REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITEYAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de **T**echnologie

Mémoire de fin d'études de Master

Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Etude et formulation d'un antihypertenseur (valsartan) par l'encapsulation dans un polymère biodégradable (PCL/PLA)

Présenté par:
BEHIRA Fakherddine
BENATTIA Ridha

Encadreurs :
MR BELAISSA YAHIA
MR chaaban Ahmed

Promotion 2019-2020

Remerciement

Avant toute chose je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la forec et la patience, l'exprime d'abord mes profonds remerciements et ma vive connaissance á Mr BELAISSA Y et Mr Chaaban Ahmed, Maitre de conferences å la faculté technologie Université de Médéa pour avoir encadre et dirigé ce travail.
Nous sommes conscientes de l'honneur que nous avons fait le membre du jury
MR. LETTREUCH H (MCB) à l'université de MEDEA
Mm. TURKMEN N (MCB)a l'université de MEDEA
d'avoir accepté d'examiner notre travail
Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgre leurs charges academique et professionnelles
Nous exprimons nos profonds remerciements à l'encontre de nos parents qui nous ont enseigné la patience, la politesse, le sacrifice et qui ont toujours ete là pour nous près ou de loin nous ont aidé et encouragé nu cours de la réalisation de ce travail, recevez nos
Enfin, nous ne saurons terminer cette série de remerciement sans penser à tous ceux qui de Remerciements sinceres.
Fakhreddine et Ridha

Dédicace :

Je dédie Ce modeste travail aux êtres les plus chèresà Mon cœur, àceux qui m'ont toujours, guidé par leurs conseils et encouragements afin de poursuivre mes études.

« Mes chères parents » vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection pour vous, j'espère être à la hauteur de vos attentes. Puisse dieu le tous puissant vous gardes et vous procurer santé et bonheur.

Ce travail est dédié aussi ;

À tous les enseignants qui m'ont formé tous au long de mon parcours éducatif.

À Mon binôme Fakherddine

Ridha

Dédicace

Je dédie ce travail en signe de respect et de reconnaissance: A celle qui a tout donné, tout sacrifié, à la femme qui règne Sur mon cœur, " Ma Mère".

A celui qui m'a toujours dirigé, guidé, aidé et encouragé afin de me Voir affronter la vie avec sérénité et courage, à l'homme qui a toujours Souhaité me voir à la hauteur
" Mon Père".

A mes frères « Kamel, Fouad » et mes sœurs « Fatima Zohra, Ines ».

A tout nombre de ma famille grand et petit

À tous mes amis proches

À mes très chers collègues et toute la promotion2020.

A la fin, je dédie très chaleureusement ce travail à Mon binôme Ridha.

Fakherddine

Liste des figures

Figure N°	Titre de la figure	Page
Figure 1	Types de nanoparticules.	7
Figure 2	Structure d'un liposome.	8
Figure 3	Profil de la libération prolongée	12
Figure 4	Diffusion à travers un film d'enrobage	14
Figure 5	Pompe osmotique sans membrane de séparation	14
Figure 6	Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.	15
Figure 7	Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte	16
Figure 8	Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile	17
Figure 9	Morphologie des particules : type capsule ou sphère.	22
Figure 10	Procédé de micro encapsulation par coacervation complexe	26
Figure 11	Microsphères obtenues par évaporation de solvant : émulsion simple	27
Figure 12	Microsphères obtenues par évaporation de solvant : émulsion double	28
Figure 13	Schéma du procédé d'encapsulation par gélification thermique (Holt melt)	29
Figure 14	Mécanisme de la polycondensation inter faciale.	30
Figure 15	Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation inter faciale	31
Figure 16	Représentation schématique de la micro encapsulation par la méthode d'enrobage en lit fluidisé	32
Figure 17	Schéma de principe de la gélification de gouttes	33
Figure 18	courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal (pH=6,8)	48

Figure 19	Profil de libération du valsartan pur et celui contenu dans les microsphères de PLA (F16) dans le milieu intestinal (pH=6,8	49
Figure 20	Profil de libération du valsartan pur et celui contenu dans les microsphères de PLA (F20) dans le milieu intestinal (pH=6,8)	49
Figure 21	Profil de libération du valsartan pur et celui contenant dans les microsphères de PCL (F8)	50
Figure 22	Profil de libération du valsartan pur et celui contenu dans les microsphères de PCL (F17) dans le milieu intestinal (pH=6,8).	50
Figure 23	Profil de libération du valsartan contenu dans les microsphères de PLA (F16) et de PCL (F17) dans le milieu intestinal (pH=6,8).	51

Liste des tableaux

TableauN°	Titre du tableau	Page
Tableau 1	Types de liposomes classés sur la base de la méthode de préparation	9
Tableau 2	Types de liposomes classés sur la base des paramètres structurels.	10
Tableau 3	Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé	24
Tableau 4	Structure des polyesters aliphatiques les plus couramment utilisés	36
Tableau 5	Propriétés physico-chimiques et mécaniques de la PCL	38
Tableau 6	Propriétés des polymères et copolymères d'acide lactique et ε -caprolactone	39
Tableau 7	Les Polymères miscible ou compatible avec la PCL	40

Liste des abréviations

Abréviation	Expression Complète
ABS	L'acrylonitrile butadiène styrene
AT1/AT2	Récepteurs de l'angiotensine II
CV	risques cardiovasculaires
CL	Liposomes conventionnels
NC	Nano capsule
NS	Nano sphère
PA	Principe actif
PCL	Polycaprolactone
PEG	Polyéthylène glycol
PGL	Le poly (glycolide)
PLA	Polylactic acide
PLGA	Poly (lactic-co-glycolic acid)
PVC	Le poly(chlorure de vinyle)
RSVE	Reconstitue Enveloppe du Virus Sendai
TAH	Tension artérielle humérale
TF	Température de fusion
SER	Système réticulo-endothélial

Table des matières

Introduction Générale 1

Chapitre 1 : Formes galéniques innovantes et concepts de libération prolongé d'un principe actif

1.1 Introduction 5
1.2 Formes galéniques innovantes 5
1.2.1 Vecteurs 5
1.2.2 Microparticules 5
1.2.3 Nanoparticules 6
1.2.4 Liposomes 8
1.3 Concepts de libération prolongée du principe actif 11
1.3.1 Libération prolongée ou modifiée 11
1.3.2 Définition 11
1.3.3 Profil de libération 12
1.3.4 Formes à libération prolongée 13
1.3.5 Intérêts et limites des formes à libération prolongée 17

Chapitre 2: Micro encapsulation

2.1 Introduction 21
2.2 Micro encapsulation 21
2.3 Différents procédés d'encapsulation 23
2.3.1 Procédés physico-chimiques 24
2.3.1.1 Coacervation 24
2.3.1.2 Evaporation-extraction de solvant 26
2..3.1.3 Micro encapsulation par gélification thermique 29
2.3.2 Procédés chimiques 29
2.3.3 Procédés mécaniques 31

2.4 Conclusion.....34

Chapitre 3 : Mise au point bibliographie sur le PCL et le valsartan

3.1 Introduction.....366
3.2 Polycaprolactone (PCL).....366
3.2.1 Définition et caractéristiques.....377
3.2.2 Propriétés physico-chimiques et mécaniques de PCL :.....378
3.2.3 Applications industrielles du poly (ε-caprolactone) :.....40
3.3 valsartan.....42
3.3.1 Hypertension.....42
3.3.2 Définition.....42
3.3.3 Propriétés pharmacocinétiques.....422
3.3.4 Mécanisme d'action.....44

Chapitre 4: cinétique de libération du valsartan

4.1. MATERIELS……...46
4.1.1. Microsphères de PLA et de PCL contenant du valsartan……..……46
4.1.2. Le principe actif.……46
4.1.3. Dihydrogénophosphate de potassium ……...46
4.1.4. Hydroxyde de sodium……....47
4.1.5. Acide chlorhydrique…….…47
4.2.METHODES……47
4.2.1. Préparation du milieu physiologique (milieu gastrique)……...47
4.2.2. courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu physiologique intestinal pH=6,8……..…47

4.2.3. Essai de dissolution……....48

4.3. RESULTATS ETDISCUSSIONS……49

4.3.1. Etude de la libération *in vitro* du valsartan dans les microsphères de PLA……..….50

4.3.2. Etude de la libération *in vitro* du valsartan dans les microsphères de PCL…….……..51

4.3.3. Effet de la nature du polymère sur la libération *in vitro* du valsartan contenu dans microsphères…….51

Conclusion Générale.....52

Bibliographie.....53

Résumé

Introduction

Introduction

L'administration orale du principe actif est le moyen le plus utilisé et le plus approprié, de sorte que le principe actif soit rapidement transféré vers le système digestif, ce qui conduit à une déstabilisation de l'environnement physiologique grâce aux Principes actifs caractérisés par une faible biodisponibilité et très instable.

La micro encapsulation qui est une technique qui regroupe l'ensemble des procédés permettant d'obtenir des microparticules individualisées, constituées d'une matière active et d'un matériau polymère enrobant, en particulier, biodégradable, comme excipient. Les polymères biodégradable sont très utilisés dans le domaine médical pour leur non toxicité et leur caractéristique à protéger le principe actif encapsulé durant le tractus gastro-intestinal, tout en assurant le contrôle de sa libération. Pour choisir le bon polymère on doit vérifier certains facteurs à savoir la nature du polymère, le procédé d'encapsulation et le coût d'utilisation.

Comme le poly (La polycaprolactone) et ses dérivés sont bien tolérés et ne présentent aucune toxicité vis-à-vis de l'organisme, ils sont très utilisés dans le domaine médical, en particulier dans le domaine de la vectorisation de principes actifs[1]. Grace à ses propriétés de biocompatibilité et biodégradabilité le PCL est largement utilisé dans la libération contrôlée des principes actifs encapsulés[2].

L'hypertension est une maladie qui, avec le vieillissement de la population, touche de plus en plus de gens. L'hypertension artérielle est généralement bien contrôlée par l'administration d'antihypertenseurs, tel que le valsartan .Ce médicament est un antihypertenseur qui appartient à la famille des inhibiteurs de l'angiotensine II. Il bloque l'action de l'angiotensine II. Cette substance, naturellement présente dans l'organisme.

Très peu d'études ont été consacrées à l'encapsulation du valsartan par des polyesters comme le PLA, PCL…, c'est ce qui justifie notre intérêt pour les systèmes PCL/valsartan et PLA/valsartan

L’objectif de ce travail est la mise au point des microcapsules des polymères biodégradable qui sontla polycaprolactone et poly (acide lactique) contenant du valsartan, la préparation des microcapsules est basée sur la méthode d’évaporation de solvant. Cette méthode est la plus largement développée sur de nombreux polymères[3].

Chapitre 1:

Formes galéniques innovantes et concepts de libération prolongé d'un principe actif

1.1 Introduction

Le rapport entre la quantité de principe actif administrée et la quantité effectivement utilisée au niveau de la zone à traiter détermine la biodisponibilité du principe actif. Cette idée a toujours été c'est une préoccupation majeure dans le domaine biomédical. Une partie de la recherche améliorée cette biodisponibilité menée repose sur les principes directeurs de l'étude thérapeutique [4].

Lors du traitement, une libération rapide de l'ingrédient actif est généralement nécessaire en séquence pour atteindre une activité thérapeutique en peu de temps et une relaxation rapide du patient. Pour ce faire, vous choisirez le formulaire Classique ou Edition rapide. Cependant.Dans certains cas, il peut être souhaitable d'introduire un ingrédient actif lent ou différé prolonger la durée de la procédure thérapeutique. Pour cela, une version modifiée a été développée [5].

1.2 Formes galéniques innovantes

1.2.1 Vecteurs

La vectorisation consiste à transporter un principe actif en quantité suffisante vers la cible à atteindre au moyen d'un vecteur, soluble ou insoluble dans l'eau, lequel est inactif du point de vue thérapeutique. Cette vectorisation permet d'une part d'éviter l'administration directe du médicament dans le corps humain et d'autre part d'améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques du principe actif qui détermineront le sort du système in vivo [6].

1.2.2 Microparticules

Les fines particules sont constituées d'un revêtement à base de polymère, La matière grasse synthétique, naturelle ou même grasse est, en général, un ingrédient actif.[7] Il contient généralement entre 5 et 90% de substance active. Les principes actifs proviennent de sources diverses: les principes actifs, Préparations pharmaceutiques et principes actifs de

cosmétiques, additifs alimentaires et produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules, ou encore catalyseurs de réactions chimiques…etc. Les matériaux enrobant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides [8]. Il y a deux types de morphologie pour les microparticules : les microsphères et les microcapsules [9].

