

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Abderrahmane Mira de Bejaia
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés

MEMOIRE

Présenté par

M^{lle} IFOURAH Naima

En vue de l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Filière : Génie des procédés

Option: Génie des polymères

Thème

**Préparation de polymères amphiphiles par
modification sélective d'un dérivé cellulosique.
Application aux biomatériaux micro-structurés**

Soutenu le : 05 / 10 / 2015

Devant le Jury composé de :

	Membre	Grade
Président :	Mr F. REZGUI,	Professeur (U.A.M.BEJAIA)
Examineur :	Mr K. BELHAMEL,	Professeur (U.A.M. BEJAIA)
Examinatrice:	Mme A. BENHAMIDA,	Maitre de conférences A (U.A.M. BEJAIA)
Rapporteur:	Mme H. BELKACEMI,	Maitre de conférences A (U.A.M. BEJAIA)

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de méthodes physiques d'analyse (MPA) de l'Université de Bejaia dirigé par Madame H. BELKACEMI

J'exprime ma profonde gratitude à Madame H. BELKACEMI, Maître de Conférences à l'Université de Bejaia, pour tous les efforts qu'elle a consentis tout au long de la réalisation de ce modeste travail.

Mes plus sincères remerciements s'adressent au Pr. F. REZGUI, président du jury qui a bien voulu accepter de juger ce travail.

Je présente mes plus grandes reconnaissances aux membres du Jury, Pr. K. BELHAMEL et Mme A. BENHAMIDA, Maître de conférences qui ont bien voulu examiner et juger ce mémoire.

Ma reconnaissance va également envers tous les enseignants qui ont contribué à ma formation, ainsi que mes collègues pour les témoignages de sympathie et l'aide morale que j'ai pu trouvé auprès d'eux.

J'éprouve un immense plaisir à accorder une pensée toute particulière à mes parents, à ma famille et à mes amis, en ces instants les plus importants de ma vie, qui m'ont toujours soutenue durant ces années d'études. A eux je dédis ce mémoire

Enfin, j'adresse mes remerciements les plus sincères à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce travail.

Naima IFOURAH

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre I : synthèse bibliographique

I.1.Rappels sur les dérivés cellulosiques	4
I.1.1. Les polysaccharides modifiés.....	4
I.1.1.1. La cellulose	4
I.1.1.2. Le méthyle cellulose (MC)	5
I.1.1.3.L'hydroxyéthyle cellulose (HEC)	5
I.1.1.4.L'hydroxypropyle méthylcellulose (HPMC)	6
I.1.1.5.L'hydroxyéthyle méthyle cellulose (HEMC)	6
I.1.1.6.La Carboxyméthylcellulose de sodium (CMCNa).....	6
I.1.2.Accessibilité et réactivité des fonctions hydroxyles de la cellulose	7
I.1.2.1.Réactivité relative des hydroxyles de cellulose	7
I.1.3.Principales modifications chimiques des dérivés cellulosiques	8
I.1.3.1.Ethérisation.....	9
I.1.3.1.1. Méthylcellulose.....	10
I.1.3.1.2.Les Carboxyméthylcelluloses (CMC).....	10
I.1.3.1.3. Hydroxyéthyléthers de cellulose (HEC)	11
I.1.3.2. Estérisation.....	11
I.1.3.2.1. Nitrate de cellulose.....	11

I.1.3.2.2.Nitrites de cellulose.....	12
I.1.3.2.3.Sulfates de cellulose.....	13
I.2 Les procédés de microencapsulation.....	13
I.2.1. Définition et application.....	13
I.2.1.2.Structure et morphologie des microparticules	14
I.2.1.3. Intérêt de la microencapsulation	15
I.2.1.4. Matériaux utilisés pour l'encapsulation	15
I.2.1.5.Encapsulation par émulsion/évaporation du solvant.....	16
I.2.1.6. Procédé de l'émulsion simple.....	18
I.2.1.7. Paramètres influençant l'encapsulation et la cinétique de libération....	20
I.3.La cinétique de libération de principe actif	21
I.3.1.Les systèmes à libération déclenchée	21
I.3.2.Les systèmes à libération prolongée	22
I.3.3.Modèles cinétiques de la libération de principes actifs	22
I.3.4.Facteurs influant sur la cinétique de libération du principe actif.....	25
I.4.Traitement de l'hypertension artérielle par les antihypertenseurs.....	26
I.4.1. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	26
I.4.2. Les propriétés physico chimiques du valsatan.....	27
I.4.3.Mécanisme d'action	28
I.4.4.Propriétés Pharmacocinétiques de valsartan.....	28

Chapitre II : Méthodes et protocoles expérimentaux

II.1. Modification chimique de HPMC par greffage de carbonate de sodium...	29
II-1.1 Matériel et Méthodes.....	29
II.1.1.1 Matières premières	29
II.1.1.2 : Méthodes.....	30
II.1.1.2.1 Préparation de HPMC carbonaté (CHPMC).....	30
II-1-2 Détermination de la masse moléculaire du HPMC greffé par le carbonate de sodium et du HPMC par la méthode viscosimétrique.....	31
II.1.3. Détermination de solubilité du HPMC carbonaté (CHPMC) par comparaison à celle du HPMC.....	32
II.2.Elaboration des microparticules de HPMC modifié par le carbonate de sodium et de valsartan.....	33
II.2.1. Matériels et méthodes	33
II. 2.1.1.Matériels	33
II. 2.1.2.Méthodes.....	34
II. 2.1.2.1.Préparation des microparticules de CHPMC/PEG/VALSARTAN...34	
II. 2.1.2.2.Détermination du taux d'encapsulation par spectrophotométrie UV..35	
II. 3.Techniques de caractérisation des microparticules	35
II.3.1-Par diffraction de rayon X (DRX).....	35
II.3.2 Par infrarouge	36
II.3.3 Microscopie électronique à balayage (MEB).....	36

II.3.4 Méthode BET.....	36
II.3.5 Analyse thermogravimétrique (ATG)	37
II.4 Etude de la cinétique de libération du valsartan des microparticules de CHPMC/PEG6000.....	37
II.4.1. Matériels et méthodes.....	37
II.4.1.1. Matériel.....	37
II.4.1.2.Méthodes	38
II.4.1.2.1.Préparation des milieux physiologiques	38
II.4.1.2.2. Essais de dissolution	38

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Détermination de la masse moléculaire de HPMC greffé par le carbonate de sodium avec la méthode viscosimétrique.....	39
III.1.1.Détermination de la masse moléculaire de HPMC carbonaté(CHPMC) ...	39
III.1.2. détermination de la masse moléculaire de HPMC	41
III.1.2.1.Détermination du degré de polymérisation.....	42
III.1.3.Etude de la solubilité.....	43
III.1.4. Détermination de la conductivité et du pH.....	44
III.1.5.Caractérisation structurales des matières premières et du polymère greffé (CHPMC)	45
III.1.5.1.Caractérisation par infrarouge	45
III.1.5.2.Caractérisation par diffraction de rayon X	48
III.2. Préparation des microparticules et encapsulation du Valsartan	52
III.2.1. Détermination du taux d'encapsulation par UV visible.....	52

III.2.2. Influence du pH de la phase aqueuse sur le taux d'encapsulation	54
III.2.3. Influence de la concentration du dodécyl sulfate de sodium (tensioactif) sur le taux d'encapsulation.....	56
III.2.4. Influence de taux de PEG	57
III.2.5. Influence de la température	58
III.2.6. Caractérisation des microparticules	59
III.2.6.1. Par spectroscopie infrarouge	59
III.2.6.1. Caractérisation par DRX	65
III.2.6.2. Caractérisation par Microscopie a balayage MEB	69
III.3. Cinétique de libération du Valsartan par dissolutest.....	70
III.3.1 Spectres UV et courbes d'étalonnage du Valsartan par spectrophotométrie UV dans les différents milieux physiologiques.....	70
III.3.1.1 Dans le milieu gastrique pH=1.2.....	70
III.3.1.2 Dans le milieu intestinal à pH=6.8.....	71
III.3.2. Etude de la libération in vitro du valsartan encapsulé dans les microparticules de CHMPC /PEG.....	72
III.3.2.1. Effet du pH de la phase aqueuse sur la cinétique de libération	72
III.3.2.1.1 Taux de libération dans le milieu gastrique	72
III.3.2.1.2. Taux de libération dans le milieu intestinal	75
III.3.3.2. Influence du taux de SDS sur la cinétique de libération de valsartan	77
III.3.3.3. Influence du milieu physiologique sur la libération de valsartan.....	79
III.4. Modélisation des cinétiques de libération du Valsartan.....	80
III.4.1 Principe.....	80
III.4.2. Modélisation de la cinétique de libération	80

III.4.2.1 Modélisation des cinétiques en fonction du pH de la phase aqueuse dans le milieu gastrique (pH 1.2).....	80
III.4.2.2 Modélisation des cinétiques de libération du PA en fonction du pH de la phase aqueuse dans le milieu intestinal (pH 6.8).....	83
III.4.2.3. Modélisation de la cinétique de libération en fonction du taux de SDS dans le milieu intestinal.....	87
conclusion	89

Liste des abréviations

C HPMC : carbonate de hydroxypropyle methyle cellulose

CMC : Carboxyméthylcellulose

δ : Déformation

δ_{hp} : déformation hors du plan

DMF : Le N,N-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DRX : diffraction des rayons X

DS : degré de substitution

HEC :hydroxyethyl cellulose

HPC : hydroxypropyle cellulose

PA : principe actif

PLA : Poly (acide lactique)

PLGA : Poly (acide lactique co glycolique)

SN2 : substitution nucléophile d'ordre 2

PMMA : poly (méthacrylate de méthyle)

PVA : Alcool polyvinylique

\bar{v} : élongation

Val :valsartan

Liste des figures

Chapitre I : synthèse bibliographique

Figure I.1: Structure de la cellulose.....4
Figure I.2 : Structure du méthyle cellulose (MC).....5
Figure I.3 : Structure de l’hydroxyéthyle cellulose (HEC)5
Figure I.4 : Structure du hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC).....6
Figure I.5 : Structure du hydroxyéthyle methyl cellulose (HEMC).....6
Figure I.6 : structure de Carboxyméthylcellulose de sodium.....7
Figure I.7 : position des hydroxyles de cellulose.....7
Figure I.8 : Modifications chimiques les plus rencontrées en relation avec la structure du polymère.....9
Figure I.9 : Mécanisme de formation de méthylcellulose.....10
Figure I.10 : Carboxyméthylation de la cellulose par réaction de Williamson.....10
Figure I.11 : Nitration de la cellulose.....11
Figure I.12 : Schéma général de formation des nitrites de cellulose.....12
Figure I.13 : Etapes de formation des nitrites de cellulose.....12
Figure I.14 : Estérification de la cellulose par des groupes sulfates.....13
Figure I.15 : Types de microparticules.....14
Figure I.16 : schéma des étapes de la microencapsulation17
Figure I.17 : schéma de la micro encapsulation par évaporation de solvant.....18
Figure I.18 : schéma de la microencapsulation par double émulsion19
Figure I.19 : présentation de type de libération22
Figure I.20 : Formule développée du valsartan.....27

Chapitre II : méthodes et protocole expérimentaux

Figure II.1 : Structure chimique de l’HPMC.....29
Figure II.2 : montage du dispositif expérimental pour le greffage du carbonate de sodium sur le HPMC.....30
Figure II.3 : Formule développée du SDS.....33

Chapitre III : résultats et discussions

Figure III.1 : La variation de la viscosité spécifique et réduite du HPMC carbonaté en fonction de la concentration.....	40
Figure III.2: La variation de la viscosité spécifique et réduite du HPMC en fonction de la concentration.....	41
Figure III.3 : Variation de la solubilité des polymères HPMC et du CHPMC en fonction de la concentration.....	44
Figure III.4: spectres infrarouges du carbonate de sodium, du HPMC et du CHPMC.....	45
Figure III.5: comparaison des diffractogrammes X du CHPMC, du HPMC et du carbonate de sodium.....	49
Figure III.6: schéma réactionnel de la carbonatation du HPMC.....	51
Figure III.7 : spectre UV-visible de valsartan dans l'eau distillée	52
Figure III.8 : courbe d'étalonnage de valsartan réalisé dans l'eau distillée à 203nm.....	53
Figure III.9 : Taux d'encapsulation de valsa tan en fonction du Ph.....	54
Figure III.10 : les principaux groupements acides faibles du valsartan.....	55
Figure III.11: Taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la Concentration du SDS dans la phase organique.....	56
Figure III.12: variation du taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la masse du PEG6000.....	58
Figure III. 13: variation du taux d'encapsulation de valsartan en fonction de la température de la phase dispersée (eau).....	59
Figure III. 14: spectre infrarouge de valsartan seul.....	61
Figure III.15 : Spectre de microparticule de CHPMC /PEG de valsartan.....	63
Figure III.16: spectre infrarouge du CHPMC et de valsartan et des microparticules contenant de valsartan.....	63
Figure III.17: diffractogramme X du valsartan seul.....	65
Figure III.18: comparaison des diffractogrammes X des microparticules, de valsartan et de CHPMC.....	67

Figure III.19 : Variation des taux de cristallinité de valsartan dans les microparticules en comparaison avec les polymères en fonction du principal paramètre d'encapsulation.	68
Figure III.20 : Image des microparticules préparées à pH = 5 de la phase aqueuse avec un grossissement $\times 6000$	69
Figure III.21: Image des microparticules préparées à pH = 5 de la phase aqueuse avec un grossissement $\times 6000$	69
Figure III.22 : spectre UV de valsartan dans le milieu gastrique à pH=1.2, à 206nm.....	70
Figure III.23: Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu gastrique pH=1.2, à 206nm.....	71
Figure III.24: spectre UV-visible de valsartan dans le milieu intestinal à p=6.8, à 208nm.....	71
Figure III.25: courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal à 208 nm..	72
Figure III.26: profils de la libération dans le milieu gastrique du valsartan pour différents pH de la phase aqueuse.....	74
Figure III.27 : profils de la libération du valsartan dans le milieu intestinal (pH 6.8) à différents pH de la phase dispersée aqueuse.....	76
Figure III.28 : profils de la libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules en fonction de pourcentages de SDS.	78
Figure III.29 : profils des courbes de cinétique de libération du valsartan dans les deux milieux physiologiques.....	79
Figure III.30 : modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées à pH=7.....	81
Figure III.31 : Modèle de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées à pH= 8.....	82
Figure III.32: Modèle de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées à pH= 6.....	83
Figure III.33 : Modèle Weibull de la cinétique de libération du valsartan dans la phase initiale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=5.....	84
Figure III.34: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan dans la phase finale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=5.....	84

Figure III.35: Modèle Weibull de la cinétique de libération du valsartan dans la phase initiale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=6.....	85
Figure III.36: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan dans la phase finale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=6.....	85
Figure III.37: Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan à la phase initiale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=7.....	85
Figure III.38: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan à la phase finale et dans le milieu intestinal des microparticules à pH=7.....	85
Figure III.39: Modèle Weibull de la cinétique de libération du valsartan dans la phase initiale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=8.....	86
Figure III.40: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan dans la phase finale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=8.....	86
Figure III.41: Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal pour un 0.025% SDS.....	87
Figure III.42 : Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal pour un 0.05% SDS.....	87
Figure III.43 : Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal pour un 0.1% SDS.....	88

Liste des tableaux

Chapitre I : synthèse bibliographiques

Tableau I.1 : Réactivité des différents groupements hydroxyles de La cellulose selon le type le type de dérivé cellulosique.....	8
Tableau I.2 : Propriétés physicochimiques de valsartan.....	27

Chapitre III : résultats et discussions

Tableaux III.1: temps d'écoulement et viscosimétries relative, spécifique et réduite des solutions de CHPMC.....	39
Tableau III.2 : temps d'écoulement et viscosimétries relative, spécifique et réduite des solutions de HPMC.....	41
Tableau III.3 : Viscosimétries intrinsèques, poids moléculaires et degrés de polymérisation du HPMC et du CHPMC.....	43
Tableau III.4: résultats de solubilité de HPMC et HPMC carbonaté (CHPMC).....	44
Tableau III.5 : conductivités et pH des solutions de HPMC et du CHPMC.....	44
Tableau III.6 : comparaison des bandes d'absorption IR des liaisons chimiques des principaux groupements fonctionnels du carbonate de sodium, du HPMC et du CHPMC.....	48
Tableau III.7: Taux d'encapsulation du valsartan obtenus à différents PH de la phase aqueuse.....	54
Tableau III.8: taux d'encapsulation de valsartan obtenus à différents pourcentage massique de SDS.....	56
Tableau III.9 : taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la masse du PEG6000.....	57
Tableau III.10: effet de la température sur le taux d'encapsulation.....	58

Tableau III.11 : comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, de CHPMC et des microparticules.....	64
Tableau III.12 : Taux de cristallinité de valsartan seul et dans les microparticules en comparaison avec les polymères HPMC et CHPMC.....	68
Tableau III.13 : Tailles des cristaux des poudres de Valsartan seul et dans les microparticules et de CHPMC.....	69
Tableau III.14 : taux de libération du valsartan des microcapsules de CHPMC/PEG pour les formulations à différents pH de la phase aqueuse (dispersée) dans le milieu gastrique.....	73
Tableau III.15 : taux de libération du valsartan des microparticules de CHPMC/PEG dans le milieu intestinal pour différents pH de la phase dispersée aqueuse.....	75
Tableau III.16 : Effet du pourcentage du tensioactif (SDS) sur la cinétique de libération de valsartan.....	77
Tableau III.17 : paramètres et équations des modèles des cinétiques en fonction du pH de la phase aqueuse.....	81
Tableau III.18 : paramètres et équations des modèles de la première phase de libération du valsartan dans la partie I.....	83
Tableau III.19: paramètres et équations des modèles de la deuxième phase de libération du valsartan dans la partie II finale.....	84

Introduction

INTRODUCTION

La voie orale est la plus naturelle pour l'introduction d'une substance médicamenteuse dans l'organisme. Mais, pour atteindre une telle activité thérapeutique, le principe actif passe par plusieurs étapes cinétiques qui dépendent de la dissolution de la forme pharmaceutique dans le milieu physiologique. Au cours de ce processus, le principe actif généralement peu stable dans le milieu physiologique peut subir une dégradation, en particulier dans le milieu gastrique à un pH très acide (1.2-1.5) et par de nombreuses enzymes (pepsine, chymopepsine, chymotrypsine, etc..) présentes dans le tractus gastro-intestinal, conduisant à une faible biodisponibilité de la substance active en site d'action [1].

Pour cela, l'une des approches proposées pour améliorer la biodisponibilité des principes actifs, est la vectorisation par encapsulation des molécules actives dans une matrice de polymère. Cette technique permet de protéger le principe actif contre les liquides physiologiques et de minimiser les effets indésirables, en conférant à la forme un profil de cinétique de libération modifiée, pour qu'elle puisse retarder ou prolonger la libération du médicament à un site cible, avec une concentration, un temps et une vitesse bien définis et contrôlés [2].

Parmi les polymères les plus utilisés pour l'encapsulation, nous citons les polymères biodégradables, biorésorbables et biocompatibles avec l'organisme vivant. Les plus utilisés sont les polysaccharides d'origine naturelle et végétale, qui présentent une diversité de structure, telle qu'elle leur permet d'avoir des propriétés aussi variées que le sont leurs structures, souvent générées par une simple modification chimique réalisée sur l'un des hydroxyles appartenant à l'unité du cycle glycoside du polymère [3].

Les dérivés cellulosiques sont l'enjeu des travaux de recherches les plus développés actuellement. De plus en plus, nous assistons à l'utilisation de l'éthyle cellulose (EC), du méthyle cellulose (MC), de l'hydroxy méthyle cellulose (HMC), de l'hydroxy propyle méthyle cellulose (HPMC) dans le domaine de la préparation pharmaceutique en tant qu'excipients. Mais, leurs propriétés telles que la solubilité et la stabilité ne

sont pas les plus appropriées à leur exploitation dans les procédés de l'encapsulation, par simple ou par double émulsion normales E/H ou E/H/E et inverses H/E ou H/E/H.

Dans cet optique, nous nous sommes fixé un objectif principal qui est celui de modifier chimiquement l'hydroxy propyle méthyle cellulose (HPMC), par carbonatation sélective des hydroxyles situés sur les carbones secondaires C'2 du radical hydroxy 2' propyle porté par le carbone C6 primaire, du cycle glycoside appartenant au dérivé cellulosique. La réaction de carbonatation est réalisée sur le groupement fonctionnel OH, en aboutissant au dérivé doublement fonctionnalisé en insérant à la fois une fonction ester et un groupement carboxylate sur le même carbone C'2 du substituant hydroxypropyle du HPMC, qui le transforme en un polyélectrolyte favorisant sa précipitation dans des solvants usuels tels que l'hexane et l'éthanol.

Le deuxième objectif à atteindre est l'encapsulation d'une molécule active qui est le valsartan, appartenant à la classe des antihypertenseur et constituant l'un des antagonistes compétitifs puissants et sélectifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Cependant cette molécule présente une faible biodisponibilité environ 23 %, due à sa faible solubilité en milieu aqueux [4]. De ce fait, la formulation d'un nouveau médicament par encapsulation du valsartan dans des polymères, le carbonate de HPMC, associé ou non à d'autres polymères tels que le polyéthylène glycol, permet d'obtenir des microparticules et des nanoparticules de valsartan, avec des taux d'encapsulation optimales, et qui présenteront des profils de cinétiques de libération modifiée et contrôlée dans le temps, dans le but d'améliorer sa biodisponibilité.

Le mémoire est subdivisé en quatre (03) chapitres, après une introduction le chapitre 1 est un aperçu bibliographique sur les dérivés cellulosiques, les procédés de l'encapsulation, les modèles de cinétique de libération et sur les médicaments cardiovasculaires.

Le second chapitre regroupe l'essentiel de la partie expérimentale comportant les méthodes et les protocoles qui se réfèrent soit à la modification chimique de l'hydroxy propyle méthyle cellulose (HPMC) par carbonatation, soit à l'encapsulation et à l'étude cinétique par dissolution dans différents milieux physiologiques.

Certaines propriétés physicochimiques, concernant le polymère modifié seront étudiées telles que la détermination du poids moléculaire par viscosimétrie, la basicité, le degré de polymérisation, et les structures par infrarouge et par DRX. Une étude de l'optimisation du procédé de l'encapsulation de valsartan, par rapport au meilleur taux d'encapsulation, sera faite en fonction de la nature du solvant (eau, hexane, éthanol), la masse du polymère, le pH de la phase dispersée (aqueuse), le temps d'émulsification, le taux de tensioactif anionique (dodécyl sulfate de sodium, SDS) dont dépend la stabilité de l'émulsion, et la température de la phase dispersée (eau). Des techniques de caractérisation seront appliquées pour cerner les propriétés physicochimiques des micros et des nanoparticules de valsartan obtenues. L'étude de cinétique de libération approfondie et la modélisation des courbes cinétiques de dissolution dans différents milieux physiologiques seront traités dans ce chapitre.

Dans le troisième chapitre seront présentés l'ensemble des résultats et leur discussion.

Le mémoire est achevé par une conclusion et des références bibliographiques.

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1. Rappel sur les dérivés cellulosiques

Les dérivés cellulosiques sont des polysaccharides, connus et exploités depuis de nombreuses années par l'industrie, à cause de leur abondance, leurs sources renouvelables, leur non-toxicité, leur biodégradabilité, et ils sont à l'origine de plusieurs produits et dérivés, après modifications chimiques.

Les polysaccharides constituent l'une des familles les plus variées de biopolymères, impliqués dans des applications de plus en plus diversifiées. Ce sont des homo- ou hétéropolymères, d'oses neutres et/ou d'acides et d'esters; de structure plus ou moins ramifiée, avec ou sans substitution par des groupements tels que l'acétate, le succinate, le pyruvate ou le sulfate. Leurs propriétés rhéologiques (gélifiantes, stabilisantes, émulsifiantes, épaississantes,...) sont mises à profit dans l'agro-alimentaire, l'industrie pétrolière, cosmétique, les peintures, les adhésifs, les biomatériaux, etc. Leur biocompatibilité confère à ce groupe de biomolécules de vastes possibilités d'utilisation dans l'industrie, particulièrement dans l'industrie chimique, l'industrie pharmaceutique et médicale [5].

I.1.1. Les polysaccharides modifiés

I.1.1.1. La cellulose : est un polymère naturel le plus abondant, les chaînes sont composées d'unité d'anhydroglucopyranose liée en β (1-4) [6].

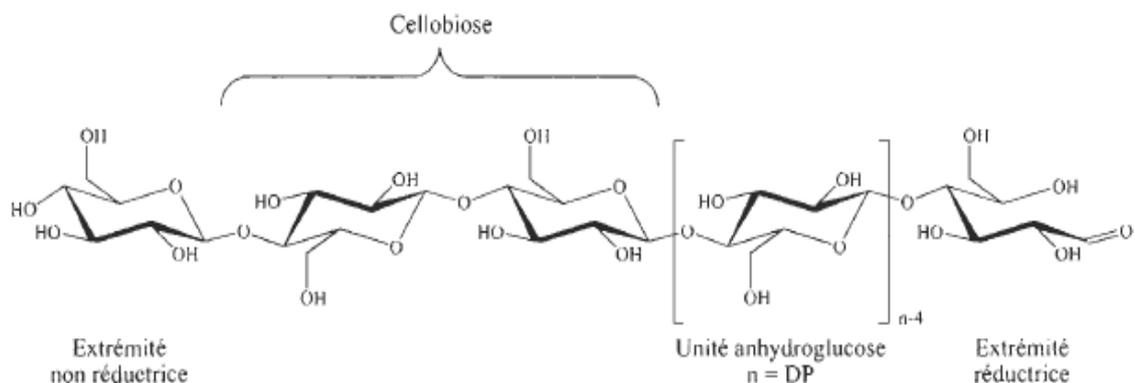


Figure I.1: Structure de la cellulose [7]

Les deux extrémités d'une chaîne sont chimiquement différentes. L'une est appelée extrémité réductrice et correspond à l'extrémité dont la fonction alcool anomérique de l'unité anhydroglucose est libre. De ce fait, la forme hémiacétal est en équilibre avec la forme aldéhyde minoritaire. L'autre extrémité est appelée Extrémité non réductrice, car le groupement hydroxyle anomérique est engagé dans une liaison osidique empêchant l'équilibre avec la forme aldéhyde [7].

Plusieurs dérivés cellulosiques sont issus de la cellulose parmi lequel nous citons :

I.1.1.2. Le méthyle cellulose (MC) : est un éther de cellulose et est obtenu à la suite de la substitution d'un groupe hydroxyle par un groupement méthoxyle (noté OCH_3) en utilisant le chlorure de méthyle [8].

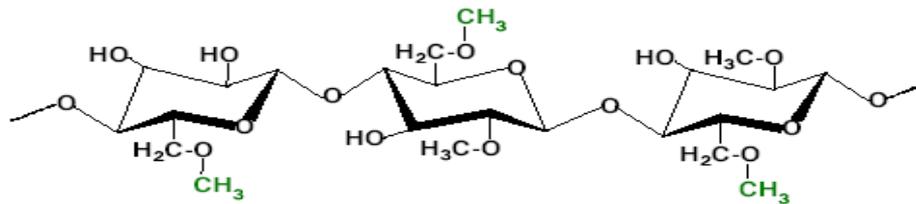


Figure I.2: Structure du méthyle cellulose (MC) [8].

I.1.1.3.L'hydroxyéthyle cellulose (HEC) : est obtenu par substitution par un groupement Hydroxyéthyle en utilisant l'oxyde d'éthylène [8].

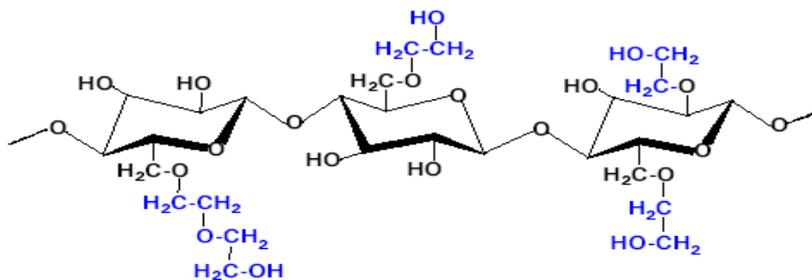


Figure I.3 : Structure de l'hydroxyéthyle cellulose (HEC) [8]

I.1.1.4.L'hydroxypropyle méthylcellulose (HPMC) : est obtenu par association du chlorure de méthyle et l'oxyde de propylène permet la substitution simultanée des groupements méthoxyle et hydroxypropyle [8].

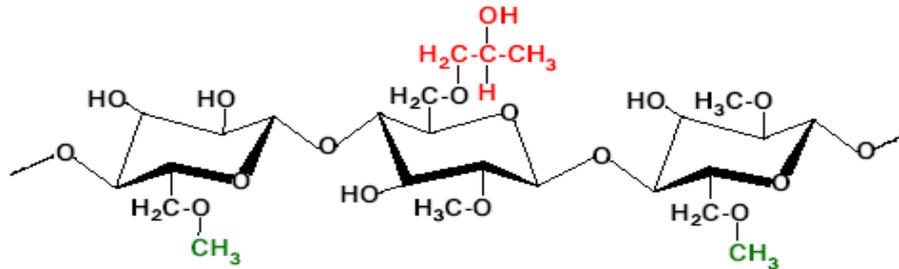


Figure I.4: Structure de l'hydroxypropyleméthylcellulose (HPMC) [8].

I.1.1.5.L'hydroxyéthyle méthyle cellulose (HEMC) : l'emploi de l'oxyde d'éthylène associé au chlorure de méthyle permet la synthèse du méthyle hydroxyéthyle cellulose (noté MHEC) [8].

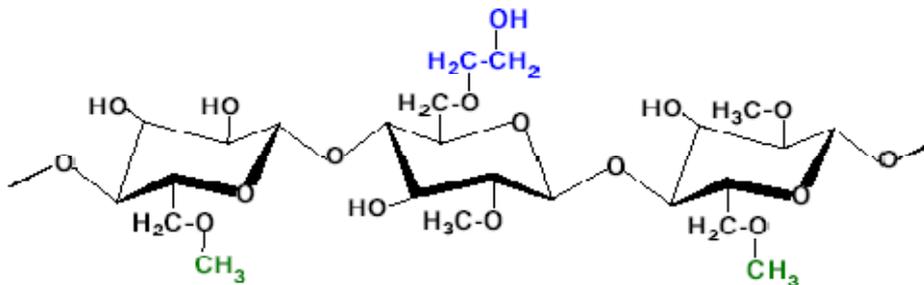


Figure I.5 : Structure de l'hydroxyéthyleméthylcellulose (HEMC) [8].

I.1.1.6.La Carboxyméthylcellulose de sodium (CMCNa): est le nom générique d'une série d'éthers cellulosiques obtenus par réaction de celluloses présentant des caractéristiques définies et de monochloroacétate de sodium ou d'acide monochloracétique [9].

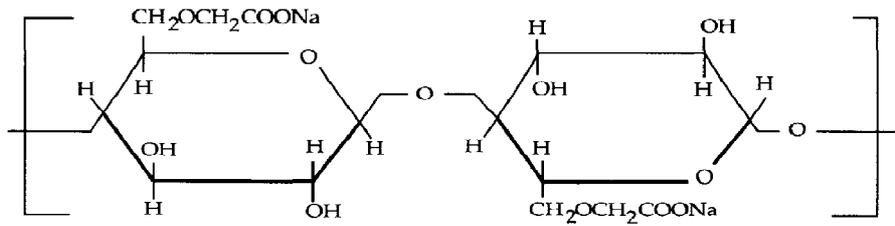


Figure I.6 : Structure de Carboxyméthylcellulose de sodium [9].

I.1.2. Accessibilité et réactivité des fonctions hydroxyles de la cellulose

Les unités constitutives de la cellulose comportent 3 groupes hydroxyles, un groupe hydroxyle primaire en C6 et 2 groupes hydroxyles secondaires en (C2 et C3). Chacun d'eux possède une réactivité différente, la réactivité de ces groupes dépend fortement de leur accessibilité et de leur régiosélectivité, relative à sa localisation à l'intérieur du matériau (région accessible ou non) et de son implication ou non dans des ponts hydrogènes.

En général, la cellulose cristalline est moins réactive que la cellulose amorphe [10].

