République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DE MEDEA
Faculté de technologie
Département de Génie des Procédés et Environnement

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Génie des Procédés
Option : Génie des matériaux

Réalisé par : M^lle Ayad Naima et M^lle Fergani Naima

Thème

Modélisation fractionnaire de la pharmacocinétique : Application à la libération d'un principe actif

La soutenance aura lieu le **16/05/2018.**

Pr. HANINI Salah	Pr , université de Médéa	Encadreur
Dr. LAIDI Maamar	MCA, Université de Médéa	Co-Encadreur
Mr. HENTABLI Mohamed	Analyste Sénior, SAIDAL Médéa	Co- Encadreur
Mr. MESELLEM Yamin	MAB, Université de Médéa	Membre de jury
Mr. MOUSSAOUI Mohamed	MAA, Université de Bouira	Présidant de Jury

Promotion : 2017/2018

Remerciements

Nous remercions, en premier lieu, notre Dieu le plus Puissant qui a bien Voulu nous donner la force et le courage Pour effectuer Le présent travail.

Nous exprimons nos profondes gratitudes à nos parents pour leurs Encouragements, leur soutien et pour les sacrifices Qu'ils ont en duré.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur ''Pr.HANINI.Salah ''et '' Dr .LAIDI.Maamar'' pour ses sérieux, ses compétences et ses orientations.
Nos sincères remerciements aux messieurs les membres du jury pour L'honneur qu'ils nous font en participant Au jugement de ce travail.
Nous remercions vont aussi à tous les enseignants du département de Génie Des Procédés qui ont contribué à notre formation.
Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à tous nos amis et Collèges pour tout le soutien moral et matériel…
Nous adressons, enfin, nos sincères remerciements à toute personne qui a contribué de prés ou de loin à la réalisation de mon projet.

Ayad Naima.

Fergani Naima.

Dédicace

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions.

Je dédie ce mémoire à :

A l'âme de mon cher père **Tayeb,** qui nous a quittés trop tôt, j'aurais tant aimé que vous soyer présents, que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.

A ma mère **Nora** aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

A mon gland père **Ahmed**, Puisse Dieu, le plus Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et prospérité.

A ma deuxième maman **Naima**, je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu ma portez de puis mon enfance.

A mes frères, **Ahmed, Abd el Rezek, Nourdinne, Abd el Allah**, en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheurs et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes cousins **soumia, kemel**, la reine **Roudinna** et le roi **Abderrahman**.

A mes tantes **Bahidja** et son marie **Momen**, **Nadjia** et son marie **Abdel Rezek**

A mes amies de toujours **Cherifa, Salma, Sarah, Naima, Ilhem, Anissa, Linda** en souvenir de notre sincère et profonde amitié et de moments agréables que nous avons passés ensemble.

A toutes personnes qui m'a appris une lettre du Coran pour être constitutionnel dans toute ma vie.

A. Naima

Dédicace

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude

A tous celui qui a sacrifié pour m'offrir les conditions propices à ma réussite :

A ma mère, à qui je dois la réussite, pour l'éducation qu'elle m'a prodigué; avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'elle a consentis à mon égard, pour le sens du devoir qu'elle m'a enseigné depuis mon enfance.

A **mon père** qui m'a étreint de tendresse et d'affection et qui a constitué la première école de mon existence.

A mes chers frères, **Ahmed**, **Abd el kader**, **Merieme**,

A mes amies Naima, **Radhia, Yassmine, Fatma,Nora, Fahima, Saliha, Bassma, Chouchou, Salma, Sarah, zehoua**

Que ce travail soit l'expression de ma grande affection et un témoignage de mon attachement et de mon grand profond amour.

ملخص

تظهر المعادلات التفاضلية الكسرية بشكل تلقائي في مختلف الميادين العلمية مثل الفيزياء , الكيمياء الكهربائية, علوم الهندسة , الطب, نظرية التحكم الخ. الفعالية الكبيرة لهذا النوع من المعادلات في نمذجة العديد من الظواهر الفيزيائية شجعت الكثير من الباحثين لدراسة جوانبها الكمية والنوعية .

الهدف من هذه الاطروحة هو نموذج حركية الإفراج عن العنصر النشط باستخدام نماذج مع نظام نمذجة الكسور غيرالصحيحة α.

Résumé

Les équations différentielles fractionnaires (EDFs) apparaissent naturellement dans différents domaines scientifiques comme la physique, l'ingénie, la médicine, l'électrochimie, la physico-chimie, La théorie du contrôle, ect. L'efficacité de ces équations dans la modélisation de plusieurs phénomènes du monde réel a motivé beaucoup de chercheurs à étudier leurs aspects quantitatifs et qualitatifs.

L'objectif de ce mémoire est de modéliser la cinétique de libération d'un PA en utilisant des EDOs avec des ordres non-entiers (α) (modélisation fractionnaire): EDFs.

Abstract

Fractional differential equations (EDFs) occur naturally in different scientific fields such as physics, engineering, medicine, electrochemistry, physico-chemistry, Theory of control, ect. The effectiveness of these equations in modeling several real-world phenomena has motivated many researchers to study their quantitative and qualitative aspects.

The objective of this memoir is the fractional modeling of pharmacokinetics using two types of ordinary and fractional differential equations. The results in this work are determined by the hybrid method of algorithmic kinetics, lsqcurvefit.

Sommaire

Introduction générale

Chapitre I : généralité sur les calcules fractionnaires

Introduction……..1

I.1 Aperçu historique…… ……. ……1

I.2 Fonction spéciales de la fraction de calcules……5
I.2.1 La fonction Gamma ……...5

I.2.2 La fonction Bêta…….6

I.2.3 La fonction Mittag-lefller ……...7

I.2.4 La fonction d'erreur…….....7

I.3 Transformation de Laplace……8
I.3.1 Propriétés de la transformation de Laplace…….8
I.3.2 La transformation de Laplace de l'intégrale fractionnelle……9
I.3.3 La transformée de la dérivée fractionnaire…… .9
I.4 Dérivées fractionnaire…… ;……..10
I.4.1 Dérivées fractionnaires de Caputo……..10
I.4 .2 Dérivée fractionnaire au sens de Riemann-Liouville …….…….....11
Conclusion ……..……..11

Chapitre II : Généralités sur la pharmacocinétique

II.1.1 Pharmacocinétique……....12

II.1.2 Etape de modélisation de la pharmacocinétique……...12

II.1.3Absorption; Distribution; Métabolisme; Elimination (ADME)……13
II.1.4 Biodisponibilité, volume de distribution, clairance, demi-vie……...13
II.2 Bases physiologiques des phases pharmacocinétiques ……14

II.2.1 Absorption ……14

II.2.2 Distribution……... 16

II.2.3Métabolisme……16

II.2.4Elimination……..18
II.3 Concept de libération prolongée ou modifiée ……..19

II.3.1 Définition……...19
II.4 Profil de libération……19

II.5 Mécanisme de libération du principe actif à partir des microcapsules……19

II.6 Modèles théorique du mécanisme de libérations de principe actif……21

II .7.Diffusion Fickienne……..21

Conclusion……22

Chapitre III: Modélisation fractionnaire de pharmacocinétique. Application à la libération d'un principe actif

III.1 Une application du calcul fractionnaire d'un modèle à la pharmacocinétique.23

III.2 Ordre de la cinétique de libération d'un principe actif…… ...…24

III.2.1 Cinétique d'ordre zéro……..24

III.2.2 Cinétique d'ordre un……...…..26

III.2.3 Cinétique d'ordre deux……28

III.3 Récapitulatif de comparaison en termes d'Histogramme ……...30

III.4 Récapitulatif de comparaison en termes d'Histogramme des modèles fractionnaires32

Conclusion……35

Conclusion générale

Liste des tableaux

Chapitre I : généralité sur les calcules fractionnaires

Tableau I.1 : Les transformées de Laplace……10

Chapitre III: Modélisation fractionnaire de pharmacocinétique. Application à la libération d'un principe actif

Tableau III.1: Comparaison en termes de performance entre la solution fractionnaire optimale et la solution ordinaire……..25
Tableau III.2:Comparaison en termes de performance entre le modèle fractionnaire optimale et le modèle ordinaire……...27
Tableau III.3: Comparaison de la performance entre le modèle fractionnaire optimale et le modèle ordinaire. 29

Listes des figures

Chapitre II : Généralités sur la pharmacocinétique

Figure II.1 : étapes de modélisation pharmacocinétique LADME ……12
Figure II.2 : Schéma des deux différents types de libération pour les microparticules……...20

Chapitre III*:* Modélisation fractionnaire de pharmacocinétique.

Figure III.1 : Données de concentration plasmatique-temps après l'injection intraveineuse de la dose……24

Figure III.2 : Ajustement des points expérimentaux par le modèle expérimentale et le modèle fractionnaire.. 26

Figure III.3: Comparaison de la cinétique expérimentale de libération du principe actif avec le modèle fractionnaire et le modèle ordinaire……..27

Figure III.4 : lissage des deux modèles fractionnaire et ordinaire avec les points expérimentaux……..29

Figure III.5 : représentation graphique des valeurs de concentration expérimentales en fonction du temps avec le modèle fractionnaire, et le modèle ordinaire……..30

Figure III.6 : Histogramme de comparaison en termes d'erreurs relatives absolues (MSE) de la cinétique de libération du principe actif pour les trois ordres de cinétique (zéro, un et deux) et pour les deux modèles (ordinaire et fractionnaire)…….31

Figure III.7 Histogramme de comparaison en termes des coefficients de corrélation (R^2) de la cinétique de libération du principe actif pour les trois ordres de cinétique (zéro, un et deux) et pour les deux modèles (ordinaire et fractionnaire)……...32

Figure III.8 : Histogramme de comparaison en termes d'erreurs relatives absolues (MSE) entre les modèles fractionnaires pour les trois ordres de cinétique de réaction (zéro, un et deux)…… 33

Figure III.9 :Histogramme de comparaison des modèles fractionnaires pour les trois ordres de cinétique de réaction (zéro, un et deux) en termes des coefficients de corrélations (R^2)…… 34

Liste des abréviations

ADME : Absorption- Distribution- Métabolisme- Elimination.

LADMER : Libération – Absorption – Distribution – Métabolisme – Elimination – Réponse.

P A : principe actif

PKa : L'indication de la « constante d'acidité »

P450 : Cytochrome.

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire .

Introduction générale

Le but du calcul fractionnaire est de généraliser les dérivées traditionnelles à des ordres non-entiers. Comme il est bien connu, beaucoup de systèmes dynamiques sont mieux caractérisés par un modèle dynamique d'ordre fractionnaire, basé en général sur la notion de différentiation ou d'intégration de l'ordre non-entier. L'étude des systèmes d'ordre fractionnaire est plus délicate que pour leurs homologues d'ordre entier. En effet, les systèmes fractionnaires sont, d'une part, considérés comme des systèmes à mémoire, notamment pour la prise en compte des conditions initiales et d'autre part ils présentent une dynamique beaucoup plus complexe.

Le calcul traditionnaire étant basé sur la différentiation et l'intégration d'ordre entier, le concept de calcul fractionnaire a le potentiel énorme de changer la manière dont nous voyons, modélisons, et commandons la "nature" autour de nous. Plusieurs études théoriques et expérimentales montrent que certains systèmes électrochimiques [1], thermiques [2] et viscoélastiques [3] sont régis par des équations différentielles à dérivées non-entières. L'utilisation de modèles classiques basés sur une dérivation entière n'est donc pas appropriée. Par ce fait, des modèles basés sur des équations différentielles à dérivées non-entières ont été développés [4].

Le premier chapitre donne une brève introduction au calcul fractionnaire des fonctions mathématique et la transformation de Laplace qui est le moyen qui être utilisé pour résoudre les équations différentielles fractionnaires qui sont largement utilisées pour développer la théorie de ce sujet.

Le deuxième donne quelque concept pour la pharmacocinétique.

Dans le troisièmes chapitre nous présentons une nouvelle méthode pour résoudre un système d'équations différentielles fractionnaires, et en utilisant cette méthode dans la démonstration d'une Application du calcul fractionnaire au modèle pharmacocinétique, qui est utilisé pour étudier la concentration de libération d'un principe actif dans le corps.

Introduction

Ce chapitre sera consacré aux définitions élémentaires et notions de base relatives au calcul fractionnaire telles que : la dérivation fractionnaire, l'intégration fractionnaire, définitions relatives aux opérateurs d'ordre fractionnaire, l'exponentielle de Mittag-Leffler et d'autre notions dont on aura besoin dans la suite de notre travail.

