

**RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

*Université Abderrahmane Mira-BEJAIA
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés*

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER II

En Génie des Procédés
Spécialité : Génie pharmaceutique

Thème

**Influence du milieu physiologique sur la cinétique de
libération d'un principe actif (cardiovasculaire) dans des
microcapsules de polymères biodégradables.**

Réalisé par :

BENMAADI Dounia Insaf

BENCHALLAL Fadia

Encadreur : Pr. H. BELKACEMI

Co-encadreur Invité : N. IFOURAH

Membres de jury

Président de jury: K.Belhamel

Examineur :H.Djidjelli

Année Universitaire : 2019/2020

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale..... 1

Chapitre I : Généralités sur les maladies cardiovasculaires et la vectorisation du principe actif

I.1. Le système cardiovasculaire	3
I.2. Les maladies cardiovasculaires	3
I.2.1. Définition.....	3
I.2.2. Les maladies cardiovasculaires et leurs classes pharmaceutiques.....	4
I.2.3. Facteurs de risques cardiovasculaires.....	4
I.2.4. Les maladies cardiovasculaires les plus fréquentes	5
I.3. L'hypertension Artérielle	5
I.3.1. Définition	5
I.3.2 Types de HTA.....	6
I.4. Les médicaments cardiovasculaires	6
I.4.1. Médicaments d'insuffisance cardiaque	6
I.4.1.1. Digitaliques (Glucosides cardiotoniques)	6
I.4.1.2. Inhibiteurs des phosphodiesterases	6
I.4.2. Les Antiangoreux	7
I.4.2.1 Dérivés nitrés.....	7
I.4.2.2 Molsidomine.....	7
I.4.3 les Anti arythmiques.....	7
I.4.4 les antihypertenseurs	7
I.4.4 .1 les bêtabloquants	8
I.4.4.2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).....	8
I.4.4.3 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	8
I.4.4.4 Les diurétiques.....	9
I.4.4.5 Antagonistes du calcium	9
I.4.4.5.1 Cas de l'Amlodipine.....	10
1- Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques.....	10
3- Propriétés pharmacodynamiques.....	11
2- Propriétés pharmacocinétiques de l'Amlodipine.....	11
4- Les effets indésirables.....	12
5- Contre-indication.....	12

La dimension pharmaceutique, regroupe de nombreuses thématiques reliant ainsi nature, environnement et criblage. La conception de formes médicamenteuses est alors, l'une des pistes la plus exploitée dans ce domaine. En effet, elle est capable de protéger un principe actif, de le véhiculer dans l'organisme jusqu'à son site d'action et d'y assurer une libération plus ou moins prolongée. C'est pourquoi, les microparticules (microsphères et microcapsules) sont largement employées comme base thérapeutique [1].

En outre, utiliser des systèmes de délivrance de molécules thérapeutiques vers un organe, un tissu ou une cellule malade est une étape indispensable dans cette recherche. L'essor considérable des nanotechnologies a permis d'aboutir au concept de la vectorisation.

La vectorisation, consiste à maîtriser la distribution du médicament à travers l'organisme jusqu'au site de son action thérapeutique. Elle contribue au traitement et à la création locale d'une concentration plus élevée en principe actif dans l'organisme vivant. Elle améliore de ce fait, son efficacité tout en réduisant les effets secondaires indésirables et les intolérances. Cela dit, l'inconvénient majeur de cette approche réside dans la complexité des systèmes. Ces derniers, doivent être systématiquement adaptés à la fois au principe actif à vectoriser et à la cible [1].

En industrie pharmaceutique, l'encapsulation présente un intérêt particulier et fournit de nombreuses possibilités d'application médicale. Elle vise à encapsuler selon un procédé déterminé, la substance active dans une matrice afin d'améliorer les propriétés de biodisponibilité, de conservation et de présentation du produit médicamenteux [2].

Il existe un processus bien défini afin d'obtenir une libération contrôlée. Il s'agit de l'incorporation d'un principe actif dans des systèmes à base de polymères d'origine naturelle ou synthétique. Cette typologie de système, doit être identifiée comme un matériau biocompatible, biorésorbable et biodégradable. Elle doit être aussi distinguée comme une matrice aussi, ayant ainsi la capacité de libérer une molécule suivant un mécanisme défini [1].

C'est dans cette dynamique que s'inscrit notre travail de recherche. Or, nous allons tenter de former des microparticules comportant un principe actif "Amlodipine" dans des polymères biodégradables, en appliquant la technique de micro-encapsulation par gélification ionique, par optimisation des différents paramètres du procédé avec la méthodologie des plans d'expériences. Le but de cette recherche est d'obtenir une libération contrôlée par amélioration des cinétiques de relargage de la substance active des microparticules, dans différents milieux physiologiques, le milieu gastrique, duodénal, intestinal et sanguin.

Notre présent mémoire s'articulera en trois chapitres principaux :

- **Les deux premiers chapitres** concerneront **l'état d'art autour du sujet**. Ils donneront un aperçu sur les maladies cardiovasculaires et la vectorisation d'un principe actif. La méthodologie employée, est celle de la micro-encapsulation ainsi que le concept de libération des médicaments dans l'organisme.
- **Le troisième chapitre** se subdivisera en deux parties, **la première** consistera à la présentation des matières premières ainsi que le mode opératoire de préparation des microparticules par gélification ionique.

La seconde comportera une étude de cas d'une encapsulation d'un principe actif cardiovasculaire présentée sous forme d'un tableau de comparaison entre deux études faites sur l'encapsulation d'un principe actif cardiovasculaire (Amlodipine et chlorhydrate d'Acébutolol) par deux procédés double émulsion H/E/H et gélification ionique. Ce tableau consistera en premier lieu à présenter les différents protocoles expérimentaux ainsi que les différentes méthodes appliquées. En deuxième lieu, une comparaison des différentes études de cinétique de libération des microcapsules, testées in vitro dans deux milieux simulés, le milieu gastrique (PH=1,2) et le milieu intestinal (PH=6,8).

Enfin, une conclusion résumera essentiellement l'étude réalisée dans ce mémoire.

I-1 Le système cardiovasculaire

Les trois grands types de vaisseaux sanguins du système cardiovasculaire (veines, artères et capillaires) forment un système fermé. L'ensemble du système cardiovasculaire est un réseau d'environ cinq mille kilomètres de long (**Figure I.1**), dans ce système cardiovasculaire on a la circulation pulmonaire (aussi appelée petite circulation) et la circulation systémique (aussi appelée grande circulation). Dans la circulation systémique, les veines conduisent le sang pauvre en oxygène et riche en dioxyde de carbone des organes vers le cœur tandis les artères conduisent le sang riche en oxygène du cœur vers des organes pour les alimenter. Par contre, dans la circulation pulmonaire, les artères conduisent le sang pauvre en oxygène du cœur vers les poumons où il se débarrasse du gaz carbonique et s'enrichit en oxygène pour retourner vers le cœur par les veines pulmonaires. Les capillaires sont intermédiaires entre les veines et les artères, et sont le siège de l'échange entre les organes et le sang [1].

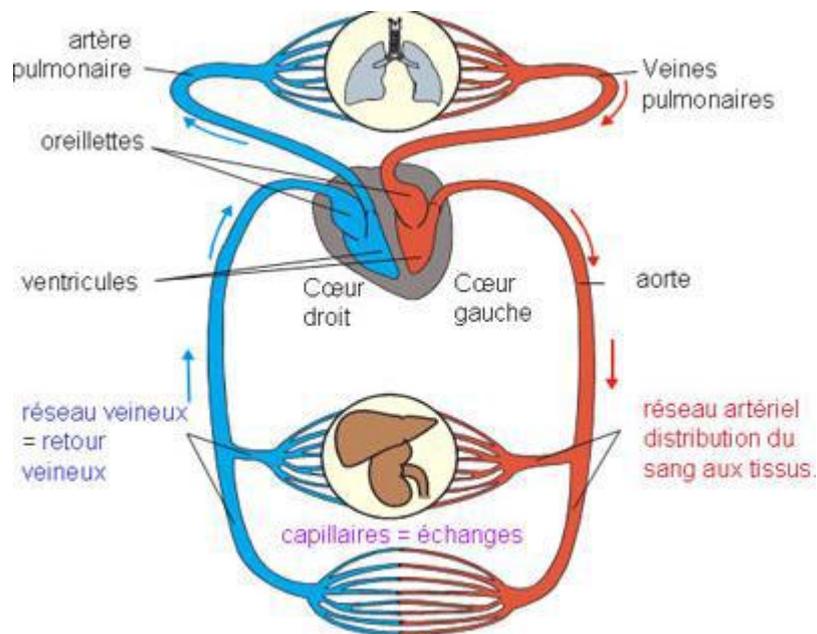


Figure I.1 : Anatomie du système cardiovasculaire [1].

1.2 Maladies cardiovasculaires

I.2.1 Définition

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde : Quatre décès sur cinq par maladie cardiovasculaire dans le monde surviennent par crise cardiaque ou AVC (accident vasculaire cérébral). Il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardio-vasculaires que de toute autre cause.

Elles constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, qui comprennent

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

Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont généralement des événements aigus et sont principalement dus à l'obstruction d'une artère, empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau. Leur cause la plus courante est la constitution d'un dépôt gras sur les parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots [1].

