

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – BEJAIA
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



En vue de l'obtention du diplôme

Master

En Génie des Procédés

Option : Génie Pharmaceutique

Thème :

**ETUDE DE L'EFFET DU POLY ACIDE LACTIQUE
SUR LA DISSOLUTION *IN VITRO* D'UNE ASSOCIATION DE
DEUX ANTIHEPERTENSEURS (VALSARTAN ET CANDESARTAN
CILEXETIL)**

Etudiantes :

**BOUROUDENE Yasmine
BENKHALED Katia**

Promoteurs du projet :

**BOUCHAL FATIHA (Université Bejaïa)
CHABANE Ahmed (Saidal)**

Membres de jury :

**D^r BELHAJ Nadra
P^r REZGUI Farouk**

**Présidente du jury (Université Bejaïa)
Examinateur (Université Bejaïa)**

Promotion 2020 / 2021

Remerciements

Nos profonds remerciements au bon dieu qui nous a donné la force, le courage, la patience et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier en premier lieu, notre promotrice **M^{me} BOUCHAL.F** qui a veillé sur la réalisation de ce travail du début jusqu'à la fin et l'aide qu'elle nous a apporté et pour son encouragement à finir notre travail.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre Co-promoteur **M^r CHABANE.A** d'avoir encadré ce travail et pour son exigence intellectuelle, ses encouragements et surtout sa patience et sa disponibilité.*

*Nos vifs remerciements s'adressent à **M^{me} BELHADJ N** d'avoir bien accepté de présider le jury.*

*Nos vifs remerciements s'adressent également à **Mr REZGUI Farouk** d'avoir bien accepté d'examiner notre travail.*

Un grand remerciement à tous les membres du laboratoire de contrôle qualité du groupe Saidal particulièrement à Mme FAIZA et Mr HOUSSEM qui nous ont beaucoup encouragé et aidé à finir notre travail.

Nos remerciements vont également à la directrice d'Antibiotical Saidal Médéa qui nous a permis d'effectuer notre stage.

Nous exprimons aussi notre remerciement au chef du département Mr FATMIS, ainsi qu'à tous les membres du département de génie des procédés.

Nous ne pouvons pas oublier de remercier tous les membres de nos familles

pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère l'être le plus cher pour moi pour laquelle je dois mon existence qui a consacré sa vie pour bâtir la mienne, je lui serai éternellement reconnaissante, merci maman.

A mon très cher père qui m'a donné un magnifique modèle de volonté, et à qui j'exprime ma sincère et éternelle gratitude pour son attention, son soutien et son amour. merci papa.

A mes très chers frères : Sofiane, Hakim et Ilyes ;

A mes chers neveux adorés : Imran Eléna ;

A toute mes cousins (es) et amis (es) ;Mounia ,kenza ,Assma ,Ikram

Ainsi que à ma binôme Yasmine et sa famille ;

Et à toute personne qui me sont chères.

B. Katia

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère l'être le plus cher pour moi pour laquelle je dois mon existence qui a consacré sa vie pour bâtir la mienne, je lui serai éternellement reconnaissante, merci maman.

A mon très cher père qui m'a donné un magnifique modèle de volonté, et à qui j'exprime ma sincère et éternelle gratitude pour son attention, son soutien et son amour. merci papa.

A ma très chère sœur et son mari : Souhila et Halim ;

A mon très cher frère : Walid ;

A mon petit cousin : Mehdi ;

A ma nièce adorée ; Anfel ;

A toute mes cousins (es) et amis (es) : Djamila, Saida, et ouardia ;

Ainsi que à ma binôme Katia et sa famille ;

Et à toute personne qui me sont chères.

B.Yasmine

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction Générale01

Partie théorique

Chapitre I : Les maladies cardiovasculaires et les antihypertenseurs

I.1. Introduction	03
I.2. Les anti hypertenseurs	04
I.2.1. Définition	04
I.2.2. Familles des antihypertenseurs	04
I.2.3. Associations d'antihypertenseurs	06
I.2.4. Valsartan	06
I.2.4.1. Définition	06
I.2.4.2. Pharmacocinétique du valsartan	07
I.2.4.3. Pharmacodynamique du valsartan	08
I.2.5. Candesartan Ciléxetil.....	08
I.2.5.1. Définition	08
I.2.5.2. Pharmacocinétique du Candesartan Ciléxetil.....	09
I.2.5.3. Pharmacodynamique du Candesartan Ciléxetil	10

Chapitre II : Les polymères biodégradables

II.1. Introduction	11
II.2. Les polymères biodégradables	11
II.3. Classification des polymères biodégradables	12
II.4. Applications des polymères biodégradables	13
II.5. Poly acide lactique	14
II.5.1. Historique	14
II.5.2. Définition	14
II.5.3. Propriétés	15
II.5.4. Principales applications du PLA	16

Sommaire

Chapitre III : La micro encapsulation

III.1. Introduction	17
III.2. Définition	17
III.3. Historique	18
III.4. Objectif de la micro encapsulation	19
III.5. Types de structure des microparticules.....	21
III.5.1. Systèmes vésiculaires (Microcapsules).....	21
III.5.2. Systèmes matriciels (Microsphères).....	22
III.6. Différents procédés d'encapsulation.....	22
III.6.1. Procédés physico-chimiques.....	23
III.6.1.1. Microencapsulation par séparation de phases.....	23
III.6.1.2. Microencapsulation par coacervation complexe.....	24
III.6.1.3. Microencapsulation par coacervation simple.....	25
III.6.1.4. Microencapsulation par émulsion et évaporation de solvant.....	26
III.6.1.5. Microencapsulation par gélification thermique.....	27
III.6.2. Procédés mécaniques.....	28
III.6.2.1. Procédé d'enrobage en lit fluidisé.....	28
III.6.2.2. Gélification de gouttes.....	28
III.6.2.3. Procédé d'Extrusion-sphéronisation.....	29
III.6.2.4. Procédé de nébulisation/séchage.....	29
III.6.3. Procédés chimiques.....	30
III.6.3.1. Polycondensation interfaciale.....	30
III.7. Influence des paramètres de formulation sur les caractéristiques des microparticules ..	31
III.8. Domaines d'applications	33

Sommaire

Chapitre IV : Caractérisation physico-chimique et biopharmaceutique des microparticules

IV.1. Introduction	34
IV.2. Technique de caractérisation physico-chimique des microparticules	34
IV.2.1. Mesure de taille	34
IV.2.1.1. Diffraction laser	34
IV.2.1.2. Diffusion dynamique de la lumière	35
IV.2.2. Microscopie	35
IV.2.2.1. Microscopie optique	35
IV.2.2.2. Microscopie électronique à balayage (MEB)	36
IV.2.3. Spectroscopie infrarouge	37
IV.2.4. Spectroscopie UV/Visible	37
IV.3. Technique de caractérisation biopharmaceutique des microparticules	38
IV.3.1. Test de dissolution <i>in vitro</i>	38
IV.3.2. Test de désagrégation.....	38

Partie expérimentale

Chapitre V : Matériel et méthodes

Objectif	39
V.1. Matières premières et matériel utilisés.....	39
V.1.1. Matières premières	39
V.1.2. Appareillage	45
V.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire	45
V.2. Méthode de préparation des microcapsules.....	46
V.2.1. Détermination du taux d'encapsulation	47
V.3. Méthodes de caractérisation	48
V.3.1. Réalisation du test de dissolution	48
V.3.2. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF).....	51
V.3.3. Microscope optique	52
V.3.4. Microscope Electronique à Balayage (MEB)	52
V.3.5. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)	52

Sommaire

Chapitre VI : Résultats et discussion

VI.1. Taux d'encapsulation	54
VI.2. Caractérisation par microscopie optique des microsphères formées	56
VI.3. Etude de la cinétique de libération <i>in vitro</i> des microsphères.....	59
A. Profil de libération dans le milieu intestinal (pH 6.8)	59
B. Profil de libération dans le milieu gastrique (pH 1,2)	61
VI.4. Caractérisation par Microscopie Electronique à Balayage (MEB).....	62
VI.5. Caractérisation par Spectroscopie Infrarouge	64
Conclusion générale	70

Références bibliographiques

Annexes

Listes des figures

Chapitre I : Les maladies cardiovasculaires et les antihypertenseurs

Figure I.1: Formule chimique de valsartan06

Figure I.2: Formule chimique de candésartan cilexétel09

Chapitre II : Les polymères biodégradables

Figure II.1: Classification des polymères biodégradables.....12

Figure II.2: Structure chimique des monomères optiques du poly acide lactique..... 15

Chapitre III : La microencapsulation

Figure III.1: Nombre de publication mentionnant la microencapsulation depuis 1970.....18

Figure III.2: Objectif de l'encapsulation.....21

Figure III.3: Représentation schématique des différents types de microparticules21

Figure III.4: Différents procédés d'encapsulation.....23

Figure III.5: Comportement d'un coacervat vis-à-vis d'une phase liquide non miscible.....24

Figure III.6: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe.....25

Figure III.7: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.....27

Figure III.8: Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique.....28

Figure III.9: Schéma d'un appareillage complet de nébulisation séchage.....30

Figure III.10: Mécanisme de la polycondensation interfaciale.....30

Figure III.11: représente les différents domaines d'application de la microencapsulation...33

Listes des figures

Chapitre IV : Caractérisation physico-chimique et biopharmaceutique des microparticules

Figure IV.1: Principe de la diffraction Laser.....	34
Figure IV.2: Un instrument typique de la technique de la DLS	35

Chapitre VI : Résultats et discussion

Figure VI.1: Courbe d'étalonnage du valsartan déterminé par HPLC	54
Figure VI.2: Courbe d'étalonnage du candesartan déterminé par HPLC.....	54
Figure VI.3 : Profil de libération de VAL dans le milieu intestinal	59
Figure VI.4: Profil de libération de CC dans le milieu intestinal.....	59
Figure VI.5: Profil de libération de VAL dans le milieu gastrique	61
Figure VI.6: Profil de libération de CC dans le milieu gastrique.....	61
Figure VI.7 : Micrographies par MEB de candesartan pur	62
Figure VI.8 : Micrographies par MEB de valsartan pur	63
Figure VI.9 : Micrographies par MEB des microparticules du PLA vierge	63
Figure VI.10 : Micrographies par MEB des microspheres de la formulation FCV2	63
Figure VI.11 : Spectre IR du valsartan pur.....	64
Figure IV.12 : Spectre IR-TF Candesartan Ciléxetil.....	66
Figure IV.13 : Spectre IR-TF PVPK30.....	67
Figure IV.14 : Spectre IR-TFR.PLA.....	68
Figure VI.15 : Spectre IR-TF des microsphères de PLA contenant le valsartan et le candesartan.....	69

Liste des tableaux

Chapitre III : La micro encapsulation

Tableau III.1 : Caractéristiques des principaux solvants utilisés dans la littérature pour le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.....	31
--	----

Chapitre V : Matériel et méthodes

Tableau V.1 : Propriétés physico-chimiques du valsartan.....	40
Tableau V.2 : Propriétés physico-chimiques du candesartan.....	41
Tableau V.3 : Caractéristiques du PLA.....	42
Tableau V.4 : Caractéristiques du PVP K30.....	42
Tableau V.5 : Caractéristiques du PVA.....	43
Tableau V.6 : Caractéristiques de dichlorométhane (DCM).....	44
Tableau V.7 : Caractéristiques du méthanol.....	44
Tableau V.8 : Matrice d'essais de formulation.....	47
Tableau V.9 : Préparation des solutions standards filles.....	51

Chapitre VI : Résultats et discussion

Tableau VI.1 : Résultats des taux d'encapsulations expérimentales.....	55
Tableau VI.2 : Caractérisation par microscopie optique des particules	57
Tableau VI.3 : Principales bandes caractéristiques du valsartan.....	65
Tableau VI.4 : Principales bandes caractéristiques du candesartan ciléxetil.....	66
Tableau VI.5 : Principales bandes caractéristiques du PVP	67
Tableau VI.6 : Principales bandes caractéristiques du PLA.....	68

Liste des abréviations

PA : Principe actif

PHA : Polyhydroxyalcanoïtes

µm : Micromètre

Mm : Millimètre

ml : millilitre

Cm : Centimètre

Mg : milligramme

TE (%) : Taux d'encapsulation

tr/min : Tours/minute

CC : Candesartan cilexetil

DCM : Dichlorométhane

TE : Taux d'encapsulation

HTA : L'hypertension artérielle

PHB : polyhydroxybutyrate

PHA : polyhydroxyalcanoates

PGA : polyglycolides

PLGA : polylactides-co-glycolides

HPLC : High Performance Liquide Chromatographie

IR-TF : Infrarouge à Transformée de Fourier

LP : Libération prolongée

MEB : Microscopie électronique à balayage

PLA : Poly acide lactique

PVA : Polyalcool vinylique

PVP : Poly vinyle pyrrolidone

Liste des abréviations

Val : Valsartan

FCV : Formulation valsartan candesartan

HCl : Acide chlorhydrique

d : Densité

M : Masse molaire

C : Concentration

V : Volume

ρ : Masse volumique

λ : Longueur d'onde

Tf : Température de fusion

STDmc : Standards mère candesartan

STDmv : Standards mère valsartan

IEC : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1].

A côté de ses propriétés thérapeutiques un médicament peut présenter de nombreux problèmes liés à plusieurs facteurs telles que ; la stabilité, l'efficacité et l'administration des molécules actives. Afin de résoudre ces derniers, de nombreux travaux de recherche ont été orientés vers des techniques permettant de protéger les actifs contre toute dégradation rapide vis à vis des agents extérieurs, contrôler leur profil de libération, augmenter leur absorption ou bien protéger l'organisme contre leurs effets secondaires tels que l'irritation gastro-intestinale [2].

L'encapsulation présente un intérêt particulier pour ces différentes problématiques, ce qui fait qu'actuellement de plus en plus d'industries pharmaceutiques visent à encapsuler selon un procédé déterminé, un nombre important de principes actifs dans une autre matière inactive (matrice) pour une amélioration des propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité [3].

Les polymères sont l'une des matières inertes les plus utilisées pour l'encapsulation, citons les polymères biodégradables, biorésorbables et biocompatibles avec l'organisme vivant, comme avec les polyesters qui sont bien tolérés et ne présentent aucune toxicité vis-à-vis de l'organisme. Ils sont très utilisés dans le domaine médical. Et grâce à leurs propriétés de biocompatibilité et biodégradabilité, ils sont utilisés dans la libération contrôlée des principes actifs [4, 5].

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail, où nous avons tenté d'entamer un travail de recherche portant sur une étude de la micro-encapsulation d'une association de deux antihypertenseurs (Valsartan et Candesartan ciléxetil) par la technique d'émulsification et évaporation de solvant à l'aide d'un polymère biodégradable (PLA). Pour cela, la cinétique de libération des microsphères du PLA, contenant du Valsartan et du Candesartan ciléxetil, testée *in vitro* a été étudiée dans deux milieux physiologiques (pH=6,8 et pH =1,2).

A cette fin nous proposerons de suivre le plan d'étude suivant :

- Une partie bibliographique divisée en quatre chapitres :
 - Le premier chapitre, donne un aperçu sur les antihypertenseurs et les principes actifs «Candesartan ciléxetil et Valsartan » ;
 - Le deuxième chapitre expose une recherche bibliographique sur les polymères biodégradables ;
 - Le troisième chapitre comporte une synthèse bibliographique sur la micro encapsulation, plus particulièrement les méthodes d'encapsulation et les facteurs influençant le taux d'encapsulation des principes actifs encapsulés ;
 - Le dernier chapitre, donne un aperçu sur les techniques de caractérisation physicochimique et biopharmaceutique des microparticules.

- Une deuxième partie constituée de deux chapitres expérimentaux :
 - Le matériel utilisé ainsi que les méthodes appliquées (chapitre V) ;
 - La présentation et la discussion des résultats obtenus (chapitre VI).

Enfin, une conclusion générale qui résume les résultats essentiels obtenus lors de notre travail expérimental.

I.1. Introduction

Le cœur est un muscle creux (poids 270 g chez l'adulte), à contraction rythmique dont la fonction est d'assurer la progression du sang à l'intérieur des vaisseaux. Le cœur est situé dans le thorax entre les deux poumons, il repose sur le diaphragme dans le médiastin antérieur, derrière le sternum et en avant de la colonne vertébrale. Le cœur est de forme pyramidale triangulaire avec un grand axe oblique en avant, à gauche et en bas, une base en arrière et à droite [6].

Les maladies du cœur ou les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité chez les adultes dans l'ensemble des pays membres de l'Organisation Mondiale de la Santé et dont les plus fréquentes sont [7, 8] :

- **L'Insuffisance cardiaque** qui est définie par l'impossibilité pour le cœur d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme, malgré des pressions de remplissage élevées ;
- **L'hypertension artérielle (HTA)** correspond à une élévation de la pression artérielle dans les artères.

On parle d'hypertension artérielle chez l'adulte lorsque la pression artérielle systolique est supérieure ou égale à 140 mm Hg et la pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg [9].

L'hypertension artérielle (HTA) représente un problème de santé publique majeur. D'un point de vue épidémiologique, on estime un taux de 46,2% le nombre d'hypertendus actuellement en Algérie. Cette maladie ne peut pas être guérie, mais peut être contrôlée grâce à des antihypertenseurs qui font en sorte de rétablir une tension artérielle normale [10].

Cette partie expose une recherche bibliographique sur les antihypertenseurs qui regroupe un très grand nombre de substances aux modes d'action variés.

I.2. Les antihypertenseurs

I.2.1. Définition

Les antihypertenseurs sont des médicaments qui font baisser la tension artérielle sans atteindre la cause de la maladie et qui doivent être administrés à long terme à doses suffisantes pour rapporter les chiffres de la tension à la normale [9].

I.2.2. Les familles des antihypertenseurs

Le traitement de l'hypertension artérielle fait appel à plusieurs familles de médicaments et dont quelques classes d'antihypertenseurs ont montré leur efficacité dans la prévention contre les accidents cardiovasculaires, on distingue [9] :

a. Les diurétiques

Les diurétiques ou les thiazidiques sont considérés comme les plus anciens médicaments contre l'hypertension sont des médicaments natriurétiques, c'est-à-dire qui accélèrent l'élimination rénale du sodium (généralement en inhibant la réabsorption de cet ion) et entraînent à sa suite celle de l'eau par un mécanisme osmotique. Considérés comme le traitement idéal pour les personnes sans diabète et sans atteinte cardiovasculaire, il existe différents types de diurétiques, la différenciation repose sur leurs sites d'action respectifs. Ainsi on distingue [9]:

Les diurétiques de l'anse ;

Les diurétiques thiazidiques ;

Les diurétiques épargneurs de potassium ;

b. Les bêta-bloquants.

Ces médicaments s'opposent à la stimulation du système sympathique en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques [9].

Au niveau cardiaque, le blocage des récepteurs β entraîne une baisse de la fréquence cardiaque, donc de la pression artérielle. Au niveau rénal, le blocage des récepteurs β de l'appareil juxtaglomérulaire entraîne une diminution de la sécrétion de rénine; il s'ensuit une baisse du taux d'angiotensine II et d'aldostérone, ce qui amène une baisse de la pression artérielle. Généralement prescrits aux personnes hypertendues ayant déjà subi un infarctus du myocarde, souffrant d'angine de poitrine ou dont la fréquence cardiaque de repos est rapide [9].

c. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion bloquent la production d'une hormone produite par les reins désignés par le terme d'angiotensine, qui favorise la contraction des vaisseaux. Prescrits pour des personnes hypertendues atteintes également des troubles cardiaques [9].

d. 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 de l'inhibiteur 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 induit par ce peptide [9].

e. Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques bloquent les canaux calciques lents et empêchent donc l'entrée de calcium dans les cellules. Ce blocage s'exerce aux deux niveaux vasculaires et myocardique. On distingue deux types d'inhibiteurs calciques [9] :

- Le diltiazem et le verapamil ;
- Les dihydropyridines.

I.2.3. Les Associations d'antihypertenseurs :

Dans certains cas, la prise d'un seul antihypertenseur ne permet pas de contrôler efficacement la tension artérielle alors l'utilisation d'une combinaison d'antihypertenseurs est souvent une nécessité pour permettre d'atteindre l'objectif tensionnel chez une majorité d'hypertendus. Quatre associations sont recommandées par l'ANAES [11] :

- b-bloquants + diurétiques ;
- b-bloquants + antagonistes calciques ;
- IEC + diurétiques ;
- IEC + antagonistes calciques.

I.2.4. Valsartan

I.2.4.1. Définition

Le Valsartan est un dérivé du tétrazole non peptidique actif par voie orale et qui inhibe sélectivement les récepteurs de l'angiotensine II de type 1 provoquant une réduction de la pression artérielle. Utilisé dans le traitement de l'hypertension ; ils sont lipophiles et possède un début d'action modéré que les autres médicaments de son genre (**Figure I.1**) [12].

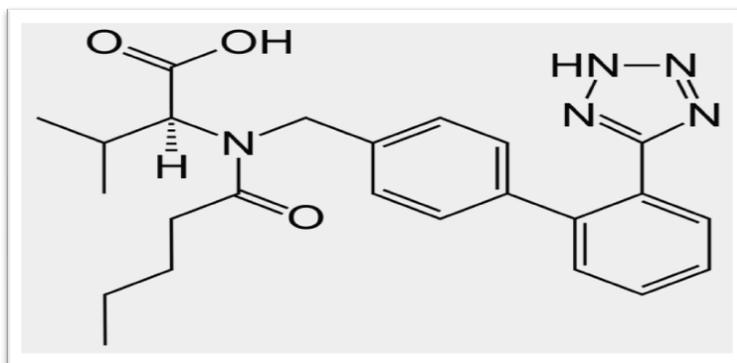


Figure I.1 : Formule chimique du Valsartan

I.2.4.2. Pharmacocinétique du Valsartan

❖ Absorption

Les pics de concentration plasmatique du Valsartan seul après administration orale sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations mesurées par l'aire sous la courbe et les pics Plasmatiques (Cmax) du Valsartan dans le sang diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le médicament est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, qu'il soit pris avant ou après un repas. Toutefois, cette réduction de l'aire sous la courbe n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, ce qui fait que Valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas [13].

❖ Distribution

Après administration intraveineuse du Valsartan, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 17 litres environ, ce qui explique qu'il n'y a pas de distribution importante de ce dernier dans les tissus. La liaison du Valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %); il se lie principalement à l'albumine [13].

❖ Métabolisme

Il y'a seulement 20 % de la dose administré de Valsartan retrouvés sous forme de métabolites. Il n'est donc pas largement bio transformé. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'aire sous la courbe du Valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique [13].

❖ Élimination

Le Valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multi exponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ d'environ 9 heures). L'élimination du Valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais aussi par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée, la clairance plasmatique du Valsartan. Après administration intraveineuses est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). et sa demi-vie du Valsartan est de 6 heures [13].

