

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



En vue de l'obtention du diplôme

Master

En Génie des Procédés

Option : Génie Pharmaceutique

Thème :

**Formulation et caractérisation biopharmaceutique
de microparticules à base du Candésartan Cilexetil**

Etudiantes :

BOUKTIT Lynda
KHELOUFI Nadjet

Promoteurs du projet :

BOUCHAL FATIHA (Université Bejaïa)
CHABANE Ahmed (Saidal)

Membres de jury :

P ^r REZGUI Farouk	Président du jury	(Université Bejaïa)
D ^r BELHAJ Nadra	Examinatrice	(Université Bejaïa)
M ^r CHABANE Ahmed	Co promoteur	(Usine Saidal)

Promotion 2020 / 2021

Remerciements

Nous tenons d'abord à remercier dieu le tout puissant, de nous avoir donné la patience et le courage pour réaliser ce modeste travail.

Nous avons l'honneur et le grand plaisir d'exprimer ma profonde gratitude à notre promotrice Madame F. BOUCHAL, d'avoir accepté de nous encadrer, pour sa confiance, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail, pour ses conseils et ses orientations, sans oublier ses encouragements et surtout sa disponibilité qui nous a accompagnée tout au long de notre travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre Co-promoteur Mr CHABANE.A d'avoir encadré ce travail et pour son exigence intellectuelle, ses encouragements et surtout sa patience et sa disponibilité.

Un grand remerciement à tous les membres du département contrôle qualité (DCQ) du groupe Sidal

Nos remerciements vont également au directeur d'Antibiotical Sidal. Médéa qui nous a permis d'effectuer notre stage.

Nos vifs remerciements s'adressent à *Mr REZGUI.F* d'avoir accepté de présider notre travail.

Nos remerciements vont également à Mme BELHADJ.N d'avoir bien accepté d'examiner notre travail.

Nos remerciements les plus vifs et sincères à toutes les personnes qui nous ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce travail et pour leur amitié que nous n'oublierons jamais.

Lynda et Nadjet

Dédicaces

Je dédie ce travail

À mes parents

*En Témoignage de l'amour, du respect et de la Gratitude que je leur porte
pour leur soutien et leur Aide qu'ils m'ont apporté durant mes années
D'études. Qui m'ont toujours soutenue et encouragée à suivre les chemins
Que je désirais. Jamais je ne les remercierai assez de
M'avoir donné le meilleur d'eux-mêmes.*

A ma chère sœur : Rosa .

A mes frères : Nadjib, Abdelhak , Houas

A mes chers ami(e)s.

A ma binôme et ma meilleure amie Nadjet.

A mes collègues de promotion de génie pharmaceutique

A toute personne que j'aime.

Lynda

Dédicaces

Je dédie ce travail

À mes parents

*En Témoignage de l'amour, du respect et de la Gratitude que je leur porte
pour leur soutien et leur Aide qu'ils m'ont apporté durant mes années
D'études. Qui m'ont toujours soutenue et encouragée à suivre les chemins
Que je désirais Jamais je ne les remercierai assez de
M'avoir donné le meilleur d'eux-mêmes.*

A ma chère sœur : Fayza.

A mes frères : Mokrane , Hakim , Nadir

A mon neveu : adam

Mes princesses : Bassma, Ines, Halilou

A mes chères amies : kenza, kahina ,tassadit, djamila , taous, sylvia.

A ma binôme et ma meilleure amie lynda.

A mes collègues de promotion de génie pharmaceutique

A toute personne que j'aime.

Nadjet

Liste des figures

Chapitre I : Procédés de préparation des microparticules

Figure I.1 : Représentation schématique de nanoparticules.....	03
Figure I.2 : Structure d'un liposome.....	04
Figure I.3 : Images MEB de microcapsules (a) et de microsphères (b).....	04
Figure I.4 : Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interraciale.....	07
Figure I.5 : Schéma de principe de congélation.....	08

Chapitre II : Les polymères biodégradables

Figure II. 1 : Classement des polymères biodégradables.....	13
Figure II.2 : Structure moléculaire du polyacide lactique.....	15

Chapitre III : Les antihypertenseurs

Figure III.1 : Structure chimique du Candésartanciléxetil.....	18
---	----

Chapitre IV : Contrôle biopharmaceutique d'un médicament

Figure IV.1 : Appareil de désagrégation.....	23
Figure IV.2 : Appareil de désagrégation décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0.....	24

Chapitre VI : Résultats et discussion

Figure VI.1 : Courbe d'étalonnage du Candésartan cilexetil par UV-Visible.....	36
Figure VI.2 : Image MEB du Candésartan cilexetil.....	39
Figure VI.3 : Image MEB de la formulation FC18.....	39
Figure VI.4 : Profil de libération des microparticules milieu gastrique pH=1,2.....	40
Figure VI.5 : Profil de libération des microparticules milieu intestinal pH=6,8.....	41
Figure VI.6 : spectre IR-TF du Candésartan cilexetil.....	43
Figure VI.7 : Spectre IR-TF du PLA.....	43
Figure VI.8 : Spectre IR-TF du PVP K30.....	44
Figure VI.9 : Spectre infrarouge de l'essai FC3.....	45
Figure VI.10 : Spectre infrarouge de l'essai FC18.....	46

Liste des tableaux

Chapitre I : Procédés de préparation des microparticules

Tableau I.1 : Domaines d'utilisation de la microencapsulayion	10
--	----

Chapitre V : Matériel et méthodes

Tableau V.1 : Propriétés du Candésartan cilexétel.....	26
Tableau V.2 : Propriétés de Poly acide lactique.....	27
Tableau V.3 : Propriétés de Poly vinyle pyrrolidone.....	28
Tableau V.4 : Propriétés de Poly alcool vinylique.....	28
Tableau V.5 : Propriétés de dichlorométhane.....	29
Tableau V.6 : Propriétés de méthanol.....	30
Tableau V.7 : Composition des essais de formulation.....	32
Tableau V.8 : Solutions standards.....	34

Chapitre VI : Résultats et discussion

Tableau VI.1 : Résultats du taux d'encapsulation des différentes formulations.....	36
Tableau VI.2 : Aspect microscopique des microparticules.....	38
Tableau VI.3 : Principales bandes d'absorption IR TF du Candésartan Ciléxetil.....	43
Tableau VI.4 : Principales bandes d'absorption IR TF du PLA.....	44

Liste des abbreviations

ABS : Absorbance

DCM : dichlorométhane

PA:Principe actif

PLA : Polyacides lactique

PVA : Polyalcool vinylique

PVP : Polyvinyl pyrrolidone

mg/ml: Milligramme/millilitre

µm: Micromètre

tr/min: Tours/minute

T (%) : Taux d'encapsulation

MEB: Microscope electronique à balayage

HTA : L'hypertension artérielle

IR-TF : Infrarouge à Transformée de Fourier

LP : Libération prolongée

FC : formulation condésartan

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....01

Partie théorique

Chapitre I : Procédés de préparation des microparticules

I. 1. Introduction.....	02
I.2. Objectif de la micro encapsulation.....	02
I.3. Définition.....	02
I.3.1. Nanoparticules.....	03
I.3.2. Microparticules.....	04
I.4. Propriétés physico-chimiques.....	05
I.5. Les procédés de la micro encapsulation.....	05
I.5.1. Les procédés physico-chimiques.....	05
I.5.2. Les procédés chimiques.....	07
I.5.3. Les procédés mécaniques.....	08
I.6. Concept de libération prolongée ou modifiée.....	09
I.7. Principaux matériaux d'encapsulation.....	10
I.8. Domaines d'utilisation de la micro encapsulation.....	10

Chapitre II. Les polymères biodégradables

II.1. Introduction.....	11
II.2. Biodégradations des polymères.....	11
II.3. Propriétés des polymères biodégradables.....	12
II.4. Classification des polymères biodégradables.....	13
II.5. Avantages et inconvénients des polymères biodégradables.....	14
II.6. Le poly acide lactique.....	15
II.6.1. Définition.....	15
II.6.2. Propriétés de l'acide poly lactique.....	15
II.6.3. Applications du PLA en pharmacologie.....	15

Sommaire

Chapitre III : Les antihypertenseurs

III.1. Hypertension artérielle.....	16
III.2. Les antihypertenseurs.....	16
III.3. Le Candesartan cilexetil.....	18
III.3.1. Définition.....	18
III.3.2. Pharmacocinétique du Candesartancilexetil.....	18
III.3.3. Pharmacodynamique du Candesartancilexetil.....	19

Chapitre IV : Contrôle biopharmaceutique d'un médicament

IV.1. Introduction.....	20
IV.2. Le test de dissolution.....	20
IV.2.1. Essai de dissolution.....	20
IV.2.2. Intérêt.....	21
IV.2.3. Appareils de dissolution.....	21
IV.2.4. Facteurs influençant le test de dissolution.....	22
IV.3. Test de délitement ou de désagrégation.....	23

Partie expérimentale

Chapitre V : Matériel et méthodes

Objectif.....	25
V.1. Matières premières et matériels utilisés.....	26
V.1.1. Matières premières.....	26
V.1.2. Appareillage.....	30
V.1.3. Verreries et matériels de laboratoire.....	31
V.2. Méthode de formulation des microparticules.....	31
V.3. Méthodes de caractérisation.....	32
V.3.1. Aspect macroscopique.....	32
V.3.2. Aspect microscopique.....	32
V.3.3. Spectrophotométrie Infra-Rouge.....	33
V.3.4. Caractérisation biopharmaceutique des microparticules.....	33
V.4. Détermination du taux d'encapsulation des microparticules.....	35

Sommaire

Chapitre VI : Résultats et discussion

VI.1. Taux d'encapsulation.....	36
VI.2. Caractérisation macroscopique.....	37
VI.3. Caractérisation par Microscopie Electronique à Balayage (MEB).....	39
VI.4. Etude cinétique de la dissolution des microparticules.....	40
VI.4.1. Profil de libération dans le milieu gastrique (pH=1,2).....	40
VI.4.2. Profil de libération dans milieu intestinal (pH=6,8).....	41
VI.5. Caractérisation des microparticules par spectroscopie Infra-Rouge.....	42
 <i>Conclusion générale</i>	 47

Références bibliographiques

Annexes

L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche et développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des effets toxicologiques très variables [1].

De nos jours, un intérêt particulier est porté sur le contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération [2].

L'encapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive, afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité [3].

L'objectif principal de ce travail est de prolonger la libération d'un anti-hypertenseur, le Candésartan cilxétel en utilisant la technique d'encapsulation par évaporation de solvant à l'aide d'un polymère biodégradable, le polyacide lactique (PLA).

Notre mémoire de fin d'étude est constitué de six (06) chapitres :

- ↪ **Chapitre 1** décrit les procédés de préparation des microparticules ;
- ↪ **Chapitre 2** est une description détaillée sur les polymères biodégradables ;
- ↪ **Chapitre 3** comporte des notions théoriques sur les antihypertenseurs ;
- ↪ **Chapitre 4** expose les contrôles biopharmaceutiques d'un médicament ;
- ↪ **Chapitre 5** présente le matériel et les méthodes utilisés pour notre expérimentation;
- ↪ **Chapitre 6** récapitule les résultats obtenus et leur interprétation.

Enfin, nous clôturons par une conclusion générale.

1.1. Introduction

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies permettant d'enrober ou de capturer des principes actifs dans des particules individuelles dont la taille varie de quelques microns à quelques millimètres [4]. Il existe à ce jour une très grande variété de méthodes d'encapsulation. Ce qui rend très difficile le choix de la technique la plus adéquate avec les objectifs spécifiques visés. Plusieurs brevets ont été enregistrés au sujet de l'encapsulation des PA, médicaux et non médicaux, comme les antibiotiques, les vitamines, etc. [5].

1.2. Objectifs de la microencapsulation

Sur le plan industriel, la microencapsulation est mise en œuvre pour remplir les objectifs suivants [3] :

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

1.3. Définition

La microencapsulation rassemble toutes les technologies pour préparer des particules personnalisées, constituées de matériaux d'enrobage contenant des principes actifs. La taille des particules est comprise entre 1 μm et 1 mm et contient généralement 5 à 90 % (en masse) de matière active [3]. Il existe une large gamme de principes actifs : principes actifs de médicaments, principes actifs de cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, arômes, micro-organismes, cellules, etc. Les particules obtenues sont réparties en trois groupes : les microparticules, les nanoparticules et les liposomes [5].

I.3.1. Nanoparticules

Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux de tailles comprises entre 10 et 1000 nm, à base de polymères généralement biodégradables, ou à base de lipides pouvant retenir une ou plusieurs molécules actives par séquestration et/ou adsorption. Les nanoparticules peuvent être de type matriciel, avec des principes actifs dispersés ou dissous dans une matrice polymère, ou des lipides, que l'on appelle nanosphères. Les nanoparticules peuvent également être de type réservoir, auquel cas il s'agit de nanocapsules, constituées d'un cœur, généralement liquide, entouré d'une fine membrane de polymère dont l'épaisseur n'est généralement pas supérieure à quelques nanomètres (**figure I.1**) [6].

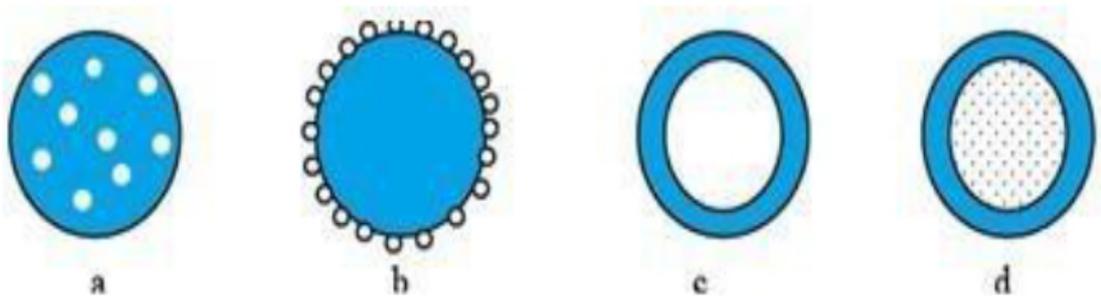


Figure I.1 : Représentation schématique de nanoparticules

a : nanosphères, b : nanosphères+ principe actif adsorbé,
c, d : nanocapsules+ principe actif dissous (c) ou dispersé (d) [6]

❖ *Liposomes*

Les liposomes sont des structures vésiculaires composées de bicouches de molécules amphiphiles, qui définissent deux compartiments aqueux : un compartiment aqueux interne et un compartiment aqueux externe dans lequel les vésicules sont en suspension. Il existe de nombreuses méthodes de préparation de liposomes, qui peuvent aboutir à la formation de plusieurs types de vésicules de tailles, de structures et de capacités d'encapsulation différentes (**Figure I.2**) [6].

