UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité :
Chimie Pharmaceutique

Par :

Zenaini Anissa
Chikh touami Nawel

Thème :

Formulation et caractérisation d'un système d'encapsulation d'un extrait végétal

Soutenue publiquement le : /.. /2024 Devant le jury composé de :

Dr. TASSIST.A	Grade :	MCA	Présidente
Dr. MIMI.N	Grade :	MCB	Examinatrice
Dr. ARBIA.	Grade :	MCA	Encadreur
Dr. BOUCHERIT. N	Grade :	MCA	Co-Encadreur
Dr. Mouzaoui .F	Grade :	MCB	Co-Encadreur

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

En premier lieu on remercie dieu tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire. Comme on souhaite exprimer notre gratitude à toutes les personnes qui ont contribués à la réalisation de ce projet.

Un grand remerciement et gratitude spéciale pour **Dr. ARBIA. W, Dr. BOUCHERIT. N et Dr. Mouzaoui. F** pour leur soutien et leurs conseils indéfectibles tout au long de cette aventure, leurs aides ont été inestimable et a grandement facilité notre travail.

Nos sincères remerciements s'adressent au **Dr. MIMI. N,** pour son aide et sa gentillesse et d'avoir accepté de juger notre travail.

On remercie également **Dr. Tassist A.,** qui malgré son occupation a accepté de présider le jury

Nos tenons à remercier, également, **Dr. KOUIDER AMMAR M.**, Analyste au laboratoire de SAIDAL, pour son aide précieuse.

Un grand merci à Melle **Melkia Sabrine** d'avoir partagé avec nous son savoir-faire et son expérience.

Notre profonde gratitude va également à tous les enseignants et les Enseignantes du département de science de la matière qui ont participé au long de ces cinq années à notre formation.

Nous remercions, également, les professeurs de l'université de **MEDEA**, qui nous ont fourni les outils nécessaires pour faciliter notre réussite.

On remercie également Mr Mouloud Sofiane, pour ses efforts ainsi que tous les ingénieurs et travailleurs du hall technologique au pôle universitaire OUEZRA

Enfin, on ne saurait oublier de remercier nos chers parents, pour leur soutien moral, financé et leurs compréhensions.

Leurs Présence à nos côtés a été comme un pilier tout au long de ce parcours.

Chères collègues et ami (e) s votre aide et vos encouragements nous ont été précieux.

Dédicace

Tout d'abord, je remercie le bon dieu de m'avoir donné la vie, la santé et d'avoir fait de moi ce qui je suis aujourd'hui.

A ma mère.

Je dédie ce travail à la lumière de ma vie, la flamme de mon chemin à celle qui m'a encouragé tout au long du parcours de mes études, à celle qui fait de moi une bonne personne dans ce monde, que dieu te protège et te Procure la bonne santé.

A mon père

Tu es l'homme le plus pur, tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, grâce à toi j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Merci pour tout l'amour que tu m'as donné durant mon enfance et que tu continues de m'apporter chaque jour.

A mon frère

Mon mur d'appuis après mon père celui qui me remonte le morale lorsque je baisse les bras.

A ma sœur

Celle qui m'aide lorsque je trébuche et je me nourris de sa force.

Mes encadreures

***Dr. BOUCHERIT.N** et **Dr. ARBIA. W**, un grand merci pour votre compréhension et votre aident vous étiez comme des mères.*

Ma belle binôme Nawel

Ton amitié est exceptionnelle et ta présence dans ma vie universitaire ont donné un gout à ma vie, même si on a croisé des difficultés, parfois de communication, ou nous n'étions pas sur les mêmes longueurs d'ondes mais on a sus les dépasser grâce à notre maturité et à la solidité de notre amitié, merci d'être mon amie.

ANISSA

Dédicace

À ma chère mère,

Ce mémoire est dédié à toi, maman, pour ton amour inconditionnel, ton soutien constant et tes encouragements infatigables. Ta patience, ta sagesse et ta force ont été une source d'inspiration pour moi tout au long de ce parcours académique. Merci pour tous les sacrifices que tu as faits pour me permettre de poursuivre mes études. Ton dévouement et ton amour m'ont donné la motivation et la détermination nécessaires pour atteindre mes objectifs.

Je te dois tout, et c'est avec une immense gratitude que je t'offre ce travail en témoignage de mon amour et de ma reconnaissance éternelle.

À mon cher père,

Aujourd'hui, je voudrais te dédier ces quelques mots pour te remercier d'être le père exceptionnel que tu es. Depuis mon plus jeune âge, tu as toujours été là pour moi, me guidant avec sagesse et bienveillance, Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé à poursuivre mes rêves. Ton exemple de courage, d'intégrité et de dévouement m'inspire chaque jour à être une meilleure version de moi-même.

À ma chère sœur Marie,

Ton sourire illumine mes journées et ta présence réchauffe mon cœur. Je te dédie ce mémoire en signe de mon affection et de ma gratitude pour tout ce que tu fais pour moi. Puissions-nous toujours rester aussi proches.

À mon petit frère Si d'Ahmadi,

Je dédie ce travail à toi, mon petit frère chéri. Depuis ton arrivée dans notre famille, tu as apporté une lumière inoubliable et une joie contagieuse. Ton sourire éclaire nos jours et ta présence réchauffe nos cœurs. Je suis fier de t'avoir comme petit frère. Je veillerai toujours sur toi et serai là pour t'aider dans tous tes projets.

À mes chers encadrants,

Merci pour votre soutien inestimable, votre patience et vos conseils avisés. Votre aide a été essentielle à la réalisation de ce projet

À mon amie Anissa,

Ton amitié est un trésor inestimable dans ma vie. Merci d'être toujours là pour moi, avec ton écoute attentive, tes conseils avisés et ton soutien inconditionnel Ensemble, nous avons traversé des hauts et des bas, mais notre amitié n'en sort que plus forte et plus belle. Tu es une personne exceptionnelle, généreuse et bienveillante.

À tous mes amis, je vous dédie ce moment de joie et de partage. Je suis reconnaissante de vous avoir dans ma vie

Avec tout mon amour et ma gratitude

Nawel

ملخص

يعـد تغليـف المستخلصـات النباتيـة أمـرًا بـالغ الأهميـة لمختلـف التطبيقـات، خاصـة فـي المجـالات الصـيدلانية ومستحضـرات التجميـل والمـواد الغذائيـة. لا تحمـي هـذه العمليـة المركبـات الحساسـة مـن التـدهور البيئـي (الضـوء والأكسـجين ودرجـة الحـرارة) بـل تعـدل أيضًـا إطلاقهـا فـي الجسـم، وبالتـالي زيـادة فعاليتهـا وسـلامتها فحسـب.

الكلمات الرئيسية: مجالات صيدلانية، الضوء، الاكسجين، المستخلصات النباتية.

Résumé

L’encapsulation des extraits végétaux est cruciale pour diverses applications, notamment dans les domaines pharmaceutique, cosmétique et alimentaire. Ce procédé permet non seulement de protéger les composés sensibles contre les dégradations environnementales (lumière, oxygène, température), mais aussi de moduler leur libération dans l'organisme, augmentant ainsi leur efficacité et leur sécurité.

Mots-clés : Domaines pharmaceutiques, lumière, oxygène, extraits de plantes.

Abstract

The encapsulation of plant extracts is crucial for various applications, especially in the pharmaceutical, cosmetic and food fields. This process not only protects sensitive compounds from environmental degradation (light, oxygen, temperature), but also modulates their release into the body, thus increasing their efficiency and safety.

Key words: Pharmaceutical fields, light, oxygen, plant extracts.

Sommaire

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Abréviations et nomenclature

Introduction générale **.....1**

Partie I : Etude bibliographique

I. Etat de connaissance sur les différentes techniques de microencapsulation.....3

I. 1. Définition.....3

I. 2. Procédés d'encapsulation utilisés en pharmacie pour la voie orale.....3

I. 2. 1. Atomisation.....4

I. 2. 2. Prilling.....4

I. 2. 3. Evaporation de solvant.....5

I. 2. 4. Coacervation.....6

I. 3. Biopolymères à propriétés encapsulantes.....7

I. 3. 1. Les polysaccharides.....8

I. 3. 1. 1. Définition.....8

I. 3. 1. 2. Classification.....8

a. Chitosane.....8

b. Alginates.....10

c. Carraghénanes.....11

d. Pectines.....12

I. 3. 2. Gommes naturelles.....13

I. 3. 3. Les protéines.....13

I. 4. Formes à libération différée pour la voie orale ..... Error! Bookmark not defined.

I. 4. 1. Limites de la voie orale.....14

I. 4. 2. Classification biopharmaceutique des PA.....15

I. 4. 3. Moyens d'amélioration de la biodisponibilité des PA.....16

1. 5. Application des microcapsules pour la libération contrôlée des matières actives par voie orale.....17

1. 5. 1. Absorption intestinale des principes actifs encapsulés.....17

I. 5. 2. Systèmes de libération modifiée.....18

I. 5. 2. 1. Systèmes de libération.....18

I. 5. 2. 2. Systèmes à libération déclenchée.....18

I. 5. 2. 3. Systèmes à libération prolongée.....19

I. 5. 3. Mécanismes de libération.....20

Partie II Matériel et Méthode

I. Introduction 22

II. Matériel 22

II. 1. Matériel végétal : 22

II. 2. Excipients et réactifs chimiques 22

III. Méthodes et techniques d'analyse 24

III. 1. Préparation de l'extrait de costus indien 24

III. 1. 1. Détermination de rendement de l'extraction 24

III. 1. 2. Screening phytochimique 24

III. 1. 3. Dosage des polyphénols totaux 25

III. 1. 4. Dosage des flavonoïdes 25

III. 1. 5. Dosage de DPPH 26

IV.Préparation des microsphères 26

a. Gélification externe 26

b. Lavage et rinçage des microsphères 26

c. Séchage 26

IV. 1. Caractérisation des microsphères 27

IV. 1. 1. Analyse morphologique des microparticules 27

IV. 1. 2. Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) 27

IV. 1. 3. Quantification de l'extrait de costus indien encapsulé 28

IV. 1. 4. Etude du gonflement des particules 28

IV. 1.5. Etude de la cinétique de libération de l'E.cost encapsulé 29

a. Principe 29

b. Mode opératoire 29

Partie III Résultats et discussion

I. Introduction 30

II. Caractérisation de l'extrait de Saussurea Costus 30

II. 1. Rendement d'extraction 30

II. 2. Screening phytochimique 32

II. 3. Dosage des polyphénols taux 33

II. 4. Dosage des flavonoïdes 33

II. 5. Dosage de l'activité antioxydante 33

III. Formulation et caractérisation des microsphères 33

III. 1. Aspect des microsphères 33

III. 3. Quantification de l'E.cos encapsulé 34

III. 5. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge 35
***Conclusion générale* 39**

Liste des figures

Partie I Etude bibliographe

Figure I.1.Classification des procédés de microencapsulation 3
Figure I.2. Présentation schématique du procédé d'atomisation.....4
Figure I.3. Représentation schématique des appareils à buse vibrante [15].....5
Figure I.4. Principe du procédé de micro encapsulation par évaporation du solvant :.....6
Figure I.5. Représentation schématique du principe d'encapsulation par coacervation [23].....6
Figure I.6. Structure chimique de (a) chitine et (b) chitosane [33]. 9
Figure I.7. Différentes sources du chitosane [34] 9
Figure I.8. Structure chimique d'alginate [38].....10
Figure I.9. Représentation schématique du modèle de boîte à œufs pour la gélification de l'alginate de calcium [40]. 11
Figure I.10. Structures de λ, ι et κ carraghènanes [44].....12
Figure I.11. Structure chimique de la pectine, [46].....12
Figure I.12. Représentation schématique du devenir d'un principe actif dans l'organisme après administration orale [59].....14
Figure I.13.L'anatomie du tractus gastro-intestinal et ses particularités[59].....15
Figure I.14. Voie de transport des molécules au niveau de la barrière intestinale[72]. 18
Figure I.15. Systèmes de libération des principes actifs [7]. 19
Figure.I.16. Mécanismes de libération : mécanismes de diffusion[80].....21

Partie II Expérimentale

Figure II.1. Poudre des racines de Saussurea costus 27

Partie III Résultat et discussion

Figure III.1. Courbe de d'étalonnage de l'E.Cos dans l'eau distillée 31
Figure III.2. Courbe d'étalonnage de l'E.Cos dans la solution tampon pH 6.8.....31
Figure III. 3. Courbe d'étalonnage de l'E.Cos dans la solution tampon pH 1.2.....31
Figure III. 4. Courbe d'étalonnage de l'E.Cos dans la solution tampon pH 4.5.....31
Figure III. 5. Aspect microscopique de l'émulsion E/H et vue de la distribution de leurs tailles. 34
Figure III. 6. Spectre FTIR de l'E. cos 36
Figure III. 7. Spectre FTIR d'alginate de sodium 37
Figure III. 8. Spectre FTIR des microparticules chargée d'E.cos, ...38

Liste des tableaux

Partie I étude bibliographe

TableauI.1.Polymères naturels utilisés en micro encapsulation 7
Tableau I.2.Origine de principaux polysaccharides 8
Tableau I. 3. Propriétés physico-chimique de chitosane 10
Tableau I.4. Système de Classification Biopharmaceutique, selon BCS Biopharmaceutical Classification System. 16
Tableau I.5. Modèles mathématiques de libération contrôlée de substances actives 19

Partie II expérimentale

Tableau II. 1. Réactifs chimique utilisés 22
Tableau II. 2. Appareillage et verrerie utilisés……..23

Partie III résultat et discussion

Tableau III.1. Equations de courbes d'étalonnage et coefficients de corrélation correspondant 32
Tableau III.2. Résultats du criblage phytochimique de l'E.cos. 32
Tableau.III.3. Paramètres d'encapsulation de la formulation réalisée. 34
Tableau.III.4. Bandes caractéristiques du spectre FTIR des racines de l'E. cos 37
Tableau.III.5. Bandes caractéristiques du spectre FTIR d'alginate de sodium.....38

Abréviations et nomenclature

Terme	Description	Unité
ADME	Absorption, distribution, métabolisme, élimination.	----
BCS	Biopharmaceutique classification système .	----
DDA	Dégrée de déacétylation	----
DO	Densité optique	----
E.COSTUS	Extrait végétaux	----
ED	Eau distillé	----
EE	Efficacité d'Encapsulation	%
FTIR	Infrarouge a transformée de Fourier	----
HV	Huile végétale	----
IC50	Concentration inhibitrice	%
IE	Encapsulateur Inotech	----
LDA	Food and drug administration	----
m_0	Masse de la matière végétale initiale utilisée pour l'extraction.	**G**
M	Masse de l'extrait sec obtenu après rota-évaporation.	**G**
PA	Principe active	----
PH	Potentiel Hydrogène	
PM	Poids moléculaire	**g/mol**

RE	Rendement d'encapsulation	%
TE	Taux d'encapsulation	%
TG	Taux de gonflement	%
TGI	Tractus gastro-intestinale	----
UV-Vis	Ultra-Violet Visible	----
VO	Voie orale	----

Symboles grecs

Symbole	***Signification***	***Unité***
λ	Longueur d'onde d'absorption de rayonnement électromagnétique	nm
λmax	Longueur d'onde correspondante a l'absorption maximale	nm
K	kappa	**---**

Introduction générale

Les phytomédicaments également appelés médicaments à base de plantes, sont des mélanges de métabolites végétales contenant des composés pharmacologiquement actifs ayant certaines propriétés curatives et thérapeutiques. Les médicaments à base de plantes ont été utilisés depuis l'Antiquité comme agents thérapeutiques dans diverses maladies, en raison des avantages tels que la réduction d'effets indésirables, la disponibilité et le faible coût. De plus, plus du tiers de toutes les nouvelles entités moléculaires approuvées par la FDA sont des produits naturels et leurs dérivés [1][2].

Les extraits végétaux ou les molécules bioactives d'origine végétale ont un vaste champ d'application à savoir : l'agriculture, l'agro-alimentaire, cosmétique et le biomédical. Cependant, ces substances sont susceptibles d'être oxydées et peuvent rapidement perdre leurs propriétés. De nos jours, les plantes médicinales jouent un rôle essentiel dans le secteur pharmaceutique en raison de leurs effets bien connus et de leurs effets secondaires très minimes. De plus, la phytothérapie a un intérêt symétrique pour fabriquer des nouvelles formes à libération modifiée par rapport aux drogues synthétiques [3].

