REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés

MEMOIRE de Fin de Cycle

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: Génie des Procédés

Option: Science et Technologie du Médicament

Thème

Encapsulation du valsartan dans la matrice CHITOSANE/PEG 6000 par double émulsion.

Réalisé par :

Souhila BENMOKHTAR
Samia KEBBICHE

Devant le Jury composé de :

Présidente : Mme **O. SENHADJI**

Examinatrice: Mme **N. BELHADJ**

Encadreur : Mme **H. BELKACEMI**

Co-encadreur : Mlle **N.IFOURAH**

2015-2016

Nous remercions avant tout Dieu de nous avoir donné le courage et la volonté qui nous ont permis de réaliser ce mémoire.

Il nous est très agréable de réserver cette page comme un témoin de reconnaissance à toutes les personnes qui nous ont soutenus et encadrées pour réaliser ce travail.

En premier on tient à remercier notre promotrice, Madame ***H.BELKACEMI*** *qui a bien voulu prendre la responsabilité de diriger notre travail, d'avoir accepté de nous guider tout au long de ce travail, pour tous les moyens mis à notre disposition, et ces précieux conseils qui ont permis l'accomplissement de ce travail.*

Pour cela, nous lui témoignions nos sincères gratitudes et notre respect le plus profond.

Nous tenons à remercier tous les membres du jury pour avoir accepté de juger notre travail et de l'améliorer aves leur profondes critiques.

Nous tenons à exprimer nos vifs remercîments à M^lle ***IFOURAH NAIMA****, pour ses conseils et son aide lors de la réalisation de notre mémoire.*

Merci également à tous nos amis et nos collègues qui nous ont été d'un soutien moral tout au long de ce travail.

Que tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin, trouvent ici l'expression de notre gratitude.

SAMIA et SOUHILA

Je dédie ce travail à :

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 mes sœurs : Melaaz, Nassima, Nora et ses enfants :

Souhila, Dihia et Zahir,Laarbi

A mes frères : Belkacem, Karim et Zahir, Laarbi

Auxquels je souhaite tout le bonheur du monde

A toute ma famille

A mes amies: Amel, Karima, Ouafa, Rima, Safia, Sihem et Sonia

Surtout qui ma soutenu tout le long de ce travail HICHEM

A mon binôme et amie Souhila ainsi qu'à toute sa famille

A mes enseignants et camarades

SAMIA

Dédicaces

Je dédie ce travail à

Mes très chers parents

Amon père Yahiaqui ma appris le courage et la patience

Ma mère Fadilaqui ma pris bonté et la tolérance

A montrés cher frère Faycel et sa fiancée Taous

A mes très chères sœurs : Sabrina et son époux Amirouche,

Karima et son époux Mustapha, Kenza, Wissam .

A mes chers beau parents : Idir et Zakia et leurs famille

Amon très cher fiancé Zidane

A mon très cher grand père Moussa

Et a toute la famille Ben mokhtar, Ourabeh, Hammouche

A mes très chers amies :Samia ,Karima,Yamina, yasmine,

Lila, Samira, Nabila...

A toute la promotion STM sans exception

A mon binôme et à toute sa famille

B .SOUHILA

Liste des abréviations

a : coefficient égale à $kr2^{n*}$

Abs : absorbance

Chit : chitosane

Ct : concentrations du pas libéré au temps t

C∞ : concentration à saturation (équilibre)

Dsc : differential scanning calorimetry

Drx : diffraction de rayon x

E : efficacité

Eca : enzyme de conversion de l'angiotensine

Edx : energy dispersive x-ray spectrometry

Ft : la fraction de principe actif libérée en fonction de temps.

F_0 : fraction libérée du principe actif en surface qui capable d'amorcer le relargage

Guvs : giant unilamellar vesicles

Hta : l'hypertension artérielle

H/e : huile-dans-eau

Ip3 : phosphoinositides en inositol triphosphate

K : la constante cinétique

Luvs : large unilamellar vesicles

Meb : microscopie électronique à balayage

Mcv : maladies cardiovasculaires

Mlvs : multilamellar large vesicles

Mmhg : millimètre de mercure

mt : masse du pas libéré au temps t

M∞ : masse ou quantités en mg à saturation (équilibre)

N : exposant décrivant le mécanisme de libération qui peut être soit fickien ou non fickien.

Oms : organisation mondiale de la santé

Pa : pression artérielle

Pad : pression artérielle diastolique

Pas : pression artérielle systolique

Pas : principes actifs

Peg : polyéthyléneglycol6000

Pc : phosphatidylcholine

Pe : phosphatidylethanolamine,

Ps : phosphatidylsérine

R : rayon de la particule

Sa : substance active

Sds : dodécyl sulfate de sodium

Suvs : small unilamellary vesicles

$\mathbf{T_0}$: temps initial

$\mathbf{T_d}$: temps de correspondant à un pourcentage de 63,2% de pa dissout.

Tgi : tractus gastro-intestinal.

Uv: ultra violet

Val : valsartan.

B : le facteur de sigmoïcité

Liste des figures

Chapitre I : Généralités sur les maladies cardiovasculaires.

Figure I.1: Schéma anatomique d'une artère bloqué dans un cœur……4

Chapitre II: Vectorisation du principe actif.

FigureII.1: Vecteurs ère1,2ème et 3ème génération ……10
Figure II.2: Evolution de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps avec ou sans vectorisation……..13
Figure II.3: Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte……17
Figure II.4: Représentation d'une matrice hydrophile; Mécanisme de libération du principe actif……...19
Figure II.5: Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)……..…20
Figure II.6: Transport de masse par diffusion…….21
Figure II.7: Liposome……..….23
Figure II.8: Schéma présentant les différents types de liposomes…….…..24
Figure II.9: Schéma de principe de procédé de microencapsulation par coacervation complexe……..28
FigureII.10: Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique (holt melt)……..28
Figure II.11: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant……...29
Figure II.12: Schéma des différents types d'émulsions…….…..30
FigureII.13: Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation (Polycondensation) interfaciale…….30
Figure II.14: Représentation des profils de libération d'une substance active : immédiate, prolongée et contrôlée……...31
Figure II.15*:* Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules….39
Figure II.16: pH et temps de séjour moyens dans les principales régions du tractus gastro-intestinal……40

Chapitre III: Matériels et méthodes.

Figure III.1: Formule développée du valsartan…… 42
Figure III.2: Structure chimique du chitosane…… 46

Chapitre IV : Résultats et discussions

Figure IV.1: Spectre infrarouge de valsartan……...55
Figure IV.2: Structure explicite du valsartan……...55
Figure IV.3: Spectre infrarouge de l'huile d'argan……..56
Figure IV.4: spectre infrarouge de chitosane……..57
Figure IV.5: Spectre infrarouge de PEG 6000…….59
Figure IV.6: Diffractogramme X du valsartan seul……..……..59
Figure IV.7: Courbe DRX du chitosane……..60
Figure IV.8: Thermogramme par DSC du chitosane……..……..……60
Figure IV.9: Thermogramme par DSC du valsartan……..…….61
Figure IV.10: Image de chitosane par MEB……62
Figure IV.11: Spectre UV-visible de valsartan dans l'eau distillée……63
Figure IV.12: Courbe d'étalonnage de valsartan réalisé dans l'eau distillée à 250nm……..63
Figure IV.13: Variation du taux d'encapsulation du valsartan en fonction de pH avec le PEG et sans PEG…….……..…66
Figure IV.14: Variation du taux d'encapsulation du valsartan en fonction du pourcentage massique du SDS…….67
Figure IV.15: Variation du taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la température……..…….68
Figure IV.16: Variation du taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la masse du chitosane……..…….69
Figure IV.17: Comparaison des spectres IR du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules de l'huile d'argan…….....70
Figure IV.18: Comparaison des spectres IR du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules à T=0°C……..……72
Figure IV.19: Comparaison des spectres IR du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules à T=10°C……74
Figure IV.20: Comparaison des spectres IR du chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules à T=37°C……76

Figure IV.21: Comparaison des spectres IR du Chitosane, PEG, valsartan et des microparticules à PH=3.66……78
Figure IV.22: Comparaison des spectres IR du Chitosane, PEG, valsartan et des microparticules à 150mg du Chitosane……..……..80
Figure IV.23: Comparaison des spectres IR du Chitosane, PEG, valsartan et des microparticules à 250mg du Chitosane……...……..82
Figure IV.24: Images des microparticules préparées à pH=3.66 dans l'huile d'argan……84
Figure IV.25: Images des microparticules préparées à pH=3.66 dans le dichlorométhane…84
Figure IV.26: Spectre UV-visible du valsartan dans le milieu gastrique de pH=1.2…….85
Figure IV.27: Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu gastrique (pH=1.2) à 251nm……...86
Figure IV.28 : Spectre UV-visible du valsartan dans le milieu gastrique de pH=1.2……86
Figure IV.29: Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal (pH= 6.8) à 254 nm…….87
Figure IV.30: profil de la libération dans le milieu gastrique du valsartan dans les conditions optimals ……..……...…….89
Figure IV.31: profils de la libération dans le milieu gastrique du valsartan à pH=5 de la phase dispersée……90
Figure IV.32: profils de la libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules chit/PEG/val pour m_{chit}=150mg……..91
Figure IV.33: profils de la libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules chit/PEG/val pour T=37°C……..92
Figure IV.34: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules à pH=5…….…..94
Figure IV.35: modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées avec m_{chit} =150mg…….95
Figure IV.36: modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées à une température de 37°C……96

Liste des tableaux

Chapitre I: les maladies cardiovasculaires

Tableau I.1: les principaux facteurs liés des risques aux maladies cardiovasculaires……..…5

Tableau I.2: les types de l'hypertension selon OMS……....6

Chapitre III: matériels et méthodes

Tableau III.1: Propriétés physico-chimiques de l'huile d'argan…….43

Tableau III.2: Composition en acides gras……..43

Tableau III.3: Les caractéristiques d'identification du PEG……...……47

Chapitre IV: résultats et disscusion

Tableau IV.1: Le taux d'encapsulation de valsartan dans l'huile d'argan……..64

Tableau IV.2: Taux d'encapsulation du valsartan obtenus à différents pH de la phase aqueuse. ……65

Tableau IV.3: taux d'encapsulation de valsartan obtenus à différents pourcentages de SDS.66

Tableau IV.4: effet de la température sur le taux d'encapsulation……..67

Tableau IV.5: taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la masse du chitosane…….68

Tableau IV.6: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules dans l'huile d'argan à pH=3.66……...……..71

Tableau IV.7: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à T=0°C……...…….73

Tableau IV.8: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à T=10°C…….…….75

Tableau IV.9: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à T=37°C……..……77

Tableau IV.10: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à pH=3.66…….79

Tableau IV.11: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à 150mg du chitosane.....81
Tableau IV.12: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à 250mg du chitosane……...83
Tableau IV.13: la concentration du valsartan des microparticules de Chit/PEG dans le milieu intestinal dans les conditions opimales et à pH=3.66 de la phase dispersée……87
Tableau IV.14: La concentration du valsartan dans les microparticules de Chit/PEG dans le milieu intestinal pour pH=5 de la phase dispersée……88
Tableau IV.15: Effet de la masse de chitosane sur la cinétique de libération du valsartan……....89
Tableau IV.16: Effet de la temperature sur la cinétique de libération de valsartan……..….90
Tableau IV.17: paramètres et équations des modèles des cinétiques en fonction du pH de la phase dispersé……...93
Tableau IV.18: paramètres et équations des modèles des cinétiques avec 150 mg de chitosane…….....94
Tableau IV.19: paramètre et équation du modèle cinétique à T=37°C de la phase dispersée.
……...95

SOMMAIRE

Liste des abréviations
Liste des tableaux
Liste des figures
Introduction……...……..……...1

Chapitre I : Généralités sur les maladies cardiovasculaires
I.1.Introduction……..……..…...3
I.2.Définition des maladies cardiovasculaires…….……...…...……..……..…….3
I.3.Les différents types de maladies cardiovasculaires……...……..……....…..…..4
I.4.Fonction et rôle du cœur dans l'organisme…….…….…….5
I.5.Les facteurs de risque…..……..…...…..5
I.6.L'hypertension artérielle (HTA)…….…….....5
I.6.1.Les trois grandes hypertension selon l'OMS…….....6
I.7.Inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine)…….....….6
I.7.1.Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'angiotensine..……..…….…....7
I.8.Récepteur AT1 et mécanisme d'action…….…….....….7
I.9.Système rénine-angiotensine……...…….…….....7
I.10.Mécanismes d'action de valsartan ……..……...…...8
I.10.1Casd'usage…….…… ..8

Chapitre II : Vectorisation du principe actif
II.1.Introduction……...……..9
II.2.Concept général de la vectorisation du principe actif……...……....10
II.2.1.Avantages de la vectorisation des médicaments……..……...……...…12
II.3.Les systèmes matricielles…….....…….....14
II.3.1.Définition……...…….……..14
II.3.2.Classification des matrices…….…….…….…….....15
II.4.Les systèmes réservoirs (Nano et microcapsules)……...……..…….....20
II.5.Principaux polymères utiles pour la vectorisation des médicaments……..…….....21
II.5.1.Polymères naturels……..…….....21
II.5.2.Polymères synthétiques…….....……...…….....22
II.6.Les liposomes…….……..……....22
II.6.1.Les types de liposomes……...……...……...…23
II.6.2.Les constituants majeurs des liposomes……..…….....24
II.6.3.Caractérisation des liposomes..……...……..……24
II.7.Microencapsulation…….....……25
II.7.1. Propriétés d'encapsulation des microparticules……...…...…..25
II.7.2.Méthodes d'encapsulation ……..…….....…....26
II.8.Les modèles cinétiques de libération des substances actives……..…….....31
II.8.1.Forme à libération prolongée ……..…..…32
II.8.2.Forme à libération répétée……...……...……..…..32

II.8.3.Forme à libération retardée……...…...……..…..32
II.9.Mécanisme de relargage du principe actif dans les systèmes à libération prolongé…….....33
II.9.1.Modèles théoriques des mécanismes de la libération du principe actif.……....34
II.9.2.Paramètres influençant la libération d'un principe actif. …….....38
II.10.Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules...…….38
II.11Différentes voies d'administration des médicaments.…….....39
II.11.1.Voie orale……...…….....39

Chapitre III: Matériels et méthodes
III.1. Propriétés physicochimiques des matières premières .....….42
III.1.1. Le principe actif (valsartan)……...…….....42
III.1.2. L'huile d'argan…….....43
III.1.3. Le solvant organique (Dichlorométhane)…….....44
III.1.4.Les polymères(chitosane,PEG)……..…….…..46
III.1.5. Dodécylsulfate de sodium (SDS)……..…….....47
III.2. Matériels et protocoles expérimentaux……..….....48
III.2.1. Matériels…….....48
III.2.2. Préparation des microparticules de chitosane/PEG /valsartan…….……..48
III.3.Techniques de caractérisation physicochimiques et structurales…….....49
III.3.1. Spectrophotométrie d'absorption UV-Visible……..……49
III.3.2. Spectroscopie infrarouge (IR)……..…….50
III.3.3. DSC (Differential Scanning Calorimetry)……..……..51
III.3.4. Diffraction de rayon X (DRX)…….…..……...51
III.3.5. Microscopie électronique à balayage (MEB)…….…….……..52
III.3.6.Test de dissolution……...……...….52

Chapitre IV: Résultats et discussions

Première partie
IV.1.Caractérisation des matières premières…….…...54
IV.1.1.IRTF……..54
IV.1.2.DRX……...……..59
IV.1.3.DSC……...60
IV.1.4.MEB…….……62

Seconde partie
IV.2.Détermination du taux d'encapsulation par spectrophotométrie UV-visible……..63
IV.2.1.Les résultats obtenus avec l'huile d'argan……64
IV.2.2.Les résultats obtenus avec le dichlorométhane……65

Troisième partie

IV.3.Caractérisation des microparticules……70
IV.3.1.Par infrarouge……..70
IV.3.2.Par MEB……..……..……...84

Quatrième partie

IV.4.Cinétique de libération du Valsartan par dissolutest…….…….85
IV.4.1.Spectres UV-visible et courbes d'étalonnage du Valsartan par spectrophotométrie UV-visible dans les différents milieux physiologiques……..…….…….…….85
IV.4.2.Etude de la libération in vitro du valsartan encapsulé dans les microcapsules de Chit /PEG…….86
IV.5.Modélisation des cinétiques de libération du Valsartan……..……91
IV.5.1.Principe…….91
IV.5.2.Modélisation de la cinétique de libération…….…….....92

Conclusion……97
Références bibliographiques
Annexe

Introduction

Introduction générale

De tout temps, le rapport entre la quantité de principe actif administré et celle de principe actif réellement utilisé au niveau de la zone à soigner (ce que l'on peut appeler biodisponibilité), a été une des préoccupations majeures pour les médecins, les pharmaciens, et les industriels des entreprises pharmaceutiques. Depuis les années 70, une partie des recherches menées pour améliorer la biodisponibilité, a concerné l'utilisation des vecteurs pour les molécules bioactives. Ces derniers permettant de mieux diriger le principe actif vers la zone à traiter [1].

De nombreux matériaux à l'état colloïdal ont été envisagés au cours de ces dernières années pour encapsuler, vectoriser, ou compartimenter, c'est-à-dire jouer le rôle de microréservoirs capables de séparer une espèce d'un milieu continu par l'intermédiaire d'une membrane.

Parmi ces nombreux systèmes aux propriétés physico-chimiques différentes, les émulsions doubles sont très vite apparues être un candidat idéal. Grâce à leurs structures compartimentées, ces matériaux isolent du milieu continu des réservoirs internes aqueux, pouvant contenir un principe actif hydrophile, par l'intermédiaire d'une matrice d'huile. Cependant, les émulsions doubles sont des systèmes métastables : les processus impliqués dans le vieillissement du matériau sont rapides et, actuellement, aucune application industrielle utilisant cette technologie n'a pu être correctement développée [2].

Les formes pharmaceutiques utilisées pour la voie orale sont caractérisées par leur facilité d'usage. On retrouve les systèmes matriciels, les systèmes réservoirs et les pompes. Néanmoins, on peut les rencontrer également dans les voies transdermique, nasale et pulmonaire [3].

L'objectif de notre étude est de concevoir des nanoparticules, basées sur la science des émulsions doubles, mais dont les cinétiques seront parfaitement contrôlées. Les émulsions doubles sont des systèmes complexes dont la fabrication fait intervenir de nombreux constituants : l'eau, l'huile, les tensioactifs et des polymères permettant de stabiliser les interfaces… Au cours de ce projet, nous remplaçons l'huile qui compose la matrice par une membrane solide. Pour cela, nous utilisons l'huile d'argan par comparaison avec un solvant

usuel, le dichlorométhane, pour encapsuler le principe actif qui est le valsartan dans la matrice chitosane/PEG6000 et comparer les résultats.

Ce manuscrit se devise en quatre chapitres. Le premier chapitre fait un état de l'art sur les maladies cardiovasculaires. Dans le deuxième chapitre, nous traitons le concept de vectorisation du principe actif, la microencapsulation ainsi que les systèmes formés par microencapsulation. Les différents paramètres contrôlant les processus de dissolution de la matrice et donc de libération d'une espèce encapsulée sont étudiés. Dans un troisième chapitre, nous décrivons les micro et/ou nanoparticules mises au point, ses composants ainsi que le processus de leurs élaborations en plus des méthodes de caractérisation. Enfin, dans le quatrième chapitre, nous étudions les résultats et les propriétés d'encapsulation et de la cinétique de relargage du principe actif des microparticules. Et on termine par une conclusion.

Synthèse bibliographique

Chapitre I : les maladies cardiovasculaires

I.1. Introduction

L'insuffisance cardiaque est un syndrome pouvant revêtir différentes formes d'évolution de la plupart des pathologies cardiaques [4].

Les maladies cardiovasculaires (MCV) touchent, comme leur nom l'indique, le cœur et tous les vaisseaux sanguins qui parcourent tout le corps et le cerveau. Elles occupent une place prépondérante en termes d'hospitalisation dans les pays industrialisés. Dans le monde, on estime à 17 millions le nombre de décès annuellement attribuables aux MCV, soit le tiers de tous les décès [5].

Aux cours des 30 dernières années, nous avons constaté une baisse de la mortalité due aux MCV. Entre 1969 et 1999, une diminution de la mortalité de 56 % a été observée pour l'ensemble des maladies cardiovasculaires, plus spécifiquement une baisse de 62 % pour les cardiopathies ischémiques et les maladies vasculaires cérébrales et une baisse de 70 % pour l'infarctus du myocarde. Le taux de mortalité pour insuffisance cardiaque a diminué de 14 % entre 1979 et 1999 [6].

Ces tendances décroissantes peuvent notamment s'expliquer par l'efficacité des traitements mis en œuvre. Elles peuvent aussi être attribuées à une diminution de l'incidence, à une amélioration de la survie ou à une combinaison des deux.

Une diminution de l'incidence pourrait être attribuable aux succès des mesures de prévention, tandis qu'une amélioration de la survie pourrait être due à l'efficacité des soins médicaux. Cependant, une amélioration de la survie est généralement synonyme d'un plus grand pourcentage de personnes invalides [7].

I.2. Définition des maladies cardiovasculaires

L'Insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant, pour satisfaire les besoins de l'organisme et/ou une irrégularité des pressions de remplissage ventriculaire gauche qui sont anormalement élevées.

La définition retenue par la Société Européenne de Cardiologie est : « **la présence de symptômes d'insuffisance cardiaque (au repos ou à l'effort) associés à une preuve (de préférence echocardiographique) de dysfonction cardiaque systolique et/ou diastolique (au repos) et en cas de doute diagnostique, associés à une réponse favorable au traitement habituel de l'insuffisance cardiaque** » [8]. Le nombre de sujets souffrant d'insuffisance cardiaque dans le monde (environ 15 millions) est en augmentation.

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque est mauvais : 62 % des hommes et 42 % des femmes meurent dans les 5 années qui suivent le début de leur insuffisance cardiaque malgré un traitement digital-diurétique.

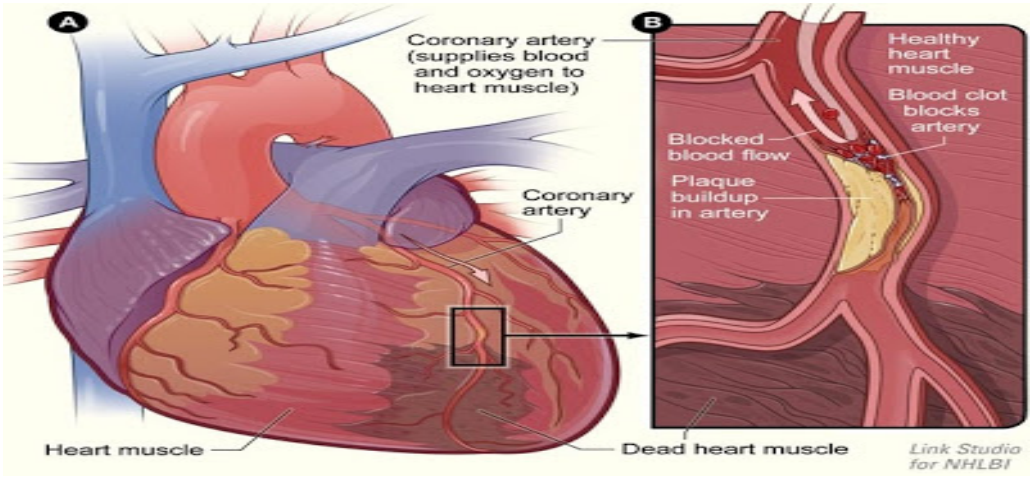


Figure I.1: Schéma anatomique d'une artère coronaire obstruée dans le cœur et bloquant la circulation sanguine et entrainant l'infarctus du myocarde.

I.3. Les différents types de maladies cardiovasculaires

- L'hypertension artérielle : augmentation chronique de la pression artérielle.
- Arythmie cardiaque : perturbation du rythme cardiaque.
- La crise de tachycardie : accélération du rythme cardiaque.
- La crise de la bradycardie : diminution du rythme cardiaque
- La fibrillation auriculaire : contraction anarchique des oreillettes.
- L'infarctus du myocarde : nécrose d'une partie du muscle cardiaque.
- L'insuffisance cardiaque : lorsque le cœur n'est plus en mesure de pomper suffisamment de sang pour apporter assez d'oxygène au corps.
- Les malformations cardiaques : anomalies chromosomiques qui se forment dans la vie intra-utérine.
- Le souffle au cœur : symptôme manifestant l'existence de turbulences lors de la circulation du sang vers le cœur.
- L'hypotension : baisse de la tension artérielle ayant différentes causes.

I.4. Fonction et rôle du cœur dans l'organisme

Le cœur est un organe musculaire essentiel, à l'origine de la circulation du sang dans l'organisme. Par contractions rythmiques, le cœur agit comme une pompe et assure la distribution du sang vers différents organes du corps (le cerveau et autres organes essentiels, les muscles). Le sang, véhiculé par les veines et les artères, apporte, entre autres, les nutriments et l'oxygène indispensables au fonctionnement de ces organes.

I.5. Les facteurs de risque

Plusieurs causes sont suspectées comme étant des facteurs conduisant aux pathologies cardiovasculaires. Le tableau I.1 regroupe ces principaux facteurs.

Tableau I.1 : Facteurs de risque liés aux maladies cardiovasculaires

• Âge • Sexe (masculin) • Antécédents familiaux • Origine ethnique • Facteurs socioéconomiques • Hypercholestérolémie • Diabète	• Tabagisme • Obésité et tour de taille • Sédentarité • Mauvaises habitudes alimentaires • Abus d'alcool • Syndrome métabolique • Hypertension artérielle

I.6. L'hypertension artérielle (HTA)

La relation entre le niveau de pression artérielle et le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires est continue et sans seuil. L'hypertension artérielle (HTA) est donc un facteur de risque dont la définition est arbitraire. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) distingue trois grades d'HTA.

La pression artérielle (PA) s'exprime en millimètre de mercure (mmHg), mais le langage courant utilise le centimètre de mercure. Par exemple, une pression à 144-82 mmHg est souvent exprimée par « 14-8. ». Il faut perdre l'habitude de cette simplification et qualifier précisément les niveaux de PA systolique (PAS) et de PA diastolique (PAD) en millimètres ; c'est l'unité qu'affichent les écrans des tensiomètres électroniques, qui sont de plus en plus

utilisés. 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 [9].

I.6.1. Les trois grandes hypertension selon l'OMS

Les principales HTA 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)**
PAS 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,

PAD : pression artérielle diastolique,

Exprimées en mm Hg.

I.7. Inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine)

Les inhibiteurs de l'ECA sont habituellement prescrits aux personnes atteintes de l'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou aux personnes fortement prédisposées à développer une maladie coronarienne. Ils peuvent aussi être prescrits à la suite d'une crise cardiaque pour empêcher des complications additionnelles, ou encore aux personnes souffrant d'insuffisance cardiaque. Ils aident à contrôler la pression artérielle en facilitant le pompage du cœur. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent aussi réduire la sensation de fatigue et d'essoufflement, réduire la durée de l'hospitalisation et aider à vivre plus longtemps.

Il est prouvé que les inhibiteurs de l'ECA réduisent les risques de crise cardiaque, d'AVC et de décès chez les personnes ayant des antécédents de maladie coronarienne. Il est aussi démontré qu'ils réduisent les risques de crise cardiaque et de décès chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque. Parce que les inhibiteurs de l'ECA servent à contrôler et à prévenir les problèmes de cœur, ils sont habituellement prescrits à long terme [10].

I.7.1. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'angiotensine

Les inhibiteurs de l'ECA réduisent l'activité d'une enzyme (l'ECA) qui sert à créer une protéine appelée angiotensine II. L'angiotensine II peut faire augmenter la pression artérielle en forçant les vaisseaux sanguins à se contracter. Les inhibiteurs d'ECA servent à réduire la pression artérielle en réduisant la quantité d'angiotensine II que l'organisme produit. En réduisant la pression artérielle, le sang circule mieux et le cœur travaille moins fort par diminution du rythme cardiaque.

I.8. Récepteur AT1 et mécanisme d'action

Le récepteur AT1 est une protéine mise en évidence sur les cellules musculaires lisses, la corticosurrénale, les reins, le cœur, le cerveau, l'hépatocyte.

Il est le seul récepteur impliqué dans les effets physiologiques actuellement connus de l'angiotensine II. [11]

La fixation de l'angiotensine II à sa surface entraîne l'activation d'une phospholipase C, par l'intermédiaire d'une protéine G, ce qui aboutit au clivage des phosphoinositides en inositol triphosphate (IP3) et en diacylglycérol (seconds messagers).

L'IP3 se fixe sur les structures spécifiques du réticulum sarcosplasmique, ce qui provoque l'ouverture de ses canaux calciques et la sortie du calcium stocké dans le réticulum au sein du cytoplasme.

Cette sortie crée une augmentation rapide du taux de calcium libre intracellulaire. Simultanément, une entrée massive de calcium du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire par les canaux calciques membranaires renforce la teneur en calcium libre intracellulaire.

I.9. Système rénine-angiotensine

L'angiotensinogène est une glycoprotéine principalement synthétisée dans le foie. Les œstrogènes, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes et l'inflammation augmentent sa synthèse.

L'angiotensinogène est catabolisée par la rénine en angiotensine I, elle même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II est l'effecteur principal de l'activité et de la régulation du système rénine angiotensine. Elle possède 2 types de récepteurs tissulaires : AT1 et AT2.

L'activation des récepteurs AT1 par l'angiotensine II est à l'origine de ses effets physiologiques et potentiellement délétères. À long terme, ce système intervient dans le remodelage cardiaque et l'hypertrophie myocardique, le dépôt de collagène interstitiel et l'augmentation des résistances artériolaires.

Ce dernier active la kinase de la chaîne légère de myosine, favorisant l'interaction actine-myosine qui aboutit à la contraction de la cellule musculaire lisse.

Le diacylglycérol va entraîner l'activation de la protéine-kinase C responsable de la phosphorylation de diverses protéines [12].

I.10. Mécanismes d'action de valsartan

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II.

L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

L'administration de valsartan à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.

L'association de valsartan et de l'amlodipine ou d'hydrochlorothiazide entraîne une réduction additive de la pression artérielle. [13]

I.10.1. Cas d'usage

Le valsartan est utilisé dans la prise en charge de: L'hypertension artérielle, L'insuffisance cardiaque, Du post-infarctus du myocarde.

En association à l'hydrochlorothiazide ou à l'amlodipine administrés en bithérapies, il est utilisé plus efficacement dans la prise en charge des hypertensions artérielles [13].

Chapitre II : vectorisation du principe actif

II.1.Introduction

Les solutions pour améliorer l'efficacité thérapeutique des principes actifs (PAs) peuvent être apportées en partie par la nanotechnologie. En effet, très vite certains scientifiques ont compris que pour éviter qu'un principe actif ne soit dégradé avant d'arriver à sa destination finale, il fallait le protéger de manière à prolonger sa durée de vie dans les différents fluides biologiques. Les principes de base de la vectorisation étaient posés.

On peut définir ce concept comme étant le moyen de protéger une molécule de manière à ce qu'une fois administrée, on puisse lui garantir un temps de résidence suffisant dans le corps humain pour atteindre une cible prédéfinie et, si possible, favoriser sa localisation ainsi qu'éviter que sa présence dans d'autres organes, tissus ou cellules ne provoque d'effets secondaires trop importants. Le vecteur employé peut être soluble ou insoluble dans les fluides biologiques, mais doit être inactif ou ne doit pas induire une action thérapeutique notoire.

Ces avantages permettent d'améliorer parfois considérablement la qualité de vie des patients et de réduire significativement les coûts d'un traitement.

Les vecteurs utilisables, s'ils doivent répondre à quelques critères essentiels pour leurs applications (tels que la biocompatibilité, l'absence de toxicité, une taille adéquate), sont seulement limités pour un objectif donné par l'inventivité de l'opérateur et les bénéfices qu'ils peuvent apporter lors d'un traitement médical.

Dans la grande majorité des cas, ils consistent en des colloïdes dont la structure interne est soit pleine c'est-à-dire formée d'une matrice (sphère), soit «creuse» ou plutôt contenant un cœur liquide (capsule) [14].