Nous commencerons par donner un aperçu historique sur le développement de la théorie de dérivation fractionnaire.

1. Aperçu historique

Notre but dans cette partie n'est pas de dresser un état de l'art complet sur le calcul fractionnaire car :

1. Les domaines de recherche sont actuellement si variés qu'il semble difficile d'avoir un aperçu complet, même si plusieurs ouvrages tels que [5,6] offrent une vision très large sur ce domaine.
2. Des historiques très détaillés sont donnés dans les ouvrages de références tels que [7,8].Nous présentons ici les principales étapes historiques de l'élaboration du calcul fractionnaire,

Jusqu'à son essor dans le développement d'applications dans les années 1970. Nous nous appuyons sur les ouvrages [7–9] pour couvrir la période de 1695 à 1974.

1695 : L'origine du calcul fractionnaire semble remonter à Leibniz. Dans une lettre au Marquis de L'Hôpital, il propose de généraliser sa formule pour la dérivée $n^{\text{ième}}$ d'un produit de deux Fonctions à $n > 0$ et introduit la notation $d^{1/2}$ h. Il écrit notamment que « $d^{1/2}\, x$» Dans une autre lettre à Bernoulli, il mentionne des dérivées "d'ordres généraux".

1730 : Euler est le second grand mathématicien à aborder la question. Dans son article [6] où il introduit sa célèbre fonction Gamma Γ qui généralise la factorielle ($\Gamma(n+1) = n!$), il conclut en proposant une définition pour la dérivée d'ordre $\alpha > 0$ de x^{β}, avec $\beta > 0$. Son cheminement est le suivant : pour $m, n \in \mathbb{N}$ avec $m \geq n$, on a tout d'abord

$$\frac{d^n}{dx^n} x^m = \frac{m!}{(m-n)!} x^{m-n} \qquad (1.1)$$

Grâce à sa fonction Gamma cette formule s'étend directement à une puissance $m > 0$:

$$\frac{d^n}{dx^n} x^m = \frac{\Gamma(m+1)}{\Gamma(m-n+1)} x^{m-n} \qquad (1.2)$$

Le terme de droite de (1.1) conservant un sens pour un réel $n > 0$ (tel que $n < m + 1$), on peut donc le considérer comme une définition pour la dérivée d'ordre réel $\alpha > 0$ de la puissance réelle $\beta > 0$:

$$\frac{d^{\alpha}}{dx^{\alpha}} x^{\beta} = \frac{\Gamma(\beta+1)}{\Gamma(\beta-\alpha+1)} x^{\beta-\alpha}. \qquad (1.3)$$

Notons ici qu'Euler ne considère en fait que des nombres rationnels (appelés aussi fractionnaires) et non des nombres réels. La dénomination actuelle de dérivée "fractionnaire" pour exprimer en fait une dérivée d'ordre réel pourrait donc trouver son origine historique dans ce travail.

1822 : Mentionnons ensuite le travail de Fourier qui, grâce à sa célèbre transformée, obtient une autre définition de la dérivée d'ordre réel. En composant la transformée de Fourier (réelle) d'une fonction f avec sa transformée inverse, Fourier retrouve l'identité :

$$f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(\alpha) \cos\big(p(x-\alpha)\big)\, d\alpha dp. \qquad (1.4)$$

Il remarque ensuite que la dérivée $n^{\text{ième}}$ ($n \in \mathbb{N}$) du terme en cos peut s'écrire comme :

$$\frac{d^n}{dx^n} cos\big(p(x-\alpha)\big) = p^n\, cos[(p(x-\alpha) + \frac{n\pi}{2}]. \qquad (1.5)$$

Le membre de droite garde un sens si on remplace n par $u > 0$, ce qui permet de définir la dérivée d'ordre u de cos ($p(x-\alpha)$). En utilisant cette définition dans (1.4), Fourier obtient ainsi la dérivée d'ordre $u > 0$ de f:

$$\frac{d^u}{dx^u} f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(\alpha)\, p^u \cos[p\,(x-\alpha) + \frac{u\pi}{2}]\, d\alpha dp \qquad (1.6)$$

1823 : Abel utilise le calcul fractionnaire pour résoudre le problème du tautochrone généralisé.

1832-1837 : Liouville est le premier à étudier en détail le calcul fractionnaire, comme semblent l'attester les huit articles qu'il publia entre 1832 et 1837. Partant de la relation

$$\frac{d^n}{dx^n} e^{ax} = a^n e^{ax}. \qquad (1.7)$$

Pour $n \in \mathbb{N}$, il propose de l'étendre pour $\alpha > 0$, définissant ainsi la dérivée d'ordre α de e^{ax}.Par conséquent toute fonction pouvant s'écrire sous la forme:

$$f(x) = \sum_{K=0}^{\infty} C_k e^{a_k x}. \qquad (1.8)$$

Admet une dérivée d'ordre $\alpha > 0$ donnée par :

$$\frac{d^{\alpha}}{dx^{\alpha}} f(x) = \sum_{K=0}^{\infty} C_k \mathrm{a_k}^{\alpha} e^{a_k x}. \qquad (1.9)$$

Afin d'étendre cette définition à d'autres types de fonctions que (1.8), Liouville remarque que :

$$\forall \beta > 0, \forall x > 0, x^{-\beta} = \frac{1}{\Gamma(\beta)} \int_0^{\infty} \mathrm{u}^{\beta-1}\, \mathrm{e}^{-x\mathrm{u}}\, \mathrm{du}.$$

À l'aide de (1.7), il trouve :

$$\frac{d^{\alpha}}{dx^{\alpha}} x^{-\beta} = \frac{(-1)^{\alpha}}{\Gamma(\beta)} \int_0^{\infty} u^{\alpha+\beta-1}\, e^{-xu}\, \mathrm{du},$$

Soit:
$$\frac{d^{\alpha}}{dx^{\alpha}} x^{-\beta} = \frac{(-1)^{\alpha}\Gamma(\alpha+\beta)}{\Gamma(\beta)} x^{-\alpha-\beta}. \qquad (1.10)$$

Même si (1.2) et (1.10) concernent des exposants β différents, la limite β=0 est problématique.

Par exemple, pour α= 1/2,

-avec la définition d'Euler

$$\frac{d^{1/2}}{dx^{1/2}} x^0 = \frac{1}{\sqrt{\pi x}},$$

-alors qu'avec celle de Liouville

$$\frac{d^{1/2}}{dx^{1/2}} x^0 = 0.$$

Ce paradoxe est en fait résolu si on utilise les définitions modernes des dérivées fractionnaires. On peut vérifier que la définition d'Euler correspond à la dérivée de Riemann-Liouville et celle de Liouville à sa propre version moderne. Par exemple, pour $0 < \alpha < 1$ et $\beta > 0$,

$$\left(\frac{d^{\alpha}}{dx^{\alpha}}\right)_{Euler} \quad x^{\beta} = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{d}{dx} \int_0^{\infty} (x-y)^{-\alpha}\, y^{\beta}\, \mathrm{d}y,$$

$$\left(\frac{d^{\alpha}}{dx^{\alpha}}\right)_{Liouville} \quad x^{-\beta} = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{d}{dx} \int_{-\infty}^{x} (x-y)^{-\alpha}\, y^{-\beta}\, \mathrm{d}y,$$

Comme il est signalé dans [9] ces définitions diffèrent en fait par les bornes de leurs intégrales.

Remarque 1.1 L'expression

$$\frac{d}{dx} \int_{-\infty}^{x} (x-y)^{-\alpha}\, y^{-\beta}\, \mathrm{d}y,$$

est définie ici comme

$$\lim_{x \to -\infty} \int_s^{x} (x-\mathrm{y})^{-\alpha}\, \mathrm{y}^{-\beta}\, \mathrm{d}y$$

1847 : À partir d'une généralisation de la formule de Taylor, Riemann propose une définition d'intégrale fractionnaire :

$$\frac{d^{-\alpha}}{dx^{-\alpha}} \mathrm{f}(x) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^x (x-y)^{\alpha-1} \mathrm{f}(y)\, \mathrm{d}y + \psi(x),$$

Où $\psi(x)$ est une "fonction complémentaire" qui le gênera en fait dans ses travaux ultérieurs .Elle sera finalement abandonnée pour donner la définition moderne de l'intégrale fractionnaire.

1867-1868: Grünwald puis Letnikov proposent de définir une dérivée fractionnaire comme limite de différences finies, par analogie avec la dérivée usuelle qui est la limite de la différence finie (opposée à infinitésimale) entre $f(x + h)$ et $f(x)$ divisée par h.

1869 : L'expression définitive de ce qui est maintenant appelé intégrale fractionnaire de Riemann Apparait pour la première fois dans le travail de Sonin. Pour une fonction complexe, en dérivant n fois la formule de Cauchy ($n \in \mathbb{N}$), on obtient :

$$\mathrm{f}^{(\mathrm{n})}(\mathrm{z}) = \frac{\mathrm{n}!}{2\pi i} \int \frac{\mathrm{f}(\mathrm{y})}{(\mathrm{y}-\mathrm{z})^{\mathrm{n}+1}} \mathrm{dz},$$

Sonin, en choisissant un chemin approprié d'intégration, généralise cette formule à $n < 0$. Il Obtient finalement une définition de l'intégrale d'ordre $\alpha > 0$, que l'on notera par la suite ${}_a\mathfrak{I}_x^{\alpha}$:

$${}_a\mathfrak{I}_x^{\alpha} = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^x (x-y)^{\alpha-1} \mathrm{f}(y)\, \mathrm{d}y,$$

1892 : Heaviside fournit cette année-là la première application concrète du calcul fractionnaire (le Tautochrone d'Abel relevant davantage du cas d'école) pour la résolution de l'équation de la chaleur unidimensionnelle :

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathrm{T}(x, \mathrm{t}) = a^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} \mathrm{T}(x, \mathrm{t}) \qquad (1.11)$$

La démarche d'Heaviside est loin d'être rigoureuse (elle ne sera justifiée qu'en 1919), mais fournit toutefois la bonne solution, il trouve que

$$\mathrm{T}(x, \mathrm{t}) = T_0 \exp(-a x p^{1/2})$$

Il suppose ensuite que $p^{1/2} T_0 = T_0/\sqrt{\pi t}$ ... ce qui correspond en fait à la dérivée d'ordre 1/2 de T_0 ! En développant la solution en série entière, il obtient finalement la solution exacte de (1.11).

1917 : Weyl définit une intégrale fractionnaire adaptée aux fonctions périodiques.

1927 : Marchaud introduit une nouvelle définition de la dérivée fractionnaire :

$$D_{+}^{\alpha} f(x) = c\int_{0}^{\infty} \frac{\Delta_{tf(x)}^{l}}{t^{1+\alpha}} dt,$$

Où $\alpha>0$, $l \in \mathbb{N}$ avec $l > \alpha$ et c est une constante de renormalisation. L'opérateur Δ_t^l est une différence finie d'ordre l (par exemple, $\Delta_t^l f(x) = f(x) - f(x-t)$). L'avantage d'une telle définition par rapport aux autres est q' elle est moins restrictive quant à la régularité de f.

1928: Hardy et Littlewood étudient comment agit l'intégrale fractionnaire $a^{\mathfrak{I}_x^{\alpha}}$ sur certaines classes de fonctions. En particulier, leur théorème majeur stipule que pour $0<\alpha<1$ et $1<p< 1/\alpha$, $a^{\mathfrak{I}_x^{\alpha}}$ est un opérateur borné de L^p dans L^q, où $1/q = 1/p-\alpha$.

1937: Riesz cherche à donner un sens à l'intégrale fractionnaire pour des fonctions à plusieurs variables.

1970 : Dans [11] Oldham et Spanier traitent le problème du flux de chaleur à la surface d'un conducteur thermique. Ils montrent que lors d'un phénomène de diffusion, le flux de diffusion est proportionnel à la dérivée 1/2 du paramètre physique (température, concentration d'espèces chimique, potentiel électrique, etc.). D'après l'historique de Ross reproduit dans [7], ce problème semble être à l'origine de l'extension du calcul fractionnaire hors du champ des mathématiques.

1974 : Cette année-là se tient à l'Université de New Haven (Connecticut) la première conférence sur le calcul fractionnaire organisée par Ros.

2. Fonction spéciales de calcule fractionnaire

Il y'a quelques bases des fonctions mathématiques qui sont important dans l'étude de la théorie de fraction de calcules.