Bien que le médicament à base de plantes présente de puissantes propriétés pharmacologiques contre de nombreuses maladies, il a été démontré qu'il a un effet limité sur le système biologique humain en raison de leurs performances cinétiques réduites, comme une faible absorption, une faible diffusion à travers la membrane lipidique, une taille et un poids moléculaire élevés, ce qui entraîne une baisse de la biodisponibilité et de l'efficacité sur le système biologique [4].

Afin de remédier ces inconvénients et de réduire la dégradation de ces substances bioactives et de masquer certaines propriétés indésirables, des systèmes porteurs ont été utilisés comme une approche alternative pour modifier et améliorer les propriétés cinétiques et dynamiques des molécules bioactives sur un système biologique.

L'encapsulation d'extraits végétaux représente une avancée majeure dans les domaines de la pharmacie, du cosmétique et de l'alimentation fonctionnelle. Cette technique permet de protéger les composés bioactifs sensibles des conditions environnementales défavorables, d'améliorer leur stabilité, de contrôler leur libération et d'optimiser leur biodisponibilité. Le processus de formulation et de caractérisation d'un système d'encapsulation implique plusieurs étapes clés : la sélection des matériaux d'encapsulation, la méthode de préparation, l'évaluation des propriétés physico-chimiques et biologiques du système encapsulé.

Dans cette perspective, nous avons prévu d'entreprendre une recherche sur : l'encapsulation d'extrait végétal à l'aide d'un polymère biodégradable, suivre sa cinétique de libération, étudier son effet anti-inflammatoire.

Préparation de différentes formes galéniques en utilisant l'extrait de

A cette fin et pour exposer les résultats obtenus, notre mémoire sera organisée en deux parties théoriques et expérimentale.

Dans la partie théorique, on a présenté les différentes techniques de la micro-encapsulation, ses applications, la plante *Saussurea costus* ainsi que les différentes formes galéniques, préparées dans notre travail, à base de l'extrait végétal étudié.

Dans la partie expérimentale, comprend le volet matériel et méthode où on a présenté les matières premières, les dispositifs et les méthodes appliquées. Le deuxième volet, est consacré à la présentation et la discussion des résultats obtenus.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale qui résume les principaux résultats obtenus lors de ce travail ainsi que quelques perspectives.

Partie I : Etude bibliographique

I. Etat de connaissance sur les différentes techniques de microencapsulation

I. 1. Définition

L'encapsulation est une méthode de piégeage ou d'enrobage d'une substance ou d'un mélange de substances spécifiques à l'aide de matériaux adaptés. Cette (ces) substance (s) peut (peuvent) s'agir de liquide, de solide ou de gaz. Il s'agit fréquemment de principes actifs qui sont sensibles ou instables à des facteurs environnementaux spécifiques (vectorisation), ou de substances dont l'état souhaité est de modifier un liquide en solide par exemple) [5]. Dans le domaine de l'encapsulation, deux types de particules peuvent être trouvés en fonction de leurs tailles : *nanoparticules et microparticules*. [6].

I. 2. Procédés d'encapsulation utilisés en pharmacie pour la voie orale

Plusieurs classifications ont permis de rassembler les différentes techniques d'encapsulation en fonction de leur application, de leur rendement énergétique, ou de l'utilisation de solvants organique [7]. La classification des techniques d'encapsulation la plus répandue distingue trois procédés différents : les procédés mécaniques, chimiques et physico- chimiques (Figure I.1).

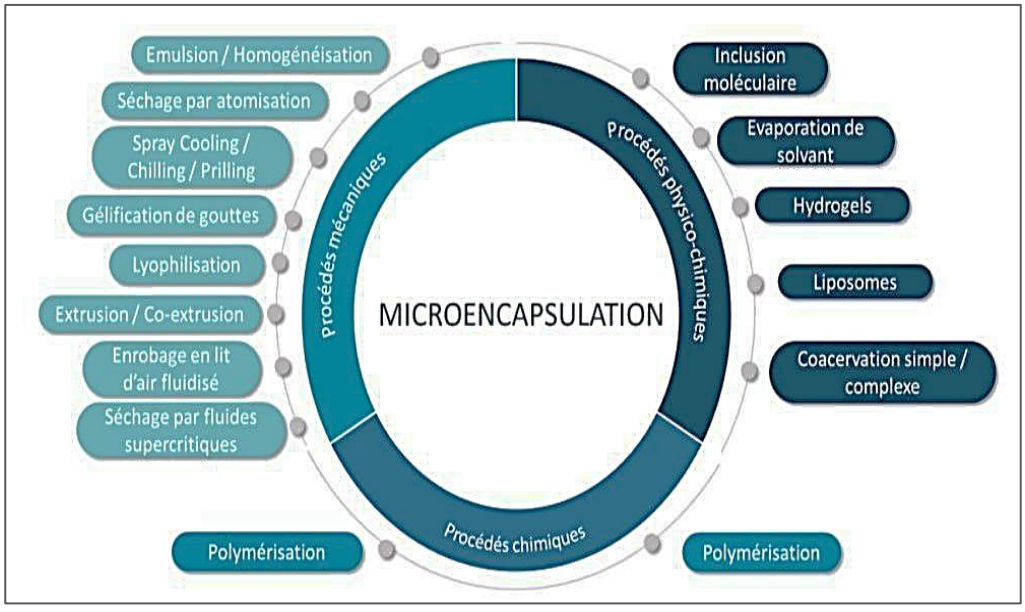


Figure I. 1. Classification des procédés de microencapsulation

L'efficacité des systèmes d'encapsulation à libération modifiée est traduite par la valeur thérapeutique maximale du principe actif encapsulé et la quantité de la matière active autorisée à être délivrée pour la durée appropriée. Le choix de la méthode d'encapsulation dépend des propriétés physico-chimiques de la matière active. Pour atteindre les objectifs visés [8], dans le

cas d'administration orale, les microparticules contenant les matières actives doivent répondre aux critères suivants [9]:

- Concentration en matière active relativement élevée.
- Stabilité et durée de conservation cliniquement acceptables.
- Taille des particules contrôlée.
- Libération contrôlée des matières actives.
- Biocompatibilité et biodégradabilité contrôlées.

Les techniques de microencapsulation les plus utilisées sont l'atomisation, le prilling, l'évaporation de solvant et la coacervation.

I. 2. 1. Atomisation

L'atomisation, ou le spray-drying, est un procédé continu de séchage qui convertit un liquide en poudre sèche. C'est une méthode économique, utilisée dans l'industrie pour le séchage et la microencapsulation [10- 11].

La préparation de formulations liquides atomisées implique :

1. La dissolution (émulsion ou dispersion) du principe actif et du matériau enrobant dans un solvant, souvent aqueux [12].
2. L'homogénéisation pour stabiliser les préparations liquides.

L'atomisation utilise un atomiseur pour disperser une phase liquide, laquelle est séchée par un courant d'air chaud dans une chambre d'atomisation (figure I. 2). Les gouttelettes de solution sont séchées par l'air chaud, évaporant ainsi le solvant.

Un cyclone sépare les microparticules et les transporte vers un collecteur, tandis que l'air est filtré et évacué. Pour les deux configurations de l'atomisation, les microparticules type matricielle ont une forme sphérique ayant une taille moyenne de 1 µm à 100 µm, tandis qu'en contre-courant, elle est de 50 µm à 200 µm.

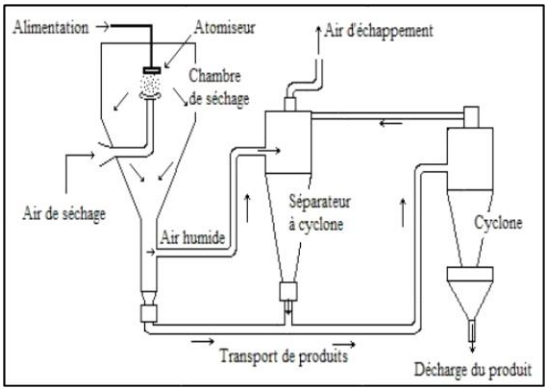


Figure I. 2. Présentation schématique du procédé d'atomisation [13]

I. 2. 2. Prilling

Le prilling est une technique utilisée pour produire des gouttelettes en extrudant une solution de polymère à travers une buse vibrante [14]. Dans l'encapsulation par prilling, le principe actif est dissous ou suspendu dans une phase liquide avec le matériau enrobant, puis extrudé pour former des gouttelettes qui sont durcies dans un bain de polymère réticulé ou gélifié [15].

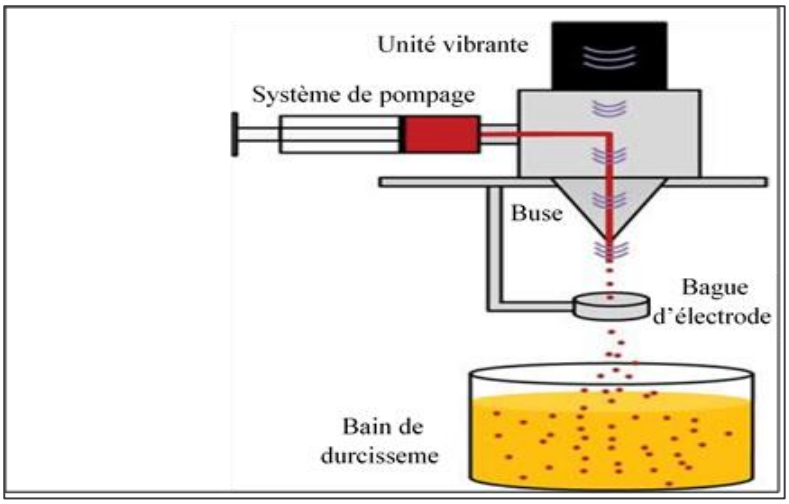


Figure I. 3. Représentation schématique des appareils à buse vibrante [15]

Le principe de cette technique est de former des gouttes à distribution, de taille étroite avec un rendement d'encapsulation élevé par rapport à l'atomisation. Elle est très prisée dans l'industrie pharmaceutique pour l'encapsulation et la libération contrôlée de principe actif [16]. Cependant, la taille moyenne des microparticules obtenues est plus élevée que celle d'autres procédés, dépassant souvent 200µm.

Outre les billes lipidiques formées par ce procédé, les billes d'alginate forment des capsules de PA enveloppées dans un film d'alginate ou de chitosane réticulé. L'alginate et le PA sont mélangés dans une solution, extrudés à travers une buse, puis tombent dans une solution gélifiante pour réticuler l'alginate [17, 18].

I. 2. 3. Evaporation de solvant

La technique de micro encapsulation par évaporation de solvant implique la dissolution d'un polymère dans un solvant organique pour former la matrice des microparticules. Cette solution est émulsionnée dans une phase aqueuse ou huileuse avec un émulsifiant. Après l'évaporation du solvant, les microsphères sont récupérées par filtration et séchage, comme illustré dans (Figure I. 4). Les microparticules obtenues sont généralement de type matriciel, avec des tailles variantes entre 0.5 et 200 µm. Les taux d'encapsulation sont généralement de l'ordre de 30 à 40%, atteignant parfois les 100%.

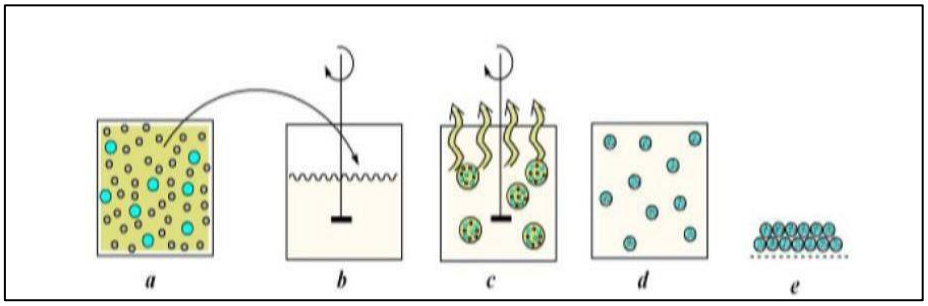


Figure I. 4. Principe du procédé de micro encapsulation par évaporation du solvant : (a) matière active dispersée dans la solution organique de polymère, (b) mise en émulsion de la phase organique dans la phase aqueuse, (c) évaporation du solvant/organique de la phase dispersée, (d) formation d'enrobage de polymère et (e) séchage des microparticules[19] .

I. 2. 4. Coacervation

La coacervation divise un système colloïdal en deux phases liquides : la phase coacervée (plus concentrée) et le surnageant [20]. Il existe deux méthodes : simple et complexe.

- La méthode simple résulte de la différence de polarité entre deux solutés, l'un étant un polymère [21].
- La méthode complexe consiste de la désolvatation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées, déclenchée par une modification du pH [22].

La micro encapsulation par coacervation induit la précipitation des polymères autour du principe actif, formant un enrobage continu.

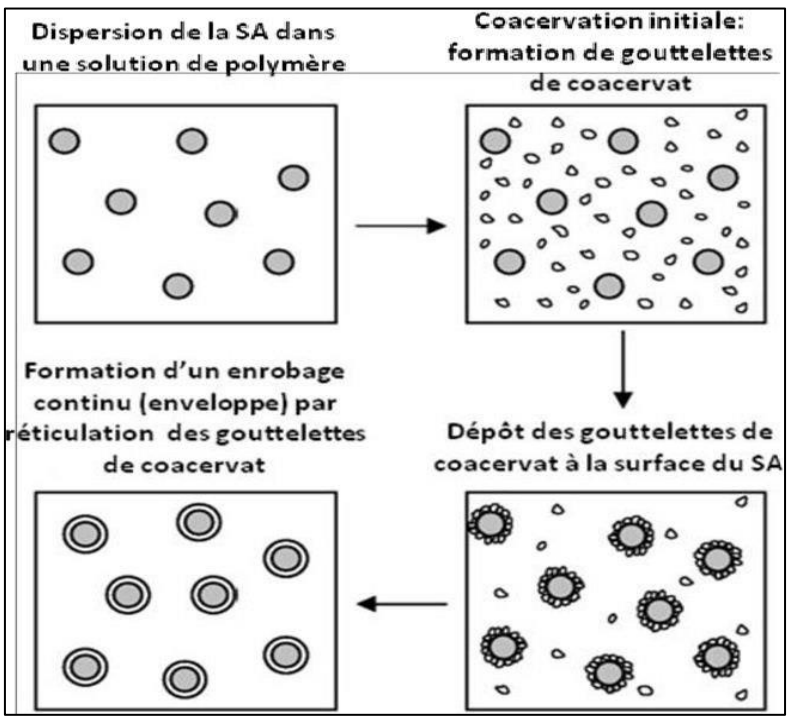


Figure I. 5. Représentation schématique du principe d'encapsulation par coacervation [23]

Les processus de coacervation impliquent des polymères polyélectrolytes tels que gélatine/gomme arabique [24], gélatine/gomme de guar [25] ou protéine de soja/pectine [26] . Pour une application industrielle, les microparticules formées nécessitent un séchage, couramment effectué par atomisation ou lyophilisation,[24]

I. 3. Biopolymères à propriétés encapsulantes

Le choix d'un matériau enrobant adapté est une étape cruciale dans le processus d'encapsulation, parce qu'il intervient dans la libération de la matière active sur son site d'action, à la concentration nécessaire et pour la durée désirée.

Son choix dépend des [12], [27-29] :

- Caractéristiques souhaitées des microparticules : taille, charge, porosité, dégradabilité et résistance mécanique.
- Propriétés de la matière active à encapsuler : solubilité, polarité, stabilité.
- Conditions de libération souhaitées : pH, force ionique et température.
- Propriétés intrinsèques du polymère : non-toxicité, biodégradabilité, bioadhesivité, propriétés : gélifiantes, mécaniques et filmogènes et stabilité.

Actuellement, il existe divers revêtements disponibles pour la micro encapsulation des substances actives.

Le tableau I.1, Résume les principaux biopolymères utilisés en micro encapsulation classés selon leur origine.

Tableau I. 1. Polymères naturels utilisés en micro encapsulation

Origine	Polysaccharide	Protéine	Lipide
Végétale	Amidon Cyclodextrine Cellulose Pectine Gomme arabique Gomme caroube Gomme guar	Gluten (blé) Isolats (pois, soja, pois chiche, lentilles, riz, tournesol, féverole).	Huile de palme, hydrogénée Huile de ricin hydrogénée Lécithine (soja) Cires
Marine	Carraghénane Alginate Agarose		
Microbienne ou animale	Xanthane Dextrane Chitosane Gellan	Protéines du lait Caséines Protéines du lactosérum Collagène, gélatine, Albumine.	Lécithine (œuf)
Génétique		Protéines recombinantes.	