1) **La microsphère :**est une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, àl'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solution ;

2) **La microcapsule :**est une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide entouré d'une écorce solide continue de matériau enrobant.

Elles sont généralement définies comme étant des particules sphériques.

Les microparticules présentent un très large champ d'applications puisqu'il va du domaine pharmaceutique au domaine alimentaire en passant par la cosmétique, la parfumerie, les produits phytosanitaires, la chimie, le domaine biomédical…etc.[10].

1.2.3 **Nanoparticules**

Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 à 1000 nm, à base de polymères généralement biodégradables, ou de lipides capables de retenir une ou des molécules actives par séquestration et/ou adsorption [7].

- ✓ Les nanoparticules peuvent être de type réservoir, il s'agit alors de nano capsules (NC), constituées généralement d'un cœur liquide entouré d'une fine membrane de polymère dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres.
- ✓ Les nanoparticules peuvent aussi être de type matriciel (le principe actif est dispersé ou dissous dans la matrice de polymère, ou de lipides) : on parle alors de nano sphère (NS) ;

Le principe actif peut être adsorbé à la surface des nanoparticules, profitant ainsi de la surface spécifique élevée due à leur faible taille. Les différentes structures des nanoparticules sont présentées dans la Figure 1 ci-dessous [**7**] :

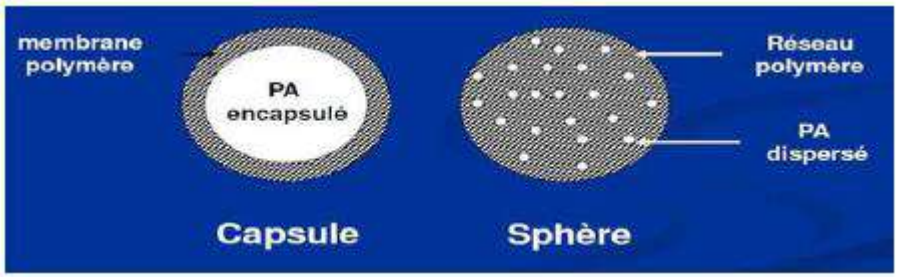


Figure 1: Types de nanoparticules.

1.2.3.1 Trois générations de nanoparticules

En vue d'améliorer le comportement biologique des nanoparticules, des modifications de leurs propriétés de surface ont été réalisées, conduisant ainsi à trois générations de nanoparticules [11].

A Première génération

La première génération de nanoparticules était constituée de colloïdes stables en milieu aqueux. Leur intérêt résidait principalement dans leur capacité à éviter l'élimination et l'excrétion par le système rénal.

B Seconde génération : les nanoparticules ciblantes

Les colloïdes furtifs restent dans la circulation sanguine plus longuement que les autres nanoparticules. Ils finissent cependant par être extravasés hors du compartiment sanguin, notamment dans les zones où la vascularisation présente d'importantes fenestrations comme le foie ou les zones d'angiogenèse.

C Troisième génération : les nanoparticules furtives

L'objectif principal des nanoparticules ou nano transporteurs une fois administrés dans le compartiment sanguin est d'augmenter la durée de vie de l'agent à véhiculer dans la circulation sanguine.

1.2.4 **Liposomes**

Les liposomes sont des vésicules sphériques dont la taille varie de quelques dizaines à quelques milliers de nanomètres diamètre des particules. Ces vésicules sont constituées d'une ou plusieurs bicouches lipidiques **,**Il permet de séparer un milieu à l'intérieur de la vessie d'un milieu externe. Au sein de ces bicouches,tout comme dans les membranes biologiques, les mouvements des phospholipides sont observés [**12**].

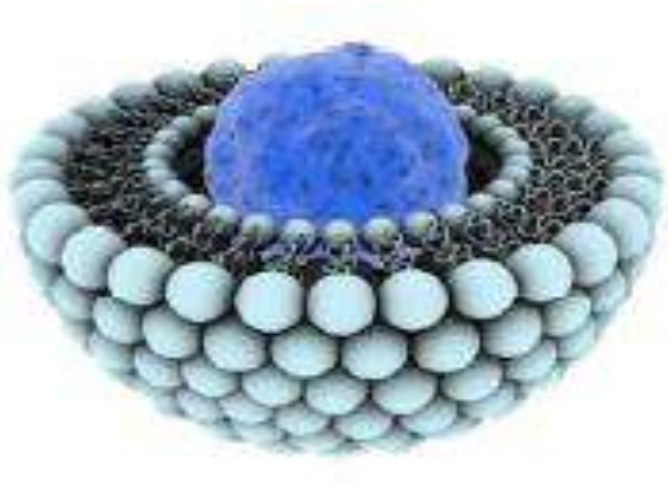


Figure 2 : Structure d'un liposome.

Plusieurs avantages sont associés à l'encapsulation d'un principe actif dans les liposomes:

Lancement programmé au fil du temps, diminution de toxicité du principe actif, maintien de l'intégrité du principe actif, ciblage du principe actif, dissolution du principe actif légèrement soluble dans l'eau [13].

1.2.4.1 Types de liposomes

Les liposomes sont classés sur la base de [14]:

1. **Sur la base de la méthode de préparation des liposomes**

Tableau 1 : Types de liposomes classés sur la base de la méthode de préparation

REV (Reverse evaporation)	Vésicules (SUV ou LUV) obtenues par évaporation en phase inverse
MLV-REV (Multilamellar vesicles-reverse evaporation)	Vésicules MLV obtenues par évaporation en phase inverse.
SPLV (Stable plurilamellar vesicles)	Vésicules plurilamellaires stables
FATMLV (Frozen and Thawed multilamellar vesicles)	MLV congelé et décongelé
VET (Vesicles-extrusion technique)	Vésicules préparées par procédé d'extrusion
DRV (Dehydration-rehydration method)	Vésicules obtenues par déshydratations - réhydratation

2. **Sur la base des paramètres structurels :**

Tableau 2 : Types de liposomes classés sur la base des paramètres structurels

Vésicules unilamellaires	- Petites vésicules unilamellaires (SUV) - Vésicules unilamellaires moyennes (MUV) - Grandes vésicules unilamellaires (LUV)
Vésicules oligolamellaires (OLV)	-Elles sont constituées de 2-10 bicouches de lipides entourant un grand volume interne.
Vésicules multilamellaires (MLV)	- Elles ont plusieurs bicouches. Elles peuvent compartimenter le volume aqueux dans un nombre infini de façons. Elles diffèrent selon la façon dont elles sont préparées.

3. **sur la base de la composition et préparation :**

- **Des liposomes fusogènes (RSVE)** : reconstitue l'enveloppe du virus Sendai ;
- **Liposomes conventionnels (CL) :** phospholipides neutres ou chargés négativement et le cholestérol ;
- Des liposomes sensibles au pH : phospholipides ;
- **Immuno - liposomes:** CL ou LCL avec un anticorps monoclonal attaché ou séquence de reconnaissance.
- Des liposomes furtifs (à long circulatoires) (LCL) : ils ont de polyéthylène glycol

(PEG) des dérivés attachés à leur surface, pour diminuer leur détection par le système phagocytaire (système réticulo-endothélial, SER). L'attachement de PEG aux liposomes diminue la clairance de la circulation sanguine et prolonge le temps de circulation des liposomes dans le corps. La fixation du PEG est également connue sous pégylation ;

- Des liposomes cationiques: les lipides cationiques ;

1.2.4.2 Applications des liposomes:

La chimiothérapie anticancéreuse, thérapie génique, liposomes comme supports pour les vaccins, en tant que support de médicament dans le traitement oral, pour des applications

topiques et pour l'administration pulmonaire, maladie lysosomale,cellule applications biologiques, maladie de stockage en métal, livraison ophtalmique de médicaments [14].

1.3 Concepts de libération prolongée du principe actif

1.3.1 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.

La libération prolongée est basée sur deux principes [15]:

- ✓ la durée de cette libération est étalée dans le temps.
- ✓ 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 ladissolution et l'absorption.

1.3.2 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 [16].

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[17].

1.3.3 **Profil de libération**

Lorsque le principe actif présente un effet pharmacologique dans la demi-vie plasma court (moins de 2 heures), ce type de forme nécessite des doses répétées de médicaments à intervalles réguliers tout au long de la journée. La concentration plasmatique en principe active n'atteindra la fenêtre de traitement que pendant un temps relativement court étanchéité, entraînant une faible efficacité et un plus grand risque de toxicité dans la condition .Non-respect de la dose. Le système de lancement étendu permet maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [18].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmenteprogressivement 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 [18].

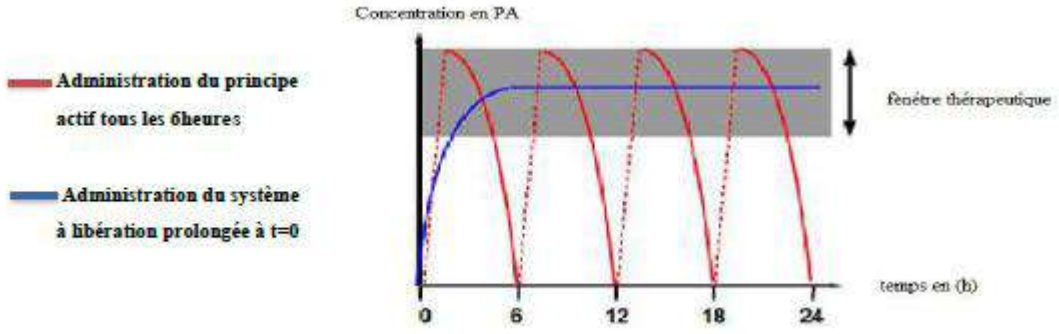


Figure 3 : Profil de la libération prolongée.

1.3.4 **Formes à libération prolongée**

Il existe de nombreux types de systèmes à libération prolongée, chacun ayant ses exigences particulières au(x) matériau(x) impliqué(s). Ce phénomène provient notamment des progrès faits à la fois dans la synthèse des matériaux aux propriétés toujours plus performantes et dans la connaissance d'un traitement plus adapté à une pathologie spécifique.

A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du principe actif à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale [18].

1.3.4.1 Résines anioniques échangeuses de cations

Ces systèmes libèrent le principe actif par échange ionique. La résine, insoluble dans l'eau, est chargée en groupements anioniques – ex. COO-, SO3- -capables de retenir le principe actif. Lorsqu'elle entre en contact avec une solution ionique de nature et de concentration adéquate, le principe actif est échangé et libéré [18].

1.3.4.2 Systèmes enrobés

Il s'agit de systèmes réservoirs, le principe actif compacté est situé au centre du système, entouré d'une membrane polymère perméable (Figure4). La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse, ou à travers les pores quand elle est microporeuse. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif [18].

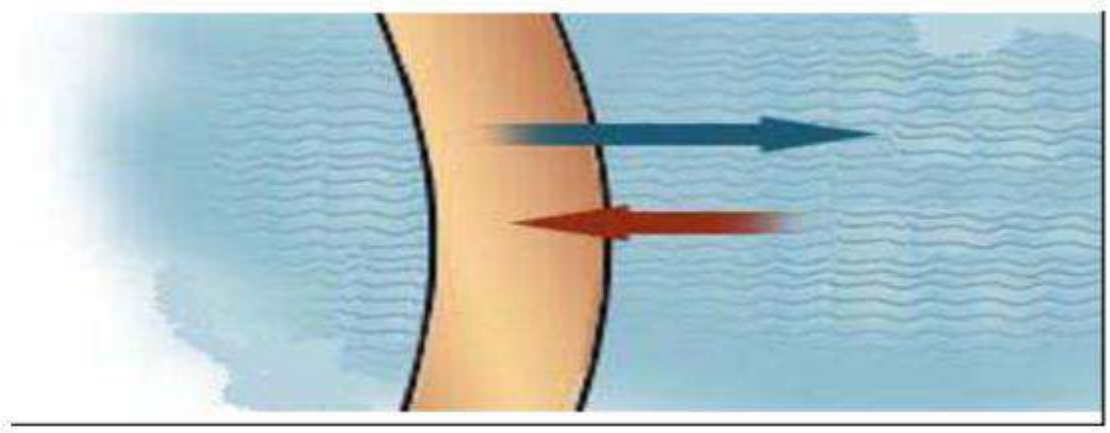
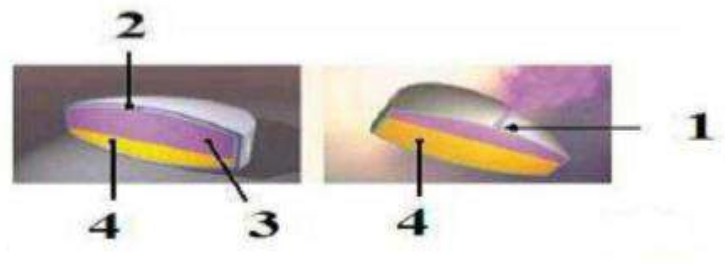


Figure 4 : Diffusion à travers un film d'enrobage.

