République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Dr. YAHIA FARES de MEDEA
Faculté des sciences et de la technologie
Département génie des procédés et envirenment

Projet de Fin d'Etudes

Pour l'Obtention du Diplôme Master II

Option : Génie des Procédés Pharmaceutiques et Analytiques

Thème :

ELABORATION ET CARACTERISATION DES SYSTEMES DE VECTORISATION DES MATIERES ACTIVES

Encadré par :

Dr. ZOUAMBIA YAMINA
Dr. MAACHOU HAMIDA

Réalisé par :

AOUIMEUR KARIMA
HADDOU IMANE

Promotion 2013

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu ALLAH le tout puissant de m'avoir donné courage, volonté et santé pour achever ce travail.

Nous remercions de façon particulière Dr Zouanbia Yamina qui n'a cessé à nous encourager et de nous conseiller tout au long de la préparation de ce mémoire

Sans oublier tous les autres professeurs qui nous ont inculqué le savoir durant toutes ces années.

Nous exprimons nos remerciements à toutes personnes ayant contribué de prés où de loin à la réalisation travail.

Espérant a la fin que notre travail va satisfaire les membres du jury tout en acceptant leur évaluation qui nous fait plaisir

Karima

Imane

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail Tout d'abord :

Á mes chers parents qui m'ont aidés avec leurs encouragements tout au long de mon cursus scolaire.
Sans oublier, mes chers grands pères et mères qui n'ont cessé de m'aider par tous les moyens
et tous mes chers oncles et tantes
Á mes frères et mes sœurs
Á toute la famille AOUIMEUR

Á touts (es) mes amis qui ont passé avec moi de bons moments surtouts : M.Khadidja ,B.Hadda , B.Amel , Mebaka ,mon binôme Iman
Á mon professeur et promotrice Mme Yamina Zouambia

Sans oublier toutes la promotion LMD Génie Des procédés analytique et pharmaceutique 2013
Á tous ceux qui me sont chers

AOUIMEUR *KARIMA*

DEDICACE

Je dédie ce mémoire

Tout d'abord á ma chère grande mère

À mes chères parents qui m'ont aidée de leurs encouragement et touts les puissances pour réaliser mon travails

À ma chère sœur Amina

À mes chers frères

À toutes les tantes et les oncles

Á toute les familles HADDOU ,BOUKAMRA

Á touts (es) mes amis qui ont passé avec moi de bons moments surtouts : Hafidha ,Amina ,Rachida ,Somia , mon binome Karima

Á ma promotrice Meme Yamina Zouambia

Á Toutes la promotion de génie des procédés analytique et pharmaceutique «LMD »2013

HADDOU IMANE

Sommaire

Sommaire

Abréviation
Nomenclature
Liste des figures
Liste des tableaux
Résumé
Introduction générale
Conclusion générale

Chapitre I : synthèse bibiografique

I.1.Introduction……..….03

I.2.Les polymères……....03

I.2.1.Définition……03

I.3.Les biopolymères……..04

I.3.1.Les grandes classes de biopolymères issus du monde végétal..04

I.3.2.Les propriétés des biopolymère……...05

I.3.2.1.La biodégradabilité des biopolymères…….05

I.3.2.2.Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères……...06

I.3.2.3.Biocompatibilité et biorésorbabilité…….06

I.3.2.4.Propriétés chimiques……..06

I.3.2.5.Autres propriétés……....07

I.4. Les pectines……...08

I.4.1.Définition des pectines……..08

I.4.2. Structure des pectines……..08

I.4.3.Les nomenclatures des substances pectiques……..09

I.4.4. Types de pectine……....09

A. Les pectines hautement méthylées ou H.M (High Methoxyl…….09

B .lés pectines faiblement méthylées ou L.M (Low Methoxyl)……...09

I.4.5.Sources des substances pectiques…… 09

I.4.6.Propriétés physico-chimiques des substances pectiques ……...10
I.4.6.1. Détermination de la masse moléculaire des pectines …….10
I.4.6.2. Degré de méthylation ……....10
I.4.6.3. Degré d'acétylation……11
I.4.6.4. Degré d'amidation…….12
I.4.7. Domaines d'applications des substances pectiques…….. 12
A/Industrie alimentaire……..12
B/Industrie pharmaceutique…….13
C/Industrie cosmétique……..14
I.5.Microencapsulation …….14
I.5.1.Définition……....14
I.5.2. Intérêts de la microencapsulation …….....14
I.5.3.Types des microenparticules ……...15
A/ Les liposome.....15
B/Les microcapsules ……..15
C/Les microsphères……16
I.5.4.Caractéristiques générales des microparticules…….....16
I.5.5.Techniques de microencapsulation……..17
I.5.6. Procédés de microencapsulation……18
I.5.6.1.Procèdes physico-chimiques……..…18
A/ Coacervation ……18
A.1.Coacervation Complexe……..19
A.2.Coacervation simple……19
B/Emulsion et évaporation-extraction de solvant …….20
C/Gélification thermique « hot melt »…….....22
I.5.6.2.Procédés chimique……..…22
A/Polycondensation interfaciale ……..22
B/Polymérisation en milieu dispersé……23
I.5.6.3. Procédés mécaniques……..…24