I. 3. 1. Les polysaccharides

I. 3. 1. 1. Définition

La principale source des polysaccarides est la matière végétale, ils peuvent exister aussi chez les animaux, les algues et les bactéries. Leurs structures comportent des monosaccharides liés entre eux par des liaisons glucidiques, on distingue les homopolysaccharides et les hétéropolysaccharides selon qu'il présente un ou plusieurs types de monosaccharides. Ils sont hydrophiles, biodégradables et biocompatibles. Les polysaccharides peuvent être aussi facilement modifiables chimiquement et biochimiquement. Ils sont stables, non toxiques, doués des propriétés gélifiantes, qui leur confère l'aptitude d'être utilisé pour l'administration orale des principes (bio) actifs.

I. 3. 1. 2. Classification

Les animaux, les plantes ou encore les microorganismes (bactéries, champignons) referment de nombreux composés à structures chimique diverses, souvent appelés métabolites secondaire. Ces molécules possèdent des propriétés variées intéressantes (antimicrobiennes, antioxydantes, antivirales et autres) qui sont parfois impliquées dans le mécanisme de défense de l'organisme qui les contient. Le tableau I.1 montre l'origine des principaux polysaccharides [30].

Tableau I. 2 : Origine de principaux polysaccharides [31]

Origine	Polysaccharides
Végétale	Amidon Cellulose Pectines
Algale	Alginates Agar agar Carraghénanes
Animale	Héparines Chondroitine Chitine
Microbien	Dextranes Xanthane

a. Chitosane

Il s'agit d'un copolymère linéaire flexible de 2-acétamido-2-déoxy-β-D-glucopyranose et 2-amino-2-déoxy-β-D-glucopyranose (1-4) est le chitosane $(C_6H_{11}NO_4)_n$. à l'inverse du chitosane, la chitine, est un polymère naturel classé parmi les plus abondant dans la nature, il est extrait des carapaces des crustacés tels que les crabes et les crevettes. La chitine

est désacétylée pour produire le chitosane [32]. Les structures chimiques de la cellulose, de la chitine e du chitosane sont illustrées dans la figure I.6.

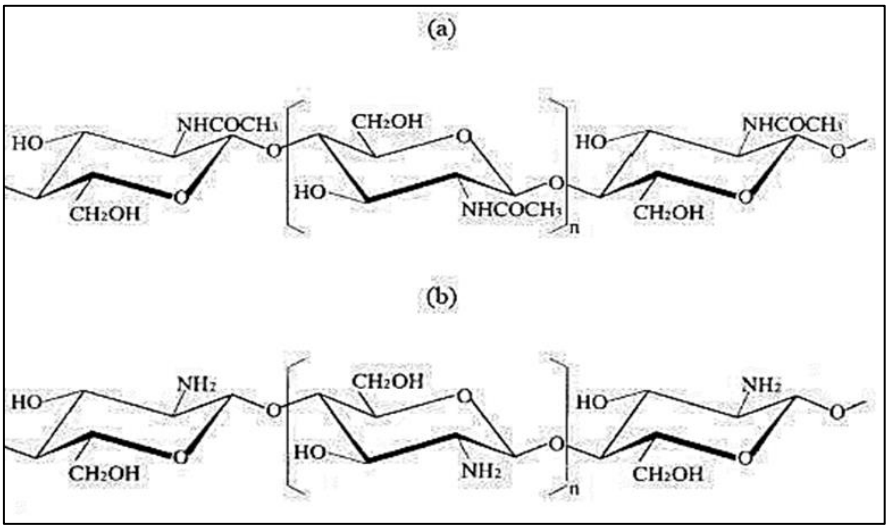


Figure I. 6. Structure chimique de (a) chitine et (b) chitosane [33].

Étant insoluble dans l'eau et de nombreux autres solvants, la chitine ne peut être utilisée que sous forme de chitosane. Le chitosane est préparé à partir de la chitine par une réaction de désacétylation. La désacétylation de la chitine implique l'hydrolyse des groupements aminoacétylés dans un milieu alcalin puissant [32].

Le chitosane est rare dans la nature. Il ne se trouve que dans les parois des *Zygomycètes* et chez quelques insectes, comme dans la paroi abdominale des termites (figure I.7).

Les crustacés, qui sont la principale source de chitosane au niveau industriel, produisent le chitosane avec le meilleur rendement [34].

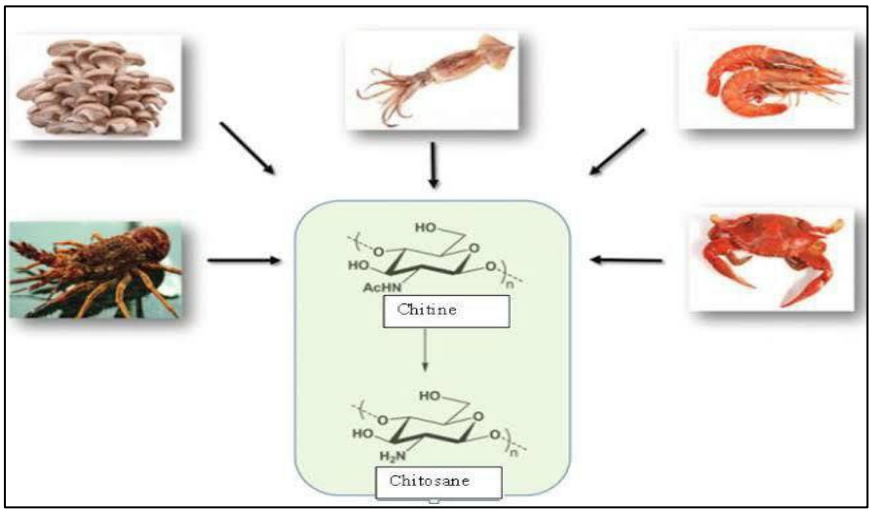


Figure I. 7. Différentes sources du chitosane [34]

Outre la biodérgadabilité et la biocompatabilité, le chitosane est doué de certaines propriétés physico-chimiques, celles-ci sont résumées dans le Tableau I.3.

Tableau I. 3. Propriétés physico-chimique de chitosane

Propriété	Description
Degré de désacétylation (DDA)	✓ Proportion d'unités amine-D glucosamine par rapport au total d'unités glycosidiques. - Influence sur le comportement du polymère en solution : solubilité, flexibilité des chaînes macromoléculaires, conformation et viscosité [35].
Poids moléculaire (PM)	✓ Dépend de la masse et du nombre du monomère [35].
Viscosité	✓ Elle dépend de la conformation des chaînes macromoléculaires en solution. ✓ Elle augmente avec le DDA [36].
Cristallinite	✓ C'est une substance semi-cristalline, cristallisant dans le système orthorhombique. ✓ Deux types de produits existent, chitosane I : sous forme de sel avec un faible DDA (60%) et chitosane II : forme amine libre, avec un DDA élevé (90%) et est plus ordonné que le chitosane I.[37]
Réactivité	✓ La polymérisation crée un polymère avec de nombreux groupes hydroxyle, ce qui le rend hydrophile. ✓ L'hydrophilie est bénéfique pour l'adsorption et les réactions catalytiques. ✓ Le groupe amine sert comme réactif pour les catalyseurs supportés [37].
Solubilité	✓ Insoluble dans les solvants organiques et l'eau neutre ou basique. ✓ Soluble dans des milieux aqueux d'acide dilué grâce à la protonation des groupes amines [36]

b. Alginates

Sont des copolymères issus de la copolymérisation d'au moins deux types de monomères chimiquement différents non ramifiés : l'acide D-mannuronique (M) et l'acide L-guluronique (G), liés par des liaisons β (1-4). Les alginates peuvent contenir des blocs G, des blocs M et/ou des blocs MG/GM de longueurs variables (Figure I. 8) [37].

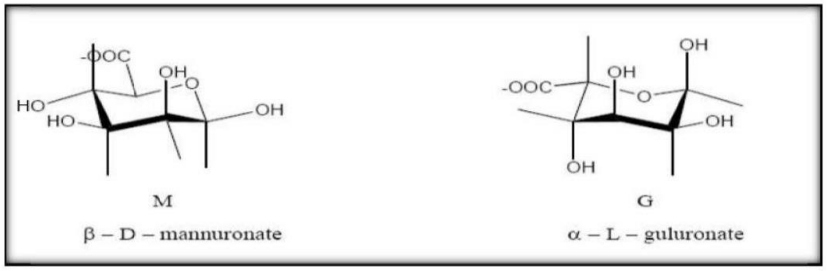


Figure I. 8. Structure chimique d'alginate [38].

L'alginate de sodium peut être synthétisé par deux biosources, les bactéries (*Azobacter vinelendii* et *Pseudomonas aeruginosa*) et extraite à partir des algues brunes (*Phaeophyceae*). La composition et la structure chimique des résidus G et M dépendent de la provenance des algues utilisées, ils influencent les propriétés de l'alginate [39].

L'alginate est l'un des polymères les plus couramment utilisés pour la formation de microparticules et de nanoparticules. Plusieurs méthodes ont été développées pour la préparation des microparticules d'alginate de différentes tailles. La matière à encapsuler est souvent mélangé avec la solution d'alginate avant la formation des particules et la gélification [39]. La méthode de base de formation des gels d'alginate est par réticulation ionique avec des cations multivalents. Ce qui conduit à la formation d'une structure caractéristique en « boîte à œufs » [40] (Figure I. 9).

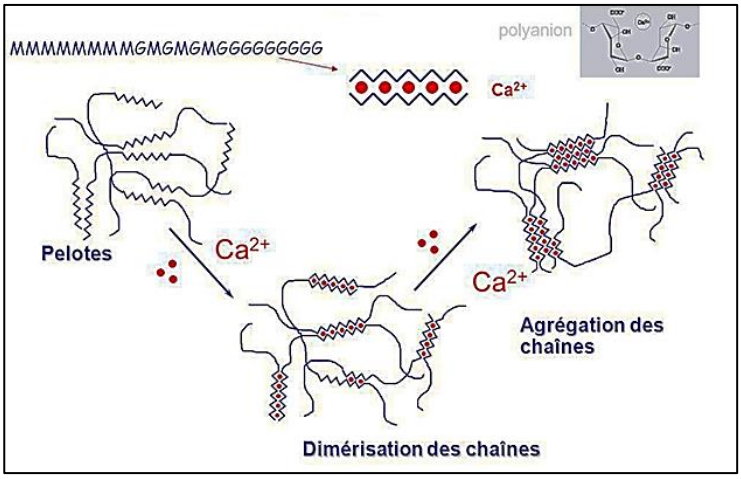


Figure I. 9. Représentation schématique du modèle de boîte à œufs pour la gélification de l'alginate de calcium [40].

Le procédé de fabrication des particules d'alginate implique généralement deux étapes de base : la dispersion d'une solution contenant de l'alginate et la gélification pour solidifier les gouttelettes. Plusieurs méthodes de dispersion et de gélification ont été développées pour former les microparticules, des microcapsules, des nano-agrégats, des nanosphères et des nanocapsules, …etc. [41-42]

c. Carraghénanes

Les carraghènanes sont des galactanes, polymères de D-galactose fortement sulfatés, polyelectrolytes anioniques de haut poids moléculaire. Tous les carraghènanes ont une structure linéaire à liaisons glucosidique alternées entre : α (1→3) et des liaisons β (1→4). Les

principaux types de carraghénanes sont : kappa (κ), iota (ι) et lambda (λ), leurs structures sont données sur la (figure I.10).

Les carraghènanes entrent dans la formulation des produits d'hygiène et de cosmétique : pâtes dentifrices, shampooings, crèmes, gels, laits, lotions, etc, comme gélifiants, stabilisants, inhibiteurs de cristallination de places, etc. Dans les produits laitiers et dans des produits aqueux (nappages), comme stabilisants d'émulsions ou épaississants [43].

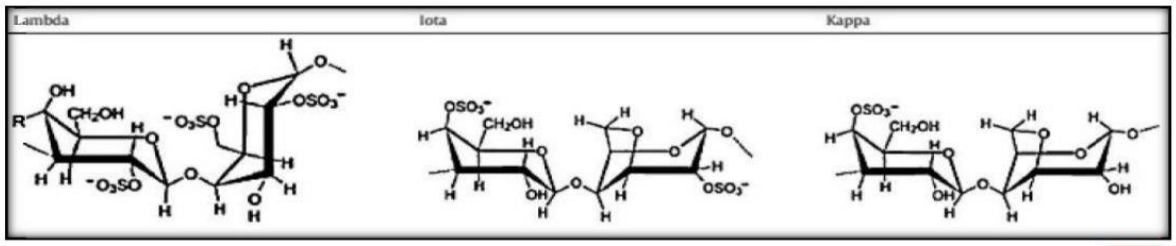


Figure I. 10. Structures de λ, ι et κ carraghènanes [44]

d. Pectines

Les pectines sont une classe de polysaccharides hétérogènes trouvés dans les parois cellulaires de la plante. La pectine commerciale est extraite de citrus, de pomme ou d'autres plantes supérieures. Elle est utilisée en tant que stabilisant, épaississant, agent gélifiant, émulsifiant et comme véhicule de médicaments dans les industries alimentaires et pharmaceutiques.

Les structures des pectines varient selon les sources et les méthodes d'extraction, mais elles peuvent être classées en trois catégories en fonction des caractéristiques communes à savoir homogalacturonane, rhamnogalacturonane-I et galacturonanes substitués (Figure I.11) [45].

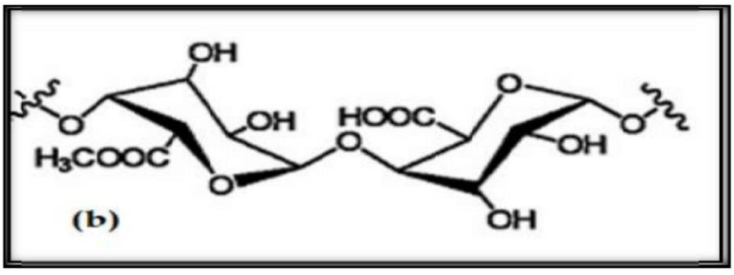


Figure I. 11. Structure chimique de la pectine, [46]

I. 3. 2. Gommes naturelles

Les gommes naturelles sont considérées comme des matières premières non standard car elles sont constituées d'un mélange de chaînes de tailles variables. Les chaînes de polyosides sont soit linéaires (amylose, agar, alginate, carraghénanes) soit ramifiées (pectines, gomme guar, gomme arabique, gomme adragante), plus ou moins flexibles et avec un poids moléculaire important. Ces chaînes peuvent être constituées d'un seul type de monomère, chargé ou neutre.

Les gommes naturelles à application encapsulante sont : la gomme arabique, la gomme tara, la gomme adragante, la gomme de xanthane et la gomme arabique.

I. 3. 3. Les protéines

Les protéines peuvent être issues d'une source animale ou végétale et présentent diverses propriétés physico-chimiques telles que le poids moléculaire, la polarité, la solubilité et le point isoélectrique. Leur nature amphiphile et leurs excellentes propriétés fonctionnelles en font des polymères privilégiés pour des applications dans l'industrie pharmaceutique, alimentaire et cosmétique.

En ce qui concerne la microencapsulation des matières actives, diverses protéines animales telles que la gélatine, le collagène, l'albumine, la fibroïne de soie et la caséine sont largement utilisées [27].

A l'heure actuelle les protéines animales sont les protéines les plus utilisées dans le domaine pharmaceutique. Cependant, les protéines animales présentent certains inconvénients à savoir :

- Coût plus élevé que celui des protéines végétales.
- Risque de contamination : risque de maladies comme l'encéphalopathie spongiforme bovine.
- Restrictions d'utilisation alimentaires et culturelles, de sorte que l'intérêt pour les protéines végétales comme matériau enrobant en microencapsulation a considérablement augmenté [27].

En effet, les protéines végétales présentent aussi un certain nombre d'avantage :

- Êtres peu couteux.
- Ne pas présenter de risque sanitaire.
- Êtres accessibles en grande quantité.

Les protéines végétales, ayant un caractère hydrophobe marqué, présentent une compatibilité plus élevée pour l'encapsulation de principes actifs lipophiles [20][47].

I. 4. Formes à libération différée pour la voie orale

La voie orale (VO) est la voie d'administration privilégiée pour la plupart des principes actifs pharmaceutiques (PA), quels que soient leur structure ou leur poids moléculaire.

L'administration de médicaments par cette voie présente de nombreux avantages, telles que :

- Il s'agit d'une voie simple et facilement acceptée par les patients car elle implique des mouvements et des gestes habituels [47]et des doses élevées de substance.
- L'ingrédient actif peut être appliqué en petites quantités à la fois.

Après ingestion, le devenir d'un médicament dans l'organisme se divise en trois étapes distinctes : étapes biopharmaceutiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (figure I. 12).

