REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Par :

BENSALEM Amira
TELDJOUNE Asmaa

Thème :

Mise au point d'un système d'encapsulation d'un principe actif pharmaceutique à base de biopolymères.

Soutenue publiquement le : 22 /09 /2020, Devant le jury composé de :

Dr. LEFNAOUI Sonia	Grade : MCA	Etablissement: UYFM	Présidente
Dr. REBOUH Samia	Grade : MCA	Etablissement: UYFM	Examinatrice
Dr. YAHOUM Madiha M	Grade : MCB	Etablissement: UYFM	Encadreur
Mlle. HAMIOUDA Sara	Grade: Doctorante	Etablissement: UYFM	Co-Encadreur

Année universitaire : 2019/2020

Remerciements

Avant tout, on remercie le bon Dieu de nous avoir donné le courage, la force et surtout la patience pour réaliser ce travail pendant cette période difficile de pandémie du Covid-19.

Nos remerciements vont ensuite à Mme. YAHOUM Madiha Melha,Maitre de Conférences à la faculté des sciences de l'Université Yahia Farés de Médéa pour nous avoir fait l'honneur d'être notre promotrice, pour ses encouragements ainsi que pour l'attention qu'elle nous a consacré pour le bon déroulement de ce travail.

Nous tenons également à remercier la co-promotrice Mlle. HAMIOUDA Sara, enseignante vacataire à la faculté des sciences de l'Université Yahia Farés de Médéa pour son aide, ses conseils, sa disponibilité et son amabilité.

Un grand merci à Madame Djazer, chef des laboratoires des analyses des eaux à l'unité Algérienne Des Eaux au quartier Kotiten qui nous a accueillis au sein de son laboratoire, nous a fait confiance et nous a beaucoup aidé tout au long de notre travail expérimental et pour nous avoir donné l'opportunité de tester les matériaux de laboratoire pour réaliser quelques tests.

Nous tenons à remercier Monsieur Si-Moussa Abderrahmane de nous avoir accueillies au sein de son équipe de laboratoire des analyses physique et chimique à l'unité Algérienne Des Eaux à quartier Kotiten pour la réalisation de notre projet de fin d'études.

Nous tenons également à remercier chaleureusement les membres de jury qui ont accepté de juger notre travail :

Nos sincères remerciements vont au Dr. LEFNAOUI Sonia, Maitre de conférences classe à l'université de Médéa pour avoir accepté de présider le jury et d'examiner ce travail.

On adresse également nos remerciement à Dr. Rebouh Samia, Maitre de Conférences classe A à l'université de Médéa pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Enfin, nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

MERCI INFINIMENT.

Dédicaces

Je dédie ce modeste 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, ma joie et mon bonheur, que Dieu te protège et te procure la bonne santé, ***ma mère.***

À celui qui m'a construit la personnalité que j'ai maintenant, celui qui a été toujours la source de ma force, à l'homme qui m'a soutenu durant toute prise de décision, mon exemple éternel, je prie le bon Dieu toujours pour qu'il te garde pour nous ***,mon père.***

À mes frères Nabil, Riyad et Takieddine

À ma sœur Chourouk

À toute la famille Bensalem

À mon partenaire Saad Eddine Aliturki qui m'a beaucoup aidé pour la bonne réalisation de ce travail, mille mercis

À ma belle-famille y compris, mes belles sœurs et mes beaux parents

À mon binôme Asmaa que je remercie énormément d'avoir été présente à tout moment et de m'accompagner, de te projeter avec moi dans ces nombreux projets

À mes amis, merci pour votre présence depuis toutes ces années, pour tous les bons moments de divertissement

A tous les amis diplômés qui nous ont donné l'aide pour la réalisation de ce travail

À tous les étudiants de la promo M2 chimie pharmaceutique 2020

AMIRA

Dédicaces

Tout d'abord je remercie le bon dieu de m'avoir donné la force et le courage de finir ce modeste travail pendant cette difficile période de cette année

Un travail que je dédie aux deux êtres les plus chers pour moi : ***mes parents*** *qui sont la source de lumière qui éclairait mon chemin pendant ces années et la source de ma force, à qui j'exprime ma sincère gratitude pour leur attention, l'éducation, leur courage ma mère, mon père vous êtes la joie de ma vie je prier le bon dieu toujours pour vous protéger et vous donner la bonne santé*

À mes frères Abdelwahab ,Abdelkader

À ma sœur Nadjoua

À toute la famille Teldjoune

À mon fiancé Zakaria

À ma belle-famille y compris mes beaux-parents et mes belles sœurs

À mon binôme Amira que je remercie beaucoup pour m'accompagner pour réaliser ce modeste travail, pour sa présence et pour les bons moments durant ces années

À mes chers amis merci pour votre disponibilité depuis toutes ces années ensemble

A tous mes amis qui nous ont aidés de près ou de loin à bien terminer et organiser ce travail

À tous les étudiants de la promo M2 chimie pharmaceutique 2020

ASMAA

ملخص

كان الهدف من هذا العمل هو تطوير نظام جسيمات دقيقة يعتمد على بوليمرين حيويين :صمغ كزنتان (GX) بالإضافة إلى مشتقها منزوع الأسيتيل (GXD).سيتم دراسة تأثير طبيعة و تركيز البوليمر الحيوي على تحرير حمض الفوسيديك من الجسيمات الدقيقة . ستخضع الأنظمة المتحصل عليها لاختبارات الخصائص الفيزيائية و الكيميائية و الصيدلانية الحيوية . ستسمح نتائج الاختبارات بتقييم الأنظمة المُصاغة و مقارنة الخصائص الفيزيائية و الكيميائية و الصيدلانية الحيوية للجسيمات الدقيقة ل GX وGXD، خصوصا ،نسبة التغليف ،و نسبة التضخم كذلك طريقة التحرير.

الكلمات المفتاحية: نظام جسيمات دقيقة ، بوليمر ،صمغ كزنتان ،حمض الفوسيديك، الصيدلانية الحيوية ،الجسيمات الدقيقة.

Résumé

L'objectif du présent travail était de développer un système microparticulaire à base de deux biopolymères : la gomme xanthane (GX) ainsi que son dérivé désacétylé (GXD). L'effet de la nature du biopolymère et de la concentration sur la libération de l'acide fusidique à partir de microparticules sera étudiées. Les systèmes obtenus seront soumis à des tests de caractérisation physico-chimiques et biopharmaceutiques. Les résultats des tests permettront d'évaluer les systèmes formulés et de comparer les caractéristiques physico-chimiques et biopharmaceutiques des microparticules de GX et GXD, notamment, les taux d'encapsulation, les taux de gonflement ainsi que les profils de libération.

Mots clés: Système microparticulaire, Biopolymère, Gomme de xanthane, Acide fusidique, Biopharmaceutiques, Microparticules, taux d'encapsulation.

Abstract

The objective of this work was to develop a microparticulate system based on two biopolymers: xanthan gum (GX) and its deacetylated derivative (GXD).The effect of the nature of the biopolymer and the concentration on the release of fusidic acid from microparticles will be studied.The systems obtained will be submitted to physico-chemical and biopharmaceutical characterization tests.The test results will allow the formulated systems to be evaluated and the physicochemical and biopharmaceutical characteristics of the GX and GXD microparticles to be compared,especially encapsulation rates, swelling rates, and release profiles.

Key words: microparticulate system, biopolymer xanthan gum, fusidicacid, microparticles, biopharmaceutical, encapsulation rate

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE	**01**
CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ENCAPSULATION	
I.1 INTRODUCTION	03
I.2 LA LIBERATION CONTROLEE	03
I.2.1Définition des systèmes d'administration des médicaments	03
I.2.2 Nouvelles formes pharmaceutiques	04
I.3 MICRO ENCAPSULATION	06
I.3.1 Types des microparticules	06
I.3.2 Caractéristiques physico-chimiques des microparticules	09
I.3.3 Types de systèmes à encapsuler	10
I.3.4 Objectifs de l'encapsulation	10
I.3.5 Les étapes de micro-encapsulation	11
I.3.6 Procédés de micro-encapsulation	12
I.3.7 Avantages de la micro-encapsulation	22
I.4 MECANISME DE LIBERATION DES SUBSTANCES ENCAPSULEES	22
I.4.1 Libération par diffusion passive	22
I.4.2 Libération par gonflement suivi d'une diffusion	23
I.4.3 Libération par dégradation	24
I.5 APPLICATIONS PHARMACEUTIQUE DES MICROPARTICULES	25
I.6 CONCLUSION	27
CHAPITRE II : LES POLYSACCHARIDES	
II.1.INTRODUCTION	28
II.2. GENERALITES SUR LES POLYSACCHARIDES	28
II.2.1. Définition des polysaccharides	28
II.2.2. Propriétés des polysaccharides	29
II.2.3. Classification des polysaccharides	29
II.2.3.1.Selon leur composition en monomères	29

II.2.3.2. Selon l'origine	30
II.2.3.3. Selon leur fonction biologique	31
II.2.4. Applications des polysaccharides	31
II.3. LES POLYSACCHARIDES D'ORIGINE MICROBIENNE	32
II.3.1. GOMME XANTHANE	32
II.3.1.1. Historique	32
II.3.1.2. Définition	32
II.3.1.3. Fabrication	33
II.3.1.4.Structure moléculaire de la GX	35
II.3.1.5. Caractéristiques physicochimiques et rhéologiques de la GX	35
II.3.1.6Applications de la GX	36
II.4. XANTHANE MODIFIE	37
II.4.1. Xanthane désacétylé	37
II.4.1.1. Avantages de la désacétylation du xanthane	38
II.4.1.2.Techniques de caractérisation physico-chimiques	38
II.5.CONCLUSION	38
CHAPITRE III: ETUDE EXPERIMENTALE	
III.1. INTRODUCTION	40
III.2 MATERIEL ET METHODES	40
III.2.1 Matériels	40
III.2.2. Réactifs et produits chimiques	41
III.3 PREFORMULATION	41
III.3.1La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou spectroscopie IRTF	**41**
III.3.2. spectrophotométrie UV-Visible	43
III.3.3 Principe actif : l'acide fusidique	44
III.3.3.1.Identification par FTIR	45
III.3.3.2. Dosage de l'acide fusidique par spectroscopie UV-Visible	45
III.3.4 Matrice polymérique	**46**
III.3.4.1 Gomme de xanthane	46
III.3.4.2 Xanthane désacétylé	52
III.4 FORMULATION DES CAPSULES	54
III.5 CARACTERISAION PHYSICOCHIMIQUE DES CAPSULES	56

III.5.1 Morphologie des capsules obtenues	56
III.5.2 Analyse granulométrique des capsules	57
III.5.3 Cinétique de gonflement des capsules	57
III.5.4 Détermination des taux d'encapsulation	58
III.5.5 Libération du principe actif à partir des capsules	59
III.6. Conclusion	61
CONCLUSION GENERALE	62

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ENCAPSULATION	
Figure I.1 : Représentation simplifiée des étapes d'un procédé d'encapsulation	03
Figure I.2: Schéma de la zone thérapeutique	04
Figure I.3 : Les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration Orale	06
Figure I.4 : structure d'un liposome	07
Figure I.5 : structure intérieur d'une microcapsule	08
Figure I.6:structure intérieur d'une microsphère	09
Figure I.7 : Deux principes de la délivrance des substances encapsulées. (a) Diffusion à traverse la membrane. (b) Eclatement de la membrane	11
Figure I.8 : Principe de la coacervation simple : dispersion du principe actif dans la solution de polymère : (a) dispersion du principe actif dans la solution de polymère, (b) formation des gouttelettes de coacervat, (c)dépôt du coacervat, (d) Fusion des gouttelettes de coacervat et formation d'un enrobage continu, (e)Solidification de l'enveloppe	13
Figure I.9 : Réticulation interfaciale des microcapsules par coacervation complexe	14
Figure I.10 : Schéma du principe de microencapsulation par évaporation de solvant	15
Figure I.11: Schéma de principe de la gélification de gouttes	16
Figure I.12 : Procédé d'encapsulation par polycondensation interraciale	17
Figure I.13 : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique	19
Figure I.14 : La gélification par l'intermédiaire d'hélice	20
Figure I.15 : La gélification par entassement de chaînes dans le cas des alginates	20
Figure I.16: Schéma de principe de congélation de gouttes	21
Figure I.17 : Schéma explicatif de la libération par diffusion passive	23
Figure I.18 : Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé: (a) Système réservoir, (b) système matriciel	23
Figure I.19: Libération par dégradation :(a) hydrolyse en masse, (b) dégradation en surface.	24

LISTE DES FIGURES

Figure I.20 : Les différentes applications de la microencapsulation	25
Figure I.21 : Immobilisation de cellules vivantes dans une bille d'alginate	27
CHAPITRE II : LES POLYSACCHARIDES	
Figure II.1 : Structure répétitive de la gomme de xanthane	33
Figure II.2 : Procédé de production de la gomme xanthane	34
Figure II.3 : Structure chimique du xanthane	35
Figure II.4 : Réaction de désacétylation de la gomme xanthane	37
CHAPITRE III : ETUDE EXPERIMENTALE	
Figure III.1 : Transitions électroniques	43
Figure III.2 : Structure chimique de l'acide fusidique	45
Figure III.3 : Structure chimique de la gomme xanthane	47
Figure III.4 : Poudre de la gomme xanthane	48
Figure III.5 : Spectre IRTF de la gomme xanthane	48
Figure III.6 : Appareil : PHmètre	50
Figure III.7 : Appareil : conductimètre	51
Figure III.8 : Procédé de désacétylation	52
Figure III.9 : gomme xanthane désacétylé après filtration	53
Figure III.10 : Spectre IRTF de la gomme xanthane désacétylée	53
Figure III.11 : Procédé d'encapsulation de l'acide fusidique par gélification du GX	55
Figure III.12 : Microcapsules après filtration : (a) 1% , (b) 1.25% , (c) 1.75%, (d) 2%.....	56
Figure III.13 : Microcapsules après séchage: (a) 1%, (b) 1.25%, (c) 1.75%, (d) 2%	57
Figure III.14.: Test de dissolution SOTAX	60

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux	Page
CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ENCAPSULATION	
Tableau I.1 : Comparaison entre les microcapsules et les microsphères	09
CHAPITRE II : LES POLYSACCHARIDES	
Tableau II.1 : quelques hétéropolyosaccharides	30
CHAPITRE III: ETUDE EXPERIMENTALE	
Tableau III.1 : Matériels utilisés	40
Tableau III.2 : Caractéristiques des produits utilisés	41
Tableau III.3 : propriétés générales de l'acide fusidique	45
Tableau III.4 : propriétés générales de la gomme xanthane	47
Tableau III.5 : Formulation des capsules à base de GX ET GXD contenant le principe actif «acide fusidique»	55

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

Cps : comprimés

E/H : eau/huile

FTIR : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

GX : gomme xanthane

RMN : La résonance magnétique nucléaire

IR : infra rouge

PA : Principe actif

UV-VIS : UV-visible

Nomenclature

A : Absorbance .

C : Concentration de la substance analysée en [$mol.l^{-1}$].

C*: Concentration critique en [mol^{-1}].

I : Intensité transmise.

I_0 : Intensité de la lumière incidente**.**

L : Epaisseur traversée en [cm].

M: Molarité en [$mol.cm^{-3}$].

m_g: Masse des capsules à l'état gonflé en [g].

m_i: Masse des capsules à l'état initial en [g].

T : Transmittance en [%.]

λ **:** Longueur d'onde en [nm].

ε **:** Coefficient d'extinction molaire en [L.$mol^{-1}cm^{-1}$]

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La recherche de formulations de médicaments pour lutter contre les maladies et améliorer la vie quotidienne des patients a toujours été une préoccupation majeure pour les praticiens et les formulateurs.

L'absorption d'une molécule active est régie par deux facteurs principaux : les caractéristiques de solubilité et de dissolution de la molécule dans les différentes voies d'administration En effet, il est toujours nécessaire de mettre un principe actif (PA) sous une forme qui en facilite l'administration et augmente l'efficacité avec un minimum d'inconvénients possibles.

Cependant, les inconvénients liés à l'administration de médicaments sous la forme galénique traditionnelle résultent non seulement de leur brève durée d'action et du lieu de libération de la substance active mais aussi du nombre de prises répétées [1]. Il y a donc un intérêt à développer de nouvelles formes pharmaceutiques, comme les systèmes à libération contrôlée et prolongée. Ces derniers sont destinés à libérer les substances actives à un taux déterminé directement au niveau du site d'action[2].

Actuellement, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques. Divers mécanismes moléculaires peuvent être exploités pour moduler le temps de délivrance des PA au site actif. Parmi ces procédés la microencapsulation qui est définie comme l'application d'un polymère sur des matériaux de noyau individuels (minuscules particules ou gouttelettes de liquides et dispersions) pour donner de petites capsules avec de nombreuses propriétés utiles.

Ce mémoire s'articule autour de la formulation et la caractérisation de capsules obtenues par la technologie d'encapsulation, et destinées à permettre la délivrance contrôlée d'un principe actif après administration par voie orale.

L'encapsulation peut être définie par le piégeage d'un ou plusieurs principes actifs au sein d'un matériau en vue de son immobilisation, sa protection, le contrôle de son transfert, sa structuration et sa fonctionnalisation[3].

Les matériaux utilisés généralement sont les polysaccharides qui représentent la plus grande famille de matériaux utilisés comme agents d'encapsulation mais présentent tout de même quelques limitations qui justifient l'intérêt particulier qui s'est développé autour de la conception, l'élaboration et l'étude de systèmes à base de polysaccharides modifiés ou encore des mélanges de polysaccharides.

L'objectif principal de ce mémoire est la modification physico-chimique de la gomme xanthane au moyen d'une réaction de désacétylation dans des conditions simples. Différents dérivés du xanthane ont ainsi été préparés avec des degrés de modification variables. Cette modification

permet d'envisager l'utilisation de ces nouveaux dérivés en tant que polymères surfactants pour la stabilisation des systèmes dispersés.

Dans le Chapitre I, nous nous intéresserons au positionnement de ce mémoire vis-à-vis de l'état de l'art. Dans ce chapitre nous discuterons les différentes formes de libération dans lequel sont cités les différents types de microparticules, les différents procédés et méthodes d'encapsulation ainsi que les objectifs de l'encapsulation et le mécanisme de libération des substances encapsulées.

Dans le chapitre II, nous discuterons des polysaccharides et leurs origines ainsi que les différentes propriétés de ces biopolymères, En particulier la gomme xanthane qui fait l'objet de notre étude.

Le chapitre III, a été consacré à l'étude expérimentale, on y retrouve donc, l'ensemble des modes opératoires de formulation et de caractérisation des microcapsules. Malheureusement, le plan de travail expérimental n'a pas pu être réalisé, suite au confinement dans le cadre de lutte contre la propagation du coronavirus (Covid19).

CHAPITRE I

GENERALITE SUR L'ENCAPSULATION

I.1 INTRODUCTION

L'encapsulation est le piégeage d'un ou plusieurs objets au sein d'un matériau en vue de son immobilisation, sa protection, le contrôle de son transfert, sa structuration et fonctionnalisation .Il existe plusieurs manières de classer les procédés d'encapsulation suivant différents critères:

L'utilisation ou non de solvant organique, la nature du milieu dispersant (liquide ou gazeux), L'utilisation de polymère préformé, La nature des processus associant la molécule à encapsuler au matériau encapsulant.[3]

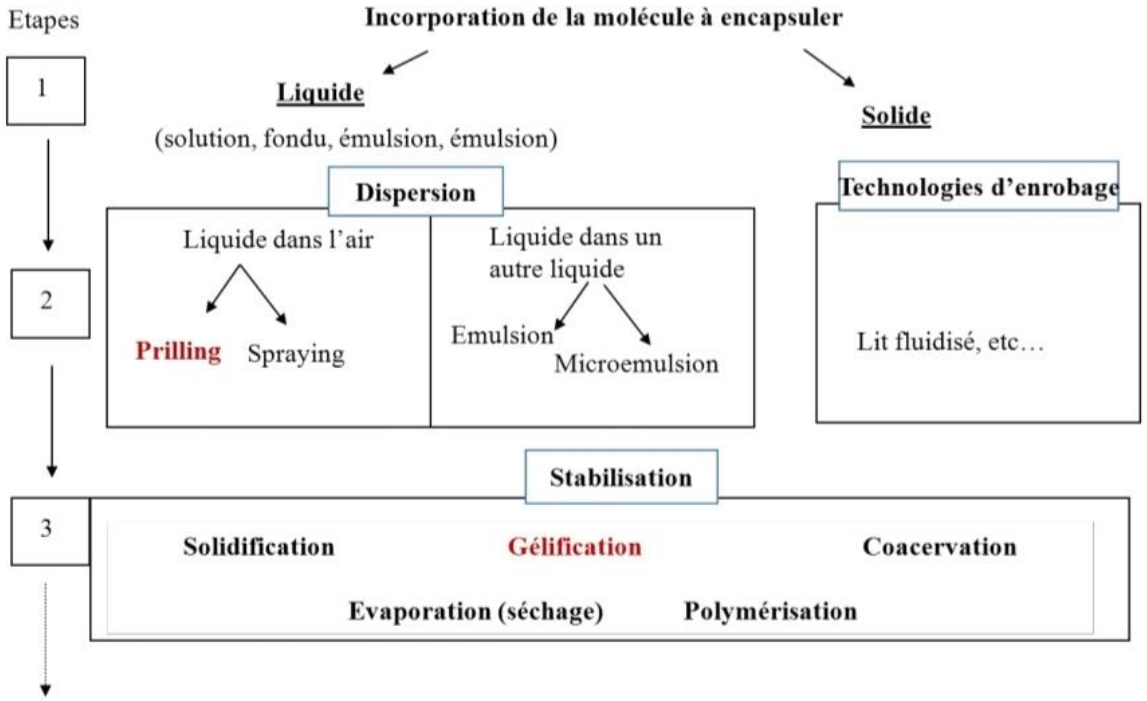


Figure I.1 : Représentation simplifiée des étapes d'un procédé d'encapsulation [4]

I.2 LA LIBERATION CONTROLEE

I.2.1Définition des systèmes d'administration des médicaments

L'administration des médicaments peut s'effectuer au moyen de plusieurs voies, comme la voie locale (transmucosale), entérale (orale, rectale, sublinguale) et parentérale (injectable). La voie orale est la voie d'administration des PAs préférée et la plus utilisée grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation[5].

Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux. Cependant, la voie orale présente aussi quelques inconvénients. En effet, pour que le PA puisse avoir un effet thérapeutique par voie orale, celui-ci doit être absorbé au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine le plus longtemps possible. Aussi, pour que le PA exerce efficace ment son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration dans le sang atteigne un taux suffisant pour un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité[6].

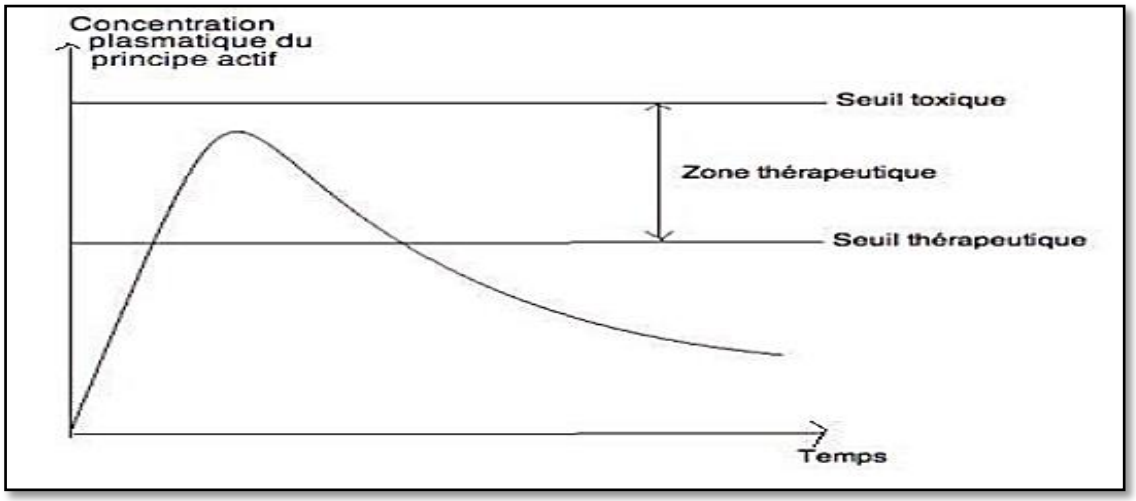


Figure I.2 : Schéma de la zone thérapeutique

Ainsi, pour satisfaire ces exigences d'absorption et de concentration sanguine,
l'administration orale requiert certaines exigences telles que:- La solubilité du PA dans le tube digestif- L'absorption du PA à travers la barrière gastro-intestinale

I.2.2 Nouvelles formes pharmaceutiques

a-Formes à libération accélérée

Les formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le PA dans le tractus gastro-intestinal, sans délai ni prolongations de sa dissolution ou de son absorption. En outre, il est spécifié qu'une forme à libération accélérée doit pouvoir libérer au moins 85% du PA incorporé dans la première heure. La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation.

La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise

médicamenteuse, de permettre une administration par sonde naso-gastrique avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique.

b- Formes à libération retardée

Un système à libération retardée présente un temps de latence entre l'administration des formes pharmaceutiques et la libération du PA- excipient. Donc, la libération du PA peut être retardée dans le temps ou l'espace par rapport à la libération immédiate. Ces formulations sont appelées « formes retard »[7].

Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou les enzymes du haut tractus gastro-intestinal ou de protéger les muqueuses intestinales du PA. Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse ou d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif.

c- Formes à libération prolongée

La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération et même le lieu. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée et programmée.

La libération prolongée a pour intérêt de réduire les prises journalières et de diminuer les effets secondaires indésirables, comme cette forme aide à l'amélioration de l'observance du traitement et augmenter le confort du malade[8]

d- Formes à libération séquentielle

Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multicouches et les comprimés matriciels et réservoirs. Ces types de comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Ils permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de PA.

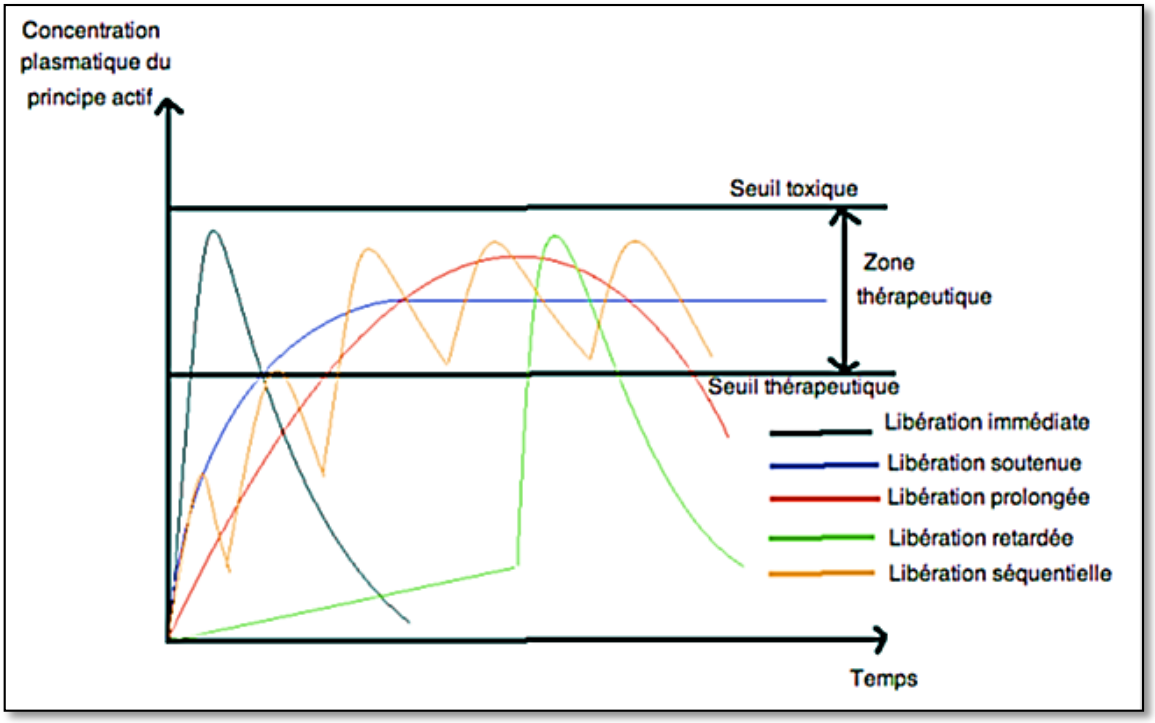


Figure I.3 : Les différents profils de libération des PAs à partir des formes orales solides.

I.3 MICROENCAPSULATION

L'encapsulation est un procédé utilisé pour permettre de libérer progressivement du produit encapsulé sous l'effet d'une action mécanique, de chaleur, de radiations ou de la diffusion à travers une membrane poreuse.

La micro encapsulation regroupe les technologies par lesquelles on enferme une substance active (solide, liquide ou pâteuse) dans des microparticules contenant un matériau enrobant (polymère), elle permet l'obtention de particules dont la taille varie entre un micron (1 µm)et un millimètre (1 mm). Les microparticules ainsi obtenues peuvent être classées en deux catégories selon leur microstructure : les microsphères et les microcapsules [9].

I.3.1 Types des microparticules

Les microparticules sont des systèmes colloïdaux développés principalement en vue de leur utilisation thérapeutique. Selon la nature des éléments qui les constituent et leur structures, il est possible de distinguer les liposomes, les microsphères, et les microcapsules [9] ,[10].

En générale elles ont une forme sphérique ou ovoïde, mais il en existe des formes non régulières aussi. Leurs membrane protectrice peut être formée d'une monocouche ou d'une multicouche quelle que soit leur microstructure.

a- Les liposomes

Les liposomes (**Figure I.3**) sont des petites vésicules, biocompatibles et biodégradables, composés d'une bicouche (liposomes unilamellaires) ou de plusieurs /bicouches (liposomes multilamellaires) de phospholipides organisés en phase lamellaire, et délimitant un ou plusieurs compartiments aqueux dans lesquels les principes actifs hydrophiles peuvent être encapsulés.[9]

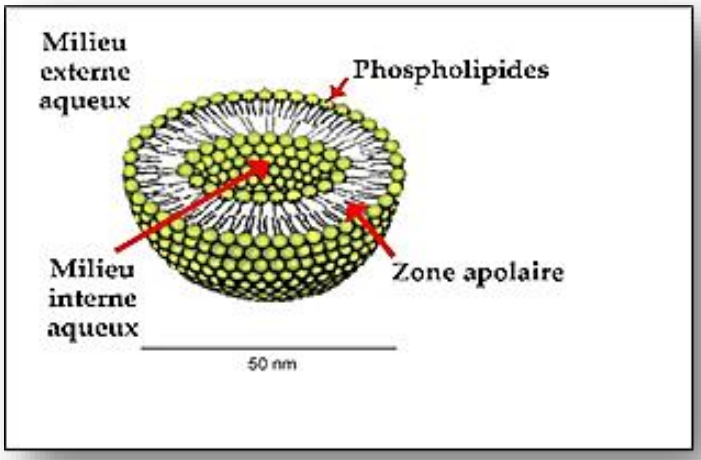


Figure I.4: structure d'un liposome[9].

b- Les microcapsules

Les microcapsules sont des structures réservoirs et sphériques. Elles sont constituées d'un noyau central généralement liquide (plus ou moins visqueux) ou solide entouré par une mince paroi de polymère dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres. Le principe actif peut être dispersé ou dissous dans le polymère et être libéré par simple diffusion vers l'extérieur ou par biodégradation du polymère dans l'organisme. Dans cette géométrie les taux d'encapsulation peuvent être particulièrement élevés et atteindre entre 85et 90%en matière active par rapport à la masse de microparticule [2]

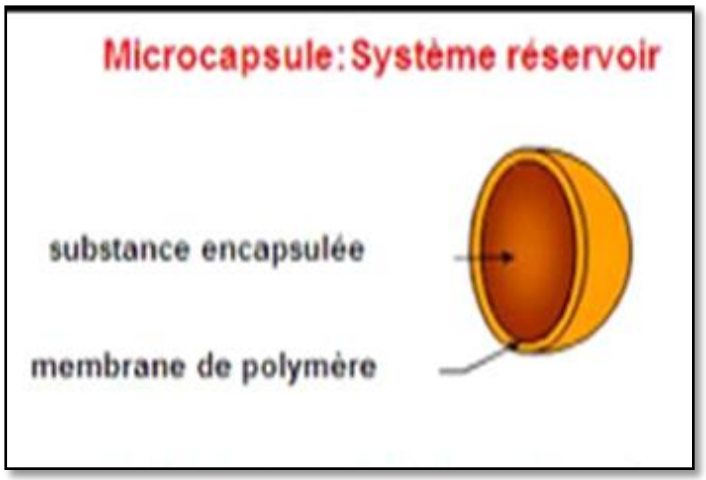


Figure I.5: structure intérieur d'une microcapsule[9]

Une capsule est constituée d'une enveloppe entourant une substance active à transporter, elle est composée de deux parties: des substances à encapsuler, comme des cristaux, des solutions ou des émulsions et une membrane qui protège les substances à encapsuler et contrôle leur libération. Elle est souvent mise dans un milieu externe pour conserver ses propriétés chimiques et physiques. Elle joue alors un rôle de réservoir qui isole une substance active du milieu extérieur afin d'améliorer sa stabilité et limiter sa toxicité ainsi que les incompatibilités avec le support. [11]

c-Les microsphères

Les microsphères ou encore microparticules, sont des structures matricielles, de forme sphérique, constituées d'un réseau macromoléculairede polymères de préférence biodégradables**.** Dans ce type de microparticules, le principe actif est incorporé ou dispersé sous forme de fine particules ou gouttelettes de solution à l'intérieur du réseau polymère durant la formation des microsphères[9].Les matières actives sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires…etc.

Les microparticules obtenues présentent deux types de morphologies(**Figure I.6**)[12]

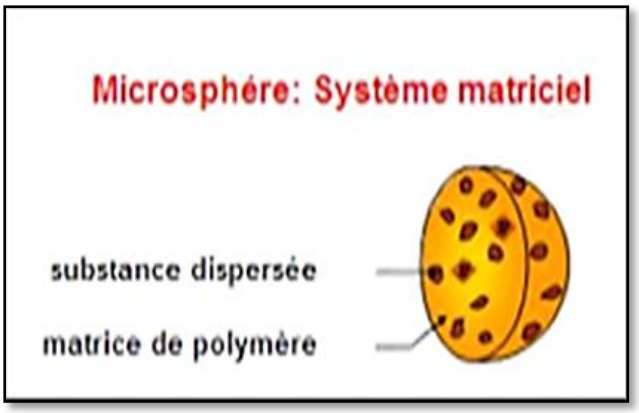


Figure I.6: structure intérieur d'une microsphère.

Le tableau I.1donne quelques différences majeures entre les microsphères et les microcapsules:

Tableau I.1 : Comparaison entre les microcapsules et les microsphères.

Microcapsules	Microsphères
-Membrane qui apparait comme une barrière passive -Membrane qui se comporte comme une paroi étanche vis-à-vis du contenu -Taux d'encapsulation qui peut être très élevée, de l'ordre de 85 à 90 %	-Membrane qui apparait comme une membrane active -Membrane qui se comporte comme une membrane semi-perméable -Taux d'encapsulation plus faibles, de l'ordre de 20 à 35 %

I.3.2Caractéristiques physico-chimiques des microparticules

Sur le plan physicochimique, un certain nombre de facteurs permettront de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère tels que :
charge électrique de surface (potentiel zêta), la mouillabilité , la porosité le degré de gonflement ..

- La porosité, comme l'épaisseur relative de la membrane, elle est liée à la taille de la capsule : plus la capsule a un grand diamètre plus elle est poreuse et plus les capsules sont petites, plus la membrane est fine

Pour les microcapsules, l'épaisseur de la membrane peut également être déterminée. Dans le cas des microsphères, l'état physique de la matière active dispersée dans la matrice polymère est important à déterminer car il peut influer sur sa cinétique de libération et sur sa stabilité [3].

La taille moyenne et la distribution granulométrique sont en relation directe avec la surface spécifique des microparticules, ces paramètres vont influer sur la libération de la matière active dans le milieu environnant.

I.3.3 Types de systèmes à encapsuler

L'encapsulation peut être destinée à encapsuler des molécules très simples (peptides, médicament…..) comme elle peut concerner des structures plus complexes comme les virus ou des mélanges de substances.

Au sein des microcapsules, le principe actif pourra être sous forme d'une solution, d'une suspension ou d'une émulsion.

I.3.4 Objectifs de l'encapsulation

L'emprisonnement des liquides ou des solides dans une enveloppe se fait dans le but de les protéger ou de maîtriser leur libération et assurer leur compatibilité ainsi que d'assurer la stabilité de la matière active dans une formulation, améliorer la présentation d'un produit, ou encore masquer un goût ou une odeur.[3]

La microencapsulation garantit une bonne protection de la substance encapsulée, cette technique permet non seulement d'éviter la pollution secondaire du contenu encapsulé, mais aussi de protéger les composés fragiles et sensibles de leur milieu environnant et d'éviter la pollution secondaire du contenu encapsulé sensible à la lumière ou à l'oxygène, ce qui maintient le contenu encapsulé stable sur une durée de vie plus longue. [13]

L'immobilisation de certaines substances est également possible par microencapsulation. L'immobilisation a souvent pour but de limiter le contact entre certaines parties d'un système. Par exemple deux réactifs peuvent être séparés par encapsulation par exemple , le piégeage d'un arôme au sein de microcapsule permet soit un effet aromatique prolongés, soit un effet retardé si l'arôme n'est libre que lors de la cuisson. La microencapsulation permet aussi de contrôler la libération de la substance encapsulée. Elle permet le transfert de masse entre l'intérieur et l'extérieur d'une capsule via le contrôle des propriétés physiques et chimiques de la membrane essentiellement selon deux types de processus:

- La diffusion à travers la membrane,
- L'éclatement de la membrane[13].

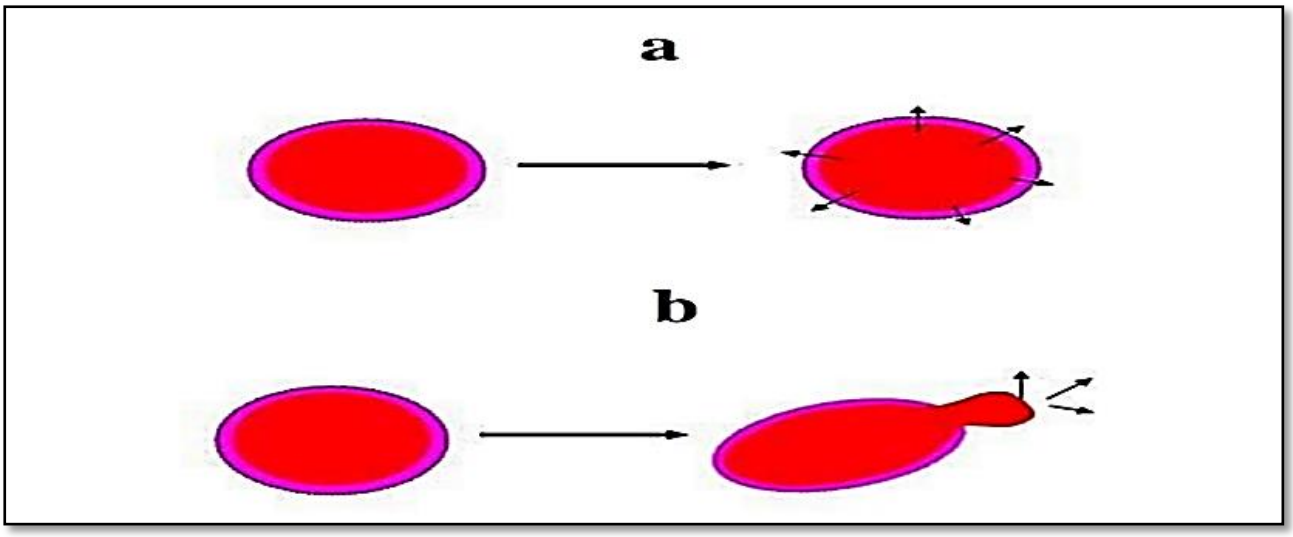


Figure I.7: Deux principes de la délivrance des substances encapsulées. (a) Diffusion à travers la membrane. (b) Eclatement de la membrane.[13]

I.3.5 Les étapes de l'encapsulation

L'encapsulation se réalise généralement en trois étapes[14] :

a. Incorporation du principe actif dans le cœur de la capsule ou dans la matrice :

L'inclusion du composé actif à l'intérieur de la matrice consiste à diluer, disperser, agglomérer ou adsorber la substance à encapsuler dans un autre composant[15][4]

• Cœur liquide (composé actif dissous ou dispersé dans l'eau, l'huile, un solvant organique…)

• Cœur solide (composé actif disponible sous forme de poudre, de cristaux, ou liquide adsorbé sur des particules de support inerte)

b. Dispersion ou Agitation et pulvérisation

La dispersion ou pulvérisation de la matrice sert à donner la taille et à séparer les particules qui formeront les microcapsules. Cette étape consiste en une séparation des phases. La dispersion peut être réalisée par nébulisation ou atomisation, ce qui consiste à projeter le produit, ou par émulsification, qui consiste généralement à produire une dispersion en régime turbulent et « prilling », qui est la formation de gouttes à l'aide d'une aiguille ou d'un injecteur.[16][17]

c. Stabilisation :

La stabilisation de la matrice dispersée ou pulvérisée vise la séparation des particules pendant une période de temps appréciable, cette stabilisation est réalisée comme suit :

- Soit par un processus chimique (polymérisation in-situ ou interfaciale).
- Soit par un processus physicochimique (gélification, coacervation).

- Soit par un processus physique (évaporation, solidification, coalescence).

I.3.6 Procédés de microencapsulation

Les techniques d'encapsulation sont multiples. Elles peuvent être mécaniques : elles vont alors de l'utilisation de fluide supercritique ou de lit d'air fluidisé à la congélation ou la gélification de gouttes en passant par la nébulisation. Des méthodes physico-chimiques sont également utilisées, comme la coacervation (séparation d'une solution en deux phases), la gélification thermique et l'extraction de solvants. D'autres enfin, emploient des procédés chimiques, principalement la polymérisation ...etc.[18].

