

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique
Université A. MIRA – BEJAIA



Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme de

Master

Filière : Génie des Procédés

Option : Génie pharmaceutique

Présenté par :

HARA Sabah

Thème :

Etude de l'influence des milieux physiologiques sur la cinétique de libération d'un principe actif (bésylate d'amlodipine) dans des microparticules de chitosane/CPMC

Devant les membres du Jury composé de :

M ^{me} O. SENHADJI	;	<i>Présidente</i>
M ^{me} N. HAMOUR	;	<i>Examinatrice</i>
M ^{me} H. BELKACEMI	;	<i>Promotrice</i>
M ^{elle} N. IFOURAH	;	<i>Co-promotrice</i>

Année universitaire : 2020-2021

Remerciements

Je remercie Dieu pour le courage, la patience et la santé qui m'ont aidé tout au long de mon parcours.

*Mes vifs remerciements vont à **M^{me} BELKACEMI** qui a bien voulu prendre la responsabilité de diriger mon travail, Pour cela, je les assure de mon sincère gratitude et de mon respect le plus profond.*

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à **M^{lle} IFOURAH Naima**, pour ses conseils et son aide lors de la réalisation de ce mémoire, merci infiniment.*

Je tiens à remercier tous les membres de jury pour avoir accepté de juger mon travail.

Mes remerciement sont aussi adressés à l'ensemble des techniciens de laboratoire de génie des procédés du bloc 11 plus précisément Mme AMMERANI, Mme BENAMOUR ainsi que Mme BARADAI de m'avoir bien accueillie et de m'avoir comptée parmi eux.

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé à élaborer ce travail de près ou de loin.

Sabah HARA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers Parents sans leurs amours, leurs sacrifices et leurs Encouragements je ne serais jamais arrivée à réussir dans mes études. Je sais bien *quel que soit les remerciements que je leurs adresse c'est peu, que dieu les protège et leur donne la santé et une longue vie.*

A mon très cher fiancé Hocine pour son soutien moral, et son profond attachement qui m'ont permet de réussir.

A mon seul et unique frère Hannibal et mes chères sœurs Nawel et Sarah

A mes chères grands parents qu'Allah les préserve
A toutes ma famille et ma belle-famille.

A toutes mes chères amies pour tout ce qu'on a partagées ensemble : Chahinez, Katia, Ryma, Sara, Kahina et samra et a toutes les personnes que je connaisse.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....1

Chapitre I

Les maladies cardio-vasculaires

I.1 Définition des maladies cardiovasculaires.....	3
I.2 Les maladies cardiovasculaires et leurs classes pharmaceutiques.....	4
I.3 Facteurs de risque cardiovasculaires et prévention.....	4
I.3.1 Facteurs du risque.....	4
I.3.2 Prévention	4
I.4 Médicaments cardiovasculaire.....	5
I.5 L'hypertension Artérielle.....	5
I.5.1 Définition.....	5
I.5.2 Les trois grandes hypertensions selon l'OMS.....	7
I.6. Définition, propriétés et mécanisme d'action de la molécule de bésylate d'amlodipine....	7
I.6.1 Définition.....	7
I.6.2 Propriétés physico-chimiques.....	7
I.6.3 Propriétés pharmacologiques	8
I.6.3.1 les propriétés pharmacocinétiques.....	9
I.6.3.2 Propriétés pharmacodynamiques.....	9
I.6.4 Les effets indésirables.....	9
I.7. Microencapsulation.....	10
I.7.1 Définition.....	10
I.7.1.1 Différents types de microparticules.....	10
I.7.1.2 Intérêts de la microencapsulation.....	11
I.7.1.3 Matériaux utilisés pour l'encapsulation.....	12

I.7.2 Polymères biodégradables.....	13
I.7.2.1 Définition.....	13
I.7.2.2 Les différentes sources de polymères biodégradables.....	13
I.7.3 Procédés d'encapsulation.....	14
I.7.3.1 Les procédés mécaniques.....	15
I.7.3.2 Les procédés chimiques	17
I.7.3.3 Les procédés physico-chimiques.....	18
I.8. La cinétique de libération de principe actif	21
I.8.1 Système à libération prolongée.....	21
I.8.2 Système à libération déclanchée.....	21
I.8.3 Modèles cinétiques de la libération du principe actif dans une forme médicamenteuse.....	22
I.8.3.1 Modèle d'ordre 1	22
I.8.3.2 Modèle de Higuchi.....	23
I.8.3.3 Modèle polynomial.....	23
I.8.4 Paramètres influençant la libération d'un principe actif.....	23
I.8.5 Plans factoriels à 3 niveaux « Plans de Box-Behnken ».....	23

Chapitre II

Matériel et méthodes

II.1. Propriétés physicochimiques des matières premières.....	25
II.1.1. Le principe actif (Bésylate d'amolodipine).....	25
II.1.2. Les excipients (polymères)	26
II.2. Matériels et échantillonnages.....	28
II.2.1. Matériels.....	28
II.2.2. Echantillons.....	29
II.3 Techniques physicochimiques	29

II.3.1 Spectrophotométrie d'absorption UV-Visible.....	29
II.3.1.1. Principe.....	29
II.3.1.2. Application de l'UV-visible	30
II.3.2. Spectroscopie infrarouge (IR).....	30
II.4 Préparation des milieux physiologiques.....	31
II.4.1 Milieux physiologique tampon pH=5.5 (duodénum).....	31
II.4.2 Milieux physiologique tampon pH=7.4 (Sanguin).....	35
II.5 Préparation des microparticules d'amlodipine dans la matrice Chitosane associé au CPMC par réticulation ionique.....	37
II.5.1 Protocole expérimental.....	37
II.5.2 Domaine expérimental des facteurs.....	38
II.5.3 Plan d'expérience Box-Behnken.....	38
II.6 Etude de la cinétique de dissolution des microparticules d'amlodipine.....	39

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1 Contrôles physico-chimiques du principe actif et des polymères.....	41
III.1.1 Caractères organoleptiques.....	41
III.1.2 Solubilité.....	41
III.1.3 Identification par spectrophotométrie d'absorption IR.....	41
III.2 Etude de la cinétique de libération de l'amlodipine encapsulé dans les microparticules chitosane/CPMC.....	46
III.2.1 Courbes de cinétique de libération dans le milieu duodéal à pH=5.5.....	46
III.2.1.1 Essai 1 (+ - 0)	46
III.2.1.2 Essai 2 (0 - +).....	48
III.2.1.3 Le taux de libération pour les essais 3(- - 0), essai 4(0 + +), essai 5(0 + -) et l'essai 6(- + 0).....	48
III.2.1.4 Le taux de libération pour les essais 8(0 0 0), essai 9(+ 0 -), essai 10(- 0 +) et l'essai 11(0 0 0).....	50

III.2.1.5 Le taux de libération pour les essais 12(0 - -), essai 14(+ + 0) et essai 15(+ 0+)	51
III.2.2 Modélisation des cinétiques de libération dans le milieu duodénum à pH=5.5	52
III.2.2.1 Modèle cinétique pour l'essai 1 (+ - 0)	52
III.2.2.2 Modèle cinétique pour l'essai 2 (0 - +)	55
III.2.2.3 Modèle cinétique pour les essais 3, 4, 5 et 6	57
III.2.2.4 Modèles cinétiques pour les essais 8 (000) et 9 (+ 0 -)	64
III.2.2.5 Modèles cinétiques pour les essais 10 (- 0 +) et 11 (0 0 0)	67
III.2.2.6 Modèles cinétiques pour les essais 12 (0 - -), 14 (+ + 0) et 15 (+ 0 +)	70
III.2.3 Cinétiques de libération dans le milieu sanguin à pH=7.4	74
III.2.3.1 Essai 3 (- - 0)	74
III.2.3.2 Essai 11 (0 0 0)	75
III.2.4 Modélisation des cinétiques pour les différents essais dans le milieu sanguin (pH=7.4)	76
III.2.4.1 Modèles cinétiques pour l'essai 3 (- -0)	76
III.2.4.2 Modèle cinétique pour l'essai 11 (0 0 0)	77

Liste des figures

Chapitre I : Les maladies cardiovasculaires

Figure.....	Pages
Figure I.1: Système cardiovasculaire.....	3
Figure I.2: Représentation schématique d'une microsphère et microcapsule	10
Figure I.3: Classification des polymères biodégradables	14
Figure 1.4: Schéma de principe d'un appareillage de nébulisation séchage.....	16
Figure 1.5: schéma de principe Gélification de gouttes	16
Figure I.6: schéma de principe Congélation de gouttes	17
Figure I.7: Mécanisme de la polycondensation interfaciale	18
Figure I.8: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe	19
FigureI.9: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.....	20
Figure I.10: microparticules de système à libération prolongée.....	21
Figure I.11: Microsphères montrant le principe du système à libération déclenchée.....	22

Chapitre II : Matériel et méthodes

Figure II.1: Aspect physique de bésylate d'amlodipine.....	26
Figure II.2: Structure chimique du chitosane.....	26
Figure II.3: Formule chimique développée de l'HPMC.....	27
Figure II.4: Structure chimique de TPP.....	28
Figure II.5: Les étapes de la préparation de Tampon pH=5.5.....	32
Figure II.6: Préparation des étalons d'amlodipine (pH=5.5).....	33
Figure II.7: Le spectre UV-Visible de l'Amlodipine a pH= 5.5.....	34
Figure II.8: courbe d'étalonnage de l'amlodipine à $\lambda = 369\text{nm}$ et à pH=5.5.....	35
Figure II.9: Les étapes de la préparation de Tampon pH=7.4.....	35
Figure II.10: Préparation des étalons d'amlodipine dans le tampon pH=7.4.....	36
Figure II.11: Le spectre UV-Visible de l'Amlodipine à pH= 7.4.....	36
Figure II.12: courbe d'étalonnage de l'amlodipine à $\lambda = 370\text{nm}$ et à pH=7.4.....	37
Figure II.13: Montage de la cinétique de libération de l'amlodipine contenu dans les microparticules de Chitosane /TPP/CPMC.....	40

Chapitre III : résultats et discussion

Figure III.1: spectres IR de l'amlodipine pur en pastille de KBr.....	42
Figure III.2 : spectres IR du chitosane pur en pastille de KBr.....	43
Figure III.3 : spectre IR du CPMC modifié en pastille de KBr.....	44
Figure III.4: spectre IR des microparticules de la formulation de l'essai 11 (point central).....	44
Figure III.5: Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodéal (PH=5.5) pour l'essai 1.....	47
Figure III.6: Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (PH=5.5) pour l'essai 2.....	46
Figure III.7: Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (PH=5.5) pour l'essai 3, 4,5 et 6 du plan d'expérience.....	49
Figure III.8: Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (PH=5.5) pour les essais 8, 9,10 et 11.....	50
Figure III.9: Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (PH=5.5) pour les essais 12, 14 et 15.....	51
Figure III.10: Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 1 dans le milieu duodénum à pH =5.5.....	53
Figure III.11: Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 1 dans le milieu pH=5.5.....	53
Figure III.12: Modèle polynomial d'ordre2 de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai1 dans le milieu pH=5.5.....	54
Figure III.13: Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 2 Dans le milieu duodénum à pH =5.5.....	55
Figure III.14: Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 2 à pH = 5.5.....	56
Figure III.15: Modèle polynomial d'ordre2 de la cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai2 dans le milieu pH=5.5.....	56
Figure III.16: modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai 3 dans le milieu pH=5.5.....	58
Figure III.17: Modèle polynomial d'ordre2 de la cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai3 dans le milieu pH=5.5.....	58
Figure III.18: Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 3 à pH =5.5.....	59
Figure III.19: modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai 4 dans le milieu pH=5.5.....	60
Figure III.20: Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 4 dans le milieu duodénum (pH=5.5).....	60
Figure III.21: Modèle polynomial d'ordre 2 de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 4 dans le milieu pH=5.5.....	61
Figure III.22: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 5 dans le milieu pH=5.5 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	62
Figure III.23: Modèle de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu pH=5.5 pour l'essai6 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	63

Listes des figures

Figure III.24: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu pH=5.5 pour l'essai 8 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	65
Figure III.25: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine à pH=5.5 pour l'essai 9 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	66
Figure III.26: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu pH=5.5 pour l'essai 10 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	68
Figure III.27: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine à pH=5.5 pour l'essai 10 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	69
Figure III.28: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodioine dans le milieu pH=5 pour l'essai 12 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	71
Figure III.29: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine à pH=5.5 pour l'essai 14 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	72
Figure III.30: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodioine dans le milieu pH=5.5 pour l'essai 15 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	73
Figure III.31: Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 3 dans le milieu sanguin (pH=7.4).....	74
Figure III.32: Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 11 dans le milieu sanguin (pH=7.4).....	75
Figure III.33: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu sanguin à pH=7.4 pour l'essai 3 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	77
Figure III.34: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodioine dans le milieu pH=7.4 pour l'essai 11 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.....	78

Liste des tableaux

Chapitre I : les maladies cardiovasculaires

Tableau I.1: Catégories des médicaments des systèmes cardiovasculaire.....	6
Tableau I.2: Classification des HTA selon l'OMS.....	7
Tableau I.3: Caractéristiques physico-chimiques du bésylate d'amlodipine	8
Tableau I.4: Comparaison entre microcapsule et microsphère	11
Tableau I.5: Principaux matériaux enrobants utilisés dans les procédés physico-chimiques et mécaniques de microencapsulation.....	12
Tableau I.6: Les trois grandes classes de procédés industriels de microencapsulation.....	15
Tableau I.7: Caractéristiques physico-chimiques typiques des microparticules obtenues par les principaux procédés industriels de microencapsulation.....	21
Tableau I.8: Matrice d'expériences du plan de Box-Behnken pour 3 facteurs.....	24

Chapitre II : matériel et méthodes

Tableau II.1 : structure chimique et caractéristiques physicochimiques du bésylate d'amlodipine.....	25
Tableau II.2 : propriétés physiques et chimiques du TPP.....	28
Tableau II.3 : volumes des prélèvements des solutions étalons d'amlodipine dans le tampon pH=5.5.	33
Tableau II.4 : courbe d'étalonnage de l'amlodipine à pH=5.5.....	34
Tableau II.5 : prélèvements pour les étalons d'amlodipine dans le tampon pH=7.4.....	36
Tableau II.6 : courbe d'étalonnage de l'amlodipine à pH=7.4.....	37
Tableau II.7 : Domaine expérimental des facteurs.....	38
Tableau II.8 : matrice du plan d'expérience de Box-Behnken à 3 facteurs et 3 niveaux pour la microencapsulation de l'amlodipine dans chitosane/TPP/CPMC.....	39

Chapitre III : résultats et discussion

Tableau III.1 : taux de libération de l'amlodipine encapsulé dans les microparticules de chitosane/CPMC dans le milieu duodécal à PH=5.5 pour les différents essais.....	46
Tableau III.2: Les résultats des calculs des deux modèles cinétiques pour l'essai 1.....	52
Tableau III.3: paramètres et équations des modèles de cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai 1 dans le milieu deudénum à pH= 5.5.....	54
Tableau III.4: Les résultats des calculs des deux modèles cinétiques pour l'essai 2 à pH=5.5.....	55
Tableau III.5: paramètres et équations des modèles de cinétique de libération d'amlodipine	

Liste des tableaux

pour l'essai 2 à pH=5.5 (duodénum).....	57
Tableau III.6 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 3 à pH=5.5.....	57
Tableau III.7 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 4 à pH=5.5.....	59
Tableau III.8 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 5 et 6 à pH=5.5.....	61
Tableau III.9 : Paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 8 et 9 à Ph=5.5.....	64
Tableau III.10 : Paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 10 et 11 à pH=5.5.....	67
Tableau III.11 : Paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 12,14 et 15 à pH=5.5.....	70
Tableau III.12 : taux de libération de l'amlodipine encapsulée dans les microparticules de chitosane/CPMC des microparticules des essais 3 et 11 dans le milieu sanguin à pH=7.4.....	74
Tableau III.13 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 3 dans le milieu sanguin à pH=7.4.....	76
Tableau III.14 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 11 dans le milieu sanguin à pH=7.4.....	77

Introduction générale

Introduction générale

Parmi toutes les voies d'administration, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt. En effet, les formes solides prises par cette voie présentent une grande facilité d'administration pour le patient [1].

Afin qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de l'organisme. Celle-ci correspond donc aux phases successives de libération par dissolution, de transport et de l'absorption [2,3]. Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus efficacement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration [4,5].

Le ralentissement de l'étape de mise à disposition est essentiellement lié aux phases de libération et de dissolution : c'est le principe même de la conception de formes à libération prolongée ou contrôlée dont l'objectif recherché est une libération étalée dans le temps [5]. Cet objectif peut être atteint en utilisant plusieurs procédés. L'un des procédés les plus couramment utilisé est l'inclusion du principe actif dans une matrice.

Parmi les différents types de matrices, la matrice hydrophile et hydrophobe constituée principalement d'un ou plusieurs polymères biodégradables et biocompatibles, présentant des intérêts certains [6]. Cette technique permet de protéger le principe actif contre les liquides physiologiques et 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 [7].

L'encapsulation est une des solutions envisagée et accessible car elle permet de protéger le principe actif des attaques extérieures en enrobant ces derniers dans une microcapsule.

L'encapsulation de principe actif est possible en utilisant des polymères, en particulier, biodégradables, bio résorbables, ... ou un mélange de ces derniers comme excipient. Ils sont très utilisés dans le domaine médical pour leur non toxicité et leur caractéristique à contrôler la libération du principe actif encapsulé. Pour choisir le bon polymère on doit vérifier certain facteur à savoir la nature du polymère et le procédé d'encapsulation [8].

Parmi ces polymères biodégradables, le chitosane, HPMC (Hydroxypropyle méthyle cellulose) modifié ou bien CPMC (Carbonate propyle méthyle cellulose), le TPP (Triphosphosphate de sodium) qui relie les deux derniers, qui sont d'ailleurs l'enjeu de notre travail.

Introduction générale

L'objectif de l'étude est la formulation des microparticules comportant un principe actif "bésylate d'Amlodipine", appartenant à la classe des antagonistes calciques, dans des polymères biodégradables en appliquant la technique de micro-encapsulation par gélification ionique. On doit optimiser les différents paramètres du procédé avec la méthodologie des plans d'expériences. Le but de cette recherche est d'obtenir une libération contrôlée par amélioration des cinétiques de libération de la substance active des microparticules, dans différents milieux physiologiques (duodéal, intestinal et sanguin).

Le mémoire est subdivisé en trois (03) chapitres, qui commencent par une introduction générale suivie du chapitre 1, constitué de deux parties, la première est un aperçu bibliographique sur les maladies cardiovasculaires et leurs classes pharmacologiques, sur les facteurs de risque ainsi que sur les médicaments pour les traitements cardiovasculaires.

La deuxième partie comportera les propriétés du principe actif qui est l'amlodipine et des polymères utilisés. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la microencapsulation de l'amlodipine, à ses applications et aux différentes techniques et procédés utilisés.

Le second chapitre regroupe l'essentiel de la partie expérimentale comportant les méthodes et les protocoles expérimentaux suivis et optimisés par le plan d'expérience de Box Behnken. Nous avons présenté en particulier le principe actif et les excipients, ainsi que les méthodes de préparations des différents milieux physiologiques pour l'étude cinétique de la libération par dissolution.

Le troisième chapitre inclut l'ensemble des résultats et discussions des paramètres du procédé d'encapsulation optimisé par plan d'expérience, et la modélisation des cinétiques de libération de l'amlodipine sous l'influence des principaux facteurs du process (quantité de TPP, pH de TPP, pH de la solution des polymères) et des différents pH des milieux physiologiques. On termine ce chapitre en présentant les différentes caractérisations physicochimiques (Spectroscopie infrarouge IR, Spectroscopie UV).

Le mémoire se termine par une conclusion générale, des références bibliographiques et des annexes.

Chapitre I :

Les maladies cardiovasculaires

Dans ce chapitre nous allons passer en revue les maladies cardiovasculaires (l'insuffisance cardiaque, l'hypertension...) et les médicaments qui traitent ces pathologies.

I.1 Définition des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde, elles provoquent plus de décès que toute autre cause de mortalité [9], elles regroupent un certain nombre de troubles (Figure.I.1) affectant le cœur et les vaisseaux sanguins comme :

- L'hypertension artérielle (élévation de la tension) ;
- Les cardiopathies coronariennes (crise cardiaque ou infarctus) ;
- Les maladies cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral) ;
- Les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes) ;
- L'insuffisance cardiaque ;
- Les cardiopathies congénitales ;
- Les cardiomyopathies [9].

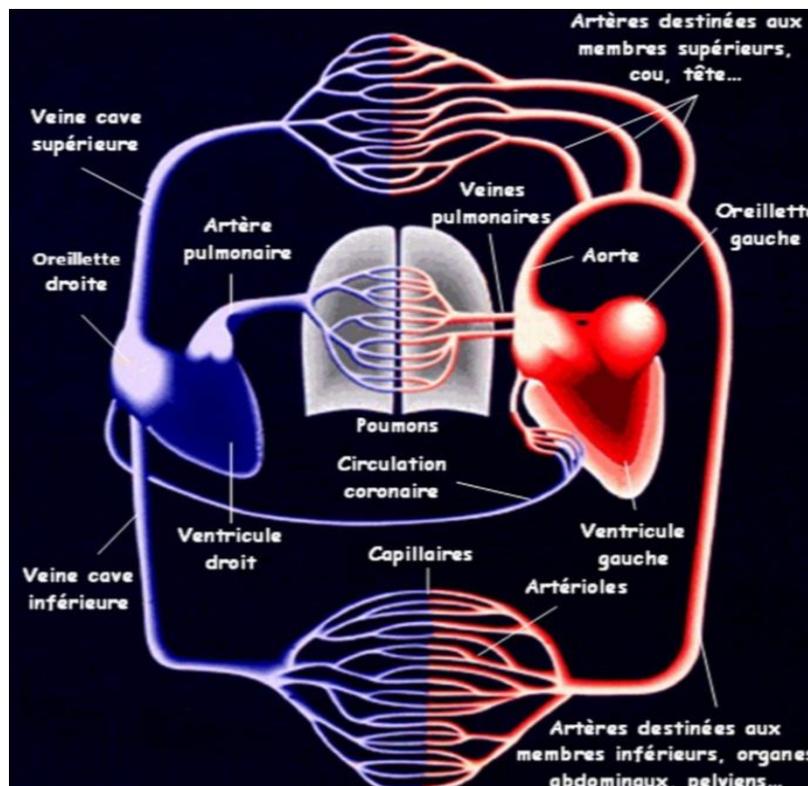


Figure I.1. Système cardiovasculaire [9].

I.2 Les maladies cardiovasculaires et les classes pharmacologiques

Les principales maladies de cette catégorie, qui sont recensées dans le monde sont classées comme suit [10]:

- Hypertension artérielle : traitée par les antihypertenseurs (HTA) ;
- Insuffisance coronaire : traitée par les anti-angineux ;
- Insuffisance cardiaque : traitée par les bêtabloquants et vaso-dilatateurs ;
- Troubles du rythme : traitée par les anti-arythmiques ;
- Pathologie veineuse et artérielle : traitée par les vasodilatateurs anti-thrombotiques

I.3 Facteurs de risque cardiovasculaires et prévention

I.3.1 Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires on cite [9]:

1. L'âge et le vieillissement de la population ;
2. L'obésité ;
3. Le diabète ;
4. Le tabagisme ;
5. La sédentarité ;
6. Les habitudes alimentaires ;
7. THS (traitement hormonal substitutif) ;
8. Le cholestérol (l'augmentation de LDL-cholestérol est directement associée au rétrécissement des artères.

I.3.2 prévention :

La politique de prévention est donc une priorité de santé publique : faire au moins 20 minutes d'exercices physiques adaptés à ses capacités un jour sur deux, modifier notre mode de vie (pas de tabac, lutter contre l'obésité, consommer beaucoup plus de fruits et légumes) permettrait de diminuer considérablement le nombre de morts prématurés par accident vasculaire. Par ailleurs, il s'agit de généraliser le dépistage préventif. C'est le rôle de la médecine préventive, effectuée par des médecins généralistes et par la médecine du travail chez l'adulte. Le bilan comporte la surveillance de la tension artérielle, la vérification régulière du

taux de cholestérol et l'auscultation du cœur. Il est important de corriger rapidement les anomalies pour éviter que la maladie ne progresse [11].

I.4 Médicaments cardiovasculaires

La cardiologie concerne l'étude du fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire (cœur et vaisseaux) et des maladies qui l'affectent. Les maladies cardiovasculaires sont très nombreuses. Sans prétendre à l'exhaustivité, on peut néanmoins citer les principales catégories: **l'hypercholestérolémie, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, la péricardite, l'endocardite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme...**etc. Les personnes âgées, les fumeurs ou les personnes souffrant d'hypertension, d'hypercholestérolémie et de diabète sont plus susceptibles que les autres de souffrir de pathologies cardiaques [12].

Les médicaments cardiovasculaires sont développés, mis sur le marché et contrôlés au cours d'un processus long et utilisant des compétences multiples à travers le monde [10]. On distingue principalement cinq (05) catégories de médicaments cardiovasculaires (**Tableau I. 1**):

I.5.L'hypertension Artérielle (HTA)

I.5.1. Définition :

L'hypertension artérielle (HTA) est donc un facteur de risque dont la définition est arbitraire, et définie par l'organisation mondiale de la santé(OMS), comme une pression artérielle systolique (PAS) égale ou supérieur à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique (PAD) égale ou supérieur à 90 mmHg. La PA varie en fonction des activités de la vie quotidienne. Elle est plus variable, parfois d'une minute à l'autre : elle s'élève lors d'un effort, d'une activité physique ou intellectuelle, d'un sport, d'un rapport sexuel ou sous l'effet d'une émotion. Contrairement, elle baisse pendant le repos et plus encore durant le sommeil. Ces variations physiologiques ne sont pas synonymes de risque augmenté ou d'état pathologique : une élévation transitoire de la PA ne correspond pas à une HTA [13].

Tableau I.1 : Catégories des médicaments des systèmes cardiovasculaires [14]

Catégories		Principales molécules	Indications thérapeutiques
Inhibiteurs calciques		Non bradycadisants: amlodipine (Amlor®), nicardipine (Loxen®), lercanidipine (Lercan®, Zanidip®); • Bradycadisants: vérapamil (Isoptine®), diltiazem (Tildiem®).	Hypertension artérielle, syndrome coronaires, cardiopathies ischémiques, anti arythmiques.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)		Ramipril (Triatec ®), péripindril (Coversyl®), trandolapril (Odrick®), lisinopril (Zestril®)	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de l'HTA ; • Traitement de l'insuffisance cardiaque ; • Traitement du post-infarctus ; • Traitement de fond de la maladie coronaire ; • Traitement de la protéinurie chez le diabétique de type 1.
Béta-Bloquants		<ul style="list-style-type: none"> • Non cardiosélectifs : (HTA, trouble rythmiques, coronaropathies, hors insuffisance cardiaque) : aténolol (Ténormine®), acebutolol (Sectral®) • Cardiosélectifs (utilisés dans l'insuffisance cardiaque) : Carvdilol (Kredex®), bisoprolol (Détsiel®, Cardensiel®) • Nouveaux bêtabloquants avec effet libérateur de NO : nibivolol (Temerit®, Nebilox®). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle (en 1^{er} intention) ; • syndrome coronaires aigus quels qu'ils soient (angor d'effort, infarctus ...) en baissant la fréquence cardiaque et en diminuant la consommation en oxygène du cœur ; • Insuffisance cardiaque chroniques cardiosélectifs, (à faible doses), en diminuant la tachycardie et régulant le nombre de récepteurs bêta adrénergiques sur les cellules cardiaques.
Diurétiques	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acétazolamide (Diamox®).	Traitement du glaucome aigu pour diminuer la pression intraoculaire.
	Diurétiques	Furosémide (Lasilix®), Bumétamide (Burinex®)	HTA, œdèmes d'origine cardiaque, rénale, insuffisance cardiaque aigue ou chronique.
	Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide (Esidrex®) et leurs dérivés (Indapamide : Fludex®).	HTA, insuffisance cardiaque (spironolactone, eplerénone) et hépatique.
	Diurétiques hyperkaliémiants	Amiloride (Modamide®), spironolactone (Aldactone®), eplerénone (Inspra®)	HTA, insuffisance cardiaque (spironolactone, eplerénone) et hépatique.
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II		Losartan (Cozaar®), Candesartan (Kensen®, tacand®), valsartan (Tareg®, Nisis®), olmesartan (Olmotec®, Alteis®), irbesartan (Aprovel®), telmisartan (Micardis®).	<ul style="list-style-type: none"> • HTA ; • Insuffisance cardiaque et post infarctus pour certain; • Protéinurie chez le diabétique de type 2;

I.5.2. Les trois grandes hypertensions selon l’OMS

Les principales HTA [9] sont spécifiées dans le tableau I.2.

Tableau I.2 : Classification des HTA selon l’OMS

HTA légère (mm Hg)	HTA modérée (mm Hg)	HTA sévère (mm Hg)	HTA grave (mm Hg)
140-159 ou PAD 90-99	PAS 160-179 ou PAD 100-109	PAS > 180 ou PAD > 110	PAS > 200 ou PAD > 120

PAS: pression artérielle systolique, exprimées en mm Hg.

PAD: pression artérielle diastolique, exprimées en mm Hg.