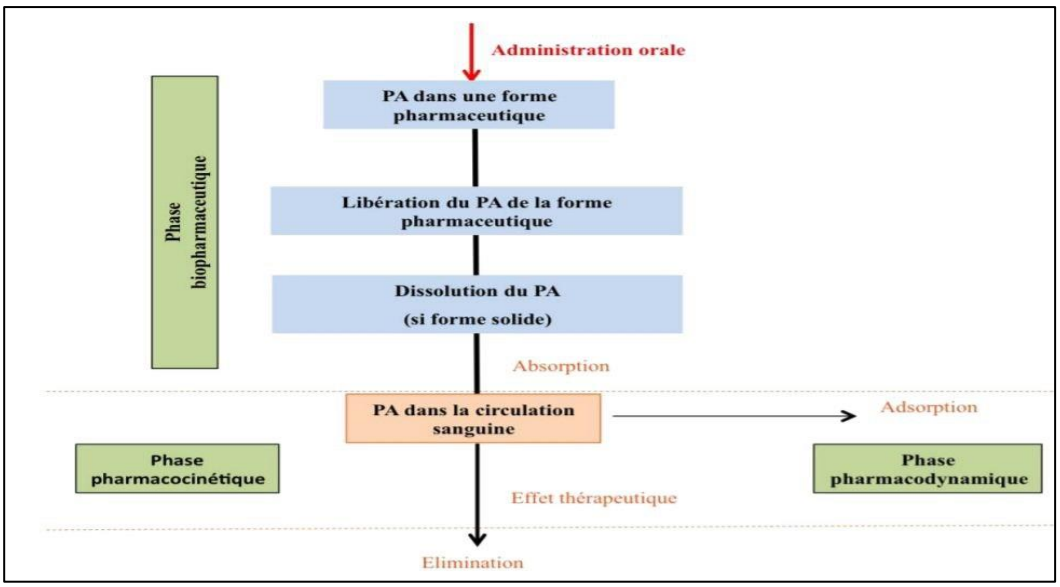


Figure I. 12. Représentation schématique du devenir d'un principe actif dans l'organisme après administration orale [48]

Lorsqu'il est administré via VO, le PA contenu dans le médicament est libéré dans le tractus gastro-intestinal (TGI) et se dissout dans les fluides corporels. Il peut ensuite être absorbé, traversant ainsi les membranes biologiques pour atteindre la circulation systémique (phase biopharmaceutique LDA). Le PA atteint ensuite la circulation sanguine systémique afin de pouvoir atteindre sa cible (site d'action et récepteur visé) : c'est la phase pharmacocinétique, qui se déroule selon quatre phases consécutives : absorption, distribution dans l'organisme, métabolisme corporel et élimination (ADME). L'effet du PA sur l'organisme (R : effet thérapeutique/toxicité) correspond à l'étape pharmacodynamique.

I. 4. 1. Limites de la voie orale

Il existe de nombreuses limites à la gestion des VO ; ce sont notamment :

- Altération du PA par exposition aux sécrétions gastro-intestinales (pH différent et contenant également des enzymes) (Figure I. 13).

- Stimulation des TGI par certaines substances (salicylates, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antituberculeux, etc.), ce qui nécessite la préparation de formes galéniques spécifiques (formes galéniques gastriques tolérantes).
- Problèmes de saveur (goût et odeur) avec certains médicaments, qui peuvent nécessiter une correction ou une modification (enrobage/arôme).

Cependant, les problèmes d'absorption des PA peuvent varier en fonction :

* des caractéristiques intrinsèques des PA : Certains ne peuvent pas être absorbés par les VO (comme les sulfamides ou les sels métalliques).
* de l'administration de formes galéniques, ce qui peut retarder l'effet thérapeutique (dans le cas des formes galéniques à tolérance gastrique et des formes galéniques à libération retardée).
* Du temps des médicaments (le rôle de la chronobiologie) ;
* De la présence de substances alimentaires dans les TGI (jeûne recommandé, avant, pendant ou après les repas) et de leurs composants (lipides, glucides, protéines).[49-52]

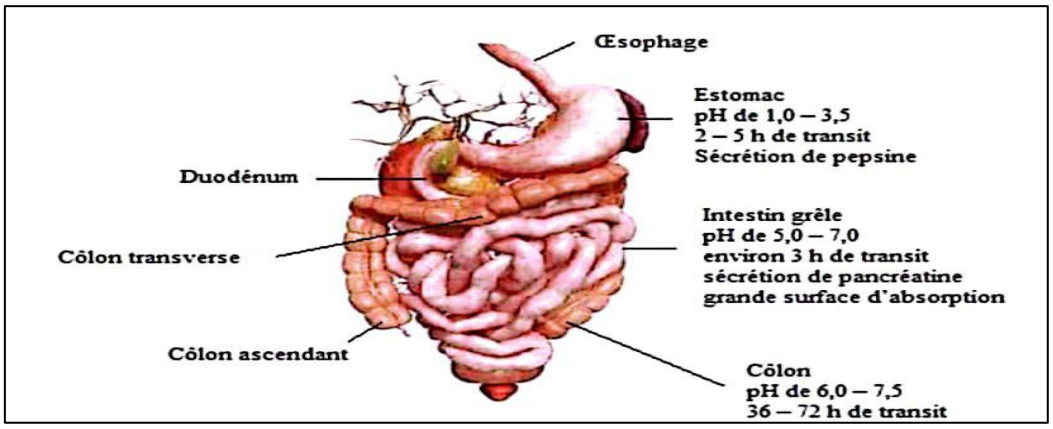


Figure I. 13. L'anatomie du tractus gastro-intestinal et ses particularités (Variations de pH et nature des Enzymes présentes le long du TGI) [49]

I. 4. 2. Classification biopharmaceutique des PA

Le principe actif doit posséder des caractéristiques physico-chimiques spécifiques pour maintenir sa stabilité dans le tractus gastro-intestinal, démontrer une dissolution reproductible, et présenter un équilibre hydrophile/lipophile approprié pour traverser l'épithélium intestinal .[53]

La plupart des PA en cours de développement ou déjà sur le marché présentent une faible ou nulle solubilité dans l'eau, et par conséquent, dans les liquides physiologiques. Environ 70% des molécules en développement sont affectées par cette limitation, ce qui rend ardue,

voire impossible, l'atteinte d'une concentration adéquate dans la circulation systémique pour assurer leur efficacité thérapeutique [54].

En effet, l'insolubilité du principe actif rend difficile sa traversée de la membrane physiologique (perméabilité). La perméabilité et la solubilité sont interdépendantes et permettent d'évaluer la biodisponibilité *In-vivo* des principes actifs selon les classifications établies. Quatre profils moléculaires ont été établis Tableau I. 4.

Tableau I.4. Système de Classification Biopharmaceutique, selon BCS (Biopharmaceutical Classification System) [55]

	Solubilité élevée	Faible solubilité
Perméabilité élevée	Classe I	Classe II
Faible perméabilité	Classe III	Classe IV

Classe I : Le principe actif est facilement absorbé, mais la vitesse d'absorption peut être limitée par la dissolution rapide ou le temps de transit gastro-intestinal.

Classe II : La vitesse d'absorption dépend de la vitesse de dissolution du principe actif.

Classe III : La perméabilité intestinale est le facteur limitant l'absorption.

Classe IV : Pour les substances présentant des problèmes de solubilisation, l'administration orale peut être contournée, et une administration parentérale peut être envisagée.

Seulement une petite proportion des molécules en vente ou en cours de développement appartiennent à la classe I ; la majorité, soit 90%, sont apolaires et se rangent dans les classes II et IV, avec environ 70% appartenant à la classe II.[56] Par conséquent, il est crucial d'explorer différentes options de formulation pour améliorer la biodisponibilité des substances actives, particulièrement celles de classe II.

I. 4. 3. Moyens d'amélioration de la biodisponibilité des PA

La biodisponibilité décrit comment un principe actif devient disponible dans l'organisme pour produire son action thérapeutique. Elle est caractérisée par des données de pharmacocinétique c'est-à-dire par la quantité de principe actif disponible (qui atteint le sang) et la vitesse de ce processus [57]. La biodisponibilité est donc une propriété du médicament qui rend compte à la fois du taux de PA qui atteint la circulation générale et de la vitesse à laquelle il y parvient.

Lors de l'administration par voie orale, le passage systémique des principes actifs est limité par deux étapes principales, ils doivent dissoudre dans les liquides du tractus gastro-intestinal (TGI). Puis ils doivent traverser la muqueuse intestinale pour atteindre la circulation

sanguine. Si le principe actif est peu soluble mais facilement absorbable, il sera absorbé dès sa dissolution, disparaissant ainsi du milieu et permettant la dissolution d'une nouvelle fraction facilement absorbable.

Différentes approches ont été développées afin d'accroitre la vitesse de dissolution des substances actives de classe II, elles concernent des modifications chimiques, physiques ainsi que des stratégies galéniques [58].

Parmi les stratégies galéniques susceptibles d'être employées :

- Les techniques de mise en forme multi-particulaires : elles permettent d'augmenter la surface de contact (A) comparativement à des formes monolithiques.
- La micro encapsulation est l'une des stratégies actuellement utilisées pour pallier à la réduction drastique de biodisponibilité des PA administrés par VO.[59-60]
- L'amorphisation, en général, augmente la solubilité des substances actives par rapport à leurs formes cristallines correspondantes. La création de systèmes amorphes stables peut être réalisée par des techniques de dispersions solides, impliquant la dispersion d'ingrédients actifs dans un polymère solide inerte.

1. 5. Application des microcapsules pour la libération contrôlée des matières actives par voie orale

Il existe plusieurs voies pour administrer un principe actif : local (transmucosale), entérale (orale, rectale, sublinguale) ou parentérale (injectable). De par sa simplicité et son confort d'utilisation, la voie orale est la méthode d'administration de choix pour la vectorisation des compléments alimentaires. Cependant, le vecteur transportant la substance active doit répondre à certaines exigences, telles que sa solubilisation dans le tube digestif, son absorption au travers la barrière gastro-intestinale et sa distribution à travers l'organisme jusqu'à sa destination.

1. 5. 1. Absorption intestinale des principes actifs encapsulés

L'absorption est un mécanisme complexe combinant des processus simples de diffusion ainsi que de transport facilité et transport actif. Le passage des particules de substances actives au travers de l'épithélium intestinal s'effectue selon trois voies : la voie paracellulaire (phénomène de diffusion dans les jonctions de deux cellules épithéliales adjacentes), la voie transcellulaire (absorption par les entérocytes) ou la voie lymphatique (capture par les cellules de type M situées dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (Figure I.14).

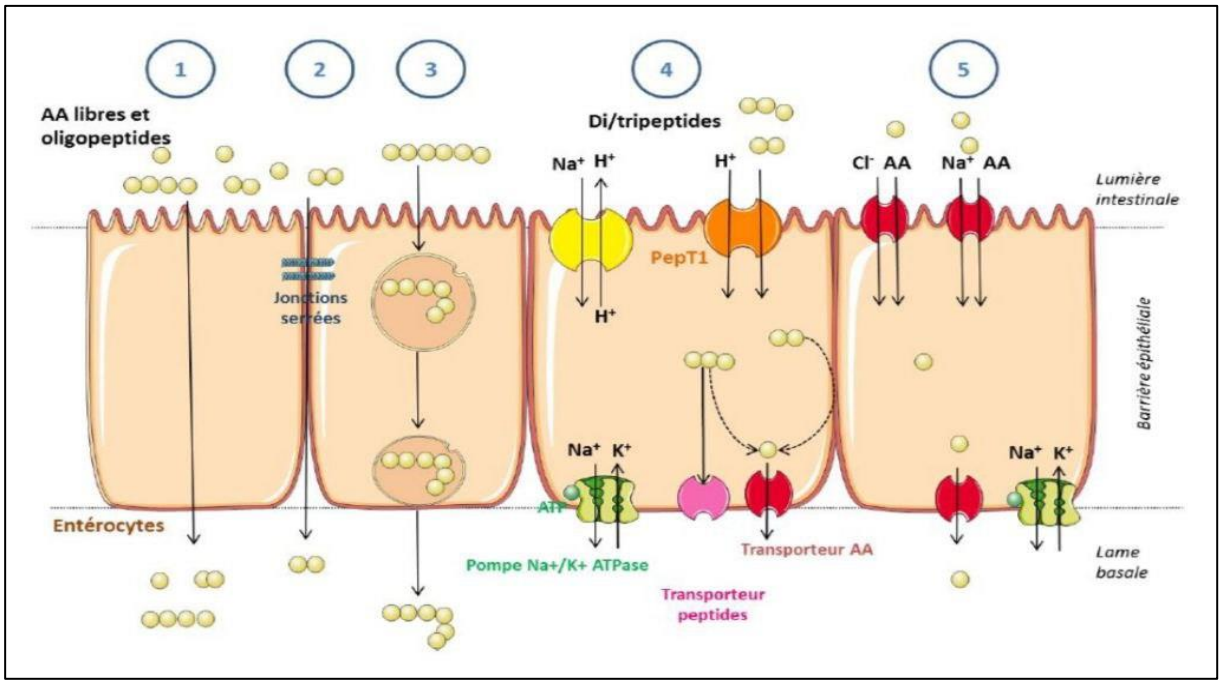


Figure I. 14. Voie de transport des molécules au niveau de la barrière intestinale. 1) Diffusion Passive ; 2) Voie paracellulaire ; 3) Endocytose ; 4) Transport actif par le biais de transporteur ; 5) Transport actif des acides aminés [61].

Le mécanisme de diffusion traduit le mouvement soit à travers des canaux protéiques (simple diffusion) soit en association avec des protéines de transfert. Le transport actif nécessite des protéines de transfert et un apport d'énergie pour le mouvement d'ions et de molécules. Les pompes sont des systèmes qui combinent des transporteurs et de l'ATP. Enfin, la pinocytose est un mécanisme d'absorption dans lequel la membrane épithéliale englobe un volume du contenu intestinal, facilitant l'intégration de grosses molécules (protéines).

I. 5. 2. Systèmes de libération modifiée

I. 5. 2. 1. Systèmes de libération

Il est important de faire la distinction entre les systèmes à libération déclenchée et les systèmes à libération prolongée (Figure I.19).

I. 5. 2. 2. Systèmes à libération déclenchée

Ces systèmes, concernent les microcapsules où la libération est brutale sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique) ou par fusion sous l'effet de la température. La libération rapide permet l'absorption immédiate du principe actif pour une efficacité pharmacologique rapide. Les comprimés sont effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles. Les formulations à libération rapide facilitent la prise de médicaments et augmentent la biodisponibilité sublinguale.

I. 5. 2. 3. Systèmes à libération prolongée

Ces systèmes diffèrent les uns des autres en raison de leurs mécanismes de libération (diffusion passive, dégradation/dissolution du matériau enrobant, échange d'ions...) et de leur structure, qui a un impact direct sur la cinétique de libération résultante (figure I. 1).

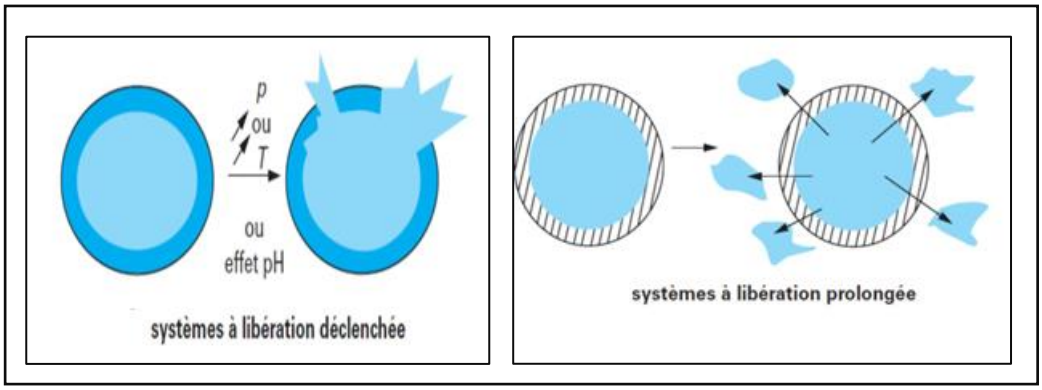


Figure I. 19. Systèmes de libération des principes actifs [7].

Les profils de libération des substances microencapsulées sont représentés à l'aide des équations (Tableau I.5.) La libération de composés pharmaceutiques utilise les équations de Hixson-Crowell et de Kopcha [62]. En fonction de l'actif encapsulé, de la méthode utilisée et de l'application souhaitée, ces modèles mathématiques peuvent être utilisés dans une variété de situations. Tous les systèmes de libération étant unique, la libération de l'agent actif peut être influencée par plusieurs paramètres et conditions.

