

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. MIRA – BEJAIA
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

En Génie des Procédés
Spécialité : Science et Technologie du Médicament

Thème

Microencapsulation d'un principe actif (Amlodipine) dans la matrice Chitosane/HPMC réticulé par le TPP par le procédé de double émulsion H/E/H

Réalisé par :

Wassila HACHEMAOUI

Lydia AMIROUCHE

Membres de jury

Président du jury : M^r S. FATMI

Examinatrice : M^{me} Z. BOUARICHE

Encadreur : M^{me} H. BELKACEMI

Co-encadreur : M^{lle} N.Ifourah

Promotion 2016-2017

Remerciements

Nos remerciements vont tout premièrement à Dieu tout puissant pour la volonté, la santé et la puissance qu'il nous a donnés durant toutes ces années d'études.

Nous sommes très heureuses de témoigner notre profonde estime à notre encadreur **Madame H. Belkacemi**, maître conférence de à l'Université de Béjaia, nous lui sommes très reconnaissantes de nous avoir fait bénéficier de ces compétences scientifiques et d'avoir proposé et dirigé ce travail.

Nous tenons à lui exprimer notre grand respect et notre admiration pour sa personnalité et sa générosité et nous la remercions pour sa contribution dans notre formation.

Je remercie vivement **Monsieur S.Fatmi**, maître de conférences à l'Université de Béjaia, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury et de juger notre travail ainsi que pour sa contribution dans notre formation.

Nous tenons à témoigner notre grande reconnaissance à **Madame Z. Bouariche**, pour avoir accepté de participer à ce jury, et d'avoir accepté d'examiner notre travail malgré ses nombreuses obligations,

Nous adressons nos sincères remerciements à **M^{me} AMRANI**, responsable du laboratoire pharmaceutique de l'Université de Béjaia, d'avoir consacré une partie de son temps pour nous, pour l'aide qu'elle nous a apporté et pour son encouragement à finir notre travail.

Nous remercions vivement l'ensemble du personnel présent au laboratoire du bloc n°11, qui on mit à notre disposition tous les moyens nécessaires pour la réalisation de ce travail

Nos remerciements vont également au chef du département **Mr R. KETRANE**, ainsi qu'à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

Enfin, on ne saurait oublier de remercier **nos chers parents**, qui nous ont toujours soutenu, encouragé et aidé, tout au long de notre cursus. Ils ont su nous donner toutes les chances pour réussir, sans oublier tous nos **camarades, amis (es)** tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Lydia & Wassila

Dédicaces

A la mémoire de mon père qui nous a quittés trop tôt.

A ma chère mère a qui je dois ma réussite, sans ces sacrifices et Son encouragement, j'aurai jamais pu arriver à réussir dans mes études nulle expression ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude envers toi

Puisse dieu le tout puissant t'accorde longue vie et bonne santé.

A mes deux frères Yanis et Saadi.

A toutes mes tentes.

A tous mes oncles.

A mes grandes mère Khira, Zahra.

A toute ma famille.

Vos encouragements constants ont toujours été pour moi

Les plus précieux.

A mes amies : Khoukha, Samira, Wassila, Hamida, Chaima, Siham

Katia, Foufa et Nassima.

A Toute la promotion STM sans exception

Je vous aime tous et j'espère que la vie vous préservera plein de

Bonheur, santé, de réussite et très bonne santé.

LYDIA



Dédicace



Je dédie ce travail à :

À mes très chers parents,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel, ma considération et ma gratitude pour les innombrables sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance, Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux formulés, bien que je ne vous acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mon frère adoré Fayçal

Mes sœurs chéries Yasmine , Nesrine et Nour el aya .

Mes très chers grand-mères qu'Allah les préserve.

Tous mes cousins et cousines.

Toute ma famille.

*Tous mes am(e)s, pour tout ce qu'on a partagé ensemble,
Et tous ceux qui me sont chers. . .*

wassila Achemaoui



Liste des abréviations

- Abs** : absorbance
- AVC** : accident vasculaire cérébrale
- HTA** : Hypertension artérielle
- DHP** : Dihydropyridines
- FTIR** : Fourier Transformed InfraRed spectroscopy (infrarouges à transformée de Fourier)
- HPMC** : Hydroxypropylméthylcellulose
- EC** : Ethylcellulose
- HPC** : Hydroxypropylcellulose
- DMA** : Analyse mécanique dynamique
- DSC** : La calorimétrie différentielle à balayage
- MEB** : microscopie électronique à balayage
- L A D M E** : Libération, Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination
- IV** : intra veineuse
- UV** : Ultra violet
- IR** : Infra rouge
- PA** : Principe actif
- TA** : Tensioactif
- TPP** : Tripolyphosphate
- Chit** : Chitosane
- H/E/H** : Huile -eau- huile
- H/H** : Huile dans huile
- H/E** : Huile dans eau

Listes des figures

Chapitre I : Généralité sur les maladies cardiovasculaire

Figure I.1 : Schéma de différentes compositions du cœur humain

Chapitre II : Vectorisation du principe actif

Figure II.1 : Schéma représentant morphologie des microparticules

Figure II.2 : Images MEB de microcapsules (a) et de microsphères (b)

Figure II.3 : différent type d'émulsion

Figure II. 4: étapes de modélisation pharmacocinétique LADME

Figure II.5 : Schéma des deux différents types de libération pour les microparticules

Figure II.6 : Profils des cinétiques de dissolution de modèles fickiens et d'ordre zéro

Figure II. 7: Profils de libération obtenus à partir de différents types de particules

Chapitre III : Matériels et méthodes

Figure III.1 : Formule chimique d'Amlodipine (Bésylate)

Figures III.2 : Les étapes de production de chitosane

Figure III. 3 : la structure chimique de chitosane

Figure III.4: Structure chimique HPMC

Figure III.5: Structure chimique de TTP

Chapitre IV : Résultats et discussion

Figure IV.1 : Spectre infrarouge du HPMC dans KBr

Figure IV.2 : Spectre infrarouge du Chitosane dans KBr

Figure IV. 3: Spectre infrarouge de l'Amlodipine (Bésylate) dans KBr

Figure IV.4: Spectre infrarouge du Tween80 dans KBr

Figure IV.5: Spectre infrarouge du TPP dans KBr

Figure IV.6 : Spectre électronique d'absorption UV-Visible de l'Amlodipine (Bésylate) pure dans l'eau distillée.

Figure IV.7 : Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) à $\lambda_{\max} = 367$ nm dans l'eau distillée

Figure IV.8: Variation du taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) en fonction du polymère HPMC

Figure IV.9 : Variation du taux d'encapsulation de l'Amlodipine (Bésylate) en fonction du la quantité de tension actif

Figure IV. 10: Variation du taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) en fonction du la quantité du TPP avec 5ml de Tween 80

Figure IV.11 : Variation de taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) en fonction du pH

Figure IV.12 : Variation de taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) en fonction de la température

Figure IV.13 : Comparaison des spectres IR des microparticules au spectre de l'Amlodipine seule

Figure IV.14 : représente le spectre IR-FT de l'échantillon (Tpp 12.8 tween 5 a pH=8) avec les spectres des polymères et de l'amolodipine utilisés lors du procédé d'encapsulation.

Figure IV.15 : Spectre électronique d'absorption UV-Visible de l'Amlodipine (Bésylate) pure dans le milieu gastrique (pH=1,2)

Figure IV.16 : Courbe d'étalonnage de l'amolodipine (Bésylate) à $\lambda_{\max} = 367$ nm dans le milieu pH= 1,2

Figure IV.17 : Spectre électronique d'absorption UV-Visible de l'Amlodipine (Bésylate) pure dans le milieu (intestinal pH=6,8)

Figure IV.18 : Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) à $\lambda_{\text{max}} = 367$ nm dans le milieu PH =6,8

Figure IV.19 : profil de libération de Bésylate d'Amlodipine dans le milieu intestinal à pH=6.8, pour la meilleure formulation.

Figure IV.20 : profil de libération de Bésylate d'Amlodipine dans le milieu gastrique

Liste des tableaux

Chapitre I : Généralité sur les maladies cardiovasculaire

Tableau I.1 : Formes et degrés d'HTA

Tableau I.2: Facteur de risque cardiovasculaire

Chapitre II : vectorisation du principe actif

Tableau I.1 : Principaux matériaux enrobant utilisés dans les différents procédés de la microencapsulation

Tableau II.2: classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé..

Tableau II.3 : Domaines utilisation des microparticules

Tableau II.4 : objectifs de la microencapsulation.

Chapitre III : Matériels et méthode

Tableau III.1 : Propriétés physico-chimique de huile vaseline

Tableau III.2: Propriétés physico-chimique de Tween80

Tableau III.3 : propriétés physique et chimique de TPP

Tableau III.4 : propriétés physique et chimique Hexane

Tableau III.5 : propriétés physique et chimique Ethanol

Tableau III.6: propriétés physique et chimique Acide acétique

Chapitre IV. Résultats et discussions

Tableau IV.1 : Fréquences des principales bandes caractéristiques IR de HPMC

Tableau IV.2: Fréquences des principales bandes caractéristiques IR de CHITOSANE

Tableau IV.3 : Fréquences des principales bandes caractéristiques IR d'Amlodipine (Bésylate)

Tableau IV.4 : Fréquences des principales bandes caractéristiques IR de Tween80

Tableau IV.5: Fréquences des principales bandes caractéristiques IR de Tpp

Tableau IV.6 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation HPMC

Tableau IV.7 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation tensioactif

Tableau IV. 8 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation TPP

Tableau IV. 9 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation TPP avec tween 5

Tableau IV.10 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation du pH la phase aqueuse

Tableau IV.11 : taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation température

Tableau IV.12 : Concentration de l'Amlodipine (Bésylate) en fonction du temps des microparticules de chitosane/HPMC préparées dans les conditions optimales, dans le milieu intestinal (pH=6.8)

Tableau IV.13 : concentration de l'Amlodipine (Bésylate) en fonction du temps des microparticules de chitosane/HPMC préparées dans les conditions optimales. dans le milieu gastrique (pH=1.2)

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale

Chapitre I :

I.1.Maladies cardiovasculaires.....	3
I.2.Les maladies cardiovasculaires les plus fréquentes.....	3
I.3.Le cœur.....	4
I.3.1.Fonctionnement du cœur.....	5
I.3.2.La circulation de sang dans l'organisme.....	5
I.4.facteurs de risque cardiovasculaire.....	6
I.5.Les risques cardiovasculaires.....	6
I.6.Le traitement cardiovasculaire.....	7
I.6.1.Les antagonistes calciques.....	7
I.6.2.Le mécanisme d'action des inhibiteurs calciques.....	7
I.6.3.Propriétés pharmacocinétiques.....	8
I.6.4.L'amlodipine(Bésylate).....	8

Chapitre II

PREMIERE PARTIE :

Vectorisation et généralité sur la microencapsulation

II.1.Définition d'un système de vectorisation.....	11
II.2.Caractéristiques principales des systèmes de vectorisation.....	11
II.3.La microencapsulation.....	12
II.3.1.Historique.....	13
II.3.2.Classification des microparticules.....	13
II.3.3.Microparticules et ses composés.....	14
II.4 technique d'encapsulation.....	18
II.4 .1.procédés d'encapsulation chimique.....	19

II.4.2.Procédés d'encapsulation physico-mécanique.....	20
II.4.3.Procédés d'encapsulation physico-chimique.....	20
II.5.Techniques de caractérisation des microcapsules.....	23
II.6.Application de la microencapsulatinon.....	24
II.7.Objectif de la microencapsulation.....	25

SECONDE PARTIE :

Concept de libération modifié

II.8.principe de la pharmacocinétique.....	27
II.8.1.qu'est ce que la pharmacocinétique.....	27
II.8.2.étape de modélisation de la pharmacocinétique.....	27
II.9.Concept de libération prolongée ou modifiée.....	29
II.10.Mécanisme de libération du principe actif a partir des microcapsules.....	30
II.11.Modèles théorique du mécanisme de libérations de principe actif.....	32
II.12.Paramètre influençant la libération d'un principe actif.....	37

Chapitre III :

PREMIERE PARTIE

III.1.Présentations des matières premières.....	38
III.1.1.Le Principe actif (Bésylate d'amlodipine).....	38
III.1.2.Huile de vaseline.....	39
III.1.3.Tension actif.....	39
III.1.4.Polymères.....	40
III.1.5.TPP.....	42
III.1.6.Solvants organiques.....	43

Deuxième partie :

III.2.Technique physicochimique de caractérisation des échantillons.....	46
III.2.1.Spectrophotométrie d'absorption UV-Visible.....	46
III.2.2.Spectroscopie infrarouge.....	47

III.2.3.Les tests biopharmaceutiques.....	48
---	----

TROISIEME PARTIE

III.3.Matériels utilisés et protocoles expérimentaux.....	50
III.3.1.Matériels.....	50
III.3.2.Préparation des milieux physiologiques.....	50
III.3.3.Analyse qualitative par UV-Visible.....	52
III.3.4.Analyse quantitative.....	53

QUATRIEME PARTIE

III.4.protocole encapsulation de l’Amlodipine dans Chit/HPMC.....	54
III.4.1.Introduction.....	54
III.4.2.Principe.....	54
III.4.3.Préparation de la solution d’Amlodipine pour l’encapsulation	54
III.4.4.Préparation de la solution de chitosane à 2% d’acide acétique.....	54
III.4.5.Préparation de la solution de TTP	55
III.4.6.Mise en œuvre du procédé de la micro encapsulation.....	55
III.4.7 Optimisation des paramètres d’encapsulation.....	57

chapitre IV :

Résultat et discussion

PREMIERE PARTIE

IV.1.Caractérisation des matières premières.....	59
IV.1.1.Caractérisation physicochimique des polymères (HPMC – CHITOSANE).....	59

SECONDE PARTIE

IV.2.Détermination du taux d’encapsulation par spectrophotométrie UV-Visible.....	64
--	-----------

IV.2.1.Encapsulation avec variation du polymère HPMC:(sans ajout TPP).....	66
IV.2.2.Encapsulation avec variation de tension actif (sans ajout TPP).....	67
IV.2.3.Encapsulation avec variation de TPP.....	68
IV.2.4.Encapsulation avec variation de TPP en fixant le Tween 80= 5ml.....	69
IV.2.5.Encapsulation avec variation du pH de la phase aqueuse.....	70
IV.2.6.Encapsulation avec variation de Température.....	71

TROISIEME PARTIE

IV.3.caractérisation physicochimique des microparticules.....	73
IV.3.1.caractérisation des microparticule par rapport aux matières premières.....	73
IV.3.2.comparaison du spectre de la meilleur formulation (E=85%) avec les spectres des matières premières.....	74

QUATRIEME PARTIE

IV.4.Cinétique de la libération d’Amlodipine (Bésylate) par dissolution.....	76
IV.4.1.Spectre UV-visible et courbe d’étalonnage d’Amlodipine (Bésylate) par spectrophotométrie UV-visible dans différents milieux physiologiques.....	76
IV.4.1.1. Dans le milieu gastrique à pH=1,2.....	76
IV.4.1.2. Dans le milieu intestinal à pH=6.8.....	77
IV. 5.Etude de la libération in vitro de l’Amlodipine (Bésylate) encapsulée dans les microparticules de chitosane/HPMC.....	78
IV.5. 1. Profil de libération dans le milieu intestinal.....	78
IV.5. 2. Profil de libération dans le milieu gastrique.....	80

Conclusion général

Références bibliographique

Annexe

Introduction

Générale

Introduction

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des organismes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale [1]. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche et développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des effets toxicologiques très variables [2]. Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits.

Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres y compris les propriétés du principe actif, cette molécule doit par conséquent conserver ses propriétés thérapeutiques depuis sa mise au point jusqu'à son administration et son action sur la cible [3].

Depuis, la pharmacie galénique moderne a développé des systèmes d'administration susceptibles de promouvoir le passage transmembranaire et/ou intracellulaire vers la cible souhaitée, tout en protégeant le principe actif de la dégradation par les enzymes.

De nombreux systèmes de délivrance de molécules actives, possédant des propriétés spécifiques avantageuses pour des applications dans le domaine de la vectorisation, ont été élaborés depuis une vingtaine d'années. Cependant, de nombreux problèmes limitent l'application de ces vecteurs, l'inconvénient majeur étant généralement la complexité des systèmes, nécessitant d'être systématiquement adaptés en fonction du principe actif à vectoriser et de la cible à atteindre. Ces systèmes sont donc difficiles à mettre en œuvre industriellement.

Les premières publications sur la microencapsulation et ses applications possibles dans le domaine pharmaceutique remontent à 1931. Les développements technologiques récents ont permis à la microencapsulation de devenir une partie très importante de la recherche scientifique avec un certain nombre d'applications industrielles [4].

L'encapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive, afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité [5].

Dans le contexte où s'inscrit notre travail, nous avons tenté d'atteindre l'objectif, qui consiste à appliquer le procédé de double émulsion par réticulation, pour former des microsphères comportant un principe actif "amlodipine", qui doivent être caractérisées par la suite et étudier leur cinétique de libération du principe actif.

Pour cela, nous proposons de suivre le plan d'étude suivant :

➤ Une partie bibliographique devisée en deux chapitres :

1°/- le premier chapitre, donne un aperçu sur les maladies cardiovasculaires ;

2°/- le second chapitre, présente des notions de bases sur la vectorisation d'un principe actif en se basant sur la méthode de la microencapsulation ainsi que le concept de libération des médicaments dans l'organisme ;

➤ Une partie expérimentale, consistant en premier lieu à présenter dans le chapitre 3 les méthodes appliquées ainsi que le matériel utilisé, et en deuxième lieu à montrer les résultats établis à l'issu de ce travail dans le dernier chapitre.

Enfin une conclusion générale termine notre étude.

Chapitre I

I.1. Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardio-vasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles comprennent :

- Les cardiopathies coronariennes : touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque.
- Les maladies cérébraux-vasculaires : touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau.
- Les artériopathies périphériques : touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes.
- Les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques et résultantes d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie, le streptocoque.
- Les malformations cardiaques congénitales : malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance.
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires : obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons [6].

I.2 . Les maladies cardiovasculaires les plus fréquentes

- **Insuffisance cardiaque** : L'insuffisance cardiaque est l'impossibilité pour le cœur d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme, malgré des pressions de remplissage élevées [7].
- **L'hypertension artérielle** : La pression artérielle est déterminée par le débit cardiaque, le volume sanguin et les résistances périphériques.

Tableau I.1 : Formes et degrés d'HTA [8].

<u>Grade 1</u>	<u>Grade 2</u>	<u>Grade 3</u>
HTA « légère » systolique 140-159 mm Hg ou diastolique 90-99 mm Hg	HTA « modérée » systolique 160-179 mm Hg ou diastolique 100-109 mm Hg	HTA « sévère » systolique >180 mm Hg ou diastolique >110 mm Hg

- **L'accident vasculaire cérébral (AVC) :** est un déficit neurologique focal de survenue soudaine (apparition en moins de 2 minutes) en relation avec une lésion du parenchyme cérébral par infarctus ou par hémorragie [9].
- **Infarctus de myocarde :** est une nécrose plus ou moins étendue du myocarde par oblitération d'une artère coronaire [10].
- **Trouble du rythme cardiaque :** une arythmie cardiaque est un trouble périodique ou constant, régulier ou irrégulier de la pulsation cardiaque. Les arythmies cardiaques peuvent survenir chez des patients ne présentant aucune cardiopathie structurale ou sont la conséquence d'une maladie cardiaque ou extracardiaque.
- **Cardiomyopathie :** association d'une maladie du myocarde avec une dysfonction cardiaque.

I. 3. Le cœur

Le cœur est un muscle creux (poids 270 g chez l'adulte), à contraction rythmique dont la fonction est d'assurer la progression du sang à l'intérieur des vaisseaux. Le cœur est situé dans le thorax entre les deux poumons, il repose sur le diaphragme dans le médiastin antérieur, derrière le sternum et en avant de la colonne vertébrale. Le cœur est de forme pyramidale triangulaire avec un grand axe oblique en avant, à gauche et en bas, une base en arrière et à droite [11].

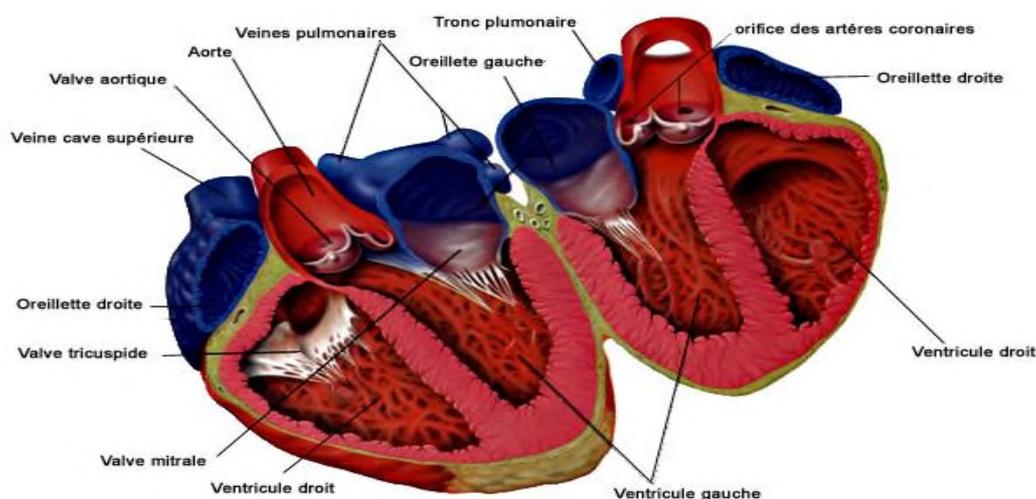


Figure I.1 : Schéma de différentes compositions du cœur humain

I. 3 .1.Fonctionnement du cœur

- 1- Le côté droit du cœur renvoi le sang pauvre en oxygène aux poumons, pour éliminer le dioxyde de carbone et réoxygéner le sang.
- 2- L'oreillette droite reçoit le sang veineux apporté par la veine cave et propulsé dans le ventricule droit, qui en se contractant envoie le sang dans les poumons via l'artère pulmonaire (qui est donc la seule artère transportant du sang pauvre en oxygène).
- 3- Le sang oxygéné dans les poumons revient alors au cœur gauche au niveau de l'oreillette via les 4 veines pulmonaires (ce sont les seules veines transportant du sang riche en oxygène).
- 4- Le sang est ensuite propulsé dans le ventricule gauche et doit traverser la valve mitrale, qui contrôle le débit.
- 5- En se contractant, le cœur propulse via la valve aortique puis l'aorte (plus gros vaisseau sanguin de l'organisme) le sang dans l'ensemble du réseau des artères. Ce processus est répété 50 à 60 fois par minute au repos [12].

I. 3 .2.La circulation de sang dans l'organisme

Le sang circule à sens unique dans des vaisseaux sanguins (artères, veines, capillaires) qui forment un système clos.

- **Les artères** : gros vaisseaux sanguins riches en fibres musculaires, amènent le sang aux organes à partir du cœur.
- **les capillaires** : Au contact des organes le sang circule dans des réseaux très ramifiés de vaisseaux sanguins très fins.
- **Les veines** : vaisseaux élastiques, ramènent le sang au cœur.

La circulation sanguine assure la continuité des échanges au niveau des organes [13].

I.4. Facteurs de risque cardiovasculaires

On définit un facteur de risque cardiovasculaire comme un état clinique ou biologique dont la présence augmente la survenue d'un événement cardiovasculaire [14].

Tableau I.2 : facteur de risque cardiovasculaire.

Les facteurs de risque modifiables	Les facteurs de risque non modifiable
<ul style="list-style-type: none">• Le Tabac• L'hypertension artérielle• Dyslipidémie• Le diabète• L'obésité (surpoids)• Facteurs nutritionnels• Sédentarité• le Syndrome métabolique• Alcool• Le stress• Contraception hormonale• Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)• Facteurs biologiques• Nombre d'heures du sommeil	<ul style="list-style-type: none">• L'âge et le sexe• Les antécédents familiaux

I.5 . Les risques cardiovasculaires

Définition

Le risque cardiovasculaire global se définit comme « la probabilité de développer dans un temps donné (risque) un événement vasculaire (coronaire et cérébrovasculaire) en fonction de plusieurs facteurs de risque considérés simultanément (global) [15] ».

I.6 . Le traitement cardiovasculaire

I.6 .1 : Les antagonistes calciques

La classe des inhibiteurs calciques regroupe des médicaments très utilisés en cardiologie dans des pathologies diverses. Les antagonistes calciques jouent un rôle important dans le traitement de l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronaire, les antagonistes calciques représentent une des quatre principales classes médicamenteuses utilisées pour le traitement de l'hypertension, les autres étant les diurétiques, les bêta bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I [16]. On distingue habituellement quatre familles ou groupes chimiques dont les chefs de file possèdent des profils pharmacologiques différents, liés à leur sélectivité tissulaire ou au type de canal calcique bloqué préférentiellement.