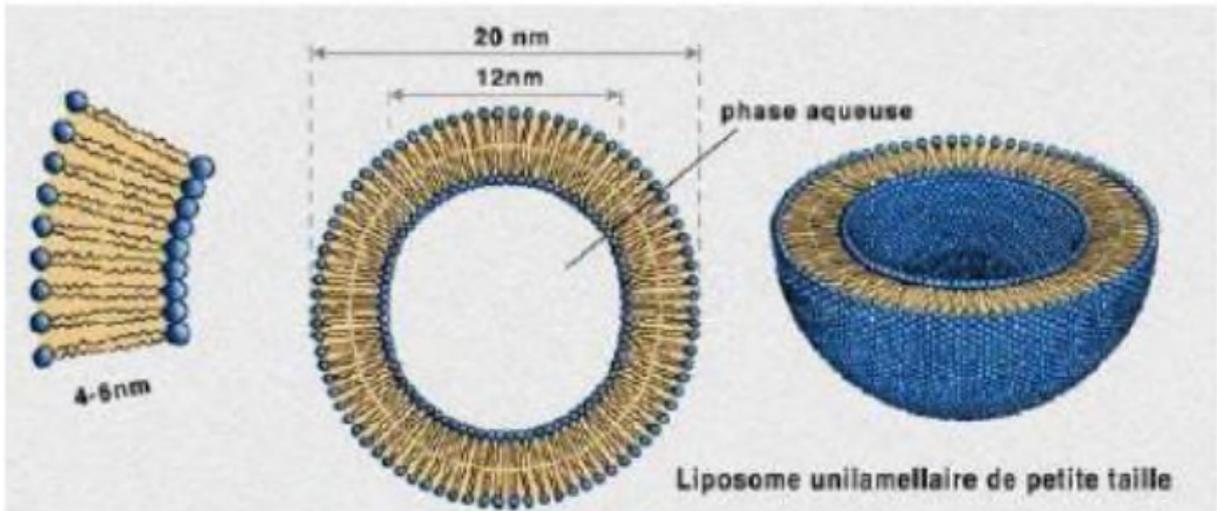


Figure I.2 : Structure d'un liposome [7]

I.3.2. Microparticules

Les microparticules obtenues par micro encapsulation peuvent se présenter sous deux types de morphologies distinctes (**figure I.3**) [5, 8] :

- ❖ **La microcapsule** : particule sphérique de type « cœur -membrane » ; le cœur est constitué de la substance active et la membrane de l'agent encapsulant qui forme l'enveloppe solide ;
- ❖ **La microsphère** : constituée d'un réseau polymère dans lequel la substance active est dispersée à l'état moléculaire ou particulaire (structure dite de type matriciel).

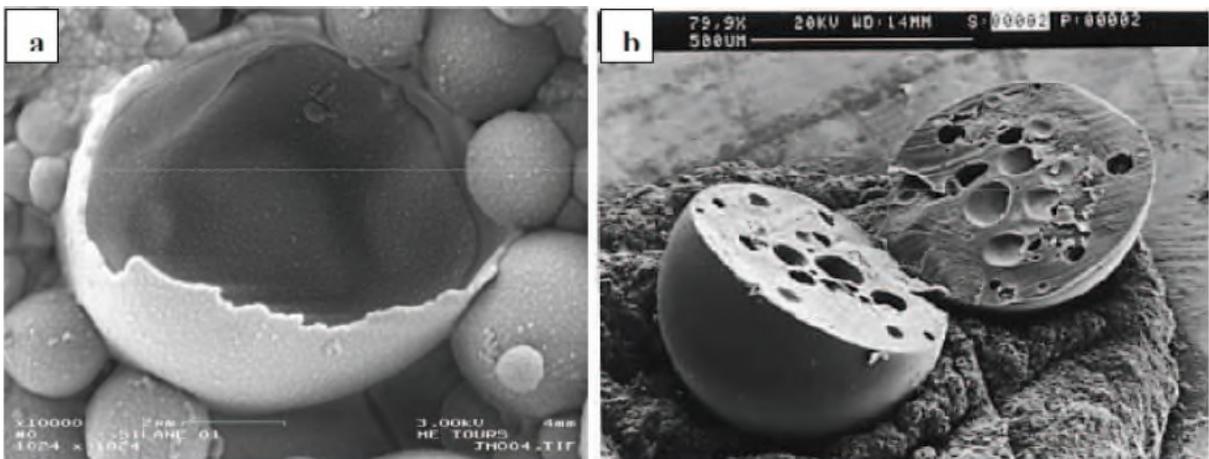


Figure I.3: Images MEB de microcapsules (a) et de microsphères (b) [3]

1.4. Propriétés physico-chimiques

Un certain nombre de facteurs physico-chimiques, permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère :

- ❖ L'épaisseur ;
- ❖ La charge électrique de surface ;
- ❖ La mouillabilité ;
- ❖ La porosité ;
- ❖ La tortuosité des pores ;
- ❖ Le degré de gonflement.

Seules les techniques basées sur la formation de gouttelettes ou sur la polymérisation en milieu dispersé permettent l'obtention de microcapsules de taille très proche. La taille est un paramètre important à contrôler car elle a une influence sur la libération du principe actif dans le milieu environnant [6, 9, 10].

1.5. Procédés de la microencapsulation

Les techniques de microencapsulation sont variées. Il existe plusieurs classifications de ces techniques, selon ou non l'utilisation de solvants organiques, leur coût énergétique, ou encore selon leur domaine d'application. Cependant, la classification la plus courante est celle distinguant trois types de procédés :

- ❖ les procédés physico-chimiques ;
- ❖ les procédés chimiques ;
- ❖ les procédés mécaniques.

1.5.1. Procédés physico-chimiques

Les procédés physico-chimiques sont basés sur [3] :

- Les différences de solubilité et les conditions de précipitation des matériaux enrobants. Il s'agit dans le cas de la coacervation, de la précipitation contrôlée d'un polymère en solution par ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation simple) ;

- La variation de la température du milieu (évaporation de solvant) et de pH de la solution (coacervation complexe) ;
- Le changement d'état (solidification) des matériaux enrobants.

a) Technique d'évaporation des solvants

Cette technologie a été largement utilisée pour encapsuler une variété de composés pharmaceutique. Son efficacité dépend de plusieurs paramètres particulièrement les paramètres de la Formulation, telle que la nature de la matrice et sa concentration, la nature du principe actif, le type de tensioactif et sa concentration et les paramètres de traitement, tels que la vitesse d'agitation, l'évaporation de solvant. Ces facteurs affectent principalement la nature et le mécanisme de libération des particules [11].

b) Gélification thermique d'émulsion (hot melt)

Le procédé est effectué à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant. Le principe actif est dissout ou dispersé dans ce matériau fondu. Cette phase est ensuite émulsionnée au sein d'une phase dispersante chauffée au préalable à la même température. Des principes actifs hydrophiles et lipophiles pouvant être encapsulés par cette méthode à condition que le principe actif ne doive présenter aucune affinité avec la phase dispersante. Pour cela, l'eau distillée est généralement choisie comme phase dispersante, pour les substances lipophiles tandis que pour les substances hydrophiles les huiles de silicone sont utilisées. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu [12].

c) Coacervation

Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvatation de macromolécules conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. A l'issue de la coacervation deux phases seront en présence dans le milieu ; le coacervat, riche en polymère et pauvre en solvant et le surnageant, pauvre en polymère et riche en solvant [13].

La microencapsulation par coacervation consiste à provoquer la précipitation de la matière enrobante par séparation de phase autour de la matière active. Une microcapsule est alors formée, quand la quantité de matière active dans le milieu est très faible par rapport au coacervat, les particules peuvent s'agréger et donc former une microsphère. Deux types de coacervation sont connus : la coacervation complexe quand la structure du coacervat comprend plusieurs polymères et la coacervation simple quand la matrice est formée d'un seul polymère [13].

1.5.2. Procédés chimiques

Les procédés chimiques sont basés sur la formation in situ du matériau enrobant par polycondensation, polymérisation radicale, ou polymérisation anionique d'unités monomères [14].

a) Polymérisation interfaciale

Cette méthode est réalisée à l'interface des gouttelettes d'émulsion eau dans huile ou huile dans eau. Chaque phase contient un monomère réactif qui réagit pour former une membrane polymérique qui autour de la gouttelette conduisant à la formation de microcapsules (**Figure I.4**). Deux conditions surviennent en fonction de la solubilité du monomère formé dans la goutte d'émulsion. D'une part, si le polymère est soluble dans la gouttelette, il conduira à la formation du type de support monolithique, d'une autre part, si le polymère est soluble dans une gouttelette de monomère, le support formé est de type capsulaire (réservoir) [15].

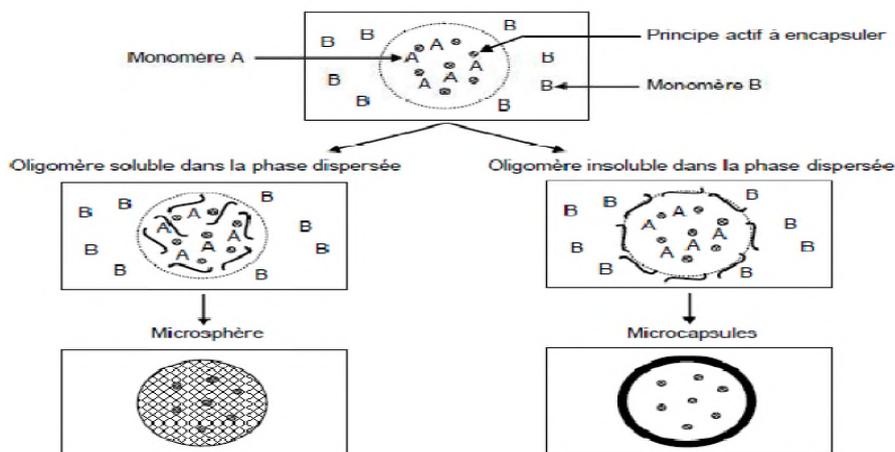


Figure I.4 : Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interraciale

b) Polycondensation interfaciale

Cette méthode permet d'encapsuler des substances hydrophobes et des molécules de substances Hydrophile. Le procédé implique des monomères hydrophiles et des monomères hydrophobes. Une sorte de Emulsion en phase huileuse contenant des monomères hydrophobes en phase aqueuse Réaliser des opérations contenant des monomères hydrophiles (en cas d'encapsulation de substances hydrophobes) Avec ou sans tensioactifs. Les deux monomères se rencontrent et réagissent entre eux à l'interface Former une "membrane primaire" [16, 17].

I.5.3. Procédé mécanique

Les procédés mécaniques sont basés sur des technologies déjà existantes, comme la congélation en gouttes ou le séchage en lit fluidisé.

a) Congélation de gouttes

La technique de congélation consiste en la solubilisation ou la dispersion du principe actif dans un matériau enrobant à l'état fondu de type corps gras, glycéride ou cire à point de fusion relativement bas compris entre 50°C et 120°C [3] soit sous forme particulaire solide, soit sous forme de microgouttelettes d'émulsion inverse (eau dans huile). La baisse de température entraîne l'encapsulation pendant la chute des gouttes sortant de l'orifice de la buse vibrante (**Figure I.5**) [3].

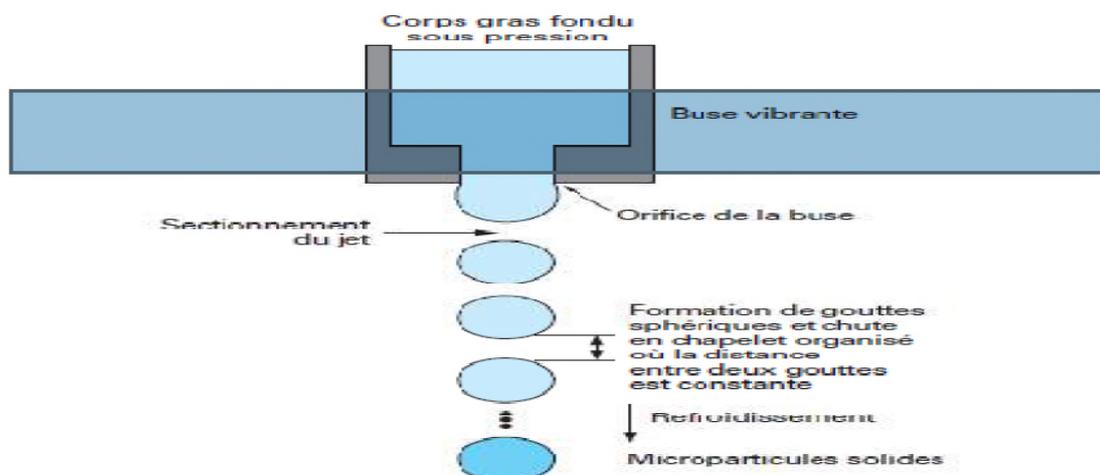


Figure I.5 : Schéma de principe de congélation [13]

b) Enrobage en lit fluidisé

L'enrobage en lit fluidisé s'applique à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particuliers poreux [18]. L'enrobage est réalisé par passages successifs et cycliques des particules dans les zones de pulvérisation et de séchage, et ce afin d'obtenir un enrobage continu et homogène des microparticules. Ce procédé nécessite des particules solides de principe actif ayant une distribution granulométrique assez étroite afin d'obtenir des enrobages homogènes et d'épaisseur contrôlée avec des particules non agglomérées [19].

1.6. Concept de libération prolongée

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est Retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement. La libération prolongée est basée sur deux principes [20] :

- La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes, de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption ;
- La durée de cette libération est étalée dans le temps.

❖ Définition

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée [21].

1.7. Principaux matériaux d'encapsulation

Les matériaux utilisés pour obtenir les microparticules sont nombreux. Ils peuvent être de nature hydrophile, hydrophobe ou combinaison des deux. Ils doivent être capables de former un film stable et compatible avec la molécule à encapsuler [22]. On distingue les polymères d'origine naturelle (la gélatine, les protéines, les glucides, l'amidon, l'alginate de sodium et les hydrates de carbone chimiquement modifiés), les polymères de synthèse (les Copolymères acryliques et Méthacryliques, l'acroléine, les polymères d'acides lactiques et glycoliques) et les polymères semi-synthétiques (l'acétate-phtalate de cellulose et la carboxyméthylcellulose) [23,24].

1.8. Domaines d'utilisation de la microencapsulation

Les domaines d'utilisation de la microencapsulation ainsi que quelques exemples de composés encapsulés sont résumés sur le **tableau I.1** suivant [25-26-27-28].

Tableau I.1 : Domaines d'utilisation de la microencapsulation

Domaine d'utilisation	Exemple de composés encapsulés
Pharmacie et médicale	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...

II.1. Introduction

Un polymère est un système formé d'un ensemble de grosses macromolécules, résultant de l'assemblage covalent d'un très grand nombre d'unités qui dérivent d'un ou plusieurs monomères (appelés unités). Autrement dit, ils sont formés d'enchaînements de monomères liés entre eux par des liaisons chimiques. [29]. Les polymères biodégradables sont des matériaux qui sont aptes à subir un processus de décomposition sous forme de dioxyde de carbone, de méthane, d'eau, de composés non organiques ou de biomasse, le tout sous l'action enzymatique des micro-organismes[30].