I.6. Définition, propriétés et mécanisme d’action de la molécule de bésylate d’amlopidine

I.6.1 Définition

Les inhibiteurs calciques comme l’amlopidine ralentissent le mouvement du calcium dans les muscles lisses des parois des vaisseaux sanguins, nécessaire à leur contraction.

L’amlopidine est un inhibiteur des canaux calciques, d’où il bloque des canaux spéciaux, appelés « canaux calcium », situés à la surface des cellules qui laissent normalement entrer les ions calcium dans les cellules. Lorsque les ions calcium s’introduisent dans les cellules des muscles des parois des vaisseaux sanguins, une contraction des vaisseaux se produit. En réduisant l’entrée du calcium dans les cellules, l’amlopidine empêche les cellules de se contracter, ce qui contribue au relâchement et à l’élargissement des parois des vaisseaux sanguins et entraîne une diminution de la pression artérielle [15].

I.6.2 Propriétés physico-chimiques :

Dans le tableau I.3, nous avons regroupé les principales propriétés physico-chimiques et structurales du bésylate d'amlodipine.

Tableau I.3 : Caractéristiques physico-chimiques du bésylate d'amlodipine

Le nom chimique selon l'IUPAC	(RS)-3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl- 3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulfonate; 2-[(2-Aminoethoxy) methyl]-4-(2-Chlorophenyl)-3-Ethoxycarbonyl-5-Methoxycarbonyl- 6-Methyl-1, 4-Dihydropyridine;
Poids moléculaire	567.05g/mole
Structure chimique	
Formule chimique brute	$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$
Aspect	poudre fine, blanche, hygroscopique
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol.

I.6.3 Propriétés pharmacologiques :

L'amlodipine agit en tant que:

- Inhibiteur calcique ;
- Vasodilatateur ;
- Antihypertenseur ;

- Anti-angoreux

I.6.3.1 les propriétés pharmacocinétiques :

✓ absorption :

Après administration orale à des doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée. Sa biodisponibilité absolue varie entre 64 et 80 %. Le pic plasmatique survient généralement 6 à 12 heures après la prise.

✓ Distribution, métabolisme et élimination :

Le volume de distribution est de 21 l/kg. La demi-vie d'élimination terminale est de 35 à 50 heures, et permet une prise unique quotidienne. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration.

Elle est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la molécule mère et 60% des métabolites sont excrétés dans les urines. Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques [15].

I.6.3.2 Propriétés pharmacodynamiques :

Chez les patients angoreux, l'administration d'amlodipine augmente la durée de l'effort, comme les autres antagonistes du calcium. Cette molécule est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Chez les patients transplantés rénaux et hypertendus, l'amlodipine administrée à la posologie usuelle, diminue la pression artérielle, augmente le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire et diminue les résistances vasculaires rénales [15].

I.6.4 Les effets indésirables :

Dans les études cliniques contrôlées par placebo chez les patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des œdèmes dans 11,1 %. L'incidence des vertiges était de 3,4 %, des maux de tête et une sensation de fatigue ont fréquemment été observés ainsi que des crampes musculaires, des nausées, une somnolence, des douleurs abdominales, des palpitations et une rougeur au visage ont été rapportés occasionnellement [15].

I.7. Microencapsulation :

Dans l'industrie, encapsuler est une volonté et un défi permanent que ce soit pour protéger une espèce face à un milieu agressif comme le tractus gastro-intestinal et la dégradation enzymatique, ou en contrôler la libération dans le temps.

I.7.1 Définition :

La microencapsulation est une technique permettant d'obtenir des microparticules individualisées, constituées du polymère enrobant, contenant une matière active. La matrice enrobante représente une barrière permettant la protection du principe actif ainsi que le contrôle de sa libération [8,16].

I.7.1.1 Différents types de microparticules :

Les microparticules sont des composées d'une matière active enrobée par un matériau constitué de polymères ou de lipides [17], de taille comprise entre $1\mu\text{m}$ et $1000\mu\text{m}$. Les matières actives sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules, ou encore catalyseurs de réactions chimiques [18, 19].

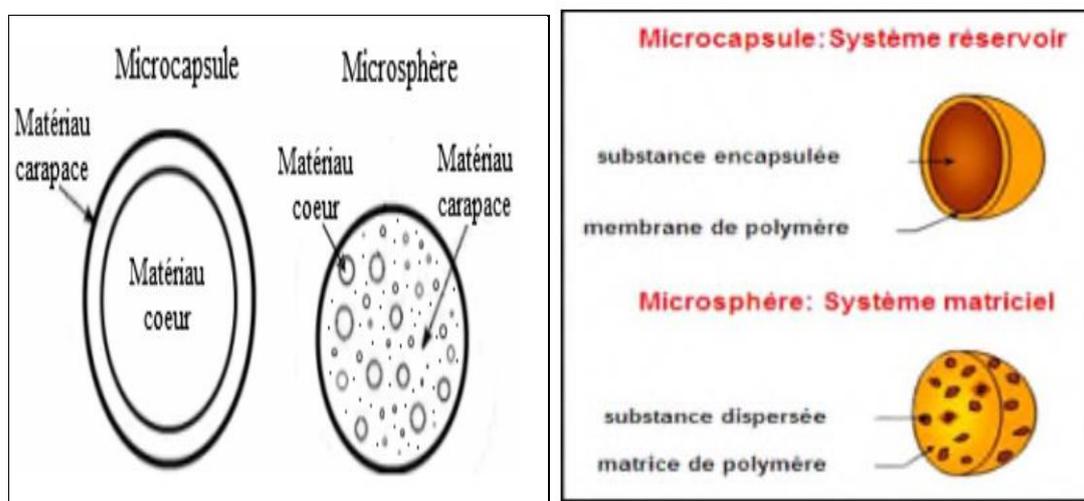


Figure I.2 : Représentation schématique d'une microsphère et d'une microcapsule [20].

✓ **La microcapsule :**

C'est une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide entouré d'une écore solide continue de matériau enrobant. Les microcapsules ne sont pas nécessairement sphériques.

✓ **La microsphère :**

C'est une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solution. (figure I.2).

Les microparticules présentent deux types de morphologie : les microsphères et les microcapsules [19] comme l'illustre la Figure I.2. Leur différenciation principale réside dans la dispersion du matériau cœur à l'intérieur du matériau enrobant, comme l'explique le Tableau I.4.

Tableau I.4 : Comparaison entre microcapsule et microsphère [21].

	Principe actif	Taux d'encapsulation du matériau cœur (% en masse)
Microcapsule	Solide ou liquide, enveloppé par le matériau carapace	85 – 90
Microsphère	Dissout ou dispersé dans le matériau enrobant	20 – 35

I.7.1.2 Intérêts de la microencapsulation :

Les microparticules peuvent avoir différents rôles, selon l'application pour laquelle sont conçues, elles assurent donc plusieurs fonctions telles que [16] :

- Assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation;
- Réalisation d'une mise en forme adaptée (dosage plus élevé dans de petits volumes) ;
- Améliorer la présentation d'un produit ;
- Masquer un goût ou une odeur ;
- Modification et maîtrise du profil de libération d'une matière active pour obtenir par exemple, un effet prolongé ou retard [22].

I.7.1.3 Matériaux utilisés pour l'encapsulation :

Les matériaux utilisés pour obtenir les microparticules sont nombreux et variés. Ils peuvent être de nature hydrophile, hydrophobe ou une combinaison des deux, ils doivent être capables de former un film stable et compatible avec la molécule à encapsuler [23,24]. Un certain nombre de matériaux ont été utilisés, nous pouvons citer :

- Les polymères d'origine naturelle animale ou végétale, tels que la gélatine, le chitosane, l'alginate de sodium, l'amidon et les amidons modifiés.
- Les polymères synthétiques, tels que les copolymères acryliques et méthacryliques, le polycaprolactone, les polymères d'acides lactiques et glycoliques.
- Les polymères semi-synthétique (dérivés cellulosique), tels que l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'acétate-phtalate de cellulose.
- Les lipides et les cires minérales : corps gras solides, glycérides, cires (d'abeille, de carnauba...), cires minérales [25, 26,27].

Tableau I.5 : Principaux matériaux enrobants utilisés dans les procédés physico-chimiques et mécaniques de microencapsulation [13].

Principaux matériaux enrobant	Procédés de mise en œuvre	Exemples de domaine d'application
Polymères d'origine naturelle		
Gélatine	Coacervation complexe Coacervation simple	Arômes ; Parfums ; Pharmacie Autocopiants
Alginate de sodium	Coacervation complexe Pralin	Biomédical : encapsulation de cellules ; Arômes ; Cosmétique Parfums ; Phytosanitaire
Chitosane	Coacervation complexe Prilling Spray-drying Spray-coating	Pharmacie ; Administration orale Libération gastrique Masquage de goût
Amidon	Spray-drying	Alimentaire : encapsulation d'arômes, d'huiles essentielles ou aromatiques, de vitamines et d'épices
Polymères cellulosiques		
Éthylcellulose (EC)	Coacervation simple Spray-coating	Pharmacie Masquage de gout
Hydroxypropylcellulose (HPC)	Spray-drying	Administration orale
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)	Évaporation - Extraction de solvant	Libération prolongée ou déclenchée (entérique)

Esters de cellulose entérosolubles		
Phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose		
Polymères synthétiques		
Copolymères acryliques et méthacryliques	Spray-drying Spray-coating Évaporation - Extraction de solvant	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Libération entérique Libération prolongée Masquage de goût
Lipides et cires minérales		
Corps gras solides (esters, alcools, acides gras)	Prilling Solidification d'émulsion (hot melt)	Cosmétique Chimie Pharmacie
Glycérides	Spray-coating	Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température
Cires (d'abeilles, de Carnauba, de Candelilla...)	Procédé de coacervation en milieu	Stabilisation de matières actives
Cires minérales	Supercritique	Masquage de goût

I.7.2 Polymères biodégradables

I.7.2.1 Définition

Les polymères biodégradables sont actuellement en plein essor de par leurs nombreuses applications, telles que les matériaux à usage médical (sutures, broches, prothèses chirurgicales...) ou à usage pharmaceutique (excipients ou matrice à libération contrôlée de principes actifs).

La biodégradation est la décomposition de matière organique par des microorganismes comme les bactéries, les champignons ou les algues [28].

I.7.2.2 Les différentes sources de polymères biodégradables

Les polymères biodégradables peuvent être classés selon leur mode de synthèse, l'origine et la nature de la matière première [29]. On dénombre quatre catégories différentes (Figure I.3).

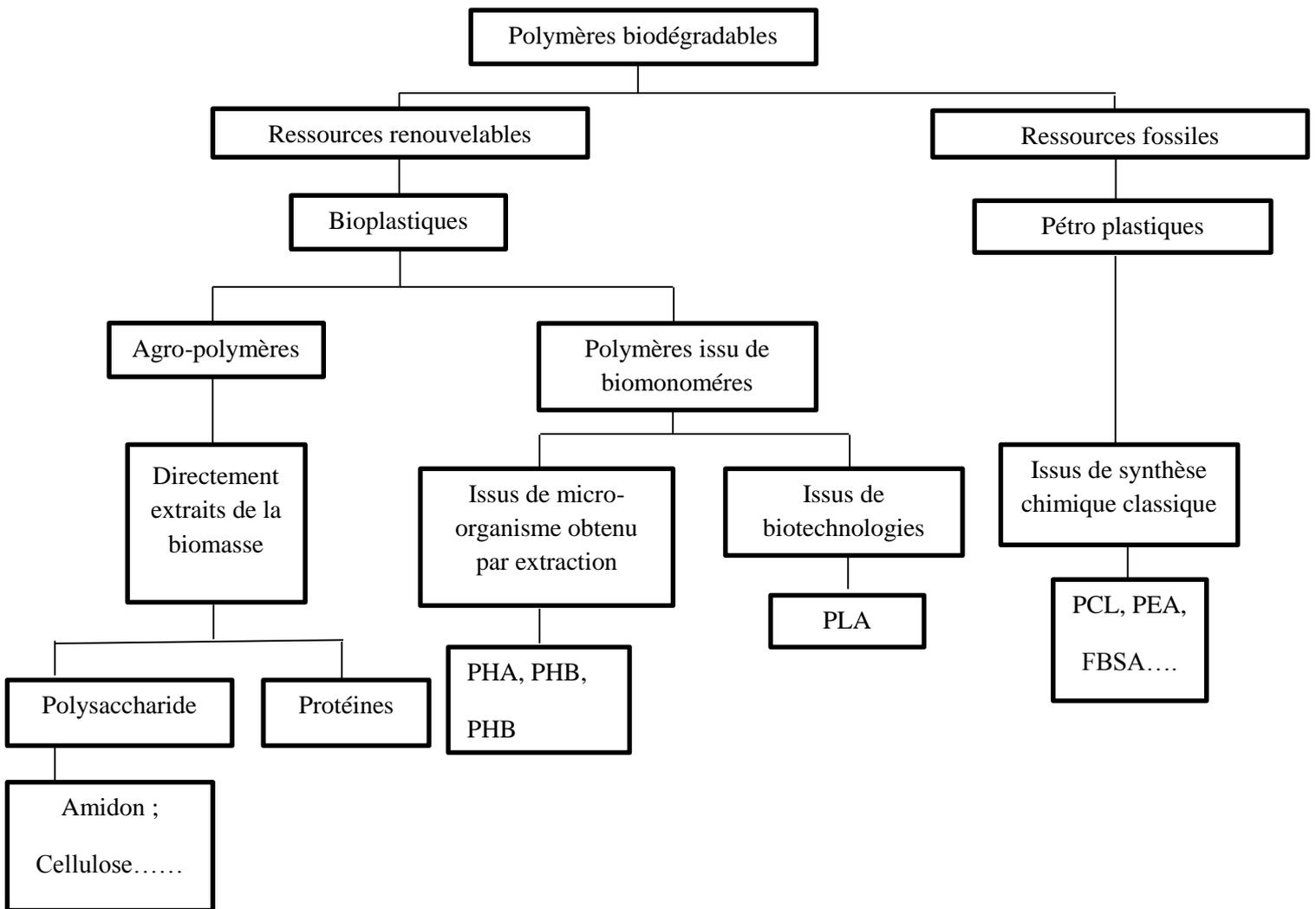


Figure I.3 : Classification des polymères biodégradables [29].

I.7.3 Procédés d'encapsulation

Les procédés de microencapsulation sont très diversifiés, il est nécessaire de les classer pour faire un choix approprié lorsque l'on doit résoudre un problème de formulation dans ce domaine. Plusieurs classifications existent, toutes aussi valables les unes que les autres. Les procédés permettant l'encapsulation de principe actifs sont mis au point par les chercheurs et les industriels. A chaque technique correspondent un intervalle de taille ainsi qu'un taux d'encapsulation et une structure interne différente.

Une classification intéressante peut aussi s'opérer en tenant compte du principe de la microencapsulation, qui permet ainsi de répartir les procédés industriels en trois groupes (tableau I.6) :

- Procédés mécaniques ;

- Procédés chimiques ;
- Procédés physico-chimiques [18, 30]

Tableau I.6 : Les trois grandes classes de procédés industriels de microencapsulation [13].

Procédés mécaniques	Procédés chimiques	Procédés physico-chimiques
<ul style="list-style-type: none"> . Nébulisation/séchage (spray-drying) . Gélification ou congélation de gouttes (prilling) . Enrobage en lit fluidisé (spray coating) . Extrusion/sphéronisation 	<ul style="list-style-type: none"> . Polycondensation interfaciale . Polymérisation interfaciale . Polymérisation en milieu dispersé (émulsion, mini émulsion, micro-suspension...) par voie radicalaire ou anionique 	<ul style="list-style-type: none"> . Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe) . Évaporation - extraction de solvant . Gélification thermique d'émulsions (ou hot melt)

I.7.3.1 Les procédés mécaniques :

Ils sont basés sur le séchage ou la solidification de gouttelettes contenant tous les constituants de la particule ciblée. Ils mettent en œuvre des techniques de pulvérisation (spray-drying, spray-coating), de formation de gouttes ou gouttelettes (prilling) et d'extrusion (extrusion/sphéronisation) [18].

1- Procédé de nébulisation/séchage

Le procédé de nébulisation/séchage [18] est un procédé continu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaire sèche. La formulation liquide initiale peut être constituée (figure I.4):

- soit d'une solution de matière active et de matériau enrobant ;
- soit d'une dispersion de particules solides de matière active dans une solution ou une émulsion de matériau enrobant ;
- soit encore d'une émulsion de matière active dans une solution de matériau enrobant.

Ce procédé comprend les 4 étapes séquentielles suivantes :

- nébulisation de la formulation liquide initiale pour former un aérosol ;
- mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée ;
- séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;

- séparation de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé.

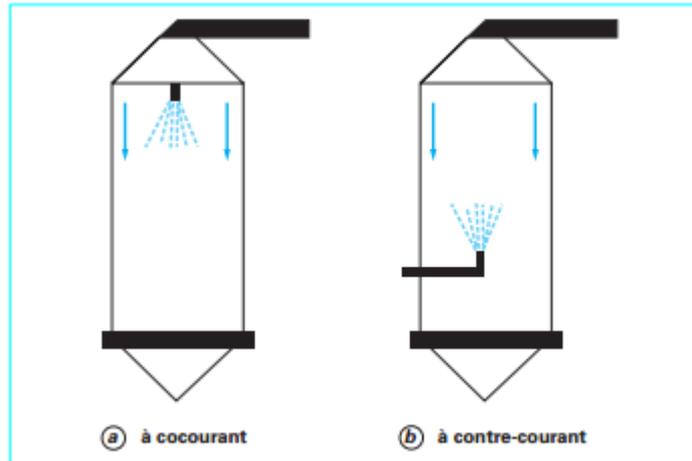


Figure 1.4 : Schéma de principe d'un appareillage de nébulisation séchage [18].

2- Gélification et congélation de gouttes

- La gélification de gouttes est basée sur la formation d'une solution [18], dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des gels sous une action extérieure, physique ou chimique.

Il s'agit, par exemple, de l'alginate de sodium, du chitosane ou de l'agarose. Dans le cas de l'alginate de sodium, les gouttelettes, formées par extrusion à travers une buse vibrante, sont réceptionnées dans une phase aqueuse gélifiante contenant du chlorure de calcium. Elles se transforment instantanément en des microparticules de gel sphérique (figure I. 5).

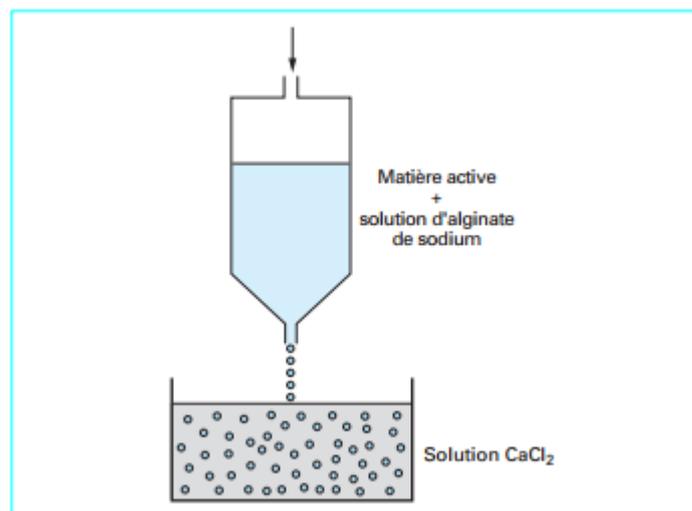


Figure I.5 : schéma de principe de la gélification de gouttes [18].

- La congélation de gouttes (ou spray-congealing) fait intervenir un matériau enrobant de type corps gras, glycéride ou cire à point de fusion relativement bas, compris entre 50 °C et 120 °C. Elle consiste à préparer un fondu de ce matériau enrobant dans lequel la matière active est solubilisée ou dispersée soit sous forme particulaire solide, soit sous forme de microgouttelettes d'émulsion inverse (eau dans huile). Cette préparation fondue est maintenue à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant et extrudée sous pression à travers une buse vibrante. Sous l'effet de la vibration, pour une fréquence bien choisie, le jet fondu est sectionné sous forme de gouttelettes sphériques de taille uniforme (figure I.6). Ces gouttelettes se refroidissent dans le milieu.

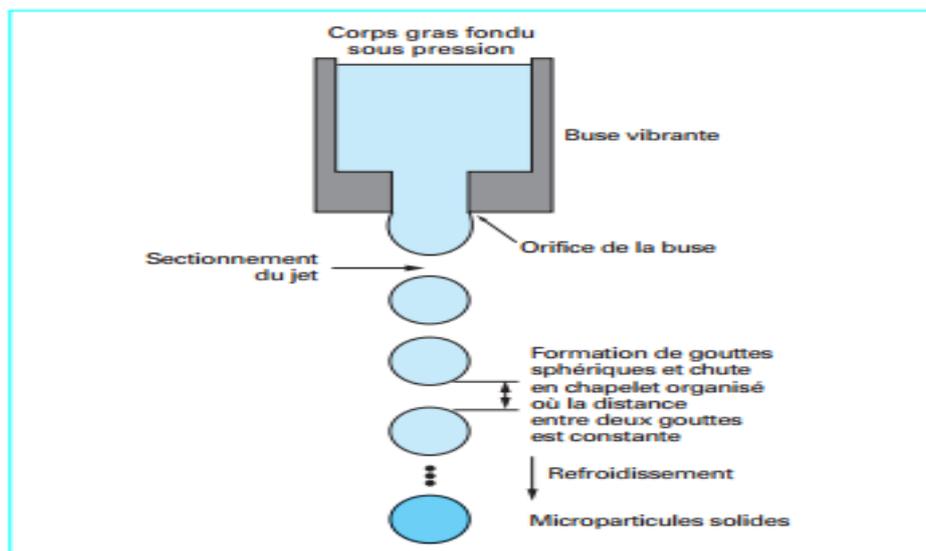


Figure I.6 : schéma de principe de la congélation de gouttes [18].

I.7.3.2 Les procédés chimiques :

Ils sont caractérisés par un déclenchement simultané de la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et de l'encapsulation du principe actif. Les procédés chimiques n'utilisent donc pas de matrices enrobant préformées. Ils sont basés sur la formation in situ du matériau enrobant par polycondensation, polymérisation radicalaire, ou polymérisation (polyaddition) anionique d'unités monomères. Ils se démarquent ainsi des deux classes de procédés décrits précédemment, qui font appel à des agents enrobant préformés, tels que des polymères ou des lipides [18].

1. Polycondensation interfaciale

La polycondensation interfaciale est un procédé qui permet de préparer in situ une membrane polymère à la surface de gouttelettes d'émulsion, grâce à une réaction chimique entre deux monomères bien choisis, la réaction se déroulant à l'interface entre la phase dispersée et la phase dispersante. La méthode s'applique à des solutions de matières actives, aussi bien organiques qu'aqueuses, ou à des matières actives liquides [18,31].

Dans le cas d'une matière active organosoluble, le procédé comprend les quatre étapes séquentielles suivantes :

- préparation d'une solution contenant la matière active et un monomère A organosoluble, dans un solvant organique (toluène, par exemple) ;
- formation d'une émulsion de la phase organique dans une phase aqueuse contenant un émulsifiant ou un polymère tensioactif (alcool polyvinylique, par exemple) ;
- addition dans la phase aqueuse d'un second monomère B hydrosoluble ;
- réaction des deux monomères aux interfaces huile/eau, où ils ont diffusé, pour former une membrane polymère (figure I.7).

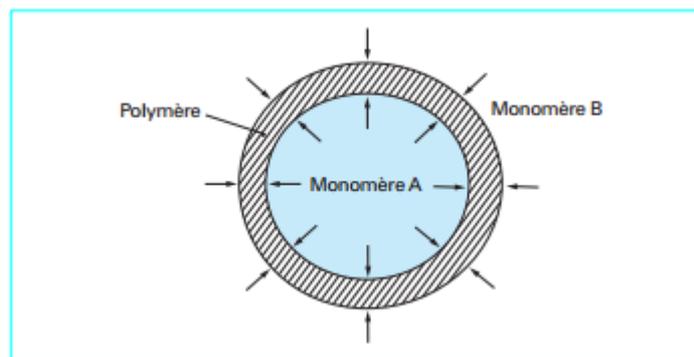


Figure I.7 : Mécanisme de la polycondensation interfaciale [18].

I.7.3.3 Les procédés physico-chimiques [18]

Ils sont dépendants : de la solubilité des agents enrobant sous l'effet de variations des conditions physiques (température, pH, ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible ...), de changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobant.

1- Procédé basé sur la séparation de phases [18,32]

Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvatation de macromolécules, conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution.

Tout facteur tendant à réduire la solvatation d'un polymère en affectant les propriétés du solvant ou la charge de la macromolécule va induire ce phénomène. À l'issue de la coacervation, deux phases seront en présence dans le milieu :

- l'une riche en polymère et pauvre en solvant, le coacervat,
- l'autre pauvre en polymère et riche en solvant, le surnageant.

Si, dans le même temps, une matière active est dispersée dans ce milieu, sous forme de gouttelettes par exemple, le coacervat formé pourra l'encapsuler si les conditions des phases en présence sont respectées. Lorsque la désolvatation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées est provoquée par une modification de pH du milieu aqueux, on parlera de coacervation complexe. En effet, la structure du coacervat est « complexe » puisqu'elle comprend deux polymères, par opposition à la coacervation simple qui génère des gouttelettes de coacervat constitué d'un seul polymère [33]. Le procédé de microencapsulation par coacervation complexe se déroule de la façon suivante (figure I.8)

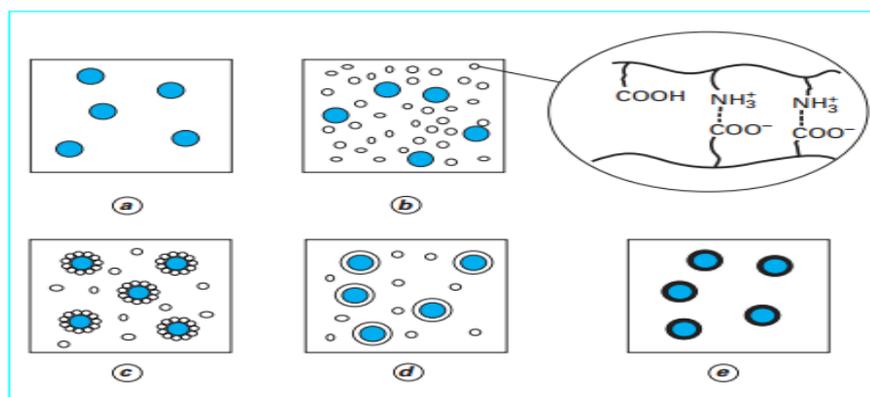


Figure I.8 : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe [18].

2- Encapsulation par émulsion/évaporation du solvant [18]

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvants repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation (figure I.9). 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 % [34,35].

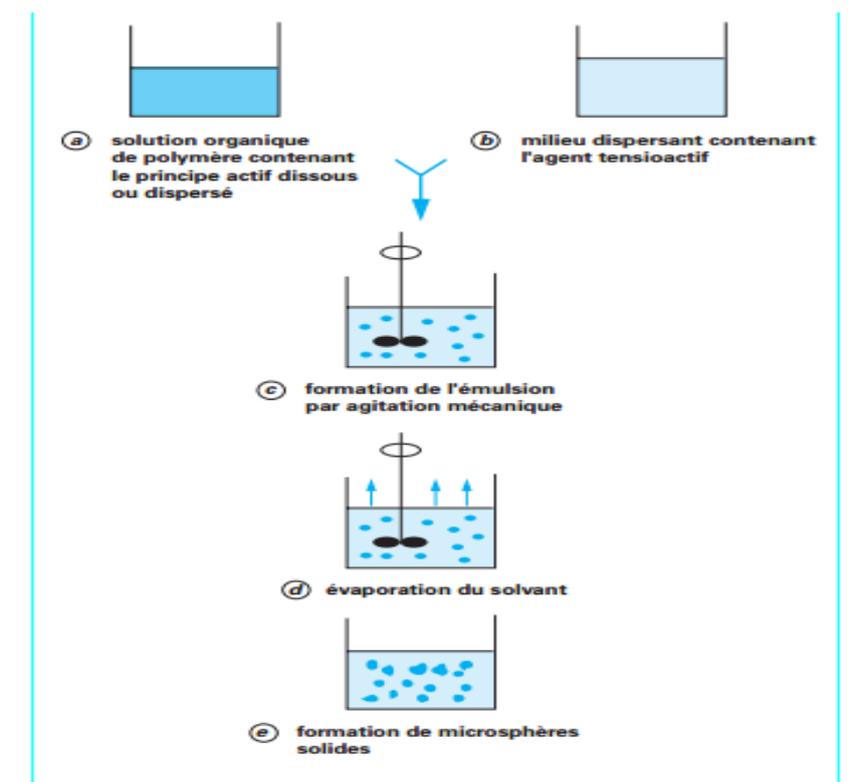


Figure I.9 : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant [18].

Le tableau I.7 présente la taille typique et le taux d'encapsulation ainsi que le type de morphologie obtenu qui, lui-même, détermine partiellement la libération de la matière active.

Tableau I.7 : Caractéristiques physico-chimiques typiques des microparticules obtenues par les principaux procédés industriels de microencapsulation [13].