Les systèmes contrôlés de diffusion sont basés sur la diffusion du médicament d'un réservoir (Le plus simple système de ce type qui implique la présence d'une membrane) ou d'un système de type matrice.

Les systèmes qui libèrent des médicaments par diffusion sont parmi les plus rencontrés dans la libération des médicaments par des hydrogels. Mais la libération de médicaments se fait, dans une proportion plus réduite, par d'autres mécanismes aussi, comme le gonflement ou l'érosion, en fonction des caractéristiques de la matrice polymère ou des propriétés physico-chimiques du principe actif. Pour des hydrogels poreux, quand la taille des pores est plus grande que la dimension de la molécule de médicament, le coefficient de diffusion peut être associé à la porosité et la tortuosité des hydrogels [15]. Le coefficient de diffusion diminue

dans le cas où la porosité des hydrogels ne permet pas le mouvement libre des molécules du médicament.

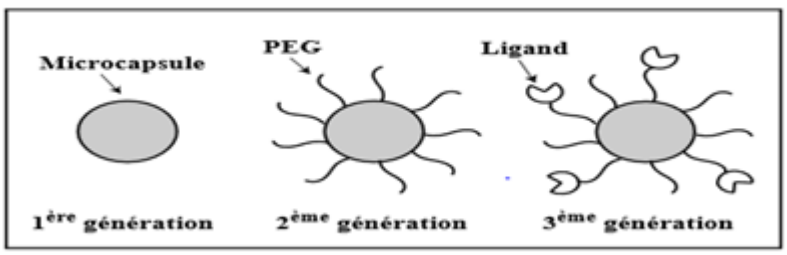
Dans la modélisation de la libération contrôlée, la loi de diffusion de Fick est utilisée avec des coefficients de diffusion variables ou constants ou à l'aide des équations de Stefan Maxwell. La première loi de diffusion de Fick (1) est utilisée dans la modélisation mathématique de la diffusion des systèmes de type réservoir (diffusion stationnaire).

Les molécules amphiphiles présentent la capacité de former des structures cavitaires closes au contact du milieu aqueux. Ce phénomène a été décrit pour la première fois par A. Bangham dans une étude élaborée en 1963 [16].

La simplicité avec laquelle elles peuvent être obtenues, la biocompatibilité dont elles sont mises à l'épreuve, le manque de toxicité [17] pour le cas des liposomes qui sont similaires aux cellules et aux organismes cellulaires internes, soit du point de vue des dimensions ou par la composition chimique [18-20], ainsi que la taille des vésicules qui peut être modifiée en fonction de l'application [21], font que les liposomes sont parmi les meilleurs candidats pour la vectorisation de principes actifs.

II.2.Concept général de la vectorisation de principe actif

Aucun médicament ne peut exercer une activité thérapeutique, si la molécule biologiquement active qu'il renferme n'est pas capable de franchir les barrières biologiques qui séparent le site d'administration du site d'action. Les barrières à traverser sont des systèmes très complexes, faisant intervenir plusieurs éléments (épithélium, endothélium, membrane cellulaire) et plusieurs composantes (barrières mécaniques ou physicochimiques et barrières enzymatiques). Certaines molécules sont inefficaces, car elles ne diffusent pas spontanément à l'intérieur de la cellule, alors que leur cible thérapeutique est à localisation intracellulaire. Ainsi, la vectorisation des médicaments est aujourd'hui un axe important de recherche dans le domaine pharmaceutique. Il s'agit donc de transporter des molécules biologiquement actives jusqu'à leur cible biologique [2].



FigureII.1: Vecteurs de 1ère,2ème et 3ème génération [2].

Il y a vingt ans déjà, Benoît et al ont proposé une classification permettant de distinguer trois générations de vecteur, selon leur taille et l'application envisagée. Au cours de ces dernières années, le développement des vecteurs de médicaments a connu un essor considérable, et un nouveau concept de classification a été mis au point .Il concerne les systèmes colloïdaux de taille submicronique. Les vecteurs sont toujours classés en trois générations et en fonction de leur biodistribution in vivo. [1]

- Des vecteurs (figure II.1), dits de première génération, ont été mis au point dans les années 1970 par des équipes européennes. Après administration intravasculaire, ces vecteurs particulaires sont opsonisés, c'est-à-dire recouverts de protéines et sont ainsi reconnus par les macrophages du foie et de la rate. Cet « adressage » peut être mis à profit, pour améliorer l'efficacité de traitements à base d'antibiotiques destinés à combattre les infections intracellulaires ou pour diriger un agent anticancéreux au niveau du foie (cas des métastases hépatiques). De plus, grâce à ces vecteurs, la toxicité vis à vis d'autres organes est réduite [2].
- Les vecteurs de deuxième génération (figure II.1) sont nés de la nécessité de diriger les médicaments vers des territoires biologiques. La surface des vecteurs a alors été modifiée à l'aide de polymères hydrophiles et flexibles, typiquement des polyéthylènes glycol (PEG). Le concept de répulsion stérique a abouti à la mise au point de vecteurs dits « furtifs », c'est à dire invisibles pour les macrophages et capables de diffuser de manière sélective au travers des capillaires rendus plus perméables par une réaction inflammatoire. Certaines avancées permettent même d'envisager la translocation de ces vecteurs de deuxième génération au niveau des sanctuaires biologiques. Dans la Figure II.1, sont représentés les vecteurs de 2ème génération qui ciblent le cerveau ou le tissu oculaire, ce qui ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles [2].
- Les vecteurs de troisième génération (figure II.1) sont maintenant capables d'apporter leur contenu sélectivement aux cellules de certains types uniquement. Celles-ci, présentent souvent à leur surface des marqueurs ou récepteurs spécifiques. Ces derniers sont maintenant bien décrits et leurs ligands, c'est-à-dire les protéines qui reconnaissent spécifiquement les récepteurs visés, sont souvent identifiées. Ainsi, les ligands de ces récepteurs peuvent être utilisés pour piloter les vecteurs et leur contenu vers les cellules qui les expriment. Dans ce but, le ligand est greffé à la surface des vecteurs afin d'y être exposé et de pouvoir interagir avec les récepteurs des cellules cibles.

Ainsi, maîtriser grâce à ces vecteurs la distribution spatiale et temporelle de molécules biologiquement actives dans l'organisme est, sans conteste, une application qui, bien qu'à ses débuts, peut contribuer à l'amélioration de la thérapeutique.

Au-delà du concept de microréservoirs capables de protéger et véhiculer des substances actives, il est aussi possible d'imaginer que ces microstructures soient le lieu de réactions chimiques et biologiques et puissent jouer le rôle de microréacteurs. [2]

II.2.1.Avantages de la vectorisation de médicaments

Comme nous l'avons déjà rapidement évoqué précédemment, la vectorisation de médicaments présente de nombreux avantages. Les principaux points à retenir sont les suivants: [1]

Protection du principe actif : Certaines molécules biologiquement actives sont physico-chimiquement et/ou biochimiquement instables dans l'environnement biologique (pH, enzymes, protéines). Leur encapsulation dans des nanoparticules permet une protection contre l'inactivation chimique, enzymatique ou immunologique. Ainsi, les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament sont optimisées. Ceci est particulièrement intéressant pour les principes actifs à faible durée de vie du point de vu in vivo.

Réduction des effets toxiques potentiels du médicament : De nombreuses thérapies par voie intraveineuse, en particulier le traitement du cancer par chimiothérapie, utilisent des molécules toxiques. Pour assurer l'efficacité thérapeutique d'un principe actif, il est néanmoins nécessaire d'injecter une quantité importante de médicament et/ou de répéter l'injection pour obtenir l'efficacité souhaitée, ce qui peut provoquer des effets indésirables liés à la toxicité de la molécule. La libération progressive permet une diminution du nombre d'injections et améliore le confort du patient.

Obtention de profils pharmacocinétiques plus favorables : Les fluctuations de concentration en principe actif dans le sang peuvent être réduites en contrôlant la libération de celui-ci, ce qui permet de la maintenir dans la zone d'efficacité thérapeutique (Figure II.2).

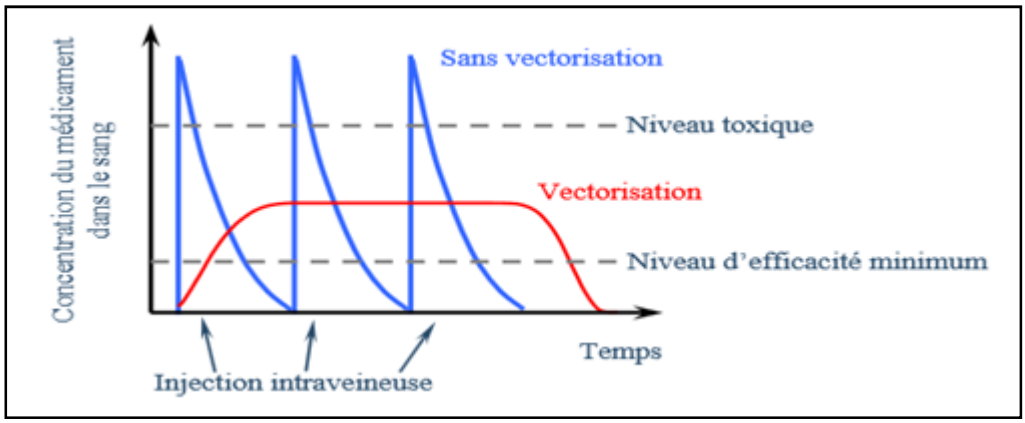


Figure II.2: Comparaison de l'évolution de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps avec ou sans vectorisation [1].

En effet, la concentration en médicament doit dépasser le niveau minimum d'efficacité, tout en restant inférieure au niveau toxique. Le contrôle de la vitesse de libération du principe actif encapsulé dans un vecteur particulaire peut alors permettre d'assurer une concentration quasi constante instantanément, ou avec une vitesse constante en libérant une même quantité de PA à chaque instant dans l'organisme, qui serait comprise entre ces deux niveaux, pendant une durée bien supérieure à celle obtenue avec une administration classique. Le principe actif encapsulé dans un vecteur pourra être libéré progressivement par dégradation de la particule sous l'effet de certains facteurs précis (pH, température, présence de certaines enzymes, magnétisme) ou par diffusion du principe actif. Ceci permet de maintenir la concentration en principe actif dans la fourchette souhaitée de la zone de l'efficacité thérapeutique (zone d'intérêt).

Sélectivité de la libération : Dans certaines conditions, la vectorisation peut apporter un ciblage du médicament grâce à des ligands à la surface des vecteurs qui sont capables d'interagir avec des cellules cibles. Ceci permet à la fois de limiter la biodistribution du médicament au sein de l'organisme et de réduire les effets secondaires indésirables au niveau des organes sains. Ainsi, la sélectivité et la spécificité de ces particules vis-à-vis de la cible peuvent permettre d'améliorer l'efficacité du principe actif. [1]

II.3. Les systèmes matriciels

II.3.1. Définition

Le terme matrice a été utilisé la première fois par WIEGAND et TAYLOR [22], pour désigner un système décrit par CAMBELL et THEIVAGT [23] l'année précédant ces mêmes travaux. Il s'agissait d'une préparation à base d'un principe actif (méthyle-sulfate d'hexocyclium) incorporé dans un plastique physiologiquement inerte. Le principe actif était libéré à raison de 46% la première heure, 36% la les trois suivantes et la totalité vers la huitième heure.

C'est T. HIGUCHI [24] qui a mis l'accent sur cette forme en 1963, en faisant référence à une revue antérieure de LAZARUS et COOPER [25].

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices [26]. Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral.

Le principe actif peut être dissous à l'état moléculaire ou dispersé à l'état particulaire dans le support matriciel. Il peut y avoir un équilibre entre ces deux états du principe actif dans des proportions dépendant de sa solubilité dans le support matriciel.

En ce qui concerne le comportement des matrices formées en contact avec le milieu, c'est leur résistance à la désagrégation qui semble en premier responsable de la prolongation de la libération du principe actif. Donc un système matriciel ne doit pas se désagréger. Par contre, son volume peut augmenter par gonflement en contact avec le milieu ou peut encore diminuer par érosion en fonction de la nature de l'agent matriciel [27, 28].

Les matrices peuvent être destinées à toutes les voies principales d'administration. Mais c'est pour la voie orale qu'elles sont les plus utilisées. Le mode de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature : il peut intervenir par diffusion, par érosion ou par gonflement. Il arrive aussi que deux mécanismes interviennent simultanément.

« Les matrices sont donc des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la désagrégation ». Elles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi-particulaires (granulés, mini-granules, microsphères et mini-comprimés).

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique du principe actif, l'effet initial étant obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface (effet Burst). Sa libération se fait ensuite par épuisement progressif de la matrice [29].

II.3.2.Classification des matrices

La classification des matrices peut se baser sur différents critères tels que leur structure, leurs comportement dans les milieux ou liquides digestifs, le mécanisme de libération du principe actif, la cinétique de libération du principe actif ou encore la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés.

La classification la plus simple est celle donnée en fonction de la structure de la matrice [29]. On peut distinguer deux types :

- Les matrices homogènes formées d'une phase continue non poreuse dans laquelle le principe actif diffuse,
- Les matrices hétérogènes dont les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules. La libération a lieu par dissolution du principe actif dans le liquide baignant les pores.

Selon, D. LEFORT DES YLOUSES et C. BROSSARD [30], les matrices à libération prolongée sont des formes qui permettent une diffusion lente et continue des principes actifs tout au long du tube digestif, ils les ont classés en cinq catégories :

-les matrices minérales ; les matrices hydrophobes ; les matrices hydrophiles ;

-les matrices plastiques inertes et les matrices plastiques à base d'agents d'enrobage.

La classification qui a été le plus souvent citée par plusieurs auteurs, est celle qui est basée sur la nature de l'agent matriciel. Selon leur nature, les matrices sont classées en trois catégories : les matrices inertes ; les matrices hydrophiles et les matrices lipidiques.

P. Buri [31], a proposé une classification basée sur la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés dans la préparation des matrices, en prenant en considération des informations sur le processus de contrôles de la libération. Il donne la classification suivante :

-les matrices minérales ; les matrices hydrophiles ; les matrices inertes

-les matrices lipidiques ; les matrices biodégradables non lipidiques.

Enfin, la classification qui est retenue ici, est celle rapporté par C. Brossard [32], elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices : [33, 34]

-Les matrices inertes : matrices minérales et matrices plastiques

-Les matrices hydrophiles.

-Les matrices érodables : matrices lipidiques et matrices polymériques biodégradables.

II.3.2.1. Les Matrices inertes

Les matrices inertes, appelées également insolubles ou de façon parfois incorrecte plastiques, sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif.

Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne subissent pas de modification de forme lors du transit gastro-intestinal [33 ,34].

Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse qui est un élément structurel de la forme galénique (squelette insoluble ou inerte) et à un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les facteurs physiologiques.

Il est possible de moduler la vitesse de libération en changeant simplement la structure poreuse de la matrice.

La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif la libération peut être schématisée en trois étapes :

-pénétration par capillarité du fluide environnant ou des liquides digestifs à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le réseau poreux de la matrice,

-dissolution progressive du prince actif,

-diffusion lente de la solution vers l'extérieur le long des canalicules de la matrice poreuse.

Parmi ces trois étapes qui ont lieu de façon concomitante, la dernière constitue le plus souvent l'étape contrôlant la cinétique de libération, comme le décrit Higuchi pour les matrices dites granulaires ou hétérogènes.

Figure II.3: Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte [35 ,36].

Il est important de noter que la dose initiale de surface qui est libérée par dissolution rapide du principe actif est directement disponible, ce qui assure un début d'action immédiate. Ensuite, la libération se poursuit par dissolution et diffusion continuelles le long des canalicules à l'intérieure du support jusqu'à épuisement de la matrice. Elle devra donc conserver son intégrité tout au long du processus.

En fonction de la nature de l'excipient insoluble constituant le réseau poreux, deux types de matrices inertes peuvent êtres distinguées : les matrices minérales et les matrices plastiques [35 ,36].

Les matrices minérales

Les matrices minérales d'emploi assez rare, sont généralement constituées d'un excipient pulvérulent d'origine minéral en forte proportion, le ciment. Ce dernier assure l'inclusion du principe actif par durcissement au cours de la formation de la matrice.

Les matrices minérales sont composées d'au moins deux éléments structurels :

-Un excipient pulvérulent d'origine minérale qui représente l'agent matriciel : il peut s'agir par exemple de sulfate de calcium et de phosphate de calcium anhydres ou de talc. Ils donnent en présence d'eau un hydrate de consistance dure. Des silicates mixtes d'aluminium et de magnésium ainsi que le talc peuvent être également employés.

-Un liant afin de permettre la formation du squelette de la matrice tel que l'éthylcellulose ou la polyvinlpyrrolidone. Ce liant permet la cohésion de la matrice.

La technique de fabrication la plus employée des matrices minérales est la granulation voie humide suivie de la compression. Ce type de matrices est peu développé [35, 36].

Les matrices plastiques

Les matrices plastiques sont essentiellement composées de polymères thermoplastiques insolubles qui doivent répondre à des critères plus spécifiques à la formulation et à la nature du principe actif (hydrophile/hydrophobe). Ces polymères doivent être totalement inertes, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal, non réactifs avec le principe actif et les autres adjuvants.

Ils doivent pouvoir former après compression une structure poreuse, mais cohérente et de plus ne pas présenter de toxicité, notamment celle qui serait liée aux additifs utilisés lors de leur synthèse, pouvant être extraits au contact des sucs digestifs et ainsi seraient susceptibles de créer des irritations gastriques. Parmi les polymères les plus utilisés :

-l'éthylcellulose,

-les copolymères méthacryliques (les Eudragits insolubles),

-les chlorures et acétate de polyvinyle.

Les procédés de préparation des matrices plastiques ne font pas appel à des technologies particulières ; ce sont des technologies classiques de préparation des comprimés.

Les matrices plastiques sont fabriquées le plus souvent par compression directe, effectuée après un simple mélange du polymère avec le principe actif et les adjuvants de fabrication, ou encore par granulation par voie humide, si la compression directe n'est pas possible. Elles sont rarement fabriquées par granulation par voie sèche.

La plupart de ces polymères sont employés à des concentrations de 40 à 80% du poids du comprimé. La proportion du polymère nécessaire à l'obtention des matrices est en général plus faible, lorsque la granulation humide est pratiquée au lieu de la compression directe.

Parmi les paramètres de formulation qui influencent la vitesse de libération, nous citons :

-le procédé de granulation et de compression ;

-la nature et la granulométrie du polymère et du principe actif,

-la nature et la concentration des adjuvants ;

-la concentration du véhicule inerte.

La vitesse de libération du principe actif à partir des matrices plastiques dépend essentiellement, en plus des caractéristiques propres du principe actif, de la mouillabilité du polymère, ainsi que de la porosité et de la tortuosité du support du constituant la matrice.

[35, 36].

II.3.2.2. Les matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles entrent dans la composition des comprimés à libération prolongée du principe actif, constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Elles se distinguent donc des précédentes matrices par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs, en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes (hydrogels).

Au contact de l'eau ou des liquides digestifs, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension et traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion après sa dissolution à travers la barrière gélifiée vers l'extérieur de la matrice.

Au cours du transit gastro-intestinal, comme il a été dit précédemment, la matrice hydratée gonfle progressivement, ne se désagrège pas mais peut s'éroder partiellement [35, 36].

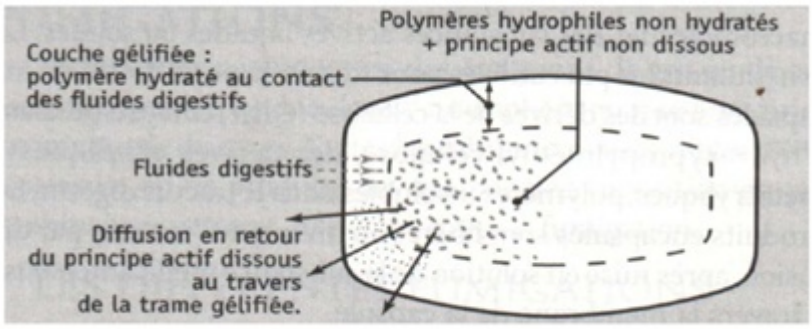


Figure II.4: Représentation d'une matrice hydrophile; Mécanisme de libération du principe actif par un phénomène de gonflement-transport.

II.3.2.3. Les Matrices érodables

Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors du passage dans le transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire à la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs.

En fonction de la nature de celui-ci, on distingue deux catégories de matrices à érosion lente, ce sont les matrices lipidiques et les matrices polymériques [35, 36].

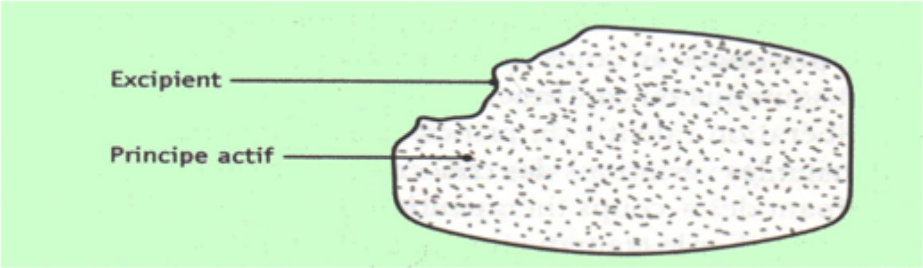


Figure II.5 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif).

II.4.Les systèmes réservoirs (Nano et microcapsules)

Il s'agit d'un film de polymère entourant la substance actif qui peut se retrouver à l'état solide, en solution ou en suspension. Selon la nature et la structure de la membrane, le profil de libération sera différent. Pour cela, nous pouvons énumérer :

-Les systèmes réservoirs à activité constante où la substance actif est en excès et sous forme solide dans la phase réservoir: la concentration en molécules diffusantes dissoutes reste égale à la concentration de saturation de la substance actif au cours du temps.

-Les systèmes réservoirs à activité non constante où la SA est initialement dissoute dans le compartiment réservoir: la concentration en molécule active va décroître au cours du temps.

Lorsque ces médicaments entrent en contact avec les fluides corporels aqueux, l'eau va pénétrer à l'intérieur et dissoudre la SA. Dans le cas des systèmes réservoirs à activité constante, seulement une partie des molécules seront dissoutes due à leur solubilité limitée. Dans l'autre cas, toutes les molécules actives sont rapidement dissoutes. Ensuite, elles peuvent diffuser à travers la membrane par gradient de concentration. La diffusion (figure II.7) entraîne différents phénomènes tels que la diffusion de l'eau, la dissolution de la SA, la diffusion de celle-ci, le gonflement des chaines de polymères, leur dissolution et/ou leur dégradation. La diffusion du produit actif est la plupart du temps, l'étape la plus lente et donc en contrôlant le taux de libération et en utilisant la description mathématique de la diffusion à travers la membrane, on peut caractériser la libération (Seuls l'eau, la substance active et les molécules de polymère démêlées peuvent diffuser de part et d'autre de la membrane. La vitesse de diffusion d'une espèce suit la loi de Fick, où le soluté diffuse spontanément de la zone la plus concentrée vers la moins concentrée :

$$\frac{d\,m}{d\,t} = -A\ D\frac{d\,C}{d\,x} \qquad \textbf{(II.1)}$$

Le gradient de masse transportée par diffusion ($\frac{d\,m}{d\,t}$) s'accroît proportionnellement lorsque la surface disponible pour la diffusion (A), le coefficient de diffusion de l'espèce (D) et la différence de concentration augmentent et que le chemin de diffusion diminue [37].

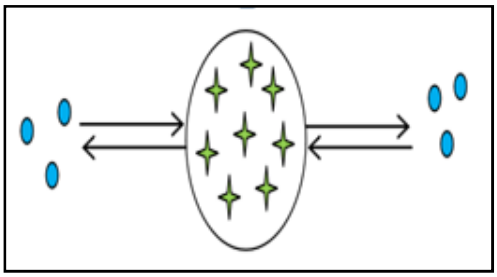


Figure II.6: Transport de masse par diffusion [37].

II.5. Principaux polymères utiles pour la vectorisation de médicaments

Les polymères utilisés pour les vecteurs colloïdaux peuvent être soit d'origine naturelle ou bien synthétisés selon les méthodes de la chimie de polymérisation. Dans tous les cas, ils doivent être biocompatibles, non toxiques (absence de réactivité avec le tissu), non immunogènes, non cancérigènes. Ils doivent également pouvoir être (bio) dégradés dans l'organisme et leurs produits de dégradation bien tolérés. S'ils ne sont pas (bio) dégradables, ils doivent pouvoir être éliminés par les voies naturelles après solubilisation dans les fluides biologiques. Ceci suppose que leur masse moléculaire soit suffisamment faible pour passer au travers du filtre rénal. Compte tenu de la très grande variété des polymères utilisables, nous ne mentionnerons ici que les principaux [1].

II.5.1.Polymères naturels

Les polymères naturels utilisés dans des applications médicales sont principalement de deux catégories : les protéines telles que l'albumine et la gélatine et les polysaccharides comme le dextrane,l'alginate, le chitosane ou encore certains dérivés de la cellulose.

L'utilisation des vecteurs constitués de polymères naturels, en particulier pour les polysaccharides, est limitée par la faible reproductibilité d'un échantillon à un autre que ce soient en termes de masses molaires ou de structures, voire de composition chimique. De plus, les particules obtenues sont généralement de taille supérieure au micron, ce qui limite leur utilisation en particulier pour l'administration du principe actif par voie intraveineuse.

Dans le cas des vecteurs « furtifs », les polysaccharides sont couramment utilisés pour constituer la couche hydrophilede particules. Ils présentent, pour la plupart, une biocompatibilité satisfaisante, et ils sont parfois biodégradables. Ils sont extrêmement hydrophiles, et de nombreux polysaccharides peuvent entrer dans des cycles de dégradation par la cellule et/ou le tissu, ce qui est un avantage prépondérant dans l'interface vivant/matériaux. De plus, comme ils sont constitués de sous-unités saccharidiques (type galactose, glucose ou dérivé acide ou N-acétylé...), leurs produits de dégradation sont facilement éliminés, voire assimilés par l'organisme. Par ailleurs, ce sont des polymères dont l'origine est bien connue et depuis longtemps, ce qui a permis de mettre en œuvre de nombreux procédés d'extraction avec un fort taux de rendement (exemple, l'alginate des algues brunes ou le hyaluronate du cartilage de requins...). Les principaux polysaccharides utilisés pour constituer la couche hydrophile des vecteurs « furtifs » sont les suivants :
Le chitosane, l'alginate et le dextrane [1].

II.5.2. Polymères synthétiques

Par rapport aux polymères naturels, les polymères synthétiques présentent certains avantages mentionnés ci-après :

- Grâce à la très grande variété des monomères, la composition chimique des polymères et copolymères est largement modulable.
- En utilisant les méthodes de synthèse macromoléculaires appropriées, on peut obtenir le contrôle complet de la taille et de la distribution des masses molaires. On peut également élaborer des architectures définies.
- Par le biais de la chimie des polymères, les propriétés mécaniques, viscoélastiques ou tensioactives peuvent être relativement contrôlées.

Parmi les polymères synthétiques, les polyesters aliphatiques ont été très largement étudiés pour leur biocompatibilité et leur capacité à être biodégradés in vivo [1].

II.6. Les liposomes

Les liposomes sont des vésicules sphériques de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre. Ces vésicules sont composées d'une ou de plusieurs bicouches lipidiques qui permettent de séparer un milieu intravésiculaire d'un milieu extérieur. Au sein de ces bicouches, tout comme dans les membranes biologiques, les mouvements des phospholipides

sont observés. Les liposomes sont faciles à préparer. L'hydratation de film phospholipidique permet d'obtenir des liposomes multilamellaires. Pour obtenir des liposomes unilamellaires, des étapes supplémentaires sont nécessaires. Les liposomes sont employés dans l'industrie comme vecteurs de substances cosmétologiques. Ils sont aussi parfois utilisés comme vecteurs de thérapie génique, pour délivrer des médicaments ou encore comme supports de vaccins. Les liposomes constituent surtout un bon modèle membranaire et sont largement employés pour mieux comprendre les mécanismes intervenant au niveau de la membrane, comme la perméabilité, la fluidité, l'ancrage de protéines ou encore la fusion de deux membranes [38].

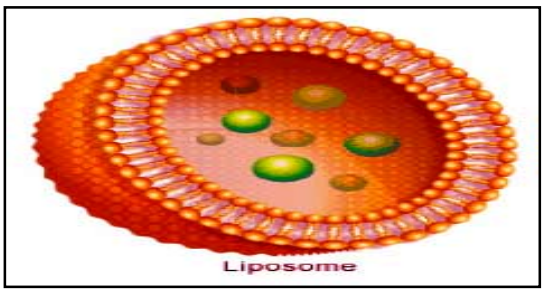


Figure II.7: Schéma représentant un liposome [38].

II.6.1. Les types de liposomes

Les liposomes sont classés en fonction de leur nombre de bicouches appelé lamellarité et de leur taille. Ces caractéristiques varient en fonction de la méthode de fabrication employée et des matières premières utilisées pour les former.

On distingue:

Les liposomes multilamellaires appelés MLVs pour "multilamellar large vesicles",

Les liposomes unilamellaires de petite taille, appelés SUVs pour "small unilamellary vesicles" (20 à 100 nm de diamètre),

Les liposomes unilamellaires de grande taille LUVs, pour "large unilamellar vesicles" (100 à 500 nm de diamètre), (iv) et enfin les liposomes géants, appelés GUVs pour "giant unilamellar vesicles"(500 nm à 100 µm de diamètre). [39]

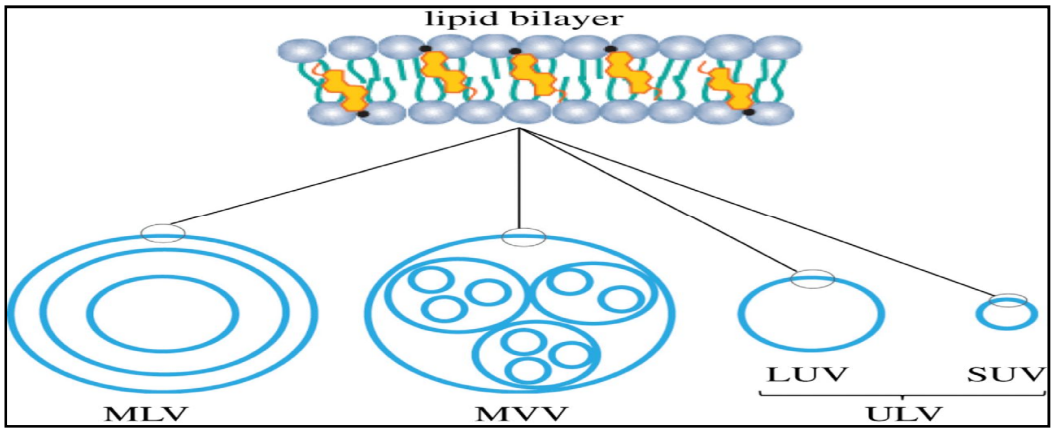


Figure II.8: schéma présentant les différents types de liposomes [39].

II.6.2.Les constituants majeurs des liposomes

Les lipides sont des corps gras d'origine naturelle. Les lipides les plus répandus au niveau des membranes biologiques sont les glycérolipides, les sphingolipides et les stérols. Les phospholipides font partie de la famille des glycérolipides. Les glycérolipides sont construits à partir du glycérol, dont deux fonctions alcool ont été estérifiées par des acides gras qui forment la zone hydrophobe (apolaire) de la molécule de phospholipide. La troisième fonction alcool porte un groupe polaire, qui constitue la tête polaire du lipide. Dans le cas des phospholipides, il s'agit du groupe phosphate, lui-même estérifié par différents groupements, souvent azotés. Les acides gras possèdent généralement 16 ou 18 atomes de carbone et peuvent comporter une ou plusieurs insaturations, non conjuguées en général. C'est essentiellement la tête polaire (groupe phosphate dans notre cas) qui va dicter le comportement des différents lipides et qui va permettre leur classification ; ainsi, dans le cas des phospholipides, on trouve : la phosphatidylcholine (PC), la phosphatidylethanolamine (PE), la phosphatidylsérine (PS) [40] donc constitués de deux parties (polaire et apolaire) qui possèdent des affinités pour deux milieux incompatibles, d'où l'appellation des phospholipides comme molécules amphiphiles ou tensioactifs ou surfactants [41]. Les molécules de phospholipides vont donc avoir tendance à s'organiser en solution de manière à ce que les groupements polaires soient en contact avec des groupements polaires et inversement.