II.2. Biodégradation des polymères

La biodégradation est définie comme la décomposition/dégradation des matériaux organiques par des microorganismes (bactéries enzymes, champignons et algues). Ces matériaux perdent leurs propriétés mécaniques, ils sont modifiés chimiquement et ensuite convertis en H₂O, CO₂ et/ou CH₄, une nouvelle biomasse et éventuellement des résidus [31].

Le processus biochimique est résumé par les équations suivantes (C représente le carbone):

- Conditions aérobiques :



- Conditions anaérobiques :



La biodégradation peut donc avoir lieu en présence ou en absence d'oxygène, en milieu solide ou aqueux. Il existe trois éléments clés indispensable pour la biodégradation [32,33]:

❖ Les microorganismes

La base de tout processus de biodégradation est l'existence de microorganismes capables de synthétiser les enzymes actives sur le polymère cible, afin d'initier le processus de fragmentation et de minéraliser les monomères et oligomères formés par le processus ;

❖ L'environnement

Certains facteurs sont indispensables au processus de biodégradation, comme la température, l'humidité, les sels minéraux, l'oxygène, l'élément le plus significatif étant l'humidité ;

❖ Le substrat

La structure du polymère influence le processus de biodégradation. Ces facteurs structuraux comprennent les liaisons chimiques, le degré d'hydrophobicité, La stéréochimie, la distribution des masses moléculaires, la cristallinité et d'autres aspects morphologiques.

II.3. Propriétés des polymères biodégradables

Les polymères biodégradables présentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications pharmaceutiques et médicales. Parmi ces propriétés, on peut citer ; la biodégradabilité, la biocompatibilité et la biorésorbabilité.

• Biodégradabilité

La biodégradabilité est un processus naturel de décomposition de la matière organique. Elle est due à la présence de liaisons facilement clivables comme les liaisons esters ou amides conduisant à la formation de molécules simples et de fragments de plus petite taille [34].

• Biocompatibilité et biorésorbabilité

Un matériau biocompatible est un matériau qui est capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner. En plus de la biocompatibilité, on recherche également pour des applications médicales spécifiques, des matériaux bio résorbables pouvant se décomposer tout naturellement dans l'organisme humain pour être remplacés après par un tissu vivant [34].

II.4. Classification des polymères biodégradables

Il existe une grande variété de polymères biodégradables selon leur nature chimique, leur mode de production ou leur mécanisme de dégradation. En conséquence, plusieurs classifications ont été établies (**figure I.1**) [39] :

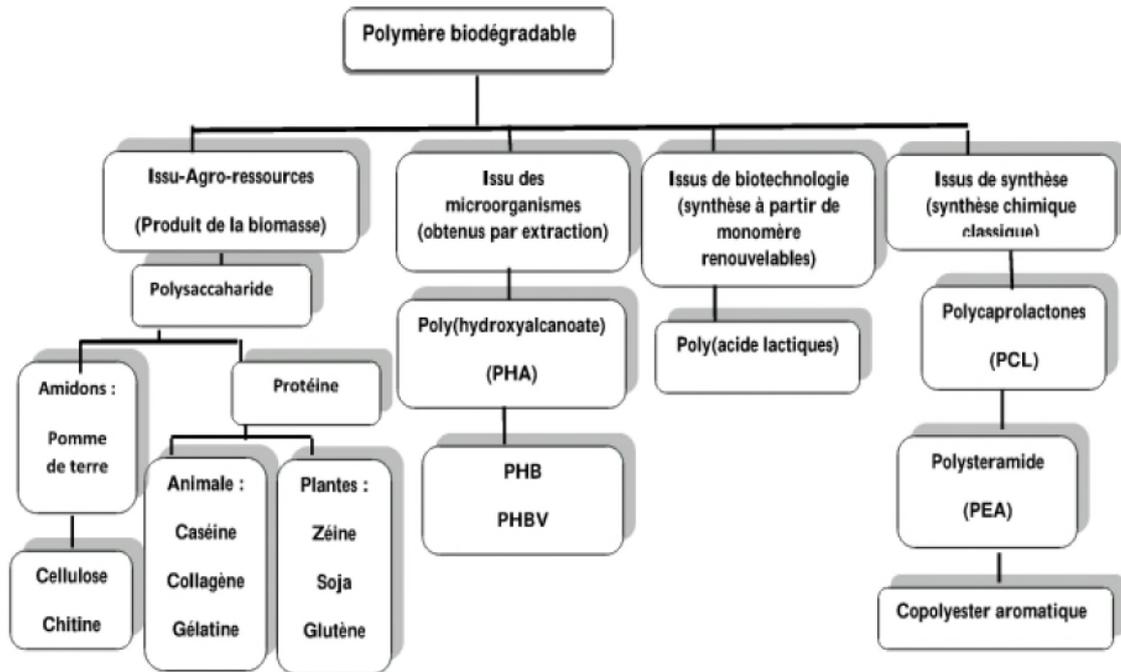


Figure II.1 : Classement des polymères biodégradables [39]

- *Polymères issus de la biomasse*

Ils se forment à l'intérieur des cellules des végétaux par des mécanismes métaboliques complexes. Il s'agit principalement des polysaccharides (amidon, cellulose, chitine...) et des protéines (collagène, gélatine...). Ces polymères sont très abondants dans la nature et leur coût reste modéré [35].

- *Polymères produits par des micro-organismes*

Ils sont synthétisés par fermentation de matières premières d'origines naturelles, puis excrétés ou stockés par des micro-organismes. Il s'agit principalement de la famille des polyhydroxyalcanoates (PHA) [36].

- *Polymères issus de la biotechnologie*

Ce sont des polymères dont le monomère est produit par des bactéries. Une fois le monomère extrait, le polymère est synthétisé par voie chimique classique. On citera à titre d'exemple un polymère issu de la biotechnologie, le polyacide lactique est obtenu par polymérisation de l'acide lactique, lui-même obtenu par fermentation du glucose [36].

- *Polymères issus de la synthèse classique*

Ils sont obtenus conventionnellement par synthèse chimique de produits issus de ressources fossiles (pétrole). Parmi eux, on citera à titre d'exemple le poly (butylène adipate -co-téréphtalate) (PBAT) qui est un copolymère statistique semi-cristallin. [37,38].

II.5. Avantages et inconvénients des polymères biodégradables

Les principaux avantages des polymères biodégradables sont comme suit [40] :

- Neutralité en termes de cycle CO₂ ;
- Gestion de fin de vie facilitée par le compostage ;
- Panel varié de biopolymères disponibles ;
- Issus de ressources abondamment renouvelables ;
- Transformables par les processus traditionnels (extrusion, extrusion gonflage, injection, thermoformage) ;
- Haute valeur ajoutée ;

Les inconvénients des polymères biodégradables sont comme suit [40] :

- Prix de vente élevé (coût et faible production) ;
- Propriétés physiques parfois limitées ;
- Flou normatif et législatif concernant la notion de biodégradabilité (secteur du polymère peu structuré internationalement) ;
- Compostage industriel des déchets bio-polymériques peu développé ;
- L'inconvénient majeur de ces biopolymères est leur coût de revient élevé, avoisinant 7,5 €/kg.

II.6. Le poly acide lactique

II.6.1. Définition

L'acide poly lactique (PLA) est un polymère synthétique, biodégradable, non toxique et parfaitement caractérisé. Il a de fait trouvé de nombreuses applications dont les plus importantes se situent dans le domaine de la médecine comme les fils de suture, les broches orthopédiques ou la galénique [41]. La structure moléculaire du polyacide lactique est donnée par la figure II.2 [42].

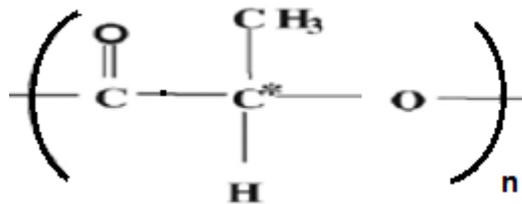


Figure II.2: Structure moléculaire du polyacide lactique [42]

II.6.2. Propriétés de l'acide poly lactique (PLA)

Le PLA présente les propriétés applicatives suivantes [43] :

- une rigidité importante ;
- très bonnes propriétés optiques en termes de transparence et de brillance ;
- bonnes propriétés barrière aux graisses, aux huiles et aux arômes ;
- Une tension superficielle permettant une impression facile.

II.6.3. Applications du PLA en pharmacologie

Le PLA est très largement utilisé dans le domaine de la médecine. En effet, ses applications sont multiples et variées en raison de ses nombreuses propriétés adéquates. En clair, sa non-toxicité, sa biocompatibilité ainsi que sa biodégradabilité en composés naturels facilement assimilables dans l'organisme en font un matériau de choix particulièrement préconisé pour rentrer dans la formulation des médicaments [44].

III.1. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle ou HTA se définit par une élévation trop importante de pression dans les artères, élévation qui persiste dans le temps. C'est la maladie chronique la plus fréquente dans le monde [45].

La pression (ou tension) artérielle correspond à la pression exercée par le sang, pompé par le cœur, contre les parois des artères. La pression artérielle est définie comme une force qui permet de faire circuler le sang à travers tous les organes. Elle est déterminée par deux valeurs la pression artérielle systolique, valeur la plus élevée et la pression artérielle diastolique, la moins élevée. Les valeurs de pression artérielle sont indiquées par deux nombres dont l'unité est le millimètre de mercure (mmHg) [46].

III.2. Les antihypertenseurs

Ces médicaments sont directement actifs sur la fibre lisse vasculaire. Ce sont des vasodilatateurs musculotropes qui diminuent le tonus vasculaire au niveau des petites artères et des artéριοles. Il existe plusieurs types d'antihypertenseurs ; les bêta-bloquants, les antagonistes du calcium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [47] :

a) Bêta-bloquants

Ce sont des produits qui inhibent de façon compétitive l'effet bêta des amines sympathomimétique sur le cœur, ils diminuent la conduction auriculo-ventriculaire. En fait, le degré du ralentissement cardiaque dépend de l'état du système sympathique. Au repos, il y aura peu de changement ; en revanche à l'effort, il y aura prévention de l'accélération cardiaque [48-49].

b) Antagonistes du calcium

Les antagonistes du calcium, encore désignés par le terme « inhibiteurs calciques » ou bien par le terme « bloqueurs des canaux calcique » sont indiqués dans le traitement d'affections cardiovasculaires majeurs [48].

Les inhibiteurs des canaux calciques dilatent les artères systémiques et les artères coronaires et exercent leur effet anti-ischémique par diminution de la post-charge et augmentation du débit coronaire [50].

c) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Ces médicaments permettent de bloquer le système rénine-angiotensine de manière chronique. Ils ont pris une place importante dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque [48]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont indiqués lors de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique [51], Ils agissent en s'opposant à l'angiotensine I, inactive sur le plan vasculaire, en angiotensine II [52].

d) Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont une nouvelle classe de substances qui inhibent le système rénine-angiotensine, mais par un mécanisme différent de celui de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion d'angiotensine. Ils agissent par antagonisme au niveau des récepteurs de l'angiotensine II. Ils inhibent donc l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II exogène et préviennent la sécrétion d'aldostérone induit par ce peptide [53].

III.3. Le candésartan cilexétel

III.3.1. Définition

Le Candésartan cilexétel, un non peptide est un pro médicament antagoniste synthétique des récepteurs de l'angiotensine, il est largement utilisé pour le traitement des hypertensions et insuffisance cardiaque en application clinique [54].

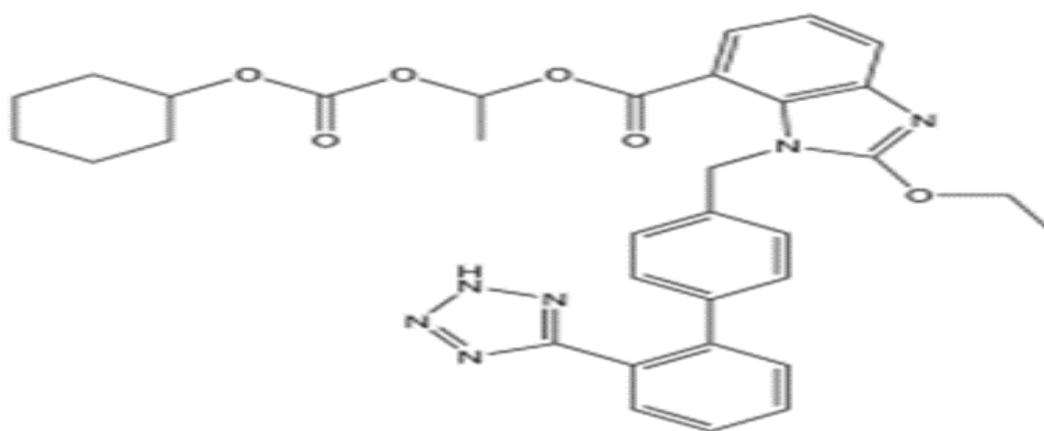


Figure III.1: Structure chimique du Candésartan cilexétel [55]

III.3.2. Pharmacocinétique du candésartan cilexétel

La pharmacocinétique du candésartan cilexétel se résume par les étapes suivantes :

- ❖ **Absorption** : Après l'administration du pro médicament au candésartan cilexétel, la biodisponibilité absolue du candésartan a été estimée à 15 %. Les aliments à haute teneur en gras n'ont aucun effet sur la biodisponibilité du candésartan à partir du candésartan cilexétel [56] ;
- ❖ **Distribution** : Le volume de distribution du Candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99%) et ne pénètrent pas les globules rouges [56] ;

- ❖ **Métabolisme et élimination** : Le candésartan cilexetil subit une hydrolyse rapide et complète de l'ester dans la paroi intestinale pour former le médicament actif, le candésartan. Le métabolisme hépatique mineur du candésartan (20 %) pour former un métabolite inactif. Sa demi-vie terminale est d'environ 9 heures. La clairance plasmatique totale de Candésartan est de 0,37 ml/min/kg, avec une clairance rénale de 0,19 ml/min/kg [56].

III.3.3. Pharmacodynamique du candésartan cilexétel

Le Candésartan bloque sélectivement la liaison de l'angiotensine II à l'AT1 dans de nombreux tissus, y compris les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. Cela inhibe les effets vasoconstrictifs et aldostéroniques de l'angiotensine II à médiation AT1 et entraîne une diminution globale de la pression artérielle [57].

IV.1. Introduction

Depuis plusieurs années, la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) élabore des monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies. Ces monographies sont applicables aux différentes formes galéniques [58].

Ces monographies incluent des tests de dissolution ou de désagrégation obligatoires, mais dans des circonstances raisonnables et autorisées. Les fabricants peuvent proposer d'autres procédures et/ou (le cas échéant) des critères d'acceptation différents dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché [58].

IV.2. Test de dissolution

La dissolution consiste à séparer des substances à l'état moléculaire dans un liquide. Le résultat de l'opération s'appelle une solution (phase homogène unique) et se compose donc de soluté (toutes les substances dissoutes) et de solvant [59].