A/Enrobage en lit d'air fluidisé (« spray-coating ») ……..24
B/Nébulisation-séchage « spray-drying » ……..25
C/Gélification des goutte……..25
D/Congélation des gouttes…….25
I.5.7.Domaines d'application des microparticules……27
I.6. Libération contrôlée d'une matière active……..28
I.6.1.Introduction…….28
I.6.2. Mécanismes de libération contrôlée…….30
I.6.2.1 Libération par diffusion……..30
I.6.2.2. Libération par gonflement suivi d'une diffusion……..31
I.6.2.3. Libération par dégradation……...32
I.6.3.Paramètres influençant la libération d'un PA.....33
I.6.4.Profils de libération obtenus à partir de différents types de Microparticule……..33

I.7. Conclusion……..34

Chapitre II : ETUDE EXPERIMENTALE

II.1. Introduction……..36

II.2. Matériels et produits ……..…...36

II.2.1. Matériel……36

II.2.2. Produit utilisés…….37

II.3. Caractérisation physicochimiques des pectines……..38
II.3.1. Détermination de degré d'estérification (DE)……..38
II.3.2. Teneur en humidité…..……39
II.3.3. Taux de cendres…….40
II.3.4. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformer de Fourier (FTIR)……41

II.3.4.1. Principe…….….41

II.4.3.2. Protocole expérimental……...41

II.4.3.3. Résultats ……..42

II.4. Procédé d'encapsulation par gélification de gouttes……..44

II.4.1. Préparation des beads de pectine vides…….....44

II.4.1.1. Mode opératoire……...44

II.4.1.2. Caractérisation des beads de pectine…….45

A.Examen morphologique ……...45

B.Test de porosité…….46

C.Test du gonflement et résistance des beads…….47

D. II.4.2.Préparation des beads de pectine chargés……..48

E. II.4.2.1. Méthode du mélange initial (procédé1)……..48

F. II.4.2.2. Méthode d'absorption (procédé 2)…….49

G. II.4.2.3. Caractérisation des beads chargés par FTIR…….49

II.4.2.4. Cinétique de libération des PA à travers les beads……..50

A.Principe de la spectroscopie UV-visible……..51

B.Détermination de la courbe d'étalonnage……...52

C.Protocole expérimental de la libération……..53

D.Résultats et discussions ……53

D.1. Libération dans un milieu neutre (pH ≈ 7)……..53

D.2. Libération dans un milieu acide (pH ≈ 2)…….55

D.3.Libération dans un milieu basique (pH ≈ 8)……..56

II.5. Procédé d'encapsulation par émulsification……57

II.5.1.Préparation des microparticules de pectine par émulsification……..57

II.5.1. Caractérisation des microparticules……..57
II.5.1.1. Examen morphologique ……..…..57
I.5.1.2. Caractérisation par FTIR…….58
II.5.2. Cinétique de libération du PA à travers les microparticules..60
II.6. Procédé d'encapsulation dans des membranes……....61
II.6.1. Préparation des membranes de pectines par gélification……61
II.6.2.Caractérisation des membranes……..61
II.6.2.1. Examen morphologie……...61
II.6.2.2. Libération à partir des membranes de pectine…….63
II.7. Conclusion …….65
Références bibliographiques

Liste des figures

Chapitre I : synthèse bibliographique

Figure I.1. Schéma de la structure principale de la pectine **….....8**

Figure I.2. Structure chimique représentative de pectine montrant la répétition Typique des groupes **……..… ..….....11**

Figure I.3. Acide galacturonique acétylé en position O_2 **…….……...12**

Figure I.4. Structure d'un liposome **…….....15**

Figure I.5. Représentation schématique d'une microcapsule**……..16**

Figure I.6. Représentation schématique d'une microsphère **…….....16**

FigureI.7. Schéma du procédé de microencapsulation par coacervation complexe **……..……...19**

Figure I.8. Principe de la coacervation simple **…….....20**

Figure I.9. Schéma du principe de microencapsulation par évaporation de solvant**……..……22**

Figure I.10. Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique **……..……..….20**

FigureI.11.Gélification de gouttes : schéma de principe **…….…...25**

FigureI.12.Congélation de gouttes : schéma de principe **……...26**

Figure I.13. Libération par diffusion **……...……...30**

Figure I.14.Mécanisme de libération par diffusion (orale et transdermale) **..…….....31**

Figure I.15.Libération par gonflement **….…….……32**

Figure I.16. Libération par gonflement suivi d'une diffusion **……..…….32**

Figure I.17.La libération par dégradation **……...33**

Figure I.18 : Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules **…….……...34**

CHAPITRE II : étude expérimentale

Figure II.1. Spectre FTIR de la pectine de pomme…**……43**

Figure II.2. Spectre FTIR de la pectine de citron**……..…..43**

Figure II.3. Schéma du dispositif utilisé pour la préparation des beads**…….44**

Figure II.4. Beads de pectine non chargés(vide)**…….…....45**

Figure II.5. Examen sur la surface : **(a)**beadshumides,**(b)**beads séchés**…….……46**