I.2.4.3. Pharmacodynamique du Valsartan

Le Valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le Valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le Valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue [13].

I.2.5. Candesartan cilexétel

I.2.5. Définition

Le Candesartan Cilexétel (CC) est une prodrogue adaptée à la prise orale c'est un antagoniste synthétique des récepteurs de l'angiotensine II. Utiliser dans la prise en charge de [14] :

- Hypertensions artérielles;
- Insuffisances cardiaques.

Le Candésartan cilexétil, un non peptide, est chimiquement décrit comme suit (**Figure I.2**) [14] :

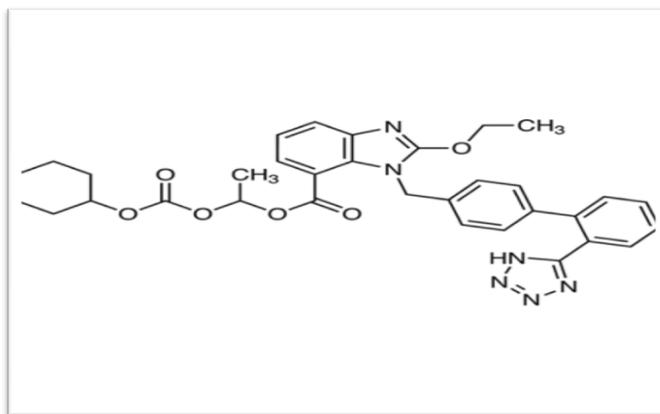


Figure I.2: Formule chimique de Candésartan cilexétil

I.2.5.2. Pharmacocinétique du Candésartan

❖ Absorption

Après l'administration orale du Candésartan cilexétil sous forme de comprimé, la biodisponibilité absolue du Candésartan est évaluée à environ 15 %. La concentration sérique maximale (C_{max}) est atteinte 3 à 4 h après l'ingestion du comprimé. La présence d'aliments dans le tube digestif n'influence pas la biodisponibilité du Candésartan après l'administration du Candésartan cilexétil [15].

❖ Distribution

Le volume de distribution du Candésartan est de 0,13 L/kg. Il se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas les globules rouges [15].

❖ Métabolisme

Le candésartan cilexétil est rapidement et entièrement bioactive en Candésartan par hydrolyse d'un groupement ester pendant son absorption dans le tube digestif. Il subit un léger métabolisme dans le foie (O-dééthylation) qui le transforme en métabolite inactif [15].

❖ Elimination

La clairance plasmatique totale du Candésartan est de 0,37 mL/min/kg, avec une clairance rénale de 0,19 mL/min/kg. Le Candésartan est principalement excrété intact dans l'urine et les fèces (dans la bile). Lorsque le Candésartan cilexétel est administré par voie orale, environ 26 % de la dose est excrétée sous forme de Candésartan dans l'urine. La demi-vie d'élimination du Candésartan est d'environ 9 heures. Les ses paramètres pharmacocinétiques du Candésartan administré par voie orale à des doses ≤ 32 mg sont linéaires, que ce soit après une administration unique ou après des prises répétées. Il n'y a aucune accumulation sérique du Candésartan et de son métabolite inactif après des administrations unquotidiennes répétées [15].

I.2.5.3. Pharmacodynamique de candesartan

Le Candesartan bloque sélectivement la liaison de l'angiotensine II à l'AT1 dans de nombreux tissus, y compris les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. Cela inhibe les effets vasoconstrictifs et aldostéroniques de l'angiotensine II à médiation AT1 et entraîne une diminution globale de la pression artérielle [15].

II.1. Introduction

L'idée de fabriquer des biomatériaux plastiques à partir de ressources végétales date des années 1930 mais leur développement a été torpillé en raison des polymères d'origine fossile (issue de la pétrochimie), moins onéreux, qui se sont développés. Les années 1950 ont vu un fort développement de ces matières plastiques de synthèse mais leur effet sur l'environnement pose un sérieux problème, sachant que leur durée de vie est supérieure à 400 ans. Par ailleurs, la baisse des réserves en énergie fossile, le renchérissement consécutif de la baisse des réserves en pétrole, les difficultés à recycler nos déchets et la nécessité de valoriser les sous-produits agricoles donnent un intérêt fort au marché des polymères biodégradables [16].

II.2. Les polymères biodégradables

Les polymères biodégradables sont généralement issus de ressources renouvelables et sont définis comme des matériaux capables de subir une décomposition par des organismes biologique (bactéries, champignons, etc.), dans un environnement favorable tel qu'humidité, pH, température...etc. [17].

La production de biomatériaux continue de croître et elle augmente d'environ 60 pour cent par an [18]. Il existe plusieurs types de polymères biodégradables et dits (biodégradables qui peuvent être tenté de classer, selon leurs origines (ressources fossiles ou renouvelables), leurs nature chimique ou leur processus de biodégradation [18].

Parmi les polymères biodégradables, la famille des polyesters est devenue majeure et représentative de la révolution écologique qui s'est opérée dans le domaine de la chimie matériaux [19]. Les polyesters sont fortement développés dans les applications biomédicales surtout comme matériaux biocompatibles mais ils sont également utilisés comme thermoplastiques dans de nombreuses applications pratiques [20,21]. Les polyesters biodégradables qui sont principalement développés commercialement sont les polyesters aromatiques tels que le poly (butylène adipate-co-téréphtalate) (PBAT) et aliphatiques tels que poly (hydroxyalcanoate) (PHA), poly (hydroxybutyrate-cohydroxyvalérate) (PHBV), poly (acide lactique) (PLA) et poly (caprolactone) (PCL) [22, 23, 24,25].

II.3. Classification des polymères biodégradables

De nombreux polymères biodégradables peuvent être classés en quatre catégories (Figure II.1) [26] :

- Les polymères issus d’agro-ressources extraites directement de la biomasse comme les polysaccharides (amidon, cellulose...) ou les protéines (caséine, zéine).
- Les polymères synthétisés à partir de monomère issu de la biomasse à l’aide de réaction chimique classique tels que : le poly acide lactique (PLA).
- Les polymères issus de micro-organismes naturels ou génétiquement modifiés tel que ceux appartenant à la famille des polyhydroxyalcanoates PHA et le polyhydroxybutyrate (PHB).
- Les polymères issus de ressources non renouvelables tels que le poly ϵ - caprolactane (PCL).

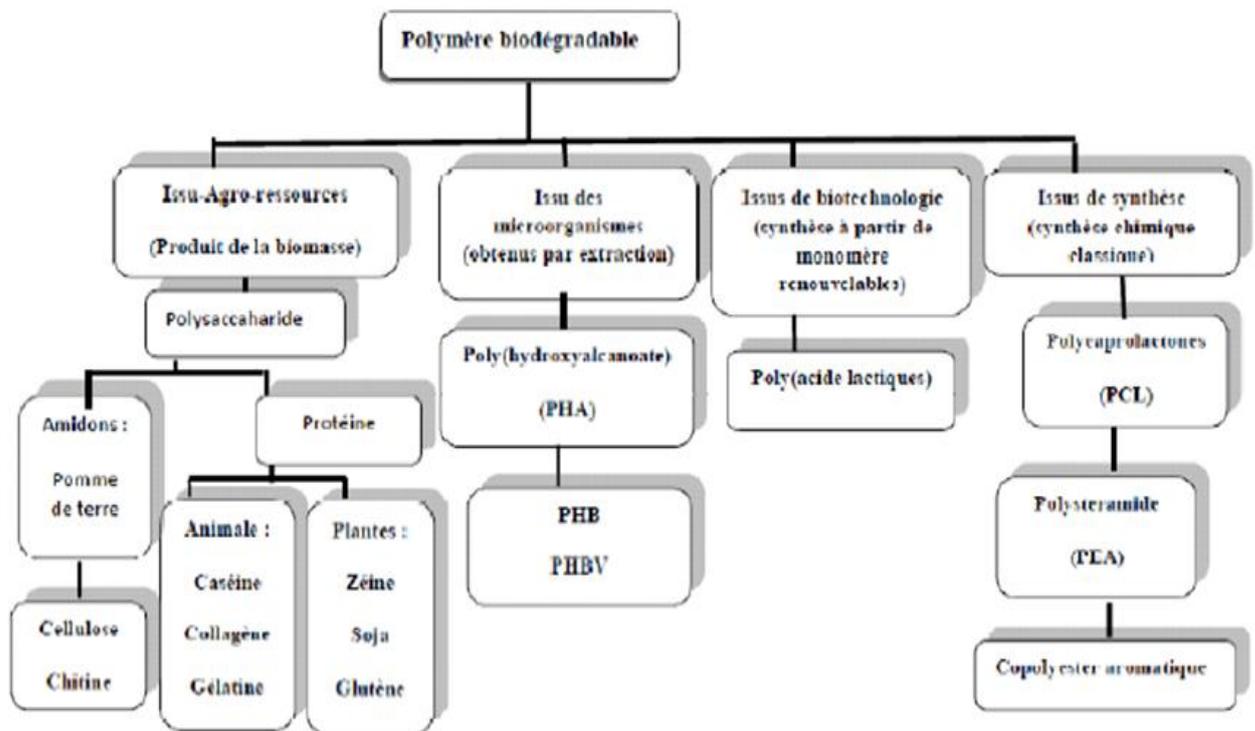


Figure II .1 : Classification des polymères biodégradables [24, 25, 26].

II.4. Les applications des polymères biodégradables

Trois grands créneaux d'applications sont identifiés par rapport aux propriétés des biopolymères : la médecine, l'agriculture et les emballages [26].

En médecine et pharmacie

Plusieurs types de biopolymères sont actuellement employés dans le domaine médical. Dans ce domaine, les polyesters de synthèse tels que les polylactides (PLA) et les polyglycolides (PGA) ainsi que leurs co-polymères polylactides-co-glycolides (PLGA) sont connus et utilisés pour les fils de suture et les implants médicaux. Ces biopolymères sont bien tolérés et ne présentent aucune toxicité pour l'organisme [27]. D'autres biopolymères comme les polyhydroxyalcanoates (PHA), la cellulose ou les polyacides aminés conviennent également pour les applications médicales [25, 26, 28].

En agriculture

En agriculture, la propriété de biodégradabilité des biopolymères est essentielle dans les applications [29]. Dans ce domaine, les films de paillage à base de biopolymères s'imposent progressivement en remplacement aux paillis en polymères conventionnels. Leur fonction principale est de réduire l'évaporation de l'eau et d'accroître la température du sol pour favoriser la croissance des jeunes plantes au printemps. Des travaux d'enlèvement, de nettoyage et de traitement des déchets plastiques sont dès lors indispensables par la suite. Ainsi les paillis en polymères biodégradables évitent le ramassage et le traitement des déchets puisqu'ils se dégradent in situ. Des gains économiques et environnementaux évidents sont obtenus. Par ailleurs, leur biodégradation rapide évite l'incinération habituelle des films de paillage conventionnels, productrice d'éléments toxiques dans l'environnement et le coût de main-d'œuvre. Une autre application intéressante repose sur la production des bandes d'ensemencement. Il s'agit de bandes qui contiennent les semences réparties régulièrement ainsi que des nutriments. Elles se biodégradent dans le sol au fur et à mesure que les semences germent et s'enracinent. En agriculture marine, les biopolymères sont employés pour confectionner les cordes et les filets de pêche. Ils sont également utilisés comme supports pour les cultures marines [30].

En emballage

Dans le domaine de la vie courante, le secteur de l'emballage est un autre créneau important pour le marché des polymères biodégradables. Ces derniers apportent une solution aux problèmes de déchets mais nécessitent toutefois la mise en place d'une filière de gestion de déchets adéquate à ce type de produits. Ainsi l'organisation d'une filière de compostage est indispensable pour assurer une valorisation optimale de ces emballages biodégradables. Outre leur biodégradabilité, les biopolymères présentent d'autres propriétés intéressantes pour les applications dans le domaine de l'emballage. A part leur fonction première de protection des produits, les biopolymères offrent aux emballages d'autres fonctions grâce à leurs propriétés intrinsèques [31].

II.5. Poly acide lactique (PLA)**II.5.1. Historique**

Le PLA est synthétisé par la polymérisation de l'acide lactique, qui a été découvert pour la première fois en 1780 par le chimiste suédois Scheele en examinant le lait caillé puis commercialisé pour la première fois en 1881. Le PLA a reçu beaucoup d'attention grâce à ses ressources renouvelables, sa biocompatibilité, sa biodégradation et la transparence du matériau final. Le PLA est alors largement répandu dans le domaine du biomédical, de l'emballage et du textile [32].

II.5.2. Définition

L'acide poly lactique (PLA) est un polymère synthétique, biodégradable, non toxique et parfaitement caractérisé. Il a de fait trouvé de nombreuses applications dont les plus importantes se situent dans le domaine de la médecine comme les fils de suture, les broches orthopédiques ou la galénique. C'est un polyester aliphatique et linéaire, produit à partir d'acide lactique (monomère de base). Ce monomère a deux isomères optiques L et D. la structure chimique des monomères optiques L et D est donnée par la **figure II.2** [32, 33, 34].

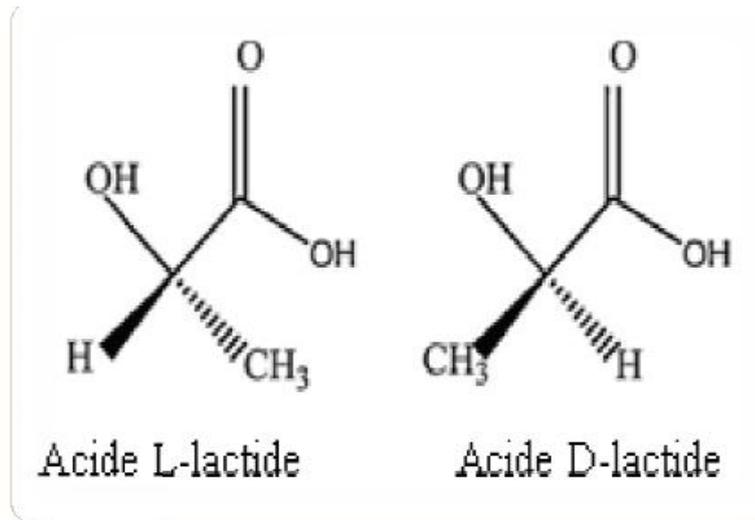


Figure II.2 : Structure chimique des monomères optiques du poly acide lactique. [34]

II.5.3. Propriétés

Le PLA est un polyester aliphatique, de structure linéaire, biodégradable et thermoplastique. Il possède aussi des propriétés particulières de biocompatibilité. Cependant, comme tous les polyesters, le PLA est sensible à la conjugaison de l'humidité et de la température. Afin de garder les propriétés intrinsèques du matériau, en particulier en termes de propriétés mécaniques, il est recommandé comme pour le PET (polyéthylène téréphtalate) de sécher le polymère avant utilisation. Le PLA présente les propriétés applicatives suivantes [34, 35] :

- une rigidité importante ;
- de très bonnes propriétés optiques en termes de transparence et de brillance ;
- de bonnes propriétés barrière aux graisses, aux huiles et aux arômes ;
- un niveau de perméabilité à la vapeur d'eau intermédiaire qui permet d'avoir un niveau de respirabilité qui peut être utilisé dans l'emballage des légumes prêts à consommer ;
- des propriétés de barrière aux gaz (O₂, CO₂) qui lui permet d'être intermédiaire aux différents polymères de grande diffusion ;
- une tension superficielle permettant une impression facile.

II.5.4. Principales applications du PLA

Les principales applications du PLA sont comme suit :

a. Applications médicales et pharmaceutiques

Les PLA sont très adaptés à une utilisation comme matériaux orthopédiques en raison de leurs biodégradabilités, biocompatibilités et leurs propriétés thermiques. Ils peuvent être utilisés pour fabriquer des prothèses de remplacement osseux, des plats en 'acier, des broches, et d'autres objets. L'une des performances les plus intéressantes est les capacités de contrôler le taux de dégradation pour moduler la diminution de la résistance du matériau de support polymère lors la réparation des fractures. On peut ainsi éviter le besoin de pièces après réparation par rapport à l'utilisation du métal [35, 36].

b. Applications comme films/emballages

Actuellement, le PLA est utilisé dans de nombreux procédés : extrusion, formage, injection : soufflage, filage et étirage. Il peut être imprimé et scellé à chaud. Il est nécessaire d'ajouter des stabilisants, des inhibiteurs-UV, des plastifiants, des agents de renforcements ou d'autres additifs pour obtenir un matériau plastique répondant à un cahier des charges donné. Des applications ont été développées dans la production de nappes pour la fabrication de films de paillage agricole ou pour la conversion en produits d'hygiène comme les couches, les robes ou blouses pour les hôpitaux ou applications similaires [37].

III.1. Introduction

La microencapsulation repose sur une large gamme de procédés et trouve de nombreuses applications dans des domaines aussi variés que l'industrie pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, textile ou phytosanitaire. L'objectif de l'industrie pharmaceutique est l'amélioration des propriétés des médicaments, ce qui reflète l'importance de ces derniers pour la santé publique. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres y compris les propriétés du principe actif, cette molécule doit - par conséquent- conserver ses propriétés thérapeutiques pendant la cascade : depuis la mise du point jusqu' à la cible [38].

L'encapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité [39].

Cette partie expose une recherche bibliographique sur la microencapsulation comme procédé d'enrobage et les polymères utilisés pour cet objectif et enfin les différents domaines d'applications.

III .2. Définition

La micro encapsulation regroupe l'ensemble des technologies permettant l'enrobage ou le piégeage de principes actifs sous forme solide, liquide, ou gazeuse au sein de particules individualisées. La matrice enrobant représente une barrière permettant, la protection et la libération contrôlée ou retardée de la matière active [39, 40].

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

III .3. Historique

C'est vers la fin des années 1800 que les premières technologies de microencapsulation mécaniques ont été développées [41], tandis que les premiers essais de la coacervation datent de 1931, quand deux chimistes chercheurs dans les domaines des colloïdes Bungenberg de Jong et Kaas découvrent la coacervation qui est un phénomène physique permettant de réaliser des systèmes colloïdaux [42] conduisant aux premiers essais d'encapsulation. Entre 1940 et 1942 le chercheur industriel B.Vert, du National Cash Register au Etats-Unis prépara le premier papier permettant la duplication d'un texte ou une figure ou l'une des premières applications été la création d'un papier autocopiant sans carbone à base de microcapsules d'encre sensibles à la pression dans les années 1950 [43].

Le développement de cette technologie à l'échelle du laboratoire a conduit à la production industrielle et à sa commercialisation durant huit ans. Au cours du temps et vers la fin des années cinquante la technologie de la microencapsulation fut développée dans l'industrie pharmaceutique (médicaments analgésiques à libération prolongée) ainsi que pour d'autres applications techniques (les colles et les cristaux liquides). Depuis cette époque, la technologie a été constamment améliorée, modifiée et adaptée de manière à pouvoir être utilisée dans des buts et des emplois très différents. Ces dernières années, la microencapsulation fait l'objet d'une recherche intensive et dynamique et une accumulation de connaissances scientifiques caractérisées par une forte recherche fondamentale et de nombreuses applications industrielles à l'image du nombre croissant d'articles scientifique dans ce domaine (**Figure III.1**) [44].

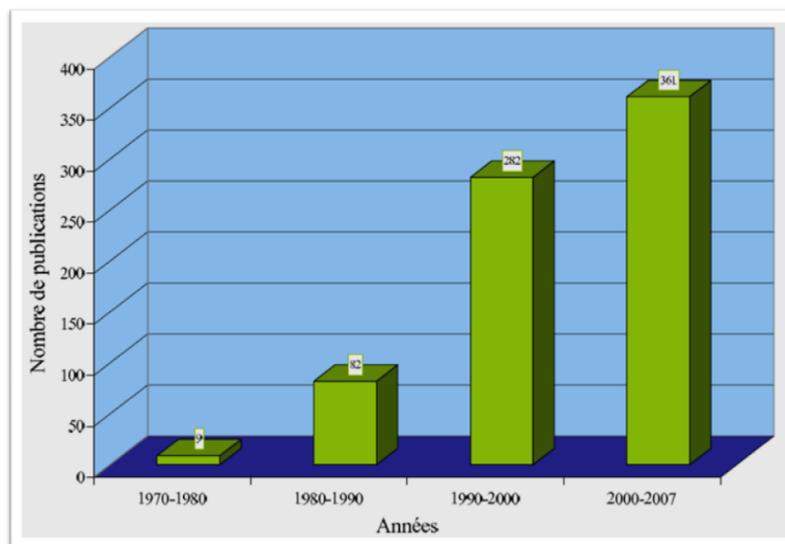


Figure III.1 : Nombre de publications mentionnant la microencapsulation depuis 1970 [40]

III.4. Objectif de la micro encapsulation

L'objectif de la micro encapsulation consiste à immobiliser le principe actif, le protéger du milieu extérieur, contrôler et cibler sa libération ou encore de le structurer (**Figure III.2**) [45] :

Immobilisation:

Cet objectif résulte souvent de l'ambition de vouloir limiter le contact entre certaines parties d'un système. Elle est souvent utilisée pour des Cellules, enzymes et Substance volatiles [45]. Leur confinement dans une membrane semi-perméable permet en effet l'obtention d'une activité optimum de part d'une isolation physique du milieu extérieur tout en maintenant un environnement interne hospitalier conforme pour leur croissance et leur métabolisme. En outre les motivations spécifiques de ce principe sont [45]:

- ✓ Procédé continu ou accélération du procédé.
- ✓ Allongement de la durée de vie.

Protection :

Les composés actifs fragiles doivent être protégés du milieu extérieur. Et l'encapsulation permet donc leur protection vis-à-vis des contraintes appliquées. Elle est souvent utilisée pour des Cellule, enzymes –Vitamines (vitamines E et C sont très souvent encapsulées car elles sont sensibles à la dégradation par contact avec la lumière, la chaleur ou encore l'oxygène,) huiles insaturées-Aliments, environnement. En outre les motivations spécifiques de ce principe sont [46] :

- ✓ Protection contre le lessivage, le cisaillement.
- ✓ Protection contre l'oxygène, la lumière, la chaleur.
- ✓ Elimination du goût, des acides, des enzymes.

