. - Radioimmunoassay for octapeptide analogs of somatostatin : measurement of serum levels after administration of long-acting microcapsule formulation. - *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **85**, 5688-5692, 1988.
123. WOLTERINK G., BOUWMAN T.R.M., EENINK M.J.D., DENIJS H. et VANREE J. - A single injection of a biodegradable microsphere formulation of the ACTH-(4-9) analogue ORG 2766 accelerates functional recovery after brain damage. - *J. Pharm. Pharmacol.*, **42**, 508-510, 1990.
124. RUIZ J.M., TISSIER B. et BENOIT J.P. - Microencapsulation of peptide : a study of the phase separation of poly(DL-lactic acid-co-glycolic acid) copolymers 50/50 by silicone oil. - *Int. J. Pharm.*, **49**, 69-77, 1989.
125. RUIZ J.M., BUSNEL J.P. et BENOIT J.P. - Influence of average molecular weights of poly(DL-lactic acid-co-glycolic acid) copolymers 50/50 on phase separation and *in vitro* drug release from microspheres. - *Pharm. Res.*, **7**, 928-934, 1990.
126. THOMASIN C., GANDER B. et MERKLE H.P. - Physicochemical characterization of the coacervation process of poly(L-lactic acid) by silicone oil. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **18**, 645-646, 1991.
127. ITHOH M., NAKANO M., JUNI K. et SEKIKAWA H. - Sustained release of sulfamethizole, 5-fluorouracil, and doxorubicin from ethylcellulose-poly(lactic acid) microcapsules. - *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1051-1055, 1980.
128. NAKANO M., ITHOH M., JUNI K., SEKIKAWA H. et ARITA T. - Sustained urinary excretion of sulfamethizole following oral administration of enteric coated microcapsules in humans. - *Int. J. Pharm.*, **4**, 291-298, 1980.
129. VIDMAR V., SMOLCIC-BUBALO A. et JALSENJAK I. - Poly(lactic acid) microencapsulated oxytetracycline : *in vitro* and *in vivo* evaluation. - *J. Microencapsulation*, **1**, 131-136, 1984.
130. GOPALRATNAM P.C., MASON N.S. et SPARKS R.E. - Microencapsulation of astiban acid for the treatment of schistosomiasis mansoni. - *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **10**, 213-220, 1984.
131. FONG J.W. - Processes for preparation of microspheres. - US Patent 4,166,800, 1979.
132. BODMEIER R. et CHEN H. - Preparation of biodegradable poly(±)lactide microparticles using a spray-drying technique. - *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 754-757, 1988.
133. BRUHN B.W. et MÜLLER B.W. - Preparation and characterization of spray-dried poly(DL-lactide) microspheres. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **18**, 668-669, 1991.
134. AKTAR S., POUTON C.W., NOTARIANNI L.J. et GOULD P.L. - A study of the mechanism of drug release from solvent evaporated carrier systems of biodegradable P(HB-HV) polyesters. - *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 5P, 1989.
135. BRICH Z. et KISSEL T. - Polyolester, deren Herstellung und Verwendung. - Brevet CH 656 884, 1986.
136. KISSEL T., BRICH Z., BANTLE S., LANKRANJAN J., NIMMERFALL F. et VIT P. - Parenteral depot-systems on the basis of biodegradable polyesters. - *J. Contr. Rel.*, **16**, 27-42, 1991.
137. NUWAYSER E.S. et DeROO D.J. - Microencapsulation with microfluidized beds. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **14**, 304-305, 1987.
138. NUWAYSER E.S., WILLIAMS D.L., KERRIGAN J.H., NUCEFORA W.A. et ARMSTRONG J.C. - Microencapsulation of contraceptive steroids. - In : Long-acting contraceptive delivery systems. - G.I. Zatuchni, A. Goldsmith, J.D. Shelton et J.J. Sciarra Ed., Harper & Row, Philadelphie, 1984, pp. 64-76.
139. NUWAYSER E.S., WILLIAMS D.L., KERRIGAN J.H. et NUCEFORA W.A. - Microencapsulation of contraceptive steroids. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **11**, 71-72, 1984.
140. WILLIAMS D.L., NUWAYSER E.S., CREEDEN D.E. et GAY M.H. - Microencapsulated local anaesthetics. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **11**, 69-70, 1984.
141. NUWAYSER E.S., DeROOD D.J., GAY M.H. et McAFEE D.L. - Sustained release injectable methadone microcapsules. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **16**, 83-84, 1989.
142. CHA Y. et PITT C.G. - A one-week subdermal delivery system for L-methadone based on biodegradable microcapsules. - *J. Contr. Rel.*, **7**, 69-78, 1988.
143. MATHIOWITZ E., LEONG K. et LANGER R. - Macromolecular drug release from biodegradable polyanhydride

- microspheres. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **12**, 183-184, 1985.
144. MATHIOWITZ E. et LANGER R. - Polyanhydride microspheres as drug carriers. I. Hot-melt microencapsulation. - *J. Contr. Rel.*, **5**, 13-22, 1987.
145. KISSEL T., BRUCKNER W., BRICH Z., LANKRANJAN J., ROSENTHALER J., NIMMERFALL F., PRIKOSZOVICH W. et VIT P. - Microspheres as depot-injections, an industrial perspective. - *Proceed. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.*, **15**, 260-261, 1988.

PCL : polycaprolactone.
PLGA-GLU : terpolymère des acides lactique et glycolique et du glucose.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur vive gratitude à l'endroit du Dr B. Gander pour les très utiles discussions qu'ils ont pu avoir avec lui ainsi que pour ses conseils avisés.

ANNEXE - Abréviations

PGA : poly(acide glycolique), appelé aussi improprement acide polyglycolique.

PHB : poly(acide hydroxybutyrique), polyhydroxybutyrate, appelé aussi improprement acide polyhydroxybutyrique.

PLA : poly(acide lactique), appelé aussi improprement acide polylactique.

L-PLA : poly(L-acide lactique).

DL-PLA : poly(DL-acide lactique).

CMEC : carboxyméthyl éthylcellulose.

PCLLA : copolymère de la caprolactone et de l'acide lactique.

PLGA : copolymère des acides lactique et glycolique.

DL-PLGA : copolymère des acides DL-lactique et glycolique.

P(HB-HV) : copolymère des acides hydroxybutyrique et hydroxyvalérique.

EC : éthylcellulose.

PA : polyanhydride.

PC : polycarbonate.

ADRESSE DES AUTEURS

Chéhérazad Aftabrouhad et Eric Doelker, Laboratoire de Pharmacie galénique, Section de Pharmacie, Université de Genève, Sciences II, 30, quai Ernest Ansermet, 1211 Genève 4, Suisse.

CORRESPONDANCE

Prof. Eric Doelker.

MANUSCRIT

Reçu le 9 décembre 1991, accepté pour publication le 8 avril 1992.