Figure II.6. Beads préparés par procédé 1**……48**

Figure II.7. Beads préparés par procédé 2**……..……...49**

Figure II.8. Spectre FTIR des beads chargés en pénicilline**……..……..50**

Figure II.9. Courbe d'étalonnage de la pénicilline**…….….52**

Figure II.10. Courbe d'étalonnage de l'ampicilline**……...…….52**

Figure II.11. Profil de la libération de la pénicilline à travers les beads à pH =7**…...54**

Figure II.12. Profil de la libération de la pénicilline à travers les beads à pH =7**…...54**

Figure II.13. Profil de la libération de l'ampicilline à travers les beads à pH =2**…..55**

Figure II.14. Profil de la libération de la pénicilline à travers les beads à pH =2**….55**

Figure II.15. Profil de la libération de la pénicilline à travers les beads à pH =8**….56**

Figure II.16. Profil de la libération de l'ampicilline à travers les beads à pH =8**…...56**

Figure II.17. Microparticules préparées par émulsification, (a)pénicilline, (b) ampicilline**……58**

Figure II.18. Spectres FTIR des microparticules de pectines ; **A** :pénicilline ; **B** : Ampicilline ; **C** : sans PA…**……..……...59**

Figure II.19. Profils de libération d'ampicilline à travers les microparticules à différents pH **……60**

Figure II.20. Profils de libération de la pénicilline à travers les microparticules à différents pH **……..……..60**

Figure II.21. Membranes de pectines ; non chargées ; humide**(a)** et séchée **(b)** ; Chargées : procédé 1 **(c)** et procédé 2 **(d)……62**

Figure II.22. Vue microscopique d'une membrane non chargée**……...…….62**

Figure II.23. Profils de libération de l'ampecilline à travers les membranes obtenues par le procédé 1 à différents pH**……63**

Figure II.24. Profils de libération de l'ampécilline à travers les membranes obtenues par le procédé 2 à différents pH**……63**

Figure II.25. Profils de libération de la pinicilline à travers les membranes obtenues par le procédé 1 à différents pH**……64**

Figure II.26. Profils de libération de la pénicilline à travers les membranes obtenues par le procédé 2 à différents pH**……....64**

Liste des tableaux

Chapitre I : synthèse bibliographique

Tableau I.1. Grandes classes de biopolymères issus du monde végétal**……..4**

Tableau I.2. Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues **……7**

Tableau I.3. Teneur en substances pectiques de quelques végétaux **…….……10**

Tableau I.4. Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé**……..…27**

Tableau I.5 Principaux matériaux enrobant utilisés dans les procédés d'encapsulation **……29**

CHAPITRE II : étude expérimentale

Tableau II.1. Degré d'estérification des pectines**……..39**

Tableau II.2. Teneur en humidité des pectines**……...…40**

Tableau II.3. Taux de cendre des pectines**…….40**

Tableau II.4. Test du gonflement**……47**

Abréviation et nomenclature

DA : Degré d'amidation

Dac : Degré d'acétylation

DE : Degré d'estérification

DM : Degré de méthylation

E/H : Emulsion eau dans Huile

EC : Ethylcellulose

FTIR : Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier

GalA : Acide D-galacturonique

HG : Homogalacturonane

HLB. Balance hydrophile lipophile.

HM : Pectine hautement méthylée

KBr : bromme de potassium

LM : Pectine faiblement méthylée

LMA : Pectine faiblement méthylée amidée

M : Masse moléculaire

MHS : Mark-Houwink-Sakurada

PA : Principe actif

Pc : Pectine de citron

PHA : Polyhydroxyalcanoates

PLA : Polymères d' acide lactiques

Pp : Pectine de pomme

RG : Rhamnogalacturonanes

UV : Spectrophotométrie ultra-violet

c : Concentration (mol/l)

C : Taux de cendres (%)

H :Teneur en humidité (%)

l : Epaisseur traversée (cm)

M : Masse moléculaire de (g/mol)

P_0 : Poids initial de la pectine (g)

P_1 : Poids de la pectine après séchage (g)

P_2 : Masse de la pectine après incinération (g)

ABS :Absorbance

DO :densité optique

pH : potentiel hydrogène

t *:* le temps (min)

tr/min : tours par minute

T : Température (°C)

V_1 **:** Volume (ml)

λ : longueur d'onde (nm)

ρ: masse volumique (g/l)

ملخص

هذا العمل كرس لاستخدام البكتين وهو متعدد وحدات حيوي في صياغة ثلاثة أنظمة نواقل المواد الفعالة.وقد أسفرت عمليات التجميد الحصول على الحبيبات والأغشية فحين ان الجزيئات الدقيقة تم الحصول عليها بطريقة الاستحلاب.

سمحت دراسة حركية تحرير البنسلين والأمبيسلين من هذه الأنظمة الثلاثة، باستعمال طريقة التحليل الطيفي معرفة مسار تحرير هاتين المادتين الفعاليتين في ثلاث أوساط ذات درجة حموضة مختلفة.

كلمات مفتاحية: البكتين،نواقل ، تجميد ، استحلاب، تحرير

Résumé

Ce présent travail est consacré à l'utilisation de la pectine, un biopolymère végétal, dans la formulation de trois systèmes de vectorisation des principes actifs. Les procédés de gélification ont permis d'obtenir les formes microsphères et membranes.alores que les microparticules ont été obtenues par émulsion L'étude de la cinétique de libération de la pénicilline et de l'ampicilline à partir de ces trois systèmes, en utilisant la spectroscopie UV-visible, nous a permis de connaître le profil de libération de ces deux principes actifs dans trois milieux de pH différents.