I.2.2 Les maladies cardiovasculaires et leurs classes pharmaceutiques

On retrouve certaines classes pharmacologiques comme traitement de pathologie cardiovasculaires différentes :

- Hypertension artérielle (HTA) : traitée par les antihypertenseurs.
 - Insuffisance coronaire : traitée par les anti-Angineux, anti-ischémique, anti-ischémique hypolipémiant.
 - Insuffisance cardiaque : traitée par les Inotropes positifs, Betabloquants, vasodilatateurs.
 - Troubles du rythme : traitée par les anti-arythmiques, antithrombotiques.
 - Pathologie veineuse et artérielle : traitée par les vasodilatateurs et anti-thrombotiques.
- [2].

I.2.3 Facteurs de risque cardiovasculaires

C'est l'état clinique et biologique qui augmente la survenue d'un évènement cardiovasculaire, ils sont divisés en deux types présentés dans le tableau I.1 ci-dessous [4].

Tableau I.1 : Facteurs de risque cardiovasculaires

Les facteurs de risque modifiables	Les facteurs de risque non modifiables
<ul style="list-style-type: none"> ➤ L'hypertension artérielle ➤ Le tabac : Il favorise le rétrécissement des artères. ➤ L'obésité ➤ Sédentarité ➤ Le diabète ➤ THS (traitement hormonal substitutif) ➤ Manque de sommeil ➤ Alcool ➤ Contraception hormonale ➤ Le cholestérol : l'augmentation de LDL-cholestérol est directement associé au rétrécissement des artères. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L'âge ➤ Le sexe ➤ Les antécédents familiaux

I.2.4 Les maladies cardiovasculaires les plus fréquentes

- **Insuffisance cardiaque** : l'incapacité du cœur d'assurer le débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme [5].
- **L'hypertension artérielle HTA** : elle est déterminée par le débit cardiaque, le volume sanguin et la résistance périphérique.

I.3. L'hypertension Artérielle

I.3.1 Définition

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comme une pression artérielle systolique (PAS) égale ou supérieure à 140 mmHg et/ou une

pression artérielle diastolique (PAD) égale ou supérieure à 90 mmHg. Elle représente la principale cause de morbi-mortalité cardiovasculaire. Le traitement a réduit significativement l'incidence de ses complications. Ainsi, l'HTA pose un problème de santé publique par le nombre de sujets concernés [6-8] dans le monde.

I.3.2 Types de HTA

Il existe deux types de HTA :

1- HTA essentielle :

95 % des HTA n'ont pas de cause retrouvée, représentés par l'HTA essentielle. Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition d'une HTA, comme l'hérédité, les médicaments ou les toxiques (régliste, vasoconstricteurs), l'excès pondéral (25 % des sujets en surpoids sont hypertendus), les facteurs nutritionnels ou environnementaux (consommation sodée, alcool, sédentarité, stress).

2- HTA secondaire : représente 5% des cas et elle peut être liée à plusieurs facteurs.

I.4. Les médicaments cardiovasculaires

Ils sont répertoriés en plusieurs sous-classes pharmacologiques en fonction du type de maladies cardiovasculaires et de leurs actions pathologiques.

I.4.1 Médicaments d'insuffisance cardiaque

Différentes classes de médicaments peuvent être associées en cas d'insuffisance cardiaque. Le traitement doit être adapté au cours du temps et en fonction de l'évolution de la maladie et des symptômes. Les médicaments prescrits sont à prendre régulièrement, tout au long de la vie [9].

I.4.1.1 Digitaliques (Glucosides cardiotoniques)

Connus et utilisés depuis très longtemps, les digitaliques (glucosides cardiotoniques) sont des substances d'organes naturels contenues dans diverses plantes (digitale, scille) [10].

I.4.1.2 Inhibiteurs des phosphodiéstrases

Ils associent un effet inotrope positif et un effet vasodilatateur. Ils améliorent l'état thermodynamique en cas d'insuffisance cardiaque aigüe sans hypotension importante.

Trois produits sont utilisés et réservés à l'usage hospitalier : l'amrinone, l'émissionne et la milrinone [11].

I.4.2 Les Antiangoreux

Le déséquilibre entre les besoins en oxygène du myocarde et les apports d'oxygène par la circulation sanguine coronaire engendre la crise d'angine de poitrine. Afin de prévenir cette crise, il est nécessaire de diminuer les besoins en oxygène et augmenter le débit sanguin.

Certains médicaments sont actifs à titre curatif et préventif sur la crise d'angor.

D'autres sont utilisés dans l'insuffisance coronarienne chronique avec un double but : diminuer la gêne fonctionnelle et réduire les risques d'infarctus du myocarde. On distingue :

I.4.2.1 Dérivés nitrés

La nitroglycérine et les nitrates organiques exercent une relaxation des muscles lisses et donc une vasodilatation généralisée prédominante sur le système veineux [12].

On utilise sur le plan thérapeutique les conséquences de ces effets vasculaires au niveau du cœur. La diminution de l'apport de sang veineux et de la résistance artérielle soulage le cœur. De ce fait, le bilan en oxygène s'améliore [13].

I.4.2.2 Molsidomine

Est un donneur de monoxyde d'azote, exerçant un effet anti-ischémique de la même façon que les dérivés nitrés, par une augmentation de la capacitance veineuse, ce qui induit à son tour une réduction de pré-charge, de la tension pariétale et des besoins en oxygène, sans entraîner d'accoutumance [14].

I.4.3 les Antiarythmiques

Ce sont des médicaments qui régularisent le fonctionnement du cœur. Ils sont utilisés pour corriger une gêne fonctionnelle : palpitation, malaise ou pour prévenir un risque vital prophylaxie des arythmies après un infarctus récent [10].

I.4.4 les antihypertenseurs

Le contrôle de la pression artérielle et son maintien dans une fenêtre de valeurs cibles est primordiale. Les avantages d'un traitement anti hypertensif se définissent principalement sous

deux aspects différents. Tout d'abord, au niveau clinique, la réduction de la pression artérielle est associée à une réduction de la morbidité et de la mortalité. Les données découlant d'une récente méta-analyse suggèrent que les pourcentages de réduction des événements cardiovasculaires sont de l'ordre de 30% pour un accident vasculaire cérébral, et de 23% pour un infarctus du myocarde, associé à une réduction de pression systolique de 10 mm Hg et de pression diastolique de 4 mm Hg [15]. D'autre part, traiter l'hypertension permet au système de santé d'éviter des coûts futurs pour le traitement des conséquences de l'hypertension, comme les désordres rénaux ou un infarctus du myocarde [16]. Cette situation est d'autant plus vraie pour les personnes à haut risque cardiovasculaire.

Une fois l'hypertension diagnostiquée, une stratégie de traitement doit être mise en place, au niveau des modifications du rythme cardiaque.

Des habitudes de vie et/ou de l'initiation d'un traitement pharmacologique. Le choix du traitement se fait selon le stade de l'hypertension, la présence de dommages aux organes cibles ou de facteurs de risque cardiovasculaires. Les médicaments antihypertenseurs agissent aux différents sites anatomiques du contrôle de la pression artérielle, soit au niveau du système nerveux central, soit de la résistance artérielle, ou du cœur et des reins [17].

I.4.4.1 les bêtabloquants

Ce sont des produits qui inhibent de façon compétitive l'effet bêta des amines sympathomimétique sur le cœur.

Ils réduisent la conduction auriculo-ventriculaire. En fait, le degré du ralentissement cardiaque dépend de l'état du système sympathique. Au repos, il y aura peu de changement ; en revanche à l'effort, on peut s'attendre à une accélération cardiaque [10].

I.4.4.2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Ce traitement permet de bloquer le système rénine-angiotensine de manière chronique. Ils ont pris une place importante dans le traitement de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque [10].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont indiqués lors de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique [18].

I.4.4.3 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont une nouvelle classe de substances qui inhibent le système rénine-angiotensine, mais par un mécanisme différent de celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine. Ils agissent par antagonisme au niveau

des récepteurs de l'angiotensine II. Ils inhibent donc l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II exogène et préviennent la sécrétion d'aldostérone induite par ce peptide.

Les sartans, molécules de nature non peptidique, font partie des traitements les plus récents de l'hypertension artérielle. Le blocage des récepteurs de l'angiotensine II par les sartans entraîne une augmentation de la concentration d'angiotensine II, sans incidence sur celle de la bradykinine. La baisse de tension artérielle est comparable à celle obtenue avec les autres antihypertenseurs, sans toutefois, nécessiter une stimulation préalable du système rénine-angiotensine [19].

I.4.4.4 Les diurétiques

Les diurétiques sont des agents pharmacologiques qui ont pour but d'augmenter l'excrétion rénale du sodium (Na^+) et de l'eau.