Contrôler la libération :

Majoritairement le but de l'encapsulation consiste à établir un profil de libération spécifique [47]. Utilisé pour la matière active ou un de ses sous-produit formés en présence d'un des

matériaux encapsulant .En outre la libération du produit encapsulé peut être obtenue par diffèrent façon on distingue trois grands type de système [48] :

- ✓ Système à libération provoquée : le contenu de la capsule est obtenu après la rupture de la paroi soit sous l'effet d'une contrainte mécanique ou thermique.
- ✓ Le système a libération contrôlée et prolongée : la libération du composé actif peut être contrôlée soit par diffusion à travers la paroi ou l'épaisseur et la porosité de la membrane influence le temps de libération, soit par la dégradation enzymatique ou chimique de la couche polymère qui devient poreuse et donc permet la diffusion à travers la paroi.
- ✓ Système piégés (microréacteur) : ils sont constitués par des microcapsules qui ne relèguent pas leurs contenus comme la micro capsule des enzymes ou des catalyseurs, ce type de capsule se représente sous la forme d'un noyau d'absorbât enrobé par une membrane polymère semi-perméable permettant les échanges avec les réactifs intervenant dans la réaction et à l'intérieur duquel se trouve piégé l'enzyme ou le catalyseur.

Fonctionnalisation ou Structuration :

L'encapsulation d'un composé liquide dans des microparticules solides permet l'obtention d'une modification de l'état physique du composé actif [49]. Ce qui permet par exemple une homogénéisation simplifiée du mélange de l'actif initialement liquide au sein d'une poudre utiliser pour des Enzymes et un des matériaux encapsulant. Les motivations spécifiques de ce principe sont [50] :

- ✓ Conversion d'un liquide ou d'un gaz en solide.
- ✓ Masquage de goût, d'odeur ou de couleur.
- ✓ Propriétés de surface et rhéologique des poudres ; absence de fines.
- ✓ Aspect visuel et concept marketing.

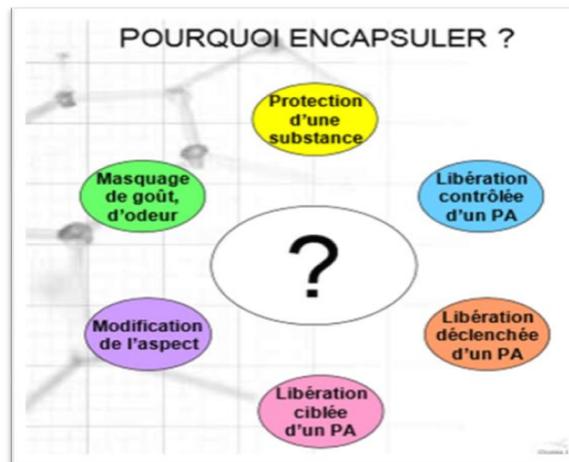


Figure III. 2 : Objectif de l'encapsulation

III.5. Les types de structures des microparticules

Les microparticules sont les particules formées d'une membrane de polymères qui contiennent des principes actifs dont la taille varie entre 1 μm et 1 mm. Ces particules présentent deux types de morphologies soit une microcapsule soit une microsphère (Figure III.3) [51].

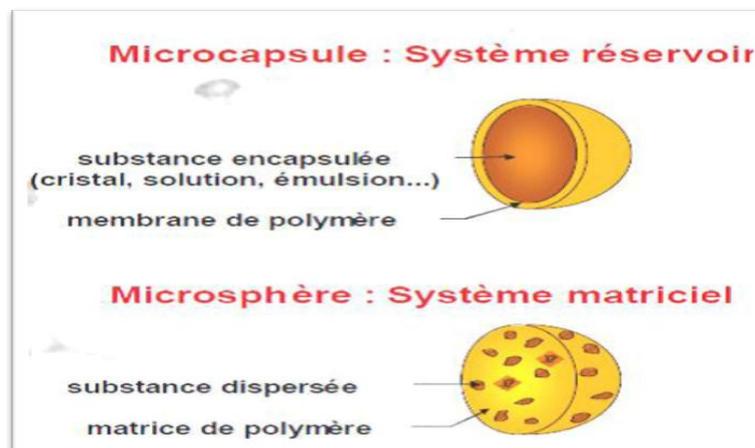


Figure III.3 : Représentation schématique des différents types de microparticules [51]

III.5.1. Les systèmes vésiculaires (Microcapsules):

Les microcapsules sont des systèmes réservoirs composés d'une écorce polymérique piégeant un coeur liquide, solide ou gazeux [52]. C'est-à-dire une particule réservoir constituée d'un coeur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant.

III.5.2. Les systèmes matriciels (Microsphères) :

Les microsphères sont des systèmes sphériques constitués d'une matrice (polymère, cire) dans laquelle est dispersé ou adsorbé un principe actif. C'est-à-dire une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions [52]. Le type de microparticules dépendra en partie de l'utilisation souhaitée d'où la différence principale est basée sur la durée de libération de la substance active, ce qui déterminera donc le choix entre la microcapsule et la microsphère.

III.6. Différents procédés d'encapsulation

Les procédés de micro encapsulation sont variés. Il est nécessaire de les catégoriser pour créer une classification appropriée lorsque l'on doit résoudre un problème de formulation dans ce domaine, Il existe plusieurs classifications, toutes également valables :

- Les procédés peuvent, par exemple, être classés selon l'utilisation ou non de solvant organique : les techniques d'évaporation et d'extraction de solvant sont à ranger dans la première catégorie, tandis que la coacervation complexe ou certaines techniques utilisant les fluides supercritiques font partie de la seconde ;
- On peut également prendre en compte la nature du milieu dispersant : il peut être liquide (polycondensation interfaciale, coacervation...), gazeux (spray-drying, spray-congealing, enrobage en lit d'air fluidisé...) ou à l'état supercritique (procédé RESS, séparation de phases...);
- Les procédés peuvent reposer sur l'utilisation soit de polymères préformés (coacervation...), soit de lipides (spray-congealing ...), soit de monomères (polycondensation interfaciale, polymérisation en milieu dispersé...);
- Une classification intéressante peut aussi s'opérer en tenant compte du principe de la micro encapsulation, qui permet ainsi de répartir les procédés en trois groupes (**Figure III.4**) :
 - procédés physico-chimiques ;
 - procédés mécaniques ;
 - procédés chimiques.

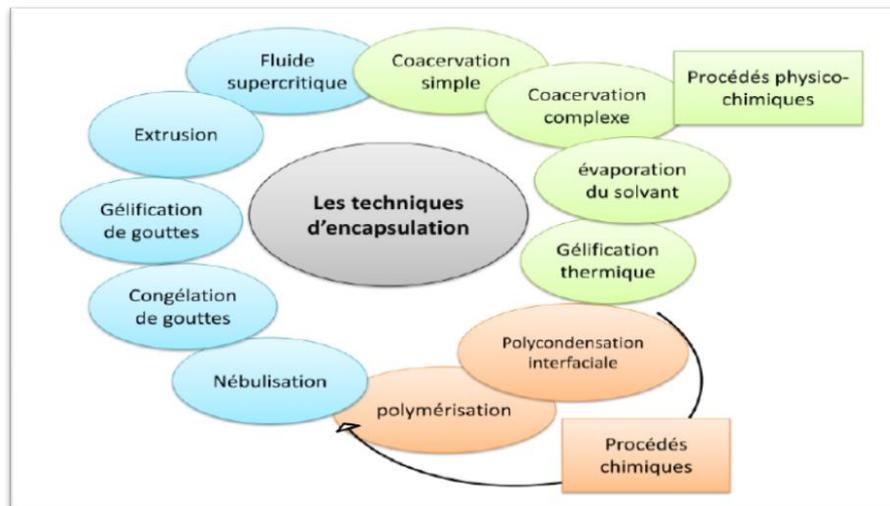


Figure III.4 : Différents procédés d'encapsulation

III.6.1. Procédés physico-chimiques

III.6.1.1. Microencapsulation par séparation de phases

Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvatation de macromolécules, conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. Tout facteur tendant à réduire la solvation d'un polymère en affectant les propriétés du solvant ou la charge de la macromolécule va induire ce phénomène. À l'issue de la coacervation, deux phases sont en présence dans le milieu [39]:

- Le coacervat : riche en polymère et pauvre en solvant.
- Le surnageant : pauvre en polymère et riche en solvant.

La **figure III.5** représente trois situations possibles: Cas où une encapsulation complète aura lieu, partielle, ou pas d'encapsulation, (l'encapsulation est complète si le coacervat mouille spontanément la surface de la matière active [39]).

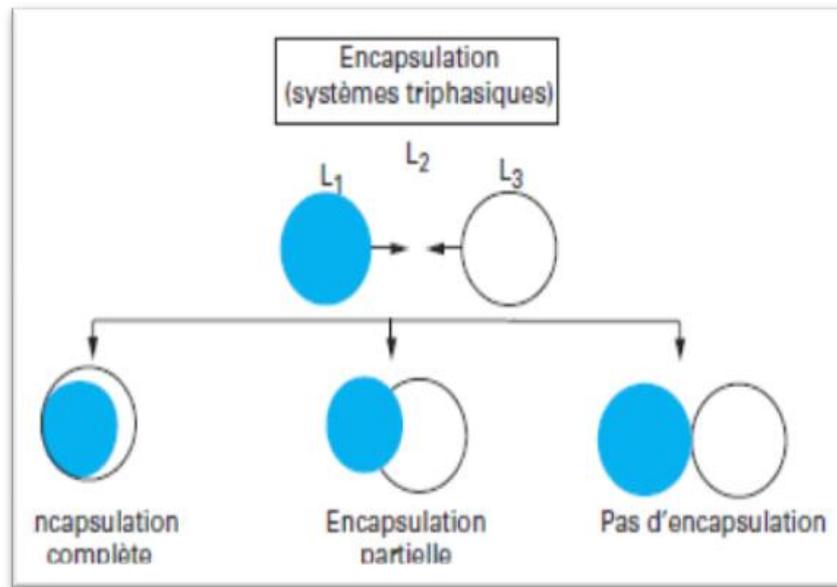


Figure III.5 : Comportement d'un coacervat vis-à-vis d'une phase liquide non miscible [39]

III.6.1.2. Microencapsulation par coacervation complexe

La coacervation complexe est une désolvation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées en provoquant par une modification de pH du milieu aqueux. En effet, la structure du coacervat est complexe puisqu'elle comprend deux polymères.

Le procédé de microencapsulation par coacervation complexe se déroule de la façon suivante (**figure III.6**) :

- Dans un premier temps, le produit à encapsuler (sous forme liquide ou solide) est dispersé dans une solution aqueuse contenant les deux polymères (phase a).
- Dans un deuxième temps, la coacervation est induite par un ajustement du pH de la solution, de façon que les charges positives du premier polymère équilibrent les charges négatives du second (phase b). L'attraction électrostatique des deux polyélectrolytes provoque l'apparition d'un coacervat mixte.

- Dans un troisième temps, les gouttelettes de coacervat formé viennent s'adsorber (phase c) à la surface de la matière active à encapsuler et former un enrobage continu (phase d). Finalement, cet enrobage est consolidé par réticulation (phase e) des macromolécules constitutives du coacervat [39].

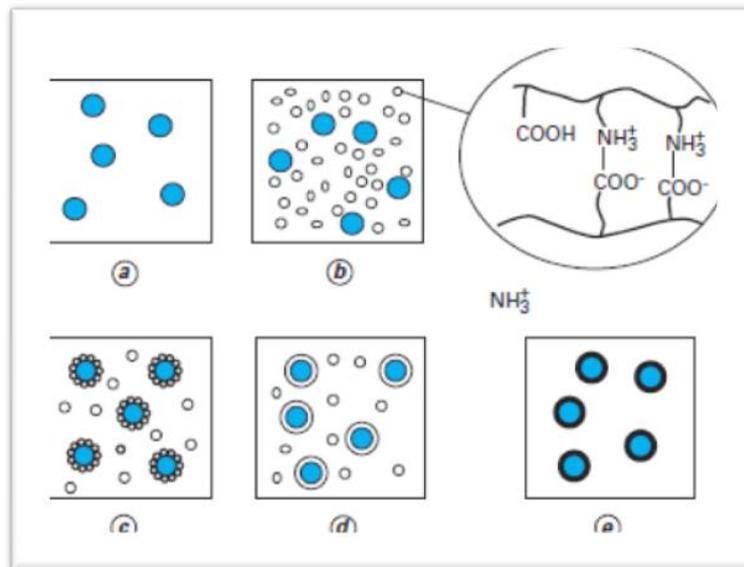


Figure III.6 : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe

III.6.1.3. Microencapsulation par coacervation simple

La coacervation simple se rapporte aux procédés faisant intervenir la désolvation d'un seul polymère par l'un des facteurs suivants : abaissement de température, addition d'un non solvant, addition d'électrolytes, addition d'un deuxième polymère incompatible. Ce phénomène peut se dérouler en milieu aqueux ou organique. Les étapes du procédé sont en tous points identiques à celles décrites pour la coacervation complexe. Les particules obtenues sont généralement des microcapsules. Toutefois, dans certains cas, le procédé par coacervation simple permet d'obtenir des microsphères. C'est le cas lorsque la proportion de substance active est faible par rapport au volume du coacervat. La taille des microparticules obtenues ainsi que la teneur en matière active sont semblables à celles résultant du procédé par coacervation complexe [39].

III.6.1.4. Microencapsulation par émulsion et évaporation de solvant

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvant repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissous dans un solvant organique volatil (chlorure de méthylène, chloroforme...). La molécule active à encapsuler est alors soit dissoute, soit dispersée dans la solution organique. Dans l'étape suivante, la phase organique est émulsionnée sous agitation dans une phase dispersante non solvante du polymère, généralement de l'eau, contenant un agent tensioactif tel que l'alcool polyvinylique. Une fois l'émulsion établie, le solvant organique diffuse progressivement dans la phase continue sous agitation pour s'évaporer, laissant le polymère précipiter sous forme de microsphères (**figure III.7**) [39].

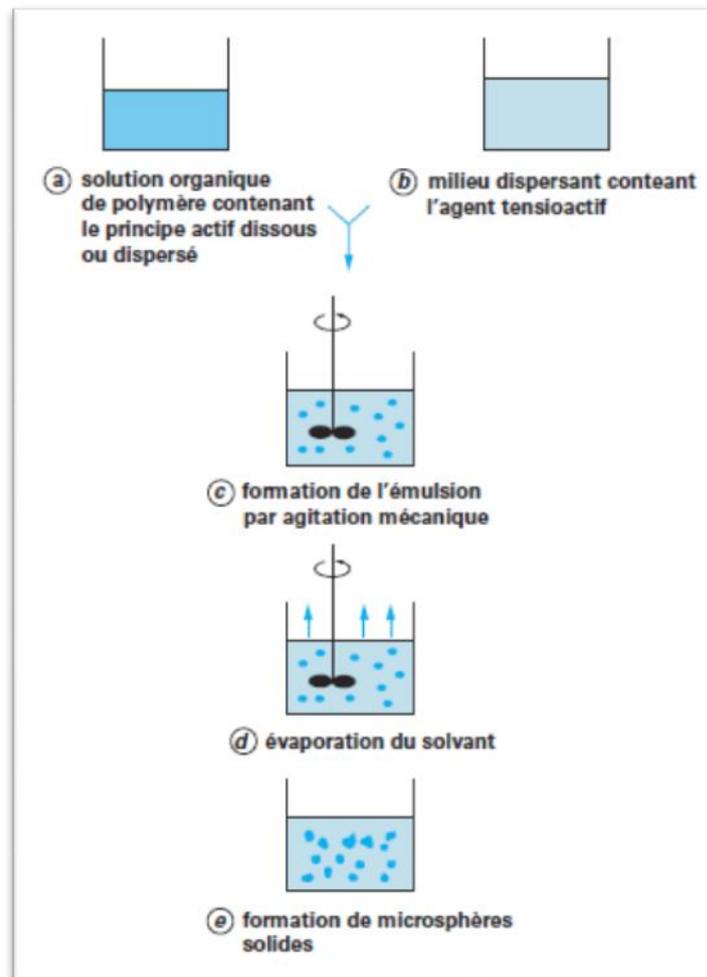


Figure III.7 : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par émulsion et évaporation de solvant

III.6.1.5. Microencapsulation par gélification thermique

Ce procédé, encore appelé « hot melt », repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante, dont la température est maintenue supérieure à la température de fusion de l'enrobage (T_f) et pour laquelle la matière active n'a aucune affinité. Il s'agit d'eau distillée lorsque la substance à encapsuler est lipophile, et d'huile de silicone, par exemple, lorsqu'elle est hydrosoluble. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu (**figure III.8**) [39].

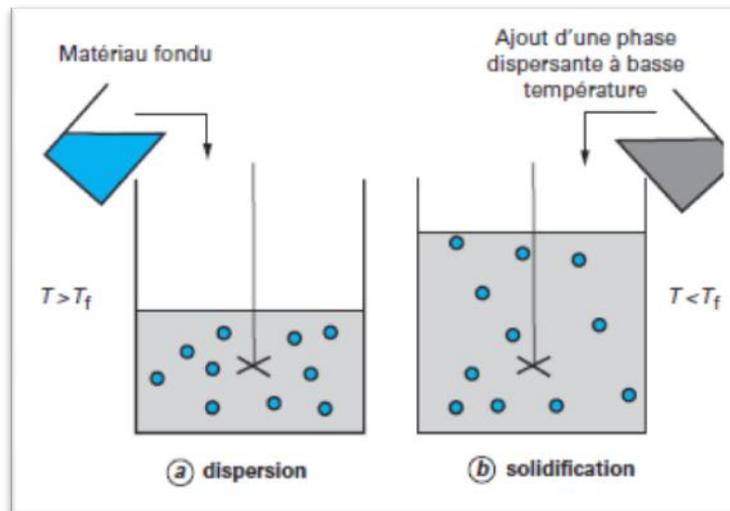


Figure III.8 : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique

III.6.2. Procédés mécaniques

III.6.2.1. Procédé d'enrobage en lit fluidisé

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particuliers poreux. Le procédé permet de réaliser un enrobage continu de particules qui conduit donc à la production de microcapsules [39]. Il comprend une séquence cyclique en trois temps :

- Fluidisation de la poudre de particules ;
- Pulvérisation du matériau enrobant sur les particules ;
- Séchage et filmification de l'enrobage.

III.6.2.2. Gélification de gouttes

La Gélification de gouttes est basé sur la formulation une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymère capables de former des gels sous une actions d'extérieure physique ou chimique [53].

III.6.2.3. Procédé d'Extrusion-sphéronisation

La technique extrusion-sphéronisation Peut être utilisée pour l'encapsulation de poudre de matière active dans des polymères thermoplastique, dont la viscosité a l'état fluide permet de préparé des micro cylindres homogènes et réguliers [53].

III.6.2.4. Procédé de nébulisation/séchage

Le procédé de nébulisation/séchage est un procédé continu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaires sèche. La formulation liquide initiale peut être constituée [39] :

- Soit d'une solution de matière active et de matériau enrobant ;
- Soit d'une dispersion de particules solides de matière active dans une solution ou une émulsion de matériau enrobant ;
- Soit encore d'une émulsion de matière active dans une solution de matériau enrobant.

Ce procédé comprend les quatre étapes séquentielles suivantes (**Figure III.9**) :

- a. Nébulisation de la formulation liquide initiale pour former un aérosol ;
- b. Mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée
- c. Séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;
- d. Séparation de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé.

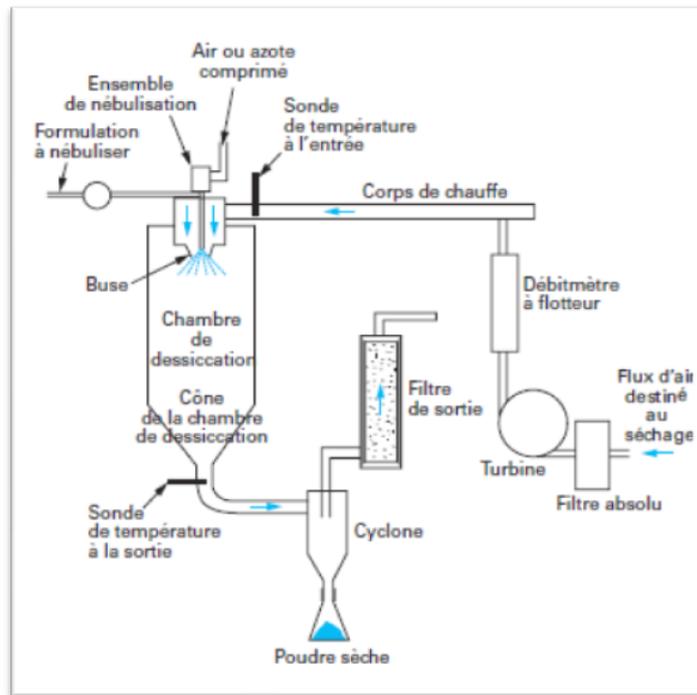


Figure III.9 : Schéma d'un appareillage complet de nébulisation-séchage

III.6.3. Procédés chimiques

III.6.3.1. Polycondensation interfaciale

La polycondensation interfaciale est un procédé qui permet de préparer in situ une membrane polymère à la surface de gouttelettes d'émulsion, grâce à une réaction chimique entre deux monomères bien choisis, la réaction se déroulant à l'interface entre la phase dispersée et la phase dispersante. La méthode s'applique à des solutions de matières actives, aussi bien organiques qu'aqueuses, ou à des matières actives liquides (Figure III.10) [39].

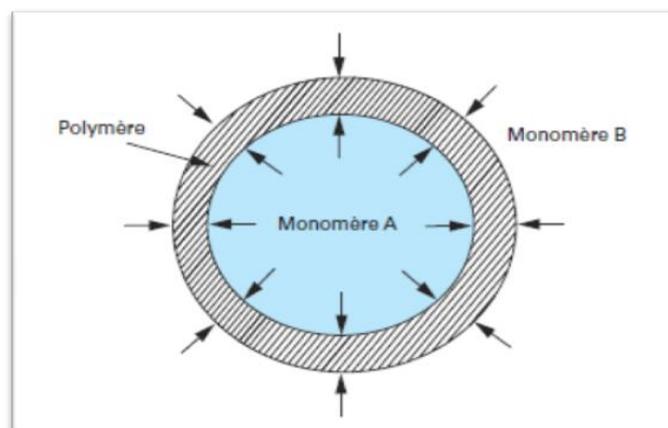


Figure III.10 : Mécanisme de la polycondensation interfaciale

III.7. Influence des paramètres de formulation sur les caractéristiques des microparticules

La microencapsulation par évaporation de solvant est largement utilisée pour l'encapsulation de différents produits pharmaceutiques [54]. L'efficacité de ce processus dépend de plusieurs paramètres dont les solvants utilisés, le rapport principe actif/polymère, la vitesse d'agitation, la solubilité du principe actif et la masse molaire du polymère. Ces paramètres doivent être pris en considération pour développer des systèmes polymériques chargés de principe actif à libération retardée. Plusieurs paramètres influençant les caractéristiques des microparticules (la taille et la distribution en tailles, la porosité et la taille des pores, la teneur en principe actif) préparées par évaporation de solvant ont été déterminés. On donnera ci-dessous quelques exemples décrits dans les littératures [55]:

➤ Le solvant

La formation des microsphères repose sur un processus de séparation de phase dans lequel une solution polymérique est transformée en sphères solides précipitées grâce à la diffusion du solvant au sein de la phase aqueuse puis à son évaporation à l'interface eau/air. Quatre différents solvants sont majoritairement utilisés (**Tableau III.1**). Il s'agit du chloroforme, du dichlorométhane, de l'acétate d'éthyle et formate d'éthyle. L'acétate d'éthyle ainsi que le formate d'éthyle ont l'avantage d'être moins toxiques mais sont partiellement solubles dans l'eau.