II.6.3 Caractérisation des liposomes

Les liposomes sont caractérisés par leur taille, leur morphologie (forme, nombre de couches) leur efficacité d'encapsulation et leur stabilité. Cette section est dédiée à la méthodologie des différentes techniques de caractérisation des liposomes.

II.7. Microencapsulation

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. [42] La terminologie microcapsules sous entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000 µm. Le terme nanocapsules est réserve aux capsules dont la taille est inferieure au micron.

Comme le précisent Boh et Sumiga en 2008, la substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux.

La microcapsule permet de préserver la substance encapsulée sous la forme d'un état finement dispersé, et de la relarguer dans les conditions souhaitées. L'encapsulation d'un liquide permet de convertir ce liquide sous la forme d'une poudre solide, tout en préservant sa réactivité à l'état liquide. De ce fait, l'encapsulation facilite la manipulation de réactifs liquides, et permet de ne démarrer la réaction chimique visée que quand la capsule est rompue [43].

Le fait d'encapsuler une substance peut permettre d'augmenter sa densité, ou encore de la diminuer en incluant de l'air dans la capsule. Un solide dense peut ainsi être converti en un produit flottant dans l'eau.

Les microcapsules peuvent également protéger une substance des effets des rayons ultra violets, de l'humidité, ou encore de l'oxygène. Des réactions chimiques non souhaitées entre deux espèces peuvent être évitées en séparant physiquement les deux espèces par encapsulation.

Enfin, des poudres finement divisées peuvent être encapsulées afin d'éviter d'éventuels problèmes d'agglomération.

II.7.1. Propriétés d'encapsulation des microparticules

En fonction de l'application visée, les microparticules sont conçues pour libérer l'espèce, soit de manière déclenchée, soit de manière continue. Les systèmes à libération déclenchée sont généralement des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu par éclatement de cette membrane. La rupture est alors déclenchée, soit par une pression (mécanique ou osmotique), une variation de température, une variation de pH ou encore la dégradation enzymatique de la membrane.

Les systèmes à libération continue sont majoritairement des microsphères. Les mécanismes mis en jeu sont, soit la diffusion de l'espèce à travers la matrice, soit la

dégradation (érosion) ou dissolution de la matrice ou encore un couplage des deux. Cependant, les cinétiques de libération de l'espèce encapsulée sont avant tout déterminées par les caractéristiques physicochimiques du système. Ces caractéristiques sont en fonction du type de polymère ou de lipide utilisé mais aussi du processus de fabrication. Plus de 200 types de formulation sont actuellement citées dans la littérature et chacune d'elle influence l'arrangement de la microparticule mais aussi son taux d'encapsulation défini comme le rapport entre la masse de matière active sur la masse totale de la microparticule, le taux d'encapsulation peut être élevé dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90%. Dans le cas des microsphères, il reste relativement faible de l'ordre de 20 à 35%. Le lien établi entre la particule et la molécule active influence aussi sa cinétique de libération. La molécule active peut être insérée dans le système au cours du processus de fabrication ou après formation de la particule. Dans le premier cas, un couplage covalent entre la molécule et le polymère peut s'établir. La molécule peut se trouver sous forme de solution solide ou dispersée au sein de la matrice. Dans le deuxième cas, après fabrication de la particule, la molécule active est adsorbée à sa surface. Elle peut alors rester à la surface ou diffuser vers la matrice et former une solution solide.

Les principaux paramètres qui gouvernent les propriétés d'encapsulation de ces systèmes sont:

- les paramètre externes tels que la température le pH la présence d'enzyme dans le milieu continu pouvant dégrader la particule, l'humidité.
- les paramètres intrinsèques à la phase interne tels que la solubilité de l'espèce, sa température d'ébullition et de fusion,
- les paramètres intrinsèques à la matrice ou à la membrane tels que la taille de la particule ,l'épaisseur de la membrane, la structure chimique du polymère, sa masse moléculaire, sa cristallinité et sa porosité.

Parmi les nombreux paramètres qui influencent les cinétiques de libération de microparticules, nous souhaitons décrire plus particulièrement l'influence de la porosité et des fractures de la matrice. [2]

II.7.2.Méthodes d'encapsulation

II.7.2.1. Coacervation

La coacervation décrit le procédé de la séparation de phases au sein d'une solution pour désolvater un polymère. Le coacervat est une phase riche en polymère et pauvre en solvant.

Lorsque l'on disperse la matière active dans un milieu qui contient des coacervats, la réduction de la solvatation d'un polymère conduit à la précipitation de polymère sur la surface de microgouttes. Lorsque le coacervat est composé d'un seul polymère, la coacervation simple aura lieu, tandis que si deux polymères coexistent dans le coacervat il s'agit d'une coacervation complexe. Le procédé de coacervation complexe peut être séparé en cinq étapes.
-Dans un premier temps, le produit à encapsuler (sous forme liquide ou solide) est dispersé dans une solution aqueuse contenant les deux polymères (phase a).

-Dans un deuxième temps, la coacervation est induite par un ajustement du pH de la solution, de façon que les charges positives du premier polymère équilibrent les charges négatives du second (phase b). L'attraction électrostatique des deux polyélectrolytes provoque l'apparition d'un coacervat mixte.

-Dans un troisième temps, les gouttelettes de coacervat formées viennent s'adsorber (phase c) à la surface de la matière active à encapsuler et former un enrobage continu (phase d).

-Finalement, cet enrobage est consolidé par réticulation (phase e) des macromolécules constitutives du coacervat. Ce procédé de microencapsulation est utilisé par plusieurs équipes. Ils ont examiné la libération du médicament encapsulé dans le corps du rat. L'absorption du médicament sous forme de microcapsules est améliorée. La durée de la libération du médicament encapsulé est aussi prolongée pour réussir la libération prolongée [44].

La structure compacte de la membrane des capsules permet de bloquer la diffusion de matières encapsulées vers le milieu externe. Les microcapsules fabriquées avec ce procédé ont une taille variant de quelques micromètres à quelques centaines de micromètres, dépendant de la taille de la microgoutte initiale et de la vitesse d'agitation. Nous pouvons réussir le taux d'encapsulation jusqu'à 80%. Néanmoins, le choix de la matière à encapsuler est limité : Ce procédé ne permet principalement que l'encapsulation des matières lipophiles [45].

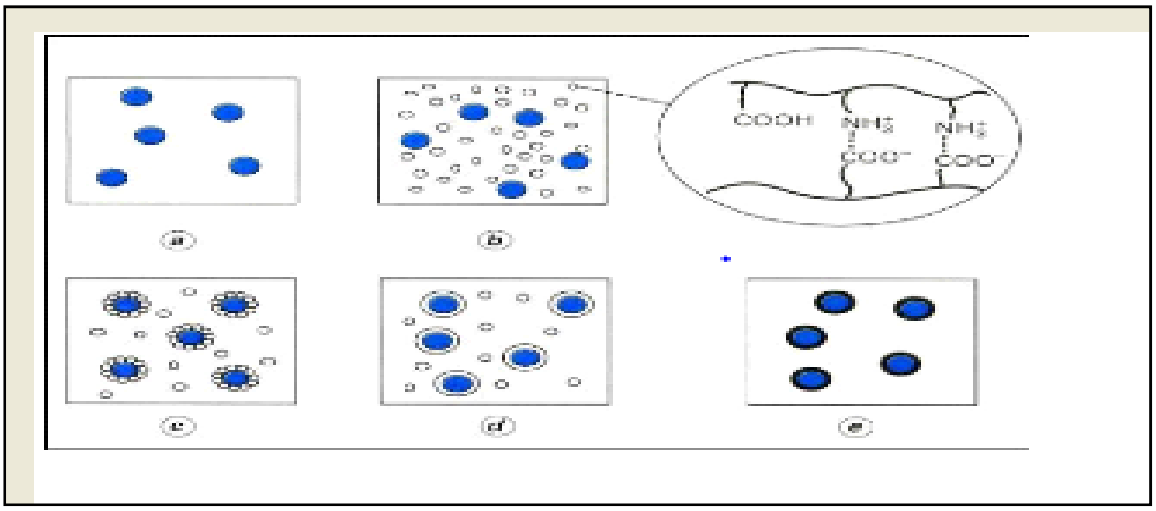
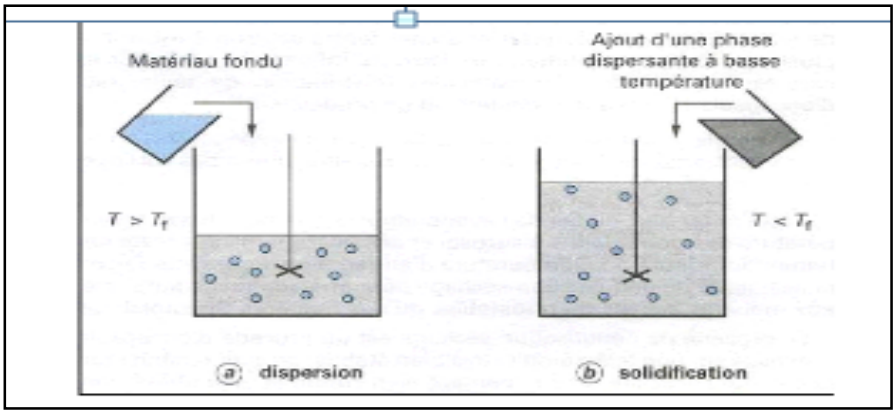


Figure II.9: schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe [45].

II.7.2.2. Par gélification thermique

Ce procédé, encore appelé *hot melt*, repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante, dont la température est maintenue supérieure à la (T_f) de l'enrobage et pour laquelle la matière active n'a aucune affinité: il s'agit d'eau distillée lorsque la substance à encapsuler est lipophile, et d'huile de silicone, par exemple, lorsqu'elle est hydrosoluble. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu [42].



FigureII.10 : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique (holt melt) [42].

II.7.2.3. Les émulsions

Les émulsions forment la base d'une large gamme de produits manufacturés aussi bien dans le domaine alimentaire (lait, crème, mayonnaise, beurre etc.) qu'en pharmacie, en agrochimie ou encore en cosmétologie. Elles sont constituées d'au moins deux liquides non-miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre sous forme de gouttelettes. Dans le cas le plus simple les deux liquides sont de l'huile et de l'eau. Le liquide qui n'est pas dispersé est alors appelé phase continue.

Les émulsions sont par définition des systèmes instables qui peuvent se déstabiliser suivant plusieurs mécanismes réversibles ou non [46].

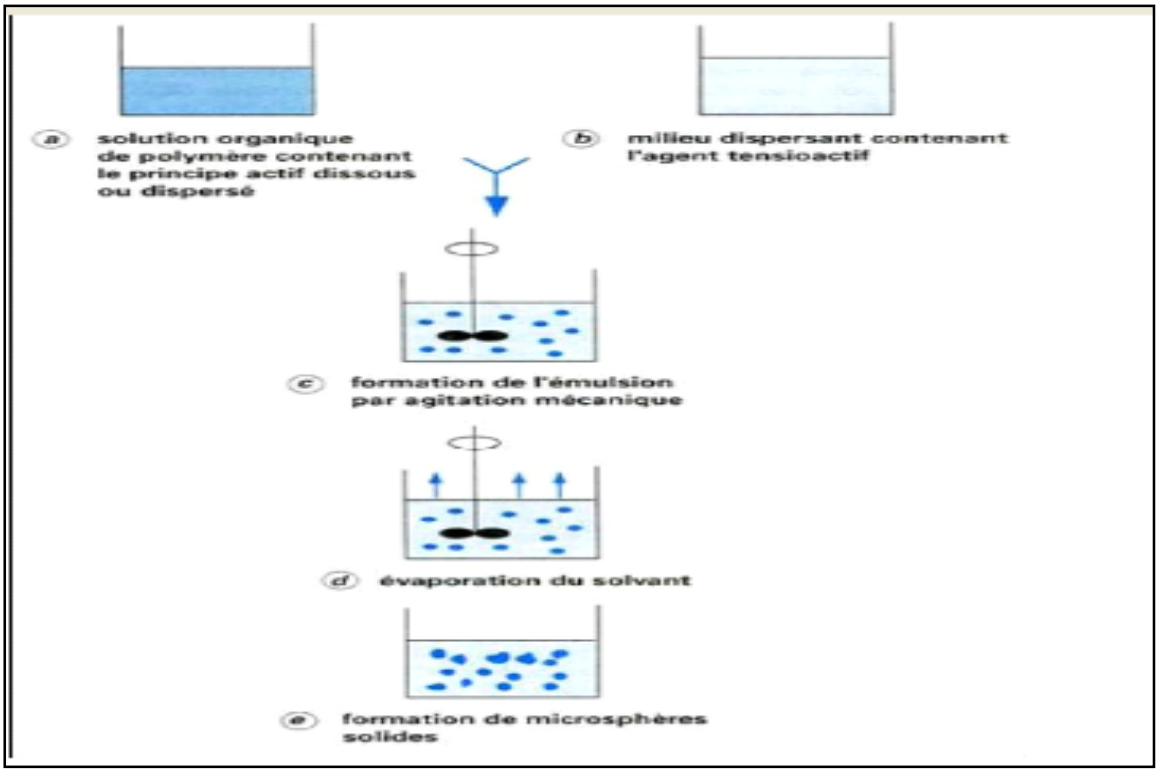


Figure II.11: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.

Les différents types d'émulsions

Il existe plusieurs types d'émulsions selon la dispersion des phases aqueuses et huileuses. Les émulsions simples sont appelées eau-dans-huile (E/H) quand des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse, et huile-dans-eau (H/E) pour l'inverse. Les émulsions multiples sont symbolisées par h/E/H ou e/H/E; h (respectivement e) indique la phase la plus interne et H (respectivement E) indique la plus externe. Les phases h et H ou e et E peuvent être identiques ou différentes. Les biémulsions sont des émulsions contenant deux différentes

phases internes de gouttelettes, soit de même nature (mais de taille différente), soit de nature différente (quelque soit la taille) [47].

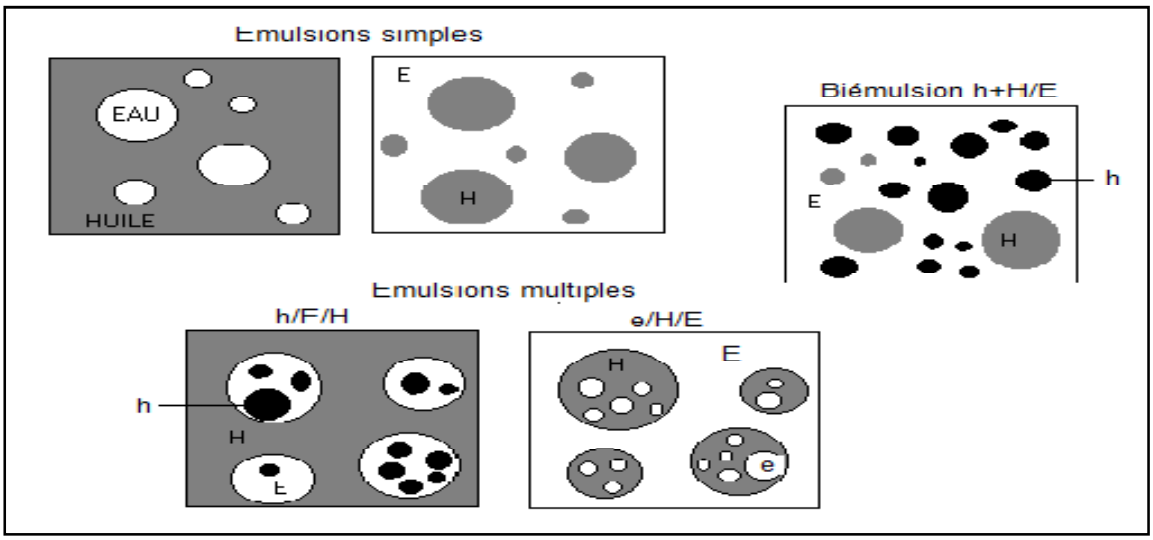


Figure II.12 : schéma des différents types d'émulsions.

II.7.2.4. Polymérisation interfaciale

L'encapsulation par polymérisation interfaciale nécessite la formation d'une émulsion, dans laquelle deux monomères réactifs sont solubles respectivement dans chacune des phases de l'émulsion et où la matière active se trouve dans la phase dispersée [48]. La réaction de polymérisation se déroule alors à l'interface des gouttelettes contenant la matière active (pure, en solution ou en dispersion) créant ainsi la paroi des microcapsules [49].

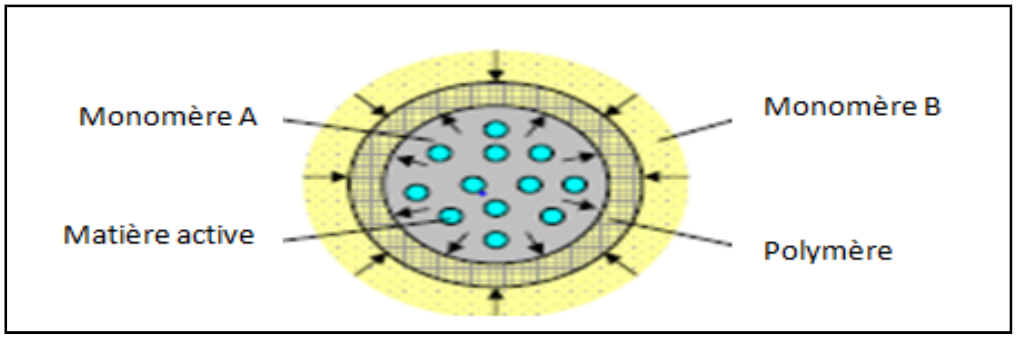


Figure II.13 : Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation (Polycondensation) interfaciale**.**

Ce procédé s'applique à des solutions de matières actives aussi bien liposolubles [50,51] qu'hydrosolubles [52]. La voie de polymérisation majoritairement utilisée est la polycondensation, permettant notamment la formation de membranes polyuréthanes et

polyamides. Les particules obtenues par cette technique ont des tailles comprises entre quelques µm et une centaine de µm.

Les principales limitations du procédé de polymérisation interfaciale sont liées aux possibilités de réaction chimique incontrôlée entre la matière active et les monomères utilisés pour former la membrane, ainsi que la solubilité de la matière active dans le solvant de la phase continue, qui peut entraîner sa migration et limiter le taux d'encapsulation. Les solvants organiques utilisés dans ce procédé sont principalement le cyclohexane, le chloroforme, l'éthylènediamine ou encore le dichlorométhane [49 ,52].

II.8. Les modèles cinétiques de libération des substances actives

La libération contrôlée est destinée à maintenir une concentration thérapeutique suffisante durant une période plus longue que celle obtenue après administration répétée au cours de la journée. Elle consiste donc à modifier la pharmacocinétique du médicament en jouant sur l'absorption de la molécule grâce au système contrôlé. Cette définition se différencie de la libération modifiée qui comprend les formes à libération retardée, accélérée et prolongée où la vitesse de libération est modifiée par rapport à la libération immédiate ou conventionnelle (figure 4) [53].

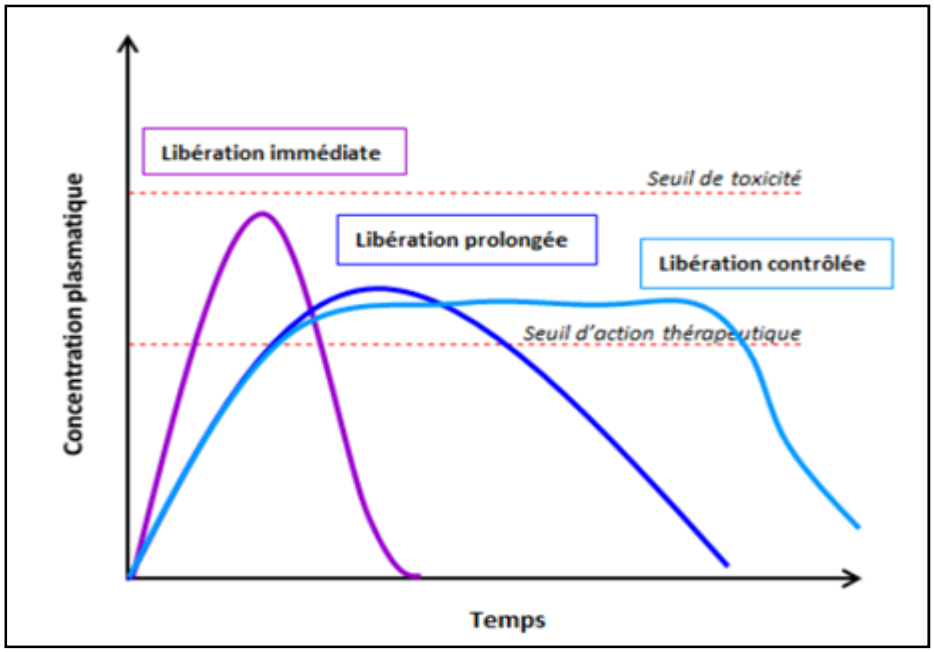


Figure II.14 : Représentation des profils de libération d'une substance active : immédiate, prolongée et contrôlée [54].

II.8.1.Forme à libération prolongée

Appelées encore formes à libération progressive. Elles libèrent une dose initiale, puis la libération se poursuit progressivement dans le temps.

La concentration plasmatique efficace est maintenue beaucoup plus longtemps par rapport aux formes conventionnelles.

Dans la plupart des cas on observe une plus ou moins lente diminution de la concentration plasmatique après obtention du maximum [54].

II.8.2.Forme à libération répétée

Avec une prise unique, on a une courbe semblable à celle obtenue avec des prises répétées d'un médicament classique. Elles libèrent une dose initiale suivie, un certains moment après, par une ou plusieurs doses équivalentes de principes actifs.

Le problème principal est l'obtention d'un intervalle de temps convenable entre les différentes libérations [54].

II.8.3.Forme à libération retardée

Ces formes galéniques sont destinées à libérer le principe actif à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont principalement les formes gastro-résistantes, destinées à éviter une mise à disposition du PA au niveau de l'estomac, cette dernière est assurée par différents agents d'enrobage[55].

Auparavant, la libération contrôlée était fondée sur la physico-chimie mais maintenant, elle repose aussi sur un phénomène biologique. Son développement a suivi celui de la chimie analytique, de la pharmacocinétique, de la pharmacotechnie et de la biologie. La libération contrôlée reste un domaine étroit, comprenant le contrôle dans le temps et l'espace, la disponibilité de la SA et les potentielles voies d'administration.

Avec les médicaments conventionnels, on peut être confronté à différents problèmes tels que les interactions avec d'autres molécules ou aliments, la diminution de la biodisponibilité, le risque de «dose-dumping», une inefficacité due à une mauvaise absorption.

Les objectifs des médicaments à libération contrôlée sont d'ordre thérapeutique et économique:

- Diminuer les effets indésirables

- Augmenter l'efficacité du traitement
- Améliorer l'observance des patients
- Redonner vie aux médicaments anciens
- Réduire les Coûts

Ils sont réalisables en prévoyant l'absorption du produit actif, en contrôlant sa concentration dans le sang et les tissus et en prolongeant son action pharmacologique de plusieurs heures à plusieurs mois une seule administration. [56].

II.9.Mécanisme de relargage du principe actif dans les systèmes à libération prolongé

Lors de l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide (dragée, gélule, comprimé, cristaux), la première étape de la mise à disposition du principe actif est la libération. Elle intervient par désintégration de la forme solide suivie d'une désagrégation en particules de petites tailles. Elle aboutit à une dispersion fine du principe actif a l'état solide dans le milieu aqueux du site d'administration. [57]

Les facteurs influant la cinétique de libération du ou des principes actifs à partir de la forme galénique solides sont complexes et dépendent de la nature physico-chimique des principes actifs (en particulier leur forme cristalline) d'une part, et d'autre part et surtout, des excipients [58].

La libération du principe actif s'effectue sous l'influence du milieu biologique et des conditions mécaniques du site d'administration (péristaltisme intestinal). [57] On peut alors contrôler, par le choix d'un mode de fabrication approprié, la durée de la libération du principe actif, le lieu et la vitesse d'absorption. La modification de la formulation galénique d'un médicament peut ralentir l'absorption avec une mise en solution lente, et ainsi permettre de prolonger l'effet du médicament dans le temps (formes retard des neuroleptiques ou corticoïdes …) et/ou de réduire le nombre de prises quotidiennes et/ou d'éviter les effets de pic de concentration. [59]

Un système de libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée [60].

Avant de concevoir un système de libération prolongée, on doit choisir le chemin de libration des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et

chimiques de la drogue, les doses de PA, la voie d'administration, type de système de la libération, effet thérapeutique désiré, dégagement physiologique de la drogue du système de la livraison, biodisponibilité de drogue au site d'absorption, et la pharmacodynamie des drogues [61].

II.9.1. Modèles théoriques des mécanismes de la libération de principe actif

La libération du principe actif à travers une matrice polymérique est généralement régit par trois mécanismes. Ils sont fortement dépendants de la nature de principe actif, et plus particulièrement des propriétés structurales du polymère tel que son taux de gonflement, vitesse de gélification et son comportement dans les fluides physiologique.

II.9.1.1.Diffusion fickienne

Ou le principe actif diffuse à travers les chaines macromoléculaires du polymère, due à l'existence d'un gradient de concentration du PA entre la matrice et le milieu dans lequel elle se retrouve.

1. **Modèle d'ordre 1 ou de Wagner :**

Le modèle d'ordre 1 (le rapport de concentration varie exponentiellement en fonction de temps) est celui qui représente le mieux les profils de la cinétique de libération de PA en fonction de temps, exprimés respectivement par les deux équations suivantes :

$$\frac{C}{C\infty} = \frac{M}{M\infty}$$

$$\frac{C}{C\infty} = \frac{M}{M\infty} = (1 - e^{-k})$$

Où,

Ct et C∞, sont respectivement les concentrations du PA libéré au temps t et à saturation (équilibre), Mt et M∞ leurs masse ou quantités en mg correspondantes.

k : est la constante cinétique.

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 :

$$\frac{C_i}{C_\infty} = \frac{M_i}{M_\infty} = k^{1/2}$$

3. Modèle de Weibull ou de la fonction RRSBW

Lorsque le profil s'écarte sensiblement du cas idéal d'ordre 1 aux temps faibles, du à un ralentissement au départ du relargage du PA, ainsi l'équation varie exponentiellement en fonction de temps, mais elle comporte aussi un coefficient de forme ou de sigmoïcité β. Elle

Peut s'écrire de la manière suivante :

$$\frac{C_i}{C_\infty} = \frac{M_i}{M_\infty} = 1 - e^{-\left(\frac{t-t0}{t\,I}\right)\beta}$$

Où,

t_0 : temps initial

t_D : temps de correspondant à un pourcentage de 63,2% de PA dissout.

β : est le facteur de sigmoïcité. Il est compris dans l'intervalle 0,42-0,59. Pour nos calculs, on peut rendre soit la valeur minimale (0,42), ou maximale (0,59), ou bien la moyenne c-à-dire 0,5. La valeur retenue est celle qui vérifie le plus le modèle (linéarisation de l'équation). [62]

$$\mathrm{Ln}\,(1-\frac{C_i}{C_\infty}) = \left(\frac{t-t0}{t\,I}\right)\beta$$

II.9.1.2.Diffusion non fickienne

Dans ce cas la le principe actif passe à travers les microparticules remplies d'eau. Celles-ci sont formées lors de gonflement du polymère. Ou le principe actif s'hydrate avant même de diffuser vers le milieu environnant. Ce mécanisme est appelé aussi diffusion par transport. Qui fait généralement référence à l'état de relaxation-gonflement du polymère.

1. Relargage du principe actif par érosion de polymère : modèle polynomial

Il est possible également que le relargage de principe actif soit modulé par les trois mécanismes. Un constat souvent observé par Shahet et coll. [63]**.**

Un modèle théorique purement empirique a été proposé par Kosmeyer et Peppas. [64] Celui-ci donnant les différents mécanismes du relargage du principe actif en fonction du temps. Cette expression, est une équation exponentielle décrivant la cinétique de relargage pour une fraction libérée de principe actif ‹ 60%. Ce modèle est reposé dans le but de déterminer la loi qui régit la cinétique de relargage et plus particulièrement quand ce dernier est modulé par plusieurs mécanismes, dont ceux qui ont été cités auparavant par Costa et coll. [65].

$$f\ t\ = \frac{M\ t}{M\infty} = k\ t^{n} \quad \text{.....(1) relation de Kosmeyer et Peppas}$$

- ft : la fraction de principe actif libérée en fonction de temps.
- k : constante décrivant la nature du principe actif, et les propriétés géométriques et structurales des microcapsules du polymère.
- n : exposant décrivant le mécanisme de libération qui peut être soit fickien ou non fickien.
- t : temps de libération de principe actif.

  La relation (1) peut etre modifiée pour etre exprimée en fonction du rayons de la particule (r) (relation(2)).

$$f\ (t\ ) = f_0 + a\ \left(\frac{t}{r^2}\right)^{a} \quad \text{.....(2)}$$

- f_0 : fraction libéré du principe actif en surface qui capable d'amorcer le relargage .
- a : coefficient égale à $kr2^{n^*}$
- r : rayon de la particule
- k : constante de dissolution
- n : facteur exponentiel de diffusion

Peppas et Sahlin [66] modifient l'expression en ajoutant le terme qui décrit la diffusion du principe actif par transport (équation (3)). Cette expression est mise en avant lorsque le polymére présente un taux de gonflement assez considérable (relaxation).

$$f\ (t\ ) = f_0 + a\ \left(\frac{t}{r^2}\right) + b\ \left(\frac{t}{r^2}\right)^{2n} \quad \text{.....(3)}$$

Le rapport représente le pourcentage de contribution des deux mécanismes ensembles.il est également possible d'exprimer l'équation (3) en fonction de la surface de la particule.

Fonner et coll. [67] présentent l'expression du diamètre moyen des microparticules en fonction de la surface, qui est donnée comme suit :

$$d=\sqrt{s/\pi} \quad \text{...(4)}$$

$$f(t) = f(0) + a\left(\frac{t\,\pi}{s}\right) + b\left(\frac{t\,\pi}{s}\right)^{2n} \quad \text{...(6)}$$

De manière générale, les différents mécanismes de diffusion cités auparavant sont étroitement liés aux différentes architectures des systèmes à libération prolongée. Pour chaque système il lui correspond son mécanisme de libération.

2. **L'ordre zéro :**

Si la valeur de n est égale ou tend vers la valeur 1, cela veut dire que la matrice est inerte et ne subit pas de dégradation. Ainsi les molécules sont transportées par le milieu et traversent une matrice non poreuse à travers des chaines de polymères.

Il est appliqué aux formes à libération modifiée de type matriciel inerte avec des PAs peu solubles qui ne se désagrègent pas (la surface de la forme solide ne change pas). Ces formes libèrent le produit sur une grande période de temps à quantités égales. L'équation du modèle est la suivante: (le rapport de concentrations est proportionnel au temps et linéaire en fonction de t)

$$\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = k_0 t \text{ , ou bien}$$

$$Q_t(\%) = k_0' t$$

C_t et C_∞, sont respectivement les concentrations du PA libéré au temps t et à saturation (équilibre), M_t et M_∞ leurs masses ou quantités en mg correspondantes.

Q_t, est le taux de PA dissous à t ;

K_0 et k_0' : les constantes cinétiques

II.9.2. Paramètres influençant la libération d'un principe actif

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

- solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la membrane polymérique ;
- taux d'encapsulation ;
- interactions chimiques entre le PA et polymère (qui doivent être minimisées) ;
- caractéristiques morphologiques du systéme de libération (porosité, tortuosité, surface, forme)
- caractéristiques du polymère telles que 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. [68]

II.10.Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules

La diffusion du PA selon les modes de la cinétique de libération obéit aux trajets de la figure II.15. À partir des microcapsules, on peut obtenir des cinétiques de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 (profils A et D), en fonction de la solubilité dans l'eau de la matière active. Les cinétiques d'ordre 0 peuvent titre modifiées dans leur phase initiale: Soit la vitesse de libération est exagérément marquée (effet de BURST) en raison de la présence d'un excès de matière active dans la membrane (profil B), soit un temps de latence qui précède la libération, temps nécessaire par exemple pour que le principe actif diffuse à travers la membrane, avant d'atteindre le milieu extérieur (profil C).À partir de microsphères, la cinétique obéissant à la loi d'HIGUCHI (profil E) [42].