Mots clés : Pectine, Vectorisation, Gélification, Emulsification, Libération

Abstract

The present work is devoted to the use of pectin, a plant biopolymer, in the formulation of three systems of drugs vectorization. Drops gelation, emulsification and gelation processes have yielded; microspheres, microparticles and membranes whereas microparticles have been obtained by emulsification The kinetics study of penicillin and ampicillin release from these three systems, using UV-visible spectroscopy, has allowed us to know the release profile of these two drugs in three mediums of different pH.

Keywords: Pectin, Vectorisation, Gelation, Emulsification, Release

Introduction générale

La croissance exponentielle de l'industrie des polymères après la seconde guerre mondiale a conduit à la découverte de nouveaux matériaux présentant des propriétés spécifiques. C'est cette étape qui a permis d'accéder à l'utilisation d'implants interactifs tel que les prothèses poreuses et à celle de polymères biodégradables à l'intérieur du corps humain. Comme les implants dégradables ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale pour être retirés, ces polymères biodégradables sont particulièrement adéquats lorsqu'il s'agit de réaliser un implant temporaire. Les sutures, les dispositifs de fixation osseuse et les systèmes de libération contrôlée sont des applications largement étudiées pour ces polymères biodégradables.

Dans ces dernières années, la formulation des systèmes de libération contrôlée et les polymères utilisés pour ces systèmes sont devenu beaucoup plus sophistiqués. Beaucoup de ces systèmes sont fondés sur des polymères dont la structure n'évolue pas dans le corps humain. cependant, les efforts de recherche se concentrent maintenant dans le domaine des polymères biodégradables.Ces polymères sont dégradés dans l'organisme suite d'un processus biologique, il n'est donc pas nécessaire de les retirer une fois la libération du médicament est effectuée. Les polysaccharides tels que les substances pectiques, présentes dans la plupart des plantes, pourraient être valorisés sur le marché des microparticules.
La pectine, un hétéropolysaccharide anionique des parois cellulaires végétales à poids moléculaire élevé, est largement utilisée dans le développement de telles nouvelles formes grâce à sa haute biodégradabilité, innocuité et leur biodégradabilité.

La formulation la plus fréquemment utilisée pour ces systèmes biodégradables est constituée de microparticules et nanoparticules. Pour réaliser de tels systèmes, les chercheurs se sont intéressés à plusieurs procédés de nanoencapsulation et de microencapsulation (mécaniques, chimiques et physicochimiques).

C'est dans cet ordre d'idée, que nous avons voulu initie cette présente étude sur l'utilisation des substances pectiques, extraites à partir de deux sources végétales, dans la formulations des systèmes de vectorisations de deux principes actifs (Pénicilline G et Ampicilline) à savoir les microsphères, les microparticules et une nouvelle forme : c'est le système membranaire.

Ce manuscrit s'articule autour de deux grandes parties :

Le premier chapitre rassemble les données disponibles dans la littérature concernant :

- Les biopolymères et plus particulièrement les substances pectiques: définition, structure, propriétés et applications.
- La microencapsulation : définition, intérêt, procédés d'encapsulation, application…
- La libération contrôlée : définition, mécanismes de libération….

Le deuxième chapitre qui sera consacré à l'aspect pratique de ce travail regroupe successivement les points suivants:

- Caractérisation de l'agent enrobant utilisée (pectine).
- Formulation des systèmes de vectorisation des principes actifs (microsphères, microparticule et membranes).
- Etude de la cinétique de libération des principes actifs à travers les systèmes formulés par spectrophotométrie ultra-violet(UV).

I.1. Introduction

Comme plusieurs autres techniques, la microencapsulation constitue une imitation de la nature en prenant comme modèle la cellule **[1]**. La cellule est une entité isolée de son milieu grâce à des membranes semi-perméables qui permettent l'entrée des substrats essentiels ou la sortie des métabolites, tout en bloquant d'autres substances, telles que les éléments structuraux et fonctionnels, ainsi que certaines molécules dont la cellule n'a pas besoin ou qui peuvent nuire à son bon fonctionnement. Ainsi, la microencapsulation est un ensemble de techniques qui consistent à enrober un produit ou un système à l'intérieur d'une entité individuelle de 1 à 1000 µm de diamètre à l'aide d'une membrane **[2]**.Cet enrobage est réalisé à des fins structurales ou fonctionnelles qui sont diverses: isolation des éléments du milieu pour les protéger face aux conditions et éléments nuisibles externes, ou à l'inverse, rétention des éléments incorporés qui peuvent être dangereux pour l'environnement (par exemple, les pesticides)**[3]**, concentration des éléments fonctionnels ou essentiels dans un endroit disponible ou à proximité, libération contrôlée des substances, augmentation ou conservation de la stabilité des éléments sensibles à la dégradation, tels que les médicaments, immobilisation ou piégeage des substances dans un matériau pour ainsi les conserver sur place ou les rendre réutilisables et fonctionnalisation du produit ou amélioration de sa présentation comme dans le cas de l'encapsulation de parfums dans l'industrie textile, ce qui permet d'ajouter un effet déodorant aux vêtements **[4,5]**.