Procédés	Domaine de tailles typiques (μm)	Distribution granulométrique	Morphologie	Taux d'encapsulation (%)	Type de libération
Polymérisation en milieu dispersé (émulsion, miniémulsion, microsuspension...) par voie radicalaire ou anionique	0,1 à 15	Étroite	Microsphère	< 50	Libération prolongée par diffusion à travers la membrane ou la matrice
Polycondensation interfaciale	0,5 à 50	+/- large	Microcapsule	< 80	Libération déclenchée (effet de pH, déshydratation, effet)
Polyaddition interfaciale	0,2 à 5	+/- large	Microcapsule	< 80	
Nébulisation/séchage (spray-drying)	1 à 50	large	Microsphère	< 40	

Coacervation complexe	5 à 200	+/- large	Microcapsule	70 à 90	mécanique, dissolution, attaque enzymatique)
Coacervation simple	20 à 200	+/- large	Microcapsule Microsphère	< 60	Libération prolongée
Émulsion - extraction de solvant (avec ou sans évaporation)	0,5 à 200	+/- large	Microsphère	< 25	
Gélification thermique d'émulsions (ou hot melt)	10 à 100	+/- large	Microsphère	< 20	
Extrusion/sphéronisation	> 200	Étroite	Microcapsule	< 50	
Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	> 100	Étroite	Microcapsule	60 à 90	Libération déclenchée par effet thermique ou effet de pH
Gélification ou congélation de goutte (prilling)	> 200	Étroite	Microsphère	<30	

I.8. 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 (figure I.10) prolongée [36].

I.8.1 Système à libération prolongée

Ce sont des microsphères, ce type de système est caractérisé par les mécanismes de libération mis en jeu au cours de la dissolution de la forme (diffusion passive, dégradation/dissolution du matériau enrobant, échange d'ions ...). Il s'ensuit que la libération dépendra des structures de ces systèmes (microcapsules ou microsphères) [8].

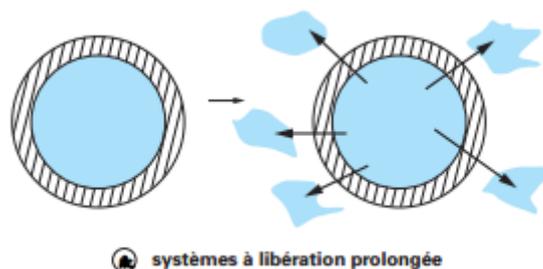


Figure I.10 : microparticules de système à libération prolongée [8].

I.8.2 Système à libération déclenchée

Généralement ce sont des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu par éclatement de cette membrane. La rupture est déclenchée (figure I.11), soit par une pression (mécanique ou osmotique), une variation de température, une variation de pH ou encore une dégradation enzymatique de la membrane [22, 28].

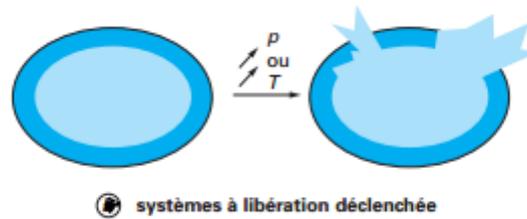


Figure I.11 : Microsphères montrant le principe du système à libération déclenchée [22, 28].

I.8.3 Modèles cinétiques de la libération du principe actif dans une forme médicamenteuse

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 [16].

I.8.3.1 Modèle d'ordre 1

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 : [38]

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

Et à l'échelle logarithmique par :

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

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 :

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

$$\ln(100 - Q) = -kt$$

Ce modèle est utilisé pour décrire l'absorption pour certains principes actifs et pour les formes conventionnelles [37].

I.8.3.2 Modèle de Higuchi :

Pour celui-ci, le rapport des concentrations varie linéairement en fonction de $t^{1/2}$. L'équation du modèle cinétique peut s'écrire globalement ainsi [38]:

$$C_t = K_H t^{1/2} \text{ ou bien } Q_t(\%) = K_H' t^{1/2}$$

K_H et 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].

I.8.3.3 Modèle polynomial :

Le modèle polynomial est intéressant parce qu'il permet de donner une équation empirique de tout phénomène physique, ne comportant pas de discontinuités au moins dans un certain domaine. Il est souvent utilisé pour des opérations de lissage de courbe [38].

I.8.4 Paramètres influençant la libération d'un principe actif

Il est à noter que les paramètres influençant la libération d'un PA encapsulé sont :

- la solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la membrane polymérique ;
- l'effet du pH de milieu ;
- le Taux d'encapsulation ;
- les interactions chimiques entre le PA et polymère (qui doivent être minimisées) ;
- les caractéristiques morphologiques du système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme) ;
- les caractéristiques du polymère, telles que le poids moléculaire (des études récentes montrent que les polymères de faibles poids moléculaires présentent une porosité plus élevée que celles des polymères à haut poids moléculaires), d'où une cinétique de libération plus rapide et plus élevée [40].

I.8.5 Plans factoriels à 3 niveaux « Plans de Box-Behnken »

Les plans de Box-Behnken comptent toujours 3 niveaux par facteur. On commence avec un plan factoriel complet, puis on utilise les interactions du plan complet pour construire de nouveaux facteurs en rendant leurs niveaux de facteurs identiques à ceux des termes d'interaction respectifs [63].

- S'il y a deux facteurs prenant chacun trois niveaux, il faut exécuter 9 essais
- S'il y a trois facteurs prenant chacun trois niveaux, il faut exécuter 27 essais.

Ces plans ont toutefois l'avantage d'être économiques et donc particulièrement utiles lorsque les essais expérimentaux à réaliser sont coûteux, et permettent de mieux cerner les

interactions entre les différents facteurs.

Tableau I.8 : Matrice d'expériences du plan de Box-Behnken pour 3 facteurs

N° d'essai	X1	X2	X3
1	-1	-1	0
2	1	-1	0
3	-1	1	0
4	1	1	0
5	-1	0	-1
6	1	0	-1
7	-1	0	1
8	1	0	1
9	0	-1	-1
10	0	1	-1
11	0	-1	1
12	0	1	1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

- **-1** : valeur minimale
- **+1** : valeur maximale
- **0** : valeur centrale

Chapitre II :

Matériels et méthodes

Introduction

Dans ce chapitre, nous allons présenter les matières premières utilisées, les protocoles et les techniques expérimentales mis en œuvre pour la réalisation de la partie pratique, comprenant le procédé d'encapsulation par plan d'expérience de Box-Behnken et l'étude de l'influence des milieux physiologiques sur la cinétique de libération de l'amlopidine.

II.1 Propriétés physicochimiques des matières premières

II.1.1 Le principe actif (Bésylate d'amolodipine)

• Les propriétés physico-chimiques

Les caractéristiques d'identification physico-chimique de Bésylate d'amolodipine sont résumées dans le tableau II.1 qui suit :

Tableau II.1 : structure chimique et caractéristiques physicochimiques du bésylate d'Amlodipine [41]

Le nom chimique (IUPAC)	(RS)-3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl- 3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulfonate; 2-[(2-Aminoethoxy) methyl]-4-(2- Chlorophenyl)-3-Ethoxycarbonyl-5-Methoxycarbonyl- 6- Methyl-1, 4-Dihydropyridine;
Poids moléculaire	567.05 g/mole
Structure chimique	
Formule chimique brute	C ₂₆ H ₃₁ ClN ₂ O ₈ S
Point de fusion (et de décomposition)	203 °C pKa = 9,02 à 23,5 °C
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol.

C'est une poudre blanche plus ou moins fine (Figure II.1).



Figure II.1 : Aspect physique de bésylate d'amlodipine

II.1.2 Les excipients (polymères)

a) Chitosane

Le chitosane est un polysaccharide linéaire formé d'unités D-glucosamines liées entre elles par des liens glycosidiques et de N-acétyl-D-glucosamine (figure II.2). Le chitosane est dérivé de la chitine, le deuxième composant très abondant dans la nature après la cellulose et il est caractérisé par son degré de désacétylation, sa viscosité et son poids moléculaire. Le chitosane se présente sous la forme d'un solide amorphe. C'est l'un des rares poly électrolytes naturels cationiques existant dans la nature. En solution dans un acide dilué, le chitosane se comporte comme un poly cationique de forte densité de charge, en raison de la protonation des groupements $-NH_2$ [42]. Ce polymère présente des propriétés très intéressantes, il est non-toxique, biodégradable, bactériostatique, antibactérien et antifongique [43]. Les chitosanes sont caractérisés par la matière première dont ils sont issus (crevette, crabe, calmar ...), leurs viscosités ou leurs poids moléculaires, leurs degrés de désacétylation et leur pureté.

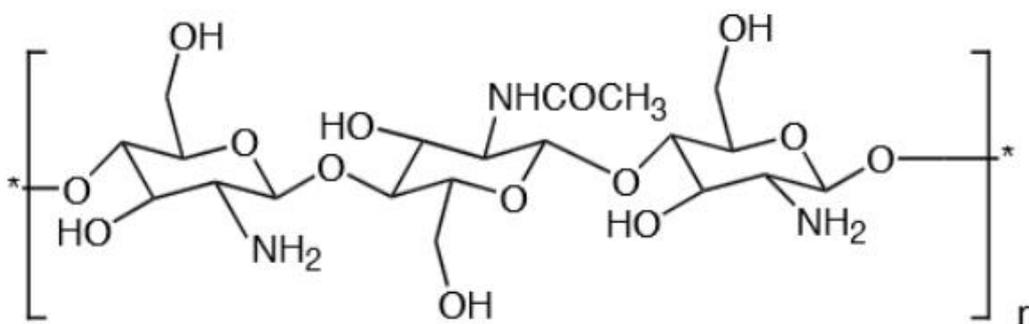
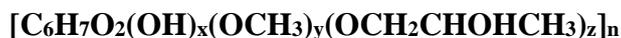


Figure II.2: Structure chimique du chitosane [43].

b) HPMC [44]

- **Formule chimique :** Hydroxypropylméthylcellulose



- **Application dans la formulation des comprimés :**

Le dérivé cellulose hydroxypropylméthyl (HPMC) possède des propriétés remarquables en termes de goût et d'odeur. L'HPMC aide à la libération contrôlée des substances actives.

Des propriétés liantes, épaississantes et d'enrobage viennent compléter le profil de ce produit. Le méthylcellulose se destine aussi à être utilisée en tant qu'agent de désagrégation pour les comprimés.

- **Propriétés organoleptiques :**

L'hydroxypropylméthylcellulose (Figure II.3) est sous forme pulvérulente ou de granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation. Pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène, elle se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

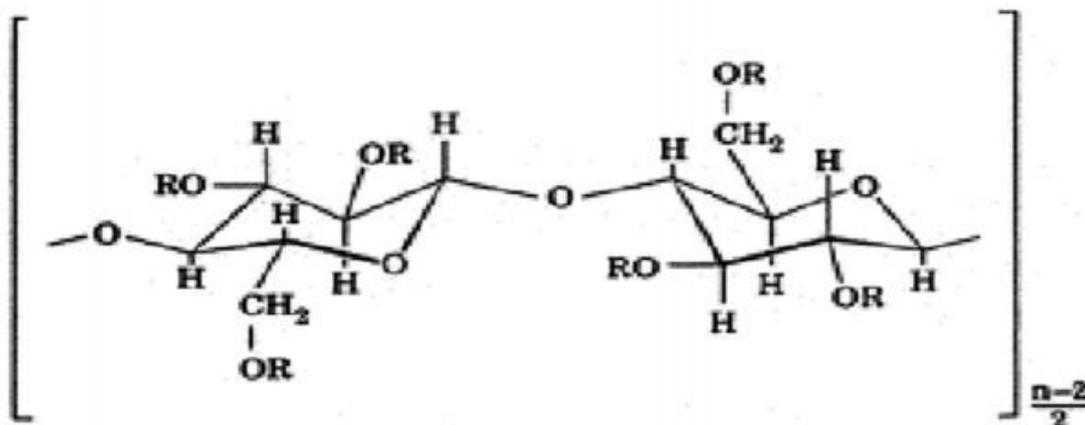


Figure II.3 : Formule chimique développée de HPMC [45].

c) Le tensioactif « Tripolyphosphate de sodium (TPP) » :

Il est appelé aussi triphosphate de sodium (STP), également le tripolyphosphate de sodium (STPP), ou le tripolyphosphate (TPP) est un agent réticulant et composé inorganique de formule $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$. C'est le sel de sodium du penta-anion polyphosphate (figure II.4), qui est la base conjuguée de l'acide triphosphorique.

Il est possible de réticuler le chitosane en le complexant avec des espèces de charges opposées. Une des méthodes les plus documentées à ce sujet est la réticulation avec le

tripolyphosphate (TPP). La formation des nanoparticules est immédiate, après addition d'une solution de TPP dans une solution acide de chitosane, et on peut obtenir des particules de tailles variables en jouant sur différents paramètres, comme la concentration en chitosane ou le ratio chitosane/TPP. D'autres espèces anioniques ont été utilisées pour fabriquer des particules de chitosane [37].

➤ **Structure chimique :**

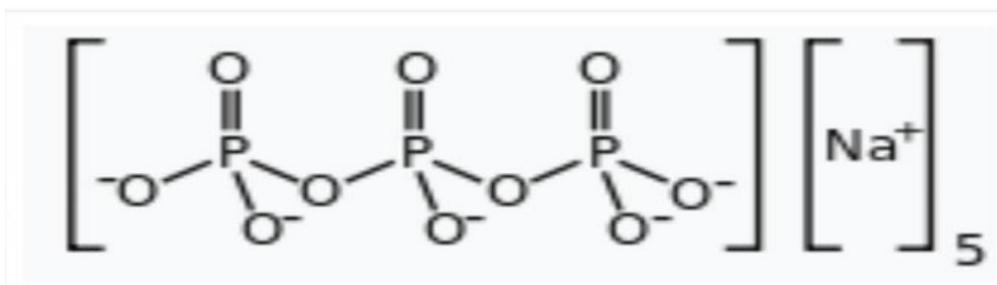


Figure II.4 : Structure chimique de TPP [37]

➤ **Propriétés physiques et chimiques du TPP**

Dans le tableau II.2, nous avons présenté l'essentiel des propriétés physicochimiques du TPP.

Tableau II.2 : propriétés physiques et chimiques du TPP [37].

Aspect	Poudre
Couleur	Blanche
Masse molaire	367,864 g/mol
Point de fusion	622 °C
Solubilité dans l'eau	14,5 g/100 ml (25°C)

II.2 Matériels et échantillonnages

II.2.1 Matériels :

- Fioles (25ml, 100ml, 1000ml)
- Tubes à essais de 25 ml
- Porte tube
- Béchers (50ml, 1000ml)
- Entonnoir
- Pipette de 5 ml

- Eprouvette de 1L
- Spatule
- Thermomètre
- Pissette
- Para- film
- seringues de 5 ml.
- Filtre seringue de 0.45 μm
- Cuves en Quartz
- Balance analytique de ± 0.1 mg de précision.
- pH-mètre de marque Hanna (figure 1, annexe 1).
- agitateur magnétique chauffant
- Bain de marque Memmert (figure 1, annexe 1)
- Agitateur à palettes avec réglage de vitesse de 50 à 1200 trs/mn.
- Spectrophotomètre UV-visible de marque UV SpectroSCAN 50 (figure 2, annexe 1)
- Spectrophotomètre FTIR affinity de marque Shimadzu (figure 2, annexe 1).

II.2.2 Echantillons :

- Amlodipine 10mg.
- Acétate de sodium
- Acide acétique
- Solution d'Acide Acétique à 0.2M
- Solution NaOH à 0.2M

II.3 Techniques physicochimiques

II.3.1 Spectrophotométrie d'absorption UV-Visible

II.3.1.1 Principe :

L'appareillage utilisé est le spectrophotomètre UV- visible Spectro Scan 50 à monofaisceau couplé à un microordinateur (**Figure 2, annexe 1**). L'analyse par UV-visible est une technique basée sur l'absorption des radiations lumineuses par la matière, dans le domaine qui s'étend du moyen ultraviolet au proche infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm.

D'une manière générale, elle est qualitative, mais elle a plus d'applications en analyse quantitative. Les calculs de concentration découlent de la loi de Beer-Lambert [46].

Le domaine spectral de la longueur d'onde UV- visible exploitable en pratique s'étend dans la gamme [200nm-800nm]. La spectrophotométrie UV- visible est une méthode d'analyse sensible et précise, et permet d'analyser des concentrations d'échantillons en solution homogène jusqu'à quelques ppm. Les spectres sont caractéristiques des molécules, et procurent des informations sur les transitions électroniques des orbitales atomiques, ioniques et moléculaires existant dans le squelette moléculaire ainsi sur l'influence des différentes substitutions du composé chimique.

II.3.1.2 Application de l'UV-visible :

Analyse qualitative :

Les applications de la spectrophotométrie dans l'UV-visible sont quelque peu limitées en analyse qualitative, parce que la résolution des bandes d'absorption des substances chimiques est moins importante. Elle permet de reconnaître la nature de la structure électronique des liaisons chimiques, leurs états d'énergie relatifs aux longueurs d'onde maximales d'absorption dans le domaine de l'UV-visible, qui sont spécifiques à des raies de résonance et de transitions électroniques propres à un ou plusieurs groupements chromophores appartenant au composé [47].

Analyse quantitative :

La technique UV- visible est exploitée depuis fort longtemps. La loi de Beer-Lambert relie dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solutions standards. Sa forme est exprimée par :

$$A = \varepsilon I C,$$

Avec :

A : absorbance ; paramètre optique sans dimension, accessible au moyen du spectrophotomètre.

ε : Coefficient d'absorption molaire à la longueur d'onde λ spécifique à une substance qui absorbe en solution.

I : l'épaisseur (cm) de la solution traversée, ou trajet optique.

C : concentration molaire [46].

II.3.2 Spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie IR est basée sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. Généralement dans la majorité des spectroscopies optiques comme la spectroscopie de fluorescence, l'absorption d'énergie permet à un électron d'une liaison chimique de passer d'un état fondamental à un état excité. Dans le cas de la spectroscopie

d'absorption IR, le rayonnement émis par la source polychromatique n'est généralement pas assez énergétique pour provoquer des transitions électroniques, mais il induit des transitions entre les niveaux d'énergie vibrationnelle. La transition vibrationnelle est également observée lors de la diffusion Raman qui est une spectroscopie de diffusion inélastique utilisant une radiation monochromatique (laser) pour exciter les électrons d'une liaison chimique. Lors de cette interaction il y a émission de radiations à des longueurs d'onde différentes de celle de la radiation incidente [48]. Les spectres infrarouges des différentes formulations sont enregistrés à la température ambiante, dans la plage de l'infrarouge moyen $400-4000\text{ cm}^{-1}$, sur des pastilles renfermant 80% de KBr et 2% de l'échantillon, préparée à l'aide d'une presse hydraulique sous une pression de 80 kN pendant 2 minutes. La pastille compacte (13 mm de diamètre et 2 mm d'épaisseur) obtenue est analysée dans le spectrophotomètre IR.

II.4 Préparation des milieux physiologiques

L'étude de cinétique de libération *in vitro* se fait dans les milieux physiologiques: duodénum (tampon pH=5.5) et sanguin (tampon pH =7.4).

II.4.1 Milieux physiologique tampon pH=5.5 (duodénum)

1. Solution d'acétate de sodium :

Selon la pharmacopée européenne :

$M = 136.08\text{g/mol}$ à 98%

$5.98\text{g} \longrightarrow 98\%$

$m \longrightarrow 100\% \quad \Longrightarrow \quad m = \frac{5.98 \cdot 100}{98} = 6.102\text{ g de AcNa}$

2. Solution d'acide acétique à 100% :

Solution AA à 2M ; $V = 100\text{ ml}$

Selon la pharmacopée européenne :

$M = 60.05\text{ g/mol}$

$m = 2 \cdot 60.05 \cdot 0.1 = 12.01\text{g}$

D'où,

$d = 1.05; d = \frac{m_{AA}}{V_{AA}} \Longrightarrow V_{AA} = \frac{m_{AA}}{d} \Longrightarrow V_{AA} = \frac{12.01}{1.05} = 11.438\text{ ml}$

Donc on fait dissoudre un volume de 11,438ml d'acide acétique et on complète jusqu'à 100ml avec de l'eau distillée dans une fiole de 100 ml.

✚ Mode opératoire (Tampon pH=5.5)

On pèse exactement 6.102g d'acétate de sodium (figure II.5), et on dissout la prise avec un minimum d'eau distillé dans une fiole de 1L. Après dissolution complète, on ajoute 3ml de la solution d'Acide Acétique à 2M, et on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée dans une fiole de 1L, puis on ajuste le pH à 5,5 si nécessaire avec une solution d'acide acétique à 0.2M ou avec une solution de NaOH à 0.2M, tout en contrôlant la valeur de pH avec un pH – mètre étalonné de type Hanna.



Figure II.5 : Les étapes de la préparation de Tampon
PH=5.5

✚ b- Préparation des étalons

On prépare une solution mère aqueuse d'amlodipine (Bésylate) de 100mg/l, on dissolvant 10mg d'amlodipine (Bésylate) dans 100ml d'eau distillée (tableau II.3). A partir de cette solution mère, on prépare des solutions filles par dilution (figure II.6) avec le tampon pH=5.5 pour avoir des étalons de concentrations suivantes : 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 (mg/l)

$$C_1 * V_1 = C_2 * V_2 \implies V_1 = \frac{C_2 * V_2}{C_1} = \frac{1 * 25}{100} = 0.25 \text{ml d'amlodipine à } 100 \text{ mg/l}$$

On applique cette méthode pour retrouver tous les volumes des prélèvements pour la série des étalons d'amlodipine.



Figure II.6 : Préparation des étalons d'amlopidine (pH=5.5)

Tableau II.3 : volumes des prélèvements des solutions étalons d'amlopidine dans le tampon pH=5.5.

Etalons	1	2	3	4	5	6	7
V (ml) solution standard 100mg/L	0.25	0.5	0.75	1	1.25	2.5	5
V (ml) milieu pH=5.5	24.75	24.5	24.25	24	23.75	22.5	20
[Amlo] mg/L	1	2	3	4	5	10	20

➤ ***Spectre UV-visible de l'amlopidine dans le milieu à pH=5.5 (duodénum)***

On trace le spectre de la solution de l'étalon (Figure II.7) de l'amlopidine à 4mg/L par balayage de la longueur d'onde dans le domaine de l'UV (200-400 nm), par rapport au blanc (tampon pH=5.5).

A partir de cette courbe, on remarque que l'amlopidine absorbe à deux longueurs d'ondes maximales qui sont : 234 et 369nm, de ce fait on va choisir la bande d'absorption à λ_{\max} = 369nm, qui est plus spécifique de ce principe actif et aussi la propriété d'amlopidine est identifiée à cette longueur d'onde.

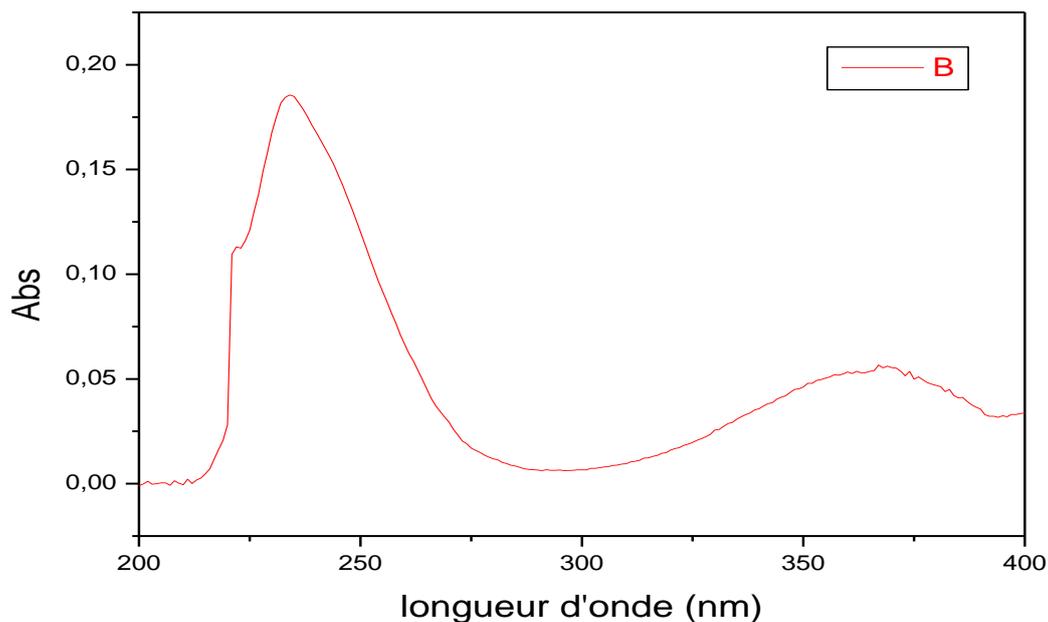


Figure II.7 : Le spectre UV-Visible de l'Amlodipine à pH= 5.5

Par conséquent, on mesure les absorbances des étalons préparés dans le tampon pH= 5.5, en fixant la longueur d'onde à 369nm. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau II.4, et la courbe d'étalonnage de l'amlodipine est représentée dans la figure II.5, dont l'équation est $Abs = 0.0114C$.

Tableau II.4 : courbe d'étalonnage de l'amlodipine à pH=5.5

N° étalons	1	2	3	4	5	6	7
[Amlo] mg/L	1	2	3	4	5	10	20
Abs ($\lambda_{max} = 369nm$)	0.0182	0.0309	0.0405	0.0585	0.0629	0.1179	0.2228

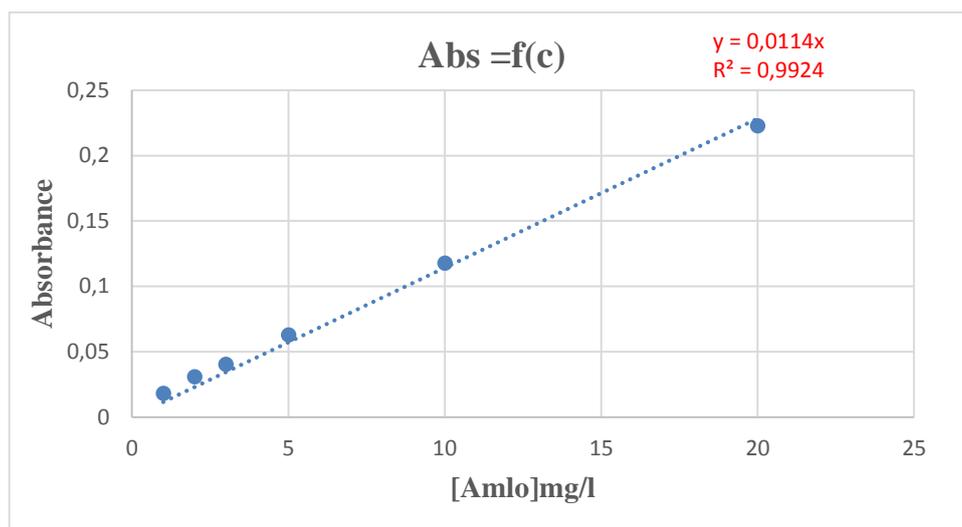


Figure II.8 : courbe d'étalonnage de l'amlopidine à $\lambda = 369\text{nm}$ et à $\text{pH}=5.5$

II.4.2 Milieux physiologique tampon $\text{pH}=7.4$ (Sanguin)

✚ a-Mode opératoire (Tampon $\text{pH}=7.4$)

On dissout 8g de NaCl, 0.76g de Na_2HPO_4 , 0.2 de KCl et 0.2g de K_2HPO_4 (figure II.9) dans un minimum d'eau distillée, puis on complète au trait de jauge dans une fiole de 1L avec de l'eau distillée. Le pH de la solution est ajusté à l'aide des solutions de HCl à 0.2M et de NaOH à 0.2M, par contrôle du pH avec un pH-mètre étalonné de type Hanna.



Figure II.9 : Les étapes de la préparation de Tampon $\text{pH}=7.4$

- **La solution standard d'amlopidine dans le tampon $\text{pH}=7.4$:**

On pèse 10mg d'amlopidine et on les introduit dans une fiole de 100ml.

- ✚ **b- Préparation des étalons à $\text{pH}=7.4$:**

On prépare la solution mère aqueuse d'amlopidine (Bésylate) de 100mg/l en suivant les mêmes que précédemment pour le milieu duodéal, sauf que cette fois-ci on utilise le tampon à $\text{pH}=7.4$ pour la dilution. (Figure II.10). On dissout d'abord 10mg d'amlopidine (Bésylate) dans 100ml d'eau distillée. A partir de cette solution mère, on prépare des solutions filles

(tableau II.5) par dilution avec le milieu pH= 7.4, pour avoir des étalons de concentrations suivantes : 1, 2, 3, 5, 10 (mg/l).



Figure II.10 : Préparation des étalons d'amlodipine dans le tampon pH=7.4.

Tableau II.5 : prélèvements pour les étalons d'amlodipine dans le tampon pH=7.4.