Il existe trois types principaux de diurétiques dont le site d'action se place différemment au niveau du néphron :

- **Les thiazidiques et apparentés** : leur action se situe entre la branche ascendante de Henlé et le segment de dilution distal. Ils n'ont pas d'action sur la concentration urinaire proximale, mais ils inhibent la réabsorption du chlorure de sodium. Ils ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale (ils sont contre-indiqués car inefficaces en cas d'insuffisance rénale sévère).
- **Les diurétiques de l'anse** : ils bloquent les mouvements du chlore et du sodium au niveau de la branche ascendante de Henlé, empêchant ainsi la réabsorption du Na^+ . Ces diurétiques sont puissants par leur action rapide et brève et ils ne sont pas actifs en cas d'insuffisance rénale.
- **Les diurétiques distaux** : leur action se fait au niveau du tube contourné distal ; ils diminuent l'excrétion du potassium et d'ion H^+ et augmentent la fraction de sodium excrétée d'environ 2%. Ce sont des inhibiteurs potassiques, faiblement natriurétiques et contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale

Les diurétiques provoquent une natriurèse, entraînant une contraction du volume plasmatique et extracellulaire, une diminution initiale du débit cardiaque et une baisse de la pression artérielle. On observe ensuite un retour vers les valeurs initiales du volume plasmatique et du débit cardiaque et une diminution des résistances périphériques.

I.4.4.5 Antagonistes du calcium

Appelé aussi « les inhibiteurs calciques » ou bien « bloqueurs de canaux ioniques », sont indiqués dans le traitement d'affections cardiovasculaires majeures [10]. À l'intérieur de cette classe hétérogène, on distingue habituellement quatre familles ou groupes chimiques dont les chefs de file possèdent des profils pharmacologiques différents, liés à leur sélectivité tissulaire ou au type de canal calcique bloqué préférentiellement.

la nifédipine, représentant du groupe des dihydropyridines (DHP), possède une sélectivité vasculaire marquée qui l'expose à une moindre réduction de la contractilité et de la conduction cardiaque que le vérapamil, chef de file des phénylalkylamines, dont la sélectivité cardiaque est plus importante. Le diltiazem, chef de file des benzothiazépines, présente un profil intermédiaire. À l'inverse des molécules précédentes, bloqueurs préférentiels des canaux de type L, le mibéfradil, dérivé tétralol non commercialisé, agit préférentiellement sur les canaux de type T [20].

Les inhibiteurs calciques inhibent le transfert transmembranaire du calcium. Ils diminuent ainsi le taux du calcium libre intracellulaire, ce qui a pour conséquence de réduire le tonus du muscle lisse vasculaire. Cet effet s'exerce essentiellement au niveau pré capillaire, c'est-à-dire sur les vaisseaux de petit calibre dont le tonus vasoconstricteur est anormalement élevé chez la plupart des hypertendus. Il s'agit du principal mécanisme d'action des antagonistes calciques sur la pression artérielle [21].

I.4.4.5.1 Cas de l'Amlodipine

1- Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques

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

L'amlodipine inhibe de façon sélective le passage des ions calcium à travers la membrane cellulaire, plus particulièrement celle du muscle lisse vasculaire plutôt que celle du muscle cardiaque. L'amlodipine n'altère pas la concentration plasmatique du calcium. À pH physiologique donné, l'amlodipine est un composé ionique ; son interaction cinétique avec les récepteurs des canaux calciques se caractérise par sa fixation graduelle aux récepteurs suivie de la dissociation de ces derniers. Les données expérimentales nous permettent de croire que l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs spécifiques des dihydropyridines et aux autres récepteurs [22].

- Effet sur l'hypertension : L'amlodipine abaisse la tension artérielle en entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et en réduisant la résistance vasculaire.

- Angine de poitrine : On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action de l'amlodipine pour soulager l'angine de poitrine. L'amlodipine (Bésylate) est un vasodilatateur des artères et des artérioles périphériques. Elle abaisse donc la résistance vasculaire totale, réduisant ainsi le travail du cœur (postcharge). On croit que cette réduction de la postcharge atténue l'ischémie et soulage l'angine d'effort, en diminuant les besoins en oxygène du myocarde ainsi que sa consommation d'oxygène.

L'amlodipine agit en tant que,

- Inhibiteur calcique.
- Vasodilatateur.
- Antihypertenseur.
- Anti-angoreux.

2- Propriétés pharmacocinétiques de l'Amlodipine [23] :

- **Absorption**

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

- **Distribution**

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

- **Metabolisme**

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

- **Elimination**

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

3- Propriétés pharmacodynamiques

Chez les patients angoreux, l'administration d'amlodipine augmente la durée de l'effort, comme les autres antagonistes du calcium, l'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques.

Chez les patients transplantés rénaux hypertendus, l'amlodipine administrée à la posologie usuelle, diminue la pression artérielle, augmente le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire et diminue les résistances vasculaires rénales [24].

4- Les effets indésirables

Dans les études cliniques contrôlées par placebo chez des patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des œdèmes dans 11,1 %. L'incidence des vertiges était de 3,4 %. Des maux de tête et une sensation de fatigue ont fréquemment été observés ainsi que des crampes musculaires, des nausées, une somnolence, des douleurs abdominales, des palpitations et une rougeur au visage ont été rapportés occasionnellement [2].

5- Contre-indication

- Hypersensibilité dihydropyridines
- Hypersensibilité amlodipine
- Hypotension sévère
- Choc
- Obstruction à l'éjection du ventricule gauche
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus du myocarde en phase aiguë
- Allaitement
- Grossesse

L'amlodipine est contre-indiquée chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine, à l'amlodipine
- Une hypotension sévère.
- Un choc (y compris choc cardiogénique).
- Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de degré élevé).
- Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

II.1 Introduction

Les pathologies sont soignées par des médicaments administrés dans l'organisme, soit directement dans le sang par voie parentérale, soit indirectement par le biais du système digestif pour la voie orale où le principe actif est distribué dans l'organisme en fonction de ses propriétés physico-chimiques.

La proportion de principe actif qui atteint effectivement le site d'action est donc faible comparée à la dose administrée. Entre-temps, l'accumulation de ces substances dans des tissus, qui ne sont pas impliqués dans la maladie, peut provoquer des réactions et conduire à des effets secondaires indésirables importants voir toxiques [25].

Dans ce contexte, l'utilisation des systèmes de délivrance susceptibles de véhiculer un médicament d'une manière sélective vers son site d'action, est apparue indispensable et l'essor considérable des nanotechnologies a permis de proposer le concept de la vectorisation [26].

II.2 Définition du système de vectorisation

La vectorisation est une opération qui consiste à moduler pour maîtriser totalement la distribution d'un principe actif, en l'associant à un système de transport appelé « vecteur » qui va le transporter à travers l'organisme jusqu'au site à traiter, puis le délivrer de façon contrôlée sur un laps de temps optimal, ce qui conduit à une augmentation de leur efficacité après injection. En conséquence, les concentrations et fréquences d'injection peuvent être diminuées permettant ainsi une meilleure tolérance vis à vis du traitement [25].

II.2.1 Caractéristiques principales des systèmes de vectorisation

Dans un système de vectorisation, le vecteur est l'élément clé car il favorise la délivrance de certains principes actifs ayant un faible indice thérapeutique. L'incorporation des principes actifs dans des vecteurs permet d'envisager l'administration de doses moins élevées et de diminuer ainsi la toxicité des médicaments, tout en les protégeant et en limitant leur activité pendant le trajet vers les zones cibles [25].

Pour qu'il soit efficace et utilisable en clinique, le vecteur idéal doit présenter certaines caractéristiques importantes [25] :

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

- Sa composition doit faire intervenir des composés relativement stables en milieu physiologique, non toxiques pour l'organisme, biocompatibles, bioresorbables et biodégradables pour faciliter leur élimination ultérieure et éviter l'accumulation toxique du vecteur dans l'organisme après une administration répétée.
- Sa taille doit permettre à la fois :
 - Une incorporation d'une gamme de principes actifs.
 - Une internalisation de la molécule dans la cellule cible.
 - Une administration facile.
- Il doit garder le principe encapsulé de façon stable et active, posséder une grande spécificité vis-à-vis des cellules ciblées et rester le plus longtemps possible dans la circulation sanguine pour pouvoir atteindre sa cible.
- Le vecteur doit être suffisamment stable face à toutes les dégradations et interactions avec les biomolécules pendant son transport et éviter les interactions en dehors de la zone visée pour protéger la molécule active.
- Une fois arrivé au niveau de la zone à traiter, il doit délivrer le médicament à proximité ou à l'intérieur des cellules ciblées. Ce processus de libération contrôlée est envisageable grâce aux propriétés de composés associés au vecteur.
- Enfin, il doit résister à la stérilisation et être aisément stocké et administré.

II.3 La microencapsulation

II.3.1 Historique :

La fabrication de microcapsules colorantes pour le papier carbone sans carbone (le papier autocopiant) fut la première application industrielle des microparticules en 1950 dans le domaine de l'imprimerie [27]. Cette fabrication a été réalisée par coacervation complexe entre la gélatine et la gomme arabique.

Depuis, la microencapsulation a intéressé le domaine pharmaceutique où elle fut utilisée pour le masquage du goût et de l'odeur des médicaments administrés par voie orale et la libération contrôlée des principes actifs au cours de la digestion, ainsi que pour d'autres applications industrielles telles que les colles [28].

Elle s'applique également à de nombreux domaines tels que l'agroalimentaire, l'agrochimie, les cosmétiques, le textile, l'environnement..., etc. [29].

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

L'augmentation du nombre d'applications de la microencapsulation depuis les années 1950 a engendré une intensification des recherches concernant une variété de substances encapsulées par diverses techniques de synthèses de microcapsules. Ces investigations ont également permis d'obtenir des microcapsules de plus en plus petites, atteignant ainsi l'ordre de quelques nanomètres [30].