Pour produire des microparticules qui peuvent se différencier les unes des autres par des détails comme la solubilité du polymère formant la paroi, la taille des particules, l'épaisseur, la perméabilité de la paroi et les propriétés physiques. Trois principaux types de procédés peuvent être distingués:

● Procédés physico-chimique
●Procédés mécaniques
●Procédés chimiques.

I.3.6.1 Procédés physico-chimiques

Ils sont basés sur des variations de solubilité et de précipitation des agents enrobant sous l'effet de variations de conditions physiques (température, pH, changement d'état…) .Il s'agit par exemple de la précipitation contrôlée d'un polymère incompatible (coacervation simple), ou encore par variation de la température et du pH de la solution (coacervation complexe). D'autres techniques peuvent être basées sur des changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobant.

1. **La coacervation**

La coacervation consiste à provoquer la précipitation d'un polymère par séparation de phase. On parle donc de coacervation simple ou complexe. Elle peut être provoquée par un changement des conditions physicochimiques (pH …) et peut être réalisée par exemple à partir d'une émulsion d'huile dans une solution aqueuse de polymères, suivie d'une précipitation des coacervat à la surface des gouttelettes d'huile [15].

➢ ***Coacervation simple:*** C'est un procédé qui consiste à abaisser la solubilité d'un polymère initialement solubilisé dans un solvant organique ou en milieu aqueux, en variant la température ou par ajout d'un électrolyte (agent de coacervation). Elle peut se former avec un seul type de biopolymère dans un solvant où le polymère n'est pas soluble ou par addition d'un composé (sels et alcools) ayant une affinité plus élevée pour l'eau[19].par ceci le composé entre en compétition avec le polymère et lorsque le polymère perds la couche d'eau associée à leurs chaînes, il y a formation de coacervat entre les différentes chaînes[20].

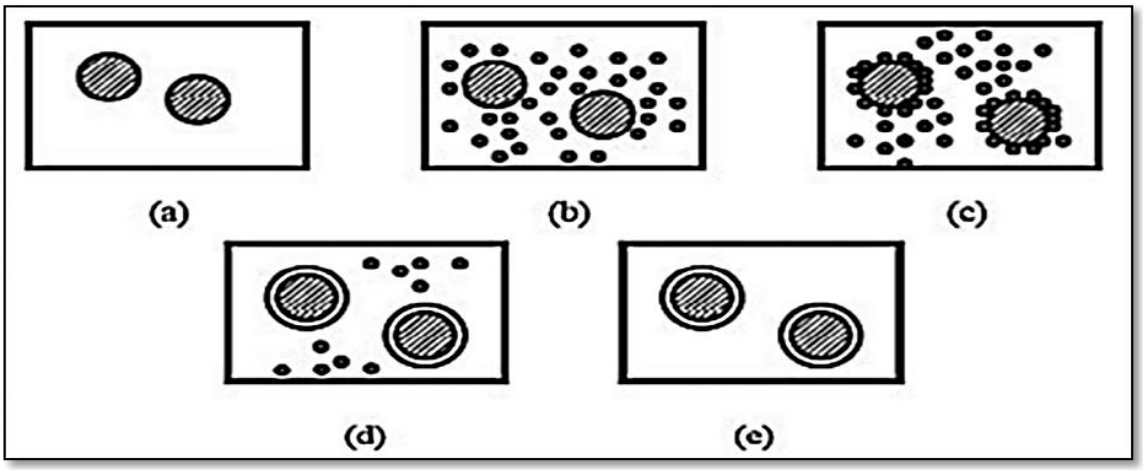


Figure I.8: Principe de la coacervation simple : dispersion du principe actif dans la solution de polymère : (a) dispersion du principe actif dans la solution de polymère, (b) formation des gouttelettes de coacervat, (c)dépôt du coacervat, (d) Fusion des gouttelettes de coacervat et formation d'un enrobage continu, (e)Solidification de l'enveloppe

➢ ***Coacervation Complexe :*** La formation de complexes se fait par désolvatation simultanée de deux polymères de type poly électrolytes hydrosolubles de charges opposées. Elle est provoquée par modification du pH du milieu réactionnel et à l'attraction électrostatique induite des deux polymères.

● le premier biopolymère est dissout dans l'eau et le principe actif est mélangé à la solution de biopolymère

●le deuxième biopolymère ajouté de charge opposée entraîne la neutralisation des charges du premier biopolymère et les complexes se forment.

●La formation de complexes diminue la solubilité des biopolymères dans l'eau, entraînant une séparation de phases avec une phase riche en complexes de biopolymères contenant la substance active et une autre phase dépourvue de biopolymère mais riche en solvant[20].

Ce sont des complexes qui forment la paroi des microcapsules après isolement. Cette formation de coacervat est influencée par plusieurs paramètres dont[21] :

-Le pH

- La force ionique

- La concentration des polymères totaux

-La composition des polymères

- Le rapport des deux polymères

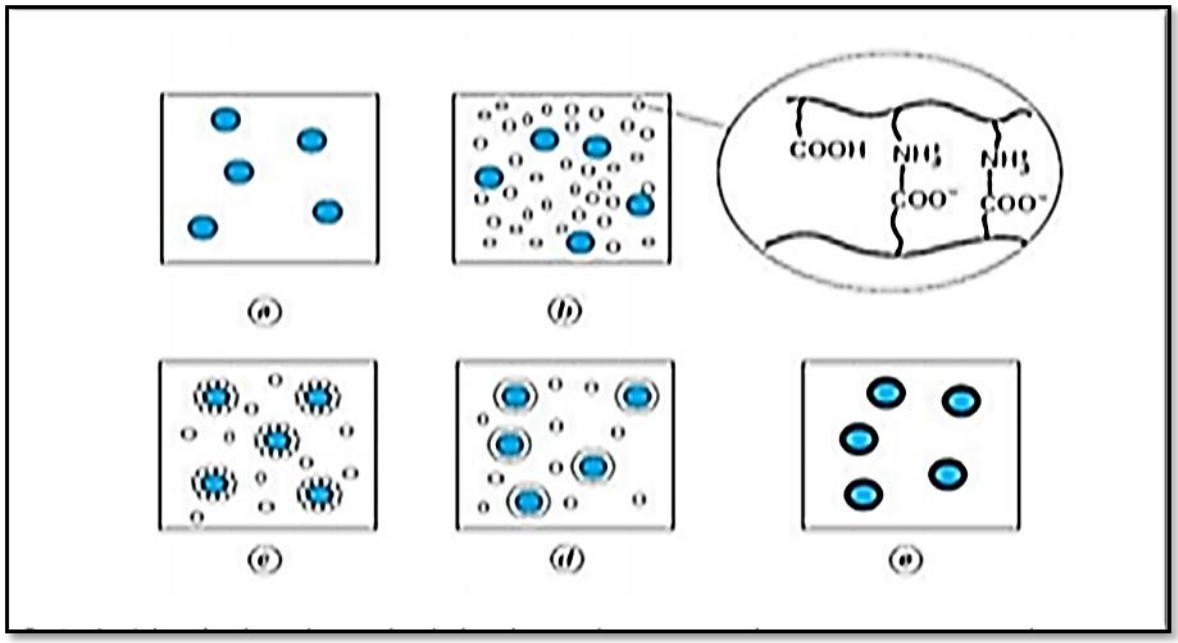


Figure I.9: Réticulation interraciale des microcapsules par coacervation complexe[3]

2. Emulsification et évaporation-extraction de solvant

Ce procédé est basé sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion donnant lieu à la précipitation du polymère d'enrobage préalablement dissous dans cette phase, sous forme de microsphères. On utilise généralement des polymères hydrophobes dissous dans un solvant organique peu miscible avec l'eau et le PA dissous ou dispersé dans la solution de polymère. Le mélange est émulsifié dans un grand volume d'eau contenant des tensioactifs, afin d'obtenir une émulsion huile dans eau (H/E). L'évaporation du solvant après diffusion progressive dans

la phase continue est réalisée sous pression atmosphérique ou pression réduite et sous agitation lente

Les particules sont lavées après l'élimination des traces du solvant puis collectées par filtration ou centrifugation et séchées ou lyophilisées. La vitesse d'extraction du solvant doit être plus rapide que l'évaporation pour ne pas influencer les caractéristiques des microsphères [22].

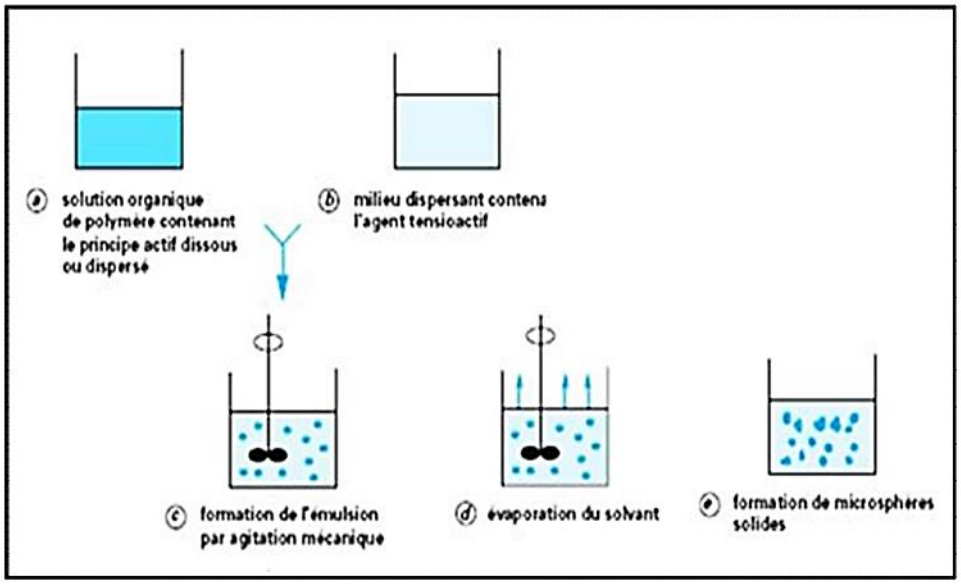


Figure I.10 : Schéma du principe de microencapsulation par évaporation de solvant [3].

Cette méthode est appliquée dans le cas de molécules actives lipophiles. Donc deux types de modifications peuvent être apportés pour l'encapsulation de principes actifs polaires :

a/ soit l'émulsion huile dans eau peut être remplacée par une émulsion huile dans huile, en utilisant en phase interne, un solvant organique volatile (acétonitrile, acétone…) qui contient alors les polymères et la molécule active et, en phase continue, une huile non volatile et non miscible contenant un tensioactif de faible balance hydrophile lipophile (HLB).

b/ ou bien formation d'une émulsion multiple, eau dans huile dans eau. La phase aqueuse contenant la molécule hydrophile est ajoutée à la phase organique volatile contenant les polymères sous très forte agitation pour former la première émulsion eau dans huile. Ensuite, cette dernière est ajoutée sous faible agitation dans un grand volume d'eau contenant les tensioactifs.

3. Gélification de gouttes : gélification thermique (« hot melt »)

Ce procédé consiste à dissoudre ou disperser la substance active à encapsuler dans le matériau d'enrobage en fusion puis à émulsionner l'ensemble dans une phase dispersante à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant. En général le matériau d'enrobage utilisé: des lipides de bas point de fusion (cire de Carnauba, alcool cétylique…).Le milieu est ensuite refroidi brutalement afin de solidifier les particules obtenues[23].

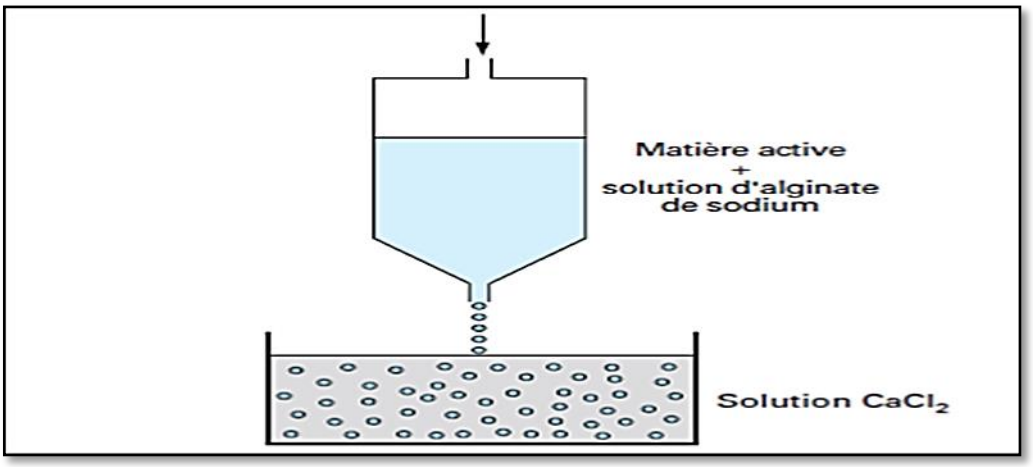


Figure I.11 : Schéma de principe de la gélification de gouttes[3].

I.3.6.2 Procédés chimiques

Les procèdes d'encapsulation ≪ chimiques ≫ reposent sur la formation in situ du matériau enrobant. Les composés de base sont des monomères[24].

1- Polycondensation interfaciale

Ce procédé consiste à faire réagir deux monomères, l'un dans la phase dispersée, l'autre dans la phase dispersante, afin d'obtenir une membrane de polymère à la surface des gouttelettes formées.

●si le principe actif est lipophile, la première étape consiste à préparer une solution contenant cette molécule et un premier monomère dans un solvant organique puis de former une émulsion de cette phase organique dans une phase aqueuse contenant un tensioactif. On ajoute ensuite dans cette phase aqueuse, le second monomère hydrosoluble afin d'induire la réaction des deux monomères à l'interface huile/eau où ils auront diffusé (Figure I.12).

●si le principe actif est hydrophile, on forme une émulsion inverse (eau/huile) dans un solvant de température d'ébullition élevée, à partir d'une solution aqueuse contenant le principe actif

et le monomère hydrosoluble. Puis le monomère organosoluble est ajouté dans la phase dispersante.

La taille des microsphères obtenues est comprise entre 0,5 et 100 µm et dépend de l'agitation du système, de la vitesse d'ajout des deux monomères et de la cinétique de diffusion, ainsi que les caractéristiques de la membrane dépendent de la nature, de la concentration en monomères, tensioactifs et solvants[23].

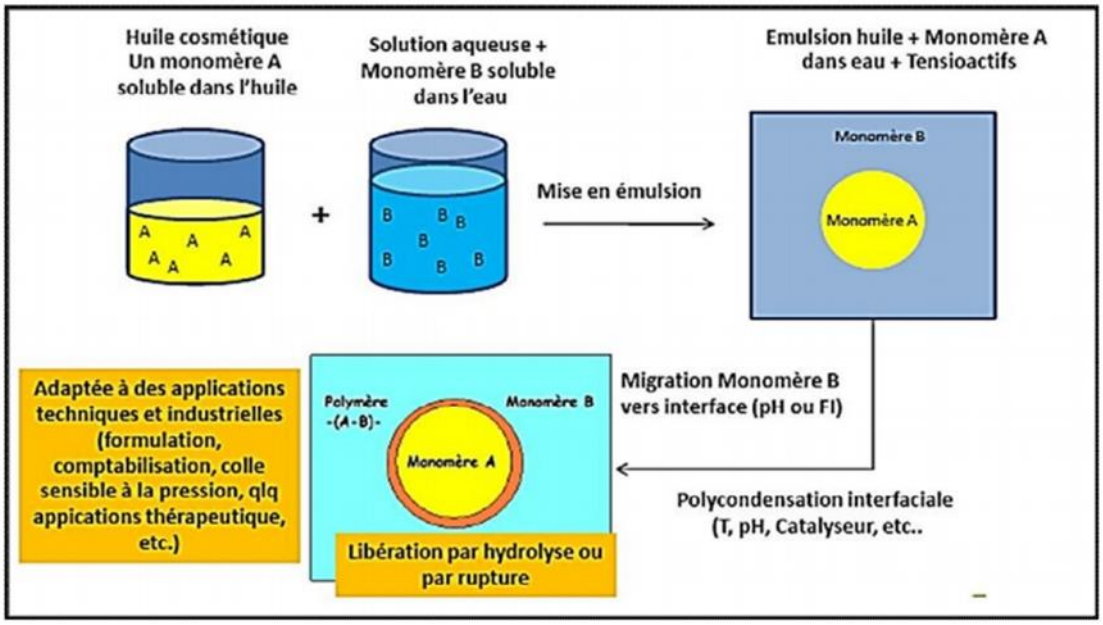


Figure I.12: Procédé d'encapsulation par polycondensation interfaciale[23].

2-Polymérisation en milieu dispersé

Ce procédé permet la formation de microparticules à partir de monomères synthétiques. Ils mettent en jeu une phase de formation des particules appelée nucléation suivie d'une phase de croissance donnant lieu à des particules de type matriciel[23], [25].

La polymérisation en milieu dispersé compte :

- ***La polymérisation en émulsion :*** dans ce cas, une émulsion des monomères en phase aqueuse est réalisée avant la polymérisation, le principe actif étant préalablement solubilisé ou dispersé dans les monomères. La réaction de polymérisation radicalaire selon les monomères utilisés débute par simple contact avec la phase aqueuse.
- ***La polymérisation en dispersion :*** La polymérisation en dispersion : Dans ce cas de polymérisation, proche de la polymérisation par précipitation, il n'y a pas de phase dispersée au départ. La phase continue contient tout ce qu'il faut pour que la polymérisation ait lieu:

monomère et stabilisant. La croissance des polymères suite à la polymérisation donne lieu à leur précipitation sous forme d'agrégats stabilisés par les tensioactifs présents dans la phase continue[23].[25]

Les avantages de la polymérisation en milieu dispersé sont:-le contrôle aisé de la température par échange de la chaleur de réaction avec la phase continue
-la faible viscosité du milieu réactionnel
-la conversion élevée
-la récupération en fin de réaction des polymères sous une forme « prête à l'emploi ».

Les inconvénients de la polymérisation en milieu dispersé sont :
-la contamination du polymère par le tensioactif[25]

I.3.6.3 Procédés mécaniques

Le procédé mécanique repose sur la nébulisation de la formulation, ou l'extrusion du mélange de matière active et l'agent enrobant. La formulation des matières sera pulvérisée de sorte que la matière active soit encapsulée [26]

1/Gélification des gouttes

Cette technique est basée sur la formulation d'une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des gels sous une action extérieure, physique ou chimique. Dans le cas de gomme xanthane, les gouttelettes formées par extrusion à travers une buse vibrante, sont réceptionnées dans une phase aqueuse gélifiante contenant du chlorure de sodium. Elles se transforment ensuite instantanément en des microparticules de gel sphérique[3].

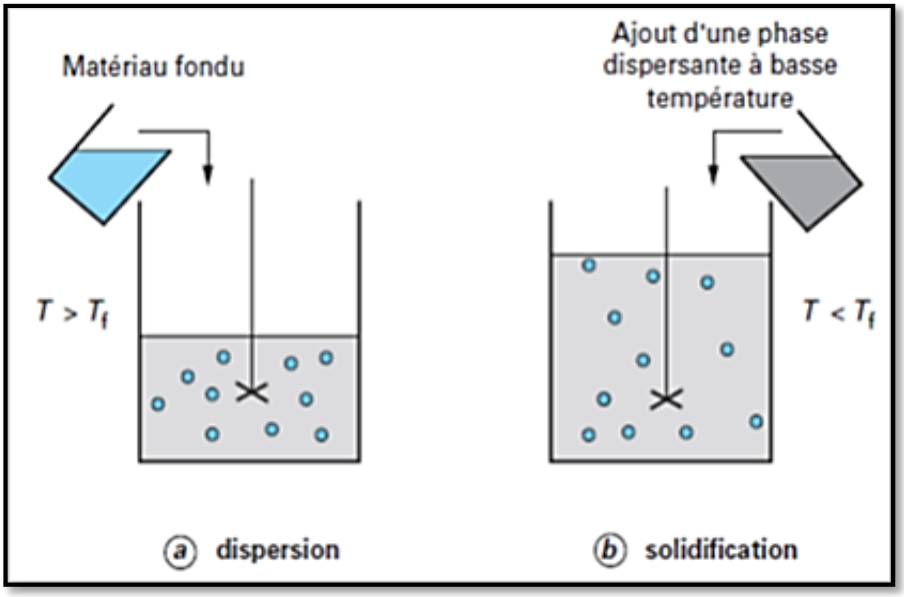


Figure I.13 : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique[3]

Les microparticules peuvent ensuite être transférées dans une solution de polylysine, pour former une membrane rigide semi-perméable par complexation. La solubilité de la matière active dans le milieu de réception doit être la plus faible possible pour minimiser les pertes par solubilisation[3].

Il existe deux types de gélification, qui aboutissent au même résultat. Nous les décrivons brièvement ici.