Dans le prochain paragraphe nous allons concentrer sur la fonction Gamma, et Nous énumérerons certains biens connus des propriétés de cette fonction.

2.1 La fonction Gamma

L'un des bases fonctions fractionnaires est Euler de Gamma fonction. Cette fonction est liée par définition au calcules fractionnaire comme nous le verrons plus loin dans la définition intégrante fractionnaire.

La plupart de base interprétation de la Gamma fonction est tout simplement une extension de la fonction factorielle de valeurs non intégré. La fonction Gamma est définit par la partie intégrante qu'on:

$$\Gamma(x) = \int_{0}^{\infty} e^{-t} t^{x-1} dt, \qquad x \in \mathbb{R}^{+} \qquad (1.12)$$

Sa relation avec les factoriels est que pour tout nombre naturels n, nous avons:

$$\Gamma(n)= (n-1)! \qquad (1.13)$$

La fonction Gamma satisfait l'équation fonctionnelle suivante:

$$\Gamma(x+1)= x\,\Gamma(x)\,; \quad x \in \mathbb{R}^{+} \qquad (1.14)$$

Ce la peut être montré à travers une simple intégrante par parties:

$$\Gamma(x+1)=\lim_{b\to\infty}\int_0^b e^{-t}t^x dt = \lim_{b\to\infty}[-e^{-t}x]+\lim_{b\to\infty}[x\int_0^b t^{x-1}e^{-t}\,dt] = x\,\Gamma(x) \qquad (1.15)$$

En 1730, Euler généralise la formule:

$$\frac{d^n}{dx^n}x^m = \frac{m!}{(m-n)!} \qquad (1.16)$$

En utilisant la propriété suivante:

$$\Gamma(m+1)=(m)! \qquad (1.17)$$

Nous obtenons

$$\frac{d^n}{dx^n}x^m = \frac{\Gamma(m+1)}{\Gamma(m-n+1)}x^{m-n} \qquad (1.18)$$

La fonction Gamma est incomplète et la forme la plus généralisées de la fonction Gamma; elle est donnée par:

$$\Gamma^*(v,t)=\frac{1}{\Gamma(v)t^v}e^{-x}x^{v-1}dx, \qquad \text{Re } v>0.$$

[Pour plus détails sur la fonction Gamma; vous pouvez vous référer à n'importe que livre sur le calcule fractionnaire introductif ; par exemple "équation différentielle fractionnaire». Par Igor Podlubny (1999)]. (Development of Fractional Trigonometry and an Application of Fractional Calculus to Pharmacokinetic Model.)

2.2 La fonction Bêta

L'un des utiles mathématiques dans la fraction est la fonction Bêta. Sa solution est définie par l'utilisation de plusieurs Gamma fonction; aussi il action une forme qui est caractéristique similaire a la partie intégrante dérivée de nombreuse fonction.

En particulier des polynômes de la forme t^{α}, la fonction Beta est définie par une certaine partie intégrante, l'équation suivant est la solution en termes de la Gamma fonction.

$$B(p, q)=\int_0^1 (1-u)^{p-1}u^{q-1}du = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p+q)}, \quad o\grave{u}\ p,q \in \mathbb{R}^{+}$$

(Development of Fractional Trigonometry and an Application of Fractional Calculus to Pharmacokinetic Model).

2.3 La fonction Mittag-lefller

Une autre fonction importante de la fraction est le Mittag-lafller qui joue un rôle très important dans la solution de non entier afin d'une équation différentielle, cette paramètre représentation de la fonction Mittag-lefller est définie sur toute la complexe par:

$$\mathrm{E}_{\alpha}(x) = \sum_{\mathrm{k}=0}^{\infty} \frac{x^{\mathrm{k}}}{\Gamma(\alpha \mathrm{k}+1)} \qquad \alpha > 0\, x \in \mathbb{c} \qquad (1.19)$$

Il est nommé après Mittag-lefller qui introduit dans 1903[12], par conséquent, il est savoir que la fonction Mittag-lefller, en particulier, quand α= 1/n, (n ∈ N\ {1}), la fonction $E_{1/n}(x)$ a ce qui la représentation

$$E_{1/n}(x) = e^{x^n}\left\{1+\mathrm{n}\int_0^x e^{-z^n}\left[\sum_{k=1}^{n-1} \frac{z^{k-1}}{\Gamma(k/n)}\right]\mathrm{dz}\right\} \qquad (1.20)$$

Les deux paramètres généralisée la fonction Mittag-lefller, qui a été introduit plus tard, est également définie sur l'ensemble du plan complexe, et est donner par :

$$\mathrm{E}_{\alpha,\beta}(x) = \sum_{\mathrm{K}=1}^{\infty} \frac{x^{\mathrm{k}}}{\Gamma(\alpha \mathrm{K}+\beta)} \qquad \alpha > 0,\ \beta > 0\ , x \in \mathbb{C}. \qquad (1.21)$$

Il peut être noté que quand β=1 ; $E_{\alpha,1} = E_{\alpha}(x)$ on obtient:

$$\mathrm{E}_{1,1}(x) = \sum_{\mathrm{k}=0}^{\infty} \frac{x^{\mathrm{k}}}{\Gamma(\mathrm{k}+1)} = \sum_{\mathrm{K}=0}^{\infty} \frac{x^{\mathrm{k}}}{\mathrm{k!}} e^{x} \qquad (1.22)$$

Et ce même, peut être écrit en termes d'un paramètre fonction Mittag-lefller.

$$\mathrm{E}_1(x) = \mathrm{E}_{1,1}(x) = \mathrm{e}^{x} \qquad (1.23)$$

Si on laisse $x = 0$ dans (1.16); nous avons:

$$E_{\alpha,\beta}(0) = 1.$$

La fonction Mittag-lefller est un prolongement naturel de la fonction exponentielle. Les solutions de la fraction de l'ordre des équations différentielles sont souvent exprimées en termes de la fonction Mittag-lefller dans une grande partie de la même façon que les solutions de nombre entier à fin différentielle. L'équation différentielle peut être exprimée en termes de fonction exponentielle.

2.4 La fonction d'erreur

La fonction Erreur est définie par l'intégrale suivante :

$$\mathrm{Er\ f}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2}\ \mathrm{dt}, \qquad \mathrm{z} \in \mathbb{R} \qquad (1.24)$$

La fonction Erreur Complémentaire notée Erfc est définie par :

$$\mathrm{Er\ fc}(x) = 1\text{- Er f}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2}\ \mathrm{dt}$$

Comme conséquences on a :

$$Er\, f(0) = 0, \quad et \quad Er\, f(1) = 1.$$

3. Transformation de Laplace

Les principales idées derrière la transformation de Laplace sont que nous pouvons résoudre une équation (ou système d'équations) contenant des termes différentiels et intégraux en transformant l'équation en "t-espace" à un dans "s-espace". La transformation de Laplace rend le problème beaucoup plus facile à résoudre en convertir l'équation différentielle en équation algébrique et convient particulièrement adapter pour les équations différentielles avec conditions initiales.

Dans ce chapitre, nous présentons la définition de la transformée de Laplace et de ses propriétés. Alors nous calculons la transformée de Laplace de l'intégrale fractionnaire et de la dérivée fractionnaire.

La transformée de Laplace d'une fonction f (t) d'une variable réelle $t \in \mathbb{R}^+ = (0; \infty)$ est définie Par:

$$£\{f(t)\} = \int_0^\infty e^{-st} f(t)dt = F(s) \quad (s \in \mathbb{C}) \qquad (1.25)$$

On dit que la transformée de Laplace de la fonction f (t) existe si (3.1) est une intégral convergente.

La condition pour cela est que f (t) ne croisse pas à un taux plus élevé que le taux au quelle terme exponentiel est e^{-st} diminue Nous utilisons la notation $£^{-1}\{F(s)\}$ pour désigne les inverses transformer de Laplace de F(s). En utilisant le calcul élémentaire de base, nous obtenons un tableau court de transformations de Laplace de certaines fonctions:

$$£(t^u) = \frac{\Gamma(u+1)}{s^{u+1}} \qquad u \geq -1.$$

$$£(e^{\alpha t}) = \frac{1}{s-\alpha} \qquad \alpha \in \mathbb{R}, s \neq \alpha.$$

$$£(\cos \alpha t) = \frac{s}{s^2+\alpha^2} \qquad \alpha \in \mathbb{R}.$$

$$£(\sin \alpha t) = \frac{\alpha}{s^2+\alpha^2} \qquad \alpha \in \mathbb{R}.$$

3.2 Propriétés de la transformation de Laplace

Si la transformation de Laplace de f (t) et g (t) existe, alors:

(i) $£\{f(t)+g(t)\} = £\{f(t)\} + £\{g(t)\}$

(ii) $£\{cf(t)\} = c£\{f(t)\}$, où(c) est une constante.

(iii) Si F (s) et G (s) sont la transformée de Laplace de f (t) et g (t) respectivement, puis:

£ {f(t) * g(t)}= F(s)G(s),

Où l'opérateur est un produit de convolution et est défini par:

$f(t) * g(t)=\int_0^t f(t-z)\, g(z)\, dz.$

(iv) La transformée de Laplace du n la dérivée de la fonction f (t) est donnée par:

$$£\, f^{(n)}(t) = s^n F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{n-k-1} f^{(k)}(t)|_{t=0}.$$

Où n est un ordre entier. Dans les deux sections suivantes, nous présentons la transformée de Laplace de l'intégrateur fractionnaire et sa dérivée.

3.3 La transformation de Laplace de l'intégrale fractionnelle

L'intégrale fractionnaire de f (t) d'ordre α est:

$$D^{-\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-z)^{\alpha-1} f(z) dz, \qquad 0 < \alpha \leq 1.$$

Cette équation est en fait un produit de convolution. Donc, en prenant la transformée de Laplace nous avons:

$$£\{D^{-\alpha} f(t)\} = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left\{ \int_0^t (t-z)^{\alpha-1} f(z) dz \right\}$$

$$= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{\Gamma(\alpha)}{s^\alpha} \; £\{f(t)\} = s^{-\alpha} £\{f(t)\}$$

En utilisant la transformée de Laplace de l'intégrale fractionnaire, on peut simplement calculer

Transformée de Laplace du suivant:

$$£\{D^{-\alpha} t^\mu\} = \frac{\Gamma(\mu+1)}{s^{\mu+\alpha+1}}$$

$$£\{D^{-\alpha} e^{\alpha t}\} = \frac{1}{s^\alpha (s-\alpha)}$$

$$£\{D^{-\alpha} \cos \alpha t\} = \frac{1}{s^{\alpha-1}(s^2+\alpha^2)}$$

$$£\{D^{-\alpha} \sin \alpha t\} = \frac{\alpha}{s^\alpha (s^2+\alpha^2)}$$

3.4 La transformée de la dérivée fractionnaire

Nous rappelons que la dérivée fractionnaire de f (t) est:

$$D^{\alpha} f(t) = D^{n} [D^{-(n-\alpha)} f(t)]$$

Où n est le plus petit entier supérieur à α: Maintenant, calculons la transformée de Laplace de $D^{\alpha} f(t)$.

$$£\{D^{\alpha} f(t)\} = £\{D^{n} [D^{-(n-\alpha)} f(t)]\}$$

$$= s^{\alpha} £\{f(t)\} - \sum_{k=0}^{n-1} s^{n-k-1} \; D^{k-n+\alpha} f(t)|_{t=0}$$

Le tableau (1.1) donne un bref résumé de quelques paires de transformées de Laplace utiles. Nous allons se référer fréquemment à ce tableau lorsque nous résolvons des équations aux relations fractionnaires dans les chapitres suivants :

TableauI.1. Les transformées de Laplace (a et b sont des constantes réelles et un a≠ b, α, β >0 sont arbitraires)

F(s)	F(t)
$\frac{1}{s}$	1
$\frac{1}{s^2}$	T
$\frac{1}{s^\alpha}$	$\frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)}$
$\frac{1}{s-\alpha}$	$e^{\alpha t}$
$\frac{1}{(s-\alpha)(s-b)}$	$\frac{1}{b-\alpha}(e^{\alpha t} - e^{bt})$

4.Dérivées fractionnaire

Il existe plusieurs définitions de dérivées fractionnaires, malheureusement elles ne sont pas toutes équivalentes. Nous présentons dans cette partie les définitions de Caputo, Riemann-Liouville, qui sont les plus utilisées. (Development of Fractional Trigonometry and an Application of Fractional Calculus to Pharmacokinetic Model).