II.3.2 Définition :

La microencapsulation peut être définie comme l'association d'un ensemble de technologies, qui permettent de produire des microparticules individualisées présentant une taille comprise entre environ 1µm et 1000µm et contiennent un matériau enrobant enfermant entre 5 et 90 % (en masse) de matière active [31].

La substance encapsulée peut se présenter sous forme d'un liquide, d'un composé gazeux, ou de fines particules solides.

II.3.3 Classification des microparticules :

Le type de particules obtenues par microencapsulation dépend des propriétés physico-chimiques de la matière active et de la matière enrobante, de leur composition et de la technique utilisée, on retrouve deux types de microparticules (figure II.1) qui diffèrent par leur morphologie [31].

- **Les microcapsules :** sont des particules réservoirs constituées d'un cœur dans lequel se trouve la matière active, qui peut être sous forme liquide ou solide entourée par une enveloppe formée par l'agent encapsulant [31].
- **Les microsphères :** Sont des particules présentées sous une structure matricielle. Elles sont constituées d'un réseau polymère dans lequel se trouve finement dispersée la matière active à l'état de fines particules solides ou de gouttelettes de solutions [31].

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

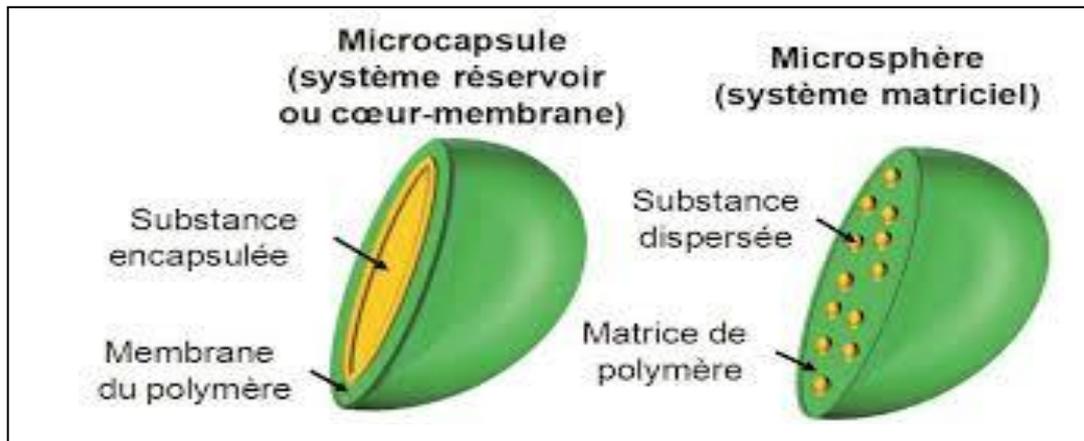


Figure II.1 : Schéma représentatif d'une microcapsule et une microsphère [32].

II.3.4 Composition chimique des microparticules :

Les constituants principaux d'une particule obtenue par microencapsulation sont la matière enrobante et la matière active. Des additifs peuvent être ajoutés pour améliorer la stabilité du système et/ou lui apporter des fonctionnalités désirées [33].

- Les **matières actives** déterminent l'utilisation suivante des microparticules produites. Elles sont d'origines très variées, elles peuvent être des :
 - Principes actifs pour l'industrie pharmaceutique
 - Principes actifs cosmétiques
 - Vitamines, comme l'acide ascorbique (vitamine C), le β -carotène (vitamine A)-tocophérol (vitamine E)
 - Additifs alimentaires
 - Arômes, huiles essentielles et substances aromatisantes volatiles
 - Produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules, ou encore catalyseurs de réaction chimique... [34-37].

- Les **matériaux enrobants** jouent un rôle principal sur l'efficacité et la stabilité des microparticules et permettent aussi de masquer l'odeur et la saveur de la substance active. Ils doivent avoir la capacité de former un film stable et compatible avec la molécule à encapsuler [33].

Parmi les matériaux qui ont été utilisés, on distingue :

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

- **Des polymères** qui peuvent être d'origine :
 1. **Naturelle** : (gélatine, chitosane, alginate de sodium, agarose, pectine, l'amidon et les amidons modifiés, cellulose microcristalline...).
 2. **Hémisynthétique** : (dérivés de la cellulose...) tels que l'éthylcellulose, l'hydroxypropylmethylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'acetate-phatalate de cellulose...
 3. **Synthétique** : Tels que les copolymères des acides lactique et glycolique, les copolymères acryliques et méthacryliques, le polycaprolactone....

La biocompatibilité, la biodégradabilité et la non toxicité sont des propriétés requises dans le domaine de l'application pharmaceutiques.
- **Des lipides et des cires minérales** : acides gras, alcools gras, glycérides, cholestérol, cires (d'abeille, de carnauba...), cires minérales.

D'autres matériaux peuvent être ajoutés à la formulation des microparticules tels que les tensioactifs, les dispersants, les antimottants, les cryoprotecteurs... [38].

II.3.5 Applications de l'encapsulation

Les recherches dans le domaine de l'encapsulation se sont intensifiées afin de développer de nouvelles technologies et d'encapsuler divers composés. Actuellement, les applications de l'encapsulation sont très nombreuses (tableau II.1) et généralisées à plusieurs secteurs d'activités, en partant de la chimie à l'agro-alimentaires et en passant par les secteurs pharmaceutiques, cosmétiques, l'agriculture, les textiles ou encore la peinture [39].

Tableau II.1 : Exemples de composés encapsulés selon leurs domaines d'application [41-43].

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmaceutique et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps...

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses a raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, aromes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composes nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...
Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composes bioactifs cosmétiques
Graphismes et Impression	Colorants, pigments, parfums, révélateurs, cristaux liquides, toners, composes photosensibles...
Photographie	Halogénures d'argent, pigments, colorants, composes photo polymérisables, révélateurs pour photographies couleurs, plastifiants...
Électronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs...

II.3.6 Techniques d'encapsulation :

Une grande variété de méthodes d'encapsulation a été développée pour diverses fonctions.

Il existe donc différents procédés d'encapsulation, mécaniques, physico-chimiques ou chimiques qui permettent de produire des capsules de tailles et de forme variées suivant les technologies mises en œuvre [42].

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

Ces procédés sont classés (tableau II.2) suivant différents critères [31] :

- L'utilisation ou non de solvant organique.
- La nature du milieu dispersant (liquide, gazeux ou à l'état supercritique).
- L'utilisation de polymère préformé, de lipides, de monomères.
- La nature des processus associant la molécule à encapsuler au matériau encapsulant.

Tableau II.2 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé [43].

Type de procédés	Mode d'encapsulation	Gamme de tailles de microcapsules obtenues	Type de produits obtenus
Procédés mécaniques	Nébulisation/ séchages (spray drying)	1 – 200 μm	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (prilling)	200 – 800 μm	Microsphères
	Enrobage en lit fluidisé (Spray coating)	35 - 5000 μm	Microsphères
	Extrusion/sphéronisation	$\geq 200 \mu\text{m}$	Microsphères
Procédés physico-chimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200 μm	Microcapsules Microsphères
	Evaporation – extraction de solvant	0,5 – 200 μm	Microsphères
	Gélification	50 – 7000 μm	Microsphères
Procédés chimiques	Polymérisation interfaciale	2 – 2000 μm	Macrosphères
	Polymérisation en milieu dispersé par voie radicalaire		Microsphères

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

	ou anionique		
--	--------------	--	--

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes intéressés à un des procédés physico-chimiques qui est la gélification ionique. Cette technique est décrite dans la partie qui suit.

II.3.7 Technique de micro-encapsulation par gélification ionique

II.3.7.1 La Gélification

Le procédé de gélification se base sur l'encapsulation d'une matière active dissoute ou dispersée dans une solution de matière enrobante ou dans un matériau fondu. Elle établit un réseau continu tridimensionnel de molécules de polymère reliées entre elles par des zones de jonction retenant une phase liquide entre les mailles du réseau. L'ensemble est émulsionné soit dans une phase dispersante où la température est maintenue supérieure à la température de fusion d'enrobage, soit dans une solution contenant des ions qui provoquent la gélification. Les microparticules de gel formées peuvent être ensuite récupérées par filtration et séchées [44].

1. La Gélification ionique

Le procédé de gélification ionique consiste à extruder au travers d'une aiguille de seringue ou d'une buse, une solution aqueuse de polymère hydrophile biodégradable tel que le chitosane, la gélatine et l'alginate de sodium dans laquelle la matière active est dissoute, dispersée ou émulsionnée (figure II.2). Les gouttelettes formées sont réceptionnées dans une phase liquide dispersante pour se transformer, après réaction chimique, en particules de gel sphériques [38]. En d'autres termes, c'est une méthode basée sur la capacité des polyélectrolytes de former un gel insoluble en présence de cations multivalents. Le gel obtenu peut être compact ou sous forme de billes ou microsphères. Les billes d'hydrogel sont préparées en distribuant sous agitation des gouttes de suspension polymérique, contenant l'agent bioactif, dans une solution de cations bivalents comme Ca^{2+} . Les cations diffusent dans la suspension génératrice de billes et sous agitation ils forment des microsphères [45].