La nifédipine, représentant du groupe des dihydropyridines (DHP), possède une sélectivité vasculaire marquée qui l'expose à une moindre réduction de la contractilité et de la conduction cardiaque que le vérapamil, chef de file des phénylalkylamines, dont la sélectivité cardiaque est plus importante. Le diltiazem, chef de file des benzothiazépines, présente un profil intermédiaire. A l'inverse des molécules précédentes, bloqueurs préférentiels des canaux de type L, le mibéfradil, dérivé tétralol non commercialisé, agit préférentiellement sur les canaux de type T [17].

I.6 .2 : Le mécanisme d'action des inhibiteurs calciques

a. Au niveau cellulaire :

Les inhibiteurs calciques diminuent l'entrée du calcium au cours du plateau du potentiel d'action, succédant normalement à l'excitation d'une cellule contractile et bloquent ainsi l'action de l'ATPase des myofibrilles. Cet effet est lié à une inhibition sélective de la fréquence d'ouverture des canaux calciques dépendant du voltage cellulaire. L'inhibition de l'entrée du calcium provoque bien sûr une réduction du relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique, entraînant donc au niveau des cellules musculaires myocardiques, une diminution de la force contractile et de la consommation d'oxygène au niveau du myocarde. De même, au niveau des cellules musculaires lisses des artérioles, il existe une diminution de l'activité des protéines contractiles aboutissant donc à un effet vaso-dilatateur. De plus, certains antagonistes du calcium ont des effets inotropes négatifs

et chronotropes négatifs car ces inhibiteurs calciques ralentissent la conduction de l'influx cardiaque et permettent donc d'obtenir une action anti-arythmique.

b. Au niveau de l'organisme :

L'effet principal des antagonistes du calcium est l'abaissement des résistances artériolaires, provoquant une diminution de la charge du travail systolique du cœur et donc une baisse de la consommation d'oxygène du myocarde. Cet effet inotrope négatif entraîne rarement une baisse de la performance cardiaque au repos ou à l'effort, chez les sujets ayant une fonction ventriculaire normale, du fait d'un équilibre entre la diminution de la force contractile et celle de la post-charge. Par contre, il existe un effet inotrope négatif qui s'exprime parfois lorsque la fraction d'éjection du ventricule gauche est déjà atteinte, et l'abaissement de la charge de travail systolique rend donc les inhibiteurs calciques contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque [18].

I.6.3 : Propriétés pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique des inhibiteurs calciques présente des caractéristiques communes :

- résorption digestive importante et rapide ;
- pic plasmatique précoce (environ 1 à 2 heures) ;
- forte fixation protéique (en moyenne 90 %) ;
- Volume de distribution et clairance corporelle élevés ;
- métabolisme hépatique ;
- biodisponibilité faible (10 à 20 %) en raison d'un effet de premier passage hépatique important (sauf pour l'amlodipine)

I.6.4 : L'Amlodipine (Bésylate)

1. Mode d'action d'Amlodipine Bésylate

Est un inhibiteur de l'entrée des ions calcium dans la cellule (antagoniste du calcium ou inhibiteur calcique) appartenant à la classe des dihydropyridines.

L'amlodipine inhibe de façon sélective le passage des ions calcium à travers la membrane cellulaire, plus particulièrement celle du muscle lisse vasculaire plutôt que celle du muscle cardiaque. L'amlodipine n'altère pas la concentration plasmatique du calcium.

A pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionique ; son interaction cinétique avec les récepteurs des canaux calciques se caractérise par sa fixation graduelle aux récepteurs suivie de la dissociation de ces derniers. Les données expérimentales nous permettent de croire que l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs spécifiques des dihydropyridines et aux autres récepteurs [19].

- **Effet sur l'hypertension :** L'amlodipine abaisse la tension artérielle en entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et en réduisant la résistance vasculaire.
- **Angine de poitrine :** On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action de l'amlodipine soulager l'angine de poitrine.

L'amlodipine (Bésylate) est un vasodilatateur des artères et des artérioles périphériques. Elle abaisse donc la résistance vasculaire totale, réduisant ainsi le travail du cœur (post-charge). On croit que cette réduction de la post-charge atténue l'ischémie et soulage l'angine d'effort, en diminuant les besoins en oxygène du myocarde ainsi que sa consommation d'oxygène.

2. Propriétés pharmacocinétiques d'Amlodipine (Bésylate)

➤ Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine (Bésylate) est lentement absorbée dans le plasma. L'absorption de l'amlodipine (bésylate) n'est pas influencée par la prise simultanée d'aliments. La biodisponibilité absolue de la molécule inchangée est estimée à 64-80%. Les pics plasmatiques sont atteints dans les 6 à 12 heures après la prise.

➤ Distribution

Le volume de distribution est d'environ 20 L/kg. Le pKa de l'amlodipine (bésylate) est de 8,6. Les études in vitro montrent que l'amlodipine (bésylate) se lie jusqu'à 98% aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) par le foie; 10 % de la molécule-mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans l'urine.

➤ **Élimination**

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 35 à 50 heures. Les taux plasmatiques d'équilibre sont atteints après 7-8 jours successifs [20].

3. Les effets secondaires de l'amlodipine (Bésylate)

Un effet secondaire est une réponse indésirable à un médicament lorsqu'il est pris à des doses normales. Il peut être léger ou grave, temporaire ou permanent. L'Amlodipine (Bésylate) peut provoquer les effets secondaires suivants, dont la plupart sont légers ou modérés :

- Des étourdissements;
- Des bouffées de chaleur;
- Des maux de tête;
- Une envie de dormir ou une somnolence inaccoutumée [20].

Chapitre II

PREMIERE PARTIE

Vectorisation et généralité sur la microencapsulation

Les médicaments sont traditionnellement administrés dans l'organisme soit par voie orale soit par injection, intramusculaire ou intraveineuse, en fonction des propriétés intrinsèques liées à leur structure moléculaire. La quantité finale de médicaments atteignant un site d'intérêt correspond généralement à une très faible proportion de la dose administrée. L'accumulation de ces substances dans des tissus qui ne sont pas impliqués dans la maladie, peut provoquer des réactions et conduire à des effets secondaires indésirables [21].

L'adressage de molécules thérapeutiques vers l'organe, le tissu ou la cellule malade constitue aujourd'hui un défi majeur pour le traitement des maladies humaines, notamment infectieuses, cancéreuses ou d'origine génétique. Dès le début du vingtième siècle, le savant Paul Ehrlich rêvait déjà du « magic bullet » susceptible d'acheminer un médicament de manière spécifique vers son site d'action. Le rêve de Paul Ehrlich est aujourd'hui proche de la réalité grâce au développement des nanotechnologies qui ont permis de proposer le concept de vectorisation des médicaments [22].

II.1.Définition d'un système de vectorisation

La vectorisation des médicaments, est une méthode qui consiste à associer des principes actifs à un système de transport pour les transporter à travers l'organisme jusqu'au site à traiter. Dans ce cas, les principes actifs sont encapsulés et protégés par un vecteur, puis délivrés de façon contrôlée sur un laps de temps optimal, ce qui conduit à une augmentation de leur efficacité après injection. En conséquence, les concentrations et fréquences d'injection peuvent être diminuées permettant ainsi une meilleure tolérance vis à vis du traitement [21].

II.2.Caractéristiques principales des systèmes de vectorisation

Dans un système de vectorisation, le vecteur est l'élément clé. C'est un objet conçu pour transporter une grande quantité de principes actifs tout en les protégeant et en limitant son activité pendant le trajet vers les zones ciblées. Pour être efficace et utilisable en clinique, le vecteur idéal doit présenter certaines caractéristiques :

- Sa composition doit faire intervenir des composés relativement stables en milieu physiologique, non toxiques pour l'organisme, biocompatibles et biodégradables, de manière à faciliter leur élimination ultérieure.
- Sa taille doit permettre à la fois le transport d'une quantité suffisante de principe actif et sa diffusion à travers certaines barrières physiologiques (barrière de l'endothélium, barrière hémato-encéphalique, organe, tissu, cellule, noyau cellulaire, etc.) pour atteindre la cible.
- Il doit garder le principe encapsulé de façon stable et active, posséder une grande spécificité vis-à-vis des cellules ciblées et rester le plus longtemps possible dans la circulation sanguine pour pouvoir atteindre sa cible.
- Le vecteur doit être suffisamment stable face à toutes les dégradations et interactions avec les biomolécules pendant son transport (notamment les protéines plasmatiques dans le cas d'une administration intraveineuse) et éviter les interactions en dehors de la zone visée.
- Une fois arrivé au niveau de la zone à traiter, il doit délivrer le médicament à proximité ou à l'intérieur des cellules ciblées. Ce processus de libération contrôlée est envisageable grâce aux propriétés de composés associés au vecteur (rupture enzymatique, liaison réversible, sensibilité à une variation du milieu comme le pH, la température, la force ionique, l'état d'oxydo-réduction).
- Enfin, il doit résister à la stérilisation et être aisément stocké et administré.

II.3.La microencapsulation

L'encapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité [5].

Définition

La micro encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active.

Les microparticules présentent une taille comprise entre 1 μm et 1 mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active.

- ✓ Les **matières actives** sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules, ou encore catalyseurs de réaction chimique...
- ✓ Les **matériaux enrobants** sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides [5].

Comme le précisent Boh et Sumiga[23], la substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux.

II.3.1. Historique

La première application industrielle de microparticules date des années 1950 quand Green et Schleicher ont encapsulé des particules de pigments dans des polymères naturels (protéine/gélatine et polysaccharide/gomme arabique) par coacervation complexe. Cette stratégie, utilisée pour la production de papier "carbone", permet la duplication d'un texte ou d'une figure sous l'effet d'une faible pression en encapsulant des colorants [24].

II.3.2.classification des microparticules

Il existe deux types de microparticules qui diffèrent par leur microstructure (**Figure II. 1**) [25] : la microcapsule, particule sphérique de type « cœur -membrane » ; le cœur est constitué de la substance active et la membrane de l'agent encapsulant qui forme l'enveloppe solide, et la microsphère, constituée d'un réseau polymère dans lequel la substance active est dispersée à l'état moléculaire ou particulaire (structure dite de type matriciel).

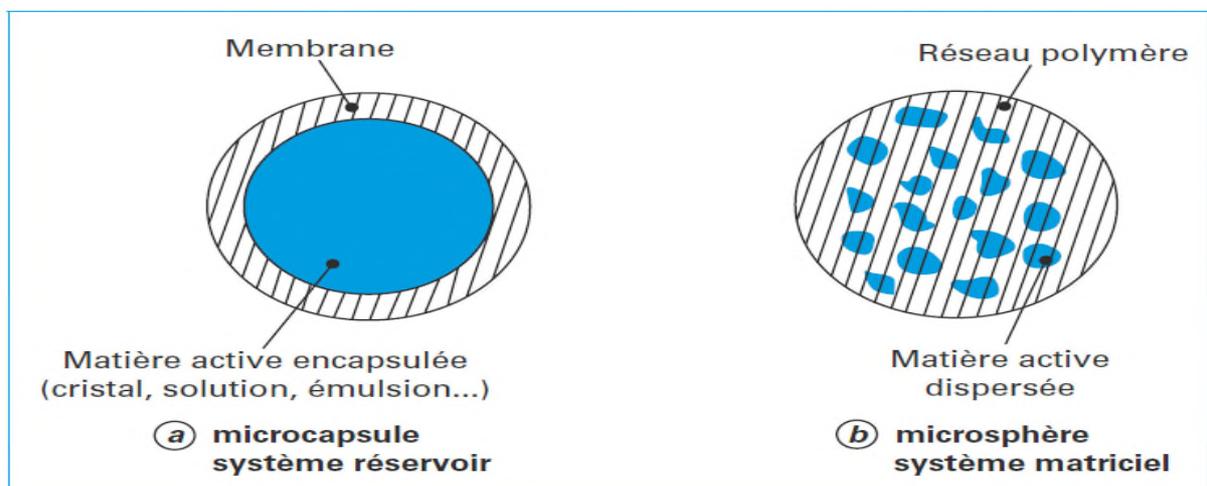


Figure II. 1 : Schéma représentant la morphologie des microparticules [5].

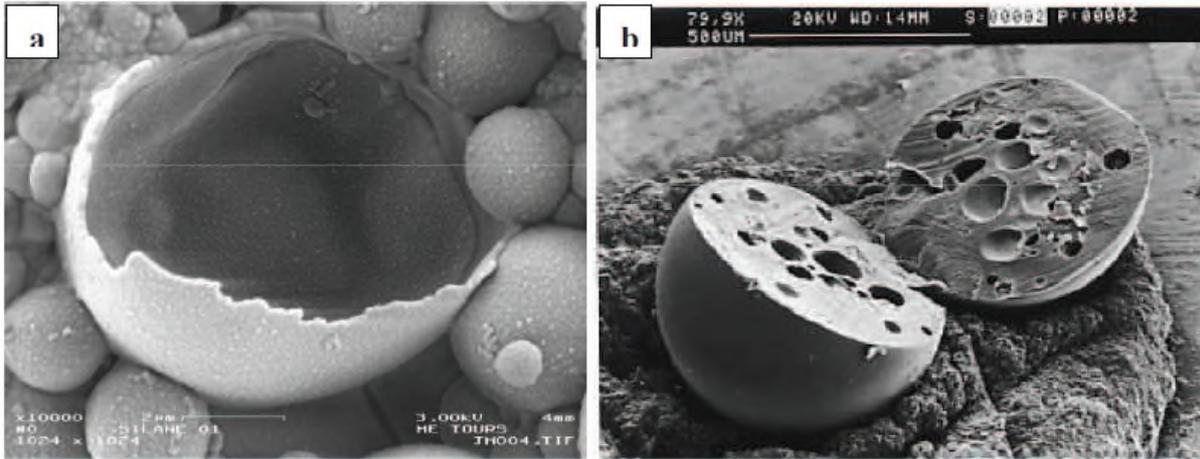


Figure 2 : Images MEB de microcapsules (a) et de microspheres (b) [5].

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

- Charge électrique de surface ;
- Mouillabilité ;
- Porosité ;
- Tortuosité des pores ;
- Degré de gonflement.

Le taux d'encapsulation (ou la teneur en matière active) peut être très élevée dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90 % (rapport massique). Comparés à ceux rencontrés dans les microsphères qui sont plus faibles, de l'ordre de 20 à 35 % [5].

II.3.3. Microparticules et ses composés

Les constituants principaux d'une particule obtenue par microencapsulation sont la matière enrobante et la matière active. Afin d'améliorer la stabilité du système et/ou lui apporter des fonctionnalités désirées, des additifs peuvent également être ajoutés.

a) Matériaux enrobant utilisé dans la microencapsulation

Les matériaux enrobant utilisés dans les procédés physico-chimiques et mécaniques sont récapitulés dans le Tableau I.1 suivant [5]:

Tableau II.1 : Principaux matériaux enrobant utilisés dans les différents procédés de la microencapsulation.

Principaux matériaux enrobant	Procédés mis en œuvre	Exemples de domaines d'application
Polymères d'origine naturelle		
Alginate de sodium	Coacervation Complexe Prilling	Biomédicale : encapsulation des cellules Aromes Cosmétiques Parfums Phytoprotecteur
Chitosane	Coacervation complexe Prilling Spray drying Spray coating	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Masquage de goût
Amidon	Spray-drying	Alimentaire : encapsulation d'arômes, d'huiles essentielles ou aromatiques, de vitamines et d'épices
Gélatine	Coacervation complexe Coacervation simple	Arômes Parfums Pharmacie Autocopiants
Polymères cellulosiques		
Ethylcellulose (EC)	Coacervation simple	Pharmacie
Hydroxypropylcellulose (HPC)		
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)	Spray coating Spray-drying	Masquage de goût Administration orale
Esters de cellulose entérosolubles	Evaporation-extraction de solvant	Libération prolongée ou déclenchée (entérique)
Phtalate d'Hydroxypropylméthylcellulose		

Polymères synthétiques		
Copolymères acryliques et Méthacryliques	Spray-drying Spray-coating Extraction-Evaporation de solvant	Pharmacie Libération orale Libération gastrique Libération prolongée
Polymères synthétiques		
Copolymères acryliques et méthacryliques	Spray-drying Spray-coating Evaporation – Extraction de solvant	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Libération entérique Libération prolongée Masquage de goût
Polyoléfines	Co-) extrusion –	Chimie
Copolymères vinyliques	Sphéronisation Évaporation de solvant	Biomédical Phytosanitaire Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température
Homopolymères et copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique (PLA, PLGA)	Coacervation simple Spray-drying	Pharmacie Libération prolongée Administration parentérale de peptides
	Évaporation – Extraction de solvant	
Lipides solides		
Corps gras solides (esters, alcools, acides gras)	Procédé par rupture de jet (prilling) Solidification d'émulsion (hot melt)	Cosmétique Chimie Pharmacie Libération prolongée ou déclenchée
Glycérides	Spray-coating	
Cires (d'abeilles, de Carnauba, de Candelilla...)	Procédé de coacervation en milieu Supercritique	par élévation de température Stabilisation de matières actives Masquage de goût

b. Les molécules encapsulées – la matière active

La matière active est la partie qui détermine l'utilisation suivante des microparticules produites.

La nature des substances actives utilisées dans la microencapsulation est très variable. Parmi les ingrédients que l'on peut protéger et isoler se trouvent :

- Des arômes, des huiles essentielles et des substances aromatisantes volatiles ;
- Des vitamines, comme l'acide ascorbique (vitamine C), le β -carotène (vitamine A)-tocophérol (vitamine E) ;
- Des lipides sensibles à l'oxydation tels que des acides gras polyinsaturés ;
- Des acides et bases alimentaires (acide citrique, bicarbonate de sodium) ;
- Des additifs alimentaires (colorants, conservateurs) ;
- Des bactéries et des enzymes ;
- Des principes actifs pour l'industrie pharmaceutique ;
- Des principes actifs cosmétiques ;
- Des minéraux (sels du calcium ou du fer) [26].

c. Additifs

En plus du matériau enrobant et la matière active, certains additifs peuvent également être ajoutés dans le système avant la microencapsulation. Parmi les additifs les plus souvent utilisés en microencapsulation on trouve les agents tensioactifs, les agents antimicrobiens ou encore les agents réticulant. Dans le cas de l'utilisation d'un principe actif hydrophobe, la stabilisation de l'émulsion, avant l'étape de microencapsulation, peut se faire en présence d'un agent tensioactif. Les surfactants utilisés pour stabiliser la phase huileuse de l'émulsion sont les oléates de sorbitane (Span), les polysorbates (Tween), le polyricinoléate de polyglycérol et les copolymères à blocs (Synperonic). Ces tensioactifs sont ajoutés dans les préparations liquides en faible quantité (de 0,5 % à 5 %) [26].

Afin de prévenir la multiplication des microorganismes dans le système et de le stabiliser efficacement, des agents antimicrobiens, notamment l'azoture de sodium, peuvent être utilisés. Les agents de réticulation sont parfois utilisés après l'étape de microencapsulation pour consolider l'enrobage polymérique et lui apporter de meilleures propriétés mécaniques dans le but de protéger les particules formées contre la coalescence et la libération préalable de la matière active. Par exemple, dans le cas de l'encapsulation de principes actifs par des protéines, le glutaraldéhyde est souvent utilisé comme agent de réticulation.

Avant l'utilisation d'un additif il est nécessaire de connaître ses propriétés, notamment la compatibilité avec l'application visée. Par exemple, les additifs comme l'azoture de sodium et le glutaraldéhyde présentent une toxicité élevée et leur utilisation dans les produits destinés à la consommation humaine est limitée [26].

II.4. Technique d'encapsulation

Les différentes méthodes de microencapsulation peuvent être classifiées selon différents critères [5]. Richard et Benoit (2000) proposent quatre manières différentes de classer les méthodes d'encapsulation :

- Les procédés peuvent être classés selon l'emploi ou non de solvant organique, certaines techniques telles que la coacervation complexe utilisant des fluides supercritiques.
- La nature du milieu dispersant peut également servir de base à une classification : il peut être liquide (polycondensation interfaciale, coacervation, ...), gazeux (spray drying, enrobage en lit fluidisé, ...), ou encore à l'état supercritique (séparation de phase, ...).
- La famille à laquelle appartient le composé employé pour obtenir la capsule peut également permettre de classer les modes d'encapsulation : peuvent être utilisés des polymères préformés (coacervation, ...), des lipides (spray-congealing, ...), ou encore des monomères (polycondensation interfaciale, polymérisation en milieu dispersé, ...).
- Enfin, une dernière classification repose sur la nature du principe selon lequel est réalisée la microencapsulation : on distingue les procédés physico-chimiques des procédés chimiques et mécaniques.

Ces méthodes, sont récapitulées dans le tableau présenté ci-dessous selon la dernière classification présentée précédemment [5-27].

Tableau II.2: classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé [5-27].

Types de procédé	Mode d'encapsulation	Gamme de tailles de microparticules obtenue	Type de produit obtenu
Procédés chimique	Polycondensation interfaciale	2-2000 μm	▪ Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	2-2000 μm	▪ Microcapsules
	Polymérisation en milieu dispersé par voie radicalaire ou anionique		▪ Microsphères
Procédés physico-chimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2-1200 μm	▪ Microcapsules ▪ Microsphères
	Evaporation-extraction de solvant	0.5-200 μm	▪ Microsphères
	Gélification thermique d'émulsion (hot melt)		▪ Microsphères
Procédés mécanique	Nébulisation/séchages (spray drying)	1-200 μm	▪ Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200-800 μm	▪ Microsphères
	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	35-5000 μm	▪ Microcapsules
	Extrusion/sphéronisation	≥ 200 μm	▪ Microsphères

II.4 .1. procédés d'encapsulation chimique

Les procédés chimiques sont basés sur la formation in situ du matériau enrobant par polycondensation, polymérisation radicalaire, ou polymérisation (polyaddition) anionique d'unités monomères. Ils se démarquent ainsi des deux classes de procédés décrites précédemment, qui font appel à des agents enrobant préformés, tels que des polymères ou des lipides [5].

II.4 .2.Procédés d'encapsulation physico-mécanique

Les procédés mécaniques mettent en œuvre des techniques de pulvérisation (spray-drying, spray-coating), de formation de gouttes ou gouttelettes (prilling) et d'extrusion (extrusion/sphéronisation) [5].

II.4 .3.procédés d'encapsulation physico-chimique

Les procédés physico-chimiques sont basés sur la maîtrise :

- de variations de solubilité et de conditions de précipitation des agents enrobant. Il s'agit, par exemple, de la précipitation contrôlée d'un polymère en solution, par ajout d'un non-solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation simple), ou encore par variation de température et de pH de la solution (coacervation complexe) ;

- de changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobant (gélification thermique d'émulsions). Les membranes obtenues peuvent être renforcées par adsorptions successives de poly électrolytes de charges opposées [5].

a. Concepts généraux sur les émulsions

Une émulsion est le mélange de deux fluides non miscibles. L'une des phases est dite continue et l'autre phase est dispersée dans la première sous forme de gouttelettes. Les émulsions sont souvent composées d'une phase aqueuse et d'une phase huileuse. On parle d'émulsion directe lorsque la phase dispersée est la phase huileuse (H/E ou O/W pour oil in water). Dans le cas contraire on parle d'émulsion inverse (E/H ou W/O pour water in oil). On peut également trouver des émulsions multiples (H/E/H ou E/H/E, O/W/O ou W/O/W) ou des émulsions d'huile dans huile (H/H ou O/O) [28].

❖ Encapsulation par émulsion /évaporation ou extraction de solvant :

Une émulsion selon l'IUPAC, est une dispersion colloïdale d'un liquide sous forme de globules (phase dispersé ou discontinue) dans un autre liquide non miscible (phase dispersante ou continue) comme l'eau et l'huile, à laquelle on ajoute généralement un agent de surface de l'émulsion [29].

Le processus de dispersion consiste à cisailer l'une des phases dans l'autre de manière à former des gouttes dont la taille peut varier de 0.1 μm à environ 10 μm .

a.1.Emulsion simple (eau /huile, E/H ou huile/eau, H/E)

L'émulsion eau/huile est généralement utilisée pour le PA faiblement hydrosoluble ou insolubles dans l'eau, tandis que l'émulsion huile/eau est envisagée lorsque le PA est cette fois hydrosoluble. Le type d'une émulsion simple, directe ou inverse, est fixé au premier ordre par la solubilité préférentielle du tensioactif dans l'une ou l'autre phase, en accord avec la règle empirique de Bancroft : le recours à un tensioactif hydrosoluble permet de former préférentiellement une émulsion directe, alors qu'un tensioactif liposoluble favorise une émulsion inverse [30].