N ° étalons	1	2	3	4	5
V (ml) solution standard 100mg/L	0.25	0.5	0.75	1.25	2.5
V (ml) milieu pH=7.4	24.75	24.5	24.25	23.75	22.5
[Amlo] mg/l	1	2	3	5	10

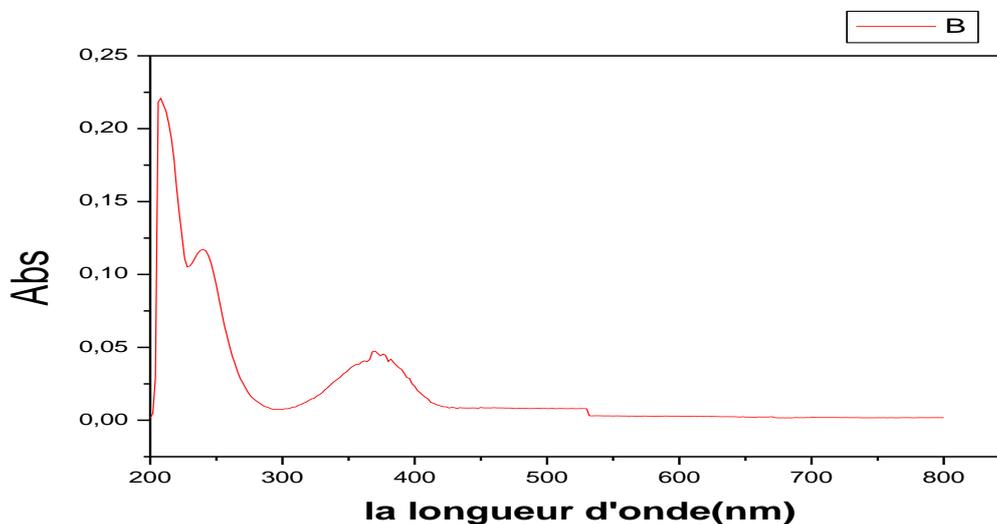


Figure II.11 : Le spectre UV-Visible de l'Amlodipine à pH= 7.4.

A partir de cette courbe (figure II.11), on remarque que l'amlodipine absorbe à des longueurs d'ondes maximales 208 nm et 370 nm, qui ont subi un léger décalage bathochrome de ce fait on va choisir la bande d'absorption à $\lambda_{max}= 370nm$. Par conséquent, on mesure les

absorbances des étalons en fixant la longueur d'onde à 370nm. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau II.6.

Tableau II.6 : courbe d'étalonnage de l'amlopidine pH=7.4

N ° étalons	1	2	3	4	5
[Amlo] mg/l	1	2	3	5	10
Absorbance à $\lambda_{\max}= 370\text{nm}$	0.0181	0.0253	0.0340	0.0481	0.0881

La courbe d'étalonnage de l'amlopidine dans le tampon sanguin est représentée sur la figure II.12, dont l'équation est : $\text{Abs}=0.0094\text{C}$

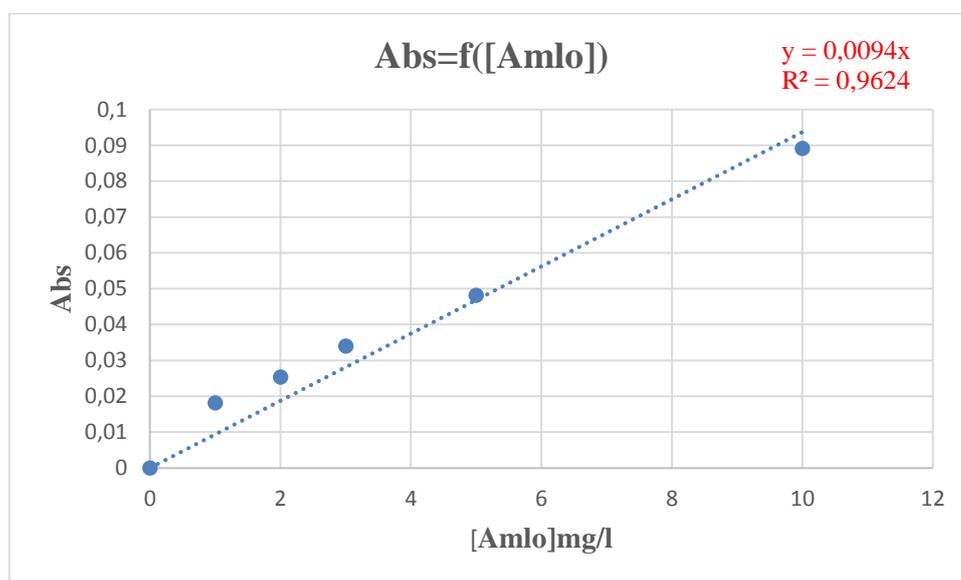


Figure II.12 : courbe d'étalonnage de l'amlopidine à $\lambda = 370\text{nm}$ et à pH=7.4

II.5 Préparation des microparticules d'amlopidine dans la matrice Chitosane associé au CPMC par réticulation ionique

II.5.1 Protocole expérimental

L'élaboration des microparticules à base de polymères biodégradable a été faite en utilisant la méthode gélification ionique par le triphosphate de sodium. L'encapsulation est effectuée par la méthode de réticulation ionique selon le protocole mis au point au laboratoire [49].

1ml d'une solution d'amlopidine contenant 10mg de bésylate d'amlopidine est ajouté au mélange de la phase dispersée contenant 10 ml d'une solution de chitosane à 2 % d'acide acétique et 10 ml de HPMC modifié (CPMC). Ensuite, ce mélange est introduit dans une seringue de 25 ml graduée, puis ajouté goutte à goutte à 100 ml de la solution de TPP de

différentes concentrations (voir plan d'expérience) sous agitation modérée pendant 30 min. A la fin, on filtre la solution les microparticules sont récupérées et séchées à l'air libre pendant plusieurs jours.

II.5.2 Domaine expérimental des facteurs

Le choix des facteurs est fondé sur des travaux antérieurs [49], et appuyés par les résultats obtenus précédemment au laboratoire.

Les facteurs susceptibles d'affecter le taux d'encapsulation d'amlodipine et le domaine expérimental sont donnés dans le tableau II.7 qui suit :

Tableau II.7 : Domaine expérimental des facteurs

Facteurs	Niveaux		
	-1	0	+1
X₁= quantité de TPP (g/L)	0.25	1.125	2
X₂= pH de TPP	4	6	8
X₃= pH de la phase dispersé	4	5	6

II.5.3 Plan d'expérience Box –Behnken

Les résultats des Taux d'encapsulations mesurées avec les différentes combinaisons des trois variables étudiées sont répertoriés dans le tableau 8, en suivant la matrice à 15 essais du plan d'expérience de Box-Behnken à 3 facteurs et 3 niveaux (Tableau II.8) [49].

Tableau II.8 : matrice du plan d'expérience de Box-Behnken à 3 facteurs et 3 niveaux pour la microencapsulation de l'amlodipine dans chitosane/TPP/CPMC

N° d'essai	X1	X2	X3	Taux d'encapsulation (%)
1	-1	+1	0	92.43
2	0	-1	+1	89.75
3	-1	-1	0	90.49
4	0	+1	+1	90.67
5	0	+1	-1	89.29
6	-1	+1	0	90.59
7	-1	0	-1	88.73
8	0	0	0	91.32
9	+1	0	-1	88.18
10	-1	0	+1	87.53
11	0	0	0	91.51
12	0	-1	-1	90.51
13	0	0	0	90.76
14	+1	+1	0	91.41
15	+1	0	+1	92.15

II.6 Etude de la cinétique de dissolution des microparticules d'amlodipine

L'étude de la cinétique de libération *in vitro* de l'amlodipine, contenue dans les microparticules de Chitosane /TPP/CPMC, dans les deux milieux physiologiques, duodénum et sanguin, a mis en évidence l'influence des paramètres de l'encapsulation (quantité de TPP, pH de TPP, pH de la phase dispersée) sur l'allure des profils de la cinétique de libération du principe actif, et de cerner la meilleure formulation de microparticules de l'amlodipine.

Le test de dissolution *in vitro* d'amlodipine est réalisé dans un bac de 900 ml. Une quantité (50mg) des microparticules de Chitosane /TPP/CPMC/Amlo est introduite dans 900ml du milieu de dissolution. Le bain-marie est réglé au préalable à une température de 37 ± 0.5 °C, sous agitation continue de 50 tours/min assurée avec un agitateur à palettes (figure II.13).



Figure II.13 : Montage de la cinétique de libération de l'amlodipine contenu dans les microparticules de Chitosane /TPP/CPMC.

Les premiers prélèvements de 3.5 ml sont effectués à chaque instant, d'abord initialement à t_0 puis à $t_1=10\text{min}$, suivis des prélèvements chaque 30min pendant 4heures. Le même protocole est appliqué pour les deux milieux physiologiques.

Les prélèvements ont été effectués à l'aide d'une seringue de 5 ml graduée dotée d'un filtre micro-seringue de $\varnothing=0.22\mu\text{m}$. Le dosage des échantillons est ensuite réalisé par spectrophotométrie UV-visible, en mesurant les absorbances des solutions sans dilution aux longueurs d'onde maximales spécifiques et conformément aux résultats des courbes d'étalonnage dans les différents milieux.

Chapitre III :

Résultats et discussion

Introduction

Dans ce chapitre nous avons rassemblé les résultats obtenus lors de notre étude. Ce travail est fondé essentiellement sur l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif, le bésylate d'amlodipine (cardiovasculaire et beta-bloquant), dans les deux milieux physiologiques (duodénum, sanguin), ainsi que l'ensemble des caractérisations par analyse infrarouge et UV.

III.1 Contrôles physico-chimiques du principe actif et des polymères:

III.1.1 Caractères organoleptiques :

- Aspect et couleur

Mettre quelques grammes de l'amlodipine sur un papier aluminium puis observer ses particularités. C'est une poudre blanche.

III.1.2 Solubilité

On remarque une solubilité rapide et complète dissolution de l'amlodipine dans le milieu physiologique pH= 5.5.

III.1.3 Identification par spectrophotométrie d'absorption IR

La spectroscopie infrarouge est très utile pour examiner la présence de liaisons ou toute autres interactions chimiques 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.

➤ Spectres IR des matières premières :

-bésylate d'Amlodipine (principe actif)

La **figure III.1** montre le spectre IR du principe actif (Amlodipine). Les bandes d'absorption les plus significatives sont données comme suit :

- 3300 et 3167 cm^{-1} : attribuées respectivement aux bandes de vibration de valence vas et vs de N-H de NH_2 d'amine primaire (moyennes).
- 1717 cm^{-1} : correspond à l'élongation ν (C=O) de l'ester proche du méthyl en méta sur le cycle pyridinium (forte).
- 1674 cm^{-1} : est attribuée à l'élongation ν (C=O) de l'ester proche de l'éther en méta' sur le cycle pyridinium (forte).
- 1616 cm^{-1} : $\delta(\text{NH})$ dans le plan du groupement amine primaire NH_2 (forte).
- 1494 cm^{-1} : $\delta(\text{NH})$ dans le plan du groupement NH d'amine secondaire cyclique (forte).
- 1207 cm^{-1} : vas(SO_3) due à l'élongation asymétrique du groupement sulfonium (forte).
- 1126 cm^{-1} : $\nu(\text{C-O-C})$ correspondant à l'élongation de la fonction éther (forte).

- 1091 cm^{-1} : $\delta(\text{N-H})$ due à la déformation de l'amine secondaire

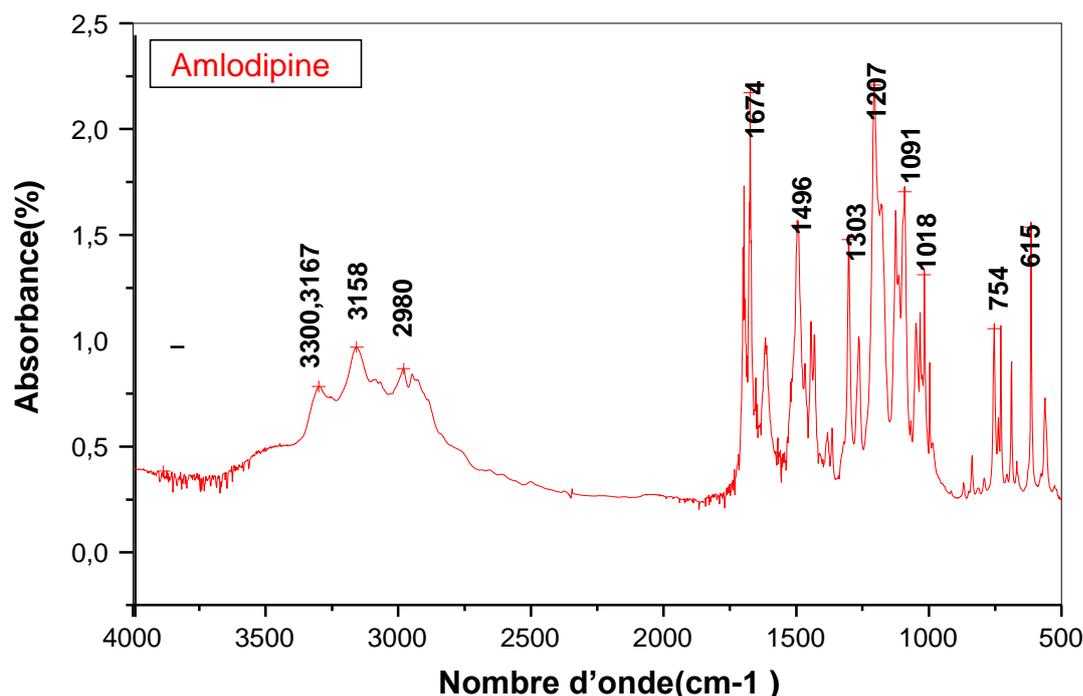


Figure III.1 : spectre IR de l'amlodipine pur en pastille de KBr

Cette analyse montre bien qu'il s'agit de la structure de l'amlodipine qui est d'une bonne pureté et non dégradée.

-Spectre IR du chitosane (polymère)

Le spectre de la figure III.2 montre une large bande à $3100\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ correspondant aux vibrations d'élongation fortes et larges des -OH liés par des liaisons hydrogènes, masquant celle des liaisons-NH des groupements d'amine primaire et de l'amide.

-une bande très faible à 2950 cm^{-1} de l'élongation asymétrique du CH_3 de l'amide secondaire sur le cycle glycosamine.

- une bande moyenne à faible située environ 1650 cm^{-1} de l'élongation du C=O de la fonction amide (bande amide I).

-une bande plus intense à environ 1590 cm^{-1} de déformation des NH du NH_2 de la fonction amine primaire du cycle glycosamine.

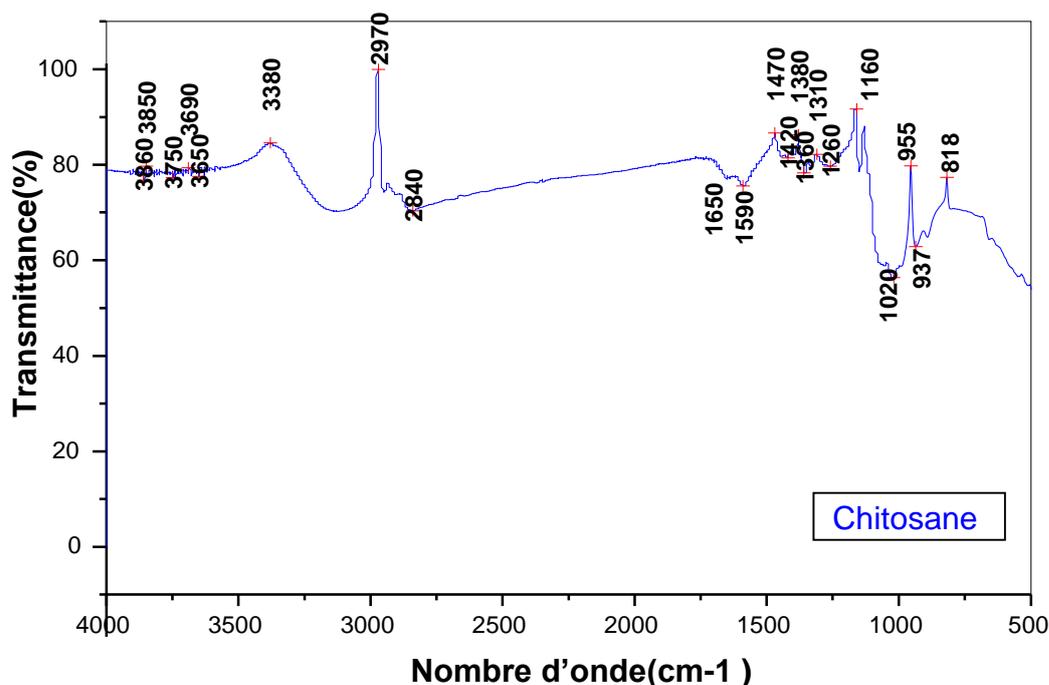


Figure III.2 : spectre IR du chitosane pur en pastille de KBr

-Spectre IR de CPMC (polymère)

Sur le spectre IR du CPMC (figure III.3), nous observons les principales bandes IR :

- Une bande d'élongation du OH lié à environ 3360 cm^{-1} très intense et large de la fonction alcool tertiaire du cycle glycoside.
- Une bande d'élongation à environ 2830 cm^{-1} des CH du $\text{CH}_2\text{-O}$ sur le carbone C1 du radical propyle.
- une bande faible à environ 1650 cm^{-1} de déformation de la liaison OH en position C2' sur le radical propyle
- une bande moyenne à environ 1450 cm^{-1} de déformation symétrique dans le plan (cisaillement) des CH du $\text{CH}_2\text{-O}$ sur le carbone C2' du radical propyle.
- une bande moins intense attribuée du cycle glycoside à environ 1360 cm^{-1} correspondant à la déformation symétrique dans le plan des CH du $\text{CH}_2\text{-O}$ en position C6.
- une bande d'élongation très intense et large centrée à environ 1050 cm^{-1} est le résultat du recouvrement de plusieurs bandes d'absorptions des liaisons (C-O-C) des ethers du cycle glycoside et du radical propyle.
- une bande moyenne d'élongation à environ 939 cm^{-1} de la liaison C-O de l'alcool tertiaire en position C2' du radical propyle.

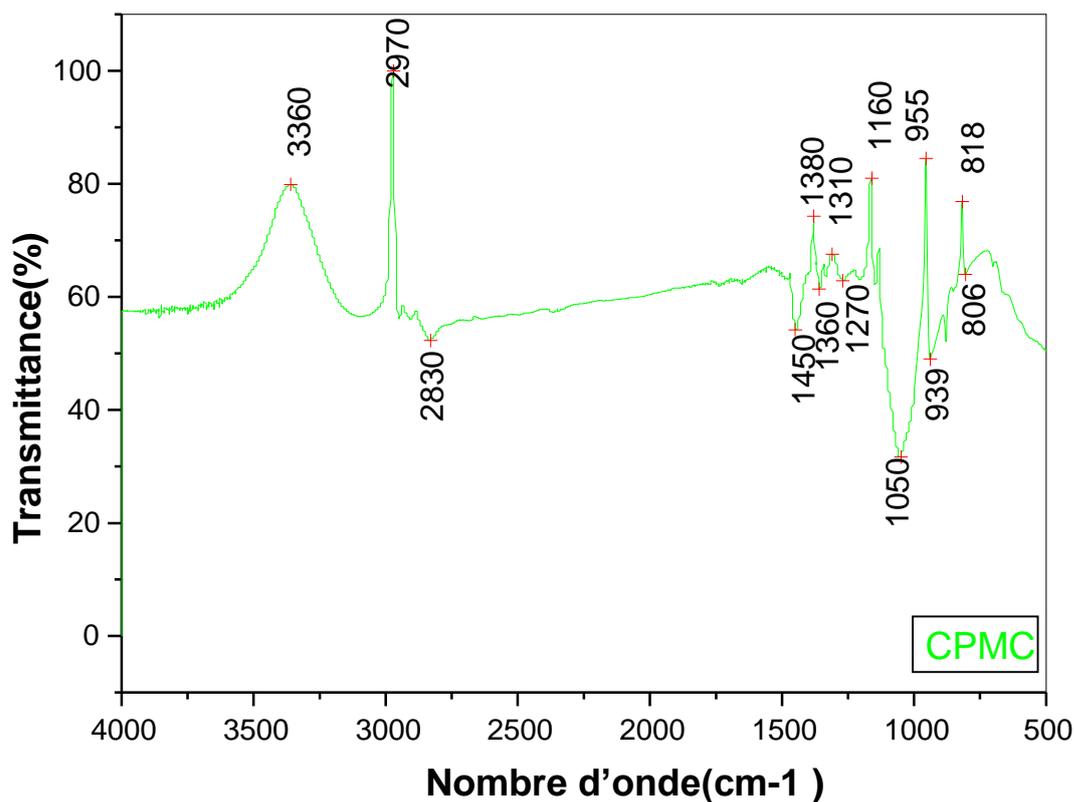


Figure III.3: spectre IR du CPMC en pastille de KBr.

-Spectre IR des microparticules pour la formulation de l'essai 11

Le spectre de la figure III.4 représente la somme des structures des composants des microparticules de chitosane/CPMC/Amlolol, de la formulation de l'essai 11, correspondant au point central (000) du plan d'expérience de Box-Behnken.

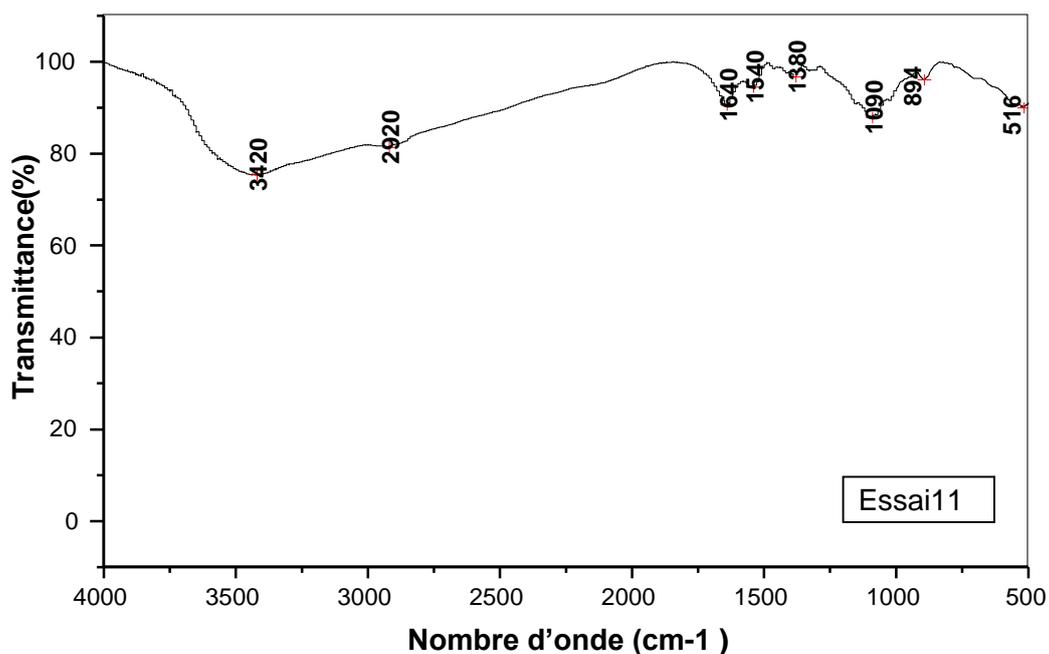


Figure III.4 : spectre IR des microparticules de la formulation de l'essai 11 (point central).

-Une bande d'élongation du OH lié à environ 3420 cm^{-1} très intense et large de la fonction alcool tertiaire du cycle glycoside.

-une bande faible à environ 1640 cm^{-1} d'élongation de C=O de la fonction amide du chitosane, qui a subi un abaissement du nombre d'onde et d'énergie, d'une part due à la liaison hydrogène par réticulation avec le TPP, et d'autre part à l'association avec le groupement OCOO^- des chaînes internes de CPMC.

-abaissement du nombre d'onde à 1540 cm^{-1} de la bande déformation du groupement amine du chitosane attribué aux liaisons hydrogènes formées par réticulation avec le TPP et les groupements OCOO^- des chaînes du CPMC.

- bande de déformation de N-H de l'amine secondaire de l'amlodipine à environ 1090 cm^{-1} qui confirme la présence du principe actif encapsulé dans la matrice des microparticules.

III.2 Etude de la cinétique de libération de l'amlopidine encapsulé dans les microparticules chitosane/CPMC.

La libération de l'amlopidine des microparticules du chitosane et CPMC a été étudiée dans les deux milieux (duodéal et sanguin).

III.2.1 Courbes de cinétique de libération dans le milieu duodéal à pH=5.5

Le tableau III.1 représente le taux de libération d'amlopidine dans le milieu duodéal des microparticules correspondant aux différents essais de formulations optimisées par plan d'expérience.

Tableau III.1 : taux de libération de l'amlopidine encapsulée dans les microparticules du chitosane/CPMC dans le milieu duodéal à pH=5.5 pour les différents essais.

Temps (min)	Taux de libération de l'amlopidine (Q%)												
	Essai 1 (+0)	Essai 2 (0-)	Essai 3 (-0)	Essai 4 (0++)	Essai 5 (0+-)	Essai 6 (-+0)	Essai 8 (000)	Essai 9 (+0-)	Essai 10 (-0+)	Essai 11 (000)	Essai 12 (0--)	Essai 14 (++0)	Essai 15 (+0+)
	0	0	1.31	8.17	0	2.44	17.99	3.70	15.33	41.70	13.44	10.38	34.29
10	0	11.45	5.14	0	14.01	23.62	18.48	18.59	49.97	17.18	11.07	26.58	20.13
20	0	28.48	9.98	1.47	13.40	19.12	20.50	22.50	55.72	39.99	11.07	39.87	16.54
30	0	26.84	16.64	16.54	19.49	23.9	26.21	31.31	51.05	16.80	15.50	29.24	16.19
40	0	27.49	18.75	17.59	19.49	21.74	19.49	24.13	43.14	23.86	15.36	41.73	62.19
50	0	28.48	9.70	20.73	35.33	23.62	20.50	37.83	66.51	23.53	14.25	18.87	17.99
60	0	46.48	17.85	18.84	30.15	24.37	46.72	26.09	45.30	22.18	16.74	20.73	8.99
90	12.05	53.35	27.83	23.24	28.02	50.98	26.55	49.24	45.30	21.84	20.75	23.39	9.35
120	36.55	50.73	11.49	20.10	20.71	24.37	19.49	22.50	40.98	24.87	22.55	19.93	25.16
150	22.72	55.32	20.87	23.87	21.93	45.73	21.17	36.20	49.25	20.16	25.87	19.14	13.30
180	5.33	56.30	7.56	29.52	24.67	18.37	19.16	26.74	42.42	67.55	31.82	18.61	13.30
210	5.33	62.19	25.41	34.12	27.72	31.49	19.83	39.13	49.25	99.98	31.55	18.34	11.50
240	13.43	51.72	58.38	31.40	22.84	23.99	18.15	35.54	55.00	99.98	26.70	17.80	11.50

III.2.1.1 Essai 1 (+ - 0)

La figure III.5 représente le profil de libération dans le milieu duodéal (pH=5.5) de l'amlopidine des microparticules de chitosane/CPMC pour l'essai 1.

-Interprétation et discussion :

On remarque que pour le taux de libération du PA est relativement faible et estimé à seulement à 36.55%, atteint au bout de 2h. D'autre part, le principe actif ne commence à se libérer qu'à partir de 90min avec un taux de 12.5%. De plus, on remarque une réabsorption d'une fraction de la dose libérée par un phénomène de gonflement de la matrice hydrophile, qui

apparaît vers la fin de la cinétique de libération, par un mécanisme de diffusion. Ce qui conduit à la diminution du taux de libération jusqu'à 5.33% à partir de 3h.

On peut conclure, que le principe actif a du mal à non seulement à diffuser au sein du polymère, et ce dernier constitue une membrane plus rigide vis-à-vis du phénomène de l'érosion, mais aussi envers le milieu physiologique qui ne peut pas diffuser dans la microparticule dès les premiers instants, ce qui ralentie la cinétique de libération du principe actif.

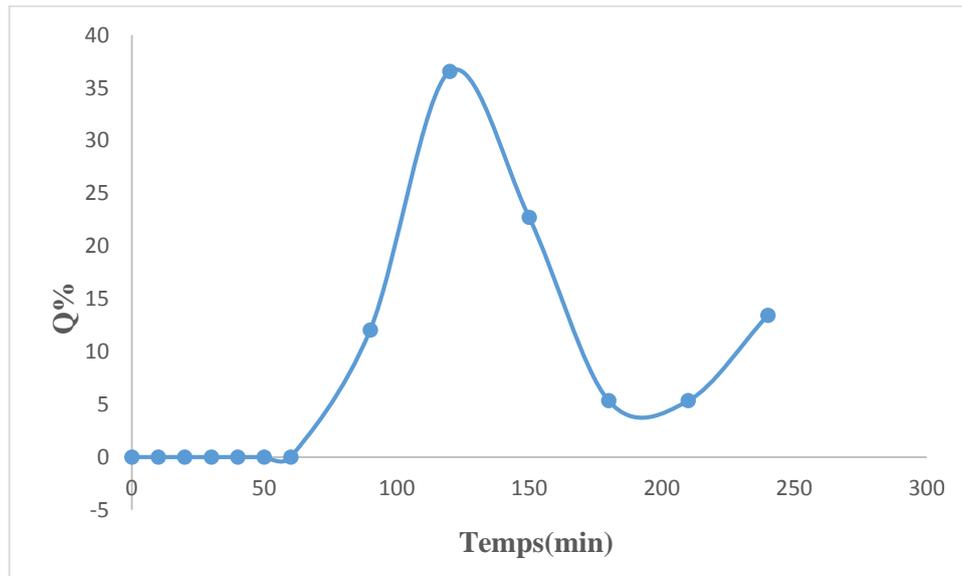


Figure III.5 : Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum à pH=5.5 pour l'essai 1.