Tableau III.1 : Caractéristiques des principaux solvants utilisés dans la littérature pour le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant

Solvant	Pression de vapeur saturante à 20 °C (mbar)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité dans l'eau à 20 °C (g/l)	Toxicité	Références
<i>Chloroforme</i>	212	61	8	Toxicité élevée (> dichlorométhane)	[56,57]
<i>DCM</i>	453	37,9	20	Toxicité élevée	[58,59], [60,61]
<i>Acétate d'éthyle</i>	100	77	90	Faible toxicité	[62-63]
<i>Formate d'éthyle</i>	259	54	105	Faible toxicité	[64, 63]

➤ Effet du polymère

Différents polymères ont été utilisés pour ce type d'encapsulation. En effet, le polymère choisi dépend du domaine d'utilisation des microparticules. Les polymères utilisés dans la microencapsulation dans le domaine pharmaceutique sont : les protéines naturelles, les polysaccharides naturels comme la dextrine, les polysaccharides comme l'éthylcellulose, les polymères synthétiques comme : PLA, PLGA, PCL [65].

➤ Effet de l'interaction entre le principe actif et le polymère

L'interaction entre le principe actif encapsulé et le polymère peut changer le taux d'encapsulation. L'interaction entre le polymère et le principe actif peut être due à des interactions hydrophobes ou hydrophiles. Dans le cas où il existe des interactions ioniques ou hydrophiles, le principe actif sera encapsulé avec un taux important dans les polymères contenant des groupements carboxyliques libres. Dans le cas des interactions hydrophobes, les polymères utilisés donnent des taux d'encapsulation très élevés [55,66].

➤ Effet de la vitesse de rotation

Durant la formation des gouttelettes, la vitesse de rotation des pales influe sur la taille des microparticules. Généralement, en augmentant la vitesse de rotation, la taille des microparticules diminue. Cela peut être expliqué par l'énergie dissipée pour la rupture des gouttelettes qui conduit à la diminution de la taille des gouttelettes [67].

➤ Influence de la température

La viscosité de la phase organique et l'évaporation de solvant sont très influencées par la température. En augmentant la température, la viscosité diminue et la taille des gouttelettes tend à diminuer. A partir d'une certaine température, le solvant s'évapore plus rapidement en entraînant, à l'inverse, l'augmentation de la viscosité de la phase dispersée [68].

III.8. Domaines d'application

La microencapsulation est actuellement très développée pour de nombreuses applications : élaborations des médicaments, en agro-alimentaire et dans la préparation des produits phytosanitaires.... Dans la **figure III.11** indique les domaines d'application de la microencapsulation.

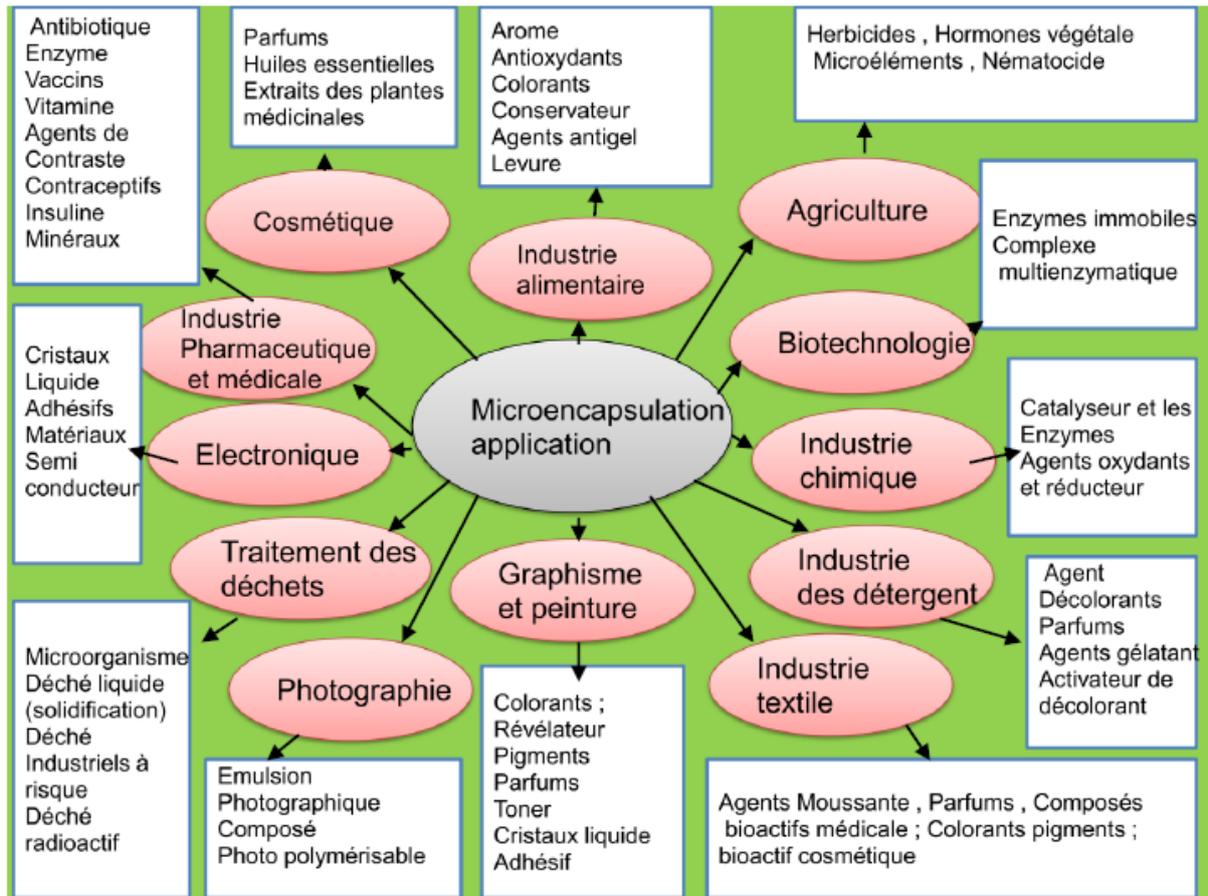


Figure III.11 : Différents domaines d'application de la microencapsulation

IV.1. Introduction

Les laboratoires de contrôle qualité et d'assurance qualité disposent de techniques analytiques de pointe et d'outils performants pour la caractérisation et l'interprétation des données brutes.

IV.2. Techniques de caractérisation physico-chimique des microparticules

De nombreux processus physico-chimiques interviennent dans la caractérisation des microparticules où chaque technique met en évidence un aspect particulier.

IV.2.1. Mesures de taille

IV.2.1.1. Diffraction Laser

La diffraction laser ou en anglais LALLS pour "Low Angle Laser Light Scattering", consiste à mesurer les distributions granulométriques des particules en suspension dans une solution. Elle est basée sur la théorie de diffraction de la lumière de Mie à l'aide d'un modèle de particule sphérique équivalente en volume. Lorsqu'un faisceau laser traverse un échantillon de particules en suspension, la variation angulaire de l'intensité de lumière dépend de la taille des particules présentes. La mesure de cette variation donne la taille des particules [69]. Elle permet de caractériser des particules de taille allant du nanomètre au millimètre. En revanche, l'analyse des images obtenues par cette technique est souvent difficile (**Figure IV.1**) [70].

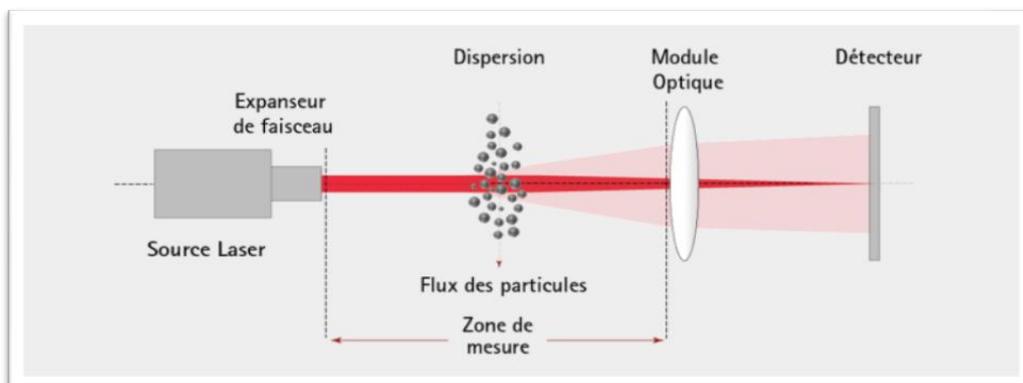


Figure IV.1 : Principe de la diffraction laser [70]

IV.2.1.2. Diffusion dynamique de la lumière

La diffusion dynamique de la lumière (DLS) permet de mesurer la taille des particules, dispersées dans une suspension diluée, dont la taille peut varier de quelques nanomètres à quelques micromètres. Cette technique est connue sous deux autres appellations : la spectroscopie par corrélation de photons (Photon Correlation Spectroscopy PCS) ou la diffusion quasi-élastique de la lumière (Quasi-Elastic Light Scattering). Cette technique est développée originalement pour l'étude de la dynamique des macromolécules en solution [71]. Elle est devenue très courante pour mesurer la taille des particules du fait qu'elle est non-invasive, qu'elle fournit rapidement des estimations absolues et qu'elle ne nécessite pas de calibration (Figure IV.2) [71].

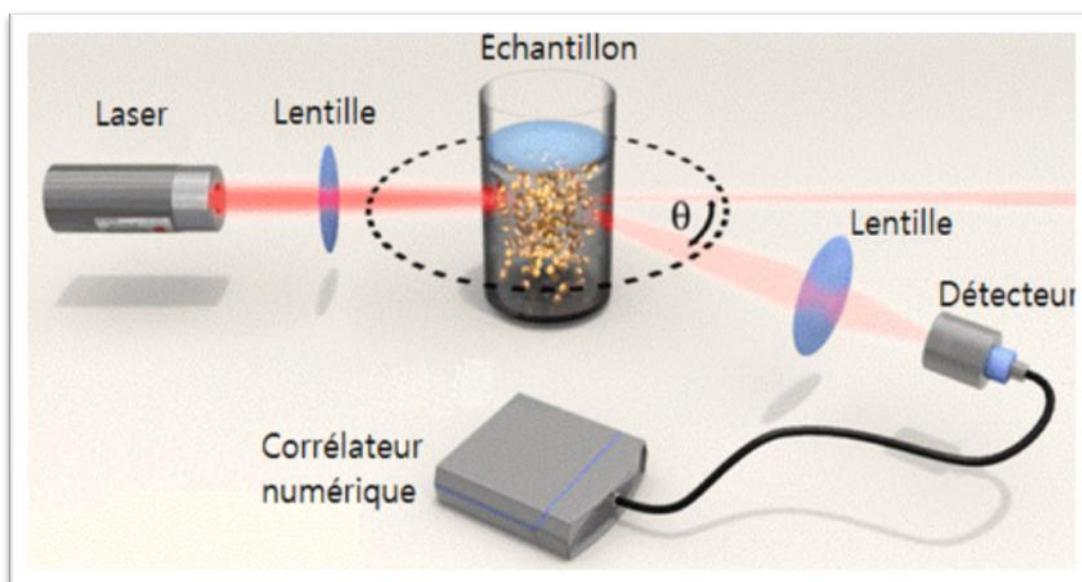


Figure IV.2 : Un instrument typique de la technique de la DLS [71]

IV.2.2. Microscopie

IV.2.2.1. Microscopie optique

Avec l'apparition des microscopes modernes, cette méthode est devenue la plus précise car elle permet de visualiser clairement une particule et donc de pouvoir déterminer sa forme et sa taille. Des particules de taille proche du nanomètre peuvent ainsi être mesurées avec cette technique.

En utilisant de plus une caméra rapide, cette technique offre la possibilité de caractériser des objets en mouvement, par exemple des gouttelettes circulant dans un canal. De plus, l'utilisation du microscope en combinaison avec une technique de fluorescence permet non seulement de caractériser la particule in-situ mais également de visualiser des changements d'état de la particule dus à des interactions physico-chimiques entre la particule et le milieu ou des réactions biologiques ayant lieu sur la particule. Les principaux inconvénients de cette technique sont [72,73] :

- le temps relativement long pour la préparation de l'échantillon ;
- un nombre limité de particules pouvant être analysées simultanément ;
- nécessité du personnel qualifié.

IV.2.2.2. Microscopie électronique a balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage (MEB ou « Scanning Electron Microscopy » SEM) est une technique puissante d'**observation** de la **topographie des surfaces**. Elle est fondée principalement sur la **détection des électrons secondaires** émergents de la surface sous l'impact d'un très fin pinceau d'électrons primaires qui balaye la surface observée et permet d'obtenir des images avec un **pouvoir séparateur** souvent inférieur à 5 nm et une grande profondeur de champ [74].

Le principe du MEB est de donc de balayer un échantillon avec un faisceau d'électrons d'énergie E_0 appelés électrons primaires. Les électrons primaires pénètrent dans l'échantillon et interagissent avec la matière de façon à réémettre des électrons. Ces interactions sont de deux types : élastiques soit sans perte d'énergie ; et inélastique, avec perte de d'énergie. Ces différentes interactions conduisent les électrons sur des trajectoires aléatoires qui sont comprise dans un volume limité appelé poire d'interaction [75].

IV.2.3. Spectroscopie infrarouge

L'infrarouge correspond à des rayonnements de longueur d'ondes supérieures à celles de la lumière visible et inférieures à celles du domaine submillimétrique. La partie infrarouge du Spectre électromagnétique se divise en 3 régions bien distinctes: le proche (13300 à 4000cm), le moyen (4000 à 450 cm) et le lointain infrarouge (450 à 10 cm). Lorsque la longueur d'onde apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistre une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise. Le domaine infrarouge correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules. Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela dépend aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie. En effet, un changement du moment dipolaire est nécessaire. Pour une géométrie donnée on peut déterminer les modes de vibration actifs en infrarouge grâce à la théorie des Groupes [76].

IV.2.4. Spectroscopie UV/Visible

Le principe de la spectroscopie UV Visible repose sur la transition d'un électron d'un état fondamental vers un état excité par excitation grâce à une interaction avec une onde électromagnétique. Le passage d'un état électronique à un autre état électronique d'énergie plus élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photons. Le principe du spectromètre UV Visible consiste en une source munie de deux lampes qui permettent un continuum d'émission sur toute la gamme de longueur d'onde UV Visible :

- Lampe au deutérium qui émet des longueurs d'ondes de 180 à 400 nm (UV) ;
- Lampe au tungstène qui émet des longueurs d'ondes de 400 à 800 nm (Visible).

Un monochromateur permet de sélectionner les longueurs d'ondes et donc balayer la gamme en déplaçant ce monochromateur. Le faisceau de photons à la longueur d'onde sélectionnée traverse un miroir qui synchronise le mouvement du monochromateur puis le faisceau traverse l'échantillon et/ou la référence. Puis un amplificateur permet de comparer l'intensité en sortie par rapport à l'intensité d'émission [76].

IV.3. Techniques de caractérisation biopharmaceutique des microparticules

Il existe de nombreux essais de caractérisation biopharmaceutique des microparticules, on distingue le test de dissolution *in vitro* et le test de désagrégation.

IV.3.1. Test de dissolution *in vitro*

Le test de dissolution *in vitro* appliqué aux microparticules, permet de s'assurer, qu'une fois administrés, ces derniers libèreront le PA qu'ils contiennent, pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré [77]. Il est donc destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents [77, 78].

L'essai de dissolution peut intervenir à plusieurs stades de l'élaboration [79] :

- En pré formulation
- En développement
- En contrôle de routine

IV.3.2. Test de désagrégation (délitement)

Le test de désagrégation permet de s'assurer, que la vitesse de désagrégation des microparticules ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent. Son principe consiste donc à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies [80].

Objectif

L'objectif de notre travail de recherche est d'aboutir à des formulations basées sur une association de Valsartan et Candesartan cilexétel à libération prolongée, en utilisant la technique d'encapsulation par émulsion/évaporation de solvant à l'aide d'un polymère biodégradable. Pour cela, l'effet de quelques paramètres opératoires (quantité de polymère PLA et quantité de PVP K30) sur le taux d'encapsulation et la cinétique de libération des principes actifs dans des milieux physiologiques sera étudié.

Notre partie expérimentale a été réalisée dans un laboratoire à l'usine de production Antibiotical du groupe Sidal / Médéa lors d'un stage pratique.

Nos échantillons ont été préparés selon une matrice d'essais de formulation puis caractérisés par diverses techniques d'analyses physicochimiques et biopharmaceutiques à savoir ; la Spectrophotométrie Infra - Rouge (FT-IR), la Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), la Microscopie Electronique à Balayage (MEB) et le test de dissolution.

V.1. Matières premières et matériel utilisés :**V.1.1. Matières premières :**

Les matières premières utilisées sont comme suit :

- Valsartan ;
- Candesartan cilexétel ;
- Poly acide lactique (PLA) ;
- Poly vinyl pyrrolidone (PVP k₃₀);
- Poly Alcool vinylique (PVA) ;
- Dichlorométhane (DCM) ;
- Méthanol.

Principe actif :

Poudres de valsartan et de candesartan cilexétel pur, ont été gracieusement fournies par Le groupe SAIDAL (Médéa). Les propriétés physico-chimiques de ces principes actifs sont résumées dans les **tableaux V.1** et **V .2 [81, 82]** :

Tableau V.1: Propriétés physico-chimiques du Valsartan [81]

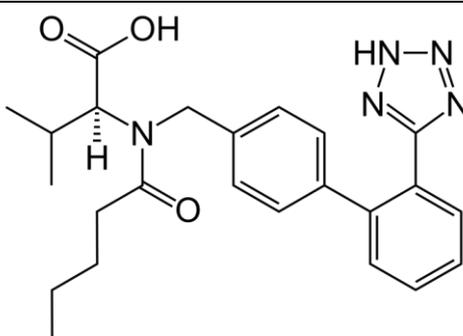
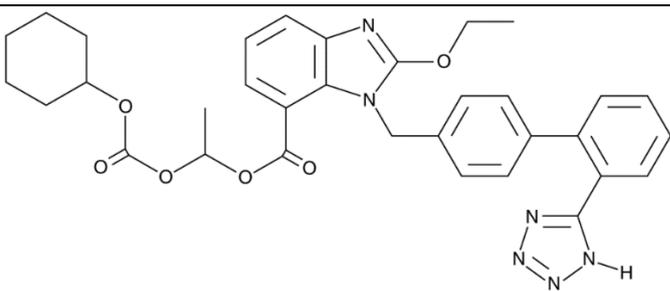
Nom	Valsartan
Formule Chimique	$C_{24}H_{29}N_5O_3$
Formule développée	 <p>The image shows the chemical structure of Valsartan. It consists of a central chiral carbon atom bonded to a hydrogen atom (dashed bond), a propyl group, a butyryl group, and a valeryl group. The valeryl group is further substituted with a 4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl ring.</p>
Poids Moléculaire	435,519 g/mol.
Classe thérapeutique	Antihypertenseur.
Point de fusion	105 - 110 °C.
Aspect	Poudre fine blanche hygroscopique.
Solubilité	Poudre librement soluble dans l'éthanol, méthanol, l'acétonitrile et peu soluble dans l'eau

Tableau V. 2 : Propriétés physico-chimiques du Candesartan [82]

Nom	Candesartan cilexétil
Formule chimique	$C_{33}H_{34}N_6O_6$
Formule développée	
Poids moléculaire	610,66 g/mol
Classe thérapeutique	Antihypertenseur.
Point de fusion	163 °C.
Aspect	Poudre fine blanche hygroscopique.
Solubilité	peu soluble dans le méthanol pratiquement insoluble dans l'eau

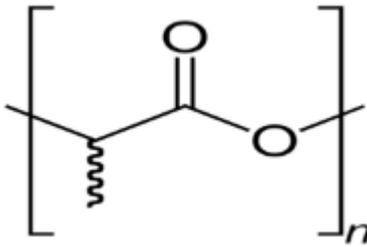
Excipients :

Polymères :

Poly acide lactique (PLA)

Le PLA est un polymère biodégradable synthétisé à partir de ressources renouvelables. Les caractéristiques principales de cet excipient sont résumées dans le **tableau V. 3** [83].

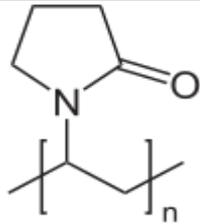
Tableau V. 3 : Caractéristiques du PLA [83]

Formule brute	$(C_3H_4O_2)_n$
Structure chimique	
Densité	1,2 g / cm ³ .
Température de fusion	170 – 180°C.
Aspect	sous forme des grains
Solubilité	soluble dans chloroforme et le dichlorométhane

Poly vinyl pyrrolidone (PVP K 30)

Le polymère PVP K30 a été fourni par le groupe SAIDAL (Médéa). Les caractéristiques principales de cet excipient sont résumées dans le **tableau V. 4 [83]**.

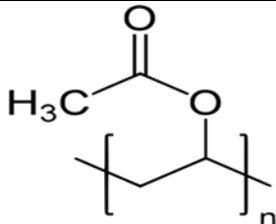
Tableau V. 4 : Caractéristiques du PVP K 30 [83]

Formule brute	$(C_6H_9NO)_n$
Structure chimique	
Masse volumique	1,2 g·/ cm ³
Température de transition vitreuse	110 à 180 °C
Aspect	Poudre blanche
Solubilité	soluble dans l'eau, le glycérol, le chloroforme et le dichlorométhane

Poly alcool vinylique(PVA) :

Le Poly alcool vinylique est un polymère obtenu par hydrolyse alcaline d'alcool vinylique. Son taux d'hydrolyse est de 87,90%. Les caractéristiques principales du PVP K30 sont résumées dans le **tableau V.5 [84]**.

Tableau V.5 : Caractéristiques du PVA [84]

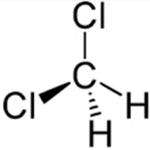
Formule brute	$(C_2H_4O)_n$
Structure chimique	
Masse volumique	1,19–1,31 g/cm ³
Masse molaire	44,0526 g/mol
Aspect	Sous forme de petits cristaux
Solubilité	Soluble dans l'eau

Solvants

- **Dichlorométhane (DCM) :**

Le DCM (CH₂Cl₂) est un solvant organique fourni par le groupe SAIDAL (Médéa). Les caractéristiques principales du dichlorométhane sont résumées dans le **tableau V.6 [83]**.