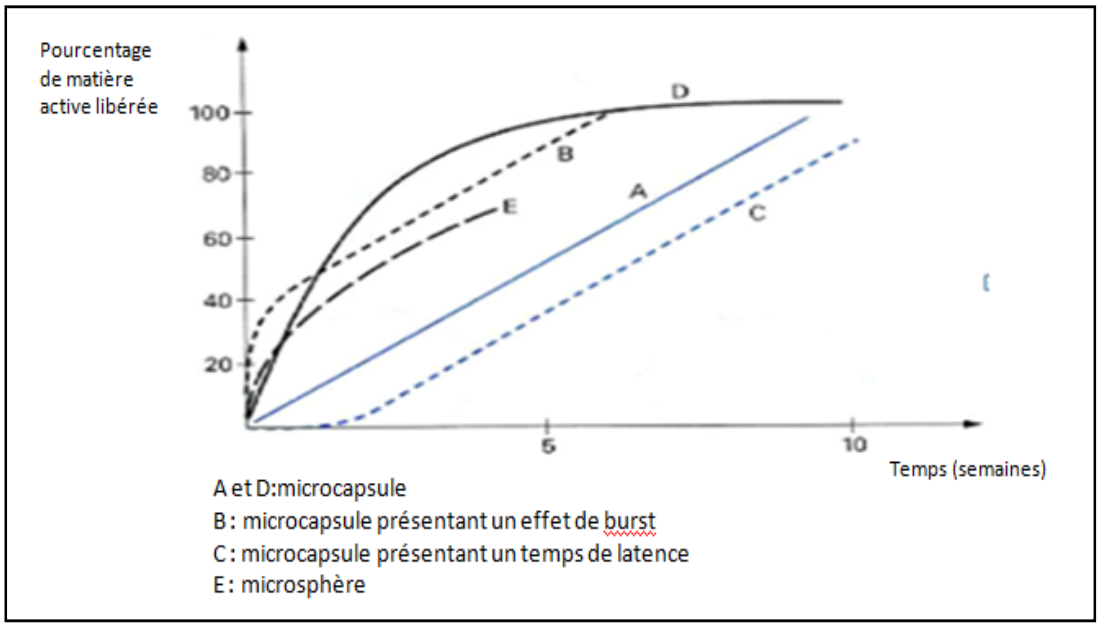


Figure II.15: Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules. [42]

Les microparticules à libération prolongée sont très largement utilisées dans les domaines agroalimentaire et pharmaceutique [42].

II.11. Différentes voies d'administration des médicaments

La voie d'administration a un impact significatif sur le résultat thérapeutique d'un PA [69,70]. Les voies orales et parentérales ont reçu le plus d'attention comme routes d'administration de systèmes à libération contrôlée. Un intérêt croissant se développe, cependant, pour d'autres voies d'administration telles que les voies transdennique, oculaire, buccale, et intravaginale [71].

II.11.1. Voie orale

L'administration de P.A. par voie orale est la voie la plus populaire au point que ses avantages et limitations ont influencé le développement des autres voies.

Toutes les formes à libération contrôlée, formulées pour l'absorption systémique par voie orale, doivent être développées en prenant en considération les caractéristiques intrinsèques de la physiologie du tractus gastro-intestinal (TGI). En conséquence, une compréhension fondamentale de plusieurs disciplines, incluant la physiologie du TGI, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et le design de formulation, est essentielle pour un développement systématique et réussi d'une forme pharmaceutique orale [72].

La pharmacocinétique de cette voie est caractérisée par un début d'action relativement lent après l'administration mais aussi et surtout par une grande variabilités des conditions environnementales que va rencontrer le médicament tout au long de son parcours dans le tractus gastro-intestinal (TGI). En effet, après une ingestion du médicament par la bouche la forme médicamenteuse est ensuite conduite jusqu'a l'estomac après un passage dans l'œsophage. Le médicament y demeurera jusqu'à ce qu'il puisse passer le pylore et être transféré dans l'intestin grêle. Ces éléments qui constituent le TGI se différencient a la fois par leur structures anatomiques (natures et structure des épithéliums et des muqueuses..),par la composition de leurs sécrétions (enzymes, pH, sels biliaires ,forces ionique ; tension superficielle…) et par le temps de séjour de la forme galénique [73].

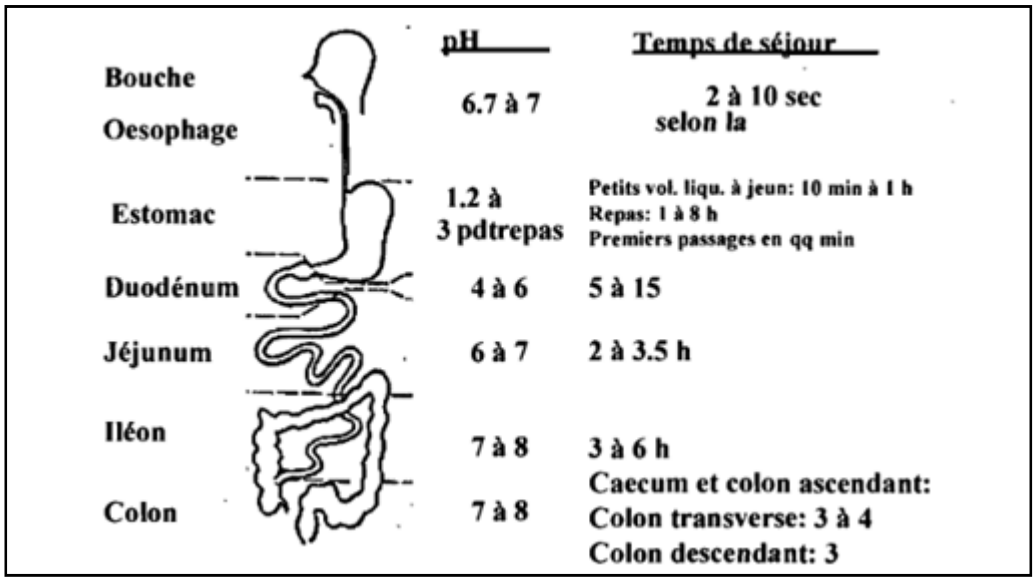


Figure II.16 : pH et temps de séjour moyens dans les principales régions du tractus gastro-intestinal.

Pour la plupart des médicaments, la voie orale demeure la voie d'administration privilégiée.

Les formes prises par voie orale présentent en effet une grande facilité d'administration pour le patient, tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal (GI) est facilement modélisable. Une absorption complète, uniforme et reproductible du médicament administré est recherchée afin d'optimaliser l'efficacité thérapeutique, en

obtenant les concentrations plasmatiques désirées endéans, et pendant un laps de temps déterminé [74].

Le passage d'un principe actif (PA) de la forme pharmaceutique à la circulation systémique peut être décrit comme un processus incluant quatre étapes:

- Délivrance du médicament ;
- Libération et dissolution du PA ;
- Passage de la substance active dissoute à travers les membranes d'absorption;
- Transition entre la membrane biologique lipophile et la circulation sanguine.

L'étape caractérisée par la cinétique la plus lente sera celle qui limitera et contrôlera l'ensemble du processus de libération et de résorption de la substance active à partir de la forme orale [75].

Chapitre III :

Méthodes et protocoles expérimentaux

Dans le chapitre III nous allons présenter les matériaux utilisés et les dispositifs expérimentaux, pour la caractérisation des matières premières, la formulation des microparticules.

III.1. Propriétés physicochimiques des matières premières

III.1.1. Le principe actif (valsartan)

Nom du produit : valsartan.

Masse molaire : 435.5g/mol.

Formule : $C_{24}H_{29}N_5O_3$.

- **Propriétés physiques et chimiques**

Etat physique : solide.

Aspect : cristallin poudre.

Odeur : inodore.

Point de fusion /point de congélation: 108°C

Point d'ébullition : 684.9°C

Point d'éclair : 368.0°C

Densité : 1.2 g/cm^3. [76]

Solubilité: facilement soluble dans éthanol (exempt d'eau)

Solubilité dans l'eau: pratiquement insoluble

- **Stabilité et réactivité**

Stabilité chimique : hygroscopique

Conditions à éviter : humidité

Matières à éviter : oxydants forts

Produits de décomposition dangereux en cas d'incendie, risque de dégagement de: oxydes nitriques (Nox), monoxyde de carbone et dioxyde de carbone.

- **Conditions de stockage et de conditionnement**

Maintenir le récipient ferme de manière étanche. Stocker au sec. Protéger de l'humidité.

Température de stockage: 2 °c a 8 °c. Protéger de toute forte chaleur et de la lumière. [77]

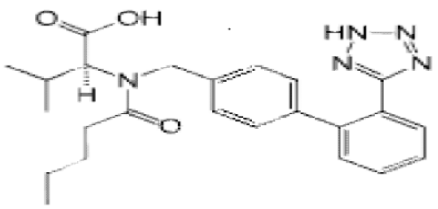


Figure III.1: Formule développée du valsartan [96].

III.1.2. L'huile d'argan

Les caractéristiques d'identification physico chimique de l'huile d'argan sont résumées dans le tableau qui suit :

Tableau III .1: Propriétés physico-chimiques de l'huile d'argan.

	VALEURS
Indice de saponification	189 - 193
Indice d'iode	99 - 102
Indice de Reichert	162
Indice d'acétyle	10 - 12
Indice de Hehner	95,6 - 95,7
Indice de Crismer	69° - 70°
Acidité oléique	0,49 à 1,3 %
Point de solidification	- 11°
Indice de réfraction	1,4711
Point de fusion de l'huile congelée	- 8,5°
Densité de l'huile à + 15°C	0,917

- **Composition chimique**

L'huile d'argan se compose de deux fractions :

- Fraction glycéridique : Elle est composée de glycérides qui sont des esters du glycérol et d'acides gras.

Acides gras : Composition centésimale des esters méthyliques

Saturés : moins de 20 % ; Insaturés : plus de 80 %.

Tableau III.2 : Composition en acides gras.

Acides	Valeurs (%)
Myristique C 14	traces
Palmitidue C 16	13,4
Stéarique C 18	5,1
Oléique C 18	44,8
Linoléique C 18	35,7
Aracgidique C 20	0,4
Béhénique C 22	0,1
Erucique C 22	0,05
Lignocérique C 24	0,1
Autres	0,7

L'étude de la composition de l'huile en acides gras, montre que ceux - ci sont à plus de 80% de type oléique - linoléique.

Ces acides gras essentiels confèrent à l'huile d'argan des valeurs nutritionnelle et diététique certaines et justifient son emploi pour les maladies cardio-vasculaires ainsi que pour le dessèchement et le vieillissement physiologique de la peau.

- La fraction insaponifiable : Les tocophérols présentent un atout considérable pour l'huile d'Argan du fait de leurs propriétés antioxydants. Cette dernière assure non seulement une bonne conservation de l'huile mais présente en plus, un avantage pharmacologique évident au moment où la liste des affections dues aux radicaux libres continue à s'allonger.

En effet, il est tout à fait établi à l'heure actuelle que les tocophérols contribueraient à inhiber la toxicité des radicaux libres endogènes. [78]

- **Conservation de l'huile d'argan**

L'huile d'argan se conserve relativement bien. Les travaux de Chimi et coll ont montré qu'elle résiste nettement mieux à l'autoxydation que l'huile d'olive. Ces résultats seraient dus aux polyphénols (56 mg/Kg) et aux tocophérols (620 mg/Kg). Les polyphénols identifiés sont l'acide caféique (2ppm) et l'oleuropéine (4ppm). [79]

III.1.3. Le solvant organique (Dichlorométhane)

Nom chimique : chlorure de méthylène (dichlorométhane).

Famille chimique: hydrocarbure aliphatique halogéné.

Formule moléculaire: CH_2Cl_2.

- **Propriétés physiques et chimiques**

Etat de la matière : liquide.

Forme : liquide transparent.

Couleur : incolore.

Odeur : éthérée pénétrante.

Masse moléculaire : 84,94

Point d'ébullition : 39,75 ^{0}C.

Point de fusion : -96,7 ^{0}C.

Tension de vapeur : 349 mm de Hg (46,5 kpa) à 20 ^{0}C.

Densité de vapeur (air=1) : 2,93

Densité: 1,3266g/ml à 20 °C

Solubilité dans l'eau : 20g/l à 20 °C

Taux d'évaporation (éther=1) : 1,8

- **Produits de décomposition**

Ces produits sont des oxydes de carbone (CO, CO_2) et de l'eau, composés halogénés décomposition thermique (à partir de 120° c, dans l'air sec) : chlorure d'hydrogène, monoxyde de carbone, dioxyde de carbone, phosgène.

- **Stockage**

Les contenants d'entreposage doivent être pourvus de dispositifs contre l'incursion de l'humidité, et d'un clapet de décharge de pression. Entreposer ces récipients dans un endroit sec, frais et bien ventilé, à l'écart des sources de chaleur et des matières incompatibles. Le chlorure de méthylène contient généralement un stabilisant : vérifier les conditions d'entreposage auprès du fabricant. Les contenants d'aluminium sont à éviter avec le temps peut corroder les métaux.

- **Inflammabilité et explosibilité:** le chlorure de méthylène est ininflammable dans la plupart des conditions. Toutefois, il devient inflammable à 102 ºC.
- **Toxicité**

Ce produit est transformé en monoxyde de carbone et en dioxyde de carbone dans l'organisme. Le monoxyde de carbone augmente la teneur sanguine en carboxyhémoglobine. Le chlorure de méthylène ne semble pas s'accumuler dans l'organisme et il est excrété rapidement. La métabolisation du chlorure de méthylène en monoxyde de carbone peut causer des problèmes cardiaques.

Irritation des yeux; exposition aux poussières; Irritation des voies respiratoires supérieures; Ingestion: irritation des muqueuses du système gastro-intestinal (possibilité d'ulcérations).

Des vapeurs ayant une concentration de 500 ppm causent une légère irritation .Le liquide et les vapeurs concentrées peuvent causer une irritation modérée ou grave. Le liquide peut entraîner des lésions cornéennes temporaires.

Le contact cutané répété ou prolongé peut causer une dermatite (rougeur et irritation). [80]

III.1.4. Les polymères

a) Chitosane

Le chitosane est un polysaccharide linéaire formé d'unités D-glucosamines liées entres elles par des liens glycosidiques et de N-acétyl-D-glucosamine. 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 –NH2. [81]

Le chitosane présente des propriétés très intéressantes, il est non-toxique, biodégradable, renouvlable, antibactérien et antifongique.[82]

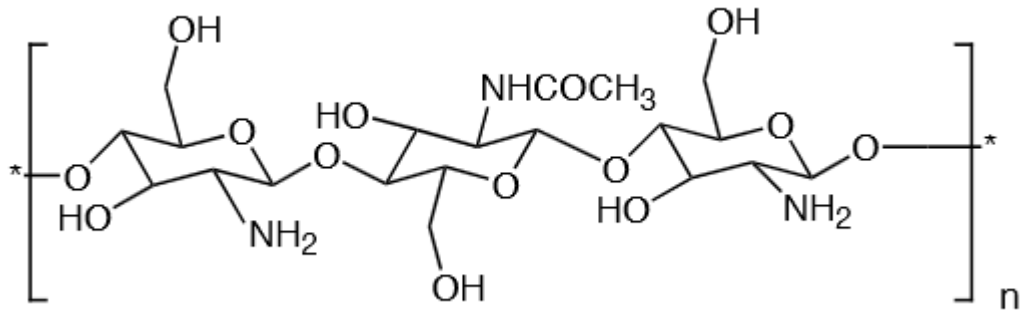


Figure III.2: Structure chimique du chitosane [82].

b) Polyéthylène glycols PEG

Les informations sur le PEG sont résumées dans le tableau III.3 :

Tableau III.3 : Les caractéristiques d'identification de PEG. [83]

Synonymes	PEG, macrogol, oxyde de polyéthylène
Définition	Polymères d'addition d'oxyde d'éthylène et d'eau habituellement désignés par un nombre correspondant approximativement au poids moléculaire.
Dénomination chimique	Alpha-Hydro-omega-hydroxypoly (oxy-1,2 éthanediol)
Formule chimique	$HOCH_2$-$(CH_2$-O-$CH_2)_n$-CH_2OH
Poids moléculaire moyen	De 380 à 9 000 D
Composition	De 200 à 270 mPa. S à 20° C
Solubilité	Sont très solubles dans l'eau et dans le chlorure de méthyléne, pratiquement insolubles dans l'alcool, les huiles grasses et les huiles minérales.

III.1.5. Dodécylsulfate de sodium (SDS)

Le laurylsulfate de sodium ou dodécylsulfate de sodium, plus connu sous sa dénomination INCI sodium lauryl sulfate ou SLS, est un détergent et tensioactif ionique fort, couramment utilisé en biochimie et biologie moléculaire.

Formule : $NaC_{12}H_{25}SO_4$
Masse molaire : 288,372 g/mol.
Densité : 1,01 g/cm³
Point de fusion : 206 °C.
Nom IUPAC : Sodium lauryl sulfate.
Couleur : blanc à jaune clair.
pH (solution aqueuse à 10%) : 7.0 – 9.0.
Matières active anionique (%) : 68-72.
Sulfates de sodium : < 1%.
Applications : Matières de base pour la préparation de shampooings liquides. Préparation de bain mousse.

III.2. Matériels et protocoles expérimentaux

III.2.1. Matériels

Nous avons utilisé le matériel suivant pendant nos expériences :

-Balance analytique à ±0.1 mg de précision

-pH-mètre de marque Hanna.

-Bain ultrason.

-Plaque agitation.

-Centrifugeuse de 6000 tr/min de marque

-Spectrophotométre UV-visible de marque UVSCAN 50.

-Spectrophotométre FTIR affinity de marque Shimadzu.

III.2.2. Préparation des microparticules de chitosane/PEG /valsartan

III.2.2.1 Principe

Les microparticules chitosane/Valsartan ont été préparées avec la méthode de la double émulsion E/H/E suivie de l'évaporation de solvant [2].

III.2.2.2. Préparation de la solution de valsartan. [77]

Une prise d'essai de 200mg de valsartan (principe actif) est dissoute au préalable dans 5ml d'éthanol pur pour obtenir l'équivalent d'une dose de 40mg/ml.

III.2.2.3. Préparation de la solution de chitosane à 1% d'acide acétique

Le chitosane est un polymère de glucosamine dont la solubilité est très limitée dans tous les solvants. Mais il peut être très solubilisé dans l'acide acétique à 1%. [85]

Nous avons testé sa solubilité dans la solution d'acide acétique à 1%, qui montre une bonne solubilité. Pour cela, une quantité de 300 mg de chitosane après un broyage dans un mortier est donc dissoute sous agitation lente dans 40 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique (1%) à la température ambiante, pendant plusieurs heures.

- CH_3COOH à 1% : 1ml d'acide acétique (100%) complété à 100 ml avec de l'eau distillée.

La solution obtenue a été filtrée sur papier filtre pendant deux jours pour enlever les impuretés.

III.2.2.4. Protocole de l'encapsulation

Le protocole expérimental comporte deux procédés qui diffèrent par le solvant utilisée pour la phase dispersée. La première série d'essais d'émulsion, nous avons utilisé l'huile d'argan, et pour la suite des essais nous avons choisis le dichlorométhane, étant donné que celui-ci n'absorbe pas dans l'UV-visible, contrairement à l'huile d'argan qui présente une bande d'absorption intense dans la même région de l'UV-visible et qui masque celle du principe actif. Ce qui nous permettra de mieux contrôler et préciser le taux d'encapsulation.

Avec une seringue propre on prélève 1ml de la solution de valsartan (40mg/ml) qui sera introduit goutte à goutte dans 10ml de dichlorométhane (phase dispersée) dans un bain à ultrasons pendant 1 minute à température fixe. Après agitation avec les ultrasons, la phase dispersée (d'argan ou de dichlorométhane) contenant le valsartan, est ajoutée avec une seringue stérilisée de 10 cm^3, goutte à goutte dans la phase aqueuse (phase continue) contenant le chitosane+PEG+SDS (CTAB), puis on laisse l'agitation se poursuivre pendant 1 minute dans le bain à ultrasons.

Par la suite, l'émulsion (huile d'argan et le dichlorométhane) sera soumise à une agitation continue pendant une nuit et suivie d'une évaporation pour les essais de dichlorométhane. Les microparticules obtenues (huile d'argan et le dichlorométhane) seront séparées par filtration sur papier filtre Wathmann de porosité 10 μm, suivie d'une centrifugation à 6000 trs/mn du filtrat jusqu'à séparation complète des microparticules. Ces dernières sont récupérées dans des boites de pétri et séchées pendant quelques jours à température ambiante et à l'abri de l'air.

III.3. Techniques de caractérisation physicochimiques et structurales

III.3.1. Spectrophotométrie d'absorption UV-Visible

-Principe

La technique de spectrophotométrie ou d'absorptiométrie est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-

Lambert qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration (quantitative), aussi bien qu'une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption (qualitative).

Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un spectrophotomètre qui détermine l'absorption d'une solution pour une longueur d'onde donnée ou pour une plage de longueurs d'ondes judicieusement choisie. Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm.

Celui des radiations du Visible est compris dans la gamme des longueurs d'onde: 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo). Tandis que le proche-UV comprend le domaine: 400 nm - 200 nm, alors que le domaine des radiations dans la partie spectrale de l'UV-lointain s'insère dans la plage : 200 nm - 10 nm. [86]

Le principe est simple : on cherche à savoir quelle est l'absorbance à chaque valeur de la longueur d'onde. On utilise donc un système de type monochromateur pour fixer la longueur d'onde et un photomultiplicateur vient enregistrer l'absorbance correspondante. il suffit de faire varier la longueur d'onde sur une plage adéquate pour obtenir un spectre.

Une source de lumière est rendue monochromatique à travers un système dispersant (prisme) ou un système diffractant (réseau). Le faisceau est dédoublé. Un faisceau traverse la cuve et l'autre sert de référence (passe à travers une cuve de solvant). Un photomultiplicateur enregistre le spectre de transmission $t=I/I_0$ puis traite l'information de façon à donner l'absorption. Le spectre est ensuite affiché et traité par un ordinateur qui détermine les différentes longueurs d'onde d'absorption maximale ainsi que les absorptions correspondantes. [87]

III.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. [88]

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

III.3.3. DSC (Differential Scanning Calorimetry)

L'analyse calorimétrique différentielle à balayage est une technique permettant de suivre et de mesurer la variation de flux thermique émis ou reçu par un échantillon au cours d'un processus de changement d'état ou d'une réaction, lorsqu'il est soumis à une programmation de température sous atmosphère contrôlée. Lors d'une chauffe ou d'un refroidissement, toute transformation intervenant dans un matériau est accompagnée d'un échange de chaleur : la DSC permet de déterminer la température de cette transformation et dans quantifier la chaleur et l'enthalpie de transformation.

Les températures sont mesurées à partir de plateaux de grande surface sur lesquels reposent un creuset en alumine ou en platine de référence (vide) et un creuset identique au premier mais contenant l'échantillon. C'est la DSC par flux de chaleur. Cette technique permet, par exemple, de mesurer la chaleur spécifique, la température de transition vitreuse, de cristallisation, de fusion et de décomposition, ainsi que les enthalpies correspondantes.[89]

III.3.4. Diffraction de rayon X (DRX)

L'analyse morphologique par diffraction de rayon X est uniquement employée pour étudier la portion cristalline d'un matériau donné. C'est une méthode qui permet de déterminer la structure cristallographique de la maille de la substance solide. [90]

Le principe consiste à bombarder l'échantillon avec des rayons X et à mesurer l'intensité des rayons X diffusés selon l'orientation des plans dans le réseau spatial. Ces rayons diffusés interférent entre eux, l'intensité présente alors le maxima dans certaines directions, on parle de phénomène de diffraction. Selon la nature de l'information recherchée et selon la nature de l'échantillon étudié, différents analyses sont possibles. [91]

III.3.5. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique est une technique basée sur le principe des interactions électrons-matière, capable de produire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon. Un faisceau d'électron focalisé est dévié à travers des lentilles électromagnétiques, balaie la surface de l'échantillon à analyser qui, en réponse, réfléchit les différents faisceaux d'électrons (électrons rétrodiffusés). Une partie du faisceau est absorbée par les atomes des différents éléments composant la couche superficielle de l'échantillon. Cette absorption conduit à une dispersion d'énergie par une série d'émissions électroniques appartenant au domaine des rayons X secondaires , d'énergies propres à chaque élément ; Energy Dispersive X-ray spectrometry (EDX). Cette propriété est exploitée lors de la microanalyse en utilisant une sonde EDX (MEB couplé à l'EDAX). [92]

III.3.6.Cinétique de dissolution

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

Le test de dissolution in vitro du valsartan est réalisé manuellement dans un bac de 900 ml. Une quantité des microparticules de Chit /PEG6000, contenant valsartan (40mg) est introduit dans 900ml du milieu de dissolution. Le bain est réglé à une température de 37°C et à une agitation de 100 tours/min.

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

Chaque prélèvement se fait à l'aide d'une seringue doté d'un filtre micro-seringue de porosité de ∅= 0.22µm, et le volume est réajusté avec le même milieu après chaque prélèvement.

Le dosage des échantillons obtenus est ensuite réalisé par spectrophotométrie UV-visible en mesurant les absorbances des solutions diluées 5 fois.

.

III.3.6.1.Préparation des milieux physiologiques

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

- Le milieu gastrique (pH= 1.2) est préparé avec une solution de HCl (0.1N), le pH est ajusté à 1.2 soit avec une solution de NaOH (2N) ou avec une solution de HCl (2N) en contrôlant la valeur du pH avec un pH-mètre.

Chapitre IV :

Résultats et discussions

Première partie

IV.1.Caractérisation des matières premières

IV.1.1.IRTF

- **Valsartan**

D'après le spectre infrarouge obtenu de valsartan (figure IV.1) correspondant à la structure du valsartan (figure IV.2), nous remarquons :

-Une bande moyenne entre 3400 et 3500 cm^{-1} qui correspond à la vibration de N-H lié inter et intramoléculaire du groupement tétrazole, associée par des liaisons hydrogènes avec le OH de l'acide carboxylique.

- 3 bandes moyennes à environ 2969, 2932 et 2875 cm^{-1} correspondent à l'élongation des liaisons C-H des noyaux aromatiques superposées à la bande de vibration asymétrique des C-H du groupement méthyle.

-une bande moyenne à 1730 cm^{-1} correspond à l'élongation de C=O du groupement carboxylique.

-une bande très forte à 1600 cm^{-1} représentant la superposition des deux bandes de l'élongation des deux liaisons, C=O du groupement amide tertiaire et la double liaison C=N conjuguée du cycle tétrazole.

-une bande faible à 1470 cm^{-1} de l'élongation des doubles liaisons conjuguées C=C des noyaux aromatiques.

-une bande à environ 1411 cm^{-1} moyenne à faible de déformation du C-H du tétrazole.

-une autre bande faible à 1206 cm^{-1} attribuée à l'élongation de la liaison C-N appartenant au groupement tétrazole.

- à 995 cm^{-1} : une bande qui correspond à la déformation des liaisons cycliques NNN du tétrazole.

- à 759 cm^{-1} : une bande de déformation hors du plan de la liaison C-H_{arom} du benzène 1,4 disubstitué.

-Deux bandes d'intensités moyennes ou faibles à 560 et à 521 cm^{-1} sont attribués à la déformation hors du plan de la liaison N-H du tétrazole.

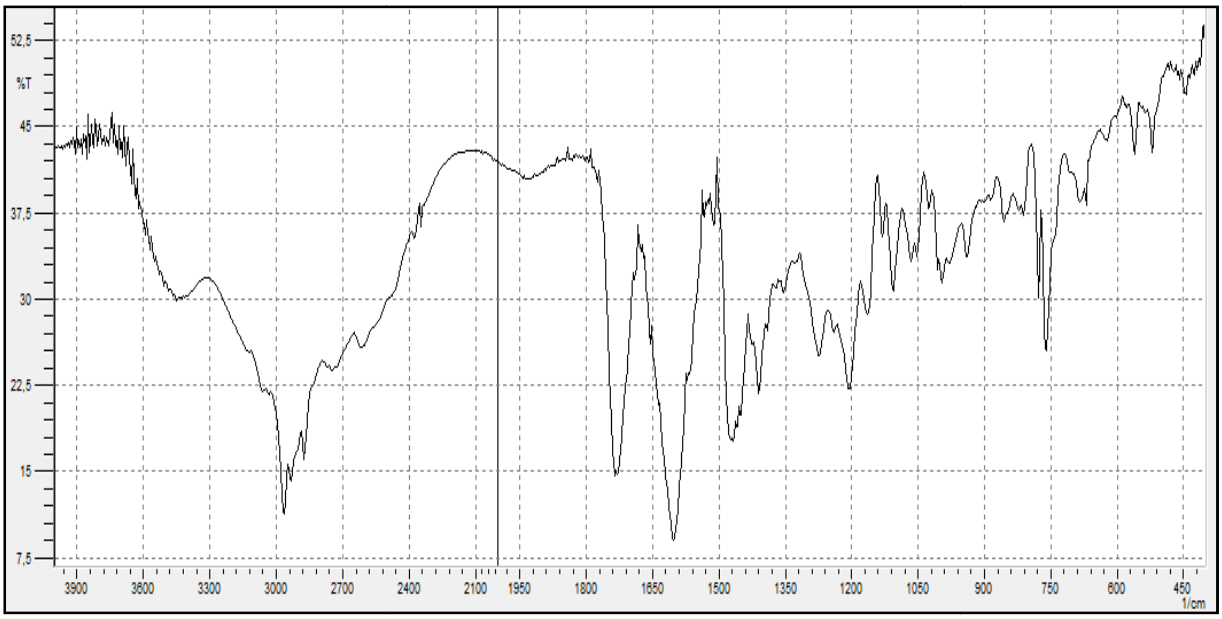


Figure IV.1: spectre infrarouge du valsartan.

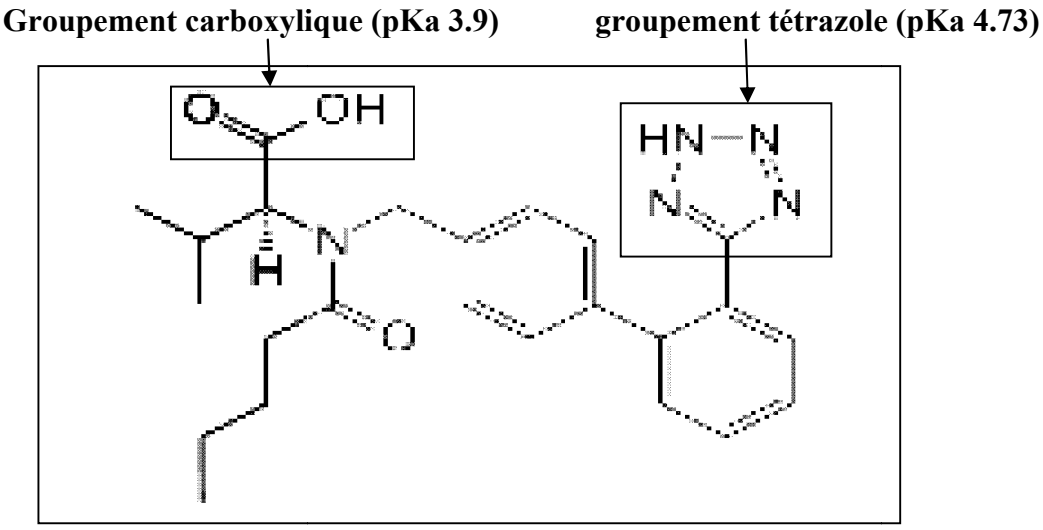


Figure IV.2 : Structure développée de la molécule de valsartan

❖ **L'huile d'argan**

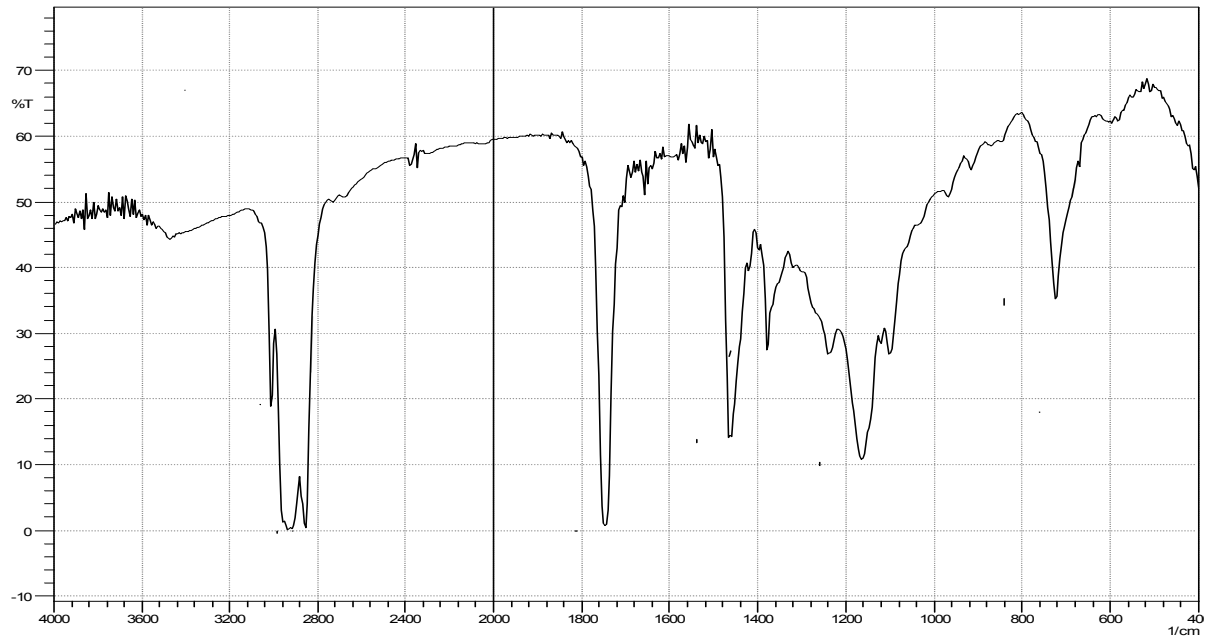


Figure IV.3: spectre infrarouge de l'huile d'argan.