Cette méthode est la plus simple est toutes les autres en dérivent. Elle s'effectue en préparant la phase dispersé par dissolution du principe actif et le polymère dans un solvant organique, puis en réalisant l'émulsification(lamis en suspension) qui consiste à introduire le phase hydrophiles dans la phase lyophiles.[30] cette étape est suivie par l'évaporation de solvant organique qui engendre la solidification des gouttelettes de phase dispersée[31].

a.2.Emulsion double ou complexe eau dans huile dans eau (E/H/E)

Les émulsions doubles ou multiples, par leur structure par compartimentée, ont depuis longtemps été envisagées comme un matériau idéal pour jouer le rôle de microréservoirs [32].

L'encapsulation des composés hydrophiles ne peut d'effectuer par la méthode eau/huile du fait de leur insolubilité dans les solvants organiques et de leur diffusion vers la phase continue durant l'étape de l'émulsification conduisant à de faible taux d'encapsulation [30].

La solution aqueuse contenant le principe actif encapsulé est émulsionnée avec la phase huileuse (solution organique dissolvant ou dispersant les polymères) avec une agitation ultrason pour obtenir une émulsion submicronique du type eau/huile (E/H). cette émulsion est ensuite utilisée comme phase dispersée dans la troisième solution aqueuse contenant l'agent tensioactif, permettant d'obtenir une double émulsion (E/H/E). Enfin, les particules obtenues sont séchées et récupérées [33].

(La figure II. 3) suivante élucide l'aspect des deux types d'émulsions simple et complexe qui se soient directe ou inverse [34].

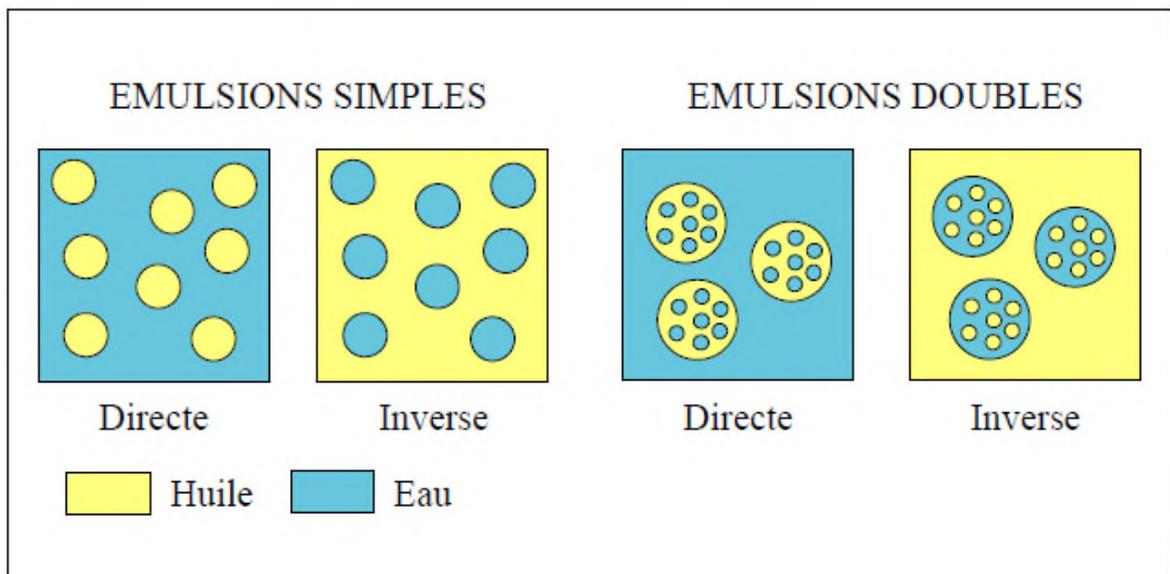


Figure II. 3 : différent type d'émulsion [34].

b. Réticulation

La réticulation consiste en la formation de liaisons covalentes entre les chaînes polymères grâce à un agent de réticulation (chimique ou enzymatique) ou sous action de différents facteurs : pH, température, rayonnement UV.

Pour la formation de réseaux protéiques par réticulation, les agents réticulant sont le glutaraldéhyde, le glyceraldéhyde ou encore le génipine (agent réticulant naturel extrait du Gardenia) [35]. L'inconvénient principal de ces substances reste leur toxicité élevée, qui limite les champs d'applications potentielles. Pour cette raison, les réticulants enzymatiques, à faible coût et non toxiques, sont plus avantageux pour la réticulation des protéines. Ils permettent d'effectuer la modification dans des conditions douces (basse température, pH neutre) et d'obtenir une large gamme de taux de réticulation.

II.5. Techniques de caractérisation des microcapsules

a. Mesures de taille

Il s'agit de diamètre moyen et dispersion de taille :

- Diffraction Laser (à sec ou en solution) : de 1 μm à plusieurs millimètres ;

- Diffusion dynamique de la lumière / potentiel zêta : de 1 nm à 10 μm [36].

b. Microscopie

Il s'agit des observations structurales et de surface à savoir :

- Microscopie Electronique à Balayage (MEB) : observations de surface ;
- Binoculaire, microscopie optique, fluorescence [36].

c. Propriétés thermiques et mécaniques

Il s'agit des analyses suivantes :

- Analyse mécanique dynamique (DMA) : Propriétés élastiques, force de rupture, libération induite par la pression (ex. écrasement) ;
- Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) : Profils de libération induite par la température [36].

d. Analyses Microbiologie (bactéries, levures, moisissures)

- Culture des microorganismes (immobilisés ou en suspension)
- Concentration cellulaire, viabilité et taux de survie : au procédé d'encapsulation, en conditions spécifiques (e.g. milieu gastrique simulé)
- Etudes de stabilité (températures et humidités contrôlées) [36].

e. Quantification

Il s'agit du dosage, des profils de libération et d'autres analyses ; à savoir :

- Chromatographie / Spectrométrie ;
- Spectroscopies, RMN ;
- Conductivité, pH [36].

II.6. Application de la microencapsulatinon :

La fabrication de capsules renfermant des colorants pour la préparation de papiers permettant la duplication sous faible pression, à la fin des années 1950, est la première application industrielle de la microencapsulation. Puis les recherches dans le domaine de l'encapsulation se sont intensifiées, afin de développer de nouvelles technologies d'encapsulation, d'encapsuler de nouveaux composés, et de proposer de nouveaux matériaux enveloppants, comme par exemple des polymères biocompatibles pour le domaine médical [37].

On trouve désormais des applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines industriels, listés dans le tableau suivant, dans lequel sont également précisés des exemples de composés encapsulés [27-37-38-39].

Tableau II.3: application de la microencapsulation dans l'industrie [27-37-38-39].

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composés nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour

	plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...
Détergent	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques
Graphisme et impression	Colorants, pigments, parfums, révélateurs, cristaux liquides, toners, composés photosensibles...
Photographie	Halogénures d'argent, pigments, colorants, composés photopolymérisables, révélateurs pour photographies couleurs, plastifiants...
Electronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs...

II.7. Objectif de la microencapsulation

L'objectif de l'encapsulation est de confiner des matériaux ; principes actif dans un objet particules, soit pour les immobilise, soit pour les protéger, ou soit pour les libérer ou soit pour les fonctionnaliser. le tableau présente quelque exemple de motivation d'utilisation de l'encapsulation[40].

Tableau II.4 : objectif de la microencapsulation.

Type d'encapsulation	PA	Motivation spécifique
Immobilisation	-Cellules, enzymes -Substance volatils	-Procédé continu ou accélération du procédé -Allomngement de leur durée de vie
Protection	-Cellule, enzymes -Vitamines, huiles insaturées -Aliments, environnement	-Protection contre le lessivage, le cisaillement -Protection contre l'oxygène, la lumière, la chaleur -Elimination du gout, des acides, des enzymes
Relargage	-Matière active ou un de ses sous-produit formés en présence d'un des matériaux encapsulants	-Libération au moyen de la température, d'une force -Libération au cours du temps, -Libération dans certains environnements (acide, basique, hydratés...)
Fonctionalisation	-Liquides/ gaz -Solides/liquides/gaz -Enzyme et un des matériaux encapsulants	-Les formuler sous formes solide -Les disperser dans des formulation liquides ou sèches -Formulation d'un biocapteur

SECOND PARTIE :

Concept de libération modifié

Le rapport entre la quantité de principe actif administrée et celle qui est effectivement utilisée au niveau de la zone à traiter définit la biodisponibilité du principe actif. Cette notion a toujours constitué une préoccupation majeure pour le domaine biomédical. Une partie des recherches menées pour améliorer cette biodisponibilité réside dans l'étude de la vectorisation de principes thérapeutiques [41]. Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (drug delivery system des anglosaxons) qui suit les étapes classiques du système LADME [42].

II.8.principe de la pharmacocinétique

II.8.1. Qu'est ce que la pharmacocinétique

La pharmacocinétique est une modélisation qui, a partir de données expérimentales et de paramètres tels que la clairance et le volume de distribution, permet d'étudier le devenir du médicament dans le corps [43].

Elle permet d'orienter :

- le choix des voies d'administration ;
- l'adaptation des posologies ;
- le choix de l'intervalle thérapeutique [44].

II .8.2. Etape de modélisation de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie la distribution dans le temps d'un médicament et de ses métabolites dans les différents compartiments du corps (sang, liquide interstitiel, cellule) ainsi que son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination [44].

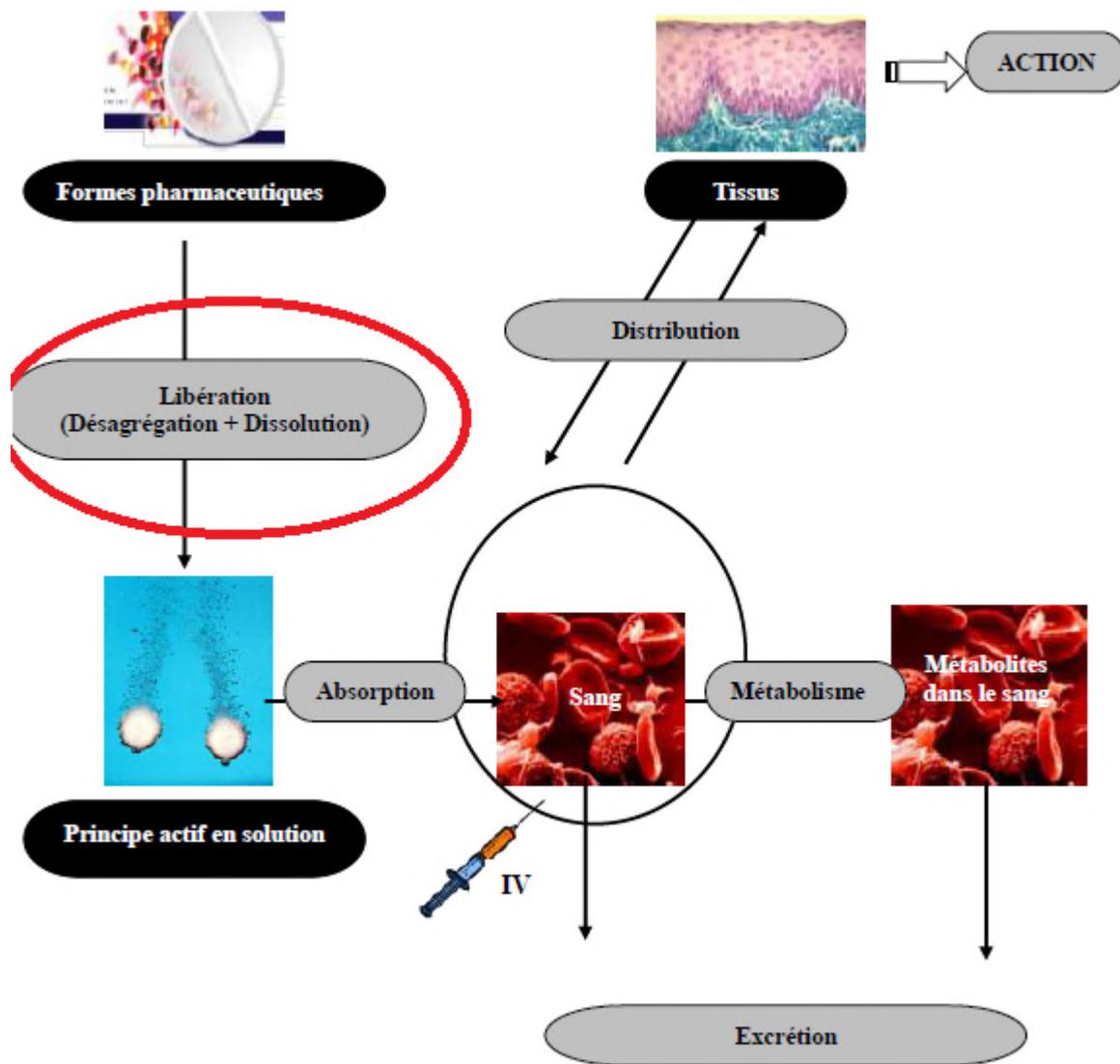


Figure. II 4: étapes de modélisation pharmacocinétique LADME [43].

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (drug delivery system des anglo-saxons) qui suit les étapes classiques du système LADME [44].

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et soulager le malade rapidement. Pour se faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées [44].

II.9. Concept de libération prolongée ou modifiée

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement. La libération prolongée est basée sur deux principes [30] :

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

a. Définition

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée [45]. Généralement, une libération modifiée permet d'avoir une action modifiée. Ceci n'est pas toujours vérifié surtout pour la voie orale : un principe actif libéré par petites fractions peut être soumis à une dégradation intense par le foie [46].

b. Profil de libération

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique à un temps de demi-vie plasmatique court (inférieur à 2h), ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée. Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non-respect de la posologie. Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [47].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement [47].

II.10.Mécanisme de libération du principe actif a partir des microcapsules

Une particule se caractérise par sa taille et sa distribution de taille, sa forme, sa porosité, ses propriétés mécaniques et thermiques, sa tension de surface, sa mouillabilité, son potentiel zêta, son degré de gonflement de la surface [48].

Les propriétés dépendent du procédé d'encapsulation. Nous reviendrons sur l'influence de ces différents paramètres un peu plus loin.

Les principaux paramètres gouvernant les propriétés de ces systèmes sont :

- les paramètres du milieu extérieur : la température [49], le pH [50], l'humidité,
- les paramètres intrinsèques de la phase encapsulée : la solubilité, la température d'ébullition et de fusion.
- les paramètres intrinsèques à la membrane (ou matrice) : la structure chimique du polymère, la masse molaire [51] et sa cristallinité ainsi que l'épaisseur et la porosité de la membrane [52].

D'autre part, selon le procédé d'encapsulation et la morphologie de la particule, le taux d'encapsulation varie entre 20 et 35% pour les sphères et peut être supérieure à 85% dans le cas de capsules [53].

Le taux d'encapsulation (loading) est défini comme ci-dessous :

$$L(\%) = \frac{m_{\text{principe actif encapsulé}}}{m_{\text{particule}}}$$

En fonction de leur application, il est possible de classer les particules en deux catégories : les systèmes à libération provoquée et les systèmes à libération contrôlée et prolongée (**figure II.5**).

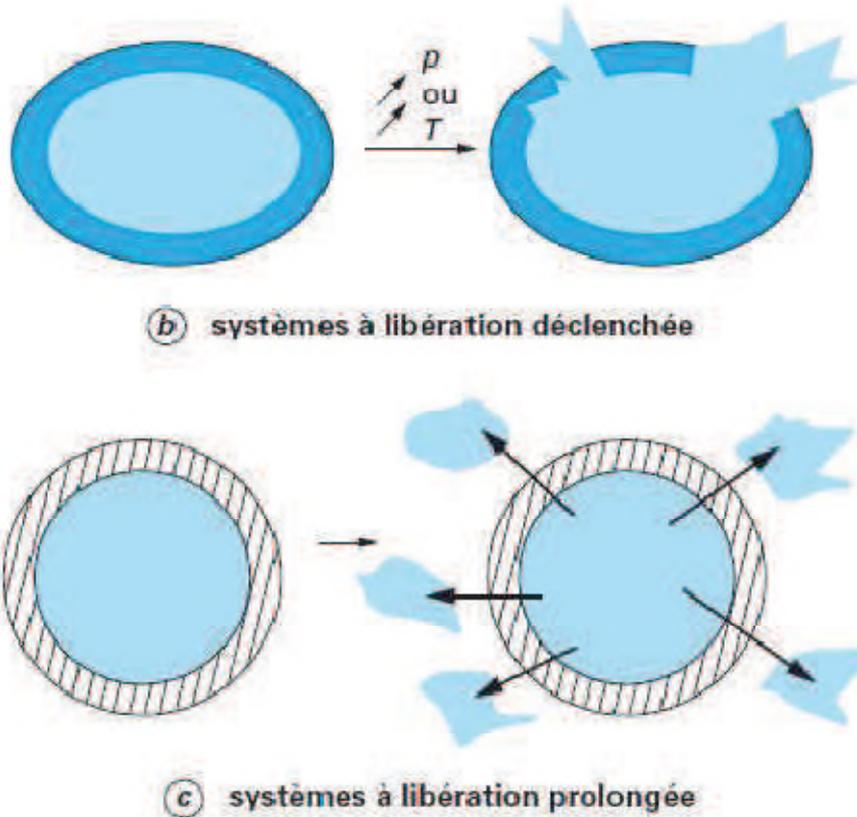


Figure II.5 : Schéma des deux différents types de libération pour les microparticules [5].

_ **Les systèmes à libération provoquée** : ce sont généralement des capsules dont le contenu est libéré brutalement par rupture de la membrane ayant une faible perméabilité. La rupture est déclenchée par une variation de température, de pH, une dégradation enzymatique de la membrane ou une pression mécanique ou osmotique [54].

_ **Les systèmes à libération contrôlée et prolongée**, dans lesquels le principe actif est libéré par diffusion à travers la membrane en suivant les lois de Fick. Dans ce cas-là, la matrice ou la membrane est perméable [55] ou elle se dégrade, se dissout au cours du temps [56] (érosion, gonflement).

Les profils de libération peuvent être très différents selon les caractéristiques de la particule telles que la morphologie (capsule ou sphère), la taille, la structure et l'épaisseur de la membrane ou de la matrice, la localisation du principe actif. Ils dépendent aussi du milieu environnant.

II.11. Modèles théorique du mécanisme de libérations 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.

A. Diffusion fickienne

Où le principe actif diffuse à travers les chaînes macromoléculaires du polymère, due à l'existence d'un gradient de concentration du PA entre la matrice et le milieu dans lequel elle se trouve. Les modèles d'ordre 0 et 1 sont ceux qui représentent le mieux les profils de la cinétique de libération du principe actif en fonction du temps pour les formes conventionnelles. L'équation qui régit cette libération est fondée essentiellement sur le modèle de diffusion de Fick décrit par l'égalité qui suit entre le terme de variable temps et le terme de variable spatiale:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_c \frac{\partial C}{\partial x} \right] \quad 2^{\text{eme}} \text{ Loi de Fick}$$

Les solutions de l'équation correspondent aux modèles qui suivent :

a. Modèles d'ordre 1 ou de Wegner

Le modèles 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 la libération de PA en fonction de temps, exprimés respectivement par les deux équations suivantes :

Tel que : M_0 , C_0 et Q_0 : sont la quantité ou la concentration ou le pourcentage massique du PA initialement à t_0 dans la forme, ou bien à t_∞ (maximales), ordre 1 (le rapport de concentrations varie exponentiellement en fonction du temps, équation de Wagner)

$$\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = (1 - e^{-kt}), \text{ ou bien}$$

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

La forme logarithmique linéaire en fonction du temps :

$$\ln\left(1 - \frac{C_t}{C_\infty}\right) = \ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln(100 - Q_t) = -kt$$

$Q_\infty = Q_{\max} \rightarrow 100\%$

b. Modèle d'Higuchi

Higuchi a développé des modèles décrivant la libération des PAs solubles et peu solubles incorporés dans des matrices solides. Le PA est libéré par diffusion à travers le réseau poreux créé par le solvant, qui est la seule étape limitante du mécanisme. 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 :

k_H : est la constante cinétique d'Higuchi

$$\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = k_{HT}^{1/2} \text{ ou bien}$$

$$Q_t = k_{HT}^{1/2} t$$

Avec la linéarisation à l'échelle logarithmique ;

$$\ln\left(\frac{C_t}{C_\infty}\right) = \ln\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln k + 1/2 \ln t ; \text{ ou bien } \ln(Q_t) = \ln k' + 1/2 \ln t$$

c. 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 du temps, mais elle comporte aussi un coefficient de forme ou de sigmoïcité β . Elle peut s'écrire de la manière suivante :

$$\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}\right); \text{ ou bien}$$

$$Q_t = Q_\infty \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}\right)$$

Où,

t_0 : temps initial ; t_D : temps 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 prendre soit la valeur minimale (0,42), ou maximale (0,59), ou bien la moyenne c-à-d 0,50.

La valeur retenue est celle qui vérifie le plus le modèle après linéarisation de l'équation en mettant deux fois au logarithme la précédente équation, tel que :

$$\ln \left[-\ln \left(1 - \frac{C_t}{C_\infty} \right) \right] = \ln \left(\frac{t-t_0}{t_D} \right)^\beta = +\beta \ln (t - t_0) -\beta \ln t_D = f(\ln t) ;$$

est linéaire en fonction de t (si $t_0 \rightarrow 0$). β est la pente de la droite et $\beta \ln t_D$ est l'intersection de la droite avec l'axe des ordonnées.

B. Modèle d'ordre zéro (modèle non fickien)

Il est appliqué aux formes à libération modifiée de type matriciel inerte avec des PAs peu solubles qui ne se désagrègent pas (la surface du comprimé ne change pas). Ces formes libèrent le produit sur une grande période de temps à quantités égales. L'équation du modèle :

Ordre zéro (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

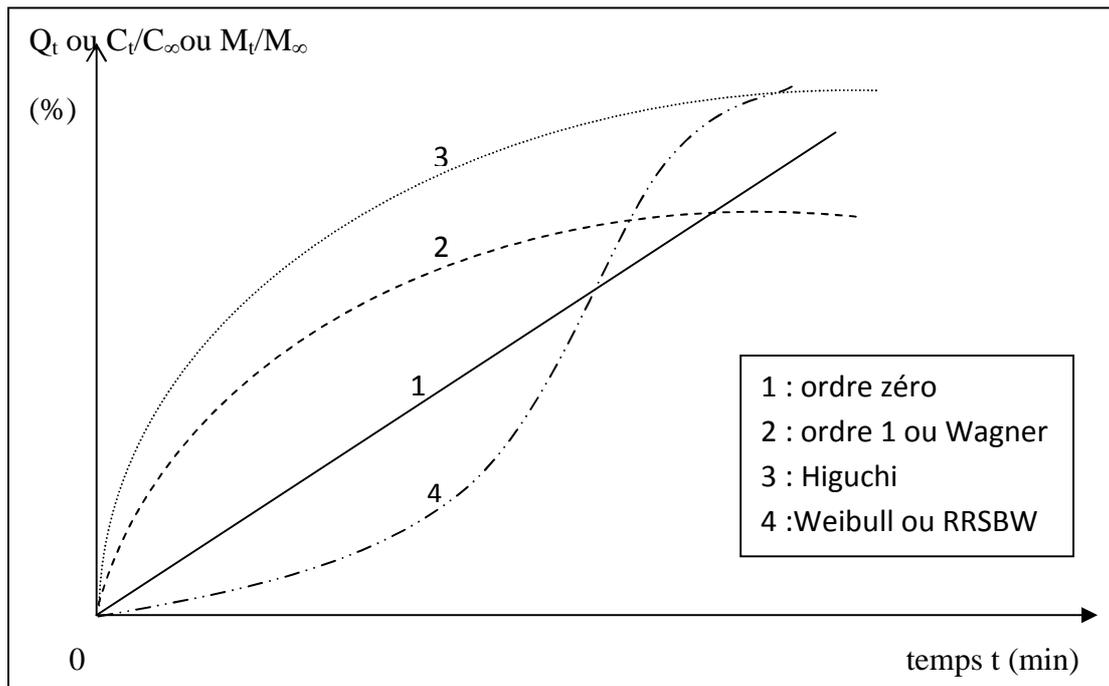


Figure II.6 : Profils des cinétiques de dissolution de modèles fickiens et d'ordre zéro.

(La figure II.6) donne les allures générales des modes de relargage dans l'eau pour les systèmes à libération prolongée. Ceux-ci sont avant tout gouvernés par les caractéristiques physico-chimiques du système : type de polymère utilisé et processus de fabrication.