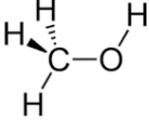
Tableau V.6 : Caractéristiques du dichlorométhane (DCM) [83]

Formule brute	CH ₂ Cl ₂
Formule chimique	
Densité	1,33 g/cm ³ .
Point d'ébullition	40°C.
Odeur	Odeur désagréable, toxique.
Aspect	Liquide incolore.
Solubilité	Peu soluble dans l'eau (13 à 20 g/l à 20°C) Miscible avec la plupart des solvants organiques

- **Méthanol**

Les caractéristiques principales de ce solvant sont résumées dans le tableau V.7 [83].

Tableau V.7 : Caractéristiques du méthanol [83]

Formule brute	CH ₃ OH
Formule chimique	
Masse molaire	32,04 g/mol
Masse volumique	792 kg/m ³
Densité	0,79 g/cm ³
Point d'ébullition	64,7 °C
Aspect	Liquide incolore.
Odeur	Légère odeur alcoolique à l'état pur, odeur répulsive et âcre à l'état brut
Point de fusion	-97,6°C

V.1.2. Appareillage :

L'appareillage utilisé pour notre expérimentation est comme suit :

- Balances analytique ;
- Plaque chauffante agitatrice ;
- Etuve ;
- pH-mètre ;
- Centrifugeuse ;
- Montage de filtration sous vide ;
- Microscope optique ;
- Microscopie Electronique à Balayage MEB ;
- Spectrophotomètre infrarouge IR ;
- Chromatographe en phase liquide à haute performance HPLC ;
- Dissolu test.

V.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire :

La verrerie et les accessoires utilisés pour notre expérimentation sont comme suit :

- Bêchers de capacité : 80ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml ;
- Eprouvettes de 50 ml, 100 ml, 1000 ml ;
- Fioles jaugées de 10 ml, 20 ml ;
- Pipettes graduées 5ml, 10ml ,20ml ;
- Tubes à essais ;
- Tamis ;
- Seringues de 5 ml ;
- Spatules, pissettes, barreaux magnétiques, para film et papier absorbant.

V.2. Méthodes de préparation des microparticules :

La méthode utilisée dans notre partie de formulation est la technique d'encapsulation par émulsion / évaporation de solvant qui est considérablement utilisée dans les applications pharmaceutiques pour la libération contrôlée de la substance active et dont le principe consiste à faire disperser une phase organique contenant le solvant, le polymère et le principe actif dans une phase aqueuse ou le solvant diffuse dans cette dernière puis s'évapore, aboutissant ainsi à la formation de microsphères solides de polymère avec du principe actif piégé à l'intérieur.

Les essais de formulation ont été préparés selon le **tableau V.8** ci-dessous. Les étapes suivies dans la préparation des microsphères sont :

❖ 1^{ère} étape : préparation de la phase aqueuse PVA 0,5 %

La phase aqueuse contient du PVA dissous dans un volume d'eau distillée chauffée à 80°C. Après dissolution totale, la solution est laissée se refroidir à température ambiante.

❖ 2^{ème} étape : préparation de la phase organique

La phase organique contient du PLA dissous dans un volume de DCM sous agitation jusqu'à dissolution totale. Ajouter 80 mg de valsartan sous agitation puis 32 mg de candesartan cilexétel tout en gardant l'agitation jusqu'à la dissolution totale.

❖ 3^{ème} étapes : préparation des microparticules

- ✓ La solution organique est dispersée goutte à goutte dans 50ml de la solution aqueuse sous une agitation de 700 tr/min ;
- ✓ Après introduction totale de la phase organique, laisser la solution sous agitation jusqu'à l'évaporation complète du solvant ;
- ✓ Après évaporation de solvant, les microparticules sont ensuite récupérées par filtration sous vide, puis séchées dans une étuve à 60 °C.

Tableau V.8: Matrice des essais de formulation

Formulation	Candesartan [mg]	Valsartan [mg]	PLA [mg]	PVP K30 [mg]
F1	32	80	100	0
F2	32	80	300	0
F3	32	80	100	50
F4	32	80	200	50
F5	32	80	300	50
F6	32	80	100	75
F7	32	80	200	75
F8	32	80	300	75
F9	32	80	0	50
F10	32	80	0	75
F11	32	80	150	37,5
F12	32	80	150	37,5

V.2.1. Détermination du taux d'encapsulation des microparticules :

Afin de déterminer le taux du principe actif encapsulé, on suit le protocole suivant :

❖ Préparation des échantillons :

- Introduire 5mg de microparticules dans 1ml de DCM et laisser sous agitation vortex jusqu'à dissolution totale ;
- Ajouter 5ml de méthanol et continuer l'agitation pendant 5min ;
- Réaliser une centrifugation de la solution pendant 15min à 5000 tr/min et une filtration à 0,22µm de porosité ;
- Récupérer le surnageant puis l'analyser par HPLC.

Le taux du PA encapsulé est calculé comme suit :

$$TE \% = \frac{Q(mg)}{Q_i(mg)} \times 100$$

- TE (%) : Taux d'encapsulation
- Q : Quantité du principe actif encapsulé (mg)
- Q_i : Quantité initiale du principe actif à encapsuler (mg)

V.3. Méthodes de caractérisation :

Les essais formulés ont été caractérisés par plusieurs techniques d'analyse, à savoir :

- * Dissolution *in vitro* ;
- * Infra-Rouge;
- * Microscopie Electronique à Balayage (MEB) ;
- * Microscopie optique ;
- * Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ;

V.3.1. Réalisation du test de dissolution :

Le test de dissolution a été réalisé dans deux milieux biologiques intestinal (pH=6,8) et gastrique (pH=1,2) selon l'ouvrage de référence pharmaceutique « USP40-NF35» [85].

A. Milieu intestinal : Tampon phosphate pH = 6.8

Echantillon à analyser : Microparticules de PLA contenant les Pas

Réactifs :

- Dihydrogénophosphate de potassium monobasique (KH₂PO₄) ;
- Hydroxyde de sodium (NaOH) ;
- L'eau distillée.

Préparation du milieu :

- ❖ Dissoudre 27,22 g du phosphate de potassium monobasique (KH_2PO_4) dans l'eau distillée puis ajuster à 1000 ml avec le même solvant ;
- ❖ Dissoudre 8g de NaOH dans 2 litres d'eau distillée ;
- ❖ Mélanger les deux solutions (KH_2PO_4 / NaOH) dans un erlenmeyer de capacité 03 litres.

B. Milieu gastrique : Tampon HCl 0.1M pH =1.2 :

Echantillon à analyser : Microparticules de PLA contenant les Pas

Réactifs :

- Acide chlorhydrique (HCl) ;
- Eau distillée.

Préparation du milieu :

Prélever 16,43 ml de HCl (Pureté=37%, densité $d=1,2$, Masse molaire $M=36,5\text{g/mol}$) dans une fiole de 2000 ml contenant environ 100 ml d'eau distillée. Agiter doucement puis compléter au trait de jauge avec l'eau distillée.

Protocole opératoire du test de dissolution :

- ✓ Allumer le dissolu test ;
- ✓ Remplir chaque bac de dissolu-test par 300 ml du milieu de dissolution préalablement préparé ;
- ✓ Régler la température à 37°C puis mettre en marche le système de chauffage et laisser stabiliser ;
- ✓ Régler l'agitation à 50 tr/min ;
- ✓ Quand la température atteint $37^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$, introduire dans chaque bac les microcapsules (préalablement pesées) et déclencher immédiatement l'agitation ;

- ✓ A l'aide d'une seringue de 5ml, effectuer des prélèvements chaque 01 heure pendant 06 heures de dissolution pour le milieu intestinal et après chaque 30 min pendant 2 heures pour le milieu gastrique ;
- ✓ Remplacer après chaque prélèvement, le volume prélevé (5ml) par le même volume du milieu de dissolution ;
- ✓ Réaliser le dosage de principe actif par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC).

Préparation de la courbe d'étalonnage :*** Préparation de la solution mère :**

- Pour Valsartan :

STDmv : 40mg de Valsartan est dissous dans 20ml de méthanol.

- Pour Candesartan cilexétil :

STDmc : 16mg de Candesartan est dissout dans 20ml de méthanol.

- STDm1 : On prélève 5ml de STDmv + 5ml de STDmc qu'on introduit dans une fiole de 20ml et on rajoute du méthanol jusqu'au trait de jauge.

*** Préparation des solutions standards**

- Faire des prélèvements à partir de la solution mère selon le **tableau IV.9** ci-dessous ;
- Mettre dans des fioles de 10 ml ;
- Compléter par du méthanol jusqu'au trait de jauge ;
- Réaliser l'analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

*** Conditions chromatographiques :**

- Volume injection : 20 μ l ;
- Longueur d'onde (λ) : 254nm ;
- Débit : 2ml/min ;
- Colonne ; C18 (10cm, 0.46 μ m, 5 μ m) ;
- Phase mobile :

Introduire 150ml d'eau distillé dans un bécher ;

Ajuster à pH a 2,8 par des gouttes d'acide ortho phosphorique ;

Ajouter 350ml d'acetonitrile ;

Filtrer la solution avec un filtre de 0,22 μ m.

Tableau V.9: Préparation des solutions standards filles

Solution fille	Volume (ml)
Std1	0.2
Std2	0.4
Std3	0.6
Std4	0.8
Std5	1

V.3.2. Spectroscopie Infrarouge a Transformée de Fourier(IRTF) :

Le principe de la spectroscopie infrarouge (IR) repose sur l'absorption de la lumière par la plupart des molécules dans la région de l'infrarouge du spectre électromagnétique et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Elle permet d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

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

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

Protocole opératoire :

- Mélanger 2 mg de microparticules avec 80 mg de bromure de potassium ;
- Broyer le mélange à l'aide d'un pilon dans un mortier en verre ;
- Préparer les pastilles de KBr ;
- Ces pastilles sont après analysées à l'aide d'un spectrophotomètre IR de marque IR Affinity-1 (SHIMADZU) dans la plage $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$;

La même analyse a été aussi réalisée pour les matières premières (principes actifs et polymères).

A noter que le PLA a été analysé à l'aide d'un spectrophotomètre IR, mode ATR. L'échantillon pour analyse a été préparé comme suit :

- Faire dissoudre 0,5 mg du PLA dans 2,5 ml du DCM, sous une agitation jusqu'à dissolution totale.
- Introduire la solution obtenue dans une boîte de pétrie et la couvrir du para film pour éviter toute contamination du milieu extérieur. Puis laisser la solution se reposer jusqu'à évaporation totale du DCM et formation d'un film sèche.
- Analyser un échantillon du film obtenu à l'aide d'un spectrophotomètre infra rouge (Thermo SCIENTIFIC) dans la plage de 4000 - 400 cm^{-1} .

V.3.3. Microscopie optique :

Pour cette analyse, nous avons étalé avec précaution les microparticules sur une lame de verre. Des observations au microscope binoculaire muni d'une échelle micrométrique ont été réalisés pour l'ensemble des essais de formulation et ce en utilisant un grossissement de (x10).

V.3.4. Microscopie Electronique à Balayage (MEB) :

La morphologie des microparticules préparées a été déterminée par microscopie électronique à balayage (MEB) afin d'estimer la taille et d'apprécier l'aspect et la forme des microsphères obtenues. L'appareil utilisé pour réaliser cette analyse est de marque « QUANTA 650 MODE DE TRAITEMENT HUV « high vaccum ».

V.3.5. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) :

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

VI.1 Taux d'encapsulation

La détermination du taux d'encapsulation du Valsartan et du Candesartan ciléxetil est réalisée à l'aide de l'équation de la courbe d'étalonnage des solutions standards dosées par chromatographie liquide à haute performance (**Figure VI.1** et **Figure VI.2**).

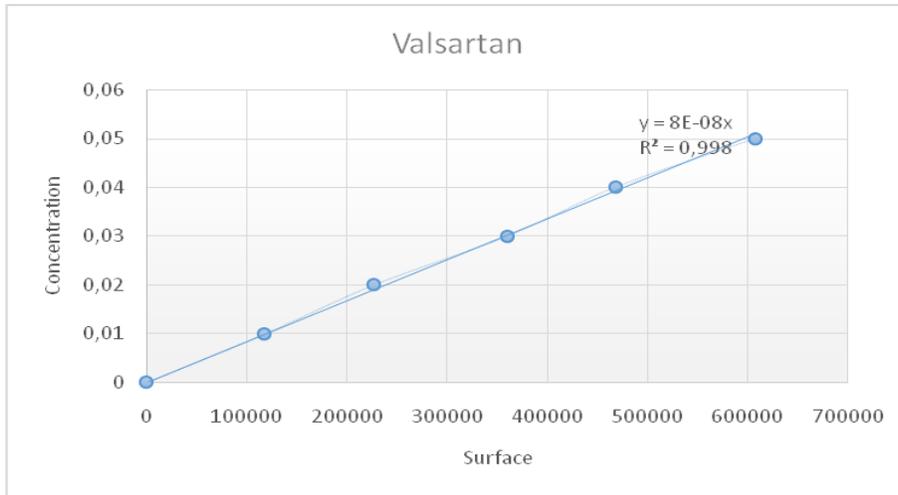


Figure VI.1 : Courbe d'étalonnage du Valsartan

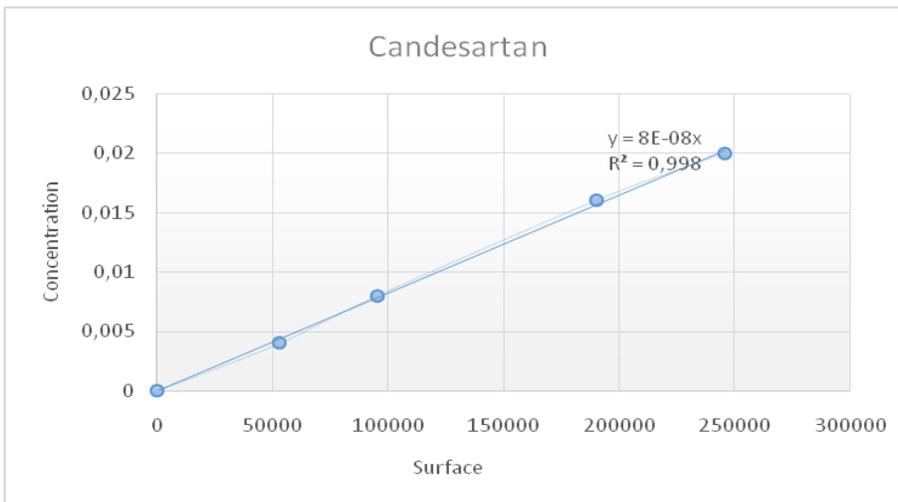


Figure VI.2 : Courbe d'étalonnage du Candesartan

Les résultats expérimentaux du taux d'encapsulation des différentes formulations sont donnés par le **tableau VI.1** suivant.

Tableau VI.1: Résultats expérimentaux du taux d'encapsulation

Nom de l'essai	PLA (mg)	PVPK30 (mg)	TE % CC	TE% VAL
F1	100	0	51,62	59,14
F2	300	0	82,91	85,19
F3	100	50	48,48	59,07
F4	200	50	67,68	65,70
F5	300	50	76,99	74,07
F6	100	75	47,61	58,47
F7	200	75	66,68	65,70
F8	300	75	71,33	73,07
F9	0	50	35,30	48,04
F10	0	75	32,54	41,16
F11	150	37,5	59,95	64,60
F12	150	37,5	58,67	64,13

Observations et interprétation des résultats relatifs au taux d'encapsulation du PA par HPLC :

- **Effet de la quantité du PLA sur le taux d'encapsulation des deux principes actifs :**

D'après les résultats regroupés dans le **tableau VI.1** ci-dessus, nous remarquons que le taux d'encapsulation des principes actifs est proportionnel à la quantité du PLA. Autrement dit, plus la masse du PLA augmente, plus le taux d'encapsulation accroît. Le polymère PLA a donc un effet significatif sur le taux d'encapsulation du principe actif. Un taux d'encapsulation maximal est obtenu à 85,19% pour le Valsartan et à 82,91% pour le Candesartan. Ceci qui correspond à la formulation F2 contenant la quantité la plus élevée en PLA (300 mg).

Nos résultats expérimentaux sont analogues aux résultats des travaux réalisés Yang et *al.* [86] qui ont observé que le taux d'encapsulation de l'aspirine augmente avec l'augmentation de la concentration du polymère éthyle cellulose dans la phase organique. Aussi, le même résultat a été constaté par Sabyasachi M. et *al.* [87] lors de l'encapsulation du Fluconazole par l'éthylcellulose.

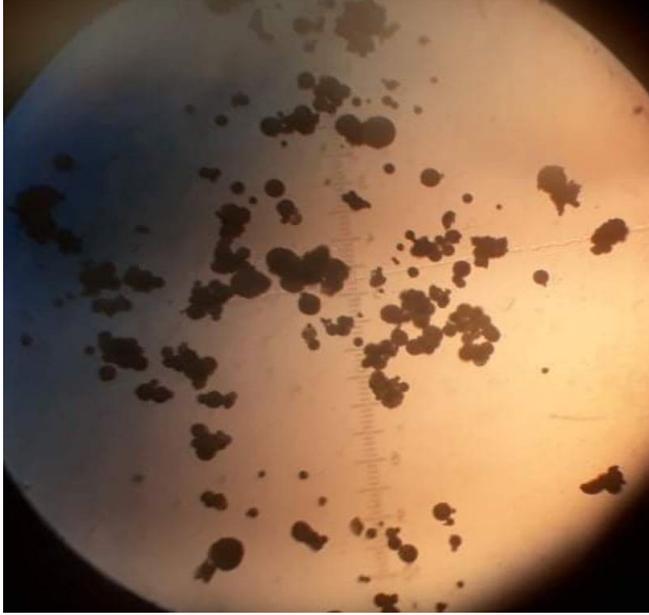
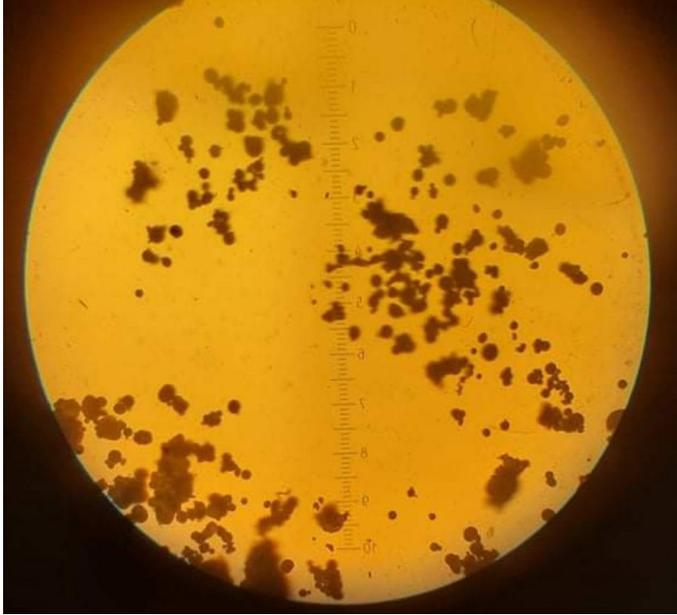
- **Effet de la quantité du PVP K30 sur le taux d'encapsulation des deux principes actifs :**

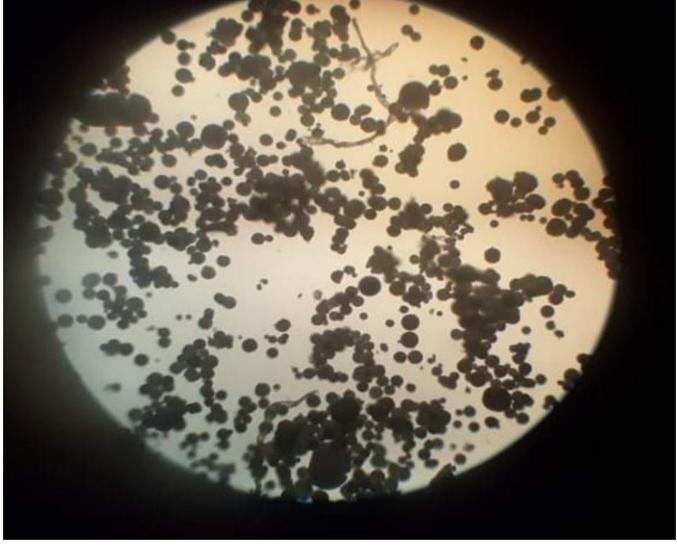
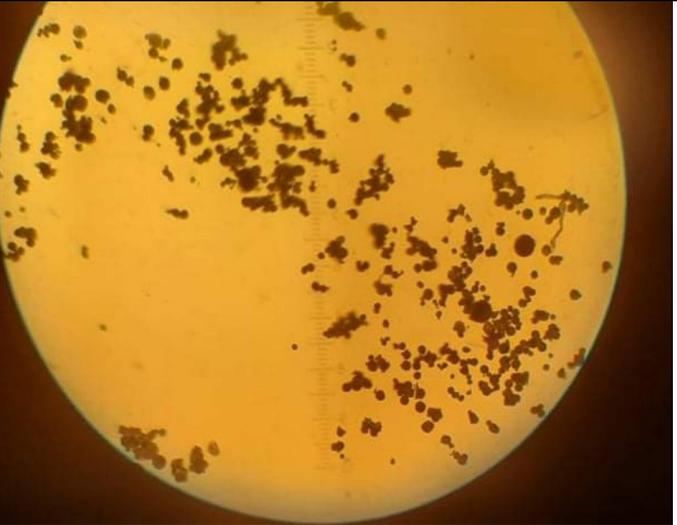
Pour la plupart des essais de formulation, nous remarquons que le taux d'encapsulation des principes actifs est inversement proportionnel à la quantité du PVPK30. Il a donc un effet plus ou moins négatif sur le taux d'encapsulation, c.-à-d., plus la quantité du PVPK30 augmente, plus le taux d'encapsulation diminue. Ceci est probablement dû à l'interaction entre le polymère PVP K30 et les deux principes actifs étudiés.

VI.2. Caractérisation par microscopie optique des microparticules formées

Les microparticules formées lors de notre étude ont été caractérisées par microscopie optique avec un grossissement de 10 fois. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau VI.2**. L'analyse microscopique des échantillons analysés indique la présence de microparticules sous forme sphérique, de taille relativement différente. De plus, la taille des microparticules augmente avec l'augmentation de la quantité du PLA.