I.1.2.1. Réactivité relative des hydroxyles de cellulose

En ce qui concerne la réactivité du groupement hydroxyle dans la cellulose, le (-OH) en C6 est généralement plus réactif que les (-OH) en C2 et en C3.

La réactivité relative des hydroxyles secondaires substitués sur les carbones C2 et C3 du cycle glucidique, dépend fortement du réactif utilisé, des conditions de la réaction et du degré de substitution du polymère [12].

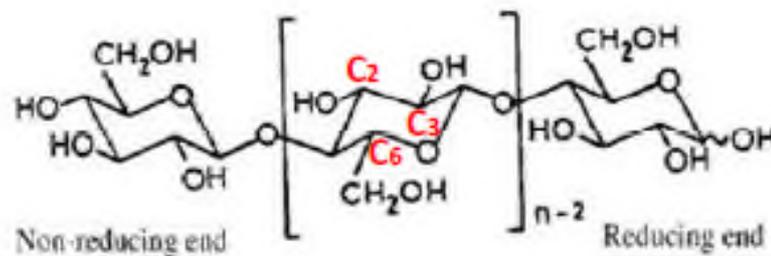


Figure I.7 : Position des hydroxyles de cellulose [11]

Dans le tableau I.1 nous avons résumé les positions et les réactivités des hydroxyles de la cellulose.

Tableau I.1: Réactivité des différents groupements hydroxyles selon le type de dérivés cellulosiques [12].

Dérivé cellulosique	Ordre de réactivité des hydroxyles
Acétate de cellulose	C6 > C2 > C3
Carboxyméthyl cellulose	C2 > C6 > C3
Hydroxyéthyl cellulose	C6 > C2 > C3
Hydroxypropyl cellulose	C6 > C2 > C3
Méthyle cellulose	C2 > C6 > C3
Nitrate de cellulose	C6 > C2 > C3

I.1.3. Principales modifications chimiques des dérivés cellulosiques

Les modifications chimiques de la cellulose, les plus fréquemment rencontrées, sont l'estérification et l'éthérisation des groupes hydroxyles de la cellulose. De nombreux dérivés sont préparés par ces méthodes chimiques.

Il est possible d'effectuer sur la cellulose toute modification applicable aux alcools primaire C6 et secondaire (C2, C3), à la liaison cétal (C2-C3), à la liaison éther glucosidique β (1-4) [13].

Les différentes réactions peuvent être classées en 2 catégories :

- modifications des groupements hydroxyles
- modifications du squelette en lui-même

Les différents types de modification de la cellulose sont répertoriés dans le schéma de la figure I.8

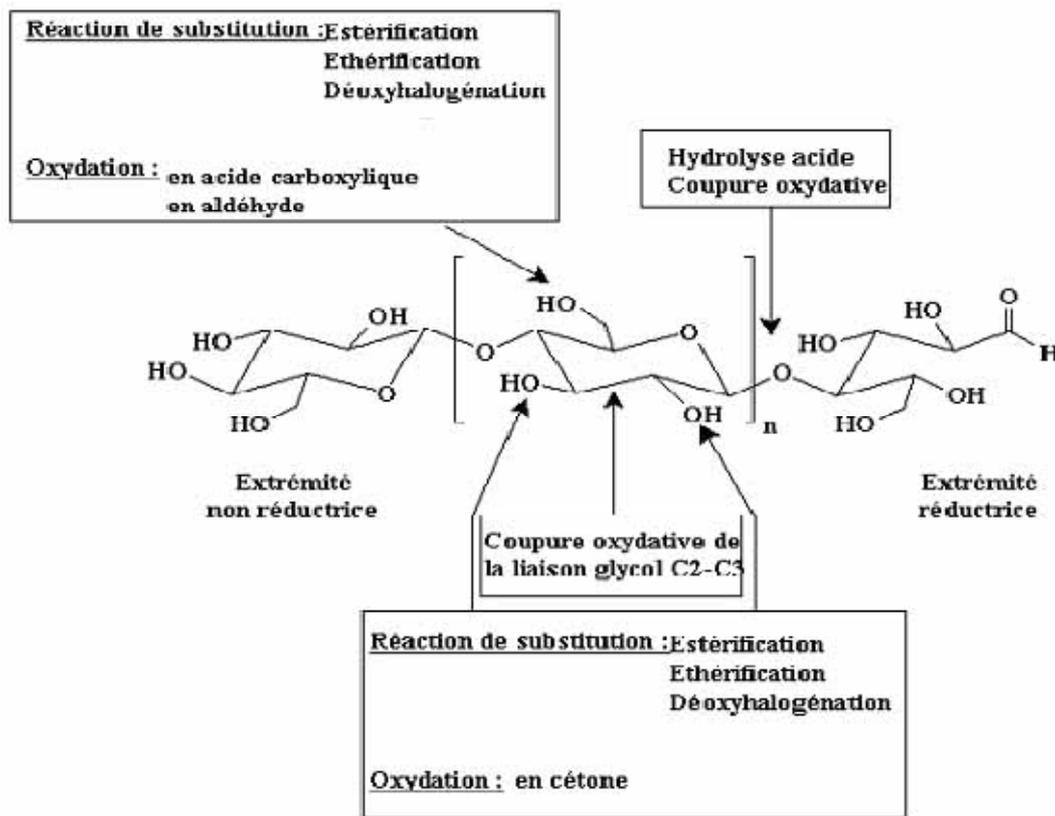


Figure I.8: Modifications chimiques les plus rencontrées en relation avec la structure du polymère [3].

I.1.3.1.Éthérification

L'éthérification de la cellulose est un vaste secteur industriel et la production de dérivés cellulosiques issus de cette voie se chiffre en centaines de milliers de tonnes par an. La préparation d'un éther de cellulose a été mentionnée pour la première fois en 1905, en faisant réagir le sulfate de diméthyle avec de la cellulose pour obtenir de la méthylcellulose.

Dès 1920 la synthèse d'importants dérivés cellulosiques a été mise en place comme la Carboxyméthylcellulose, benzylcellulose, ou l'hydroxyéthylcellulose.

Les éthers de cellulose sont intéressants par leur stabilité chimique, leur non-toxicité et leur solubilité dans divers solvants, en général l'eau [14, 54]

La cellulose peut être éthérifié par les halogénures, dans la plus part des cas, les chaînes greffées sont elles même fonctionnalisées par des fonctions carboxyliques.

Les celluloses partiellement étherifiées (HPC, HEC, CMC) sont solubles dans l'eau et les hydroxyles libres peuvent être substitués, par réaction avec les halogénures d'alkyle ou des époxydes [15].

I.1.3.1.1. Méthylcellulose

L'exemple le plus représentatif des éthers de cellulose aliphatiques est le cas de la méthylcellulose. Le produit commercial, avec des degrés de substitution (DS) compris entre 1.5 et 2, est obtenu par réaction de Williamson entre l'alcali cellulose et le chlorure de méthyle. La réaction est du 2^{ème} ordre de type SN2 avec une attaque nucléophile de l'alcoolate sur le carbone électrophile du chlorure de méthyle [15] (Figure I.8).

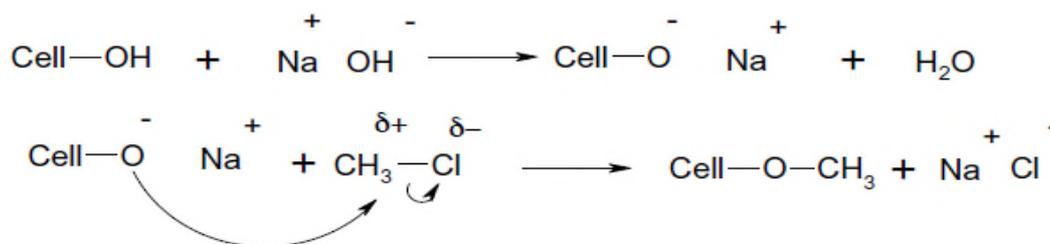


Figure I.9: Mécanisme de formation de méthylcellulose [14]

Généralement, les méthylcelluloses ne sont pas totalement méthylées. Selon la réactivité des groupes hydroxyles, la fonctionnalisation se fera préférentiellement sur certaines positions. Il apparaît une légère préférence pour la position C2 comparée à la position C6, tandis que la position C3 est concernée en moindre mesure [14].

I.1.3.1.2. Les Carboxyméthylcelluloses (CMC)

Le même schéma réactionnel est identique aux méthylcelluloses. Le greffage se fait par réaction de Williamson (Figure I.9) entre les groupes hydroxyles de la cellulose et le chloroacétate de sodium. [14]



Figure I.10 : Carboxyméthylation de la cellulose par réaction de Williamson [14].

Cette CMC peut être ensuite modifiée par amidation de la fonction carboxylique, avec une amine à longue chaîne, le produit obtenu est un dérivé ayant des propriétés hydrosolubles.

La réactivité relative des hydroxyles est identique à celle observée dans le cas des méthylcelluloses. Le greffage se fera préférentiellement sur l'oxygène en position 2 tandis que celui en position 3 sera le moins fonctionnalisé [14].

I.1.3.1.3. Hydroxyéthyléthers de cellulose (HEC)

La réaction d'un alcool avec un époxyde se fait par attaque nucléophile de l'alcool sur le carbone porteur de l'oxygène de l'époxyde. Dans le cas de l'hydroxyalkylation de la cellulose en milieu alcalin, plusieurs réactions sont possibles. Ce qui donne lieu à la formation de plusieurs celluloses différemment substituées. En effet, la nouvelle fonction alcool créée en bout de chaîne aliphatique peut à nouveau réagir avec un époxyde présent dans le milieu, pour faire un éther et ainsi accroître la masse moléculaire du substituant [14] (Figure I.10).

I.1.3.2. Estérification

L'estérification de la cellulose concerne de nombreuses applications. Actuellement, les principaux dérivés produits sont les nitrates de cellulose, les acétates de cellulose et les xanthogénates de cellulose. Ces dérivés occupent un gros volume de production mondiale

I.1.3.2.1. Nitrate de cellulose

Depuis sa découverte par Schönbein en 1847, la nitrification de la cellulose est réalisée par le système HNO_3 et H_2SO_4 . Cet oléum permet de former l'entité réactive NO_2 et prend le rôle de déshydratant [14] (Figure I.11).

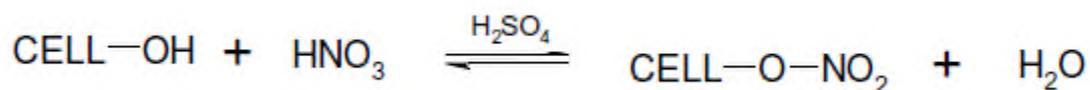


Figure I.11 : Nitrification de la cellulose

La production industrielle est basée sur un équilibre hétérogène rapide entre la cellulose et le système de nitrification, où le nitrate joue le rôle d'oxydant intramoléculaire. Le degré de substitution dépend des proportions du système ternaire $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ [14].

I.1.3.2.2. Nitrites de cellulose

Contrairement aux nitrates de cellulose, les nitrites de cellulose ne peuvent pas être préparés à partir de l'acide HNO_2 , dû à sa faible acidité et stabilité. La réaction se fait au moyen du système (N_2O_4 , NOCl), sous conditions anhydres dans un solvant aprotique et polaire comme le DMF (Figure I.12) [14].



Figure I.12: Schéma global de formation des nitrites de cellulose [15].

La réaction suit un schéma en deux étapes, avec comme première étape, le clivage hétérolytique de N_2O_4 . Du NO^+ créé dans le milieu réagit spontanément avec l'hydroxyle de la cellulose par réaction d'estérification (Figure I.13) [15].

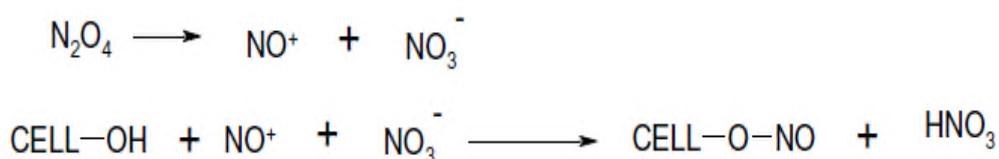


Figure I.13 : Etapes de formation des nitrites de cellulose. [14]

Les conditions anhydres du milieu ne permettent pas d'envisager le passage par un alcali cellulose. La réactivité des groupes hydroxyles n'est pas celle observée lors des réactions d'éthérification, les positions préférentielles suivent l'ordre suivant $\text{C6} \gg \text{C3} > \text{C2}$.

I.1.3.2.3. Sulfates de cellulose

L'estérification de la cellulose en présence de SO_3 (Figure I.14) conduit généralement à de faibles degrés de substitution (< 0.3), selon le schéma réactionnel suivant (Figure .14)

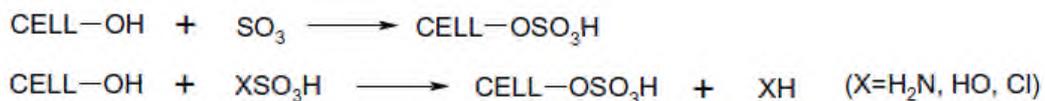


Figure I.14 : Estérification de la cellulose par des groupes sulfates [14].

Pour la synthèse de dérivés aux degrés de substitution plus importants, les systèmes SO_3/DMSO et SO_3/DMF sont employés. La production de SO_3 est assurée par de l'acide sulfurique ou de l'acide chlorosulfonique.

Les principales voies de synthèse utilisées sont de deux types : la sulfatation directe de la cellulose (Voie hétérogène), qui conduit à de faibles DS, inférieurs à 0,3. Le système $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Etherdiéthyle}$ conduit à des DS de 0,3, quant au système Triéthylamine/ SO_2 /formamide il conduit à des DS de 1,2. L'autre possibilité concerne la sulfatation de groupes hydroxyles protégés ou fonctionnalisés. Le groupe acétate est un bon groupe protecteur pour la sulfatation (Stabilité dans les conditions anhydres acides). Le système DMF/SO_3 conduit à une estérification rapide mais en rencontrant des problèmes de solubilité [14].

I.2 Les procédés de microencapsulation

I.2.1. Définition et application

L'encapsulation est parmi les méthodes de préparations pharmaceutiques les plus développées actuellement par les grandes firmes de fabrication de médicaments. Ce procédé consiste à encapsuler selon un procédé bien déterminé, un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité et de vectorisation [16].

-Définition

« La microencapsulation regroupe l'ensemble des techniques qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active, qui l'isole du milieu dans le but de la protéger et de

contrôler sa libération dans des conditions précises, à une concentration, à un temps et à une vitesse bien déterminés au site d'action » [17, 18].

Les matières actives sont d'origines très diversifiées: principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules, ou encore catalyseurs de réaction chimique, micropolluants ...etc [18].

I.2.1.2. Structure et morphologie des microparticules

Les microparticules sont composées d'une matière active enrobée par un polymère ou un lipide, dont la taille des microparticules est comprise entre 1 et 100 microns [18]. Les procédés de microencapsulation permettent de préparer des microparticules de deux types de morphologies distinctes (figure I.15) :

- **Les microcapsules** : la particule du système réservoir est constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entourée d'une écorce solide continue de matériau enrobant. Les microcapsules ne sont pas nécessairement sphériques [18].
- **Les microsphères** : ou systèmes matriciels sont un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve la matière active finement dispersée, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions [18].

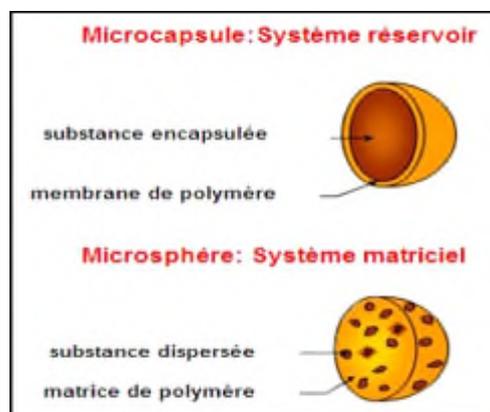


Figure I.15 : Types de microparticules

I.2.1.3. Intérêt de la microencapsulation

En industrie, la microencapsulation est mise en œuvre pour remplir les objectifs suivants :

- Assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation;
- Réaliser une mise en forme adaptée (dosage plus élevé dans de petits volumes) ;
- Améliorer la présentation d'un produit ;
- Masquer un goût ou une odeur ;
- Modifier et maîtriser le profil de libération d'une matière active pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou retard [18].

I.2.1.4. Matériaux utilisés pour l'encapsulation

Les matériaux utilisés pour obtenir les microparticules sont nombreux et de différentes natures chimiques. Ils peuvent être de nature hydrophile ou hydrophobe, et doivent être capables de former un film stable et compatible avec la molécule encapsulé [19]. Parmi les polymères qui sont utilisés pour l'élaboration des microparticules, nous distinguons :

- les polymères d'origine naturelle animale ou végétale, telle que la gélatine, le chitosane, l'alginate de sodium et les amidons modifiés.
- les polymères synthétiques, tels que les copolymères acryliques et méthacryliques, le polycaprolactone, les polymères d'acides lactiques et glycosuriques.
- les polymères semi synthétiques tels que l'éthyle cellulose (EC), l'hydroxy propylée méthyle cellulose (HPMC), la carboxy méthyle cellulose (CMC).
- les lipides et les cires: corps gras solides, glycérides [17, 18].

La biodégradabilité et la biocompatibilité sont des critères essentiels dans le choix des polymères à utiliser lors de l'encapsulation de substances actives. Parmi les polymères synthétiques biodégradables les plus utilisés, nous citons les polyesters, tels que le PLA et le PLGA [22, 23].

I.2.1.5. Encapsulation par émulsion/évaporation du solvant

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvants repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Les étapes sont résumées comme suit:

- Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissous dans un solvant organique volatil. La molécule active à encapsuler est alors soit dissoute, soit dispersée dans la solution organique.
- La phase organique est émulsionnée sous agitation dans une phase aqueuse, contenant un agent tensioactif. C'est l'émulsion E/H ou eau/huile.
- Une fois l'émulsion s'est formée et se stabilise, le solvant organique diffuse progressivement dans la phase continue sous agitation pour s'évaporer, laissant le polymère précipiter sous forme de microsphères.

Ce procédé permet la fabrication de microsphères de taille entre 0,5 et 200 μm . Le rendement de production peut aisément s'approcher de 100 % **(18)**

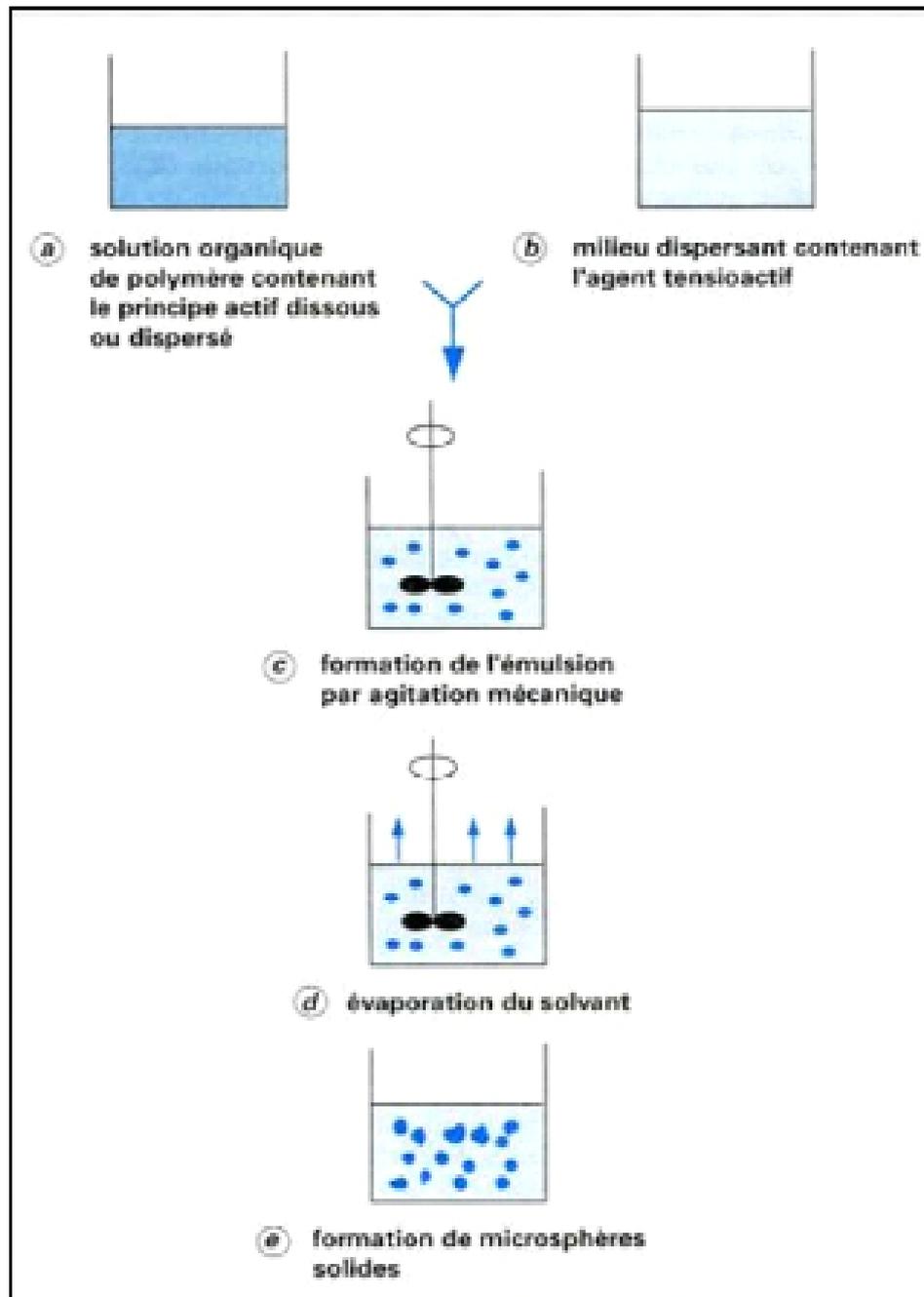


Figure I.16 : schéma des étapes de la microencapsulation (18)

Selon la voie d'émulsion suivie pendant la préparation des microparticules, nous pouvons distinguer 2 types d'émulsion :

a-Emulsion simple (eau /huile, E/H ou huile /eau, H/E)

Le principe de cette méthode consiste à dissoudre le polymère dans un solvant organique volatil et non miscible à l'eau (lipophile). Le principe actif est dispersé dans la solution de polymère. Puis celle-ci est émulsifiée dans la phase continue [22, 23]. Il existe ainsi 2 types d'émulsion :

- ✓ émulsion directe ou hydrophile ou encore huile dans l'eau (H/E) dans le cas où la phase continue est la phase aqueuse.
- ✓ émulsion indirecte ou lipophile ou encore eau dans huile (E/H) dans le cas où la phase continue est la phase huileuse [24]. Cette technique est utilisée pour encapsuler des principes actifs hydrophobes.

I.2.1.6. Procédé de l'émulsion simple

Elle s'effectue en préparant la phase dispersée par dissolution du principe actif et du polymère dans solvant organique X. Puis en réalisant l'émulsification qui consiste à introduire la phase hydrophile dans la phase organique, ce qui engendre la solidification des gouttelettes de la phase dispersée. A la fin, les particules sont récupérées et séchées [25,26].

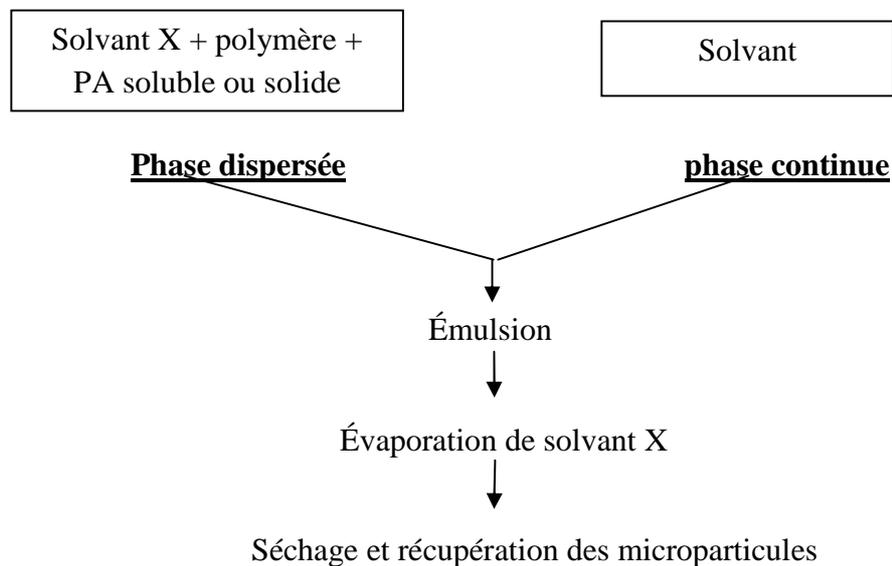


Figure I.17 : schéma de la micro encapsulation par évaporation de solvant [27].

b-Emulsion double (E/H/E)

Ce type d'émulsion permet d'encapsuler des composés hydrosolubles, puisque ceux-ci ne peuvent pas être encapsulés par une simple émulsion, en raison de leur insolubilité dans les solvants organiques et leur importante diffusion dans la phase continue [26].

Dans le cas des émulsions doubles, une solution aqueuse de principe actif est d'abord émulsionnée dans un solvant organique contenant le polymère dissous. L'émulsion E/H est ajoutée ensuite dans une phase aqueuse contenant de tensioactifs pour former ainsi l'émulsion E/H/E. Le solvant organique est éliminé par extraction ou par évaporation [27, 28].

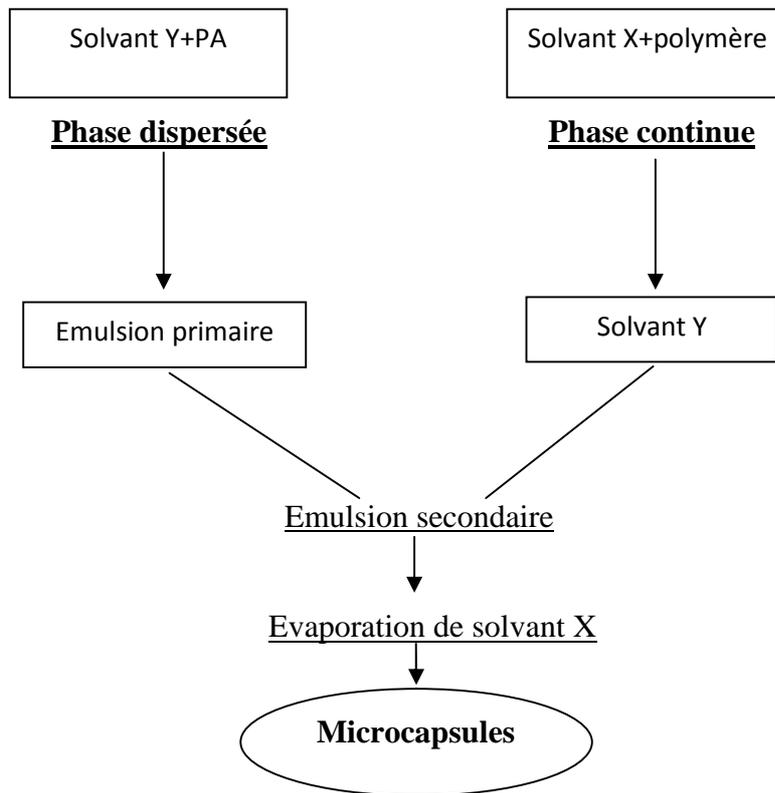


Figure I.18 : schéma de la microencapsulation par double émulsion [27]

I.2.1.7. Paramètres influençant l'encapsulation et la cinétique de libération

Le taux d'encapsulation est défini comme étant la quantité de principe actif encapsulé par rapport à celle introduite initialement dans la préparation des micropcapsules. Le taux d'encapsulation est influencé par plusieurs paramètres tels que le rapport de la masse du principe actif à celle du polymère PA /polymère, de la nature et du poids moléculaire du polymère considéré.

a- Effet de la concentration du polymère

La quantité du polymère influence énormément le taux d'encapsulation d'un principe actif donné. Mati et al. [29] ont réalisé l'encapsulation d'un antifongique (fluconazole) dans l'éthylcellulose. Ils ont trouvé qu'en augmentant le taux en polymère de 1 à 2 %, l'efficacité de l'encapsulation augmente de 27.8 % à 72.79 %. Ceci est expliqué par l'augmentation de la viscosité de la phase organique, qui tend à minimiser la migration du PA de la phase aqueuse interne vers la phase externe organique.

a- Effet de la concentration du tension actif

Un tensioactif est une molécule amphiphile utilisée pour stabiliser l'émulsion. Certaines études [30] ont montré que la concentration en tensioactif dans la phase aqueuse influe considérablement sur le taux d'encapsulation du principe actif. Samati et al., qui ont encapsulé le flubiprofène sodique dans le PLGA ont montré que le taux d'encapsulation augmente avec le taux de tensioactif (PVA) dans la phase aqueuse.

Khoe et Yaghobian [31] ont encapsulé la pénicilline dans le poly (butyladipate) par double émulsion. L'augmentation du taux en tensioactif entraîne l'augmentation de la viscosité de la phase aqueuse, et par conséquent retarde la diffusion du principe actif, de la phase aqueuse interne vers la phase aqueuse externe. Ce qui explique un taux d'encapsulation élevé.

c. Effet du pH de la phase aqueuse

Le taux d'encapsulation est influencé par la solubilité du principe actif dans la phase continue, qui est liée directement au pH du milieu [32.33]. Pour le cas où la solubilité du PA dans la phase continue est plus élevée que dans la phase dispersée, ceci favorise la diffusion du PA dans la phase continue.

Le sulfate de quinidine (antiarrhythmique) présente un taux d'encapsulation plus élevé à pH basique (pH=12) que dans un milieu de pH neutre, du fait que ce principe actif est insoluble au pH basique, tandis qu'il est très soluble au pH neutre.

d- Effet de la vitesse d'agitation

La vitesse d'agitation affecte directement le taux d'encapsulation d'un PA. Yang et al. [34] ont réalisé l'encapsulation d'une protéine et ont montré que le taux d'encapsulation diminue avec l'augmentation de la vitesse d'agitation. Même résultat a été observé par André –Abrant et al. [35] qui ont encapsulé le benzoate d'éthyle dans l'éthyle cellulose.

Cette diminution du taux d'encapsulation est due à la diminution de la taille des gouttelettes qui favorise le transfert du PA de la phase continue à la phase dispersée.

I.3. La cinétique de libération de principe actif

Selon les interactions entre le principe actif et le milieu extérieur, deux types de microparticules peuvent être formés, celles qui ne doivent pas libérer leur contenu telles que les microparticules qui contiennent des enzymes ou des bactéries et celles qui sont formulées de façon à libérer le principe actif. Nous distinguons les systèmes à libération déclenchée et les systèmes à libération prolongée [36].

I.3.1. Les systèmes à libération déclenchée : sont généralement des microcapsules formées d'une membrane étanche, qui vont libérer brutalement leur contenu par éclatement, sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique) ou par fusion sous l'effet de la température [38].

I.3.2. Les systèmes à libération prolongée : ce sont des microsphères. Ce type de système est caractérisé par les mécanismes de libération mis en jeu (diffusion passive, dégradation/dissolution du matériau enrobant, échange d'ions...) au cours de la dissolution de la forme.

Il s'en suit que la libération dépendra des structures de ces systèmes (microcapsules ou microsphères). [3]

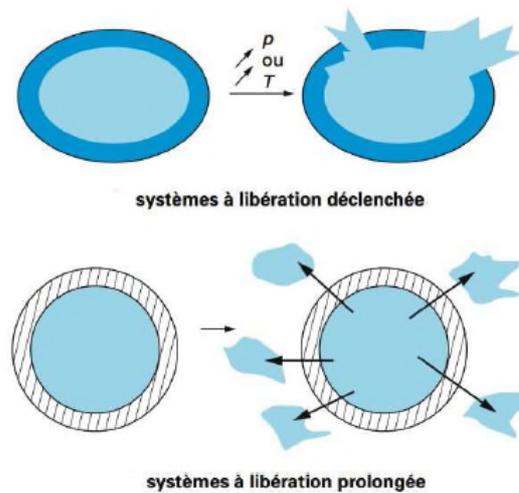


Figure I.19 : Schéma représentant les différents types de libération [36]

I.3.3. Modèles cinétiques de la libération de principes actifs

Les profils de cinétique de libération de principe actifs peuvent être classés en trois catégories, pouvant être exprimées par plusieurs modèles mathématiques qui sont proposés par des travaux pour élucider le mécanisme de libération du principe actif, afin de mieux prévoir et de contrôler la cinétique et la quantité de PA qui doit être libérée au cours du temps [36].