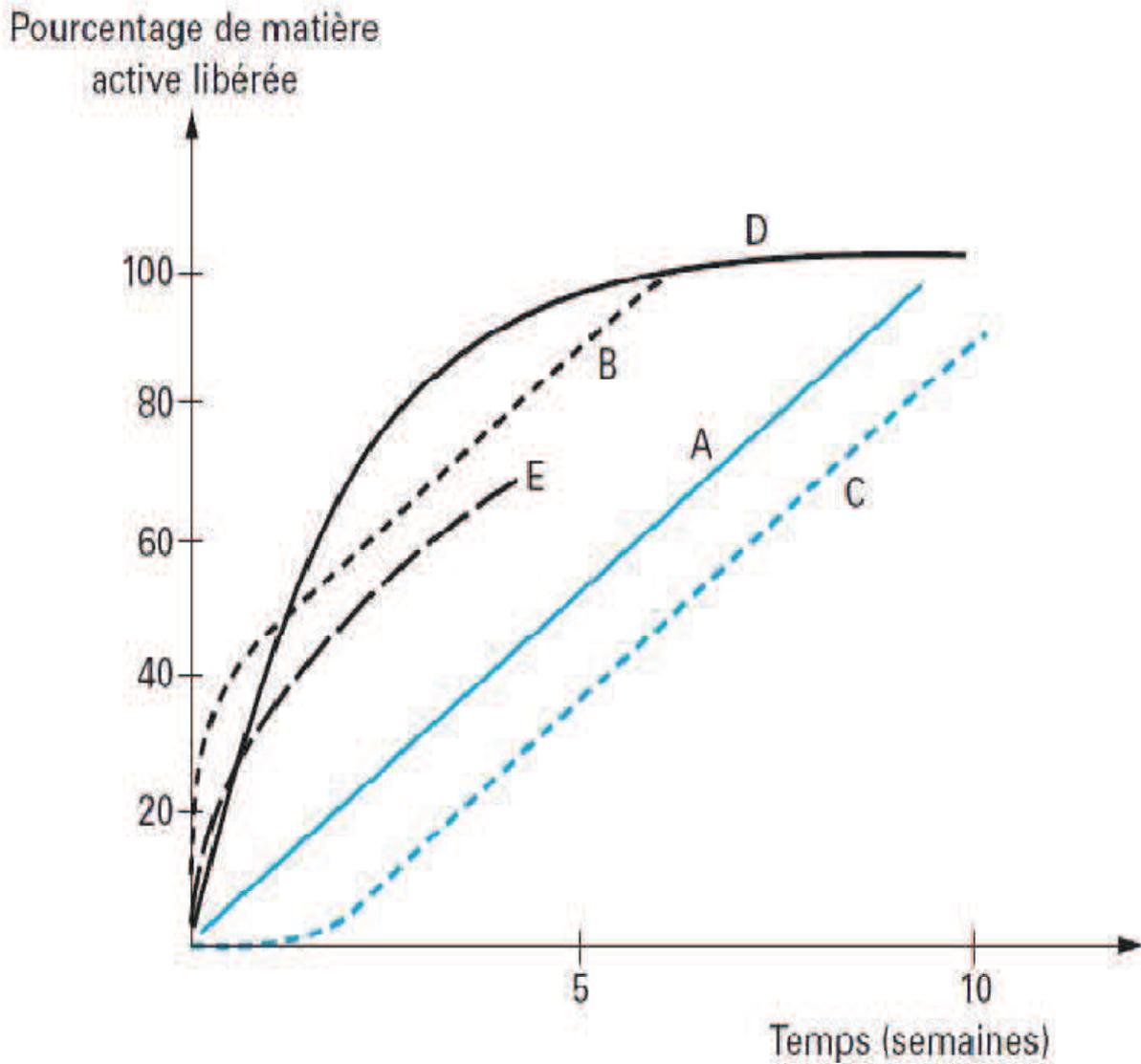
Ainsi, les profils de libération par diffusion passive à travers la membrane ou la matrice polymère (loi de Fick) peuvent être différents.

Pour les capsules (Figure II. 7), on peut obtenir des cinétiques de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 (profils A et D de la figure) selon la solubilité du principe actif dans l'eau. La cinétique d'ordre 0 peut être modifiée au tout début de la libération :

-soit par un effet de « burst » qui, à cause de la présence de principe actif dans la membrane, augmente la vitesse de libération aux temps courts (profil B).

- soit par un temps de latence correspondant au temps nécessaire pour que le principe actif diffuse à travers la membrane avant d'atteindre le milieu extérieur (profil C).

Pour les microsphères, la cinétique de diffusion du principe actif à travers la matrice obéit à la loi d'Higuchi (profil E). Il montre, en utilisant le modèle planaire sous sa forme simplifiée, que la quantité de principe actif libérée est directement proportionnelle à la racine carrée du temps.



- A et D : microcapsule
- B : microcapsule présentant un effet de *burst*
- C : microcapsule présentant un temps de latence
- E : microsphère

Figure II.7 : Profils de libération obtenus à partir de différents types de particules.

II.12. Paramètre 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 ;
- Interaction chimique entre le PA et polymère (qui doivent être minimisées) ;
- Caractéristique morphologiques du système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme)

Caractéristique du polymère telles que le poids moléculaire présentent une porosité plus élevée que celles des polymères) a haut poids moléculaire, d'où une cinétique de libération plus rapide et plus élevée.

Chapitre III

PREMIERE PARTIE

III .1 Présentations des matières premières

III. 1.1 Le Principe actif (Bésylate d'Amlodipine)

- **Structure chimique :**

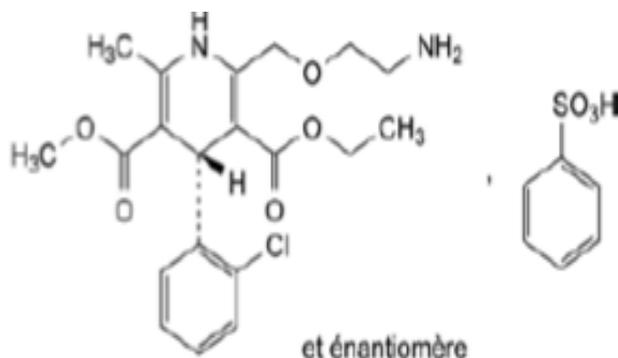


Figure III.1 : structure chimique Amlodipine (Bésylate)

- **Nomenclature :**

La molécule d'Amlodipine est connue par le nom chimique suivant : Benzène sulfonate de (4RS)-2-[(2-aminoéthoxy) méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et 5-méthyle.

- **Solubilité :**

Elle est peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol et peu soluble dans le 2-propanol.

- **Aspect :**

L'Amlodipine bésylate est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

- **Point de fusion :** 203° C
- **pKa =** 9,02 à 25 °C
- **Poids moléculaire :** 567,1g/mol
- **Formule chimique :** $C_{26}H_{31}N_2O_8S$

III.1. 2 Huile de vaseline

La vaseline est un mélange d'hydrocarbures obtenus par purification des fractions lourdes de certains pétroles.

- **Structure chimique :**

L'huile minérale est un mélange d'alcane, composée d'hydrocarbures linéaires et dont la formule brute est C_nH_{2n+2} , avec n entre 15 et 50.

- **Propriétés physico-chimiques de huile vaseline :**

Tableau III.1: Propriétés physico-chimique de huile vaseline

Aspect		Liquide huileux
Couleur		Incolore, transparent
Fluorescence		Pas de fluorescence
Odeur		Sans odeur
Gout		Insipide
Solubilité dans	Eau	Pratiquement insoluble
	Ethanol 96%	Peu soluble
	Hydrocarbures	Miscible
Densité		0,827-0,890 g/cm ³
Viscosité		110 à 230 mm ² /s
Flash point		229
Surface tension		<35

III.1.3 Tension actif

- **Tween 80 :**

Est un Polyoxyéthylènesorbitanne monooléate, Polysorbate.

Tableau III.2 : Propriétés physico-chimiques de Tween80

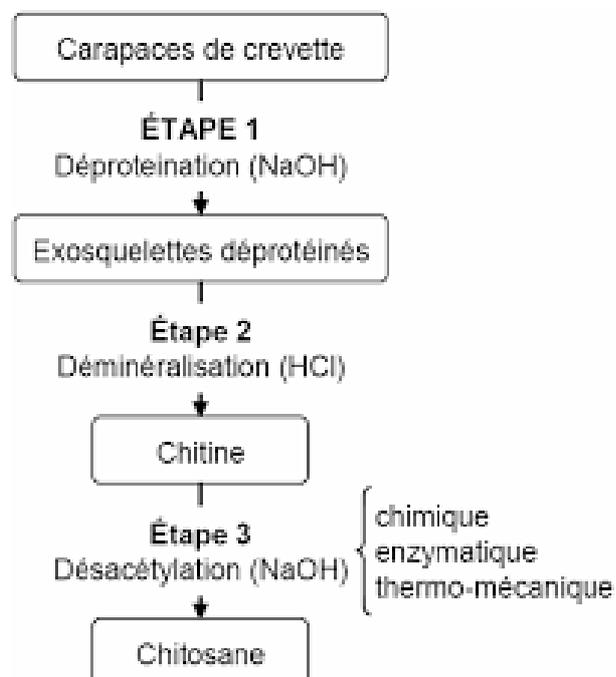
Forme		Liquide
Couleur		Jaune
Odeur		Inodore
pH (à 50g/l H ₂ O) (20 °c)		5-7
Viscosité cinématique (25°C)		300-500 mm ² /s
Point de fusion		Non disponible
Point d'ébullition		>100 °c
Température d'inflammation		>180 °c
Point d'éclair		>149 °c
Solubilité dans	Eau (20°C)	Soluble
	Ethanol (20°C)	Soluble
Pression de vapeur		< 1,33 hPa
Densité		1,07 g/cm ³

III.1.4 Polymères

a. Chitosane :

Le chitosane est un polysaccharide linéaire formé d'unité D-glucosamines liées entre 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 (Rinaudo 2006). Elle est la composante principale d'exosquelette des arthropodes (crustacés comme les crevettes ou le crabe) ou de l'endosquelette ou de l'endosquelette des céphalopodes (calamards, ...), des cuticules des insectes. Ce polymère se trouve également dans la paroi de la plupart des champignons et dans certaines algues chlorophycées, levures et bactéries [57].

Les chitosanes obtenus industriellement ont une masse molaire de l'ordre de 200 000 g.mol^{-1} et un DDA(degré désacétylation) allant de 75 à 98% (Pillali et al ,2009).Le chitosane se comporte comme un polyélectrolyte cationique de forte densité de charge (Crini et al,2009),ses propriétés dépend du pH du milieu [58].



Figures III.2 : Les étapes de production du chitosane

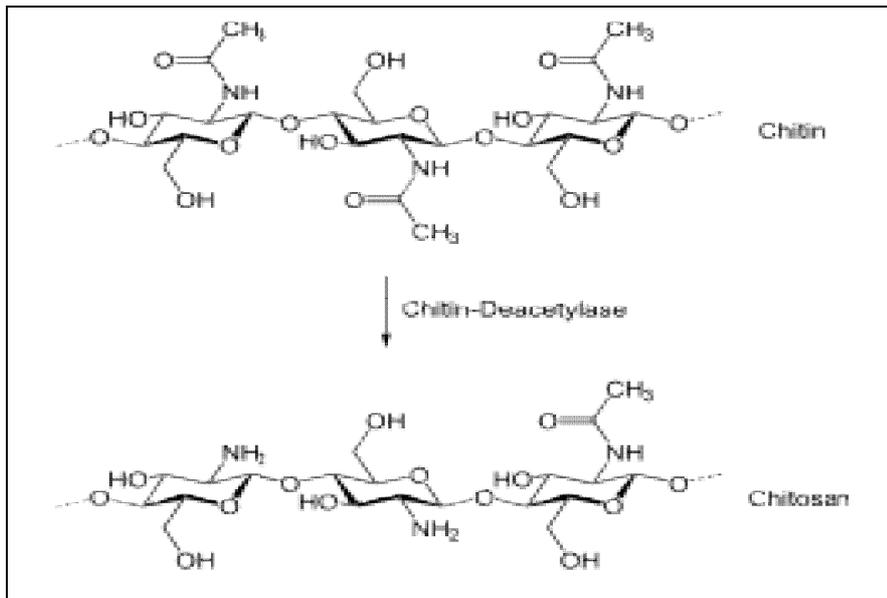


Figure III. 3 : la structure chimique du chitosane

➤ **Les chitosanes sont caractérisés par :**

- La matière première dont ils sont issus (crevette, crabe, calmar ...).
- Leur viscosité ou leurs poids moléculaires.
- Leur degré de désacétylation.
- Leur pureté.

➤ **Propriétés physico-chimiques et biologiques du chitosane**

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 prolongation des groupements $-\text{NH}_2$. Le chitosane est biocompatible et biodégradable par les microorganismes possédant des enzymes qu'on appelle chitosanase. Il ne présente aucun comportement antigénique, mais possède un caractère antithrombogénique et hémostatique. Il montre des propriétés cicatrisantes remarquables. Le chitosane a également des propriétés inhibitrices sur la croissance de nombreux parasites et infections. Il a de plus des propriétés immunologiques, antitumorales, antibactériennes et antifongiques.

1) **HPMC :**

L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) aussi connu sous l'hypromellose, est en grande partie un éther de cellulose utilisée dans l'élaboration de matrices hydrophiles. Hypromellose prévoit la libération d'un médicament de façon contrôlée, permettant d'augmenter la durée de libération d'un médicament à prolonger son effet thérapeutique. Éthers de méthylcellulose

hydroxypropylique appartiennent à une vaste famille de blanc à eau blanchâtre, inodore, polymères solubles qui se lient, rétention d'eau, épaississant, forment des films, lubrifier et bien plus encore. C'est un Polymère semi synthétique, inerte, viscoélastique utilisé comme excipient pour la libération contrôlée des médicaments par voie orale, inerte, trouvés dans une variété de produits commerciaux [59].

-Structure chimique HPMC :

Le substituant R représente un méthyle $-CH_3$, ou un $-CH_2CHOH$ (CH_3), ou un atome d'hydrogène.

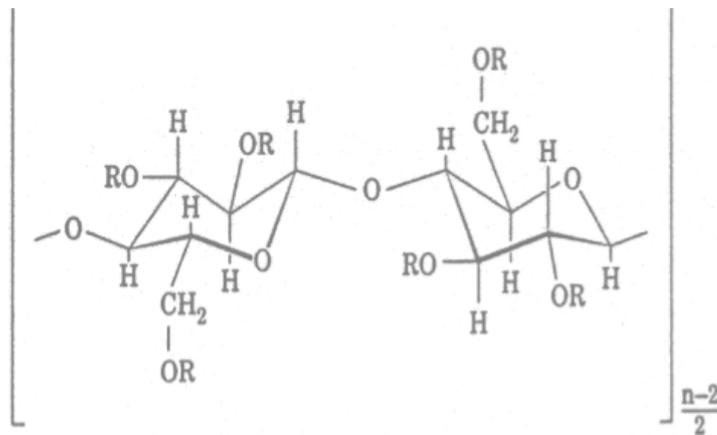


Figure III.4: Structure chimique de HPMC

III. 1 .5 TPP

Le triphosphate de sodium (STP), également le tripolyphosphate de sodium (STPP), ou le tripolyphosphate (TPP) est un composé inorganique de formule $Na_5P_3O_{10}$. C'est le sel de sodium du penta-anion polyphosphate, qui est la base conjuguée de l'acide triphosphorique.

Il est possible de réticuler le chitosane en le complexant avec des espèces de charges opposées. Une des méthodes les plus documentées à ce sujet est la réticulation avec le tripolyphosphate (TPP). La formation des nanoparticules est immédiate après addition d'une solution de TPP dans une solution acide de chitosane, et on peut obtenir des particules de tailles variables en jouant sur différents paramètres, comme la concentration en chitosane ou le ratio chitosane/TPP. D'autres espèces anioniques ont été utilisées pour fabriquer des particules de chitosane.

- **Structure chimique :**

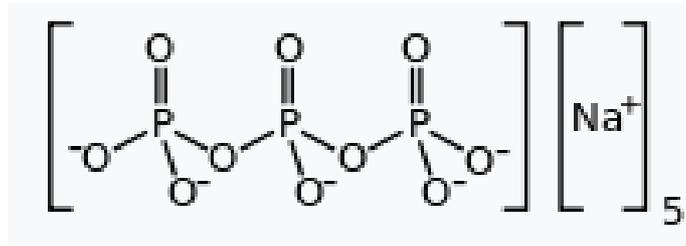


Figure III.5: Structure chimique de TPP

- **Propriétés physiques et chimiques de TPP :**

Tableau III.3 : propriétés physiques et chimiques de TPP

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

III. 1 .6 Solvants organiques

a. Hexane :

L'hexane est un mélange d'hydrocarbures dont le constituant principal est généralement le n-hexane de formule $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$. Il est utilisé comme solvant dans l'industrie chimique, les caoutchoucs synthétiques, les produits pharmaceutiques et les matières plastiques. Le n-hexane est absorbé surtout par voie respiratoire, et distribué rapidement dans tout l'organisme, avec un taux de rétention entre 15 et 30%. Il est facilement inflammable et irritant pour la peau, l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges. C'est un produit stable dans les conditions normales d'emploi, mais il peut réagir fortement avec les produits oxydants.

- **Stockage**

Conserver à température ambiante (15 à 25°C recommandés). Garder hermétiquement fermé et à l'abri du soleil ou de l'humidité. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, conserver les petits conteneurs dans des armoires appropriées au stockage des liquides inflammables.

- **Agent d'extinction approprié:**

Mousse, poudre sèche, gaz carbonique ou liquides à vaporiser
Eviter la pénétration des eaux d'extinction dans les eaux superficielles ou la nappe phréatique.

- **Propriétés physiques et chimiques**

Tableau III.4 : propriétés physiques et chimiques Hexane

Forme	Liquide	
Couleur	Transparent	
Odeur	Désagréable	
Masse moléculaire	86,18 g /mol	
Soluble dans	L'eau	Insoluble
	Solvants organique	miscible
Point d'ébullition	-95°C	
Point de fusion	69 °C	
Densité (g /ml)	0,66	
Pression de vapeur	100mmHg ,16°C	
Température d'inflammation	260°C	
Viscosité	0.326 mPa.s (20°C)	
Point d'éclair	-22°C	

b. Ethanol:

L'alcool éthylique ou éthanol est un alcool dérivé de l'éthane. Il est connu par son utilisation dans l'industrie des produits pharmaceutiques. L'éthanol est un produit combustible, il brûle en donnant avec l'air, de l'eau et de l'anhydride carbonique. C'est un produit très inflammable dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air. Il est essentiellement absorbé par voie digestive, mais également par voie pulmonaire. L'absorption percutanée est faible. Il diffuse rapidement dans tout l'organisme pour être ensuite oxydé dans le foie (80 à 90 %) en aldéhyde acétique puis en acide acétique. C'est un solvant qui peut être considéré comme assez inoffensif .

- **Propriétés physiques et chimiques**

Tableau III.5 : propriétés physique et chimique Ethanol

Forme	Liquide
Couleur	Incolore
Odeur	Caractéristique
Densité	0,79 g/ml à 20 ° C.
Point d'ébullition	-114,5 °C
Point de fusion	78,5 ° C
Masse moléculaire	46,07 g /mol

c- Acide acétique

L'acide acétique ou acide éthanoïque est un acide organique. Sa formule chimique est CH_3COOH . L'acide acétique pur est inflammable. Il est utilisé comme additif alimentaire, en photographie, dans la fabrication de différents produits pharmaceutiques, utile à la production d'acétate de vinyle (peintures, adhésifs), et de solvants organiques. Il est utilisé notamment comme fongicide. L'acide acétique est absorbé par voie digestive et respiratoire et peut provoquer des brûlures.

- **Conservation :**

Il peut être conservé dans une pièce à température ambiante variant de 15 à 20°, en cas de cristallisation, le placer dans un endroit chaud (20 à 25°) et il redeviendra liquide [60].

Propriétés physiques et chimiques :

Tableau III.6 : propriétés physique et chimique Acide acétique

Forme	Liquide
Couleur	Incolore
Odeur	Vinaigre
Masse moléculaire	60,05 g /mol
Densité	1,054 g/cm ³
Température d'ébullition	117,9 °C
Température de fusion	16,6°C
pH	2,4
Limite d'explosivité	4 % (V)

DEUXIEME PARTIE

III.2. Techniques physicochimiques de caractérisation des échantillons

III.2 .1 Spectrophotométrie d'absorption UV-Visible

C'est la plus ancienne des spectroscopies d'absorption utilisées par le chimiste. Le domaine des UV s'étend en principe de $\lambda = 10$ nm à $\lambda = 400$ nm et le domaine de la lumière visible de $\lambda = 370$ nm à $\lambda = 800$ nm. Cependant, on se limite en général au domaine des UV moyens et proches correspondant à $400 \geq \lambda \geq 200$ nm.

Pour enregistrer le spectre UV visible d'une substance, on prépare une solution diluée de concentration définie que l'on introduit dans une cuve en verre (ou en quartz pour les longueurs d'ondes maximales inférieures à 260 nm) et pour la mesure de l'absorption des gaz de l'air pour les longueurs d'onde inférieures à 190 nm [61].

- **Principe de la spectroscopie UV-Visible :**

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 pour amplifier le signal relatif à l'absorbance correspondante. Il suffit de faire varier la longueur d'onde sur une plage adéquate pour obtenir un spectre électronique.

- **Application de la spectroscopie UV-Visible :**

- **Analyse qualitative :**

La spectroscopie UV-visible fournit généralement moins de renseignements sur la structure moléculaire, que les autres méthodes spectrométriques comme la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) ou la spectroscopie infrarouge (IR). Néanmoins on l'utilise pour une confirmation de structure, soit par une identification des transitions électroniques propres à la molécule grâce à des règles empiriques performantes soit en procédant à des comparaisons avec des spectres de référence.

- **Analyse quantitative :**

L'utilisation de la loi de Beer-Lambert dans le domaine de la linéarité aux faibles concentrations du soluté, constitue une très bonne méthode d'analyse quantitative.

La loi de Beer –Lambert : loi qui traduit la relation entre l'absorbance, la concentration et la longueur de solution traversée par la lumière (trajet optique) dans la cuve de mesure.

$$A = \epsilon I C$$

A : désigne l'absorbance, paramètre optique sans dimension, accessible au moyen du spectrophotomètre,

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

C : concentration molaire de la solution en mol. L⁻¹

ϵ : coefficient d'absorptivité molaire (mol⁻¹.L.cm⁻¹) spécifique à la substance dans milieu donné [62].

III .2.2 : Spectroscopie infrarouge :

La spectrométrie infrarouge est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation et l'identification des molécules organiques. Est une méthode de caractérisation rapide et sensible de la plupart des molécules existantes.

-Principe :

La spectrométrie infrarouge est la mesure de la diminution de l'intensité du rayonnement qui traverse un échantillon en fonction de la fréquence de vibration de la liaison chimique dans une molécule.

Le rayonnement infrarouge dispense suffisamment d'énergie pour stimuler les vibrations moléculaires à des niveaux d'énergie supérieurs. Elle est utilisée principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule, en mettant en évidence la présence de liaisons entre les atomes (fonctions et groupements).

La majorité des applications se situe entre 2,5 et 25 μm soit en nombre d'ondes de 4000 cm⁻¹ à 400 cm⁻¹ (IR moyen).

Un spectre infrarouge est traditionnellement présenté en transmission (fraction de l'intensité transmise par rapport à l'intensité incidente) exprimée en pourcentage et l'axe des abscisses en fonction du nombre d'onde (inverse de la longueur d'onde), sur un axe dirigé vers la gauche. La loi de Beer-Lambert ($A = f[C]$) est vérifiée en infrarouge, ce qui fait d'elle aussi une méthode d'analyse quantitative [63].

III.2.3. Tests biopharmaceutiques

Test de dissolution

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'essai de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle de qualité [41].

L'étude de la cinétique de libération in vitro de l'Amlodipine (principe actif) contenu dans les microparticules de Chitosane /HPMC, dans deux milieux physiologiques, gastrique (pH=1.2) et intestinal (pH=6.8), a mis en évidence l'influence des paramètres de l'encapsulation (pH, quantité de chitosane, température) sur l'allure des profils de cinétique de libération de l'Amlodipine et de montrer quelle est la meilleure formulation de microparticules d'Amlodipine, qui présente un profil de libération modifiée.

Le test de dissolution in vitro de l'Amlodipine est réalisé dans un bac de 1 Litre. Une quantité des microparticules de Chitosane/HPMC, contenant une dose de principe actif (10mg) est introduite dans 900 ml du milieu de dissolution. Le bain est réglé à une température de 37°C et à une agitation de 100 tours/min.

Des prélèvements de 5 ml sont effectués dans un intervalle de t_0 à 5min avec un pas d'une minute, puis les prélèvements qui suivent se feront pour chaque 10mn pendant 2h pour le milieu gastrique et 3heures pour le milieu intestinal.

Chaque prélèvement est dilué 2 fois dans un tube à essai jusqu'à 10ml, en ajoutant 5 ml du milieu, puis le mélange est transvasé dans des tubes coniques en PET pour centrifugation de 15 ml. La centrifugation est réalisée à 6000 trs/mn pendant 20mn, puis répétée deux fois, jusqu'à la séparation complète de la phase liquide surnageant de la phase solide (culot).