1.3.4.3 Systèmes osmotiques

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif. Dans le cas le plus simple, la pompe osmotique est un système réservoir constitué d'un noyau solide comportant le principe actif souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCI). Une membrane polymérique semi-perméable entourant le noyau permet une diffusion sélective de l'eau vers l'intérieur du système par simple appel osmotique. Cet apport d'eau augmente la pression dans le compartiment interne, entraînant alors la libération d'un volume égal de solution saturée de principe actif par un ou plusieurs orifices (percés au laser) connectant le compartiment interne au milieu externe (Figure 5) [18]



1. Orifice ;

2. Membrane semi-perméable ;

3. Couche renfermant PA ;

4. Couche refermant un hydro colloïde contenant le mélange osmotique.

Figure 5 : Pompe osmotique sans membrane de séparation.

1.3.4.4 Systèmes matriciels

Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue les matrices inertes, les matrices hydrophiles et les matrices érodables.

Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament. La matrice comporte des canalicules où se trouve emprisonné le principe actif [5].

a. Les matrices érodablés

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastro-intestinal sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue :

✓ Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité pH dépendante

(Acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice (Figure 6).

✓ Les matrices lipidiques ou hydrophobes : constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.

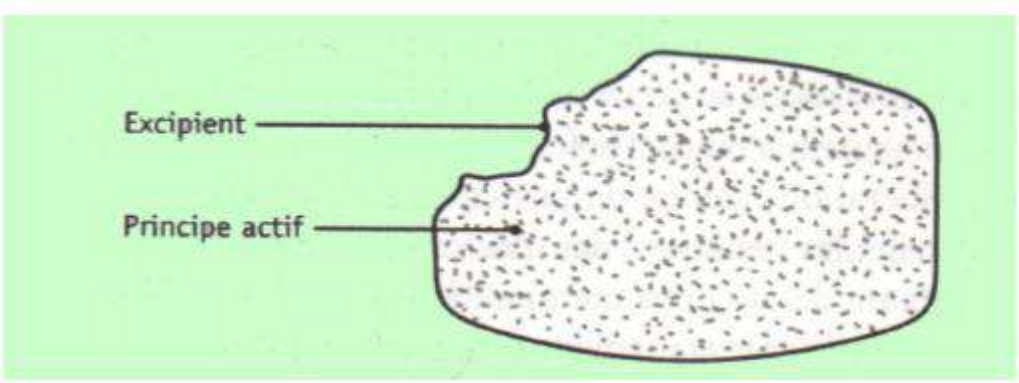


Figure 6: Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.

b. Les matrices inertes

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles. Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (Figure 7) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques [5].

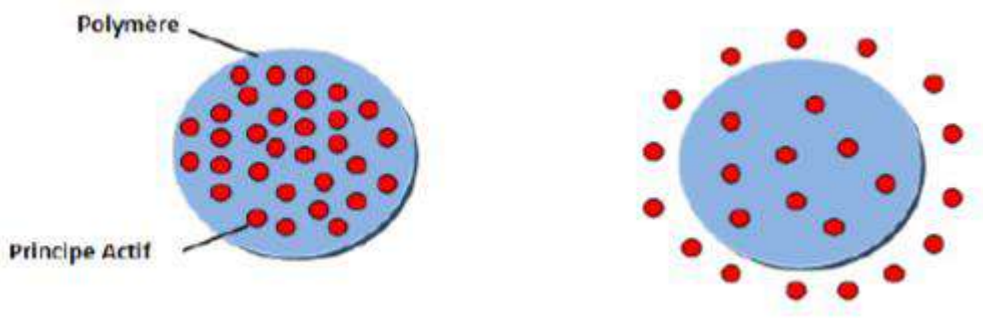


Figure 7 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue :

✓ Les matrices minérales : composées d'un excipient minéral comme le polyéthylène glycol.

✓ Les matrices plastiques : composées d'un polymère thermoplastique tel que le polypropylène.

c. Les matrices hydrophiles

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs.

L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une

barrière gélifiée (Figure 8) qui s'oppose à la libération rapide du principe actif [5].

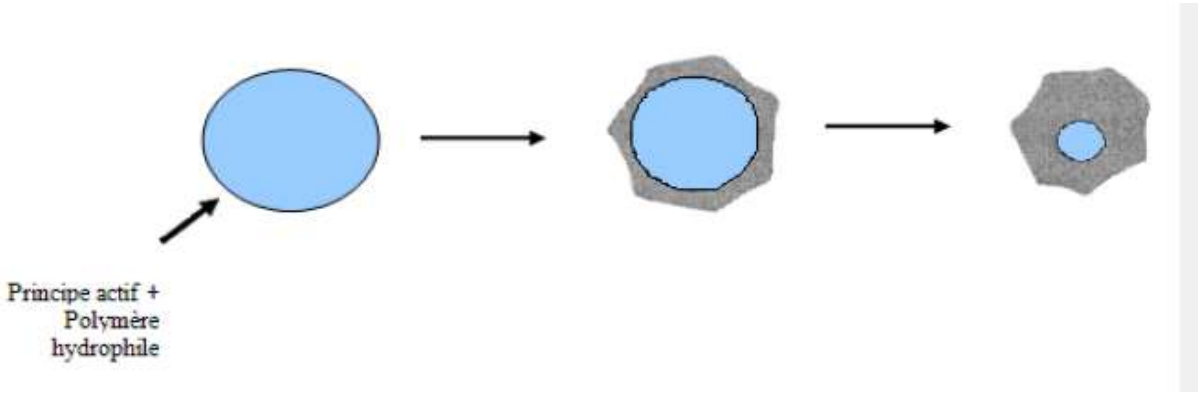


Figure 8 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile.

1.3.5 **Intérêts et limites des formes à libération prolongée**

Ces formes galéniques présentent plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles.

Parmi ces deniers, on peut citer [5] :

- Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées.

- Diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure compliance chez le patient ;

- Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne ;

- Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption ;

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients

- Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour ;
- Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance ;
- Efficacité faible ou nulle si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré ;
- Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle ;
- Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée [5].

1.4 **Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons présente Formes galéniques innovantes et concepts de libération prolongée d'un principe actif. Et dans le chapitre suivant nous allons parler sur micro encapsulation

Chapitre 2:

Micro encapsulation

2.1 Introduction

Dans ce premier chapitre, nous allons brièvement défini le concept encapsulation avec ses différents procèdes : Procédés physico-chimiques, procédés chimique en terminant par procédés mécaniques.

2.2 Micro encapsulation

De nombreux principes actifs appartenant à différentes classes pharmacologiques ont été micro encapsulés dans le but d'obtenir non seulement une libération plus lente mais aussi une protection du médicament vis-à-vis de différents agents chimiques ou physiques. La micro encapsulation permet aussi de masquer la saveur et l'odeur de certaines substances actives. Elle permet également de réduire l'irritation du tractus gastro-intestinal due à des médicaments administrés par voie orale.

Des études préalables ont montré la capacité des formes pharmaceutiques à augmenter la biodisponibilité des principes actifs en modifiant leur absorption ou leur vitesse de mise à disposition. Ces formes pharmaceutiques permettent également de protéger des principes actifs contre la dégradation provoquée par les enzymes intestinales et de prolonger leur durée d'action [19].

La micro encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui conduisent à des particules individualisées, constituées d'un matériau enrobant et d'une matière active, Le choix du procédé est fonction de la structure souhaitée des particules des propriétés de la molécule encapsulée, de la nature du matériau utilisé et de l'application visée. L'intérêt de la micro encapsulation réside dans sa capacité à protéger la matière active, améliorer sa présentation ou maîtriser son profil de libération.[20]

Il est important au stade de l'emballage de faire la distinction entre les capsules et les boules, car la capsule à la structure de la couronne du cœur. La substance active (solide,

liquide ou gazeuse) est confinée au cœur tandis que le matériau polymère forme une membrane autour de lui.

D'autre part, la sphère contient la substance active sous la forme d'une dispersion au sein d'une matrice polymère Il convient de noter que la forme de la capsule réduit la quantité de matériau de revêtement absorbé, par rapport à la structure en forme de boule. La nature et la morphologie (taille, forme et porosité) de la capsule sont cruciales pour son utilisation en milieu biologique. C'est pourquoi il est essentiel de maîtriser l'architecture grâce à des processus simples et peu coûteux pouvant être portés à l'échelle industrielle. [21]

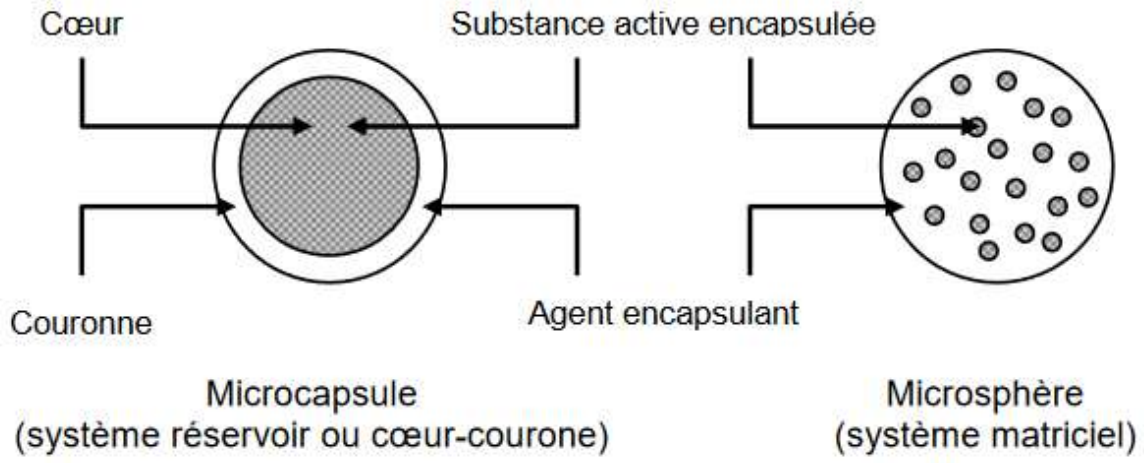


Figure 9 : Morphologie des particules : type capsule ou sphère.

Pour obtenir des particules fines, nous pouvons utiliser de nombreux matériaux. Ils peuvent être hydrophiles, hydrophobes ou une combinaison des deux, et ils doivent avoir la capacité de former un film stable compatible avec la molécule à encapsuler.[22]

Un certain nombre de matériaux ont été utilisés, nous pouvons distinguer :

- ✓ Les polymères d'origine naturelle animale ou végétale, tels que la gélatine, le chitosane, l'alginate de sodium, l'amidon et les amidons modifiés … .

- ✓ Les polymères synthétiques, tels que les copolymères acryliques et méthacryliques, le polycaprolactone, les polymères d'acides lactiques et glycoliques… .

- ✓ Les polymères semi-synthétiques (dérivés cellulosique), tels que l'éthylcellulose, l'hydroxypropylmethylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'acetate-phatalate de cellulose… .

- ✓ Les lipides et les cires minérales : corps gras solides, glycérides, cires (d'abeille, de carnauba…), cires minérales [23].

Parmi les propriétés les plus essentielles d'un polymère destiné à être utilisé dans des applications pharmaceutiques, il y a sa biodégradabilité et sa biocompatibilité. Les polyesters tels que le poly (acide lactique) (PLA), la polycaprolactone (PCL) et le poly (lactique-co-glycolique) (PLGA) sont les polymères synthétiques biodégradables les plus utilisés dans la préparation de composés à libération. Cette classe de polymères est dégradée par l'hydrolyse des liaisons esters en produits non toxiques. [24]

2.3 **Différents procédés d'encapsulation**

Les microparticules peuvent être obtenues de plusieurs façons, suivant la taille désirée et les propriétés physico-chimiques du principe actif encapsulé. On distinguera trois grandes familles de procédés d'obtention [25].