➤ **Modèle d'ordre « zéro »**

Dans ce type de libération la vitesse de libération reste constante jusqu'à ce que le principe actif s'épuise, la cinétique de libération répond à un mécanisme de diffusion non fickienne et est représentée par l'équation suivante :

$$C(t) = C_0 + K_0 t \quad \text{ou} \quad Q(t) = Q_0 + K_0 t$$

Où k est une constante, t est le temps, et C ou Q sont la concentration ou le pourcentage de principe actif libérée à l'instant t , C_0 ou Q_0 sont la concentration ou le pourcentage initial du principe actif dans la formulation [38].

Les cinétiques d'ordre « zéro » peuvent être modifiées dans leur phase initiale : soit la vitesse de libération est exagérément marquée (effet burst) en raison de la présence d'un excès de matière active dans la membrane, soit un temps de latence précède la libération, temps nécessaire par exemple pour que le principe actif diffuse à travers la membrane, avant d'atteindre le milieu extérieur [37].

Ce modèle peut être utilisé pour décrire la dissolution de principe actif dans les formes à libération modifiée pour les principes actifs de faible solubilité [39], à travers des matrices inertes, ne subissant pas de dégradation et ne comportant de porosité. En l'occurrence, elles peuvent être destinées à une libération à effet prolongé.

➤ **Modèle d'ordre 1 ou de Wagner**

Dans ce modèle, la vitesse de libération est dans ce cas proportionnelle à la quantité de PA libéré en fonction du temps, initialement contenue dans la forme pharmaceutique. La cinétique de libération obéit à un mécanisme de diffusion fickienne, et la concentration décroît exponentiellement en fonction du temps, elle est exprimée alors par l'équation suivante : [37]

$$C(t) = C_0 (1 - e^{-kt}),$$

Et à l'échelle logarithmique par :

$$\text{Log } C = \text{log } C_0 - kt/2.303 \quad \text{ou bien} \quad \ln C = \ln C_0 - kt$$

Où C_0 est la concentration du PA dans le dispositif à temps zéro. Ainsi pour la libération de premier ordre, la vitesse diminue exponentiellement en fonction du temps, jusqu'à l'épuisement du PA.

Nous pouvons également l'exprimer en fonction du taux $Q(\%)$ de PA libéré à l'instant t , tel que :

$$Q(t) = 100(1 - e^{-kt})$$

$$\text{Ln}(100 - Q) = -kt$$

Ce modèle est utilisé pour décrire l'absorption pour certains principes actifs et pour les formes conventionnelles [40].

➤ **Modèle de Higuchi**

Nommé souvent libération racine carrée du temps ou $t^{1/2}$, correspond à une libération de PA proportionnelle à la racine carrée du temps. La cinétique de libération est définie par [37] :

$$C_t = K_H t^{1/2} \quad \text{ou bien} \quad Q_t(\%) = K_{Ht}^{1/2}$$

K_H est la constante cinétique de dissolution de Higuchi.

C_t concentration de PA libéré un temps t

Ce modèle est utilisé pour décrire la dissolution des principes actifs hydrosolubles contenus dans des formes galéniques à matrice poreuse. [39]

➤ **Modèle de Korsmeyer-Peppas**

Ce modèle est proposé dans le but de déterminer la loi qui régit la cinétique de libération lorsque le mécanisme n'est pas bien connu, ou lorsque plusieurs processus cinétiques pourraient être impliqués. Il est décrit par la formule de Peppas-Korsmeyer suivante :

$$C/C_0 = Q/Q_0 = k t^n$$

Selon la valeur de n , nous distinguons deux mécanismes de libération ;

-diffusion fickienne si la constante n prend la valeur 0.50 (sphère), 0.45 (cylindre), 0.43

- diffusion non fickienne si n est compris entre 0.5 et 0.89 (ou 1), diffusion non fickienne, qui est en fait une combinaison de 2 phénomènes, la diffusion par un phénomène de transport et l'érosion de la matrice polymérique.

➤ **Modèle de Weibull**

Ce modèle décrit la libération de type exponentiel en fonction du temps, mais comportant un terme supplémentaire exprimant l'écart par rapport à l'ordre 1. Cette fonction se définit par l'équation suivante:

$$Q(t)/Q_m = 1 - e^{-(T/t_d)^\beta}$$

$Q(t)/Q_m$: fraction cumulée en pourcentage de la dose de principe actif dissout au temps t

t : Temps de prélèvement expérimental (mn)

t_0 : Temps de latence expérimental = temps à partir duquel Q diffère de 0.

T : Variable de temps réduite de t_0 , $T = t - t_0$ (mn)

t_d : Temps de dissolution (mn)

β : coefficient de sigmoïdité représentant la pente de la partie linéaire tangentielle et approximative à la courbe cinétique au début de la libération du PA. [53]

I.3.4. Facteurs influant sur la cinétique de libération du principe actif

➤ **Effet de pH de milieu**

B. Nath et al. ont encapsulé la metformine dans l'acétate de cellulose et l'Eudragit, ils ont montré que la libération de la metformine des microcapsules est plus lente dans le milieu gastrique que dans le milieu intestinal. [40]

Alors que Pongpaibul et al. ont montré dans leur étude, que la cinétique de libération de la théophylline dans le PMMA est plus rapide dans le milieu gastrique que dans le milieu intestinal [43]. Ce résultat peut être dû à la faible solubilité du principe actif dans un milieu basique [42].

M. Saravanan et al. ont trouvé dans leur étude que la libération du diclofénac de sodium, à partir des microcapsules de pectine-gélatine est faible dans le milieu gastrique, ce qui est due à une mauvaise solubilité dans le milieu acide [43].

➤ **Effet de la concentration du principe actif**

Bodmeier et al. ont rapporté que la libération de la sulfadiazine, qui est un principe actif insoluble dans l'eau, diminue avec l'augmentation de la concentration dans les microsphères d'ethyl cellulose [44].

Par contre Akbuga et Durmaz ont remarqué que la libération de furosémide, qui est un diurétique contenu des les microsphères de chitosane, croît lorsque la concentration du principe actif augmente aussi [45].

➤ **Effet de la concentration du polymère**

Kiliçarslan et Baykara ont encapsulé le hydro chlorure de verapamil dans l'Eudragit RS100, ils ont remarqué que lorsque la quantité de ce polymère diminue la cinétique de libération du PA augmente. Cela est due à la diffusion des molécules du principe actif à travers les parois des particules [45].

I.4.Traitement de l'hypertension artérielle par les antihypertenseurs

La plus part des maladies cardiovasculaires sont attribuées à l'hypertension artérielle qui constitue la première cause de mortalité dans le monde et est l'un des facteurs de risque.

Les antihypertenseurs sont des médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle. Ces médicaments agissent directement sur la fibre lisse vasculaire, ce sont des vasodilatateurs qui diminuent le tonus vasculaire au niveau des petites artères et des artéioles [46].

I.4.1. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Parmi les classes des antihypertenseurs on trouve les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont une nouvelle classe de substances pour le blocage du système rénine –angiotensine. Ils inhibent le système rénine–angiotensine, en agissant en tant que antagoniste au niveau des récepteurs de

l'angiotensine II. Ils inhibent donc l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II [47] au niveau des veines et des artères.

I.4.2. Les propriétés physico chimiques du valsartan

Le valsartan est un principe actif appartenant à la classe des antihypertenseurs et à la famille des antagonistes de l'angiotensine II, de structure chimique représentée sur la figure I.20 [48].

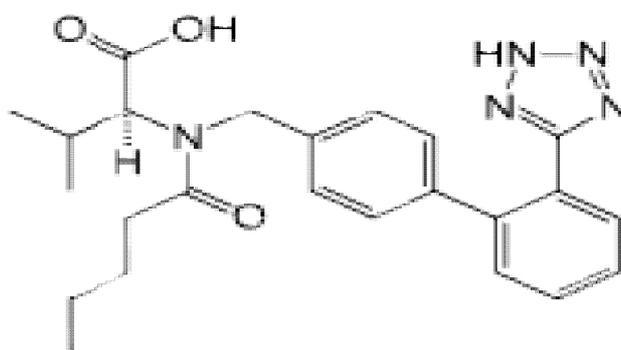


Figure I.20: Formule développée du valsartan [48]

Le valsartan est un dérivé du tétrazole, il possède 2 constantes d'acidité l'une est attribuée au groupement acide carboxylique de $pK_a = 3.9$ et l'autre au groupement tétrazole ayant un caractère acide de $pK_a = 4.73$.

Le tableau I.2 regroupe l'ensemble des propriétés physicochimiques du valsartan [48].

Tableau I.2 : Propriétés physicochimiques de valsartan [48].

Domination commune	valsartan
Nom chimique	acide (S)-3-méthyl-2-(N-{[2'-(2H-1,2,3,4-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl}pentanamido)butanoïque
Formule et masse moléculaire	$C_{24}H_{29}N_5O_3$, 435,5188 g / mol
Propriétés physiques	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Soluble dans l'éthanol et insoluble dans l'eau

I.4.3.Mécanisme d'action

Le valsartan est un antagoniste compétitif et sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Cette substance a pour but le blocage du système rénine – angiotensine. Donc, il provoque le relâchement des vaisseaux sanguins et les obligeant à s'élargir, ce qui abaisse la pression artérielle [49].

I.4.4.Propriétés Pharmacocinétiques de valsartan

✓ **Absorption :**

Le valsartan est rapidement absorbé avec des concentrations plasmiqes maximales qui se produisent environ 2 heures (T_{max}) après l'administration d'une dose de 80 mg la biodisponibilité de valsartan est de 23% [50].

✓ **Distribution, métabolisme et élimination :**

Le valsartan est secrété en grande partie inchangé (81% de la dose dans les excréments) et le mécanisme d'apurement prédominant semble être l'élimination directe via la bile [51]. Une petite proportion de valsartan (9%) est récupérée sous forme inactive, mais dans l'ensemble la majorité d'une dose de valsartan est récupérée inchangée [52]. L'excrétion rénale de valsartan est d'environ de 13%.

Méthodes et protocoles expérimentaux

Chapitre II :

Méthodes et protocoles expérimentaux

II.1. Modification chimique de HPMC par greffage de carbonate de sodium

Dans ce chapitre présenté, nous avons réalisé la modification chimique du HPMC par greffage d'une substance électrolytique et basique, qui est le carbonate de sodium. La suite de l'étude sera consacrée aux propriétés physicochimiques du polymère modifié par comparaison avec le polymère initialement choisis, qui sont le poids moléculaire, la viscosité du gel formé et la solubilité dans les milieux aqueux et dans des solvants organiques.

II-1.1 Matériel et Méthodes

II.1.1.1 Matières premières

-L'Hydroxy Propyle Méthyle Cellulose (HPMC)

L'HPMC est un dérivé cellulosique non toxique appartenant à la classe éthers de propylène glycol de la méthylcellulose possède des groupements Méthoxy (-OCH₃) et Hydroxypropoxy (-OCH₂ CHO₂CH₃) et des groupements hydroxy.

Les substituants de la cellulose présentent des comportements antagonistes vis-à-vis de l'eau : les groupements hydroxypropoxy (HP) sont hydrophiles et favorisent la pénétration de l'eau. À l'inverse et dans une moindre mesure, les groupements méthoxy (MeO) sont hydrophobes.

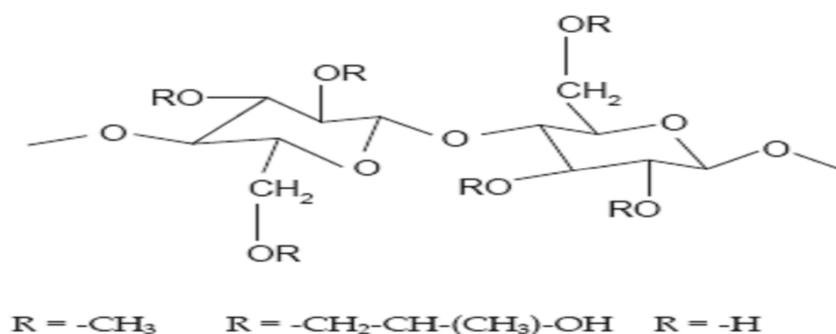


Figure II.1 : Structure chimique de l'HPMC [55].

II.1.1.2 : Méthodes**II.1.1.2.1 Préparation de HPMC carbonaté (CHPMC)****✓ Calcul de la masse de carbonate de sodium :**

On a le nombre de mole de HPMC : $n_{\text{HPMC}} = m_{\text{HPMC}} / M_{\text{HPMC}}$

m_{HPMC} : est la masse de HPMC

M_{HPMC} : est la masse moléculaire théorique de HPMC

$$m_{\text{HPMC}} = 50\text{g}$$

$$M_{\text{HPMC}} = 15.9 \cdot 10^3 \text{g/mol}$$

$$n_{\text{HPMC}} = 50 / 15.9 \cdot 10^3 = 0.00314 \text{ mol}$$

$$n_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 95 \cdot 0.00314 = 0.2987$$

$$m_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = n_{\text{Na}_2\text{CO}_3} \cdot M_{\text{Na}_2\text{CO}_3}$$

$$m_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 0.2987 \cdot 105.99 = 31.51\text{g}$$

✓ Protocole expérimental:

Nous dissolvons 50 g de HPMC dans 250 ml d'eau distillée dans un bécher de 500 ml, puis cette solution est transvasée dans une ampoule à décanter (Figure II.2). Ensuite, nous versons goutte à goutte dans l'erlenmeyer contenant $V = 250 \text{ ml}$ de solution aqueuse de carbonate de sodium (31.51g).

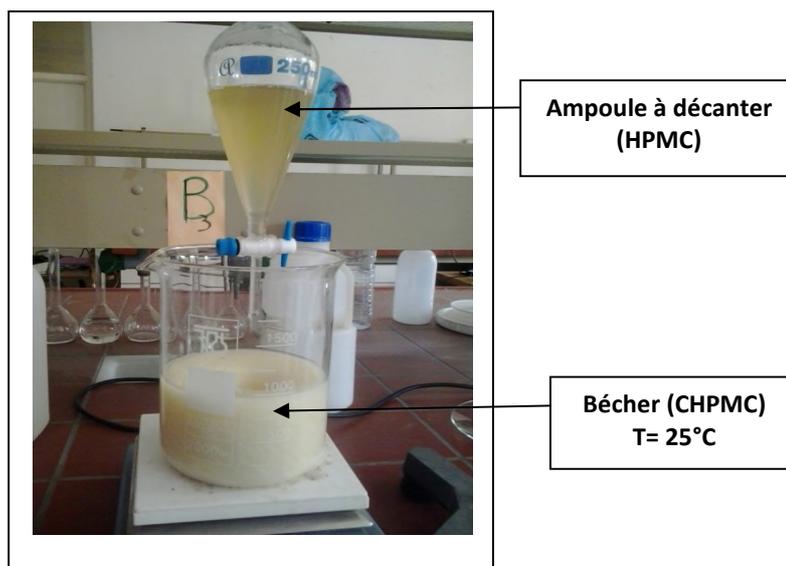


Figure II.2 : Montage du dispositif expérimental pour le greffage du carbonate de sodium sur le HPMC

La température du mélange dans le réacteur doit être fixée au départ à 25 °C et maintenue pendant 30 minutes sous agitation magnétique. Nous obtenons un précipité blanc d'un aspect laiteux, par la suite nous procédons à l'évaporation du mélange final dans un bain marie à la température de 90°C. Après évaporation totale de l'eau, le précipité blanc est séché à 100°C pendant 24h, ensuite la masse du produit (CHPMC) est pesée avec une précision de ± 0.1 mg [56].

II-1-2 Détermination de la masse moléculaire du HPMC greffé par le carbonate de sodium et du HPMC par la méthode viscosimétrique

La première caractérisation du HPMC carbonaté est la détermination de son poids moléculaire par mesure de sa masse viscosimétrique. En effet, nous avons déterminé la viscosité intrinsèque du polymère après plusieurs mesures de la viscosité spécifique. Sachant que la viscosité d'un polymère en solution varie en fonction de sa concentration, et elle peut être déterminée, par la mesure du temps d'écoulement de la solution du polymère de concentration C dans un tube capillaire de type Ubbelohde.

La concentration étant exprimée en g/dl, la viscosité intrinsèque $[\eta]$ est exprimée en dl/g. Le tracé des valeurs η_{sp}/C en fonction de C permet de déterminer la viscosité intrinsèque $[\eta]$, qui coïncide avec l'ordonnée à l'origine.

Staudinger [ref] est le premier à avoir postulé, que la viscosité intrinsèque devrait être proportionnelle à la masse molaire. L'expérience a établi que la viscosité $[\eta]$ dépend étroitement de la masse moléculaire du polymère. La relation proposée par Mark et confirmée expérimentalement par Houwink (II.1) est :

$$[\eta] = KM^a \quad (\text{II.1})$$

Dans laquelle les deux paramètres **K** et **a** sont des constantes pour un couple polymère- solvant donné à une température bien définie [57].

L'exposant **a** prend, selon le couple polymère-solvant, des valeurs entre 0.5 et 1.

-Protocol expérimental

Les mesures viscosimétriques ont été effectuées avec un viscosimètre capillaire dans un bain thermostaté à 25°C. Des solutions diluées de HPMC carbonaté et de HPMC

préparées à différentes concentrations qui varient de 0.01g/dl à 0.04g/dl dans un mélange de NaCl (0.2N) et de l'acide acétique (0.1N), puis celles-ci sont soumises à une agitation continue pendant au moins 2 heures pour obtenir des solutions homogènes [4].

Par la suite, les solutions sont introduites une séparément dans le tube capillaire Ubbelohde pour mesurer les temps d'écoulements t et déterminer la viscosité relative η_r , telle que :

$$t / t_0 = \eta_r$$

t : temps d'écoulement de la solution (polymère-solvant).

t_0 : le temps d'écoulement du solvant pur.

La viscosité spécifique η_{sp} est obtenue aussi à partir de la relation suivante :

$$\eta_{sp} = (t - t_0) / t_0 = \eta_r - 1$$

En traçant la courbe $\eta_{sp}/C = f(C)$ on obtient une droite d'ordonnée à l'origine par extrapolation égale à la viscosité intrinsèque $[\eta]$.

II.1.3. Détermination de solubilité du HPMC carbonaté (CHPMC) par comparaison à celle du HPMC.

Une série de solutions de HPMC et de CHPMC de volume = 100ml et de concentration variant de 5g/l à 25 g/l ont été dispersées par agitation magnétique pendant 1 heure à température ambiante dans des béchers de 250ml. A la fin de l'agitation, les solutions sont filtrées au dessus de verres frittés de porosité 4, propres et secs (séchés préalablement dans une étuve à 105°C pendant 24h et tarés). Les frittés contenant les résidus de polymères sont séchés à l'étuve pendant 24h à 105°C, puis leurs poids seront déterminés avec une précision de ± 0.1 mg, après refroidissement et conservation dans un dessiccateur.

La solubilité est déduite par soustraction de la masse finale du résidu sec de la masse initiale du polymère.

II.2. Elaboration des microparticules de HPMC modifié par le carbonate de sodium et de valsartan

L'élaboration des microparticules de CHPMC contenant une dose initiale de 40mg de valsartan, a été faite en utilisant la technique d'émulsion simple (E/H) et d'évaporation de solvant.

Dans cette partie, nous avons étudié les paramètres qui influencent le taux d'encapsulation du valsartan dans la matrice CHMPC /PEG, nous avons aussi caractérisé les microparticules par différentes techniques (FTIR-DRX) et réalisé par la suite une étude de cinétique de libération du valsartan dans différents milieux physiologiques.

II.2.1. Matériels et méthodes

II. 2.1.1. Matériels

- ✓ **Valsartan** : est un principe actif qui appartient à la classe des antihypertenseurs sa formule est $C_{24}H_{29}N_5O_3$ et sa masse molaire 435,5188 g / mol.
- ✓ **CHPMC (HPMC carbonaté)** est le produit du HPMC greffé par le carbonate de sodium synthétisé dans la partie II.1
- ✓ **Le dodécyl sulfate de sodium (SDS)** : est un tensioactif anionique de masse Moléculaire 288,38 g/mole, sa formule chimique est la suivante :

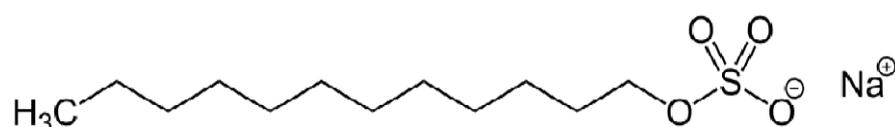


Figure II.3 : Formule développée du SDS

- ✓ **Le polyéthylène glycol 6000 (PEG6000)** :

Le PEG a été choisi en tant que tension actif hydrophile. Le PEG utilisé dans cette étude est fourni par Biochem Chemopharm, Québec, de masse moléculaire moyenne 6000 g.mol⁻¹.

- ✓ **Hydroxyde de sodium (NaOH)** : l'hydroxyde de sodium utilisé dans ce travail est fourni par Biochem Chemopharm, U.K.
- ✓ **Acide chlorhydrique (HCl)** : l'acide chlorhydrique à 36 % utilisé dans cette étude est fourni par Stinnes chemicals Deutschland.
- ✓ **Hexane** : est un solvant organique sa formule brute est $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
Sa masse molaire est 86.18 g/mol.

II. 2.1.2.Méthodes

II. 2.1.2.1.Préparation des microparticules de CHPMC/PEG/VALSARTAN

La préparation des microparticules de C HPMC contenant le valsartan a été faite avec la méthode de simple émulsion/ évaporation de solvant .

Une masse de 400 mg de valsartan est dissoute au préalable dans 10 ml d'éthanol pur. Nous prélevons avec une seringue stérilisée de 2 ml pour chaque essai d'encapsulation, 1 ml de cette solution qui sera ajoutée goutte à goutte à 10 ml d'une solution aqueuse (phase dispersée), contenant un mélange des deux polymères CHPMC/PEG6000, composé de 300mg de CHPMC et d'une masse variable (0 à 100mg) de PEG6000, sous agitation magnétique continue ou dans un bain à ultrasons, pendant 1mn à une température fixe. Par la suite, la phase dispersée est introduite dans une seringue stérilisée de 10ml et déversée goutte à goutte pendant 1 à 2 mn, dans 40ml d'une solution d'hexane pur (phase continue) contenant du SDS (0.2%) dans un erlen de 250 ml, sous agitation magnétique à la température ambiante pendant une nuit. Une émulsion eau dans l'huile (E/H) est formée par agitation à la température ambiante, pour évaporer le solvant et précipiter les microparticules de CHPMC/PEG6000 contenant le valsartan (principe actif).

Les microcapsules sont récupérées après centrifugation à 6000 tr/min pendant 1demie heure , puis transférées dans une boîte de pétri pour les sécher à température ambiante pendant au moins 1 jour. La masse de la poudre de microparticules est pesée après séchage avec une précision de $\pm 0.1\text{mg}$, puis transférées dans des tubes en verre ou en PTFE hermétiquement fermés et enveloppés de papier aluminium, ainsi les

différents échantillons ont été et conservées dans un dessiccateur sous vide à l'abri de l'air et de la lumière.

II. 2.1.2.2. Détermination du taux d'encapsulation par spectrophotométrie UV

Les taux d'encapsulation sont calculés par dosage indirecte du valsartan, en mesurant la densité optique à la longueur d'onde de 203nm du surnageant, récupéré après centrifugation de la suspension de microparticules. La quantité de valsartan non encapsulé M_s a été ainsi déterminée. La spectrophotométrie UV a été utilisée aussi pour analyser qualitativement les solutions de valsartan et caractériser ses bandes d'absorption UV.

Les taux d'encapsulation sont ensuite calculés par la relation suivante :

$$EE (\%) = ((C_0 - C) / C_0) \times 100$$

Avec

C_0 : concentration initiale du valsartan (mg/l) introduite pour l'encapsulation

C : concentration de valsartan non encapsulé (mg/l) dans les surnageants

EE : efficacité d'encapsulation (%)

Nous pouvons déterminer le taux d'encapsulation par la méthode directe par dispersion d'une quantité en masse (50mg) de microparticules dans l'eau et on dose directement la quantité de valsartan encapsulé.

II. 3. Techniques de caractérisation des microparticules

Afin de caractériser les microparticules de valsartan obtenues, 6 méthodes physicochimiques ont été utilisées.

II.3.1-Par diffraction de rayon X (DRX)

L'analyse morphologique par diffraction de rayon X est uniquement employée pour étudier la portion cristalline d'un matériau donné. C'est une méthode qui permet de déterminer la structure cristallographique de la maille de la substance.

Notre travail a fait appel à cette technique dans le but de voir l'impact que présente l'encapsulation du valsartan dans le HPMC modifié, sur la structure cristalline de départ des deux substances. L'analyse est réalisée pour chaque substance pure, ensuite

pour l'ensemble des formulations. L'émission des rayons X est effectuée grâce à une radiation $\text{Cu}(K\alpha)$ à température ambiante pour une gamme de 2 θ comprise entre 5 et 60°, avec une résolution de 0,04° et une vitesse de balayage de 2° / mn [58].

II.3.2 Par infrarouge

La spectroscopie infrarouge est l'une des techniques non destructives les plus utilisées en chimie organique, car elle permet l'identification de la structure de l'échantillon par l'identification des groupements fonctionnels existant dans la structure chimique de la molécule.

Nous avons utilisé l'analyse IRTF pour caractériser le HPMC et le HPMC modifié ainsi que le principe actif, en comparaison avec les substances (polymères et principe actif) dans les microparticules de valsartan.

Les spectres infrarouges des différentes formulations sont enregistrés à la température ambiante dans la plage de 400-4000 cm^{-1} sur des pastilles de KBr anhydre finement pulvérisé, renfermant 2% de la poudre de l'échantillon, la mise en forme est réalisée avec une presse hydraulique sous une pression de 90 kN pendant 2 à 3 minutes [59].

II.3.3 Microscopie électronique à balayage (MEB)

C'est une technique basée sur la détection des électrons secondaires rétrodiffusés et récoltés par bombardement de l'échantillon avec un faisceau de RX. Elle permet d'obtenir une image à haute résolution et à grande profondeur de champ. La microscopie électronique à balayage apporte des informations sur la forme et la taille des grains. Cette technique permet d'estimer la distribution granulométrique, la taille moyenne des grains après le frittage et d'évaluer qualitativement la présence de porosité [60].

II.3.4 Méthode BET

Cette technique consiste à déterminer l'isotherme d'adsorption de l'azote gazeux à une température voisine de son point d'ébullition (-195°C). Ces mesures d'adsorption nécessitent une surface bien dégazée et il faut en particulier retirer l'eau adsorbée, pour que les surfaces soient accessibles aux molécules d'azote.

Les échantillons (environ 100 mg) sont soumis au préalable à une désorption à pression réduite ($< 10^{-4}$ Torr), à une température égale à 300°C pendant

12 heures sous un vide poussé. Toutes les mesures obtenues sont déterminées à la température de l'azote liquide (-195°C).

Cette technique permet de déterminer le volume et la taille des micropores, la surface spécifique [61].

II.3.5 Analyse thermogravimétrique (ATG)

L'Analyse thermogravimétrique permet d'étudier le comportement à la température des microparticules afin de déterminer la perte en masse due au départ des matières volatiles, la température de transition vitreuse, la température de décomposition, et qui permet aussi d'étudier la stabilité thermique des échantillons à analyser, en suivant l'évolution de la perte de masse en fonction de la température [61].

II.4 Etude de la cinétique de libération du valsartan des microparticules de CHPMC/PEG6000

L'étude de la cinétique de libération in vitro du valsartan contenu dans les microparticules de carbonate de HPMC /PEG6000, dans deux milieux physiologiques, gastrique et intestinal, a mis en évidence l'influence des paramètres de l'encapsulation (pH, quantité de PG, température, %SDS, temps) sur l'allure des profils de cinétique de libération du valsartan., et de montrer qu'elle est la meilleure formulation de microparticules de valsartan.

II.4.1. Matériels et méthodes

Dans cette partie, nous allons présenter le matériel et la méthode utilisés pour réaliser le test de dissolution des microparticules de CHPMC /PEG6000 contenant le valsartan dans les milieux physiologiques testés.

II.4.1.1. Matériel

- ✓ **Microcapsules de polymères contenant le valsartan:** les microparticules utilisées pour les tests de libération in vitro du valsartan sont les formulations à différents pH et taux de SDS.

- ✓ **Dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4)** : pur à 99,5%, utilisé pour préparer les milieux physiologiques, a été fourni par Biochem Chemopharma, (Montréal, Québec).
- ✓ **Hydroxyde de sodium (NaOH)** : l'hydroxyde de sodium utilisé dans ce travail est fourni par Biochem Chemopharm, U. K.
- ✓ **Acide chlorhydrique HCl** : de même source que précédemment.

II.4.1.2.Méthodes

II.4.1.2.1.Préparation des milieux physiologiques

- Le milieu physiologique intestinal (pH= 6.8) à été préparé en utilisant une solution tampon de phosphate par dissolution de 6.8 g de phosphate mono potassique dans 250ml d'eau distillée, mélangé a 77 ml de la solution de NaOH (0.2M), et on complète à 1litre avec de l'eau distillée. Le pH de la solution est ajusté à l'aide des solutions de HCl(2N) et de NaOH (2N), par contrôle du pH avec un pH-mètre étalonné de type Hanna.
- Le milieu gastrique (pH= 1.2) est préparé avec une solution de HCl (0.1N), le pH est ajusté avec une solution de NaOH (2N) ou de HCl (2N) .

II.4.1.2.2. Essais de dissolution

Le test de dissolution in vitro du valsartan est réalisé dans un bac de 900 ml. Une quantité des microparticules de CHPMC /PEG6000, contenant valsartan (40mg) est introduit dans 900ml du milieu de dissolution. Le dissolutest est réglé à une température de 37°C et à une agitation de 50 tours/min.

Pour chaque bac, des prélèvements de 2 ml sont effectués dans un intervalle de t_0 à 5 min, les prélèvements qui suivent se feront pour chaque 10min pendant 2heures pour le milieu gastrique et 3heures pour le milieu intestinal.

Chaque prélèvement se fait à l'aide d'une seringue doté d'un filtre micro-seringue de porosité de $\varnothing = 0.22\mu\text{m}$, et le volume est réajusté avec le même milieu après chaque prélèvement [2].

Le dosage des échantillons obtenus est ensuite réalisé par spectrophotométrie UV en mesurant les absorbances des solutions diluées à 203 nm. Les concentrations de

valsartan libéré ont été déterminées par comparaison à la courbe d'étalonnage précédemment établie dans le même milieu physiologique.

Resultats et discussions

Chapitre III :
Résultats et discussion

III.1. Détermination de la masse moléculaire viscosimétrique du polymère HPMC greffé par le carbonate de sodium par comparaison avec le HPMC.

III.1.1. Détermination de la masse moléculaire de HPMC carbonaté (CHPMC)

La masse moléculaire de HPMC carbonaté est déterminée par la méthode viscosimétrique de Mark-Houwink, les résultats sont représentés dans le tableau III.1.

Tableaux III.1: temps d'écoulement et viscosimétries relative, spécifique et réduite des solutions de CHPMC.

C (g /dl)	t (s)	$\eta_r = t/t_0$	$\eta_{sp} = \eta_r - 1$	$(\ln \eta_r)/C$	η_{sp}/C
0.01	84.77	1.062	0.062	6.02	6.20
0.02	90.36	1.132	0.132	6.20	6.60
0.03	96.402	1.208	0.208	6.30	6.93
0.04	104.00	1.303	0.303	6.62	7.58
0.05	111.8	1.400	0.400	6.73	8.00

t_0 : 79.83 s, est le temps d'écoulement du solvant (solution aqueuse de NaCl + acide acétique)

t : temps moyen d'écoulement en seconde de la solution de polymère. η_r et η_{sp} : viscosités relative et spécifique, tel que $\eta_r = t/t_0$ et $\eta_{sp} = \eta_r - 1 = (t - t_0)/t_0$.