- **Gélification par l'intermédiaire d'hélice**

Les chaînes polymériques s'associent entre elles en formant une double hélice, qui piège ainsi l'eau. C'est le cas de la gélification des carraghénanes, qui est favorisée par la présence de cation K^+[27]

Au cours de la gélification, on observe la formation de chaînes polymériques comme illustré par **la figure I.14.**

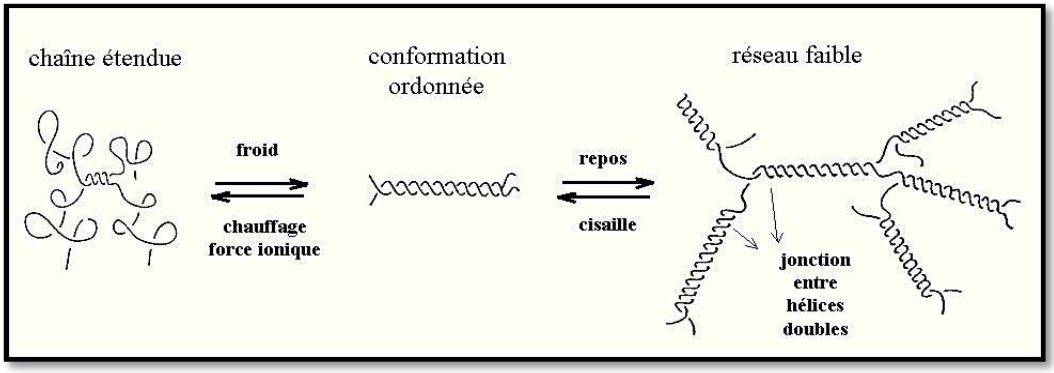


Figure I.14 : La gélification par l'intermédiaire d'hélice.

Celles-ci s'ordonnent grâce au refroidissement du bain de réaction et, après un temps de repos qui varie selon le gélifiant utilisé, un réseau faible est créé. Il est formé de jonctions entre ces hélices.

- **Gélification par entassement de chaînes**

Les chaînes polymériques s'associent entre elles en formant des rubans plissés qui s'entassent. Ce mécanisme nécessite à la fois la présence d'un cation en solution et d'une cavité entre les molécules, qui permet de recueillir le cation. La structure adoptée par les chaînes est appelée « boîtes à œufs ».

C'est le cas de la gélification des alginates : ils forment un gel en présence de Ca_2^+, comme on peut l'observer sur la **figure I.15**. Ainsi, la gélification passe par un stade lors duquel les polymères sont individuels, puis par la formation de chaînes, pour enfin aboutir aux « boîtes à œufs ».

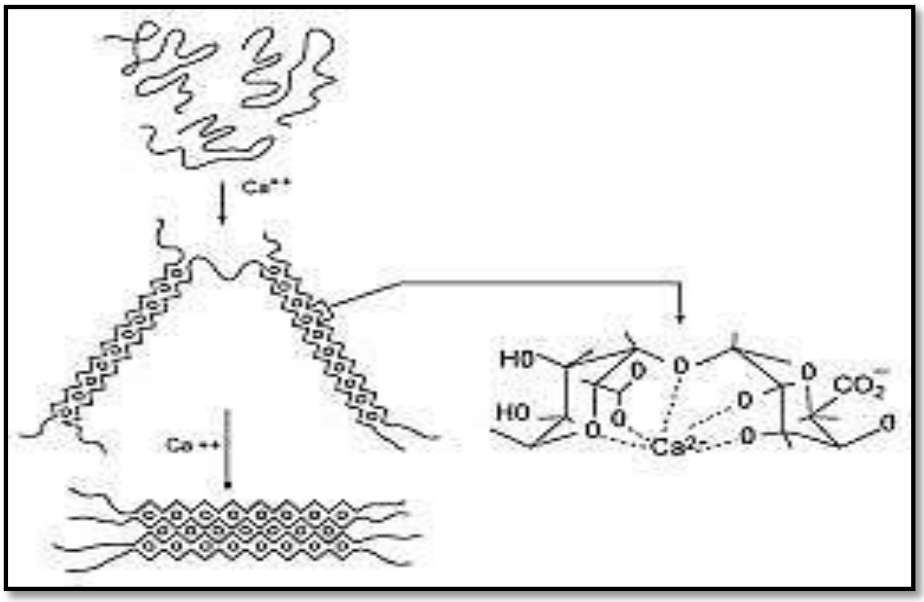


Figure I.15 : La gélification par entassement de chaînes dans le cas des alginates

- **Congélation des gouttes (spray-congealing)**

Cette technique consiste à préparer un fond d'un matériau enrobant, généralement un corps dont le point de fusion est compris entre 50 et 120°C, dans lequel la matière active est solubilisée ou dispersée soit sous forme solide ou bien sous forme de microgouttelettes d'émulsion inverse E/H. Cette préparation est maintenue à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant. Les gouttelettes sphériques formées sont de taille uniforme puis ces gouttelettes ensuite se refroidissent[3]

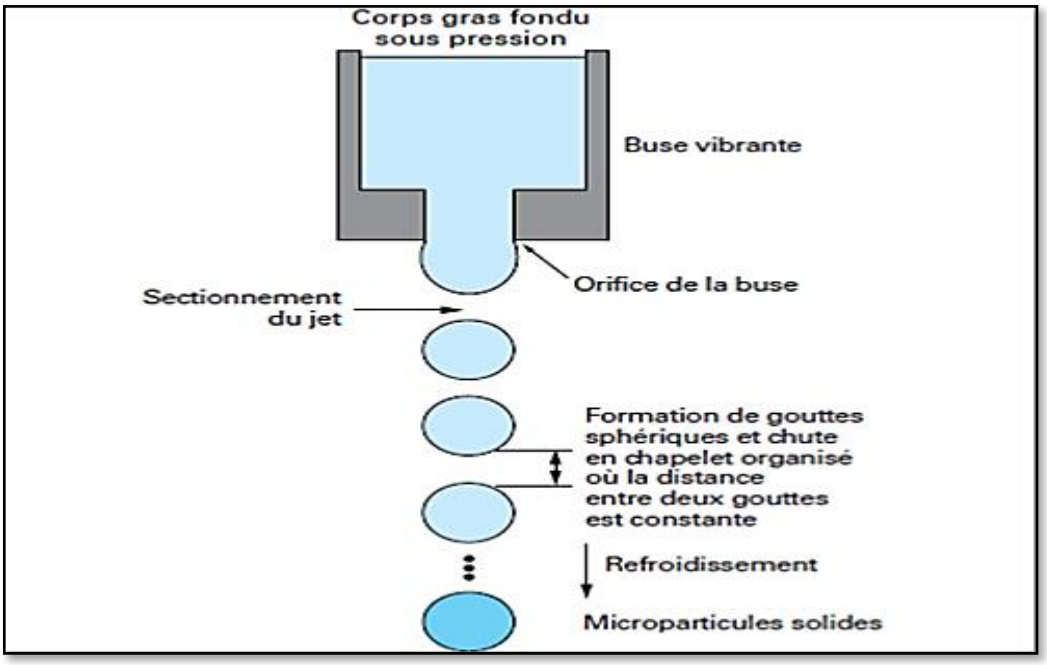


Figure I.16: Schéma de principe de congélation de gouttes[3]

- **Extrusion-sphéronisation**

La technique d'extrusion-sphéronisation peut être utilisée pour l'encapsulation de matières actives en poudre dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de préparer des microcylindres homogènes et réguliers[3].

- **Nébulisation-séchage**

La nébulisation-séchage est un procédé continu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaire sèche. Ce procédé comprend les 4 étapes séquentielles suivantes:

1. Nébulisation de la formulation liquide initiale pour former un aérosol.

2.Mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée.

3. Séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides.

4.Séparation de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé.

I.3.7 Avantages de la microencapsulation :

Les avantages de la microencapsulation sont nombreux comme :

-la protection maximale du principe actif (face à l'oxydation, la lumière, la température, l'hygroscopie, l'interaction avec d'autres composants…)

-Allonger la durée de vie des principes actifs;

-Faisabilité galénique (passage de la forme huileuse à la forme poudre);

-Protection des substances chimiques contre les réactions de dégradation comme l'oxydation;

-Libération contrôlée et ciblée de médicaments;

-Réduction du risque d'effets secondaires;

-Modification des caractéristiques physiques d'un matériau dans certaines formulations;

-Masquage de l'odeur ou du goût des comprimés, poudres et suspensions à croquer dans la pédiatrie .

I.4 MECANISME DE LIBERATION DES SUBSTANCES ENCAPSULEES

Il existe trois mécanismes primaires par lesquels les principes actifs peuvent être libérés d'un système de libération :

● Libération par diffusion

●Libération par gonflement suivi d'une diffusion

● Libération par dégradation

I.4.1 Libération par diffusion passive

La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération. La diffusion peut produire à l'échelle macroscopique à travers les pores dans la matrice ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaines de polymères[28].

Un mélange polymère/principe actif forme un système homogène ou un système matriciel. La diffusion se produit quand le principe actif passe de la matrice de polymère dans l'environnement externe. Comme le dégagement est continu, le taux diminue avec ce type de

système puisque le principe actif a progressivement une distance plus longue à traverser et c'est pourquoi il a besoin d'un temps de diffusion plus long pour être libéré. [28]

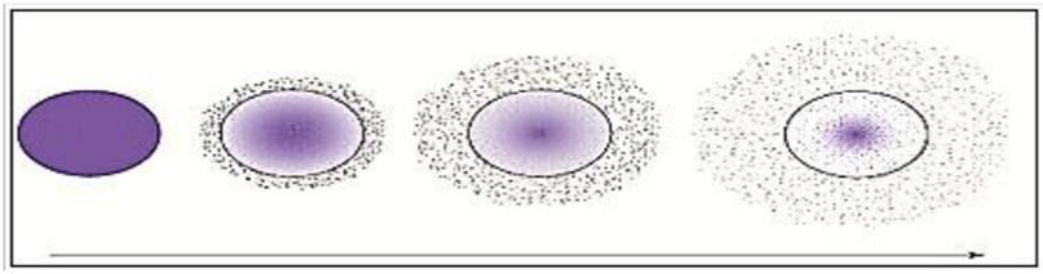


Figure I.17 : Schéma explicatif de la libération par diffusion passive[28].

I.4.2 Libération par gonflement suivi d'une diffusion

Un système de libération est conçu de sorte qu'il soit incapable de libérer son contenu jusqu'à ce qu'il soit placé dans un environnement biologique approprié. Les systèmes de libération contrôlée par gonflement sont initialement secs et quand ils sont placés dans le corps, ils absorberont l'eau ou autre fluides du corps et gonfleront. Ces systèmes permettent la diffusion du principe actif à travers le réseau gonflé dans l'environnement externe[28].La plupart des matières utilisées pour ces systèmes sont les hydrogels qui absorbent de l'eau ou autres fluides sans être dissous.

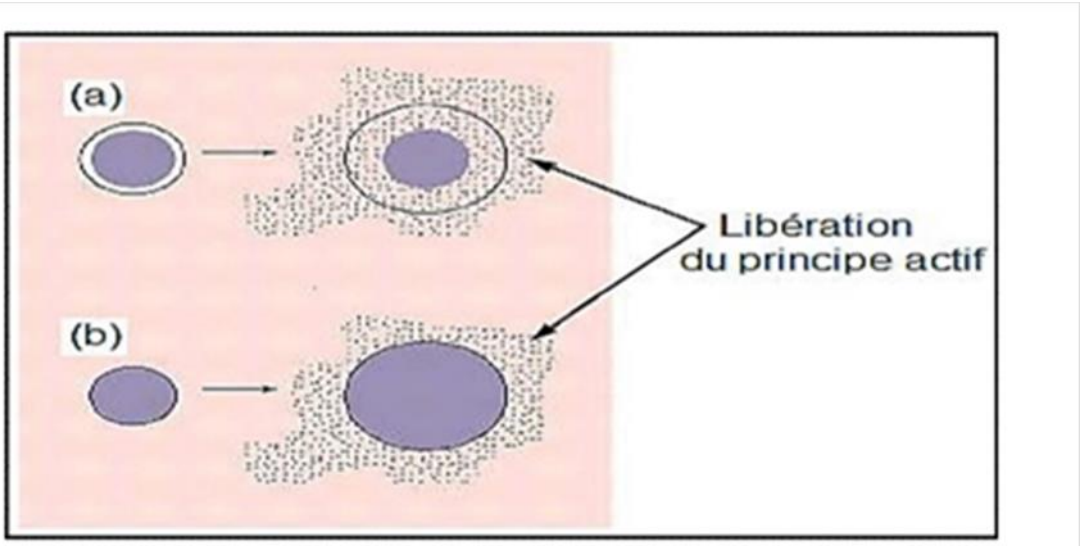


Figure I.18 : Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé: (a) système réservoir, (b) système matriciel[29]

I.4.3 Libération par dégradation

La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille faible biologiquement éliminable. Dans certains cas les produits de la dégradation entrent dans un processus métabolique[28].

La dégradation peut s'effectuer selon deux phénomènes :

a. Une hydrolyse en masse : la dégradation est uniforme dans toute la matrice polymère.

b. Une dégradation en surface : Pour quelques polymères dégradables, notamment les polyanhydrides et les polyorthoesters, la dégradation se produit uniquement sur la surface des polymères, ayant pour résultat un taux de rejet proportionnel à la surface du système de la libération de principe actif.

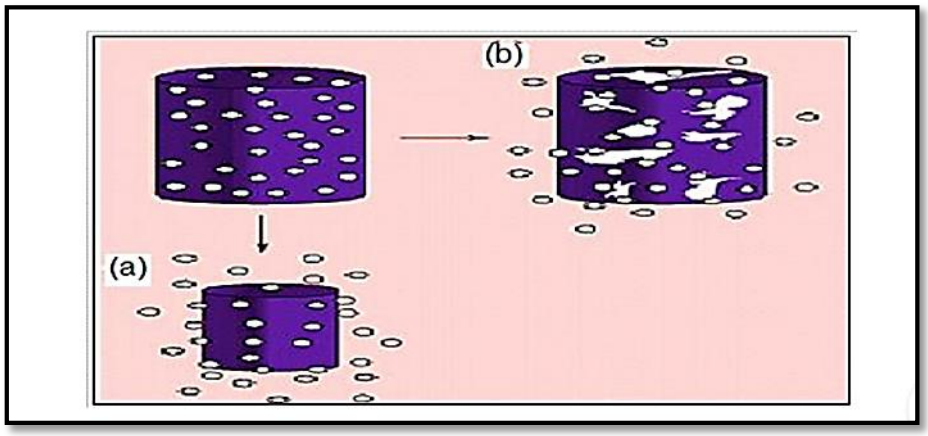


Figure I.19 : Libération par dégradation : (a) hydrolyse en masse, (b) dégradation en surface[28]

Les principaux paramètres pouvant influencer la libération d'un PA encapsulés ont[29] :

- La solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la paroi polymérique,
- Le taux d'encapsulation,
- Les interactions chimiques entre le PA et le polymère,

-Les caractéristiques morphologiques du système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme…etc.),

-Les caractéristiques du polymère tel que le poids moléculaire.

I.5 APPLICATIONS DES MICROPARTICULES

La microencapsulation présente un très large champ d'applications surtout au domaine pharmaceutique, domaine alimentaire en passant par la cosmétique, la parfumerie, les produits phytosanitaires, la chimie, la construction, et le domaine biomédical…

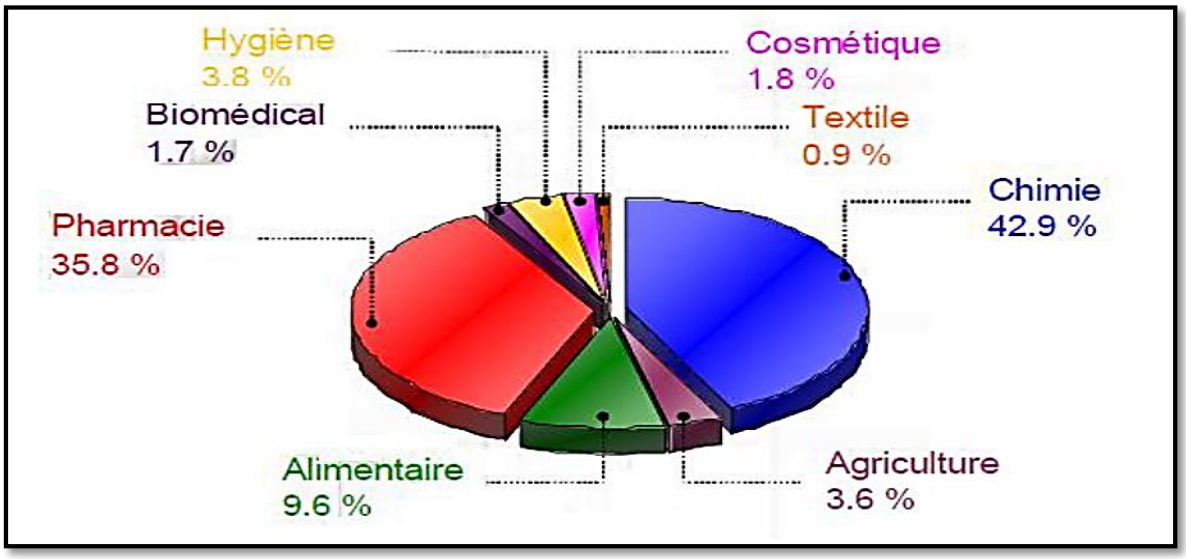


Figure I.20 : Les différentes applications de la microencapsulation

I.5.1 Applications dans l'industrie pharmaceutique

Une application majeure de la technique de microencapsulation dans le domaine pharmaceutique est l'administration contrôlée des médicaments. Un grand nombre de produits pharmaceutiques microencapsulés sont actuellement sur le marché, tels que les comprimés à libération contrôlée, sont utilisés pour traiter la douleur et la fièvre, pour soulager la douleur et à d'autres conditions inflammatoires, et pour les infections bactériennes. Les microsphères ont également été utilisées comme applications potentielles comme produits d'inhalation ou d'injection.

Les microcapsules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du principe actif. Elles sont véhiculées dans le corps. Puis par la dispersion et l'infiltration du médicament vers l'endroit ciblé, une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement les effets du médicament[13].

I.5.2 Applications dans l'industrie alimentaire

Actuellement, l'industrie alimentaire utilise de plus en plus de substances synthétiques ou naturelles fragiles, donc il est nécessaire de les protéger. Les ingrédients alimentaires fonctionnels (par exemple les arômes, les vitamines ou les antioxydants, etc.) sont sensibles au stress environnemental lors de la fabrication, du stockage et de la consommation du produit alimentaire, ces ingrédients se dégradent lentement et perdent leur bioactivité lors de la digestion dans l'estomac et l'intestin donc la microencapsulation est considérées comme une technique idéale pour préserver les propriétés bénéfiques de ces ingrédients alimentaires et contrôler leur libération au bon endroit et au bon moment et de masquer les goûts de certaines eux. Les techniques de séchage par atomisation sont généralement utilisées dans l'industrie alimentaire pour diminuer la teneur en eau et ainsi assurer une stabilité microbiologique des produits dont le séchage par pulvérisation consiste à encapsuler des ingrédients alimentaires tels que les arômes, les lipides…etc.

I.5.3 Applications dans le domaine cosmétique

La microencapsulation est parmi les techniques les plus utilisées dans le domaine cosmétique dont l'un de ces objectifs est d'utiliser des microcapsules comme réservoirs pour diverses substances cosmétologiquement actives et susceptibles d'être dégradées trop rapidement dans le milieu continu externe du produit : la vitamine E (action anti-radicalaire), des crèmes, des shampooings, des gels….etc[30].

I.5.4 Applications dans le domaine biomédical

La technologie de microencapsulation est mise en pratique pour l'immobilisation des cellules (Figure I.21), et la culture de cellules animales ou végétales et de micro-organismes. La membrane permet la perfusion sélective des milieux nutritionnels vers l'intérieur des microcapsules pour cultiver les cellules encapsulées mais empêche de grandes molécules toxiques de passer[13].

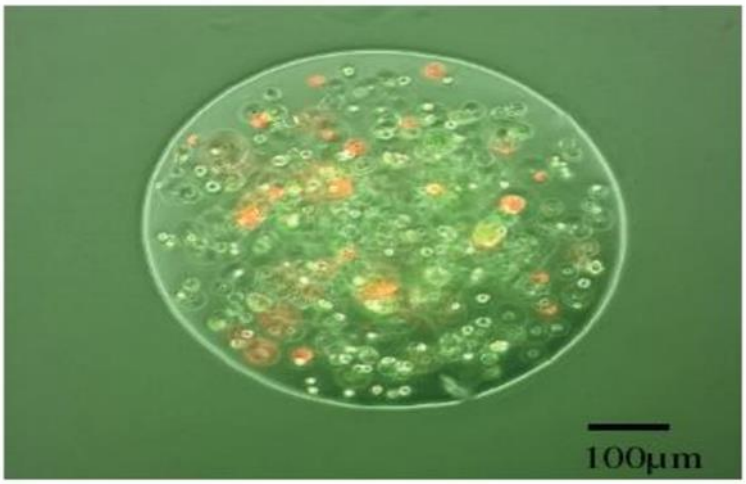


Figure I.21: Immobilisation de cellules vivantes dans une bille d'alginate[13].

I.6 CONCLUSION

La microencapsulation a donné la naissance à des nombreux produits commerciaux (des crèmes cosmétiques), toutefois, l'encapsulation est une technologie largement utilisée depuis de nombreuses années dans l'industrie. Ces procédés permettent de préparer des microparticules, le choix du procédé et de la formulation déterminent complètement les caractéristiques finales des microparticules (morphologie, structure, taille, teneur en matière active, stabilité, profil de libération….).