III.2.1.2 Essai 2 (0 - +)

La figure III.6 représente le profil de libération dans le milieu duodénum (pH=5.5) de l'amlodipine dans les microparticules de chitosane/HPMC modifié pour l'essai 2.

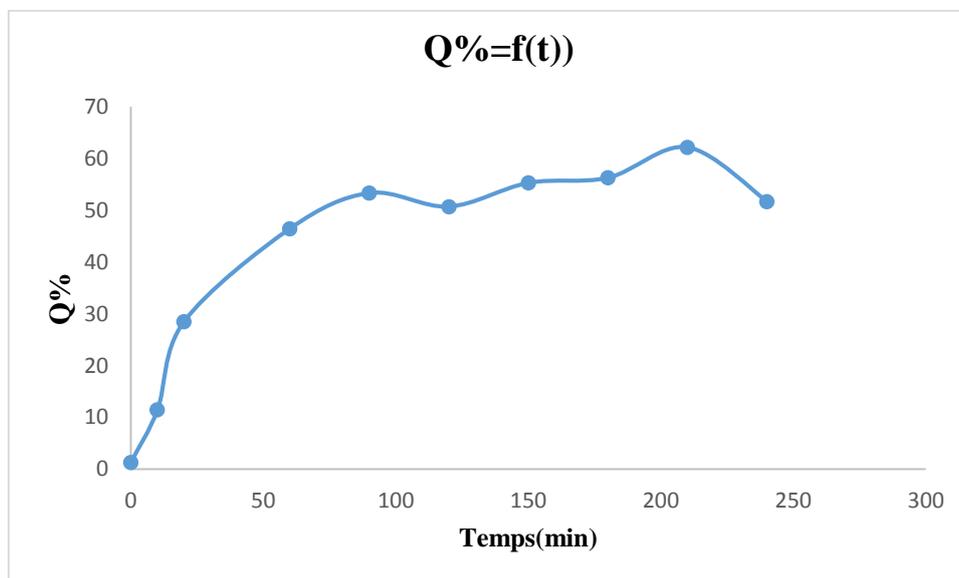


Figure III.6 : Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH=5.5) pour l'essai 2.

-Interprétation et discussion :

On remarque que le PA commence à se libérer à partir de 10min avec une petite quantité de (11.45%), la vitesse de cinétique décroît avec l'augmentation du temps, et le temps de libération atteint un palier de saturation du principe actif à partir de 150,180min, et le taux maximal libéré d'environ 62.19% au bout d'un temps de 3h30(210min).

La courbe cinétique présente un effet « burst » marquant dès les premiers instants de libération du principe actif (1.31%), tandis que les microparticules pour cet essai l'effet « burst » est négligeable.

Nous pouvons conclure que pour l'essai 2, il existe en parallèle avec l'encapsulation un mécanisme d'absorption des molécules du PA, à la surface des microparticules.

III.2.1.3 Le taux de libération pour les essais 3(- - 0), 4(0 + +), 5(0 + -) et 6(- + 0)

La figure III.7 représente le profil de libération dans le milieu duodénum (pH=5.5) de l'amlodipine des microparticules de chitosane/CPMC pour les essais 3, 4, 5 et 6 du plan d'expérience.

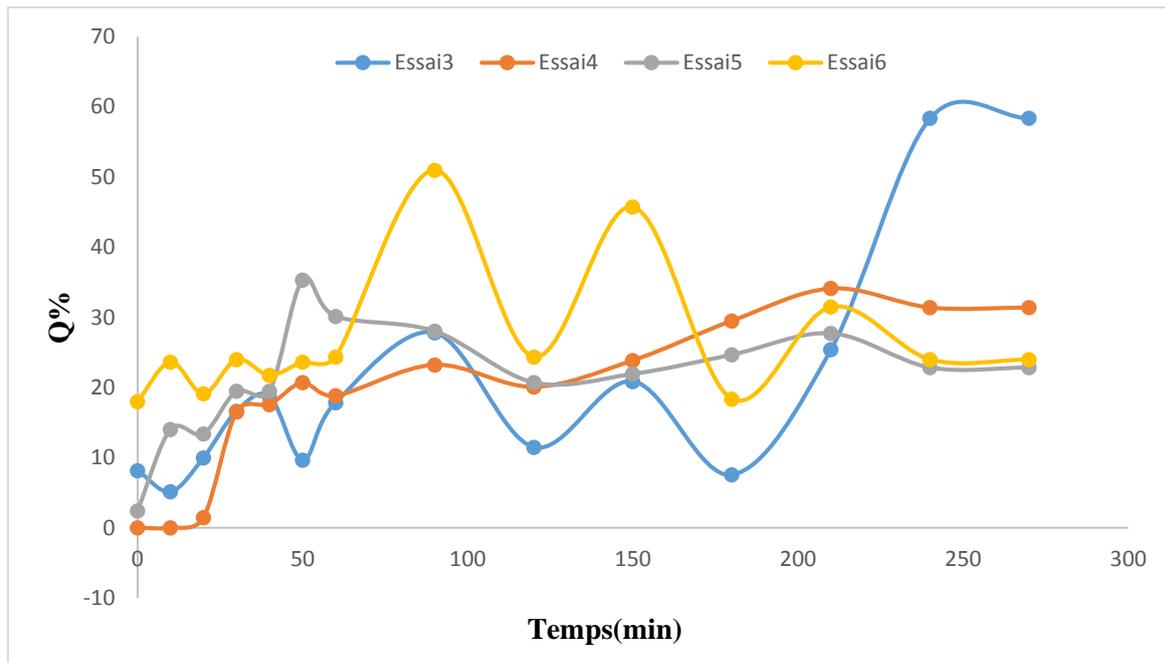


Figure III.7 : Courbes de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH=5.5) pour les essais 3, 4, 5 et 6 du plan d'expérience.

On remarque une libération très rapide pendant les premiers instants pour les essais 3, 5, et 6 correspondant à un effet « burst », attribué probablement à la libération d'une partie du principe actif adsorbé à la surface des particules.

Les cinétiques sont plus lentes avec une décroissance de la vitesse pour l'essai 3 à partir de 240min (4h) et tend à former un palier de saturation à la fin de la dissolution. Tandis que pour l'essai 4 nous avons remarqué un effet retard pendant les premières minutes de libération, les taux de libération atteignent un palier de saturation de principe actif à partir de 210min (3h30) pour l'essai 4, et à partir de 50min pour l'essai 5 et pour l'essai 6 le palier de saturation de PA est à partir de 90min.

La quantité maximale libérée pour l'essai 3 est 58.38% au bout de 240min et pour l'essai 4 elle est seulement de 34.12% au bout de 210min, 35.33% au bout de 50min pour l'essai 5, alors que pour l'essai 6 elle atteint 50.98% au bout de 90min.

III.2.1.4 Le taux de libération pour les essais 8(0 0 0), 9(+ 0 -), 10(- 0 +) et 11(0 0 0)

La figure III.8 représente le profil de libération dans le milieu duodénum (pH=5.5) de l'amlodipine des microparticules de chitosane/CPMC pour les essais 8, 9, 10 et 11.

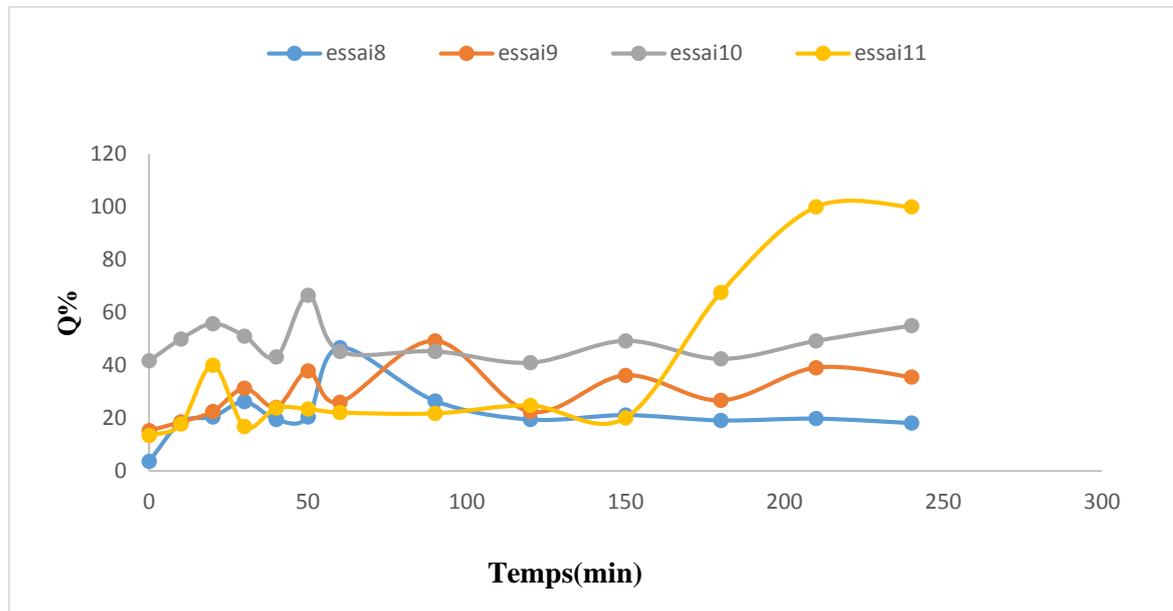


Figure III.8 : Courbes de la cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH=5.5) pour les essais 8, 9, 10 et 11.

Les profils de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH 5.5), des microparticules de Chitosane/CPMC sont présentés dans la figure III.8. Nous remarquons une libération très rapide dès les premiers instants, correspondant à un effet « burts » attribué à une adsorption d'une partie des molécules d'amlodipine dans la couche superficielle des microparticules. Cette étape est suivie d'une libération plus lente qui montre qu'elle est de type à effet retard. Celui-ci est attribué à un mécanisme de libération de diffusion ralentie des molécules de PA encapsulées, des microparticules pour les essais 8 et 10, à partir de 60min et 50min respectivement, avec formation de paliers de saturation. Après cette étape on remarque un équilibre de saturation qui se prolonge jusqu'à 4h.

Pour les essais 9 et 11, on observe un effet retard pendant les premières minutes, suivi d'une libération rapide avec formation d'un palier d'équilibre au bout de 30min. Le taux maximal libéré est d'environ 49.24% pour l'essai 9 à 90min, tandis qu'à la fin de la dissolution (240min), il atteint la valeur optimale de 99.98%.

III.2.1.5 Le taux de libération pour les essais 12(0 - -), 14(+ + 0) et essai 15 (+ 0 +)

La figure III.9 représente le profil de libération dans le milieu duodénum (pH=5.5) de l'amlodipine des microparticules de chitosane/CPMC pour les essais 12, 14 et 15.

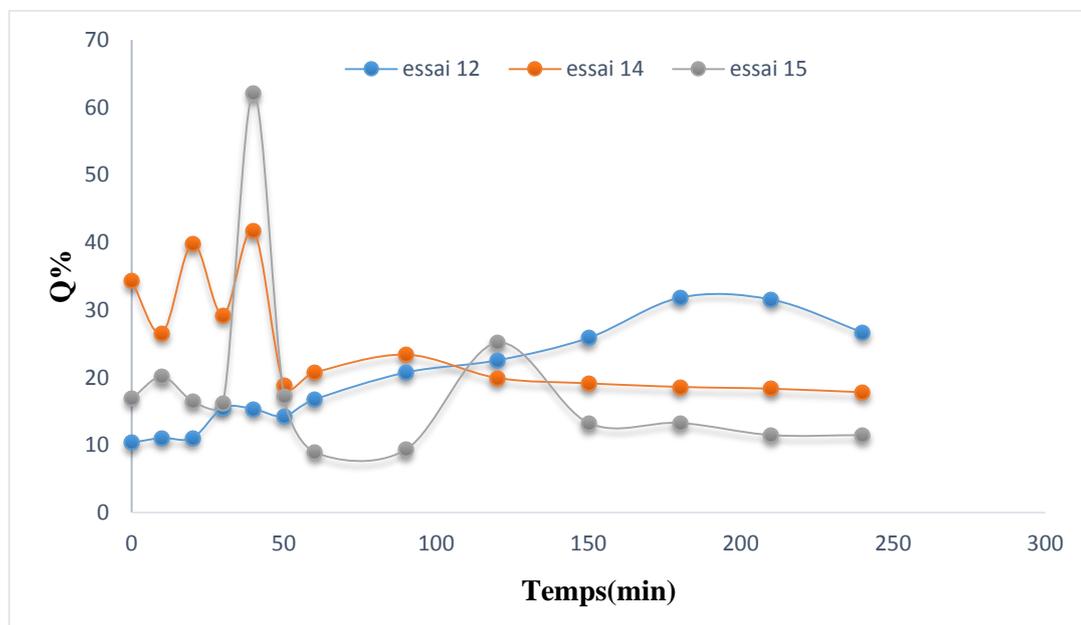


Figure III.9: Courbes de cinétique de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH=5.5) pour les essais 12, 14 et 15.

Les profils de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH 5.5), des microparticules de Chitosane/CPMC sont présentés dans la figure III.9. Nous remarquons une libération très rapide dès les premiers instants correspondant à un effet « burts » attribuée à une adsorption d'une partie des molécules d'amlodipine dans la couche superficielle des microparticules.

Ensuite, les cinétiques sont plus lentes avec une décroissance de la vitesse pour l'essai 14 et 15, c'est-à-dire à partir de 40 min et tendent à former un palier de saturation avec un taux de 41.73% et 62.18%, et juste après on remarque une décroissance de la vitesse à fin de la dissolution.

En revanche, le profil de libération d'amlodipine pour l'essai 12 montre une cinétique lente et presque un équilibre après la libération de 0 min « burts » marquant dès les premiers instants, tandis que le taux maximal d'amlodipine libéré est estimé à 31.82% à partir de 180 min (3h).

Donc nous pouvons conclure que pour ces essais un mécanisme d'absorption des molécules du PA à la surface des microparticules.

III.2.2 Modélisation des cinétiques de libération dans le milieu duodénum à pH=5.5

Afin d'élucider les mécanismes contrôlant la libération de l'amlodipine à partir des microparticules de Chitosane/CPMC, 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 qui sont de type fickien, et le modèle polynomial qui répond le plus à un mécanisme de diffusion non fickienne.

III.2.2.1 Modèle cinétique pour l'essai 1 (+ - 0)

Les calculs sont faits à la base des équations des deux modèles qui se rapprochent le plus des profils de la courbe cinétique Q(%) en fonction du temps. Il existe essentiellement deux domaines modélisables. Les modèles cinétiques les plus applicables sont les modèles d'ordre 1 et de Higuchi, qui permettent de recalculer les valeurs en s'appuyant sur les équations linéarisées et les constantes cinétiques k déduites respectivement des deux modèles [50], et aussi le modèle polynomial qui n'est pas applicable pour cet essai.

Les résultats des calculs des deux modèles sont regroupés dans le tableau III.2, et les courbes des modèles sont représentées sur les figures III.10, III.11 et III.12.

Tableau III.2: Les résultats des calculs des deux modèles cinétiques pour l'essai 1

t (min)	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Q%	0	0	0	0	0	0	0	12.05	36.55	22.72	5.33	5.33	13.43
Modèle Higuchi													
t ^{1/2}	0	3.16	4.47	5.48	6.32	7.07	7.75	9.49	10.95	12.25	13.42	14.49	15.49
Modèle d'ordre 1													
Ln(100-Q)	4.61	4.61	4.61	4.61	4.61	4.61	4.61	4.48	4.15	4.35	4.55	4.55	4.46

La figure III.10 montre la cinétique de libération du PA qui obéit à un modèle de diffusion fickienne de type Higuchi. La quantité Q(%) d'amlodipine 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.

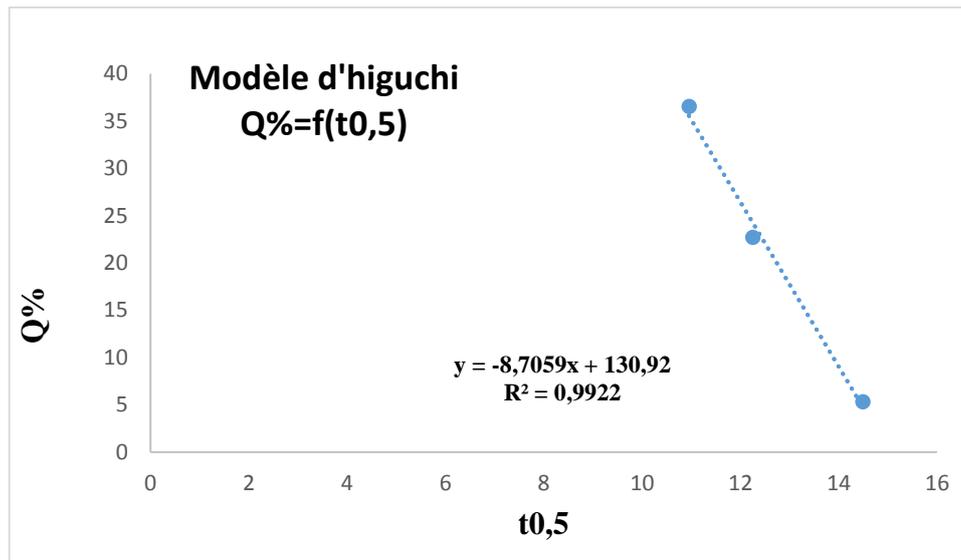


Figure III. 10 : Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 1 dans le milieu duodénum à pH =5.5.

La figure III.11 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 de l'amlodipine des microparticules de la chitosane /CPMC 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.

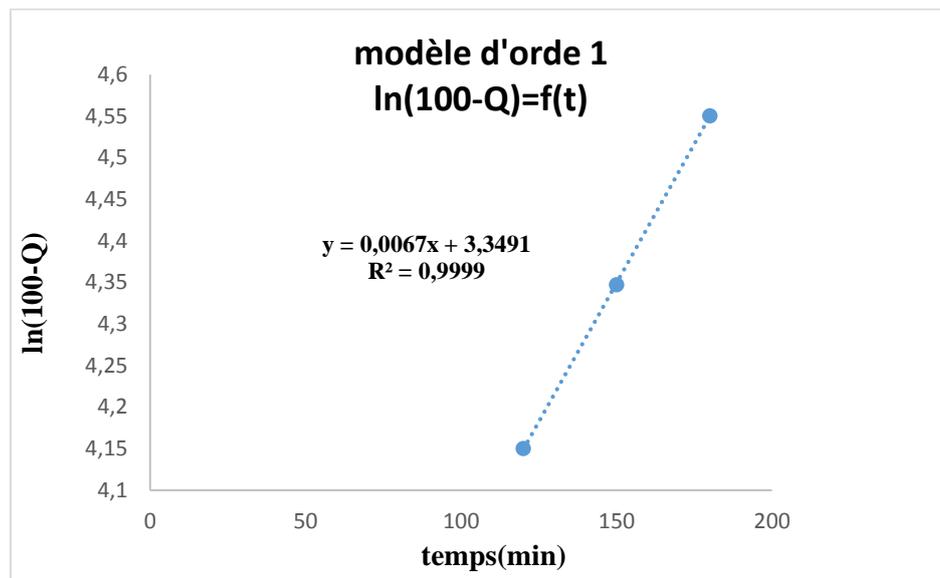


Figure III.11 : Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 1 dans le milieu pH=5.5

La figure III.12 correspond à un modèle de fonction polynomiale pour les microparticules de la formulation de l'essai 1. Ce qui indique que le mécanisme qui régit la libération de l'amlopidine est une diffusion non fickienne de type Peppas, limitée par des phénomènes de transport, de gonflement et d'érosion de la matrice polymère.

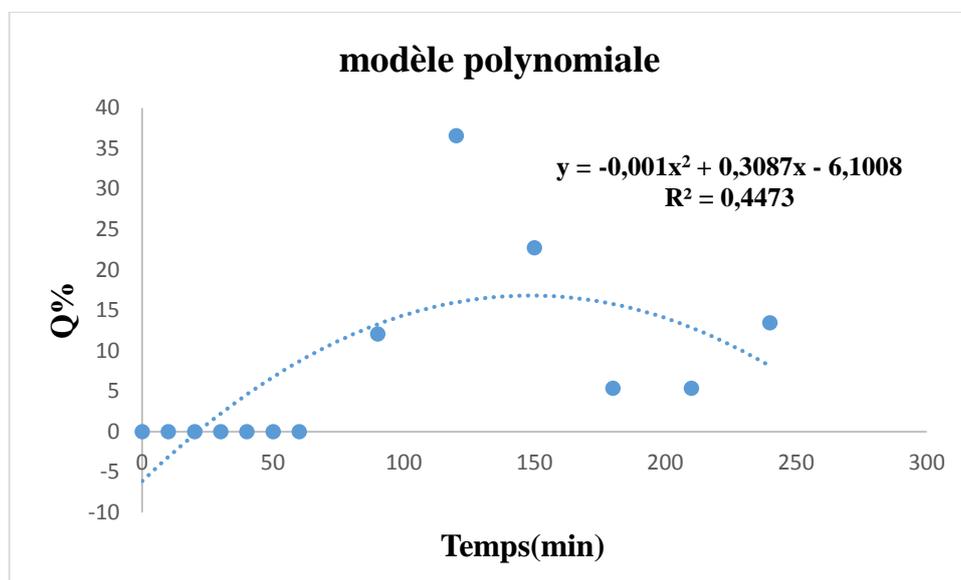


Figure III.12 : Modèle polynomial d'ordre2 de la cinétique de libération de l'amlopidine pour l'essai1 dans le milieu pH=5.5.

Les résultats obtenus par les différentes modélisations de la cinétique de libération de l'amlopidine pour l'essai 1 dans le milieu pH=5.5 sont résumés dans le tableau III.3 suivant :

Tableau III.3 : paramètres et équations des modèles de cinétique de libération d'amlopidine pour l'essai 1 dans le milieu duodénum à pH=5.5.

Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
	Milieu duodénum (pH 5.5)		
	R ²	K	Equation de modèle
Ordre 1	0.9999	0.0067	Y=0.0067x+3.3491
Higuchi	0.9922	-8.7059	Y=-8.7059x+130.92
polynomial	0.4473	Variable	Y=-0.001x ² +0.3087x-6.1008

Pour cet essai, les résultats expérimentaux ainsi que les calculs du modèle mentionnés dans le tableau III.3, mettent en évidence une bonne cinétique qui obéit à un modèle fickien d'ordre 1 ($R^2 = 0.9999$), ou un peu moins au modèle d'Higuchi ($R^2 = 0.9922$) du fait que celle-ci est mieux contrôlée.

III.2.2.2 Modèle cinétique pour l'essai 2 (0 - +)

Les résultats des calculs des deux modèles sont regroupés dans le tableau III.4, et les courbes représentatives des modèles sont représentées sur les figures III.13, III.14 et III.15.

Tableau III.4: Les résultats des calculs des deux modèles cinétiques pour l'essai 2 à pH=5.5

t (min)	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Q(%)	1.31	11.45	28.48	26.48	27.49	28.48	46.48	53.35	50.73	55.32	56.30	62.19	51.72
Modèle Higuchi													
$t^{1/2}$	0	3.16	4.47	5.48	6.32	7.07	7.75	9.49	10.95	12.25	13.42	14.49	15.49
Modèle d'ordre 1													
Ln(100-Q)	4.59	4.48	4.27	4.30	4.28	4.27	3.98	3.84	3.90	3.80	3.78	3.63	3.88

La figure III.13 montre la cinétique de libération du PA obéit à un modèle de diffusion fickienne de type Higuchi. La quantité Q(%) d'amlodipine est proportionnelle à la racine carrée du temps, ce qui indique aussi que la libération se fait à travers un système de microsphères poreuses.

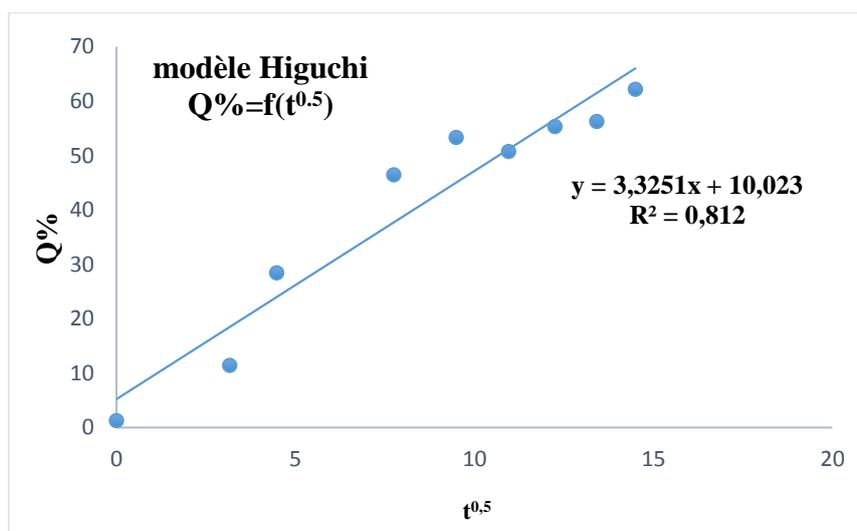


Figure III.13 : Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 2 dans le milieu duodénum à pH =5.5.

La figure III.14 montre qu'elle correspond à un modèle d'ordre 1. Ce qui indique que le mécanisme de libération est régi par une diffusion fickienne.

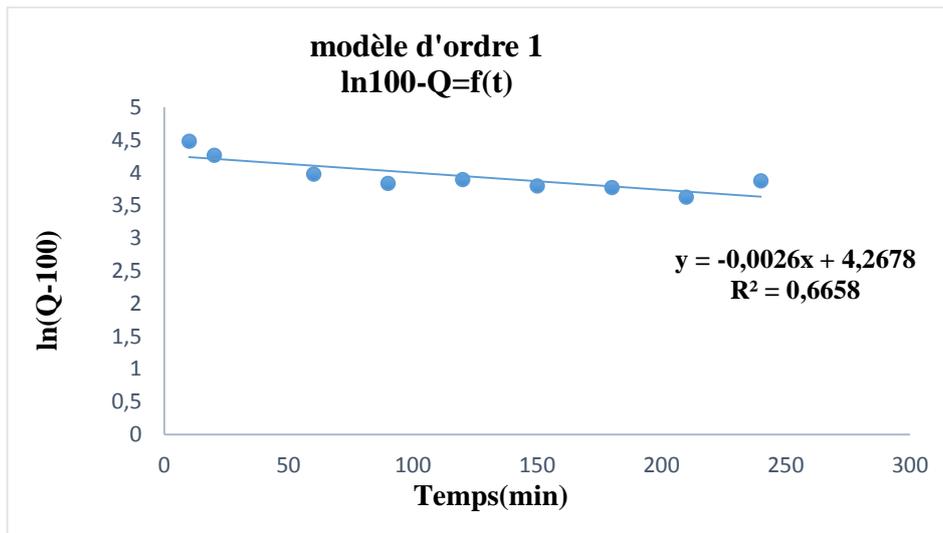


Figure III.14: Modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 2 à pH = 5.5.

La figure III.15 correspond à un modèle de fonction polynomiale pour les microparticules essai1. Ce qui indique que le mécanisme de la libération de l'amlodipine est une diffusion non fickienne, limitée par des phénomènes de transport, de gonflement et d'érosion de la matrice polymère.

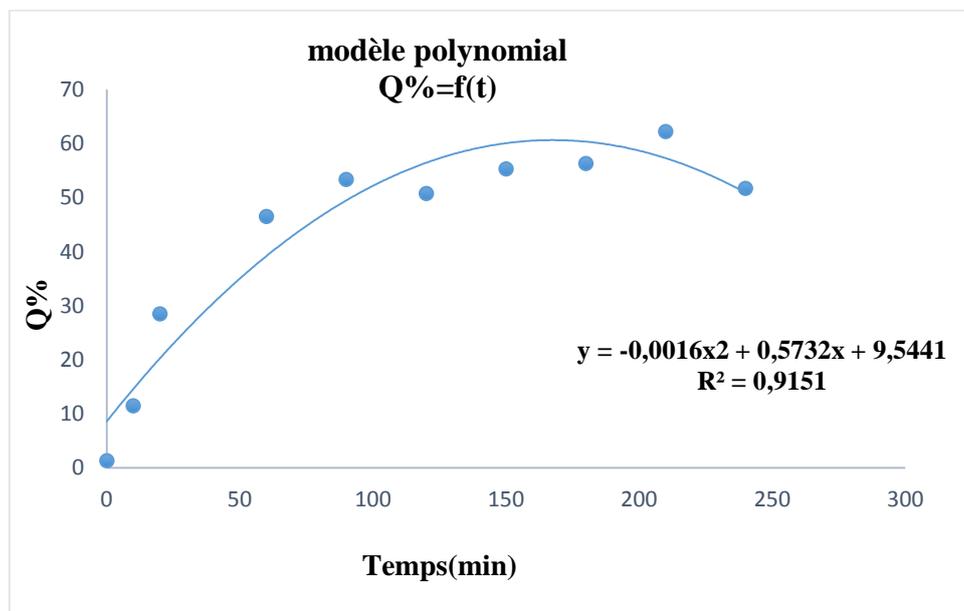


Figure III.15 : Modèle polynomial d'ordre2 de la cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai2 dans le milieu pH=5.5.