Tableau I. 5. Modèles mathématiques de libération contrôlée de substances actives [63] .

Equation	Légende et description
Ordre zéro : $\frac{dQ}{dt} = K_0$ $Q_t = Q_0 + K_0 t$	La vitesse de libération reste constante jusqu'à ce que le PA s'épuise du système $K_{0\,:\,\text{Constante}}$ de libération d'ordre zéro Q : Quantité du PA libérée au temps t $Q_{0:}$ Quantité initiale du PA libérée
Premier ordre : $\frac{dQ}{dt} = K_1(Q_0 - Q_t)$	La vitesse de libération diminue exponentiellement en fonction du temps, jusqu'à l'épuisement du PA.

$Q_t = Q_0 e^{-K_1 t}$	K_1 : Constante de libération de premier ordre
Higuchi –	Systèmes matriciels et poreux basés sur la diffusion (loi de Fick)
$\frac{dQ}{dt} = A.D.C_S.\frac{1}{2}.\sqrt{\frac{2.C_0 - C_s}{D.t.C_s}}$ $Q_t = K_H\sqrt{t}$	K_H – Constante de dissolution d'Higuchi
Korsmeyer – Peppas $\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_K t^n$	Q : quantité d'actif libéré à un temp t n – Exposant de libération diffusionnel, paramètre définissant le mécanisme de libération K_K – Constante de Korsmeyer, décrivant la nature du PA

I. 5. 3. Mécanismes de libération

La libération d'une substance active dépend de l'interaction entre la substance active et la matrice encapsulante, la volatilité de l'actif, le ratio actif/encapsulant, la taille des particules et la viscosité de la paroi encapsulante .[64]

La libération d'un actif est considérée comme contrôlée dès lors qu'il est libéré dans le site cible aux temps et taux de relargage souhaités. Le profil de libération d'un actif encapsulé dans une microcapsule permet de décrire la combinaison des mécanismes de libération et de la cinétique de libération impliqués (Figure 20)

Le phénomène de diffusion est impliqué lorsque la paroi de la microcapsule est intacte. L'actif peut être libéré avec ou sans gonflement de la paroi encapsulante [65-66]. Dans la pratique, le taux de diffusion est également influencé par la nature de l'actif et l'encapsulant, le type, la taille et la forme de la microcapsule [67]. Dans ce cas, la vitesse de libération est déterminée par la vitesse de dissolution, qui est influencée par l'épaisseur du revêtement et sa solubilité dans le fluide de dissolution [68].

Pour un mécanisme de libération par biodégradation ou érosion, les enzymes telles que les protéases et les lipases, le sont responsables. L'érosion ou la dégradation de la matrice

polymérique peut être induite par le pH ou une hydrolyse enzymatique. Les différents mécanismes de libération modifiée sont détaillés.

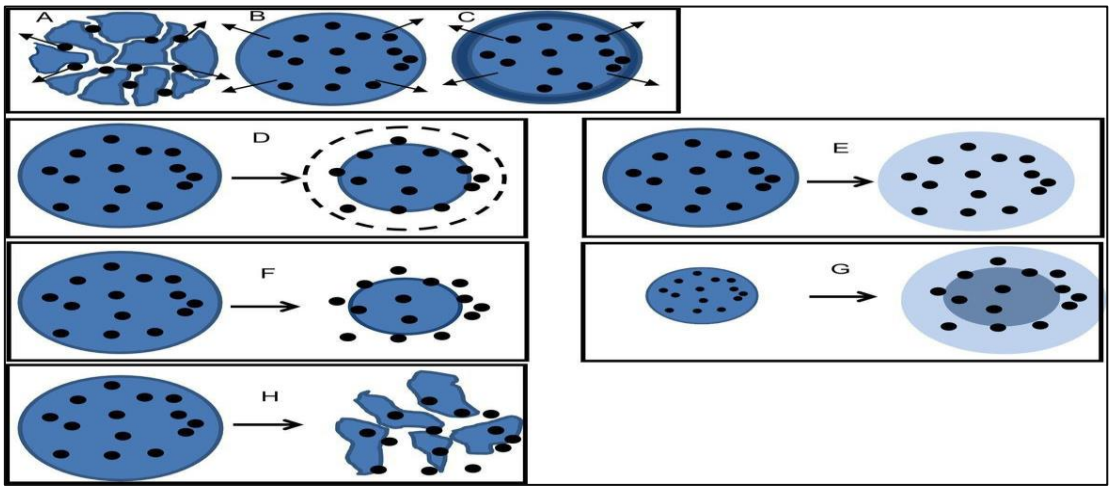


Figure. I. 16. Mécanismes de libération : mécanismes de diffusion (pores remplis d'eau (A), Diffusion matricielle homogène (B), diffusion matricielle réservoir (C), mécanisme d'érosion Hétérogène et homogène (D et E), rétrécissement particulaire (F), gonflement particulaire (G), fragmentation (H) [69].

Les mécanismes de libération impliquent également les paramètres du milieu extérieur (pH, température, pression). Ces paramètres peuvent être considérés comme des mécanismes individuels car ils peuvent être contrôlés indépendamment les uns des autres [70].

La libération d'un actif en fonction du pH consiste à modifier la solubilité du matériau de la paroi en modifiant le pH de l'environnement. Pour certains PA, la composition des systèmes de microencapsulation, particulièrement en (bio) polymères, permet aux matières actives de rester dans un milieu acide et de se libérer dans un milieu neutre[71] .

Ainsi, la libération de l'actif peut se produire en modifiant la température du milieu. La libération sensible à la température et la libération activée par fusion sont à considérer pour le mécanisme de libération. Le premier est basé sur la fusion du matériau de la paroi, tandis que le second est basé sur l'expansion ou la dégradation du matériau de la paroi à une température dite critique.

Enfin, la libération des matières actives peut également être déclenchée lorsqu'une pression est appliquée sur le matériau encapsulant. La libération des saveurs de la gomme à mâcher pendant la mastication est un exemple il lustrant ce mécanisme [72].

Partie II : Etude expérimentale

Matériel et Méthode

I. Introduction

Ce travail a été effectué dans les laboratoires du département de sciences de la matière (SM) de l'Université de Médéa pendant une durée de 4 mois (février – mai) au cours de l'année universitaire 2024. Les objectifs de cette étude expérimentale visent à :

- Comprendre les propriétés physico-chimiques des systèmes d'encapsulation d'extraits végétaux
- Évaluer leur efficacité en tant que vecteurs de substances bioactives.
- La biodisponibilité des composés actifs dans ces systèmes, afin d'optimiser leur formulation pour des applications pharmaceutiques, cosmétiques ou alimentaires.
- Préparer plusieurs formulations, à savoir : un complément alimentaire, baume, gel, savon solide, etc.

II. Matériel

II. 1. Matériel végétal :

La plante qui a fait l'objet de notre étude est le costus indien (*E. Costus*). Elle a été choisie sur la base de son utilisation en médecine prophétique et traditionnelle. Il, également connu sous le nom de *Saussurea costus*, est une plante originaire de l'Himalaya et de certaines parties de l'Inde.

II. 2. Excipients et réactifs chimiques

Tous les excipients et réactifs chimiques utilisés dans notre travail sont présentés dans le tableau II.5. Les caractéristiques physico-chimiques des excipients sont présentées dans l'annexe.

Tableau II. 1. Réactifs chimique utilisés

Produit chimique
Ethanol, acide sulfurique, carbonate de sodium, chlorure de potassium, Acide chlorhydrique, hydrogénophosphate de sodium, hydroxyde de sodium, phosphate de potassium mono basique, acétate de sodium anhydre, acide acétique glacial, Folin ciocalteux, DPPH, Méthanol.

II. 3. Appareillages et verreries

Les appareils ainsi que la verrerie utilisés dans la réalisation de notre travail est présenté dans le tableau II. 2.

Tableau II. 2. Appareillage et verrerie utilisés

Appareillage	Verreries	Autre consommable
Balance électrique, bain marie, agitateur magnétique, homogénéiseur, pro-pipette, pH mètre, étuve, rota-évaporateur, thermomètre, spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), spectrophotomètre UV-visible, dissolu-test, microscope optique.	Pipette graduées, cristallisoir, béchers, verre de montre, flacons, erlenmeyer, entonnoirs, tube à essais, dessiccateur.	Papier filtre, boites de pétri

III. Méthodes et techniques d'analyse

III. 1. Préparation de l'extrait de costus indien

L'extraction solide-liquide par solvant consiste à laisser macérer la matière végétale (broyat) de plantes étudiées dans le solvant afin d'extraire la matière active. Le solvant 1 et le solvant 2.

III. 1. 1.Détermination de rendement de l'extraction

Le rapport entre la masse du matériau végétal en gramme et la masse de l'extrait sec obtenu en gramme est appelé rendement en extrait sec. L'équation (1) sert à calculer ce rendement :

$$R\,(\%) = m\,/m_0 * 100 \qquad (1)$$

R (%) : Rendement d'extraction (%).

m : Masse de l'extrait sec obtenu après rota-évaporation (g).

m_0: Masse de la matière végétale initiale utilisée pour l'extraction, (g).

III. 1. 2. Screening phytochimique

Des réactions habituelles à l'aide des réactifs de caractérisation classique ont été utilisées pour effectuer un criblage phytochimique sur l'extrait éthanolique de cosus indien préparé.

Pour un screening des composés actifs, les différentes méthodes de détection doivent être simples, rapides, reproductibles et sensibles. Ainsi, ces techniques sont qualifiées pour détecter certains types de produits chimiques tels que les alcaloïdes, les tanins, les flavonoïdes, les saponines, les terpènes et les composés réducteurs. De plus, leur valeur n'est qu'indicative, et une confirmation ultérieure par des méthodes plus précises et plus sélectives est nécessaire (Bruneton, 2009).

- ✓ **Test des Tanins**

La présence des tanins est mise en évidence en ajoutant à 2 ml de l'extrait aqueux, 1 à 2 gouttes de solution de chlorure ferrique (FeCl3) diluée à 0,1%. L'apparition d'une coloration verte foncée indique la présence des tanins condensés ou bleu vert indique la présence des tanins hydrolysables.

- ✓ **Test des quinones**

À 2 ml de l'infusé, on ajoute quelques gouttes de NaOH à 10%. Le virage de la couleur de la phase aqueuse au jaune, rouge ou violet témoigne de la présence des quinones.

- ✓ **Test des composés réducteurs**

Introduire 1 ml d'extrait dans un tube à essai, ajouter 1 ml de liqueur de Fehling et incuber l'ensemble 8 min au bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs.

III. 1. 3. Dosage des polyphénols totaux

- ✓ **Courbe d'étalonnage,** le mode opératoire d'obtention de la courbe d'étalonnage consiste à préparer :

1. Une solution aqueuse mère d'acide gallique à une concentration de C_0 = 0.1 g/l.
2. Une solution de folin ciocalteu à une concentration de 10 % (v/v).
3. Une solution de carbonate de sodium de 7.5 % (m/v).

Une série de solutions d'acide gallique aux différentes concentrations ont été préparées à partir de la solution mère, puis on mélange un volume de 2ml de chaque solution avec 2 ml de la solution de folin- ciocalteux et 2 ml de la solution de carbonate de sodium.

Le mélange réactionnel a été incubé pendant 40 minutes à température ambiante et à l'obscurité. Des lectures des absorbances à 750 nm et à 765 nm par un spectrophotomètre UV ont été réalisées. Le blanc étant composé de 2ml du réactif folin- ciocalteux, 2ml d'eau distillée et de 2ml de la solution de carbonate de sodium.

III. 1. 4. Dosage des flavonoïdes

Pour évaluer la teneur des extraits végétaux en flavonoïdes, nous avons procédé comme suit :

1. Préparez une solution de l'extrait de costus indien.
2. Préparez une série de solutions de l'extrait de costus indien de différentes concentrations allant de 0.01mg/L à 0.02 mg/L,
3. Préparez une solution de chlorure d'aluminium ayant une concentration de 2 % (m/v).
4. Mélangez sous agitation magnétique, un volume de 2ml des différentes solutions de l'extrait de costus indien et un volume de 2 ml de la solution de chlorure d'aluminium,
5. Après incubation de 10 minutes à température ambiante et à l'obscurité, une lecture des absorbances à 430 nm par un spectrophotomètre UV a été réalisée. La lecture des résultats se fait contre un blanc composé de 2 ml d'eau distillée et 2ml Chlorure de d'aluminium $AlCl_3$.

III. 1. 5. Dosage de DPPH

La solution de DPPH est préparée en faisant dissoudre 4 mg de DPPH dans 100 ml d'éthanol 96%, et de la stockée dans un flacon ombré à 4°C.

Protocole de dosage

Pour évaluer la teneur des extraits végétaux en DPPH, nous avons procédé comme suit :

1. Préparez une solution de l'extrait de costus indien pour une masse de 0.1g d'extrait diluée dans 100 ml d'eau distillée et éthanol.
2. Prendre des fioles de 50ml mettre un volume de la solution mère et ajuster à 50ml avec éthanol.
3. Mélangez sous agitation magnétique, un volume de 1ml des différentes solutions de l'extrait de costus indien et un volume de 2ml de la DPPH.
4. Après incubation de 30 minutes à température ambiante et à l'obscurité, une lecture des absorbances à 517 nm par un spectrophotomètre UV a été réalisée. La lecture des

résultats se fait contre un blanc composé de 3ml éthanol et le contrôle 1ml eau distillée et 2ml DPPH.

IV. Préparation des microsphères

a. Gélification

Cette étape consiste à appliquer la gélification ionotropique en ajoutant goutte à goutte de la préparation à base de l'extrait dans une solution de CaCl2 de concentration bien déterminée. Le mélange est porté sous agitation.

b. Lavage et rinçage des microsphères

Les microsphères obtenues contenues ont subi deux opérations de lavage et de rinçage :

-La première se fait par une solution de CaCl2 à 1% de tween 80, où le mélange est porté sous agitation.

- La deuxième, et après avoir récupérés les microsphères de la première étape par filtration, elle a été réalisée par une solution tampon acétate pH 4,5.

Après la filtration, nous avons mesuré la DO de tous les filtrats à la longueur d'onde maximale de l'Extrait.

c. Séchage

Après la récupération des microsphères, ces dernières ont été portées dans des boites de pétris puis séchées à l'air libr

IV. 1. Caractérisation des microsphères

IV. 1. 1. Analyse morphologique des microparticules

Les microparticules obtenues sont examinées à l'aide du microscope optique, à l'état humide et après séchage. De même, nous avons mesuré les diamètres et les masses des microparticules.

IV. 1. 2. Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

- ✓ **Principe**

La spectroscopie FTIR (figure II.1) est une technique d'analyse qui mesure l'absorption infrarouge par les liaisons moléculaires dans un matériau. Contrairement à la spectroscopie infrarouge conventionnelle, qui mesure l'intensité de la lumière infrarouge émise ou réfléchie à différentes longueurs d'onde. La spectroscopie FTIR mesure l'intensité de la lumière infrarouge après qu'elle ait traversé un échantillon, grâce à l'interférométrie de Fourier. Cela permet d'obtenir un spectre plus rapide et plus précis.

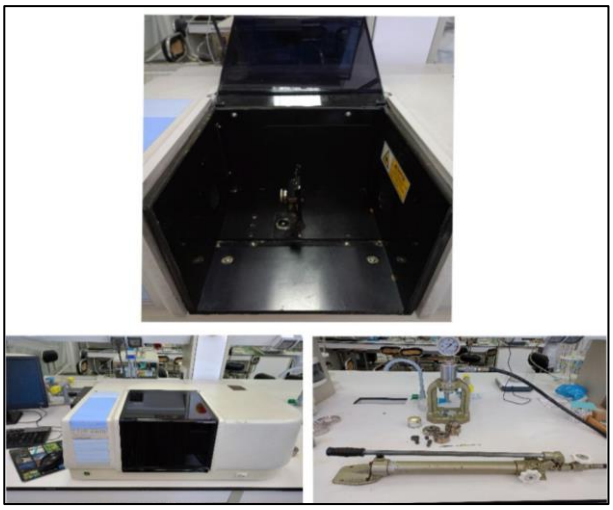


Figure. II. 1. Photo du spectromètre FTIR

✓ **Mode opératoire**

Les spectres FTIR ont été obtenus par préparation des pastilles de l'extrait de costus indien/KBr, alginate de sodium/KBr, microsphères chargés de l'extrait de costus indien /KBr, avec une proportion de 1% (masse/masse). Tous les échantillons ont été préalablement séchés $à l'étuve à 105°C pendant 2 h. la préparation des pastilles a été réalisée par broyage de la substance à analyser en présence du KBr, le mélange est ensuite comprimé sous une pusse (presse). En fin, les pastilles ont été mises pour analyse FTIR où les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 4000 et 600 cm^{-1}.