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

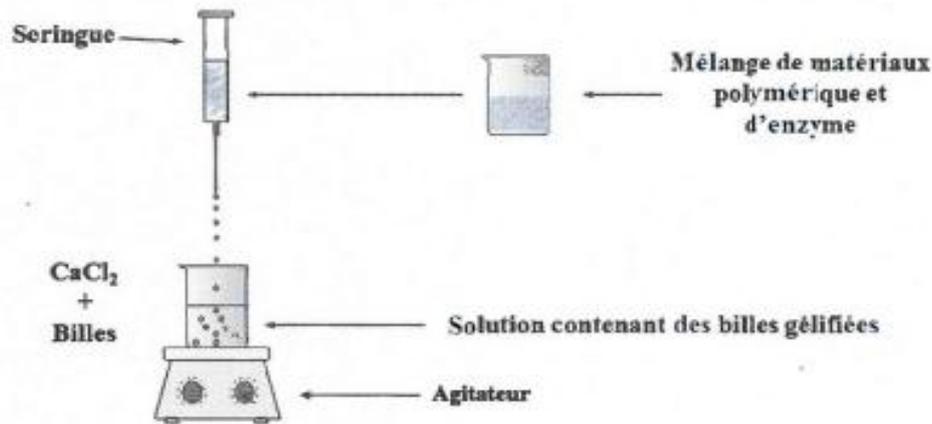


Figure II.2 : Schéma du dispositif de préparation de microsphères par gélification ionique [45].

2. Facteurs influençant la technique de la gélation ionique [46] :

Les facteurs principaux sont comme suit :

- Concentration du polymère et de l'électrolyte,
- Température
- pH de la solution
- Concentration du principe actif ;
- Concentration de l'agent de formation du gaz (carbonate de calcium, bicarbonate de soude)

3. Les polymères naturels utilisés :

Les principaux polymères naturels (tableau II.3) utilisés pour le procédé de gélation ionique sont :

➤ **L'alginate**

L'alginate est d'origine naturelle polysaccharide, biodégradable, non toxique, obtenu à partir d'algues brunes marines, constitué de sels de deux acides uroniques dérivant du mannose :

L'acide D-mannuronique et son épimère l'acide L-glucuronique [46].

➤ **La gomme de Gellan**

La gomme de gellan est un exo polysaccharide bactérien préparé commercialement par la fermentation aérobie de Sphingomonas Eloda [46].

➤ **La cellulose carboxyméthylrique (CMC)**

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

La cellulose, un produit végétal sur le processus de carboxyméthylation, peut être modifié comme carboxyméthylcellulose (CMC). Les interactions des groupes carboxyliques du CMC avec les ions polyvalents du métal peuvent être employées pour former les gels ioniques, principalement stabilisés par les interactions électrostatiques. Le CMC peut être réticulé avec le sel ferrique / aluminium pour obtenir des billes d'hydrogel biodégradables [46].

➤ La pectine

La pectine est un polysaccharide peu coûteux et non toxique extrait des écorces d'agrumes ou des marcs de pomme. Elle est employée comme additif alimentaire, agent épaississant et gélifiant [46].

Tableau II.3 : Divers médicaments et excipients utilisés dans le processus de la gélification ionique [46].

Médicament	Polymère réticulant	Système de délivrance du médicament
Prednisone	Chitosane, pectine chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Simvastatine	Chlorure de sodium CMC-aluminium	Microbilles à libération contrôlée
Gliclazide	Alginate de sodium- chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Nicardipine hydrochloride	Alginate de sodium- chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Ibuprofène	Chitosane- tripolyphosphate	Billes à libération contrôlée
Piroxicam	Chitosane- tripolyphosphate	Billes à libération contrôlée
Métronidazole	Alginate contenant du chitosane-calcium	Microbilles à libération prolongée et à maintien gastro-intestinal
Pindolol	Alginate contenant du chitosane-calcium pantothénate	Billes à libération contrôlée
Céfadroxil	Alginate de sodium- chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Métronidazole	Alginate de sodium- chlorure de calcium	Billes à libération prolongée et à maintien gastro- intestinal
Riboflavine	Alginate de sodium- chlorure de calcium	Billes à libération prolongée et à maintien gastro- intestinal

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

EUPHYLLINE	Alginate de sodium-chlorure de calcium	Microbilles à libération prolongée et à maintien gastro-intestinal
Captopril	Alginate de sodium-chlorure de calcium	Microbilles à libération prolongée et à maintien gastro-intestinal
Zovirax	Alginate de sodium-chlorure de calcium	Billes d'administration de médicaments à maintien gastro-intestinal
Indométacine	Gel de pectinate de calcium-chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Glipizide	Gomme de gellan-Al ⁺³ ions	Billes à libération contrôlée
Propranolol	Gomme de gellan -chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Albumine de sérum bovin	Alginate de sodium, chitosane-chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Ambroxol	Chlorure de pectine-calcium, Acétate de pectine-zinc	Billes d'administration de médicaments à maintien gastro-intestinal
Pantoprazole	Alginate de sodium-chlorure de calcium	Billes d'administration de médicaments à maintien gastro-intestinal
Ampicilline	Chitosane, alginate de sodium-polyphosphate	Billes à libération contrôlée
CREON	Pectine, chitosane-chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée

➤ Le chitosane

Le chitosane est un biopolyaminosaccharide linéaire naturel qui est utilisé pour la synthèse de particules nanométriques sous lequel implique le mélange de deux phases aqueuses, l'une est le chitosane polymère et l'autre est un tripolyphosphate de sodium anionique. Le groupe amino chargé positivement du chitosane interagit avec des groupes chargés négativement de tripolyphosphate pour former des coacervats, entraînant la formation de particules nanométriques en utilisant une technique de réticulation en émulsion [47].

II.3.8 Techniques de caractérisation des microcapsules [48] :

- **Mesures de taille :**

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

- Diffraction Laser (à sec ou en solution) : de 1 µm à plusieurs millimètres ;
- Diffusion dynamique de la lumière / potentiel zêta : de 1 nm à 10 µm.

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

- **Microscopie :**

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

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

- **Propriétés thermiques et mécaniques :**

Il s'agit des analyses suivantes :

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

- **Quantification :**

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

- Chromatographie / Spectrométrie ;
- Spectroscopies, RMN ;
- Conductivité, pH.

II.4 Concept de libération prolongée ou modifiée

Pour que le principe actif (PA) puisse avoir un effet thérapeutique, il faut que celui-ci soit absorbé au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine le plus longtemps possible. La vitesse de libération du principe actif peut être accélérée, retardée, prolongée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents [49].

La libération prolongée du principe actif est une libération contrôlée à travers le temps, de façon à ce qu'il soit diffusé plus lentement et plus longuement dans l'organisme. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme, qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement.

Le but de cette libération est 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 [50].

- **Avantages :**

La libération prolongée présente plusieurs avantages [51] :

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

- Une réduction des prises journalières d'où la diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie et une meilleure compliance chez le patient.
- L'accroissement du confort du malade. Cette libération permet un traitement continu pendant la période nocturne sans avoir à réveiller le malade.
- L'amélioration de l'observance du traitement.
- Une diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques. 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.

• Inconvénients :

Toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée car cette dernière présente aussi certains inconvénients [51] :

- Si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour le PA risque de s'accumuler.
- Dans le cas d'intoxication grave ou d'intolérance le traitement sera difficile à interrompre rapidement.
- Si le PA est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré, l'efficacité sera faible voir même nulle.
- 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.

II.4.1 Mécanismes et modèles de libération du principe actif

La libération du principe actif à travers une matrice polymérique est généralement régit par trois mécanismes :

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

- La diffusion de médicaments à travers les polymères non dégradables (système de contrôle de diffusion).
- Le gonflement et la diffusion du médicament avec un polymère gonflant (système de gonflement)
- La libération du médicament par la dégradation et l'érosion (système de contrôle de l'érosion)

La libération du PA peut être contrôlée ou programmée (figure II.3) soit par diffusion à travers la paroi, soit par la dégradation enzymatique ou chimique de la couche polymère, qui devient poreuse et permet la diffusion à travers la paroi.

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée où le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme galénique puis dans le fluide environnant de l'hôte [51].

Un tel type de cinétique de libération de médicament obéit à l'équation du modèle cinétique d'Higuchi. Pour celui-ci, le rapport des concentrations varie linéairement en fonction de $t^{1/2}$.

L'équation du modèle cinétique s'écrit [52] :

$$\boxed{\frac{Ct}{C_{\infty}} = \frac{Mt}{M_{\infty}} = kt^{1/2}} \quad (\text{Eq: 1}) [53]$$

II.4.1.1 Modèle d'ordre 1

L'application du modèle d'ordre 1 pour l'étude de la cinétique de libération des principes actifs a été d'abord proposée par Gibaldi et Feldman (1967) et plus tard par Wagner (1969) [54]. Ce modèle est celui qui représente le mieux les profils de cinétique de libération de PA en fonction de temps où le rapport de concentration varie exponentiellement en fonction du temps.

La libération du principe actif qui suit une cinétique du premier ordre peut être exprimée respectivement par les équations suivantes [53] :

$$\boxed{\frac{Ct}{C_{\infty}} = \frac{Mt}{M_{\infty}}} \quad (\text{Eq: 2})$$

$$\boxed{\frac{Ct}{C_{\infty}} = \frac{Mt}{M_{\infty}} = (1 - e^{-kt})} \quad (\text{Eq: 3})$$

Où

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

- C_t et C_∞ , sont respectivement les concentrations du PA libéré au temps t et à saturation (équilibre), M_t et M_∞ leurs masses en mg correspondantes.
- k : la constante cinétique.