Les résultats obtenus par les différentes modélisations de la cinétique de libération de l'amlodipine, pour l'essai 2 dans le milieu pH=5.5, sont résumés dans le tableau III.5.

Tableau III.5: paramètres et équations des modèles de cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 2 à pH 5.5 (duodénum).

Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
	Milieu duodénum (pH 5.5)		
	R ²	K	Equation du modèle
polynomial	0.915	Variable	Y=0.0016x ² +0.5732x+9.5441
Higuchi	0.812	3.3251	Y=3.3251x+10.023
Ordre 1	0.666	0.0026	Y=0.0026x+4.2678

En conclusion, d'après les modèles validés nous pouvons déduire que le modèle non fickien de type polynomial d'ordre 2, décrit mieux la cinétique de libération de l'amlodipine pour la formulation de l'essai 2 dans le milieu duodéni à pH = 5.5.

III.2.2.3 Modèle cinétique pour les essais 3, 4, 5 et 6

- **Essai 3 (- - 0)**

Les résultats obtenus par la modélisation pour le profil de la cinétique de libération d'amlodipine des microparticules de l'essai 3 dans le milieu pH=5.5, sont résumés dans le tableau III.6.

Tableau III.6 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération d'amlodipine pour l'essai 3 à pH=5.5.

Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
	Milieu duodénum (pH 5.5)		
	R ²	K	Equation de modèle
Ordre 1	0.9895	-0.0032	Y=-0.0032x+4.5444
polynomial	0.9865	variable	Y=-0.0004x ² +0.3141x+4.6093
Higuchi	0.8667	1.148	Y=1.148x+8.4067

La figure III.16 montre que la loi linéarisée à R²=0.9895 est le modèle d'ordre 1 qui explique le plus la cinétique de libération, correspondant à ln(100-Q) proportionnelle en fonction du temps. Ce qui confirme que la libération est d'ordre 1, indiquant aussi que le mécanisme de la libération d'amlodipine des microparticules de Chitosane/CPMC 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.

La figure III.17 correspond à un modèle de fonction polynomiale pour l'essai 3. Ce qui indique que le mécanisme de libération de l'amlodipine obéit moins à un phénomène de diffusion non fickienne, et elle subit les phénomènes de transport, de gonflement et d'érosion de la matrice polymère.

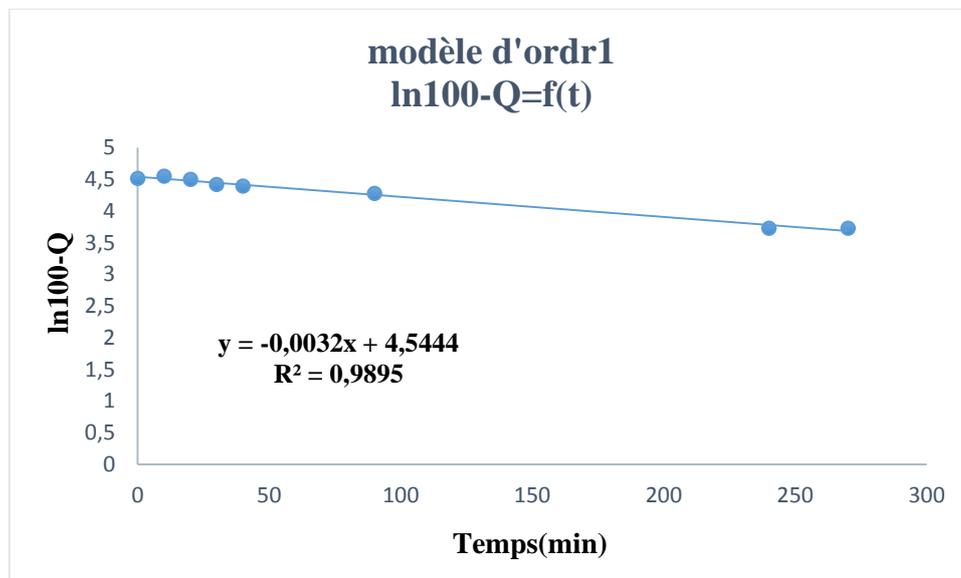


Figure III.16 : modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai 3 dans le milieu pH=5.5

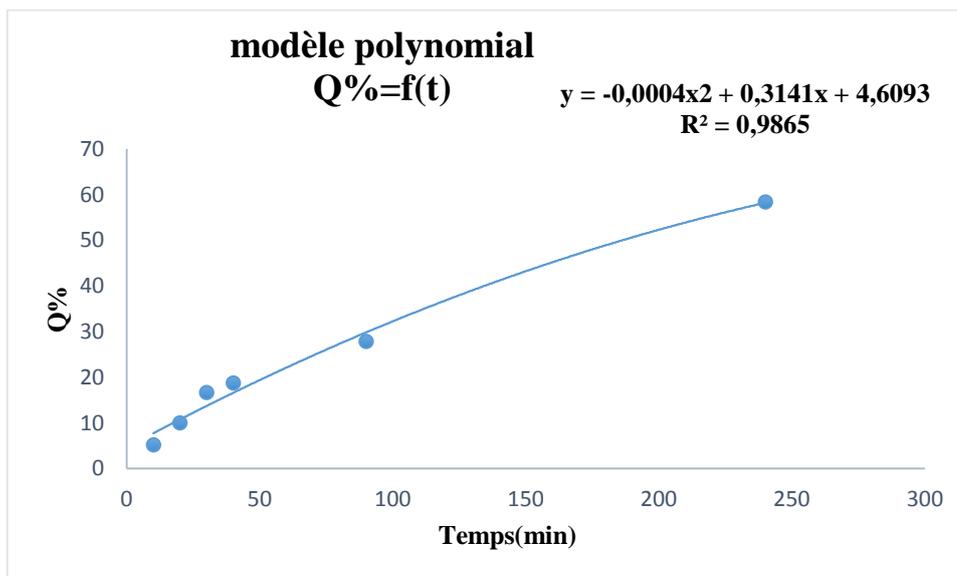


Figure III.17 : Modèle polynomial d'ordre 2 de la cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai 3 dans le milieu pH=5.5

La figure III.18 montre la cinétique de libération du PA ne répond pas à un modèle de diffusion fickienne de type Higuchi et il est non linéarisable ($R^2=0.8667$). La quantité Q(%) d'amlodipine, qui est proportionnelle à la racine carrée du temps, ne diffuse pas à travers une matrice poreuse.

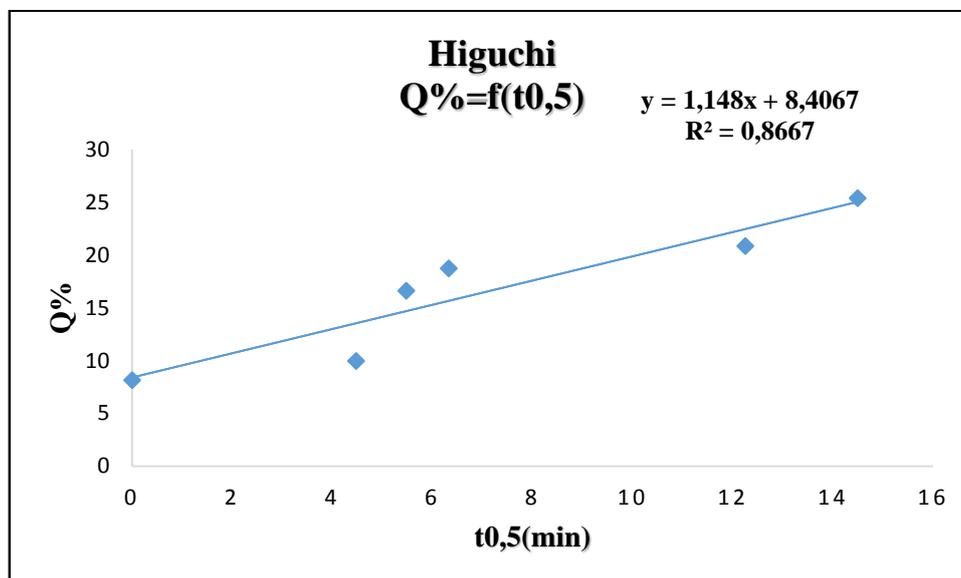


Figure III.18 : Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 3 à pH =5.5.

En conclusion, d'après les modèles validés nous pouvons déduire que le modèle fickien d'ordre 1 obtenu dans l'essai 3 vérifie et valide mieux la cinétique de libération d'amlodipine.

- **Essai 4 (0 + +)**

Les résultats obtenus par la modélisation des précédents profils de cinétique de libération d'amlodipine, pour l'essai 4 dans le milieu pH=5.5, sont résumés dans le tableau III.7 suivant :

Tableau III.7 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine pour l'essai 4 à pH=5.5.

Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
	Milieu duodénum (pH 5.5)		
	R ²	K	Equation de modèle
Ordre 1	0.9965	-0.002	Y=-0.002x+4.6215
Higuchi	0.8803	2.2948	Y=2.294x-1.6918
polynomial	0.8377	variable	Y=-7 ^E -06x ² +0.0028x+0.0232

La figure III.19 montre que la loi la plus linéarisée ($R^2=0.9965$) du modèle d'ordre 1, correspondant à $\ln(100-Q)$ en fonction du temps, est celle qui explique le plus la cinétique de libération du principe actif des microparticules de l'essai 4 dans le milieu duodénum. Ceci confirme aussi que le mécanisme de la libération de l'amlodipine est contrôlé par diffusion fickienne.

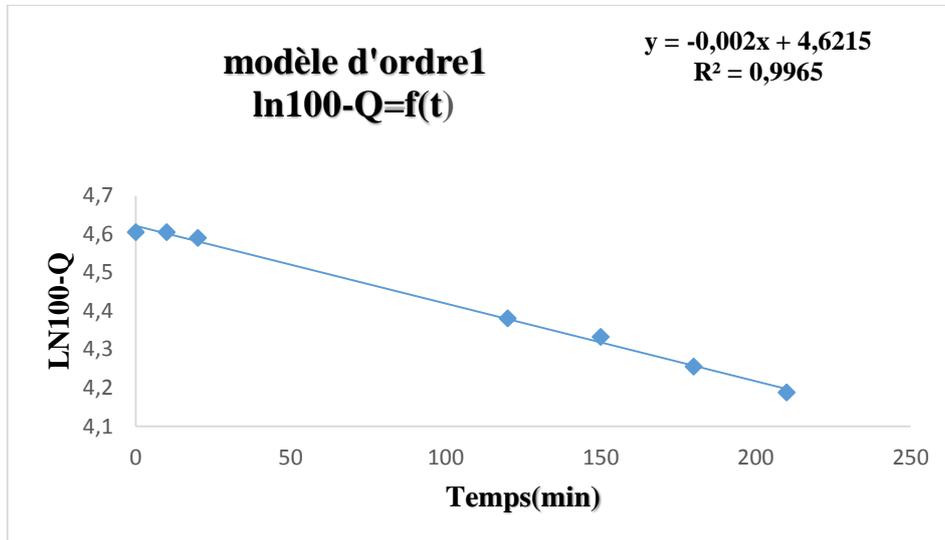


Figure III.19 : modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai 4 dans le milieu pH=5.5

La figure III.20 montre la cinétique de libération du PA le modèle de diffusion fickienne de type Higuchi.

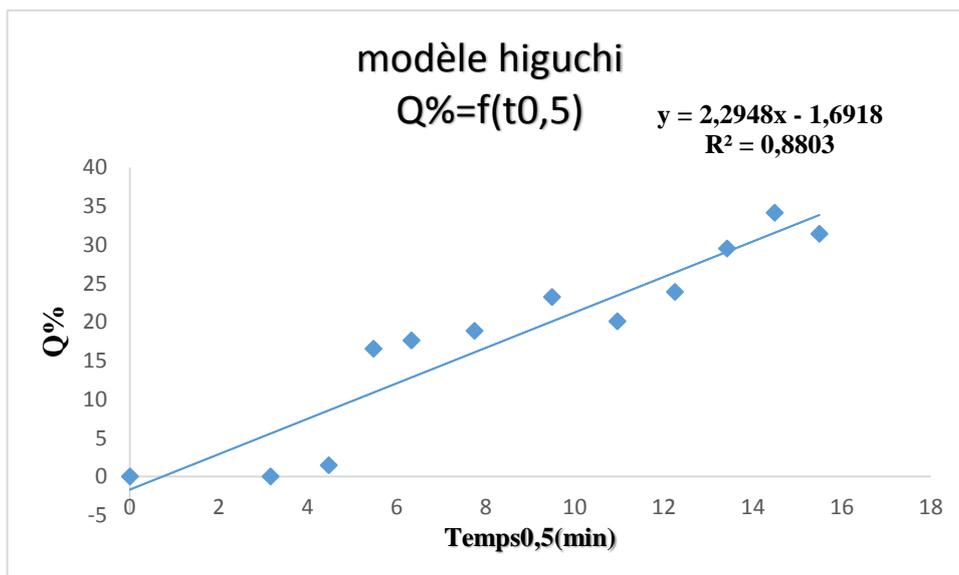


Figure III.20 : Modèle d'Higuchi de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 4 dans le milieu duodénum (pH=5.5)

La figure III.21 décrit le modèle polynomiale ($R^2= 0.8377$) pour l'essai 4. Ce qui indique que le mécanisme de libération de l'amlodipine ne suit pas un modèle de diffusion non fickienne.

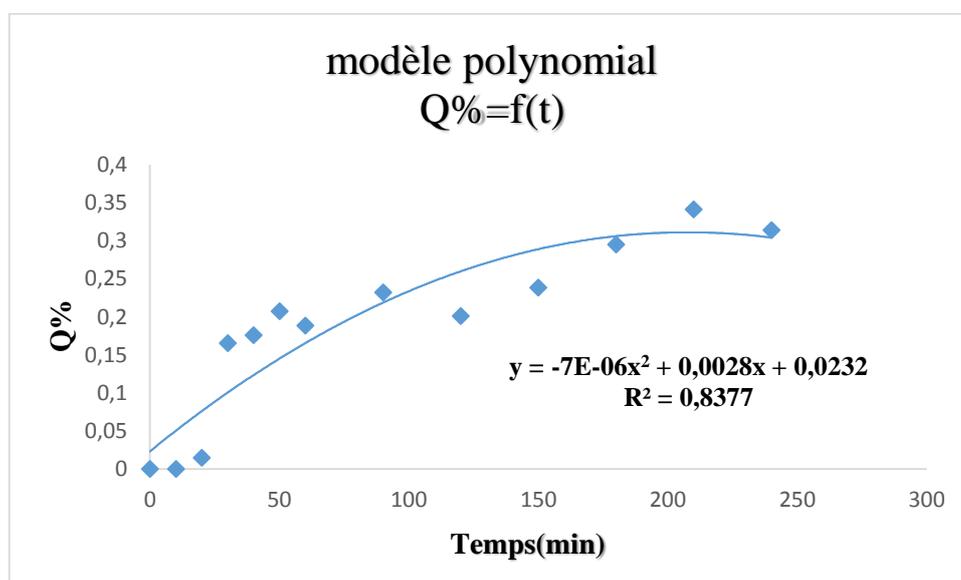


Figure III.21 : Modèle polynomiale d'ordre 2 de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 4 dans le milieu pH=5.5.

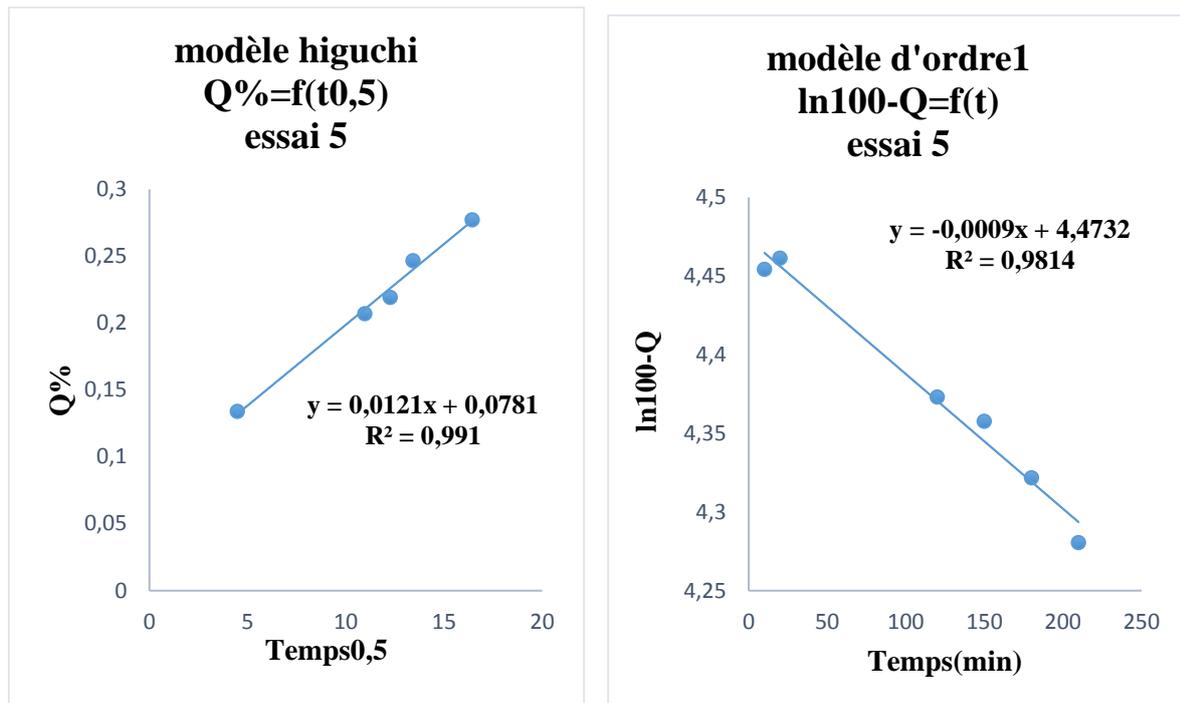
- **Essai 5 (0 + -) et 6 (- + 0)**

Les résultats obtenus par la modélisation des profils de cinétique de libération de l'amlodipine, pour les essais 5 et 6 dans le milieu pH=5.5, sont résumés dans le tableau III.8 suivant :

Tableau III.8 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine pour les essais 5 et 6 à pH=5.5.

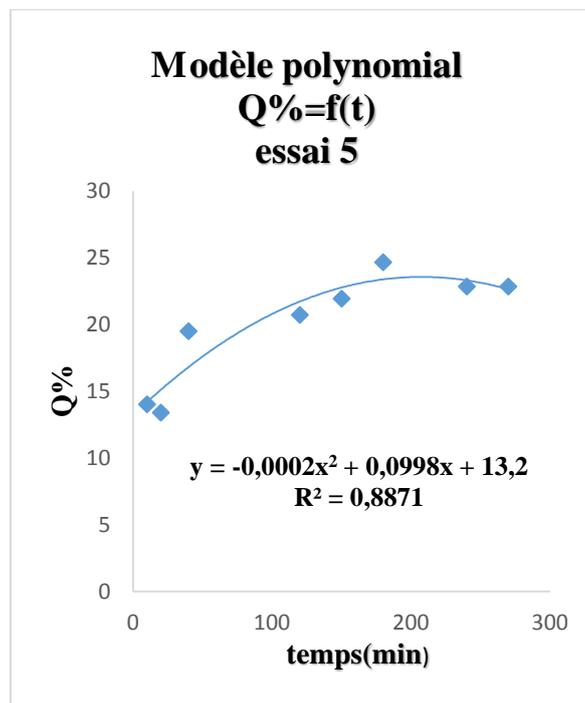
Essai	Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
		Milieu duodénum (pH 5.5)		
		R ²	K	Equation de modèle
Essai 5	Higuchi	0.991	0.0121	Y= 0.0121x+0.0781
	Ordre 1	0.9814	-0.0009	Y=-0.0009x+4.4732
	polynomial	0.8871	variable	Y=-0.0002x ² +0.0998x+13.2
Essai 6	Higuchi	0.9423	-4.3494	Y= -4.3494x+94.519
	Polynomial	0.8793	Variable	Y=-0.0018x ² +0.5065x+7.3342
	Ordre 1	0.7646	0.001	Y=0.001x+4.2978

Les figures III.22, 23 représentent les modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH=5.5) respectivement pour les essais 5 et 6.



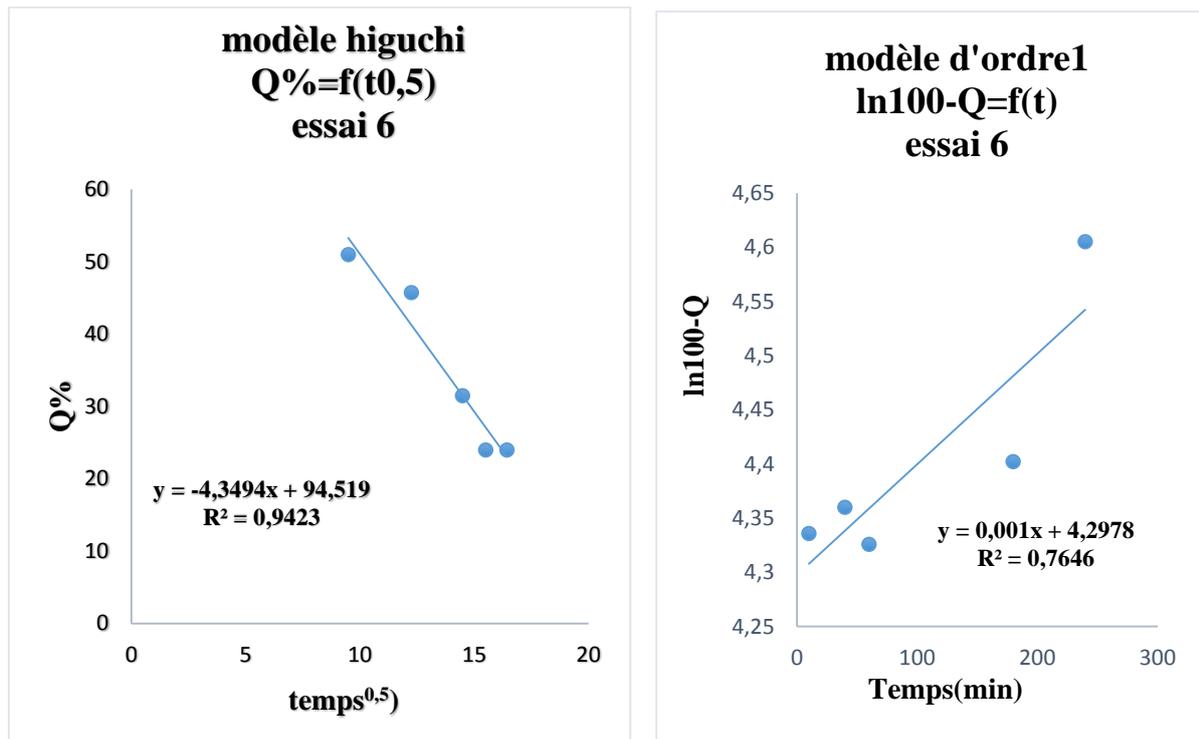
-1-

-2-



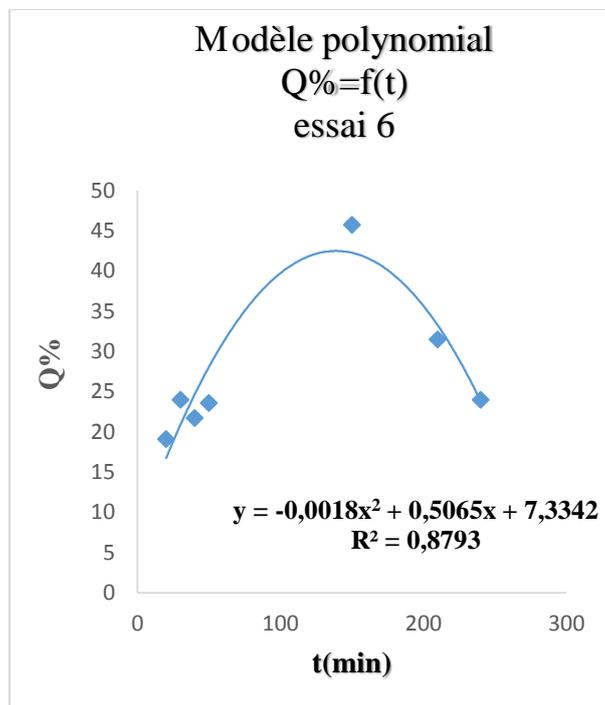
-3-

Figure III.22 : Modèles de la cinétique de libération de l’amlodipine pour l’essai 5 dans le milieu pH=5.5 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.



-1-

-2-



-3-

Figure III.23 : Modèle de la cinétique de libération de l’amlodipine dans le milieu pH=5.5 pour l’essai6 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.

-Discussion

Les précédentes figures de la cinétique de libération du principe actif montrent que la quantité d'amlodipine libérée est proportionnelle à la racine carrée du temps pour les deux essais 5 et 6 avec des coefficients de régression linéaires les plus élevés. Ce qui indique que la cinétique suit beaucoup plus la loi d'Higuchi, relative à un modèle contrôlé par diffusion fickienne à travers une matrice microporeuse dans le milieu duodéal.

III.2.2.4 Modèles cinétiques pour les essais 8 (000) et 9 (+ 0 -)

Les résultats obtenus par la modélisation des profils de la cinétique de libération de l'amlodipine, pour les essais 8 et 9 dans le milieu pH=5.5, sont résumés dans le tableau III.9 :

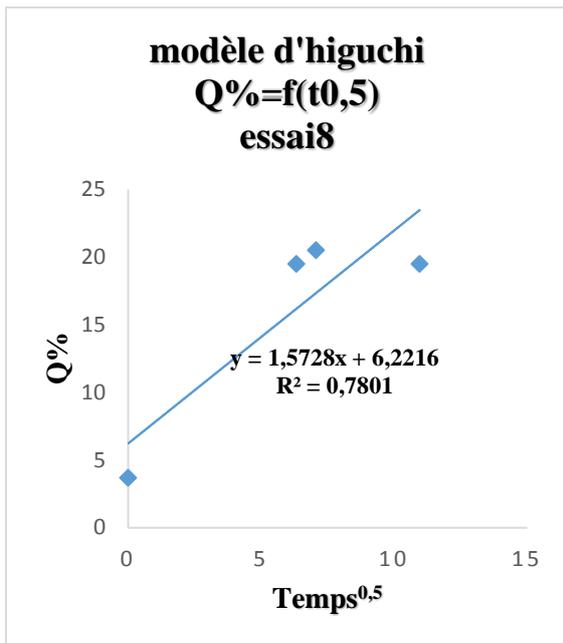
Tableau III.9 : Paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine pour les essais 8 et 9 à pH=5.5.

Essai	Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
		Milieu duodénum (pH5.5)		
		R ²	K	Equation de modèle
Essai 8	Ordre 1	0.9531	0.0005	Y= 0.0005x+4.2903
	polynomial	0.9148	variable	Y=-0.001x ² +0.1863x+17.03
	higuchi	0.7801	1.5728	Y=1.5728x+6.2216
Essai 9	Ordre 1	0.9934	-0.0059	Y= -0.0059x+4.4499
	polynomial	0.9621	variable	Y=-0.002x ² +0.5468x+14.642
	higuchi	0.9575	1.5495	Y=1.5495x+14.797

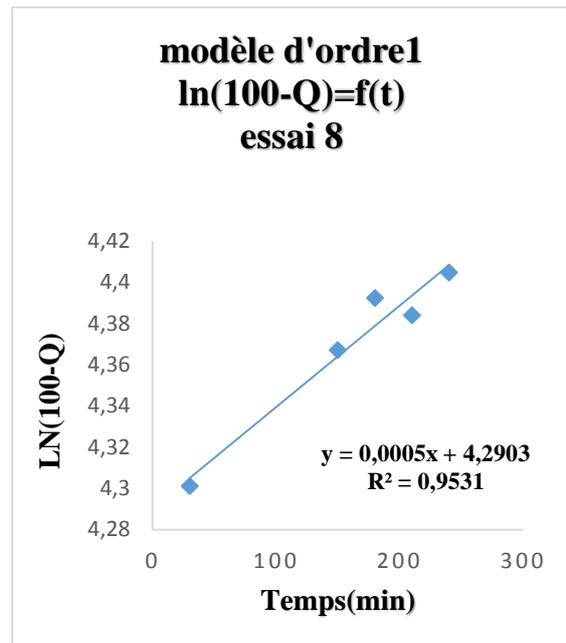
Les figures III.24, 25 représentent les modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH=5.5) pour les essais 8 et 9 respectivement.