4.1 Dérivées fractionnaires de Caputo

Dans la modélisation mathématique l'utilisation des dérivées fractionnaires au sens de Riemann-Liouville mène à des conditions initiales contenant les valeurs limites des dérivées fractionnaires en la borne inférieure t = a. Une certaine solution de ce problème a été proposée par M.Caputo. Soit p ≥ 0 (avec n - 1 ≤ p < n et n ∈ $\mathbb{N}^+$) f est une fonction telle que $\frac{dn}{dt^n}$f ∈ L_1[a, b].

La dérivée fractionnaire d'ordre p de f au sens de Caputo est définie par :

$$ {}_a^c D_t^p f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-p)} \int_a^t (t-\tau)^{n-p-1} f(\tau) d\tau = I^{n-p}\left(\frac{dn}{dt^n} f(t)\right). $$

Propriétés

1. Relation avec la dérivée de Riemann-Liouvilles oitp ≥ 0 (avec n - 1 ≤ p < n et n ∈ $\mathbb{N}^+$).supposons que f est une fonction telle que ${}_a^c D_t^p f(t)$et ${}_a^R D_t^p f(t)$existe, alors :

$$ {}_a^c D_t^p f(t) = {}_a^c D_t^p f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} \frac{f^k(a)(t-a)^{k-p}}{\Gamma(k-p+1)}. $$

On déduit que, si $f^k(a) = 0$ pour k = 0; 1; 2;…; n -1

on aura $$ {}_a^c D_t^p f(t) = {}_a^c D_t^p f(t). $$

4.2 Dérivée fractionnaire au sens de Riemann-Liouville :

La dérivée fractionnaire au sens de Riemann-Liouville est la plus connue et la plus répandue. Cette définition est basée sur la primitive ou intégrale $k^{ème}$ d'une fonction, quipeut naturellement s'étendre au réel β et lorsque ce réel est piégé entre (n-1) < α< n, on l'appelle dans ce cas dérivée fractionnaire au sens de Riemann-Liouville [OS74a], [Pod99].

Une primitive k^{ième} (k∈ ℕ*) de f(t) donnée par:

$$ {}_aD_t^{-k}\text{f(t)} = \frac{1}{(k-1)!}\int_a^t (t-\mathcal{T})^{k-1}\ \text{f}(\mathcal{T})\,\text{d}\mathcal{T} $$

s'étend naturellement aux réels β> 0, comme suit

$$ {}_aD_t^{-\beta}\text{f (t)} = \frac{1}{\Gamma(\beta)}\int_a^t (t-\mathcal{T})^{\beta-1}\ \text{f}(\mathcal{T})\,\text{d}\mathcal{T} $$

et la dérivation fractionnaire au sens de Riemann-Liouville d'ordre α> 0 s'obtient en

Remplaçant n-α = -β

$$ {}_aD_t^{\alpha} = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)}\frac{d^n}{dt^n}\int_a^t \frac{f(\mathcal{T})}{(t-\mathcal{T})^{\alpha-n+1}}\,\text{d}\mathcal{T} \qquad (n-1) < \alpha < n. $$

(Thèse : Analyse du Chaos dans un Système d'Équations Différentielles Fractionnaires).

Conclusion

Après qu'on a donné l'origine des équations différentielles fractionnaire, nous avons résumées des fonctions mathématiques usuelles (spéciales) qui sont en relation étroites avec les équations différentielles fractionnaires.

Dans le chapitre qui suit, nous sommes intéressés sur l'application des équations différentielles.

1. Définitions, concepts

1.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est traditionnellement définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme [12], depuis leur absorption jusqu'à leur élimination.

Cette discipline permet ainsi de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps.

Et aussi une modélisation qui, à 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 [13].

Elle permet d'orienter:

- le choix des voies d'administration ;
- l'adaptation des posologies ;
- le choix de l'intervalle thérapeutique **[**14**].**

1.2 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 **[**14**].**

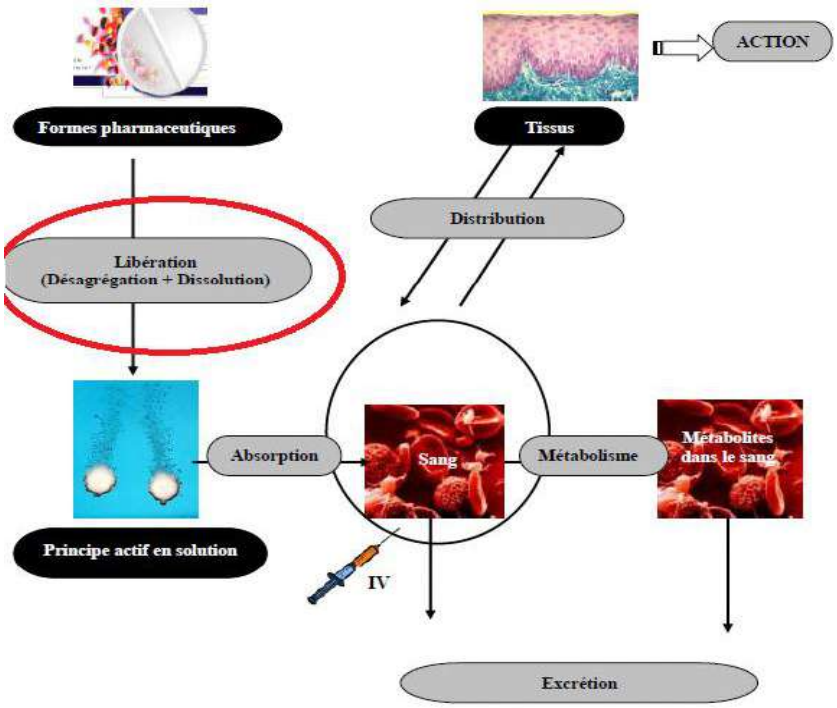


Figure. II 1:étapes de modélisation pharmacocinétique LADME **[**13**].**

1.3Absorption; Distribution; Métabolisme; Elimination (ADME)

Il est possible de décomposer le circuit du médicament dans l'organisme en quatre Phases :

- une phase de résorption, ou d'absorption, qui correspond au passage du médicament de son site d'administration vers la circulation systémique.
- une phase de distribution, correspondant à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme,
- une phase de métabolisme, décrivant la transformation du médicament par l'organisme,
- une phase d'élimination, s'intéressant aux processus d'élimination du médicament par l'organisme.

L'ensemble de ces quatre phases est fréquemment décrit par le sigle ADME. Certains auteurs élargissent ce concept en incluant une phase de libération du principe actif depuis la forme galénique administrée, et une phase de réponse au principe actif, décrivant l'enchaînement suivant :

Libération – Absorption – Distribution – Métabolisme – Elimination - Réponse

On utilise alors le sigle LADMER pour désigner l'ensemble de ces phases [15].

1.4 Biodisponibilité, volume de distribution, clairance, demi-vie

Parmi les notions fréquemment utilisées en pharmacocinétique, citons :

- La biodisponibilité : désigne la fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation systémique, et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle reflète principalement la phase d'absorption.
- Le volume de distribution (ou volume apparent de distribution) : désigne le volume fictif dans lequel se distribuerait le médicament s'il était à la même concentration que dans le sang. Ce volume reflète la phase de distribution.
- La clairance : représente le volume de sang totalement épuré de la substance, par unité de temps (usuellement exprimée en mL/minute ou en L/h). Il est possible de s'intéresser à la clairance totale de l'organisme, ou bien de la subdiviser par organe : clairance rénale, clairance hépatique… La clairance reflète les phases de métabolisme et d'élimination.
- La demi-vie : la demi-vie d'élimination d'une substance correspond au temps nécessaire pour que la concentration sanguine de cette substance diminue de moitié dans sa phase d'élimination [14]. Elle reflète donc les processus d'élimination et de

métabolisme. La même notion peut être étendue à la phase d'absorption par exemple. On parlera alors de demi-vie d'absorption, qui correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la quantité d'une substance administrée (par voie orale par exemple) soit absorbée vers la circulation sanguine.

2. Bases physiologiques des phases pharmacocinétiques

2.1 Absorption

Dans la majorité des situations rencontrées en clinique, le site d'administration du médicament est distinct de son site d'action : administration par voie orale d'un médicament dont le site d'action pourra être le cœur, les vaisseaux, les reins par exemple. Le site de l'administration, le tube digestif dans la situation présentée ici, n'est qu'un lieu de transit, le médicament étant ensuite véhiculé dans l'organisme par la circulation sanguine. L'absorption correspond donc au passage du médicament de son site d'administration à la circulation sanguine générale, au travers de membranes biologiques.

Avant toute absorption, il est souvent nécessaire que le principe actif soit libéré de la forme galénique : dissolution du comprimé, ou de la paroi de la gélule. Plusieurs phénomènes interviennent ensuite dans l'absorption des médicaments : d'une manière schématique, on peut distinguer des phénomènes d'absorption actifs et des phénomènes d'absorption passifs.

Le transport passif, ou simple diffusion, représente le passage du médicament du milieu le plus concentré au milieu le moins concentré. Cette diffusion suit la première loi de Fick (le flux de diffusion est proportionnel au gradient de concentration), dont la formulation usuelle en pharmacocinétique est la suivante :

$$D = \frac{k \times S \times \Delta c}{L}$$

Avec: D vitesses de diffusion, k constante, S surface d'échange, c différence de concentration entre les deux milieux, l'épaisseur de la membrane.

La valeur de la constante k dépend de la taille de la molécule (plus le poids moléculaire augmente, plus la valeur de k diminue), et de sa lipophile. La lipophile peut être mesurée en calculant le coefficient de partage (huile/eau) : ce coefficient représente le rapport des solubilités dans un solvant organique et dans un solvant aqueux. La liposolubilité d'une molécule étant variable selon son état d'ionisation, le pH du milieu et le pKa de la molécule seront aussi des facteurs pouvant influencer la diffusion. En effet, une molécule ionisée est davantage soluble dans l'eau que la même molécule sous sa forme non ionisée, et sera moins à même de passer les barrières biologiques lipidiques. Cette ionisation est sous la dépendance du pH du milieu et de la constante de dissociation entre la forme ionisée et la forme non

ionisée. Pour une molécule acide qui se dissout dans l'eau, cette constante de dissociation Ka est rattachée à l'équilibre suivant entre la forme non ionisée AH et la forme ioniséeA^-:

$$AH + H_2O \Leftrightarrow A^- + H_3O^+$$

Avec: ka $= \frac{[A^-][H_3O^+]}{[AH]}$

En fonction du pH du milieu, et donc de la concentration en $[H_3O^+]$, l'équilibre sera déplacé dans un sens ou dans l'autre. Ainsi, un médicament acide faible sera d'autant plus sous sa forme non ionisée que le pH sera faible, et donc davantage absorbé. Ce phénomène explique les différences d'absorption entre l'estomac (milieu acide) et l'intestin grêle (milieu basique) selon les médicaments.

Ce mécanisme de transport passif n'est pas saturable. En considérant que la diffusion ne se fait que dans un sens, et en dérivant et reformulant la relation provenant de la loi de Fick, nous obtenons la relation usuelle du phénomène d'absorption :

$$\frac{dC_0}{dt} = -k \times C_0$$

Avec $\frac{dC_0}{dt}$: quantité de médicament diffusant depuis le compartiment extérieur (compartiment d'absorption) vers le compartiment intérieur (compartiment central), et

C_0: quantité de médicament dans le compartiment extérieur.

Le transport actif, relativement rare, consiste en l'utilisation de pompes permettant le passage du médicament au travers d'une membrane, y compris lorsque le gradient de concentration n'est pas favorable, et nécessite un apport énergétique. Ce mécanisme est saturable.

Il existe également d'autres mécanismes d'absorption d'importance moindre, comme le transport facilité ou la pinocytose [15].

Bien entendu, toute perturbation du fonctionnement normal du tube digestif pourra avoir un impact sur l'absorption du médicament : diarrhée ou constipation pourront réduire ou prolonger le temps de présence du médicament dans le tube digestif et donc la fraction de médicament absorbé, une achlorhydrie ou un traitement par inhibiteur de la pompe à protons pourront réduire ou augmenter l'ionisation d'un médicament et son absorption au niveau de l'estomac, etc.