Tableau VI.2 : Caractérisation des microparticules par microscopie optique

Essai	Aspect microscopique x10	Observations
F3		<p>Présence de microparticules sous forme sphérique</p>
F4		<p>Présence de microparticules sous forme sphérique</p>

<p>F5</p>		<p>Présence de microparticules sous forme sphérique de taille différente</p>
<p>F6</p>		<p>Présence de microparticules sous forme sphérique de taille relativement différente</p>
<p>F7</p>		<p>Présence de microparticules sous forme sphérique de taille différente</p>

VI.3. Etude de la cinétique de libération *in vitro* des microparticules :

Les profils de libération *in vitro* des microparticules obtenues par les différentes formulations sont présentés graphiquement sur les figures VI.3 à VI.4

A. Profil de libération dans le milieu intestinal (pH 6,8)

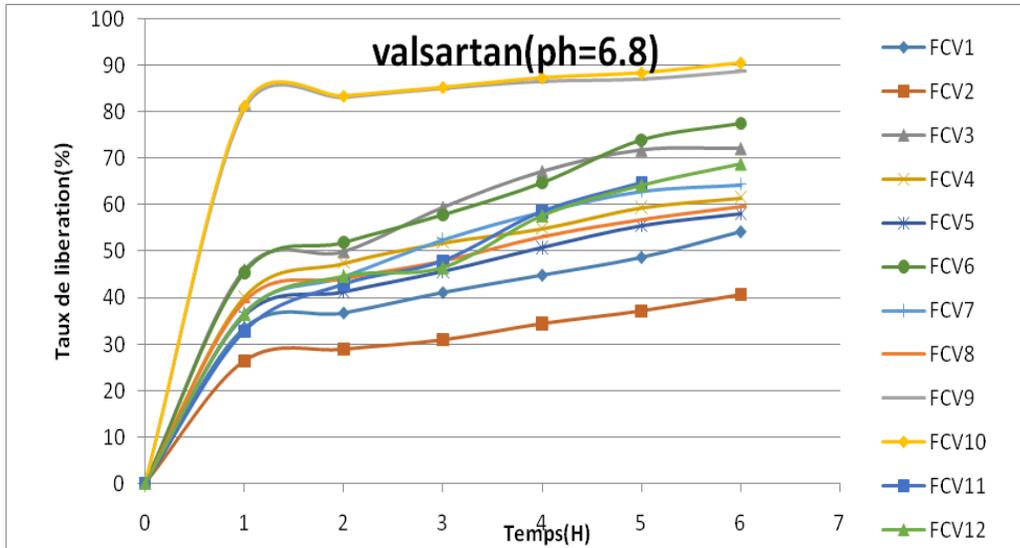


Figure VI.3 : Profil de libération de VAL dans le milieu intestinal

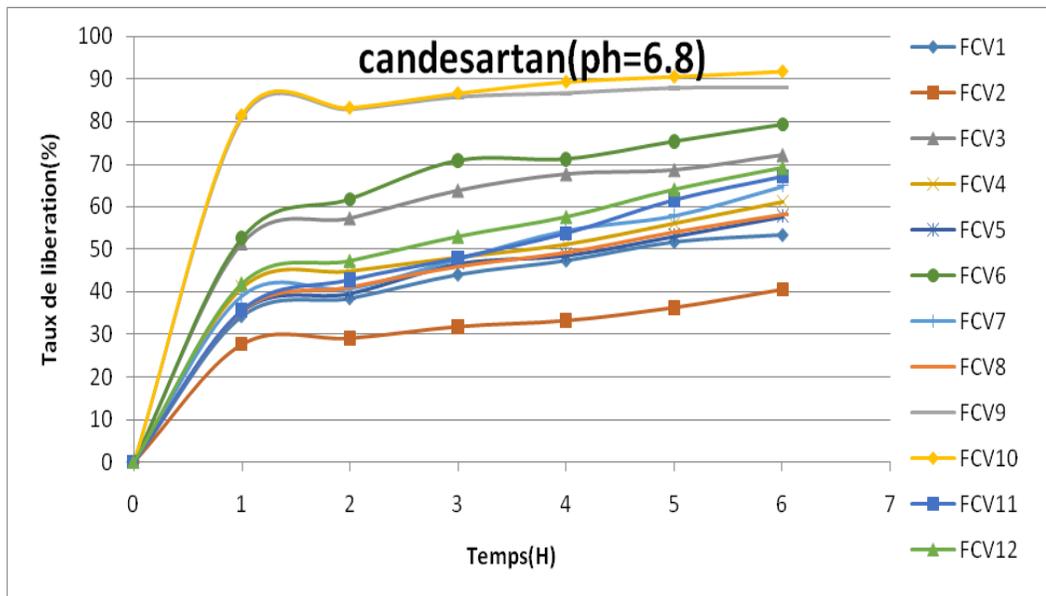


Figure VI.4 : Profil de libération de CC dans le milieu intestinal

- **Interprétation des résultats :**

D'après les résultats de la cinétique de libération des différents essais de formulation, représentés sur les **figures VI.3** et **VI.4**, les microparticules montrent un profil de libération prolongée jusqu'à 06 heures de dissolution *in vitro*, à l'exception des deux formulations FCV9 et FCV10.

Par rapport aux autres formulations, une libération lente a été observée pour la formulation FCV2, contenant la quantité maximale en PLA (300 mg). En effet, la dissolution de cette formulation ne dépasse pas 40% après 06 heures. Ceci est probablement lié à l'absence du PVP K30 dans cette formulation, polymère doué d'une nature hydrophile et d'une capacité d'amélioration de la biodisponibilité.

Une meilleure dissolution des 02 principes actifs a été observée pour les formulations FCV3, FCV4, FCV5, FCV6, FCV7, FCV8, FCV11 et FCV12 dans ce milieu intestinal. Ceci est probablement due à la présence du polymère PVP K30, qui a fait en sorte d'améliorer l'hydratation des microparticules par la création de canaux. Ceci concorde parfaitement avec les travaux réalisés antérieurement par **Costa et al. 2013 [88]** prouvant l'effet du PVP sur l'amélioration de la biodisponibilité du principe actif.

A noter que la formulation FCV1, exempte du polymère PVP K30 et contenant la quantité minimale en PLA (100 mg) présente un profil de libération nettement plus lent que les formulations FCV3 et FCV6 contenant 50 mg et 75 mg de PVP respectivement. Même si ces 03 formulations contiennent la même quantité en PLA, le taux de dissolution de FCV1 ne dépasse pas 55% au bout de 06 heures, alors que F3 et F6 atteignent plus de 70% et presque 80% de dissolution respectivement et ce pour les 02 principes actifs Valsartan et Candésartan. Ce qui montre d'avantage l'effet significatif du PVP sur le profil de libération de nos formulations.

Une libération plus ou moins rapide atteignant 80% dès la 1^{ère} heure de dissolution a été obtenue pour les deux principes actifs Valsartan et Candesartan ciléxetil contenus dans FCV9 et FCV10, formulations contenant du PVP K30 mais exempte du polymère PLA.

B. Profil de libération dans le milieu gastrique (pH 1,2)

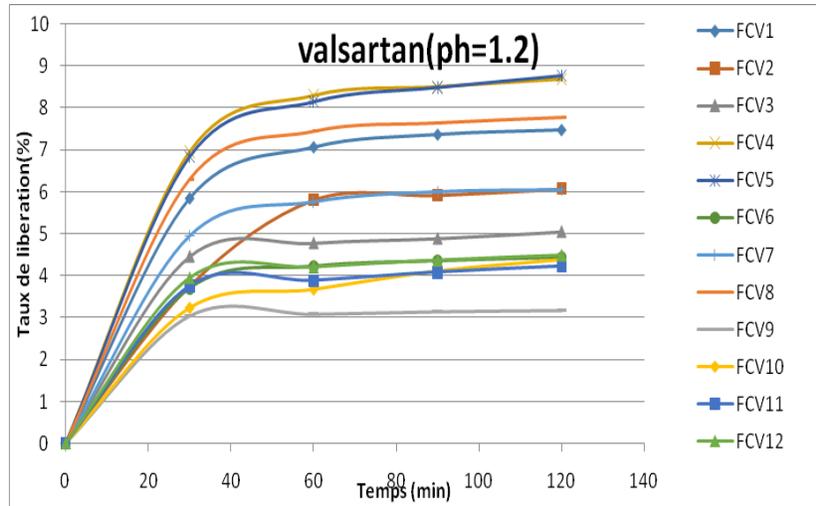


Figure VI.5 : Profil de libération de VAL dans le milieu gastrique

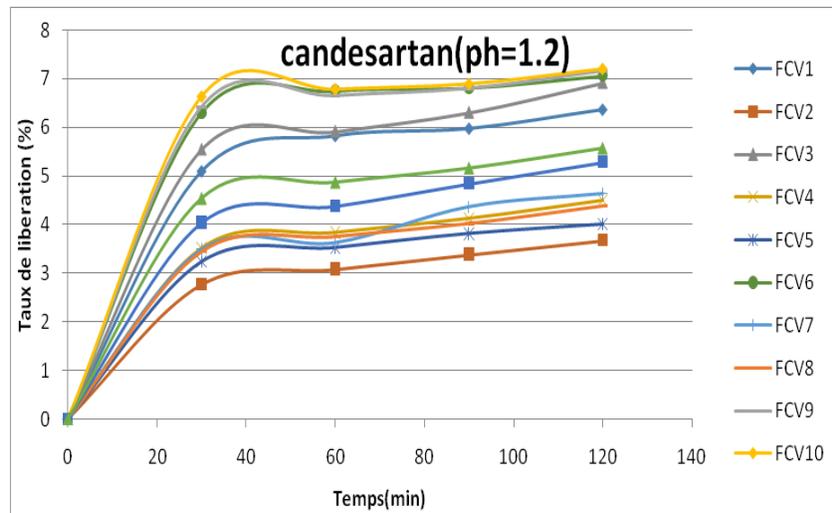


Figure VI.6 : Profil de libération de CC dans le milieu gastrique

- **Interprétation des résultats :**

Pour l'ensemble des essais de formulation étudiés, nous remarquons un taux de libération du principe actif peu considérable dans le milieu gastrique, ne dépassant pas 9% pour le Valsartan et 7,2% pour le Candésartan au bout de 02 heures de dissolution (**Figures VI.5 et VI.6**). Ceci est probablement dû à la faible solubilité des substances actives dans ce milieu acide ainsi qu'à la protection de ces derniers par le polymère [**89, 90**].

VI.4. Caractérisation par microscopie électronique à balayage (MEB) :

La taille des microparticules permet de contrôler la cinétique de libération du PA. Ce qui explique la grande importance qui lui a été attribuée. D'où et d'après la littérature [**39**], plus la taille est faible plus la libération du principe actif est rapide. Pour cela il est intéressant d'obtenir des microsphères de faible taille avec un meilleur taux d'encapsulation.

Dans le but d'étudier la morphologie et la taille des microsphères, l'analyse par microscopie électronique à balayage a été réalisée sur chacun des principes actifs, Candésartan pur et Valsartan pur, les microsphères du PLA vierge et l'une des formulations préparées FCV2. Les images obtenues sont représentées sur les figures **VI.7 à VI.10** ci-dessous.

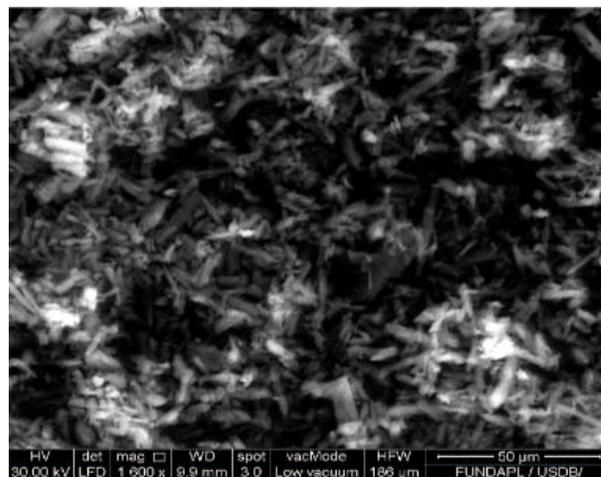


Figure VI.7 : Micrographies par MEB du Candésartan pur grossissements x1600

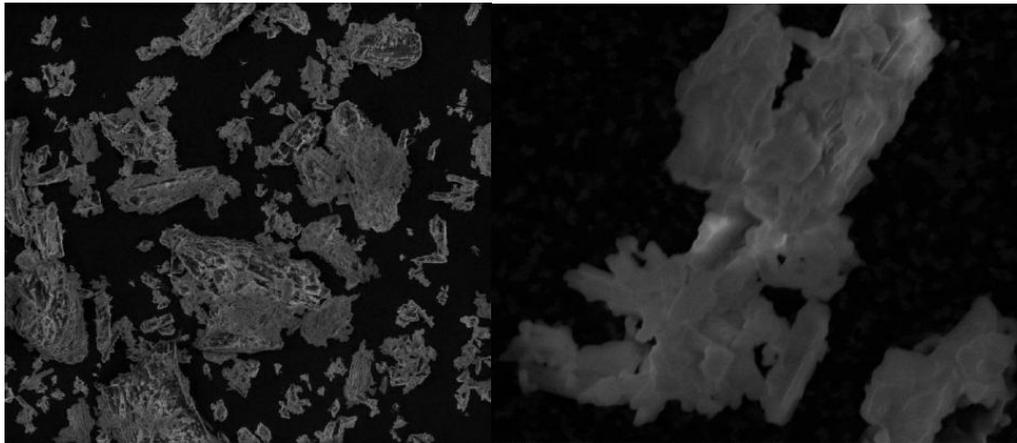


Figure VI.8 : Micrographies MEB du Valsartan puraux grossissements x400 et x6000

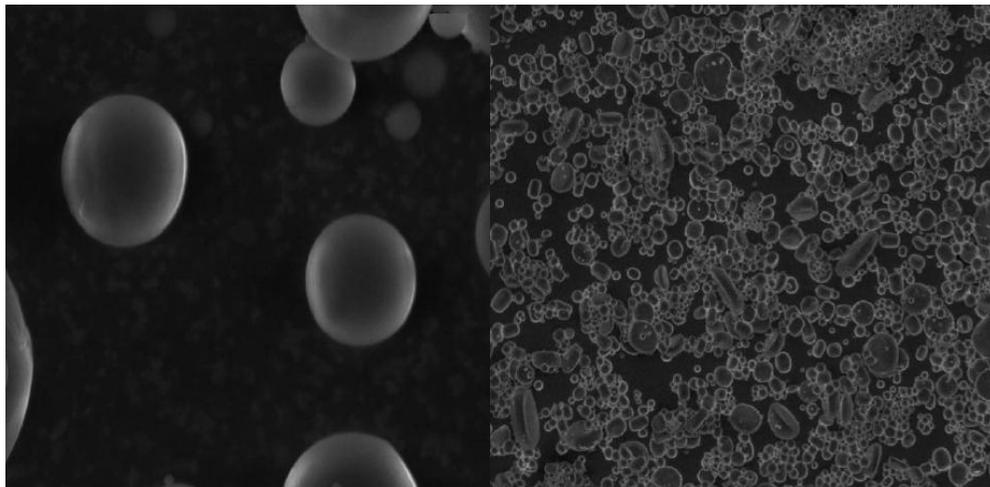


Figure VI.9 : Micrographies MEB des microsphères du PLA viergegrossissements x400 et x6000.

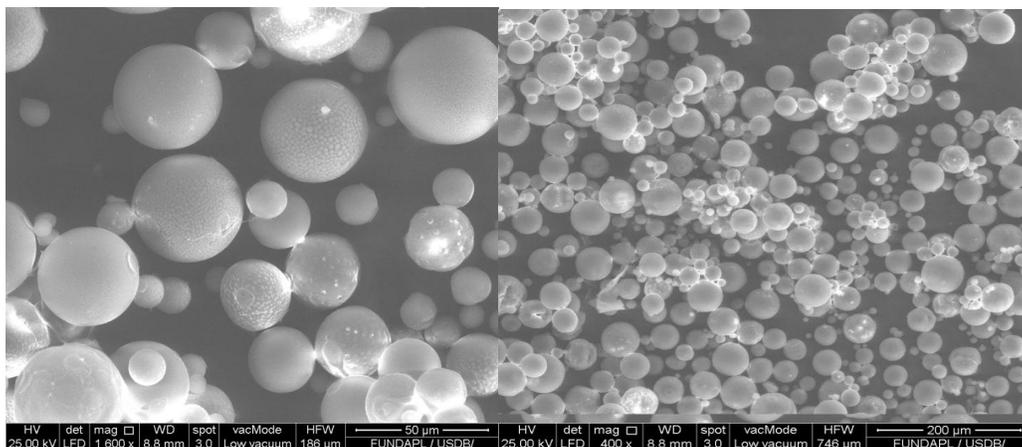


Figure VI.10 : Micrographies MEB des microsphères de la formulation FCV2 vierge grossissements x400 et x1600

Concernant la morphologie, l'analyse MEB indique que les microparticules ont une structure globalement sphérique et possédant une membrane lisse. La taille moyenne des microsphères obtenues est comprise entre 15 μm et 40 μm .

VI.5. Caractérisation par spectroscopie infrarouge

L'analyse IR-TF est utilisée pour confirmer la présence du Valsartan et Candesartan dans les microsphères du PLA ainsi que d'étudier d'éventuelles interactions entre le PA et le PLA. Les spectres IR-TF du Valsartan, du Candesartan, du PLA vierge, et des microsphères de la formulation F10 ont été enregistrés entre 400 et 4000 cm^{-1} .

a. Spectre IR-TF du Valsartan :

Le spectre IR-TF du Valsartan est représenté sur la figure VI.11 ci-dessous.

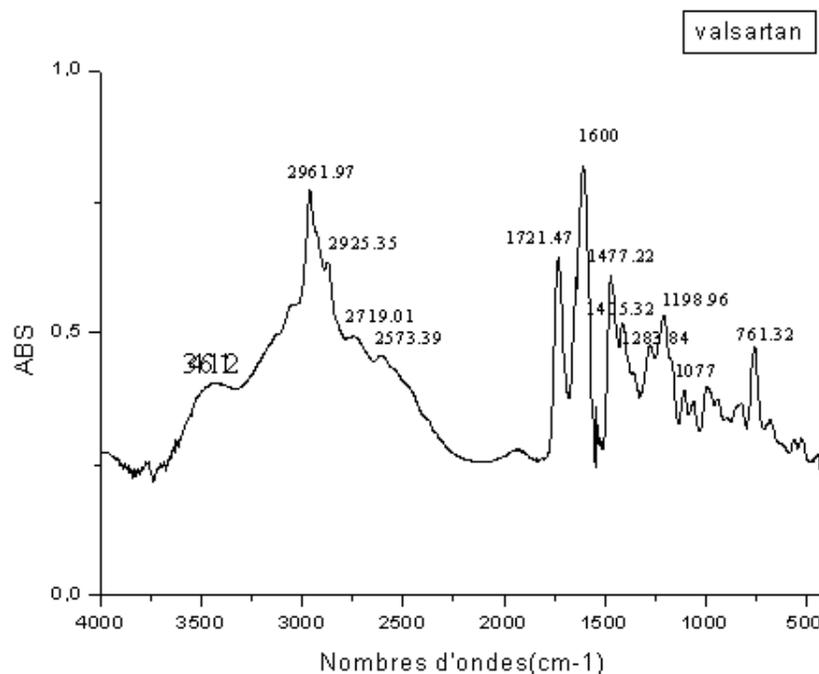


Figure VI.11 : Spectre IR du Valsartan pur

Les principales bandes caractéristiques du Valsartan ainsi que les types de vibrations des liaisons correspondantes, sont donnés sur le tableau VI.3.

Tableau VI.3 : Principales bandes caractéristiques du Valsartan [91], [92]

Nombre d'onde (cm-1)	Attribution
3461,12	ν N-H
2961,97	ν_{as} C-H de CH ₃
2925,35	ν CH butyl+CH _{isopropyl} 2
2719,01 -2573,39	ν_s C-H de CH ₂
1721,47	ν C=O acide
1600	ν C=O amide
1477,22	δ NNH+ ν C-Ctz-biph
1405,32	ν N=N (tetrazole)
1283,84	ν CO (COH) + ν_{as} NR ₂ (amide)
1198,96	ν C-N (tetrezole) + ν N-N
761,32	δ N-H

s= symétrique ; as= asymétrique ; ν = vibration ; δ = vibration de déformations ;

tz= tetrazole ; biph= biphényle

b. Spectre IR-TF du Candesartan ciléxetil :

Le spectre IR-TF du Candsartan celixcétel est représenté sur la figure VI.12 ci-dessous. Les principales bandes caractéristiques du Candsartan celixcétel ainsi que les types de vibrations des liaisons correspondantes, sont donnés sur le tableau VI.4. [93].

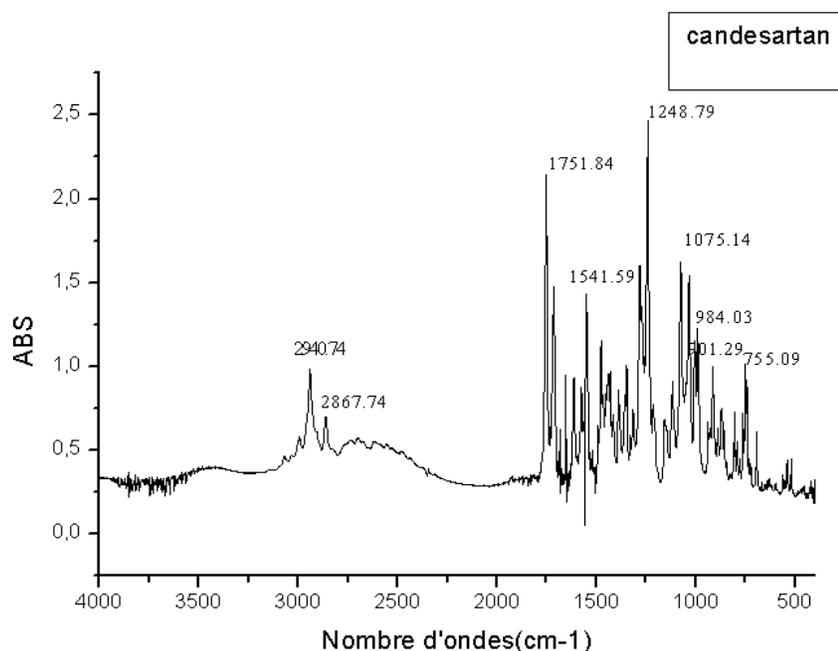


Figure VI.12 : Spectre IR-TF Candesartan Ciléxetil

Tableau VI.4 : Principales bandes caractéristiques du Candesartan ciléxetil

Nombre d'onde cm ⁻¹	Attribution
2940,74 – 2867,74	ν-O-H
1751,84	ν-C=O
1248,79	ν-C-O
984,03	δ-C-H (vinyle)
755,29	δ-N-H

U= vibration d'élongation ; δ= vibration de déformation

c. Spectre IR-TF du PVP K30:

Le spectre IR du PVP est représenté sur la figure VI.13 ci-dessous. Le tableau VI.5 donne les principales bandes caractéristiques du PVP K30 [94].