-Discussion

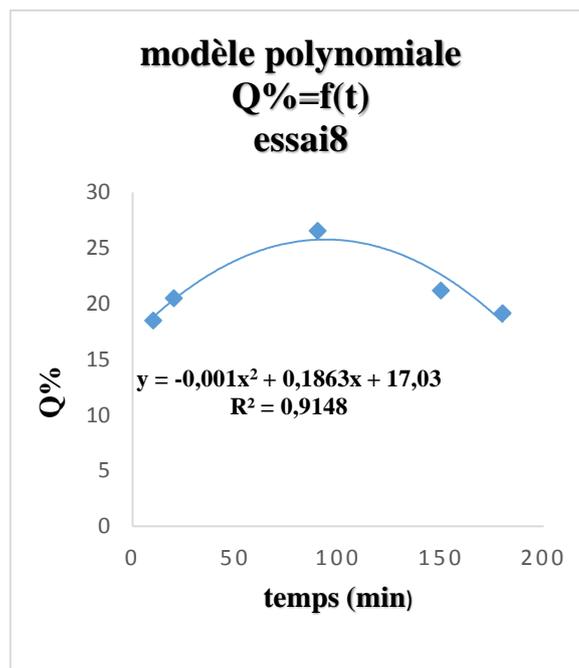
Les figures III. 24 et 25 de la cinétique de libération du principe actif, pour les essais 8 et 9 vérifient beaucoup plus le modèle d'ordre 1 respectivement avec R²= 0.9531 et 0.9934. La cinétique de l'essai 9 est mieux décrite par ce modèle. Ce qui indique que le mécanisme de libération est plus régi et contrôlé par une diffusion fickienne dans le milieu duodénum.



-1-

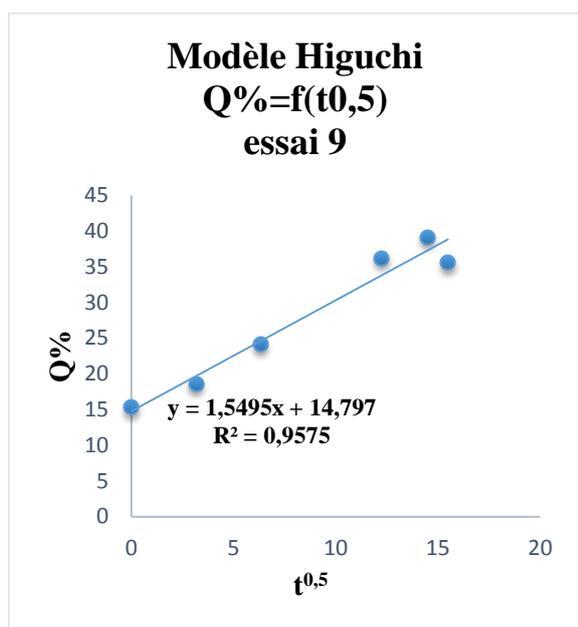


-2-

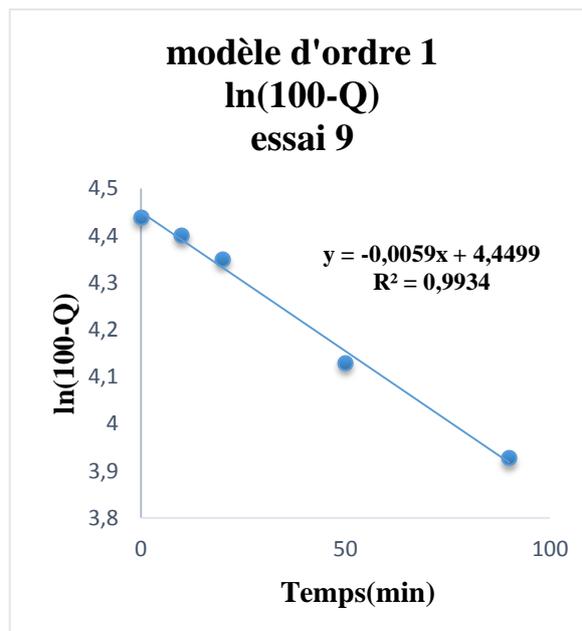


-3-

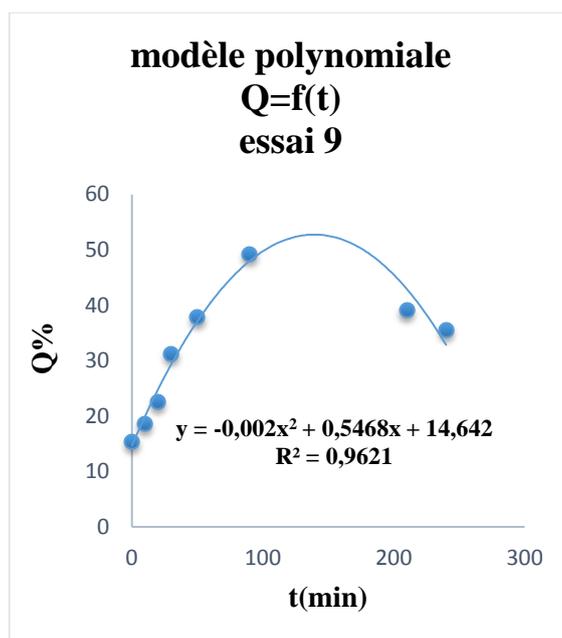
Figure III. 24: Modèles de la cinétique de libération de l’amlodipine dans le milieu pH=5.5 pour l’essai 8 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.



-1-



-2-



-3-

Figure III. 25: Modèles de la cinétique de libération de l'amlopidine à pH=5.5 pour l'essai 9 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.

III.2.2.5 Modèles cinétiques pour les essais 10 (- 0 +) et 11 (0 0 0)

Les résultats obtenus par la modélisation des profils de la cinétique de libération de l'amlodipine, pour les essais 10 et 11 dans le milieu pH=5.5, sont résumés dans le tableau III.10 suivant :

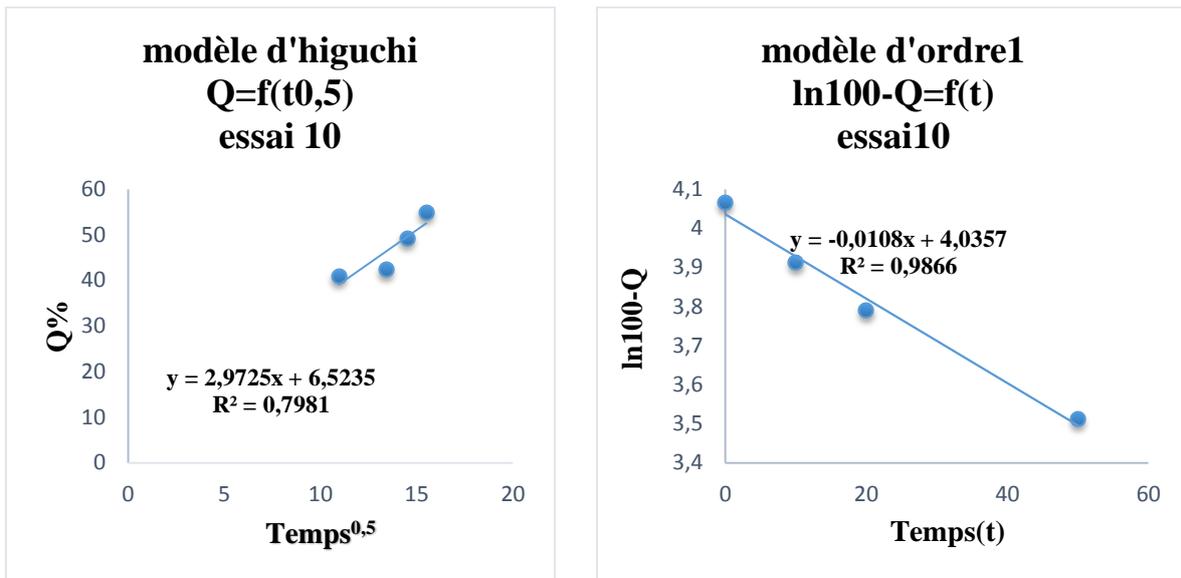
Tableau III.10 : Paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine pour les essais 10 et 11 à pH=5.5.

Essai	Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
		Milieu duodénum (pH5.5)		
		R ²	K	Equation de modèle
Essai10	Ordre 1	0.9866	-0.0108	Y= -0.0108x+4.0357
	Polynomial	0.981	variable	Y=-0.0023x ² +0.5977x+43.245
	higuchi	0.7981	2.9725	Y=2.9725x+6.5235
Essai11	Ordre 1	0.9931	-0.0007	Y= -0.0007x+4.4937
	higuchi	0.9891	7.6069	Y=7.6069x-14.025
	polynomial	0.9151	variable	Y=0.0027x ² -0.2465x-15.585

Les figures III.26 et 27 représentent les modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine dans le milieu duodénum (pH=5.5) pour les essais 10 et 11.

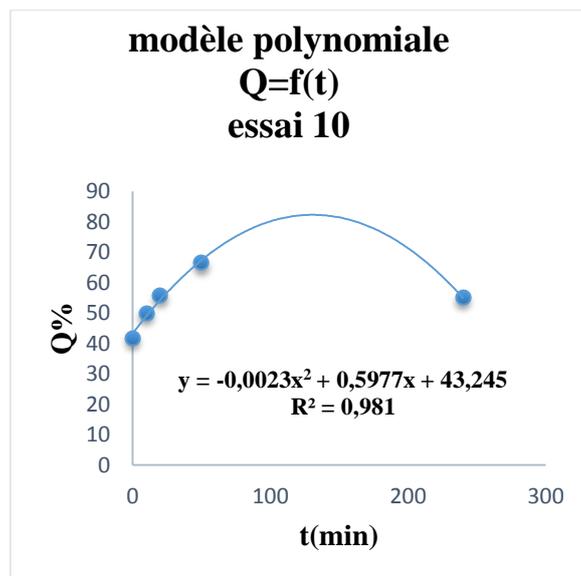
-Discussion

Les figures III.26 et 27 de la cinétique de libération du principe actif pour les essais 10 et 11 répondent beaucoup plus à un modèle d'ordre 1 avec R²=0.9866 et 0.9931 respectivement. Ce qui indique que le mécanisme de libération est régi et contrôlé par une diffusion fickienne.



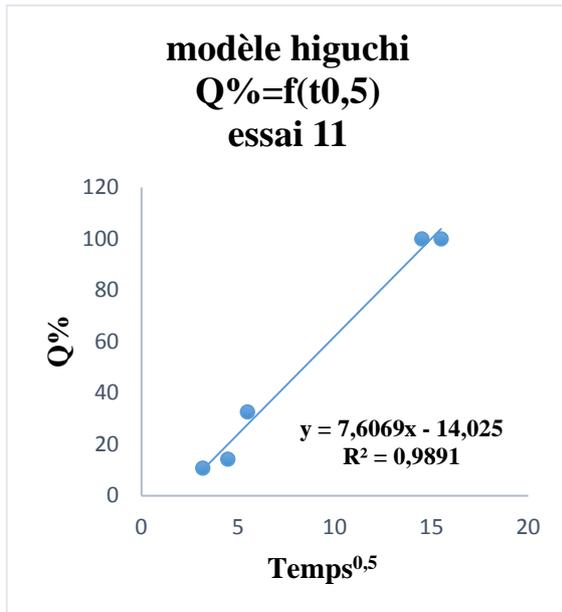
-1-

-2-

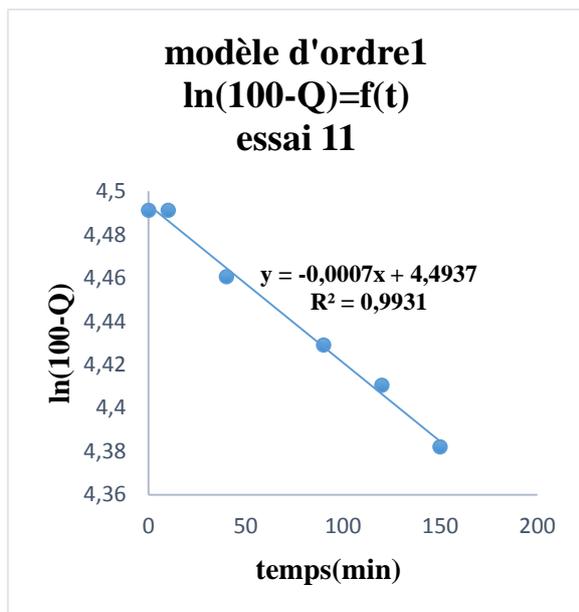


-3-

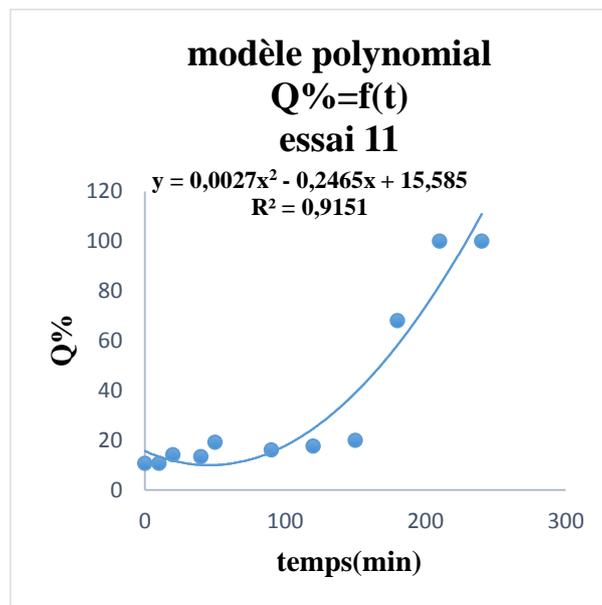
Figure III.26: Modèles de la cinétique de libération de l'amlopidine dans le milieu pH=5.5 pour l'essai 10 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.



-1-



-2-



-3-

Figure III.27: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine à pH=5.5 pour l'essai 10 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.

III.2.2.6 Modèles cinétiques pour les essais 12 (0 - -), 14 (+ + 0) et 15 (+ 0 +)

Les résultats obtenus par la modélisation des cinétiques de libération de l'amlopidine, pour les essais 12, 14 et 15 dans le milieu pH=5.5, sont résumés dans le tableau III.11 suivant :

Tableau III.11: Paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération de l'amlopidine pour les essais 12,14 et 15 à pH=5.5.

Essai	Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
		Milieu duodénum (pH5.5)		
		R ²	K	Equation de modèle
Essai 12	Ordre 1	0.9968	-0.0013	Y= -0.0013x+4.4958
	Polynomial	0.984	variable	Y=0.0001x ² +0.945x+10.162
	Higuchi	0.9509	1.9331	Y=1.9331x+3.0157
Essai 14	Polynomiale	0.9942	variable	Y= 0.0004x ² -0.1556x+33.992
	Higuchi	0.9017	-3.2544	Y=-3.2544x+57.118
	Ordre 1	0.7886	0.0013	Y=0.0013X+4.2238
Essai 15	Higuchi	0.988	-0.4736	Y= -0.4736x+18.747
	Ordre1	0.9739	0.0003	Y=0.003x+4.4197
	Polynomial	0.5906	variable	Y=-0.0005x ² +0.0965x+16.223

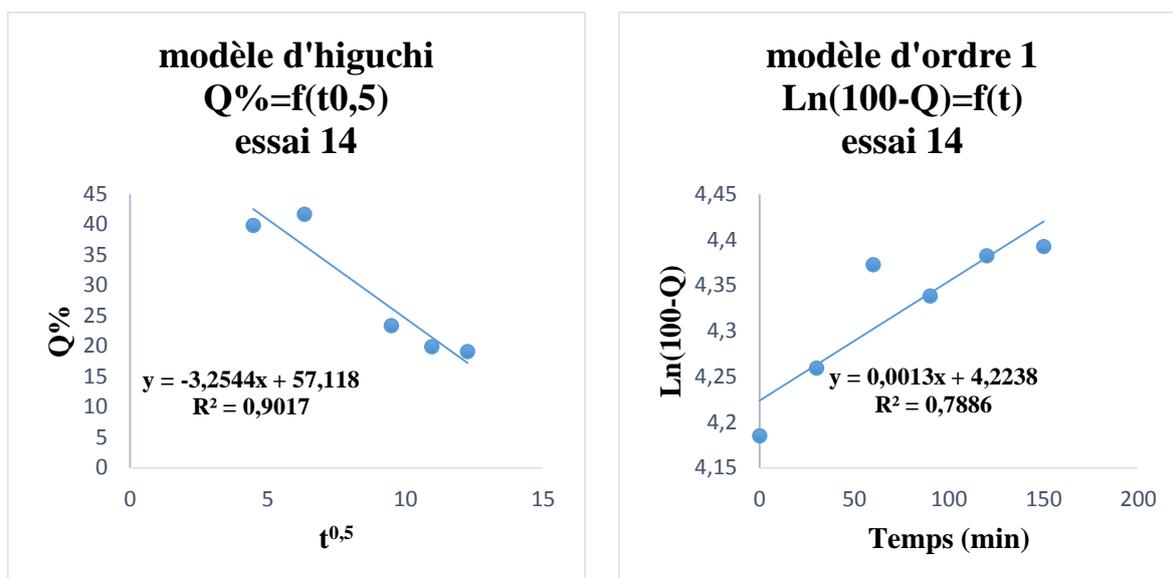
Les figures III.28, 29 et 30 représentent les modèles des cinétiques de libération de l'amlopidine dans le milieu duodénum (pH=5.5) pour les essais 12, 14 et 15.

-Discussion

Les courbes figure III.28 des cinétiques de libération du principe actif, pour l'essai 12 vérifient le plus un modèle d'ordre 1 ($R^2= 0.9968$). Ce qui indique que le mécanisme de libération est régité et contrôlé par une diffusion fickienne à travers une matrice plus rigide.

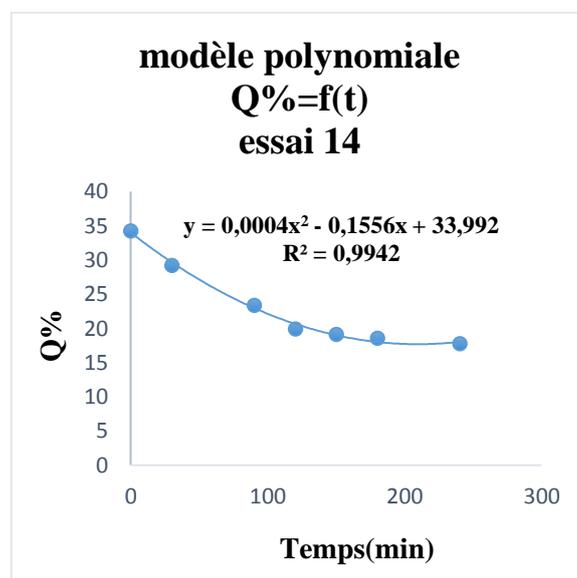
Par contre la cinétique pour les microparticules de l'essai 14, correspondent davantage à un modèle polynomiale ($R^2=0.9942$). Ceci confirme que le mécanisme obeit à une diffusion non fickienne, limitée par des phénomènes de transport, de gonflement et d'érosion de la matrice polymère.

Concernant les microparticules de l'essai 15, la cinétique de libération du principe actif représentée par figures III.30, suit beaucoup plus un modèle d'Higuchi ($R^2= 0.988$). nous avons montré une libération proportionnelle à la racine carrée du temps. Ce qu'indique que la



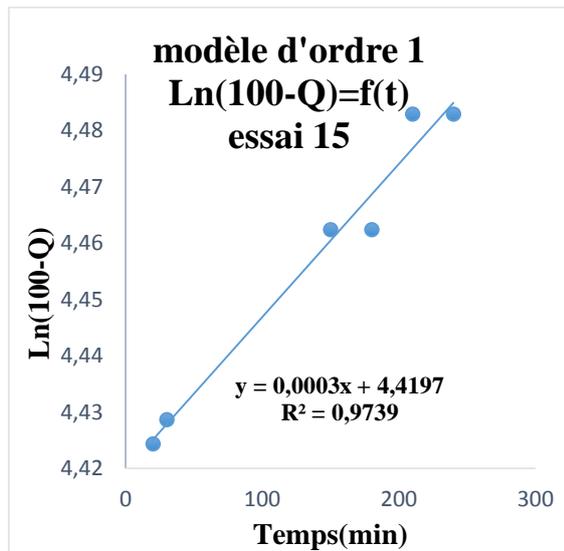
-1-

-2-

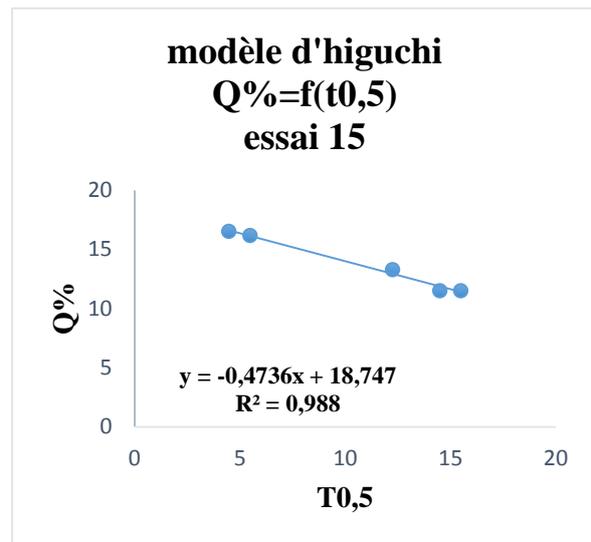


-3-

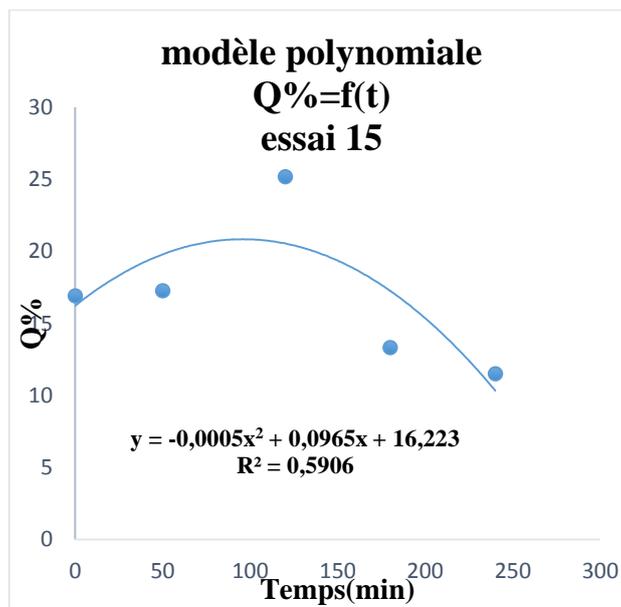
Figure III.29: Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine à pH=5.5 pour l'essai 14 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.



-1-



-2-



-3-

Figure III.30: Modèles de la cinétique de libération de l'amloïdine dans le milieu pH=5.5 pour l'essai 15 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.

III.2.3 Cinétiques de libération dans le milieu sanguin à pH=7.4

Le tableau III.12 rassemble les taux de libération de l'amlodipine dans le milieu sanguin de différentes microparticules pour les essais 3 et 11 du plan d'expérience.

Tableau III.12 : taux de libération de l'amlodipine encapsulée dans les microparticules de chitosane/CPMC des microparticules des essais 3 et 11 dans le milieu sanguin à pH=7.4.

Temps (min)	Taux de libération de l'amlodipine (Q%)	
	Essai 3 (- - 0)	Essai 11 (0 0 0)
0	51.36	30.28
10	46.59	29.46
20	89.87	31.09
30	28.98	30.28
40	23.84	26.59
50	23.84	28.64
60	29.35	35.60
90	29.71	32.32
120	53.19	36.42
150	39.99	50.33
180	95.74	47.87
210	54.29	53.19
240	54.29	55.65

III.2.3.1 Essai 3 (- - 0)

La figure III.31 représente le profil de libération dans le milieu sanguin (pH=7.4) de l'amlodipine des microparticules de chitosane/CPMC pour l'essai 3.

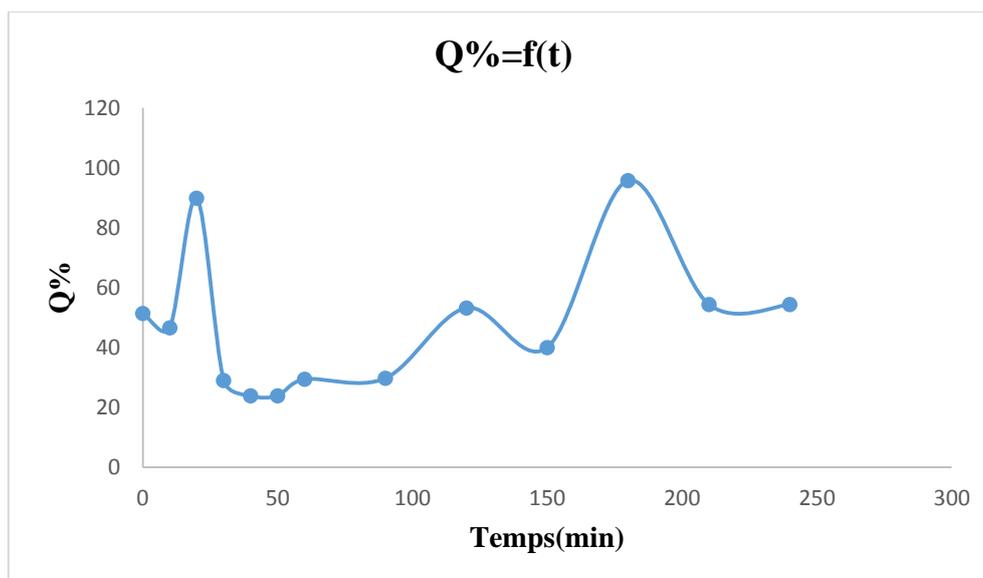


Figure III.31 : Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 3 dans le milieu sanguin (pH=7.4).

Nous remarquons une libération très rapide pendant les premières minutes (20min) correspondant à un effet « burts » (89.87%). Ceci est attribué à la libération d'une grande partie du principe actif adsorbé à la surface des particules.

Ensuite, on constate une importante décroissance de la vitesse de libération en fonction du temps qui montre jusqu'à 150min que le principe actif est réabsorbé par la matrice qui subit un gonflement. Une deuxième étape de libération apparaît après 150 mn et atteint un taux maximal d'environ 95.74% au bout de 180min.

III.2.3.2 Essai 11 (0 0 0)

La figure III.32 représente le profil de libération dans le milieu sanguin (pH=7.4) de l'amlodipine des microparticules de chitosane/CPMC pour l'essai 11.

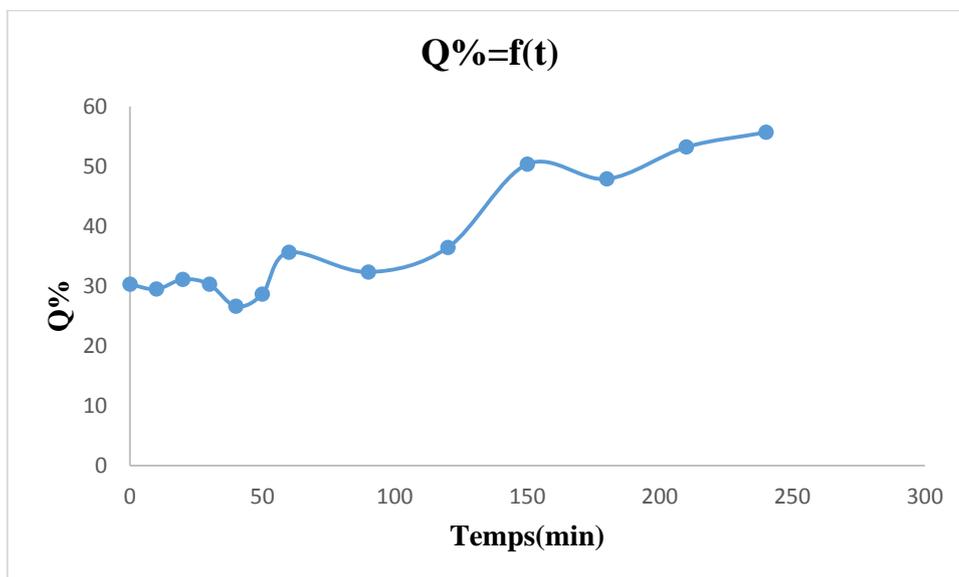


Figure III.32 : Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine pour l'essai 11 dans le milieu sanguin (pH=7.4).

Nous remarquons une libération non négligeable pendant les premiers instants correspondant à un effet « burts » (30.28%), attribuée à la libération d'une partie du principe actif adsorbé à la surface des particules.

Le profil de libération de l'amlodipine pour cet essai montre une cinétique lente et qui atteint un équilibre pratiquement à 150mn. Le taux maximal libéré à la fin de la dissolution est estimé à 55.65% à 240min (4h).

III.2.4 Modélisation des cinétiques pour les différents essais dans le milieu sanguin (pH=7.4)

III.2.4.1 Modèles cinétiques pour l'essai 3 (- -0)

Les résultats obtenus par la modélisation des précédents profils de cinétique de libération d'amlodipine pour l'essai 3 dans le milieu pH=7.4 sont résumés dans le tableau III.13 suivant :

Tableau III.13 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine pour l'essai 3 dans le milieu sanguin à pH=7.4.

Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
	Milieu sanguin (pH 7.4)		
	R ²	K	Equation de modèle
Ordre 1	0.9838	-0.0026	Y= -0.0026x+4.4468
Higuchi	0.9547	3.6264	Y= 3.6264X-1.6714
Polynomiale	0.9654	Variable	Y=0.0018x ² -0.4332x+50.965

La figure III.33 représente les modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine dans le milieu sanguin (pH=7.4) des microparticules de l'essai 3.