Lorsque le profil s'écarte sensiblement du cas idéal d'ordre 1 aux temps faible (dû à un ralentissement au départ de relargage du PA), l'équation varie exponentiellement en fonction du temps (Weibull ou RRSBW) [53] :

$$\boxed{\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}\right)} \quad (\text{Eq: 4})$$

Où

$$\boxed{Q_t = Q_\infty \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta}\right)} \quad (\text{Eq : 5}) [33]$$

Où

- t_0 : temps initial
- t_D : temps correspondant à un pourcentage de 63,2% de PA dissout.
- β : Est le facteur de sigmoïté.

II.4.1.2 Modèle d'ordre zéro

Ce modèle est appliqué aux formes à libération modifiée de type matriciel inerte avec des PAs peu solubles qui ne se désagrègent pas. Ces formes libèrent le produit sur une grande période de temps à quantités égales.

L'équation du modèle [33] :

$$\boxed{\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = k_0 t} \quad (\text{Eq : 6})$$

Le rapport de concentrations est proportionnel au temps et linéaire en fonction de t

- C_t ; C_∞ , sont respectivement les concentrations du PA libéré au temps t et à saturation (équilibre), M_t et M_∞ leurs masses ou quantités en mg correspondantes.
- Q_t : Taux de PA dissous à t
- k_0 : Constante cinétique.

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

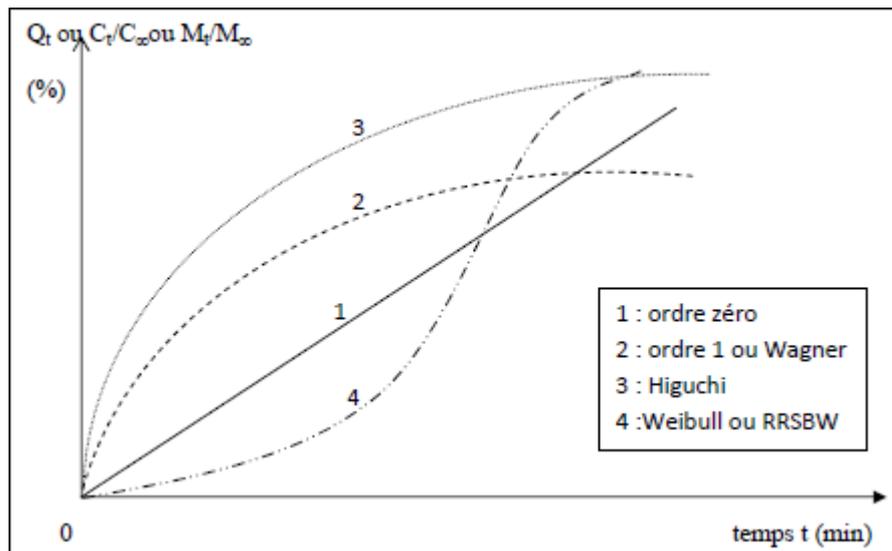


Figure II.3 : Profils des cinétiques de dissolution de modèles fickiens et d'ordre zéro [33].

II.4.1.3 Paramètres influençant la libération d'un principe actif :

La libération du principe actif est influencée par de nombreux facteurs qui sont liés aux propriétés physico-chimiques du principe actif, à l'état physiopathologique du sujet et à l'alimentation [55].

- Propriétés physico-chimiques du principe actif [55] :
 - Solubilité aqueuse et vitesse de dissolution à différents pH.
 - Taille des particules et morphologie des cristaux.
 - Stabilité du principe actif à divers pH.
 - Liaison aux protéines.
- Facteurs biologiques et physiopathologiques [55] :
 - L'absorption du médicament.
 - La distribution du médicament dans les tissus.
 - Le métabolisme qui peut causer l'inactivation d'un médicament actif ou convertir un médicament inactif en un métabolite actif.
 - La durée de l'activité.
- L'interaction entre les aliments (alimentation) [55].

II.5 Optimisation du procédé par plans d'expérience

L'amélioration d'un produit ou d'un processus de production se fait à partir des expériences dans lesquelles on fait varier individuellement et successivement les paramètres du process. Mais les stratégies couramment utilisées pour mener ces expériences sont souvent coûteuses

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

et peu performantes et mènent à une perte de temps considérable. C'est pour cela, que la méthodologie des plans d'expériences est de plus en plus appliquée, car elle permet d'organiser au mieux les essais qui accompagnent une recherche scientifique ou des prévisions industrielles.

II.5.1 Définition d'un plan d'expériences

Au début du 20ème siècle, les premiers plans d'expériences ont été créés essentiellement pour la recherche agronomique au départ des travaux de Ronald Aylmer Fisher [56], qui ont été par la suite développés afin que l'expérimentation de la deuxième moitié du 20ème siècle devienne largement industrielle (industries chimiques, pétrochimiques et pharmaceutiques ; industries mécaniques et automobiles ; industries métallurgiques) [56].

Un plan d'expériences est une série d'essais organisés à l'avance dans lesquels les variables du procédé à étudier sont mises en œuvre, afin d'étudier l'impact de ces changements sur une réponse d'intérêt, pour optimiser ainsi les performances du système étudié, tout en essayant de minimiser le nombre d'essais sans sacrifier la qualité, pour obtenir à la fois une meilleure précision sur les résultats et un maximum d'efficacité avec un moindre coût [57, 58].

La méthode des plans d'expériences cherchera à déterminer et à établir les liens existants entre 2 types de variables [59] :

- La réponse : grandeur physique étudiée.
- Les facteurs : grandeurs physiques modifiables par l'expérimentateur, sensés influencer sur les variations de la réponse.

II.5.1.1 Plans factoriels à 2 niveaux (2^k) :

Un plan factoriel est un plan d'expérience où l'on fait, dans une même expérience, l'étude simultanée de deux ou plusieurs variables indépendantes (facteurs), afin de connaître le rôle propre de chaque variable indépendante, leur importance relative et leur interaction [60].

Les plans factoriels à deux niveaux sont les plus utilisés car ils sont plus simples et rapides à mettre en œuvre. Le nombre d'essais nécessaires dans le cadre de ce plan est égal à 2^k où k correspond au nombre de facteurs. Chaque facteur expérimental n'a que deux niveaux, Plus le nombre de facteurs augmente, plus le nombre d'essais nécessaires pour effectuer le plan augmente. Les plans factoriels à 2 niveaux ne peuvent pas explorer entièrement une large

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

zone de l'espace factoriel, mais ils fournissent des informations utiles pour un nombre restreint d'essais par facteur [61].

II.5.1.2 Plans factoriels à deux facteurs :

Pour deux facteurs, le domaine d'étude est un carré Le modèle mathématique postulé est un modèle du premier degré par rapport à chaque facteur :

$$Y=b_0+b_1x_1+ b_2x_2+ b_{12}x_1x_2+ e$$

- Y : est la réponse
- x_1, x_2 : représente le niveau attribué au facteur 1,2
- b_0 : est la valeur de la réponse au centre du domaine d'étude
- b_1 : est l'effet (ou effet principal) du facteur 1
- b_2 : est l'effet (ou effet principal) du facteur 2
- b_{12} : est l'interaction entre les facteurs 1 et 2
- e : est l'écart.

La matrice d'expériences se construit selon le tableau II.4 pour le cas des plans 2^2 et avec des facteurs b_1, b_2 . [41]

Tableau II.4 : La matrice d'expériences à deux facteurs [62].

N° D'ESSAI	b_1	b_2
1	-1	-1
2	-1	1
3	1	-1
4	1	1

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

II.5.1.3 Plans factoriels à k facteurs à 2 niveaux :

On peut étudier autant de facteurs supplémentaires qu'il y a d'interactions dans le plan de base. L'espace expérimental possède autant de dimensions qu'il y a de facteurs et le modèle mathématique correspond à la relation suivante :

$$Y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + \dots + \sum b_{ij} x_i^2 + b_{ij} \dots z x_i x_j \dots xz + e$$

Un plan comportant k facteurs à deux niveaux est noté 2^k

Le k en exposant signifie qu'il y a k facteurs étudiés.

Le 2 indique le nombre de niveaux par facteur.

Généralement, la matrice d'expériences comporte k colonnes pour les facteurs principaux et 2^k lignes soit 2^k essais. Elle se construit selon la règle suivante :

- Colonne du 1^{er} facteur : alternance de -1 et +1
- Colonne du 2^{ème} facteur : alternance de -1 et +1 de 2 en 2
- Colonne du 3^{ème} facteur : alternance de -1 et +1 de 4 en 4
- Colonne du 4^{ème} facteur : alternance de -1 et +1 de 8 en 8

Et ainsi de suite pour un nombre plus élevé de facteurs [62].

II.5.1.4 Plans factoriels à 3 niveaux « Plans de Box-Behnken » :

Les plans de Box-Behnken comptent toujours 3 niveaux par facteur. On commence avec un plan factoriel complet, puis on utilise les interactions du plan complet pour construire de nouveaux facteurs en rendant leurs niveaux de facteurs identiques à ceux des termes d'interaction respectifs [63].