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Gamme de tailles de microcapsules obtenues	Types de produits obtenus
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'émulsions (hot melt)		Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation interfaciale	2 – 2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	2 – 2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation en milieu dispersé par voir radicalaire ou anionique		Microsphères
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (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

Tableau 3 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé (d'aprés Richard et Benoit, et Finch et Bodmeier).

2.3.1 Procédés physico-chimiques

2.3.1.1 Coacervation

Ces méthodes présentent un bon potentiel de micro-encapsulation de cellules vivantes et de particules altérées dans des conditions douces (pas de solvants organiques agressifs, etc.), qui ne peuvent pas résister aux conditions difficiles (chaleur, solvants organiques) qui accompagnent d'autres procédés de micro encapsulation [26].

- **Coacervation simple**

Le procédé de coacervation consiste à abaisser la solubilité d'un polymère (coacervation simple) initialement solubilisé dans un solvant organique ou en milieu aqueux, en variant la température ou par ajout d'un électrolyte, d'un non-solvant ou d'un deuxième

polymère (agent de coacervation). Il se formera 2 phases liquides : l'une riche en polymère (coacervat) et l'autre pauvre en polymère[27].

- **Coacervation complexe**

En effet, la structure du coacervat est « complexe » puisqu'elle comprend deux polymères, par opposition à la coacervation simple qui génère des gouttelettes de coacervat constitué d'un seul polymère [28].

Le procédé de micro encapsulation par coacervation complexe se déroule de la façon suivante (figure 10) :

i. Dans un premier temps, le produit à encapsuler (sous forme liquide ou solide) est dispersé dans une solution aqueuse contenant les deux polymères (phase a) ;

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

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

iv. Finalement, cet enrobage est consolidé par réticulation (phase e) des macromolécules constitutives du coacervat. [27]

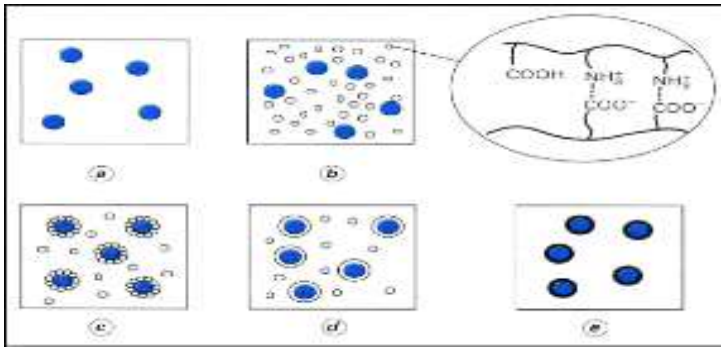


Figure 10 : Procédé de micro encapsulation par coacervation complexe [**27**].

2.3.1.2 Evaporation-extraction de solvant

Cette technique repose sur l'évaporation de la phase interne de l'émulsion sous agitation, ce qui précipite le polymère du revêtement préalablement dissous dans cette phase sous la forme d'un fine bill.Cette technique est la plus largement développé sur de nombreux polymères [3].

Selon le nombre d'émulsions produites pendant la préparation des microparticules, l'émulsion-évaporation de solvant peut être divisée en deux méthodes : émulsion simple et émulsion double :

- **Emulsion simple (huile/huile ou huile/eau)**

Le but principal de cette méthode est d'encapsuler les ingrédients actifs qui sont imperméables. Le principe de cette technique consiste à dissoudre le polymère dans un solvant organique volatil non miscible à l'eau tel que le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle, et le principe actif est dispersé ou dissous dans la solution de polymère. La solution ou suspension de substance active est émulsionnée dans une phase continue, qui peut être une huile minérale (H / H) ou une solution aqueuse (H / E) contenant des tensioactifs. L'étape d'émulsification est réalisée par agitation [29] et [30].

Le solvant organique, qui forme la phase dispersée, est éliminé par évaporation ou extraction. Au cours du processus d'évaporation, la solidification des gouttelettes d'émulsion se produit lorsque le solvant organique est évaporé de la phase de dispersion à pression

atmosphérique. Les microcapsules préparées sont récupérées par centrifugation ou filtration suivie d'un séchage (figure 11) [29]

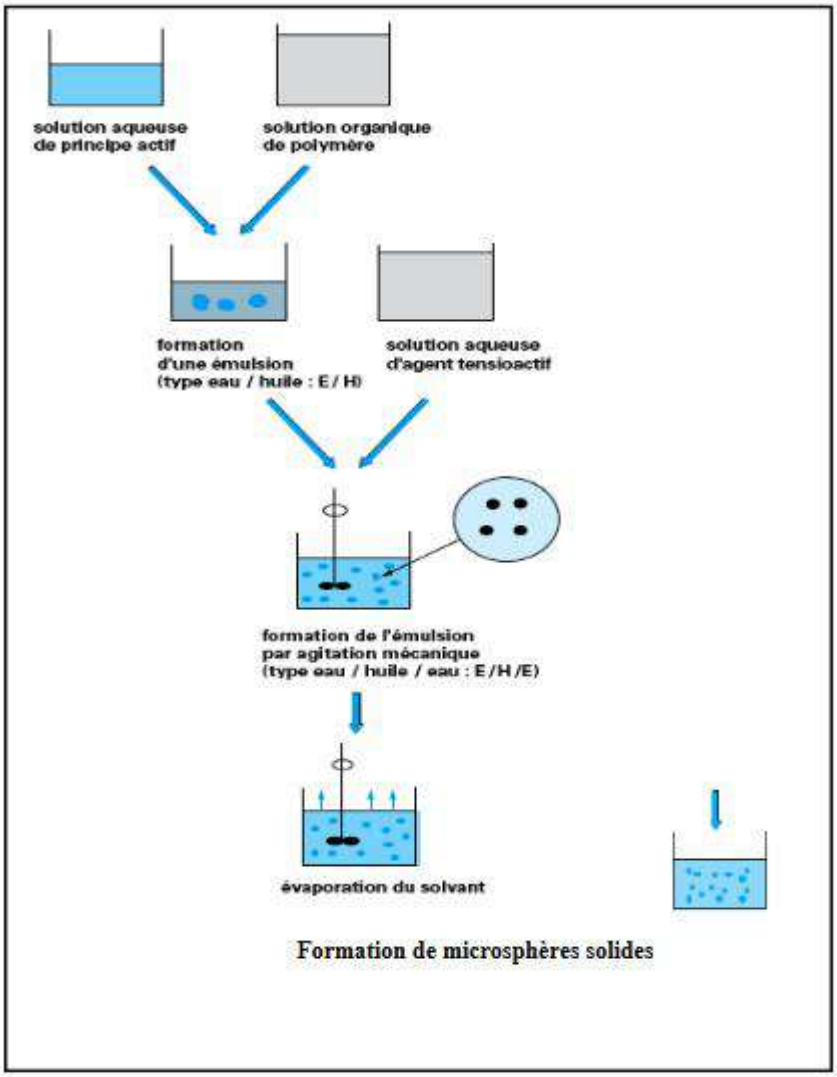


Figure 11 : Microsphères obtenues par évaporation de solvant : émulsion simple[31]

- **Emulsion double (E/H/E)**

La structure segmentée donne à ces émulsions la capacité d'encapsuler des composés hydrosolubles dans des gouttelettes internes.

Dans le cas d'émulsions doubles, une solution aqueuse contenant l'ingrédient actif est d'abord émulsionnée dans un solvant organique contenant le polymère dissous. Puis une émulsion E / H est ajoutée à la phase aqueuse contenant des agents de traction actifs, formant ainsi l'émulsion E / H / W. Enfin, le solvant organique est éliminé par extraction en phase aqueuse externe ou par évaporation (Figure 12) [30].

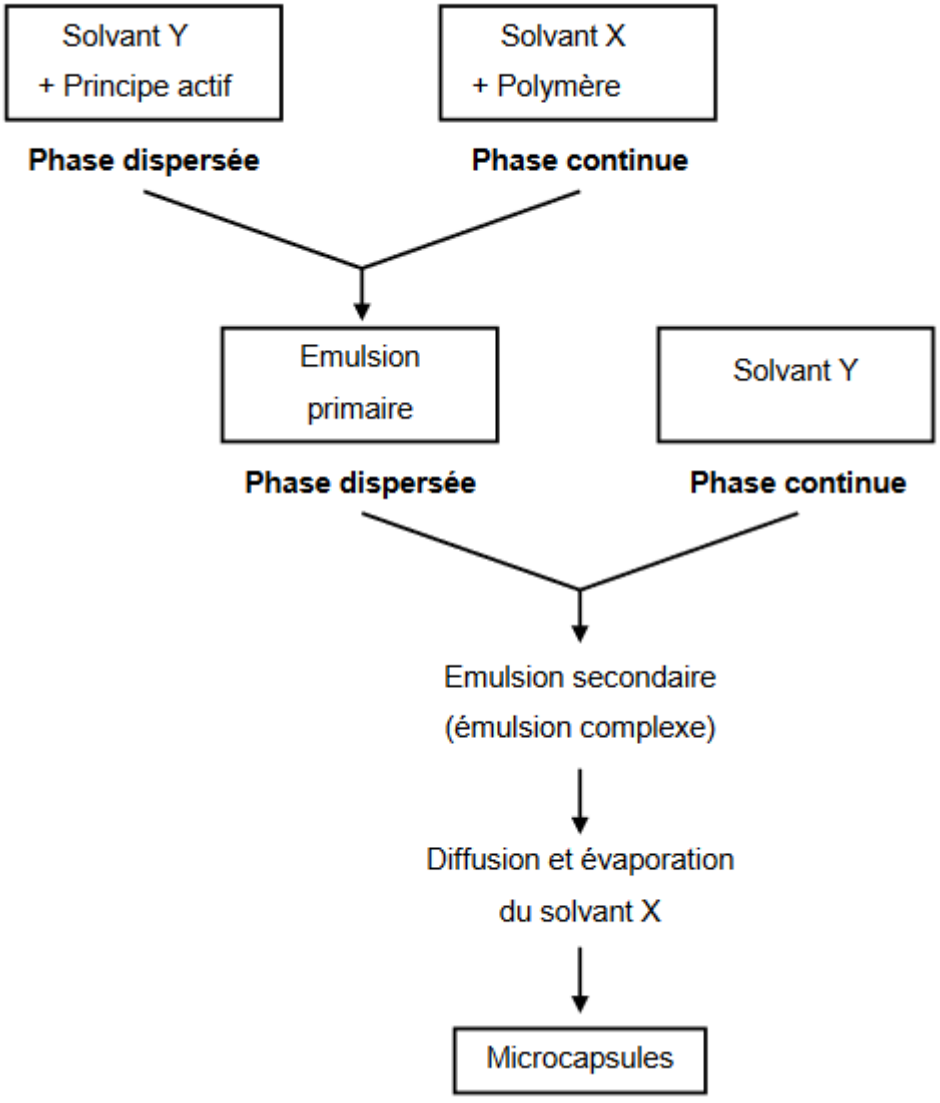


Figure 12 : Microsphères obtenues par évaporation de solvant : émulsion double [**31**].