IV. 1. 3. Quantification de l'extrait de costus indien encapsulé

20 mg de microparticules séchées sont immergées dans 50 ml de solution tampon pH 6.8, et mises dans un flacon ambré. Ce mélange est agité à 200 tr / min pendant 24 h. Ensuite, la solution sera centrifugée à 5000 tr / min et le surnageant sera recueilli puis filtré pour calculer la quantité de matière bioactive présente dans les billes. Le contenu de matière bioactive sera calculé à partir de l'absorbance mesurée à une longueur d'onde d'absorption maximale (λmax) par spectrophotomètre UV-Vis, en utilisant une cuvette en quartz avec une longueur de trajet optique de 1cm.

- Efficacité d'encapsulation (EE) :

$$EE = Masse\ d\ 'E.Cos\ encapsulé/\ Masse\ d'E.Cos\ théorique \text{ X } 100 \quad (2)$$

- Rendement d'encapsulation (RE) :

$$RE = Masse\ des\ microsphères\ /Masse\ d'alginate\ de\ sodium+masse\ d'E.\ Cos \text{X } 100 \quad (3)$$

- Taux d'encapsulation (TE) :

$$TE = C_0 - Cn / C_0 . 100 \quad (4)$$

Avec : $E.Cos$: extrait de costus indien

C_0: Concentration initiale d'E. Cos, (mg/L).

Cn : Concentration d'E. Cos non encapsulé, (mg/L).

IV. 1. 4. Etude du gonflement des particules

Cette étude permet d'établir la capacité d'absorption et l'augmentation du volume des particules aucours du temps. Deux milieux de gonflement ont été testés :

Milieu 1 : solution tampon pH1.2.

Milieu 2 : solution tampon pH6.8.

Le mode opératoire consiste à réaliser les étapes suivantes :

- Peser environ 25 mg (n fois) de particules sèches sur une balance analytique de précision.
- Incorporer ces particules dans 25 ml du milieu de dissolution.
- A des intervalles de temps réguliers (20 min jusqu'à 12h), les particules sont retirées du milieu de dissolution, posées sur du papier absorbant pour enlever l'excès de liquide ;
- Peser les microparticules obtenues à l'aide d'une balance analytique de précision

Le taux de gonflement (TG) est calculé en utilisant la formule (5).

$$TG\ (\%) = m_g - m_i / m_g \text{ X } 100 \quad (5)$$

Avec :

m_i: Masse initiale des microparticules, (mg)

m_g: Masse finale des microparticules après gonflement, (mg)

IV.1.5. Etude de la cinétique de libération de l'E.cost encapsulé

a. **Principe**

C'est une étude in vitro pour estimer la quantité de la matière active libérée à partir d'une forme galénique dans des conditions reproduisant les conditions physiologiques. Elle assure la similarité de dissolution en fonction du temps et à différents pH de milieu simulant le tractus digestifs (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8).

b. **Mode opératoire**

Le mode opératoire du test de dissolution in vitro a été réalisé dans un dissolu-tests. L'expérience consiste à utiliser un godet contenant 250 ml de milieu de dissolution

(solutions tampon pH 1.2, 4.5 et pH 6.8). Pendant cet essai le système est réglé à une température de 37 ± 0,5 °C et une agitation de 100 tr/min. On a introduit une masse (m, mg) de microparticules dans le panier et on a placé le système sous agitation en un intervalle de temps bien déterminé. A chaque pas du temps (30min, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, et 24h), on a prélevé 5 ml de milieu de dissolution puis on a filtré immédiatement à l'aide d'un filtre seringue de porosité 0,45 µm tout en remplaçant le même volume prélevé avec le milieu de dissolution pour la reconstitution du volume totale du godet. Les volumes prélevés sont analysés par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde maximale de l'extrait

Partie III
Résultats et discussion

I. Introduction

Dans cette section, nous allons récapituler les résultats obtenus, illustrés sous forme de graphes, tableaux ainsi que les discussions et les interprétations correspondantes.

Ainsi, nous allons présenter toutes les formulations préparées avec leurs essais de caractérisation.

II. Caractérisation de l'extrait de Saussurea Costus

II. 1. Rendement d'extraction

Comme technique d'extraction appliquée sur le plante utilisée dans notre travail : *Saussurea costus*, nous avons utilisé la macération avec l'éthanol.

Comme le choix de la méthode d'extraction est un paramètre crucial tant sur la quantité et quantité des matières d'extraction, les paramètres dont dépend son efficacité tels que : la struc ture chimique des composés, la granulométrie, le temps de macération, la température, la nature du solvant, les conditions de stockage et de culture (climat et sol).

les courbes d'étalonnage obtenues de l'extrait de costus indien dans les milieux de dissolution : solutions tampons pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 et l'eau distillé, sont présentées sur les figures III. 1 à III. 4.

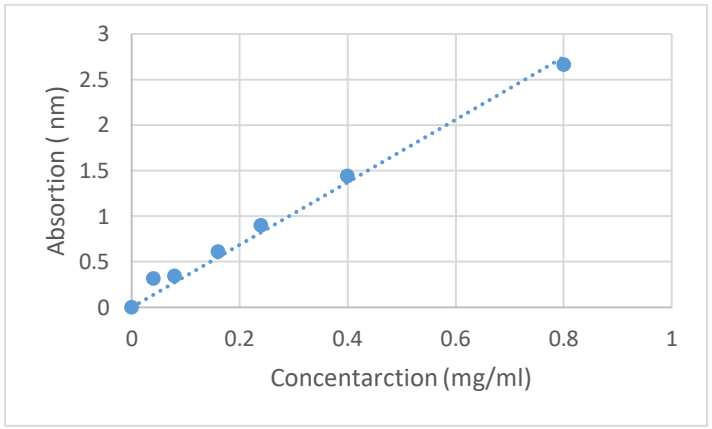


Figure III. 1. Courbe d'étalonnage de l' l'extrait de costus indien dans la solution tampon pH 1.2

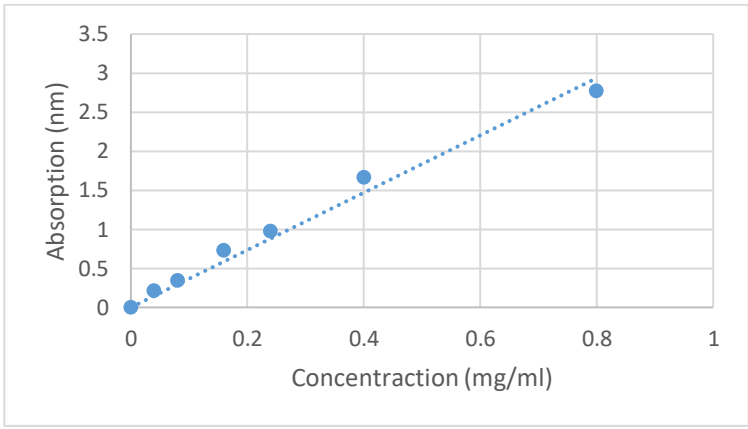


Figure III. 2. Courbe d'étalonnage de l' l'extrait de costus indien dans la solution tampon pH 4.5

.

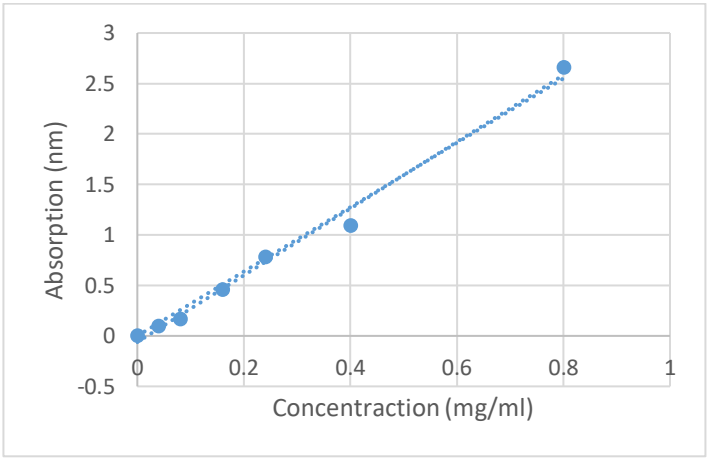


Figure III.3. Courbe d'étalonnage de l'extrait de costus indien dans la solution tampon pH 6.8

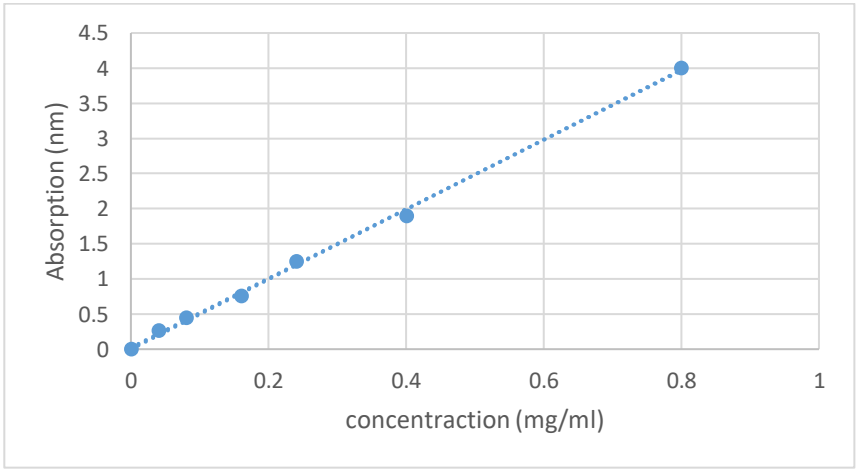


Figure III.4. Courbe de d'étalonnage de l'extrait de costus indien dans l'eau distillée

- ✓ D'après les résultats obtenus, la spectrophotométrie UV-Vis s'est révélée être une méthode appropriée pour identifier et quantifier l'E. l'extrait de costus indien, dans les quatre milieux étudiés.

Le tableau III.1, résume les divers résultats obtenus à partir des courbes d'étalonnage, incluant les équations et les coefficients de corrélation associés.

Tableau III. 1. Equations de courbes d'étalonnage et coefficients de corrélation correspondant

Milieu de Dissolution	Solution tampon pH 1.2	Solution tampon pH 4.5	Solution tampon pH 6.8	Eau distillée
Equation de courbe d'étalonnage	DO=3.4337*$C_{E.Cos}$	DO=3.6711*$C_{E.Cos}$	DO=3.1874* $C_{E.Cos}$	DO=4.9702*$C_{'E.Cos}$
Coefficient de corrélation (R^2)	0.9944	0.9916	0.9940	0.9991

- ✓ Les résultats du tableau III. 1, indiquent clairement que toutes les courbes d'étalonnage obtenues présentent une linéarité satisfaisante, ce qui est expliqué par les Coefficients de corrélation qui sont tous supérieurs à 0,9916.

II. 2. Screening phytochimique

Les analyses phytochimiques qualitatives ont été réalisées sur l'extrait de costus indien, pour détecter ses métabolites secondaires. Les tests phytochimiques consistent à détecter les différentes familles de composés existantes dans la plante par les réactions qualitatives de caractérisation. Ces réactions, sont basées sur des phénomènes de précipitation ou de coloration par des réactifs spécifiques.

Les résultats d'extrait de *S. costus* dans solvant éthanol/eau distillée (tableau III. 2) indiquent la présence des tanins, des quinones et des composés réducteurs.

Tableau III. 2. Résultats du criblage phytochimique de l'extrait de costus indien.

Test	Réactif	Résultat	Coloration
Tanins	$FeCl_3$	+++	Vert foncée
Quinones	NaOH	+++	Jaune
Composés réducteurs	Liquide de Fehling	---	Ne change pas

Selon des recherches antérieures, il a été confirmé que les extraits du *S. costus* contient des molécules actives telles que les alcaloïdes, les quinones, des composés réducteurs, des glycosides, des coumarines, des flavonoïdes, des saponines, des stérols, des tanins, des terpènes et d'autres [74, 75]. Plusieurs activités pharmacologiques sont attribuées à ces biomolécules [73].

II. 3. Dosage des polyphénols totaux

Pour quantifier les polyphénols totaux, nous avons utilisé l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique comme molécule étalon. D'après les résultats obtenus la quantité des polyphénols totaux dans l'extrait éthanolique du *Saussura costus* Elshaer et ses collaborateurs (2022), ont trouvé un taux de 88.17 mg EAG/g d'extrait de costus indien.

II. 4. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes dans l'extrait brut du *S. costus* a donné une valeur de 124.83 mg EQ/g d'extrait. Ce résultat corrobore avec celui trouvé par Elshaer et ses collaborateurs (2022), qui ont trouvé une concentration de 103.75 mg EQ/g d'extrait. Cette valeur est un résultat prometteur pour la microencapsulation de l'extrait de costus indien.

II. 5. Dosage de l'activité antioxydante

Cette activité exprime l'activité de la réduction des radicaux libres, elle a été calculée à l'aide de la formule suivante :

%Inhibition = [(A contrôle – A échantillon) /A contrôle] *100

La concentration effective de l'échantillon nécessaire pour récupérer le radical DPPH de 50 % a été obtenue par une analyse de régression linéaire de la relation dose-réponse (voir annexe) entre l'inhibition et la concentration, est 9,37µg/ml.

IV. Formulation et caractérisation des microsphères

IV. 1. Aspect des microsphères

Les particules obtenues ont une forme sphérique homogène à l'état humide, mais après le séchage les particules sont appauvries d'eau et perdent leurs sphéricités légèrement. La figure III. 5, montrent l'aspect des particules obtenues avant et après séchage respectivement.

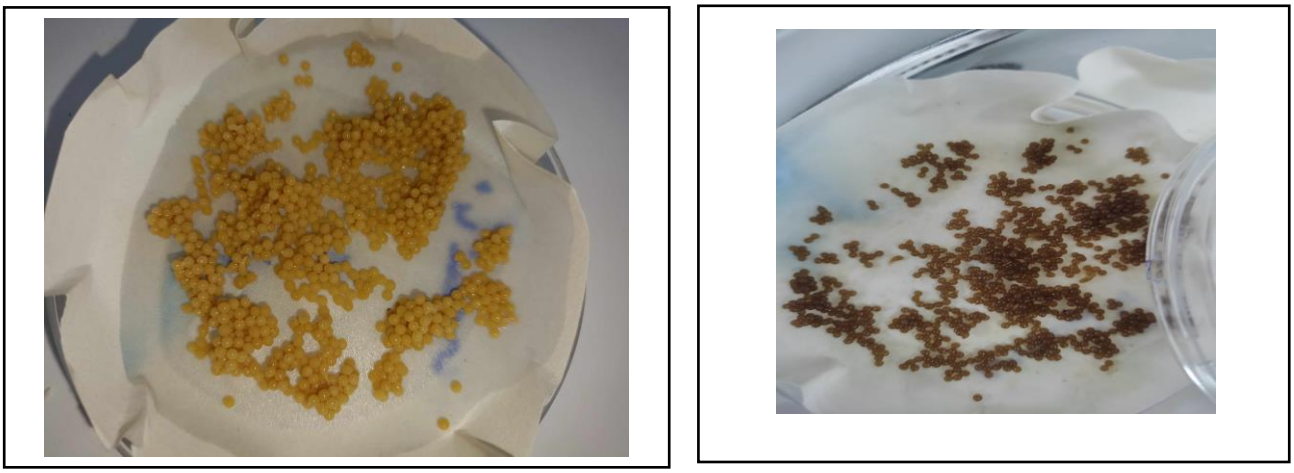


Figure III. 5. Aspect des particules formulées à l'état humide et à l'état sec.

De plus, afin de qualifier la régularité de forme des particules obtenues, une détermination des facteurs de sphéricité a été évaluée pour chaque ensemble composé de 20 particules. La figure III.8, illustre les différents calculs obtenus. Le facteur de sphéricité étant proche de 1 (0.96), ce qui reflète la forme sphérique des particules obtenues.

IV. 2. Quantification de l'extrait de costus indien encapsulé

Les résultats des différents paramètres d'encapsulation des microsphères contenant l'extrait de costus indien, sont résumés sur le tableau III. 3.

Tableau III. 3. Paramètres d'encapsulation de la formulation réalisée.

Paramètre	EE (%)	RE (%)	TE (%)
Les Valeur	19.77%	103.55 %	99.55%

Pour la valeur du taux d'encapsulation (95.55 %)cette valeur élevée, est dû à la concentration de l'agent gélifiant qui est de 4M, ce qui conduit en une réticulation importante des chaines polymériques, permettant ainsi un faible échappement de l'extrait des microsphères d'alginate après la réticulation. Pour l'efficacité de l'encapsulation (19.77%).