Les matériaux utilisés pour l'encapsulation sont les polymères naturels formés par les organismes vivants et les polymères artificiels obtenus par modification chimique d'un polymère naturel d'origine végétale ou animale, et les polymères synthétiques préparés par polymérisation de molécules monomères.

I.2.Les polymères

I.2.1.Définition

Les polymères sont parmi les produits chimiques ayant le plus d'applications industrielles.Ce sont des macromolécules obtenues par la combinaison d'un grand nombre de molécules plus petites. Les polymères ont une masse molaire très importante.

Le monomère est le nom donné à la petite molécule à partir de laquelle est formée la macromolécule. La réaction est une polymérisation.

Les polymères sont divisés en deux catégories :

- ✓ Les polymères d'addition, obtenus par l'enchaînement d'un grand nombre de molécules monomères ; si ces molécules sont identiques on obtient un homopolymère, par contre si les monomères sont différents (en général deux) on obtient un copolymère.
- ✓ Les polymères de condensation, obtenus par la condensation d'un grand nombre de molécules, cette réaction s'effectue avec l'élimination d'une petite molécule, en général l'eau **[6]**.

I.3.Les biopolymères

I.3.1. Grandes classes de biopolymères issus du monde végétal

Les polymères issus des plantes ou biopolymères constituent la plupart du temps les parois cellulaires des végétaux comme la cellulose et la lignine **[7, 8, 9]**.Ils servent également de réserve aux plantes en vue de leur croissance **[10]**.Des monomères simples peuvent être également obtenus à partir des plantes après transformations chimiques et/ou enzymatiques de ces molécules **[11, 12, 13]**.Par polymérisation de ces monomères, des polymères que l'on dit issus du végétal sont obtenus. Les microorganismes, par fermentation des molécules issues des plantes, produisent des polymères classés également comme biopolymères **[14, 15,16]**.

Les différentes classes de polymères issus des plantes sont reprises dans le **Tableau I.1**.

Tableau I.1. Grandes classes de biopolymères issus du monde végétal **[17]**

Les classes des biopolymères	Les matériaux
Polysaccharides (plantes/algues**)**	Pectine Gommes, Konjac Amidon, Cellulose, Agar, Alginate, Carraghénane
Polysaccharides (par fermentation bactérienne)	Xanthane, Dextrane, Gellane, Curdlan, Pullulane, Elsinane
Protéines	Zéine, Gluten, Polyacides aminés
Polyphénols	Lignines, Tannins, Acides humiques
Polyesters	Polymères d' acide lactiques (PLA) Polyhydroxyalcanoates (PHA)
Autres polymères	Polymères synthétisés à partir d' huile (nylon) Polyisoprènes : caoutchouc

I.3.2. Propriétés des biopolymères

De par leur structure chimique, les biopolymères présentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications bien spécifiques en industries (plastique, alimentaire, pharmaceutique…etc.).La biodégradabilité est la plus importante.

I.3.2.1. Biodégradabilité des biopolymères

Les biopolymères sont synthétisés dans les plantes ou les animaux par voie enzymatique et sont de ce fait dégradés rapidement dans un milieu biologique. La biodégradabilité de la plupart des biopolymères est due à la présence de liaisons facilement clivables comme les liaisons esters ou amides conduisant à la formation de molécules simples et de fragments de plus petites tailles. Ces derniers sont assimilables par les microorganismes pour leur biosynthèse en libérant du CO_2 et de l' H_2O **[18]**.

À l'opposé, les polymères pétrochimiques conventionnels comme le polyéthylène ou le polypropylène, dont le squelette carboné est constitué de liaisons covalentes C-C, requièrent beaucoup plus de temps et/ou la présence d'un catalyseur (thermique, radiation électromagnétique ou chimique) pour leur dégradation **[19, 20]**.

Le terme « biodégradabilité » suscite beaucoup de discussions. La définition émergeante proposée par de nombreux auteurs de la biodégradabilité se traduit par une dégradation du matériau par les microorganismes comme les bactéries, les champignons et les algues **[21, 22,23, 24]**. Autrement dit, c'est une dégradation biotique qui met en jeu l'action des microorganismes par exemple par voie enzymatique conduisant à une décomposition au niveau moléculaire et chimique. Il en résulte alors la formation de CO_2, H_2O en présence d'oxygène (ou la formation de CH_4, CO_2, H_2O en anaérobie) et une nouvelle biomasse (humus). Grâce aux enzymes qu'ils excrètent, les microorganismes peuvent utiliser les polymères et leurs produits de dégradation comme source de carbone et d'énergie. Les bactéries et les champignons sont les principaux microorganismes impliqués dans la dégradation des polymères. La dégradation des matériaux par les enzymes peut être le résultat d'un mécanisme radicalaire (oxydation biologique) ou d'un changement chimique (hydrolyse biologique). Dans le cas de l'oxydation biologique, les enzymes réagissent directement avec l' O_2 comme les cytochromoxidases qui sont des enzymes actives dans la chaîne respiratoire. La plupart du temps, l'oxygène est incorporé directement au substrat (cas des oxygénases).Parfois, il joue le rôle d'un accepteur dihydrogène (cas des oxydases) **[25]**.