Dans l'industrie pharmaceutique, les microcapsules sont la plupart du temps utilisées comme vecteurs pour la libération contrôlées de médicaments.

CHAPITRE II

LES POLYSACCHARIDES

II.1 INTRODUCTION

Les polymères sont des macromolécules constitués par l'enchainement des petites molécules qui se combinent les unes aux autres, ces petits molécules sont appelées monomères. Lorsque les polymères sont d'origine naturels, c'est-à-dire produits par des êtres vivants sont des biopolymères.il y'a différentes familles de polymères parmi eux : les polypeptides, les polyesters et les polysaccharides.

Les polysaccharides (parfois appelés polyosides), sont des macromolécules formées par la polymérisation des glucides simples ou oses utilisés. Ce sont des polymères dont les constituants (monomères) sont des monosaccharides liés de manière répétitive par des liaisons glycosidiques. Ces composés ont des poids moléculaires très élevés, qui dépendent du nombre d'unités monosaccharidiques impliquées dans leur structure.

La gomme xanthane est un polysaccharide microbien possédant des propriétés particulières, dont un très grand pouvoir stabilisant. Ce biopolymère a été découvert par Allene Rosalind Jeanes du département américain de l'agriculture, lors de la recherche sur les biopolymères et leurs utilisations potentielles.

II.2. GENERALITES SUR LES POLYSACCHARIDES

Les glucides, encore appelés sucres ou hydrates de carbone, représentent avec les protéines, les lipides et les acides nucléiques, l'une des quatre grandes classes de constituant de la matière vivante[31].

On distingue les glucides simples (monosaccharides non hydrolysables) et des osides qui sont des polymères d'oses liés entre eux par des liaisons de type O-glucosidique. Ces derniers sont classés en deux grandes catégories selon leur degré de polymérisation :
Les polyholosides, polyosides ou glucanes nommés polysaccharides ; sont des polymères biologiques présents chez tous les êtres vivants, notamment dans les végétaux comme l'amidon, la cellulose et les hémicelluloses ; dans les animaux comme le glycogène et dans les microorganismes (bactéries, champignons, algues) comme le xanthane[32]

II.2.1. Définition des polysaccharides

Les polysaccharides sont définis comme des polymères de haut poids moléculaire, constituées d'un nombre élevé d'unités monosaccharidique, résultant de la condensation d'un grand

nombre d'oses. Chaque ose est lié à son voisin par l'intermédiaire d'une liaison osidique formée par élimination d'une molécule d'eau entre l'hydroxyle hémiacetalique en C1 d'un ose et l'un des hydroxyles de l'autre molécule osidique. Ils jouent des rôles primordiaux dans la mise en réserve de l'énergie et dans le maintien de l'intégrité structurale des organes[33].

II.2.2. Propriétés des polysaccharides

Les polysaccharides possèdent différentes propriétés qui sont exploitées dans différents domaines industriels. Ils peuvent présenter des viscosités élevées pour de faibles concentrations. De ce fait, ils sont largement utilisés comme agents stabilisants dans l'industrie alimentaire, cosmétique, pharmaceutique. Ils possèdent également des propriétés de rétention d'eau utilisées en pharmacologie. Des fortes sollicitations telles que les forts cisaillements des solutions des polysaccharides peuvent entrainer une dégradation mécanique qui peut résulter d'une dépolymérisation entrainant une modification des propriétés rhéologiques de la solution.

-La charge des polymères exerce aussi une influence sur leur comportement en fonction du pH ou de la présence de sel

-La viscosité d'une solution est en fonction de la taille de la structure des molécules. La structure des molécules influence leur flexibilité ou leur rigidité

-Les composés ramifiés sont souvent moins solubles que les composés linéaires et forment plus facilement des gels car les interactions intermoléculaires sont moins fortes.

II.2.3. Classification des polysaccharides

Les polysaccharides peuvent être classés selon : leur origine c'est-à-dire animal, végétal ou bactérien, leur structure, leur nature soit de réserve ou de structure.

II.2.3.1.Selon leur composition en monomères

La classification chimique permet de distinguer deux grands types de polysaccharides :

a-Homopolysaccharides :les homopolysaccharides (Homoglycanes) résultent de la condensation d'un grand nombre de molécules d'un ose[34]. Elles peuvent être classées en fonction de la nature de leur unité monosaccharides. Ils ne comportent qu'un seul type de monosaccharides (homogène) :

●Les glucanes sont des monomères de D-glucose

●Les galactanes sont des monomères de D-galactose

● Les xylanes sont des monomères de D-xylose

●Les chitosanes sont des monomères de D-glucosamine[35]

b-Hétéropolysaccharides: Ce sont des polysaccharides hétérogènes qui comportent plusieurs types d'oses et jouent un rôle important dans le tissu de soutien et la matrice extracellulaire de l'organisme. Ils sont constitués de longues chaines d'oses indépendantes ou liées à un noyau protéique[36]. Ces substances essentiellement végétales entrent dans la composition des gommes et participent à la constitution des enveloppes cellulaires bactériennes et des capsules.[35]

Tableau II.1 : Quelque hétéropolyosaccharides[37]

Hétéropolysaccharide	**Rôle biologique**
Chondritine sulfate	Constituant de la matrice extracellulaire
Inuline	Polysaccharides de réserve des plantes à rhizome
Héparine	Anticoagulant
Pectin	Groupe hétérogène de polysaccharides des parois des cellules végétales.

II.2.3.2. Selon l'origine

a-Polysaccharides d'origine animale: les polysaccharides animaux appartiennent à la famille des glycosaminoglycanes et sont issus des protéoglycanes (association GAG protéine par une séquence saccharidique).

Ces polymères sont soit impliqués dans la structure des tissus conjonctifs, soit dans des mécanismes de communications cellulaires via leurs propriétés fonctionnelles[38].

b-Polysaccharides d'origine végétale : Les polysaccharides végétaux appartiennent aux trois groupes principaux; les polysaccharides de structures (propriétés biomécaniques) qui composent la paroi pectocellulosique des cellules, les polysaccharides de réserve constituant des formes de stockage de carbone, les polysaccharides exsudats et enfin les mucilages. Les

polysaccharides végétaux sont utilisés dans de nombreux domaines industriels comme l'agro-alimentaire, l'industrie cosmétique ainsi que les industries pharmaceutique[38].

c- Polysaccharides d'origine d'algale : Les polysaccharides extraits des algues sont omniprésents dans la vie quotidienne. Ils constituent l'ensemble des phycocolloides qu'on retrouve dans la plupart des produits alimentaires industriels. Ils interviennent comme agents structurants des solutions aqueuses et représentent à eux seuls environ 40% des hydrocolloïdes produits dans le monde. Ils sont répartis en trois grands groups : les carraghenanes, les agars et les alginates[39]

d-Polysaccharides d'origine microbienne: les bactéries synthétisent plusieurs types de polysaccharides qui peuvent être classés en trois grands groupes selon leur localisation dans la cellule: le premier groupe rassemble les polysaccharides du cytosol, ils servent de source de carbone et d'énergie à la cellule, le second groupe concerne les constituants de la paroi tels que les acides téichoïques et les peptidoglycanes , le troisième groupe qui, réunit les polysaccharides élaborés par la cellule et secrétés dans le milieu[38].

II.2.3.3. Selon leur fonction biologique

a-Polysaccharides de réserve : les polysaccharides de réserve sont des ressources caloriques. Le glycogène et l'amidon qui sont les plus connus dans les cellules animales et végétales, des formes de stockage du glucose[35].

b-Polysaccharides de structure : Les polysaccharides de structure constituent la paroi des cellules végétales, sont très stables et très rigides et ne sont pas assimilables par l'être humain. Ils jouent cependant un rôle important dans l'alimentation humaine : ce sont les fibres alimentaires, dont les plus connues sont la cellulose et la pectine[32].

II.2.4. Applications des polysaccharides

Les polysaccharides sont des polymères naturels provenant de sources renouvelables; par conséquent, leurs caractéristiques telles que la biocompatibilité, la biodégradabilité, la bioadhésivité et la non-toxicité ainsi leurs disponibilitésà des coûts bas, expliquent leur grande utilisation dans la formulation des produits pour les applications alimentaires et cosmétiques. Ils peuvent contrôler la libération de médicaments en tant que supports polymères ou au moyen de la microencapsulation.

De même, les polysaccharides extracellulaires et les glucides de surface des bactéries activent le système immunitaire et sont utilisés comme vaccins et adjuvants dans le domaine biomédical[40].

Ils ont été utilisés pour améliorer le taux de guérison en chirurgie et en thérapie des brûlures par exemple [41]…etc

II.3. LES POLYSACCHARIDES D'ORIGINE MICROBIENNE

II.3.1.GOMME XANTHANE

Les bactéries produisent plusieurs types de polysaccharides classés selon leur localisation cellulaire. Certains ont un rôle de réserve et sont localisés dans le cytoplasme, d'autres sont des macromolécules constitutives de la paroi. Certaines espèces bactériennes excrètent dans leur environnement extracellulaire des polysaccharides associés ou non avec la membrane plasmique[42].

La gomme xanthane est un hétéropolysaccharides ramifié, dont l'unité de répétition est un pentasaccharide constitué d'une chaine principale cellulosique avec une alternance au C-3 de chaque résidu glucose, unechaine latérale formée d'un trisaccharide comportant des résidus a-mannose, acide glucuronique et b-mannose[38].
Il est produit par une bactérie phytopathogène, *Xanthomonascampestri* est largement employé dans l'industrie comme épaississant, stabilisant, émulsifiant et agent gélifiant.

II.3.1.1.Historique

Le xanthane a été découvert à la fin des années 1950 par les scientifiques du département américain de l'agriculture, lors d'un criblage visant à identifier des micro-organismes capables de produire des polymères hydrosolubles d'intérêt commercial[43][44].
Il a été commercialisé dans les années soixante par l'entreprise Kelco Company sous la marque Kelzan, et ce polysaccharide devient disponible sur le marché à partir de 1964[44][45].De nos jours, le xanthane est le polysaccharide d'origine microbienne le plus vendu au monde. En 2012, la production mondiale de gomme xanthane est estimée à plus de 110 000 tonnes ; les principaux producteurs sont la Chine (près des deux-tiers de la production), les Etats-Unis, la France, l'Autriche et le Japon[46].

II.3.1.2Définition

La gomme xanthane est un polysaccharide exocellulaire hydrosoluble de masse moléculaire élevée. C'est un polysaccharide synthétisé par l'espèce bactérienne *Xanthomanascampestris.*
Le xanthane est complètement soluble dans l'eau chaude ou froide, s'hydrate rapidement une fois dispersé et facilite la rétention d'eau en produisant des solutions très visqueuses à faible

concentration. De plus, ses solutions ont des viscosités uniformes dans un intervalle de températures allant de la congélation à presque l'ébullition et une stabilité thermique excellente.

Cette gomme a une bonne stabilité dans des conditions acides ou alcalines, sa stabilité en présence de sels et sa résistance aux enzymes la converti en un des principaux polymères utilisés dans l'industrie alimentaire.

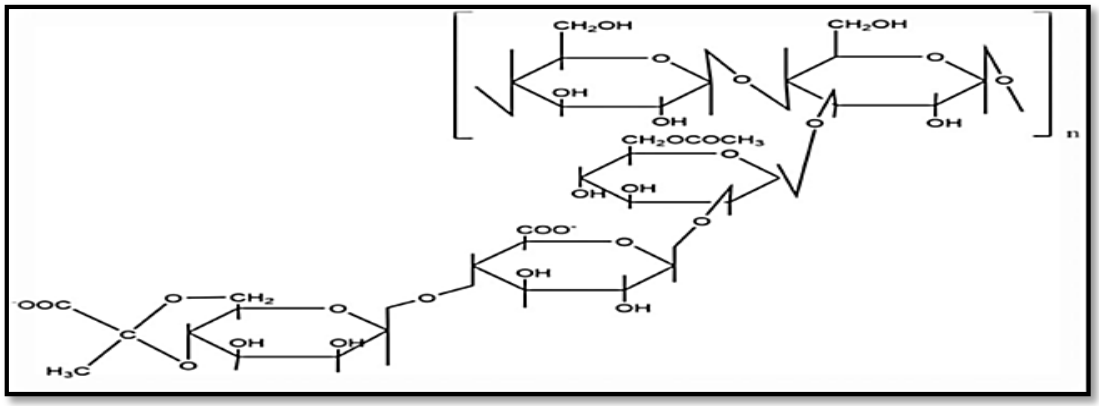


Figure II.1: Structure répétitive de la gomme de xanthane[47].

II.3.1.3. Fabrication

La gomme de l'xanthane est produite naturellement par une bactérie *Xanthomonascampestris*. Cette production peut être utilisée de manière industrielle par fermentation. Le procède industriel d'obtention de la gomme est un processus le plus souvent discontinu (dit en batch), qui comporte un certain nombre d'étapes présentées dans la figure II.2.

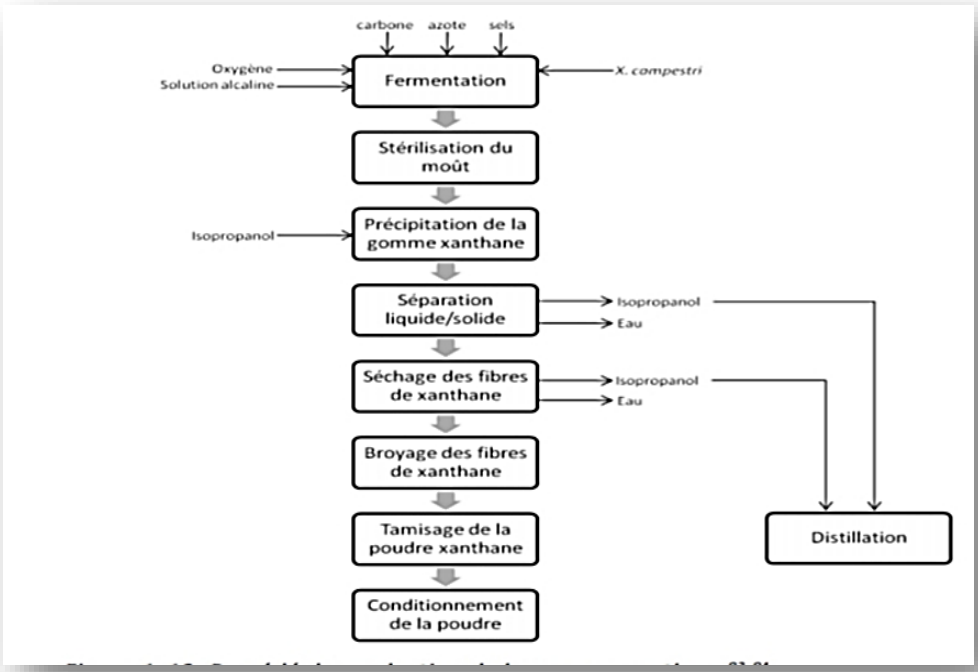


Figure II.2 : Procédé de production de la gomme xanthane.[48][45]

La première étape de ce procède consiste en la synthèse de la gomme par fermentation aérobie en milieu stérile et en présence de la bactérie *Xanthomonascampestris*. Le milieu de culture contient divers nutriments nécessaires à la bactérie : des sels, des sources d'azote et de carbone. La réaction se déroule à température et pH contrôles (respectivement entre 28 et 32°C et entre 6,5 et 7,5) jusqu'à la consommation totale du carbone.

En fin de fermentation, Le milieu réactionnel contient, outre le xanthane, des cellules bactériennes, des protéines et des nutriments résiduels. Plusieurs étapes de purification sont alors nécessaires pour éliminer ces impuretés. En premier lieu, le moût mélange est stérilisé thermiquement (entre 80 et 130°C) pendant une dizaine de minutes afin de tuer les bactéries *Xanthomonas.* Après refroidissement du milieu, le xanthane est alors précipité dans de l'isopropanol. Les fibres sont ensuite récupérées par filtration ou centrifugation, séchées, broyées et tamisées, et la poudre finale obtenue conditionnée. L'isopropanol usé, provenant des étapes de précipitation et de séchage, est purifie par distillation et réinjecté dans le processus de production. Par ailleurs, suivant les applications visées, des traitements supplémentaires peuvent être effectués sur la gomme lors de la fermentation, du processus de purification et après séchage. Le mout peut, par exemple, être chauffé en milieu basique afin d'ôter les fonctions acétate présentes dans le polymère, ou bien soumis à des étapes de purification plus poussées, dans le but d'éliminer toute trace de débris cellulaires[48].

II.3.1.4.Structure moléculaire de la GX

Le xanthane est un hétéropolysaccharide anionique constitué d'un squelette cellulosique linéaire de β-(1→4)-D-glucoses dont une unité sur deux est substituée en C3 par une chaine latérale trisaccharidique. Cette dernière contient un résidu D-mannose lié en α-(1→3), d'un acide D-glucuronique lié en β-(1→2) et d'un D-mannose terminal lié en β-(1→4). Près de la moitié des résidus D-mannose terminaux[49][50].

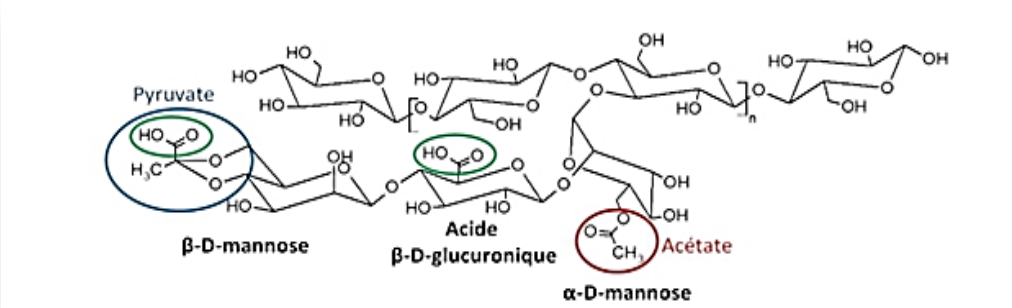


Figure II.3 : Structure chimique du xanthane.

Le xanthane comporte également des groupements acétate et pyruvate, situes respectivement sur le carbone 6 du mannose interne et sur les carbones 4 et 6 du mannose terminal. La proportion de ces groupements varie d'une gomme xanthane a une autre selon la nature de la souche bactérienne utilisée [51][52], les conditions de fermentation[45][53].

II.3.1.5 caractéristique physicochimique et rhéologique de la GX

La rigidité moléculaire structurelle de cette gomme lui donne des propriétés inhabituelles telles que la stabilité à la chaleur, la tolérance aux milieux acides et basiques ainsi elle lui donne une viscosité stable ce qui lui confère une résistance à la dégradation enzymatique.

a-Solubilité : Le xanthane n'est pas soluble dans les solvants organiques. Il est facilement soluble dans les hautes et basses températures. Il se dissoudre dans des solvants inorganiques notamment l'eau ou il se dissoudre complètement et facilement.

b- La viscosité: Les solutions aqueuses de GX sont très visqueuses. Cette viscosité n'est pas affectée par la température ni par le point de congélation et point d'ébullition c'est pourquoi il est choisi par l'industrie agroalimentaire car les propriétés des produits finis dans lesquels ils sont utilisés restent inchangées, qu'ils soient en réfrigération, à la température ambiante ou même dans des zones chaudes.

c-Propriétés rhéologiques: Les solutions de xanthane ont une importance dans la stabilisation des suspensions et des émulsions. Cette propriété pseudo-plastique améliore les caractéristiques sensorielles du produit final (sensation en bouche, libération d'arôme). Ces solutions sont aussi très sensibles aux changements de pH, Par exemple à un pH de 9 ou supérieur, le xanthane se desacétyle progressivement.

Toutes ces propriétés font de la gomme de xanthane un ingrédient très prisé dans l'industrie alimentaire, car elle offre de nombreux avantages[54].

II.3.1.6. Applications de la GX

Les applications de la gomme du xanthane dans l'industrie sont nombreuses et variées. En effet, grâce à sa nature et à ses propriétés, il est possible de utiliser comme agent texturant ou viscosifiant ou encore comme substituts de certains additifs, conservateurs ou gluten qui sont nocifs pour la santé pris en excès ou pour certaines personnes allergiques.

●Applications dans l'industrie alimentaire

-*Boissons industrielles et emballées aromatisées*: pour les boissons contenant de la pulpe de fruit, la gomme xanthane est utilisée pour maintenir les fruits en suspension, ce qui leur donne une meilleure apparence.

-*Produits faibles en gras* : une utilisation incroyable du xanthane est que les aliments à faible teneur en calories sont appliqués pour remplacer la sensation agréable produite par les aliments gras au lait de coco clair par exemple, on ajoute ce polysaccharide pour compenser le manque de graisse, et cela provoque une sensation semblable à celle du lait de coco avec de la graisse.

-*Sirops* : la gomme améliore la fluidité et l'adhésion des sirops aux fruits de la crème glacée ou des pancakes, contrôler le ruissellement et la pénétration.