- S'il y a deux facteurs prenant chacun trois niveaux, il faut exécuter 9 essais.
- S'il y a trois facteurs prenant chacun trois niveaux, il faut exécuter 27 essais.

Les plans de Box-Behnken (figure II.4) possèdent des combinaisons de traitement qui sont situées aux points centraux des bords de l'espace expérimental et qui requièrent au moins trois facteurs continus [61].

Chapitre II : Vectorisation par microencapsulation et systèmes de délivrance de substances actives

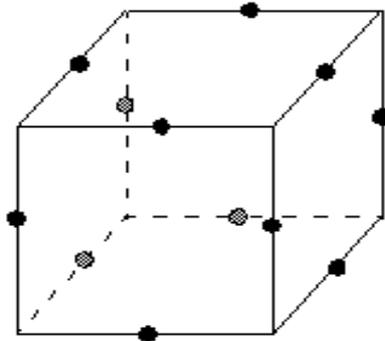


Figure II.4 : Plan de Box-Behnken à trois facteurs [61].

Ces plans ont toutefois l'avantage d'être économiques et donc particulièrement utiles lorsque les essais expérimentaux à réaliser sont coûteux, et permettent de mieux cerner les interactions entre les différents facteurs.

Tableau II.5 : Matrice d'expériences du plan de Box-Behnken pour 3 facteurs.

N° d'essai	X1	X2	X3
1	-1	-1	0
2	1	-1	0
3	-1	1	0
4	1	1	0
5	-1	0	-1
6	1	0	-1
7	-1	0	1
8	1	0	1
9	0	-1	-1
10	0	1	-1
11	0	-1	1
12	0	1	1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

- **-1** : valeur minimale
- **+1** : valeur maximale
- **0** : valeur centrale

PREMIERE PARTIE

III .1 Présentations des matières premières :

III.1.1 Le Principe actif « Bésylate d'Amlodipine » :

➤ **Formule chimique :** C₂₆H₃₁N₂O₈S

➤ **Structure chimique :**

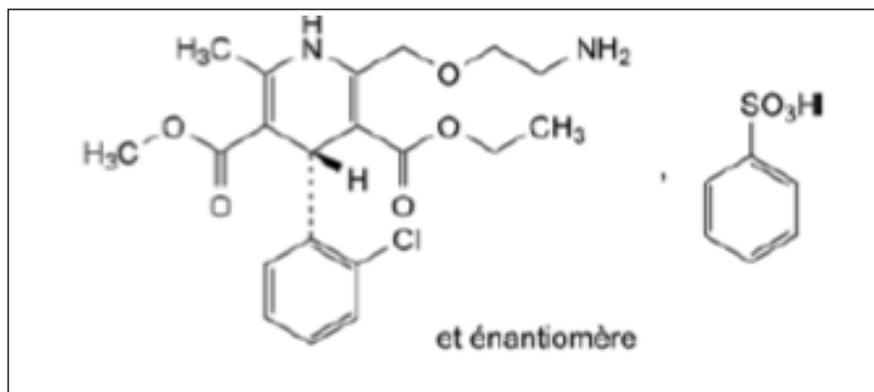


Figure III.1 : structure chimique de l'Amlodipine

➤ **Nomenclature :**

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

➤ **Solubilité :**

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

➤ **Aspect :**

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

➤ **Point de fusion :** 203° C

➤ **pKa =** 9,02 à 25 °C

➤ **Poids moléculaire :** 567,1g/mol

III.1.2 Le polymère « Chitosane » :

Le chitosane est un polysaccharide linéaire le plus utilisé comme membrane des microcapsules, du fait de ses propriétés de biocompatibilité et de biodégradabilité formé

d'unité D-glucosamines liées entre elles par des liens glycosidiques et de N-acétyl-D-glucosamine. Le chitosane est dérivé de la chitine, le deuxième composant très abondant dans la nature après la cellulose (Rinaudo2006). Elle est la composante principale d'exosquelette des arthropodes (crustacés comme les crevettes ou le crabe) ou de l'endosquelette ou de l'endosquelette des céphalopodes (calamards, ...), des cuticules des insectes. Ce polymère se trouve également dans la paroi de la plupart des champignons et dans certaines algues chlorophycées, levures et bactéries [64].

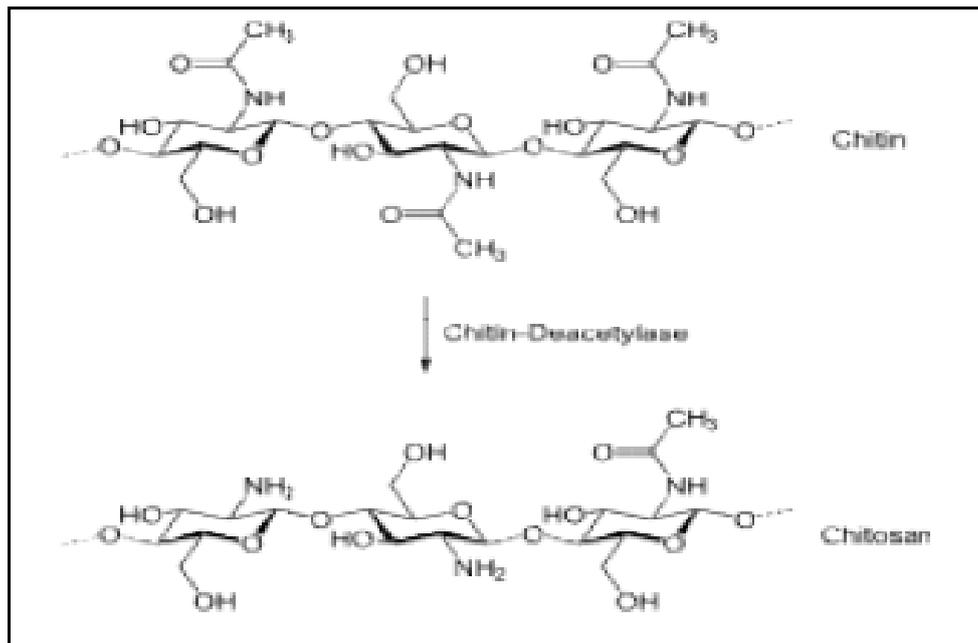


Figure III.2 : la structure chimique du chitosane

➤ **Les chitosanes sont caractérisés par :**

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

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

Le chitosane se présente sous la forme d'un solide électrolytes naturels cationiques existant dans la nature. En solution dans un acide dilué, le chitosane se comporte comme un poly cationique de forte densité de charge, en raison de la prolongation des groupements

microorganismes possédant des comportements antigéniques, mais possède un caractère antithrombogène et hémostatique. Il montre des propriétés cicatrisantes inhibitrices sur la croissance de nombreux parasites et infections. Il a de plus des propriétés immunologiques, antitumorales, antibactériennes et antifongiques.

III.1.3 Le tensioactif « Tripolyphosphate de sodium (TPP) » :

Le triphosphate de sodium (STP), également le tripolyphosphate de sodium (STPP), ou le tripolyphosphate (TPP) est un composé inorganique de formule $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$.

C'est le sel de sodium du penta-anion polyphosphate, qui est la base conjuguée de l'acide triphosphorique.

Il est possible de réticuler le chitosane en le complexant avec des espèces de charges opposées. Une des méthodes les plus documentées à ce sujet est la réticulation avec le tripolyphosphate (TPP). La formation des nanoparticules est immédiate après addition d'une solution de TPP dans une solution acide de chitosane, et on peut obtenir des particules de tailles variables en jouant sur différents paramètres, comme la concentration en chitosane ou le ratio chitosane/TPP. D'autres espèces anioniques ont été utilisées pour fabriquer des particules de chitosane [33].

➤ Structure chimique :

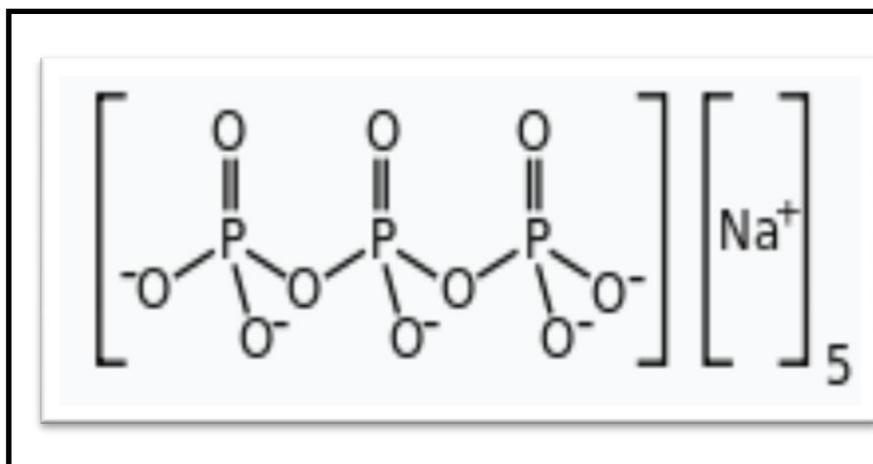


Figure III.3: Structure chimique de TPP

➤ **Propriétés physiques et chimiques du TPP :**

Tableau III.1 : propriétés physiques et chimiques du TPP [33]

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

III.2 Mode opératoire de préparation de microparticules effectué par la méthode de gélification ionique :