Le dosage des échantillons obtenus est ensuite réalisé par spectrophotométrie UV-visible en mesurant les absorbances des solutions diluées 2 fois.

Les conditions de l'essai sont résumées comme suit :

- milieu physiologique pH =6,8 (milieu intestinal), pH =1,2 (milieu gastrique)
- volume de milieu de dissolution : 900ml
- Système d'agitation : Palette tournante
- température du milieu : $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$
- Vitesse d'agitation : 100 trs/min
- prélèvement : 5ml (complété par 5 ml du milieu)
- durée de l'essai : 2h ou 3h
- Le dosage du principe actif est suivi par spectrophotométrie UV-Visible à 367 nm, longueur d'onde maximale de l'amlodipine (bésylate).

TROISIEME PARTIE

III .3 Matériels utilisés et protocoles expérimentaux

III .3 .1 Matériels

Nous avons utilisé le matériel suivant pendant nos expériences :

- Balance analytique à ± 0.1 mg de précision.
- pH-mètre de marque Hanna.
- Plaques agitation magnétique avec chauffage.
- Centrifugeuse de 6000 tr/min de marque Hettich
- Spectrophotométrie UV-visible de marque EVOLUTION 201.
- Spectrophotométrie FTIR affinity de marque Shimadzu.

III. 3.2 Préparation des milieux physiologiques :

a. Préparation des milieux :

- **Solution acide chlorhydrique (0,1 N) : milieu gastrique pH=1.2**

$$m_{\text{HCL}} = C \cdot V \cdot M \longrightarrow m_{\text{HCL}} = 0,1 \times 2\text{L} \times 36,5 = 7,3 \text{ g}$$

$$M = 36,46 \text{ g/mol} \quad / \text{ Pureté} = 37\% \quad / \text{ Densité } d = 1,18$$

$$37\text{g} \longrightarrow 100 \text{ g de solution concentré}$$

$$7,3\text{g} \longrightarrow m_{\text{HCL}} \text{ concentré}$$

$$m_{\text{HCL}} = 19,72 \text{ g}$$

$$d = \rho_s / \rho_{\text{eau}} \quad \text{avec } \rho_{\text{eau}} = 1 \quad \Rightarrow \quad \rho_s = m_s / V = d \longrightarrow V = m_s / d = 16,72 \text{ ml}$$

Donc, on introduit le volume de 16.72ml de HCl concentré à 37% dans une fiole de 2L, puis on complète avec l'eau distillée au trait de jauge.

- **Tampon phosphate : milieu intestinal pH = 6.8**

- ✓ **Solution de NaOH (0,2N)**

$$m_{\text{NaOH}} = C \cdot V \cdot M = 4\text{g}$$

Pureté de NaOH est de 98 % $\Rightarrow m = 4g \times 100/98 = \mathbf{4,0816\ g}$

On dissout une prise d'essai de 4,0816 g de NaOH à 98% dans une fiole de 500 ml, puis on complète au trait de jauge avec l'eau distillée.

- ✓ On dissout 13,6g de Phosphate mono potassique dans une seconde fiole de 500 ml, et on complète au trait de jauge avec l'eau distillée.
- ✓ On mélange 500 ml de solution phosphate avec 154 ml de NaOH (0,2N) précédemment préparées dans une fiole de 2L. On complète avec l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

b. Préparation de la solution pour correction du pH :

- Solution chlorhydrique 2N dans un volume de 100ml :

$$m_{\text{HCL}} = C \cdot V \cdot M \longrightarrow m_{\text{HCL}} = 2 \times 0,1 \times 36,5 = 7,3\ \text{g}$$

$$M = 36,46\ \text{g/mol} \quad / \quad \text{Pureté} = 37\% \quad / \quad \text{Densité} = 1,18$$

$$37\text{g} \longrightarrow 100\ \text{g de solution concentré}$$

$$7,3\text{g} \longrightarrow m_{\text{HCL}} \text{ concentré}$$

$$m_{\text{HCL}} = 19,72\ \text{g}$$

$$d = \rho_s / \rho_{\text{eau}} \quad \text{avec} \quad \rho_{\text{eau}} = 1 \quad \Rightarrow \quad \rho_s = m_s / V = d \longrightarrow V = m_s / d = 16,72\ \text{ml}$$

Donc, on introduit un volume exact de 16.72 ml de HCl conc. à 37% dans une fiole 100ml puis on complète au trait de jauge avec l'eau distillée.

- Solution de NaOH (2N) dans une fiole de 100 ml :

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

$$M_{\text{NaOH}} = C \cdot V \cdot M \longrightarrow m_{\text{NaOH}} = 8\text{g} \Rightarrow m = 8\text{g} \times 100/98 = \mathbf{8,1633\ g}$$
 de NaOH à 98%

Donc, on transfère on pèse une masse exacte de 8,1633 g de NaOH à 98%, qu'on transfère dans une fiole de 100ml. On dissout cette prise d'essai jusqu'au trait de jauge avec l'eau distillée.

III.3.3 Analyse qualitative par UV-Visible

➤ Spectre de l'Amlodipine dans l'eau distillée

On prépare une solution mère aqueuse d'Amlodipine (Bésylate) de 100mg/l, on dissout pour cela 10mg d'Amlodipine (Bésylate) dans 100ml d'eau distillée. A partir de cette solution mère, on prépare des solutions filles par dilution avec l'eau distillée pour avoir des étalons de concentration suivantes : 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20 (mg/l) (voir le tableau dans l'annexe 1).

On réalise un balayage en longueur d'onde dans l'UV de 200 à 400nm, de la solution étalon la plus concentrée (20mg/l) afin de déterminer la ou les longueurs d'onde d'absorption maximale de l'Amlodipine (Bésylate).

Le spectre d'absorption UV-Visible obtenu est représenté par la figure IV.6 A partir de ce spectre, on observe 3 bandes d'absorption UV caractéristiques des groupements chromophores, mais la longueur d'onde les plus caractéristiques de l'Amlodipine (Bésylate) sont situées à 240 nm et à 360nm, correspondant respectivement à l'absorption du cycle benzène substitué par un chlore et l'hétérocycle azoté aromatique.

➤ Spectre de l'Amlodipine dans le milieu gastrique (pH =1,2)

De même cette analyse est réalisée sur une solution de 10mg d'Amlodipine (Bésylate) dans 100 ml de HCl (0.1N) à pH =1,2.

Le spectre UV obtenu fait apparaître pratiquement les mêmes bandes avec seulement un léger décalage des longueurs d'onde maximales. Mais on remarque un effet hypochrome très important sur toutes les 3bandes d'absorption. La bande la plus caractéristique de l'Amlodipine (Bésylate) est située pratiquement à la même valeur 364,4nm. Ces résultats montrent que le pH à peu d'influence sur la structure chimique de l'Amlodipine (Bésylate), qui subit peu de réarrangement des principaux groupements fonctionnels en milieu fortement acide (Voir figure IV.15).

➤ Spectre UV de l'Amlodipine dans le milieu intestinal (tampon pH=6,8)

Le même protocole expérimental a été suivi pour réaliser l'analyse UV de la solution d'Amlodipine (Bésylate) dans le milieu physiologique intestinal, correspondant à un pH=6,8 (Voir figure IV.17).

L'examen du spectre UV montre qu'il existe peu d'écart entre les bandes d'absorption dans le milieu tampon pH=6,8 et les autres milieux précédemment cités. On note cependant un léger déplacement de la principale bande d'absorption vers une longueur d'onde maximale estimée à 365nm. On conclut que les positions des bandes d'absorption UV de l'Amlodipine sont peu influencées par la valeur du pH.

III.3.4 Analyse quantitative :

➤ Courbe d'étalonnage d'Amlodipine (Bésylate) dans l'eau distillée

On a obtenu sur le spectre (figure IV.) une bande d'absorption à $\lambda_{\max} = 367$ nm, par conséquent, on mesure les absorbances des étalons en fixant la longueur d'onde à 367 nm. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau dans l'annexe 1 :

La courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) est représentée dans la figure IV.7, En portant les absorbances en abscisse et les concentrations en ordonnée, On trace la courbe d'étalonnage $Abs=f(C)$ qui est linéarisable aux moindres carrés.

➤ Courbe d'étalonnage d'Amlodipine (Bésylate) à pH =6,8(milieu intestinal)

La préparation des étalons a été suivie de la même manière que précédemment, mais en dissolvant l'Amlodipine (Bésylate) dans le milieu à pH =6,8.

On trace la courbe d'étalonnage de l'absorbance en fonction de la concentration à pH =6,8. Les valeurs sont portées sur le graphique de la figure IV.18.

➤ Courbe d'étalonnage d'Amlodipine (Bésylate) à pH =1,2 (milieu gastrique)

Les concertations des étalons de l'Amlodipine (Bésylate) sont les même que précédemment, sauf que pour ce cas, on dissout l'Amlodipine (Bésylate) dans un milieu très acide pH=1,2 correspondant au milieu physiologique gastrique (Voir la figure IV.16).Les résultats des mesures des absorbances à 367 nm sont consignés dans l'annexe1.

QUATRIEME PARTIE

III.4. protocole de l'encapsulation de l'Amlodipine dans Chit/HPMC

III.4.1.Introduction

La méthode de double émulsion H/E/H avec réticulation par TPP est une méthode appropriée pour le cas du principe actif étudié (hydrophobe) est des polymères. Une phase interne (éthanol, H) de principe actif est émulsionnée dans une phase aqueuse acide de polymères (phase dispersée, E). L'émulsion huile dans eau obtenue est à son tour émulsionnée dans la phase huile (huile de vaseline) externe (continue) contenant l'agent tensio-actif (Tween 80) et entraîne la formation de la deuxième émulsion eau dans huile.

III.4. 2.Principe

Cette partie contient le procédé de préparation d'une formulation de la micro encapsulation de Bésylate d'Amlodipine par double émulsion (H/E /H) dans le but d'une libération prolongée ou modifiée, avec optimisation de quelques paramètres physico-chimiques (masses de polymères, pH, teneur de TPP, Température). Ensuite, une étude de la cinétique de libération du PA pour les meilleures formulations dans les deux milieux physiologiques est proposée.

III.4. 3.Préparation de la solution d'Amlodipine pour l'encapsulation

Une prise d'essai de 100 mg d'Amlodipine (principe actif) est dissoute dans un volume de 10 ml d'éthanol, correspondant à une dose de 10mg/ml.

III.4.4 Préparation de la solution de Chitosane à 2% d'acide acétique

- **Préparation de CH_3OOH à 2% :**

On prélève 4ml d'acide acétique dans une fiole de 200ml, puis on complète au trait de jauge avec l'eau distillée.

- **Préparation de la solution de chitosane :**

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- 2%.

Nous avons testé sa solubilité dans la solution d'acide acétique à 2%. Pour cela, on prépare une quantité de 6g de poudre de chitosane commercial (Cap Breton, de source crabe, pour gélules). Après un broyage dans un mortier et tamisage à 100µm, le tamisé est pesé puis dissout dans 200ml d'une solution aqueuse d'acide acétique (2%) à température ambiante, pendant 48h, sous agitation magnétique.

La solution obtenue a été filtrée sur filtre en verre de porosité 4 pour enlever les impuretés insolubles.

III.4.5.Préparation de la solution de TPP

Une prise d'essai de 2,5 g de TTP est dissoute dans un volume de 50ml d'eau distillée dans une de 50 cm³.

III.4.6. Mise en œuvre du procédé de la micro encapsulation [64]

Première méthode : encapsulation sans réticulation par TPP

- **Préparation de la phase dispersée (solution aqueuse):**

En faisant la dissolution d'une prise d'essai de 150mg de HPMC dans 5ml d'eau distillée dans un bécher de 50ml. On ajoute 1ml/10mg de la solution éthanolique d'Amlodipine goutte à goutte, avec une seringue stérilisée, sous agitation magnétique (500 tr/mn). Par la suite, 5ml de solution de chitosane à 2% (150mg de chitosane) sont introduit goutte à goutte, en utilisant une deuxième seringue de 5ml stérilisée, à la précédente solution sous agitation continue. L'agitation est maintenue pendant 1mn après avoir ajouté la solution de chitosane.

- **Préparation de la phase continue :**

On a préparé une solution à 1% de tween pour un volume total de 20 ml, contenant 19,8 ml d'huile de vaseline et 0,2 ml de Tween 80 dans un erlenmeyer de 100ml, sous agitation pendant 1mn.

- **Emulsification :**

On ajoute goutte à goutte les 10ml de la phase dispersée (5ml HPMC + 5ml chitosane + 1ml d'Amlodipine) avec la seringue de 10ml munit d'une aiguille, à la phase continue (19.8 ml d'huile de vaseline + 0.2ml Tween80). On laisse sous agitation magnétique pendant 2h.

On centrifuge à 6000 tours/min l'émulsion (H/E/H) dans des tubes de 15ml pendant 30 min et répétée 2 fois. On remarque la formation de deux couches solides alternées par la phase liquide, la couche supérieure est blanche, tandis que la couche déposée au fond du tube est jaune claire. On récupère le 1^{er} surnageant avec une pipette de 2 ml, puis on lave avec 20 ml d'hexane les microcapsules dans les tubes par centrifugation à 6000trs/mn.

- **Récupération des microcapsules et dosage du surnageant :**

Le 2^{ème} surnageant constituée de l'hexane et de la solution (phase dispersée + phase continue) est récupéré et mélangée au premier surnageant, pour constituer l'échantillon d'analyse. Ce dernier, doit être dilué (20 fois ou 50 fois) avec l'eau distillée avant d'être analysé par UV à la longueur d'onde maximale de 367 nm par rapport au blanc (eau distillée). L'absorbance maximale mesurée est utilisée pour déterminer le taux d'encapsulation du PA.

On récupère séparément la couche blanchâtre (suspension laiteuse) supérieure, en la transférant avec une spatule dans une boîte de pétrie,. Et on récupère la couche inférieure déposée au fond du tube de couleur beige claire dans une seconde boîte de pétri, pour séchage à l'air libre pendant quelques jours. Les poudres sèches de microcapsules Chit/HPMC/Amllo sont pesées et récupérées dans des flacons ou piluliers propres et stérilisés.

Deuxième procédé : encapsulation avec réticulation par TPP

➤ **Préparation de la phase dispersée (solution aqueuse):**

On suit les mêmes étapes que pour le précédent procédé, sauf qu'ici on doit ajouter une quantité de TPP à la phase continue.

On fait dissoudre une prise d'essai de 150mg de HPMC dans 5ml d'eau distillée. On ajoute 1ml de la solution d'Amlodipine avec une seringue stérilisée goutte à goutte sous agitation magnétique (500 tr/mn). On ajoute goutte à goutte 5ml de solution de chitosane à 2% avec une deuxième seringue de 5ml stérilisée à la précédente solution, sous agitation continue.

On continue l'agitation pendant 1mn, après avoir ajouté la solution de chitosane.

- **Préparation de la phase continue :**

On a préparé une solution de $V_T = 20$ ml contenant 19,8 ml huile de vaseline et 0,2 ml de Tween 80 dans un erlenmeyer, sous agitation pendant 10mn.

- **Emulsification :**

On ajoute les 10ml de la phase dispersée (5ml HPMC + 5ml chitosane + 1ml d'Amlodipine) avec la seringue de 10ml munit de l'aiguille. On laisse sous agitation magnétique pendant 1h, après on ajoute 1,6 ml de la solution de TTP, et on laisse l'agitation pendant 1h.

A l'aide d'une centrifugeuse de 6000 tours/min, on centrifuge l'émulsion (H/E/H) dans les tubes de 15ml pendant 30 min, 2 fois. A la fin, on récupère le 1^{er} surnageant avec une pipette de 2ml, puis on lave les microcapsules en ajoutant dans les tubes 20 ml d'hexane, en centrifugeant à 6000trs/mn pendant 30mn. On récupère le 2^{ème} surnageant qui sera mélangé au premier, la solution finale sera dosée par UV à 367 nm après dilution (20 ou 50 fois) dans l'eau distillée par au blanc (eau distillée).

- **Récupération de microcapsules et dosage du surnageant :**

On récupère deux couche une blanchâtre (suspension laiteuse) et l'autre jaunâtre dans des boîtes pétries, pour séchage à l'air libre pendant quelques jours. Les poudres sèches de microcapsules Chit/HPMC/Amla sont pesées et récupérées dans des flacons ou piluliers propres et stérilisés.

III.4.7 Optimisation des paramètres d'encapsulation

Pour l'étude de l'influence de tous les paramètres du procédé, on suit les mêmes étapes successives décrites précédemment, en faisant varier un à un les paramètres à étudier.

a) **Influence de la masse du HPMC et des proportions en polymères :**

Le rapport de quantité de polymères est présenté dans le tableau suivant :

Tableau III .7 : Variation de la masse du HPMC et du rapport des polymères

Quantité en HPMC	150 mg	200mg	100mg	50mg	0mg
Quantité en Chitosane	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg
Rapport HPMC/Chit	1	1.33	0.67	0.33	0

Après avoir analysé les résultats obtenus, nous avons trouvé que la meilleure encapsulation est obtenue pour l'essai réalisé pour des quantités égales en polymères : HPMC=150 mg ; Chit=150mg correspondant aux pourcentages 50%/50%, soit un rapport de 1.

b) Influence du taux de TWEEN 80 (tension actif) :

Tableau III .8 : Variation de la quantité de Tween 80

Quantité en Tween 80	0,2 ml	0,5 ml	1 ml	2 ml	4ml	5ml	6 ml
Taux en tween 80	1%	2.5%	5%	10%	20%	25%	30%

Après avoir analysé les résultats obtenus, nous avons trouvé que le meilleur taux d'encapsulation est obtenu pour l'essai réalisé pour une quantité de (tension actif =5ml), qui sera utilisée pour la suite des essais.

c) Influence de la quantité de TPP :

Tableau III.9 : Variation de la quantité de TPP

Quantité en TPP (ml)	1,6	3,4	6,8	12,8
----------------------	-----	-----	-----	------

Après avoir analysé les résultats obtenus, nous avons trouvé que la meilleure efficacité d'encapsulation est obtenue pour l'essai réalisé avec une quantité de TTP =12, 8ml.

Chapitre IV

PREMIERE PARTIE

IV.1. Caractérisation des matières premières

IV.1. 1. Caractérisation physicochimique des polymères (HPMC – CHITOSANE)

➤ **Analyse infrarouge :**

1-HPMC

Le spectre IRTF représente sur la figure IV.1 révèle l'existence de plusieurs groupements fonctionnels attribués à la structure du HPMC et qui sont regroupés dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1 : Fréquences des principales bandes IR et des liaisons caractéristiques de HPMC

Fréquences cm^{-1}	Attribution des groupements fonctionnels
[3703-3122]	L'élongation du OH de la fonction alcool du cycle hétéroside rappelant la structure d'un dérivé cellulosique (forte et large)
[2929-2846]	Bandes d'élongation asymétriques des CH_3 et des CH_2
1651	Déformation des OH
[1463-1381]	Déformation symétrique (cisaillement) et asymétrique (torsion) de CH_2 et de CH_3 (moyennes)
[1250-966]	Plusieurs bandes d'élongation de C-O-C des éthers
943	Elongation de C-O d'alcool

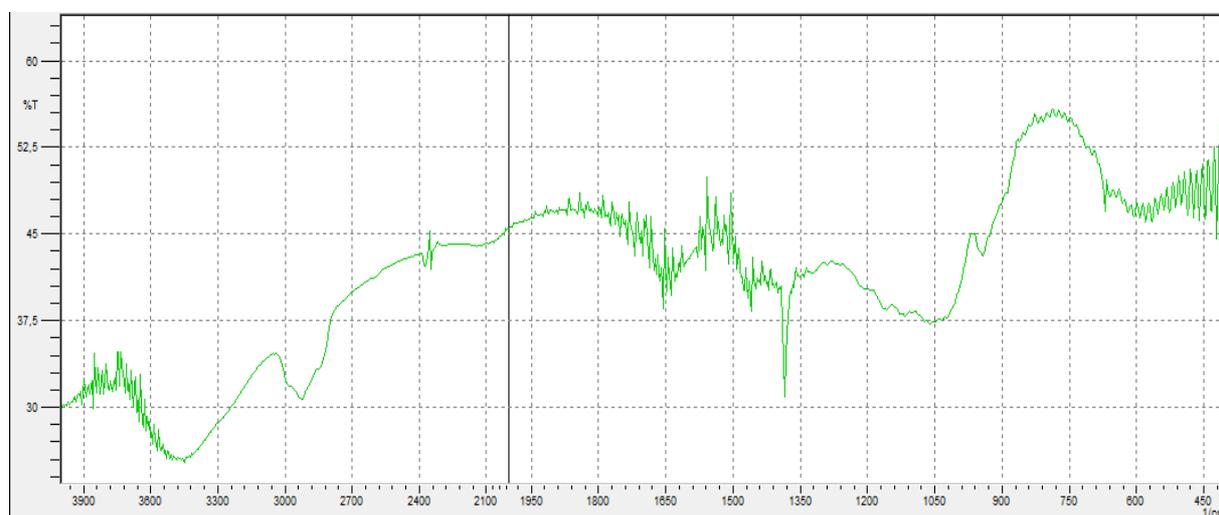


Figure IV.1 : Spectre infrarouge du HPMC dans KBr

2-Chitosane

Le spectre IRTF représenté sur la figure IV.2 révèle l'existence de plusieurs groupements fonctionnels caractéristiques des liaisons chimiques du polymère.

Tableau IV.2: Fréquences des principales bandes caractéristiques IR du Chitosane

Fréquences cm^{-1}	Attribution des groupements fonctionnels
[674-567]	Une large bande qui correspond à la déformation hors du plan des liaisons NH des groupements amino.
[1125-986]	Déformation de OH dans groupement $\text{CH}_2\text{-OH}$ primaire et l'élongation de C-O d'éthers.
1154	Elongation de C-O-C de l'éther cyclique.
1382	Déformation des liaisons CH des CH_2
[1650-1580]	Vibration de valence du C=O des groupements acétyles et aux déformations dans le plan des N-H des groupements amino.
2920	Elongation des CH_2 Primaires.
[3100-3500]	Elongation forte et large des -OH liés par des liaisons hydrogènes, masquant celles des liaisons -NH des groupements d'amine primaire.



Figure IV.2: Spectre infrarouge du Chitosane dans KBr

3-Amlodipine (Bésylate)

Le spectre IRTF représenté sur la figure IV.3 révèle l'existence de plusieurs groupements fonctionnels qui permettent l'identification de la structure de l'Amlodipine et confirme sa pureté.

Tableau IV.3 : Fréquences des principales bandes caractéristiques IR d'Amlodipine (Bésylate)

Fréquences cm^{-1}	Attribution des groupements fonctionnels
[3300, 3157]	ν_{as} et ν_{s} de N-H de NH_2 d'amine primaire (moyennes).
[2987,2949]	ν_{as} de C-H de CH_3 (moyennes).
[1697,1676]	ν (C=O) ester proche du méthyle en méta sur le cycle pyridinium (forte).
1700	ν (C=O) ester proche du l'éther en méta sur le cycle pyridinium (forte).
1618	δ (NH) dans le plan du groupement amine NH_2 (forte).
1492	δ (NH) dans le plan du groupement NH d'amine secondaire cyclique (forte).
1203	ν_{as} (SO_3) élongation asymétrique du groupement sulfonium (forte).
1126	N (C-O-C) élongation de fonction éther (forte).
1093	ν_{s} (SO_3) élongation symétrique du groupement sulfonium (forte)

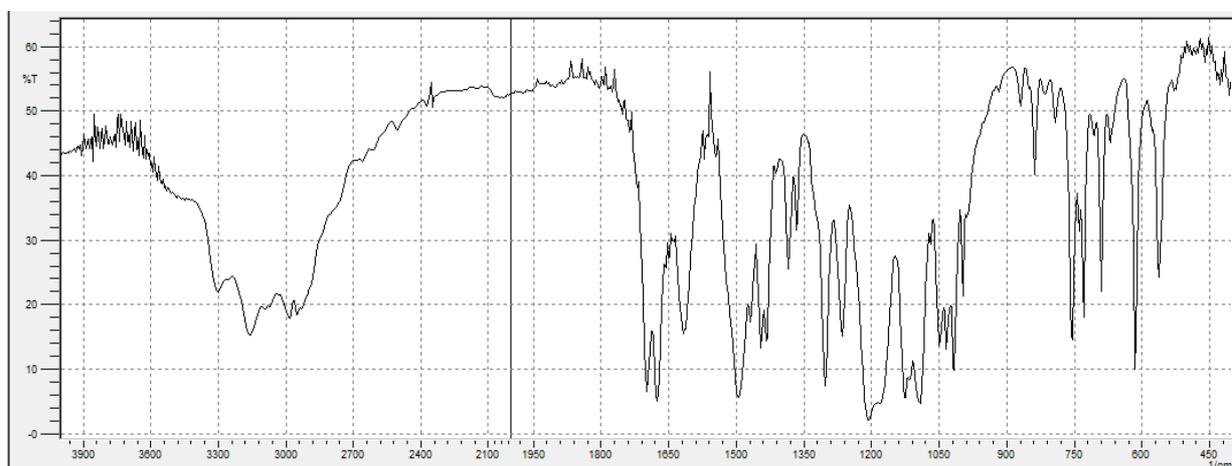


Figure IV.3: Spectre infrarouge de l'Amlodipine (Bésylate) dans KBr

4-Tension actif (Tween80) :

Le spectre IRTF représenté sur la figure IV.4 révèle l'existence de plusieurs groupements fonctionnels qui caractérisent la structure de cette molécule.