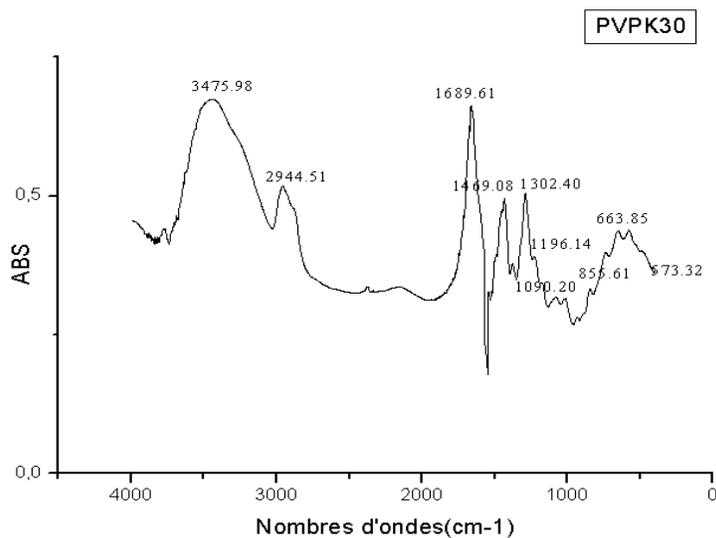


Figure VI.13 : Spectre IR-TF PVP K30

Tableau VI.5 : Principales bandes caractéristiques du PVP [94]

Nombre d'onde cm ⁻¹	Attribution
3475,98	ν OH (COOH)
2944,51	ν CH ₃
1689,81	ν C=O Forte
1469,08	δ CH ₃
1196,14	ν C-O-C (ester)
1090,20	ν C-O-C
855,61	ν C-COO

d. Spectre IR-TF du PLA :

Le spectre IR du PLA est représenté sur la figure VI.14. Le tableau VI.6 donne les principales bandes caractéristiques du PVP K30 [95, 96].

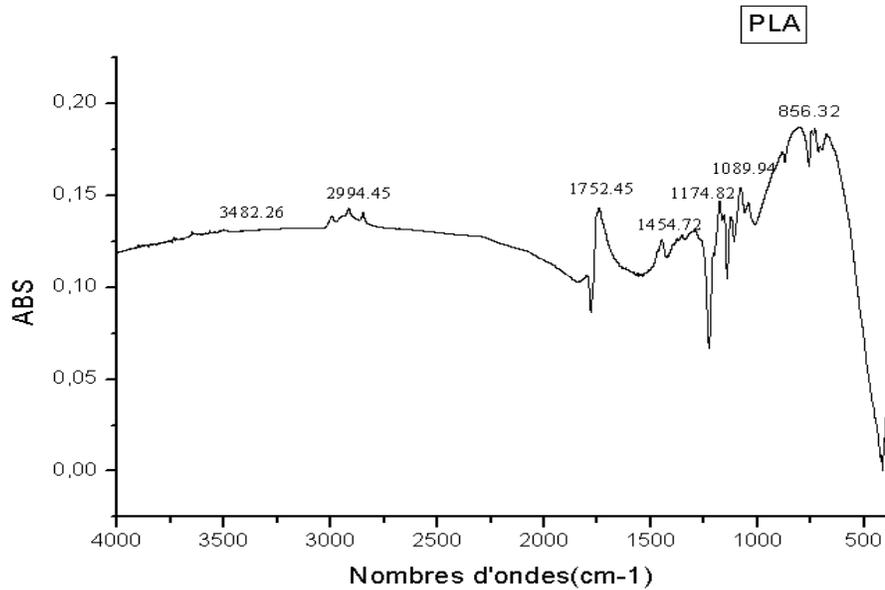


Figure VI.14 : Spectre IR-TF du PLA

Tableau VI.6 : Principales bandes caractéristiques du PLA [95, 96]

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Attribution
3482,26	ν as OH (COOH)
2994,45	ν as CH ₃
1752,45	ν C=O Forte
1454,72	δ as CH ₃
1174,82	ν as C-O-C (ester)
1089,94	ν s C-O-C
856,32	ν C-COO

s= symétrique ; as= asymétrique ; ν = vibration ; δ = vibration de déformation

e. Spectre IR-TF des microsphères de PLA contenant du valsartan et candesartan :

Le spectre IR-TF des microsphères de la formulation F10 sont représentés sur la figure VI.15.

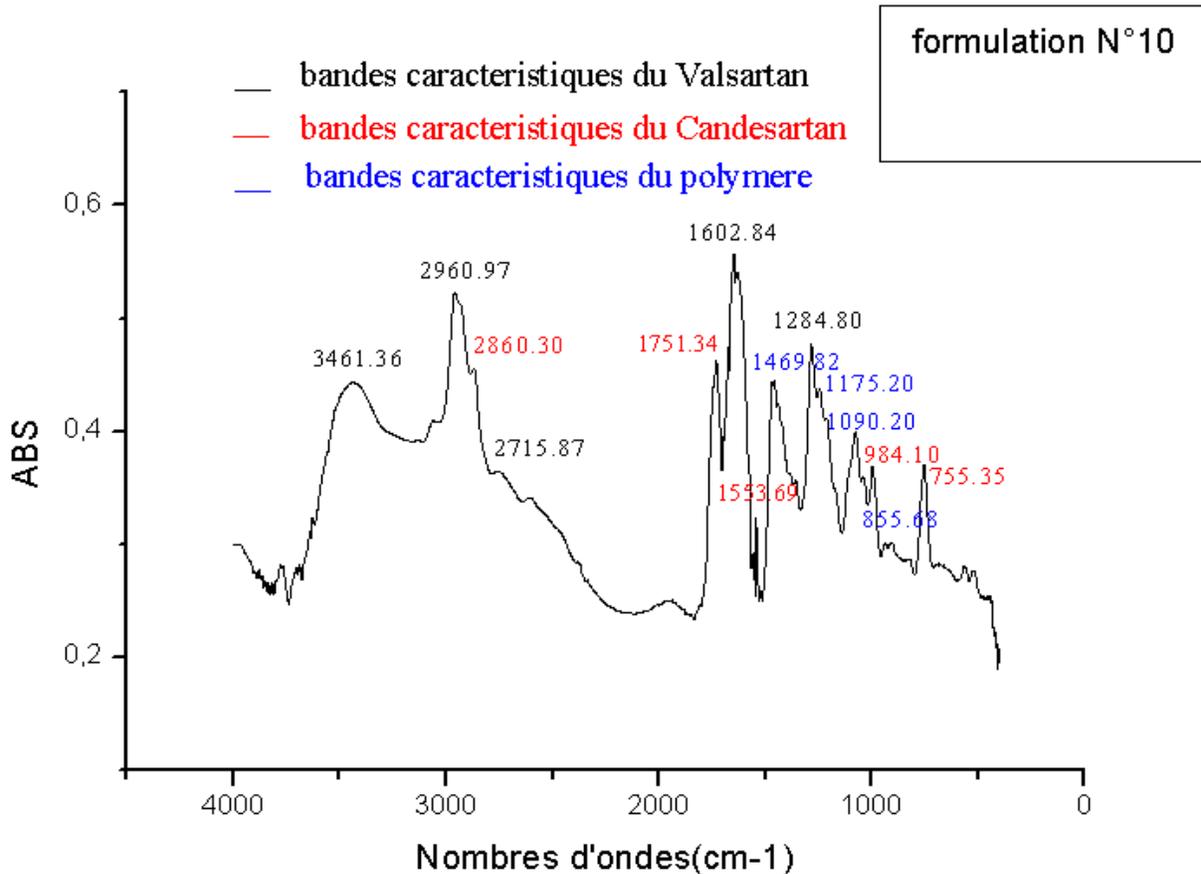


Figure VI.15 : Spectre IR-TF des microsphères de F10

• **Interprétation des résultats :**

D'après le spectre IR-TF des microsphères de la formulation F10, nous remarquons l'apparition des bandes caractéristiques du Valsartan (3461,36 cm⁻¹; 2960,97 cm⁻¹; 2715,87 cm⁻¹; 1284,80cm⁻¹) et du Candesartan (2860,30 cm⁻¹; 1751,34 cm⁻¹; 984,10 cm⁻¹; 755,35 cm⁻¹) révélant leur présence dans les microsphères. Nous remarquons également que les principales bandes des polymères apparaissent dans le spectre de la formulation F10 (1469,82 cm⁻¹, 1175,20 cm⁻¹, 1090,20 cm⁻¹, 855,68 cm⁻¹). Ceci indique l'absence probable d'interactions chimiques entre le polymère et les deux principes actifs.

La protection du principe actif, l'amélioration de sa biodisponibilité et la maîtrise de sa libération fait aujourd'hui l'objectif de la plupart des firmes pharmaceutiques, et dont la microencapsulation offre des solutions industrielles de qualité.

Dans cette perspective, nous avons tenté de préparer des microparticules chargées d'une association de deux antihypertenseurs ; le Valsartan et le Candesartan ciléxetil par la technique d'émulsion et d'évaporation du solvant en utilisant deux polymères, le Poly acide lactique (PLA) et le Poly vinyl pyrrolidone (PVP K30).

Ces microparticules ont été caractérisées par leur distribution en taille, leur morphologie et leur teneur en matière active par différentes techniques tels que la Microscopie optique, la Microscopie Electronique à Balayage (MEB), l'Infra Rouge (IR-TF) et quantifiées par chromatographie en phase liquide (HPLC).

L'étude de l'effet de certains paramètres conditionnant l'encapsulation du Candésartan ciléxetil et Valsartan, nous amène à conclure que la composition quantitative en polymères PLA et PVP K30 a un effet significatif sur le taux d'encapsulation, la taille des microparticules et le taux de dissolution du principe actif.

Les résultats de l'étude quantitative par HPLC montre que le taux d'encapsulation des 02 principes actifs est proportionnel à la quantité du PLA. Par contre, la quantité du PVP K30 a un effet inverse sur le taux d'encapsulation. Autrement dit ; plus la quantité du PVP augmente, plus le taux d'encapsulation des deux principes actifs diminue. Le meilleur taux d'encapsulation est attribué à la formulation F2 qui atteint 82,91% pour Candesartan Ciléxetil et 85,19% pour Valsartan.

L'analyse par Microscopie optique des échantillons indique que la taille des microparticules augmente avec l'augmentation de la quantité en PLA. L'analyse par Microscopie Electronique à Balayage (MEB) a montré des microsphères de forme sphérique et de taille variable comprise entre 15 μm et 40 μm .

CONCLUSION GENERALE

L'étude de la cinétique de libération *in vitro* des microsphères, indique que leur taux de libération est de loin plus élevé dans le milieu intestinal (pH=6,8) qu'en milieu gastrique (pH=1,2), lié essentiellement à la faible solubilité des principes actifs dans le milieu acide.

L'utilisation du PVP K30 a amélioré la biodisponibilité des principes actifs. La libération du médicament augmente avec l'augmentation de la concentration en PVP. Ce qui est principalement dû à la création de canaux ioniques par ce dernier. Ce qui facilite donc la pénétration des principes actifs dans le milieu de dissolution.

En dernier lieu, les résultats de l'analyse IR-TF des microsphères préparées révèlent l'absence d'interactions chimiques entre les constituants de la formulation des microsphères.

Comme perspectives à ce travail, il serait souhaitable de poursuivre la dissolution *in vitro* des 02 principes actifs dans le milieu intestinal au-delà de 06 heures afin de déterminer l'évolution de la libération du Valsartan et du Candesartan ciléxetil dans les microsphères à base du polymère PLA.

Références bibliographiques

[1] : Le code de la Santé publique (article L.5111-1).

[2] : Claudia Mora Huertas, « Obtention de nanoparticules à base de polymères : étude fondamentale et application au développement de nanocapsules à usage pédiatrique », thèse de doctorat, Université Claude Bernard - Lyon I, 23 septembre 2011.

[3] : Yahia Nafti, « Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Université Ziane Achour de Djelfa - Ingénieur d'état en Biologie- Option, 2008.

[4] : Gupta A.P, Kumar V., 2007, « New emerging trends in synthetic biodegradable polymers- Polylactide a critique », European Polymer Journal 43, 4053-4074.

[5] : Rabetafika H.N, Paquot M, Dubois P., 2006. « Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique », Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 10(3) 185-196.

[6] : Dossier P., (2013): Anatomie Du Cœur Et Des Vaisseaux.

[7] : Rolle V., 2006. « Modélisation multi formalisme du système cardiovasculaire associant bond graph, équations différentielles et modèles discrets », thèse de Doctorat à l'université de Rennes.

[8] : Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, (2012):insuffisance cardiaque de l'adulte, Université Médicale Virtuelle Francophone,. Item 250

[9] : M.LAMBERT.2006, << les associations d'antihypertenseurs>> thèse, Université Henri Poincare -Nancy I

[10] : Houcher Z., 2012, « Facteurs nutritionnels, homocystéine et polymorphisme C677T du gène du méthylène tétrahydrofolate réductase dans la population algérienne », thèse doctorat en biologie, université Sétif.

Références bibliographiques

[11]: ANAES. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle. Recommandations cliniques et données économiques. Avri12000.

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

[13] : Dictionnaire Vidal version 2010.

[14]: Varun J.,2012.“formulation, development and in vitro characterization of candesartan cilexetil mucoadhesive microbeads”. department of pharmaceutics college of pharmacy madurai medical college madurai – 625 020

[15] : Alembic Pharmaceuticals Limited, 2017, « Candesartan cilexetil » monographie de produit, Numéro de contrôle de la présentation: 201420

[16] : Daniel WYART.2007 << Les polymères biodégradables>> Article AM3579 v1.techniques de l'ingénieurs.

[17]: S. S. Ray, M. Bousmina, Progress in Materials Science, vol. 50, 962-1079, (2005)

[18] : www.encyclo.ecolo./bioplastique.

[19] : Vert M., Biomacromolecules, 2005, 6, 538.

[20]: Kricheldorf H.R., Chemospheres, 2001, 43, 49.

[21]: Degradable Aliphatic Polyesters : Advance in Polymer Science 157, Albertsson A.C., Ed : Springer-Verlag : New-York 2002.

[22]: Edlund U., Albertsson A.C., Adv. Polym. Sci., 2002, 157, 67.

[23] : Naira L.S., Laurencin C.T., Prog. Polym. Sci., 2007, 32, 762.

Références bibliographiques

- [24] : K. M. Nampoothiri, N. R. Nair, R.P. John, *Bioresource Technology*, Vol.101, 8493-8501, (2010).
- [25] : F. Carrasco, P. Pagès, J. Gámez-Pérez, O. O. Santana, M. L. Maspoch, *Polymer Degradation and Stability*, vol. 95, 116-125, (2010).
- [26] : Hakkarainen, M., S. Karlsson, and A.C. Albertsson, Rapid (bio)degradation of polylactide by mixed culture of compost microorganisms - low molecular weight products and matrix changes. *Polymer*, 2000. 41(7): p. 2331-2338.
- [27] : www.vbm.fr, 2006.
- [28] : Pillai O., Panchagnula (2001). Polymers in drug delivery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5, p. 447–451.
- [29] : Chiellini E., Chiellini F., Cinelli P., Ilieva VI. (2003). Bio-based polymeric materials for agriculture applications. In Chiellini E., Solaro R. *Biodegradable polymers and plastics*. New-York, USA: Kluwer Academic/Plenum Publishers, p. 185–220.
- [30] : Asrar, Gruys KJ. (2002). Biodegradable Polymer (Biopol), In Doi Y., Steinbüchel A. (ed). *Biopolymers*. Vol. 4, Polyesters III. Applications and Commercial Products. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, p 53–81.
- [31] : Davis G. (2003). Characterization and characteristics of degradable polymer sacks. *Mater. Charact.* 51, p. 147–157.
- [32] : Gupta A. P., Kumar V., 2007. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers Polylactide, a critique. *European Polymer Journal*, 43, 4053-4074.].et [
- [33] : Zhong-cheng Z., Ruan J. M., Huang B. Y., Li Y.J., Zou J.P., Zhang H. B., 2005. Preparation and characterization of poly (D,L-lactide) and its porous biomaterials. *J.Cent. South Univ. Technol.*, 12 (1), 1-4.

Références bibliographiques

- [34] : Gupta B, Revagade N, Hilborn J. Poly (lactic acid) fiber: an overview. *Prog Polym Sci*; 32:455–82, 2007.
- [35] : Wertz J. L., 2011. L'amidon et le PLA : deux biopolymères sur le marché, Document FARR-Wal – Avec le soutien de la Région Wallonne – DGO3/4, Valorisation de la biomasse.
- [36] : Dimitriu S., Polysaccharides. Structural diversity and functional versatility, Marcel Dekker, Sherbrooke, Canada, (1998).
- [37] : Wong W.K., Ourieva G., Tse M.F., and Wang H.C. Filler-filler interaction and filler-polymer interaction in carbon black and silica filled epoxy polymer., *Macromol. Symp.*, 194: 175–184,(2003)
- [38] : Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, "Atlas de poche de pharmacologie" Ed Flammarion Médecine Sciences, Paris, France, 7-10, (1998).
- [39] : Richard J., Benoit J.P. Microencapsulation. *Techniques de l'ingénieur*, J2210, (2000).
- [40] : thèse Rabeau S. Etude d'un procédé continu de microencapsulation basé sur un micromélangeur, université du Nancy INPL, (2009).
- [41] : Thies C., Preparation & chemical application, 1, 47-54, (1999).
- [42] : Deasy P.B., Micro encapsulation and drug Processus, 1-19, (1984)
- [43] : Fanger G.O., Microencapsulation processus and application, 1-20, (1974).
- [44] : Boh B. & Kardos D., Microcapsules patent and products, 6, 47-83, (2003).
- [45] : Zhu Y., Immobilized, S.T. Yang (Ed.), *Bioprocessing for Value-Added Products from Renewable Resources*, Elsevier B.V., 373–396, (2007)

Références bibliographiques

[46] : Dubernet C., Rouland J.C., Benoit J.P., *J. Pharm Sci.*, 80, 1029–1033, (1991).
Stevanović M., Savić J., Jordović B., Uskoković D., *B: Biointerfaces*, 59, 215–223, (2007).

[47] : Freiberg S., Zhu X., *Int. J. Pharm.*, 282, 1–18, (2004)

[48] : Giraud S., Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium - Application : élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, Thèse, Université Lille 1, 2002, p. 233]

[49] : Fuchs M., Turchiuli C., Bohin M., Cuvelier M.E., Ordonnaud C., Peyrat-Maillard M.N., *J. Food Eng.*, 75, 27–35, (2006).

[50] : Leclercq S., Milo C., Reineccius G., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 1426–1432, (2009).

[51]:(https://static.wixstatic.com/media/3bb817_26eb610c5d2e42efba155ac5c5a4bc48.png/v1/fill/w_462,h_290,al_c,q_85/3bb817_26eb610c5d2e42efba155ac5c5a4bc48.webp).

[52]: Qv X-Y, Zeng Z-P, Jiang J-G, *Food Hydrocolloids*, 25, 1596-1603, (2011).

[53]: S. Benita, *Microencapsulation: methods and industrial applications*, Crc Press, 2005.]

[54]: Freitas S, Merkle H P, Gander B, *Journal of Controlled Release*, 102, 313-332, (2005).

[55]: Dubernet C., Benoit J.P., Couarraze G., Duchene D. *Int. J. Pharm.*, 35, 145–156, (1987).

[56]: Kim B.K., Hwang S.J., Park J.B., Park H.J. *J. Microencapsul.*, 22, 193–203. (2005).

[57]: Freytag T., Dashevsky A., Tillman L., Hardee G.E., Bodmeier R. *J. Control. Release*, 69, 197–207, (2000).

[58]: Sah H. Ethyl formate *Int. J. Pharm*, 195, 103–113, (2000)

Références bibliographiques

[59]: Grumezescu V, Socol G, Grumezescu A M, Holban A M, Ficai A, Trusca R, Bleotu C, Balaure P C, Cristescu R, Chifiriun M C, *Applied Surface Science*, 302; 262-267, (2014).

[60]: Obeidat W.M., Price J.C. *J. Microencapsul.*, 23, 195–202, (2006).

[61]: Al Haushey L., Bolzinger M.A., Bordes C., Gauvrit J.Y., Briancon S. *Int. J. Pharm*, 344, 16–25, (2007).

[62]: Venkata N J N, Prasanna P M, Narayan Sakarkar S, Surya P S, Seetha R P, Srawa G, *Journal of Microencapsulation*, 27(3), 187–197, (2010).

[63]: Ansari T, Farheen M, Hasnain S, Hoda M N, Nayak A K, *Elixir Pharmacy*, 47, 8821-8827, (2012).

[64]: Kang J, Wu F, Cai Y, Xu M, He M, Yuan W, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62; 141-147, (2014).

[65]: Fernández-Carballido A, Herrero-Vanrell A, Molina-Martinez I T, Pastoriza P, *International Journal of Pharmaceutics*, 279, 33–41, (2004).

[66]: Chung T.W., Huang Y.Y., Liu Y.Z. Effects of the rate of solvent evaporation on the characteristics of drug loaded PLLA and PDLLA microspheres, *Int. J. Pharm*, 212, 161–169, (2001).

[67]: Yang Y.Y., Chung T.S., Ng N.P. Morphology, drug distribution and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double emulsion solvent extraction/evaporation method, *Biomaterials*, 22, 231–241, (2001).

[68]: André-Abrant A., Taverdet J.-L., Jay J. Microencapsulation par évaporation de solvant. *Eur. Polym. J*, 37, 955–967, (2001).

Références bibliographiques

- [69]: Z. H. Ma, H. G. Merkus, J. de Smet, C. Heffels, B. Scarlett, New developments in particle characterization by laser diffraction: size and shape, Powder Technology 111 (2000) 66-78.)
- [70]: E. Gelderblom, Ultra-high-speed fluorescence Imaging. Thesis at University of Twente (2012).
- [71]: R. Finsy. Particle sizing in the submicron range by dynamic light scattering. KONA Powder and Particle Journal, 11(0) :17–32, 1993.
- [72]: L. S. Goldner, A. M. Jofre, J. Tang, droplet confinement and fluorescence measurement of single molecules, Methods in Enzymology Single Molecule Tools, Pt a: Fluorescence Based Approaches 472 (2010) 61-88.
- [73]: F. S. O. Fritsch, C. Dusny, O. Frick, A. Schmid, Single-Cell Analysis in Biotechnology, Systems Biology, and Biocatalysis, Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, Vol 3 3 (2012) 129-155.
- [74]: H. PAQUETON, J. RUSTE, Microscopie électronique à balayage. Principe et équipement. Techniques de l'Ingénieur, P 865v2 (2006).
- [75]: DELVALLEE .A .(2014) «Métrologie dimensionnelle de nanoparticules mesurées par AFM et par MEB» . Thèse Doctorat –école polytechnique, université de paris-Saclay).
- [76]: GROSS.J. (2011). «Caractérisation de surfaces biofonctionnalisées pour l'étude de protéines de la chaîne respiratoire par spectroscopie infrarouge couplée à l'électrochimie ». Thèse Doctorat. Université de Strasbourg.
- [77]: A.Le Hir. Biodisponibilité des formes orales. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p: 290-304.