IV. 3. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge

L'analyse FTIR de la poudre des racines et de l'extrait du costus, de l'extrait de costus indien après routa-évaporation, de l'extrait de costus indien après séchage, d'alginate de sodium et des microparticules est traduite par les spectres et les principales bandes caractéristiques. Les spectres correspondants sont présentés par les figures III.6. à III.8) et les principales bandes

caractéristiques sont résumés par les nombres d'ondes des tableaux correspondant à chaque figure, (tableaux II. 4 à II. 5.)

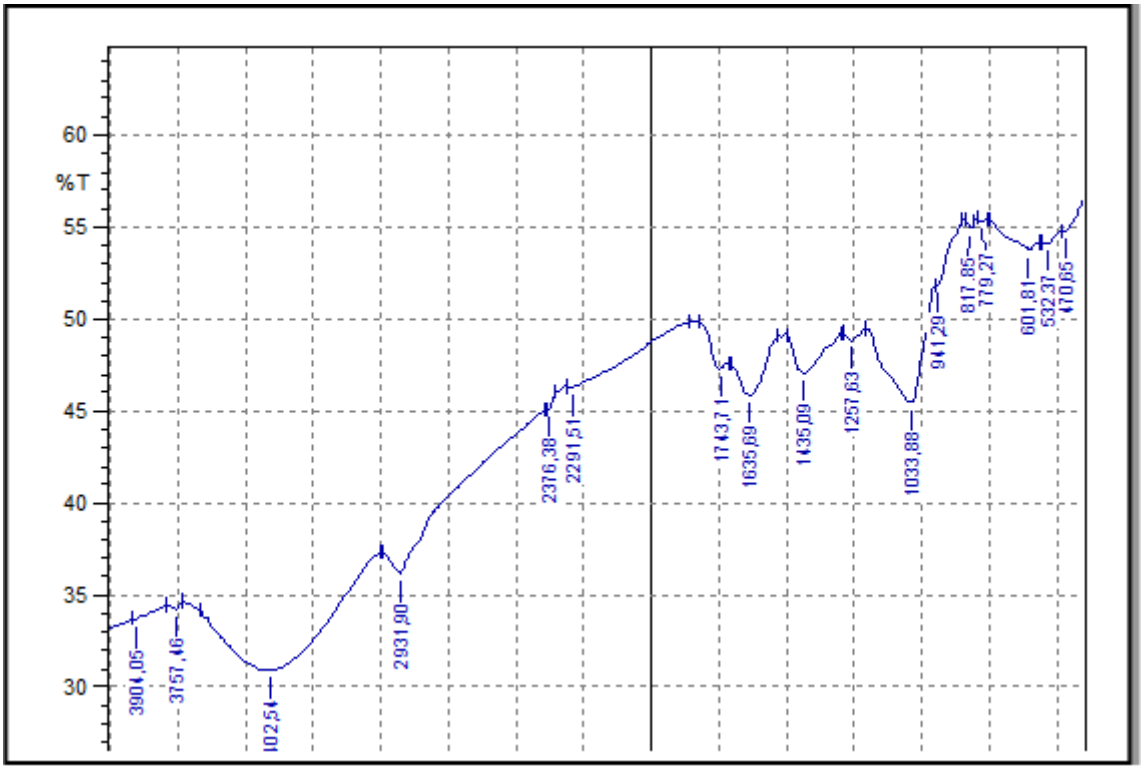


Figure III. 13. Spectre FTIR de la poudre des racines du *Saussurea costus.*

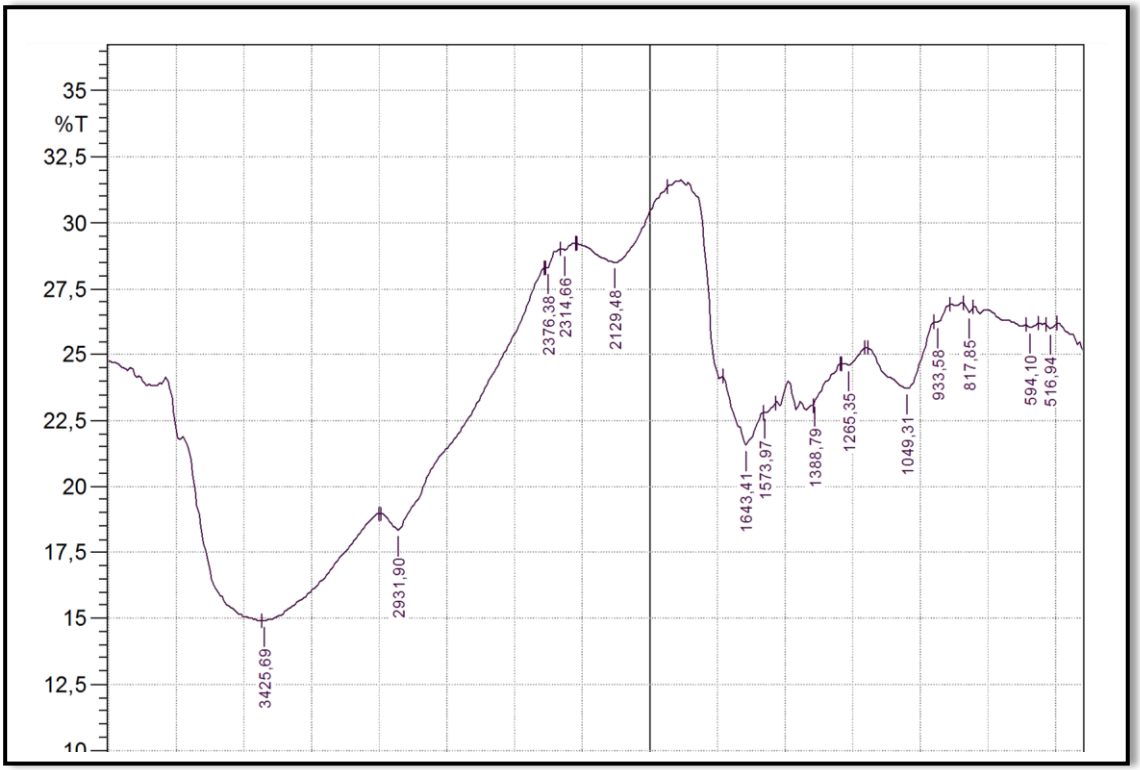


Figure III. 6. Spectre FTIR de l'extrait de costus indien

Tableau III. 4. Bandes caractéristiques du spectre FTIR de la poudre des racines de l'E. cos

Nombre d'onde (cm^{-1}) de la poudre des racines de *S. costus*	Nombre d'onde (cm^{-1}) De l'E.cos	Fonction organique
3402.54	3425.69	Bande large : ν (O-H) alcool
2931.9	2931.9	ν asymétrique (C-H et CH_2)
1743.71	1750	ν (C=O) acide
1635.69	1643.41	ν (C=O) cétone
1510	1510	ν (C=C) alcène
1435.09	1400	ν (C=C) aromatique
1355	1388.79	ν (C-O)alcool
1257.63	1265.35	ν (C-O)acide
1150	1125	ν asymétrique (C-O-C)Ether
1033.88	1049.31	ν symétrique (C-O-C) Ether

De nos recherches bibliographiques sur les racines du *Saussurea costus*, et à l'issus des études antérieures réalisées sur les extraits et les huiles essentielles obtenus de ces racines.

De ce fait, en analysant les spectres des figures III.13 et III.14, des renseignements sur quelques groupements fonctionnels des molécules contenant dans l'E.cos peuvent être identifiés. Les principaux pics distinctifs sont apparents à :

- (1743, 1750) cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation de la fonction carbonyle des acides.
- Les deux bandes aux 1510 cm-1, sont spécifiques des vibrations d'élongation de la liaison C=C des alcènes et des cycles aromatiques.
- Les deux bandes aux (1355, 1388.79) cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation de liaison C-O des acides et des alcools.
- Les bandes aux (1150, 1025 cm^{-1}) cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation asymétrique.

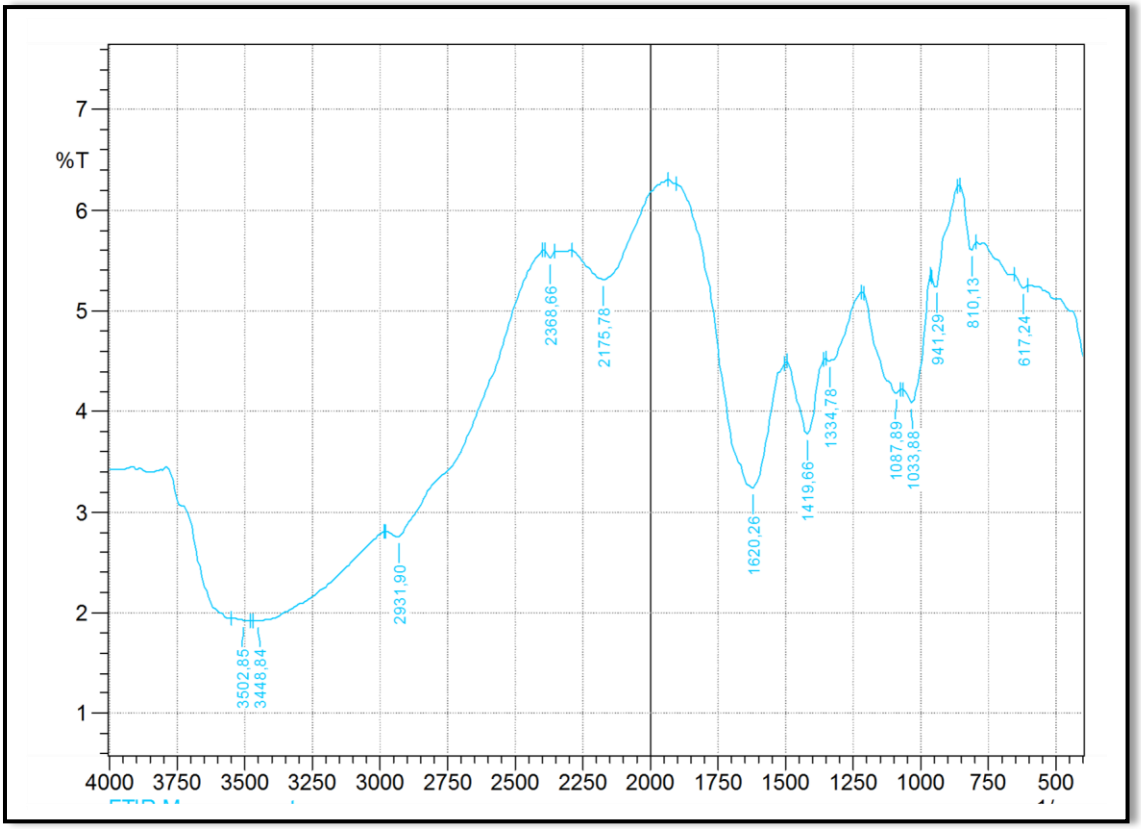


Figure III. 7. Spectre FTIR d'alginate de sodium

Tableau.III.5. Bandes caractéristiques du spectre FTIR d'alginate de sodium

Nombre d'onde (cm^{-1})	Liaison
3448.84	Bande large : ν $(O-H)_{alcool}$
2931.9	$\nu_{symétrique}$ $(C-H$ et $CH_2)_{alcane}$
1620.26	ν (C=O)
1419.66	ν $(C-O)_{alcool}$
1334.78	ν $(C-O)_{acide}$
1087.89	ν asymétrique $(C-O-C)_{Ether}$
1033.88	ν symétrique $(C-O-C)$ Ether

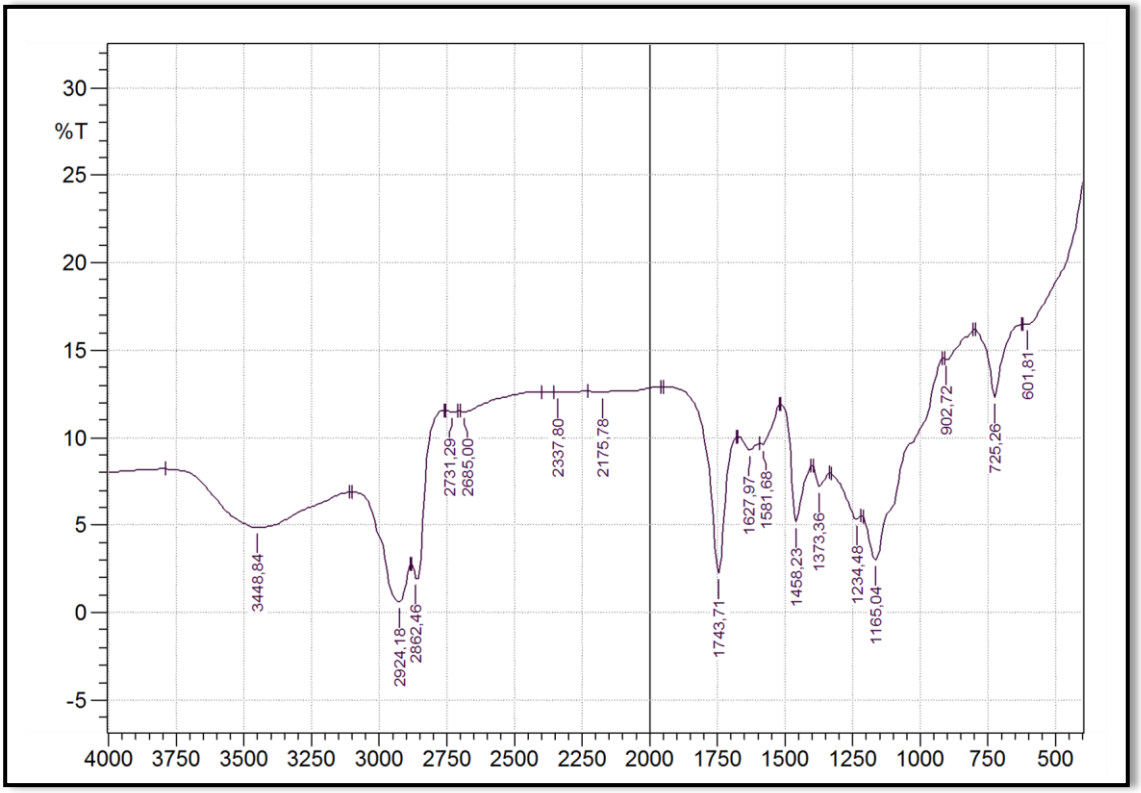


Figure III. 8. Spectre FTIR des microparticules chargée de l'extrait de costus indien

Conclusion générale

À l'heure actuelle, la recherche des biomolécules dotées d'activité anti-inflammatoires comme substituants des molécules de synthèse a émergé et l'exploitation des divers métabolites secondaires de la plante a été souligné ces dernières années.

L'objectif de notre travail est l'efficacité de l'encapsulation de ce dernier.

La détermination du rendement d'extraction a montré que, le solvant métabolites secondaires du costus indien.

Le criblage phytochimiques des métabolites secondaires a montré que l'extrait hydro-étha nolique de *Saussurea costus* contient des tanins et des quinones.

Le dosage des polyphénols totaux a montré que l'extrait végétal préparé, d'extrait de costus indien de flavonoides. Le test de DPPH.

L'encapsulation de l'extrait de costus indien en utilisant l'alginate de sodium comme agent d'encapsulation nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

- Les particules obtenues ont une forme sphérique homogène à l'état humide, mais après le séchage les particules sont appauvries d'eau et perdent leurs sphéricités légèrement.
- La cinétique de libération a montré que les microsphères d'alginate préparées peuvent être utilisées potentiellement pour la livraison spécifique au site du médicament au niveau du colon.
- Enfin, des analyses FTIR réalisées sur les échantillons : biopolymère utilisé, les microparticules vierges, l'extrait végétal et les microparticules contenant l'extrait végétal, ont montré que ce dernier a été encapsulé.

En perspective, on propose de :

- Déterminer la dose efficace pour chaque prise
- Le nombre de prise par jour
- Réaliser l'étude technico-économique.

Références bibliographiques

Les références bibliographiques

[1] Hafez D. A, Elkhodairy K. A, Teleb M., Elzoghby A. O., 2020. Nanomedicine-based approaches for improved delivery of phyto-therapeutics for cancer therapy. Expert Opin Drug Deliv. 17(3):279–85.

[2]Sharma R, Hazra J, Prajapati PK.,2017. Nanophytomedicines: a novel approach to improve drug delivery and pharmacokinetics of herbal medicine. Bio Bull. 3(1):132–5.