●Applications pharmaceutiques et cosmétiques

La gomme xanthane est utilisée comme épaississant dans les sirops ou comme stabilisant dans les émulsions dans l'industrie. Pour les cosmétiques, il est utile pour la stabilité qu'il procure au pH, la température, les sels et les acides, ainsi que les changements de forces tels que l'agitation, sont donc largement utilisés dans les produits de nettoyage, les crèmes et les masques.[55]

II.4. XANTHANE MODIFIE

La présence de groupements neutres ou chargés sur le squelette carboné des polysaccharides ouvre la voie à diverses modifications chimiques. L'objectif de ces dernières est d'obtenir des systèmes de polymères avec des propriétés nouvelles ou améliorées comparées à celles du polymère non modifié (exemple : propriétés amphiphiles et/ou thermosensibles). Ces systèmes pourront être utilisés pour des applications variées.

Le xanthane a fait l'objet de plusieurs études visant à améliorer ses propriétés en solution ou à lui en conférer de nouvelles afin d'élargir sa gamme d'application. Les stratégies employées pour atteindre ces objectifs consistent à mélanger le xanthane avec d'autres composés, notamment des polymères, ou bien à modifier chimiquement les chaînes de ce polysaccharide. Ces modifications peuvent consister à faire varier les taux d'acétate et/ou de pyruvate[56][57][58][59][60][61]., ou encore greffer des composés sur les fonctions hydroxyle ou acide carboxylique du polymère.

II.4.1. Xanthane désacétylé

Il est connu que le résidu D-mannose interne de la chaine latérale du xanthane est substitué par un groupement O-acétyle à différents degrés de substitution par estérification[62].La réaction de désacétylation conduit à un dérivé désacetylé doté de propriétés particulières. Il s'agit d'une hydrolyse basique de la gomme xanthane dans un milieu alcalin en utilisant une base forte, souvent de l'hydroxyde de sodium (NaOH) ou de potassium (KOH) selon la réaction représentée dans la figure II.4.

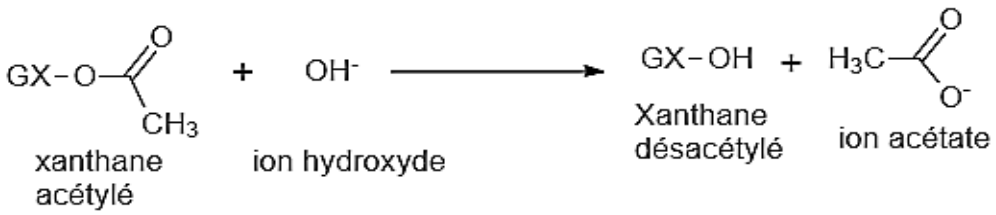


Figure II.4. Réaction de désacétylation de la gomme xanthane.

II.4.1.1. Avantages de la désacétylation du xanthane

L'utilité de la réaction de désacétylation du xanthane s'est avérée avoir un impact sur les diverses propriétés de ce polysaccharide. En éliminant le groupement acétyle, la réaction de désacétylation permet l'augmentation de la charge négative de la macromolécule et offre ainsi plus d'opportunités lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec d'autres biopolymères [63]. De plus, la diminution du poids moléculaire et l'amélioration de la solubilité du xanthane désacétylé sont des avantages considérables lorsqu'il est utilisé comme excipient pharmaceutiques. Il a été démontré que la modification par désacétylation a fourni à la gomme xanthane une bonne solubilité dans l'eau avec moins de réactifs chimiques, et l'incorporation de ces dérivés du xanthane désacétylés comme excipients dans les formulations pharmaceutiques à libération prolongée confère des propriétés plus intéressantes avec une meilleure efficacité [64]. Par ailleurs, le xanthane désacétylélors de son ajout aux films à base de l'amidon a donné un comportement d'absorption d'eau supérieur à celui au xanthane natifacétylé[65].

II.4.1.2.Techniques de caractérisation physico-chimiques

Pour la caractérisation, il est souvent nécessaire de recourir à plusieurs méthodes d'analyse physico-chimiques qui permettent non-seulement de confirmer la modification mais aussi de comprendre le comportement de ces nouveaux produits afin de mieux adapter leur utilisation. Parmi les techniques les plus utilisées on cite :

♦Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR)
♦RMN
♦Sec-Mals
♦Diffraction de rayons X (DRX)
♦Microscopie électronique à balayage (MEB)

II.5 CONCLUSION

Les polysaccharides sont des macromolécules bioactives largement répondues dans le monde, on les trouve partout et sous plusieurs formes, ils sont utilisés dans plusieurs domaines grâce à

de leurs caractéristiques et leurs propriétés spécifiques. Ce sont connus et exploités depuis de nombreuses années du fait de leur abondance, de leur caractère renouvelable, de leur non-toxicité et de leur biodégradabilité.

La majorité des polysaccharides employés dans les industries sont d'origines végétales ou produits par des algues ou par fermentation microbienne comme la gomme xanthane fournit par *Xanthosomas campestris.*

CHAPITRE III

PARTIE EXPERIMENTAL

III.1. INTRODUCTION

Le principal objectif de ce travail était de formuler des microparticules à base de xanthane et de xanthane modifié. Les microparticules obtenues étaient destinées à une application pharmaceutique pour la libération contrôlée de l'acide fusidique.

Une partie des expériences a été réalisée au niveaudu laboratoire des analyses deseaux à L'unité Algérienne Des Eaux (Unité de Médéa à quartier Qutiten) et l'autre partie a été réaliser au niveau de laboratoire de la faculté des Sciences (Université de Médéa).

Dans le contexte où s'inscrit notre travail, nous avons travaillé pour atteindre un objectif, qui consiste à appliquer le procédé de gélification ionique du biopolymère xanthane pour former des microcapsules chargés en principe actif : l'acide fusidique et par la suite de contrôler la libération.

A cet effet, la partie expérimentale se subdivise en deux (02) parties :

1. **Préformulation :** Cette partie du travail traite la caractérisation physico-chimique des matières premières utilisées à savoir la GX ainsi que le PA l'acide fusidique.
2. **Formulation des capsules :** Cette partie du travail expérimental a pour objectif la mise au point de la méthode d'encapsulation du PA par GX ainsi que la caractérisation physicochimique et biopharmaceutique des capsules obtenues.

III.2 MATERIEL ET METHODES

III.2.1 Matériels

Les équipements nécessaires sont listés dans le tableau III.1, ci-après :

Tableau III.1.Liste des équipements :

Matériel	Marques
Balance électrique	METTLER TOLEDO
Agitateur magnétique	VELP SCIENTIFICA
pH-mètre	HANNA
Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	PERKIN ELMER Spectrum Version 10.03.06
Spectrophotomètre UV visible	PERKIN ELMER
Viscosimètre rotatif	ESCLAB
Dissolution test	SOTAX
Pied à coulisse digital	ABSOLUTE DIGIMATIC
Viscosimètre	WTW

III.2.2. Réactifs et produits chimiques

Les produits utilisés au cours de ce travail sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau III.2. Caractéristiques des produits utilisés :

Produit	**Formule chimique**	**Masse Molaire ($g.mol^{-1}$)**	**Pureté**	**Fournisseur**
Chlorure d'aluminium	$AlCl_3$	133.34	99.8%	VWR CHEMICALS
Chlorure de sodium	NaCl	58.44	99.6%	PANREAC
Ethanol	C_2H_5OH	46.07	99%	PANREAC
Hydroxyde de sodium	NaOH	40	99%	Honeywell FLUKA

III.3 PREFORMULATION

La pré-formulation est l'étape de développement qui consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou biopolymères) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable et efficace. Le but de la pré-formulation est la préparation de l'étape de formulation. L'utilisation des méthodes d'études des différents facteurs pour comprendre et définir leurs l'influence, et la possibilité d'existence d'interactions entre les uns et les autres, et ainsi de prendre et fixer les bons choix pour tomber dans une bonne formulation.

III.3.1La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou spectroscopie IRTF

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou spectroscopie IRTF (ou encore FTIR, de l'anglais Fourier Transform Infra Red spectroscopy) est une technique utilisée pour obtenir le spectre d'absorption d'un échantillon solide, liquide ou gazeux.

Une spectromètre IRTF permet de collecter simultanément les données spectrales sur un spectre large. Ceci lui confère un avantage significatif sur les spectromètres à dispersion qui ne peuvent mesurer l'intensité que dans une gamme réduite de longueurs d'onde à un instant donné. La spectroscopie IRTF est une méthode d'emploi courant, qui permet de déterminer avec une grande précision les structures moléculaires d'un échantillon.

Un spectre IR est représenté sur un graphe qui reporte la transmittance

$$T = -\ln\frac{1}{A} \qquad (\boldsymbol{III.1})$$

Avec:

T:la transmittance

A:l'absorption

a- Principe de la méthode

La spectroscopie IR est une technique d'analyse permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans un échantillon et d'en caractériser les groupements moléculaires afin d'obtenir de nombreuses informations sur la conformation et les éventuelles interactions. Dans le cas de molécules biologiques, elle permet de détecter des variations spectrales liées à différents constituants macromoléculaires comme les acides nucléiques, les lipides, les glucides ou encore les protéines présents dans le spécimen étudié, de façon qualitative et quantitative. Notons que seule une molécule ayant une variation de son moment dipolaire, peut être active en IR. La région infrarouge est localisée entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes.

Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 µm à 1000 µm. Il comprend 3 zones : -

le proche infrarouge (0,8 à 2,5 µm soit 12500-4000 cm-1), le moyen infrarouge (2,5 à 25 µm soit 4000-400 cm^{-1}), et le lointain infrarouge (25 à 1000 µm soit 400-10 cm^{-1}).

Le spectre infrarouge représente l'absorbance « A » en fonction de la longueur d'onde « λ » qui est traditionnellement exprimée sous la forme du nombre d'onde « ν ». ν= 104 /λ en cm^{-1} Avec λ en µm. le moyen IR reste le plus adapté et le plus utilisé pour l'étude de la composition moléculaire d'un échantillon. Le phénomène de réflexion est perturbé par l'existence d'une onde transversale appelée « onde évanescente » qui pénètre de quelques micromètres dans l'échantillon qui se trouve en contact avec le cristal dans lequel se produit la réflexion interne. Lorsque l'échantillon absorbe la lumière, une partie de l'énergie lumineuse est retenue par celui-ci et la réflexion totale est atténuée. Ce système permet d'analyser l'échantillon tel qu'il est sans conditionnement préalable.

III.3.2.Spectrophotométrie UV-visible

La spectrophotométrie UV-visible permet la mesure de la quantité de lumière absorbée à chaque longueur d'onde des bandes ultraviolettes et visibles du spectre électromagnétique. L'absorption de la lumière fait passer des électrons d'un niveau d'énergie plus bas, état stable (correspondant à une orbitale liante σ ou π ou non liante n) à un niveau d'énergie plus élevée ou état excité (celui d'une orbitale anti-liante σ* ou π*) : on peut provoquer les passages : σ → σ*, τ → τ* , n → σ* , n → τ* .

Cette technique sert à élucider la structure des molécules organiques en indiquant la présence ou l'absence de conjugaisons dans un échantillon donné, elle sert d'avantage à déterminer les concentrations inconnues.

a. Principe de la spectroscopie UV-VIS

La spectrométrie d'absorption moléculaire dans le domaine ultraviolet (UV), de 185 à 380 nm environ, et visible (VIS), de 380 à 800 nm environ, est une technique courante de contrôle et d'analyse de composés chimiques. Elle s'applique à des groupements d'atomes (ex : molécules, polymères) qui absorbent le rayonnement électromagnétique dans le domaine UV-VIS.

L'absorption de la lumière UV-VIS par les molécules se produit, comme pour les atomes, du fait de transitions électroniques entre différents niveaux d'énergie. Un électron à l'état fondamental absorbe des radiations d'une énergie E suffisante pour l'élever à un niveau d'énergie supérieur, l'état excité.

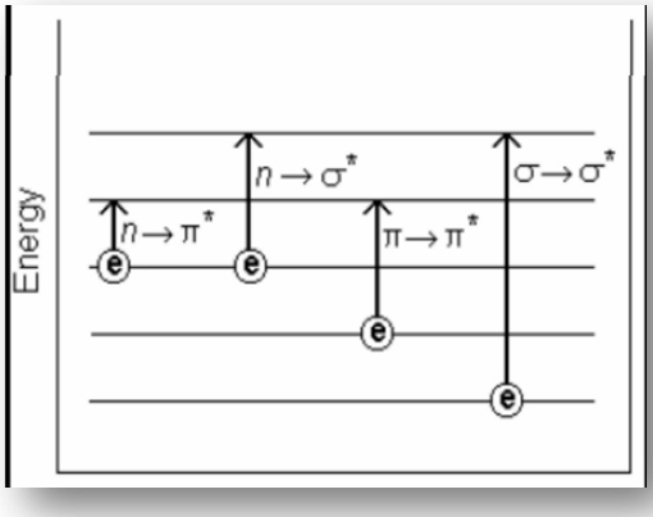


Figure III.1 : Transitions électroniques

Les longueurs d'onde d'absorption d'une molécule organique dépendent de l'énergie de liaison de ses différents électrons[66] . La substance à analyser est exposée à une radiation lumineuse de longueur d'onde «λ» déterminée ou variable. Une partie de cette lumière (I0) est absorbée par cette substance, provoquant de ce fait des changements dans la molécule ; l'autre

Partie de la lumière est transmise (I). L'absorption de cette radiation est déterminée par la loi de Beer-Lambert donnée par la relation suivante :

$$T = \frac{I}{I_0} = e^{\varepsilon.c.l} \qquad \textbf{(III.2)}$$

Avec :

I0 : intensité de la lumière incidente.

I : intensité transmise.

ε : coefficient d'extinction dépendant de la nature de la substance et de la longueur d'onde de la radiation.

C : concentration de la substance analysée (en mol/l).

L : épaisseur traversée (en cm).

T : Transmittance.

D = -log T.

D : absorbance (ou densité optique).

III.3.3 Principe actif : l'acide fusidique

L'acide fusidique est un antibiotique bactériostatiquede structure stéroïdienne, inhibant la synthèse protéique des bactéries à faible concentration et ayant un effet bactéricide à plus forte concentration. Il est avant tout un antibiotique antistaphylococcique qui doit être utilisé en association avec un autre antibiotique actif sur le staphylocoque. Il possède une bonne pénétration tissulaire mais ne diffuse pas dans le LCR. Son métabolisme est principalement hépatique et il est éliminé à plus de 95% dans la bile[67].

Tableau III.3 : Propriétés générales de l'acide fusidique

Identification	Apparence: solide
Propriétés chimiques	Formule brute:($C_{31}H_{48}\ O_6$)
	Masse molaire : 516.7092 g.mol^{-1}
	pKa : 5.35
Propriétés physiques	Solubilité : peu soluble dans l'eau et soluble dansles alcools, l'acétone et le chloroforme
	Température de fusion : 192.5°C

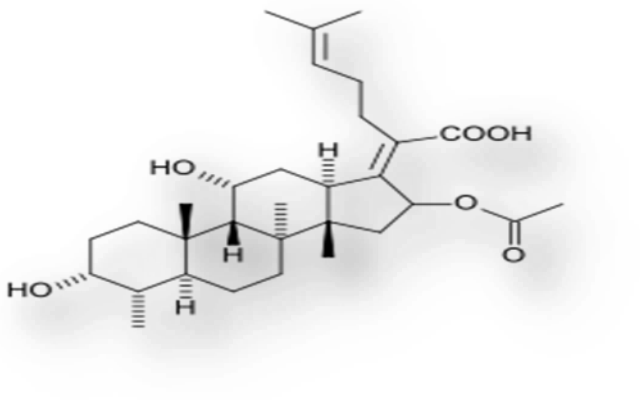


Figure III.2 : Structure chimique de l'acide fusidique

III.3.3.1.Identification par FTIR

Une prise d'essai de 1 à 2 mg de la substance à analyser est mélangée avec 100 mg de KBr dans un mortier en Agathe. Le mélange est finement broyé puis mis dans la pastilleuse. Avec les spectromètres IRTF, on enregistre le spectre IR de l'échantillon.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'ondecompriseentre4000 et 400cm−1

III.3.3.2. Dosage de l'acide fusidique par spectroscopie UV-Visible

a. Détermination de la longueur d'onde optimale

Un balayage dans le domaine UV-Vis est effectué afin de déterminer la longueur d'onde optimale λmax, correspondant à l'absorption de l'acide fusidique dans différents milieu de

dissolution. Pour la détermination de λmax, Les solution de l'acide fusidique sont préparées dans les solutions tampon à pH=1.2 et pH=6.8

L'étude du spectre ultraviolet de l'acide fusidique permettra de noter deux maximums correspondant aux λmax pour le milieu acide à pH= 1.2 et pour le milieu basique pH =6.8.

b. Préparation des solutions tampons

- ✓ Préparation de la solution tampon pH=1.2à base de KCl 0.2M et HCl 0.2M :50ml de la solution de chlorure de potassium à 0.2 M sont mélangées avec 85ml de la solution d'acide chlorhydrique à 0.2M, puis on complète à l'eau distillée jusqu'à 200 ml [68]
- ✓ Préparation de solution tampon pH 6.8 à base de KH2PO4 0.2M et NaOH 0.2M :50ml de la solution de dihydrogénophosphate de potassium à 0.2 M sont mélangées avec 22.4 ml de la solution d'hydroxyde de sodium à 0.2M, puis on complète à l'eau distillée jusqu'à 200 ml.[68]

c. Détermination de la courbe d'étalonnage :

Les courbes d'étalonnage sont réalisées dans deux solutions tampons différentes qui sont le tampon gastrique pH=1.2 et le tampon intestinal pH=6.8 Les deux courbes d'étalonnage sont réalisées comme suit :

- Préparer une solution mère de (Principe actif)
- Préparer des dilutions de principe actif à partir de la solution mère.
- Mesurer la densité optique (DO) de toutes les solutions diluées pour (pH =1.2) et (pH=6.8)
- Tracer la courbe d'étalonnage représentant DO = f(c).

III.3.4 Matrice polymérique

Les biopolymères utilisés, est la gomme de xanthane (XG) et son dérivé désacétylé, qui ont été caractérisés en mesurant leur pH et leur viscosité afin de déterminer les différentes conditions opératoires adéquates à la réalisation de ce travail.