La dissolution joue un rôle très important dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques, et quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme, elle est essentielle à la biodisponibilité du médicament [59].

IV.2.1 Essai de dissolution

Ce test est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent [60].

L'essai de dissolution est destiné au contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques solides. Il sert à démontrer la reproductibilité du procédé de production et la conformité du produit fini aux spécifications du dossier de fabrication [60].

IV.2.2. Intérêt de l'essai de dissolution

L'essai de dissolution est demandé à plusieurs stades du développement du médicament [61 62 63] :

- **En pré formulation**

Plusieurs propriétés fondamentales sont étudiées en préformulation comme :

- la solubilité du PA ;
- la constante d'ionisation ;
- le coefficient de partage ;
- la vitesse de dissolution ;
- la stabilité.

- **En développement**

Au stade de la formulation galénique, des études comparatives de dissolution de plusieurs formes permettent d'optimiser la formulation et de s'assurer que la libération du principe actif est complète à partir de la forme galénique.

- **En contrôle de routine**

Il sert à démontrer la reproductibilité du procédé de fabrication et la conformité du produit fini avec les lots précédents. Après fixation de normes de dissolution strictes, il permet d'assurer la reproductibilité inter lot. Ce contrôle de qualité prend un intérêt prédictif supplémentaire lorsque des corrélations *in vitro* /*in vivo* ont été établies, c'est-à-dire lorsque les variations de dissolution ont une répercussion définie sur la biodisponibilité.

IV.2.3. Appareils de dissolution

Les différentes Pharmacopées décrivent les appareils et méthodes utilisables et une harmonisation des appareils dans le cadre de l'ICH a été entreprise pour l'étude de dissolution *in vitro* [64, 65].

Compte tenu de la diversité des formes pharmaceutiques solides orales et des propriétés physicochimiques des principes actifs, il n'est pas possible de concevoir un appareil unique pour toutes les formes. Quatre (04) appareils ont été standardisés selon les Pharmacopées (Américaines, Européennes et Japonaises) pour les essais de dissolution des formes orales [66] :

- Appareil à panier tournant ;
- Appareil à palette tournante ;
- Appareil à cylindre réciproque ;
- Cellule à flux continu.

Notons que l'appareil à palette tournante est souvent le mieux adapté dans le cas des formes orales solides (voir annexe 1).

IV.2.4. Facteurs influençant le test de dissolution

Les facteurs interférant dans une détermination de la vitesse de dissolution peuvent être classés en [67, 68] :

➤ Facteurs dépendant du médicament

- Les propriétés physico-chimiques du principe actif : solubilité, granulométrie, polymorphisme [69] ;
- Les excipients: Liants, délitants, lubrifiants, tensioactifs, diluants [70] ;
- La forme pharmaceutique : Nature de la forme galénique, procédé de fabrication, conditions de conservation, interactions principe actif/excipients [71].

➤ Facteurs dépendant de la méthode de dissolution

- L'appareillage : agitation, méthode de prélèvement, filtration, vibrations ;

- Les paramètres de dissolution : nature, pH et volume du milieu de dissolution, vitesse de rotation, temps de prélèvement température, gaz dissous [72].

IV.3. Test de délitement ou désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales précisées par la Pharmacopée Européenne. Ce test fait partie des essais pour contrôler la «disponibilité *in vitro*» du principe actif contenu dans les comprimés.

L'appareil utilisé est décrit dans la Pharmacopée Européenne (**Figures IV.1 et IV.2**). Il est constitué de six tubes en verre de 77,5 mm de long et de $21,85 \pm 1,15$ mm de diamètre intérieur. Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées chacune des six trous nécessaires. Le fond de l'appareil est constitué d'une grille en métal inoxydable. Le tout est relié par une tige métallique à un système mécanique lui donnant un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60 mm, à une vitesse de 29 à 32 déplacements (montée + descente) par minute. Ce dispositif est plongé dans l'eau distillée à 37 ± 2 °C [73].

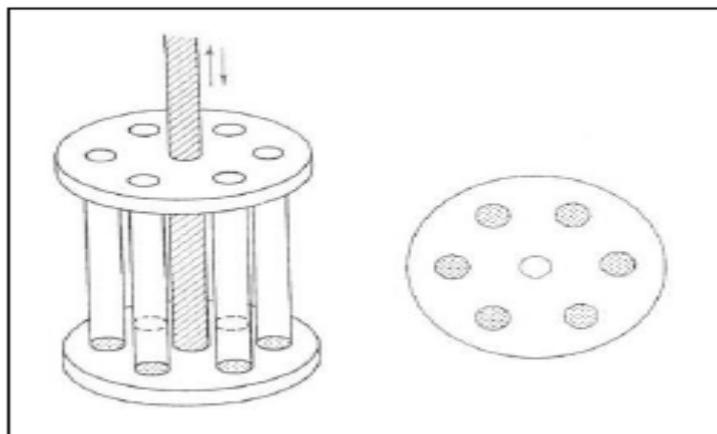


Figure IV.1 : Appareil de désagrégation

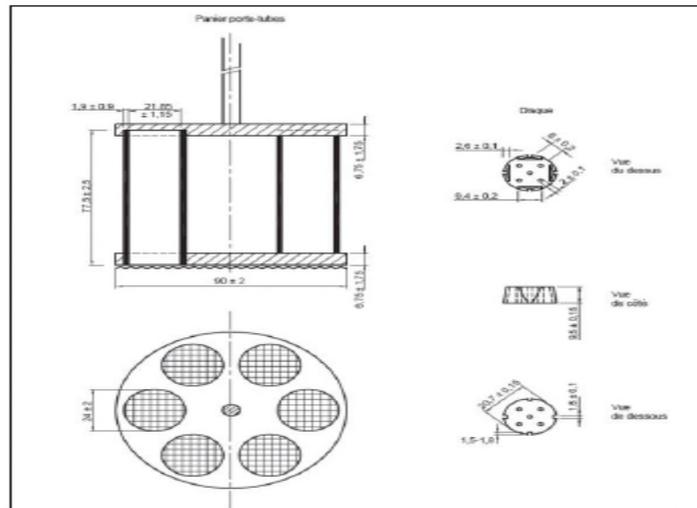


Figure IV.2 : Appareil de désagrégation décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0

On place un comprimé dans chacun des six tubes. Pour le test de comprimés de grande taille, la pharmacopée décrit un autre appareil ne disposant que de trois tubes, d'un diamètre de 33 mm.

Dans le cas de comprimés à libération immédiate, le comprimé doit être totalement délité au bout de 15 minutes et il ne doit rester aucun résidu sur la grille du fond de l'appareil. S'il reste toutefois une masse molle, celle-ci ne doit pas comporter de noyau dur. Si un ou deux comprimés ne sont pas totalement désagregés au bout du temps requis, le test est effectué de nouveau sur 12 comprimés. 16 des 18 comprimés doivent être totalement désagregé pour que le test de désagregé soit conforme [73].

Objectif

L'objectif principal de notre travail de recherche est de réaliser des formulations à libération prolongée à base du Candésartan cilexétil et d'un polymère biodégradable(PLA) par la technique d'encapsulation par évaporation de solvant.

Pour réaliser notre travail de recherche, nous avons bénéficié d'un stage pratique au niveau du site de production Antibiotical du groupe Sidal / Médéa qui nous a permis de réaliser des essais de formulation et de caractérisation.

Les échantillons préparés ont été caractérisés par différentes méthodes d'analyses physicochimique et biopharmaceutique à savoir ; la spectrophotométrie UV-visible, spectrophotométrie Infrarouge, l'analyse microscopie optique, la microscopie électronique à balayage (MEB) et le test de dissolution.

V.1. Matières premières et matériel utilisés

V.1.1. Matières premières

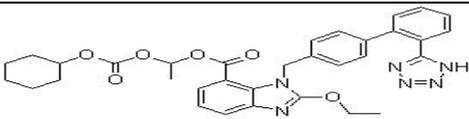
Les matières premières utilisées sont comme suit :

- ❖ Candésartan cilexétil(50mg) ;
- ❖ Poly acide lactique (PLA) ;
- ❖ Poly vinyle pyrrolidone(PVP) ;
- ❖ Poly vinyl alcohol (PVA) ;
- ❖ Dichlorométhane(DCM) ;
- ❖ Méthanol.

➤ Principe actif

Quelques propriétés caractéristiques du Candésartan cilexétil sont données dans le **tableau V.1** ci-dessous [55].

Tableau V.1 : Propriétés du Candésartan cilexétil [55]

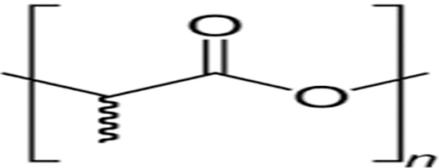
Propriété	Spécifications
Nom UICPA	cyclohexyloxy-carbonyloxyethyl 2-ethoxy-3-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl]methyl]benzimidazole-4-carboxylate
Formule chimique	
Formule brute	C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O ₆
Masse molaire	610,7 g/mol
Biodisponibilité	15%
Métabolisme	Candésartan cilexetil : Paroi intestinale ; candésartan: hépatique (CYP2C9)
Demi-vie d'élimination	09 heures
Excrétion	Urinaire 33%, Fécale 67%
Aspect	Poudre blanche
Solubilité	peu soluble dans le méthanol pratiquement insoluble dans l'eau
Point de fusion	183 - 185°C

➤ Polymères

• Poly acide lactique(PLA)

Quelques propriétés caractéristiques du Poly acide lactique sont données dans le **tableau V.2** ci-dessous [55].

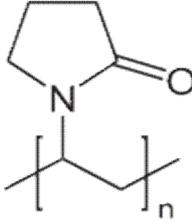
Tableau V.2 : Propriétés du Poly acide lactique [55]

Propriété	Spécifications
Nom	Acide poly lactique
Formule chimique	
Formule brute	$(C_3H_4O_2)_n$
Masse molaire	72,0627 g/mol
Densité	1,21 g/cm ³
Aspect	Sous forme des grains
Solubilité	Soluble dans le tetrahydrofurane, le chloroforme et le dichlorométhane
Point de fusion	160°C
Température de transition vitreuse	60°C

• Poly vinyle pyrrolidone (PVP)

Quelques propriétés caractéristiques du Poly vinyle pyrrolidone sont données dans le **tableau V.3** ci-dessous [55].

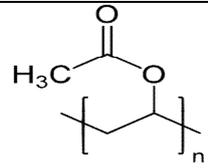
Tableau V.3 : Propriétés du Poly vinyle pyrrolidone [55]

Propriété	Spécifications
Formule brute	$(C_6H_9NO)_n$
Formule chimique	
Masse molaire	2 500 - 2 500 000 g/mol
Température de transition vitreuse	110 à 180 °C
Solubilité	Soluble dans l'eau, l'acide acétique, l'acide formique, l'éthanol, le chloroforme, le dichlorométhane et le glycérol
Masse volumique	1,2 g/cm ³
Aspect	Poudre blanche

- **Poly alcool vinylique(PVA)**

Le PVA est un polymère obtenu par hydrolyse alcaline d'alcool vinylique. Son taux d'hydrolyse est 87,90%. Quelques propriétés caractéristiques du Poly alcool vinylique sont données dans le **tableau V.4** ci-dessous [55].

Tableau V.4 : Propriétés du Poly alcool vinylique [55]

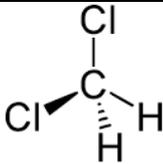
Propriété	Spécifications
Formule brute	$(C_2H_4O)_n$
Formule chimique	
Masse molaire	44,0526 g/mol
Solubilité	Soluble dans l'eau
Masse volumique	1,19 – 1,31 g/cm ³
Point d'éclair	80°C
Aspect	Sous forme de petits cristaux

➤ Solvants

• Dichlorométhane (DCM)

Quelques propriétés caractéristiques du dichlorométhane sont données dans le **tableau V.5** ci-dessous [55].

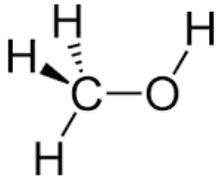
Tableau V.5 : Propriétés du dichlorométhane [55]

Propriété	Spécifications
Formule chimique	
Formule brute	CH ₂ Cl ₂
Densité	1,33 g/cm ³
Point d'ébullition	40°C
Masse molaire	84,93 g/mol
Odeur	Odeur désagréable, toxique
Aspect	Liquide incolore
Solubilité	Avec l'eau : peu soluble (13 à 20 g/l à 20°C) Miscible avec la plupart des solvants organiques

• Méthanol

Quelques propriétés caractéristiques du méthanol sont données dans le **tableau V.6** ci-dessous [55].

Tableau V.6 : Propriétés du méthanol [55]

Propriété	Specifications
Formule chimique	
Formule brute	CH ₃ OH
Masse molaire	32,04 g/mol
Point d'ébullition	64,7°C
Masse volumique	792 kg/m ³
Pression de vapeur	13,02 KPa
Densité	0,79 g/cm ³
Point de fusion	-97,6°C
Couleur/forme	Liquide incolore
Odeur	Légère odeur alcoolique à l'état pur, odeur répulsive et âcre à l'état brut

V.1.2. Appareillage

L'appareillage utilisé pour notre expérimentation est comme suit :

- Balance analytique ;
- Agitateur Vortex ;
- Plaque chauffante agitatrice ;
- Dispositif de filtration sous vide ;
- Appareil dissolut test ;
- Microscope optique ;
- Spectrophotomètre UV visible ;
- Microscope électronique à Balayage ;
- Spectrophotomètre infra-rouge.

V.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire

La verrerie et les accessoires utilisés pour notre expérimentation sont comme suit :

- Bécher 20ml 25ml 50 ml ;
- Eprouvettes 50 ml 100ml 1000ml ;
- Burette graduée 25ml ;
- Tubes à essais ;
- Spatules, pissettes ;
- Fioles jaugées de 10ml ,20ml ;
- Pipettes 1ml ,2ml, 5ml ;
- Seringue de 5ml, papier filtre, papier absorbant, para film, barreaux magnétiques.

V.2. Méthode de formulation des microparticules

Afin de préparer des microparticules à base de candésartan cilexétel, nous avons utilisé la technique d'encapsulation par évaporation de solvant (émulsion simple) qui est largement utilisée dans les applications pharmaceutiques pour la libération contrôlée du principe actif. Cette technique consiste à préparer deux (2) phases : une phase aqueuse et une phase organique.

Phase aqueuse : Préparation du PVA (0.5%)

- * Dans une éprouvette, mesurer 500 ml d'eau distillée puis le verser dans un bécher et laisser chauffer à 80 °C ;
- * Introduire 2,5g de PVA dans l'eau distillée;
- * Agiter jusqu'à la dissolution complète ;
- * Laisser la solution préparée se refroidir.

Phase organique

- * Faire dissoudre une quantité de PLA dans 20ml de DCM puis ajouter une quantité de PVP K30 ;
- * Sous agitation, rajouter 50mg de Candésartan et deux gouttes de Span 80.