2.3.1.3 Micro encapsulation par gélification thermique

Thermo fusible, le matériau actif à encapsuler est dissous ou dispersé dans ce matériau fondu lors de la fusion du matériau de revêtement. L'ensemble est émulsionné dans une phase de dispersion, dans laquelle sa température est maintenue au-dessus de la température de fusion du revêtement à laquelle la substance active ne s'approche pas: il s'agit d'eau distillée lorsqu'elle est encapsulée par une huile lipophile, et siliconée, par exemple lorsqu'elle est soluble dans l'eau. Le durcissement des pastilles dispersées est obtenu par refroidissement brutal du milieu (Figure 13) [27]

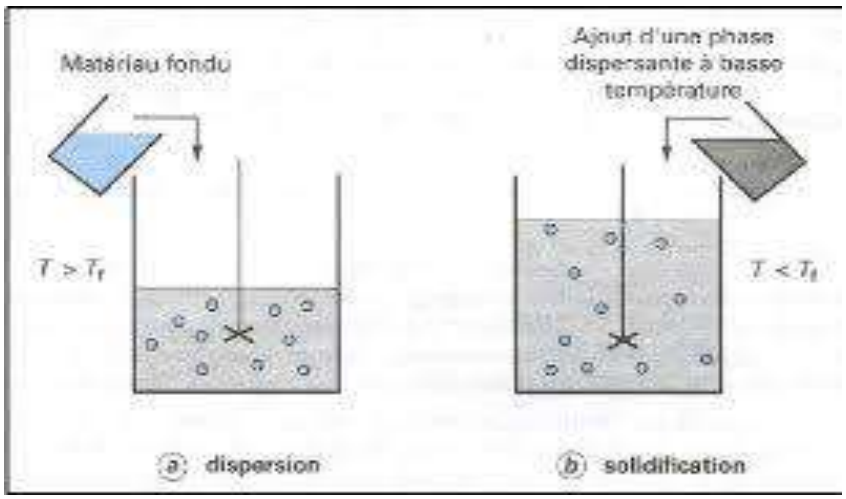


Figure 13 : Schéma du procédé d'encapsulation par gélification thermique (Holt melt) [**27**]

2.3.2 **Procédés chimiques**

Contrairement aux deux autres classes de techniques qui utilisent des agents enrobant préformés tels que des polymères ou des lipides, les procèdes d'encapsulation<<chimiques≫ reposent sur la formation in situ du matériau enrobant. Les composés de base sont des monomères [32].

2.3.2.1 Polycondensation interraciale

La polycondensation inter faciale met en jeu 2 monomères ayant des groupes fonctionnels complémentaires (A et B) (figure14), chacun soluble dans une des phases d'un

système diphasique. L'encapsulation de principes actifs peut être réalisée par cette méthode via un protocole en deux étapes. Dans un premier temps une émulsion est préparée, la phase dispersée contenant l'espèce à encapsuler ainsi qu'un monomère. Puis cette émulsion est diluée afin d'apporter le second monomère en phase continue. La réaction démarre alors à l'interface des gouttelettes. On obtient en fin de réaction une membrane à l'interface des gouttelettes qui renferment l'espèce à encapsuler [32].

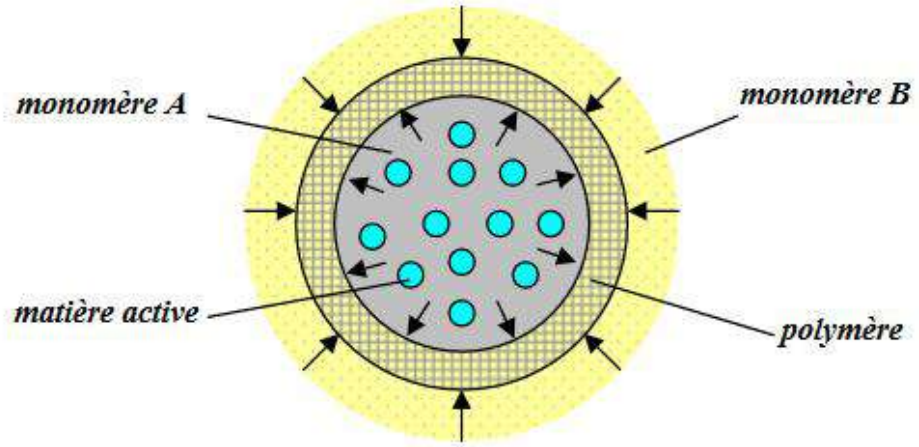


Figure 14 :Mécanisme de la polycondensation inter faciale [27].

2.3.2.2 Polymérisation inter faciale

Cette technique, combine une émulsion eau dans huile (E/H) ou huile dans eau (H/E) et une réaction chimique entre deux réactifs à l'interface de la phase dispersée. La phase dispersée contient un solvant, un principe actif et le monomère A. Elle peut être soit aqueuse, soit organique. La phase continue est constituée d'un solvant et d'un monomère B. Le déroulement d'une polymérisation inter faciale appliquée à la formation de microparticules est schématisé sur la (figure 15). Au départ l'émulsion se fait en l'absence du monomère B. Ce dernier n'est introduit qu'à partir du moment où l'émulsion est stabilisée. La réaction de polymérisation peut ensuite débuter [31].

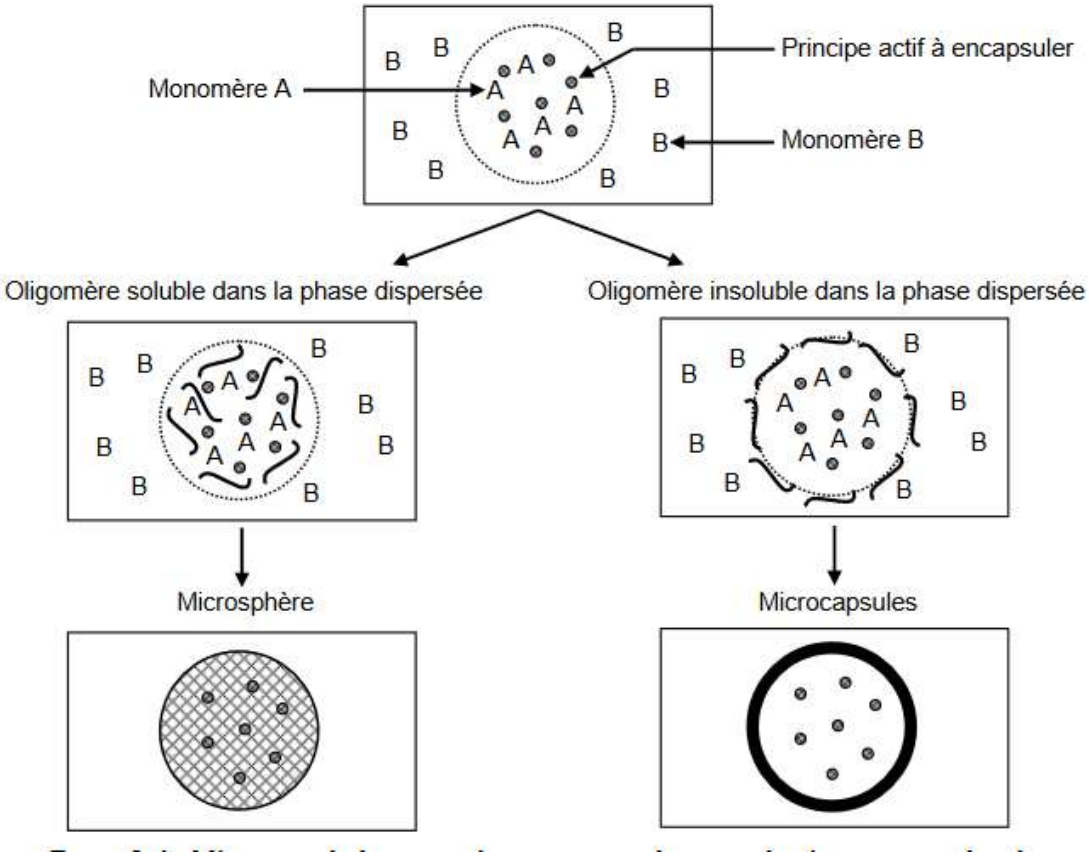


Figure 15 :Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation inter faciale [31].

2.3.3 **Procédés mécaniques**

2.3.3.1 Procédé d'enrobage en lit fluidisé

Les matières actives liquides, après leur absorption par les porteurs de particules poreuses, peuvent être encapsulées en enrobant la couche fluidisée exclusivement sur les matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Cependant, [27]

Le mouvement aléatoire des particules assure un recouvrement satisfaisant des particules. C'est une méthode qui permet de contrôler la température et l'humidité durant l'encapsulation. Cependant, un mauvais contrôle de ces paramètres peut entraîner l'enrobage partiel des particules.

On peut noter que l'agglomération des particules encapsulées et le temps d'encapsulation, qui peut atteindre plusieurs heures, font partie des inconvénients de ce procédé [33].

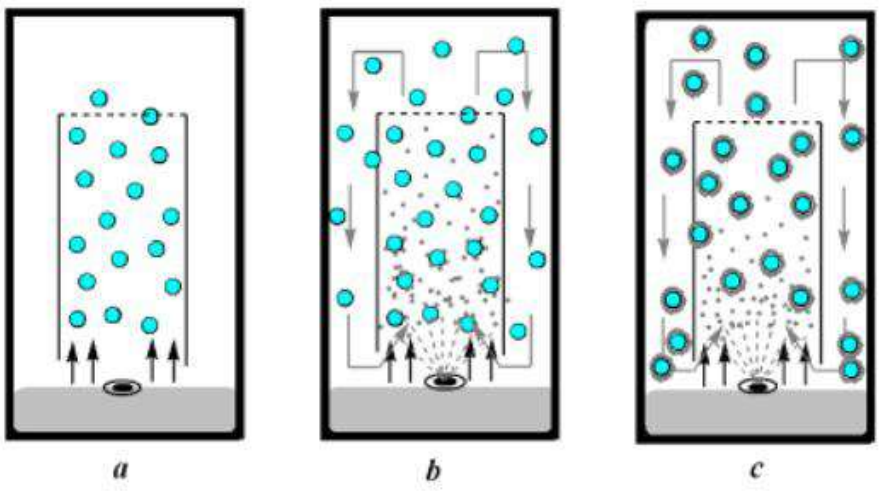


Figure 16 : Représentation schématique de la micro encapsulation par la méthode d'enrobage en lit fluidisé : (a) matière active «fluidisée», (b) pulvérisation de la solution de matière enrobant et (c)formation des microparticules.[34]

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé est souvent utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour l'encapsulation de médicaments et pour une protection supplémentaire de matériaux très sensibles (création de seconde couche), cette technologie permet la formation de couches d'enrobage homogènes d'épaisseur contrôlée. La taille des fines particules produites peut aller de quelques dizaines de micromètres à 600 µm et le niveau d'encapsulation fine entre 60% et 90%[35] et[36].

2.3.3.2 Gélification de gouttes

La gélification de gouttes est basée sur la formation d'une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des

gels sous une action extérieure, physique ou chimique. Il s'agit, par exemple, de l'alginate de sodium, du chitosane ou de l'agarose (figure17) [27].

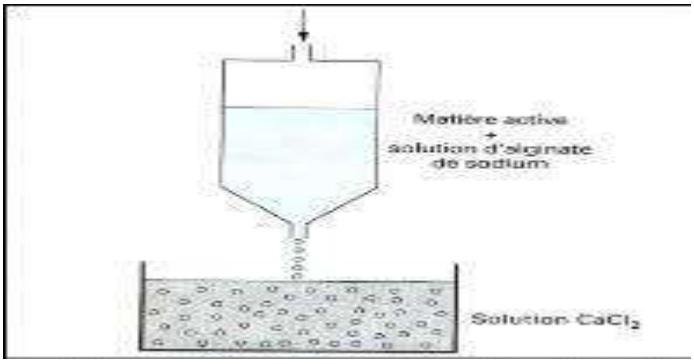


Figure 17 : Schéma de principe de la gélification de gouttes [**27**]

2.3.3.3 Extrusion sphéronisation

L'extrusion permet de disperser de manière homogène un principe actif dans une matrice polymère et a pour but de convertir un matériau brut en un produit de forme définie et de densité uniforme, en le forçant à passer à travers une filière sous des conditions de température contrôlée (entre 70 et 150°C). Elle peut s'appliquer à des produits en fusion ainsi qu'à des produits semi-solides (dispersions contenant une forte proportion de produit solide et une phase liquide). Les polymères utilisés doivent être thermoplastiques et posséder une température de transition vitreuse suffisamment basse. Le filament obtenu après extrusion est refroidi et sectionné de manière régulière.

Le broyage des micros cylindres obtenus va permettre d'obtenir des microparticules. Il existe plusieurs types de broyage (broyage à boulet, broyage à jet, pulvérisation cryogénique…). Cependant, le simple broyage peut conduire à des irrégularités de surface et à des tailles très hétérogènes, d'où une étape supplémentaire: la sphéronisation. Durant le procédé mécanique de sphéronisation, les cylindres obtenus après extrusion sont déposés sur un disque tournant strié. Le disque les entraîne dans son sens de rotation tandis que la force centrifuge les envoie contre la paroi du sphéroniseur. Ce mouvement intensif de rotation et de friction façonne la surface des particules et entraîne la formation de sphères de taille

généralement assez élevée (supérieure à 200 µm) dépendant essentiellement de la vitesse de rotation et du temps de sphéronisation. [28]

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté la définition encapsulation et ses différents types. Et dans le chapitre suivant nous allons parler sur mise au point bibliographie sur le PCL et le valsartan.