Tableau IV.4 : Fréquences des principales bandes caractéristiques IR de Tween80

Fréquences cm^{-1}	Attribution des groupements fonctionnels
[3600-3200]	Bande large (O-H) associé polymère, élongation
[2923-2859]	Bande forte (CH ₂) élongation asymétrique
1955	Bande forte (O-C=O) élongation asymétrique d'un ester
1726	Bande forte (O-C=O) élongation symétrique d'un ester
1646	Bande moyenne (C=C) élongation d'alcène
1459	Bande forte de déformation O-H dans le plan
[1348-1259-1248]	Bande moyenne de déformation des CH ₂
1112	Bande forte C-O Elongation
944	Bande forte C-O élongation

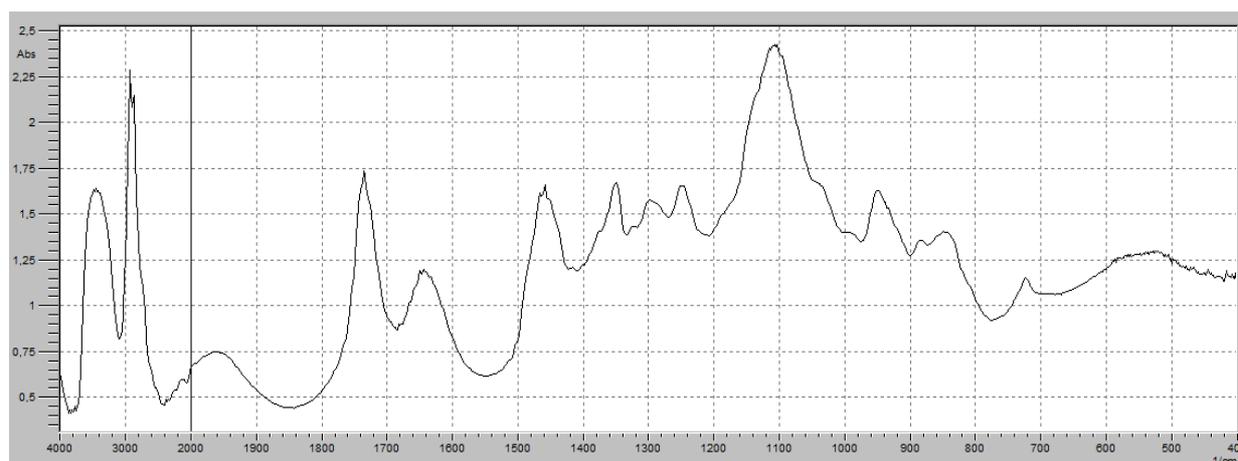


Figure IV.4: Spectre infrarouge du Tween80 dans KBr

5-Le TPP :

Le spectre IRTF présenté sur la figure IV.5 révèle l'existence de plusieurs groupements fonctionnels attribués à la structure du TPP

Tableau IV.5: Fréquences des principales bandes caractéristiques IR du TPP.

Fréquences cm^{-1}	Attribution des groupements fonctionnels
[3630 3387]	Bande variable, étroite (O-H) libre, élongation
[1659-1642]	Bande moyenne déformation du OH dans le plan
1382	Bande faible d'élongation de P=O
1212	Bande forte (P-O) élongation asymétrique
1127	Bande forte (P-O) élongation symétrique
[1099-1080]	Bandes fortes de O-P-O élongation
893	Bande forte de déformation P-O hors du plan

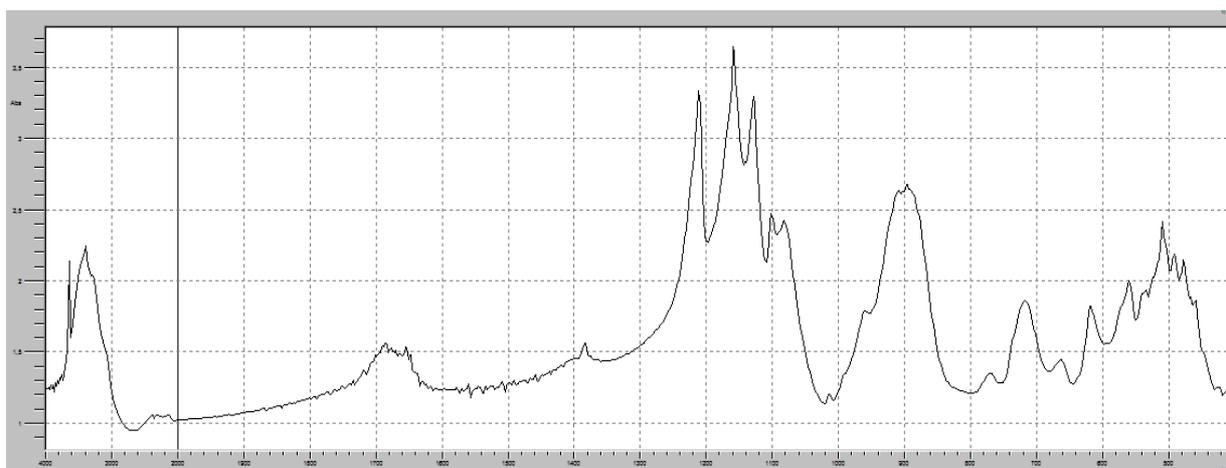


Figure IV.5: Spectre infrarouge du TPP dans KBr

DEUXIEME PARTIE

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

Le spectre obtenu sur la figure IV.6 indique que l'Amlodipine (Bésylate) possède une importante bande d'absorption UV entre 200 et 400 nm, avec une absorbance maximale située à une longueur d'onde maximale de 240 nm, et une autres bande moins intense successivement à 367 nm. Mais, la plus spécifique de ce principe actif est la bande située à 367 nm, puisqu'elle n'interfère pas en général avec les bandes des autres adjuvants de l'émulsion, tels que les vecteurs (polymères, en particulier le chitosane qui comporte une bande entre 200 et 211 nm) qui risquent de masquer celle du principe actif à 240 nm.

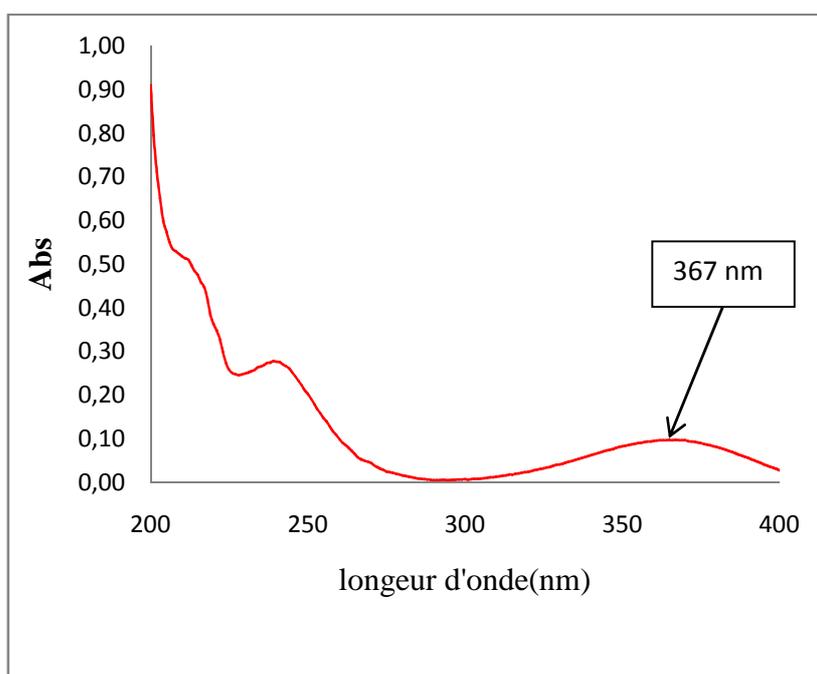


Figure IV.6 : Spectre électronique d'absorption UV-Visible de l'Amlodipine (Bésylate) pure dans l'eau distillée.

Les taux d'encapsulation ont été déterminés par rapport à la courbe d'étalonnage obtenu sur la figure IV.7

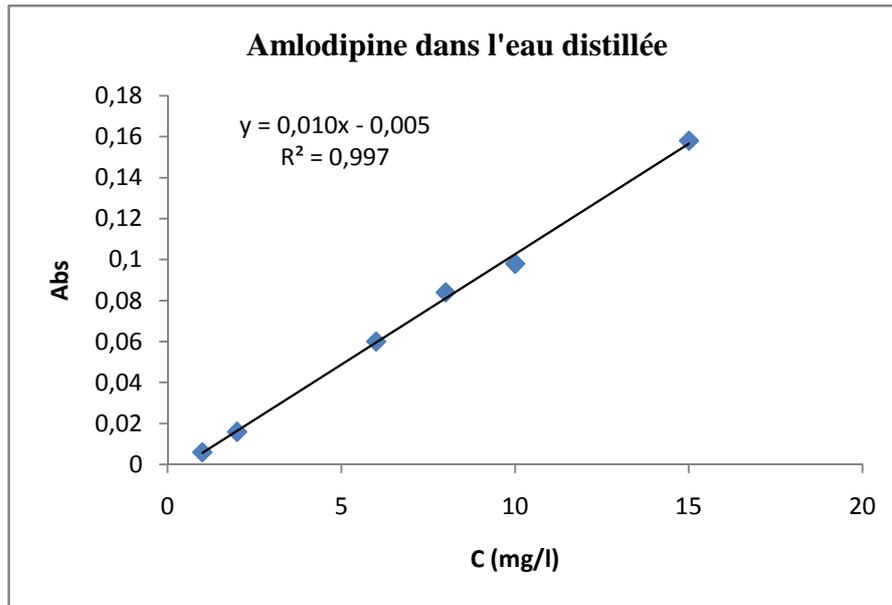


Figure IV.7 : Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) à $\lambda_{\max} = 367$ nm dans l'eau distillée

L'efficacité E d'encapsulation est exprimée par la relation IV.1 suivante :

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

Où,

C_i (mg/l): est la concentration initiale de l'Amlodipine (Bésylate) introduite au départ.

C_{sur} (mg/l) : est la concentration de l'Amlodipine (Bésylate) dans le surnageant à la fin du process.

C_{par} (mg/l) : est la concentration de l'Amlodipine (Bésylate) dans la poudre des micros ou nanoparticules.

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

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

Où,

m_i (mg): est la masse ou dose (10mg) initiale de l’Amlodipine (Bésylate) introduite au départ.

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

m_{par} (mg) : est la masse de l’Amlodipine (Bésylate) dans la poudre des micros ou nanoparticules.

IV.2.1. Encapsulation avec variation du polymère HPMC : (sans ajout de TPP)

Nous avons effectué 5 essais avec HPMC à $T_{amb} = 20^\circ\text{C}$ et à $\text{pH}=7$ (neutre, eau distillée)

Tableau IV.6 : Le taux d’encapsulation d’Amlodipine (Bésylate) avec variation HPMC

Tensioactif	0,2 ml				
Masse de HPMC (mg)	200 mg	150 mg	100 mg	50 mg	0 mg
Taux d’encapsulation (%)	0%	91 %	0%	0%	0%
Aspect (voir annexe image n°= 3)	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire

La Figure IV.8 représente la variation de l’efficacité d’encapsulation de l’Amlodipine (Bésylate) en fonction de la masse HPMC.

D’après les résultats du tableau IV.6 et l’allure de la courbe de variation, nous concluons que la masse du HPMC a une grande influence sur le taux d’encapsulation d’Amlodipine (Bésylate). La valeur optimale est estimée à 91%, est obtenue pour une masse de 150 mg de HPMC et 150mg de Chitosane (50/50). Pour lequel nous avons opté pour la suite de notre travail. En maintien fixes les masses du chitosane=150 mg et du HPMC=150mg, et on utilise comme tension actif le tween 80.

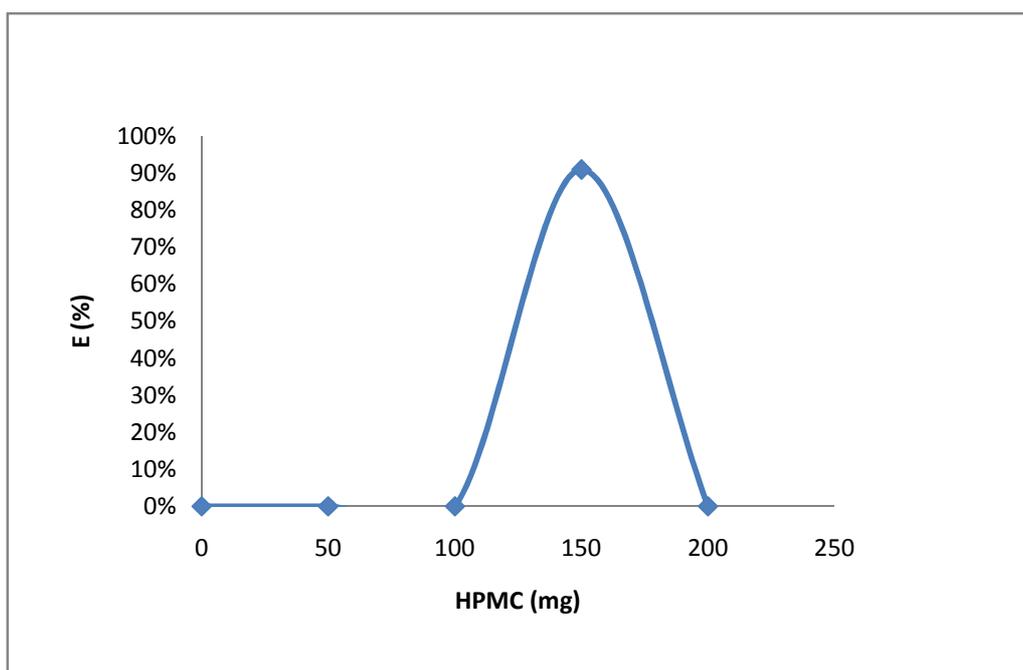


Figure IV.8: Variation du taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) en fonction du polymère HPMC.

IV.2.2. Encapsulation avec variation de tension actif :(sans ajout de TPP)

Tableau IV.7 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation tensioactif

Tensioactif (Tween 80)	0,5 ml	1 ml	2 ml	4 ml	5 ml	6 ml
Taux tensioactif (%)	2,5%	5%	10%	20%	25 %	30 %
Le taux d'encapsulation (%)	25%	13%	22%	31%	80 %	70 %
Aspect	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire	2 Couches : blanchâtre (laiteuse) et beige claire

Nous avons effectué 6 essais avec différentes quantités de tensioactif à $T_{amb} = 20^{\circ}\text{C}$ et à $\text{pH}=7$ (neutre). Le meilleur résultat est obtenu avec tween80= 5ml. Pour lequel nous avons opté pour la suite de notre travail.

D'après la **figure IV.9**, nous remarquons que le taux d'encapsulation de l'Amlodipine (Bésylate) dans la matrice chitosane/HPMC, varie en fonction de la quantité de tension actif, et atteint une valeur optimale de 80% pour 5 ml de Tween 80. Ceci peut être expliqué par l'influence de la charge négatif de tension actif, sur l'équilibre et la stabilité de l'émulsion. On a remarqué que le taux d'encapsulation augmente avec l'augmentation de la quantité de tension actif.

Mais, une augmentation de la quantité de tensioactif jusqu'a 8 ml et 10 ml, transforme l'émulsion en un gel du à un excès de Tween 80.

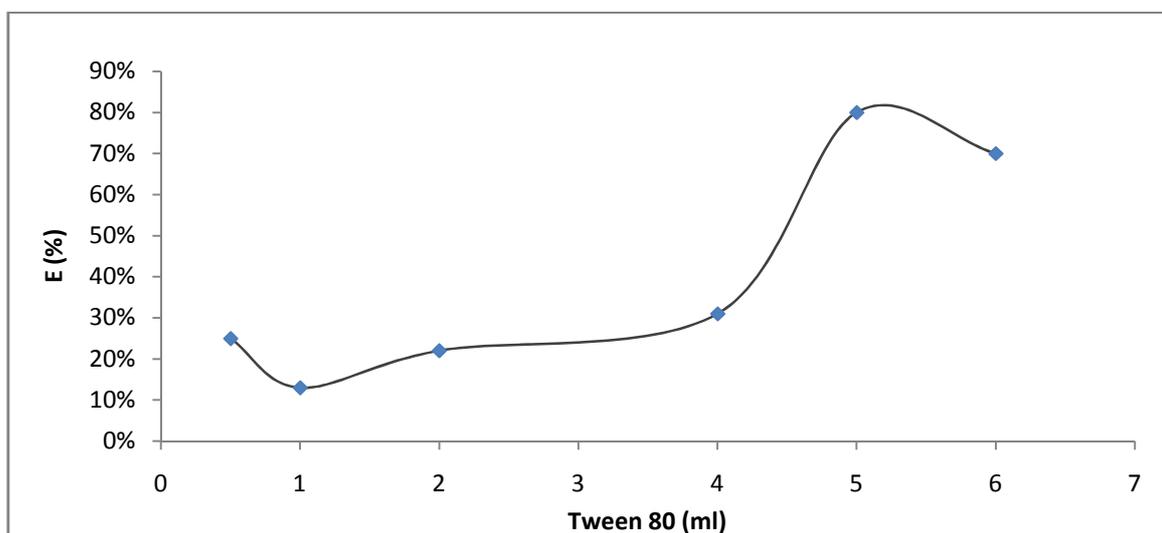


Figure IV.9 : Variation du taux d'encapsulation de l'Amlodipine (Bésylate) en fonction du la quantité de tension actif

IV.2.3. Encapsulation avec variation de TPP :

Tableau IV. 8 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation de la quantité de TPP

Tensioactif	0,2 ml			
Variation TPP	1,6 ml	3,2 ml	6,4 ml	12,8 ml
Taux d'encapsulation	0 %	0 %	0 %	0 %
Aspect	poudre	poudre	Poudre	Poudre

D'après les résultats du **tableau IV.8** montrent que malgré la variation du TPP, les taux d'encapsulation sont nuls si la quantité de tween est minimale fixée à seulement 0,2ml. Ce qui signifie que l'encapsulation dépend beaucoup plus de la quantité du tensioactif.

D'où, on doit augmenter la quantité et le pourcentage du Tween 80 à une valeur supérieure à 0,2ml (>1%).

IV.2.4. Encapsulation avec variation de TPP en fixant le Tween 80= 5ml :

Tableau IV. 9 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation TPP avec tween 5

Tensioactif	5 ml		
Variation TPP	1,6 ml	6,4ml	12,8 ml
Taux d'encapsulation	67%	80 %	85 %
Aspect	Poudre	Poudre	Poudre

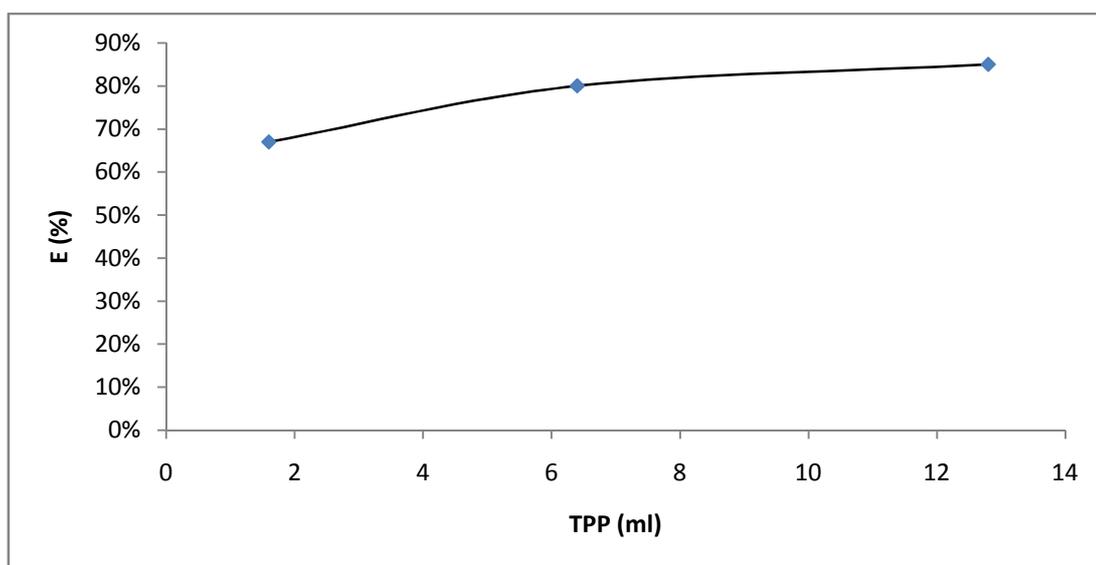


Figure IV. 10: Variation du taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) en fonction de la quantité du TPP avec 5ml de Tween 80

La **Figure IV.10** représente la variation de l'efficacité d'encapsulation de l'Amlodipine (Bésylate) en fonction de TPP en fixant le tween 80 à 5ml.

D'après les résultats du **tableau IV.9** et l'allure de la courbe de variation, nous concluons que la masse du TPP a une grande influence sur le taux d'encapsulation du Amlodipine (Bésylate), le taux d'encapsulation augmente avec l'augmentation de quantité de TPP. La valeur optimale est de 12,8ml de TPP pour un taux d'encapsulation de 85%.

IV.2.5. Encapsulation avec variation du pH de la phase aqueuse :

Pour étudier l'effet du pH de la phase aqueuse sur le taux d'encapsulation de l'Amlodipine (Bésylate), nous préparons une série d'émulsion à différents pH (4, 5,8). Les autres paramètres sont maintenus fixes : $V_{\text{vaseline}} = 15\text{ml}$; $\text{tween}80 = 5\text{ml}$; $\text{chitosane} = 150\text{ mg}$; $\text{HPMC} = 150\text{ mg}$; le temps d'émulsion = 1mn ; la température = ambiante (20-25 °C).

Tableau IV.10 : Le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) avec variation du pH la phase aqueuse.

pH de la phase aqueuse	Taux d'encapsulation
pH = 4	55 %
pH = 5	49 %
pH = 7	85 %
pH = 8	42%

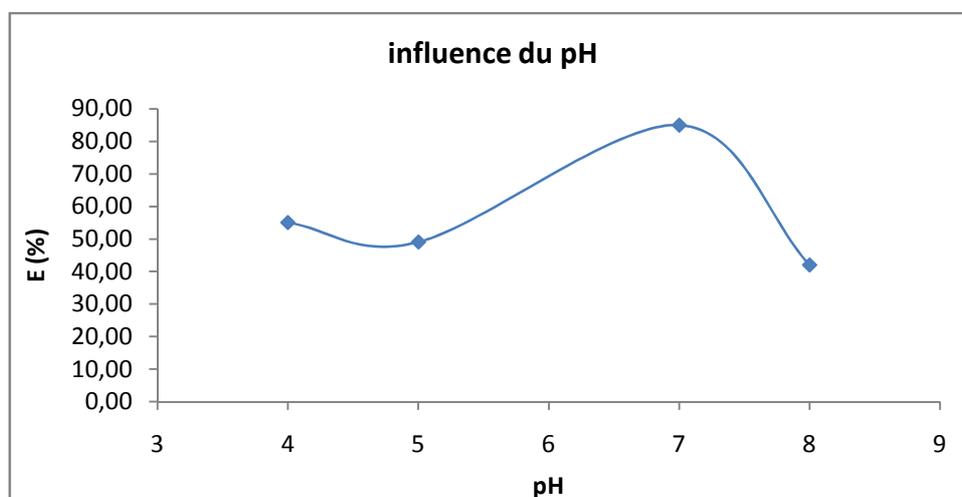


Figure IV.11 : Variation de taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) en fonction du pH

D'après la **figure IV.11**, nous remarquons que le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) diminue avec l'augmentation de la valeur du pH entre 4 et 5 puis entre 7 et 8. Le meilleur taux d'encapsulation est environ 85% correspondant au pH= 7 (eau distillée).