Préparation des microparticules

- * Dans une burette graduée, introduire la phase organique et verser celle-ci goutte à goutte dans la phase aqueuse sous agitation à 700tr/min ;
- * Laisser la solution sous agitation jusqu'à l'évaporation de DCM puis filtrer la solution obtenue à travers un papier filtre ;
- * Récupérer les microparticules et sécher a température ambiante.

La composition qualitative et quantitative des essais de formulation réalisés est donnée dans le **tableau V.7** ci-dessous

Tableau V.7 : Composition des essais de formulation

Formulation	PA (mg)	PLA (mg)	PLA : PA ratio	Span 80 (%)	PVA (1% w/v) (ml)	PVP K30 (mg)	PVP : PA ratio
FC3	50	100	2 : 1	1	50	100	2 : 1
FC5					50	75	1,5 : 1
FC7					50	50	1 : 1
FC8		200	4 : 1		75	50	1 : 1
FC9					50	100	2 : 1
FC10					75	100	2 : 1
FC18					50	0	-

V.3. Méthodes de caractérisation**V.3.1. Aspect macroscopique**

L'aspect macroscopique est obtenu par observation visuelle de la forme et de la taille des microparticules des échantillons préparés.

V.3.2. Aspect microscopique

A l'aide d'un microscope optique, des observations ont été réalisées pour l'ensemble des essais de formulation. Ce qui permet d'évaluer la taille et la forme des microparticules préparées.

V.3.3. Spectrophotométrie Infra-Rouge

A l'aide d'un pilon, broyer les microparticules dans un mortier en verre, les échantillons à analyser, sont préparés sous forme de pastilles contenant 2% des microparticules dans 80% du bromure de potassium (KBr) sous une pression de 80kN.

Le spectre IRTF de chaque échantillon est enregistré à température ambiante dans la plage de 400-4000 cm^{-1} . Cette analyse a été réalisée sur les essais des microparticules et les matières premières

V.3.4. Caractérisation biopharmaceutique des microparticules**a. Détermination de la longueur d'onde maximale du candésrtan ciléxtil**

Pour déterminer la longueur d'onde maximale du Candésartan cilexétil, la solution est soumise aux rayonnements dont la longueur d'onde est comprise dans l'intervalle 200-400 nm. L'absorbance est mesurée et les données recueillies sont utilisées pour tracer les variations de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde. La longueur d'onde maximale de candesartan cilexétil est fixée à 257 nm (cf. figure **V.1** en annexe).

b. Courbe d'étalonnage**Préparation de la solution mère**

- Peser 20mg du Candésartan ciléxetil ;
- Mettre la quantité pesée dans une fiole de 20ml ;
- Compléter avec le méthanol jusqu'à au trait de jauge ;
- Prélever 5 ml de la solution mère et mettre dans une fiole 20ml ;
- Agiter bien et compléter avec du méthanol jusqu'à au trait de jauge.

Préparation des solutions standards

* A partir de la solution mère, préparer des dilutions dans des fioles de 25 ml selon le **tableau V.8** ci-dessous ;

* Faire l'analyse par spectrophotométrie UV-Visible à 257 nm.

Tableau V.8 : Solutions standards

Solution standard	STDM1	STDM2	STDM3	STDM4	STDM5
Volume (ml)	0,2	0,4	0,6	0,8	1

c. Préparation des milieux de dissolution

Milieu intestinal (pH =6,8)

Dissoudre 27,22g du phosphate de potassium monobasique KH_2PO_4 dans l'eau distillée puis ajuster à 1000ml avec le même solvant ;

Dissoudre 4g de NaOH dans 500 ml de l'eau distillée ;

Mélanger la solution de KH_2PO_4 0,2M avec 448 ml NaOH 0,2 M et 28 ml de TWEEN20 puis compléter avec l'eau distillée jusqu'à 4000 ml.

Milieu gastrique (pH =1,2)

HCl 0.1N :

- Prélever 17ml de HCl concentré dans une fiole de 2 litres contenant environ 100ml d'eau distillée ;
- Agiter doucement puis compléter au trait de jauge.

Mode opératoire du test de dissolution

- Allumer le dissolu test et régler la vitesse d'agitation a 50tr/min ;
- Remplir les Godets de dissolu test par 300 ml de milieu des dissolutions préparées ;
- Introduire dans chaque Godet, les microparticules pesées et démarrer l'agitation à $T=37^\circ\text{C}$;
- Effectuer des prélèvements de 5ml chaque 1H pendant 6H à l'aide d'une seringue dans le milieu intestinal et chaque 30 min pendant 2H dans le milieu gastrique ;
- Remettre après chaque prélèvement le volume prélevé par le même volume de milieu dissolution ;
- Analyser les échantillons à l'aide d'un spectrophotomètre UV visible à 257nm.

V.4. Détermination du taux d'encapsulation des microparticules

Le taux d'encapsulation a été déterminé selon la méthode d'extraction de B.Bhanupriya et al. [74]. Pour calculer le taux du PA contenu dans les microparticules de polymère, on suit le protocole suivant :

Préparation des échantillons pour analyse

- Peser 5mg de microparticules dans 1ml de dichlorométhane ;
- Agiter à l'aide d'un vortex jusqu'à la dissolution complète ;
- Ajouter 5ml de méthanol dans une fiole de 10ml compléter jusqu'à au trait de jauge ;
- Agiter avec un vortex pendant 5min ;
- Faire centrifuger la solution pendant 5min à 500tr/min ;
- Récupérer le surnageant pour faire la lecture par UV visible à 257nm.

Le taux d'encapsulation est calculé comme suit :

$$TE(\%) = \frac{Q(mg)}{Qi(mg)} \times 100$$

TE (%) : Taux d'encapsulation

Q : quantité du principe actif encapsulé (mg)

Qi : quantité initiale du principe actif (mg)

VI.1. Taux d'encapsulation

Le taux d'encapsulation du Candésartan ciléxetil a été déterminé à l'aide de l'équation de la courbe d'étalonnage réalisée par UV-Visible (**Figure VI.1**). Les résultats du taux d'encapsulation sont regroupés dans le **tableau VI.1**.

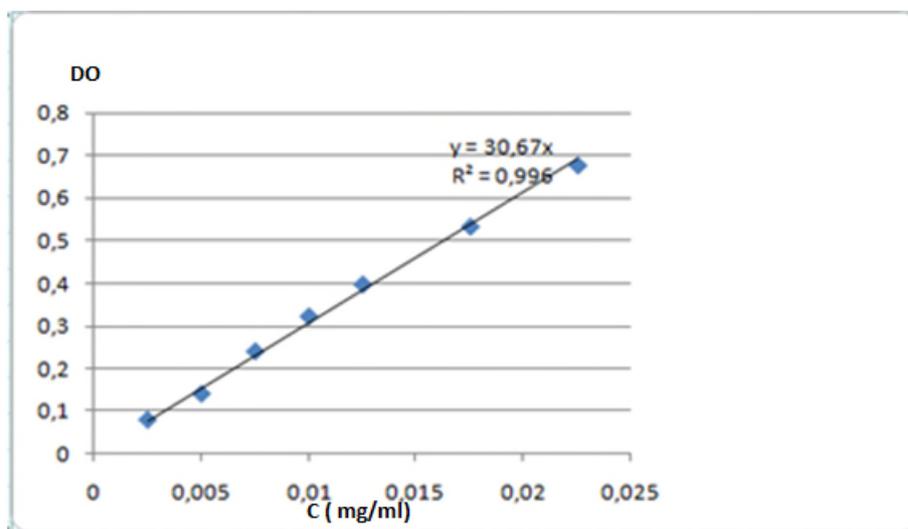


Figure VI.1 : Courbe d'étalonnage du Candésartan ciléxetil

Tableau VI.1 : Résultats du taux d'encapsulation des différentes formulations

Essais	FC3	FC5	FC7	FC8	FC9	FC10	FC18
	1	2	3	4	5	6	7
PLA (mg)	100	100	200	200	200	200	300
PVP (mg)	100	75	50	50	100	100	0
PVA (ml)	50	50	50	75	50	75	50
D.O	0,3390	0,3735	0,2891	0,2575	0,2705	0,2580	0,2635
C_{exp} (mg/ml)	0,01105	0,0112	0,0094	0,0083	0,00882	0,0084	0,0085
PA encapsulé (mg)	29,4	30	31,73	30,87	31,4	33	35,08
PA à encapsuler (mg)	50	50	50	50	50	50	50
TE (%)	58,80	60	63,47	61,75	63	66	70,16

Observations et interprétations des résultats relatifs au taux d'encapsulations du CC**✓ Effet du PLA sur le taux d'encapsulation**

D'après les résultats obtenus, nous constatons que le taux d'encapsulation du Candésartan ciléxetil est proportionnel à la quantité du PLA introduite. Le taux d'encapsulation des formulations préparées varie entre 58,80% et 70,16%. Une valeur maximale est obtenue pour la formulation FC18 (70,16%) contenant 300 mg de PLA.

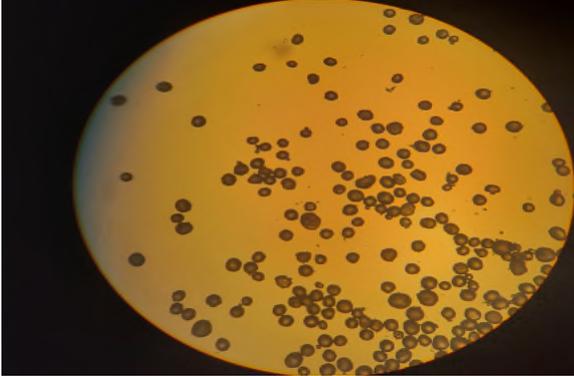
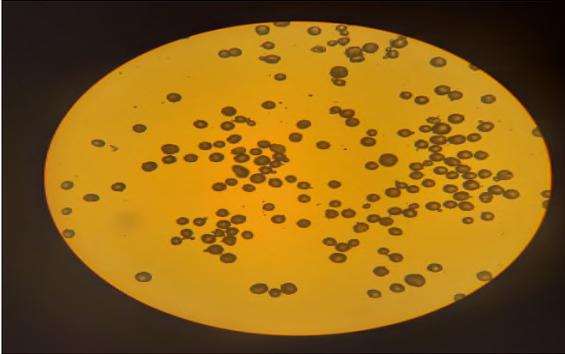
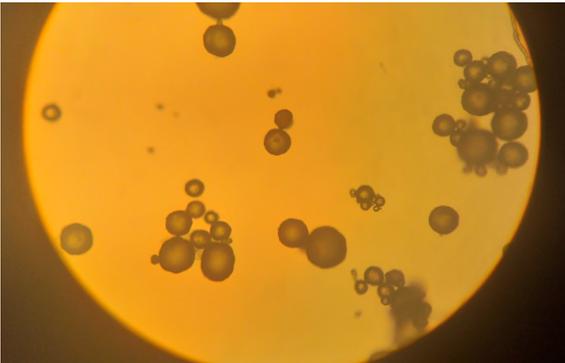
✓ Effet du PVP K30 sur le taux d'encapsulation

Globalement, le taux d'encapsulation est inversement proportionnel à la quantité du PVP K30 utilisée lors du procédé d'encapsulation du principe actif étudié, Candésartan ciléxetil.

VI.2.Caractérisation macroscopique

Les microparticules formées lors de notre étude ont été caractérisées par microscopie optique avec un grossissement de 10 fois. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau VI.2.**

Tableau VI.2 : Aspect microscopique des microparticules

Essais	Aspect microscopique grossissement x10.
1	
2	
3	

Observation et interprétation des résultats obtenus par microscopie optique

L'analyse microscopique des échantillons analysés indique la présence de microparticules sous forme sphérique, de taille relativement différente. De plus, la taille des microparticules augmente avec l'augmentation de la quantité du PLA.

VI.3. Caractérisation par microscopie électronique à balayage (MEB)

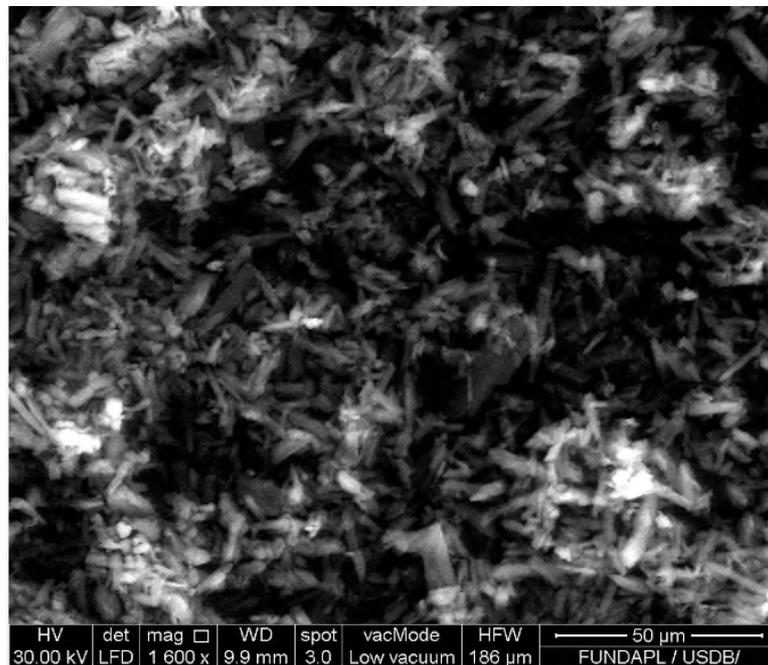


Figure VI.2 : Image MEB du candésartan cilexétel

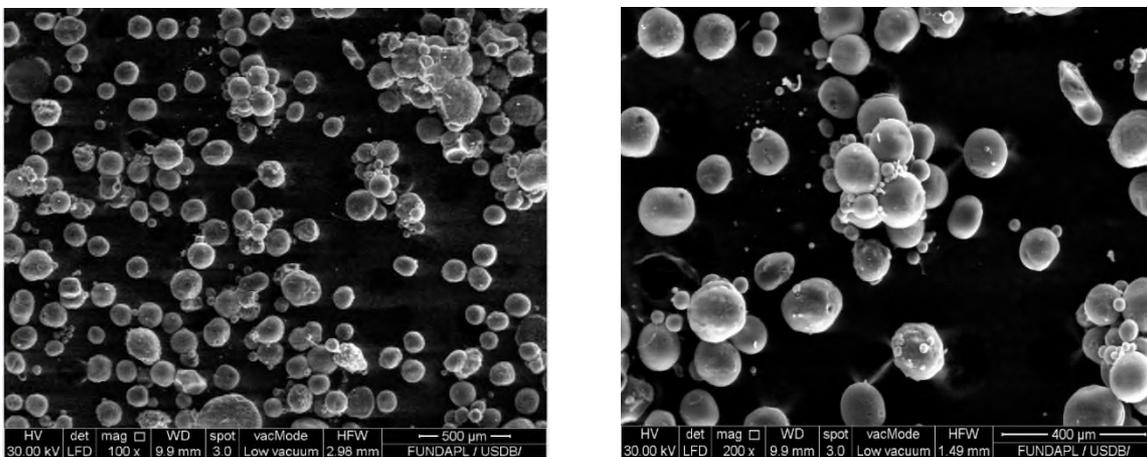


Figure VI.3 : Image MEB de la formulation FC18

Interprétation des résultats obtenus

La **figure VI.2** montre la forme candésartan cilexétel avant l'encapsulation. La **figure VI.3** présente les microparticules formées après l'encapsulation du Candésartan cilexétel par le PLA (FC18) en utilisant la technique d'évaporation de solvant. Ces microparticules (**Figure VI.3**) ont une forme sphérique avec une taille variant entre 104 μ m et 226 μ m.