D'après les bandes caractéristiques suivantes (voir figure IV.3) du spectre infrarouge :

-à 3470 cm^{-1} faible et large; bande de vibration de valence de OH lié par des liaisons hydrogènes des acides (oléique, linoléique).
-à 3016 cm^{-1} faible à moyenne ; bande de vibration de valence de C-H des doubles liaisons conjuguées d'un noyau aromatique, témoigne de la présence des composés de type polyphénols.
-à 2935 cm^{-1} intense ; bande de vibration de valence asymétrique des CH_3 des chaines alkyles saturés des acides oléique et linoléique.
-à 2854 cm^{-1} moyenne ; bande de vibration de valence symétrique des CH_2 des chaines alkyles des acides oléique et linoléique.
-à 1747 cm^{-1} forte ; bande de vibration de valence du C=O de la fonction acide carboxylique appartenant aux acides oléique et linoléique.
-à 1680 cm^{-1} faible ; bande de vibration de valence de la double liaison isolée disubstituée de l'acide oléique.
-à 1465 cm^{-1} forte ; bande de vibration de déformation symétrique dans le plan (cisaillement) des C-H des CH_2 en chevauchement avec la vibration de déformation asymétrique des C-H des CH_3 des chaines alkyles des acides saturés.

-à 1379 cm^{-1} faible ; bande de déformation symétrique hors du plan (torsion) des C-H des CH_3 des chaines alkyles des acides gras saturés (oléique et linoléique).
-à 1163 cm^{-1} forte ; bande de la vibration de valence de la liaison C-O des fonctions acides gras saturés (oléique et linoléique).

-à 723 cm^{-1} faible à moyenne ; bande de déformation angulaire asymétrique dans le plan (rotation plane) des C-H des CH_2 appartenant aux chaines alkyles des acides gras saturés.

Nous pouvons ainsi mettre en évidence les structures dominantes des acides gras saturés dans l'huile d'argan, avec la présence d'une faible quantité de polyphénols.

❖ **Chitosane**

Le spectre de la figure IV.4 montre une large bande à 3100-3500 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation fortes et larges des -OH liés par des liaisons hydrogènes, masquant celles des liaisons -NH des groupements d'amine primaire. La diminution en intensité et le déplacement vers une fréquence plus élevée de cette bande dans le spectre de l'échantillon chitosane reflète une diminution du nombre de liaisons d'hydrogène, ce qui justifie l'état amorphe [92] observé dans les images MEB.

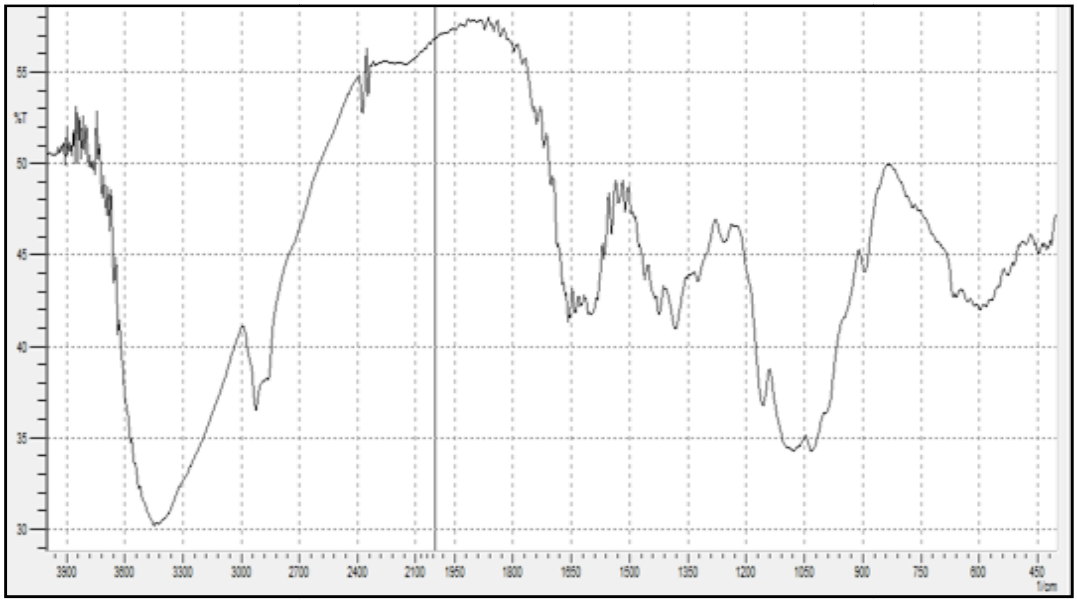


Figure IV.4: spectre infrarouge du chitosane.

-À 2920 cm^{-1} : la bande d'absorption IR due aux vibrations de l'élongation des CH_2 primaires en position C-6 du cycle glucosamine, d'intensités moyennes suivie de la bande de vibration de valence des CH cyclique d'intensité et de fréquence plus faibles (à environ 2800 cm^{-1}).

-À 1650 et 1580 cm^{-1}: respectivement attribuées aux vibrations de valence du C=O des groupements acétyles et aux déformations dans le plan des N-H des groupements amino.

-À 1382 cm^{-1}; Une bande forte correspond à la déformation des liaisons CH des CH_2.

-À 1154 cm^{-1} : on enregistre une bande associée à la vibration d'élongation de C-O-C de l'éther cyclique.

- Dans l'intervalle de fréquence **[1125- 986] cm^{-1}**, on enregistre une large bande qui est associée aux vibrations de différentes liaisons dans le cycle ; déformation de OH dans le groupement CH_2-OH primaire et l'élongation de C-O d'éthers.
- Dans l'intervalle de fréquence **[674- 567] cm^{-1}** on enregistre une large bande qui correspond à la déformation hors du plan des liaisons NH des groupements amino. [92]

❖ **Polyéthylène glycol (PEG 6000)**

D'âpres le spectre IR du PEG6000 (figure IV.6), nous remarquons l'apparition des bandes suivantes :

-Entre **959-840 cm^{-1}**: élongation symétrique de C-C-O.

- les deux bandes **1148 et 1111 cm^{-1}**: correspondent aux élongations asymétriques et symétriques des C-O-C des éthers.

- **1279-1243 cm^{-1}**: déformation asymétrique hors du plan de CH_2 (balancement).

-**1060 cm^{-1}**: déformation de O-H de la fonction alcool primaire en bout de chaine.

-**1468 cm^{-1}** ; déformation symétrique dans le plan de CH_2 (cisaillement), moyenne

- **1345 cm^{-1} :** déformation symétrique hors du plan de CH_2 (torsion), moyenne

-2882 cm^{-1}: élongation asymétrique de CH_2, forte

-**3453 cm^{-1}**: élongation des OH liés par des liaisons hydrogènes, large.

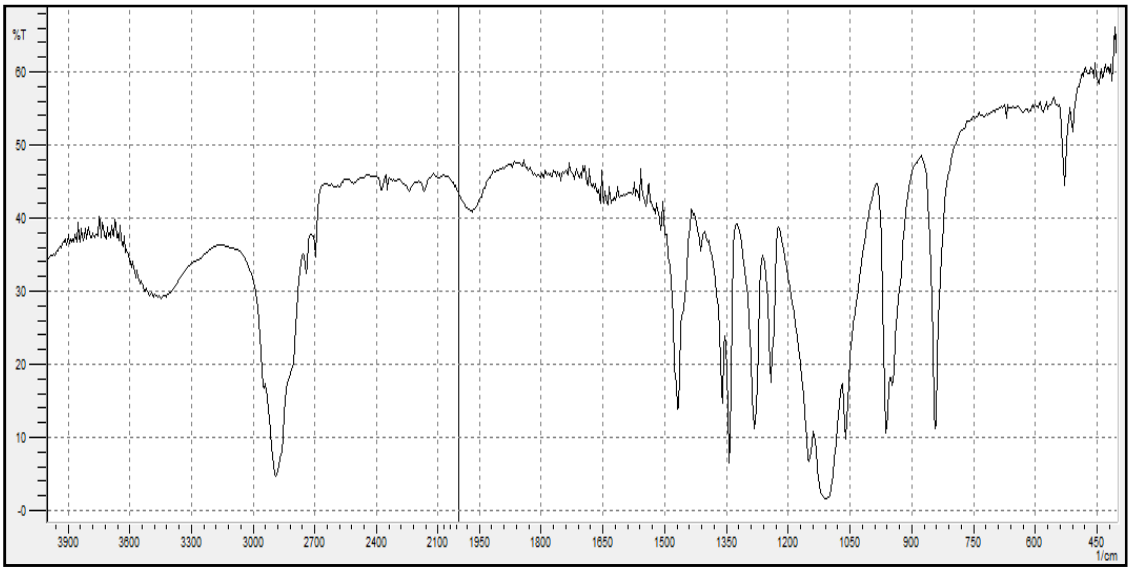
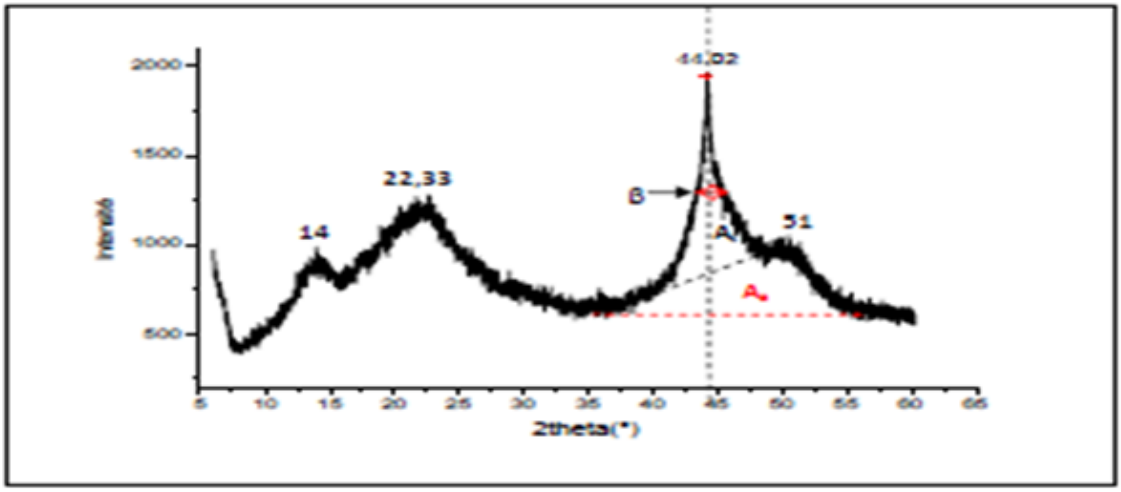


Figure IV.5: spectre infrarouge du PEG 6000.

IV.1.2.DRX

❖ **Valsartan**

D'après le diffractogrmme X (figure IV.6), nous remarquons que valsartan présente une série de 4 raies de diffraction relativement à des angles 2θ= 15 ; 22 ; 44 ; et 50°. Seul le pic à 44° représente une structure partiellement cristallisée, les 3 autres pics sont larges est aplatis rappelant une structure amorphe. Ce qui indique que le valsartan est à l'état semi cristallin.



β : largeur à mi-hauteur ; Ac : surface de la raie à 2θ= 44,02° de la zone cristallisée ; Aa : surface à la base du pic correspondant à la zone amorphe.

Figure IV.6: diffractogramme X de poudre du valsartan [96].

❖ **Chitosane**

Le diffractogramme X du chitosane est présenté sur la figure IV.7.

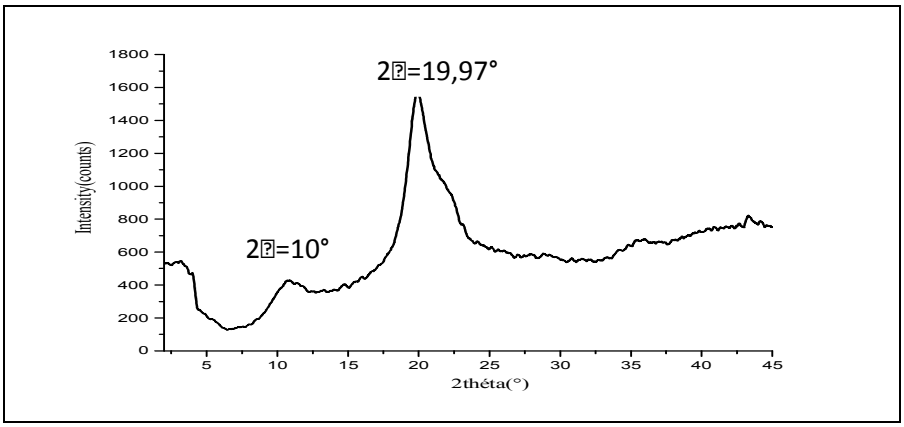


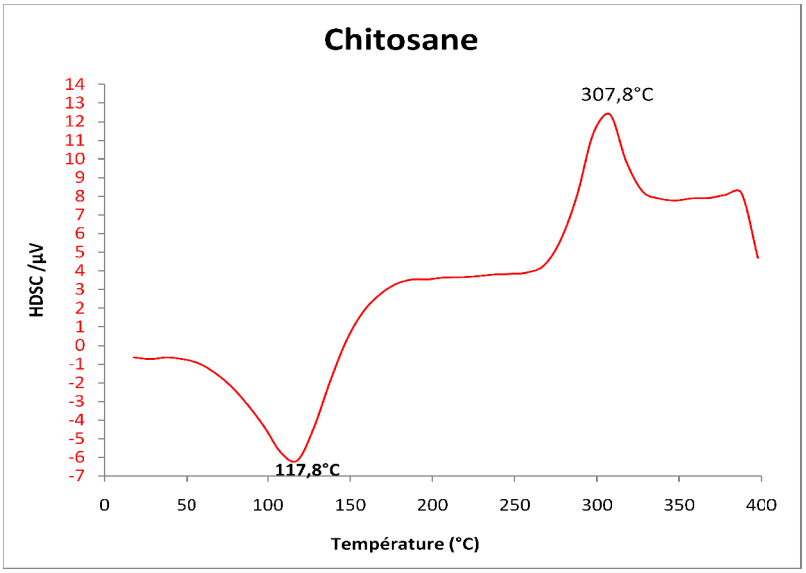
Figure IV.7: Diffractogramme X de poudre du chitosane.

L'apparition d'une raie à 2θ= 19,97° d'intensité élevée correspond à une phase cristallisée, tandis que le pic à 2θ=10° apparaît ici sous forme d'une large raie de faible intensité correspond beaucoup plus à des zones amorphes caractéristiques de la structure semi-cristallisée du polymère [93].

IV.1.3.DSC

- **Chitosane**

Sur la figure est présentée la courbe d'analyse par DSC de la poudre du chitosane.



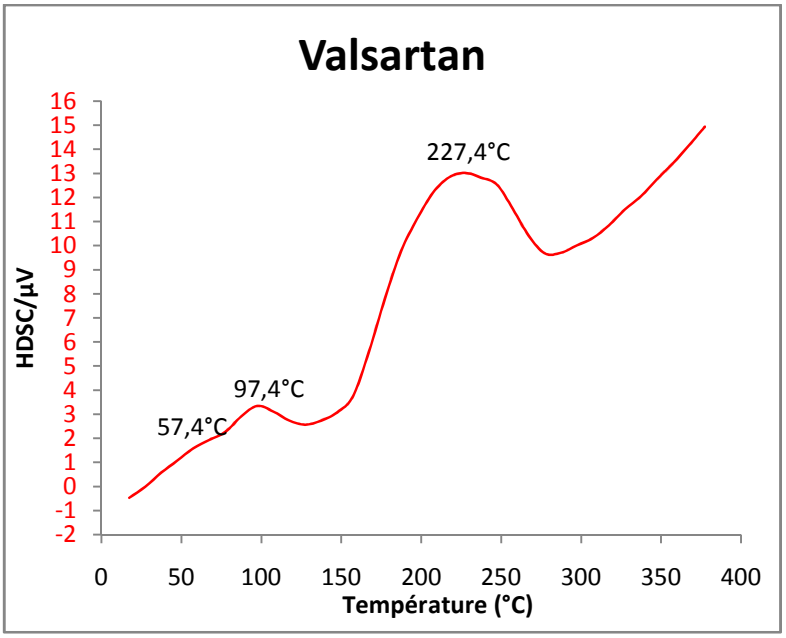
FigureIV.8: thermogramme par DSC du chitosane.

Le thermogramme du chitosane présente essentiellement deux pics successifs, le premier à 117,8°C est exothermique correspond au processus de l'évaporation de l'eau associée aux groupements hydrophiles au sein des phases amorphes du polymère [93]. Le second à 307,8°C est endothermique serait attribué à la décomposition par désacétylation du chitosane [94]. Ces deux pics sont caractéristiques de la structure du chitosane, il a été remarqué que le thermogramme ne présente ni un processus de transition vitreuse ni de fusion. Ce qui signifie que le chitosane est amorphe et se dégrade au-delà de 250°C [95].

❖ **Valsartan**

L'analyse par DSC du Valsartan a donné le thermogramme de la figure IV.9

Nous observons 2 pics endothermiques de faibles intensités successifs à 57,4°C et à 97,4°C correspondant respectivement à la température de transition vitreuse (Tg) et à l'évaporation de l'eau d'hydratation, le troisième pic endothermique à 227,4°C d'intensité très élevée est attribué au processus d'échange de flux de chaleur de décomposition de la molécule. Ces processus d'échange de flux de chaleur sont spécifiques à la structure du principe actif.



FigureIV.9: thermogramme par DSC du valsartan

IV.1.4. Analyse par MEB

- **chitosane**

Les images obtenues par la microscopie électronique à balayage de l'échantillon du chitosane, avec différents agrandissements, sont présentées sur la figure IV.10.

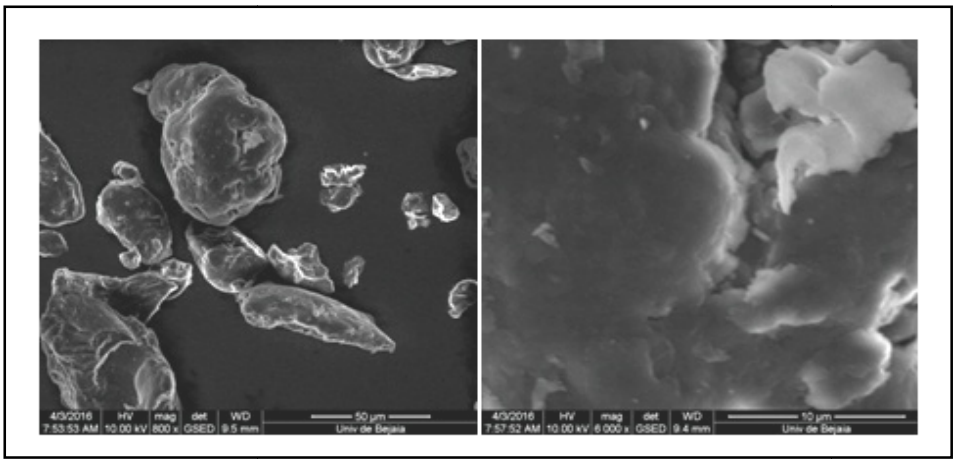


Figure IV.10: Images de chitosane par MEB

Les images de la figure IV.10 révèlent que le chitosane est composé de grains de forme plus ou moins arrondie.

Seconde partie

IV.2.Détermination du taux d'encapsulation par spectrophotométrie UV-visible

Le spectre obtenu sur la **figure IV.11** indique que le valsartan (PA) présente une importante bande d'absorption UV-visible entre 200 et 400nm, avec une absorbance maximale située à une longueur d'onde maximale de 203 nm, et deux autres bandes moins intenses successivement à 225nm et à 250nm. Mais, la plus spécifique de ce principe actif est celle située à 250 nm puisqu'elle n'interfère pas en général avec les bandes des autres adjuvants de l'émulsion, tels que les vecteurs (les polymères, en particulier le chitosane qui comporte une bande entre 200 et 211nm) qui risquent de masquer celle du principe actif.

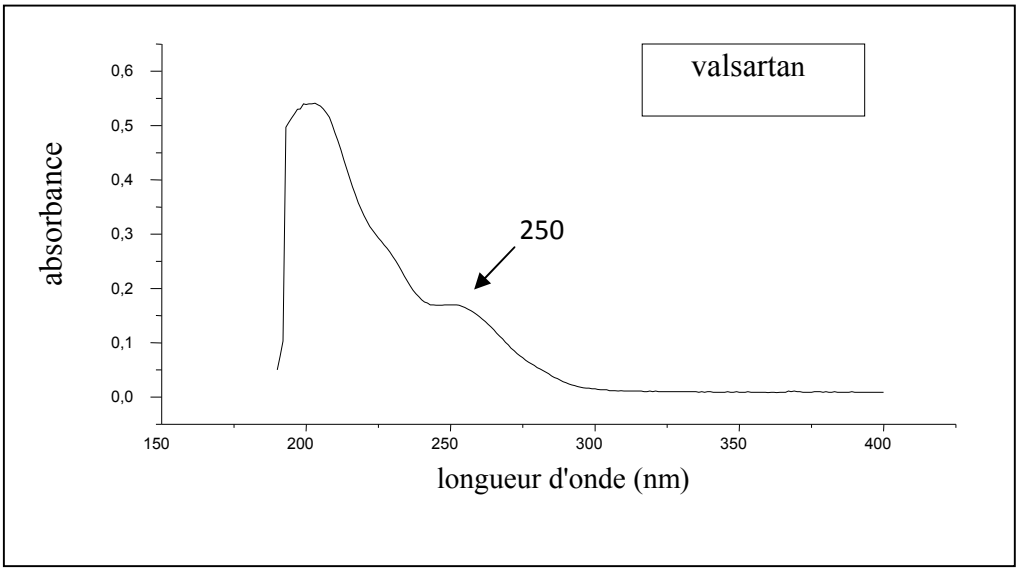


Figure IV.11 : spectre UV-visible du valsartan dans l'eau distillée

Les taux d'encapsulation ont été déterminés par rapport à la courbe d'étalonnage de la figure IV.12.

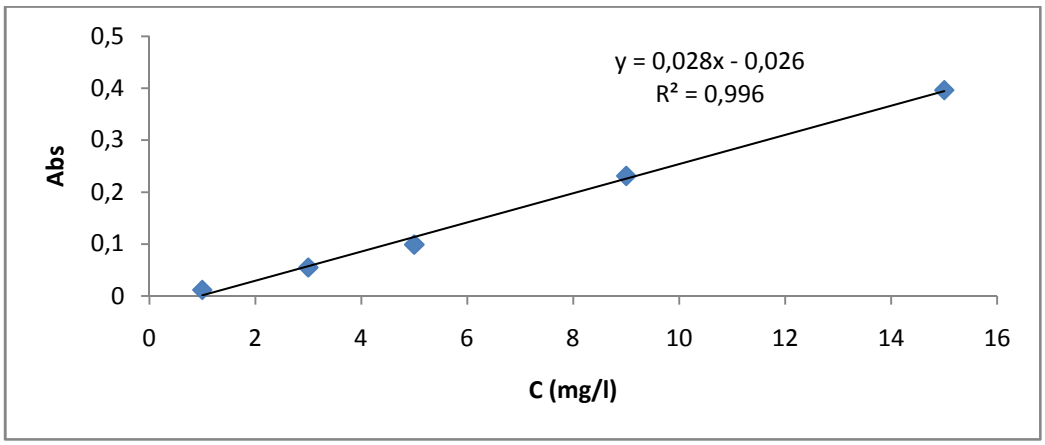


Figure IV.12: courbe d'étalonnage de valsartan dans l'éthanol à 250nm.

Le taux ou l'efficacité d'encapsulation E est exprimé par la relation IV.1 suivante :

$$E(\%) = \frac{C_i - C_{sur}}{C_i} \times 100 = \frac{C_{par}}{C_i} \times 100 \quad \text{(IV.1)}$$

Où,

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

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

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

Une autre formulation du taux d'encapsulation peut être faite en fonction des masses de valsartan. Pour cela, nous pouvons écrire (équation IV.2):

$$E(\%) = \frac{m_i - m_{sur}}{m_i} \times 100 = \frac{m_{par}}{m_i} \times 100 \quad \text{(IV.2)}$$

Où,

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

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

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

IV.2.1.Encapsulation dans l'huile d'argan

Nous avons effectué 4 essais avec l'huile d'argan à T_{amb}=20°C et au pH= 7 (neutre).

Pour cela, nous avons testé au départ l'influence de deux types de tensioactifs, le CTAB cationique et le SDS anionique, avec lesquels nous avons réalisé 2 essais d'encapsulation pour chacun d'eux. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le SDS, pour lequel nous avons opté pour la suite de notre travail. D'autres essais ont été réalisés au pH=3.66 relatif à la solution de chitosane à 1% d'acide acétique, en maintenant fixes les autres paramètres et en utilisant comme tensioactif le SDS. Les résultats sont résumés dans le **tableau IV.1**

Tableau IV.1 : Le taux d'encapsulation de valsartan dans l'huile d'argan

Tensioactif	**0,1 % CTAB**		**0,1 % SDS**			
Masse de PEG(mg)	**100mg PEG**	**0mg PEG**	**100mg PEG**		**0mg PEG**	
			pH=7	**pH=3,66**	**pH=7**	**pH=3,66**
Taux d'encapsulation (%)	10,83%	28,97%	38,47%	42,65	34 %	38,81

IV.2.2. Encapsulation dans le dichlorométhane

IV.2.2.1. Influence du pH de la phase aqueuse sur le taux d'encapsulation

Pour étudier l'effet du pH de la phase aqueuse sur le taux d'encapsulation du valsartan, nous préparons une série d'émulsions à différents pH (3,66; 4; 5 ; 6 ; 7 et 8). Les autres paramètres sont maintenus fixes : $V_{dichlorométhane}$=10ml ; SDS=0,1% (40mg) ; Chitosane=300mg; $V_{acide\ acétique}$=40ml ; le temps d'émulsion=1mn ; la température= ambiante (20-25°C) ; l'évaporation des solvants est faite sous agitation pendant une nuit.

Nous avons effectué pour chaque valeur de pH deux essais, le premier avec 100mg de PEG et l'autre sans PEG. Les taux d'encapsulation des différentes formulations sont donnés dans le **tableau IV.2.**

Tableau IV.2 : Taux d'encapsulation du valsartan obtenus à différents pH de la phase aqueuse.

pH de la phase aqueuse	**Taux d'encapsulation (%)**	
	Avec PEG	**Sans PEG**
pH 3.66	**81,43**	**75,29**
pH 4	70,68	74,36
pH 5	75,25	65
pH 6	67,79	55,89
pH 7	22,35	0
pH 8	54,14	41,36

D'après la **figure IV.12,** nous remarquons que le taux d'encapsulation du valsartan diminue avec l'augmentation de la valeur du pH entre 4 et 7, puis celui-ci augmente pour des valeurs du pH comprises entre 7 et 8. Le meilleur taux d'encapsulation est d'environ 81.43% correspondant au pH=3,66 et avec 100 mg de PEG.

L'efficacité d'encapsulation du valsartan diminue relativement à 75,29% sans ajout de PEG. Les valeurs minimales des taux d'encapsulation sont enregistrées à pH=7 (neutre), expliqué par la diminution de la protonation des groupements amino du chitosane, ce qui favorise d'une part les forces de répulsion entre les groupements sulfates chargés

négativement du SDS, et d'autre part les doublets libres des groupements amino du polymère. D'où la déstabilisation de l'émulsion à l'interface eau/huile.

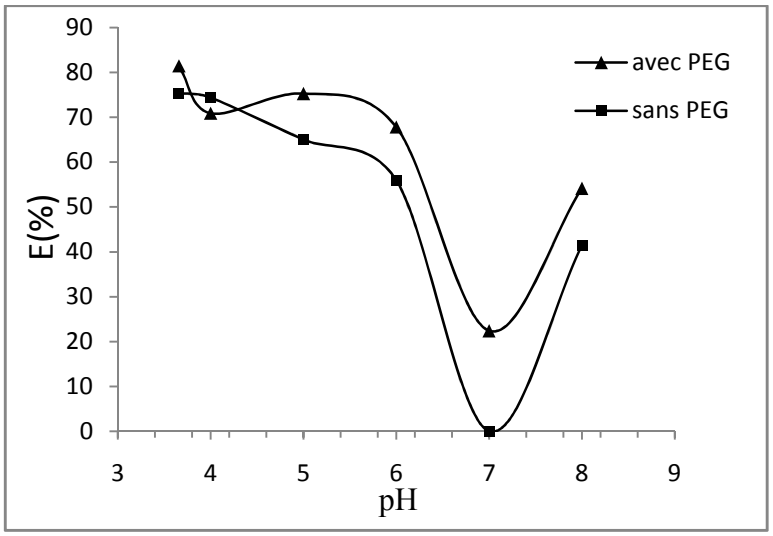


Figure IV.13 : Variation du taux d'encapsulation du valsartan en fonction du pH avec et sans PEG.

IV.2.2.2. Influence de la concentration du dodécyl sulfate de sodium (tensioactif) sur le taux d'encapsulation

Afin de déterminer l'influence de la concentration du SDS sur le taux de l'encapsulation, des microparticules ont été préparées avec différentes concentrations de SDS (0,025 à 0,2%) présent dans la phase organique. Les résultats sont représentés dans le **tableau IV.3.**

Tableau IV.3: taux d'encapsulation du valsartan à différents pourcentages de SDS.

SDS (%)	0,2	0,15	**0,1**	0,05	0,025
E(%)	67,36	61,12	**81,43**	49,54	51,64

D'après la courbe représentative de la **figure IV.13**, nous remarquons que le taux d'encapsulation du valsartan, dans la matrice Chitosane/PEG, varie en fonction du pourcentage massique du tensioactif, et atteint une valeur optimale de 81,43% pour 0,1% de SDS. La valeur minimale d'environ 49,54% a été obtenue avec 0,05% de SDS. Ceci peut être

expliqué par l'influence de la charge négative du tensioactif sur l'équilibre et la stabilité de l'émulsion.