En traçant la courbe $\eta_{sp}/C = f(C)$ de la viscosité réduite en fonction de la concentration, nous obtenons une droite d'ordonnée à l'origine égale à la viscosité intrinsèque. La figure III.1 suivante représente la variation de la viscosité spécifique et réduite du CHPMC en fonction de la concentration en polymère. Les courbes (η_{sp}/C) et $(\ln \eta_r)/C$ en fonction de C permettent de déterminer la viscosité intrinsèque $[\eta]$, qui coïncide avec leur intersection sur l'axe des ordonnées (ordonnée à l'origine), tel que :

$$[\eta] = \lim_{C \rightarrow 0} (\eta_{sp}/C) \approx \lim_{C \rightarrow 0} (\ln \eta_r)/C \quad \text{(III.1)}$$

Lorsque la concentration de la solution du polymère tend vers zéro à dilution infinie, les deux lois (III.1) convergent toutes les deux vers la même valeur limite, qui correspond à la viscosité intrinsèque $[\eta]$ déduite de l'intersection des deux courbes avec l'axe des ordonnées.

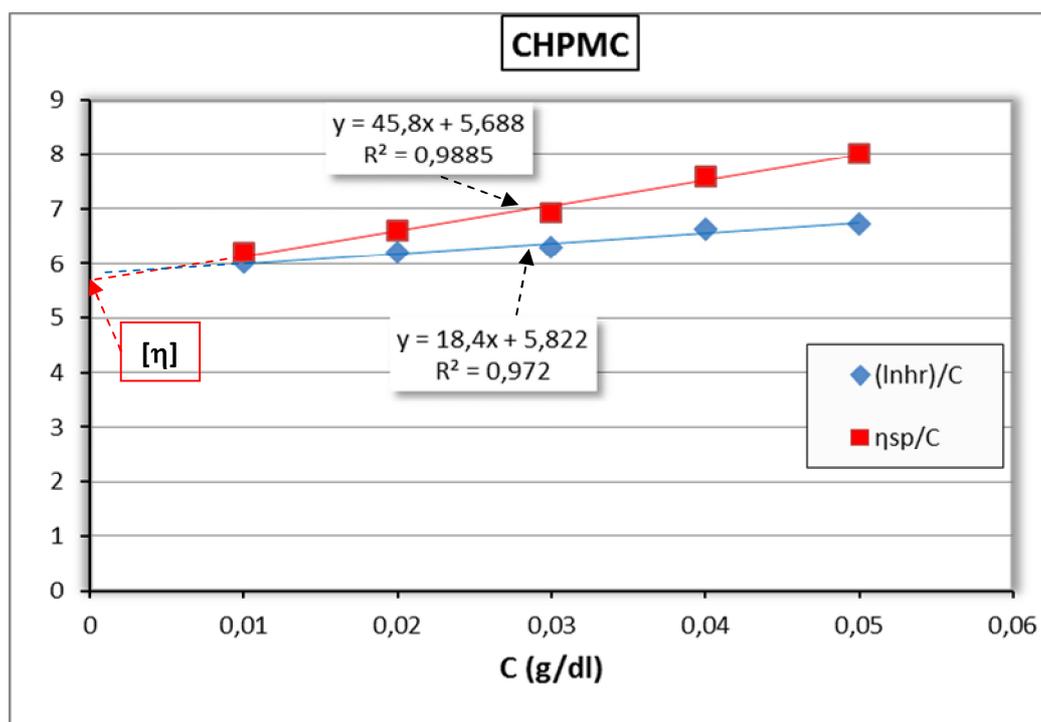


Figure III.1 : La variation de la viscosité spécifique et réduite du HPMC carbonaté en fonction de la concentration.

Les deux courbes (η_{sp}/C) et $(\ln \eta_r)/C$ en fonction de C ont été linéarisées avec des coefficients de corrélations R^2 suffisamment élevés respectivement de l'ordre de 0.988 et de 0.972. Nous déduisons les valeurs empiriques de la viscosité intrinsèque $[\eta]$:

- Pour (η_{sp}/C) : $[\eta] = 5.688$
- Pour $(\ln \eta_r)/C$: $[\eta] = 5.822$,

Nous remarquons un léger écart entre les deux valeurs qui est de l'ordre de $|\Delta\eta| = 5.822 - 5.688 = 0.134$.

La masse moléculaire viscosimétrique \overline{M}_v est déterminée à partir de la relation de MARK-HOUWINK, en utilisant les constantes relatives au type de polymère et de solvant .

$$a = 0.78 \text{ [62]}$$

$$k = 1.47 \cdot 10^{-4} \text{ dl/g [62],}$$

En insérant la valeur de la viscosité intrinsèque retrouvée graphiquement à partir de l'ordonnée à l'origine de la droite de variation (η_{sp}/C) en fonction de C ,

d'équation : $y = 45.8x + 5.688$ de la figure III.1, nous déduisons la valeur expérimentale du poids moléculaire viscosimétrique M_w du CHPMC, qui est la suivante:

$$\overline{M}_v \approx \overline{M}_w = 761364.51 \text{ g/mol, pour } [\eta] = 5.688$$

III.1.2. Détermination de la masse moléculaire de HPMC

Les résultats de viscosimètre sont représentés dans le tableau III.2

Tableau III.2 : temps d'écoulement et viscosimétrie relative, spécifique et réduite des solutions de HPMC

C (g/dl)	t_0	t/t_0	$\eta_r - 1$	$(\ln \eta_r)/C$	η_{sp}/C
0.01	80.33	1.006	0.006	0.600	0.600
0.02	84.33	1.056	0.056	2.724	2.800
0.03	89.33	1.119	0.119	3.748	3.967
0.04	92.66	1.161	0.161	3.732	4.025

La figure III.2 suivante présente la variation de la viscosité spécifique et réduite du HPMC en fonction de la concentration.

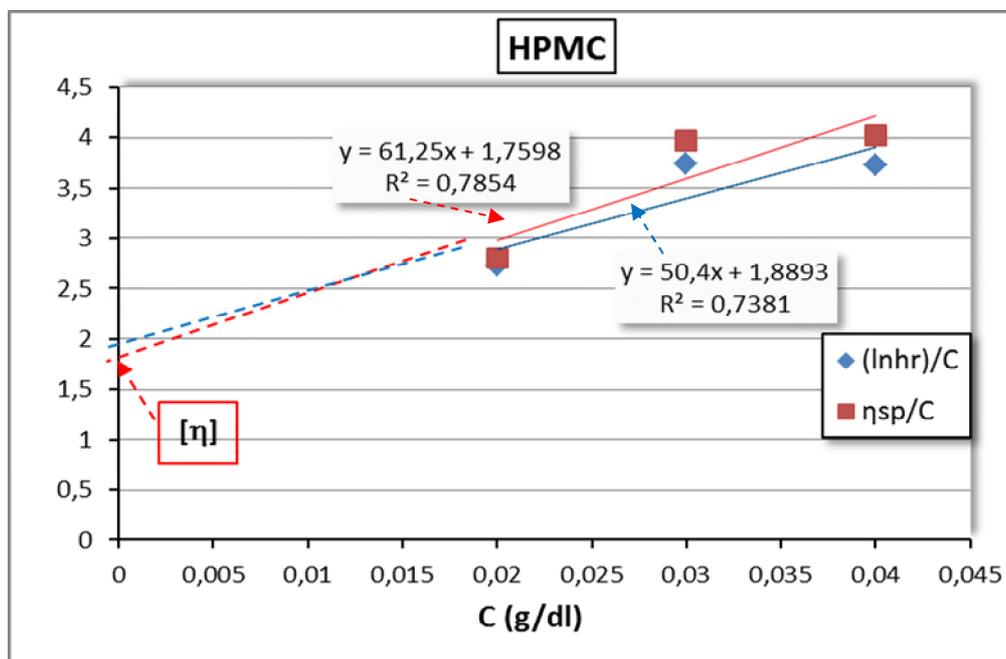


Figure III.2: La variation de la viscosité spécifique et réduite du HPMC en fonction de la concentration.

De la même manière, nous obtenons deux courbes linéarisables mais avec de faibles coefficients de corrélations R^2 , respectivement de 0.785 et de 0.738 pour (η_{sp}/C) et $(\ln \eta_r)/C$, leurs équations de droite donnent par intersection avec l'axe des ordonnées les deux valeurs de la viscosité intrinsèque du HPMC, telle que :

- Pour (η_{sp}/C) : $[\eta] = 1.759$
- Pour $(\ln \eta_r)/C$: $[\eta] = 1.889$.

L'écart entre les deux valeurs est du même ordre que celui obtenu précédemment avec CHPMC. Il est estimé à $|\Delta\eta| = 0.13$.

La masse moléculaire $\overline{M}_v \approx \overline{M}_w$ est déterminée à partir de la relation de MARK-HOUWINK et des mêmes constantes :

$$a = 0.78$$

$$k = 1.47 \cdot 10^{-4} \text{ dl/g}$$

ainsi que de la viscosité intrinsèque $[\eta] = 1.759$, trouvée à partir du tracé par extrapolation qui coïncide avec l'ordonnée à l'origine, correspondant à l'équation de la droite représentant une variation linéaire et approximative de (η_{sp}/C) en fonction de C. Nous obtenons ainsi une valeur expérimentale du poids moléculaire du HPMC, qui est:

$$\overline{M}_v \approx \overline{M}_w = 169098.25 \text{ g/mol}$$

III.1.2.1. Détermination du degré de polymérisation

Nous pouvons donner une estimation du degré de polymérisation avec la relation :

$$DP = \overline{M}_w / \text{masse moléculaire de l'unité glycoside substitué, avec } \overline{M}_v \approx \overline{M}_w.$$

$$D'où : DP = 169098.25 / 102 = 1657.8$$

La masse molaire de l'HPMC est d'environ 169098.25 g/mol ce qui est inférieur à la masse molaire de l'HPMC carbonaté (CHPMC) qui est proche de 761364.51 g/mol. Le degré de polymérisation du CHPMC peut être ainsi vérifié par le calcul :

$$DP = \overline{M}_w / \text{masse moléculaire de l'unité glucide greffée} = 761364.51 / 145 = 5250.79.$$

(161 correspond à une unité glucide moins un groupement hydroxyle qui est remplacé par le groupement carbonate CO_3^- , tel que $145 = 102 - 17 + 60$).

Sur le tableau III.3, nous résumons l'ensemble des valeurs caractéristiques des deux polymères obtenues par viscosimétrie.

Tableau III.3 : Viscosimétries intrinsèques, poids moléculaires et degrés de polymérisation du HPMC et du CHPMC

Polymère	$[\eta]$ (dl/g)	Poids moléculaire $\overline{M}_v \approx \overline{M}_w$ (g/mole)	DP
HPMC	1.759	169098.25	1657.8
CHPMC	5.688	761364.51	5250.79

La différence des poids moléculaires, existant entre les deux polymères peut être attribuée non seulement au greffage des molécules de carbonate sur la chaîne du polymère, mais aussi à leur degrés de polymérisation DP.

Le DP du CHPMC est 3.17 fois (= 5250.79/1657.8) plus élevé que celui du HPMC de départ, ce qui signifie que les chaînes du polymère greffé peuvent s'associer entre elles par 3 chaînes en moyenne, avec des liaisons hydrogènes intermoléculaires induites entre les oxygènes O⁻ des groupements carbonates greffés en position C2', fixé sur le radical hydroxypropyle, et les hydrogènes des hydroxyles libres restant sur les carbones C2 ou C3 du cycle glucide .

De plus, ce résultat nous confirme que les chaînes polymères n'ont pas été dégradées lors de la modification chimique par carbonatation du HPMC.

III.1.3. Etude de la solubilité

La solubilité S est déduite de la perte en masse et est exprimée en concentration (g/L) :

Soit m_f ; la masse du résidu de polymère après filtration et séchage à 105°C pendant 24h.

C_f ; la concentration finale (g/L) du polymère.

m_i ; la masse initiale du polymère avant dissolution.

C_i ; la concentration initiale (g/L) du polymère.

D'où, nous obtenons la relation donnant la solubilité du polymère comme suit :

$$S(\text{g/L}) = C_i - C_f$$

Les résultats de la solubilité de HPMC et de CHPMC sont spécifiés dans le tableau III.4 et représentés par la figure III.3.

Les résultats de la solubilité de HPMC et de CHPMC sont donnés dans le tableau III.4 et représentés par la figure III.3.

Tableau III.4: résultats de solubilité de HPMC et HPMC carbonaté (CHPMC).

Concentration (g/l)	5	10	15	20	25
Solubilité (g/l) du CHPMC	4.92	9.70	14.03	19.17	24.32
Solubilité (g/l) du HPMC	4.89	9.63	14.55	18.43	22.53

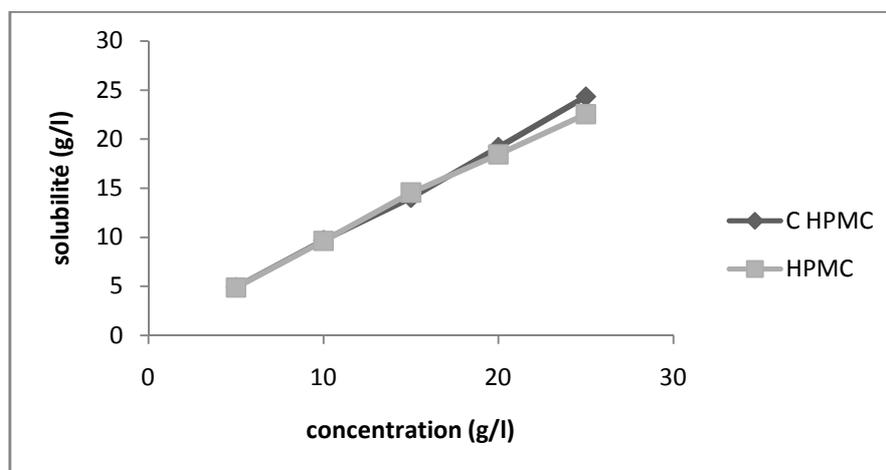


Figure III.3 : Variation de la solubilité des polymères HPMC et du CHPMC en fonction de la concentration

D'après les deux tracés, nous remarquons que les solubilités de HPMC et de CHPMC croient linéairement en fonction de la concentration des solutions, et les valeurs des solubilités des deux polymères sont proches.

III.1.4. Détermination de la conductivité et du pH

Les mesures conductimétrique et pH-métrique des solutions aqueuses des deux polymères ont conduit aux résultats suivants (tableau III.5) :

Tableau III.5 : conductivités et pH des solutions de HPMC et du CHPMC

polymère	Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	pH
HPMC	80.9	8.51
CHPMC	1698	10.9

D'après ces valeurs, nous constatons que CHPMC à un caractère fortement ionique et basique comparé au HPMC, due d'une part à la présence des ions carbonates greffés sur le polymère qui portent une charge négative sur un oxygène O^- et d'autre part en raison de la propriété basique de l'anion carboxylate formé sur l'hydroxypropyle

III.1.5.Caractérisation structurales des matières premières et du polymère greffé (CHPMC)

III.1.5.1.Caractérisation par infrarouge

La spectroscopie infrarouge est très utile pour examiner la présence de liaisons ou toute autres interactions susceptibles d'être établies dans une substance ou un mélange, elle permet d'étudier l'impact que présente l'incorporation au départ de deux corps structurés différemment sur la structure résultante du produit obtenu après modification chimique.

La figure III.4 suivante présente les spectres infrarouges du carbonate de sodium, du HPMC et du HPMC carbonaté (CHPMC).

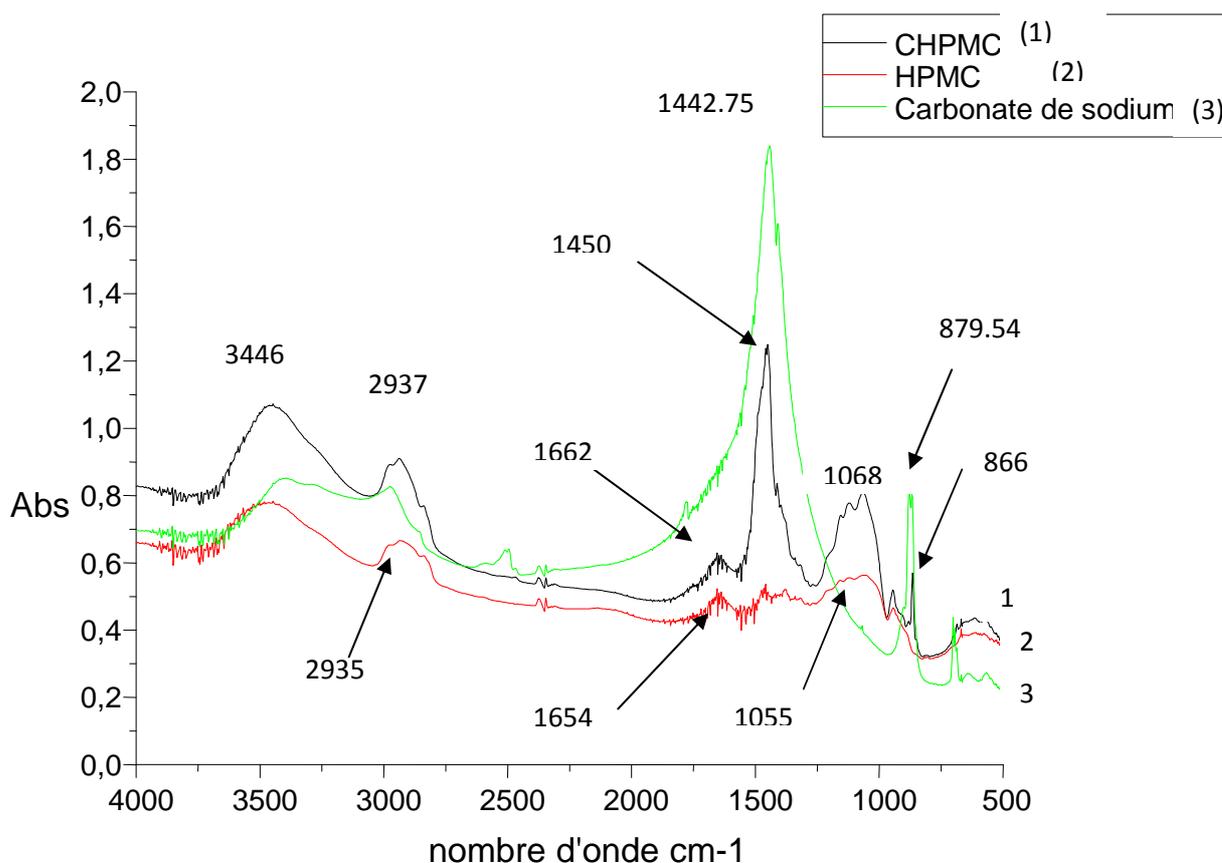


Figure III.4: spectres infrarouges du carbonate de sodium, du HPMC et du CHPMC

-Interprétation :

- **Na_2CO_3** : D'après le spectre IR du carbonate de sodium, nous remarquons que celui-ci présente 2 bandes d'absorption à des nombres d'onde 1442.75 cm^{-1} et 879.54 cm^{-1} , correspondant respectivement aux vibrations de valence de la double liaison C=O et des 2 liaisons O-C du groupement CO_3^{2-} . L'intensité de la première est très supérieure à celle de la deuxième bande (spectre I de la Figure III.4)

- **HPMC** : Le spectre 2(Fig.III.4) est caractérisé par l'apparition d'une bande large à 3446 cm^{-1} , correspondant à l'élongation très intense et large de la liaison O-H associée par des liaisons hydrogènes du groupement hydroxyle. Une seconde bande est remarquée à 2935.65 cm^{-1} , est attribuée à l'élongation de C-H du groupement CH_2O primaire en position 6 sur le cycle glucoside.

Une troisième bande de très faible intensité est observée à 1123.06 cm^{-1} est attribuée à l'élongation de la liaison C-O indiquant la présence de groupement hydroxyle d'alcool secondaire sur le carbone du cycle et du substituant hydroxypropyle.

La bande à 1055.06 cm^{-1} correspond à l'élongation asymétrique du groupement C-O-C des liaisons O glycosidiques β -(1→4) de l'éther, influencée par le substituant hydroxypropyle sur le carbone primaire en position 6, tandis que la bande à 942 cm^{-1} de moindre intensité est attribuée à l'élongation du groupement C-O-C interne du cycle

- de l'unité glycopyranose [62,63].

D'autres bandes de faibles intensités attribuées soit à la déformation de C-H appartenant au substituant méthoxy-éther est observée à 1458 cm^{-1} , tandis que celle de la déformation de la liaison O-H de l'eau de cristallisation est située à 1654 cm^{-1} .

- **CHPMC** : le spectre 1 de la Fig.III.4 du dérivé carbonaté fait apparaître une nouvelle bande IR par rapport à celles du réactif de départ (HPMC), à 1450.5 cm^{-1} de très forte intensité relative à l'élongation du carbonyle appartenant au carbonate greffé sur le carbone C2' du radical hydroxypropyle. Le déplacement de cette bande vers des nombres d'onde plus élevés montre l'augmentation de l'énergie de la liaison C=O due à la diminution de la délocalisation par mésomérie du doublet libre de l'oxygène lié au carbonyle, et substitué au carbone en C2' du radical hydroxypropyle. L'augmentation

de l'intensité de la bande à 1123 cm^{-1} montre que le doublet de l'oxygène de la liaison C-O, lié au carbone secondaire du radical hydroxypropyle, subit une délocalisation électronique avec la double liaison du carbonyle adjacent, appartenant au carbonate greffé. Une seconde bande d'absorption à 866 cm^{-1} est attribuée à l'élongation de la liaison C-O du carbonate greffé sur le radical hydroxypropyle. Le décalage des nombres d'onde vers des valeurs inférieures montrent que la substitution du carbonate a fait baisser l'énergie d'interactions créées par les répulsions dues aux excès de charges électro-négatives existant entre les 3 oxygènes du groupement $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}^-$. Le décalage de ces deux bandes sur le HPMC carbonaté a mis en évidence le greffage du groupement carbonate sur le radical hydroxypropyle du HPMC. De plus, l'augmentation du nombre d'onde à 1068.58 cm^{-1} de la bande de C-O-C de la liaison O-glycosidique β -(1 \rightarrow 4) de l'éther, montre l'influence de l'interaction stérique créée entre le substituant du carbonate greffé sur l'hydroxypropyle et la liaison C-O-C glycosidique.

Nous résumons l'ensemble des principales bandes d'absorption IR des trois composés, le carbonate de sodium, le HPMC et le CHPMC dans le tableau III.6.

Tableau III.6 : comparaison des bandes d'absorption IR des liaisons chimiques des principaux groupements fonctionnels du carbonate de sodium, du HPMC et du CHPMC

Carbonate de sodium		HPMC		CHPMC	
Type de vibration et de liaison	Nombres d'onde (cm^{-1})	Type de vibration et de liaison	Nombres d'onde (cm^{-1})	Type de vibration et de liaison	Nombres d'onde (cm^{-1})
		$\bar{\nu}$ (O-H)	3446	$\bar{\nu}$ (O-H)	3446
		$\bar{\nu}$ (CH ₂ O)	2935.65	$\bar{\nu}$ (CH ₂ O)	2935.65
		δ (O-H) de l'eau absorbée	1654	δ (O-H) de l'eau absorbée	1654
		δ (CH ₃ -O) éther	1458	δ (CH ₃ -O) éther	1458
$\bar{\nu}$ (C=O)	1442.75			$\bar{\nu}$ (C=O)	1450.5
$\bar{\nu}$ (C-O ⁻)	879.54			$\bar{\nu}$ (C-O ⁻)	866
		$\bar{\nu}$ (C-O) d'alcool secondaire	1123	$\bar{\nu}$ (C-O) greffé	1123
		$\bar{\nu}$ (C-O-C) _{β-(1\rightarrow4)}	1055	$\bar{\nu}_{as}$ (C-O-C) _{β-(1\rightarrow4)}	1068.58
		$\bar{\nu}$ (C-O-C) du cycle de l'unité glycopyranose	942	$\bar{\nu}$ (C-O-C) du cycle de l'unité glycopyranose	942

III.1.5.2. Caractérisation par diffraction de rayon X

L'analyse par diffraction de rayon X permet de détecter d'éventuelles modifications du réseau cristallin du HPMC après modification chimique. Elle permet de suivre l'évolution de la cristallinité, en mettant en évidence l'existence de phases amorphe et cristallisée au sein du matériau. La répartition de ces phases conditionne les propriétés des polymères qui seront appliquées lors de l'encapsulation.

La figure III.5 représente les trois diffractogrammes X correspondant respectivement au carbonate de sodium, au HPMC et au HPMC carbonaté.

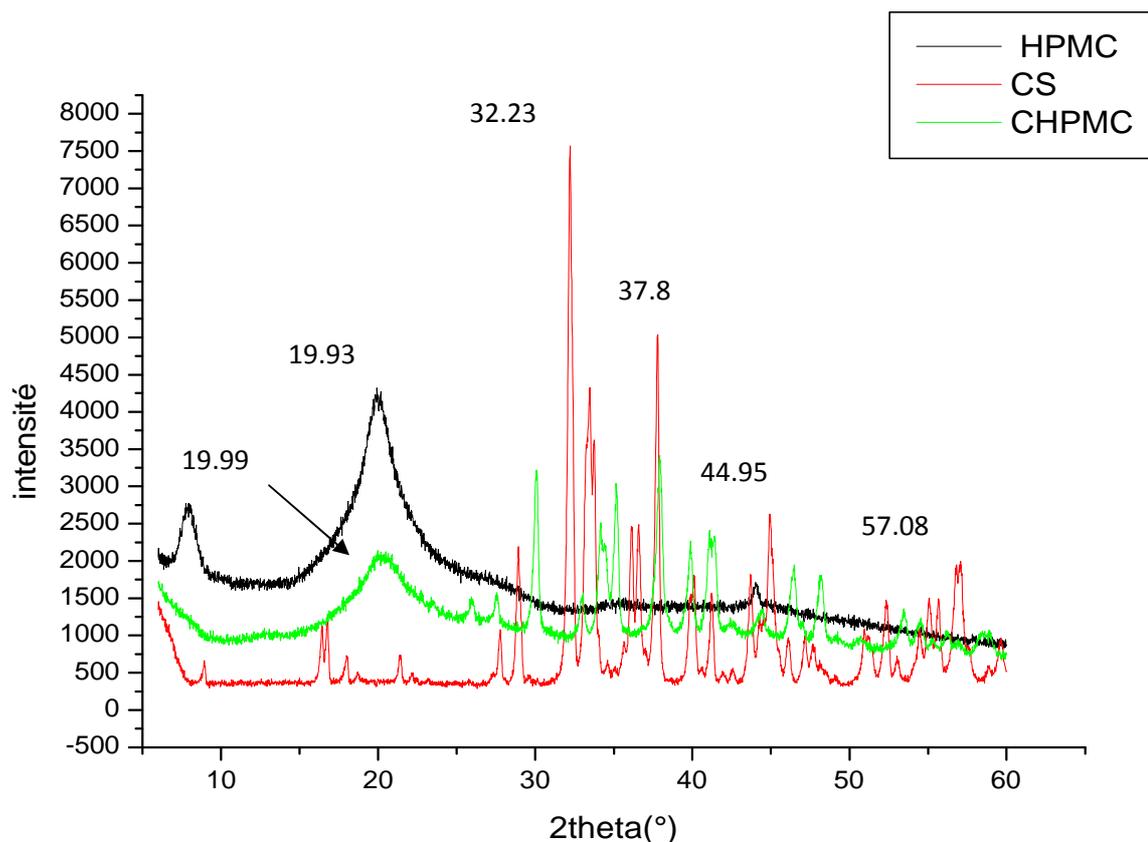


Figure III.5: comparaison des diffractogrammes X du CHPMC, du HPMC et du carbonate de sodium

Interprétation

- **CO_3Na_2** : D'après le diffractogramme X (1) de la figure III.5, nous remarquons que le carbonate de sodium présente une série de pics aux angles de diffraction $2\theta=16.77^\circ$; 28.92° ; 32.23° ; 37.8° ; 40.08° ; 44.95° ; 57.08° qui indiquent une structure hautement cristallisée et ordonnée du carbonate de sodium, correspondant au système monoclinique.
- **HPMC** : Sur le diffractogramme X du HPMC nous remarquons que celui-ci présente 2 pics aux angles $2\theta=7^\circ$ et 20° caractéristiques des dérivés cellulosiques, correspondant respectivement aux plans de diffraction $(1\bar{1}0)$ et (110) . Ce qui indique que le HPMC se présente sous une forme semi cristalline qui tend vers une structure amorphe. Ce résultat est similaire à celui trouvé par S. ROY et al.[1], il est en accord avec les résultats des travaux de DOROZHKIN [65,63].

- **CHPMC** : Après traitement chimique (carbonatation de HPMC) on remarque de nouveaux pics qui apparaissent sur le diffractogramme X (2 ; Fig.III.5) aux angles $2\theta=30.09, 35.15^\circ, 37.91^\circ, 41.10^\circ, 46.48^\circ$ et 53.45° avec des intensités inférieures à celles des pics de diffraction du carbonate de sodium seul. Des déplacements des pics de diffraction vers des angles inférieurs et la disparition de certains d'entre eux dans la zone cristallisée du groupement carbonate greffé sur le radical hydroxypropyle du HPMC, montre d'une part un abaissement de la cristallinité du carbonate de sodium, et d'autre part la diminution de l'intensité de la raie de diffraction à 20° ainsi que la disparition de la raie de diffraction à 7° relatives au HPMC, met en évidence le changement de l'état du polymère qui tends davantage vers un état plus amorphe après greffage du carbonate.

D'après les résultats d'infrarouge et de DRX des matières premières et de HPMC carbonaté nous pouvons conclure que la réaction qui a lieu est la carbonatation du HPMC, selon le schéma réactionnel de la figure III.6 suivante :

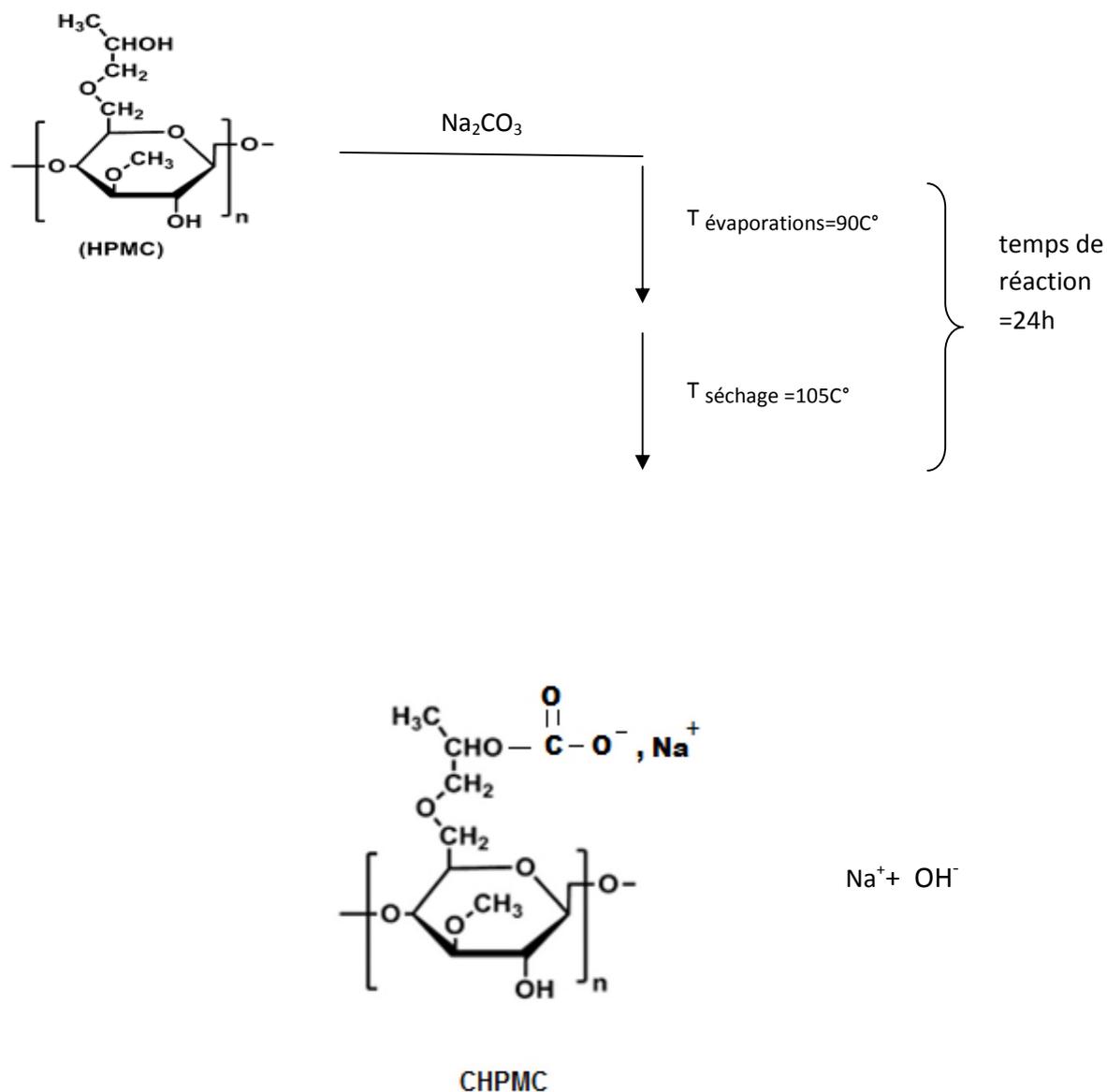


Figure III.6: schéma réactionnel de la carbonatation du HPMC

La réaction se produit préférentiellement par substitution nucléophile sur le OH fixé sur C2' du radical hydroxypropyle, qui est plus réactif que les autres groupements hydroxyyles situés sur les carbones 2 ou 3 de l'unité glucide du HPMC.