2.2 Distribution

La distribution, qui correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme, est également influencée par le caractère plus ou moins lipophile du principe actif, ainsi que par son affinité pour différents tissus : os, tissu adipeux, …

Le médicament peut se fixer de manière réversible aux protéines plasmatiques : cette fixation se fait principalement sur l'albumine et l'alpha 1 glycoprotéine acide, l'albumine fixant préférentiellement les médicaments acides, alors que l'alpha 1 glycoprotéine acide fixe davantage les médicaments basiques. On distingue alors la fraction de médicament liée aux protéines et la fraction libre. Le plus souvent, seule la fraction libre peut agir sur son site d'action, diffuser dans les tissus, ou subir les processus de métabolisme ou d'élimination, si bien que l'on peut considérer que la fraction du médicament qui est liée aux protéines plasmatiques constitue une forme de stockage du médicament.

La fixation étant un processus réversible obéissant à la loi d'action de masse, nous pouvons considérer ce phénomène comme un équilibre entre une fraction libre et une fraction liée :

$$[\text{Protéine}] + [\text{médicament}] \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} [\text{complexe médicament-protéine}]$$

Avec :

- [Protéine] : concentration molaire en protéines non occupées par le médicament,
- [Médicament] : concentration molaire en médicament non lié aux protéines,
- [Complexe médicament-protéine] : concentration molaire en complexe médicament-protéine,
- k_1 et k_2 : constantes de vitesse des réactions.

On peut également définir $k_A = \frac{k1}{k2}$ comme étant la constante d'association, et $k_D = \frac{1}{k_A}$ comme étant la constante de dissociation.

Cette fixation aux protéines peut être pratiquement nulle pour certains médicaments, ou au contraire extrêmement importante pour d'autres principes actifs.

2.3Métabolisme

Le métabolisme correspond à la transformation du médicament par l'organisme. Cette transformation est essentiellement réalisée par des réactions impliquant des enzymes.

Pour les médicaments, il est usuel de séparer en deux groupes les réactions impliquées dans le métabolisme : les réactions de phase 1 et les réactions de phase 2. Les réactions de

phases 1 précèdent habituellement celles de phase 2 dans la chronologie du métabolisme d'un médicament.

(1) Réactions de phase 1

Les réactions de phase 1 sont principalement :

- des réactions d'oxydation (perte d'électron),
- des réactions de réduction (gain d'électron),
- des réactions d'hydrolyse (décomposition du principe actif par l'eau), de création ou rupture de cycles.

D'une manière générale, ces réactions conduisent à la formation de métabolites polaires, plus hydrophiles que la molécule mère. On parle parfois de réactions de «fonctionnalisation » car elles correspondent à l'ajout d'une fonction chimique à la molécule mère : fonction acide, alcool, amine…

Certaines enzymes impliquées dans ces réactions de phase 1 appartiennent à la superfamille du cytochrome P450. Cette superfamille comporte trois familles chez l'homme : CYP1, CYP2, CYP3. Ces enzymes sont caractérisées par :

- l'existence de polymorphismes génétiques pour certaines isoformes, 2D6 et 2C19 principalement,
- la possibilité d'avoir leur action stimulée ou inhibée par certains xénobiotiques.

A titre d'illustration, citons l'induction du CYP 2C19 et 3A4 par la rifampicine, pouvant fortement réduire l'efficacité des médicaments qui lui sont associés, en augmentant leur métabolisme par ces enzymes (cas de certains médicaments de type antivitamine K, [15]. Une situation particulière peut également être décrite : un médicament peut induire son propre métabolisme, conduisant ainsi au fur et à mesure des administrations à une augmentation de sa dégradation.

(2) Réactions de phase 2

Les réactions de phase 2 sont principalement des réactions de conjugaison, qui correspondent à des réactions, souvent réversibles, entre la molécule mère et de l'organisme de nature variable : acide glucuronique, glutathion, urée…ect.

Ces réactions peuvent se produire au niveau des fonctions créées lors de réactions de phase 1. Les métabolites formés sont le plus souvent davantage solubles dans l'eau que la molécule mère, ce qui facilite leur élimination dans les urines.

2.4Elimination

L'élimination d'un médicament de l'organisme peut se faire par différentes voies : urinaire, biliaire, respiratoire (dans l'air expiré), cutanée (par la sueur), salivaire, ou dans le lait maternel. Les voies principales sont l'élimination par les reins dans les urines, et l'élimination par le foie dans la bile. Pour un certain nombre de voie d'élimination, un phénomène de réabsorption du médicament peut être rencontré, qui contribue à diminuer ou ralentir l'élimination du médicament. Les mécanismes décrits pour l'absorption sont également retrouvés pour l'élimination (diffusion passive, transport actif, pinocytose…).

(1) Elimination rénale

Les reins sont les principaux organes d'élimination de l'organisme. Ils sont formés d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées néphrons (environ un million de néphrons par rein), comportant deux parties : le glomérule responsable de la filtration du sang, et le tubule dans lequel se produisent des phénomènes d'absorption et d'excrétion passifs et actifs. Les tubules des néphrons rejoignent le canal collecteur, qui se prolonge par l'uretère et la vessie. Seules les molécules de taille inférieure à environ 60 000 Dalton,non liées aux protéines plasmatiques, peuvent filtrer à travers le glomérule. Il est possible de calculer la quantité de médicament filtrée par unité de temps (F) au niveau des glomérules en appliquant la formule :

$F = [(1- p)\times C]\times DFG$

Avec :p la fraction de médicament liée aux protéines plasmatiques ; C la concentration sanguine en médicament et le DFG (Débit de Filtration Glomérulaire).

(2) Autres voies d'élimination

Le foie, responsable de la plus grande part des réactions de métabolisme décrites précédemment, est également impliqué dans l'élimination de certains médicaments.

En effet, après administration par voie orale, les médicaments absorbés par le tube digestif circuleront par la veine porte en direction du foie, où ils pourront être métabolisés (effet de premier passage hépatique) puis rejoindre la circulation générale par la veine cave inférieure, où bien être excrétés dans la bile, au niveau intestinal, pour être éliminés dans les fèces. Cette excrétion biliaire peut être plus ou moins fortement compensée par une réabsorption du médicament dans l'intestin, formant un cycle entre l'intestin, la veine porte, le foie et la bile, appelé «cycle entéro-hépatique».

3. 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 [16]:

- 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.

3.1 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 [15].

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].

4. 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 [18].

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 [19].

5. Mécanisme de libération du principe actif à 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 [20].

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 [21],le pH [22],l'humidité,
- les paramètres intrinsèque sa la phase encapsulée : la solubilité, la température d'ébullition et de fusion,
- les paramètres intrinsèques a la membrane (ou matrice) : la structure chimique des polymères, a masse molaire [23] et sa cristallinité ainsi que l'épaisseur et la porosité de la membrane [24].

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 [25].

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

$$L(\%) = \frac{m_{pricipe\ \ actif\ \ encapsul}}{m_{particule}}$$

En fonction de leur application, il est possible de classer les particules en deux catégories : les systèmes a libération provoquée et les systèmes a libération contrôlée et prolongée. **ç**

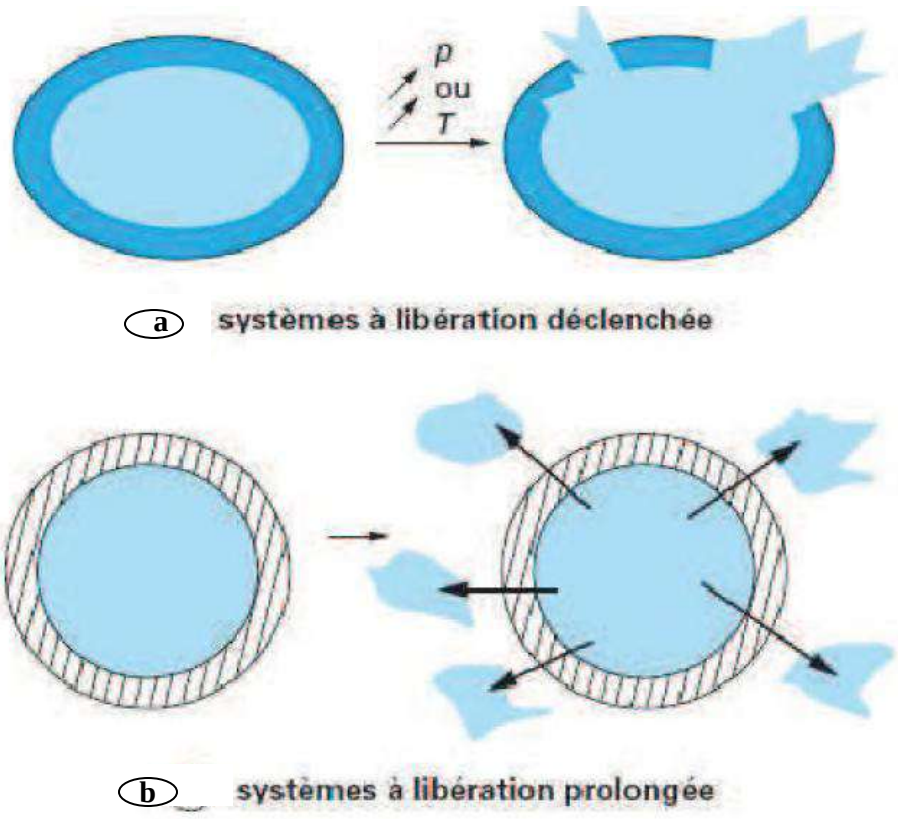


Figure II.2 : Schéma des deux différents types de libération pour les microparticules.

- **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 [26].
- **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-la, la matrice ou la membrane est perméable [27] ou elle se dégrade, se dissout au cours du temps [28](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.

6. Modèles théorique du mécanisme de libérations de principe actif

La libération du principe actif a 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 physiologiques.

7. Diffusion Fickienne

Où le principe actif diffuse à travers les chaînes macromoléculaires du polymère, dû 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:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial \mathrm{x}}[D_c \frac{\partial c}{\partial \mathrm{x}}]0 \qquad 2^{\text{eme}} \text{ loi de Fick}$$

Conclusion

Les principaux concepts et outils rapportés ici permettent la compréhension des phénomènes impliqués entre l'administration d'une ou plusieurs doses d'un médicament et les concentrations (sanguines ou tissulaires) qui seront observées, ainsi que les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme.

III.1 Une application du calcul fractionnaire d'un modèle à la pharmacocinétique

Le développement de nouveaux médicaments ou la recommandation de médicaments pour les patients nécessite un grand nombre de statistiques pour aider le chercheur dans l'étude. Par conséquent, nous avons besoin d'une méthode efficace pour aider nous pour compenser les données manquantes. Par exemple, dans l'étude du changement de la concentration de drogue au fil du temps après l'administration d'une dose intraveineuse au corps, nous devons recueillir de grands nombre d'échantillons de plasma pour voir comment le changement se produit. Cependant, en prenant un grand nombre des échantillons chez un patient est difficile. En conséquence, les modèles mathématiques sont utilisés pour prévoir les données manquantes. Spécifiquement, la pharmacocinétique est le modèle utilisé pour étudier les médicaments.

Pharmacocinétique, en abrégé Pk, est une branche de la pharmacologie dédiée à l'étude des mécanismes d'absorption et de distribution d'un médicament administré, le taux auquel une action de drogue commence et la durée de l'excrétion, les changements chimiques de la substance dans le corps et les l'excrétion et les voies d'excrétion des métabolites du médicament. L'étude de ces processus joue un rôle important dans le choix d'une dose et d'un dosage appropriés régime pour un patient particulier.

Les modèles les plus couramment utilisés dans l'analyse pharmacocinétique sont les compartiments des modèles. Tous les médicaments sont initialement distribués dans un compartiment central avant d'être distribués dans le compartiment périphérique. Si un médicament se répartit rapidement dans le compartiment tissulaire, la cinétique d'élimination du médicament peut être décrite comme un modèle à un compartiment. On l'appelle un compartiment si tous les sites accessibles ont la même cinétique de distribution. Cependant, les médicaments présentant une faible équilibration avec les tissus périphériques sont décrits par un modèle à deux compartiments.

Dans ce mémoire, nous considérons spécifiquement un modèle compartiment ale avec un nouveau calcul fractionnaire. Nous comparons le modèle fractionnaire avec le calcul ordinaire en utilisant des données réelles tirées de la littérature. La comparaison est basée sur des preuves statistiques. Une fois modèle optimal est établi avec les valeurs de paramètres appropriées, on peut l'utiliser pour faire des prédictions.