VI.4 Etude cinétique de la dissolution des microparticules

La cinétique de libération du Candésartan cilexétel des microparticules a été étudiée dans deux milieux de dissolution ; gastrique et intestinal.

VI.4.1. Profil de libération dans le milieu gastrique (pH=1,2)

Les profils de libération du Candésartan cilexétel dans milieu gastrique sont présentés dans la figure IV.4.

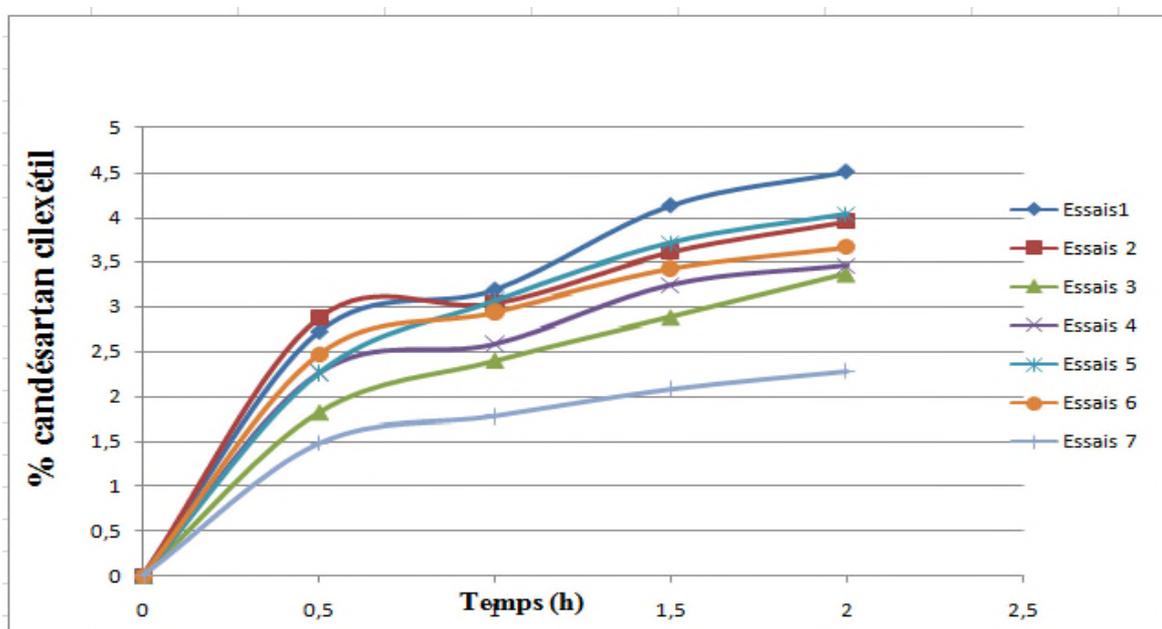


Figure VI.4 : Profil de libération des microparticules dans milieu gastrique pH=1,2

❖ Interprétation des résultats

L'étude de cinétique de dissolution *in vitro* réalisée à pH 1,2 (Figure VI.4) montre une faible libération, ne dépassant pas 04,5% au bout de 02 heures de dissolution pour l'ensemble des essais de formulation réalisés. Ceci est probablement dû à la faible solubilité du Candésartan cilexétel dans ce milieu acide ainsi qu'à la protection de ce dernier par la paroi du polymère empêchant ainsi sa libération dans le milieu de dissolution étudié.

VI. 4 .2. Profil de libération dans milieu intestinal (pH=6,8)

Les profils de libération du Candésartan cilexétil dans le milieu intestinal sont présentés sur la **figure IV.5**.

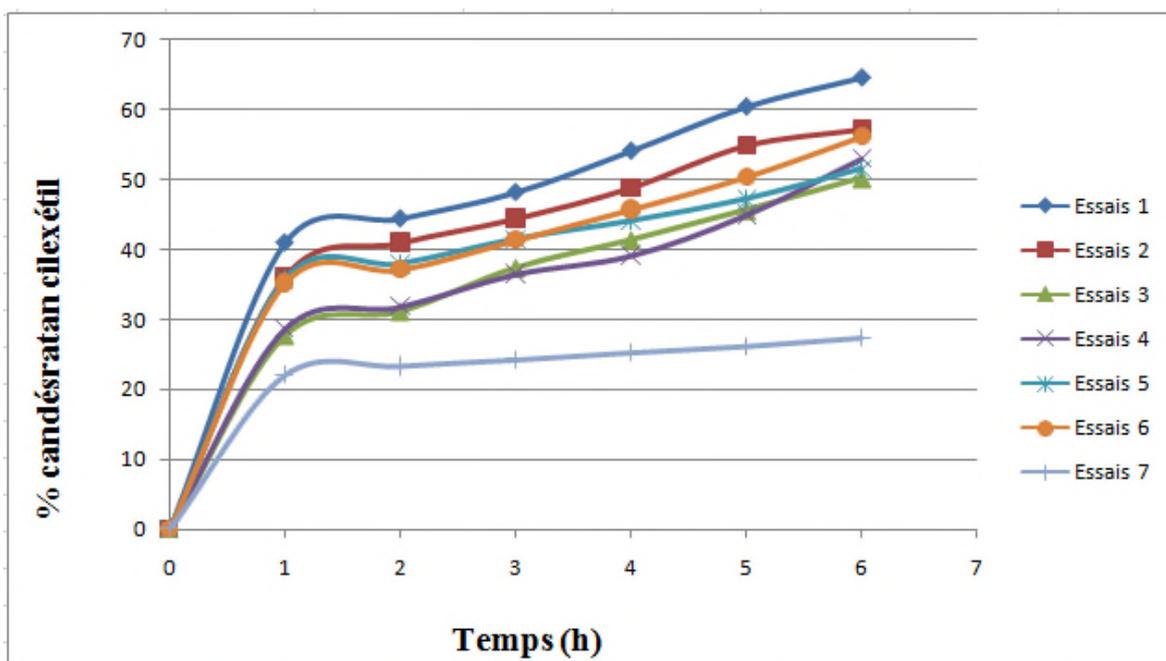


Figure IV.5 : Profil de libération des microparticules dans le milieu intestinal pH=6,8

❖ Interprétation des résultats

L'étude de cinétique de dissolution *in vitro* des différents essais de formulation, réalisée à pH 6,8 (**Figure VI.5**) montre bien un schéma de libération prolongée jusqu'à 06 heures avec un taux de dissolution du principe actif variant entre 27% et 65%.

Une libération lente du PA a été observée pour la formulation FC18 (essai 7) avec près de 27% de libération à bout de 06 heures. Ceci est probablement dû à l'absence du PVP K30 possédant une nature hydrophile. De plus, cette formulation contient une quantité maximale du PLA (300mg).

Une amélioration de la libération du PA a été constatée pour les autres formulations contenant du PVP K30 (essai 1 à essai 6) surtout pour la formulation FC3 (essai 1) qui atteint près de 50 % en 03 heures et presque 65% en 06 heures de dissolution. Cette formulation contient la même quantité en PVP et PLA (100 mg). Cette amélioration de dissolution dans le milieu intestinal est due à la formation des canaux par le PVP K30 qui aide à l'hydratation des microparticules. Ceci facilite ainsi, la pénétration du milieu de dissolution dans la matrice du polymère.

Fayed et al 2016 [75] ont montré que le profil de dissolution des microparticules préparées avec le PVP K30 est nettement plus rapide que celui obtenu par le Candésartan ciléxtil pur.

A noter que pour les formulations (Essai 3 / Essai 4 et Essai 5 / Essai 6) contenant la même composition en PLA et PVP K30 (PLA : PA = 4 : 1 / PVP : PA = 1 : 1 ou 2 : 1) avec un volume de phase aqueuse différent (50 ml ou 75 ml), ce dernier n'a pas eu un effet significatif sur le profil de dissolution de ces formulations.

Enfin, la comparaison des résultats de la dissolution *in vitro* des microparticules obtenues par microencapsulation du Candésartan Ciléxtil à l'aide du PLA en utilisant la technique d'évaporation de solvant montrent une différence des profils de libération du PA dans les deux milieux physiologiques étudiés.

VI.5. Caractérisation des microparticules par spectroscopie Infra-Rouge

Cette analyse permet d'identifier les bandes caractéristiques des microparticules à base du Candésartan ciléxtil et de confirmer la présence ou l'absence d'interactions entre le PA et les polymères utilisés dans les essais de formulation.

- **Spectre IR-TF du Candésartan ciléxtil**

Les pics caractéristiques du Candésartan ciléxtil sont représentés sur la figure **VI.6**. Les principales bandes d'absorption de ce principe actif sont récapitulées dans le tableau **VI.3** [75].

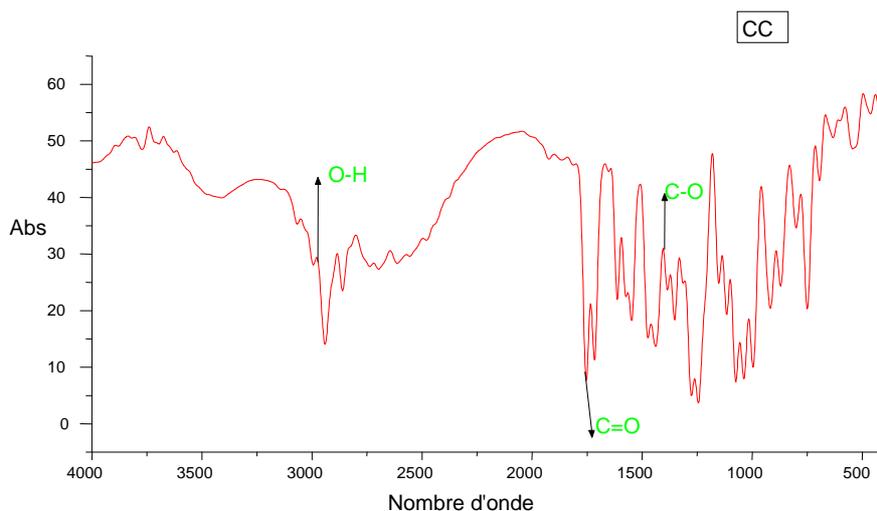


Figure VI .6 : Spectre IR-TF du Candésartan ciléxetil

Tableau VI.3 : Principales bandes d’absorption IR TF du Candésartan Ciléxetil [76]

Nombre d’onde cm^{-1}	Groupement fonctionnel
2954,23	O-H
1756,36	C=O
1328,88	C-O

- Spectre IR-TF du PLA

La figure VI.7 montre les pics caractéristiques du polymère PLA. Les principales bandes d’absorption de cet excipient sont regroupées dans le tableau VI.4 [77, 78].

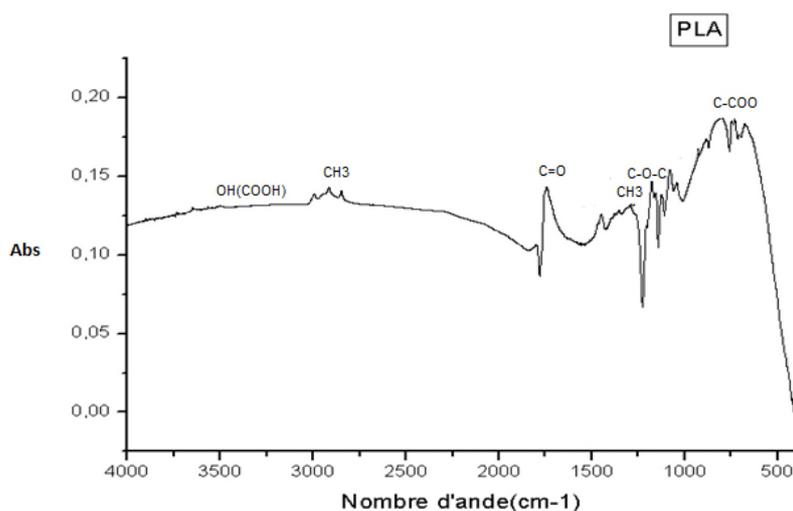


Figure VI.7 : Spectre IR-TF du PLA

Tableau VI.4 : Principales bandes d'absorption IR TF du PLA [77, 78]

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupe fonctionnel
3482,26	OH (COOH)
2994,45	CH ₃
1752,45	C=O Forte
1174,82	C-O-C (ester)
856,32	C-COO

- Spectre IR-TF du PVP K30

La figure VI.8 montre les pics caractéristiques du polymère PVP K30. Les principales bandes d'absorption de cet excipient sont regroupées dans le tableau VI.5 [77, 78].