Ceci est expliqué par l'existence de gênes stériques dues à la structure cyclique des carbones secondaires C2 et C3 et aussi en raison des répulsions électriques induites par les oxygènes des liaisons O-glycosidiques en positions 1 et 4.

III.2. Préparation des microparticules et encapsulation du Valsartan

III.2.1. Détermination du taux d'encapsulation par UV visible

Le spectre obtenu sur la figure III.7 indique que le valsartan (PA) présente une importante bande d'absorption UV entre 200 et 400nm, avec une absorbance maximale située à une longueur d'onde maximale de 203 nm, et deux autres bandes moins intenses successivement à 225nm et à 263nm

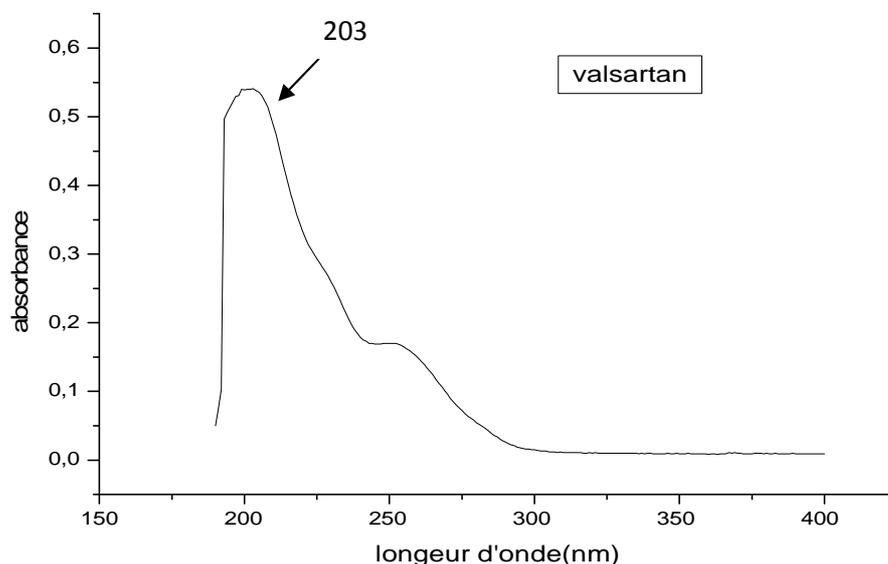


Figure III.7 : spectre UV-visible de valsartan dans l'eau distillée

Une courbe d'étalonnage de valsartan à la longueur d'onde maximale 203 nm, a été réalisée dans l'eau distillée pour des concentrations allant de 1 à 15 mg/l du principe actif (Figure III.8), pour évaluer les taux d'encapsulation du valsartan dans les microparticules, soit indirectement en déterminant la concentration dans les surnageants, soit directement par dissolution des poudres des microparticules.

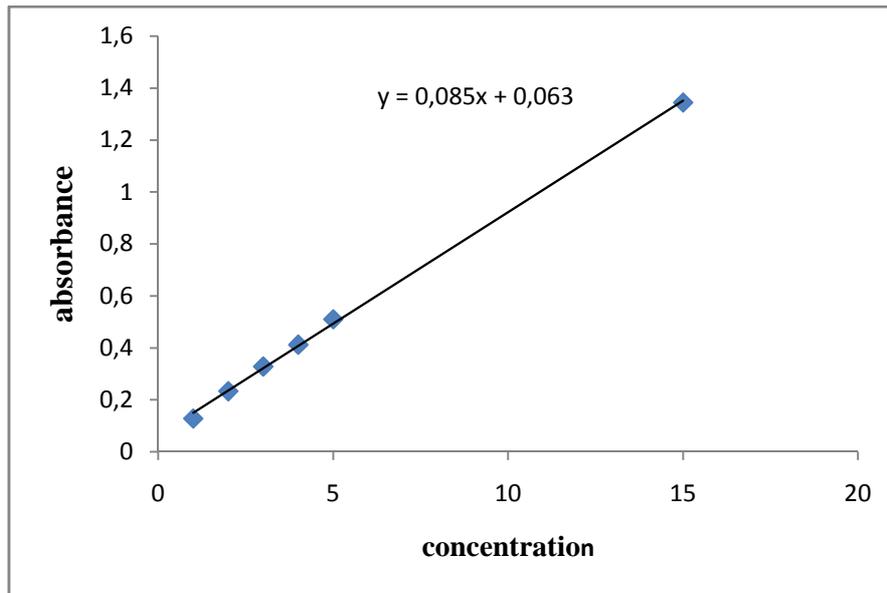


Figure III.8 : courbe d'étalonnage de valsartan réalisé dans l'eau distillée à 203nm

Le taux ou l'efficacité d'encapsulation E_{eff} est exprimé par la relation III.2 suivante :

$$E_{\text{eff}}(\%) = \frac{C_i - C_{\text{sur}}}{C_i} \times 100 = \frac{C_{\text{par}}}{C_i} \times 100 \quad (\text{III.2})$$

Où,

C_i (mg/L): est la concentration initiale de valsartan introduite au départ.

C_{sur} (mg/L): est la concentration de valsartan dans le surnageant à la fin du process.

C_{par} (mg/L) : est la concentration de valsartan dans la poudre des micro ou nanoparticules.

Une autre formulation du taux d'encapsulation peut être faite en fonction des masses de valsartan. Pour cela, nous pouvons écrire (équation III.3):

$$E_{\text{eff}}(\%) = \frac{m_i - m_{\text{sur}}}{m_i} \times 100 = \frac{m_{\text{par}}}{m_i} \times 100 \quad (\text{III.3})$$

Où,

m_i (mg): est la masse ou dose (40 mg) initiale de valsartan introduite au départ.

m_{sur} (mg): est la masse de valsartan dans le surnageant à la fin du process.

m_{par} (mg) : est la masse de valsartan dans la poudre des micro ou nanoparticules.

III.2.2. Influence du pH de la phase aqueuse sur le taux d'encapsulation

Pour étudier l'effet du pH de la phase aqueuse sur le taux d'encapsulation de valsartan, nous préparons une série d'émulsions à différents pH (4, 5, 6, 7 et 8). Les autres paramètres optimaux sont maintenus fixes : SDS=0.2% (80mg) ; PEG=100mg ; CHPMC=300mg; $V_{\text{hexane}}= 40\text{ml}$; le temps d'émulsion=1mn ; le temps d'évaporation = 1h ; la température= ambiante (20-25°C).

Les taux d'encapsulation des différentes formulations sont donnés dans le tableau III.7.

Tableau III.7: Taux d'encapsulation du valsartan obtenus à différents PH de la phase aqueuse.

pH de la phase aqueuse	C (mg /l)	Taux d'encapsulation
pH 4	4.51	43.62
pH 5	2.11	73.62
pH 6	1.169	85.38
pH 7	2.3	71.25
pH 8	2.59	67.62

L'effet du pH de la phase aqueuse sur le taux d'encapsulation du valsartan est donné par la figure III.9 suivante :

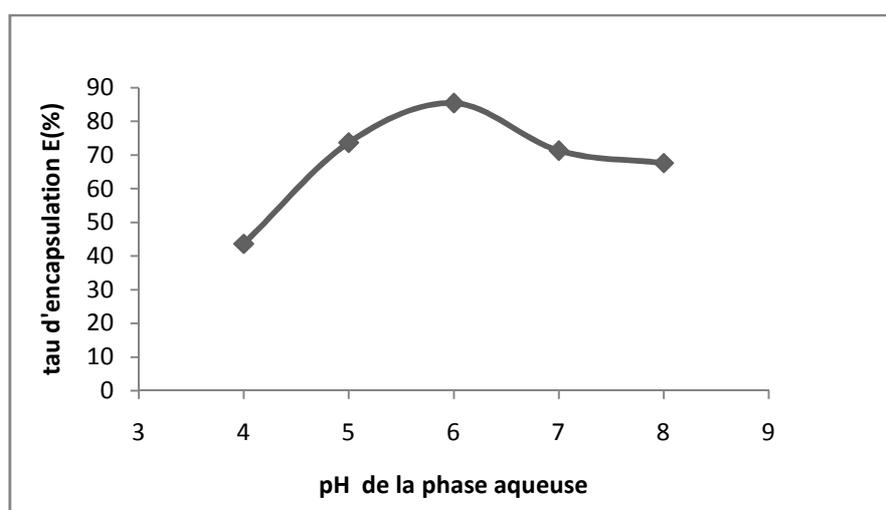


Figure III.9 : Taux d'encapsulation de valsa tan en fonction du pH

D'après la figure III.9, nous remarquons que le taux d'encapsulation du valsartan augmente avec l'augmentation de la valeur du pH entre 4 et 6, puis celui-ci diminue pour des valeurs de pH comprises entre 6 et 8. Le meilleur taux d'encapsulation est d'environ 85.38% correspondant au pH=6.

Des études de solubilité du valsartan [66], effectuées dans des milieux de différents pH, ont montré que lorsque la valeur du pH varie de 4 à 6, la solubilité du valsartan augmente d'un facteur 1000

Le valsartan possède un caractère hydrophobe, et il est caractérisé également par deux constantes de dissociation et d'acidité, de $pK_a=4.73$ (correspondant à la fonction acide du groupement tétrazole) et de $pK_a =3.9$ (relatif à la fonction acide du groupement carboxylique) ayant un caractère d'un acide faible, ce qui confère également au valsartan une faible solubilité dans l'eau. Dans le milieu acide, la solubilité du valsartan augmente et la forme neutre de ce principe actif est plus prédominante que la forme ionisée. Le taux d'encapsulation augmente, puisque c'est la forme neutre qui se lie beaucoup plus avec la matrice du polymère, par des liaisons hydrogènes. Par contre dans le milieu basique, la solubilité du valsartan est forte et la forme ionisée est plus dominante que la forme neutre. [67], Ainsi, le taux d'encapsulation diminue en raison des effets de répulsions électrostatiques, plus développées entre les charges négatives de l'anion carboxylate du valsartan qui s'opposent à celles du carbonate greffé sur le polymère HPMC.

Cette structure est représentée dans le schéma de la molécule de la figure III.11, qui montre effectivement la présence de deux groupements d'acides faibles, le groupement carboxylique et le groupement azoté de tétrazole.

Groupement carboxylique (pka 3.9)

groupement tétrazole (pka 4.73)

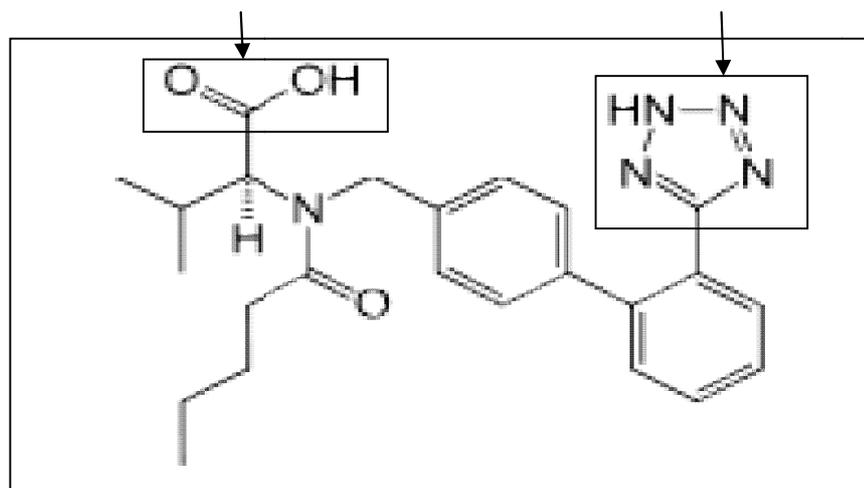


Figure III.10 : les principaux groupements acides faibles du valsartan

III.2.3. Influence de la concentration du dodécyl sulfate de sodium (tensioactif) sur le taux d'encapsulation

Afin de déterminer l'influence de la concentration du SDS sur le taux D'encapsulation, des microparticules ont été préparées avec différentes concentrations de SDS (0.025 à 0.2%) présent dans la phase organique.

Les résultats sont représentés dans le tableau III.8.

Tableau III.8: taux d'encapsulation de valsartan obtenus à différents pourcentages massiques de SDS.

SDS (%)	0.2	0.1	0.05	0.025	0
E(%)	54.125	56.61	66.4	87.97	absence de microparticules
Aspect	poudre	poudre	poudre	poudre	
Masse des Microparticules (mg)	215.3	681	646	429.7	

La figure III.11 représente la variation de taux d'encapsulation en fonction du taux de SDS.

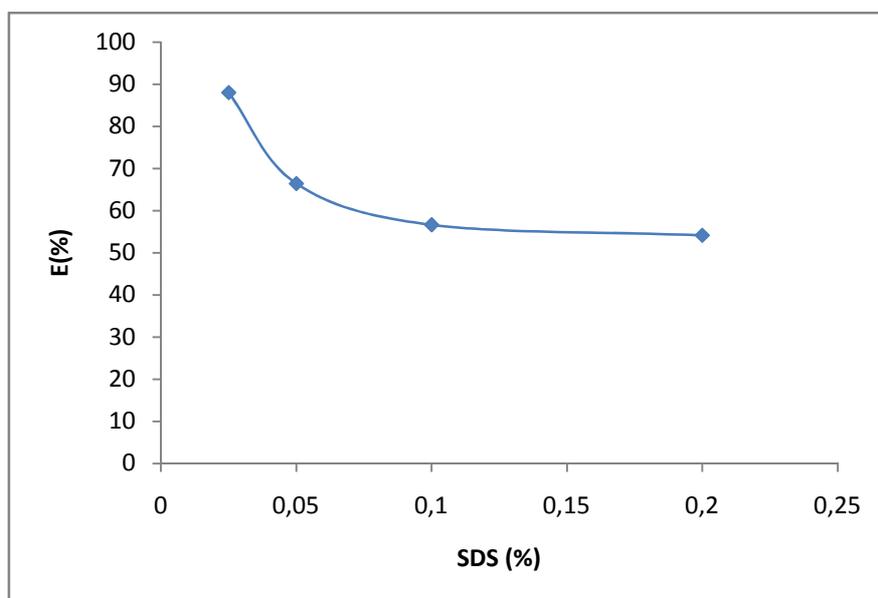


Figure III.11: Taux d'encapsulation du valsartan en fonction du pourcentage massique du SDS.

D'après la courbe représentative de la figure III.11, nous remarquons que le taux d'encapsulation du valsartan, dans la matrice CHPMC/PEG, diminue avec l'augmentation du pourcentage massique du tensioactif. La meilleure efficacité d'encapsulation de l'ordre de 87.97% a été obtenue pour 0.025% de SDS.

Ce résultat peut être expliqué par l'excès de charge négative induite par le SDS, qui favorise les répulsions électrostatiques de type coulombiennes, existant entre la charge négative du SDS et le groupement carbonate greffé sur le polymère. Ce qui a pour effet de déstabiliser l'émulsion à l'interface eau/huile, en entraînant une diffusion plus importante du principe actif (hydrophobe) dans la phase organique (hexane), et inversement celle du polymère dans la phase aqueuse (hydrophile), ce qui empêche ainsi l'encapsulation du principe actif. [68],

III.2.4. Influence de taux de PEG

Les résultats du tableau III.9 montrent l'effet de l'ajout du PEG6000 sur le taux d'encapsulation du valsartan.

Tableau III.9 : taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la masse du PEG6000.

Masse de PEG (mg)	200	150	50	0
Taux d'encapsulation	84.26	84.97	84.86	83.63
Aspect	poudre	poudre	poudre	film

La figure III.12 représente la variation de E_{eff} du valsartan en fonction de la masse du PEG6000. D'après les résultats et l'allure de la courbe de variation de la figure III.13, nous concluons que la masse du PEG6000 a une influence négligeable sur les taux d'encapsulation du valsartan qui sont proches et la valeur optimale estimée à 84.97% est obtenue pour l'ajout de 150mg de PEG.

Celui-ci étant très hydrophile et beaucoup plus soluble que le CHPMC dans l'eau et dans l'hexane, il ne précipite donc pas durant l'étape d'évaporation de solvant.

Ce qui n'influe pas sur la masse de la poudre des microparticules, mais pourrait avoir une influence sur la tailles des particules.

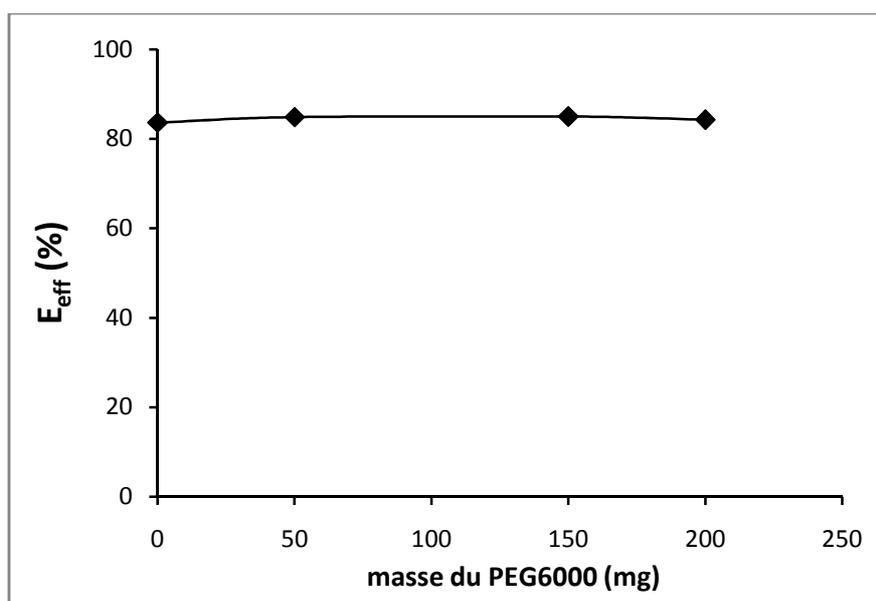


Figure III.12: variation du taux d'encapsulation du valsartan en Fonction de la masse du PEG6000.

III.2.5. Influence de la température

Pour étudier l'effet de la température sur le taux d'encapsulation du valsartan, nous avons préparé une série d'émulsions dans une gamme de températures entre 0°C et 70°C de la phase dispersée (eau), en fixant les autres paramètres aux valeurs optimales qui sont : pH= 7 ; le taux de SDS=0.2% ; masse de CHPMC= 300 mg et masse de PEG= 100mg. Les résultats sont présentés dans le tableau III.10 suivant :

Tableau III.10: effet de la température sur le taux d'encapsulation

Température	0	10	T _{amb} =20°C	30	40	70
E(%)	87.25	91.43	85.38	70.6	80.92	77.77

En comparant ces résultats entre eux, nous constatons que le meilleur taux d'encapsulation de l'ordre de 91.43% est obtenu à la température de 10°C. De plus, les valeurs augmentent de 0°C à 10°C, puis celles-ci décroissent entre 10°C et 30°C. Une légère hausse du taux d'encapsulation a été obtenue pour 40°C (80.92°C), puis celui-ci décroît de nouveau à 70°C (Fig. III.13). La diminution du taux d'encapsulation aux températures plus élevées peut être expliquée par la diminution de la solubilité du valsartan.

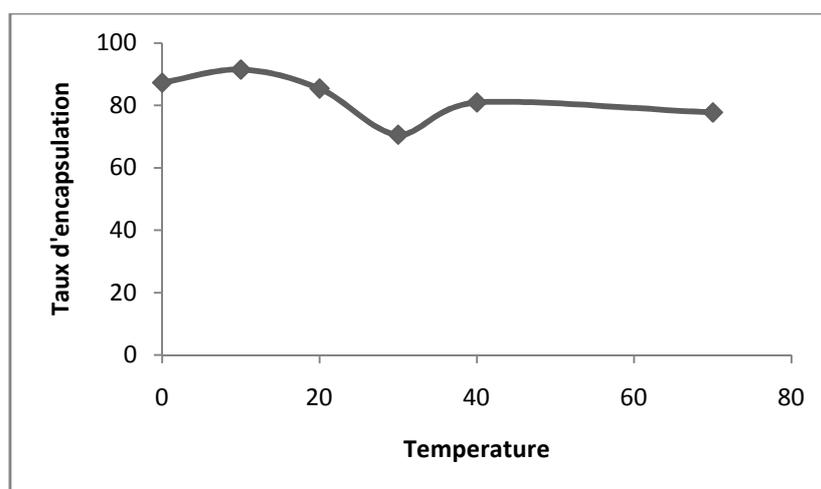


Figure III. 13: variation du taux d'encapsulation de valsartan en fonction de la température de la phase dispersée (eau).

III.2.6. Caractérisation des microparticules

III.2.6.1. Par spectroscopie infrarouge

L'analyse qualitative par infrarouge permet de déceler des modifications de structures qui affectent les différents composés associés, le principe actif (valsartan) et le polymère (CHPMC) dans les microparticules formulées. Elle permet aussi de mettre en évidence l'influence des principaux paramètres et le mode d'encapsulation sur les structures des molécules, soit de valsartan (encapsulé) soit du CHPMC (encapsulant).

Les spectres infrarouges du valsartan seul est présenté dans la figure III.15, tandis que la comparaison des trois spectres infrarouges du CHPMC et du valsartan seuls ainsi que des microparticules de CHPMC contenant le principe actif ont été regroupés dans la figure III.16.

- **Valsartan**

D'après le spectre infrarouge obtenu de valsartan (figure III.14, nous remarquons :

- une bande moyenne à environ 3500 cm^{-1} qui correspond à l'élongation de la liaison O-H de l'acide carboxylique libre.

-02 bandes moyennes à environ 3479 et à 3415 cm^{-1} correspondent respectivement à la vibration de N-H_{lié} inter et intramoléculaire du groupement tétrazole, associée par des liaisons hydrogènes avec le OH de l'acide carboxylique.

- une bande intense à 2964.59 cm^{-1} de l'élongation des liaisons C-H des noyaux aromatiques superposées à la bande de vibration asymétrique des C-H du groupement méthyle selon les travaux de Rajesh et al. [69].
- une bande moyenne à 1728.22 cm^{-1} correspond à l'élongation de C=O du groupement carboxylique .
- une bande très forte à 1612.49 cm^{-1} représentant la superposition des deux bandes de l'élongation des deux liaisons, C=O du groupement amide tertiaire et la double liaison C=N conjuguée du cycle tétrazole.
- Une bande faible à 1473.61 cm^{-1} de l'élongation des doubles liaisons conjuguées $\text{C}=\text{C}$ des noyaux aromatiques.
- une bande à environ 1374 cm^{-1} moyenne à faible de déformation du C-H du CH_3 de l'isopropyle.
- une autre bande faible à 1205.51 cm^{-1} attribuée à l'élongation de la liaison C-N appartenant au groupement tétrazole.
- à 999.13 cm^{-1} une bande qui correspond à la déformation des liaisons cycliques NNN du tétrazole
- à 759.95 cm^{-1} une bande de déformation hors du plan de la liaison C-H_{arom} du benzène 1,4 disubstitué
- à $621,07\text{ cm}^{-1}$ une bande de déformation hors du plan de la liaison C-H_{arom} du benzène 1,2 disubstitué.
- la bande d'intensité moyenne ou faible à $480,27\text{ cm}^{-1}$ est attribué à la déformation hors du plan de la liaison N-H du tétrazole. [69] , [70]

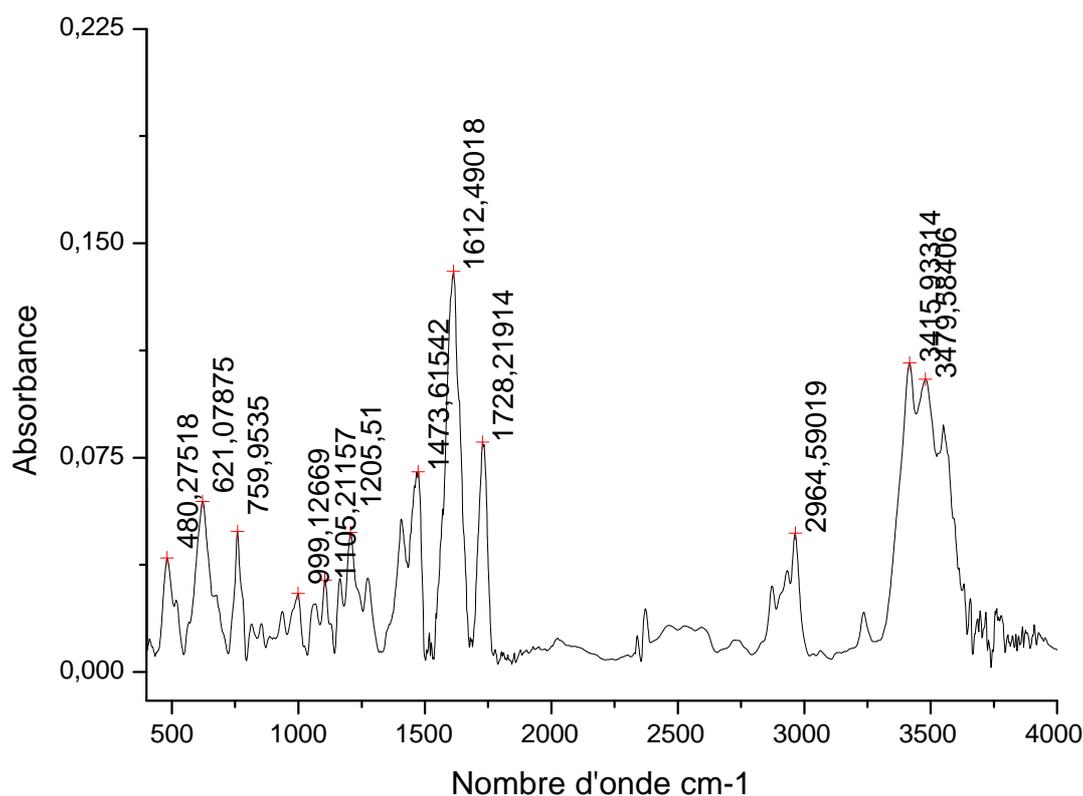


Figure III. 14: spectre infrarouge de valsartan seul

- **Microparticules CHPMC-Val**

En comparant le spectre de valsartan et de CHPMC seuls à celui des microparticules obtenues dans les conditions optimales (pH=6 ; SDS=0.2 % ; PEG=100 mg ; T°= ambiante) , nous remarquons que les bandes spécifiques de CHPMC apparaissent dans les microparticules, mais celles-ci ont subit des changements dans leurs intensités et leurs positions. Certaines d'entre elles interfèrent avec les bandes du polymère.

- La bande d'élongation de la liaison N-H_{lié} intermoléculaire est décalée vers des nombres d'ondes inférieurs à environ 3412 cm⁻¹, et son intensité a augmenté et est supérieure aux deux autres bandes situées entre 3600 et 3300 cm⁻¹. Ce qui montre que le groupement tétrazole est fortement lié par des liaisons hydrogènes, au carbonyle du groupement carbonate greffé sur le polymère.
- La bande à 1616 cm⁻¹ représente le chevauchement des deux bandes de l'élongation des C=O du groupement carboxylate et du groupement amide tertiaire de valsartan. Celle du carboxylate subit un déplacement vers des nombres d'ondes inférieurs, contrairement à celle de l'amide, ce qui montre qu'au cours du processus d'émulsion, le carbonyle se lie

au polymère par des liaisons hydrogènes des OH existant sur le cycle glucidique, alors que le C=O de l'amide subit une contrainte stérique de la part du cycle benzénique 1,4 disubstitué le plus proche en empêchant sa rotation autour de la liaison C-N de l'amide. D'où, son orientation est figée dans une conformation telle que il ne puisse pas interagir avec les OH du polymère par des liaisons de type hydrogènes.

- La bande $C\equiv C$ à 1465 cm^{-1} des noyaux aromatiques ne subit pas de déplacement.
- La bande à 1450 cm^{-1} attribuée au carbonate de CHPMC est masquée par celles des doubles liaisons du noyau aromatique du valsartan.
- La bande d'élongation de C-N de l'amide à 1205 cm^{-1} est déplacée vers des nombres d'onde plus élevés et d'intensité rehaussée par rapport à celle de valsartan seul.
- La bande à 999 cm^{-1} est masquée par celles de l'élongation de C-O du polymère.
- La bande de déformation hors du plan de la liaison N-H du tétrazole à 480 cm^{-1} est intensifiée, ce qui confirme que cette liaison chimique est associée au polymère par des liaisons hydrogènes.

Les autres bandes principales du polymère (CHPMC) n'ont subit pratiquement aucun changement, ce qui montre que le squelette du polymère n'est pas dégradé et n'interagit pas avec la molécule du principe actif, sauf par des liaisons hydrogènes qui sont faibles et ne sont pas susceptibles d'entraîner des transformations chimiques du valsartan.