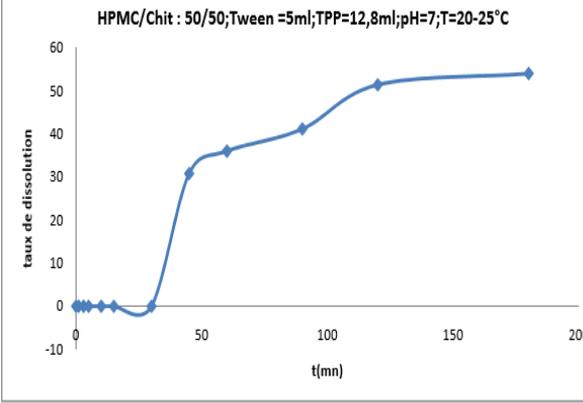
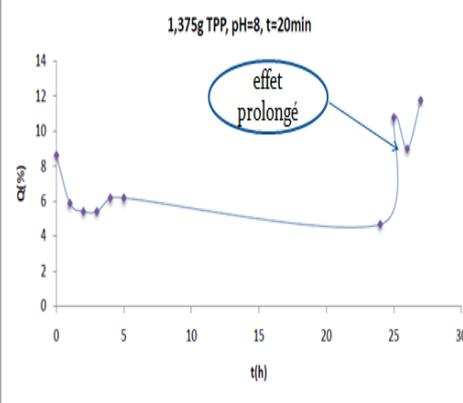
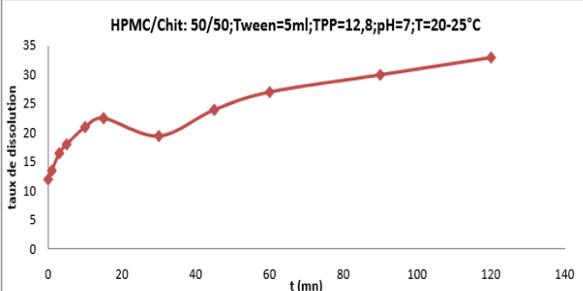
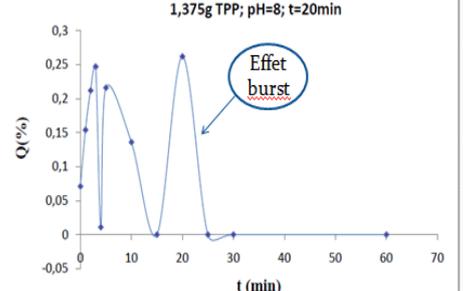
- 5ml de l'eau distillée contenant une dose de 100mg de principe actif est ajoutée à 20ml d'une solution de chitosane, puis soumise à une agitation magnétique pendant 1min pour bien homogénéiser la solution.
- La solution est ensuite introduite dans une seringue de 25ml.
- Celle-ci est introduite goutte à goutte (30 gouttes par minute) dans une solution de TPP sous agitation modérée (100 tr/min).
- Les microparticules sont récupérées après centrifugation (6000tr/min pendant 20min) et filtration et conservation dans des boîtes de pétrie.
- Le surnageant obtenu après centrifugation-filtration est ensuite analysé par UV après dilution avec un facteur $F= 1000$ fois (0,25ml de la solution est mise dans une fiole de 25ml, puis on complète cette prise d'essai jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée. Ensuite, 1ml de la première solution diluée (100fois diluée) est introduit dans un tube à essai auquel on a ajouté 9ml d'eau distillée (10 fois diluée).

DEUXIEME PARTIE

III.3 Etude de cas d'une encapsulation d'un principe actif cardiovasculaire

Tableau III.2 : Comparaison de deux études faites sur l'encapsulation d'un principe actif cardiovasculaire (Amlodipine et chlorhydrate d'Acébutolol) par deux procédés double émulsion H/E/H et par gélification ionique respectivement.

Les cas	« Microencapsulation d'un principe actif (Amlodipine) dans la matrice chitosane /HPMC réticulé par le TPP par le procédé de double émulsion H/E/H » [64]	« Microencapsulation du chlorhydrate d'Acébutolol dans des polymères biodégradables par gélification ionique » [65]
Les matières premières	Principe actif : Amlodipine Polymères : Chitosane, HPMC Agente réticulant : TPP Tensioactif : tween 80	Principe actif : chlorhydrate d'Acébutolol Polymères : Chitosane Tensioactif et agent de réticulation : Tripolyphosphate de sodium
Le procédé d'encapsulation	<p>Méthode de double émulsion H/E/H avec réticulation par TPP est une méthode appropriée pour le cas du principe actif étudié (hydrophobe) et des polymères. Une phase interne (éthanol, H) de principe actif est émulsionnée dans une phase aqueuse acide de polymères (phase dispersée, E). L'émulsion huile dans eau obtenue est à son tour émulsionnée dans la phase huile (huile de vaseline) externe (continue, H) contenant l'agent tensio-actif (Tween 80) et entraîne la formation de la deuxième émulsion eau dans huile (H/E/H)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 5ml de l'eau distillée contenant une dose de 100mg de principe actif est ajoutée à 20ml d'une solution aqueuse de chitosane à 1% acide acétique, puis soumise à une agitation magnétique pendant 1min pour bien homogénéiser le mélange ➤ La solution est ensuite introduite dans une seringue de 25ml. ➤ Celle-ci est introduite goutte à goutte (30 gouttes par minute) dans une solution de TPP à différentes concentrations sous agitation modérée (100 tr/min),
Le taux d'encapsulation optimal (%)	85%	77.19%
Les paramètres optimaux	T=20°C , Vaseline=15 ml, tween80=5ml, chitosane=150mg , HPMC=150mg , le temps d'émulsion=1mn ; pH= 7 (eau distillée)	pH=8 (basique), TPP= 1,375g/L , temps d'agitation =20min

<p>Profil de libération dans le milieu intestinal pH=6.8</p>		
<p>Le temps et le mécanisme de libération dans le milieu intestinal pH=6.8</p>	<p>A partir de 30min (effet retard), une libération très rapide après 30 min qui tend vers un équilibre à environ 60 min. Puis, une augmentation sensible de la vitesse de libération avec un palier d'équilibre à 120 min, pour atteindre un taux de libération maximal de 54.005% au bout de 180 mn</p>	<p>Une libération très rapide dès les premiers instants, correspondant à un effet « burst » attribué à une adsorption d'une partie des molécules d'Acébutolol sur la couche superficielle de la matrice polymérique. Au bout d'une heure, on remarque un effet retard de 1h jusqu'à 24h et un taux de libération entre 5% à 6%, caractérisé par un effet prolongé, ce qui permet d'atteindre un taux de libération de 12% seulement pendant 27h.</p>
<p>Profil de libération dans le milieu gastrique pH =1.2</p>		
<p>Le temps de libération dans le milieu gastrique pH =1.2</p>	<p>La libération est très rapide dès les premières minutes, et le pourcentage de libération augmente en fonction du temps, mais tend vers un équilibre au bout de seulement 15 min. Le pourcentage de libération de PA devient constant au bout de 2h et atteint la valeur maximale de 32.94%</p>	<p>On remarque une libération non négligeable dès les premiers instants, due à l'effet burst induit par la présence de principe actif dans la membrane. Ce qui augmente la vitesse de libération aux temps courts. Au bout de 20min jusqu'à 60min, on remarque une absence de libération de principe actif.</p>

Conclusion	L'Amlodipine encapsulée dans chitosane/HPMC est plus régulée dans le milieu intestinal (54%) que dans le milieu gastrique (32,94%), malgré une vitesse et une libération négligeable au début de la cinétique.	Nous pouvons conclure que les microparticules de chitosane/TPP sont gastro-résistantes, ce qui empêche le relargage par érosion du principe actif. La libération du chlorhydrate d'Acébutolol contenu dans les microparticules est très lente, seulement 12% du principe actif ont été libérés au bout de 27h.
-------------------	--	---

La microencapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui vise à piéger des principes actifs dans une matrice biodégradable en vue d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité ou assurer le contrôle de leur libération.

Dans cette optique de recherche, nous avons fait une comparaison de deux études faites sur l'encapsulation d'un principe actif cardiovasculaire (Amlodipine et chlorhydrate

d'Acébutolol) par deux procédés double émulsion H/E/H et gélification ionique résumées sous forme d'un tableau.

- Dans le cas du procédé de « Microencapsulation d'un principe actif (Amlodipine) dans la matrice Chitosane /HPMC réticulé par le TPP par le procédé de double émulsion H/E/H », nous avons constaté que le meilleur taux d'encapsulation (85%) a été obtenu avec une quantité de 5 ml de tensioactif, 12.8ml de TPP et à pH neutre (eau distillée). Et que l'Amlodipine encapsulée dans Chit/HPMC est plus relarguée dans le milieu intestinal (C=6 mg/L) que dans le milieu gastrique (3.66mg/L), malgré une vitesse et une libération nulle au début de la cinétique.

- Dans le deuxième cas de « Microencapsulation du chlorhydrate d'Acébutolol dans des polymères biodégradables par gélification ionique », les valeurs des taux d'encapsulation ont été optimisés jusqu'à 77,19% pour le 5^e essai du plan d'expériences, et les facteurs les plus influant sont la quantité de TPP et le temps d'agitation. Les résultats montrent que la libération du chlorhydrate d'Acébutolol contenu dans les microparticules est très lente, seulement 12% du principe actif ont été libérés au bout de 27h.