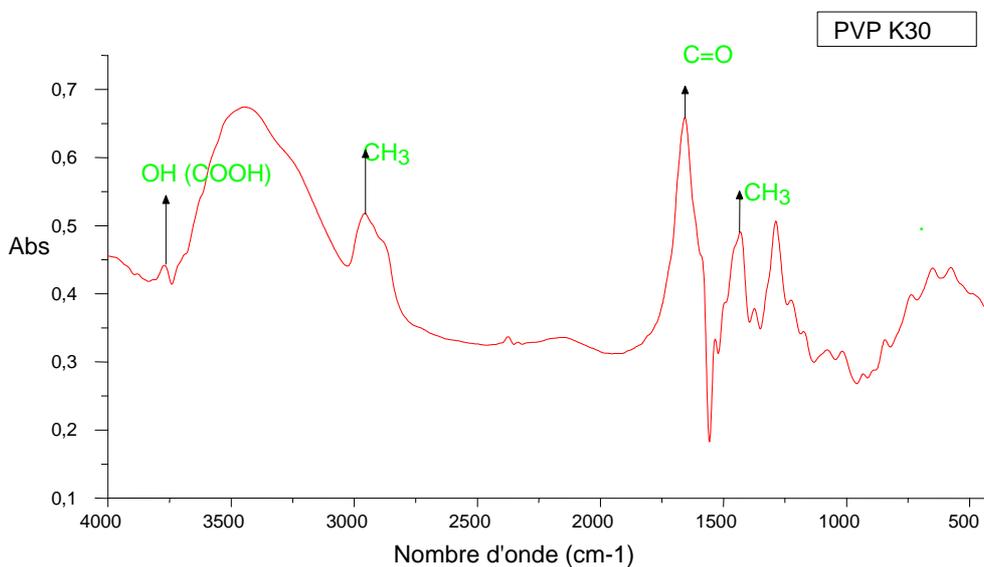


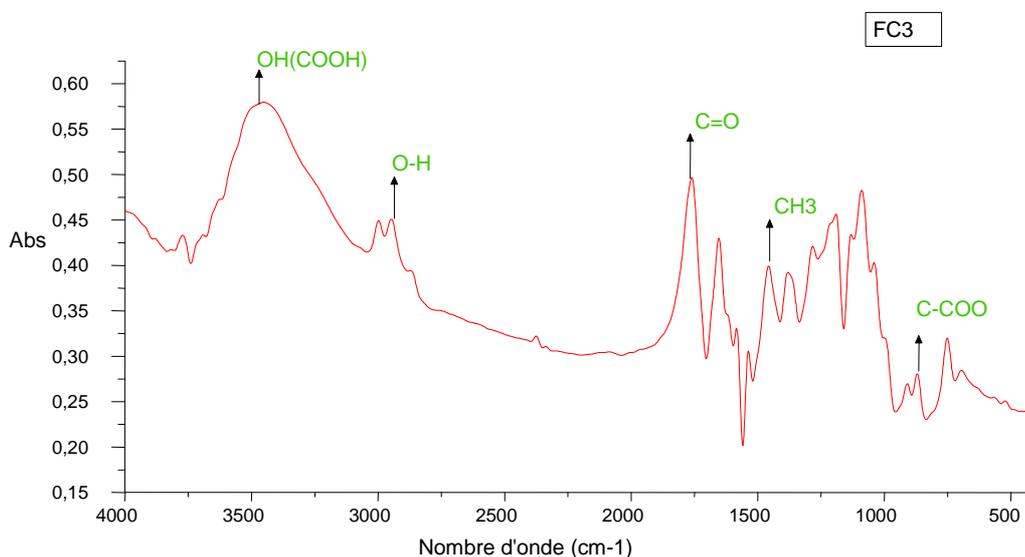
Figure VI.8 : Spectre IR-TF du PVP K30

Tableau VI.5 : Principales bandes d'absorption IR TF du PVP K30 [77, 78]

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupe fonctionnel
3755,48	OH (COOH)
2954,23	CH ₃
1655,67	C=O Forte
1434,48	CH ₃

- **Spectre IR-IF des microparticules**

Les caractéristiques par Spectroscopie IR-TF des formulations des microparticules FC3 (essai 1) et FC7 (essai 3) préparées par microencapsulation du Candésartan ciléxetil à l'aide du PLA sont présentées sur les figures **VI.9** et **VI.10**.

**Figure VI.9** : Spectre infrarouge de l'essai FC3

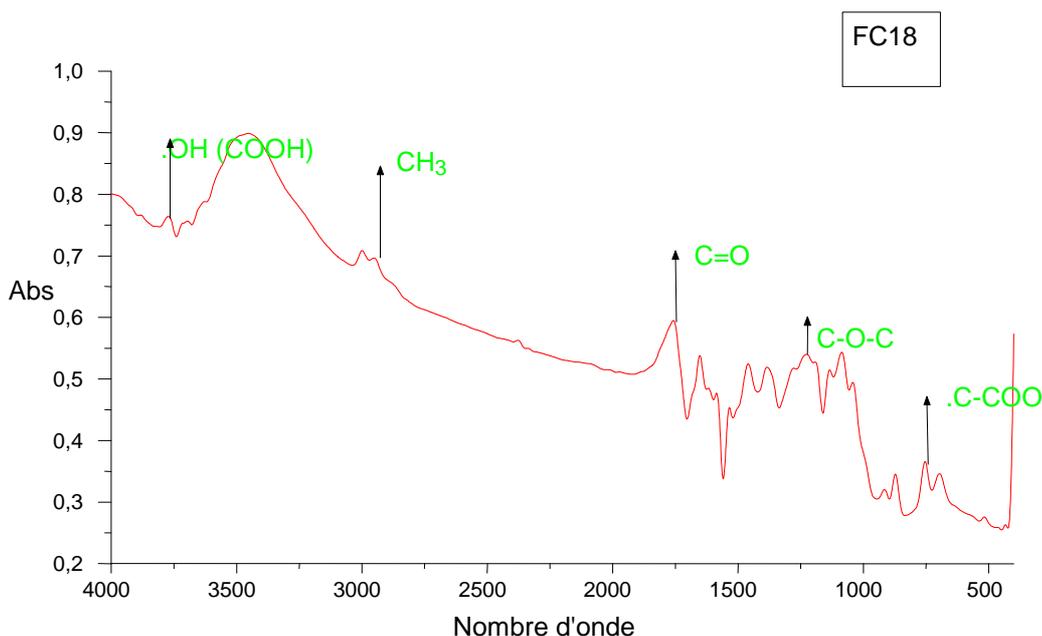


Figure VI.10 : Spectre infrarouge de l'essai FC18

Observations et interprétations des résultats

D'après les spectres IR-TF des essais de formulation, nous remarquons la présence du Candésartan ciléxetil dans les formulations des microparticules FC3 et FC18 par l'apparition des pics caractéristiques de ce principe actif à $2936,17\text{ cm}^{-1}$ / $1747,16\text{ cm}^{-1}$ pour FC3 et à $2954,23\text{ cm}^{-1}$ / $1747,44\text{ cm}^{-1}$ pour FC18. Ceci indique que l'intégrité du principe actif est préservée après le processus d'encapsulation. Ce qui nous amène à supposer que le principe actif reste stable et qu'il n'y a pas d'interaction entre le principe actif et polymères étudiés.

Conclusion générale

L'objectif principal de cette étude consiste à élaborer une forme galénique à libération prolongée et à améliorer la biodisponibilité du Candésartan ciléxetil. Pour cette étude, nous avons préparé une série de formulations à base d'un antihypertenseur Candésartan ciléxetil encapsulé par un polymère biodégradable ; l'acide poly lactique (PLA). Ce principe actif a été incorporé dans une matrice polymérique par la méthode d'émulsion simple et évaporation du solvant. Les microsphères obtenues ont été caractérisées par différentes techniques tels que la microscopie optique, l'analyse par microscopie électronique à balayage (MEB), l'analyse IR-TF, la spectroscopie UV –Visible et le test de dissolution *in vitro*.

L'analyse par microscopie électronique à balayage (MEB) a montré des microsphères de forme sphérique et de tailles variables. Le diamètre moyen des microsphères est compris entre 104 μm et 226 μm , taille conforme à la norme des microsphères.

Les résultats du taux d'encapsulation obtenus par UV-Visible nous ont permis de conclure que le taux d'encapsulation du Candésartan ciléxetil est proportionnel à la quantité du PLA introduite et inversement proportionnel à la quantité du PVP K30 utilisée. Il varie entre 58,80% et 70,16%. Le meilleur taux d'encapsulation est obtenu pour la formulation FC18 (70,16%).

L'étude de cinétique de dissolution *in vitro* des microsphères préparées, réalisée à pH 6,8 montre un profil de libération prolongée jusqu'à 06 heures pour le Candésartan ciléxetil. De plus, l'utilisation du PVP K30 améliore la dissolution de ce principe actif.

Enfin, les résultats de l'IR-TF révèlent l'absence probable d'interactions entre le principe actif et les polymères étudiés.

Comme perspectives pour cette étude expérimentale, il serait intéressant de réaliser des tests de dissolution dans le milieu intestinal jusqu'à 12 heures pour le Candésartan ciléxetil, de s'intéresser à d'autres méthodes de microencapsulation, d'étudier la stabilité des microsphères obtenues et de faire plus de caractérisations physicochimiques.

Références bibliographique

- [1]: **Reynolds J** , «Martindale's: The Extra Pharmacopoeias» , 29^{ème} édition (Londres, Pharmaceutical Press), (1989).
- [2]: **Soltani El-Khamsa**, « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas - Sétif, (03 juillet 2011).
- [3]: **Richard J., Benoit J.P.**,« Microencapsulation, Technique de l'Ingenieur .»,J 2210, p1-20, (2000).
- [4]: **PONCELET D, DREFFIER C, Subra-Paternault P** , «Les méthodes de microencapsulation de A à Z, In Vandamme T, Microencapsulation.» , Edition Tec et Doc, Lavoisier, Paris, p 23-33, (2007).
- [5]: **Richard J, Benoît J.P, Marie-Claire .Venir.Julienne**« Microencapsulation » , référence Internet J2210,(Juin2013).
- [6]: **Legrand P, Benoit J.P, Briançon S, Fattal E, Fessi H, Passirani C** , « sphéroïdes et formes vectorisées », Pharmacie Galénique : Formulation et Technologie pharmaceutique, Maloigne, page 224-229, (19 May 2009).
- [7]: **Rabeau S** , « Etude d'un procédé continu de microencapsulation basé sur un micromélangeur », Thèse de doctorat, Ecole Nationale Supérieur des Industries Chimiques, (9 Décembre 2009).
- [8]: **Theron F** , « Conception et mise en oeuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », Thèse de doctorat de l'université de Toulouse, (10 Décembre 2009).
- [9]: **Onesippe C** , « 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 II-13 Science et Techniques du Languedoc, (13 Avril 2010).

Références bibliographique

- [10]: **Lefebvre Y**, « Déformation et convection d'une ou plusieurs capsules en écoulement dans un cylindrique », Thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne, (20 Décembre 2007).
- [11]: **Khoukhi O.El**, « Modification physico-chimique de matrices polymérique par les procédés de microencapsulation pour la libération contrôlée du piroxicam », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, 519 décembre 2017).
- [12]: **Bile J**, « Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés », Thèse de doctorat, Université Claude Bernard- Lyon 1, (21 octobre 2015).
- [13]: **Abdelmalek I**, « Etude de la libération de principes actifs auxpH physiologiques à partir de microparticules préparées et caractérisées. Tests biologiques », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, (18 décembre 2017).
- [14]: **Guendouzen H, Bousnan M**. «Formulation et caractérisation des microparticules à base de biopolymères», Mémoire de master. Université Abderrahmane Mira Bejaia , (2017).
- [15]: **Azagheswari., Kuriokase, Padma S and S. Padma P**, « A review on Microcapsules », revue, Departement of Pharmaceutics, College of Pharmacy, (2015).
- [16]: **Teixeira M.A, Rodríguez O, Rodrigues S, Martins I, et Rodrigues A.E**, « A case study of product engineering: Performance of microencapsulated perfumes on textile applications», *AIChE Journal*, 58(6):1939-1950, (juin 2012).
- [17]: **Jacquemond M, Jeckelmann N, Ouali L et Haefliger O. P.**, « Perfume containing polyurea microcapsules with undetectable levels of free isocyanates », *Journal of Applied Polymer Science*, 114(5):3074-3080, (décembre 2009).
- [18]: **Guirou H**, « Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone », Mémoire de magister, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, (14 Avril 2011).

Références bibliographique

- [19]: **Gouin S**, «Micro-encapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends, Trends Food Tech», 15, 330–347, (2004).
- [20]: **Boudenouna A**, «Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée», thèse de doctorat, Université de Toulouse, (2010).
- [21]: **Raumel R.**, «Les différentes formes galéniques et voies d'administration.», ue2.11.s1. pharmacologie et thérapeutiques (2015).
- [22]: **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).
- [23]: **Devassine M**, «la microencapsulation: une nouvelle approche », conférence carma, IB.SUD,(2005).
- [24]: **Belloncle B**, «synthèse, dégradation et bio propriétés du polyglyxylate d'éthyle», institut national des sciences appliquées de rouen ,(2008).
- [25]: **Finch C.A, Bodmeier .R**, « Microencapsulation, in: Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Electronic Release», 6th ed, Wiley-VCH, Weinheim 7,(2000).
- [26]: **Vandamme T, Poncelet D, Paternault S**, « Microencapsulation : des sciences aux technologies», Tech et Doc, Paris, (2007).
- [27]: **Bernard F.G, Selim K, Inteaz A et al**, «Encapsulation in the food industry» a review, International Journal of Food Sciences and Nutrition, 50, 213-217,(1999).
- [28]: **Madene A, Jacquot M, Scher J, Desorby S**, «Flavour encapsulation and controlled release – a review, International Journal of Food Science and Technology, Vol. 41,1 – 21,(2006).
- [29]: **fontanille M , Gnanou**, « chimie des polymères », édition Dunod, Paris (2002).
- [30]: Note de Synthèse II. Matériaux polymères biodégradables et applications, Direction des Energies Renouvelables, des Réseaux et des Marchés Energétiques Hilaire BEWA.

Références bibliographique

- [31]: **Saadi Z**, « Etude de la dégradation fongique des polymères : cinétique de dégradation des polymères et caractérisation des sous-produits de dégradation Etude de l'écotoxicité de ces polymères », Thèse de doctorat, Université du Maine, (2008).
- [32]: **Kaplan D.L, Mayer J.M, Ball D , Mac Cassie J, Allen A.L, Stenhouse P**, «Fundamentals of biodegradables polymers». (eds), Biodegradables polymers and packing, Technomic publishing, Inc., Lankaster, Pennsylvanie, 1-42, (1993).
- [33]: **Van der Zee M**, «Structure-Biodegradability relation chips of polymeric materials», thèse de doctorat, university de Twente, Pays-Bas, (1997).
- [34]: **Boudjema H L**, « Elaboration De Matériaux Composites Biodégradables Issus De Ressources Renouvelables », Thèse de Doctorat, Université Oran 2, (2016).
- [35]: **David K.P**, «Biodegradable Polymers», Smithers Rapra Limited, Shrewsbury, United Kingdom, (2006).
- [36]: **Cerclé C**, «optimisation du phénomène d'émulsion dans les mélanges amidon thermoplastique/polyéthylène», mémoire de maîtrise et sciences appliquées, université de Montréal, (2009).
- [37]: **Démé F, Peuvrel-Disdier E et Vergnes B**, *Rhéologie*, 19, 31-39, (2011).
- [38]: **Fodil S**, les biomatériaux, Pôle Européen Plasturgie, (29 octobre 2008).
- [39]: **Saadi Z**, « Etude de la dégradation fongique des polymères : cinétique de dégradation des polymères et caractérisation des sous-produits de dégradation-Etude de l'écotoxicité de ces polymères », thèse doctorat, université du Maine, (2008).
- [40]: **MOULER S**, « PHBV nanocomposites based on organo modified montmorillonite and halloysite : the effect of clay type on thermal and mechanical properties » composites.
- [41]: **McClellan K.J, Goa K.L**, Candesartan cilexetil: a review of its use in essential hypertension. *Drugs*; 56 (5): 847-69, (November 1998).

Références bibliographique

[42]: **David K.P**, Biodegradable Polymers, Smithers Rapra Limited, Shrewsbury, United Kingdom, (2006).

[43]: **Wertz J.L**, «L'amidon et le PLA : deux biopolymères sur le marché», DocumentFARR-Wal – Avec le soutien de la Région Wallonne – DGO3/4, Valorisation de la biomasse, (2011).