La figure III.1 représente les données expérimentales [10] de la concentration plasmatique en fonction du temps après l'injection intraveineuse de la dose:

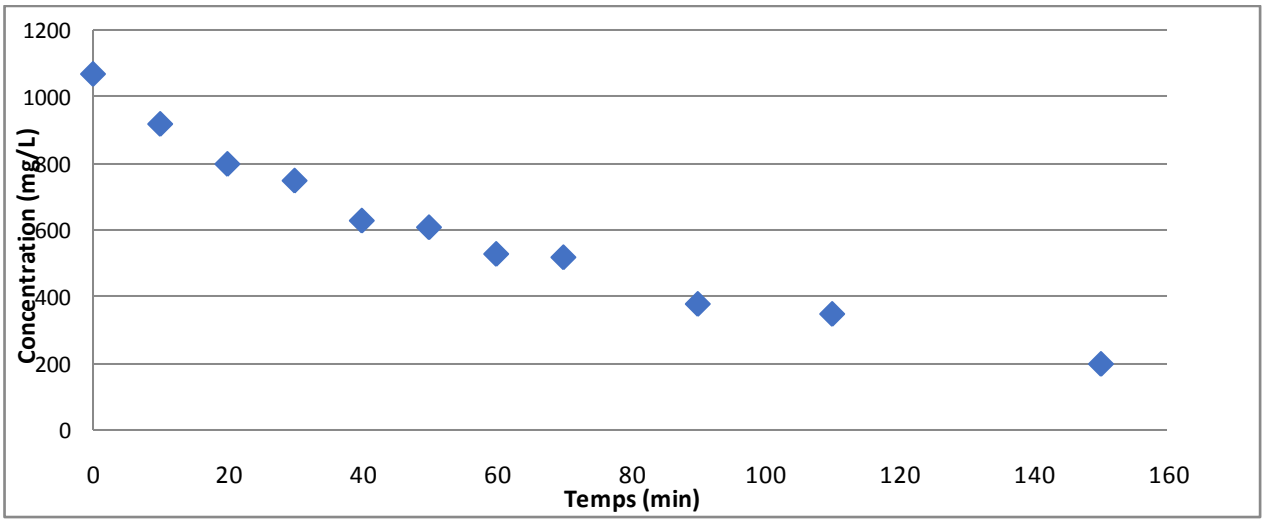


Figure III.1.Données de concentration plasmatique-temps après l'injection intraveineuse de la dose.

Dans ce qui suit on va faire une comparaison entre la modélisation ordinaire et la modélisation fractionnaire de la cinétique de libération d'un principe actif modifié. Trois ordres cinétiques seront testés à savoir : l'ordre zéro, l'ordre un et l'ordre deux.

III.2 Ordre de la cinétique de libération d'un principe actif

La cinétique de libération d'ordre (n) d'un principe actif est donnée par l'équation différentielle ordinaire suivante :

$$\frac{dc(t)}{dt} = -k_n(c(t))^n \qquad (3.1)$$

Avec : $\boldsymbol{c}$ la concentration du principe actif, $\boldsymbol{t}$ le temps de libération et $\boldsymbol{k_n}$ la constante de vitesse de réaction

III.2.1 Cinétique d'ordre zéro (n= 0)

La cinétique d'ordre zéro, s'obtient à partir de l'équation ordinaire (3.1) pour n=0, soit :

$$\frac{dc(t)}{dt} = -k_0 \qquad (3.2)$$

Avec $c|_{t=0} = c_0$

La solution de l'équation (3.2) avec la condition initiale donne :

$$(c(t) - c_0) = k_0\, t \qquad (3.3)$$

Alors l'équation fractionnaire correspondant à la cinétique de libération d'un principe actif d'ordre zéro s'écrit sous la forme suivante:

$$D_t^{\alpha} c(t) = -k_{0f} \qquad (3.4)$$

Avec α l'ordre fractionnaire : $0 < \alpha \leq 1$

La solution de l'équation (3.4) avec la condition initiale en utilisant les transformées de Laplace directe de type Caputo et TL inverse donne :

$$c(t) = c_0 - \frac{k_{0f}\, t^{\alpha}}{\Gamma(\alpha+1)} \qquad (3.5)$$

Avec k_{0f} la constante fractionnaire de la vitesse de réaction d'ordre zéro, Γ(x) la fonction gamma. Les deux constantes (α etk_{0f}) ont été optimisées en utilisant les algorithmes génétiques. Les valeurs optimales sont représentées dans le tableau suivant:

Tableau III.1: Comparaison en termes de performance entre la solution fractionnaire optimale et la solution ordinaire

	α=0.5870	α=1
MSE (mg/L)	462.91	11768
R^2	0.9922	0.8772
k	41.6351	7.0511

Il ressort du tableau (III.1) que la meilleure prédiction est donnée par le modèle fractionnaire (α = 0.5870), le modèle fractionnaire est plus adéquat que le modèle ordinaire, car le coefficient de détermination R^2 =0.9922 est proche de l'unité et une erreur quadratique moyenne plus faible MSE = 462.91.

La **Figure III. 2,** représente en termes de comparaison entre les points expérimentaux, le modèle ordinaire et le modèle fractionnaire.

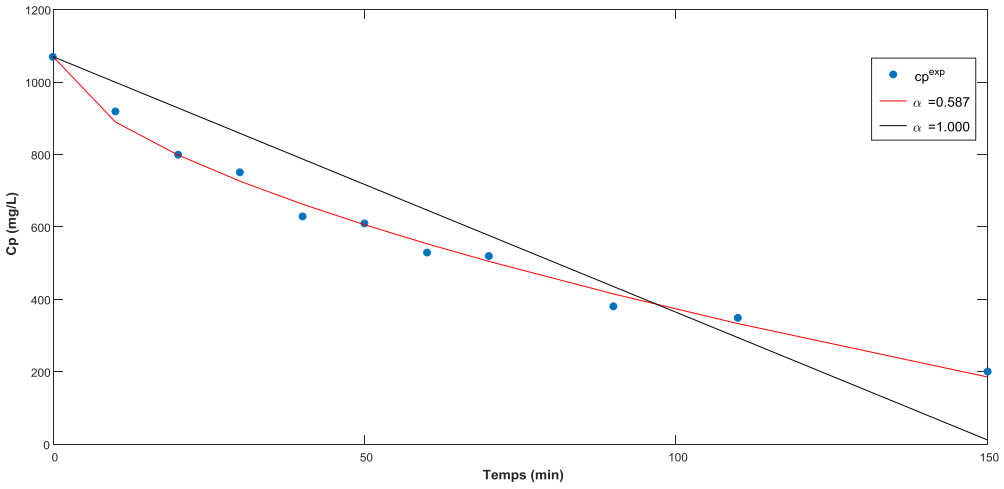


Figure III. 2 Ajustement des points expérimentaux par le modèle expérimentale et le modèle fractionnaire.

D'après la figure (III.2), on constate que la courbe du modèle fractionnaire (α= 0.5870) ajuste bien la majorité des points expérimentaux. Par contre la courbe du modèle ordinaire touche uniquement un point sur les 11 points expérimentaux. Donc il est claire que le modèle fractionnaire et plus perforant que le modèle ordinaire.

III.2.2 Cinétique d'ordre un (n=1)

La cinétique de réaction d'ordre un (n = 1) est donnée par l'équation ordinaire suivante:

$$\frac{dc}{dt} = -k_1 c \qquad (3.6)$$

Avec $c_p\big|_{t=0} = c_{p0}$

La solution de l'équation (3.6) avec la condition initiale donne :

$$c(t) = c_0 e^{-k_1 t} \qquad (3.7)$$

Avec k_1 la constante de vitesse de réaction d'ordre un

L'équation fractionnaire correspondant à la cinétique de libération d'un principe actif d'ordre un s'écrit sous la forme suivante :

$$D_t^{\alpha} C(t) = -k_{1f} C\,(t) \qquad (3.8)$$

Avec k_{1f} la constante fractionnaire de la vitesse de réaction d'ordre un

La solution de l'équation (3.8) avec la condition initiale en utilisant les transformées de Laplace directe de type Caputo et TL inverse, est donnée par :

$$c(t)=c_0 t^{\alpha-1} E_{\alpha,\beta}(-k_{1f} t^{\alpha}) \qquad (3.9)$$

Avec c_0 la concentration initiale (pour t = 0) et $E_{\alpha,\beta}$ la fonction de Mittag-Leffler d'ordre α et β.

Les deux constantes (α et k_{1f}) ont été optimisées en utilisant les algorithmes génétiques. Les valeurs optimales sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau III.2: Comparaison en termes de performance entre le modèle fractionnaire optimale et le modèle ordinaire

	α=0.9160	α =1
MSE (mg/L)	484.9893	904.6428
R^2	0.9920	0.9868
k	0.0164	0.0114

D'après le tableau III.2 il est clair que la meilleure prédiction est donnée par le modèle fractionnaire (α=0.9160), du fait qu'il représente une valeur du coefficient de détermination R^2 plus proche de l'unité et une valeur de l'erreur quadratique moyenne (MSE) plus faible. Alors le modèle avec α=1 donne des résultats acceptable, mais moins.

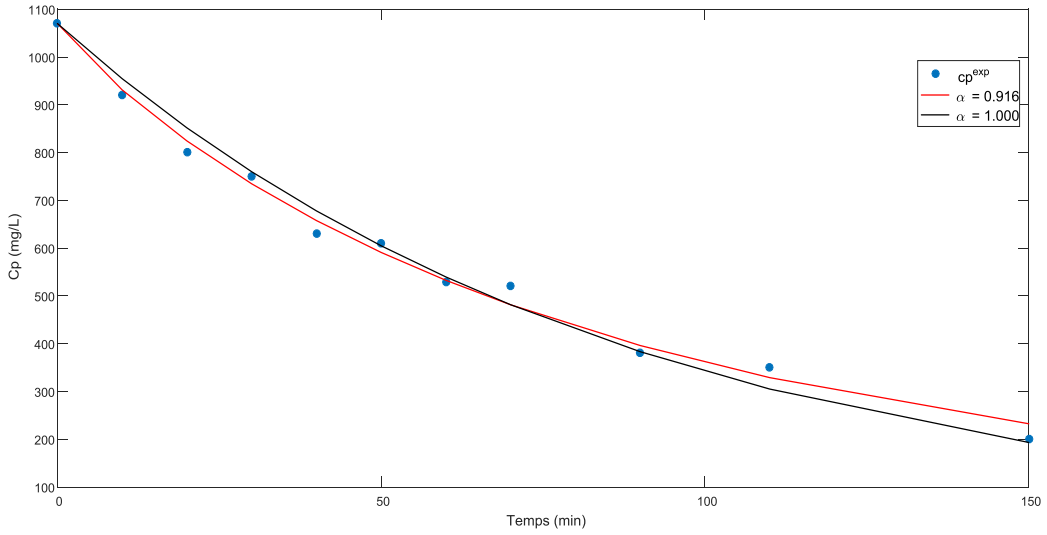


Figure III. 3 : Comparaison de la cinétique expérimentale de libération du principe actif avec le modèle fractionnaire et le modèle ordinaire

Il est clair d'après la figure III.3 que le modèle fractionnaire est plus compétitif de celui du modèle ordinaire.

III.2.3 Cinétique d'ordre deux (n = 2)

La cinétique d'ordre deux, s'obtient à partir de l'équation ordinaire (3.1) pour n = 2, soit :

$$\frac{dc}{dt} = -k_2(\mathrm{c}(t))^2 \qquad (3.10)$$

Avec $c|_{t=0} = c_0$

La solution de l'équation (3.10) avec la condition initiale (t = 0), peut être obtenu en utilisant le changement de variable de $\frac{1}{C(t)} = C(t)$, soit

$$\frac{1}{c(t)} = \frac{1}{c_0} + k_2 t \qquad (3.11)$$

Alors l'équation fractionnaire correspondant à la cinétique de libération d'un principe actif d'ordre deux s'écrit sous la forme suivante :

$$D_t^{\alpha} C(t) = -k_{2f}(C\ (\mathrm{t}))^2 \qquad (3.12)$$

Avec $0<\alpha<1$ et k_{2f} la constante fractionnaire de la vitesse de réaction d'ordre deux

La solution l'équation (3.12) en utilisant le changement de variable vue plus haut et les transformés de Laplace directe de type Caputo et TL inverse, sera :

$$c(t) = \frac{c_0\,\Gamma(\alpha+1)}{\Gamma(\alpha+1)+c_0 k t^{\alpha}} \qquad (3.13)$$

La **Figure III. 4**, représente le lissage des deux modèles fractionnaire et ordinaire avec les points expérimentaux.