[3] R. Article, K. Kumar, and a K. Rai.,2012 "Miraculous Therapeutic Effects of Herbal Drugs Using Novel Drug Delivery Systems," Self, vol. 3, no. 2, pp. 27–30.

[4] K. Amol and P. Pratibha, 2014. "Novel Drug Delivery System in Herbal'S," Ijpcbs 2014, vol. 4, no. 4, pp. 910–930.

[5]Kerdudo, A 2014.Optimisation de la conservation des cosmétiques: impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation. Thèse pour obtenir le titre de docteur en Sciences de l'université de Nice – Sophia Antipolis, CHIMIE, 232p.

[6] Thies, C, (1987). Microencapsulation. Encyclopedia Pol. Sci. Eng 9 : 724–745.

[7] Richard, J., Benoit, J.P., 2000. Microencapsulation. Tech. Ing. 1–20 .

[8]PAULO, F. & SANTOS, L. 2017. Design of experiments for microencapsulation applications: A review. Materials Science and Engineering: C, 77, 1327-1340.

[9]AGNIHOTRI, N., MISHRA, R., GODA, C. & ARORA, M. 2012. Microencapsulation–a novel approach in drug delivery: a review. Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 2, 1-20.

[10]ABBAS, S., WEI, C. D., HAYAT, K. & XIAOMING, Z. 2012. Ascorbic Acid: microencapsulation Techniques and Trends—A Review. Food Reviews International, 28, 343-374.

[11]BRUSCHI, M. L., CARDOSO, M. L. C., LUCCHESI, M. B. & GREMIÃO, M. P. D. 2003.Gelatin microparticles containing propolis obtained by spray-drying technique: preparation and characterization. International Journal of Pharmaceutics, 264, 45-55.

[12]GHARSALLAOUI, A., ROUDAUT, G., CHAMBIN, O., VOILLEY, A. & SAUREL, R. 2007. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. Food Research International, 40, 1107-1121.

[13]MURUGESAN, R. & ORSAT, V. 2012. Spray Drying for the Production of Nutraceutical Ingredients—A Review. Food and Bioprocess Technology, 5, 3-14.

[14] PONCELET, D. & DREFFIER, C. 2007. Les méthodes de microencapsulation de A à Z (ou presque). Microencapsulation des Sicences Aux Technologies. Paris: Lavoisier, 23-

34.

[15] DE KRUIF, J. K., FASLER-KAN, E., VARUM, F., BRAVO, R. & KUENTZ, M. 2014. On Prilling of Hydrophilic Microgels in Lipid Dispersions Using Mono-N Carboxymethyl Chitosan for Oral Biologicals Delivery. Journal of pharmaceutical sciences, 103,3675-3687.

[16]HEINZEN, C., MARISON, I., BERGER, A. & VON STOCKAR, U. 2002. Use of vibration technology for jet break-up for encapsulation of cells, microbes and liquids in monodisperse microcapsules. Landbauforschung Völkenrode, SH241, 19-25.

[17]DEL GAUDIO, P., COLOMBO, P., COLOMBO, G., RUSSO, P. & SONVICO, F. 2005. Mechanisms of formation and disintegration of alginate beads obtained by prilling. International journal of pharmaceutics, 302, 1-9.

[18]AURIEMMA, G., DEL GAUDIO, P., BARBA, A. A., D'AMORE, M. & AQUINO, R. P.2011. A combined technique based on prilling and microwave assisted treatments for the production of ketoprofen controlled release dosage forms. International Journal of Pharmaceutics, 415, 196-205.

[19]NESTERENKO, A. 2012. Etude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en microencapsulation.

[20]RENARD, D. & REDDY, T. 2007. Polymères d'origine biologique pour la microencapsulation, Lavoisier: Paris, France.

[21]DONG, W. & BODMEIER, R. 2006. Encapsulation of lipophilic drugs within enteric microparticles by a novel coacervation method. International Journal of Pharmaceutics, 326, 128-138.

[22]XIAO, Z., LIU, W., ZHU, G., ZHOU, R. & NIU, Y. 2014. A review of the preparation and application of flavour and essential oils microcapsules based on complex coacervation technology. Journal of the Science of Food and Agriculture, 94, 1482-1494.

[23]JYOTHI, S., SEETHADEVI, A., PRABHA, K. S., MUTHUPRASANNA, P. & PAVITRA, P. 2012. Microencapsulation: a review. Int J Pharm Bio Sci, 3, 509-31.

[24]PALMIERI, G. F., MARTELL, S., LAURI, D. & WEHRLE, P. 1996. Gelatin-Acacia Complex Coacervation as a Method for Ketoprofen Microencapsulation. Drug Development and Industrial Pharmacy, 22, 951-957.

[25]THIMMA, R. & TAMMISHETTI, S. 2003. Study of complex coacervation of gelatin with sodium carboxymethyl guar gum: microencapsulation of clove oil and sulphamethoxazole. Journal of microencapsulation, 20, 203-210.

[26]NORI, M. P., FAVARO-TRINDADE, C. S., MATIAS DE ALENCAR, S.,

THOMAZINI,M., DE CAMARGO BALIEIRO, J. C. & CONTRERAS CASTILLO, C. J. 2011.Microencapsulation of propolis extract by complex coacervation. LWT - Food Science and Technology, 44, 429-435.

[27]DAVIDOV-PARDO, G., JOYE, I. J. & MCCLEMENTS, D. J. 2015. Chapter Nine-FoodGrade Protein-Based Nanoparticles and Microparticles for Bioactive Delivery: Fabrication, Characterization, and Utilization. Advances in protein chemistry and structural biology, 98, 293-325.

[28]SHARIF, H. R., WILLIAMS, P. A., SHARIF, M. K., ABBAS, S., MAJEED, H., MASAMBA, K. G., SAFDAR, W. & ZHONG, F. 2017. Current progress in the utilization of native and modified legume proteins as emulsifiers and encapsulants – A review. Food Hydrocolloids, in press.

[29]MA, Y. & COOMBES, A. G. A. 2014. Designing colon-specific delivery systems for anticancer drug-loaded nanoparticles: An evaluation of alginate carriers. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 102, 3167-3176.

[30]Kouassi M C,2017. « polysaccharide fonctionnalisées par des composées d'origine naturelleaux propriétés antioxydantes et antibactériennes », Chimie organique, Thèse de doctorat., Université Rouen Normandie France.

[31]Garon S C,2004. « Étude structural des polysaccharides pariétaux de l'algue rouge Asparagopis armata (Bonnemaisoniales », Thèse de doctorat en chimie, Université de Bretagne occidentale.

[32] Hadrich A, 2019. « nouveaux hydrogels à base de polysaccharide obtenus par voie biomimétique ou par photoréticulation », Université Rouen Normandie France.

[33] Okuyama K, Noguchi K, Kanenari M, Egawa T, Osawa K, Ogawa K,2000. «Structural diversity of chitosan and its complexes, Carbohydrate Polymers», 41 pp: 237-247.

[34] « http://e-biblio.univ mosta.dz/bitstream/handle/123456789/13401/Le%20chitosane.pdf»

[35] Bouazghi B, Benyoucef M H, 2018. « Préparation des microsphères à base de chitosane modifié par phosphorylation », Mémoire Master, Université de Djilali Bounaama de khemis Miliana .

[36] Essabti F,2018. « Mise en œuvre de nanocomposites à matrice chitosane pour renforcer l'imperméabilité aux gaz de films d'emballage alimentaire », Thése de doctorat, l'École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers.

[37] Djelad A,2011 « Préparation des matériaux composites Chitosane-Zéolithes. Applications dans l'adsorption du cuivre », Thèse de doctorat, Université d'Oran, Algérie .

[38] Mc Neely W.H, Pettit D. J; 1973. Align in Industrial Gums, R. L. Whistler(Ed.). New York, Académique Pressa: 49-81.

[39] Garon –Lardiere S ; 2004. Etude structural des polysaccharides pariétaux de l'algue Rouge Asparagopisarmata (bonnemaisonals) thése de doctort en biochemie, université de Bretagne occidentale:46-47.

[40] J. P. Paques, E. Van Der Linden, C. J. M. Van Rijn, and L. M. C. Sagis, "Preparation methods of alginate nanoparticles," vol. 209, pp. 163–171, 2014.

[41] B. H. A. Rehm and M. F. Moradali,2018. Alginates and Their Biomedical Applications, vol.11.

[42] M. A. S. Abourehab et al.,2022. "Alginate as a Promising Biopolymer in Drug Delivery and Wound Healing: A Review of the State-of-the-Art," Int. J. Mol. Sci., vol. 23, no. 16, doi: 10.3390/ijms23169035.

[43] J. Y. Leong et al., "Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems," Particuology, vol. 24, pp. 44–60, 2016, doi: 10.1016/j.partic.2015.09.004.

[44] Brumeton j ; 1999. Pharmacognosie (photochimie, plantes, médicinales) 3éd : tec et doc paris: 34-102.

[45] PRAJAPATI V. D., MAHERIYA P. M., JANI G. K. and SOLANKI H. K; 2014. Carrageenan: A natural seaweed polysaccharide and its applications. Carbohydrate Polymers, vol.105: 97-112.

[46] Zhang W, Xu P, et Zhang H ; 2015. Pectin in cancer therapy: A review. Trends in Food Science & Technology. Article in press: 1-14.

[47] M. E. Hassan, J. Bai, and D. Dou,2019 "Egyptian Journal of Chemistry," vol. 62, no. 9, pp. 1725–1737, doi : 10.21608/ejchem.2019.6967.1580.

[48]CHEN, H. & LANGER, R. 1998. Oral particulate delivery : status and future trends. Advanced drug delivery reviews, 34, 339-350.

[49]PEREIRA CAMELO, S. R. 2015. Encapsulation de molécules hydrophobes par des structures bi-gels générées par prilling : relation structure-propriétés. Ecole nationale des Mines d'Albi-Carmaux.

[50] BALA, R., PAWAR, P., KHANNA, S. & ARORA, S. 2013. Orally dissolving strips : A new approach to oral drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Investigation,3, 67-76.

[51] CHOONARA, B. F., CHOONARA, Y. E., KUMAR, P., BIJUKUMAR, D., DU TOIT, L. C. & PILLAY,V. 2014. A review of advanced oral drug delivery

technologiesfacilitating the protection and absorption of protein and peptide molecules. Biotechnology Advances, 32, 1269-1282.

[52] IGLESIAS, T., LÓPEZ DE CERAIN, A., IRACHE, J. M., MARTÍN-ARBELLA, N., WILCOX, M., PEARSON, J. & AZQUETA, A. 2017. Evaluation of the cytotoxicity, genotoxicity and mucus permeation capacity of several surface modified poly (anhydride) nanoparticles designed for oral drug delivery. International Journal of Pharmaceutics, 517, 67-79.

[53] KLAUSNER, E. A., LAVY, E., FRIEDMAN, M. & HOFFMAN, A. 2003. Expandable gastroretentive dosage forms. Journal of controlled release, 90, 143-162.

[54]ZHANG, Y., CHAN, H. F. & LEONG, K. W. 2013. Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. Advanced Drug Delivery Reviews, 65, 104 120.

[55] BOSSELMANN, S. & WILLIAMS III, R. O. 2012. Route-specific challenges in the delivery of poorly water-soluble drugs. Formulating Poorly Water Soluble Drugs. Springer.

[56] Amidon GL., Lennernas H .,Shah VP., Crison JR .,(1995);A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res ; (12) P : 413–420.

[57]Anaya Castro, M. A. (2018). Optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs destinés à la voie orale (Doctoral dissertation).

[57] ANSM 2017. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Glossaire - B. France : Publié au: http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/B.

[58]LEBLANC, P.-P. 1997. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique, Paris, Editions Vigot.

[59] CAILLARD, R., PETIT, A. & SUBIRADE, M. 2009. Design and evaluation of succinylated soy protein tablets as delayed drug delivery systems. International Journal of Biological Macromolecules, 45, 414-420.

[60] DAEIHAMED, M., DADASHZADEH, S., HAERI, A. & FAGHIH AKHLAGHI, M. 2017.

[61]Dussert, E., 2020. Étude des activités antioxydantes et anti-inflammatoires de métabolites secondaires bactériens produits directement dans l’eau, en modèles acellulaires,cellulaires et par la mise en place d’un modèle original de barrière intestinale. (Ingénieurie des fonctions biologiques). Université de Lille, Lille.

[62]Marisa Ribeiro, A., Estevinho, B.N., Rocha, F., 2019. Microencapsulation of polyphenols - The specific case of the microencapsulation of Sambucus Nigra L. extracts - A review.Trends Food Sci.Technol.

[63]Estevinho, B.N., Rocha, F., Santos, L., Alves, A., 2013. Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications – A review. Trends Food Sci. Technol. 31, 138–155.

[64] Ganza-González, A., Anguiano-Igea, S., Otero-Espinar, F.J., Blanco Méndez, J., 1999. Chitosan and chondroitin microspheres for oral-administration controlled release of metoclopramide. Eur. J. Pharm. Biopharm. 48, 149–155.

[65] Singh, M.N., Hemant, K.S.Y., Ram, M., Shivakumar, H.G., 2010. Microencapsulation: A promising technique for controlled drug delivery. Res. Pharm. Sci. 5, 65–77.

[66] Shahidi, F., Han, X., 1993. Encapsulation of food ingredients. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 33, 501–547.

[67] Siepmann, J., Siepmann, F., 2012. Modeling of diffusion controlled drug delivery. J. Controlled Release 161, 351–362.

[68] Gunder, W., Lippold, B.H., Lippold, B.C., 1995. Release of drugs from ethyl cellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion. Eur. J. Pharm. Sci.3, 203–214.

[69] Dhakal, S.P., He, J., 2020. Microencapsulation of vitamins in food applications to prevent losses in processing and storage: A review. Food Res. Int. 137, 109326.

[70] de Farias, S.S., Siqueira, S.M.C., Cunha, A.P., de Souza, C.A.G., dos Santos Fontenelle, R.O., de Araújo,T.G , de Amorim, A.F.V., de Menezes, J.E.S.A., de Morais, S.M., Ricardo, N.M.P.S., 2018.Microencapsulation of riboflavin with galactomannan biopolymer and F127: Physico-chemical characterization, antifungal activity and controlled release. Ind. Crops Prod. 118,271–281.

[71]Wong, S.W., Yu, B., Curran, P., Zhou, W., 2009. Characterising the release of flavour compounds from chewing gum through HS-SPME analysis and mathematical modelling. Food Chem. 114, 852–858.

[72] Belkis Aoum, 2019,"Activité fongicide des huiles essentielles d'Artemisia herbalba, ocimum basilicuim et Menthaspicata sur les champignonsphy topa-thogénes du pois et la féve", mémoire de master, université de biskra.

[73] S. I. Ali and V. Venkatesalu, 2022, “Botany, traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of Saussurea costus – An endangered plant from HimalayaA

review," Phytochem. Lett., vol. 47, no. July 2020, pp. 140155doi: 10.1016/j.phytol.2021.12.008.

[74] R. Mohamed, O. Alaagib, S. Mohamed, and H. Ayoub, "The Pharma Innovation Journal 2015; 4(2): 73-76 On the chemical composition and antibacterial activity of *Saussurea lappa* (*Asteraceae*)," Tpi, vol. 4, no. 2, pp. 73–76, 2015,

[75] A. Ahsan, G. A. Miana, H. Naureen, M. Ur Rehman, K. Anum, and I. Malik, "Extraction, phytochemical screening and wound healing activity of herbal formulation of *Saussurea lappa*," Proc. Pakistan Acad. Sci. Part B, vol. 56, no. 3B Special Issue, pp. 83–96, 2019.

Annexe

Tableau II.1. Caractéristiques physico-chimique huile d'olive (mettez dans l'annexe)

Caractéristique	**Description ou valeur**
Aspect	Très fluide
Odeur	Sans
Couleur	Vert
Gout	Intense ou fruit vert
Miscibilité	Non miscible à l'eau
Viscosité dynamique	A 20 C : 84 Cp
Masse volumique	0.914 – 0.918 g/cm^3
Point d'éclair	225 °C
Point de fumée	180 °C

Tableau II.2. Caractéristique physico-chimique d'alginate de sodium (sigma-aldrich)

Caractéristique	**Description ou valeur**
Formule	$C_6 H_7 NaO_6$
Masse molaire	198.1059 $^{-+}$ 0.0071 g/mol
T fusion	300 °C
Solubilité	Soluble dans l'eau
Aspect	Poudre fibreuse
Couleur	Blanche a jaune
Odeur	Sans
Gout	Sans