Chapitre 3:

Mise au point bibliographie sur le PCL et le valsartan

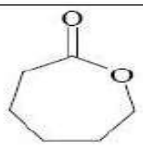
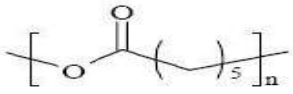
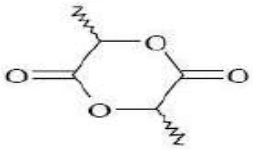
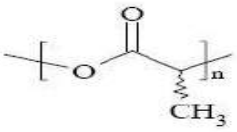
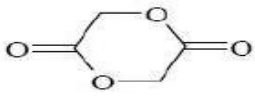
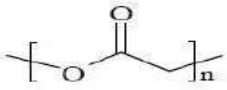
3.1 **Introduction**

Dans ce troisième chapitre, nous allons présent mise au point bibliographie sur le PCL et nous terminons par la définition le valsartan.

3.2 **Polycaprolactone (PCL)**

Parmi les polyesters aliphatiques, les plus couramment utilisés de nos jours pour des applications médicales, on cite le poly (l'acide) (PLA), le poly (glycolide) (PGL), la poly (ε-caprolactone) (PCL) et leurs copolymères sur le Tableau 4

Tableau 4 *:* Structure des polyesters aliphatiques les plus couramment utilisés :

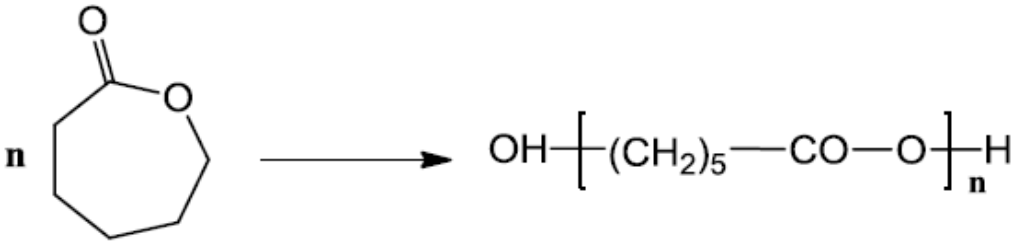
Nom du polyester	Abréviation	Monomère	Structure du polymère
Poly(ε-caprolactone)	PCL		
Poly(lactide)	PLA		
Poly(glycolide)	PGA		

La PCL peut être obtenue par polymérisation d'ouverture de cycle de la lactone correspondante l'ε-caprolactone. Des réactions de polycondensation, permettant l'obtention de la PCL nécessitent des températures élevées (supérieures à 180 °C), des temps de polymérisation très longs et l'élimination des sous-produits pour finalement ne conduire qu'à des polyesters de masses molaires peu élevées qui ne garantissent pas aux matériaux des performances thermomécaniques acceptables [37].

3.2.1 **Définition et caractéristiques**

La polycaprolactone est un polyester aliphatique synthétique, hydrophobe et biodégradable. C'est un polymère semi-cristallin, non toxique, obtenu par polymérisation d'ouverture de cycle du monomère ε-caprolactone [38] et [39]; caractérisé par une température de transition vitreuse (Tg) de (- 60 °C) et par une température de fusion (Tf) d'environ 60 °C.

La PCL possède également la propriété remarquable d'être miscible avec de nombreux polymères (PVC, ABS,…) ce qui en fait un excellent agent de dispersion de charge. La dégradation de la PCL a lieu par hydrolyse des fonctions ester, ce qui conduit à la formation de chaînes de masse moléculaire plus faible qui peuvent être, entre autre, incorporées dans un cycle biologique.



ε - caprolactone **poly (ε -caprolactone)**

3.2.2 **Propriétés physico-chimiques et mécaniques de PCL :**

Les propriétés physico-chimiques et mécaniques de PCL sont reportées dans le Tableau 5[40] et [41].

Tableau 5 : Propriétés physico-chimiques et mécaniques de la PCL.[42]

Propriétés	PCL
Masse moléculaire (g/mol)	20 000 jusqu'à 100 000
Masse volumique (g/cm^3)	1,11
Degré de polymérisation	500
Température de transition vitreuse (°C)	-55, - 60
Température de fusion (°C)	55- 65
Température de décomposition (°C)	300-350
Cristallinité (%)	67- 68
Module d'Young (MPa)	190
Résistance (MPa)	26-42
Allongement à la rupture (%)	800-1100
Solubilité	Soluble dans le chloroforme, dichlométhane, tétrachlorure de carbone, benzène, toluène, cyclohexanone et 2-nitropropane. Peu soluble dans l'acétone, 2- butanone, acétate d'éthyle, et insoluble dans les alcools, les huiles, et éther diéthylique

On peut aussi copolymériser la caprolactone avec le D, L l'acide de façon à obtenir des matrices flexibles avec une faible cristallinité, et avoir en conséquence une plus haute vitesse de dégradation et de délibération des médicaments. Dans le Tableau 6, on donne les propriétés des polymères et copolymères d'acide lactique [42].

Tableau6: Propriétés des polymères et copolymères d'acide lactique et ε -caprolactone [42].

Polymères/copolymères	Cristallinité	Point de fusion (°C)	Matériau	Vitesse de dégradation
100 % D,L-lactide	Faible	53	Vitreux	Moyenne
100% caprolactone	Elevé	60	Dur	Lente
50/50 copolymère	Non	Non	Caoutchouteux	Rapide
25/75 caprolactone/lactide	Non	Non	Elastomère	Moyenne
15/85 caprolactone/lactide	Faible	133	Dur	Moyenne
10/90 caprolactone/lactide	moyenne	151	Vitreux	Moyenne

- **Miscibilité de PCL :**

La PCL est miscible ou compatible avec une grande variété des polymères (Tableau 7) [43],[44].

Tableau 7: Les Polymères miscible ou compatible avec la PCL.

Polymères	Miscibilité ou compatibilité des polymères avec la PCL
Polyvinyl chlorure PVC	Miscible
Styrène -Acrylonitrile SAN	Miscible
Acrylonitrile-butabiène-styrène ABS	Miscible
Phenoxy®	Miscible
Nitrocellulose	Miscible
Polyepichlorohydrine	Miscible
polycarbonate PC	Miscible
Polyvinyl alcool PVA	Compatible
Polyvinyl butyral	Compatible
Polyethylène térephtalate	Compatible

3.2.3 **Applications industrielles du poly (ε-caprolactone) :**

Grace aux bonnes caractéristiques et propriétés biologiques de la PCL tel que : la biodégradabilité, la biocompatibilité la non-toxicité, sa perméabilité élevée, son utilisation dans les systèmes de libération contrôlée est très intéressante [43].

- **Domaine de Chimie industrielle :**
  - ✓ Peintures marines anti fouling [poly (**ε** -caprolactone - co-δ-valerolactone)].
  - ✓ Il est principalement utilisé comme plastifiant dans les domaines de l'emballage, des adhésifs.

- ✓ Un additif pour que les résines améliorent leurs caractéristiques de traitement et leurs propriétés d'utilisation finale (par exemple : résistance à l'impact). Il peut être mélangé de l'amidon pour abaisser son coût et augmenter la biodégradabilité.
- ✓ Matériaux de construction : Lamelles de soufflage (copolymère compose de PA 6 et PCL dont l'allongement à la rupture est de 400%), moulage par injection (copolymère composé de PA 6,6 et PCL dont l'allongement à la rupture est de 120%).

❖ **Domaine de l'Agriculture :**

- ✓ Films pour emballage Agriculture.

❖ **Domaine de la technologie biomédicale :**

- ✓ Fil de suture : vendu sous le nom de marque Monocryl.
- ✓ Elle est particulièrement intéressante pour la préparation des dispositifs implantables à long terme.
- ✓ Dispositifs de fixation orthopédiques.
- ✓ En odontologie ou art dentaire (en tant que Resilon) pour le traitement des lésions parodontales.

❖ **Domaine de l'Industrie pharmaceutique et cosmétique :**

- ✓ Vectorisation et libération contrôlée de principes actifs sous forme de microparticules ou de nanoparticules.

3.3 **Valsartan ;**

3.3.1 **Hypertension**

Définit par une tension artérielle humérale (TAH) L 140/90 mm Hg, touché 25 à 30% de la population adulte et hypertension systolique, dont la prévalence augmenter avec le vieillissement, concerne 60% des plus de 65 ans.[45]

En fait, les risques cardiovasculaires (CV) liés à l'hypertension augmentent dès que la TAH s'élève au-dessus de 115/75 mm Hg. Les traitements antihypertenseurs permettent de diminuer le risque d'ictus de 35 à 40%, le risque d'insuffisance cardiaque de 50%, celui d'infarctus de 20 à 25% [46],[47]et de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale. De plus, certains antihypertenseurs exercent des actions métaboliques favorables notamment sur le risque de développer un diabète. Le but de cette revue de la littérature est de détailler certains effets métaboliques et endocriniens des antihypertenseurs qui peuvent modifier les facteurs de risque cardiovasculaires. Leurs effets, notamment dans le syndrome métabolique qui associe hypertension, obésité, résistance à l'insuline et dyslipidémie. [48]

3.3.2 **Définition**

Le valsartan est une substance non peptidique, actif par voie orale et bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II spécifiques agissant sur les récepteurs AT1.

Le valsartan est chimiquement décrit comme [(S)-N-Valéryl-N-{[2-(1H-tétrazole-5-yl)-

biphényl-4-yl]-méthyl}-valine]. Sa formule brute est C24H29N5O3, et son poids moléculaire est de 435,519 gr/mol **[49]**.

3.3.3 **Propriétés pharmacocinétiques**

L'administration concomitante de valsartan cilexetil n'a aucun impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de cet agent actif.

- **Absorption :** Après administration orale du valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations de valsartan dans le sang mesurées par l'aire sous la courbe et les pics plasmatiques (C_{max}) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'aire sous la courbe n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas. [50]

- **Distribution :** Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine **[50]**.
- **Biotransformation ;** Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seulement 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'aire sous la courbe du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique **[50]**.
- **Élimination ;** Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multi exponentielle ($t_{½\alpha} < 1$ h et $t_{½ß}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures. Chez les patients d'insuffisances cardiaques : les délais moyens pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains.

Les valeurs de l'aire sous la courbe et de la C_{max} du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour). Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan, après administration orale, est d'environ 4,5 l/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque **[50]**.

3.3.4 **Mécanisme d'action**

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

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

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

.

Chapitre 4 :

Cinétique de libération du valsartan

4.1 Introduction

Le dernier chapitre consiste à étudier la cinétique de libération, in vitro, du valsartan contenu dans les microsphères de PLA et de PCL, dans un milieu simulé intestinal (pH=6,8).

Pour ce faire, dans un premier temps l'opérateur suivi un procéder à la préparation du milieu physiologique et à la détermination de la courbe d'étalonnage du valsartan dans ce milieu (pH=6,8), afin de déterminer la quantité du valsartan libérée. Dans un deuxième temps il compare la cinétique de libération in vitro du valsartan contenu dans les microsphères de PLA et de PCL à celle du PA seul. Puis étudier l'effet de la nature du polymère sur la cinétique de libération du PA.

4.2 MATERIELS

4.2.1 Microsphères de PLA et de PCL contenant du valsartan

Les formulations utilisées dans cette partie sont celles préparées avec les conditions optimales en utilisant le PLA et la PCL

4.2.2 Principe actif

Poudre de valsartan pur utilisé comme témoin

4.2.3 Dihydrogénophosphate de potassium

Le dihydrogénophosphate de potassium (KH2PO4), pur à 99,50%, utilisé pour préparer les milieux physiologiques

4.2.4 Hydroxyde de sodium

L'hydroxyde de sodium (NaOH), pur à 98%.

4.2.5 **Acide chlorhydrique**

L'acide chlorhydrique (HCl) (37%), utilisé dans cette étude

4.3 METHODES

4.3.1 **Préparation du milieu physiologique (pH = 6,8)**

Le milieu physiologique a été préparé selon la pharmacopée européenne (édition 2008).

Une solution aqueuse de 250 ml contenant 6,8 g de phosphate mono potassique a été mélangée, dans une fiole de 1 litre, avec 77 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 0,2 M et complété avec l'eau distillée jusqu'au trais de jauge.