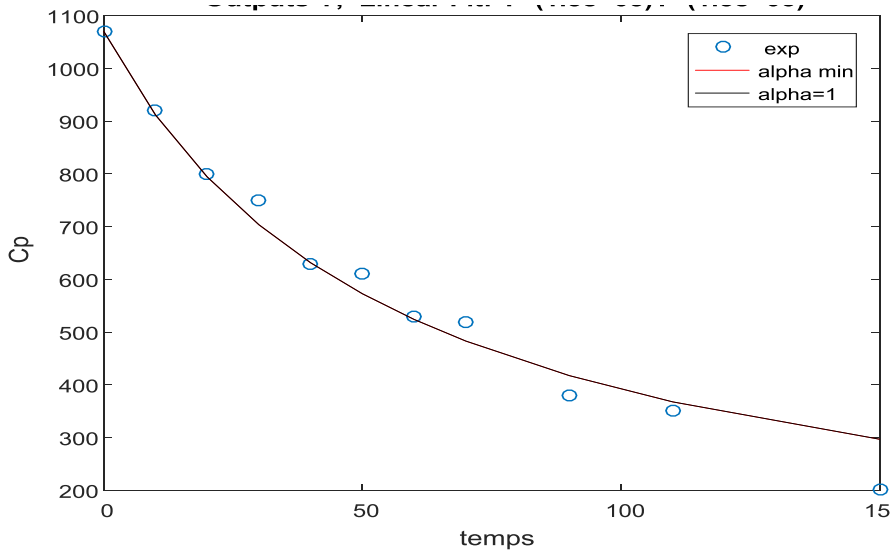


Figure III. 4 lissages des deux modèles fractionnaire et ordinaire avec les points expérimentaux.

On remarque d'après la figure III.4 que le modèle ordinaire α=1se superpose avec le modèle fractionnaire α=1.

Les deux constantes (α et k_{2f}) ont été optimisées en utilisant les algorithmes génétiques. Les valeurs optimales sont représentées dans le tableau suivant:

Tableau III.3: Comparaison de la performance entre le modèle fractionnaire optimale et le modèle ordinaire

	α = α optimale=1	α =1.2
MSE (mg/L)	14690	900.6297
R^2	0.9714	0.9852
k	16239	79571

Il ressort du tableau (III.3) que le modèle fractionnaire (α = 1.2) est plus approprié que le modèle ordinaire en termes de l'erreur quadratique moyenne (MSE) et du coefficient de détermination R^2.

La représentation graphique des valeurs de concentration expérimentales en fonction du temps avec le modèle fractionnaire (α optimale), et le modèle ordinaire (α =1), donnée par la figure III.5.

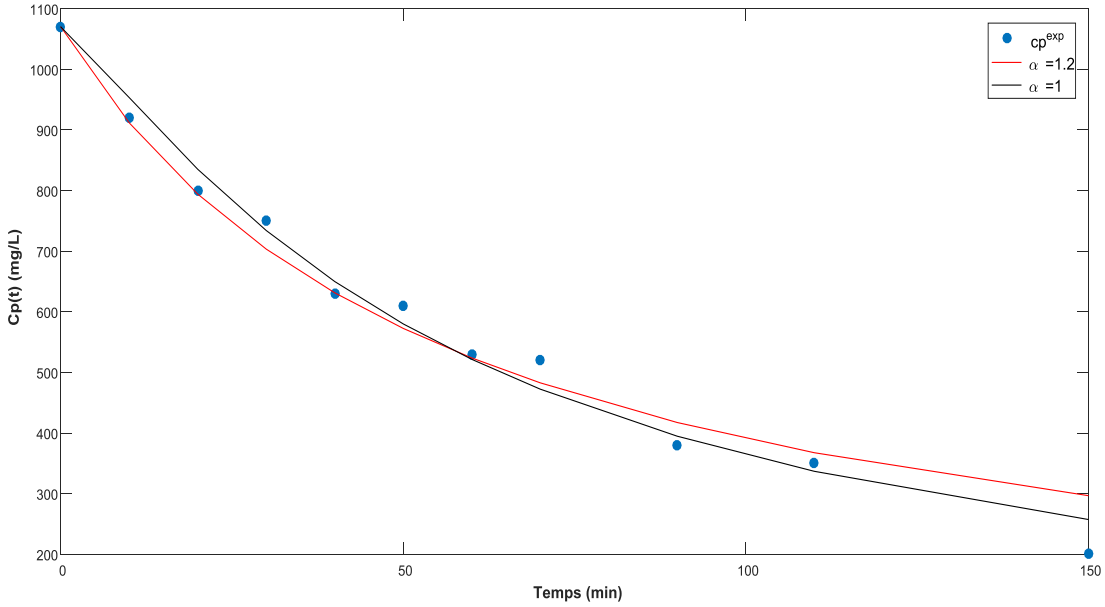


Figure III.5 représentation graphique des valeurs de concentration expérimentales en fonction du temps avec le modèle fractionnaire, et le modèle ordinaire.

Il est clair d'après la figure III.5 que le modèle fractionnaire est plus compétitif de celui du modèle ordinaire.

III.3 Récapitulatif de comparaison en termes d'Histogramme

La comparaison en terme d'histogramme des résultats obtenus de la modélisation ordinaire et fractionnaire de la cinétique de libération du principe actif pour les trois ordres de cinétique zéro, un et deux, sont récapitulés dans les figures III.6 à III.9.

La figure III.5 l'histogramme de comparaison en termes d'erreurs quadratique moyenne (MSE) de la cinétique de libération du principe actif pour les trois ordres de cinétique (zéro, un et deux) et pour les deux modèles (ordinaire et fractionnaire).

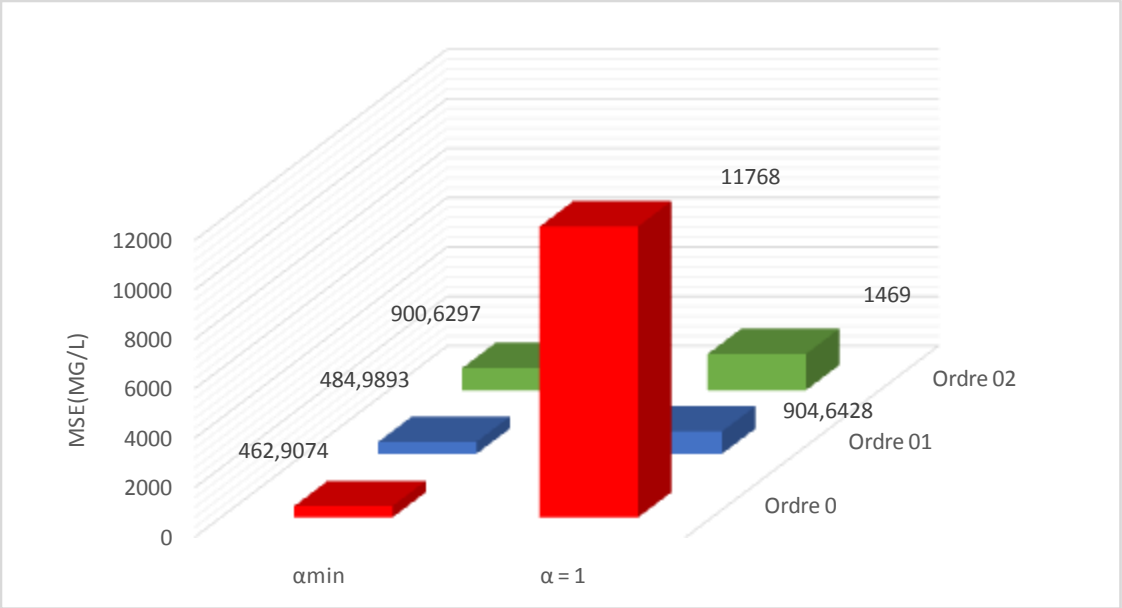


Figure III.6. Histogramme de comparaison en termes d'erreurs quadratique moyenne (MSE) de la cinétique de libération du principe actif pour les trois ordres de cinétique (zéro, un et deux) et pour les deux modèles (ordinaire et fractionnaire).

D'après la figue III.6, il est clair que le modèle fractionnaire est plus performant que le modèle ordinaire quel que soit l'ordre de la cinétique. Car le modèle fractionnaire dans tous les cas donne des valeurs de l'erreur quadratique moyenne (MSE) plus faible que celles du modèle ordinaire.

La figure III.7 l'histogramme de comparaison en termes des coefficients de détermination (R^2) de la cinétique de libération du principe actif pour les trois ordres de cinétique (zéro, un et deux) et pour les deux modèles (ordinaire et fractionnaire).

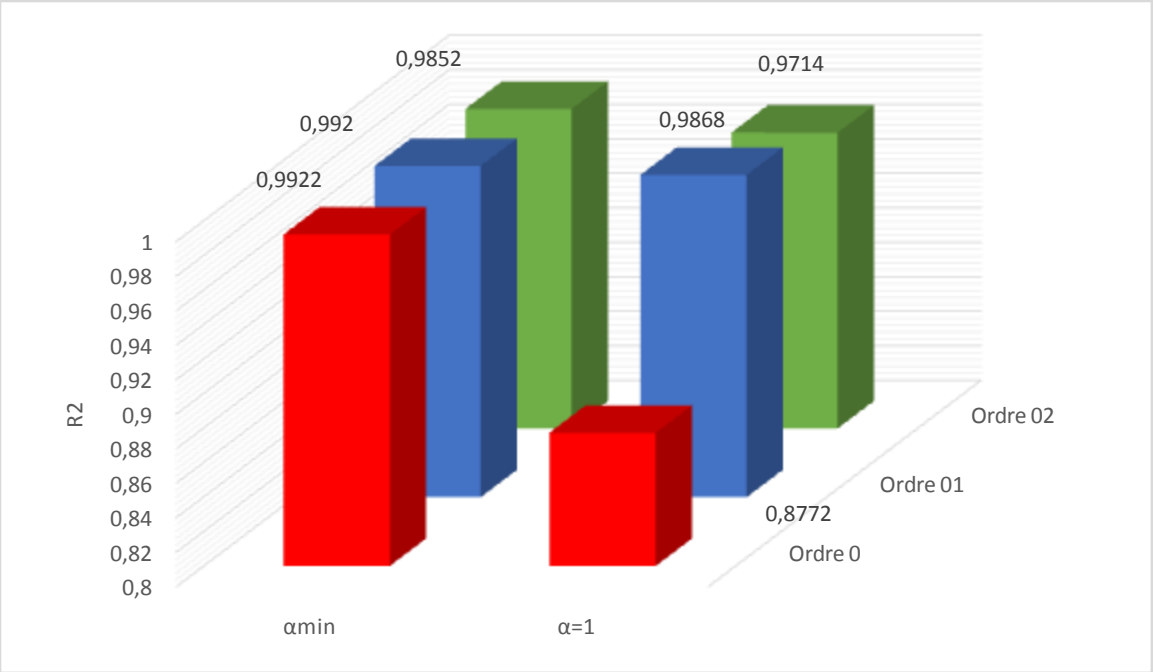


Figure III.7 Histogramme de comparaison en termes des coefficients de détermination (R^2) de la cinétique de libération du principe actif pour les trois ordres de cinétique (zéro, un et deux) et pour les deux modèles (ordinaire et fractionnaire).

D'après la figue III.7, il est clair que le modèle fractionnaire est plus approprié que le modèle ordinaire quel que soit l'ordre de la cinétique. Car le modèle fractionnaire dans tous les cas donne des valeurs des coefficients de détermination (R^2) plus élevé et proche de l'unité que ceux du modèle ordinaire.