-Discussion :

Les courbes de la figure III.33, relatives à la modélisation de la cinétique de libération du principe actif, pour l'essai 3 dans le milieu sanguin (pH=7.4), montrent que le modèle d'ordre 1 (R²=0.9838) décrit le mieux le profil de la cinétique. Ce qui indique que le mécanisme de libération est régi et contrôlé par une diffusion fickienne à travers une matrice moins poreuse.

Tableau III.14 : paramètres et équations des modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine pour l'essai 11 dans le milieu sanguin à pH=7.4.

Modèle cinétique	Paramètres et constantes cinétiques		
	Milieu sanguin (pH7.4)		
	R ²	K	Equation de modèle
Polynomiale	0.9987	variable	Y=0.0005x ² -0.0041x+30.144
Higuchi	0.9821	2.2831	Y=2.2831+20.608
Ordre1	0.9607	-0.0024	Y= -0.0024x+4.3757

La figure III.34 représente les modèles des cinétiques de libération de l'amlodipine dans le milieu sanguin (pH=7.4) pour l'essai 11.

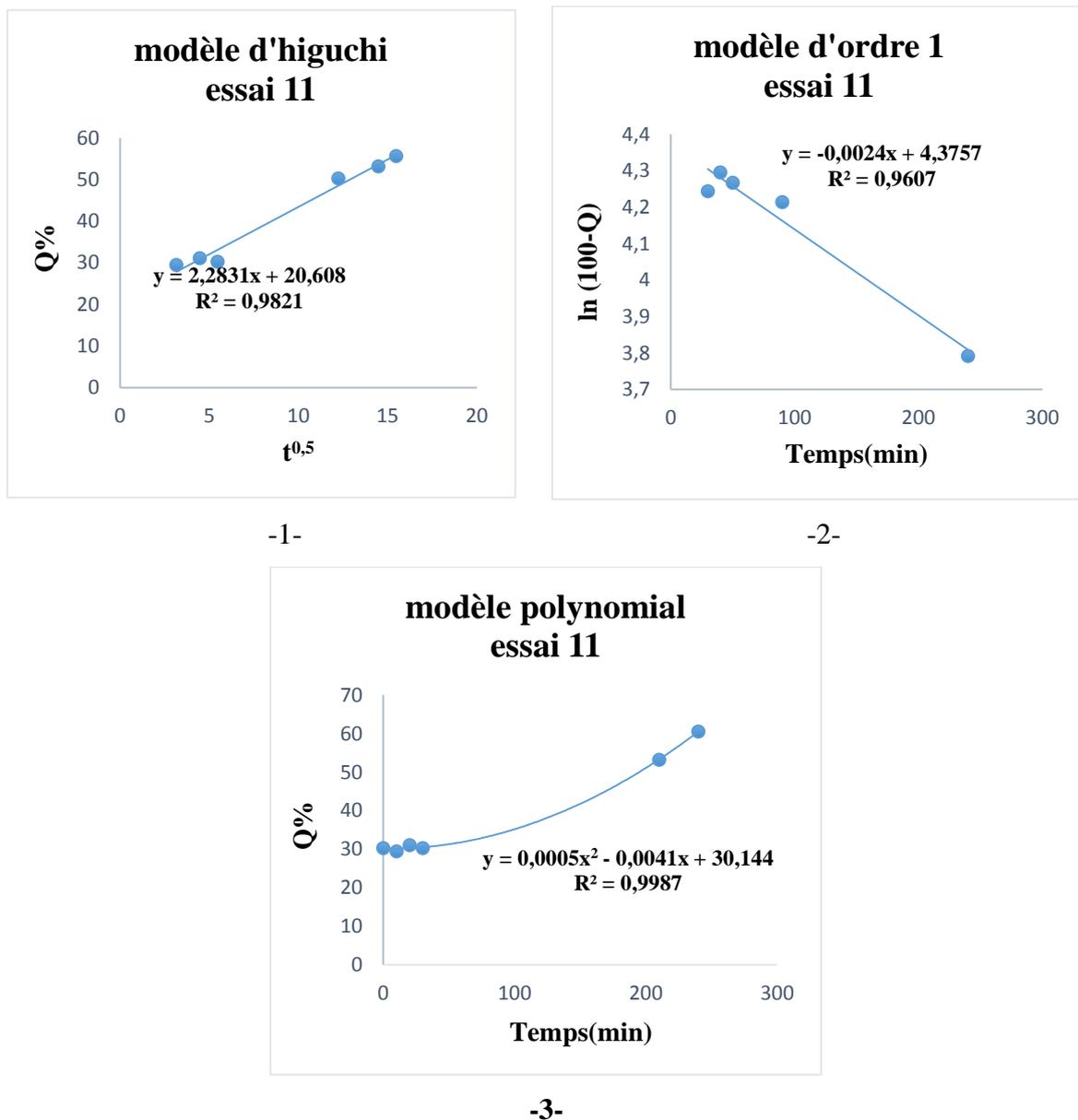


Figure III.34 : Modèles de la cinétique de libération de l'amlodioine dans le milieu pH=7.4 pour l'essai 11 : 1) Higuchi ; 2) Ordre 1 ; 3) Polynomial.

En conclusion, d'après les modèles validés nous pouvons déduire que le modèle qui décrit le mieux le mécanisme de la cinétique de libération est non fickien de type polynomial d'ordre 2 ($R^2= 0.9987$), pour les microparticules de l'essai 11 dans le milieu sanguin à pH=7.4.

La matrice de la formulation 11 subit un gonflement au cours de la dissolution, ce qui limite le phénomène de transport des molécules du principe actif et favorise un modèle de type Peppas.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail expérimental est d'étudier l'influence des milieux physiologiques (duodénum et sanguin) sur la cinétique de libération de l'amlodipine encapsulée dans chitosane/CPMC, pour cerner le profil et le type du modèle de la cinétique de libération en fonction des microcapsules préparées par le plan d'expérience de Box-Behnken.

➤ Encapsulation de l'amlodipine dans les microparticules de Chitosane/ CPMC :

L'encapsulation de l'amlodipine par gélification et réticulation ionique en optimisant plusieurs facteurs (quantité de TPP, pH de TPP et le pH de la phase dispersée) a abouti aux résultats comme suit :

- Les meilleurs résultats du taux d'encapsulation (99.98 et 95.74%) ont été obtenus avec un pH faiblement acide (pH= 5.5 et 7.4).
- L'encapsulation d'amlodipine dans la matrice chitosane/CPMC est confirmée par de nouvelles bandes caractéristiques d'amlodipine telles que la bande à 1717 cm^{-1} de l'élongation des C=O de l'ester proche du méthyl en méta, sur le cycle pyridinium, et du groupement NH d'amine secondaire cyclique 1494 cm^{-1} .

➤ Cinétique de libération de l'amlodipine

L'étude de la cinétique de libération in vitro de l'amlodipine, contenue dans les microparticules de Chitosane /CPMC a indiqué que le taux de libération est plus grand dans le milieu duodénum (pH=5.5), plus précisément des microparticules de l'essai 11. Celles-ci ont conduit à un bon résultat avec un profil de libération prolongé. Contrairement, dans le milieu sanguin (pH=7.4) nous avons remarqué une libération plus rapide.

➤ Modélisation

Les modèles mathématiques utilisés pour étudier le mécanisme de libération de l'amlodipine, à travers les microparticules de chitosane/CPMC, et en comparant les profils des cinétiques de libération du principe actif, nous ont permis de modéliser les résultats selon les modèles d'ordre 1, de type Higuchi et polynomial (Peppas).

Conclusion générale

- Dans le milieu duodénum (pH=5.5), il suit un mécanisme fickien régit par des cinétiques d'ordre 1 pour les essais (1, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12), et aussi un modèle d'Higuchi pour les essais (5, 6, 15), et un mécanisme de diffusion non fickienne de type polynomiale, limité par des phénomènes de transport, de gonflement et d'érosion de la matrice pour les deux essais 2 et 14.
- Dans le milieu sanguin (pH=7.4), la cinétique de libération suit un mécanisme de diffusion non fickienne de type polynomiale pour l'essai 11, tandis que la diffusion est fickienne pour l'essai 3.

En conclusion, l'étude de la libération d'amlodipine à partir des microparticules de chitosane/CPMC, a montré que le taux de libération de l'amlodipine, dans le milieu duodénum est plus élevé que dans le milieu sanguin. La délivrance du principe actif encapsulée est plus régulée dans le milieu duodénum (99.98%) que dans le milieu sanguin.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] : Yves Cohen, « Abrégé de pharmacologie », Edition Masson, Paris, 1986;
- [2]: Welling Peter, G., Absorption of Drugs, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition 2002, p. 19-33.
- [3]: J. Siepmann, F. Siepmann and T. Florence Alexander, Factors Influencing Oral Drug Absorption and Drug Availability, in Modern pharmaceuticals, p. 117-154.
- [4]: J. M. Aiache, J.P.D., A. M. Guyot-Hermann, Galenica 2: Biopharmacie. 1982, Paris: Tech et DOC.
- [5] : R. BASTIDE, J.J.T., A. PORTES, Les formes galéniques solides à action prolongée destinées à la voie orale, in La Pharmacie Hospitalière Française. 1981, Vigot (Editions): Paris.
- [6] : M. VEILLARD, La formulation ou le choix des excipients, in S.T.P. PHARMA. 1990. p. 29-36.
- [7]: L.N. Hassani, F. Hendra et K. Bouchemal : les polysaccharides amphiphiles auto associatif, recherche et développement, 2012.
- [8] : Agnihotri. N, Mishra. R, Godac. C, Arora. M, « microencapsulation-A novel approach in drug delivery », A review, Indo Glob J.pharm.sci, 2(1)-1-20, (2012).
- [9] : Rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) sur la situation mondiale des maladies non transmissibles, 2010-2011. Genève
- [10] : Société Française de cardiologie, « cardiologie et maladies vasculaires », Masson, 2007.
- [11] : Philippe Lechat, « Pharmacologie », université Pierre et Marie Curie, 2006;
- [12] : Dictionnaire des médicaments « Doctissimo ».
- [13]: N.ostel-vinay, G.bobrie, fiche technique, l'hypertension artérielle, unité d'hypertension artérielle, hôpital européen georges-pompidou, paris, janvier 2006.(HYPERTENSION)
- [14]: Laurent Sabbah, « cardiologie », 2ème édition, Masson, 2010
- [15] : Vidal 2008
- [16] : Richard .J, Benoit .J-P, « microencapsulation, techniques de l'ingénieur », J-2210.1-20, (2000).
- [17] : Y. Lefebvre, « déformation et convection d'une ou plusieurs capsules en écoulement dans un tube cylindrique », thèse de doctorat, université de Technologie Compiègne, (2007).

- [18] : J-P. benoit, J. richard, M-C. Venier-Julienne, « microencapsulation », Journal technique de l'ingénierie, J-2210.1-20, (2000).
- [19] : C. Onesippe, « Etude des systèmes poly électrolytes tensioactif en phase aqueuse et à l'interface liquide, gaz Application à l'élaboration de microcapsules », thèse de doctorat, université Montpellier 2, (13 avril 2010).ur, J2210 V2 (10juin2013).
- [20] : Y. Nafti, « contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Mémoire d'ingénieur d'état, université Ziane Achour de Djelfa, (2008).
- [21] : Empereur J., 2006, Conception de nouveaux papiers autoadhésifs, Thèse de l'INPG, p. 29-31
- [22] : Thron F, « Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de micro-encapsulation par polycondensation interfaciale » thèse de doctorat, université de Toulouse, (2009).
- [23]: Y. Yeo, Baek N., and K. Park, Microencapsulation methods for delivery for protein drugs. *Biotechnol.bioprocess.Eng.* 6(4), (2001) 213-230.
- [24]: Patel K.R, Patel M.R, Mehta T.J, Patel A.D, Patel N.M, « microencapsulation » review on novel approaches, *Int J .pharm.technol*;3(1),894-911, (2011).
- [25] : M. Devassine, «la microencapsulation: une nouvelle approche », conférence carma, IB.SUD, (2005).
- [26] : B. Belloncle, « Synthèses, dégradation et bio-propriétés du polyglyoxylate d'éthyle », institut national des sciences appliquées de Rouen, (2008).
- [27]: 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.
- [28] : L. Hassaini, « étude de la morphologie et des propriétés de biocomposites poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) (PHBV)/ Farnie de Grignons. D'olive », thèse de doctorat, université de Béjaia, (2016).
- [29] : Bouakaz. B-S, « Effets de synergies entre montmorillonites organophiles (OMMT) et graphène dans les nanocomposites à base de polymères biodégradables », thèse de doctorat, université de Bejaia, (2017).
- [30]: Jessica bile. «microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés», these de doctorat en chimie université –Claude – bernard– lyon 1, 21 octobre 2015.

- [31]: Fatima essabti, « mise en œuvre de nan-composites à matrice chitosane pour renforcer l'imperméabilité aux gaz de films d'emballage alimentaire », thèse-doctorat en mécanique et matériaux, arts et métiers paristech - Campus de paris, 2018
- [32]: Mr marchner - niklas, « encapsulation d'un principe –actif-dans des –nanofibresproduite-par – electrofilage », thèse -en -docteur- en- pharmacie, 2018
- [33]: Seyed amir bahrani, « modification des propriétés physico-chimiques de l'amidon par procédés hydrothermiques : contribution à l'étude des transferts couplés chaleur-masse », thèse doctorat en génie procède, de l'université de la rochelle, 2012.
- [34]: Li M., O. Rouaud, D. Ponclet,.microencapsulation by solvent Evaporation: state of the art for process engineering approach, Int.J.pharm., 363, (2008) 26-39.
- [35]: R. Joel , B.Jean-Pierre, Microencapsulation, Technique de l'ingénieur, J2210, 2013, pp 2-20.
- [36]: Joly .N, « Synthèses et caractérisation de nouveaux films plastique obtenue par acylation et réticulation de la cellulose », thèse de doctorat, université de Limoges, (2003).
- [37]: 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
- [38]: 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.
- [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]: R.D, Fonner, N.R.Anderson, G.S.Banker, granulation and tablet characteristics, in lieberman, h,a, lachman, l. (eds), pharmaceutical dosage forms, tablets, marcel dekker, inc, new york/basel,(2, 193), 1981
- [41]: Dale M. 1999. The Complete Drug Référence, Pharmaceutical Presse London Thirty Second Edition, p. 822-823
- [42]: H.Zemmouri, le chitosane ... Est-il la molécule du siècle ? » e –mail : hzemmouri@cder.dz ;division bio-energie et environnement : n°14 decembre 2004.
- [43] : R.Belalia, synthese d'un biocide par modification chimique de chitosane :preservation du bois ; préservation des aliments, université bordeaux et hassan , maroc, 2006.

- [44]: R. Crowe, P-J. Sheskey, « Hand book of pharmaceutical excipients », 6ème édition, 2009.
- [45] : 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 AbbasSétif, 2011
- [46]: Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, « Pharmaceuticals, Controlled Release of », in Encyclopedia of Physical Science and Technology. 2001, Academic Press: New York. p. 791-803.
- [47] : TEISSIER Thomas, MADET Nicolas, « Compte-rendu de TP de spectrophotométrie : UV-Visible », université de Créteil-Paris XII, 2004;
- [48] : L. Mounir, cours de spectroscopie infrarouge ;laboratoire de recherche.
- [49] : Ifourah Naima, travaux de thèse de doctorat, 2016-2021, Université de Bejaia
- [50] : P, Wehrlé, Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique, Edition Maloine, Paris, 2007.

Annexe1

Appareils utilisés



PH mètre de marque Hanna



Plaque agitatrice



Balance analytique à ± 0.1 mg de précision



Bain de marque memmert à 37°C avec
Un agitateur.

Figure 1 : appareils de contrôle physicochimique

Annexe1

Appareils utilisés



Spectrophotomètre UV-visible de marque UV SpectroSCAN 50



Spectrophotomètre FTIR affinity de marque Shimadzu.

Figure 2 : spectrophotomètres d'analyse physicochimique

Annexe1

Préparation des solutions

1. Solution d'acétate de sodium :

Selon la pharmacopée européenne :

$M = 136.08 \text{ g/mol}$ à 98%

$5.98 \text{ g} \longrightarrow 98\%$

$$m \longrightarrow 100\% \quad \Longrightarrow \quad m = \frac{5.98 \times 100}{98} = 6.102 \text{ g de Ac Na}$$

2. Solution d'acide acétique à 100% :

Solution AA à 2M ; $V = 100 \text{ ml}$

Selon la pharmacopée européenne :

$M = 60.05 \text{ g/mol}$

$$m = 2 \times 60.05 \times 0.1 = 12.01 \text{ g}$$

$$d = 1.05; \quad d = \frac{m \text{ AA}}{V \text{ AA}} \quad \Longrightarrow \quad V \text{ AA} = \frac{m \text{ AA}}{d} \quad \Longrightarrow \quad V \text{ AA} = \frac{12.01}{1.05} = 11.438 \text{ ml}$$

Donc on fait dissoudre un volume de 11,438ml d'acide acétique et on complète jusqu'à 100ml avec de l'eau distillée dans une fiole de 100 ml.

3. La solution standard d'amlodipine:

On pèse 10mg d'amlodipine et on le met dans une fiole de 100ml.

4. La solution d'Acide Acétique (AA) 0.2M :

$V = 100 \text{ ml}$

$$c_1 v_1 = c_2 v_2 \quad \Longrightarrow \quad v_1 = \frac{c_2 v_2}{c_1} = 10 \text{ ml}$$

On prélève 10ml d'AA à 0.2M dans une fiole de 100ml, On complète avec l'eau distillée jusqu'au trait de jauge dans une fiole de 100ml.

5. Solution de NaOH à 0.2M :

Solution de NaOH 0.2M dans un volume de 100ml :

$M = 40 \text{ g/mole}$

Pureté = 98%

$$m_{\text{NaOH}} = C \cdot V \cdot M \quad \Longrightarrow \quad m_{\text{NaOH}} = 0.8 \text{ g.}$$

$$m_{\text{NaOH pure}} = 0.8 \times (100/98) = 0.816 \text{ g}$$

Donc transférer la masse pesée dans une fiole graduée de 100 ml, compléter avec l'eau distillée au trait de jauge et laisser sous agitation jusqu'à dissolution complète.

6. Solution de HCl à 0.2M :

Solution acide chlorhydrique 0.2M dans un volume de 100ml:

$M=36,46\text{g/mole}$

$$m_{\text{HCL}} = C \cdot V \cdot M \implies m_{\text{HCL}} = 0.73\text{g}$$

Pureté = 37%

Densité=1,18

$$d = m_{\text{HCL}} / v \implies v = m_{\text{HCL}} / d \implies V_{\text{HCL}} = 0.62\text{ml}$$

$$V_{\text{impure}} 0.62\text{ml} \implies 36\%$$

$$V_{\text{pure}} \implies 100\%$$

$$V_{\text{pure}} = \frac{0.62 \cdot 100}{37} = 1.68\text{ml}$$

Donc mettre le volume prélevé dans une fiole jaugée de 100ml, puis compléter avec l'eau distillée au trait de jauge.

➤ les valeurs des absorbances avec les concentrations et les taux d'encapsulation pour le milieu pH=5.5

D'après la courbe d'étalonnage on a trouvé $y = 0.0114x$, $A = 0.0114C$

• essai 1(+ - 0)

$EE\% = 92.43\%$; $m = 115.4\text{mg}$

$$C_{\text{Eq}} (\text{mg/l}) = \frac{10\text{mg} \cdot EE\% \cdot m \cdot 1000}{100 \cdot m_p \cdot 900}$$

10mg : la quantité de PA

EE% : le taux d'encapsulation

m : la masse des microparticules quand met dans le milieu

m_p : la masse des microparticules récupérées

$$A = 0.0114C \implies C = A / 0.0114$$

Avec cette méthode on trouve les valeurs des concentrations

$$C_{\text{Eq}} = \frac{10 \cdot 92.43\% \cdot 50 \cdot 1000}{100 \cdot 115.4 \cdot 900} = 4.45 (\text{mg/l})$$

Annexe2

Et les taux d'encapsulation avec cette méthode :

C_{Eq} \longrightarrow 100%

C \longrightarrow Q%

T	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Abs	0	0	0	0	0	0	0	0.0061	0.0185	0.0115	0.0027	0.0027	0.0068
C	0	0	0	0	0	0	0	0.56	1.62	1.01	0.24	0.24	0.60
Q%	0	0	0	0	0	0	0	12.05	36.55	22.72	5.33	5.33	13.43

- **essai 2 (0 - +)**

$m = 181.5\text{mg}$; $EE\% = 89.75$

$$C_{Eq} = \frac{10 \cdot 89.75\% \cdot 50 \cdot 1000}{100 \cdot 181.5 \cdot 900} = 2.75 \text{ (mg/l)}$$

t	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Abs	0.0004	0.0035	0.0087	0.0082	0.0084	0.0087	0.0142	0.0163	0.0155	0.0169	0.0172	0.019	0.0158
C	0.04	0.31	0.76	0.72	0.74	0.76	1.25	1.43	1.36	1.48	1.51	1.67	1.39
Q%	1.31	11.45	28.48	26.84	27.49	28.48	46.48	53.73	50.73	55.32	56.30	62.19	51.72

- **essai 3(- - 0)**

$m = 173.2\text{mg}$; $EE\% = 90.49\%$

$$C_{Eq} = \frac{10 \cdot 90.49\% \cdot 50 \cdot 1000}{100 \cdot 173.2 \cdot 900} = 2.90 \text{ (mg/l)}$$

t	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Abs	0.0027	0.0017	0.0033	0.0055	0.0062	0.0032	0.0059	0.0092	0.0038	0.0069	0.0025	0.0084	0.00193
C	0.24	0.15	0.29	0.48	0.54	0.80	0.52	0.81	0.33	0.61	0.22	0.74	1.69
Q%	8.17	5.14	9.98	16.64	18.75	9.70	17.85	27.83	11.49	20.87	7.56	25.41	58.38

Annexe2

- **Essai 4(0 + +)**

EE%= 90.67%; m = 120.2mg

$$C_{Eq} = \frac{10 \times 90.67\% \times 50 \times 1000}{100 \times 120.2 \times 900} = 4.19 \text{ (mg/l)}$$

t	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Abs	0	0	0.0007	0.0079	0.0084	0.0099	0.009	0.011	0.0096	0.0114	0.0141	0.0163	0.015
C	0	0	0.061	0.69	0.74	0.87	0.79	0.97	0.84	1	1.24	1.43	1.32
Q%	0	0	1.47	16.54	17.59	20.73	18.84	23.24	20.10	23.87	29.52	34.12	31.40

- **Essai 5 (0 + -)**

EE%= 89.29; m= 172.8mg

$$C_{Eq} = \frac{10 \times 89.29\% \times 50 \times 1000}{100 \times 172.8 \times 900} = 2.87 \text{ (mg/l)}$$

t	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Abs	0.0008	0.0046	0.0044	0.0064	0.0046	0.0116	0.0099	0.0092	0.0068	0.0072	0.0081	0.0091	0.0075
C	0.07	0.40	0.38	0.51	0.51	1.02	0.87	0.81	0.59	0.63	0.71	0.79	0.66
Q%	2.44	14.01	13.40	19.49	19.49	35.33	30.15	28.02	20.71	21.93	24.67	27.72	22.84

- **Essai 11 (0 0 0)**

EE% = 91.51; m = 195 mg

$$C_{Eq} = \frac{10 \times 91.51\% \times 50 \times 1000}{100 \times 195 \times 900} = 2.61 \text{ (mg/l)}$$

Annexe2

t	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Abs	0.004	0.0053	0.0119	0.005	0.0071	0.007	0.0066	0.0065	0.0074	0.006	0.0201	0.0297	0.0297
C	0.35	0.46	1.04	0.44	0.62	0.61	0.58	0.57	0.65	0.53	1.76	2.61	2.61
Q%	13.44	17.81	39.99	16.80	23.86	23.53	22.18	21.84	24.87	20.16	67.55	99.98	99.98

Et on va continuer de cette façon les autres essais.

➤ les valeurs des absorbances avec les concentrations et les taux d'encapsulation pour le milieu pH=7.4

D'après la courbe d'étalonnage on a trouvé $y = 0.0094x$, $A = 0.0094C$

• Essai 3(- - 0)

EE% = 90.49%; m = 173.2mg

$$C_{Eq} = \frac{10 \cdot 90.49\% \cdot 50 \cdot 1000}{100 \cdot 173.2 \cdot 900} = 2.90 \text{ (mg/l)}$$

$$A = 0.0094C \implies C = A / 0.0094$$

Et les taux d'encapsulation avec cette méthode :

$$C_{Eq} \implies 100\%$$

$$C \implies Q\%$$

t	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Abs	0.014	0.0127	0.0245	0.0079	0.0065	0.0065	0.008	0.0145	0.0145	0.0109	0.0261	0.0148	0.0148
C	1.49	1.35	2.61	0.84	0.69	0.69	0.85	0.86	1.54	1.16	2.78	1.58	1.58
Q%	51.36	46.59	89.87	28.98	23.84	23.84	29.35	29.71	53.19	39.99	95.74	54.29	54.29

Annexe2

- Essai 11(0 0 0)

EE% = 91.51%; m= 195mg

$$C_{Eq} = \frac{10 \times 91.51\% \times 50 \times 1000}{100 \times 195 \times 900} = 2.61(\text{mg/l})$$

t	0	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240
Abs	0.0074	0.0072	0.0076	0.0074	0.0065	0.007	0.0087	0.0079	0.0089	0.0123	0.0117	0.013	0.0136
C	0.79	0.76	0.81	0.79	0.69	0.74	0.92	0.84	0.95	1.31	1.24	1.38	1.45
Q%	30.28	29.46	31.09	30.28	26.59	28.64	35.60	32.32	36.42	50.33	47.87	53.19	55.65

Résumé

Le but de ce travail est d'étudier l'influence des milieux physiologiques (duodénum et sanguin) sur la cinétique de libération de l'amlodipine encapsulée dans deux polymères biodégradables (chitosane/CPMC), qui sont réticulés avec le tripolyphosphate (TPP). Nous avons réalisé une encapsulation de l'amlodipine par gélification et réticulation ioniques, en optimisant plusieurs facteurs (quantité de TPP, pH de TPP et le pH de la phase dispersée); ceci afin d'obtenir une libération prolongée dans le temps. L'objectif principal est de cerner le profil et le type de modèle des cinétiques, pour réaliser un meilleur contrôle de la libération du principe actif. Ce dernier est inclus dans les microparticules de chitosane /CPMC, qui constitue des barrières supplémentaires dans la libération du principe actif, en évitant ainsi l'effet "burst" qui apparaît lors de l'administration classique des médicaments, et avantager le plus la libération prolongée au site d'action.

Mot clés : chitosane, CPMC, encapsulation, libération prolongée, cinétique de libération.

Abstract

The aim of this work is to study the influence of physiological media (duodenum and blood) on the release kinetics of amlodipine, encapsulated in two biodegradable polymers (chitosan / CPMC), which are crosslinked with tripolyphosphate (TPP). We performed an encapsulation of amlodipine by ionic gelation and crosslinking, optimizing several factors (amount of TPP, pH of TPP and the pH of the dispersed phase); this in order to obtain a sustained release over time. The main objective is to identify the profile and type of kinetics models, to achieve better control of the release of the active principle. The latter is included in the chitosan / CPMC microparticles, which constitutes additional barriers in the release of the active principle, thus avoiding the "burst" effect that appears during the conventional administration of drugs, to promote the most release prolongation of the active ingredient at the site of action.

Keywords: chitosan, CPMC, encapsulation, sustained release, release kinetics.

المخلص

الهدف من هذا العمل هو دراسة حركية إطلاق أملوديبين المغلف في بوليمرين قابلين للتحلل الحيوي (الشيتوزان / CPMC) متشابكين مع ثلاثي الفوسفات (TPP).

أجرينا تغليف أملوديبين بواسطة الهلام الأيوني عن طريق تحسين عدة عوامل (مقدار TPP ، ودرجة الحموضة في TPP ، ودرجة الحموضة في المرحلة المشتتة) ؛ هذا من أجل الحصول على إخلاء سبيل مستدام بمرور الوقت. الهدف الرئيسي من هذا الموضوع هو دراسة حركية إطلاق أملوديبين في البيئتين الفسيولوجيتين (الاثني عشر والدم) من أجل تحديد المظهر الجانبي ونوع نموذج حركية الإطلاق ، والنمذجة والتحكم بشكل أفضل في حركية الإطلاق. المبدأ النشط ، من حيث المبدأ ، يتم تضمين المبدأ النشط في الجسيمات الدقيقة للشيتوزان / CPMC ، والتي تشكل حاجزين إضافيين في إطلاق المبدأ النشط ، وبالتالي تجنب تأثير "الانفجار" الذي يظهر أثناء تناول الدواء الكلاسيكي (تظهر حركية الإطلاق منحدر حاد في الجزء الأول من العملية ، على عكس الاتجاهات الجديدة في العلاجات الحديثة التي توصي بالإفراج المستمر و مستمر ، بسرعة ثابتة نسبياً).

الكلمات الرئيسية: الشيتوزان ، CPMC ، التغليف ، الإطلاق المستمر ، حركية الإطلاق.