La solution obtenue est ajustée au pH=6,8, avec une solution d'acide chlorhydrique à 2N ou d'hydroxyde de sodium à 2 N, en ajoutant quelques gouttes de celles-ci et en contrôlant la valeur du pH à l'aide d'un pH-mètre

4.3.2 **Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu physiologique (pH =6,8)**

La courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu physiologique a été obtenue en préparent une solution mère, des dilutions sont ensuite préparées pour obtenir des solutions filles de différentes concentration. Les absorbances des étalons sont mesurées à une longueur d'onde de 250 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible

- **Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal (pH=6,8)**

La courbe d'étalonnage du valsartan est représentée dans la figure 18 :

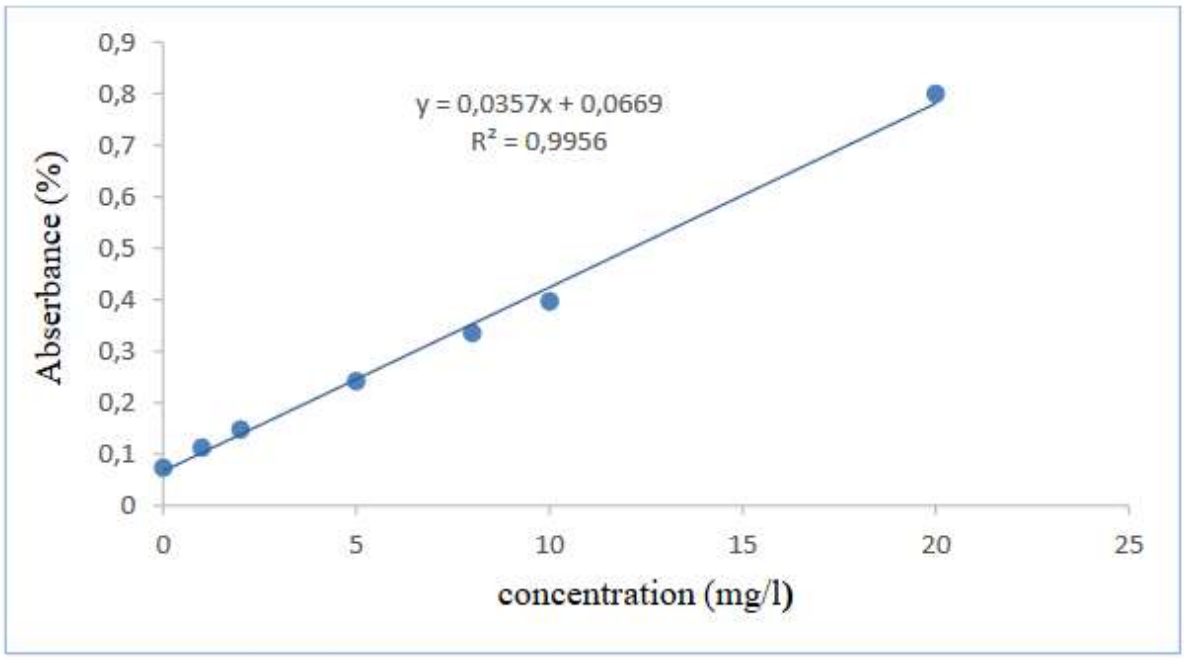


Figure 18: courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal (pH=6,8)

4.3.3 **Essai de dissolution**

Les tests de dissolution *in vitro* du valsartan sont réalisés dans un réacteur agité fermé, rempli avec milieu physiologique (pH=6,8). Pendant ces essais, le réacteur est réglé à une température de 37°C sous une agitation.

A l'aide d'une seringue, des prélèvements de 5 ml sont effectués, dans le réacteur, toutes les 5 minutes pendant les premières 15 minutes, puis toutes les 15 minutes pendant 2 heures, puis chaque heure jusqu'à atteindre huit heures. A chaque prélèvement, le volume du milieu de dissolution est réajusté. Les échantillons obtenus sont ensuite dosés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible.

4.4 RESULTATS ET DISCUSSIONS

4.4.1 Etude de la libération *in vitro* du valsartan dans les microsphères de PLA (3 sources) ;

La libération *in vitro* du valsartan contenu dans les microsphères de PLA et du valsartan pur a été étudiée dans le milieu intestinal (pH=6,8). Les profils de libérations sontreprésentés sur la figure.19et figure.20:

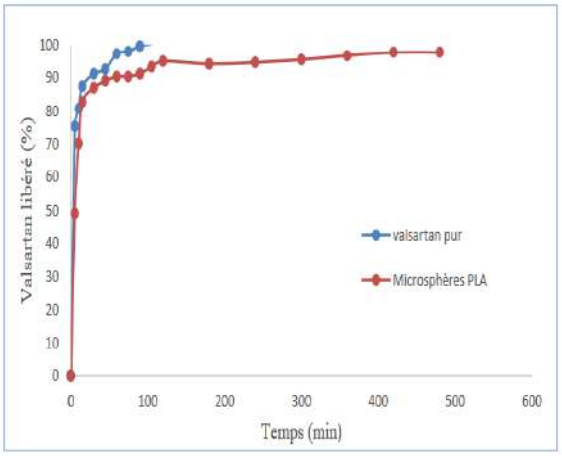


Figure 19: Profil de libération du valsartan pur et celui contenu dans les microsphères de PLA (F16) dans le milieu intestinal (pH=6,8). [51]

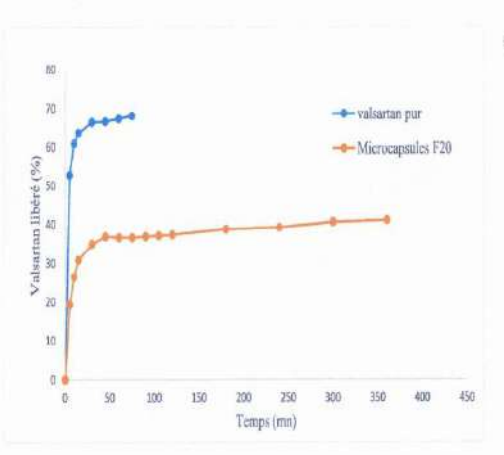


Figure 20: Profil de libération du valsartan Puret celui contenu dans les microsphères de PLA (F20) dans le milieu intestinal (pH=6,8). [52]

Dans le cas des microsphères de PLA on remarque une libération rapide suivie d'une libération progressive et ralentie du PA. Cette libération rapide pourrait être due au valsartan qui s'est adsorbé sur la surface des microsphères, à partir de 60 min on a eu une libération progressive du valsartan encapsulé jusqu'à (6h-8h).

4.4.2 **Etude de la libération *in vitro* du valsartan dans les microsphères de PCL**

La libération *in vitro* du valsartan contenu dans les microsphères de PCL et du valsartan pur a été étudiée dans le milieu intestinal (pH=6,8). Les profils de libérations sont représentés sur la figure.21 et figure22:

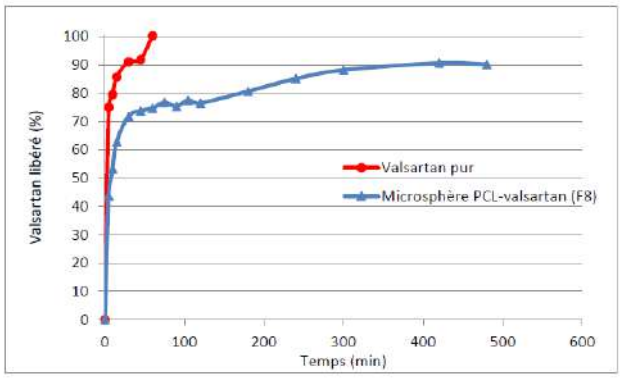


Figure 21. : Profil de libération du valsartan pur et celui contenant dans les microsphères de PCL (F8) [53].

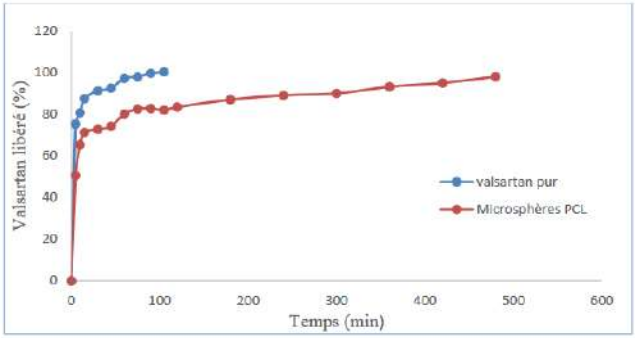


Figure 22: Profil de libération du valsartan pur et celui contenu dans les microsphères de PCL (F17) dans le milieu intestinal (pH=6,8). [51]

Dans le cas des microsphères de PCL contenant du valsartan, on remarque une libération rapide du PA qui atteint 71% au bout de 15 minutes suivie d'une libération progressive du valsartan encapsulé jusqu'à 8h.

4.4.3 **Effet de la nature du polymère sur la libération *in vitro* du valsartan contenu dans**

4.4.4 **Les microsphères**

La libération *in vitro* du valsartan contenu dans les microsphères de PLA et de PCL a été étudiée dans le milieu intestinal (pH=6,8). Les profils de libérations sont représentés sur la figure 23 :

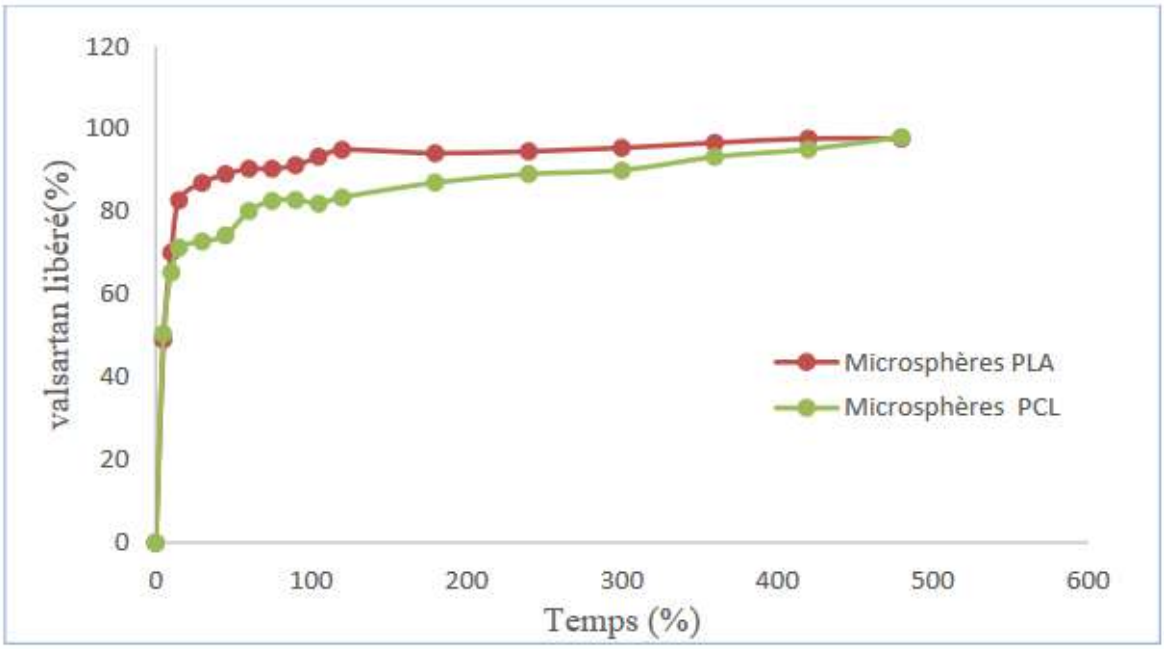


Figure 23: Profil de libération du valsartan contenu dans les microsphères de PLA (F16) et de PCL (F17) dans le milieu intestinal (pH=6,8).

On remarque que la cinétique de libération *in vitro* du valsartan est influencée par la nature du polymère. En effet, la cinétique de libération du valsartan contenu dans les microsphères de PLA est plus élevée que celui contenu dans les microsphères de PCL. Au bout de 30 minutes la libération du valsartan atteints 87%, dans les microsphères du PLA, alors qu'elle ne dépasse pas 73% dans les microsphères de la PCL.

Conclusion Générale

L'objectif de cette étude était de préparer des microsphères d'un antihypertenseur, le valsartan par la technique d'émulsion et évaporation du solvant en utilisant deux polymères biodégradables, le poly (acide-lactique) et la poly (ε-caprolactone).