I.3.2.2.Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères

La plupart des biopolymères comme la cellulose et les protéines sont hydrophiles, ce qui leur confère des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau. Ces propriétés sont dues notamment à la présence de fonctions polaires hydroxyle et/ou amine qui ont une forte réactivité avec l'eau par formation de ponts hydrogènes **[26]**, ce qui leur confère aussi une propriété antistatique.

La perméabilité à la vapeur d'eau pourrait être un inconvénient dans certaines applications, notamment pour les emballages alimentaires. Par exemple, les viennoiseries ne peuvent pas se trouver dans un endroit trop humide pour conserver leur fraîcheur. Par contre, pour certains types d'emballage, elle est avantageuse. En effet, en évitant les condensations, la durée de conservation des produits frais est allongée. Cette propriété trouve également une application dans les emballages des produits humides leur laissant la possibilité de continuer de les sécher pendant les étapes de stockage et de transport **[26]**.

I.3.2.3.Biocompatibilité et biorésorbabilité

Un matériau biocompatible est un matériau qui est capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner. La réponse biologique d'un matériau dépend de 3 facteurs : ses propriétés, la caractéristique de l'hôte et la demande fonctionnelle pour le matériau.

Les biopolymères par leur origine naturelle remplissent logiquement cette fonction et les implants médicaux en matériau inerte comme les céramiques sont de plus en plus remplacés par des polymères d'origine naturelle **[27, 28]**.

En plus de la biocompatibilité, on cherche également pour des applications médicales spécifiques des matériaux biorésorbables pouvant se décomposer tout naturellement dans l'organisme humain pour être remplacés après par un tissu vivant. Les biopolymères sont dégradés naturellement dans l'organisme.

I.3.2.4.Propriétés chimiques

La présence de fonctions chimiques sur les molécules leur attribue des propriétés particulières qui facilitent leur réaction avec d'autres molécules. Leur réactivité est due à la présence des fonctions alcool, acide, amine ou aldéhyde qui réagissent facilement grâce à leur site nucléophile et électrophile **[29, 30, 31]**.

La présence de certaines instaurations et des groupements hydroxyles sur les chaînes alkyles des triglycérides permet leur fonctionnalisation et conduit à la formation de polyuréthanes, polyamides ou polyesters **[30, 32]**.

I.3.2.5.Autres propriétés

Certains biopolymères possèdent des fonctionnalités qui leur apportent des propriétés physico-chimiques ou mécaniques particulières. On peut relever dans le **Tableau I.2** quelques propriétés physico-chimiques intéressantes des biopolymères et les applications potentielles.

Tableau I.2. Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues **[33]**

Biopolymères	Propriétés particulières	Applications ciblées
-Polymère à base d' amidon	-Antistatiques,anti-condensations , toucher naturel	-Emballages et sacs
-Polymères à base de cellulose	-Transparences, antistatiques	-Emballages
-Polymères à base de protéine	-Comestibles, grandes diversités chimiques des acides aminés, perméabilité sélective aux gaz Siccativités	-Galénique, emballages alimentaires
-Polymères à base d' huile	-Anti-condensations brillances, antibactériens	- Peinture, vernis
-Polymères de synthèse à base d'acide lactique	-Propriétés piézoélectriques, anti-oxydants, Médical, matériau insolubilité dans l'eau.	-Emballages, textiles
-Polyesters bactériens (Polyhydroxyalcanoates)	- Élastomère	- Emballage rigide
-Caoutchouc		-Vulcanisation

Dans cette présente étude, on s'intéresse à un biopolymère d'origine végétale (pectine) pour leur importance utilisation dans l'industrie pharmaceutique.

I.4. Les pectines

I.4.1.Définition des pectines

Les pectines sont des polyosides complexes entrant dans la composition des parois cellulaires de la plupart des végétaux supérieurs. Elles sont majoritairement présentes dans la lamelle moyenne et la paroi primaire. Elles participent à la cohésion de la cellule et au maintien des parois par le biais d'interactions mécaniques et chimiques avec les autres constituants de la paroi **[34]**.

La quantité de substances pectiques dans le végétal varie fortement en fonction de son origine botanique et de son histoire (mode de culture, période de croissance…) **[35].**La structure des pectines est influencée par des réactions enzymatiques et des modifications chimiques pendant la croissance, la maturation et le stockage des fruits et des légumes **[36]**.

I.4.2. Structure des pectines

La pectine est un hétéropolysaccharide complexe avec une composition variable selon l'origine de la matière première et les méthodes d'extraction, de ce fait elle ne peut pas être caractérisée en termes de structure et conformation globales spécifiques. Il est, cependant, possible d'identifier les éléments structuraux distinctifs contenus dans toute la substance pectique.

Les pectines ont pour structure de base un enchaînement linéaire d'unités acide D-galacturonique (ou Homogalacturonane (**HG**)) reliées entre elles par des liaisons glycosidiques α (1→ 4), plus ou moins estérifiés (méthyles) et/ou partiellement acétylés en O-2 ou O-3 (Figure I.1). La chaîne principale peut être interrompue par des enchaînements alternés de résidus rhamnose et acideD-galacturonique rhamnogalacturonanes (RG)). Ces derniers enchaînements peuvent être ramifiés par des chaînes latérales riches en unités arabinose et galactose (arabinanes, galactanes et arabinogalactanes) **[37]**.