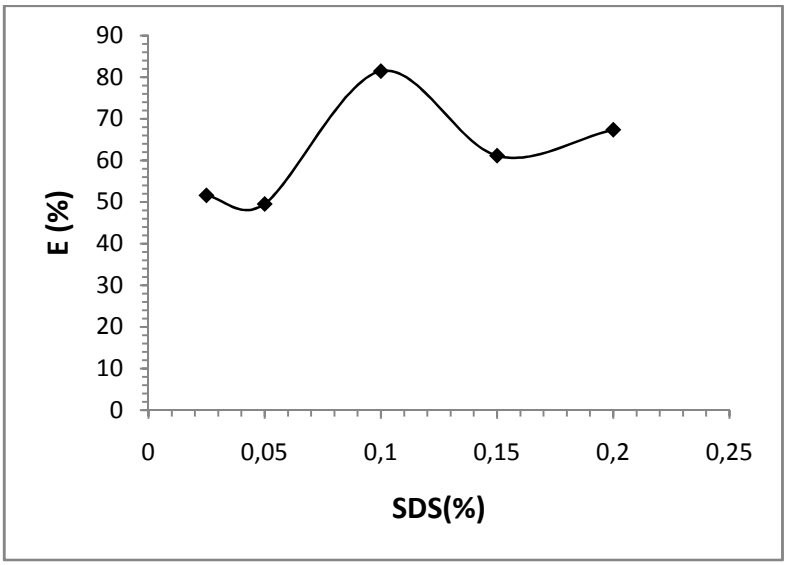


Figure IV.14: Variation du taux d'encapsulation de valsartan en fonction du pourcentage massique du SDS.

IV.2.2.3.Influence de la température

Pour étudier l'effet de la température sur le taux d'encapsulation du valsartan, nous avons préparé une série d'émulsions dans une gamme de températures : 0°C; 10°C et 37°C de la phase dispersée (eau), en fixant les autres paramètres aux valeurs optimales qui sont : pH=3.66; le taux de SDS=0.1% ; masse de Chit= 300 mg et masse de PEG= 100mg. Les résultats sont présentés dans le **tableau IV.4** suivant :

Tableau IV.4: effet de la température sur le taux d'encapsulation.

Température	0	10	T_{amb} =20°C	37
E(%)	78,18	75,93	**81,43**	61,39

En comparant les résultats, nous constatons que le meilleur taux d'encapsulation de l'ordre de 81.43% est obtenu à la température de 20°C. De plus, les valeurs augmentent de 0°C à 20°C, puis celles-ci décroissent à 37°C. La diminution du taux d'encapsulation aux températures plus élevées peut être expliquée par la diminution de la solubilité du valsartan [96]. Tandis que l'abaissement de la température provoque la recristallisation du polymère ce

qui fait diminuer la taille des micropores existant dans l'hydrogel, d'où la diminution de la diffusion de la solution du principe actif dans la matrice polymère, et du taux d'encapsulation à basse température.

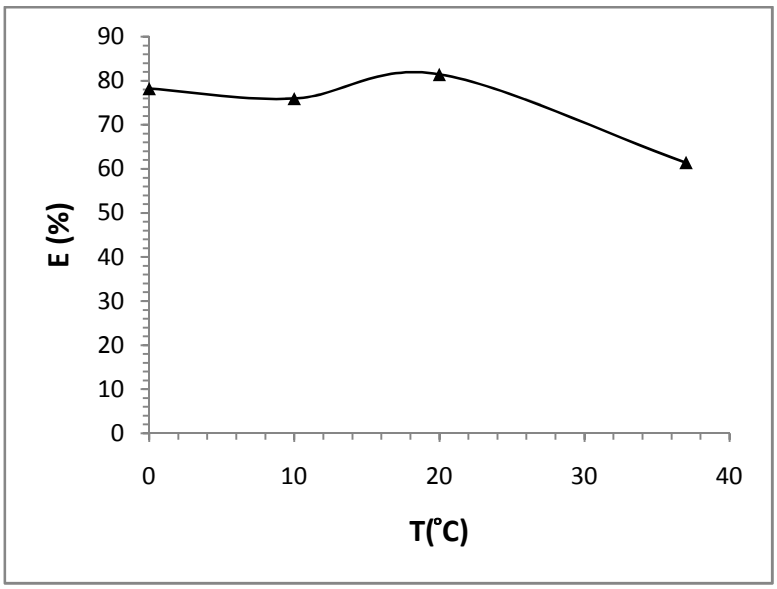


Figure IV.15: Variation de taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la température.

IV.2.2.4.Influence de la masse et du taux de Chitosane

Les résultats du **tableau IV.5** montrent l'effet de la masse du chitosane sur le taux d'encapsulation du valsartan.

Tableau IV.5: taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la masse du chitosane.

Masse de chitosane (mg)	**150**	**200**	**250**	**300**	**400**
Taux d'encapsulation	74,53	62,07	41,35	**81,43**	76,03

La figure IV.16 représente la variation d'efficacité d'encapsulation du valsartan en fonction de la masse du chitosane. D'après les résultats du tableau IV.6 et l'allure de la courbe de variation, nous concluons que la masse du chitosane a une grande influence sur le taux d'encapsulation du valsartan, la valeur optimale estimée à 81,43% est obtenue pour une masse de 300mg de chitosane. Nous notons une diminution du taux d'encapsulation pour une masse plus élevée (400mg) et moins importante (250mg) en chitosane, ce qui montre que la variation

de la masse du polymère fait changer soit la taille des particules ou bien la viscosité du mélange. Pour le premier, l'augmentation de la taille des particules provoquent la diminution de la surface d'échange de la matrice avec les molécules du PA au sein de la solution. Pour le second facteur, la viscosité influe sur les phénomènes interfaciaux se produisant au sein d'une émulsion. D'où, leur influence sur le taux d'encapsulation du PA.

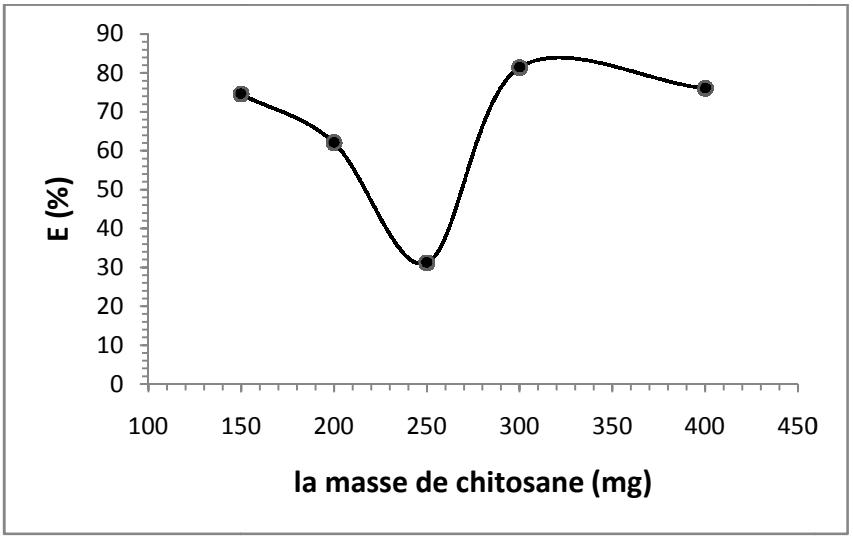


Figure IV.16 : Variation de taux d'encapsulation du valsartan en fonction de la masse du chitosane.

Troisième partie

IV.3.Caractérisation des microparticules

IV.3.1.IRTF

En comparant les spectres de valsartan, chitosane et PEG6000 à celui des microparticules obtenues dans des différentes conditions (pH; SDS;Chitosane;T°), nous remarquons que des bandes spécifiques apparaissent dans les microparticules, mais celles-ci ont subit des changements par rapport à leurs intensités et à leurs positions. Certaines d'entre elles interférent avec les bandes du polymère.

IV.3.1.1.Microparticules avec l'huile d'argan

- **Analyse 01 :** pour l'essai de 300mg de chitosane, SDS=0.1%, PEG=100mg, T_{amb}=20°C et pH =3.66.

Les spectres IR des microparticules, des matières premières et de l'huile d'argan ont été regroupés dans la figure IV.17 qui montrent certaines modifications des bandes IR.

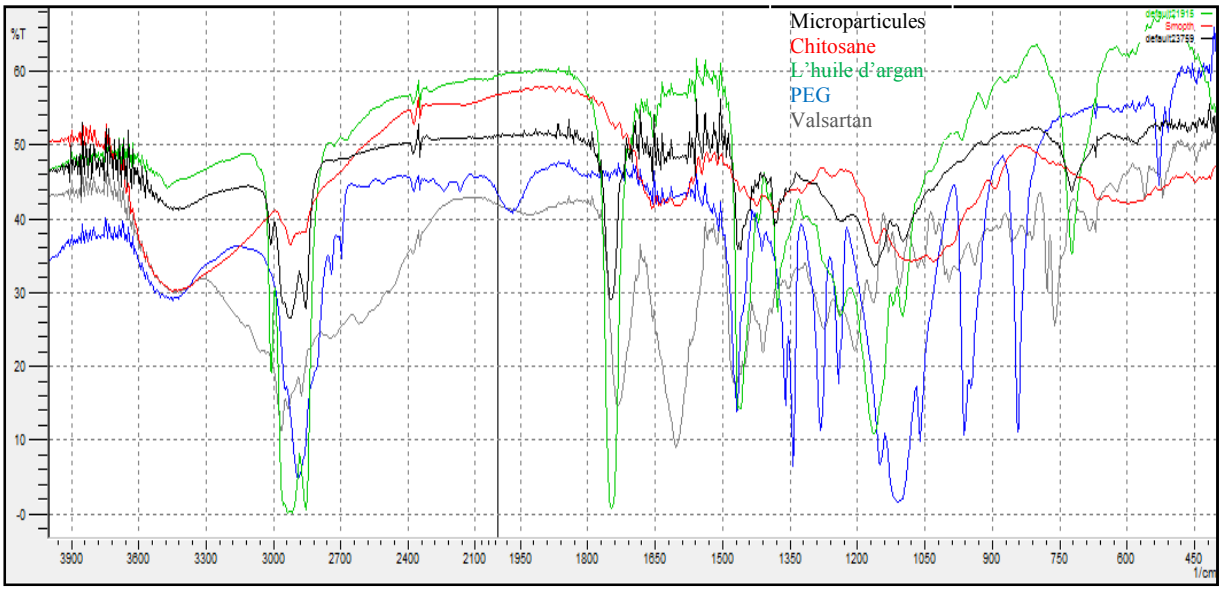


Figure IV.17: Comparaison des spectres IR du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules dans l'huile d'argan à pH=3.66.

Les principales bandes d'absorption IR caractéristiques sont récapitulé dans le tableau IV.6, qui montrent que les bandes principales du principe actif sont masquées par celles del'huuile d'argan et du chitosane.

Tableau IV.6: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et l'huile d'argan avec les microparticules dans l'huile d'argan à pH=3.66.

Valsartan		**Chitosane**		**PEG6000**		**L'huile d'argan**		**Microparticules**	
Types de vibration et de liaison	***Nombres d'onde (cm^{-1})***	***Types de vibration et de liaison***	***Nombres d'onde (cm^{-1})***	***Types de vibration et de liaison***	***Nombres d'onde (cm^{-1})***	***Types de vibration et de liaison***	***Nombres d'onde (cm^{-1})***	***Types de vibration et de liaison***	***Nombres d'onde (cm^{-1})***
□(OH)	3500	□(OH)	3000-3600	□(OH)	3453	$\upsilon(O-H)_{lié}$ acide	3470	$\upsilon(O-H)_{lié}$ acide	3446
□ (NH)	3400 ; 3500	$□_s$ (NH) $□_{as}$ (NH)	3000-3500	$□(CH_2)$	2882	υ $(C-H)_{arom}$	3016	υ $(C-H)_{arom}$	3005
□(C-H)arom, $□(CH_3)$	2969, 2932 2875	$□(CH_2)$ et □(C-H)	2920	$□(CH_2)$	1468	$\upsilon as(CH_3)$	2935	$\upsilon as(CH_3)$	2918
□(C=O) de COOH	1730	□(C=O) de l'amide I	1650	□(CO-H)	1345	$\upsilon s(CH_2)$	2854	$\upsilon s(CH_2)$	2850
□ (C=O) amide 3^{aire}	1600	δ(CO-N) amide II	1580	$□(CH_2)$	1279-1243	$\upsilon(C=O)_{acide}$	1747	$\upsilon(C=O)_{acide}$	1745
□(C C)$_{arom}$	1470	δs (CH_2)	1382	□(C-O-C)	1148-1060 -1111	δs (CH_2)	1465	δs (CH_2)	1459
□(C-H)	1411	□(C-O-C)	1154			$\delta as(CH_3)$	1379	$\delta as(CH_3)$	1382
□(C-N)	1206	υ(C-O)	1125			υ(C-O)	1163	υ(C-O)	1161
δ(NNN)tétrazole	995	δ (OH)	986			$\delta as(CH_2)$	723	$\delta as(CH_2)$	721
δhp(C-H)arom	759	δ (CH)	674- 567						
δhp(NH)tétrazole	560-521								

IV.3.1.2.Microparticules avec le dichlorométhane

❖ **Analyse 01 :** pour l'essai de 300mg de chitosane, SDS=0.1%, PEG=100mg, T=0°C.

L'analyse infrarouge des microparticules réalisées à 0°C, comparée à celles des matières premières a été résumée dans la figure IV.18

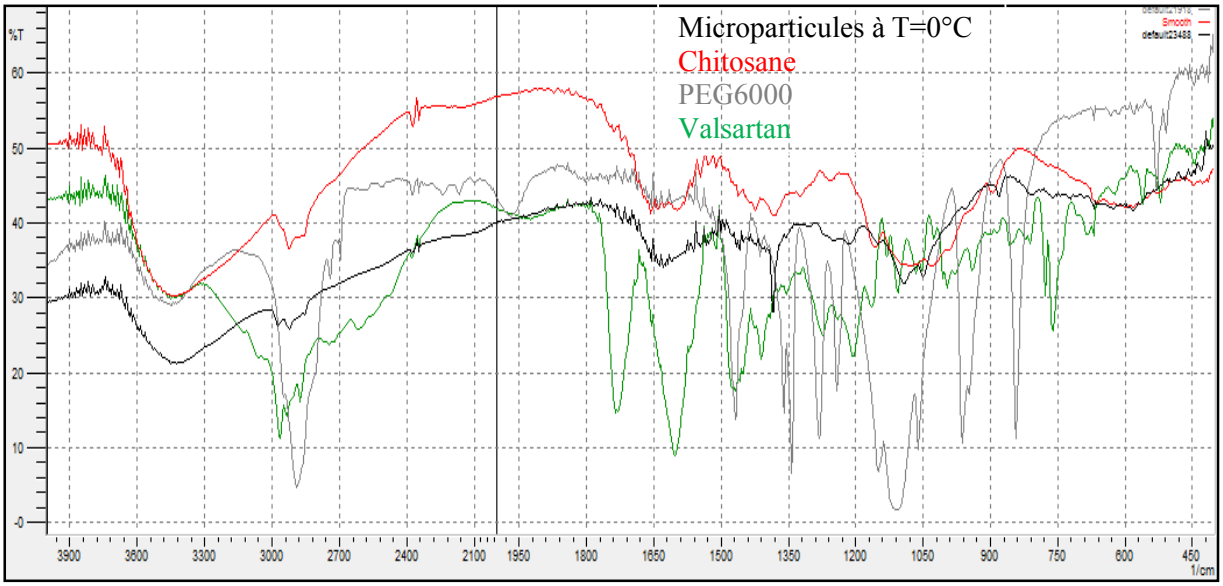


Figure IV.18: Comparaison des spectres IR du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules à 0°C.

Les principales bandes d'absorption IR caractéristiques sont récapitulé dans le tableau IV.7, qui montre que les bandes IR du chitosane masquent majoritairement celles du valsartan, et nous remarquons l'apparition d'une nouvelle bande moyenne et fine à environ 1380cm^{-1} due à l'association du groupement COOH de la fonction acide du principe actif avec les groupement NH_2 du chitosane par des liaisons hydrogènes.

Tableau IV.7: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à T=0°C

Valsartan		**Chitosane**		**PEG6000**		**Microparticules**	
Types de vibration et de liaison	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*
□(OH)	3500	□(OH)	3000-3600	□(OH)	3453	□(OH)	3000-3600
□ (NH)	3400 ; 3500	$□_s$ (NH) $□_{as}$ (NH)	3000-3500	□(CH_2)	2882	$□_s$ (NH) $□_{as}$ (NH)	3000-3500
□(C-H)arom, □(CH_3)	2969, 2932 2875	□(CH_2) et □(C-H)	2920	□(CH_2)	1468	□(CH_2) et □(C-H)	2917
□(C=O) de COOH	1730	□(C=O) de l'amide I	1650	□(CO-H)	1345	δ(CH_2)	1382
□ (C=O) amide 3^{aire}	1600	δ(CO-N) De l'amide II	1580	□(CH_2)	1279-1243	□ (C-O-C)	1091
□(C C)$_{arom}$	1470	δs (CH_2)	1382	□(C-O-C)	1148-1060-1111	□(C-C-O)	881
□(C-H)	1411	□(C-O-C)	1154				
□(C-N)	1206	υ(C-O)	1125				
δ(NNN)tétrazole	995	δ (OH)	986				
δhp(C-H)arom	759	δ (CH)	674- 567				
δhp(NH)tétrazole	560-521						

❖ **Analyse 02 :** pour l'essai de 300mg de chitosane, SDS=0.1%, PEG=100mg, T=10°C

La comparaison des spectres IR des microparticules obtenues à 10°C avec ceux des matières premières est présentée dans la figure IV.19 et les principales bandes d'absorption IR caractéristiques sont récapitulé dans le tableau IV.8.

Les mêmes remarques que le précédent spectre à 0°C ont été relevées sur le spectre IR des microparticules préparées à 10°C, seulement cette fois-ci l'intensité de la bande à 1380 cm^{-1} devient plus importante, qui témoigne de l'augmentation de l'effet des liaisons hydrogènes sur le groupement COOH du principe actif induit par les groupements amino du polymère.

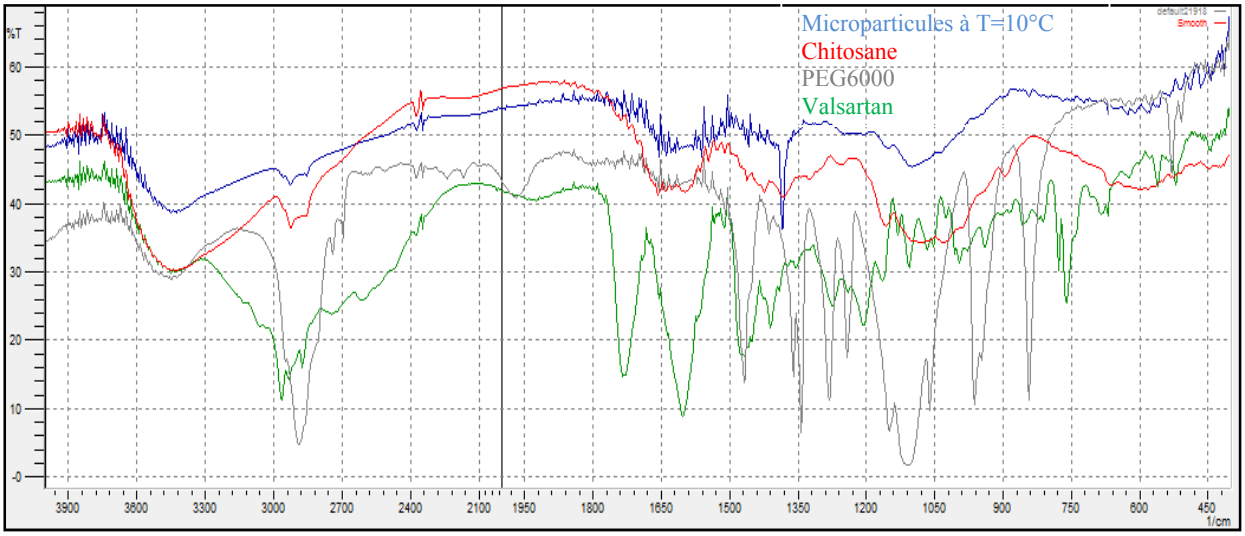


Figure IV.19: Comparaison des spectres IR du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules à T=10°C

Tableau IV.8: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à T=10°C.

Valsartan		**Chitosane**		**PEG6000**		**Microparticules**	
Types de vibration et de liaison	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*
□(OH)	3500	□(OH)	3000-3600	□(OH)	3453	□(OH)	3000-3600
□ (NH)	3400 ; 3500	□$_s$ (NH) □$_{as}$ (NH)	3000-3500	□(CH_2)	2882	□$_s$ (NH) □$_{as}$ (NH)	3000-3500
□(C-H)arom, □(CH_3)	2969, 2932 2875	□(CH_2) et □(C-H)	2920	□(CH_2)	1468	□ (CH_2)	2927
□(C=O) de COOH	1730	□(C=O) de l'amide I	1650	□(CO-H)	1345	δs (CH_2)	1385
□ (C=O) amide 3^{aire}	1600	δ(CO-N) De l'amide II	1580	□(CH_2)	1279-1243		
□(C C)$_{arom}$	1470	δs (CH_2)	1382	□(C-O-C)	1148-1060-1111		
□(C-H)	1411	□(C-O-C)	1154			□ (C-O-C)	1099
□(C-N)	1206	υ(C-O)	1125				
δ(NNN)tétrazole	995	δ (OH)	986				
δhp(C-H)arom	759	δ (CH)	674- 567				
δhp(NH)tétrazole	560-521						

- **Analyse 03 :** pour l'essai de 300mg de chitosane, SDS=0.1%, PEG=100mg, T=37°C

Les spectres IR des microparticules préparées à 37°C et des matières premières ont été regroupés dans la figure IV.20 et les principales bandes d'absorption IR caractéristiques des substances ont été récapitulées dans le tableau IV.9.

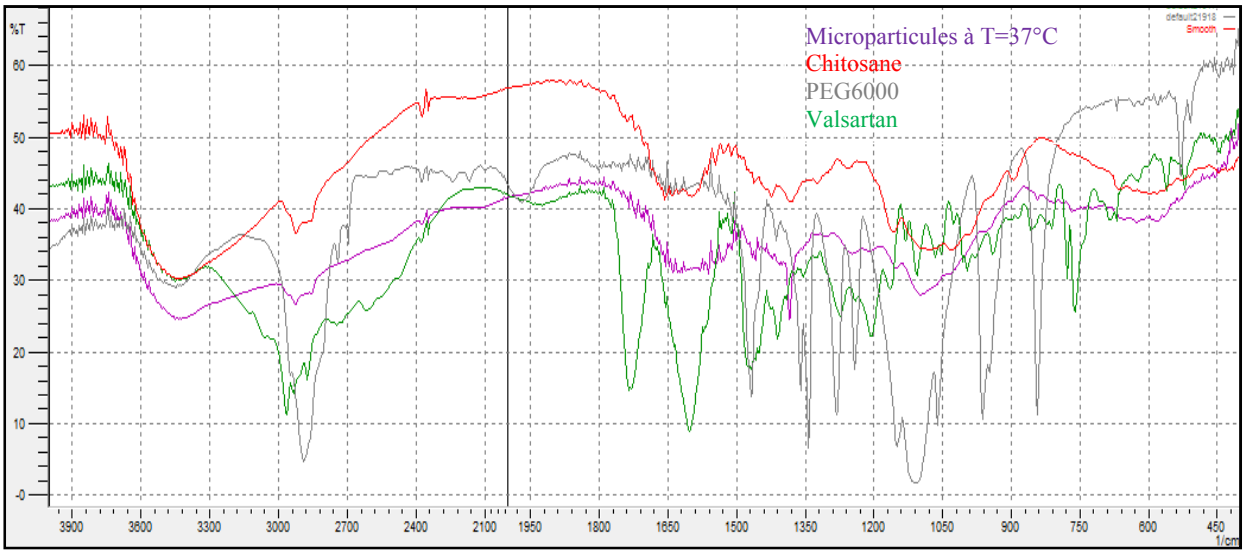


Figure IV.20: Comparaison des spectres IR du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules à T=37°C.

Sur le spectre des microparticules à 37°C, nous remarquons que les bandes IR du chitosane situées entre 1650 et 1500cm^{-1} interfèrent avec celles du PA et masquent celles-ci. La bande à 1380 cm^{-1} a été également observée.

Tableau IV.9: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à T=37°C.

Valsartan		**Chitosane**		**PEG6000**		**Microparticules**	
Types de vibration et de liaison	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*
$\bar{\upsilon}$(OH)	3500	$\bar{\upsilon}$(OH)	3000-3600	$\bar{\upsilon}$(OH)	3453	$\bar{\upsilon}$(OH)	3500
$\bar{\upsilon}$ (NH)	3400 3500	$\bar{\upsilon}_s$ (NH) $\bar{\upsilon}_{as}$ (NH)	3000-3500	$\bar{\upsilon}(CH_2)$	2882	$\bar{\upsilon}$ (NH)	3400 3500
$\bar{\upsilon}(C\text{-}H)_{arom}$, $\bar{\upsilon}(CH_3)$	2969 2932 2875	$\bar{\upsilon}(CH_2)$ et $\bar{\upsilon}$(C-H)	2920	$\bar{\upsilon}(CH_2)$	1468	$\bar{\upsilon}$ (CH_2) et $\bar{\upsilon}$(C-H)	2927
$\bar{\upsilon}$(C=O) de COOH	1730	$\bar{\upsilon}$(C=O) amide I	1650	$\bar{\upsilon}$(CO-H)	1345		
$\bar{\upsilon}$ (C=O) amide 3^{aire}	1600	δ(CO-N) amide II	1580	$\bar{\upsilon}(CH_2)$	1279-1243	$\bar{\upsilon}$ (C=O) amide	1612
$\bar{\upsilon}(C\text{=}C)_{arom}$	1470	$\delta s\ (CH_2)$	1382	$\bar{\upsilon}$(C-O-C)	1148-1060-1111	$\bar{\upsilon}(C\text{=}C)_{arom}$	1473
$\bar{\upsilon}$(C-H)	1411	$\bar{\upsilon}$(C-O-C)	1154			$\delta s(CH_2)$	1383
$\bar{\upsilon}$(C-N)	1206	υ(C-O)	1125			υ(C-O)	1117
$\delta(NNN)_{tétrazole}$	995	δ (OH)	986			δ(OH)	957
$\delta hp(C\text{-}H)_{arom}$	759	δ (CH)	674- 567				
δhp(NH)tétrazole	560-521						

- **Analyse 04 :** pour l'essai de 300mg de chitosane, SDS=0.1%, PEG=100mg, Tamb=20°C et pH=3.66

Nous avons résumé l'analyse IR dans la figure IV.21, et les principales bandes caractéristiques des microparticules préparées à pH=3.66, par comparaison avec celles des matières premières ont été consignées dans le tableau IV.10.

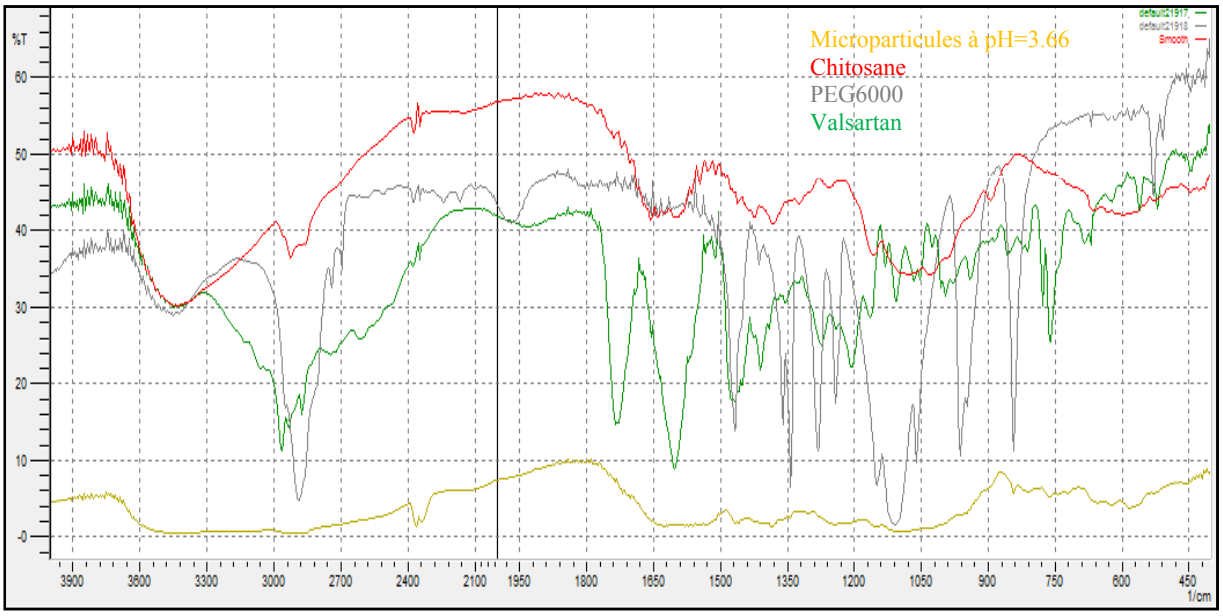


Figure IV.21: Comparaison des spectres IR du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules à pH=3.66.

Les principales bandes d'absorption IR caractéristiques sont récapitulées dans le tableau IV.10.

Tableau IV.10:comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à pH=3.66

Valsartan		**Chitosane**		**PEG6000**		**Microparticules**	
Types de vibration et de liaison	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*
□(OH)	3500	□(OH)	3000-3600	□(OH)	3453	□(OH)	3000-3600
□ (NH)	3400 3500	$□_s$ (NH) $□_{as}$ (NH)	3000-3500	$□(CH_2)$	2882	$□_s$ (NH) $□_{as}$ (NH)	3000-3500
□(C-H)arom, $□(CH_3)$	2969 2932 2875	$□(CH_2)$ et □(C-H)	2920	$□(CH_2)$	1468	$□(CH_2)$ et □(C-H)	2922
□(C=O) de COOH	1730	□(C=O) amide I	1650	□(CO-H)	1345	□ (C=O) amide	1640
□ (C=O) amide 3^{aire}	1600	δ(CO-N) amide II	1580	$□(CH_2)$	1279-1243	$□(C{=}C)_{arom}$	1462
$□(C{=}C)_{arom}$	1470	$δs\ (CH_2)$	1382	□(C-O-C)	1148- 1060- 1111	$δs\ (CH_2)$	1382
□(C-H)	1411	□(C-O-C)	1154			□(C-N)	1245
□(C-N)	1206	υ(C-O)	1125			□(C-O-C)	1146 1100
δ(NNN)tétrazole	995	δ(OH)	986				
δhp(C-H)arom	759	δ (CH)	674- 567			δhp(C-H)arom	856
δhp(NH)tétrazole	560-521					δhp(C-H)arom	757

- **Analyse 05 :** pour l'essai avec 150mg de chitosane, SDS=0.1%, PEG=100mg, Tamb=20°C et pH=3.66.

Sur la figure IV.22, nous remarquons un déplacement important des principales bandes caractéristiques du valsartan, qui sont la bande « amide I » du CO de la fonction acide de la bande « amide II » du CO-N-H de la fonction amide 2^{aire} vers des nombres d'onde inférieures à celles du valsartan seul. Ce qui est expliqué par l'existence d'importantes liaisons hydrogènes entre ces groupements et ceux du chitosane.