III.4 Récapitulatif de comparaison en termes d'Histogramme des modèles fractionnaires

La comparaison des modèles fractionnaires pour les trois ordres de cinétique de réaction (zéro, un et deux) en termes d'erreurs quadratique moyenne (MSE) est illustrée par l'histogramme de la figure suivante :

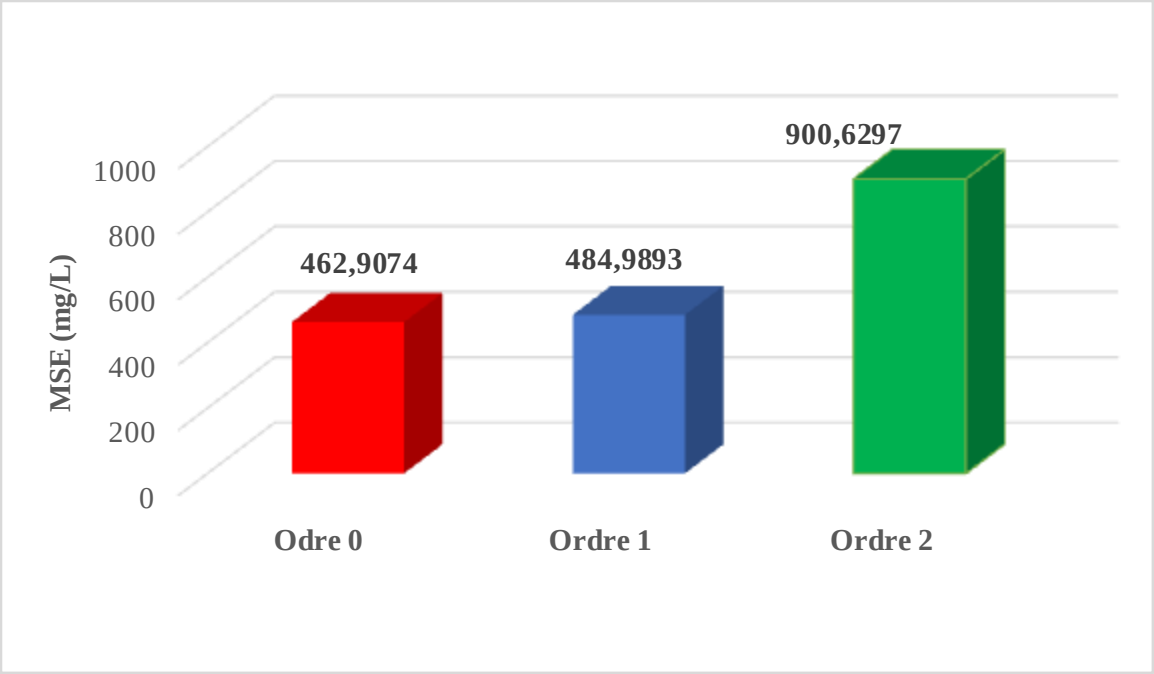


Figure III.8 Histogramme de comparaison en termes d'erreurs quadratiques moyennes (MSE) entre les modèles fractionnaires pour les trois ordres de cinétique de réaction (zéro, un et deux).

D'après la figue III.8, il est clair que le modèle fractionnaire d'ordre zéro est plus performant que les modèles fractionnaires d'ordre un et deux. Néanmoins le modèle fractionnaire d'ordre un est plus concurrentiel au modèle d'ordre zéro. Car les deux modèles fractionnaires (d'ordre zéro et d'ordre un) ont des valeurs très proches en termes d'erreurs quadratique moyennes (MSE).

La comparaison des modèles fractionnaires pour les trois ordres de cinétique de réaction (zéro, un et deux) en termes des coefficients de détermination (R^2) est illustrée par l'histogramme de la figure suivante :

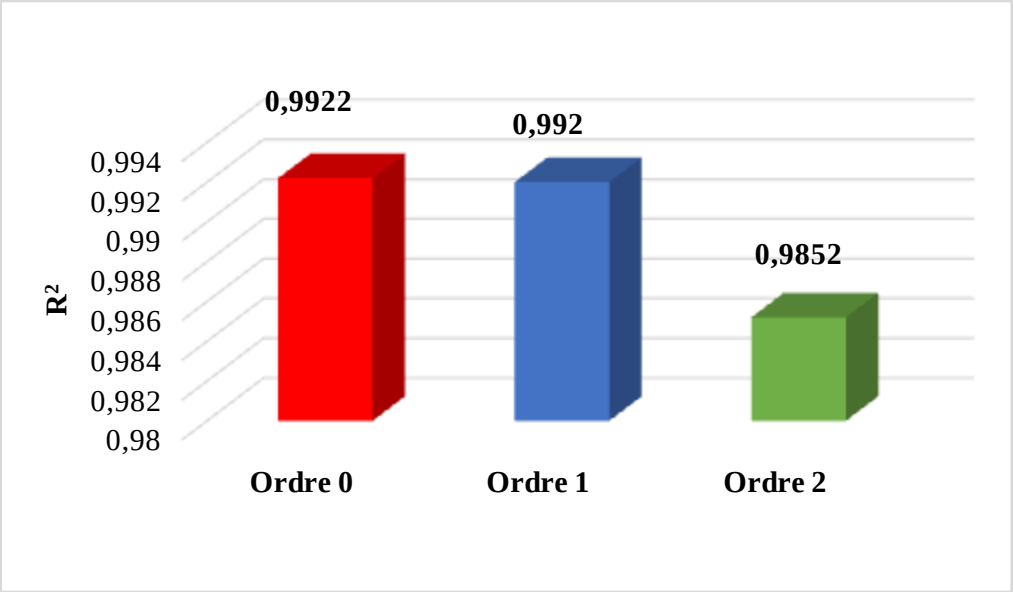


Figure III.9 Histogramme de comparaison des modèles fractionnaires pour les trois ordres de cinétique de réaction (zéro, un et deux) en termes des coefficients de détermination(R^2).

D'après la figue III.9, il est clair que le modèle fractionnaire d'ordre zéro est plus performant que les modèles fractionnaires d'ordre un et deux. Néanmoins le modèle fractionnaire d'ordre un reste le plus concurrentiel au modèle d'ordre zéro. Car les deux modèles fractionnaires (d'ordre zéro et d'ordre un) ont des valeurs très proches en termes d'erreurs quadratique moyenne (MSE).

Conclusion

Dans l'ensemble de cette étude, la cinétique fractionnaire offre une description affable de la cinétique anormale résultante des équations différentielles ordinaires, c'est-à-dire qu'il existe un écart net entre le modèle fractionnaire et le modèle avec description classique. Les modèles pharmacocinétique fractionnaire décrivent plus précisément les données expérimentales de la cinétique de libération du principe actif, cela peut être des eaux phases terminales non exponentielles, dont la présence a été reconnue dans la littérature pharmaceutique en profondeur.

Cette anomalie peut résulter de processus de libération à limitation de réaction et de piégeage à long terme, car la cinétique anormale introduit des effets de mémoire dans le processus qui doit être considéré comme décrit normalement.

L'approche fractionnaire offre une simplicité et une base scientifique valable, puisqu'elle a été appliquée aux problèmes de diffusion et de libération.

La fonction Mittag-Leffler décrit bien les données temporales, contrairement aux lois de puissance empirique qui décrivent les données uniquement pour des temps élevés.

Conclusion générale

Le calcul fractionnaire est une forme généralisée du calcul ordinaire. Les opérations dans calcul classique sont limités à l'ordre entier, cependant, le calcul fractionnaire étend l'afin d'inclure tous les nombres réels positifs. Il y a encore beaucoup de questions ouvertes dans ce théorie en cours de développement doit être répondu. Dans cette thèse, nous avons fermé certaines des lacunes la théorie du calcul fractionnaire .

Après enquête, nous avons remarqué que le calcul fractionnaire a un grand potentiel analyser les problèmes du monde réel. Nous avons démontré que le calcul fractionnaire donne de meilleurs résultats dans la modélisation dans des applications particulières. Pour cela, nous avons proposé une application de fraction calcul différentiel au modèle pharmacocinétique. Ce modèle est important dans l'étude clinique pour recommander une dose ou un régime. En particulier, nous avons appliqué notre théorie à un modèle à un compartiment qui donne la relation entre la concentration de médicament et le temps. Nous avons d'abord approché solutions utilisant un modèle fractionnaire. Ensuite, nous comparons entre notre théorie et le calcul ordinaire en utilisant des données réelles. Notre étude a montré que les modèles fractionnaires donnaient les meilleurs résultats, pas seulement cela, aussi la meilleure prédiction pour les futures données.

En outre, nous espérons étendre les applications de modèles fractionnaires pour rapprocher la solution de modèles à deux compartiments. Ces modèles étudient la concentration plasmatique dans le temps en deux compartiments au lieu d'un compartiment.

REFERENCE

[1] R. Darling and J. Newman. On the short behaviour of porous interaction electrodes. J. of the Electrochemical Society **144**, 3057–3063 (1997). 1

[2] J. Battaglia, L. Le Lay, J.C. Batsale, A. Oustaloup, and O. Cois. Heat flux stimation through inverted non integer identification models. International Journal of Thermal Science **39**, 374–389 (2000). 1

[3] C.R. Serment. Synthèse d'un isolateur d'ordre non entier fondé sur une architecture arborescente d' éléments viscoélastiques quasi-identiques. Thèse de Doctorat, Université Bordeaux 1, France (2001). 1

[4] O. Cois, A. Oustaloup, E. Battaglia, and J.L. Battaglia. Non integer model from modal decomposition for time domain system identification. Proc. IFAC Symposium on System Identification, Santa Barbara, USA (2000). 1

[5] R. Hilfer. Applications of Fractional Calculus in Physics. World Scientific Publ. Co(2000).

[6] J. Sabatier, O.P. Agrawal, and J.A. Tenreiro Machado. Advances in fractionalcalculus. Springer (2007).

[7] K.B. Oldham and J. Spanier. The Fractional Calculus. Academic Press, York andLondon (1974).

[8] S. G. Samko, A. A. Kilbas, and O. I. Marichev. Fractional integrals and derivatives :theory and applications. Gordon and Breach (1993). 4, 18, 19, 20, 23, 27

[9] R. Hilfer. Threefold introduction to fractional derivatives. In G. Radons R. Klagesand I. M. Sokolov, editors, Anomalous Transport: Foundations and Applications.Wiley-VCH (2008). 4, 7

[10] L. Euler. De progressionibustranscentibus, sevquarumterminialgebraice dari nequeuntComment. Acad. Sci. ImperialisPetropolitanae**5**, 36–57 (1738).

[11] K.B. Oldham and J. Spanier. The replacement of fick's laws by a formulation involvingsemidifferentiation. J. Electroanal. Chem. **26**, 331–341 (1970).

[12] G. M. Mittag-Leffler, SopraIafunsione E_(x), rend. accad. Lincei, ser. 5, 13, (1904).[13] Ritschel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 3 ed: Drug Intelligence Publications, Inc. (1986).

[14] Besson M, principe de la pharmacocinétique appliquée à la clinique. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de Genève(2008).[15] Mendoume-NZE J.S: Les hydrogels et les nanogels : des formes galéniques innovantes pour une libération ciblée des principes actifs. Faculté de pharmacie, Université de Nantes(2008).

[16] Bourguignon L, Golfier L, Chatillon F, Bontemps H, Brantus J. Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine: présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu. Journal de pharmacie clinique(Paris) 2006;25(2):105-109.

[17] Boudenouna A : Méthodologie de la formulation dune forme orale solide à libération prolongée, thèse de doctorat, Université de Toulouse., (2010).

[18] Raumel R: Les différentes formes galéniques et voies d'administration. ue2.11.s1. pharmacologie et therapeutiques, (2015).

[19] Lahnin A: Les formes galéniques orales à libération modifiée, thèse de doctorat, Université Cheikh Anta Diop de Dakar ,(2002).

[20] Khaber Azi M: 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, (2011).

[21] Guo H.L., Zhao X.P., and Wang J.P: Synthesis of functional microcapsules containing suspensions responsive to electric fields. Journal of Colloid and Interface Science, 284 (2): p. 646-651, (2005).

[22] Gao C.Y., Mohwald H. and Shen J.C: Thermosensitive poly (allylamine)-g-poly (Nisopropylacrylamide): synthesis, phase separation and particle formation. Polymer. 46(12): p. 4088-4097,(2005).

[23**]** Lamprecht A., Yamamoto H., Takeuchi H., and Kawashima Y: pH-sensitive microsphere delivery increases oral bioavailability of calcitonin. Journal of Controlled Release. 98(1): p. 1-9, (2004).

[24**]** Braunecker J., Baba M., Milroy G.E. and Cameron R.E: The effects of molecular weight and porosity on the degradation and drug release from polyglycolide, International Journal of Pharmaceutics. 282: p. 19-34, (2004).

[25] Klose D., Siepmann F., Elkharraz K., Krenzlin S., and Siepmann J: How porosity and size affect the drug release mechanisms from PLGA-based microparticles. International Journal of Pharmaceutics. 314(2): p. 198-206,(2006).
[26] Pinto Reis C., Neufeld R.J., Ribeiro A.J. and Veiga F: Nanoencapsulation Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine. 2(1): p. 8-21, (2006).
[27] Richard J., Benoit J.P, Microencapsulation, Technique de l'Ingenieur. J 2210, p1 –20, (2000).