IV.2.6.Encapsulation avec variation de Température :

Pour étudier l'effet de la température sur le taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate), nous avons préparé une série d'essai dans une gamme de température : 10 °C, 50 °C les autres paramètres sont maintenus fixes : $V_{\text{vaseline}} = 15\text{ml}$; tween80 = 5ml ; chitosane= 150 mg ; HPMC = 150 mg ; le temps d'émulsion = 1mn, pH=7 (eau distillée). Les résultats sont présentés dans tableau IV.11 suivant :

Tableau IV.11 : taux d'encapsulation de l'Amlodipine en fonction de la température

Température	10 °C	T _{amb} = 20°C	T = 50 °C
E (%)	34 %	85%	13%

En comparant les résultats, nous constatons que le meilleur taux d'encapsulation de l'ordre de 85% est obtenu à température de 20°C. Puis celles-ci décroissent à 10°C. La diminution du taux d'encapsulation aux températures plus élevées peut être expliquée par la diminution de la solubilité d'Amlodipine (Bésylate), 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 base température.

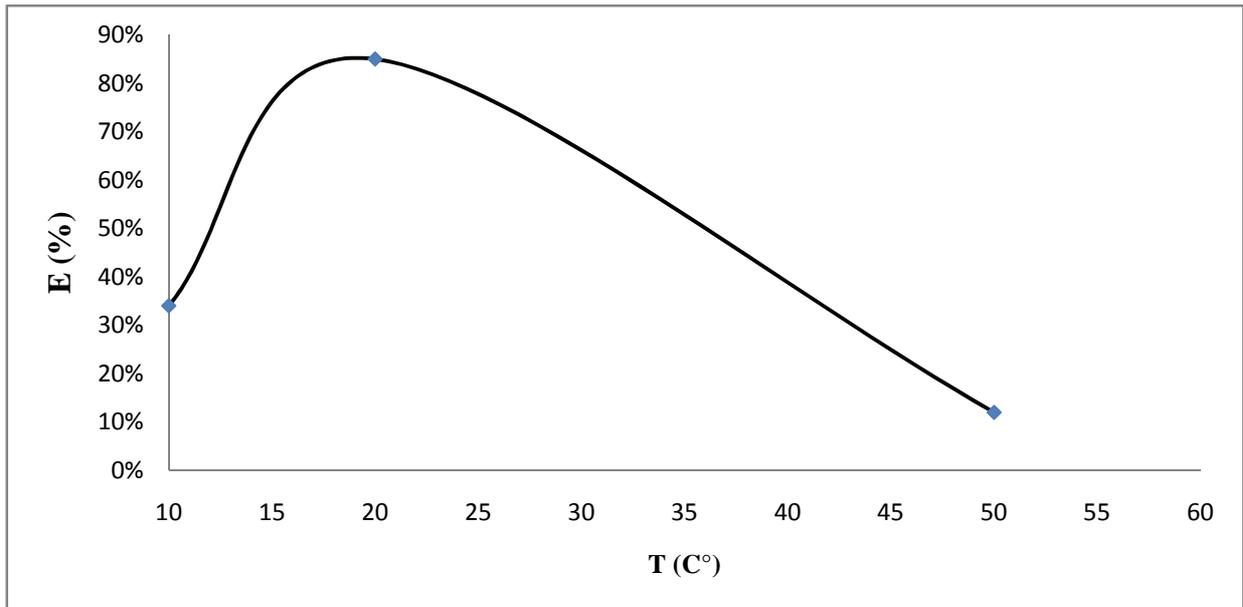


Figure IV.12 : Variation de taux d'encapsulation d'Amlodipine (Bésylate) en fonction de la température

Conclusion :

Le procédé d'encapsulation a été étudié en variant plusieurs facteurs, afin d'optimiser leurs effets sur l'encapsulation de l'Amlodipine (Bésylate). Nous avons remarqué que les masses des polymères ainsi que leur rapports, les quantités du tensioactif et du TPP ont une très grande influence sur les résultats de l'encapsulation, en particulier pour le tensioactif qui stabilise mieux l'émulsion et le TPP qui permet de mieux associer les deux polymères par réticulation, ce qui permet de mieux former des microparticules. Le meilleur pH de la phase dispersée correspond au milieu neutre (eau distillée) et que la température ambiante améliore nettement le taux d'encapsulation.

TROISIEME PARTIE

IV.3.Caractérisation physicochimique des microparticules:

IV. 3.1.Caractérisation des microparticules par rapport aux matières premières :

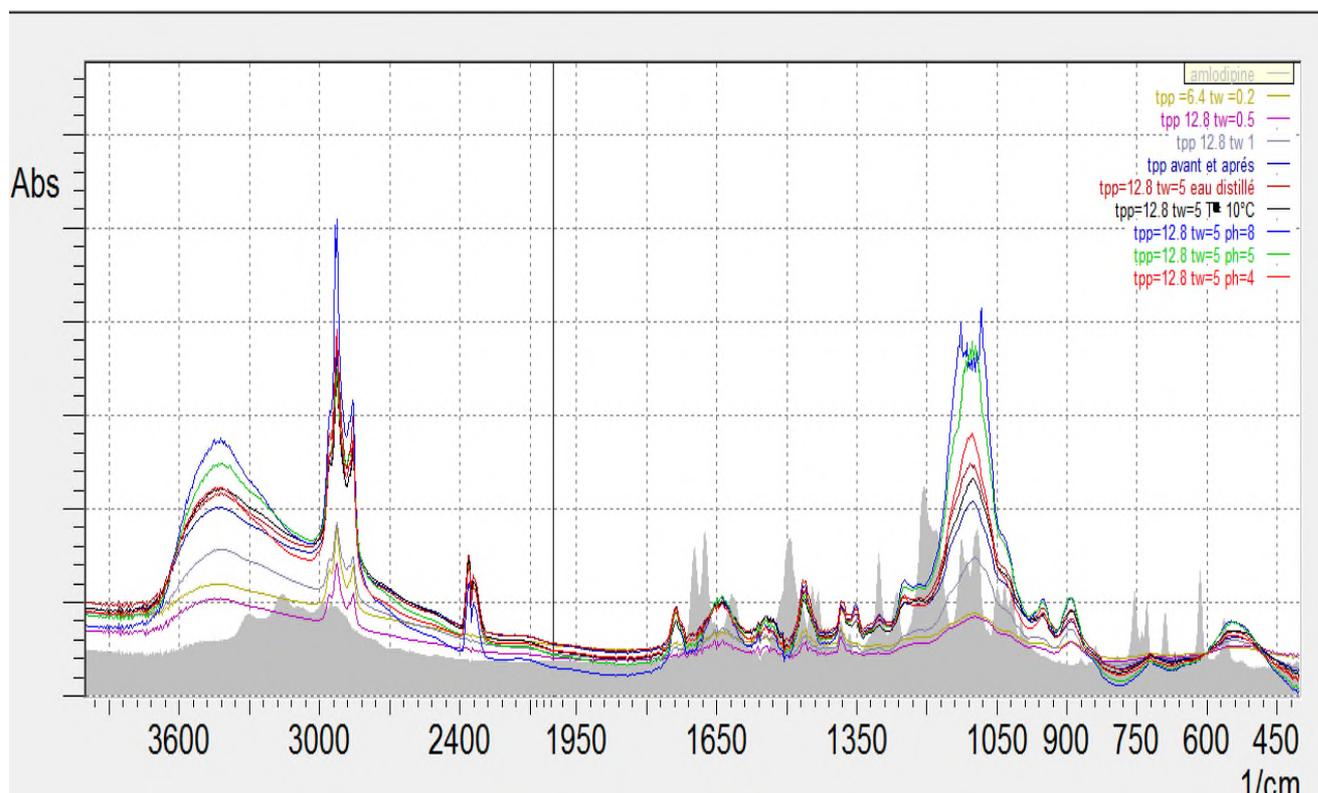


Figure IV.13 : Comparaison des spectres IR des microparticules au spectre de l’Amlodipine seule.

Sur la figure IV.13, nous avons tenté de regrouper les spectres des différentes microparticules des formulations, en comparaison avec le spectre de l’Amlodipine en tant que référence, dans le but de mettre en évidence les bandes du principe actif dans les microparticules.

Nous avons rassemblé les principales bandes d’absorption IR caractéristiques des liaisons chimiques et des groupements fonctionnels des différentes particules avec le Principe Actif.

Nous pouvons voir clairement que la plupart des spectres des microparticules sont semblable sont caractérisé par la présence :

- [3600-3200] : ν as de N-H d'amine primaire (moyennes).
- [2923] et [2855] : ν as de C-H de CH₃ (moyennes).
- [2350] : ν as (C=O) élongation asymétrique (moyenne)
- [1735] : ν (C=O) ester proche du l'éther en méta sur le cycle pyridinium (forte).
- [1641] : δ (NH) dans le plan du groupement amine NH₂ (forte).
- 1539 et 1458 : déformation dans le plan N-H
- [1244] : ν as (SO₃) élongation asymétrique du groupement sulfonium (forte).
- [1088 et 1123 : ν (C-O-C) élongation de fonction éther (forte).

Ces bandes apparaissent dans la plupart des spectres des microparticules à l'exception de 3 spectres (TPP =12.8, tween =1ml – TPP = 12.8, tween= 0.5ml – TPP= 6.4 , tween 0.2ml ;

Nous remarquons que l'intensité des spectres est moins importante, avec la disparition presque totale de certaines bandes dues à la faible teneur de l'amlodipine dans la matrice polymérique, et aussi à la diminution du taux d'encapsulation pour certaines formulations.

IV.3.2.Comparaison du spectre de la meilleure formulation (E=85%) avec les spectres des matières premières.

la figure IV.14 regroupe les spectres IR des différentes matières premières utilisées dans l'encapsulation, en la présence des microparticules de la meilleure formulation (microparticules de l'essai : TPP= 12.8ml ; Tween80= 5ml ; pH=8 ; Chit/HPMC (50/50) ; T°=amb), dans le but de détecter les bandes du principe actif encapsulé, de déceler des modifications dans les structures des molécules par des changements opérés sur les bandes d'absorption IR.

-Interprétation des spectres IR :

Après comparaison des différents spectres, avec celui de l'Amlodipine comme référence, nous avons remarqué un décalage des différentes bandes caractéristiques d'Amlodipine, également l'apparition d'une nouvelle bande, probablement due aux différentes interactions. Ceci prouve que l'Amlodipine a probablement était encapsulée dans la matrice Chit/HPMC.

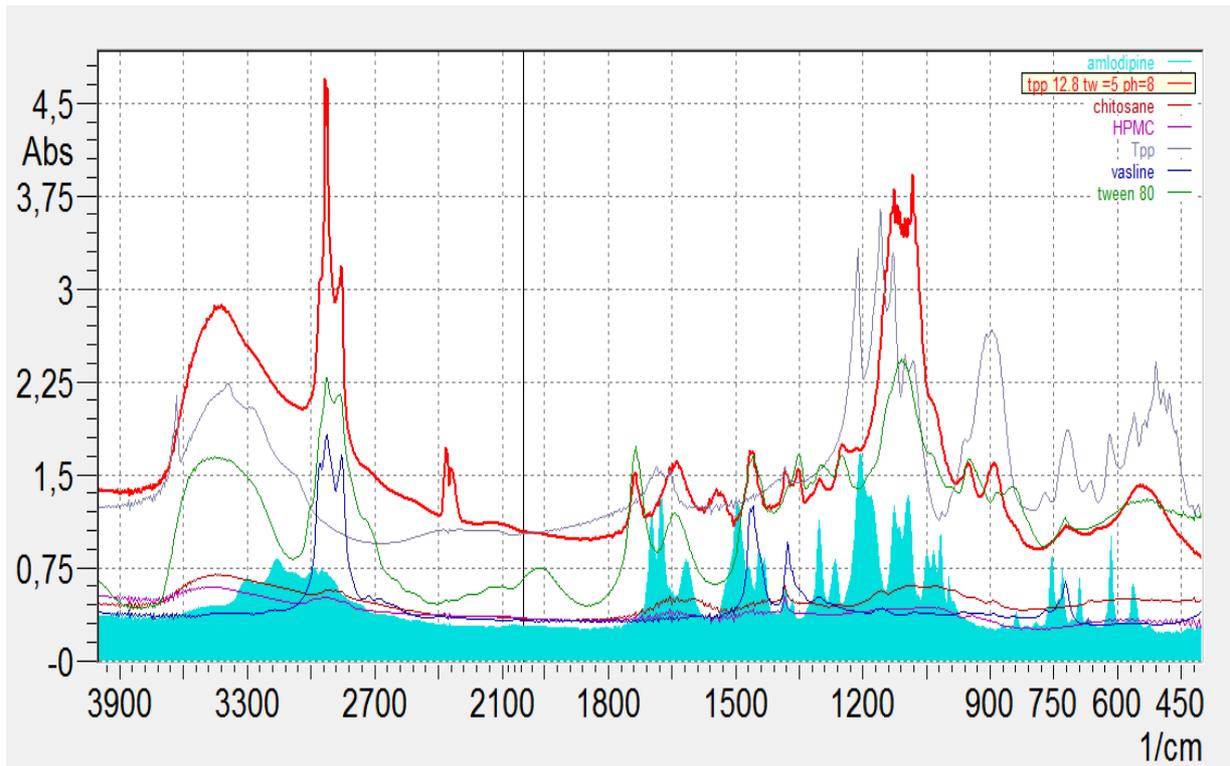


Figure IV.14 : représente le spectre IR-FT de l'échantillon (Tpp 12.8 tween 5 a pH=8) avec les spectres des polymères et de l'amlodipine utilisés lors du procédé d'encapsulation.

QUATRIEME PARTIE

IV.4. Cinétique de libération d'Amlodipine (Bésylate) par dissolution

IV.4.1. Spectre UV-visible et courbe d'étalonnage d'Amlodipine (Bésylate) par spectrophotométrie UV-visible dans différents milieux physiologiques.

IV.4.1.1. Dans le milieu gastrique à pH=1,2

Le spectre d'absorption UV-Visible obtenu est représenté dans la figure IV.15 suivante :

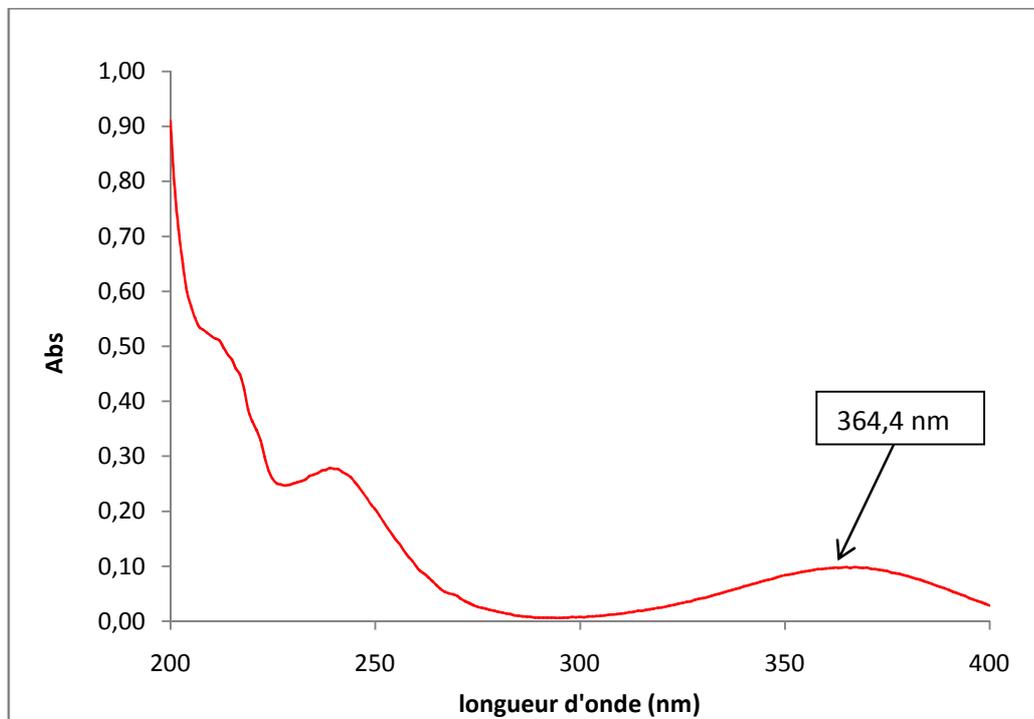


Figure IV.15 : Spectre électronique d'absorption UV-Visible de l'Amlodipine (Bésylate) pure dans le milieu gastrique (pH=1,2)

La courbe d'étalonnage d'Amlodipine (Bésylate) dans le milieu gastrique établie à 364,4 nm est représentée sur la figure IV.16

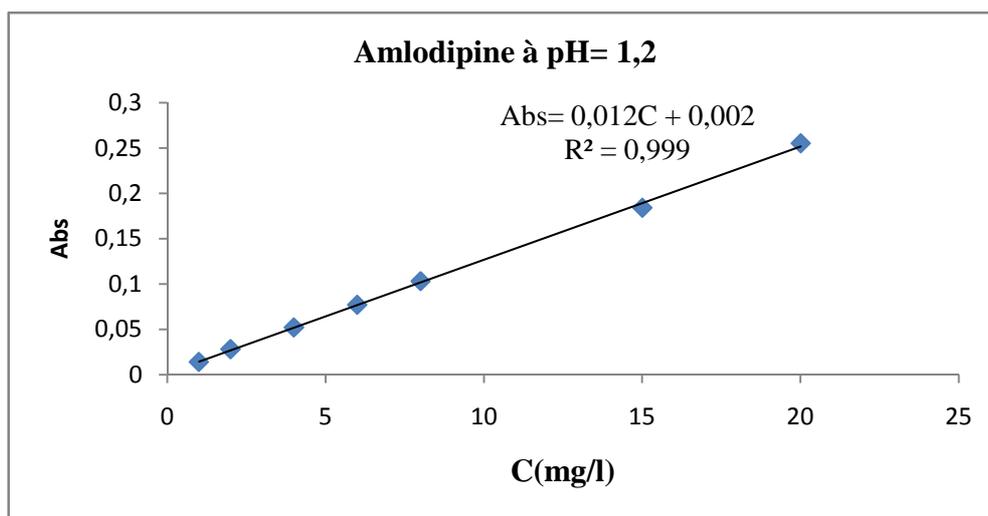


Figure IV.16 : Courbe d'étalonnage de l'amlodipine (Bésylate) à $\lambda_{\max} = 364,4$ nm dans le milieu pH= 1,2

IV.4.1.2. Dans le milieu intestinal à pH=6,8

Le spectre d'absorption UV-Visible obtenu est représenté dans la figure suivante :

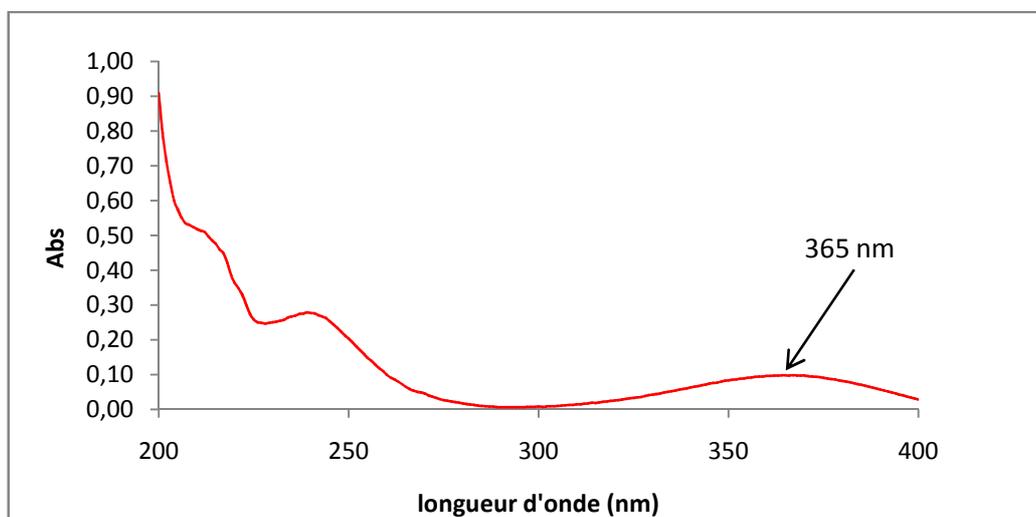


Figure IV.17 : Spectre électronique d'absorption UV-Visible de l'Amlodipine (Bésylate) pure dans le milieu (intestinal pH=6,8)

La courbe d'étalonnage d'Amlodipine (Bésylate) dans le milieu gastrique établie à 365 nm est représentée sur la figure IV.18.

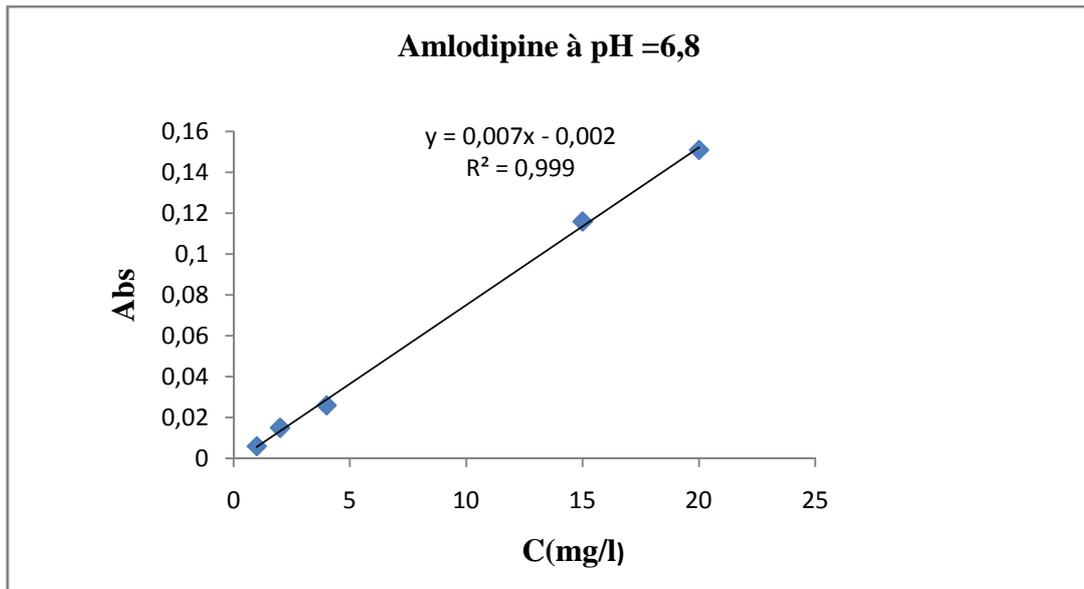


Figure IV.18 : Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) à $\lambda_{\max} = 365$ nm dans le milieu PH =6,8

IV. 5. Etude de la libération in vitro de l'Amlodipine (Bésylate) encapsulée dans les microparticules de chitosane/HPMC.

La cinétique de libération d'Amlodipine (Bésylate) à partir des microcapsules de chitosane/HPMC, a été étudiée dans les 2 milieux, gastrique et intestinal. On a fait étude sur la meilleure formulation correspondant au meilleur taux d'encapsulation (85%) (5ml Tween + 12,8ml TPP, pH neutre ; T_{amb} ; Chit/HPMC (50/50)).

IV.5. 1. Profil de libération dans le milieu intestinal

Le tableau IV.12 représente la concentration de l'Amlodipine (Bésylate) dans le milieu intestinal en fonction du temps, des microparticules préparées dans les conditions optimales et en particulier à un pH =7 de la phase dispersée.