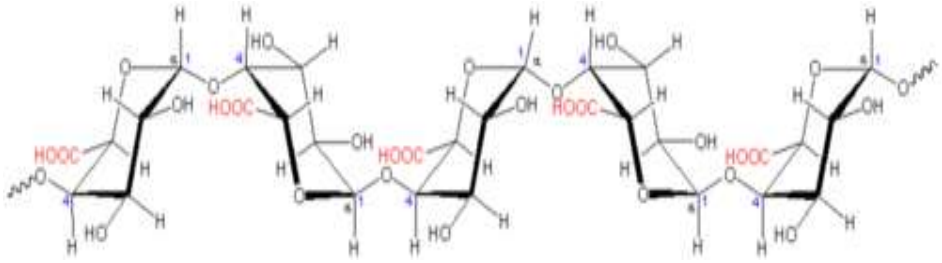


Figure I.1. Schéma de la structure principale de la pectine **[37]**

I.4.3. Nomenclatures des substances pectiques

Les substances pectiques sont un groupe de polysaccharides colloïdaux et complexes de l'acide galacturonique **[38].**

Dans la paroi cellulaire on distingue de nombreuses natures chimiques de ces substances:

- ✓ **Les protopectines**: qui sont des pectines insolubles dans l'eau.
- ✓ **Les acides pectiniques** (pectines): ce sont des acides polygalacturoniques, partiellement ou entièrement estérifiés.
- ✓ **Les pectinates**: ce sont des sels d'acide pectinique (pectines).
- ✓ **Les acides pectiques:** qui sont essentiellement des acides polygalacturoniques non estérifiés.
- ✓ **Les pectates:** ce sont les sels d'acide pectique.

I.4.4. Types de pectines

Les pectines sont divisées en référence à leur degré de méthylation en deux catégories **[39]**:

A. **Les pectines hautement méthylées ou HM (High Methoxyl),** ce sont les pectines dont plus de 50% des groupements carboxyles sont estérifiés avec le méthanol.
B. **Les pectines faiblement méthylées ou LM (Low Methoxyl),** ce sont les pectines dont moins de 50% de groupements carboxyles sont estérifiés.

Chez certaines pectines LM, les fonctions acides sont neutralisées par de l'ammoniac(NH_3) et forment une fonction amide. Ce sont les pectines amidées ou pectines LMA (Low Methylated Amidated Pectins).

I.4.5.Sources des substances pectiques

Les substances pectiques sont des polymères de l'acide galacturonique avec des Groupements carbonyles plus ou moins estérifiés par des radicaux méthyles. La pectine est contenue naturellement dans l'endocarpe des fruits sous forme de protopectines qui sont libérées sous forme de pectines lors de la cuisson. La teneur en pectines des fruits est variable en fonction de la nature de fruits et de leur maturité **[35]**.

Les marcs de pomme (teneur en pectines 15-20%) et les écorces des agrumes (30-35%) constituent les principales sources des pectines industrielles. Le **Tableau I.3**, donne la teneur en substances pectiques de quelques végétaux.

Tableau I.3. Teneur en substances pectiques de quelques végétaux **[40]**

Origine	**Teneur en pectines (% de la matière sèche)**
Pomme	4,5
Carotte	10
Raifort	15
Tomate	3
Marc de pomme	15-20
Capitules de tournesol	25
Marc de betterave	15-20
Albédo des agrumes	30-35

I.4.6.Propriétés physico-chimiques des substances pectiques

I.4.6.1. Détermination de la masse moléculaire des pectines

La détermination de la masse moléculaire des pectines est à l'heure actuelle, un défi à cause des problèmes d'hétérogénéité **[41 ,42]**. La masse moléculaire (M) est calculée en fonction de la viscosité intrinsèque [η], d'après le modèle de Mark-Houwink-Sakurada (MHS) :

$$[\eta] = K.\ M^{a} \qquad \textbf{(I.1)}$$

K et a sont les constantes de MHS.

Il existe d'autres techniques pour la détermination de la masse moléculaire moyenne en poids et en nombre, utilisant des méthodes de chromatographie (par perméation de gel) ou par le détecteur de diffusion de lumière (laser light scattering detector) **[43]**. Certaines substances pectiques tournent autour de 100 kg/mol.

I.4.6.2. Degré de méthylation

Les acides D-galacturoniques (GalA) liés par des liaisons α-(1→4) peuvent être estérifiés par le méthanol sur le groupe carboxylique (C_6) (Figure I.2**) [44,45]**.Le degré de méthylation (DM) est défini comme le pourcentage des groupes carboxyliques estérifiés

avec du méthanol **[46,47]**.Le DM peut atteindre des valeurs allant souvent jusqu'à 70-80 %.