Dans tous les cas et quel que soit l'affinité du principe actif et du polymère concernés, il existe un taux maximal d'encapsulation donné pour un couple polymère/actif au-delà duquel le principe actif va se solubiliser dans la phase aqueuse ou former des cristaux.

Nous avons encapsulé du valsartan dans les microsphères de PLA La formulation optimale est ensuite préparée avec la PCL afin d'étudier l'effet de la nature du polymère sur le taux d'encapsulation. Et en compares le taux de libération entre les deux polymères.

Nous avons étudié la cinétique de libération *in vitro* du valsartancontenu dans les formulations optimales (F16 et F17), dans le milieu intestinal (pH=6,8). Les résultats de cette étude ont montré que la PCL a permis d'obtenir un meilleur contrôle de la libération du PA par rapport au PLA.

Après cette étude, nous envisageons les perspectives suivantes :

- Améliorer l'encapsulation du valsartan en effectuant des modifications aux polymères utilisés afin d'obtenir un meilleur contrôle de la libération ;
- Etudier la stabilité des microsphères obtenues ;
- S'intéresser à d'autres méthodes de la micro encapsulation surtout qui ne nécessitent pas l'utilisation de solvant toxique.

Bibliographie

[1] A. P. Gupta et K. Kumar, « New emerging trends in synthetic biodegradable polymers - Polylactide : A Critique », *Eur. Polym. J.*, vol. 43, nº 10, p. 4053‑4074, 2007.

[2] H. N. HRabetafika, M. Paquot, et P. Dubois, « Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique », 2006, p. 185-196.

[3] A. André-Abrant, J. Louis-Taverdet., et J. Jay, « Microencapsulation par évaporation de solvant », *Eur. Polym. J.*, nº 37-955‑963, 2001.

[**4**] L. Maxime, « Nanoparticules polymères de deuxième et troisième générations pour des applications thérapeutiques anti-cancer et anti-HIV », thèse de doctorat, Université de Lorraine, 2013.

[**5**] K. Soltani, « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'antiinflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas de Sétif, Algérie, 2011.

[**6**] W. Man, « Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en miniémulsion pour la vectorisation de molécules actives », Thèse de doctorat, Institut National polytechnique de Lorraine, 2007.

[**7**] W. Pascale, « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique », Ouvrage, Maloine, Paris, 2007.

[**8**] P. B. Jean, R. Joel, Marie-Claire, et Venier-Julienne, « Microencapsulation », article, 2013.

[**9**] O. Cristel, « Etude des systèmes poly électrolytes / tensioactif en phase aqueuse et à l'interface liquide / gaz : Application à l'élaboration de microcapsules », Thèse de Doctorat, Université Montpellier II – 13 Sciences et Techniques du Languedoc, 2010.

[**10**] L. Philippe, B. Jean-Pierre, B. Stéphanie, F. Elias, F. Hatem, et P. Catherine, *Sphéroïdes et formes vectorisées*. Maloine, 2009.

[**11**] G. Mathieu, « Nano-émulsions pour la vectorisation d'agents thérapeutiques ou diagnostiques ; étude de la biodistribution par imagerie de fluorescence in vivo », Thèse de Doctorat, Université de Pierre et Marie Curie, 2008.

[**12**] L. Aurélien, F. Christelle, T. Annick, et B. Robet, « Les liposomes : description, fabrication et applications », févr. 2004.

[**13**] M. Marie, « Les liposomes : aspects technologiques et pharmaceutiques. Radiomarquage des liposomes pour le ciblage en radioimmunothérapie », Thèse de Doctorat, Université de Nantes, Faculté de Pharmacie, 2004.

[**14**] S. Kant, S. Kumar, et B. Prashar, « A complete Review on : Liposomes », revue, International Research Journal of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences, Manav Bharti University, Solan (H.P) India, 2012.

[**15**] A. H. Boudendouna, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », Thèse de Doctorat, Université de Toulouse, 2010.

[**16**] RI, « Formes galéniques orales particulières - Pharmacie des HUG ». Hôpitaux Universitaires de Genève, nov. 2005.

[**17**] A. Lahnin, « Les formes galéniques orales à libération modifiée », Thèse de Doctorat, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2002.

[**18**] A. M. Khabe, « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guarr », mémoire de magiste, Université Ferhat Abbas, Sétif,Algerie, 2011.

[**19**] I. K. Young, « Mise au Point et évaluation de forme a libération modifiée de nifedipine », Thèse de Doctorat, Université de Nancy I Mention pharmacologie, 1996.

[**20**] J. Richard et J. Benoit, « Microencapsulation ». Techniques de l'ingénieur J2(J2210), 2000.

[**21**] O. Didou, « Synthèse de nanocapsules polymères pour la détection de tumeurs solides par échographie et IRM du fluor: vers un outil thermostique », Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud 11, France, 2012.

[**22**] K. R. Patel, M. R. Patel, T. J. Mehta, et A. D. Patel, « Microencapsulation: Review on novel approaches », *Int J Pharm Technol*, n° 3 (1), p. 894‑91, 2011.

[**23**] N. Agnihotri, R. Mishra, C. Goda, et M. Arora, « Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery : A Review », *Indo Glob J Pharm Sci*, n° 2(1), p. 1‑20, 2012.

[**24**] M. Li, O. Rouaud, et D. Poncelet, « Microencapsulation by solvent evaporation : State of the art for process engineerign approaches », *Int J Pharma*, n° 363, p. 26‑39, 2008.

[**25**] C. A. Finch et R. Bodmeier, « Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Microencapsulation », Mémoire, Université Boumerdes, Weinheim,Allemagne, 2005.

[**26**] C. Onesippe, « Etude des systèmes polyelectrolyte/ Tensionsactif en phase aqueuse et à l'interface liquide /gaz », Mémoire de Doctorat, Université Montpellier II Sciences et techniques du Languedoc, 2005.

[**27**] J. Richard et J. Bentoit, « microencapsulation Techniques de l'Ingénieur, traité Génie des procédés », 2013.

[**28**] L. Philippe et P. B. Jean, « Sphéroides et formes vectorielles pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique », *Maloine PP*, p. 221‑250, 2007.

[**29**] Y. Yeo, N. Baek, et K. Park, « Microencapsulation methods for delivery of protein drug », *Biotechnol Bioprocess*, n° 6(4), p. 213‑230, 2001.

[**30**] J. H. Park, M. Ye, et K. Park, « Biodegradable Polymers for Microencapsulation of Drugs, Molecules », n° 10, p. 146‑161, 2005.

[**31**] S. Giraud, « 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 », Mémoire de Doctorat, Université des Sciences et Technologies de Lille., 2002.

[**32**] T. Félicie, « Conception et mise en oeuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », Mémoire de Doctorat, Université de Toulouse, France, 2009.

[**33**] K. Bedie, « Microencapsulation de composés nutraceutiques dans des complexes protéinespolysaccharides », Mémoire de Doctorat, Université Laval, 2008.

[**34**] A. NESTERENKO, « Étude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en microencapsulation », Mémoire de Doctorat, Université de Toulouse, France, 2012.

[**35**] N. Hampel, A. Buck, M. Peglow, et E. Tsotsas, « Continuous pellet coating in a wurster fluidized bed process », *Chem Eng. Sc*, n° 8, p. 87-98, 2013.

[**36**] H. Ehlers, H. Räikkönen, O. Antikainen, J. Heinämäki, et J. Yliruusi, « Improving flow properties of ibuprofen by fluidized bed particle thin-coating », *Int J Pharm*, n° 368, p. 165‑170, 2009.

[37] A. C. Albertsson, *Degradable aliphatic polyesters, Advances in polymer science*, 157 vol. 2002.

[38] F. Deterz, R. Seguela, et G. Coulon, *Etude des mécanismes de déformation d'un polymère semi-cristallin : le poly (ε-caprolactone)*. 18éme congrès Français de mécanique, 2007.

[39] H. Melle Guirous, « Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone », Mémoire de magister, Université M'Hamed Bougara Boumerdes, 2011.

[40] Q. Nina, *Les bioplastiques : caractéristiques et réglementation*. 2008.

[41] M. Keizo, Y. Fumio, et S. Haxegawa, *Process for producing crosslinked polycaprolactone*, vol. Vol 19. 1999.

[42] R. Jord et R. Marguerite, « Etude bibliographique sur les matériaux issus de la biomasse végétale, Etude co-financée par Agrice (Ademe) », sept. 1998.

[43] L. Averous, *Biodegradable multiphase systems based on plasticized starch*, vol. Journal of macromolecular science, C44 vol. 2004.

[44] H. zhao, A. Baker, Z. Song, et O. Olubajo, *The tailored ionic liquids used therein both led to efficient cellulose dissolution while retaining enzyme activities*. 2008.

[45] U. Vischer et A. Benetos, « Hypertension artérielle systolique isolée chez la personne âgée : faut-il toujours traiter ? », n° 2, p. 942‑6, 2006.

[46] B. Neal, S. McMajon, et N. Chapman, « Effects of ACEI, calcium antagonists and other blood-pressure lowering drugs : Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000;356:1955-64 », 2000.

[47] A. Chobanian, G. Bakris, et H. Black, « The 7th report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure ». JAMA ;289:2560-72 2003.

[48] « R. Martin-Du Pan M. Pruijm Rev Med Suisse 2007 »; .

[49] Siddiqui N., Husain A., Lakshita C. Shamsher A.M., Mitra M. and Parminder S. Bhasin., 2011. « Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan », A Review, J. of Applied Pharmaceutical Science 01 (04): 12-19.

[50] VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit.

[51] Optimisation par les plans d'expériences, des paramètres d'encapsulation d'un antihypertenseur dans des polymères biodégrables .Université A. MIRA – BEJAIA.26/06/2016

[52] Encapsulation d’un antihypertenseur (valsartan) par une matrice poly (acide lactique) Université A.MIRA – Bejaia 2014/2015

[53] Elaboration Et Caracterisation Des Microparticules (Pcl/Valsartan).Université A. Mira – Bejaia.2017/2018

Résumé

L'objectif de cette étude consiste à comparer des microsphères à base des polymères biodégradables (le poly (acide lactique), poly-ε-caprolactane), contenant un antihypertenseur (le valsartan), en utilisant la technique d'émulsion-évaporation du solvant. Afin d'optimiser le paramètre d'encapsulation nous avons fait appel aux plans d'expérience, sur la nature du polymère. La formulation optimale est ensuite préparée avec la PCL afin d'étudier l'effet de la nature du polymère sur le taux d'encapsulation. Les résultats obtenus ont montré que la formulation optimale préparée avec le PLA présente un taux d'encapsulation de 55%, par contre celle obtenue avec la PCL présente un taux de 69%.

L'étude de la libération in vitro, réalisée dans le milieu physiologique (pH=6,8), a montré que la PCL a permis d'obtenir un meilleur contrôle de la libération du valsartan par rapport au PLA.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة المجهرية على أساس البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي (بولي (حمض اللاكتيك)، بولي-بيتا-كابرولاكتان)، المحتوية على عامل خافض لضغط الدم (فالسارتان)، باستخدام تقنية المستحلب-تبخر المذيب. . من أجل تحسين معلمة التغليف، استخدمنا التصميمات التجريبية حول طبيعة البوليمر. ثم يتم تحضير الصيغة المثلى باستخدام PCL لدراسة تأثير طبيعة البوليمر على معدل التغليف. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن الصيغة المثلى بنسبة PCL لها معدل تغليف بنسبة 55٪، من ناحية أخرى التي تم الحصول عليها باستخدام PLA المحضرة باستخدام 69٪.

يوفر تحكمًا أفضل في PCL ، أن(pH = 6.8) أظهرت دراسة التحرر في المختبر، التي أجريت في وسط فسيولوجي إطلاق فالسارتان مقارنة بـ PLA.

Abstract

The objective of this study is to compare microspheres based on biodegradable polymers (poly (lactic acid), poly-ε-caprolactan), containing an antihypertensive agent (valsartan), using the technique of emulsion-evaporation of the solvent. . In order to optimize the encapsulation parameter we used the expérimental designs on the nature of the polymer. The optimal formulation is then prepared with PCL to study the effect of the nature of the polymer on the rate of encapsulation. The results obtained showed that the optimal formulation prepared with PLA has an encapsulation rate of 55%, on the other hand that obtained with PCL has a rate of 69%.

The in vitro release study, performed in physiological medium (pH = 6.8), showed that PCL provided better control of the release of valsartan compared to PLA.