Références bibliographiques

[78]: BEYSSAC E, BILLON-CHABAUD A, GAUTIER H. Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Wehrlé P, Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine; 2007: 71-106.

[79] : P.Wehrlé. Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, 2007. p : 96-105.

[80] : .Pharmacopée européenne -5ème Edition ; 2004 - Version électronique (CD-ROM).

[81] : Saydam, Takka. Bioavailability File: Valsartan. FABAD JPharm Sci 2007; 32:185-196..

[82]: Baguet, J.-P,Barone-rochette ,G.,and Neuder,Y.Vasc-Health RisK Manag.5,257-264 (2009).

[83]: Pharmacopée européenne ; 2018.

[84] : ouvrage de référence pharmaceutique «USP40-NF38».

[85] : ouvrage de référence pharmaceutique (« USP40-NF35».

[86] : Yang C.Y., Tsay S.Y., Tsiang R.C.C., 2000. « An enhanced process for encapsulating aspirin in ethylcellulose microcapsules by solvent evaporation in an O/W emulsion », J. Microencapsul., 17, 269–277.

[87]: Sabyasachi M., Paramita D., Santanu K., Somasree R., Sushomasri M., and Biswanath S., 2009. « Investigation on Processing Variables for the Preparation of Fluconazole-Loaded Ethyl Cellulose Microspheres by Modified Multiple Emulsion Technique », AAPS Pharm Sci Tech, Vol. 10, No. 3.

[88] : da Costa, M.A., Seiceira, R.C., Rodrigues, C.R., Hoffmeister, C.R.D., Cabral, L.M., Rocha, H.V.A., 2013. Efavirenz Dissolution Enhancement I: Co-Micronization. Pharmaceutics 5, 1– 22. doi:10.3390/pharmaceutics5010001.

Références bibliographiques

[89]: Park Y.J., Lee H.K., Bin Im Y., Lee W., and Han H.K., 2010. « Improved pH dependent Dissolution and Oral Absorption of Valsartan via the Preparation of Solid Dispersion », Arch. Pharm. Res., 33(8), 1235-1240.

[90]: S. Gurunath .Baswaraj K. Nanjwade .P.A. Patila. 2013 « Enhanced solubility and intestinal absorption of candesartan cilexetil solid dispersions using everted rat intestinal sacs» .Article. KLE University, Belgaum – Karnataka, India.

[91]: Islas M.S., Franca C.A., Etcheverry S.B., Ferrer E.G., Williams P.A.M., 2012. « Computational study and spectroscopic investigations of antihypertensive drugs », Vib. Spectrosc. 62, 143– 151.

[92]: Pravin N., Babasaheb A., Neha D., Vilasrao K., Rajashree H., 2009 « Solid state characterization of the inclusion complex of valsartan with methyl β -cyclodextrin », J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 65, 377–383.

[93]: Gudapa Reddy Rajareddy et al. Int. Res. J. Pharm. 2013, 4 (6).

[94]: A. GADIRI.2018 « synthese et caracterisation du polyvinylpyrrolidone application a la retention des metaux ».These . UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID TLEMCEN.

[95] : Nugraha Edhi.S., 2006. « DEVELOPPEMENT DE FILMS BIODEGRADABLES A BASE DE CHITOSANE: Etudes du Mélange Chitosane/PLA, de la Plastification et de la Compatibilisation », Thèse de Doctorat, Université de Reims.

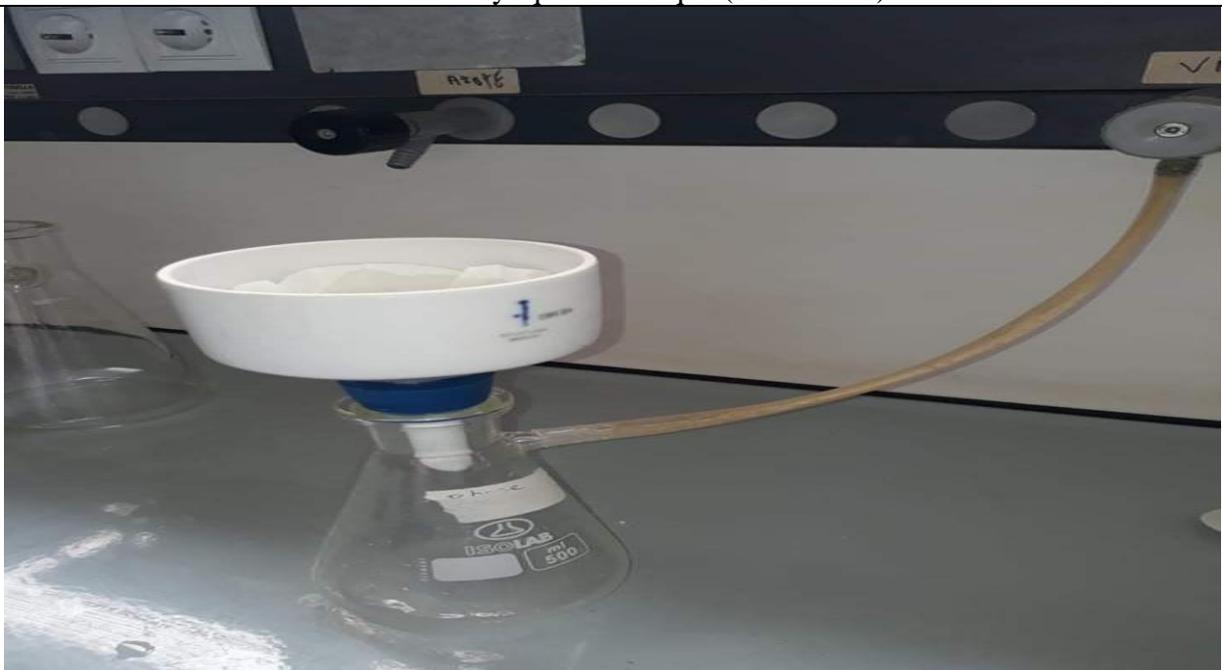
[96]: Zhong-cheng.Z, Ruan.J-M, Huang.B-Y, Li.Y-J, Zou.J-P, Zhang H-B., 2005. « Preparation and characterization of poly (D,L-lactide) and its porous biomaterials ». J. Cent. South Univ. Technol. 12 (1) 1-4.

ANNEXE I

Equipements de préparation



Balance analytique de marque (SCALTEC)

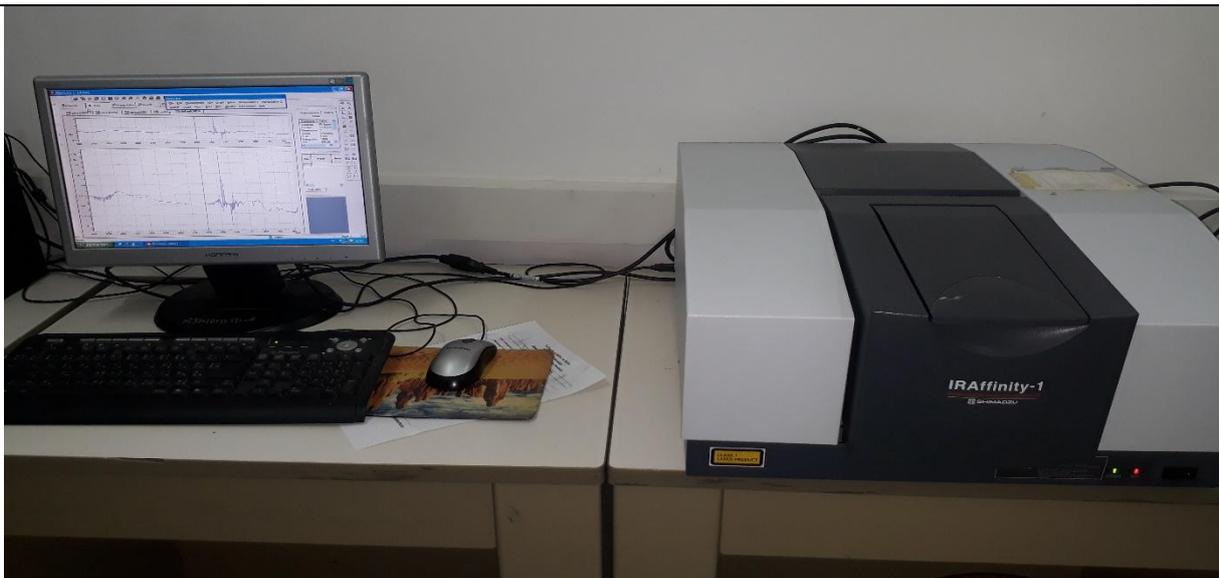


Filtration sous vide

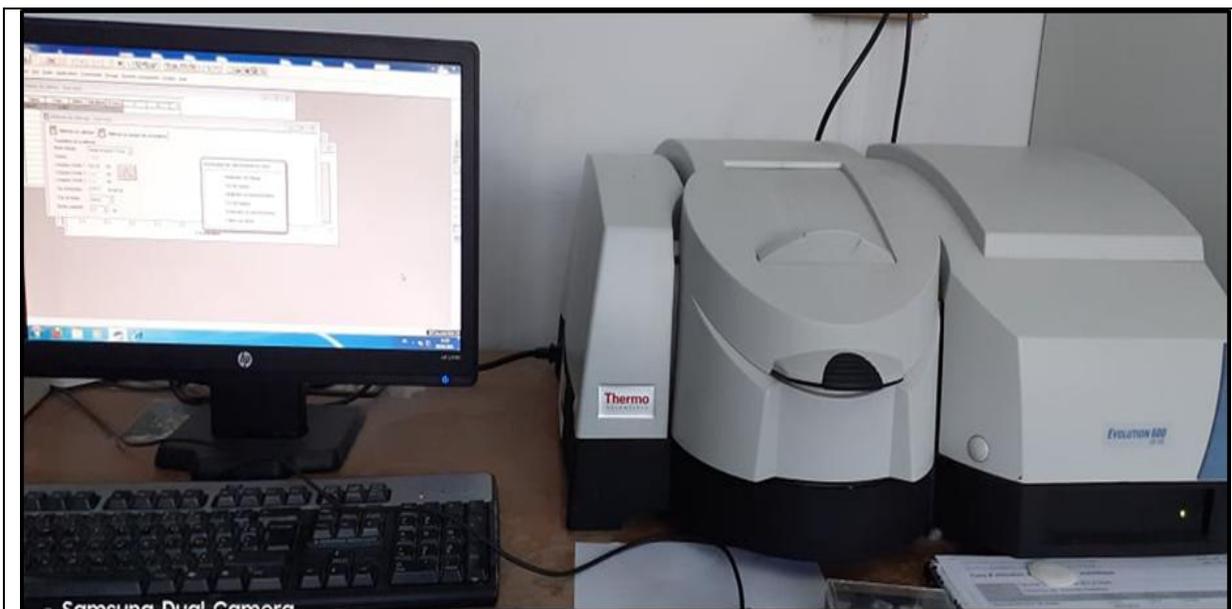
Equipements de contrôle



PH-mètre de marque (METROHM)



Appareil IR AFFINITY-1 de marque (SHIMADZU)



Appareil IR (Thermo SCIENTIFIC)



Chromatographie liquide à haute performance (HPLC), de marque Perkin Elmer série 200



Dissolutest de marque (SOTAX)



Microscope optique de marque (OLYMPUS)

ANNEXE II

Taux de Libération du VAL dans le milieu intestinal (pH= 6.8)

Taux (%)	1H	2H	3H	4H	5H	6H
F1	33,5292661	36,7802435	41,1969699	44,9501657	48,7786405	54,3234765
F2	26,4160723	28,9115765	30,9428008	34,432154	37,1815612	40,6825214
F3	45,9531234	49,8811275	59,3990858	67,1566277	71,7712341	72,0932453
F4	40,1753881	47,4501005	51,87179	54,9231689	59,4423836	61,5366941
F5	36,1909356	41,3098876	45,7284569	50,9042041	55,5803402	58,1682139
F6	45,4399487	51,925059	57,884469	64,8113443	74,0133094	77,5651001
F7	36,7773699	44,5703836	52,5259726	58,523589	62,9714384	64,3374247
F8	39,107293	44,0079513	47,8189079	53,0454769	56,7264691	59,5257028
F9	80,5754413	83,1571898	85,0985595	86,6251499	87,1087219	88,7900958
F10	81,3000219	83,4398907	85,3235204	87,3802478	88,4529082	90,6159475
F11	32,816113	42,9597051	47,9918615	58,6125209	64,8018785	67,1955604
F12	36,5074294	44,622371	46,4983908	57,7012693	64,2232052	68,8200842

ANNEXE II

Taux de Libération du CC dans le milieu intestinal (pH= 6.8)

Taux (%)	1H	2H	3H	4H	5H	6H
Formulation						
F1	34,230279	38,4316738	44,016079	47,3088144	51,6857807	53,3306083
F2	27,7134724	29,1297069	31,8839103	33,3038717	36,3748643	40,6310216
F3	51,4272277	57,3043936	63,8341275	67,6887376	68,645297	72,1675433
F4	40,8694149	44,7405363	47,9778369	51,0386303	55,9647828	60,9912234
F5	35,4376023	39,6276464	46,608053	48,5613067	53,0708923	57,6389856
F6	52,5985822	61,7447858	70,7824827	71,1306081	75,2855072	79,2188721
F7	39,097563	40,8604792	47,7032056	54,4196986	57,9020021	64,7882573
F8	35,5623335	41,1232686	45,9775655	49,2752103	54,0783016	58,1952369
F9	80,8301983	82,8161898	85,7452691	86,6677054	87,8689377	88,0134986
F10	81,4863706	83,180232	86,6369161	89,3048556	90,5246082	91,7443608
F11	35,6589846	42,7405734	47,8812823	53,6814408	61,5086572	66,9790909
F12	41,9463354	47,2642854	52,9957261	57,5862387	64,0489454	69,1486641

ANNEXE II

Taux de Libération du VAL dans le milieu gastrique (pH= 1.2)

TAUX(%) Formulation	0 min	30 min	60min	90min	120min
F1	0	5,8450072	7,0646789	7,3621678	7,4709567
F2	0	3,7510987	5,8054322	5,9134891	6,0613792
F3	0	4,4641236	4,7814561	4,8926670	5,0524579
F4	0	6,9626790	8,3025790	8,5115708	8,6907123
F5	0	6,8341209	8,1402312	8,4823221	8,7126789
F6	0	3,7041001	4,221211	4,3521456	4,4323122
F7	0	4,9433223	5,7512424	5,9934322	6,0423411
F8	0	6,2943322	7,4332113	7,6332213	7,7612360
F9	0	3,0402314	3,0821343	3,1409765	3,1702344
F10	0	3,2342890	3,2745120	4,1145700	4,3843212
F11	0	3,7621004	3,8900415	4,0943212	4,2321113
F12	0	3,9531254	4,2112341	4,3712315	4,4923776

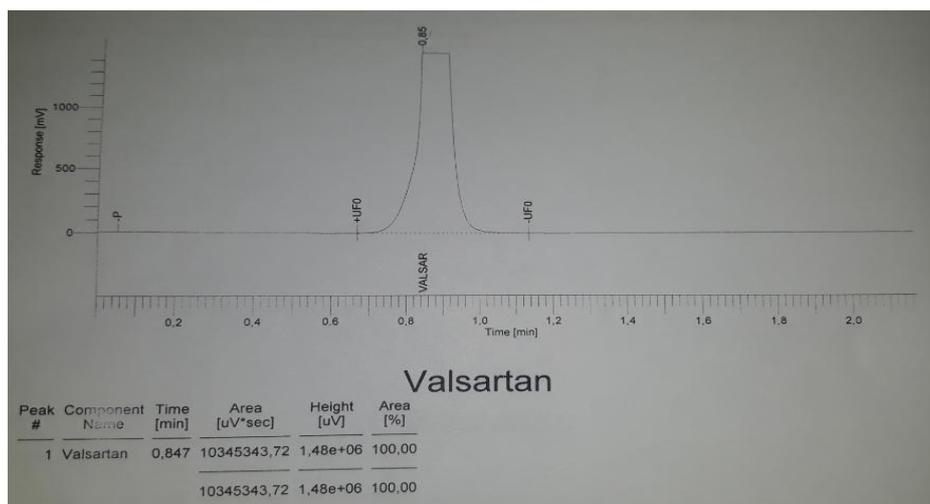
ANNEXE II

Taux de Libération du CC dans le milieu gastrique (pH= 1.2)

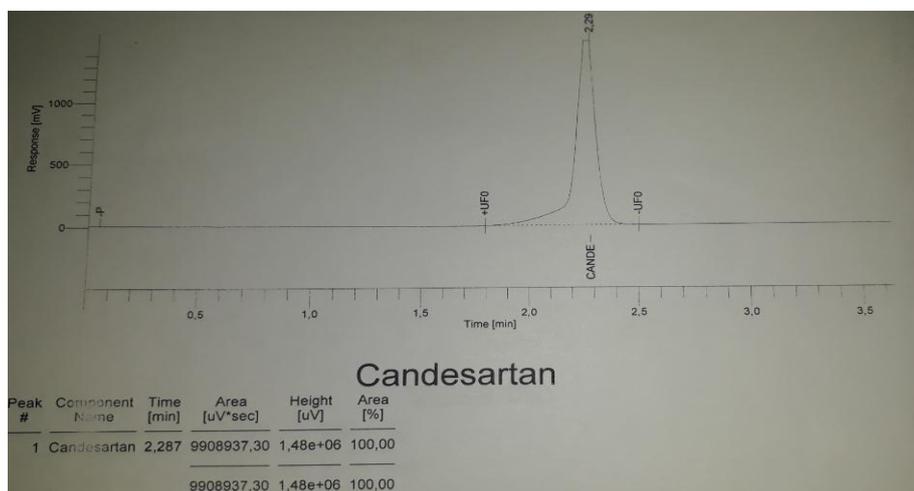
Taux (%) Formulation	0 MIN	30 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
F1	0	5,1023412	5,8310342	5,9810034	6,3715634
F2	0	2,7702345	3,0812345	3,3834001	3,6702345
F3	0	5,54231570	5,9123400	6,320034	6,9132567
F4	0	3,5211589	3,8408870	4,1344321	4,5023124
F5	0	3,2408345	3,5300345	3,8223123	4,0156123
F6	0	6,2922134	6,7411249	7,151223	7,6534112
F7	0	3,4944567	3,6300432	4,3711230	4,6423456
F8	0	3,44012346	3,75045611	4,020321	4,38047821
F9	0	6,4254006	6,6511230	7,0400213	7,820347
F0	0	6,6412005	6,7900055	7,284512	7,83032111
F11	0	4,0423144	4,3821001	4,8423124	5,2812445
F12	0	4,5440781	4,8710578	5,1634567	5,5701123

ANNEXE II

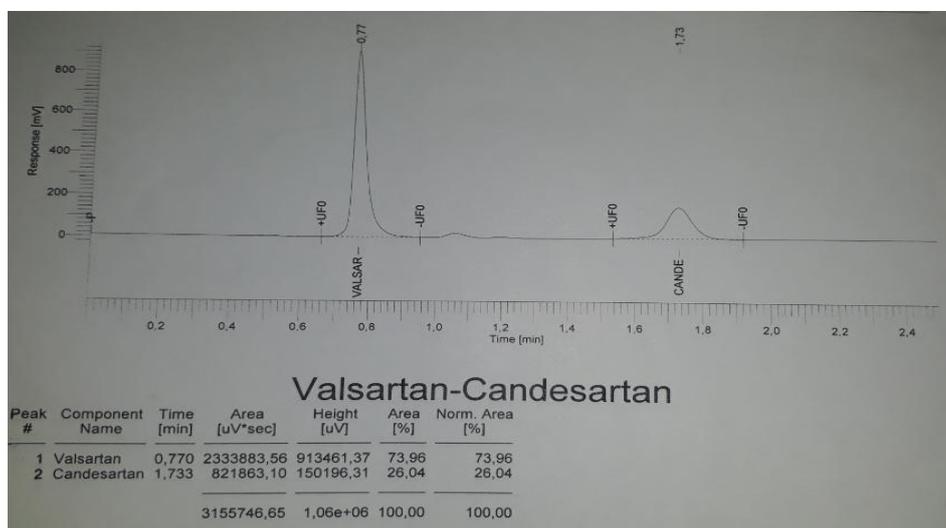
Chromatogramme de la libération du valsartan



Chromatogramme de la libération du candesartan cilexetil



Chromatogramme de la libération du principe actif de la formulation (FCV6)



Résumé :

La maladie de l'hypertension artérielle nécessite des prises répétées de médicaments antihypertenseurs par différentes voies, entre autres la voie orale qui est une mode d'administration traumatisant mais qui peut aussi poser un problème d'observance du traitement chez le patient. Dans le but de pallier à ces difficultés, nous avons envisagé le développement d'une nouvelle forme galénique susceptible de faciliter la mise au point d'un système thérapeutique (Microparticules) par voie orale à libération prolongée. Ces microparticules sont chargées d'une association de deux antihypertenseurs ; le Valsartan et le Candesartan ciléxetil, préparées par la technique d'émulsion et d'évaporation du solvant en utilisant deux polymères biodégradables, le Poly acide lactique (PLA) et le Poly vinyl pyrrolidone (PVP).

Ces microsphères obtenues ont été caractérisées et quantifiées par différentes techniques. Les résultats de l'étude quantitative par HPLC montre que le taux d'encapsulation des 02 principes actifs est proportionnel à la quantité du PLA et inversement proportionnel à la quantité du PVP K30. L'analyse par Microscopie optique des échantillons indique que la taille des microsphères augmente avec l'augmentation de la quantité en PLA. L'analyse par Microscopie Electronique à Balayage (MEB) a montré des microsphères de forme sphérique et de taille variable comprise entre 15 μm et 40 μm . L'étude de la cinétique de libération *in vitro* des microsphères, indique que l'utilisation du PVP K30 a amélioré la biodisponibilité des principes actifs.

Mots clés : Micro encapsulation, Candesartan ciléxetil, Valsartan, Poly acide lactique(PLA), Poly vinyl pyrrolidone (PVP), Dissolution, hypertenseurs.