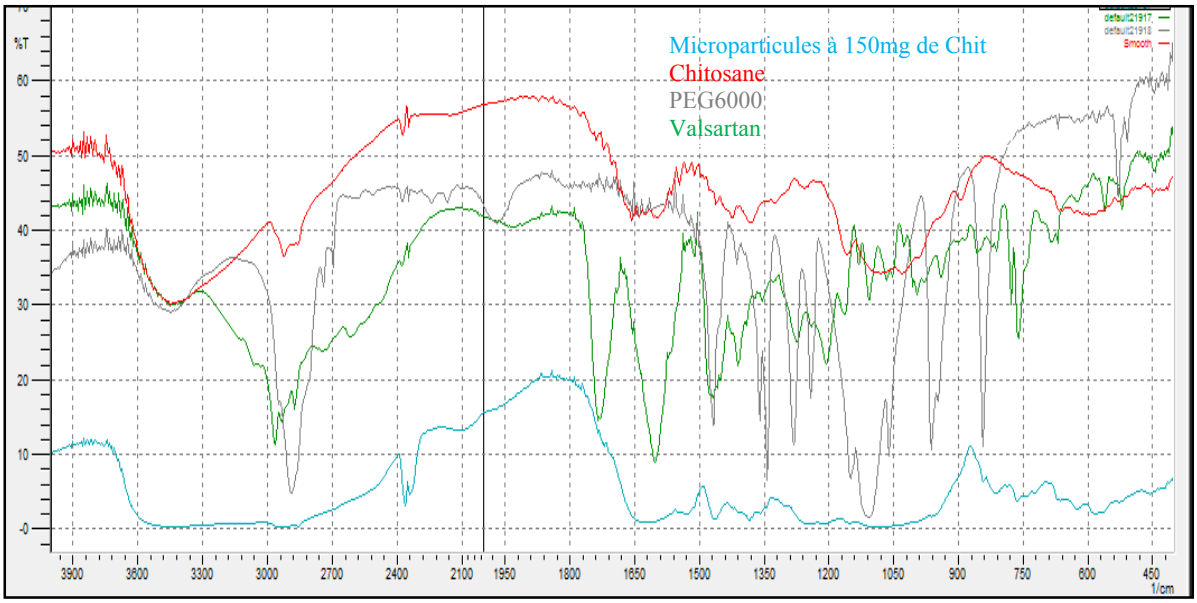


Figure IV.22: comparaison des spectres du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules préparées à pH=3.66 avec 150mg de Chitosane

Les principales bandes d'absorption IR caractéristiques sont récapitulées dans le tableau IV.11.

Tableau IV.11: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à 150mg du chitosane.

Valsartan		**Chitosane**		**PEG6000**		**Microparticules**	
Types de vibration et de liaison	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*
□(OH)	3500	□(OH)	3000-3600	□(OH)	3453	□(OH)	3000-3600
□ (NH)	3400 3500	$□_s$ (NH) $□_{as}$ (NH)	3000-3500	□(CH_2)	2882	$□_s$ (NH) $□_{as}$ (NH)	3000-3500
□(C-H)arom, □(CH_3)	2969 2932 2875	□(CH_2) et □(C-H)	2920	□(CH_2)	1468	□ (CH_2)	2927
□(C=O) de COOH	1730	□(C=O) amide I	1650	□(CO-H)	1345	□ (C=O) amide I	1626
□ (C=O) amide 3^{aire}	1600	δ(CO-N) amide II	1580	□(CH_2)	1279-1243	δ(CO-N) amide II	1540
□($C^{\cdots}_{=}C$)$_{arom}$	1470	δs (CH_2)	1382	□(C-O-C)	1148- 1060- 1111	□(CH_2)	1468-1247
□(C-H)	1411	□(C-O-C)	1154			□(CO-H)	1383
□(C-N)	1206	υ(C-O)	1125			□(C-O)	1200
δ(NNN)$_{tétrazole}$	995	δ (OH)	986			□(C-O-C)	1153 ;1092
δhp(C-H)$_{arom}$	759	δ (CH)	674- 567			δhp(C-H)arom	760
δhp(NH)$_{tétrazole}$	560-521					δhp(C-H)arom	625

- **Analyse 06 :** pour l'essai de 250mg de chitosane, SDS=0.1%, PEG=100mg, Tamb=20°C et pH=3.66

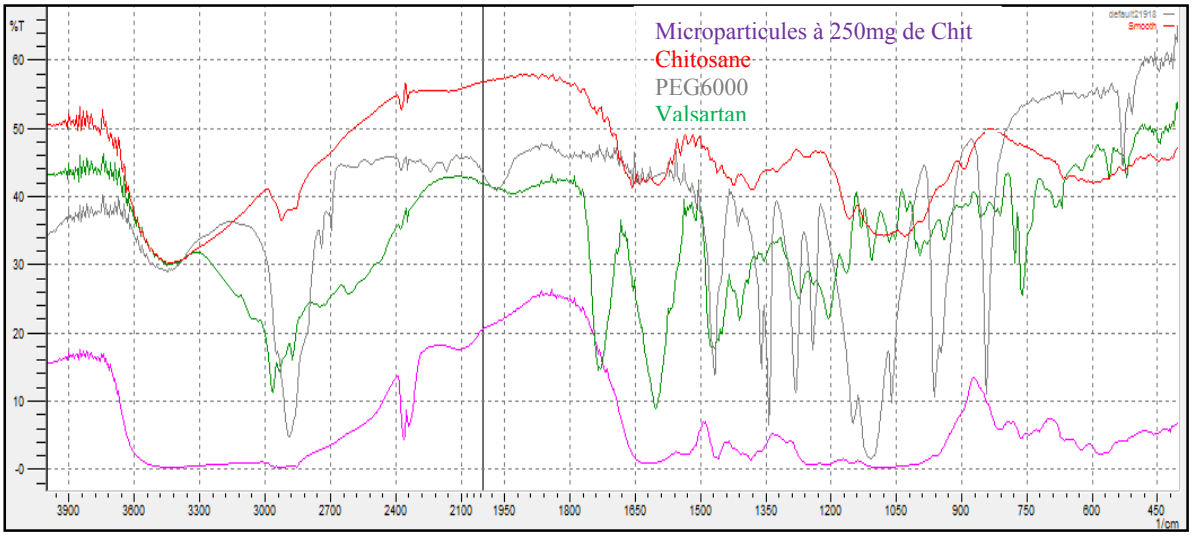


Figure IV.23: comparaison des spectres du Chitosane, du PEG, du valsartan et des microparticules avec 250mg de Chitosane.

Les mêmes remarques concernant le déplacement des bandes amide I et amide II du principe actif vers des nombres d'onde moins élevés du à la formation de liaisons hydrogènes entre les groupements fonctionnels du principe actif avec ceux du polymère.

Les principales bandes d'absorption IR caractéristiques sont récapitulées dans le tableau IV.12.

Tableau IV.12: comparaison des principales bandes d'absorption IR des liaisons et des groupements fonctionnels de valsartan, chitosane, PEG6000 et des microparticules à 250mg du chitosane.

Valsartan		**Chitosane**		**PEG6000**		**Microparticules**	
Types de vibration et de liaison	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*	*Types de vibration et de liaison*	*Nombres d'onde (cm^{-1})*
$\bar{\upsilon}$(OH)	3500	$\bar{\upsilon}$(OH)	3000-3600	$\bar{\upsilon}$(OH)	3453	$\bar{\upsilon}$(OH)	3000-3600
$\bar{\upsilon}$ (NH)	3400 3500	$\bar{\upsilon}_s$ (NH) $\bar{\upsilon}_{as}$ (NH)	3000-3500	$\bar{\upsilon}(CH_2)$	2882	$\bar{\upsilon}_s$ (NH) $\bar{\upsilon}_{as}$ (NH)	3000-3500
$\bar{\upsilon}$(C-H)arom, $\bar{\upsilon}(CH_3)$	2969 2932 2875	$\bar{\upsilon}(CH_2)$ et $\bar{\upsilon}$(C-H)	2920	$\bar{\upsilon}(CH_2)$	1468	$\bar{\upsilon}$ (CH_2)	2932
$\bar{\upsilon}$(C=O) de COOH	1730	$\bar{\upsilon}$(C=O) amide I	1650	$\bar{\upsilon}$(CO-H)	1345	$\bar{\upsilon}$ (C=O) amide I	1623
$\bar{\upsilon}$ (C=O) amide 3^{aire}	1600	δ(CO-N) amide II	1580	$\bar{\upsilon}(CH_2)$	1279-1243	δ(CO-N) de l'amide II	1530
$\bar{\upsilon}(C{:::}C)_{arom}$	1470	δs (CH_2)	1382	$\bar{\upsilon}$(C-O-C)	1148- 1060- 1111	$\bar{\upsilon}(C{:::}C)_{arom}$	1457
$\bar{\upsilon}$(C-H)	1411	$\bar{\upsilon}$(C-O-C)	1154			δs (CH_2)	1382
$\bar{\upsilon}$(C-N)	1206	υ(C-O)	1125			$\bar{\upsilon}$(C-O-C)	1149 1071
δ(NNN)$_{tétrazole}$	995	δ (OH)	986				
δhp(C-H)$_{arom}$	759	δ (CH)	674- 567			δhp(C-H)arom	760
δhp(NH)$_{tétrazole}$	560-521					δhp(C-H)arom	622

IV.3.2.MEB

Les images des microparticules contenant le valsartan sont représentées dans les figures IV.24 et IV.25.

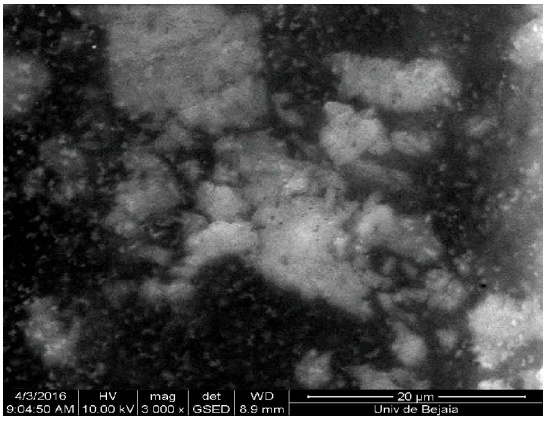
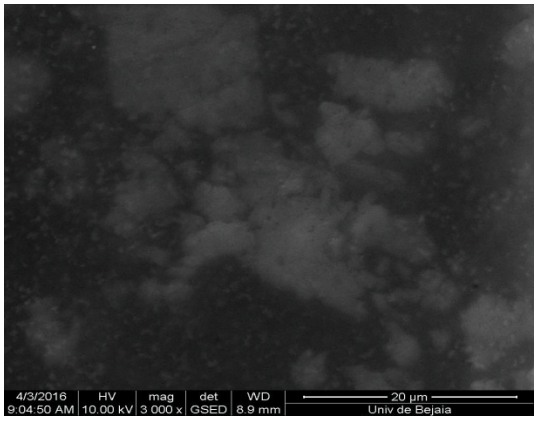


Figure IV.24: Images des microparticules préparées à pH=3.66 dans l'huile d'argan



FigureIV.25: Images des microparticules préparées à pH=3.66 dans le dichlorométhane

Nous pouvons conclure d'après l'aspect de la matrice de la figure IV.24 que le polymère n'a pas subit de transformation morphologique de forme arrondie dans l'huile d'argan, contrairement à la matrice des microparticules préparées dans le dichlorométhane, dont l'image de la figure IV.25 montre une structure plus poreuse et comportant des stries dues une transformation radicale de la morphologie du chitosane.

Quatrième partie

IV.4.Cinétique de libération du Valsartan par dissolution

IV.4.1.Spectres UV-visible et courbes d'étalonnage du Valsartan par spectrophotométrie UV-visible dans différents milieux physiologiques

IV.4.1.1.Dans le milieu gastrique à pH=1.2

Le spectre UV-visible du Valsartan a été obtenu par balayage entre 200 et 400nm, dans le milieu physiologique gastrique à pH= 1.2. Il est représenté par la **figure IV.26** qui indique trois bandes d'absorption. Pour notre cas, nous nous intéressons plus à la troisième bande de longueur d'onde maximale 251 nm, décalée par rapport à celle obtenue dans l'éthanol par un léger effet bathochrome.

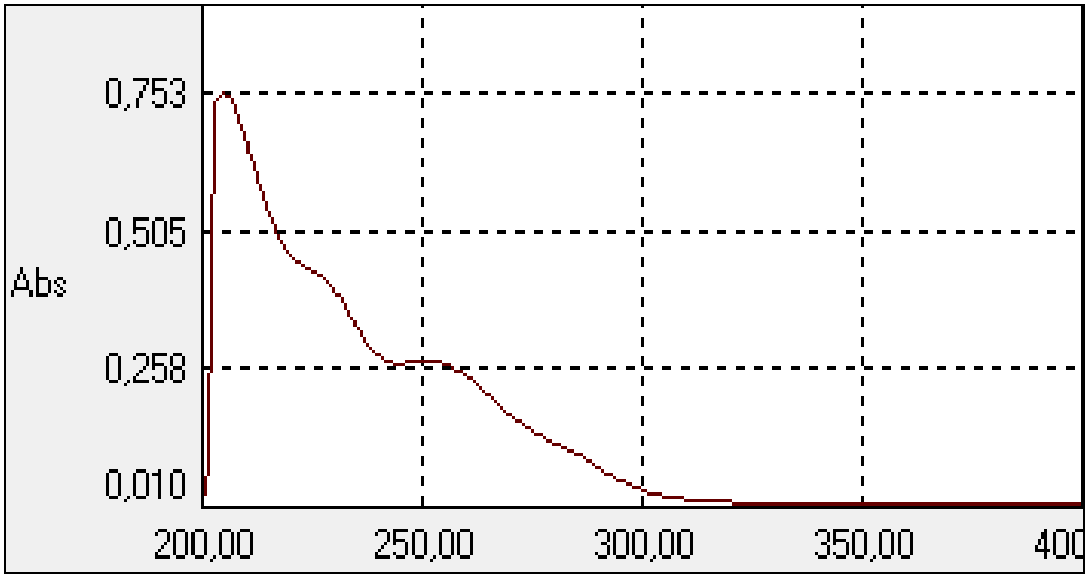


Figure IV.26: Spectre UV-visible du valsartan dans le milieu gastrique de pH=1.2

La courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu gastrique établie à 251nm est représentée sur la **figure IV.27**.

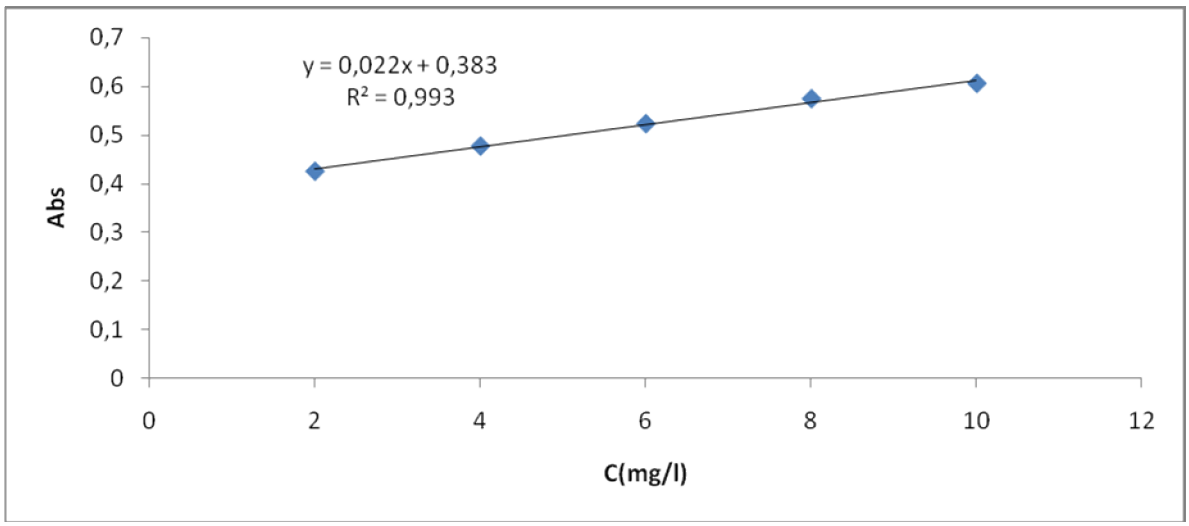


Figure IV.27: Courbe d'étalonnage du valsartan à 251nm dans le milieu gastrique de pH=1.2.

IV.5.1.2.Dans le milieu intestinal à pH=6.8

Nous remarquons également les mêmes principales bandes d'absorption légèrement décalées vers des longueurs plus élevées (effet bathochrome), par rapport à celles obtenues dans l'eau distillée Il est représenté par la **figure IV.28.**

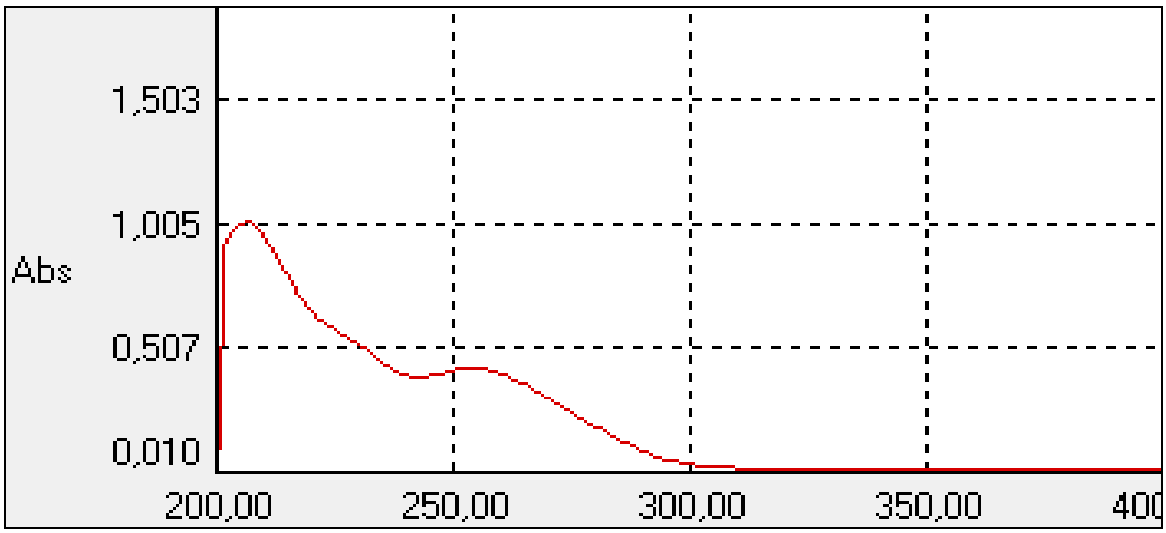


Figure IV.28: Spectre UV-visible du valsartan dans le milieu gastrique de pH=1.2

La courbe d'étalonnage de Valsartan à pH=6.8 établie à 254 nm. est représentée par la **figure IV.29.**

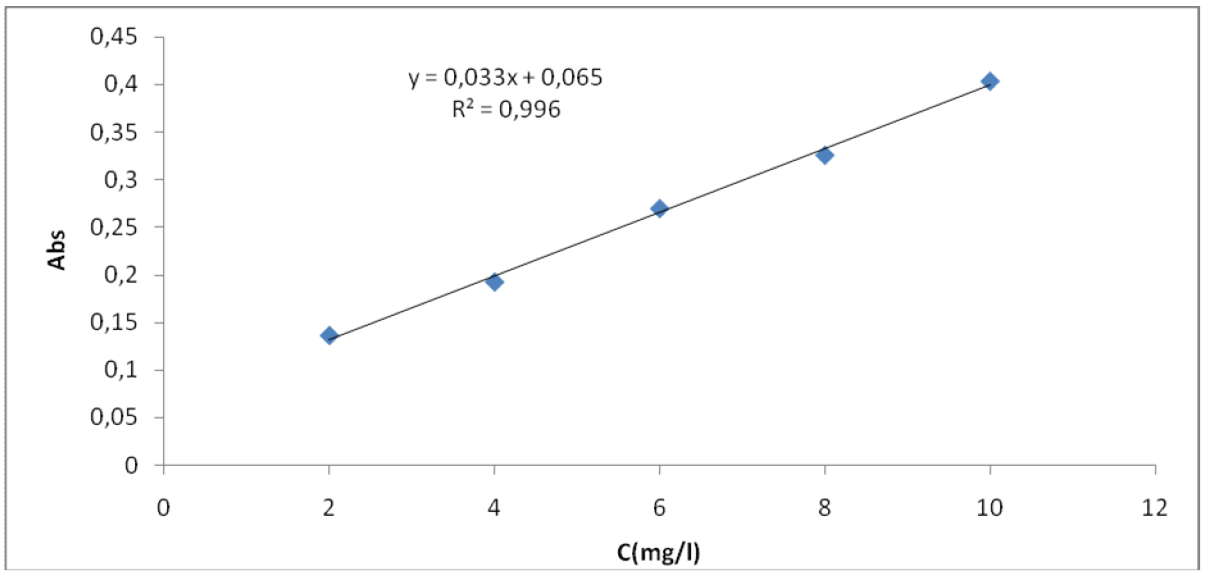


Figure IV.29: courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal (pH= 6.8) à 254 nm.

IV.4.2.Etude de la libération in vitro du valsartan encapsulé dans les microcapsules de Chitosane /PEG.

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

IV.4.2.1.Effet du pH de la phase aqueuse sur la cinétique de libération

IV.4.2.1.1.Profil de libération dans le milieu gastrique

Dans le milieu à pH=1.2, nous n'avons observé aucune libération du valsartan des microparticules préparées dans les conditions optimales. Ce qui signifie que la concentration de valsartan dans le milieu est nulle pendant toute la durée de la cinétique qui est de 2 heures.

Nous pouvons conclure d'une part, que les microparticules de Chitosane/PEG sont gastro-résistantes ce qui empêche le relargage par érosion du principe actif, et d'autre part ce résultat est du à la faible solubilité du valsartan dans le milieu très acide, ce qui diminue aussi la diffusion du principe actif vers le milieu.

IV.4.2.1.2.Profil de libération dans le milieu intestinal

- **Influence du pH de la phase dispersée sur la libération du valsartan**

Le tableau IV.13 représente la concentration du valsartan dans le milieu intestinal, des microparticules préparées dans les conditions optimales et en particulier à un pH=3.66 de la phase dispersée.

Tableau IV.13 : la concentration du valsartan dans les microparticules de Chitosane/PEG dans le milieu intestinal dans les conditions optimales et à pH=3.66 de la phase dispersée.

T (mn)	15	20	25	30	40	50	60	75	120
C(mg/l)	0	0	0	0	0	0	0	5,48	12,68

Les profils de libération du valsartan dans le milieu intestinal (pH 6.8), des microparticules de Chitosane/PEG préparées dans les conditions optimales sont présentés dans la figure IV.30

Nous remarquons une libération très rapide dès les premiers instants correspondant à un effet « burts » attribuée à une adsorption d'une partie des molécules de valsartan dans la couche superficielle de la matrice polymérique. Cette étape est suivie de la cinétique plus lente à effet retard correspondant à une concentration nulle due à une diffusion ralentie des molécules encapsulées du PA existant au sein de la matrice correspondant à un temps compris entre 20 mn et 60mn. Après cette étape, un troisième processus cinétique de relargage plus rapide se déclenche à partir de 60 mn et atteint un maximum de concentration de PA au bout de 120mn, sans décrire un profil d'équilibre à la fin de libération (profil de libération ne comportant pas de palier).

Cette croissance exponentielle qui s'écarte d'une loi de diffusion idéale, et plus ou moins ralentie pourrait être attribuée à la création d'une porosité au sein de la matrice provoquée par le milieu qui diffuse dans les microparticules, au fur et à mesure que le PA se dissout dans le milieu et diffuse à son tour vers la solution pour atteindre la concentration 12.68 mg/l au bout de 120 min.

La libération du principe actif pourrait avoir un effet prolongé et contrôlé en fonction du temps, du à l'existence de fortes interactions telles que les liaisons hydrogènes, favorisées par le milieu acide (pH=3.66), entre d'une part le principe actif et la matrice polymérique, et

d'autre part entre les groupements fonctionnels des différentes chaines du chitosane en créant un réseau plus compact et plus tortueux, ce qui freine la libération du PA.

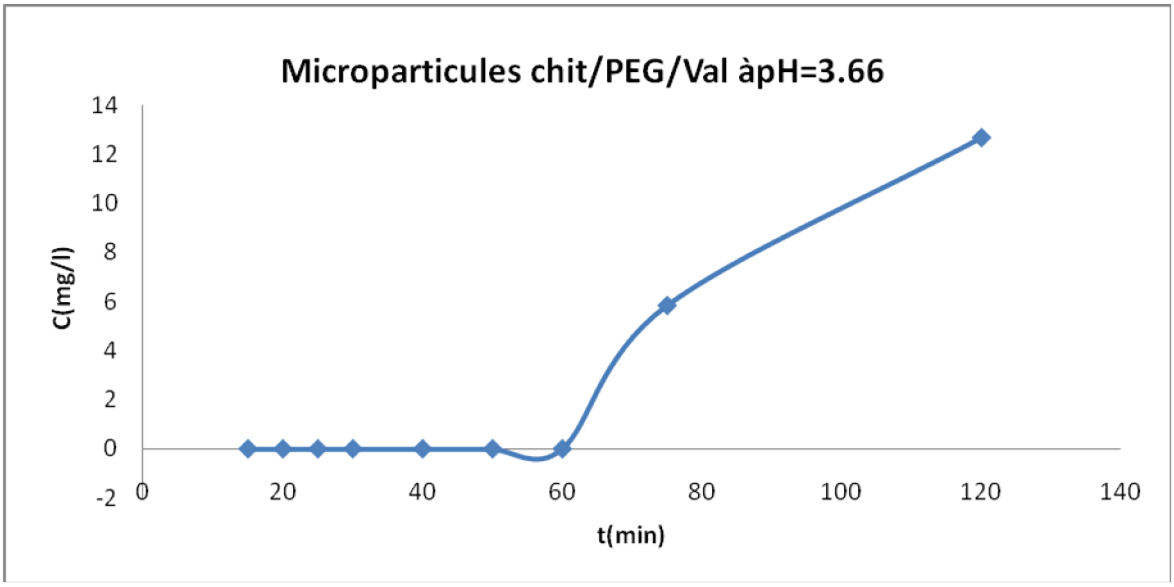


Figure IV.30: profils de la libération dans le milieu gastrique du valsartan dans les conditions optimales.

Le tableau IV.14 représente le profil de libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules préparées à pH=5 de la phase dispersée.

Tableau IV.14: La concentration du valsartan dans les microparticules de Chitosane/PEG dans le milieu intestinal pour pH=5 de la phase dispersée.

T (min)	6	10	15	25	40	50	60	75	90	105	120
C (mg/l)	0.93	1.03	2.7	2.77	3.01	3.3	3.92	3.15	3.81	1.77	2.06

La figure IV.31 présente les profils de libération du valsartan dans le milieu intestinal (pH 6.8), des microparticules de Chitosane/PEG préparées à pH= 5 de la phase dispersée.

Après un effet retard observé de 2 à 10 mn initialement, nous remarquons une libération de valsartan plus rapide des microparticules préparées à pH=5 entre 10 et 20 min correspondant à un profil du modèle d'ordre 1, qui obéit à un mécanisme de diffusion fickienne. Au-delà, le profil de libération tend vers un modèle de libération de type polynomial du à un phénomène complexe d'érosion-gonflement.

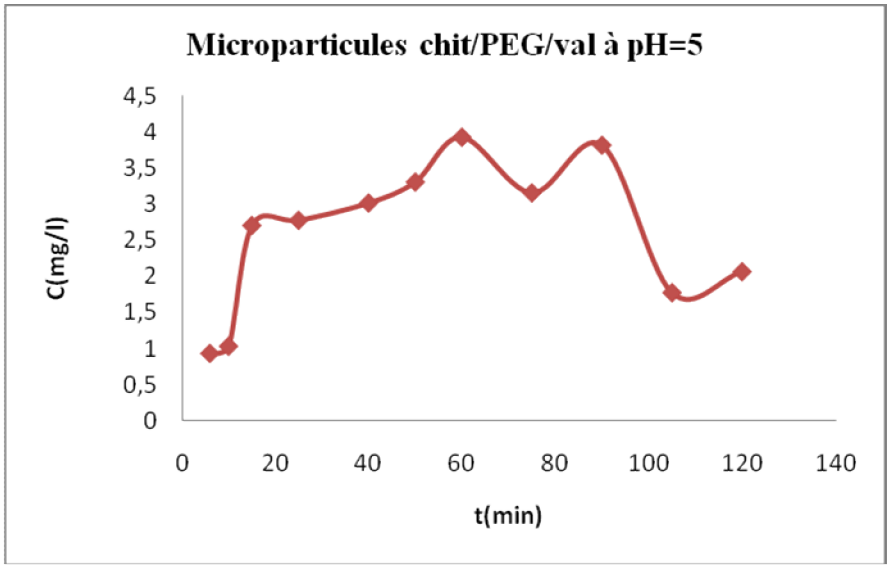


Figure IV.31: profils de la libération dans le milieu gastrique du valsartan préparées à pH=5 de la phase dispersée.

- **Influence de la masse de chitosane sur la cinétique de libération du valsartan**

L'effet de la masse du chitosane introduit dans la phase dispersée, sur la cinétique de libération du valsartan a été étudié dans le milieu intestinal (pH= 6.8). Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau IV.15** suivant :

Tableau IV.15 : Effet de la masse de chitosane sur la cinétique de libération du valsartan

T(h)	0.66	0.83	1	1.25	1.75	3.33	4	23
C (mg/l)	6.79	7.94	8.92	10.09	11.09	13.77	14.09	14.34

Le profil de libération du valsartan obtenu avec une masse de chitosane=150mg, dans le milieu intestinal sont représentés dans **la figure IV.32.**

Nous constatons une libération plus rapide de valsartan des microparticules préparées avec m_{chit}=150mg, au début puis qui tend à diminuer au bout de quelques heures avec une vitesse moins élevée. Ce qui répond un mécanisme essentiellement de diffusion fickienne répondant à un modèle d'ordre 1. L'équilibre n'est atteint qu'au bout de 5h et la concentration reste constante jusqu'à 23h. Cette cinétique montre que les microparticules subissent un processus de gonflement en formant un hydrogel qui ralentit le processus de diffusion, ce qui pourrait destiner ces microparticules à une forme à libération prolongée.

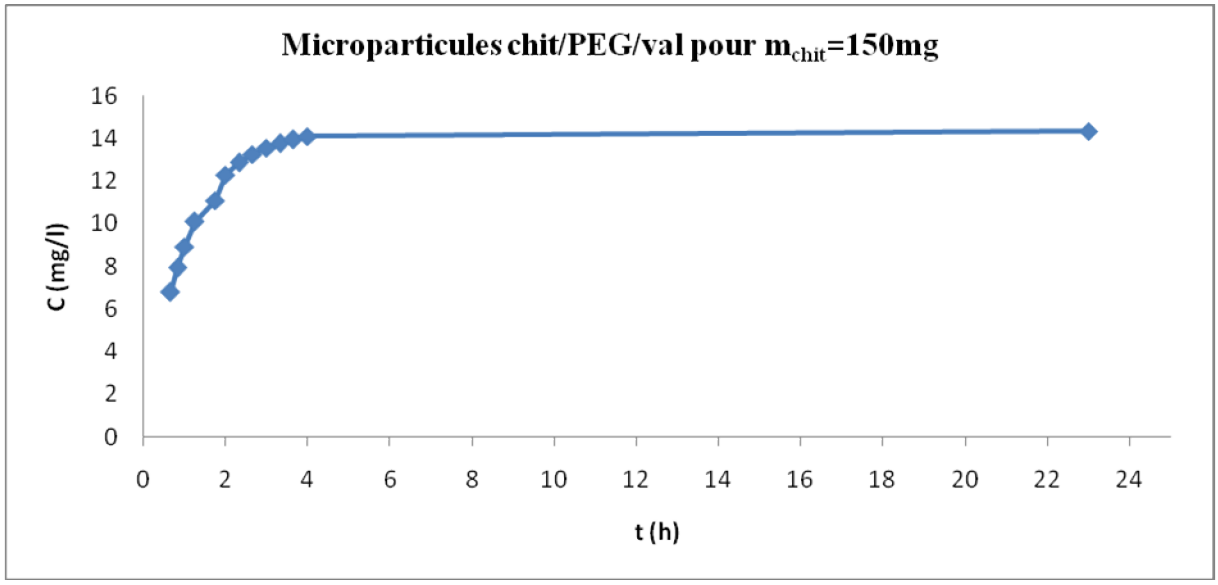


Figure IV.32: profil de la libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules de chitosane/PEG/Val avec m_{chit}=150mg.

L'effet de la température de la phase dispersée, sur la cinétique de libération du valsartan a été étudié dans le milieu intestinal (pH= 6.8). Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau IV.16** suivant :

Tableau IV.16 : Effet de la température sur la cinétique de libération du valsartan

t (h)	0	0.25	0.5	0.67	1	1.5	2.67	6	25
C (mg/l)	0	5.5	5.6	6.1	6.3	7.25	8.75	10.3	11.04

Le profil de libération du valsartan obtenu à T= 37°C dans le milieu intestinal est représenté dans **la figure IV.33.**

Nous constatons une libération de valsartan très rapide pendant les premières minutes de dissolution, puis tend à se ralentir après 30 mn en décrivant un profil répondant à un mécanisme d'ordre 1. L'équilibre est atteint au bout de 6 h seulement, et la concentration de valsartan libérée reste constante jusqu'à 25h en atteignant ne concentration maximale d'équilibre de l'ordre de 11.04 mg/L.