[44]: **Castan C**, «Synthèse, caractérisation et évaluation de copolymères de proline et d'acide glutamique methacryles pour la réalisation de matrices à libération contrôlée injectables, biodégradables et photoreticulables», Thèse de doctorat, Science et technologie, Université de Montpellier, 2, 253. 11, (1993).

[45]: [JOURNEE MONDIALE CONTRE L 'HYPERTENSION – ACSSM Soins Infirmier à domicile \(les-soins-infirmiers.fr\)](http://www.acssm-soins-infirmiers.fr) , (2021).

[46]: univ.ency education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio2an13i4pression_arterielle.pdf ,(2011).

[47]: **Nair A.B, Al-Dhubiab B.E, Shah J, Attimarad M, Harsha S**,« Poly lactic acid-co-glycolic acid»,Nanospheres Improved the Oral Delivery of Candesartan Cilexetil. Indian J of Pharmaceutical Education and Research. 51(4):571-9. (2017).

[48]: **Lullmann H, Klaus M, Ziegler A**, « Atlas de poche de pharmacologie », 2eme édition, Paris, (1998).

[49]: **Bobbinet G, Piette M.H**, « Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) », Rôle et utilisation pratique chez carnivores, Prat. Med. Chir. Anim. Comp., 28: 627-650, (1993).

[50]: **Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G**, «Long-term ACEinhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients », Lancet, 355:1575-81, (2000).

Références bibliographique

[51]: **Victor J, Dzau M.D, Andre M. Allen B.Sc, Edward D, Frohlich M.D, Gabriel Navar L, et Suzanne Oparil M.D**, « Le rôle des récepteurs AT1 dans les atteintes des organes cibles : Une perspective fonctionnelle », Rapport de la division de cardiologie st. Université de Toronto.

[52]: **Gazengel J.M**, « Le préparateur en pharmacie-dossier 5 Pharmacologie », Paris, (2001).

[53]: **Leucourtois-Lavigne P**, « L'intérêt de la rééducation cardiaque dans l'insuffisance cardiaque chronique systolique à propos de 58 patients », Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy I. (2002).

[54]: <http://repository-tnmgrmu.ac.in/1720/1/Varun%20J.pdf>, (2021).

[55]: pharmacopée européenne, 6^{ème} édition, (2008).

[56]: Journal of Applied Pharmaceutical Science 01 (10); 12-17, (2011).

[57]: **Azizi, Michel, Chatellier, Gilles, Guyene, Thanh-Tam, Ménard, Joël**. «Pharmacokinetic-pharmacodynamic interactions of Candesartan Cilexetil and losartan. J Hypertension»; 17: 561-568, (1999).

[58]: [Nouvelle politique relative aux essais de dissolution et de désagrégation dans les monographies de la Ph. Eur. | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament](#) (2021).

[59]: **le Hir A, Brossard D, Chaumeil J.C**, «bonnes Pratiques de fabrication des médicaments». Pharmacie galénique, 9ème édition, (2009).

[60]: **BEYSSAC E, BILLON-CHABAUD A, GAUTIER H**. «Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides». In: Wehrlé P, Formulation et technologie pharmaceutique. Pharmacie galénique: Paris : Maloine;; p71-106,(2007).

Références bibliographique

- [61]: **ABELLI C, BECART A et al**, «Test de Dissolution appliqué aux formes orales à libération immédiate», STP Pharma Prat , 9 (4) : 287-293,(1999).
- [62]: **BROSSARD D**, «L'essai de vitesse de dissolution pourquoi ? Comment ? STP Pharma Prat, 2 (19) : 719-722, (1986).
- [63]: **TALL M.L**, «Contrôle qualité de princeps et génériques de comprimés de métformine A propos de 7 spécialités», Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, n°10, (2006).
- [64]: The United State Pharmacopoeia, Rockville USA, (724) Drug release, 26th edition (2003).
- [65]: Pharmacopée Européenne, Conseil de l'Europe, Strasbourg, France, 2.9.3 « Essai de dissolution des formes solides », 5ème édition (2005).
- [66]: **Wehrlé P**, «Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique », édition Maloine, p. 96 – 111 (2007).
- [67]: **LE HIR A, CHAUMEIL J.C, BROSSARD D**, «Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments», 9ème édition , Paris : Masson ,(2009).
- [68]: **TALL M.L**, «Contrôle qualité de princeps et génériques de comprimés de métformine A propos de 7 spécialités», Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, n°10, (2006).
- [69]: **BAUER M, COUTEAU A, MONJANEL F, PAGES M, VIDEAU J.Y, YAMEOGO O**, «Influence des caractéristiques physiques du furosémide sur sa libération à partir de comprimés génériques». STP Pharma Prat. 12 (2) : 76-84, (2002).
- [70]: **LAMALMI F, DRAOUI M, BENRAMDANE L, CHERRAH Y, IDRISSE M O.B, ZAHIDI A, IMBENOTTE M**, «Etude de la cinétique de libération de la théophylline à partir d'une matrice phosphatée élaborée par voie sous-gel». Biologie et santé, 4 (2) : 1-16, (2004).

Références bibliographique

[71]: **BA A, BAUER M, HAMDANI H, DE LA TORRE N, VIDEAU J.Y, YAMEOGO O**, «Etude du comportement en dissolution de différents comprimés génériques de Glibenclamide comparativement au produit princeps». *STP Pharma Prat.* ; 15 (3) : 213-230, (2005).

[72]: **FURLANETTO S, MAESTRELLI F, ORLANDINI S, PINZAUTI S, MURA P**, «Optimization of dissolution test precision for a Ketoprofen oral extended-release product», *J Pharm Biomed Anal.*; 32: 159-165, (2003).

[73]: **Viault C**, «Développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate», Mémoire présenté pour l'Obtention du diplôme d'état de Doctorat en Pharmacie, Université de Nantes, (2006).

[74]: **Bhanupriya B , AntoShering M, Sivabalan M**, «Preparation And Charactrisation Of Tramadol Microspheres For Post-Operative Pain», *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*; 2(3):938-944, (2011).

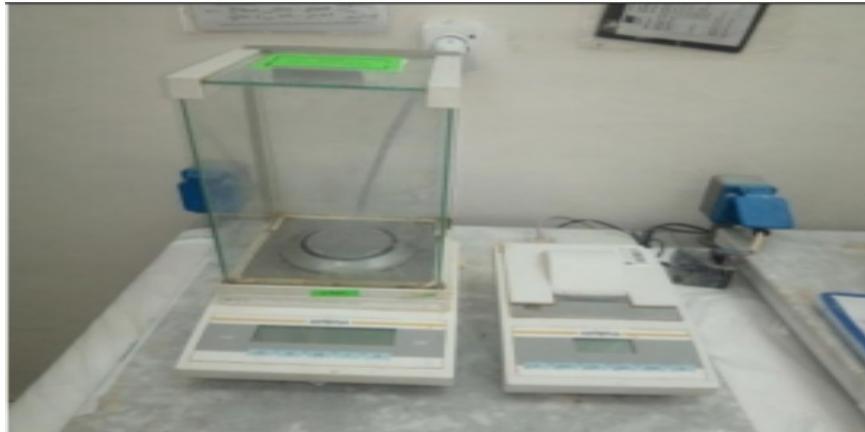
[75]: **Fayed N.D , Osman M.O , El Maghrby G.M**, «Enhancement of dissolution rate and intestinal stability of candésartan cilexetil » , *Journal of applied pharmaceutical science* vol. 6. (105), pp 102-11, (2016).

[76] : **Islas M.S, Franca C.A, Etcheverry S.B, Ferrer E.G, Williams P.A.M**, «Computational study and spectroscopic investigations of antihypertensive drugs», *Vib.Spectrosc.* 62, 143– 151, (2012).

[77] : **Nugraha E.S**, « DEVELOPPEMENT DE FILMS BIODEGRADABLES A BASE DE CHITOSANE: Etudes du Mélange Chitosane/PLA, de la Plastification et de la Compatibilisation », Thèse de Doctorat, Université de Reims, (2006).

[78] : **Zhong-cheng Z, Ruan J.M, Huang B.Y, Li Y.J, Zou J.P, Zhang H.B**, «Preparation and characterization of poly (D,L-lactide) and its porous biomaterials ». *J. Cent.South Univ. Technol.* 12 (1) 1-4, (2005).

1-Equipement de préparation :



Balance analytique, Marque SARTORIUS



Plaque chauffante Agitatrice, Marque VELP



**Agitateur Vortex : Marque HEIDOLPH TOP MIX 94323
BIOBLOCKSCIENTIFIC**

2-Equipements de contrôle :



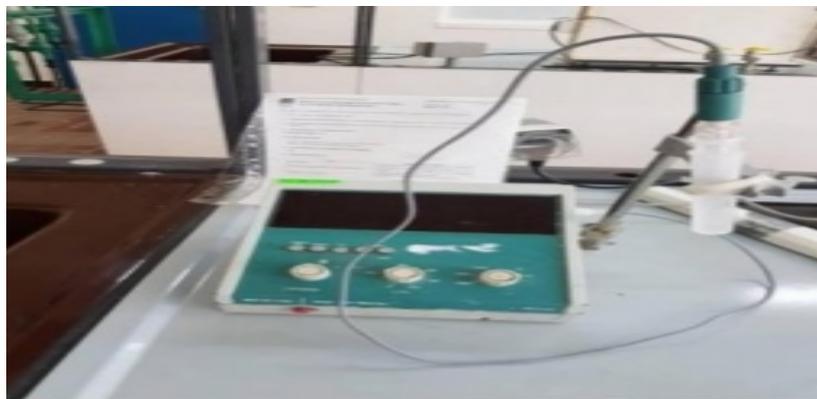
Microscope optique, marque OLYMPUS



**Spectrophotométrie UV visible, marque PERKINELMER PRECISELY,
LAMBDA25**



Dissolu test, marque ERWEKA



PH-mètre, marque METROHM



Spectroscopie Infrarouge

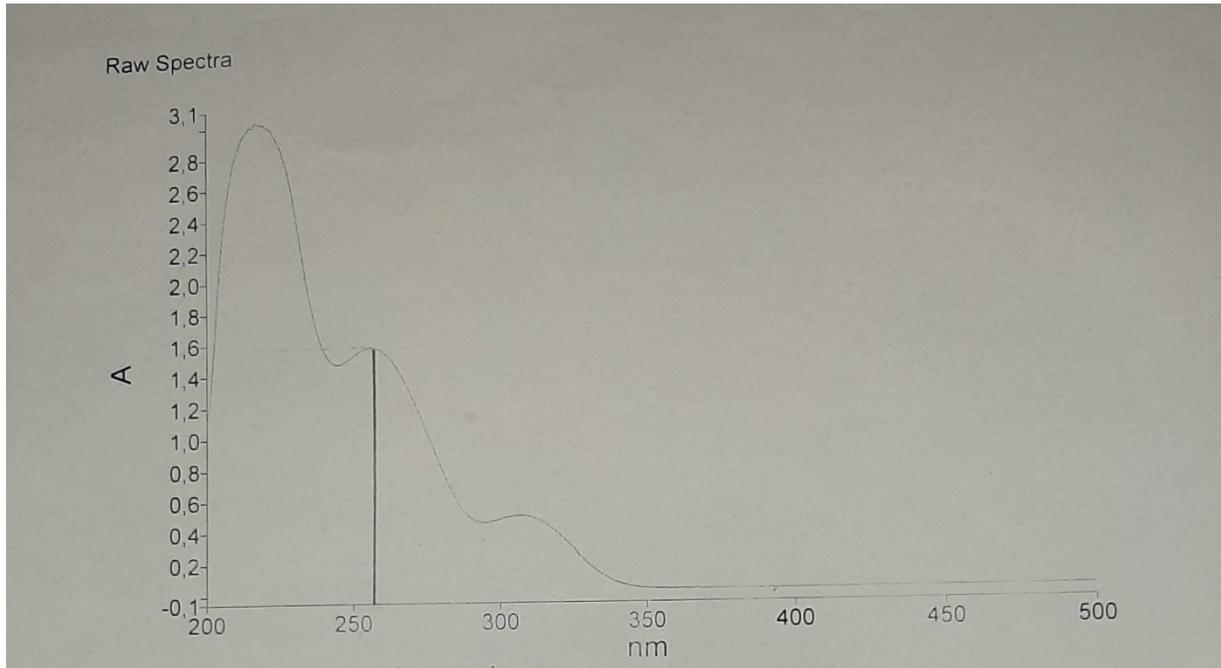


Figure V.1 : Longueur d'onde du Candésartanciléxetil

1-Données de la courbe d'étalonnage par UV-Visible

➤ Absorbance des étalons en fonction de la concentration

Concentration mg/ml	0.0025	0.005	0.0075	0.01	0.0125	0.175	0.0225
Absorbance	0.0815	0.1424	0.2415	0.3235	0.3978	0.5328	0.676

2- Valeur d'absorbance du candésartan ciléxetil**2.1. Absorbances du candésartan ciléxetil dans le milieu gastrique pH =1.2**

Essais Temps	1	2	3	4	5	6
30 min	2.47	2.72	2.88	1.82	2.26	2.38
1 h	2.94	3.19	3.04	2.40	2.59	3.07
1H30 min	3.42	4.13	3.60	2.88	3.23	3.70
2H	3.65	4.50	3.84	3.36	3.45	4.02

2.1. Absorbances du candésartan ciléxetil dans le milieu intestinal pH=6.8

Essais Temps	1	2	3	4	5	6
1H	40.96	36.14	27.67	28.68	35.75	35.19
2H	44.42	40.95	31.11	31.86	37.94	37.08
3H	48.17	44.41	37.33	36.52	41.47	41.30
4H	54.09	48.84	41.33	39.16	44.04	45.69
6H	60.41	54.86	45.60	44.98	47.19	50.33
7H	64.56	57.19	50.15	53.03	51.48	56.10

Résumé :

L'hypertension artérielle (HTA) représente un problème de santé publique majeur. Cette maladie ne peut pas être guérie, mais peut être contrôlée grâce à divers traitements médicamenteux. Afin de diminuer les effets et de réduire la fréquence journalière de prise du médicament nous avons réalisé des formulations à libération prolongée à base du candésartan ciléxetil et un polymère biodégradable (poly acide lactique) en utilisant la technique d'encapsulation par évaporation de solvant.

Les microparticules obtenues ont été caractérisées et quantifiées par différentes techniques. Les résultats du taux d'encapsulation montrent que le taux d'encapsulation de principe actif est proportionnel à la quantité de PLA introduite et inversement proportionnel à la quantité de PVP K30 utilisée.

L'analyse par microscopie électronique à balayage (MEB) a montré des microsphères de forme sphérique et de tailles comprises entre 104 μm et 226 μm .

L'étude cinétique de la dissolution *in vitro* des microsphères préparées, réalisée à pH= 6,8 montre que l'utilisation de PVP K30 améliore la dissolution de ce principe actif.

Mots clés : Microencapsulation, Candésartan Ciléxetil , Poly acide lactique (PLA), Dissolution, Hypertenseurs.