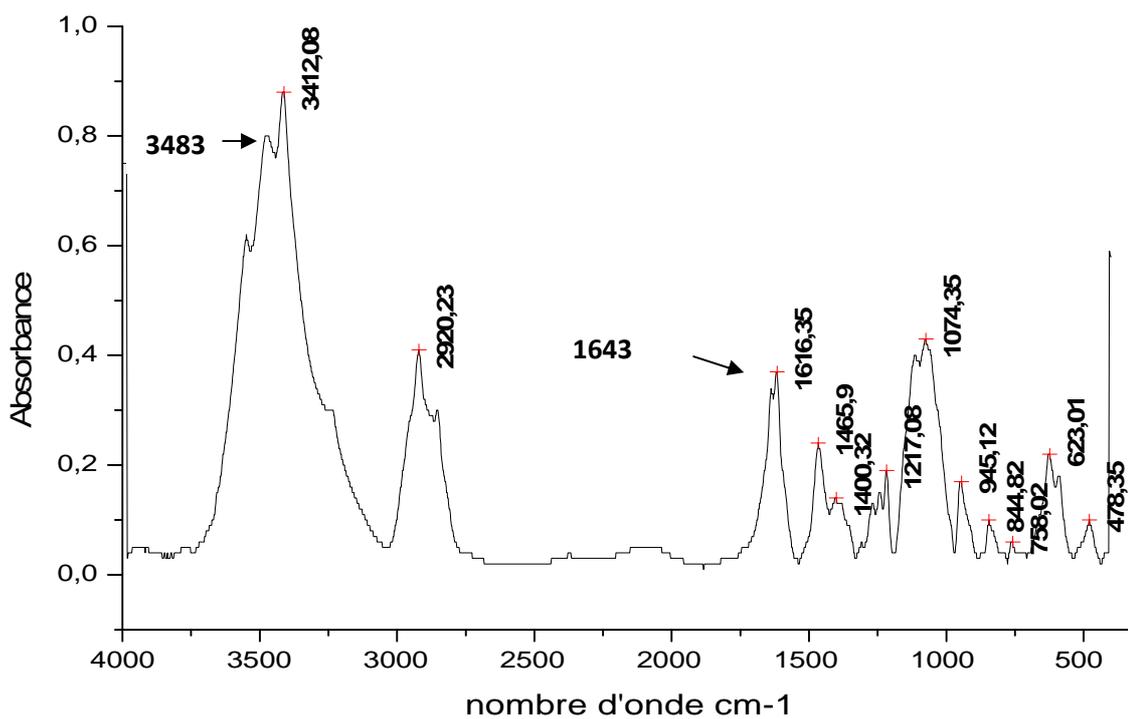


Figure III.15 : Spectre de microparticule de CHPMC /PEG de valsartan

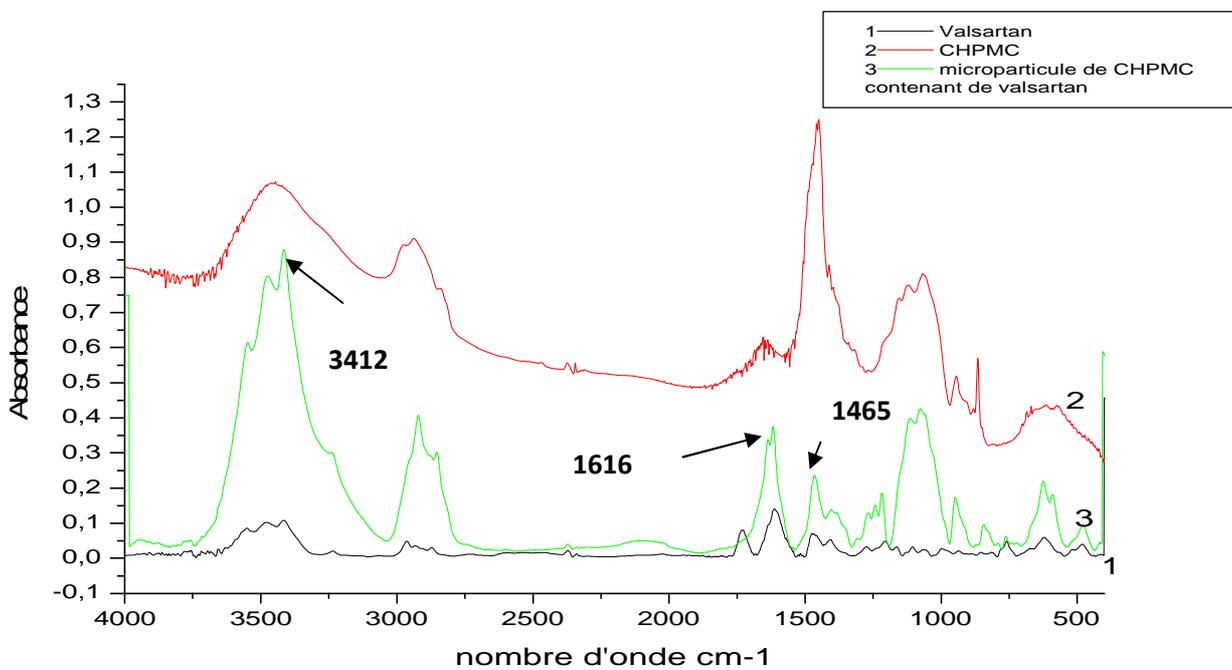


Figure III.16: spectre infrarouge du CHPMC et de valsartan et des microparticules contenant de valsartan

Dans le tableau III.11, nous avons rassemblés les principales bandes d'absorption IR caractéristiques des liaisons chimiques et des groupements fonctionnels des deux substances seules (principe actif et polymère) et des microparticules.

Tableau III.11 : comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, de CHPMC et des microparticules.

Valsartan		Microparticules	
<i>Types de vibration et de liaison</i>	<i>Nombres d'onde (cm⁻¹)</i>	<i>Types de vibration et de liaison</i>	<i>Nombres d'onde (cm⁻¹)</i>
$\bar{\nu}(\text{OH})$	3500	$\bar{\nu}(\text{OH})$	3483
$\bar{\nu}(\text{NH})$	3479 ; 3415	$\bar{\nu}(\text{NH})$	3412
$\bar{\nu}(\text{C-H})_{\text{arom}}$, $\bar{\nu}(\text{CH}_3)$	2964.59	$\bar{\nu}(\text{C-H})_{\text{arom}}$, $\bar{\nu}(\text{CH}_3)$	2920
$\bar{\nu}(\text{C=O})$ de COOH	1728.22	$\bar{\nu}(\text{C=O})$ de COOH	1643
$\bar{\nu}(\text{C=O})$ amide 3 ^{aire}	1612.49	$\bar{\nu}(\text{C=O})$ amide 3 ^{aire}	1616
$\bar{\nu}(\overset{\text{.....}}{\text{C}}-\overset{\text{.....}}{\text{C}})_{\text{arom}}$	1473.61	$\bar{\nu}(\overset{\text{.....}}{\text{C}}-\overset{\text{.....}}{\text{C}})_{\text{arom}}$	1465
		$\bar{\nu}(\text{C=O})$ de CHPMC	1450
$\delta(\text{CH}_3)$	1374	$\delta(\text{CH}_3)$	1381
$\bar{\nu}(\text{C-N})$	1205.51	$\bar{\nu}(\text{C-N})$	1219
$\delta(\text{NNN})_{\text{tétrazole}}$	999.13	$\delta(\text{NNN})_{\text{tétrazole}}$	masquée
$\delta_{\text{hp}}(\text{C-H})_{\text{arom}}$	759.95	$\delta_{\text{hp}}(\text{C-H})_{\text{arom}}$	755
$\delta_{\text{hp}}(\text{C-H})_{\text{arom}}$	621,07	$\delta_{\text{hp}}(\text{C-H})_{\text{arom}}$	625.88
$\delta_{\text{hp}}(\text{N-H})_{\text{tétrazole}}$	480,27	$\delta_{\text{hp}}(\text{N-H})_{\text{tétrazole}}$	485

III.2.6.1. Caractérisation par DRX

La cristallinité du polymère est un facteur qui influe sur les propriétés des microparticules et aussi sur la cinétique de libération.

L'analyse par diffraction des rayons X permet de détecter d'éventuelles modifications du réseau cristallin du principe actif en interaction avec la matrice CHPMC /PEG.

- *Valsartan*

Les diffractogrammes X du valsartan pur est donné dans la figure III.17 suivante :

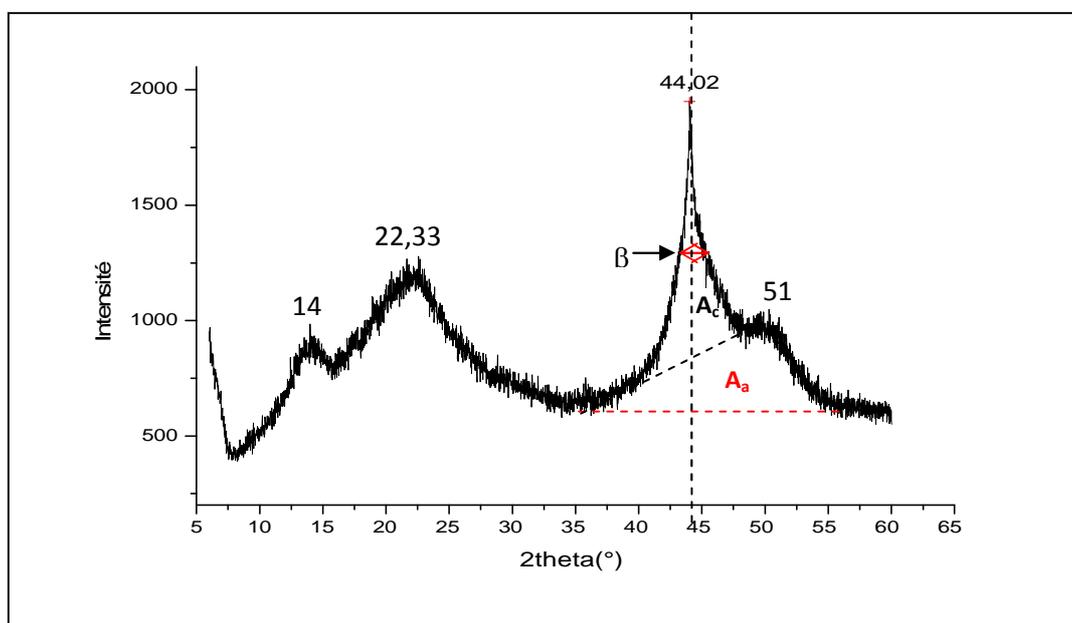


Figure III.17: diffractogramme X du valsartan seul.

- D'après le diffractogramme X, nous remarquons que valsartan présente une série de 04 raies de diffraction relativement à des angles $2\theta = 15 ; 22 ; 44 ;$ et 50° . Seul le pic à 44° représente un structure partiellement cristallisée, les 3 autres pics sont larges et aplatis rappelant une structure amorphe. Ce qui indique que le valsartan est à l'état semi-cristallin. Mais selon Dinda et al.[71] valsartan peut se présenter sous un état totalement amorphe, tandis que d'autres auteurs [72] ont trouvé que valsartan présenterait des pics intenses qui indiquent une structure cristalline. Ces différentes structures montrent que ce principe actif peut être polymorphique.

✓ **Taux de cristallinité et taille des cristaux**

La détermination du taux de cristallinité (TC) est faite à partir du rapport de l'aire du pic de la phase cristallisée A_c sur l'aire totale A_{tot} = l'aire du pic de la phase cristallisée A_c + l'aire du pic de la phase amorphe A_a (voir la figure III.17). D'où, une expression du taux de cristallinité est donnée comme suit (III.4) : [73]

$$TC (\%) = \frac{A_c}{A_c + A_a} \times 100 = \frac{A_{44}}{A_{44} + A_{50}} \times 100 \quad (III.4)$$

La taille des cristaux D est donnée par la formule empirique de Scherrer (III.5)appliqué au cas des polymères présentant qui sont relativement linéaire :

$$D = \frac{K \lambda}{\beta \cos \theta} \quad (III.5)$$

Où,

D (nm) : est la taille moyenne apparente d'une cristallite

λ (nm) : est la longueur d'onde de RX incidente de la raie $K_{\alpha 1}$ du cuivre égale à 1,5406 Å.

θ (rd) : angle de diffraction correspondant à une raie principale relative à un plan de diffraction des cristaux de la phase considérée.

β (rd) : largeur à mi-hauteur de la raie principale de diffraction considérée.

K : constante de Scherrer égale à 0.9 pour une substance semi-cristallisée.

- **Les microparticules CHPMC-Val**

Les diffractogrammes X de valsartan et de CHPMC seuls, en comparaison avec une série d'échantillons de microparticules préparées sous différentes conditions d'encapsulation, sont représentés dans la figure III.18.

- Pour les diffractogrammes X des microparticules contenant le valsartan, ceux-ci présentent des pics à des angles de diffraction légèrement modifiés ($2\theta=44^\circ, 2\theta=20.59^\circ$), $2\theta=44.06^\circ$, $2\theta=44.06^\circ$ ces pics sont respectivement des pics de microparticule préparés dans les conditions suivant à 0 %PEG, et 10C°, et au pH de la phase aqueuse de 6.ces pics sont caractéristique de valsartan mais un un peu intense et moins intense que le valsartan pur.

Dans ces préparations le valsartan se trouve sur sa forme semi cristalline dans les microparticules.

On a remarqué aussi que les pics caractéristiques de la matrice polymère HPMCC/PEG sont disparus qui indique que le processus de microencapsulation a conduit à la modification de la structure cristalline de la matrice de polymère .ce résultat confirme l'incorporation de valsartan dans les microparticules.

Par contre les microparticules préparés au taux de SDS =0.025% on constaté la disparition de pic de valsartan qui montre qu'il est devenu totalement amorphe, et inversement la cristallinité du polymère (CHPMC) augmente par la réapparition de ses pics de diffraction caractéristiques aux angles $2\theta = 19.06^\circ ; 23.13^\circ ; 28.75^\circ$ et 33.75° .

Contrairement, pour les microparticules sans PEG nous avons remarqué que les raies de diffraction du polymère disparaissent totalement au profit des pics de diffraction de valsartan qui augmentent en intensité, ce qui montre ainsi que lorsque dans la matrice le polymère est amorphe, le principe actif devient semi-cristallisé.

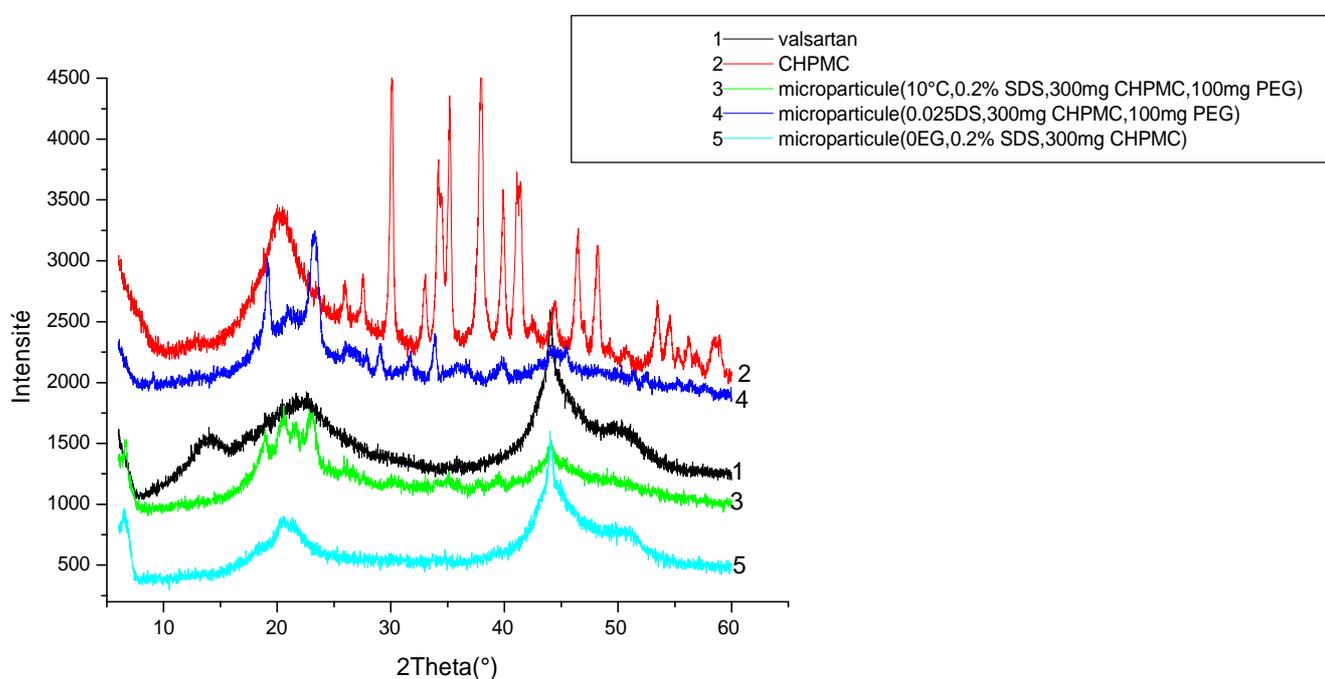


Figure III.18: comparaison des diffractogrammes X des microparticules, de valsartan et de CHPMC.

Les taux de cristallinité du valsartan seul et dans les microparticules ont été calculées à partir de la précédente relation (III.4). Les résultats sont spécifiés dans le tableau III.12 et représentés par l'histogramme de la figure III.19.

Tableau III.12 : Taux de cristallinité de valsartan seul et dans les microparticules en comparaison avec les polymères HPMC et CHPMC.

Echantillon	Taux de cristallinité
Valsartan	76.43
Microparticules à pH=6	94.36
Microparticules à T°=10 C°	63.31
Microparticules sans PEG	65.21
HPMC	82.66
CHPMC	87.37

Remarque :

Le taux de cristallinité se calcule pour HPMC et CHPMC à partir du rapport de l'aire du pic à 20° relatif au plan de diffraction (110) sur l'aire totale correspondant à la somme des aires des 2 pics à 7° ($1\bar{1}0$) et à 20° (110).

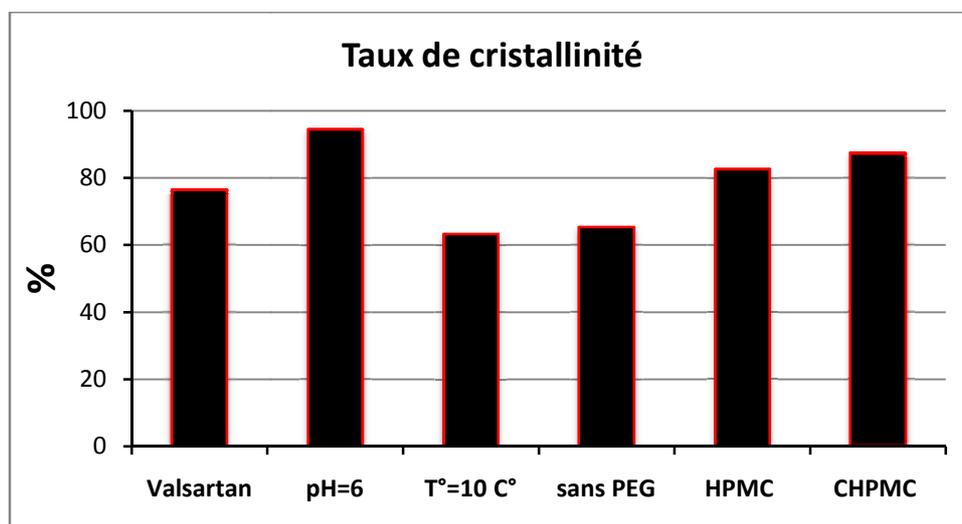


Figure III.19 : Variation des taux de cristallinité de valsartan dans les microparticules en comparaison avec les polymères en fonction du principal paramètre d'encapsulation.

Nous remarquons que le taux de cristallinité du valsartan varie sensiblement en fonction des principales conditions de l'encapsulation. Il est maximal de l'ordre de 94.36% pour les

microparticules préparées à pH=6 à la température ambiante, sa valeur est supérieure à celle du taux de cristallinité du valsartan pur (76.43%). La valeur minimale est de l'ordre de 63.31%, est obtenue pour la température de 10°C, et elle est proche de celle du valsartan dans les microparticules sans PEG (65.21%).

De plus, nous constatons aussi que le taux de cristallinité du HPMC (82.66%) augmente après carbonatation (87.37%).

La taille des cristaux des différentes poudres a été évaluée avec la précédente relation de Scherrer (III.5). Les résultats sont consignés dans le tableau III.13.

Tableau III.13 : Tailles des cristaux des poudres de Valsartan seul et dans les microparticules et de CHPMC.

Echantillon	Taille des cristaux (nm)
Valsartan seul	3.61
Microparticules à pH=6	3.60
Microparticules à T=10C°	3.60
Microparticules sans PEG	3.61
HPMC	7.97
CHPMC	7.89

III.2.6.2 : Caractérisation par microscopie a balayage

Les images MEB des microcapsules contenant le valsartan sont représenté dans les figures suivants

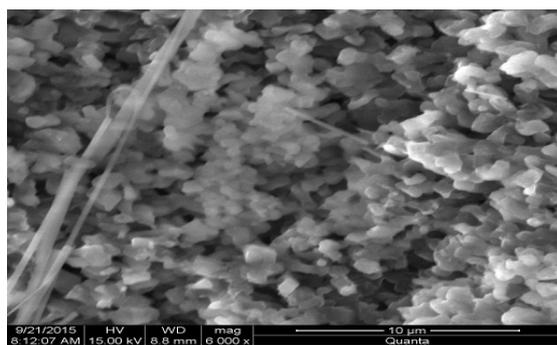


Figure III.20 : Image des microparticules préparées à pH = 5 de la phase aqueuse avec un grossissement $\times 6000$

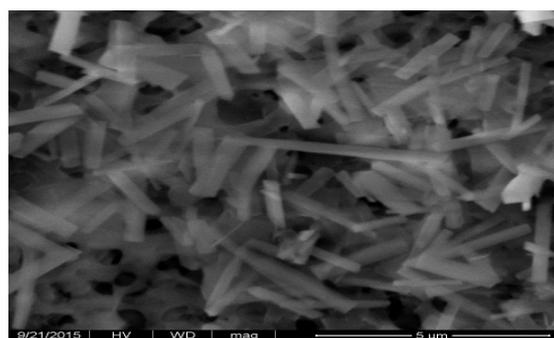


Figure III.21 : Image des microparticules préparées à pH = 5 de la phase aqueuse avec un grossissement $\times 6000$

L'examen des micrographies par MEB des microparticules de CHPMC /PEG contenant le valsartan, montre des microparticules à pH= 6 de forme sphériques de taille moyenne d'environ 2.5µm, tandis que celles préparées à pH=5 ont des dimensions plus élevées (4 à 5 µm) et de formes allongées et fibreuses.

III.3. Cinétique de libération du Valsartan par dissolutest

III.3.1 Spectres UV et courbes d'étalonnage du Valsartan par spectrophotométrie UV dans les différents milieux physiologiques

III.3.1.1 Dans le milieu gastrique pH=1.2

Les spectres UV du Valsartan par balayage entre 200 et 400nm. Dans le milieu physiologique gastrique à pH= 1.2 est représenté par la figure III. 20. qui indique trois bandes d'absorption caractéristiques successivement à 206 nm. à 226 nm et à 250 nm. Relatives respectivement aux trois chromophores. le cycle tétrazole. le groupement amide et les deux noyaux biphényles de la molécule de Valsartan. La plus forte absorbance a été enregistrée pour la longueur d'onde maximale de 206 nm.

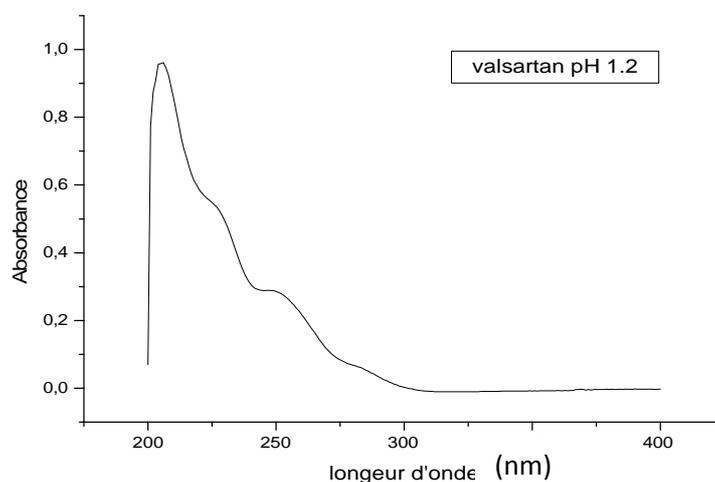


Figure III.22 : spectre UV de valsartan dans le milieu gastrique à pH=1.2

La courbe d'étalonnage de valsartan dans le milieu gastrique établie à 206nm est représentée sur la figure III.21

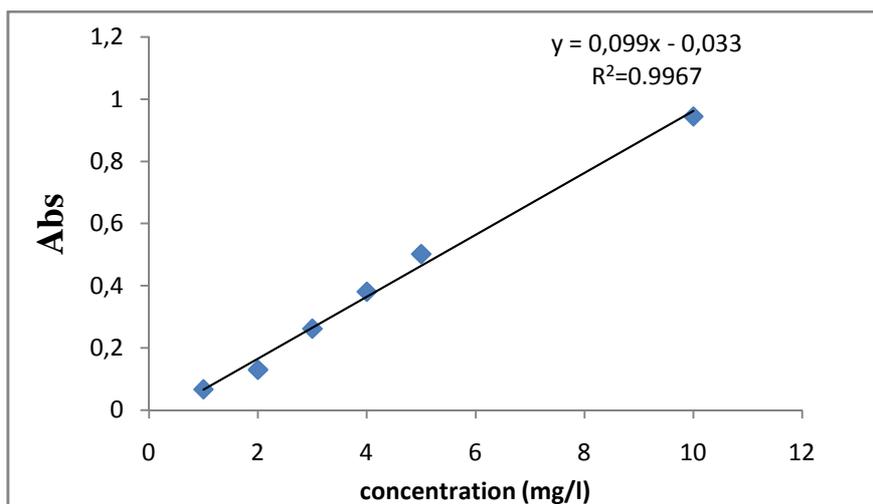


Figure III.23: Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu gastrique pH=1.2 à 206nm.

III.3.1.2 Dans le milieu intestinal à pH=6.8

Nous remarquons également les mêmes principales bandes d'absorption légèrement décalées vers des longueurs plus élevées (effet bathochrome). La plus forte est située à 208 nm pour le milieu à pH =6.8 (Figure III.22).

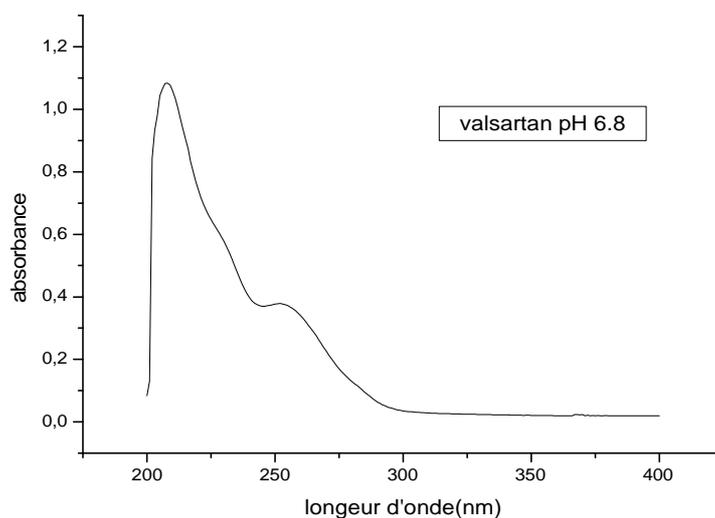


Figure III.24: spectre UV de valsartan dans le milieu intestinal à p=6.8 à 208nm.

La courbe d'étalonnage de Valsartan à pH=6.8 établie à 208 nm. est représentée par la figure III.23.

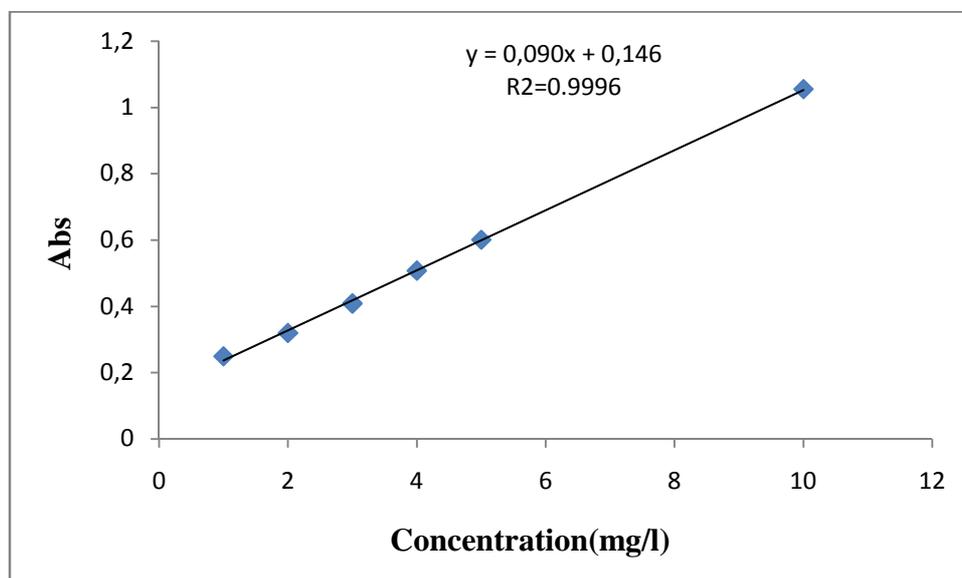


Figure III.25: courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal (pH= 6.8) à 208 nm.

III.3.2. Etude de la libération in vitro du valsartan encapsulé dans les microcapsules de CHMPC /PEG.

La libération du valsartan à partir des microcapsules de CHMPC/PEG a été étudiée dans les 2 milieux. gastrique et intestinal.

III.3.2.1. Effet du pH de la phase aqueuse sur la cinétique de libération

III.3.2.1.1 Taux de libération dans le milieu gastrique

Le tableau III.14 représente le taux de libération du valsartan dans le milieu gastrique. obtenu à partir des microparticules de CHMPC/PEG pour différents pH de la phase aqueuse (phase dispersée).

Tableau III.14 : taux de libération du valsartan des microcapsules de CHPMC/PEG pour les formulations à différents pH de la phase aqueuse (dispersée) dans le milieu gastrique.

Temps (min)	Taux de libération du valsartan Q (%)				
	pH de la phase dispersée aqueuse				
	pH= 4	pH = 5	pH = 6	pH =7	pH= 8
0	16.18	7.09	7.2	10.02	25.08
2	11.17	7.61	14.32	8.21	6.43
3	12.15	12.25	12.35	7.59	8.92
5	11.97	7.28	9.44	6.82	8.92
10	13.97	35.2	8.9	9.12	8.8
20	14.55	13.13	12.23	11.83	11.92
30	12.025	14.18	12.93	15.04	15.91
40	25.89	14.57	14.81	20.47	20.58
50	13.13	15.86	16.33	23.95	22.16
60	20.74	20.37	16.27	28.41	28.08
70	19.23	21.33	17.5	33.98	28.59
80	25.81		18.32	36.06	32.14
90	17.86		17.74	38.99	31.71
100	26.05		20.6	40.14	36.12
110	24.43		18.65	40.14	38.85
120			18.55	40.14	44.75

La figure III.26 représente les profils de libération dans le milieu gastrique (pH= 1.2) du valsartan dans les microparticules de CHPMC /PEG. Préparées à différents pH de la phase aqueuse (dispersée).

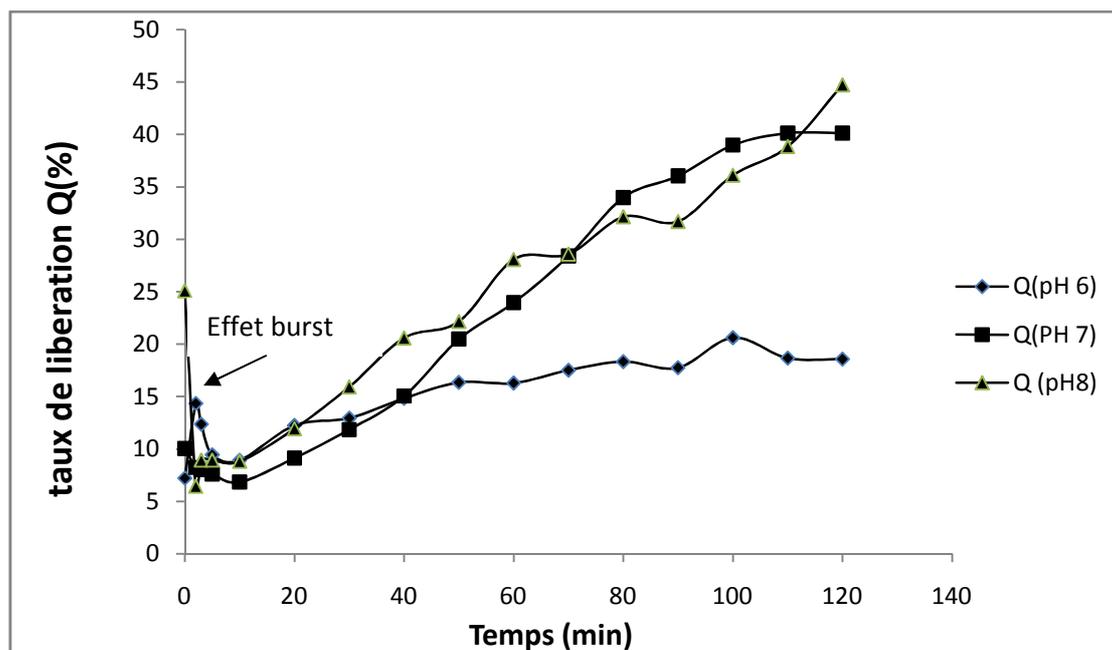


Figure III.26: profils de la libération dans le milieu gastrique du valsartan pour différents pH de la phase aqueuse.

La comparaison des profils de libération du valsartan à partir des formulations préparées montre l'influence du pH de la phase dispersée. sur la vitesse de libération du valsartan.

Pour les formulations préparées aux pH = 7 et 8. nous remarquons une libération très rapide pendant les premiers instants correspondant à un effet « burts ». Attribué probablement à la libération d'une partie du principe actif adsorbé à la surface des particules. soit que la matrice est poreuse et le principe actif est libéré à travers la porosité des particules sans que celles-ci ne subissent de dégradation.