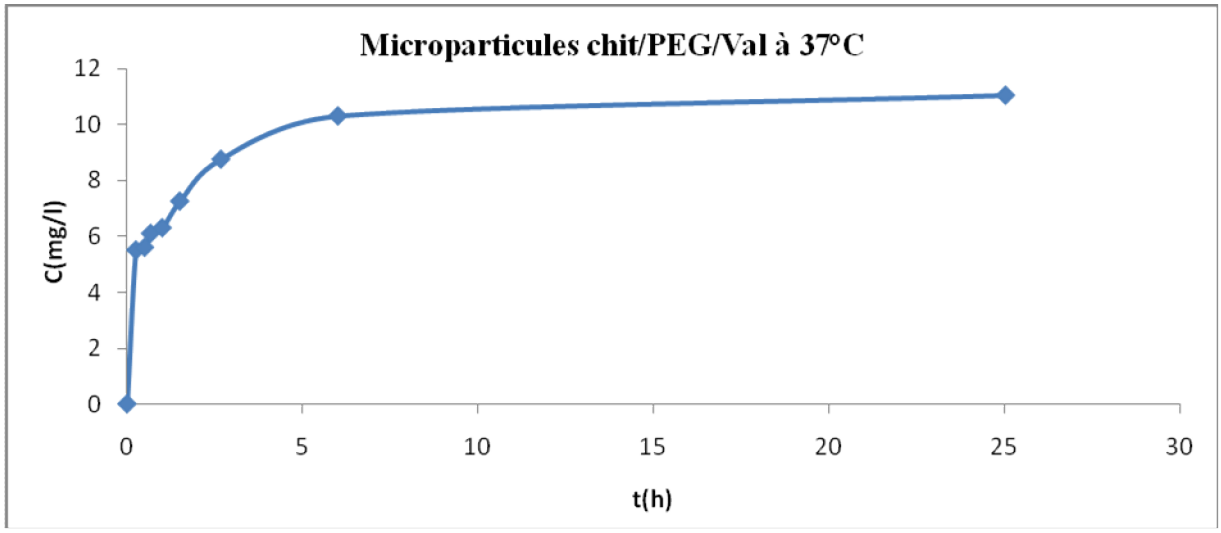


Figure IV.33: profil de la libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules chitosane/PEG/val préparées à T=37°C de la phase dispersée.

IV.5.Modélisation des cinétiques de libération de Valsartan

IV.5.1.Principe

La libération du principe actif à partir de la matrice hydrophile peut être décomposée en plusieurs étapes consécutives ou simultanées [97]:

- **1ére étape : hydratation de la matrice**

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

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

- **2eme étape : diffusion stationnaire**

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

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

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

IV.5.2.Modélisation de la cinétique de libération

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

IV.5.2.1.Modélisation des cinétiques de différentes microparticules dans le milieu intestinal (pH 6.8)

- Les résultats obtenus par la modélisation de précédent profil de cinétique de libération du valsartan en fonction du pH=5 sont résumé dans le **tableau IV.17** suivant :

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

MICROPARTICULES de chit/PEG/val à pH=5	**Modèle cinétique**	**Paramètres et constantes cinétiques**		
		Milieu gastrique (pH6.8)		
		R^2	**K**	**Equation de modèle**
1er Partie (10-20 mn)	Ordre 1	-	-	-
2ème Partie (20-120 mn)	Polynomiale	0.730	variable	$y = 4E\text{-}07x^4 - 0{,}000x^3 + 0{,}011x^2 - 0{,}419x + 7{,}646$

Pour **la 1er partie** : la loi du modèle d'ordre 1 est linéaire, correspondant à une fonction du type $Ln(1-C_t/C_\infty)$ proportionnelle au temps. Ce qui confirme que la libération est d'ordre 1,

indiquant aussi que le mécanisme de la libération du valsartan des microparticules de Chit/ PEG est contrôlé par diffusion fickienne dans la première phase de libération.

La 2éme partie : correspond à un modèle de fonction polynomiale pour les microparticules préparées à un pH=5. Ce qui indique que le mécanisme qui régit la libération du valsartan est une diffusion non fickienne de type Peppas, limitée par des phénomènes mixtes de transport, de gonflement et d'érosion de la matrice polymère (figure IV.34).

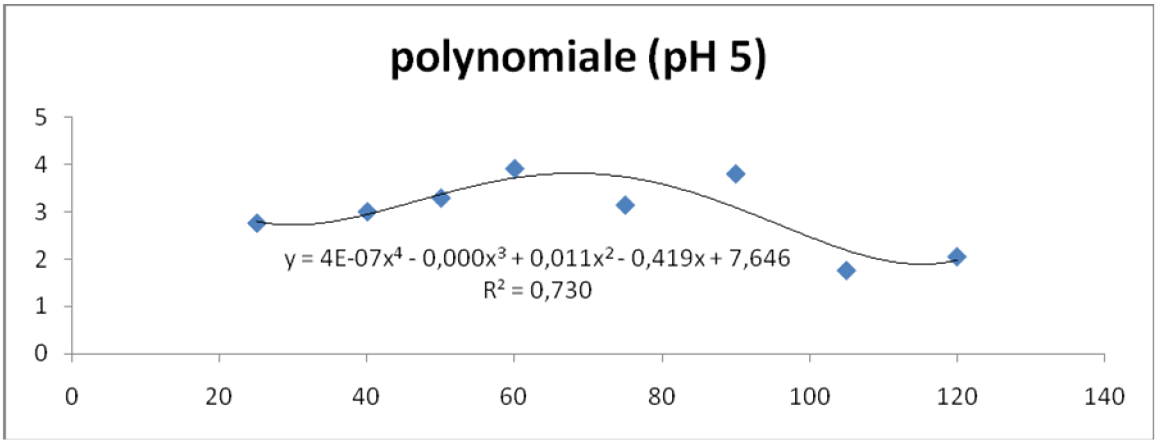


Figure IV.34: Modèle polynomial de la cinétique de libération du valsartan dans le milieu intestinal des microparticules à pH=5.

- Pour les microparticules préparé avec une masse de chitosane **m=150mg**, nous avons obtenu le modèle décrit dans la **figure IV.35.** Celle-ci montre que la loi linéarisé du modèle d'ordre 1 (tableau IV.18), correspondant à ln (1-Ct/C∞) est proportionnelle au temps, ce qui confirme que la libération est d'ordre 1 indiquant aussi que le mécanisme de la libération du valsartan des microparticules de Chit/ PEG est contrôlé par diffusion fickienne.

Tableau IV.18: paramètres et équations des modèles des cinétiques avec 150mg de chitosane.

MICROPARTICULES de chit/PEG/val	**Modèle cinétique**	**Paramètres et constantes cinétiques**		
		Milieu gastrique (pH6.8)		
		R^2	**K**	**Equation de modèle**
m_{chit}=150mg	Ordre 1	0,995	0,999	y = -0,999x + 0,063

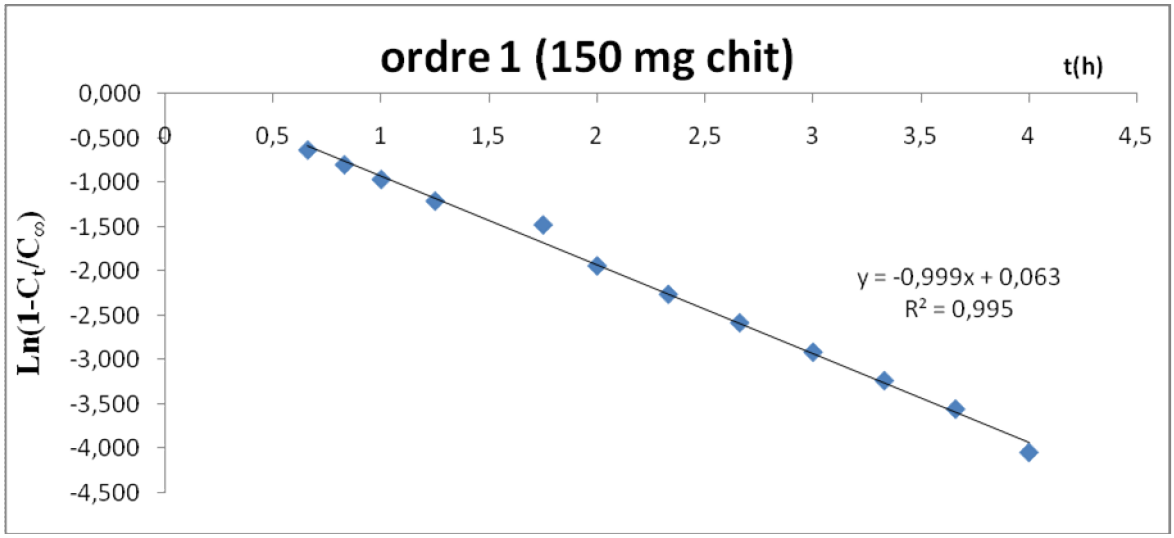


Figure IV.35: modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées avec m_{chit} =150mg.

- Les résultats de la modélisation de la cinétique de libération du valsartan à T=37°C sont résumés dans le **Tableau IV. 19**.

Tableau IV.19:paramètres et équation du modèle de la cinétique à T=37°C de la phase dispersée

Microparticules de chit/PEG/val à T=37°C	**Modèle cinétique**	**Paramètres et constantes cinétiques**		
		Milieu gastrique (pH6.8)		
		R^2	**K**	**Equation de modèle**
T=37°C	Ordre 1	0.996	0.360	y = -0,360x - 0,550

La **figure IV.36** montre que la loi linéarisée du modèle d'ordre 1 correspondant à ln (1-Ct/C∞) est proportionnelle au temps, ce qui confirme que la libération est d'ordre 1 indiquant aussi que le mécanisme de la libération du valsartan des microparticules de Chit/ PEG est contrôlé par diffusion fickienne à T=37°C de la phase dispersée.

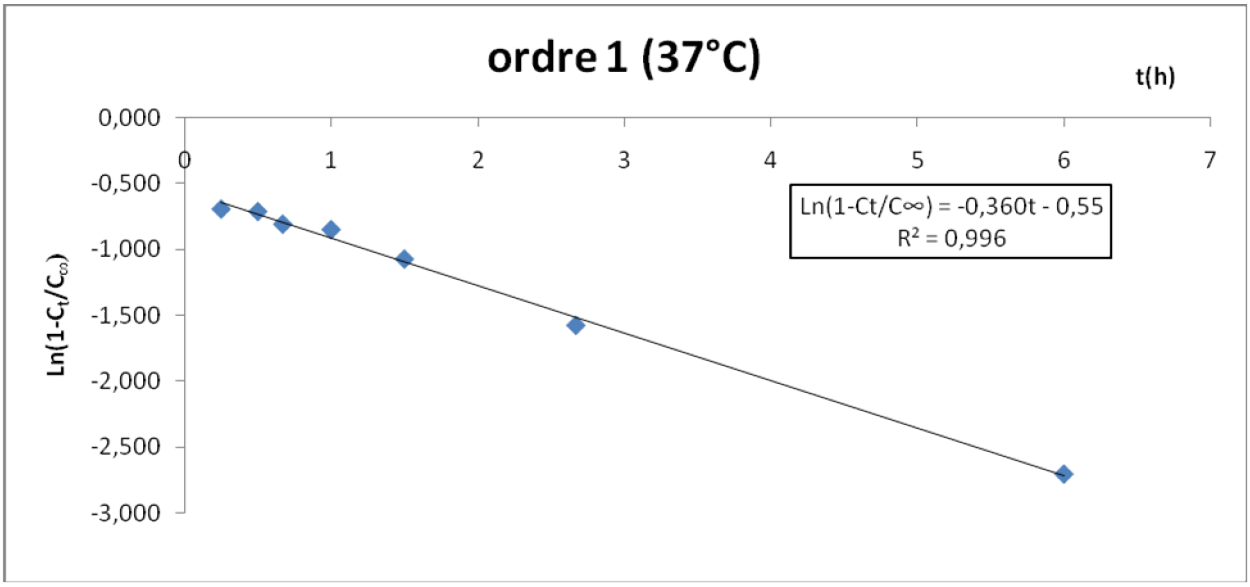


Figure IV.36: modèle d'ordre 1 de la cinétique de libération du valsartan des microparticules préparées à une température de 37°C.

Conclusion

Conclusion

L'objectif de ce travail est la préparation des microparticules à base de chitosane, contenant le valsartan (principe actif), en appliquant la méthode de l'émulsion double et de l'évaporation de solvant. Nous avons étudié la libération de ce principe actif dans différents milieux physiologiques afin de cerner le profil et le type du modèle de cinétique de libération de la substance active.

- ***Encapsulation du Valsartan et caractérisation des microparticules de Chitosane/PEG***

-L'encapsulation de valsartan par émulsion double E/H/E et par évaporation de solvant, en optimisant plusieurs paramètres physicochimiques (pH, la température de la phase dispersée, le taux et la nature du tensioactif dans la phase continue, la masse de chitosane et du PEG), ont abouti aux résultats suivants :

- La préparation des microparticules dans l'huile d'argan est réalisable, mais le contrôle du taux d'encapsulation n'est pas accessible par analyse UV-visible, en raison des interférences entre l'absorption de l'huile d'argan et celle du Valsartan.
- Les taux d'encapsulation ont été améliorés avec le SDS comparé au CTAB.
- Les meilleurs résultats du taux d'encapsulation (81.43% ,75.25%) ont été obtenus avec un pH acide (pH= 3.66 et 5).
- L'influence de la température a montré que le taux d'encapsulation optimal (81.43%) a été obtenu à 20 °C.
- La variation du taux de SDS a permis de conclure que le meilleur pourcentage de SDS est de 0.1%, correspondant à une meilleure efficacité d'encapsulation.
- La variation de la masse de chitosane a montré que le taux d'encapsulation le plus élevé a été atteint avec 00mg de polymère.
- L'encapsulation de valsartan dans la matrice chitosane/PEG est confirmée par de nouvelles bandes caractéristiques de valsartan telles que la bande à 1640 cm^{-1} de l'élongation des C=O du groupement carboxylate et du groupement amide secondaire de valsartan et la bande de déformation dans le plan des liaisons CO-N-H de l'amide.

- L'analyse par MEB a révélé des microsphères pour l'encapsulation dans l'huile d'argan, tandis que dans le dichlorométhane les microparticules sont en forme de fibres.

➢ ***Cinétique de libération du Valsartan***

- L'étude de la libération in vitro du valsartan dans la matrice Chitosane/PEG a montré qu'il n'existe aucune libération dans le milieu gastrique, ce qui indique que les microparticules sont gastro-résistantes.
- Les microparticules préparées avec différentes masses de chitosane a indiqué que le taux de libération est plus grand avec seulement 150mg de chitosane et nous avons remarqué que la formulation développée a donné un bon résultat avec un profil de libération prolongé.
- L'effet de la température de la phase dispersée affecte la cinétique de libération, nous avons remarqué un effet prolongé plus intéressant au T=37°C, dans le milieu intestinal.

➢ ***Modélisation***

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

- Dans le milieu physiologique à pH= 6.8 (intestinal), le modèle est d'ordre 1 qui répond à un mécanisme de diffusion fickienne, sauf pour le cas des microparticules préparées à pH=5 dans la phase finale de la cinétique de libération.

En conclusion, le chitosane associé au PEG6000 permet d'encapsuler un principe actif hydrophobe (valsartan) de la classe des cardiovasculaires. Le recours à l'utilisation de la technique HPLC permet sans doute de mieux préciser les résultats du dosage du PA sans interférences avec l'huile d'argan. L'étude de la libération de valsartan a montré que les microparticules présentent un effet gastro-résistant. Le modèle de cinétique le mieux adapté au mécanisme et d'ordre 1, avec une vitesse de libération ralentie pour les formulations préparées à pH=3.66 et 5 et à T=37°C, ce qui conviendrait ainsi pour la voie orale à effet prolongé.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

[1] M.wu, synthèse de nanoparticules a propriétés de surface contrôlée par polymérisation en mini emulsion pour la vectorisation de molécules actives, institut national polytechnique de lorraine, 2007.

[2] J.guery, emulsions doubles cristallisables: stabilité, encapsulation et relargage , universite paris, 2006.

[3] F.julie, evaluation du ph a l'intérieur de mini-granules enrobées par spectrométrie de fluorescence, université d'angers, 2013.

[4] Insuffisance cardiaque,cardiologie et maladies vasculaires société française de cardiologie, (661-741), elsevier masson, 2007.

[5] Organisation mondiale de la santé, Rapport sur la santé dans le monde, genève, suisse, 2004.

[6] Fondation des maladies du cœur du canada. Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au canada, ottawa, canada, 2003.

[7] Direction planification, recherche et innovation connaissance-surveillance, les maladies du cœur et les maladies vasculaires cérébrales prévalence, morbidité et mortalité, québec, octobre 2006.

[8] Insuffisance cardiaque de l'adulte, collège des enseignants de cardiologie et maladies vasculaires, université médicale virtuelle francophone, 2011-2012.

[9] N.ostel-vinay, G.bobrie, fiche technique, l'hypertension artérielle, unité d'hypertension artérielle, hôpital européen georges-pompidou, paris, janvier 2006.

[10] fondation des maladies du cœur et de l'avc, 2015

[11] H.levy bi, Fonction des récepteurs at_2 de l'angiotensine ii thérapie, 53 (3) (6-213), 1998.

[12] RM.lang,U.elkayam, L.yellen, comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure,the losartan pilot exercise study investigators. J. Am. Col. Cardiolol,30 (4) (91-983), 1997.

[13] www.vidal.fr/substances/17161/valsartan.

[14] H.Zille, nanoparticules recouvertes de dérivés amphiphiles hyaluronate pour la vectorisation de molécules d'intérêt pour le traitement des pathologies de l'articulation, ecole doctorale biose (biologie-santé-environnement), sciences de la vie et de la santé, 10 décembre 2012.

[15] N.A.Peppas, hydrogels inmedicine and pharmacy, (1–3), 1986.

[16] A.D.Bangham, physical structure and behaviour of lipids and lipids enzymes, adv. Lipid res., 1(65-104), 1963.
[17] P.M.Vlahovska, t.podgorski. Et c.misbah, vesicles and red blood cells in flow: from individual dynamics to rheology, c. R. Phisique, 10 (775-789), 2009.
[18] R. Lipowsky, the conformation of membranes, nature, 349(475-481), 1991.
[19] R. Lipowsky. Et e. Sackman., structure and dinamics of membranes, amsterdam: elsevier, 1995.
[20] B. Alberts, A.Johnson, J.lewis, M.Raff robertsk ,P. Walter, molecular biology of the cell, 4th. New yor, garland publishing inc, 2002.
[21] R.R.C.new, liposomes, a practical approach, new york : oxford university press, 1990.
[22] G. Wiegand, j.t.,an exponential expression for in vitro release from sustained release preparations., in drugs standarts, 1959.
[23] D.Campbel, j.t.,determination of drug release from gradual release preparations., in drugs standarts, 1958.
[24] t.higuchi, mechanisme of sustained-action medication; theoritical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices journal pharmaceutical science,52 (1145), 1963.
[25] J. Lazarus, J.C. mechanisme of sustained-action medication, theoritical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solidmatrices journal pharmaceutical science.50 (715), 1961.
[26] P. Buri, définition et classification des systèmes matriciels., in s. T. P. Pharma, (193-199), 1987.
[27] P.Sriamornsak, et al., swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior.european journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 67(1) (211-219), 2007.
[28] S. R. Parakh,V. Gothoskar, and M. T. Karad, a novel method for the study of water absorption rates by swellable matrices, in pharmaceutical technology, (40-48), 2003.
[29] P.Buri, emploi des polymères pour la fabrication des matrices hydrophilesetinsolubles, geneve, (1-30), 1981.
[30] J. Fahier, Evaluation du pH à l'intérieur de mini-Granules enrobées par spectrométrie de fluorescence, université ungers, 10 décembre 2013.

[31] P. Buri, définition et classification des systèmes matriciels, in s.T.P. Pharma, (193-199), 1987.

[32] C.Brossard, les formes galéniques orales matricielles in actualités pharmaceutiques, (46-48), 2000.

[33] C.Brossard, matrices a action prolongée in r science et techniques pharmaceutiques, (341-345), 1976.

[34] J.L.Salomon, E. Doelker, formulation des comprimes à libération prolongée matrices inertes in pharm, (174-182), 1980.

[35] L.Sai cheong wan, P.Wan sia heng, L.Fundamentals and applications of controlled, advances in delivery science and technology, springer us, (2012) 592.

[37] M.Robert, et al,influence of ethanol on aspirin release from hypromellose matrices.international journal of pharmaceutics, 332 (1-2) (31-37), 2007.

[38] Les liposomes , description, fabrication et applications aurélien lorin, christelle flore, annick thomas, robert brasseur centre de biophysique moléculaire numérique, faculté universitaire des sciences agronomiques de gembloux. Passage des déportés, belgique, 2004.

[39] R. Podlipec, J.Strancar, interaction of liposomes on endothelial cells, university of ljubljana, Slovenia, 2010.

[40] M. Brandl, liposomes as drug carriers: a technological approach, biotechnology annual review, (59-85), 2001.

[41] C. Tanford, the hydrophobic effect: formation of micelles and biological membranes, wiley,1980.

[42] J.Richard, J.P. Benoit , microencapsulation. Techniques de l'ingénieur, traité génie
Des procédés, mars 2000.

[43] C.A.Finch, R.Bodmeier, microencapsulation, wiley-vch verlag gmbh & co.kgaa, weinheim (575), 2005

[44] F.Ryszka, B.Dolinska, D.waleczek, G.wu, H.chen, et al. sustained release and biological availability of dalarelin from the biodegradable coacervate microcapsules, preparation and characterization of gelatin/sds/nacmc microcapsules with compact wall structure by complex coacervation. Colloids and surfaces a: physicochem. Eng. Aspect, (57, 985-988), 2002-2008.

[45] P. He, conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation.

[46] E. Alberto paruta tuarez , emulsion inverse très concentré , université nancy, 23 mars 2010

[47] Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation, université henri poincare, 13 juillet 2010.

[48] T.Pitaksuteepong ,N.M.Davies, L.G.Tucker, T.Rades , factors influencing the entrapment of hydrophilic compounds in nanocapsules prepared by interfacial polymerisation of water-in-oil microemulsions. Eur j pharm biopharm, (53, 335-342), 2002.

[49] L.J.J.M.Janssen AND K.N.Ijenhuis, encapsulation by interfacial polycondensation, (65, 59-75), 1992.

[50] K.Bouchemal, S.Briancon, H. Fessi, y.chevalier, bonnet et al, simultaneous emulsification and interfacial polycondensation for the preparation of colloidal suspensions of nanocapsules, (26, 472-480),2006.

[51] C.Liang, X.Lingling, S.Hongbo and Z. Hibin, microencapsulation of butyl stearate as a phase change material by interfacial polycondensation in a polyurea system. Energ conversmanage, (50, 723-723), 2005.

[52] N.Zydowicz, P.Chaumont and M.L,soto-portas formation of aqueous core polyamide microcapsules obtained via interfacial polycondensation, optimization of the membrane formation through ph control, (189, 41-58), 2005.

[53] A.H. Boudendouna, méthodologie de la formulation d'une forme orale solide a libération prolongée. Institut national polytechnique, (246), 2010

[54] A. Lahnin, les formes galénique orales a libération modifiée »,thèse de doctorat, université cheikh diop dakar, 2002 .

[55] S.Fatmi, formulation et optimisation d'un comprimé à effet retad, université de houari boumediene, 2010.

[56] S.Nicoli ,P.Colombo.libération contrôlée des médicaments, voies et formes utilisées. Annales pharmaceutiques françaises (59, 227-231),2001.

[57] S.Ferry, l'usage du medicament, edition technique et documentation, (68-76), 2000.

[58] T.M. Ludden, non-linear pharmacokinetics, clin pharmacokinet,(429-446), 1991.

[59] le hir, abrégé de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème edition, masson, 2001.

[60] M.Raphael, ottenbrite, controlled-release technology"in epse 2nd ed.suppl. Vol., virginia commonwealth university, (164–186), 2005.

[61] W. A.r.itschel; drug dev. Ind. Pharm (15, 1073), 1989.

[62] H.Idrissou, K.Kacimi, formulation d'un système matriciel a libération contrôlée par microencapsulation de l'amlodipine (bésylate) danshpmc-euragit-peg, université de a.mira béjaia, 2012.

[63] T.M. Ludden, non-linear pharmacokinetics, clin pharmacokinet, (429-446), 1991.

[64] S.Shah, y. Cha, poly (glycolic acid-co-dl-lactic acid) diffusion or degradation controlled drug delivery , j controlled release, (18(3), 261-270), 1992.

[65] R.W.Kosmeyer, R.Jurny,dolker, E.M.Buri, m.pepasse,mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers,1983.

[66] P.Costa, J.Manuel,S.Lobo, modeling and comparaison of dissolution profiles,(123-133), 2001.

[67] N.A.Peppas et R. Langer, new challenges in biomaterials science, (263,1715-1720),1994.

[68] 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.

[69] J.V.Moore, dose-response curves after in vivo experimental chemotherapy: influence of route of administration on biological outcomes,cancer chemother. Pharmacol, (15-91),1985.

[70] L.Z.Benet, effect of route of administration and distribution on drug action,j.pharmak .biopharm, 6,(559).1978.

[71] LI V.H.K.Robinson and V.H.lee, influence of drug properties and routes of drug adminstration on the onthe design of sustained and controlled release systems,in controlled drug delivery, robinson j.r.and lee v.h.l (eds),marcell dekker inc,new york, (3-94.)1978.

[72] Y.W.Chien.,fundamentals of rate-controlleddrug delivery in:y.w.chien(ed.),novel drug delivery systems, marcel dekker,new York, (43-138), 1992.

[73] j.aiache, m.aiache, s.renoux, initiation a la connaissance du médicament. 4th ed; masson: paris, 2001.

[74] J.Goole, développement et evaluation de mini comprimé flottants a libération prolongée thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de bruxelles, 2008.

[75] J. Blanchard,gastrointestinal absorption. Ii. Formulation factors affecting bioavailability. Am. J. Pharm,(150, 132–151), 1978.

[76] fiche de données de sécurité société : santa cruz biotechnology,inc. 10410 finnell street dallas, tx 75220 scbt@scbt.com

[77] fiche de données de sécuriténom de la société: lgc standards gmbh ; rue / b.p.:mercatorstr. 51, code postal: d-46485 wesel world wide web: www.lgcstandards.com /email:de@lgcstandards.com

[78] N. Radi, L'arganier: arbre du sud-ouest marocain, en péril, a protéger , université de nantes faculté de pharmacie, 2003.

[79] Z.Charrouf. Valorisation des produits de l'arganier pour une gestion durable des zones arides du sud-ouest marocain/ laboratoire de chimie des plantes et de synthèse organique et bioorganique faculté des sciences. Université mohammed v. B.p. 1014 rabat - maroc.

[80] fiche signalétique « chlorure de méthylène »laboratoire mag québec inc 1219, vincent massey québec (québec) canada, info@laboratoiremagquebec.com.

[81] H.Zemmouri, le chitosane ... Est-il la molécule du siècle ? » e –mail : hzemmouri@cder.dz ;division bio-energie et environnement : n°14 decembre 2004.

[82] R.Belalia, synthese d'un biocide par modification chimique de chitosane :preservation du bois ; préservation des aliments, université bordeaux et hassan , maroc, 2006.

[83] projet de directive de la commission du modifiant la directive 2008/84/ce portant etablissement de critères de pureté spécifiques pour les additifs alimentaires autres que les colorants et les edulcorants bruxelles, le 6 avril 2010.

[84] fiche technique comptoir français interchimie document commercial, Www.interchimie.fr, juillet 2011.

[85] F.B.Dhieb, mémoire « développement et caractérisation de films biodégradables a base d'acide polylactique et de chitosane » université laval, québec, canada, 2014.

[86] r.meyer et c.denier spectroscopie pratique dans le domaine du visible et de l'ultraviolet - *bull. Un. Phy, (784*,895-908), 1996.

[87] polster et ladmann / dosages par spectrophotométrie uv-visible spectrometric titrations /© copyright, paris, 2002.

[88]L. Mounir,cours de spectroscopie infrarouge ;laboratoire de recherche

[89] S.Gutierrez introduction aux méthodes d'analyse thermique setsys 24 tga/dta/dsc/tma/ms

[90] S. Bouriche. Encapsulation de la metformine dans des polymères biodégradables, mémoires de magister, université de bejaia, 2013.

[91] K. Flogeac, etude de la capacité de rétention de produits phytosanitaires par deux solides modèles des sols. Influence de la présence des cations métalliques, thèse doctorat, université de reims champagne-andenne, 2004.

[92] F.Mourad , co-adsorption des métaux lourds sur la bentonite modifiée en présence de floculants minéral et biologique, tizi-ouzou,2012.

[93] y. Bakouri, elaborer des formulations a effet retard a base de tobramycine et du chitosane,mémoire de magister, université de bejaia, 2011

[94] M. Matet, thèse de doctorat, préparation de films de base de chitosanepar voie fondue, université de montérial, canada, 2014.

[95] E.José, D.Santos, R.Edward…,characterization of commercial chitosan from different suppliers,(13-4) sào carlos octobre, decembre 2003.
[96] N.Ifourah, préparation de polyméres amphiphiles par modification sélective d'un dérivé cellulosique, université de bejaia, 2011.

Annexe

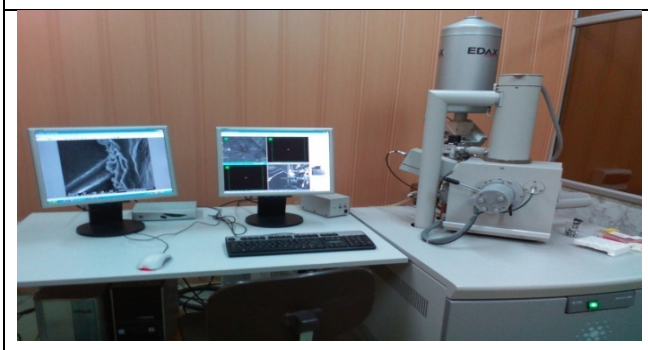
Matériels utilisés

<table>
<tr>
<td>
Plaque d’agitation</td>
<td>
Bain à ultrasons</td>
</tr>
<tr>
<td>
pH mètre</td>
<td>
Conductimètre</td>
</tr>
<tr>
<td>
Balance électronique</td>
<td>
centrifugeuse</td>
</tr>
</table>

Matériels utilisés

UV- visible

Infrarouge à transformée de fourier



Microscopie électronique à balayage (MEB)

Résumé : L'objectif de ce travail est la préparation des microparticules à base de chitosane, contenant le valsartan (principe actif), en appliquant la méthode de l'émulsion double et de l'évaporation de solvant. L'optimisation de plusieurs facteurs (pH de la phase aqueuse, taux de SDS, température, masse du polymère) montre l'influence de ceux-ci sur le taux de l'encapsulation de la substance active. La caractérisation des microparticules par IRTF, par MEB ont précisé les résultats.
L'etude de la libération de ce principe actif dans différents milieux physiologiques afin de cerner le profil et le type du modèle de cinétique, a montré qu'il est d'ordre 1. Les microparticules prsentent un effet gastro résistant et une libération à effet prolongée.
Mots clés : encapsulation - émulsion- valsartan – chitosane –huile d'argan

Abstract : The objective of this work is the preparation of microparticles containing an antihypertensive, valsartan, by the method of the double emulsion and solvent evaporation. The optimization of number of factors (pH of the aqueous phase, SDS rate, and temperature, mass of polymer) shows theire influence on the rate of encapsulation of the active substance. the characterization of microparticles by IRTF. The study of valsartan release kinetics, from the formulations of CHITOSANE-PEG-Valsartan, is carried out in two physiological media (gastric and intestinal)

Keywords: encapsulation- émulsion - valsartan- chitosane – huile d'argan.