III.3.4.1 Gomme de xanthane

Le xanthane est largement employé dans l'industrie comme épaississant, stabilisant, émulsifiant et agent gélifiant

Tableau III.4: Propriétés générales de la gomme xanthane

Identification	Synonyme: gomme de maïs
	Apparence: poudre blanchâtre, inodore
Propriétés chimiques	Formule brute:$(C_{35}H_{49}O_{29})$ n
	Masse molaire : 10^6 g.mol^{-1}
Propriétés physiques	Solubilité: Soluble dans l'eau (donnant une solution fortement visqueuse, et insoluble dans les solvants organiques).
Commercialisation	Dénomination commerciale : E415

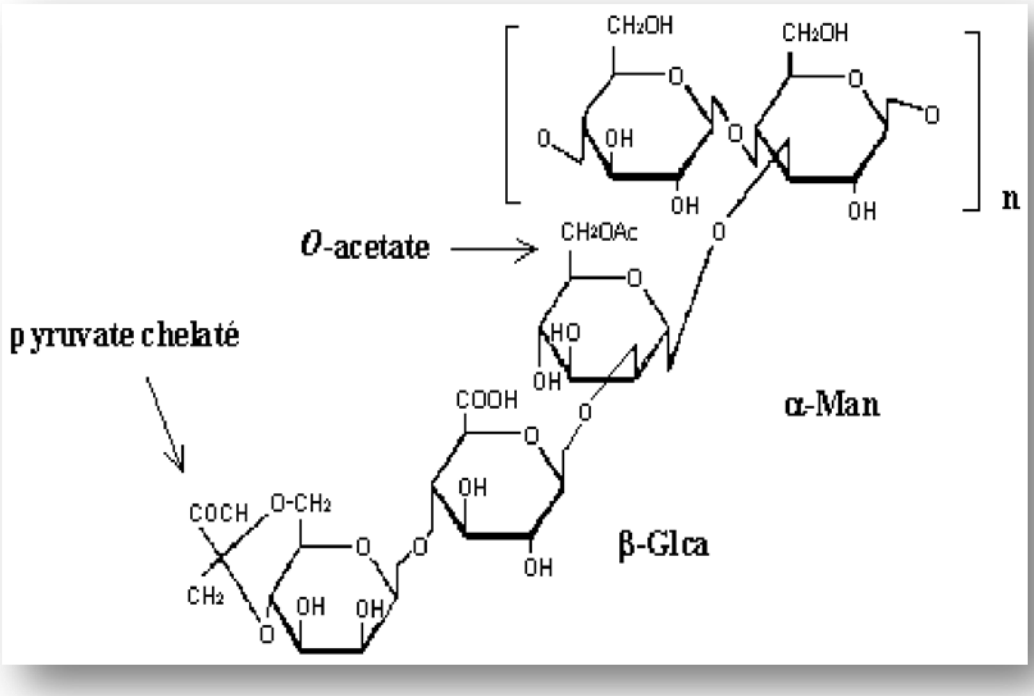


Figure III.3 : Structure chimique de la gomme xanthane



Figure III.4 : Aspect physique de la gomme xanthane

►Identification IRTF

L'analyse IRTF de la gomme xanthane a été réalisée en suivant le protocole décrit dans la section (III.3.3.1)

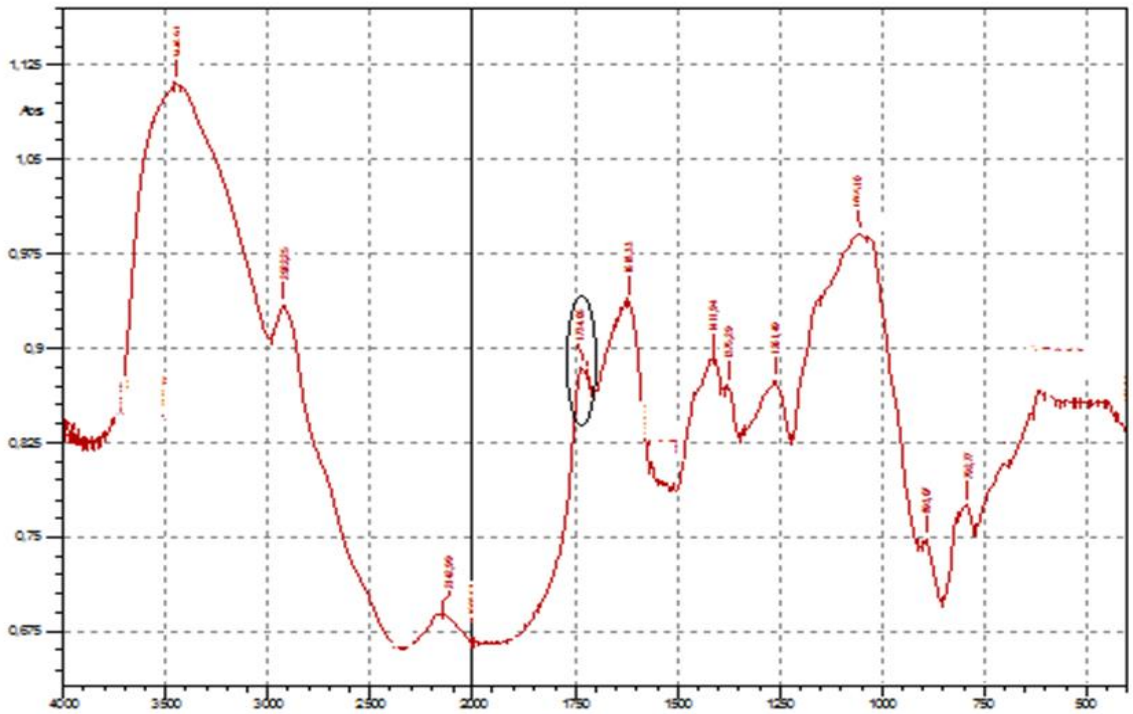


Figure III.5 : Spectre IRTF de la gomme xanthane

Interprétation :

L'analyse de spectres IRTF du GX native nous renseigne sur les caractéristiques de base de cette molécule. Les principaux pics distinctifs sont les suivants:

- ✓ La bande autour de 3650.cm-1,3000cm-1 est corresponde à l'élongation de groupement OH à une intensité forte.
- ✓ La bande autour de 3000cm-1, 2450 cm-1 est corresponde à l'élongation de groupement méthyle CH2 à une petite intensité
- ✓ La bande autour de 1500 cm-1, 1400 cm-1 est corresponde à l'élongation de groupement CH à une intensité moyenne
- ✓ La bande autour de 1200cm-1, 1350 cm-1 est corresponde à l'élongation de groupement éther R-O-R'
- ✓ La bande autour de 1900cm-1, 1700 cm-1 est corresponde à l'élongation de groupement ester R-C-O-O-R'

►Viscosité :

La viscosité est un des principaux paramètres mesurés lors de l'étude de l'écoulement de fluides.

Pour l'étude de la viscosité, des solutions aqueuses de xanthane native et xanthane désacétylé à différentes concentrations (1%, 1.25%,1.75%, 2%), seront préparées puis soumises au test à l'aide du viscosimètre rotatif. Ce test consiste à étudier la variation de la viscosité en fonction des différentes concentrations de GX et GXD.

►Détermination du pH :

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir une influence sur la stabilité physique d'un principe actif, ou modifier les caractéristiques rhéologiques, ou être responsable d'une incompatibilité entre les excipients et les substances médicamenteuses.



Figure III.6 : Appareil : pH-mètre

La mesure du pH des solutions de GX native et GXD dans l'eau distillée à différentes concentrations (1%, 1.25%,1.75 %, 2%) est réalisée à température ambiante.

- **Mode opératoire**

- ✓ Rincer l'électrode du pH mètre avec de l'eau distillée.
- ✓ Calibrer l'appareil avec les solutions tampons de pH différents.
- ✓ Rincer l'électrode du pH-mètre avec de l'eau distillée.
- ✓ Plonger l'électrode dans la solution à examiner et effectuer la lecture dans les mêmes conditions que pour les solutions tampons.
- ✓ Lire la valeur du pH indiquée dans l'écran du pH-mètre.
- ✓ Rincer l'électrode et la plonger dans la solution
- ✓ répéter les mêmes étapes pour les autres solutions de différente concentration.

Les résultats attendus lors de la détermination du pH des solutions GX et GXD sont proches à la neutralité.

►Détermination de la conductivité

La conductivité est une grandeur physique qui caractérise l'aptitude d'une substance à conduire le courant. La conductimétrie est la mesure de cette grandeur physique et le conductimètre c'est l'appareil utilisé pour mesurer la conductivité d'une solution.

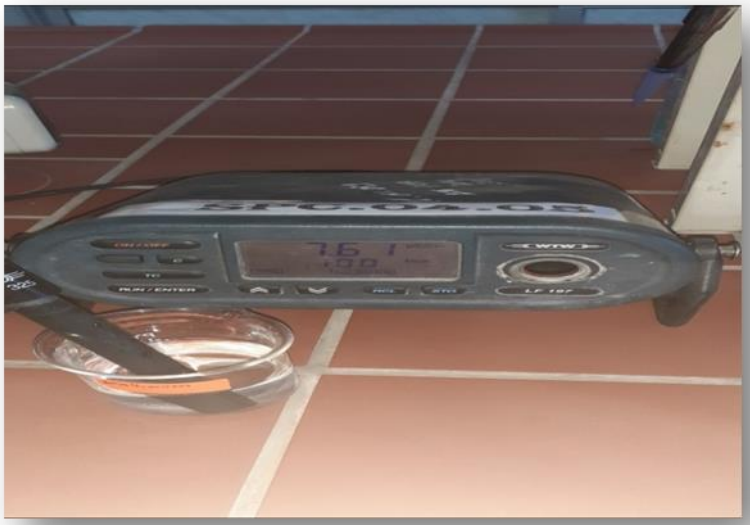


Figure III.7 : Appareil : conductimètre

La mesure de la conductivité des solutions de GX et GXD dans l'eau distillée à différentes concentrations (1%,1.25%, 1.75%,2%) est réalisée à température ambiante.

- **Mode opératoire**

✓ Rincer la sonde du conductimètre avec de l'eau distillée.

✓ Plonger la sonde dans la solution à examiner puis effectuer la lecture dans les mêmes conditions prises pour les solutions tampons.

✓ Lire la valeur de la conductivité représentée sur l'écran du conductimètre.

✓ Rincer la sonde et la plonger dans la solution et on répète les mêmes étapes pour les autres concentrations.

Les résultats attendus lors de la détermination de la conductivité sont des conductivités grandes pour GXD et sont moyennes pour le Xanthane native. Cette augmentation de la conductivité de la gomme xanthane désacétylé est responsable par l'augmentation du taux de dissolution aqueuse est ça à cause de l'élimination du groupe acétyle.

III.3.4.2 Xanthane désacétylé

Une désacétylation consiste en l'élimination d'un groupementfonctionnelacétyle (–CO-CH3) suite à un traitement basique, selon le mode opératoire suivant:

- Disperserune masse m de la gomme xanthane dans un volume d'éthanol, puis laisser la dispersion sous une agitation magnétique pendant 40min à température ambiante
- Ajouter graduellement 5ml d'une solution aqueuse concentrée de NaOH
- Retirer le mélange et le placer dans un chauffage à reflux à température de 80°C pendant 4h
- Verser sur le mélange ainsi obtenu une solution hydroalcoolique bien froide (80% d'éthanol)
- Neutraliser la dispersion par l'acide acétique
- Filtrer le produit obtenu par filtration sous vide en utilisant le papier filtre et laver le encore par l'éthanol
- Sécher la gomme désacétylée (GXD) dans l'étuve à 70°C pendant 24h, puis broyer la poudredans un mortier



FigureIII.8 : Procédé de désacétylation

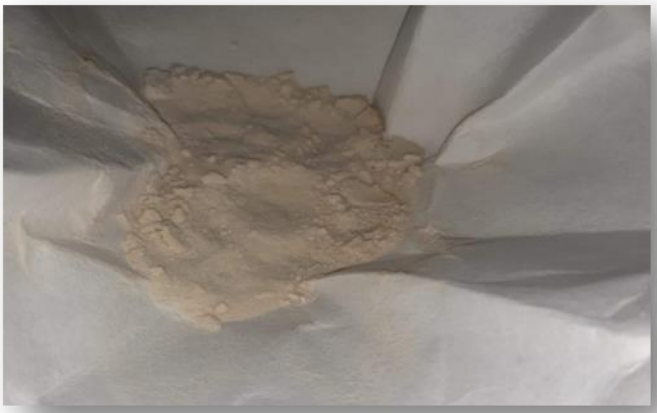


Figure III.9 : gomme xanthane désacétylé après filtration

Le produit obtenu est une poudre fine, de couleur blanchet. Ce produit soumis à différents tests physico-chimiques comme suit :

- **Identification IRTF**

L'analyse IRTF de la GXD a été réalisée en suivant le protocole décrit dans la section (III.3.3.1).

Le spectre d'absorption infrarouge de GXD a été enregistré à des nombres d'ondes comprises entre 400 et 4000 cm−1. Les résultats sont donnés par la figure III.6.

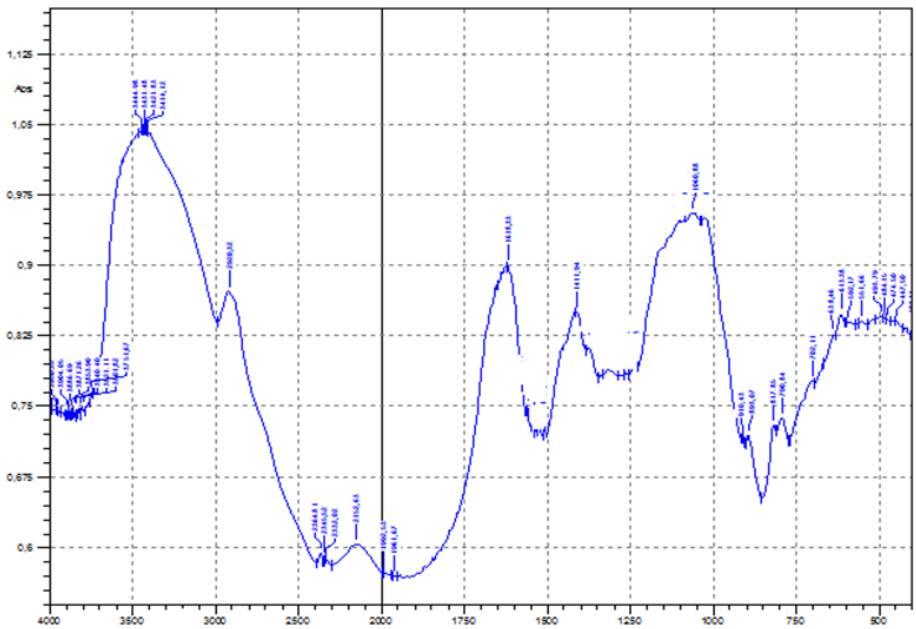


Figure III.10 : Spectre IRTF de la gomme xanthane désacétylée

Interprétation :

La Figure III.10 représente le spectre IR de la gomme xanthane désacétylé, Les principaux pics distinctifs sont les suivants :

- ✓ La bande autour de 3650.cm-1,3000cm-1 est corresponde à l'élongation de groupement OH à une intensité peu inférieure à celle de GX native.
- ✓ La bande autour de 3000cm-1, 2450 cm-1 est corresponde à l'élongation de groupement méthyle CH2 à une petite intensité
- ✓ La bande autour de 1500 cm-1, 1400 cm-1est corresponde à l'élongation de groupement CH à une intensité moyenne
- ✓ La bande autour de 1200cm-1, 1350 cm-1 est corresponde à l'élongation de groupement éther R-O-R' à une intensité inferieur à celle de GX native (diminution)
- ✓ élimination complète de la bande correspondante au groupe ester R-C-O-O-R'

Élimination complète du groupe ester nous permet de dire que la désacétylation a été bien eu lieu.

III.4 FORMULATION DES CAPSULES

Le principe consiste à faire tomber goutte à goutte la solution polymérique GX et/ou GXD mélangée au principe actif, ce mélange est ensuite extrudé goutte à goutte dans le milieu gélifiant constituéd'AlCl3 à 5%. Les capsules obtenues sont maintenues dans la solution pendant 1h à température ambiante sous une agitation lente et constante, puis filtrés et lavés avec de l'eau distillée et enfin laissés sécher à l'air libre. En général, les capsules formés sont sphériques et de taille homogène.

- ❖ **Mode opératoire**

- ✓ Peser des prises d'essais de bio polymère GX et GXD avec des concentrations de 1% 1.25% ,1.75% et 2 % en biopolymère, et les faire dissoudre dans 100ml de NaCl à température ambiante.
- ✓ faire le mélange sous une agitation magnétiquement vigoureuse jusqu'à dissolution complète du bio polymère.

- ✓ Introduire une prise d'essai du principe actif (acide fusidique), dans la solution de biopolymère sous agitation pendant 1h
- ✓ Remplir une seringue de 5ml par la solution obtenue et faire tomber cette solution goutte à goutte à travers l'orifice de la seringue dans un cristallisoir contenant une solution d'AlCl3 à 5% sous agitation à 100tr/min (Figure III.11).
- ✓ La concentration de la solution saline pour qu'elle doive être suffisante pour provoquer la gélification de la goutte de polymère a été fixée à5%.
- ✓ Les capsules formées sont filtrées et lavées deux fois avec de l'eau distillée.
- ✓ former des capsules à blanc (sans Pa) en parallèle pour compléter la caractérisation.
- ✓ Laisser sécher ces capsules à l'aire libre pendant 48h.

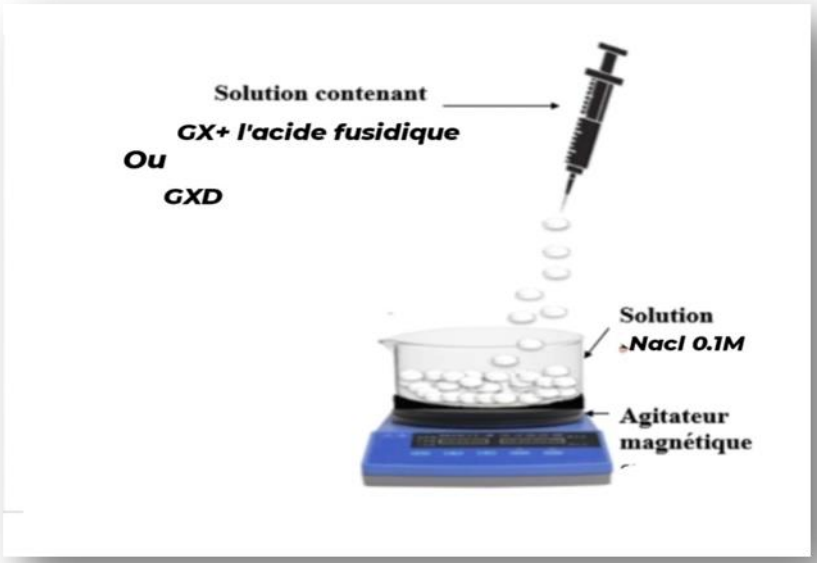


Figure III.11: Procédé d'encapsulation de l'acide fusidique par gélification du GX

Tableau III.5 : Formulation des capsules à base de GX ET GXD contenant le principe actif

Formulation N°	F1	F2	F3	F4
GX%	1	1.25	1.75	2
GXD%	1	1.25	1.75	2
Acide fusidique	2	2	2	2

III.5 CARACTERISAION PHYSICOCHIMIQUE DES CAPSULES

III.5.1 Morphologie des capsules obtenues

La structure générale sur la forme des capsules aux états humide et solide est effectuée par une observation visuelle au moyen d'une photographie immédiatement après formulation, et après 24 h du séchage.

-Nous observons que les capsules obtenues avant séchage gardent une morphologie d'une goutte.

-Plus la concentration du GX augmente plus les capsules sont grandes.

-après le séchage on remarque que les capsules dépourvues de l'eau et s'allongent légèrement

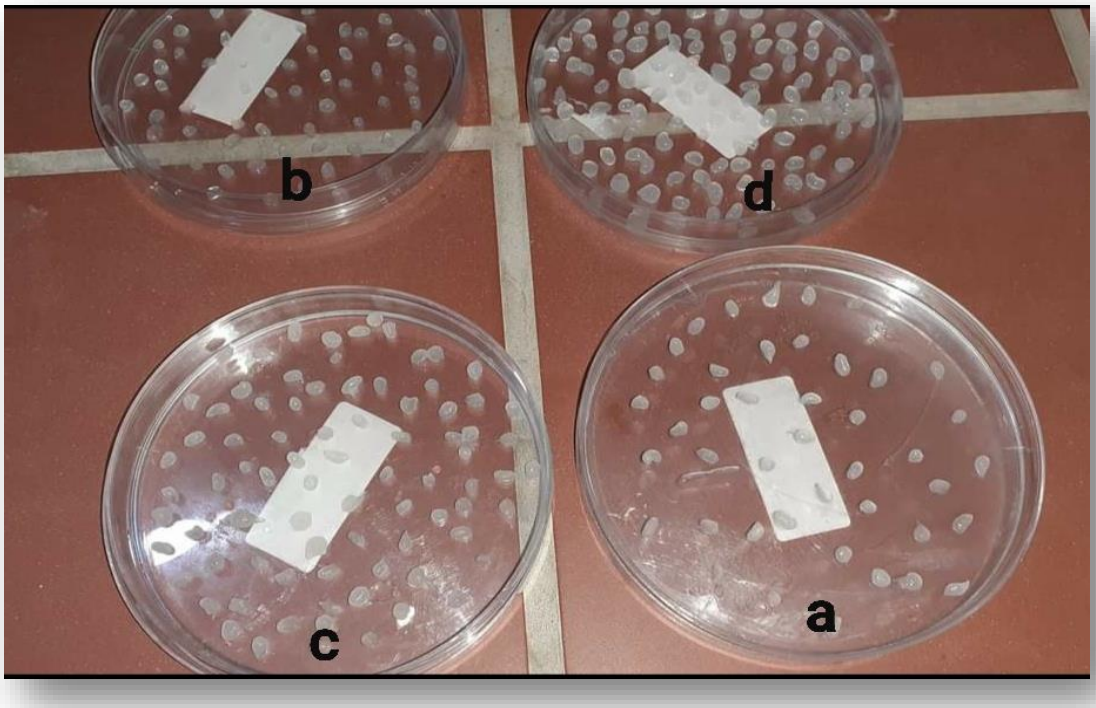


Figure III.12 : Microcapsules à base GX après filtration : (a) 1%, (b) 1.25%, (c) 1.75%, (d) 2%

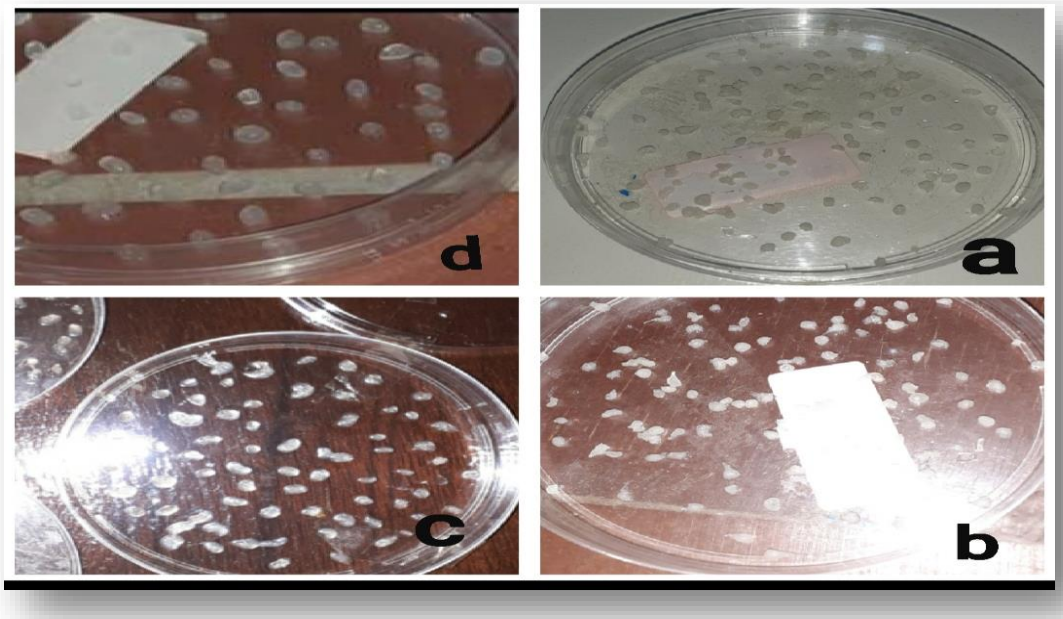


Figure III.13 : Microcapsules à base GX après séchage: (a) 1%, (b) 1.25%, (c) 1.75%, (d) 2%

III.5.2 Analyse granulométrique des capsules

La taille des capsules obtenues est mesurée par un pied à coulisse digital. Un choix de trois (03) séries contenant 20 capsules à chaque analyse est réalisé. Une analyse statistique de la moyenne est effectuée sur chaque série d'analyse.