Ensuite. Les cinétiques sont plus lentes avec une décroissance de la vitesse pour le pH=7 à partir de 100mn et tend à former un palier de saturation à la fin de la dissolution. Tandis que pour les microparticules à pH=8. la vitesse est relativement constante jusqu'à 120mn. ainsi que pour le profil de libération du valsartan correspondant aux microparticules à pH=6. les cinétiques sont beaucoup plus ralenties que les deux premières. et est pratiquement à vitesse constante en présentant un faible taux de libération à la fin de la dissolution. Ce qui laisse supposer que pour ce cas de microparticules préparées à pH=6. La cinétique de libération du principe actif pourrait avoir un effet prolongé et contrôlé en fonction du temps. dus à l'existence de fortes interactions telles que les liaisons hydrogènes. favorisées par le milieu acide. entre le principe actif et la matrice polymérique.

La quantité maximale libérée au pH= 7 est 40.14% au bout de 100min et pour le pH= 8. elle est estimée à 44.75%. Pour la formulation à pH=6. la quantité maximale et seulement de 18.65% atteinte au bout de 110 mn.

Nous pouvons conclure aussi que les microparticules de CHPMC/PEG sont gastro résistantes. pour les trois valeurs de pH. et elles le sont davantage pour le pH=6.

III.3.2.1.2. Taux de libération dans le milieu intestinal

Le tableau III.15 représente le taux de libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules préparées à différents pH de la phase aqueuse (dispersée).

Tableau III.15 : taux de libération du valsartan des microparticules de CHPMC/PEG dans le milieu intestinal pour différents pH de la phase dispersée aqueuse.

Temps (min)	Taux de libération de Valsartan Q(%)			
	pH=5	pH=6	pH=7	pH=8
0	0	0.204	0	10.994
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
5	0.97	2.77	0	0
10	4.62	7.34	6.05	2.14
20	9.79	11.58	17.45	7.07
30	15.31	22.83	26.01	11.73
40	19.91	28.68	39.17	16.81
50	27.49	37.18	47.28	22.84
60	35.36	35.88	52.86	27.09
70	38.05	43.27	56.68	37.72
80	39.60	48.42	56.23	43.89
90	46.12	51.90	54.08	43.41
100	47.54	51.69	53.86	41.63
110	55.40	53.44	56.38	43.00
120	50.77	49.52	54.93	42.11
130	51.51	48.66	53.48	43.75
140	50.44	48.94	55.31	40.46
150	49.66	50.35	55.93	39.23
160	46.76	51.57	52.87	43.61
170	49.17	50.46	55.39	40.13
180	50.09	50.46	55.39	43.95

La figure III.25 présente les profils de libération du valsartan dans le milieu intestinal (pH 6.8), des les microparticules de CHPMC/PEG préparées à différents pH de la phase aqueuse.

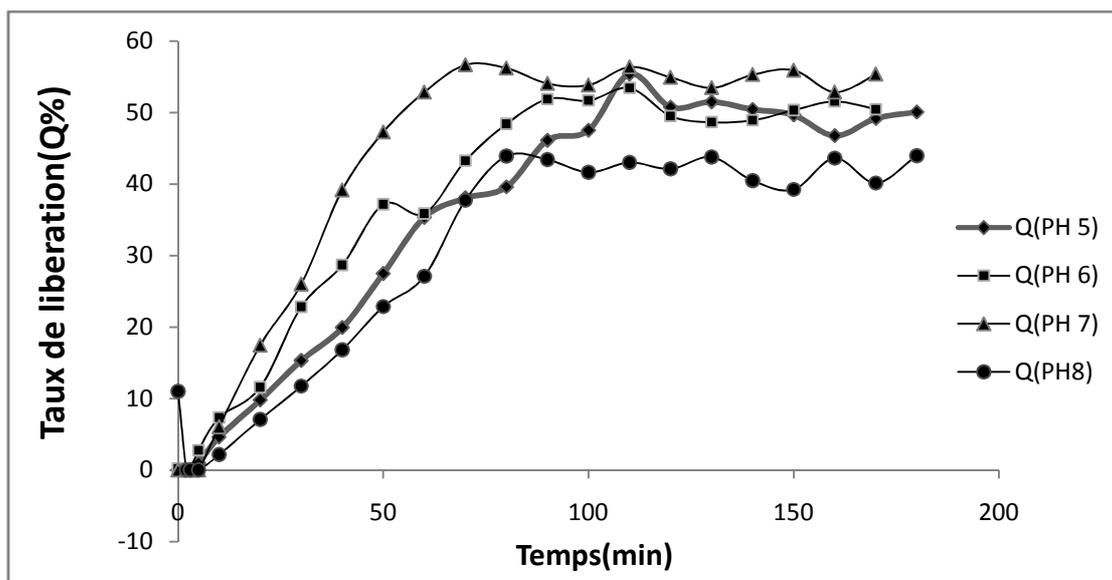


Figure III.27 : profils de la libération du valsartan dans le milieu intestinal (pH 6.8) à différents pH de la phase dispersée aqueuse.

La Figure III.25 montre clairement l'influence du pH de la phase aqueuse sur la cinétique de libération du valsartan, à partir des microparticules de CHPMC/PEG. L'examen des courbes permet de constater que la libération du valsartan au pH= 7 est relativement rapide et optimale par rapports aux autres cas de formulations (pH= 5; 6 ; 8).

En revanche, les profils de libération sont pratiquement de même type, les vitesses de cinétiques décroissent avec l'augmentation du temps, et les taux de libération atteignent un palier de saturation du principe actif à partir de 70mn, de 80 mn respectivement pour le pH = 7 et 8 et moins rapidement à partir de 110 mn pour les deux pH = 5 et 6. Le taux maximal libéré d'environ 56.68% correspond au pH=7, tandis que le taux minimal de valsartan libéré à la fin de la dissolution est estimé à 43.89% est relatif aux microparticules à pH=8. A ce pH, la courbe cinétique présente un effet « burst » marquant dès les premiers instants de libération du principe actif, tandis que les microparticules à pH=6 l'effet « burst » est négligeable, et pour les deux autres cas de microparticules à pH= 5 et 7, nous avons surtout observé un effet retard pendant les premières minutes de libération.

Nous pouvons conclure que pour le pH= 6 et 8, il existe en parallèle avec l'encapsulation un mécanisme d'adsorption des molécules du principe actif, à la surface de la matrice polymérique. Pour les microparticules préparées à pH= 5 et 7, le seul phénomène existant est l'encapsulation dans une matrice qui serait moins poreuse et qui subit moins rapidement la

dégradation ou l'érosion dans le milieu physiologique. Ceci peut être aussi expliqué par une paroi plus épaisse des microparticules.

III.3.3.2. Influence du taux de SDS sur la cinétique de libération de valsartan

L'effet du pourcentage en tensioactif (SDS) introduit dans la phase continue, sur les cinétiques de libération du valsartan a été étudié dans le milieu intestinal (pH= 6.8), pour montrer l'importance de réactif sur le procédé de l'émulsion. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau III.16 suivant :

Tableau III.16 : Effet du pourcentage du tensioactif (SDS) sur la cinétique de libération de valsartan

Temps (min)	Taux de libération de valsartan (Q %)		
	SDS=0.1%	SDS=0.05%	SDS=0.025%
0	0	5.54	0.69
1	0	18.47	0.69
2	0	0.46	17.82
3	0	1.13	0.69
5	0	3.07	6.55
10	0.10	6.06	6.55
20	19.57	13.46	12.98
30	32.02	15.93	16.65
40	45.25	20.12	21.39
50	49.11	25.43	24.1
60	49.2	26.92	29.63
70	50.25	29.84	33.27
80	48.15	33.88	35.04
90	51.92	35.34	39.27
100	52.07	42.15	43.34
110	52.88	46.56	46.27
120	53.26	49.49	48.92
130	53.46	50.09	49.11
140	47.69	51.96	42.29
150	51.57	53.07	50.50
160	46.92	54.05	47.83
170	49.52	53.81	47.83
180	48.67	53.81	47.83

Les profils de libération du valsartan étudiés en fonction des pourcentages de SDS (0.05-0.025-0.1%) dans le milieu intestinal sont représentés dans la figure III.28.

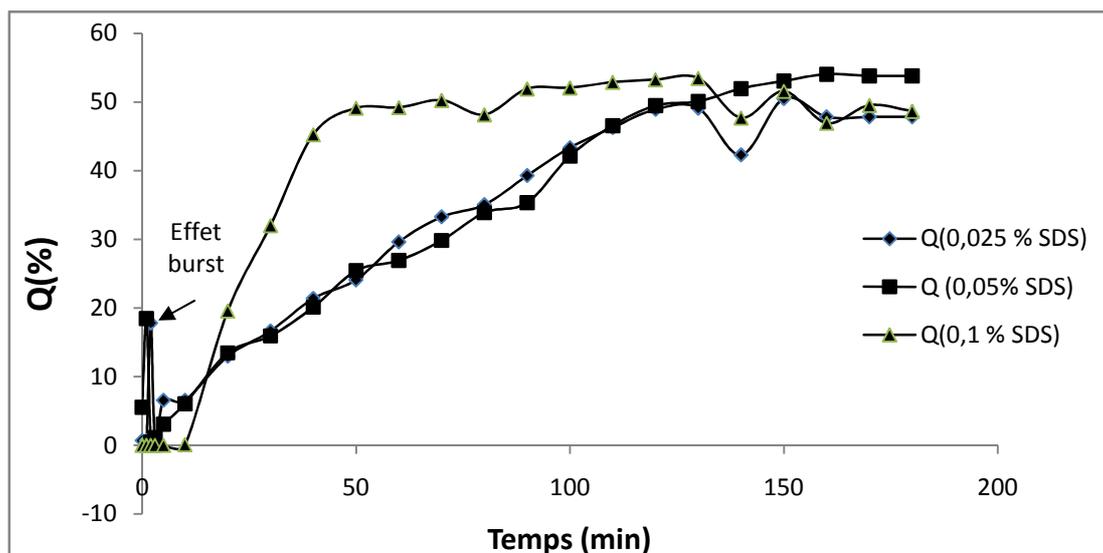


Figure III.28 : profils de la libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules en fonction de pourcentages de SDS.

En comparant les profils de libération de valsartan, nous remarquons que la concentration de tensioactif a un effet significatif sur sa cinétique de libération.

Nous constatons une libération plus rapide de valsartan, des microparticules préparées avec un taux de SDS maximal de l'ordre de 0.1%, qui atteint un taux optimal de libération de 53.46% à 130mn, et avec un palier de saturation atteint plus tôt à 60 mn. Par contre, un effet retard est observé jusqu'à environ 10 mn. Au-delà, le profil tend vers un modèle d'ordre 1 qui obéit à un mécanisme de diffusion fickienne.

Tandis que les courbes de cinétiques de la libération pour les taux de SDS 0.05% et 0.025%, montrent que la libération du valsartan est moins rapide et se fait progressivement avec une quantité libérée et une vitesse pratiquement constantes, ce qui montre que le mécanisme tend beaucoup plus vers un modèle d'ordre « zéro », et confère ainsi à ces microparticules un effet prolongé. Un important effet « burst » est remarqué pour les deux formulations à 0.05 % et 0.025 %, ce qui confirme l'existence d'une forte adsorption d'une partie des molécules de valsartan à la surface de la matrice polymérique. Les taux maximaux de valsartan libéré respectivement pour 0.05 % et 0.025% de SDS sont 54.05% (à 160min) et 50.50% (à 150mn). Nous pouvons déduire de la comparaison des 3 profils, que la formulation développée avec SDS=0.05% correspond à la meilleure cinétique de libération qui présente un intérêt pour une libération prolongée.

III.3.3.3. Influence du milieu physiologique sur la libération de valsartan

La comparaison des deux profils de libération de valsartan des microparticules de CHPMC/PEG, préparées dans les conditions optimales ($pH_{\text{aqu}}= 7$; $SDS=0.2\%$; $PEG= 100\text{mg}$; temps de dispersion= 1mn ; $T^\circ= \text{amb.}$), permet de montrer l'effet du milieu physiologique sur la cinétique de libération du principe actif (figure III.29).

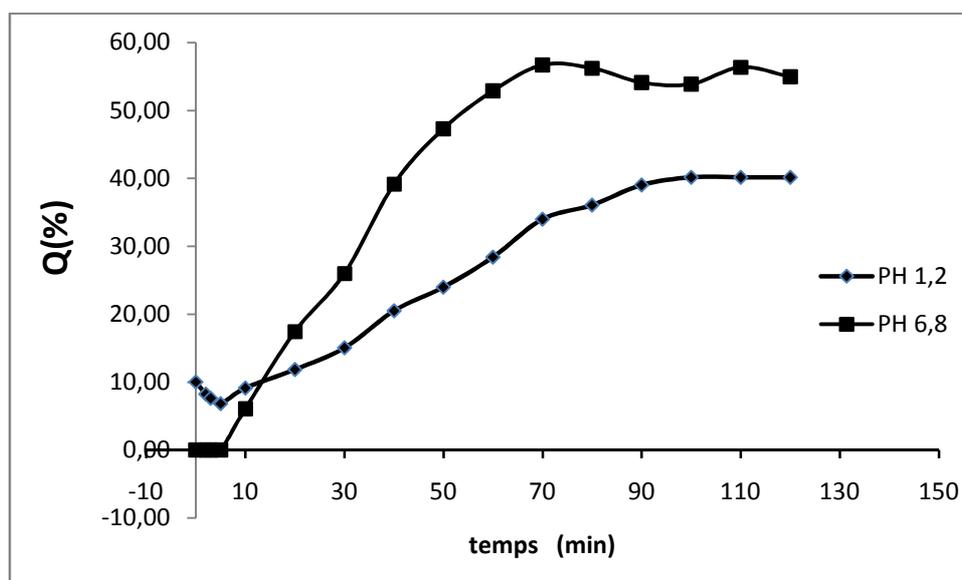


Figure III.29 : profils des courbes de cinétique de libération du valsartan dans les deux milieux physiologiques.

D'après l'allure des deux courbes, nous remarquons que la libération de valsartan dans le milieu intestinal est plus élevée que dans le milieu gastrique. En effet la libération dans le milieu gastrique atteint 28.41% au bout d'une heure alors dans le milieu intestinal atteint 52.86 % .

Cette différence est due à la solubilité du valsartan qui n'est pas la même dans les milieux physiologiques. Du fait qu'il est moins soluble dans le milieu acide et il est au contraire plus soluble pour des pH proches du 7 (neutre), nous pouvons confirmer que la libération du valsartan sera plus rapide et plus importante à $pH=6.8$ (milieu intestinal). Selon les travaux de **Dixit et al. [74]** qui ont étudié la libération du valsartan dans trois milieux simulés avec des

$pH= 1.2$; 4.5 ; 6.8 , ils ont trouvé que le meilleur taux de libération est obtenu dans le milieu intestinal.

III.4. Modélisation des cinétiques de libération du Valsartan

III.4.1 Principe

La libération du principe actif à partir de la matrice hydrophile peut être décomposée en plusieurs étapes consécutives ou simultanées :

➤ **1ère étape : hydratation de la matrice**

1-pénétration du milieu dans la matrice avec une libération d'une faible concentration du principe actif relative à la concentration initiale.

2-gonflement de la matrice par absorption d'eau à l'intérieur du réseau polymérique, ce qui permet au PA piégé à l'intérieur de se libérer, et formation ainsi d'une barrière gélifiée qui ralentira la vitesse de libération. Ce sont généralement les hydrogels qui gonflent.

➤ **2ème étape : diffusion stationnaire**

1-pénétration du liquide dans les zones profondes de la matrice, le liquide diffuse à travers la couche gélifiée et dissout le principe actif

2-diffusion du principe actif vers l'extérieur à travers la barrière gélifiée

Un mécanisme de libération qui s'ajoute au précédent, est la dégradation ou la dissolution (érosion) des microparticules.

III.4.2. Modélisation de la cinétique de libération

Afin d'élucider les mécanismes contrôlant la libération de valsartan, à partir des microparticules de la matrice CHPMC /PEG, des traitements mathématiques du processus de libération conduisant aux modèles ont été réalisés. L'application d'un modèle mathématique à la libération du principe actif, déterminé expérimentalement permet d'approfondir la compréhension des mécanismes régissant la libération. Parmi les modèles qui sont proposés, le modèle d'Higuchi, d'ordre 1 et de Weibull qui sont de type fickien, et le Modèle d'ordre « zéro » et de Peppas-Korsmeyer qui répondent à un mécanisme de diffusion non fickienne.

III.4.2.1 Modélisation des cinétiques en fonction du pH de la phase aqueuse dans le milieu gastrique (pH 1.2)

Les résultats obtenus par la modélisation des précédents profils de cinétique de libération du valsartan en fonction du pH sont résumés dans le tableau III.17 suivant :

Tableau III.17 : paramètres et équations des modèles des cinétiques en fonction du pH de la phase aqueuse

Formulation	Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
		Milieu gastrique (pH1.2)		
		R ²	K	Equation de modèle
pH 7	Ordre 1	0.990	-0.005	Y=-0.005X+4.57
pH 8	Ordre 0	0.986	0.301	Y=0.301X+7.023
pH 6	Higuchi	0.981	1.591	Y=1.591X+4.434

La figure III.30 montre que la loi linéarisé du modèle d'ordre 1, correspondant à $\ln(100-Q)$ est proportionnelle en fonction du temps, ce qui confirme que la libération est d'ordre 1 indiquant aussi que le mécanisme de la libération du valsartan des microparticules de CHPMC/ PEG est contrôlé par diffusion fickienne. Ce résultat montre aussi que les microparticules élaborées correspondent à un système de type réservoir et ce sont donc des microcapsules.

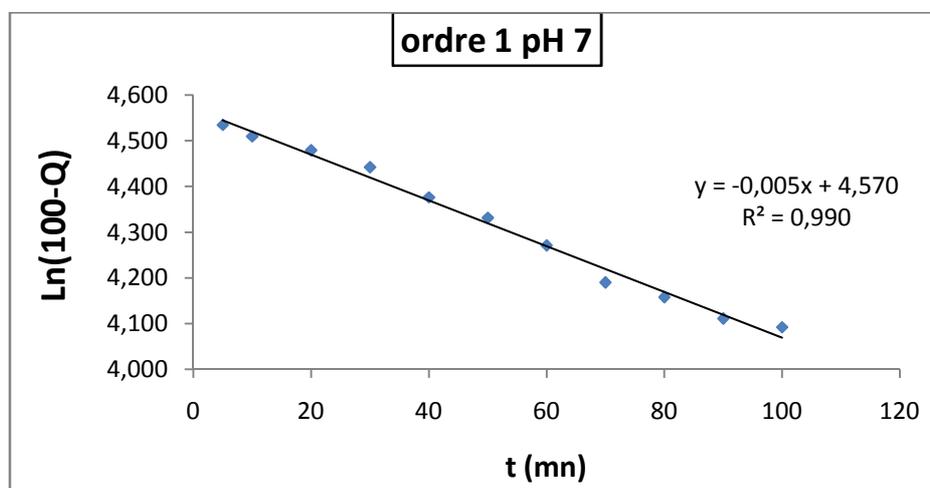


Figure III.30 : modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées à pH=7.

La figure III.31 montre que la cinétique de libération du valsartan, des microparticules préparées à pH=8, suit un modèle d'ordre « zéro » de type non fickien. Ce qui signifie que la libération du PA se fait à travers une matrice polymérique non dégradable, et ne comportant pas de porosité.

La quantité $Q(\%)$ est proportionnelle au temps et la vitesse de libération du valsartan en fonction du temps est constante. Le processus de libération est lent et ne comportant pas un palier de saturation. Ce qui destine cette formulation à un développement galénique pour une libération prolongée.

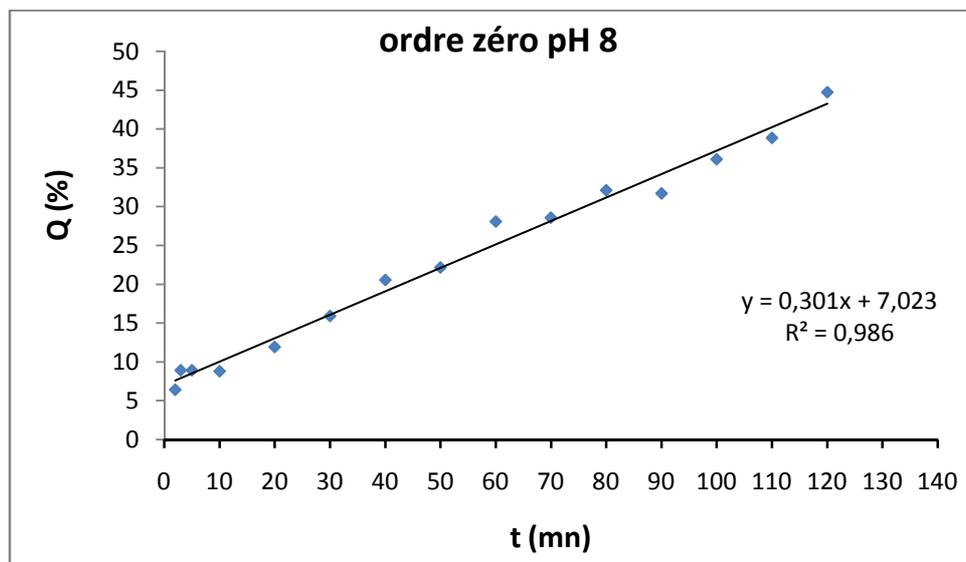


Figure III.31 : Modèle de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées à pH= 8.

Pour le cas des microparticules préparées à un pH=6, la cinétique de libération du PA obéit à un modèle de diffusion fickienne de type Higuchi, comme le montre la figure III.30.

La quantité $Q(\%)$ de valsartan est proportionnelle à la racine carrée du temps, ce qui indique que la libération suit la loi d'Higuchi et indique aussi que la libération se fait à travers un système de microsphère poreuse.

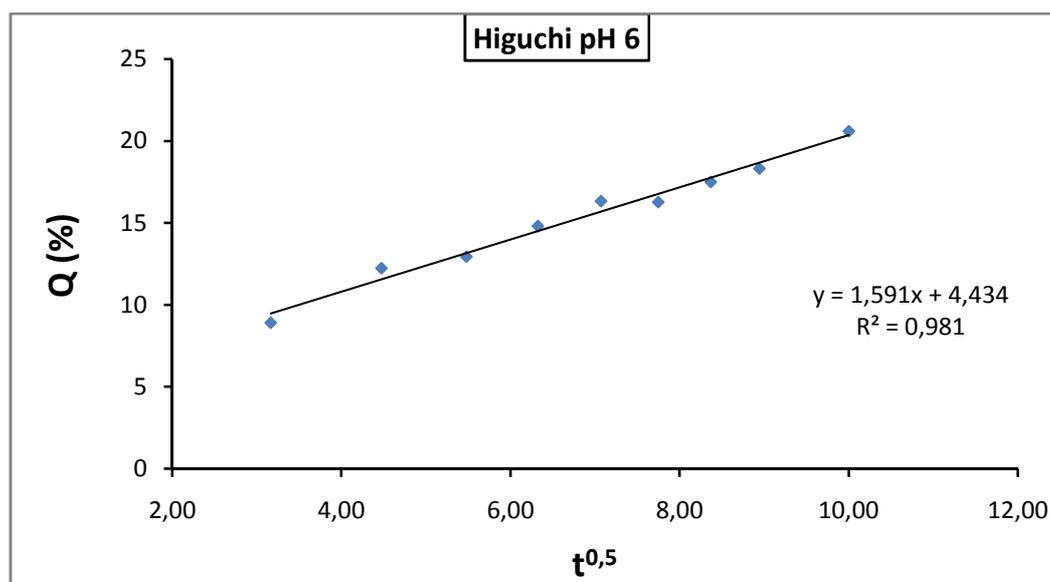


Figure III.32: Modèle de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées à pH= 6.

En conclusion, d'après les modèles validés nous pouvons déduire que le modèle d'ordre « zéro » obtenu au pH= 8 de la phase aqueuse (dispersée) aboutit à une bonne cinétique de libération du valsartan, du fait que celle-ci est mieux contrôlée et ralentie avec une faible vitesse de relargage du PA dans le milieu physiologique de pH=1.2, ce qui lui confère un caractère gastro-résistant.

III.4.2.2 Modélisation des cinétiques de libération du PA en fonction du pH de la phase aqueuse dans le milieu intestinal (pH 6.8)

Les résultats obtenus de la modélisation des précédents profils de cinétique de libération du valsartan, dans le milieu intestinal, en fonction du pH sont résumés dans les tableaux III.18 et 19 respectivement pour la phase initiale (partie I) et la phase finale (partie I)

Tableau III.18 : paramètres et équations des modèles de la première phase de libération du valsartan dans la partie I

Formulation	Partie I	Modèle	Equation	R ²	k
pH5	0-100mn	Weibull	$Y=1.197x-4.914$	0.992	1.197
pH6	0-100mn	Weibull	$y = 1.381x - 5.261$	0.981	1.381
pH7	0-70 mn	Ordre 1	$y = -0.012x + 4.647$	0.992	-0.012
pH 8	0-90mn	Weibull	$y = 1.224x - 5.021$	0.996	1.224

Tableau III.19: paramètres et équations des modèles de la deuxième phase de libération du valsartan dans la partie II finale.

F	Partie II	Modèle	Equation	R ²	k
pH5	110-180mn	Polynomial d'ordre 6	$y = -3E-08x^6 + 2E-05x^5 - 0.008x^4 + 1.588x^3 - 168.4x^2 + 9458.x - 21973$	1	variable
pH6	110-180mn	Polynomial d'ordre 6	$y = 7E-09x^6 - 6E-06x^5 + 0.002x^4 - 0.382x^3 + 40.38x^2 - 2263.x + 52730$	0.999	//
pH7	80-180mn	Polynomial d'ordre 8	$Y = A + B_1X + B_2X^2 + B_3X^3 + B_4X^4 + B_5X^5 + B_6X^6 + B_7X^7 + B_8X^8$	0.9999	//
pH 8	90-180mn	Polynomial d'ordre 9	$Y = A + B_1X + B_2X^2 + B_3X^3 + B_4X^4 + B_5X^5 + B_6X^6 + B_7X^7 + B_8X^8 + B_9X^9$	1	//

Les figures III.31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 et 38 représentent les modèles des cinétiques de libération du valsartan dans la phase initiale et finale pour les microparticules préparées aux pH = 5 ; 6 ; 7 et 8 dans le milieu intestinal.

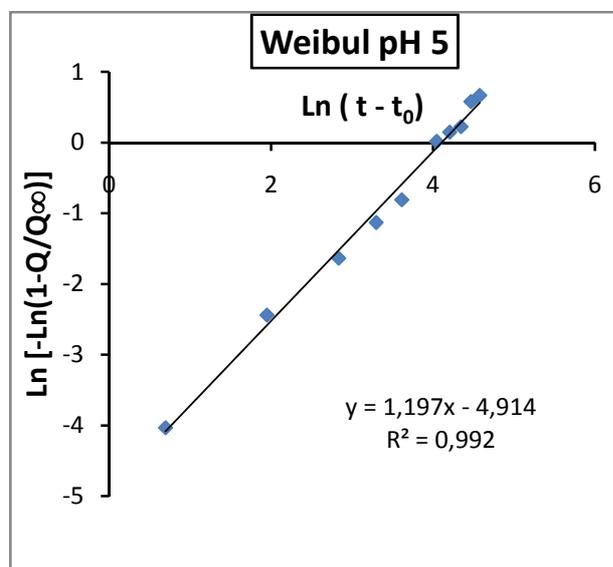


Figure III.33 : Modèle Weibull de la cinétique de libération du valsartan dans la phase initiale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=5.

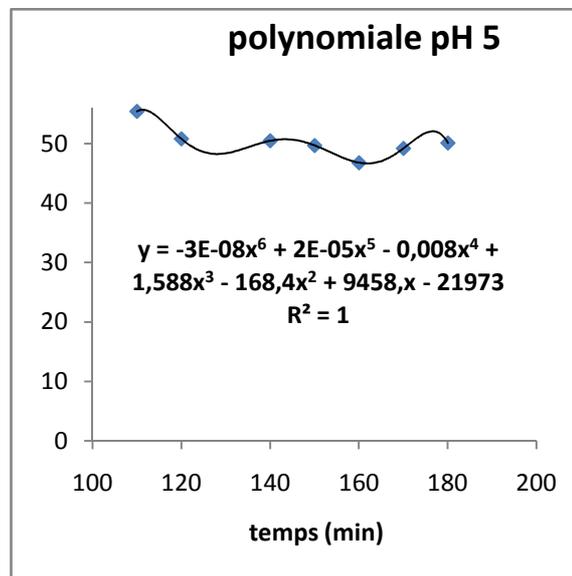


Figure III.34: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan dans la phase finale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=5

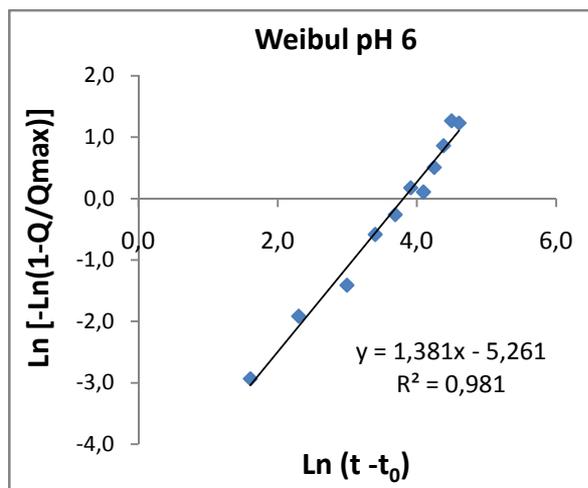


Figure III.35: Modèle Weibull de la cinétique de libération du valsartan dans la phase initiale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=6.

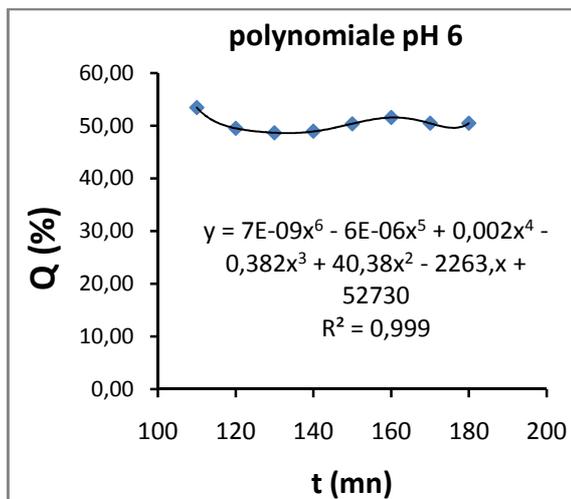


Figure III.36: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan dans la phase finale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=6

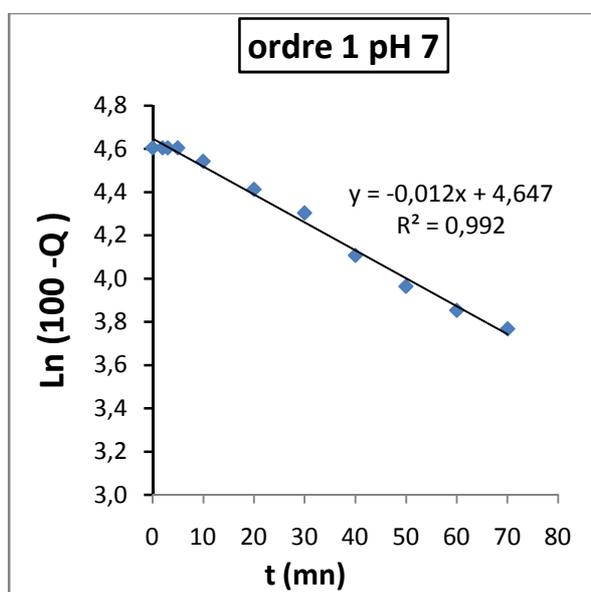


Figure III.37: Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan à la phase initiale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=7.

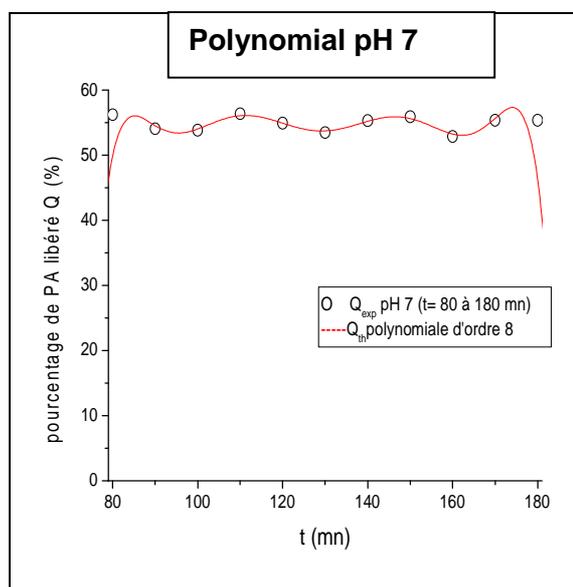


Figure III.38: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan à la phase finale et dans le milieu intestinal des microparticules à pH=7.