Tableau IV.12 : Concentration de l’Amlodipine (Bésylate) en fonction du temps des microparticules de chitosane/HPMC préparées dans les conditions optimales, dans le milieu intestinal (pH=6.8)

T (mn)	0	1	3	5	10	15	30	45	60	90	120	180
C (mg/l)	0	0	0	0	0	0	0	3,42	4	4,57	5,71	6
Abs	0	0	0	0	0	0	0	0,010	0,012	0,014	0,018	0,019
Q(%)	0	0	0	0	0	0	0	30,783	36,004	41,134	51,395	54,005

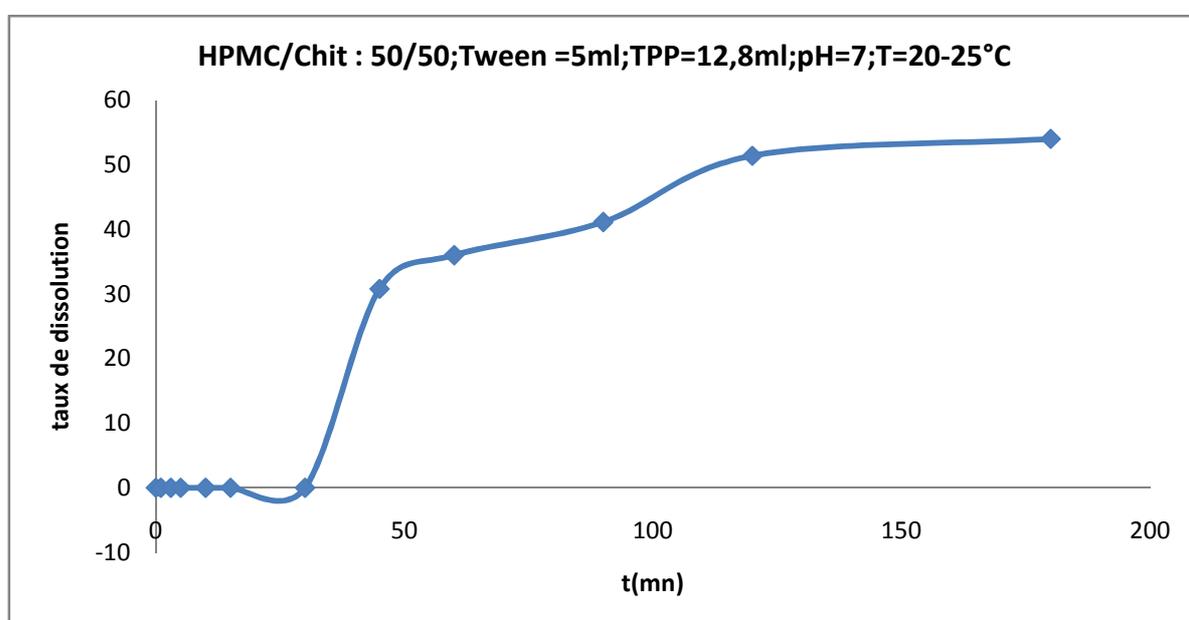


Figure IV.19 : profil de libération de Bésylate d’Amlodipine dans le milieu intestinal à pH=6.8, pour la meilleure formulation.

Les profils de libération d’Amlodipine (Bésylate) dans le milieu intestinal (6,8), des microparticules de chitosane/HPMC préparées dans les conditions optimales sont présentés dans la figure IV.19.

Nous remarquons une absence de libération durant les premières minutes jusqu’à 30 mn (effet retard) due à une diffusion ralentie des molécules encapsulées du PA existant au sein de la matrice, puis une libération très rapide après 30 mn, qui tend vers un équilibre à environ 60 mn en formant un premier palier de saturation entre 60 et 90 mn. Au-delà, on remarque une

augmentation sensible de la vitesse de libération avec formation d'un deuxième palier d'équilibre à 120 mn (2heures) qui reste constant jusqu'à 180 mn (3h). Ce qui montre que la libération de l'Amlodipine est différée dans le temps, avec un profil qui répond à une cinétique de diffusion, mais qui s'écarte de l'idéalité pour tendre vers un modèle de type Weibul. La croissance est exponentielle mais s'écarte d'une loi d'ordre 1, elle est plus ou moins ralentie et peut être attribuée à la création d'une porosité au sein de la matrice. Celle-ci est provoquée par le milieu qui diffuse dans les microparticules, au fur et à mesure le PA se dissout dans le milieu et diffuse à son tour vers la solution, pour atteindre un taux de libération maximal de 54,005% au bout de 180mn.

IV.5.2. Profil de libération dans le milieu gastrique

Le tableau IV.13 représente la concentration d'Amlodipine (Bésylate) dans le milieu gastrique en fonction du temps, des microparticules préparées dans les conditions optimales.

Tableau IV.13 : concentration de l'Amlodipine (Bésylate) en fonction du temps des microparticules de chitosane/HPMC préparées dans les conditions optimales. dans le milieu gastrique (pH=1.2)

T (mn)	0	1	3	5	10	15	30	45	60	90	120
C (mg/l)	1,33	1,5	1,83	2	2,33	2,5	2,16	2,66	3	3,33	3,66
Abs	0,010	0,011	0,013	0,014	0,016	0,017	0,015	0,018	0,02	0,022	0,024
Q(%)	11,971	13,501	16,472	18,002	20,972	22,502	19,442	23,942	27,003	29,973	32,943

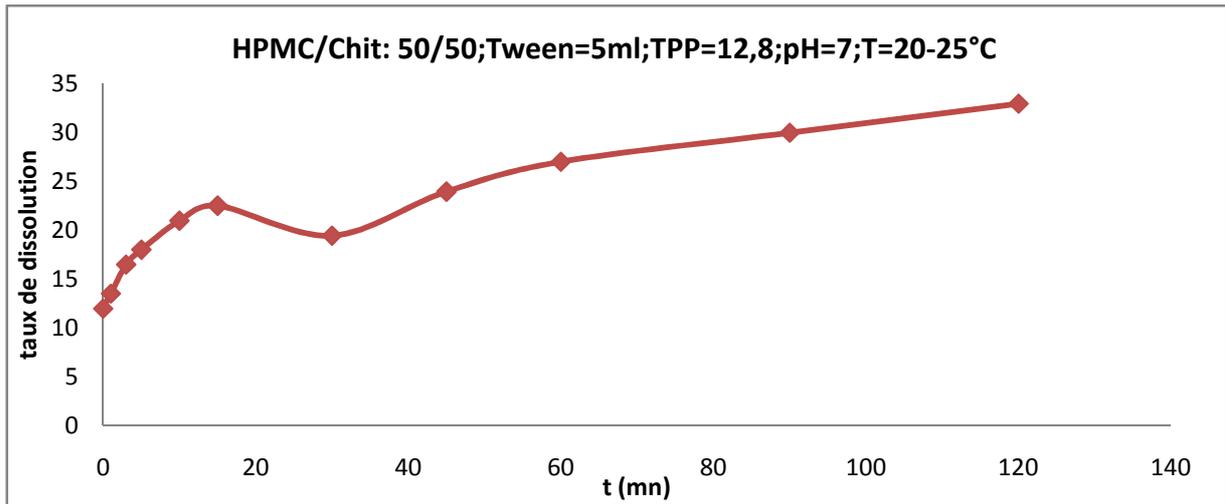


Figure IV.20 : profil de libération de Bésylate d'Amlodipine dans le milieu gastrique

Les profils de libération d'Amlodipine (Bésylate) dans le milieu gastrique (1,2), des microparticules de chitosane/HPMC préparées dans les conditions optimales sont présentés dans la figure IV.20.

Nous remarquons que la libération est très rapide dès les premières minutes, et le pourcentage de libération du PA croît en fonction du temps, mais tend rapidement vers un équilibre au bout de seulement 15 minutes, et le pourcentage de libération du principe actif libérée devient constante au bout de 2h et atteint la valeur maximale de 32,943% d'amlodipine.

En conclusion, l'amlodipine encapsulée dans Chit/HPMC est plus reléguée dans le milieu intestinal (54,005%) que dans le milieu gastrique (32,943%), malgré une vitesse et une libération nulle au début de la cinétique.

Ce type de libération qui est différée dans le temps, par rapport au milieu tampon à pH=6.8, présente des avantages pour la formulation du médicament, du fait que le milieu de l'absorption est le milieu intestinal, qui détermine le plus la biodisponibilité et la meilleure efficacité pour une administration par voie orale.

Conclusion

Générale

Conclusion

La recherche dans le domaine des systèmes à libération contrôlée est en pleine effervescence, la microencapsulation offre des solutions technologiques industrielles, lorsqu'on a pour objectif de protéger le principe actif, améliorer sa présentation et maîtriser son profil de libération.

Dans cette optique de recherche nous avons tenté de mettre au point une nouvelle approche, qui pourrait simplifier le procédé d'encapsulation et de permettre la formulation d'un médicament pour l'administration par voie orale à libération modifiée.

Notre principal objectif est la préparation de microparticules d'Amlodipine. L'étude a été consacrée à évaluer l'effet de l'association de deux polymères biodégradables et biocompatibles, HPMC et le CHITOSANE réticulés par le TPP, sur la libération de la substance active.

A fin de développer la meilleure formulation, une étude d'optimisation est préalablement effectuée, pour rechercher les meilleures conditions de microencapsulation, telles que le pH, la quantité de polymères et celle de TPP, la température, le taux de tensioactif. Ces derniers demeurent les paramètres primordiaux ou clés déterminant les caractéristiques des microparticules obtenues.

❖ L'encapsulation de l'Amlodipine (Bésylate) par émulsion double H/E/H et par réticulation avec TPP, en optimisant plusieurs paramètres physicochimiques (pH, la température, la quantité de tensioactif dans la phase continue, la masse du chitosane qu'on a fixé 150 mg, et la variation de celle du HPMC), ont abouti aux résultats suivants :

- La préparation des microparticules dans l'huile de vaseline 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 de vaseline et celle d'Amlodipine (Bésylate), et celle du tensioactif.
- L'amélioration du taux d'encapsulation, de l'aspect et de la quantité des microparticules (poudre) par ajout de TPP.
- Le meilleur taux d'encapsulation (85%) a été obtenu avec une quantité de 5 ml de tensioactif, 12.8ml de TPP et à pH neutre (eau distillée).
- L'influence de la température a montré que le taux d'encapsulation optimal a été obtenu à 20°C.

En conclusion, pour valider la formulation des microparticules en vue de les appliquer pour la délivrance de la substance active, nous avons étudié la cinétique de libération par dissolution dans deux milieux physiologiques (gastrique et intestinal). L'amlodipine encapsulée dans Chit/HPMC est plus relarguée dans le milieu intestinal ($C=6$ mg/L) que dans le milieu gastrique (3.66mg/L), malgré une vitesse et une libération nulle au début de la cinétique.

*Références
Bibliographique*

1. Gennaro A., (1990): Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company).
2. Reynolds J., (1989): Martindale's: The Extra Pharmacopoeias, 29^e édition (Londres, Pharmaceutical Press).
3. Lullmann H., Mohr K., Ziegler A., (1998), Atlas De Poche De Pharmacologie, Flammarion, Paris, P 265.
4. Salsac A.V., (2017): Modelling and characterization of microcapsules. Biomechanics & Bioengineering Laboratory (UMR CNRS 7338), Université de Technologie de Compiègne, France.
5. Richard J., Benoit J.P.,(2000), Microencapsulation, Technique de l'Ingenieur . J 2210, p1 –20.
6. Boutahiri N.,(2009): OMS/Maladies Cardiovasculaires. Aide Mémoire.
7. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, (2012): insuffisance cardiaque de l'adulte, Université Médicale Virtuelle Francophone,. Item 250.
8. Galzin A., (2010) : Prise En Charge De L'HTA en Pratique Courante de Médecine Générale. Exploitation D'une Série de 2045 Sujets (Etude Epimil). Thèse de doctorat, Créteil, Paris XII.
9. Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et Chirurgie vasculaire., (2011) : Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 133.
10. Dassier P., (2009) : infarctus du myocarde.
11. Dassier P., (2013): Anatomie Du Coeur Et Des Vaisseaux .
12. Bessoud C. M.,(2011) : LOG SVT Collège, académie de GRENOBLE.
13. Vallet M., (2011) : chap 4, la circulation sanguine. collège.ac-Rouen.
14. Boutahiri N.,(2011) : Estimation du risque cardiovasculaire chez le personnel de l'hôpital régional Mohammed V de Meknes : A propos de 512 cas, thèse de Doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Fes
15. Sbia Yassine M., (2013) : Estimation du Risque Cardiovasculaire chez Les Diabétiques de l'hôpital Régional Alfarab Oujda : A propos de 100 cas), Thèse de Doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Fes.
16. Luscher T.F., Cosentino F., (1998): The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. A Reappraisal. Drug.
17. Laurent S., Boutouyrie P., Lillo-Le Louet A., (2001) : Antagonistes du calcium. Encycl. Méd. Chir. ; Cardiologie; [11-906-A-10].
18. Legalery P., (2001) : cours, les inhibiteurs calciques, Université de Besancon. cardio.Com.pole cœur poumon.
19. Abernethy D.R., Gutkowska J., Lambert M.D., (1988) : Amlodipine in Elderly Hypertensive Patients: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Journal of Cardiovascular Pharmacology.
20. Kaoui H., (2010) : Étude comparative de la validation d'une méthode de dosage d'amlodipine bésylate dans une spécialité pharmaceutique par HPLC/UV, thèse de doctorat, Université Mohammed V, Faculté de médecine et de Pharmacie, Rabat.

21. Wan Y., (2012) : Développement de nanovecteurs polymériques et lipidiques fonctionnalisés par des anticorps pour cibler des cellules cancéreuses. Thèse de doctorat, Université Bordeaux 1.
22. Couvreur P., (2007) : conception de nouveaux nano-médicaments. La Recherche Sur Le Médicament. Paris.
23. Boh, B., Sumiga, B., (2008) : Microencapsulation Technology and its applications in building construction materials, RMZ Materials and Geoenvironment, Vol. 55, N°3, 329-344.
24. Yong Y.H., Yamaguchi S. and Matsumura Y, (2006) : Effects of enzymatic deamidation by proteinglutaminase on structure and functional properties of wheat gluten. J. Agric. Food Chem., 54, 6034-6040.
25. Giraud S., (2002) : Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium - Application : élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, Thèse de doctorat, Université Lille 1.
26. Nesterenko A., (2012) : Étude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en microencapsulation. thèse de doctorat, Université de Toulouse.
27. Finch C.A, Bodmeier R.: (2000): Microencapsulation, in: Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Electronic Release, 6th ed, Wiley-VCH, Weinheim 7.
28. Bouchemal K., Briancon S., Chaumont P., Fessi H., and Zydowicz N., (2003) : Microencapsulation of dehydroepiandrosterone (DHEA) with poly(ortho ester) polymers by interfacial polycondensation. Journal of Microencapsulation, 20(5): p. 637-651.
29. Boris O., Mashkevich., (2007) : Drug delivery research advances , Nova Science Publishers, Inc,New York,.
30. Boudenouna A., (2010) : Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, thèse de doctorat, Université de Toulouse.
31. Roland K., (2008) : contacteurs à membrane pour la précipitation du sulfate de baryum : Simulation numérique et résultats expérimentaux, thèse de doctorat, Claude Bernard-Lyon.
32. Benoit J.P., Briançon S., Fattal E., Fessi H., Legrand P. et Passirani C., (2009) : Sphéroïdes et formes vectorisées, hal-00385473,version1.

33. Anton-Salager R., (1992) : contribution à l'étude du comportement de phases des systèmes : mélanges de surfactif-eau-huile, thèse de doctorat, Université de l'Orient, Venezuela.
34. Guery J., (2006) : émulsion double cristallisable : stabilité, encapsulation et relargage, thèse de doctorat, Université de Paris VI.
35. Gerrard J.A., and Brown P.K, (2002) : Protein cross-linking in food: mechanisms, consequences, applications, Int. Congress Series, 1245, 211-215.
36. Arroudj C., benameur H.,(2006) : Etude d'un procédé de microencapsulation par émulsification d'un principe actif anti-inflammatoire et caractérisation biopharmaceutique. Mémoire de master.Université A.Mira. Béjaia .
37. Vandamme T., Poncelet D., Subra-Paternault, (2007) : Microencapsulation : des sciences aux technologies, Tech et Doc, Paris.
38. Bernard F.G., Selim K., Intez A., et al, (1999): Encapsulation in the food industry: a review. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 50, 213-217.
39. Madene A., Jacquot M., Scher J., Desorby S., (2006) : Flavour encapsulation and controlled release – a review, International Journal of Food Science and Technology, Vol. 41,1 - 21
40. Poncelet D., (2000) : Pourquoi s'intéresser à la micro- et nanoencapsulation, actes du séminaire Euroforum micro- et nanoencapsulation, 22 et 23 mars , Paris ; séminaire organisé par Euroforum, 35, Paris. [http ;//www.euroforum.fr](http://www.euroforum.fr).
41. Le Hir A., Chaumei J.C. I., Brossard D, (2009) : pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments , 9ème édition, Masson, Paris.
42. Peppas N. A., Wright S.L, (2000): Hydrogels in pharmaceutical formulations, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50, 27-46.
43. Besson M, (2008) : principe de la pharmacocinétique appliquée à la clinique. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de Genève.
44. Mendoume-NZE J.S, (2008) : Les hydrogels et les nanogels : des formes galéniques innovantes pour une libération ciblée des principes actifs. Faculté de pharmacie, Université de Nantes.
45. Raumel R., (2015) : Les différentes formes galéniques et voies d'administration. ue2.11.s1. pharmacologie et thérapeutiques.
46. Lahnin A., (2002) : Les formes galéniques orales à libération modifiée, thèse de doctorat, Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

47. Khaber Azi M., (2011) : Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : HydroxyPropylMethyl Cellulose et Gomme Guar, Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas – Sétif.
48. Guo H.L., Zhao X.P., and Wang J.P., (2005) : Synthesis of functional microcapsules containing suspensions responsive to electric fields. *Journal of Colloid and Interface Science*, 284 (2): p. 646-651.
49. Gao C.Y., Mohwald H. and Shen J.C, (2005) : Thermosensitive poly (allylamine)-g-poly (Nisopropylacrylamide): synthesis, phase separation and particle formation. *Polymer*. 46(12): p. 4088-4097.
50. Lamprecht A., Yamamoto H., Takeuchi H., and Kawashima Y., (2004) : pH-sensitive microsphere delivery increases oral bioavailability of calcitonin. *Journal of Controlled Release*. 98(1): p. 1-9.
51. Braunecker J., Baba M., Milroy G.E. and Cameron R.E., (2004) : The effects of molecular weight and porosity on the degradation and drug release from polyglycolide, *International Journal of Pharmaceutics*. 282: p. 19-34.
52. Klose D., Siepman F., Elkharraz K., Krenzlin S., and Siepman J., (2006) : How porosity and size affect the drug release mechanisms from PLGA-based microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 314(2): p. 198-206.
53. Pinto Reis C., Neufeld R.J., Ribeiro A.J. and Veiga F., (2006): Nanoencapsulation Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine : nanotechnology, biology and medicine*. 2(1): p. 8-21.
54. Bartkowiak A., and Hunkeler D., (1999) : Alginate-oligochitosan microcapsules: A mechanistic study relating membrane and capsule properties to reaction conditions. *Chemistry of Materials*, 11(9): p. 2486-2492.
55. Yang Y.Y., Chung T.S. and Ng N.P., (2001): Morphology, drug distribution, and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method. *Biomaterials*, 22(3): p. 231-241.
56. Shah S.S., Cha Y., and Pitt C.G, (1992) :Poly(Glycolic Acid-Co-Dl-Lactic Acid) – Diffusion or Degradation Controlled Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*. 18(3): p. 261-270.
57. Ferhat M., (2012) : Adsorption des métaux lourds sur la bentonite modifiée en présence de flocculants minérales et biologiques. Mémoire de Magister en Chimie de l'Environnement. Université Mouloud Mammeri. TiziOuzou.

- 58.** Tolaimate A., Desbrieres J., Rhazi M., Alagui A., (2003) : Contribution to the preparation of chitins and chitosans with controlled physico-chemical properties, *Polym.*, 44: 7939-7952.
- 59.** Roux R., (2013) : Élaboration d'assemblages colloïdaux à partir de nanoparticules de poly(acide lactique) et de chitosane, Thèse de Doctorat de l'Université de Lyon ..
- 60.** Bounab N., (2011) : Synthèse de nouveaux complexes de bases de Schiff de métaux de transition asymétriques de cuivre et de nickel contenant un résidu pyrrolique électropolymérisable, Mèmoire de Magister. Université Ferhat Abbas-Setif.
- 61.** Mayer R., et Denier C., (1996) : spectroscopie pratique dans le domaine du visible et de l'utltarviolet, *bull. Un. Phy.*, (784) 895-908.
- 62.** Mounir L., (2014) : cours de spectroscopie infrarouge ; Directeur du laboratoire de Recherche LGVRNAQ. Université de Bouira.
- 63.** Zemmouri H., (2008) : le chitosane ... est il la molécule du siècle ? . *Bulletin des Energies Renouvelables.* p. 3.
- 64.** S. Arthanari, G. Mani, M. M. Peng., H. Tae Jang, (2014) : chitosane-HPMC-blended microspheres as a vaccine carrier for the delivery of tetanus toxoid, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 2014, DOI:10.310/21691401.2014.966193.

1-Analyse qualitative par UV-Visible :**➤ Analyse qualitative d’Amlodipine (Bésylate) par UV-Visible dans l’eau distillée :**

Etalon	Le blanc	1	2	3	4	5	6	7	8
[Amlo] mg /l	0	1	2	4	6	8	10	15	20
V (ml) solution Std à 100mg/l	0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,5	2
V (ml) d’eau distillée	10	9,9	9,8	9,6	9,4	9,2	9	8,5	8

➤ Analyse qualitative de l’Amlodipine (Bésylate) par UV-Visible dans (tampon ph=1,2)

Etalon	Le blanc	1	2	3	4	5	6	7	8
[Amlo] mg /l	0	1	2	4	6	8	10	15	20
V (ml) solution Std à 100mg/l	0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,5	2
V (ml) solution NaOH	10	9,9	9,8	9,6	9,4	9,2	9	8,5	8

➤ Analyse qualitative de l’Amlodipine (Bésylate) par UV-Visible dans (tampon ph=6,8)

Etalon	Le blanc	1	2	3	4	5	6	7	8
[Amlo] mg /l	0	1	2	4	6	8	10	15	20
V (ml) solution Std à 100mg/l	0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,5	2
V (ml) solution NaOH	10	9,9	9,8	9,6	9,4	9,2	9	8,5	8

2-Analyse quantitative

➤ Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) dans l'eau distillée

Tableau : Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) dans l'eau distillée

Etalon	1	2	3	4	5	6	7
[AMLO] (mg/l)	1	2	6	8	10	15	20
V (ml) solution Std à 100mg /l	0,1	0,2	0,6	0,8	1	1,5	2
V (ml) E .d	9,9	9,8	9,4	9,2	9	8,5	8
Abs ($\lambda_{\max}=367\text{nm}$)	0,006	0,016	0,06	0,084	0,098	0,158	0,206

➤ Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) à pH =6,8 (milieu intestinal)

Tableau : Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) à pH =6,8(milieu intestinal)

Etalon	1	2	3	4	5
[AMLO] (mg/l)	1	2	4	15	20
V (ml) solution Std à 100mg /l	0,1	0,2	0,4	1,5	2
V (ml) solution NaOH	9,9	9,8	9,4	8,5	8
Abs ($\lambda_{\max}=367\text{nm}$)	0,006	0,015	0,026	0,116	0,151

➤ **Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) à pH =1,2 (milieu gastrique)**

Tableau : Courbe d'étalonnage de l'Amlodipine (Bésylate) à pH =1,2(milieu gastrique)

Etalon	1	2	3	4	5	6	7
[AMLO] (mg/l)	1	2	6	8	10	15	20
V (ml) solution Std à 100mg /l	0,1	0,2	0,6	0,8	1	1,5	2
V (ml) solution Hcl	9,9	9,8	9,4	9,2	9	8,5	8
Abs ($\lambda_{\max}=367\text{nm}$)	0,006	0,016	0,06	0,084	0,098	0,158	0,206

Matériel utilisé



Plaque d'agitation magnétique



Plaque d'agitation magnétique avec chauffage utilisée



Support et tube de centrifugation
Avec les émulsions



Centrifugeuse



Tubes contenant les émulsions avec les microparticules



surageant



Biomasse blanchâtre



Biomasse jaunâtre



Balance électronique



Dispositif utilisé pour la dissolution des microparticules



Spectrophotomètre UV



Spectrophotomètre IR

Résumé :

L'Amlodipine (Bésylate), antagoniste calcique utilisé par voie orale dans le traitement de l'hypertension artérielle, est caractérisée par un métabolisme hépatique important, qui limite sa biodisponibilité et sa demi-vie, d'où il faut multiplier les prises par jour.

L'objectif de ce travail est d'optimiser les différents paramètres, afin de formuler des microparticules d'Amlodipine encapsulée par deux polymères, le chitosane et le HPMC en la présence d'un agent de réticulation(TPP) et d'un tensioactif (Tween 80), dans l'intérêt d'avoir une libération contrôlée.

C'est ainsi, que nous avons préparé des microparticules, à partir de polymères biodégradables (HPMC/CHITOSANE), renfermant une dose de 10 mg de principe actif (Amlodipine), obtenue par le procédé de double émulsion par réticulation, pour le quel nous avons optimisé plusieurs paramètres.

Mot clé: encapsulation , Amlodipine Bésylate , Chitosane, HPMC, TPP, Tween 80.

Abstract:

Amlodipine (Bésylate), an oral calcium antagonist used in the treatment of high blood pressure, is characterized by significant liver metabolism, which limits its bioavailability and a short half-life day.

The aim of this work is to optimize the various parameters in order to formulate amlodipine microparticles encapsulating by two polymers chitosan and HPMC in the presence of a crosslinking agent (TPP) and an active voltage (Tween 80), Interest to have a controlled release.

Thus, we have prepared microparticles from biodegradable polymers (HPMC/ CHITOSANE), containing a dose of active principle (amlodipine), obtained by the double emulsion crosslinking process, for which we have optimized several settings.

Key words: encapsulation, Amlodipine Bésylate , Chitosane, HPMC, TPP, Tween 80.