III.5.3 Cinétique de gonflement des capsules

L'étude du gonflement permet d'établir la cinétique de pénétration du milieu de dissolution dans les capsules. Cette étude permet d'établir son taux d'absorption et son augmentation de volume au cours du temps. La technique d'analyse de la cinétique de gonflement est basée sur la gravimétrie[69].

.Cette méthode consiste à mesurer la quantité de liquide absorbée par les capsules en fonction du temps jusqu'à l'équilibre. Les capsules sont pesées puis placées dans le milieu de dissolution étudié. Deux milieux de dissolution sont testés :

- Milieu 1 : solution tampon pH =1.2
- Milieu 2 : solution tampon pH=6.8

❖ **Mode opératoire :**

- ✓ Peser environ 50mg de capsules sèche sur une balance analytique de précision.
- ✓ Incorporer les capsules soigneusement dans 25ml du milieu de dissolution.
- ✓ A des intervalles de temps réguliers, les capsules sont retirées du milieu de dissolution, posés sur du papier absorbant pour enlever l'excès de liquide,
- ✓ Peser les capsules obtenues à l'aide d'une balance analytique de précision. Les taux de gonflement sont calculés par la formule suivante :

$$\textbf{Taux de gonflement}\ (\%) = \frac{\mathbf{m_g - m_i}}{\mathbf{m_i}} \times \mathbf{100} \qquad (\mathbf{III.2})$$

Où:

m_i est la masse des capsules à l'état initial (au temps t 0) et m_g, est la masse des capsules à l'état gonflé (au temps t).

III.5.4 Détermination des taux d'encapsulations

La quantité de principe actif introduite dans les capsules est calculée par dosage spectrophotométrie UV-Vis[70].

❖ **Mode opératoire :**

Le taux d'encapsulation est calculé par dosage de la quantité de l'acide fusidique non encapsulée présente dans le filtrat récupéré après la filtration de formulation des capsules, à la longueur d'onde de 235 nm. Ils sont calculés par la formule suivante:

$$\boldsymbol{Taux\ d'encapsulation}(\%) = \frac{C_n \ - \ C_0}{C_0} \times 100 \qquad (\mathbf{III.3})$$

Avec :

C_0: Concentration initiale de l'acide fusidique

C_n: Concentration de l'acide fusidique non encapsulé.

III.5.5 Libération du principe actif à partir des capsules

L'étude de la libération est destinée à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques répondant aux normes de la pharmacopée[71]. Les informations suivantes sont données pour chaque préparation qui est soumise à l'essai de dissolution in vitro :

- ✓ L'appareil à utiliser,
- ✓ La composition, le volume et la température du milieu de dissolution,
- ✓ La vitesse de rotation ou le débit du milieu de dissolution,
- ✓ L'intervalle de temps, la méthode et le volume d'échantillonnage de la solution à examiner ou les conditions d'enregistrement continu,
- ✓ La méthode d'analyse,
- ✓ Les quantités de principes actifs qui doivent se dissoudre dans un intervalle de temps prescrit.

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique. On optera pour l'appareil à panier pour la réalisation de nos essais, étant donné qu'il offre une meilleure libération du principe actif lors de sa diffusion à partir des capsules et ce dans toutes les directions. Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'adsorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement. Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution. Aucun élément de l'appareil ni de l'assemblage dans lequel il est placé n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui de l'élément de rotation à faible régime. Il est préférable d'utiliser un appareil en verre qui permette l'observation de la préparation à examiner et de l'élément d'agitation pendant l'essai. Ce test permet d'obtenir les profils de dissolution traduisant la quantité de principe actif libérée en fonction du temps.

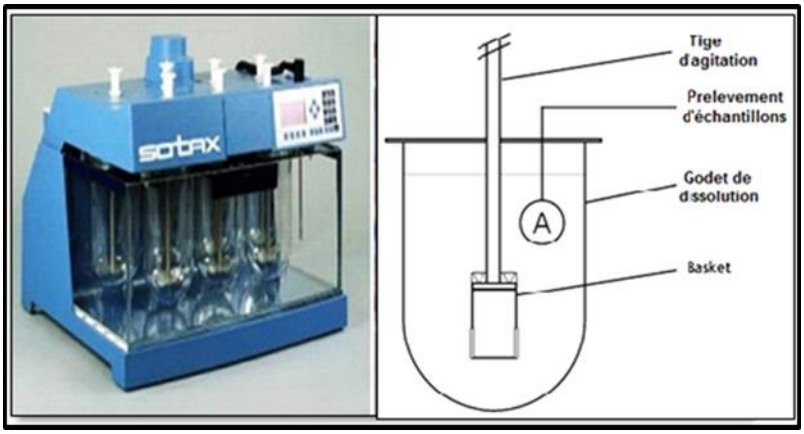


Figure III.14.: Test de dissolution SOTAX

❖ **Mode opératoire :**

- ✓ Introduire dans le récipient du test de dissolution le volume de 900ml du milieu de dissolution étudié (Solution tampon pH1.2 ou Solution tampon pH6.8).
- ✓ Equilibrez l'appareil Dissolution test à la température 37±0.5°C.
- ✓ Introduire 100mg de capsules dans le dispositif à panier muni d'agitateur.
- ✓ Mettre l'appareil en marche à 50 tr /min pendant 8heures.
- ✓ Procédez à des prélèvements de 10 ml d'échantillons à des intervalles de temps régulier.
- ✓ Effectuer le dosage sur chacun des échantillons prélevés, par spectroscopie UV-VIS à la longueur d'onde correspondant au milieu de dissolution étudié[69]
- ✓ La dissolution des capsules est réalisée pendant un temps de 02 heures dans le milieu de dissolution pH1.2 (milieu gastrique), et pendant 08 heures dans le milieu de dissolution pH7.4 (milieu intestinale)

III.6 conclusion

Durant ce travail, nous avons commencé par la modification chimique de la gomme xanthane native selon un mode spécifie ce qui nous a permettre à la fin d'obtenir un xanthane désacéthylé (GXD). Puis nous avons fait une caractérisation des solutions polymérique obtenus par plusieurs méthodes physicochimiques les plus importants sont : (FTIR, UV-Vis, conductimétrie…).

Lors de la caractérisation des deux biopolymères avec le FTIR on a pris comme résultat que la modification chimique de la GX native a été bien faite ; le spectre FTIR de la GXD a montré une élimination complète de la fonction est ertrouvable dans le spectre de GX.

Pour cette partie expérimentale on n'a pas eu le temps malheureusement de terminer la totalité du travail inclus les tests et la caractérisation à cause de cette période de pandémie

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

L'encapsulation dans le domaine pharmaceutique est une méthode connue pour protéger les principes actifs (PA) du milieu extérieur et conférer une libération contrôlée dans les différents milieux biologiques.

L'objectif de ce travail était la formulation et l'étude de la libération contrôlée de l'acide fusidique encapsulé dans des microparticules par la méthode de gélification de deux biopolymères: la gomme xanthane native (GX) et son dérivé désacétylé (GXD).

La gomme xanthane et son dérivé ont été soumis à une analyse par FTIR Les résultats de l'analyse a confirmé la désacétylation; par la disparition du pic correspondant au groupement acétyle sur le spectre FTIR du GXD en comparaison avec celui de GX native.

Des capsules ont été formulées par la méthode de la "gélification des gouttes" en utilisant des solutions de GX à des concentrations différentes allant de 1.0% à 2.0%, dans une solution de AlCl3 comme un milieu de la gélification. Les capsules formées devaient être soumises à des à des contrôles physico-chimiques et à une étude de libération du principe actif dans deux milieux différents, le milieu gastrique à (pH 1.2) et le milieu intestinal à (pH 6.8).

Ce travail mérite d'être complété et poursuivi par d'autres tests physico-chimiques tels que la microscopie électronique des capsules, l'étude de gonflement ainsi qu'une étude biopharmaceutique approfondie.

CONCLUSION GENERALE

Références bibliographiques

[1] N. A. Peppas and R. Langer, “New challenges in biomaterials,” *Science (80-.).*, vol. 263, no. 5154, pp. 1715–1720, 1994.
[2] R. C. Moreton, “Tablet excipients to the year 2001: a look into the crystal ball,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 22, no. 1, pp. 11–23, 1996.
[3] J. Richard and J.-P. Benoît, “Microencapsulation,” *Tech. l’ingénieur. Génie des procédés*, vol. 2, no. J2210, pp. J2210-1, 2000.
[4] D. Poncelet, D., Christelle, “Les méthodes de microencapsulation de A à Z (ou presque),” *Poncelet, Denis Dreffier, ChristelleMicroencapsulation des Sicences Aux Technol. Paris Lavoisier*, pp. 23–34, 2007.
[5] M. Jivraj, L. G. Martini, and C. M. Thomson, “An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets,” *Pharm. Sci. Technolo. Today*, vol. 3, no. 2, pp. 58–63, 2000.
[6] E. Gue *et al.*, “Accelerated ketoprofen release from polymeric matrices: Importance of the homogeneity/heterogeneity of excipient distribution,” *Int. J. Pharm.*, vol. 457, no. 1, pp. 298–307, 2013.
[7] N. Rouge, P. Buri, and E. Doelker, “Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery,” *Int. J. Pharm.*, vol. 136, no. 1–2, pp. 117–139, 1996.
[8] Y. W. Chien and S. Lin, “Drug Delivery: Controlled Release, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,” pp. 1082–1103, 2006.
[9] K. Andrieux, D. Desmaële, J. D’angelo, and P. Couvreur, “Nanotechnologies et nouveaux médicaments,” *Actual. Chim.*, no. 11–12, pp. 135–139, 2003.
[10] J. P. Benoit, P. Couvreur, J. P. Devissaguet, H. Fessi, F. Puisieux, and L. Roblot-Treupel, “‘ Carrier’ or" modulated distribution" forms, new systems for drug administration,” *J. Pharm. Belg.*, vol. 41, no. 5, pp. 319–329, 1986.
[11] D. J. McClements, E. A. Decker, and J. Weiss, “Emulsion-based delivery systems for lipophilic de doctorat bioactive components,” Wiley Online Library, 2007.
[12] R. Rodríguez, C. Alvarez-Lorenzo, and A. Concheiro, “Cationic cellulose hydrogels: kinetics of the cross-linking process and characterization as pH-/ion-sensitive drug delivery systems,” *J. Control. Release*, vol. 86, pp. 253–265, 2003.
[13] H. E. Peiyuan, “Conception et réalisation d’un système microfluidique pour le production de gouttes calibrées et leur encapsulation,” *Univ. Technol. Compiegne*, 2009.
[14] R. H. Wijffels, *Immobilized cells*. Springer Science & Business Media, 2001.
[15] T. F. Vandamme, D. Poncelet, and P. Subra-Paternault, “Microencapsulation: des sciences auxtechnologies,” *Lavoisier Tec Doc Paris*, 2007.
[16] M. La Devassine, “Microencapsulation: Une Nouvelle Approche,” *CARMA2005*, 2005.
[17] D. Poncelet, “Life is based on a combination of biochemistry and bioencapsulation,” *Trop J Pharm Res ; 6 685-686* , vol. 1, 2007.
[18] C. Onesippe, “Étude des systèmes polyélectrolyte-tensioactif en phase aqueuse et à l’interface liquide-gaz: application à l’élaboration de micro-capsules.” Montpellier 2, 2005.
[19] J. C. Soper, “Utilization of coacervated flavors,” ACS Symposium Séries,590, 1995, pp. 104–112.
[20] J. D. Dziezak, “Microencapsulation and encapsulated ingredients,” *Food Technol.*, vol. 42, no. 4, pp. 136–153, 1988.
[21] S. A. Patwardhan and K. G. Das, “Chemical methods of controlled release,” *Control. Release Technol. Bioeng. Asp. Wiley, New York*, 1983.
[22] S. J. Risch, “Encapsulation: overview of uses and techniques,” ACS Publications, 1995.
[23] G. Barratt, “Colloidal drug carriers: achievements and perspectives,” *Cell. Mol. Life Sci. C.*, vol. 60, no. 1, pp. 21–37, 2003.

[24] F. Theron, “Conception et mise en œuvre d’un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale.” 2009.
[25] “https://fr.wikipedia.org/wiki/procédés_de_polymérisation.” .
[26] P. He, “Conception et réalisation d’un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation.,” l’université de Nantes, 2009.
[27] “http://tpegelification.e-monsite.com/pages/le-processus-physico-chimique.html.” .
[28] C. Viebke, L. Piculell, and S. Nilsson, “On the mechanism of gelation of helix-forming biopolymers,” *Macromolecules*, vol. 27, no. 15, pp. 4160–4166, 1994.
[29] I. Galaev and B. Mattiasson, *Smart polymers: applications in biotechnology and biomedicine*. CRC Press, 2007.
[30] J. Guéry, “Emulsions doubles cristallisables: stabilité, encapsulation et relargage.” Paris 6, 2006.
[31] J. Monteuil and A. Verbert, “Analyse des glucides et des glycoprotéines,” *Tech. l’ingénieur. Anal. caractérisation*, vol. 5, p. 1, 1997.
[32] Y. Ruff, “Biopolymères dynamiques: Oligo-et polysaccharides.” Strasbourg 1, p. 308, 2008.
[33] B. J. Pharmacognosie, “phytochimie, plantes médicinales,” *Rev. Augment. Tec Doc, Paris*, pp. 34–102, 1999.
[34] J. Bruneton, “Pharmacognosie-Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée,” *Paris Tec Doc-Éditions médicales Int.*, p. 45, 2009.
[35] C. Moussard, *Biochimie structurale et métabolique*. De Boeck Supérieur, 2006.
[36] B. Sablonnière, H. Chap, and J.-Y. Le Gall, “Biochimie & biologie moléculaire,” pp. 78–79, 2006.
[37] M Guilloton, *Biochmie*, 3ème édit. Paris, 2013.
[38] C. Delattre, “Stratégie d’obtention d’oligosaccharides anioniques par dégradation enzymatique de glucuronanes.” Amiens, pp. 4–11, 2005.
[39] B. vian C Bajou etD Reis, *Le monde des fibres, Biochimie alimentaire,* 6ème édit. Belin, 2006.
[40] R. Lapasin and S. Pricl, “Rheology of polysaccharide systems,” in *Rheology of industrial polysaccharides: Theory and applications*, Springer, 1995, pp. 250–494.
[41] C. Schuerch, “Biomedical applications of polysaccharides,” in *Bioactive Polymeric Systems*, Springer, 1985.
[42] R. S. Singh, N. Kaur, and J. F. Kennedy, “Pullulan and pullulan derivatives as promising biomolecules for drug and gene targeting,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 123, pp. 190–207, 2015.
[43] V. J. Morris, “Bacterial polysaccharides. In ‘Food Polysaccharides and Their Applications,’ ed. by AM Stephen, GO Phillips, and PA Williams.” Taylor and Francis, London, pp. 413–443, 2006.
[44] K. Born, V. Landgendorff, and P. Boulenguer, “Polysaccharides from Prokaryotes.” Germany: Wiley, pp. 259–269, 2002.
[45] F. Garcıa-Ochoa, V. E. Santos, J. A. Casas, and E. Gómez, “Xanthan gum: production, recovery, and properties,” *Biotechnol. Adv.*, vol. 18, no. 7, pp. 549–579, 2000.
[46] A. Roy, “Synthèse et caractérisation de dérivés amphiphiles du xanthane,” Université du Havre, 2015.
[47] E. Shekarforoush, A. Faralli, S. Ndoni, A. C. Mendes, and I. S. Chronakis, “Electrospinning of xanthan polysaccharide,” *Macromol. Mater. Eng.*, vol. 302, no. 8, 2017.
[48] G. Hublik, “Xanthan,” *Polym. Sci. a Compr. Ref. Elsevier, Amsterdam, Netherlands*, vol. 10, pp. 221–229, 2012.
[49] P. Jansson, L. Kenne, and B. Lindberg, “Structure of the extracellular polysaccharide

from Xanthomonas campestris," *Carbohydr. Res.*, vol. 45, no. 1, pp. 275–282, 1975.
[50] L. D. Melton, L. Mindt, and D. A. Rees, "Covalent structure of the extracellular polysaccharide from Xanthomonas campestris: evidence from partial hydrolysis studies," *Carbohydr. Res.*, vol. 46, no. 2, pp. 245–257, 1976.
[51] L. G. Torres, E. Brito, E. Galindo, and L. Choplin, "Viscous behaviour of xanthan aqueous solutions from a variant strain of Xanthomonas campestris," *J. Ferment. Bioeng.*, vol. 75, no. 1, pp. 58–64, 1993.
[52] K. P. Shatwell, I. W. Sutherland, I. C. M. Dea, and S. B. Ross-Murphy, "The influence of acetyl and pyruvate substituents on the helix-coil transition behaviour of xanthan," *Carbohydr. Res.*, vol. 206, no. 1, pp. 87–103, 1990.
[53] J. A. Casas, V. E. Santos, and F. Garcıa-Ochoa, "Xanthan gum production under several operational conditions: molecular structure and rheological properties," *Enzyme Microb. Technol.*, vol. 26, no. 2–4, pp. 282–291, 2000.
[54] G. C. Barrere, C. E. Barber, and M. J. Daniels, "Molecular cloning of genes involved in the production of the extracellular polysaccharide xanthan by Xanthomonas campestris pv. campestris," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 8, no. 6, pp. 372–374, 1986.
[55] D. A. Angioloni, "La Gomme Xanthane dans l'Industrie Alimentaire."
[56] G. Holzwarth and J. Ogletree, "Pyruvate-free xanthan.," *Carbohydr. Res.*, vol. 76, pp. 277–280, 1979.
[57] I. H. Smith, K. C. Symes, C. J. Lawson, and E. R. Morris, "Influence of the pyruvate content of xanthan on macromolecular association in solution," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 3, no. 2, pp. 129–134, 1981.
[58] I. J. Bradshaw, B. A. Nisbet, M. H. Kerr, and I. W. Sutherland, "Modified xanthan—its preparation and viscosity," *Carbohydr. Polym.*, vol. 3, no. 1, pp. 23–38, 1983.
[59] M. Tako and S. Nakamura, "Rheological properties of deacetylated xanthan in aqueous media," *Agric. Biol. Chem.*, vol. 48, no. 12, pp. 2987–2993, 1984.
[60] M. Tako and S. Nakamura, "Rheological Properties of Depyruvated Xanthan in Aqueous Media1," *Agric. Biol. Chem.*, vol. 52, no. 6, pp. 1585–1586, 1988.
[61] L. Su, W. K. Ji, W. Z. Lan, and X. Q. Dong, "Chemical modification of xanthan gum to increase dissolution rate," *Carbohydr. Polym.*, vol. 53, no. 4, pp. 497–499, 2003.
[62] F. Garcia-Ochoa, V. E. Santos, J. A. Casas, and E. Gomez, "Xanthan gum : production , recovery , and properties," *Biotechnol. Adv.*, vol. 18, pp. 549–579, 2000.
[63] H. . Khouryieh, H. T.J, A. F, B. S, and A. S, "Influence of Deacetylation on the Rheological Properties of Xanthan – Guar Interactions," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 72, no. 3, pp. 173–181, 2007.
[64] M. Boudoukhani, M. M. Yahoum, S. Lefnaoui, N. Moulai-mostefa, and M. Banhobre, "Synthesis , characterization and evaluation of deacetylated xanthan derivatives as new excipients in the formulation of chitosan-based polyelectrolytes for the sustained release of tramadol," *Saudi Pharm. J.*, vol. 27, pp. 1127–1137, 2019.
[65] P. Veiga-santos, L. M. Oliveira, M. P. Cereda, A. J. Alves, and A. R. P. Scamparini, "Mechanical properties , hydrophilicity and water activity of starch-gum films : effect of additives and deacetylated xanthan gum," *Food Hydrocoll.*, vol. 19, pp. 341–349, 2005.
[66] E. Belyaeva, D. Della Valle, and D. Poncelet, "Immobilization of α-chymotrypsin in κ-carrageenan beads prepared with the static mixer," *Enzyme Microb. Technol.*, vol. 34, no. 2, pp. 108–113, 2004.
[67] "https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/acide-fusidique." .
[68] *Pharmacopée européenne,Iinsuline humaine.*, 9éme éditi. 2017.
[69] L. A, *Pharmacie Galénique., Bonne pratique de fabrication des médicaments*, 8èmeéditio. Masson., Paris, 2001.
[70] A. M. Stephen, *Food polysaccharides and theirs applications*. 270 Madison Avenue.,

NewYork, 1995.
[71] *Pharmacopée Américaine édition 2016 (USP38-NF29)*. .