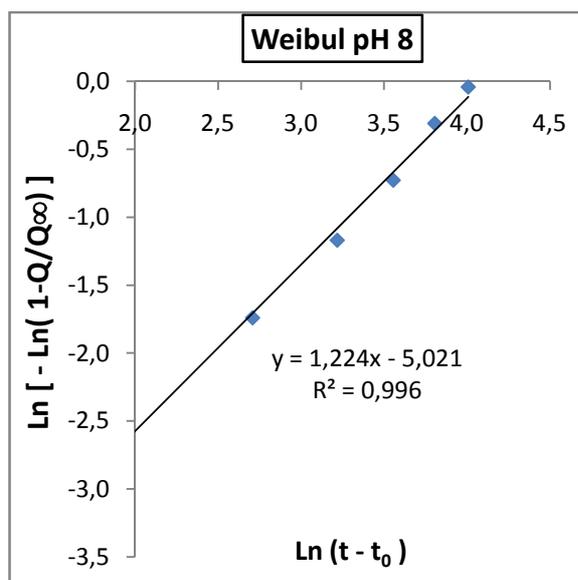


Figure III.39:Modèle Weibull de la cinétique de libération du valsartan dans la phase initiale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=8.

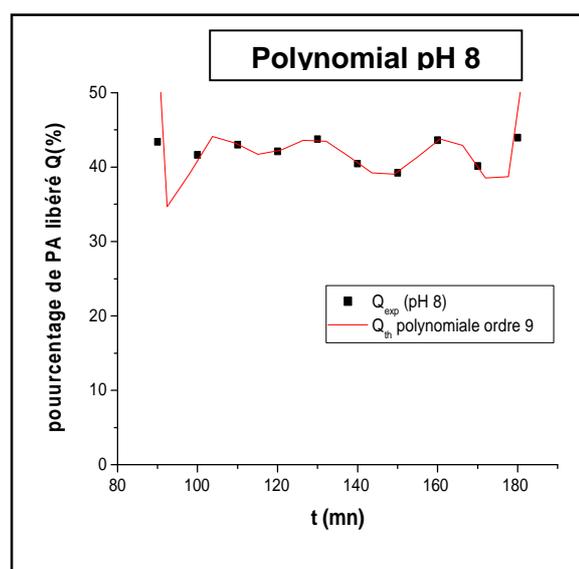


Figure III.40: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan dans la phase finale dans le milieu intestinal des microparticules à pH=8

-Discussion

La première phase : Les figures relatives à la phase initiale (partie I) de la libération du PA montrent que $\text{Ln} [-\text{Ln}(1-Q/Q_\infty)]$ est proportionnel à $\text{Ln}(t - t_0)$, sauf pour le pH=7, ce qui indique que la libération suit le modèle de Weibull et qui indique aussi que le mécanisme de la libération est contrôlé par la diffusion de fickienne limitée par un second processus d'érosion.

La deuxième phase : correspond à un modèle de fonction polynomiale pour toutes les microparticules préparées aux différents pH. Ce qui indique que le mécanisme qui régit la libération du valsartan est une diffusion non fickienne de type Peppas, limitée par des phénomènes de transport, de gonflement et d'érosion de la matrice polymère.

Par contre la cinétique pour les microparticules de pH 7, elle correspond à un modèle d'ordre 1. Ce qui indique que le mécanisme de libération est régit par une diffusion fickienne.

De plus, si nous comparons les libérations du valsartan à partir des microparticules préparées aux pH= 5 ; 6 et 8, nous constatons que le pH de la phase aqueuse n'a pas d'effet significatif sur la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal.

III.4.2.3. Modélisation de la cinétique de libération en fonction du taux de SDS dans le milieu intestinal

Les figures III.39, 40 et 41 représentent les modèles de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées aux différents taux de SDS, respectivement 0.025%, 0.05% et 0.1%.

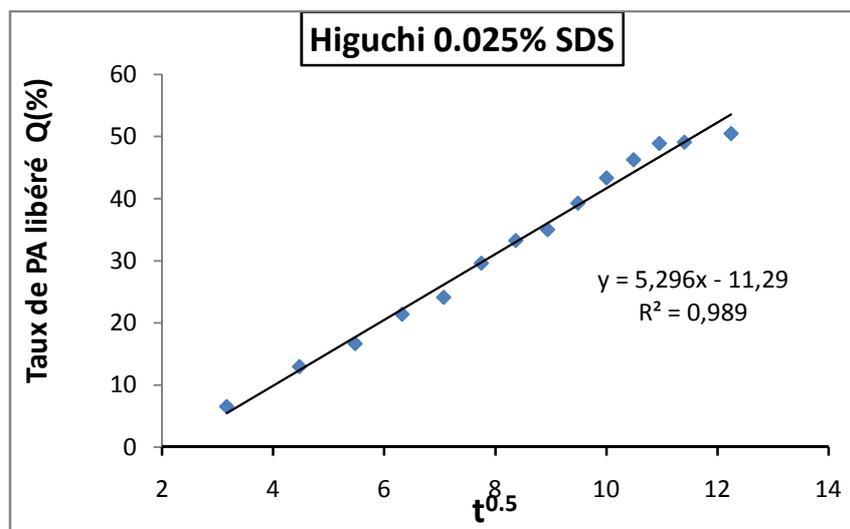


Figure III.41: Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal pour un 0.025% SDS.

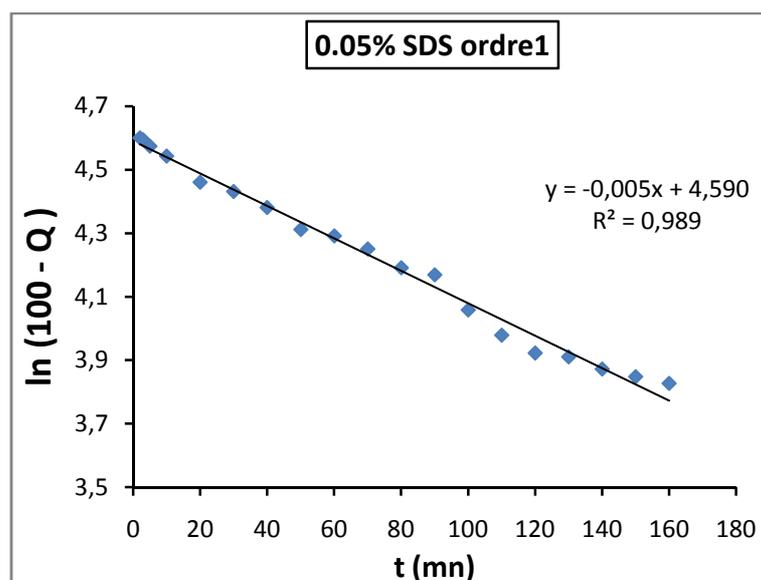


Figure III.42: Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal pour un 0.05% SDS.

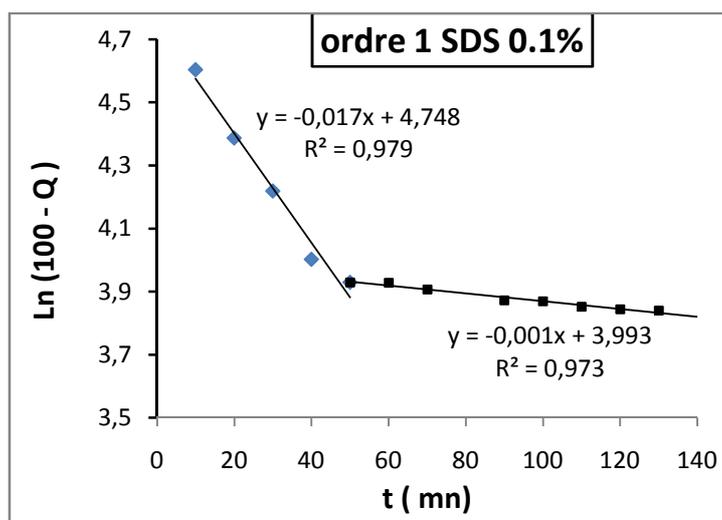


Figure III.43 : Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal pour un 0.1% SDS.

-Discussion

D'après la figure III.39, nous remarquons que la quantité de valsartan libéré est proportionnelle à la racine carrée du temps. Ce qui indique que la cinétique suit la loi d'Higuchi relative à un modèle contrôlé par diffusion fickienne, à travers une matrice polymérique poreuse lorsque le taux de SDS est minimal de 0.025%.

Pour la figure III.40, nous remarquons que le terme $\text{Ln}(100-Q)$ varie linéairement en fonction du temps, ce qui indique que la libération suit un ordre 1 et aussi que le mécanisme de la libération est contrôlé par diffusion fickienne pour un taux de SDS de 0.05%.

Concernant la figure III.41, nous avons montré aussi que c'est une libération d'ordre 1 avec deux valeurs de constantes de cinétique k . Une première correspondant à une vitesse de libération plus rapide, tandis que la deuxième elle correspond à une vitesse plus lente pour un taux de SDS plus élevé de l'ordre de 0.1%.

En conclusion, d'après ces modèles nous pouvons déduire que le modèle est de type Higuchi pour un taux minimal de SDS. Lorsque nous augmentons la quantité le pourcentage de SDS, le modèle de la cinétique est d'ordre 1.

Conclusion

Conclusion

L'objectif de ce travail consistait à modifier chimiquement l'hydroxypropylmethylcellulose par une carbonatation sélective sur les hydroxyles de HPMC, dans le but d'élaborer des microparticules à base de ce polymère modifié, contenant le valsartan (principe actif), en appliquant la méthode de l'émulsion simple et d'évaporation de solvant. Par la suite, nous avons étudié la libération de ce principe actif dans différents milieux physiologiques afin de cerner le profil et le type de modèle de cinétique de libération.

➤ Carbonatation du HPMC

-La modification chimique du HPMC par greffage du carbonate de sodium, suivant une réaction de carbonatation a abouti à un dérivé CHPMC, plus fonctionnalisé portant un nouveau groupement dicarboxylate inséré à la place de l'Hydroxyle du radical hydroxy propyl, celui-ci porté par le carbone en position 6 de l'unité glycoside.

-Les analyses viscosimétriques nous ont donné une estimation de son poids viscosimétrique qui est de l'ordre de **Mw= 761364.51g/mol**, en appliquant la méthode de Mark-Houwink, plus élevé que la masse molaire du HPMC.

-L'étude de la solubilité dans l'eau distillée a montré que les deux polymères, initial et modifié, sont relativement proches, **24.315g/L et 22,53g/L** respectivement pour CHPMC et HPMC.

-l'analyse infrarouge a montré la formation d'une nouvelle bande d'élongation à 1450cm^{-1} attribuée au C=O de carbonate greffé. Celle -ci a subi un déplacement vers des longueurs d'ondes supérieures à celles de la bande du C=O de carbonate seul (1442.75cm^{-1}).

-L'analyse par DRX a montré que le polymère subit un changement de cristallinité en passant d'un état semi -cristallisé à un état plus cristallisé après carbonatation.

➤ Encapsulation de Valsartan dans les microparticules de CHPMC/PEG

-L'encapsulation de valsartan par émulsion E/H (eau distillée/hexane) simple et évaporation de solvant, par optimisation de plusieurs paramètres physicochimiques (pH et la température de la phase dispersée, le taux de SDS dans la phase continue, le taux de PEG) en fixant la masse du CHPMC à 300mg, ont abouti aux résultats suivants :

- Les meilleurs résultats du taux d'encapsulation (85.38% ,71.25%) ont été obtenus avec un pH faiblement acide ou neutre (pH= 6 et 7)
- L'influence de la température a montré que le taux d'encapsulation optimal (91.43%) a été obtenu à 10 C°.
- La variation du taux de SDS a permis de conclure que le meilleur pourcentage de SDS est de 0.025%, correspondant à une efficacité d'encapsulation de 87.97%.
- L'influence du pourcentage massique du PEG montre des taux élevés d'encapsulation mais avec peu d'écarts entre les différentes valeurs.
- L'encapsulation de valsartan dans la matrice CHPMC/PEG est confirmée par de nouvelles bandes caractéristiques de valsartan telles que la bande à 1616 cm^{-1} de l'élongation des C=O du groupement carboxylate et du groupement amide tertiaire de valsartan et la bande d'élongation de la liaison N-Hlié intermoléculaire 3412 cm^{-1}
- Dans les microparticules le valsartan se trouve sur sa forme semi cristalline. Nous avons constaté que le taux de cristallinité du valsartan varie sensiblement en fonction des principales conditions de l'encapsulation.

➤ Cinétique de libération du Valsartan

L'étude de la libération in vitro du valsartan contenu dans les microparticules de CHPMC préparés au différents taux de SDS a indiqué que le taux de libération est plus grand à 0.1% de SDS et nous avons remarqué que la formulation développée avec 0.05% de SDS a donné un bon résultat avec un profil de libération prolongé.

L'effet du pH de la phase aqueuse affecte la cinétique de libération, nous avons remarqué un effet prolongé plus intéressant au pH= 6, dans le milieu gastrique et dans

le milieu intestinal la formulation préparée au pH=8 est plus prolongée, tandis que la libération au pH= 7 est plus rapide.

Les modèles mathématiques utilisés pour étudier le mécanisme de libération de valsartan à travers les microparticules de CHPMC/PEG, ont montré que la libération de valsartan :

- Dans le milieu gastrique suit un mécanisme de diffusion fickien régit par des cinétiques d'ordre 1, d'ordre 0 et d'Higuchi, par contre dans le milieu intestinal elle comporte deux phases de libération, la première phase suit un mécanisme de diffusion fickienne et la deuxième suit un mécanisme de diffusion non fickien, limité par le phénomène de transport, de gonflement et d'érosion de la matrice polymère.

En conclusion, l'étude de la libération de valsartan à partir des microparticules de CHPMC/PEG6000 a montré que le taux de libération de valsartan, dans le milieu intestinal est plus élevé que dans le milieu gastrique, et que dans ce dernier elle est très faible. Ce qui confère à notre formulation un effet gastro-résistant.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]: I. Elkin. Conception, synthèse et caractérisation de nouvelles macromolécules branchées biocompatibles pour encapsuler des principes actifs hydrophobes, thèse de doctorat, université de Montréal, 2013.
- [2]: L.N. Hassani, F. Hendra et K. Bouchemal : les polysaccharides amphiphiles auto associatif, recherche et développement, 2012.
- [3]: N. Joly. Synthèse et caractérisation de nouveaux Films plastiques obtenus par acylation et Réticulation de la cellulose, thèse de doctorat de l'université de Limoges, 2003.
- [4]: R. Kakkar, R. Rekha, D.N. Kumar, N. Sanju,.formulation and characterization of valsartan proniosomes, Maejo Int.J.Sci.Technol., 5(1), (2011) 146-158.
- [5]: Z. Boual. Contribution à l'étude des polysaccharides de quelques plantes spontanées à caractère médicinal de la région de Ghardaïa (Sahara septentrional Est algérien), Mémoire de Magister, Université Kasdi Merbah-Ouargla, 2009
- [6]: C. Satgé. Etude de nouvelles stratégies de valorisation de mono et polysaccharides, thèse de doctorat, l'université de Limoges, 2009
- [7]: P. A. Faugeras. Valorisation des fibres lignocellulosiques de la pâte à papier, Thèse de doctorat l'université de Limoges, 2012.
- [8]: J. Pourchez. Aspects physico-chimiques de l'interaction des éthers de cellulose avec la matrice cimentaire, thèse de doctorat ,Ecole supérieur des mines saint Etienne, 2006.
- [9]: R. L. Feller, M. Wilt. Evaluation of cellulose ether for conservation, Research in Conservation ,1990.
- [10]: S. Berlioz. Etude de l'estérification de la cellulose par une synthèse sans solvant. Application aux matériaux nanocomposites, Thèse de doctorat, Université de Joseph Fourier, 1992.
- [11]: M. Mazza. Modification chimique de la cellulose en milieu liquide ionique et CO₂ supercritique, thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2009.
- [12]: E. Lepage. Synthèse, caractérisation, fractionnement et étude des phases cristallines liquides du tricarbnilate de cellulose dans quatre solvant éthers,

Références bibliographiques

- thèse de doctorat, l'Université Laval, 1997.
- [13]: D. Ghemati. Modification chimique des polymères cellulosiques par greffage et formation de complexe d'inclusion avec les cyclodextrines, thèse de doctorat, Université de Boumerdés, 2011.
- [14]: J. Le Roux. Modification des fibres cellulosiques et amélioration des propriétés hydrophiles des pâtes bisulfites, thèse de doctorat, Université de Bordeaux I. 2003.
- [15]: N. Agnihotri, R. Mishrar, C. Goda, M. Arora, Microencapsulation –A novel approach in drug delivery: A review. *Indo Glob. J.Pharm.sci.*, 2(1), (2012)1-20.
- [16]: J. Richard, J.P.Benoit, Microencapsulation .Technique de l'ingénieur 2210, 2000, pp1-20.
- [17]: K.R. Patel, M.R Patel, T.J Mehta., A.D. Patel, N.M.Patel,.Microencapsulation :Review on novel approaches .*Int.J.Pharm.Technol.*, 3(1), (2011) 894-911.
- [18]: Li M., O. Rouaud, D. Poncet,.microencapsulation by solvent Evaporation: state of the art for process engineering approach, *Int.J.pharm.*, 363, (2008) 26-39.
- [19]: Y. Yeo, Baek N., and K. Park, Microencapsulation methods for delivery for protein drugs. *Biotechnol.bioprocess.Eng.* 6(4), (2001) 213-230.
- [20]: J.H. Park, Y. M. Park, Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs molecuels, 10, (2005)146-161.
- [21]: F. Theron,.Conception et mise en ouvre des procédé intensifié continue de microencapsulation par polycondensation interfaciale, thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2009.
- [22]: A. Boudendouna. Méthodologie de la formation d'une forme orale à libération prolongée, thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2010.
- [23]: R. Kieffer. Contacteur à membrane pour la précipitation du sulfate de baryum simulation numérique et résultats expérimentaux, thèse de doctorat l'université Claude Bernard –Lyon, 2008.
- [24]: S. Giraud. Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'amonuim. Application à élaboration d'un système polyuréthane monocomposante à propriété retardatrice de flamme pour l'induction textile, thèse de doctorat, Université des Sciences et Technologie de Lille, 2002.

Références bibliographiques

- [25]: J.P. Benoit, S. Briançon, E. Fattal, H. Fessi, P. legrand et C. Passirani., Sphéroïdes et forme vectorisé, (2007) 221-250, <hal-00385473>
- [26]: M. Socha. Apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines : application à l'absorption par voie orale et à la furtivité, thèse de doctorat, Université Henri Poincaré –Nancy 1, 2008.
- [27]: S. Maiti, P. Dey, S. Kaity, S. Ray, B. Sa, Invisitation on processing variables for the preparation of fluconazole –loaded ethyl cellulose microsphere by modified multiple emulsion technique, AAPS pharm.Sci.Technol., 10(3), (2009)703-715.
- [28]: N. Bolourtchian, K. Karimi, R. Aboofazeli, Preparation and characterization of ibuprofen microspheres, J.Microencapsulation, 22, (2005)529-538.
- [29]: S. Khoe, M. Yaghoobian, An investigation into the role of surfactants in controlling particle size of polymeric nanocapsules containing penicillin –G in double emulsion, Eur .J. Med. Chem., 44, (2009) 2392-2399.
- [30]: M. Hombreiro Pérez, C. Zinutti, A. Lamprecht, N. Ubrich, A. Astier, M. Hoffman, R. Bodmier, P. Maincent, The preparation and evaluation of poly(ϵ -caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and hydrophilic drug, J.Controlled Release, 65, (2000) 429-438.
- [31]: K. Saravana Kumar, P. Jayachandra Reddy, K.B. Chandra Sekhar, Development and Characterization of Mucoadhesive Microsphere of Naproxen Sodium by HPMC K15M as polymer, J. Pharm. Res., 4(11), (2011) 3943-3947.
- [33]: André-Abrant A., Taverdet J.-L., Jay J, Microencapsulation par évaporation de solvant, Eur.Polym.J., 37, (2001) 955-963.
- [34]: Y.Y. Yang, T.S. Chung, Ng N. Ping, Morphology drug distribution and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double emulsion solvent extraction /evaporation method, biomaterials, 22, (2001) 231-241.
- [35]: S. Rabeau, étude d'un procédé continue de microencapsulation basée sur micromelengeur, thèse de doctorat, Institut national polytechnique de Lorraine, 2009.
- [36]: R. Joel, B. Jean-Pierre, Microencapsulation, Technique de l'ingénieur, J2210, 2013, pp 2-20.

Références bibliographiques

- [37]: M. Iskandar. Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé: Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments, thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.
- [38] : S. Dash , P.N . Murthy, L. Nath , P. Chowdhury , Kinetic Modeling on drug Release From Drug Delivery Systems, *Acta Poloniae Pharmaceutical Drug Research*, 67(3), (2010) 217-223
- [39]: B. Nath, L. Kanta Nath, B. Mazumdar, N. Sharmal and M. Sarkar, Design and development of metformine floating microcapsules using two polymers of different permeability characteristics, *international journal of pharmaceutical Sciences and nanotechnology*, 2(3),(2009) 627-637.
- [40]: K. Maruyama, Y. Pongpaibul, M. Iwatsuru, Bioavailability of theophylline containing poly(methyl methacrylate) microspheres in rabbits, *J. controlled Release*, 10, (1989) 177-182.
- [41]: A. Benttencourt , A.J. Almeida , Poly (methyl methacrylate) particulate carriers in drugs delivery, *J. microencapsulation*, (2012)1-15.
- [42]: M. Saravana, K. Panduranga Rao, Pectin –gelatin and alginate-gelatin complex coacervation for controlled drug delivery: influence of anionic polysaccharides and drugs being encapsulated on physicochemical properties of microcapsules, *carbohydrate Polymers*, 80,(2010)808-816.
- [43]: V. R. Sinha, A. K. Singla, S. Wadhawan, R. Kaushik, R. Kumria, K. Bansal, S. Dhawan, Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs, *Int. J. Pharm.*, 274, (2004)1-33.
- [44]: J. Abuja, G. Durmaz, Preparation and evaluation of crosslinked chitosan microspheres containing furosemide, *Int. J. Pharm*, 111, (1994) 217-222.
- [45]: M. Kiliçarslan , T. Baykara , The effect of The drug/polymer ratio on the properties of the verapamil HCl loaded microspheres, *Int. J. Pharm.*, 252, (2003) 99-109.
- [46]: G. Jean-Marie. *Le préparateur en pharmacie –dossier 5 Pharmacologie*, 2001.
- [47]: B. Pitt, P. Poole-Wilson, R. Segal, F. Martinez, K. Dichstein, A. Camm, Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic

Références bibliographiques

- heart failure. A randomized trial –the losartan Heart failure Survival study Elite II. *Lancet* 355, (2000)1582-7.
- [48] : S. Bouriche, N. Ifourah, , Mémoire d'Ingénieur, Université A. Mira –Bejaia, 2010.
- [49]: M. Saydam, S.Takka , Bioavailabilty file : valsartan , *Fabad J. Pharm. Sci.*, 32, (2007)185-196.
- [50]: G. Flesch, P.Muller, P. Llyod, Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist in man, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 52, (1997)115-20.
- [51]: E. Kaschina, T. Unger, Effets des antagonistes des recepteurs AT1 sur l'endothélium vasculaire, Edition Flammarion médecine-sciences, Actualités Néphrologiques, 2002.
- [52]: A. Markham, K. Goa, Valsartan . A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs*, 54, (1997) 299-311.
- [53] : F. Lamalmi, M. Draoui, L. Benramdane, Y. Cherrahe, M. O. B. Idrissi, A. Zahidi, M. Imbenotte, Etude de la cinétique de libération de la théophylline à partir d'une matrice phosphatée élaborée par voie sol gel, *Biologie et Santé*, vol.4, n° 2, (2004) 1-15.
- [54] : S. NADJMA , Effet de la modification chimique des déchets lignocellulosiques sur les propriétés physico-chimique des composites PVC/papier journal, thèse de doctorat, Université de Béjaia, 2014.
- [55] : M. Khaber AZI. Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile: HydroxyPropylMethyl Cellulose et Gomme Guar, Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas-Sétif, 2011.
- [56] : A. Kara Slimane. Préparation des copolymères hydrosolubles à base d'amidon, Modification et contrôle des propriétés, Mémoire de Magister, Université Abou-Bakr Belkaid – Tlemcen, 2010.
- [57]: B. Khenouci. Etude, synthèse et obtention de matériaux Composites à partir de Cellulose de Polyacrylamide et de Polystyrène, Mémoire de Magister, Université Mentouri-Constantine, 2009.
- [58] : S. Bouriche. Encapsulation de la metformine dans des polymères biodégradables, Mémoire de Magister, Université de Bejaia, 2013.

Références bibliographiques

- [59]: F. Kahoul . Elaboration et caractérisation de céramiques PZT dopé et détermination de la frontière morphotropique (FMP), thèse de doctorat, Université Mohamed Khider – Biskra, 2013.
- [60]: S. Mouaziz, Préparation et Caractérisation des bentonites modifiées par des sels de Bis-imidazolium –Application à l'adsorption du bleu Telon, Mémoire de Master, Université Abou Bakr Belkaid –Tlemcen, 2012
- [61]: F. Emmanuel . Synthèse par voie catalytique et caractérisation de composite nanotube de carbone-métal-oxyde, poudres et matériaux denses, thèse de doctorat, Université Paul Sabatier de Toulouse, 1992.
- [62]: C.M. Keary, Characterisation of methocel cellulose by aqueous SEC with multiple detectors , Carbohydrate Polymer , 45, (2001)293-303.
- [63]: S. Roy, K. Pal, G. Thakur and B. Prabhakar, Synthesis of Novel Hydroxypropyl Methyl Cellulose Acrylate— A Novel Superdisintegrating Agent for Pharmaceutical Applications, Materials and Manufacturing Processes, 25(12), (2010)1477 - 1481
- [64]: A. Fatimi , Jean-François Tassin , Q.Sophie , Monique A. V. Axelos , P. Weiss, The rheological properties of silated hydroxyl propylmethylcellulose tissue engineering matrices, Biomaterials, 29(5), (2008)533-543.
- [65]: V. S. Dorozhkin. Is there a chemical interaction between calcium phosphates and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in organic/inorganic composites? , J. Biom. Mat. Res, Moscow, 2001.
- [66]: S. Nadeem, H. Asif, C. Lakshita, M. Shamsher Alam, M. Moloy and S.B. Parminder, Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review, journal of applied pharmaceutical science, 01(04), (2011) 12-19.
- [67]: M. Saydam, S. Takka, bioavailability file: valsartan, Fabad ; J. Pharm. Sci., 32, (2007) 185-196.
- [68]: J.H. Sung, K.K. Kim , J.O. Kim , B.J. Lee, C.S. Yong, H.G. Choi, Novel valsartan –loaded solid suspension with enhanced bioavailability and no crystalline changes, Int. J. Pharm., 422, (2012)202-210.
- [69]: K.Rajesh, Y. Prasanna Raju and R. Nagaraju, Dissolution enhancement of valsartan using natural polymers by solid dispersion technique Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre , 5 (2),(2013)126-134.

- [70]: K. Anjan Mahapatra, P. N. Murthy, B. Sudarsan ,P.K. Abikesh Mahapatra, and P. Pradhan, Dissolution Enhancement and Physicochemical Characterization of Valsartan in Solid Dispersions with β -CD,HP β -CD, and PVP K-30, Dissolution Technologies, February, 2011, pp 39-45.
- [71]: S.C.Dinda , D.P. Pattanayak, U.L. Narayan, Design and evaluation of a fixed dose combination formulation of valsartan and metformin hcl for biphasic drug release: a novel approach to increase therapeutic efficacy, Int.J.Pharm.Sci.Technol., 6(1),(2011)44-63
- [72]: K. Venkates Kumar, N. Arunkumar, PRP. Verma, C. Rani., Preparation and *in vitro* characterization of valsartan solid dispersions using skimmed milkpowder as carrier., International Journal of PharmTech Research., 1(3), (2009)431-437.
- [73]: O. Lahdiri, Elaboration et caractérisation de matériaux à base de zircone, Mémoire de Magister, Université de Tizi Ouzou, 2012.
- [74]: A.R. Dixit, S.J. Rajput, S.G. Patel, Preparation and bioavailability Assessment of SMEDDS containing valsartan, AAPS Pharm.Sci.Technol.,11,(2010)314-321.

Résumé : L'objectif de ce travail est la modification chimique de l'hydroxy propyle méthyle cellulose (HPMC), par carbonatation sélective des hydroxyles situés sur les carbones secondaires C'2 du radical hydroxy 2' propyle porté par le carbone C6 primaire, du cycle glycoside appartenant au dérivé cellulosique. La réaction carbonatation est réalisé sur du groupement fonctionnel OH, en aboutissant au dérivé dicarboxylate de HPMC, qui le rend plus chargé négativement et favorise sa précipitation dans des solvants usuels, tels que l'hexane et l'éthanol. La modification chimique à été confirmée par l'analyse infrarouge et par DRX. Parmi les caractéristiques recherchées du polymère, le poids moléculaire par la méthode viscosimétrique et sa solubilité, sont les plus marquantes. Le biomatériau modifié (CHPMC) est appliqué pour la préparation de microparticules, contenant un antihypertenseur, valsartan, par le procédé de l'émulsion simple (E/H) inverse et de l'évaporation de solvant. L'optimisation de plusieurs facteurs (pH de la phase aqueuse, taux de SDS, température, masse du polymère) montre l'influence de ceux-ci sur le taux de l'encapsulation de la substance active. L'étude de la cinétique de libération de valsartan, des différentes formulations de CHPMC-PEG-Valsartan, est réalisée dans deux milieux physiologiques (gastrique et intestinal).

Mots clés : HPMC- carbonatation- dérivé cellulosique – encapsulation – valsartan- cinétique de libération.

Abstract :The objective of this work is the chemical modification of hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), by selective carbonatation of the hydroxyl located on secondary carbons C'2 hydroxy 2' radical propyl carried by the primary C6 carbon cycle glycoside belonging to the cellulose derivative. The carbonatation reaction is achieved in the functional OH group in the resulting derivative dicarboxylate HPMC, which makes it more negatively charged and promotes precipitation in conventional solvents, such as hexane and ethanol. The chemical modification was confirmed by infrared analysis and XRD. Among the desirable characteristics of the polymer, the molecular weight by the viscosimetric method and solubility, are most important. The modified biomaterial (CHPMC) is applied for the preparation of microparticles containing an antihypertensive, valsartan, by the method of the simple reverse emulsion (W / O) and solvent evaporation. The optimization of number of factors (pH of the aqueous phase, SDS rate, temperature, mass of polymer) shows their influence on the rate of encapsulation of the active substance. The study of valsartan release kinetics, from the different formulations of CHPMC-PEG-Valsartan, is carried out in two physiological media (gastric and intestinal).

Keywords: HPMC- carbonatation- cellulose derivative - encapsulation - valsartan- release kinetics.

الملخص

الهدف من هذا العمل هو تغيير كيميائي لمشتق سيلولوزي وذلك بعملية اللائسترة من بين الخصائص المستنتجة هي الكتلة المولية والذوابنية التغيير كيميائي اكد بعدة تحاليل مثل الأشعة تحت الحمراء والأشعة X. ثم تحضير ميكروكابسولات من هذا البوليمار المتغير كاربونات الهيدروكسي بروبييل مثيل سليولوز تحتوي على مادة فعالة بالزاغرتن وهي مادة خافضة للضغط وذلك بطريقة اللا استحلاب وتبخير المذيب. عدة عوامل اثرت على نسبة تغليف بالزاغرتن مثل درجة الحرارة ونسبة SDS و pH تمت دراسة تحرير بالزاغرتن في وسطين في وسط معوي وفي وسط معدي

الكلمات الدالة

سليولوز مثيل بروبييل. الهيدروكسي. اللا استحلاب. تحرير. مادة فعالة. بالزاغرتن. تغليف