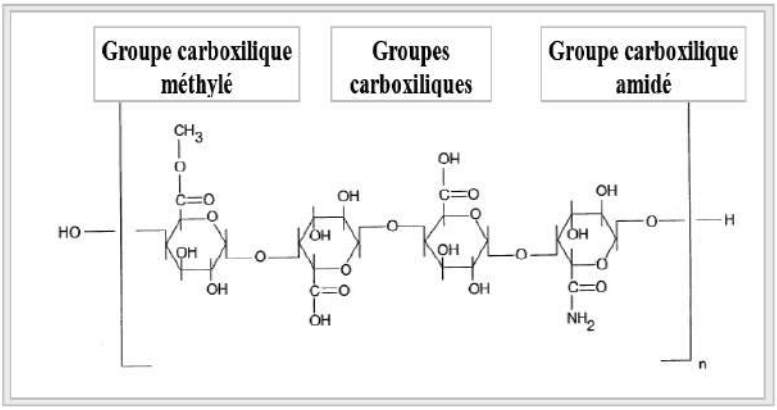


Figure I.2. Structure chimique représentative de pectine montrant la répartition Typique des groupes **[48]**

I.4.6.3. Degré d'acétylation

Les acides D-galacturonique (GalA) liés par des liaisons α-(1→4) peuvent être acétylés sur les positions C_2 et/ou C_3 **(**Figure I.3**) [44 ,45]**.Le degré d'acétylation (DAc) est défini comme le pourcentage des résidus de GalA estérifiés par un groupe d'acétyle **[46 ,47]**.

Il faut noter qu'il n'y a aucune explication claire au sujet de l'origine des propriétés émulsifiantes des pectines. Suite à la présomption qu'un contenu élevé d'acétyles pourrait augmenter l'hydrophobicité de la pectine, des études de la capacité d'émulsification de la pectine de betterave sucrière par rapport à sa structure chimique, ont conclu qu'il n'y avait aucune évidence pour un rapport entre la composition chimique et les capacités d'émulsification.Néanmoins, les capacités d'émulsification de la pectine de betterave peuvent être expliquées par la présence des groupes acétyles (4 –5%).

De nouvelles études sur les propriétés d'émulsification des pectines de citron ont montré que la pectine de citron de faible teneur en degré d'acétylation, peut avoir une capacité d'émulsification intéressante. La pectine de faible poids moléculaire d'environ 60–70 kg/mole et un degré de méthylation élevé présente les meilleures propriétés d'émulsification **[47]**.

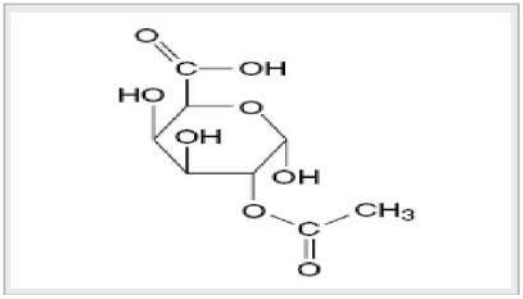


Figure I.3. Acide galacturonique acétylé en position O_2 **[49]**

I.4.6.4. Degré d'amidation

Ce paramètre concerne surtout la pectine faiblement méthylée amide (LMAP). Le degré d'amidation (DA) est le pourcentage de groupes carboxyliques sous la forme d'amide (voir Figure I.2**)**. Un DA autour de 17 %, permet à ce type de pectine de tolérer plus de variation de contenu de calcium et de posséder un degré plus élevé de thermoréversibilité **[50]**.Les pectines faiblement méthylées amidées sont obtenues par amidation et de ésterification partielle des pectines hautement méthylées (HM) dans un système hétérogène en présence d'ammoniaque et d'alcool, ou dans un système homogène en présence de l'ammoniaque aqueuse concentrée **[51]**. Il n'est pas permit d'avoir plus de 25 % de l'ensemble des groupements carboxyles sous la forme amide pour la pectine amidée destinée aux produits alimentaires **[52]**.

I.4.7. Domaines d'applications des substances pectiques

La pectine, hétéropolysaccharide anionique hydrosoluble d'origine végétale, est largement utilisée entant qu'agent gélifiant, épaississant, et stabilisant dans l'industrie alimentaire principalement pour les produits à base de fruits.Dans plusieurs applications les pectines de pomme sont caractérisées par les propriétés de gélification supérieures par rapport aux pectines d'agrumes **[53]**.

A/Industrie alimentaire

La pectine a la propriété de former un gel avec du sucre. Pour cette raison, la pectine est employée, en combinaison avec le sucre, comme agent d'épaississement ; dans l'industrie alimentaire **[54]**. Les différentes utilisations des pectines en industrie alimentaire peuvent être résumées comme suit **[53]**.

- Préparation des confitures et des gelées ; la pectine est ajoutée aux confitures pour compenser les variations de la teneur en pectine de fruits. La pectine est incorporée dans la confiture pour améliore sa consistances.
- Confiture pour yaourt et produits laitiers divers.
- En confiserie dans les pâtes à fruits et confiseries gélifiées.
- Produits pour fourrage et décor (biscuiterie et pâtisserie) ; la pectine a pour rôle de limiter les migrations possibles de l'humidité d'une couche à une autre.
- Produits pauvres en matière sucrée (laits gélifiés, sauces de nappage ou de décors aux fruits pour crèmes glacés…).

Les pectines sont également employées comme stabilisateurs dans l'industrie laitière, où la fonction principale est d'agir en tant qu'hydrocolloide protecteur.La stabilisation de la protéine dans les boissons (pH = 4) est un domaine d'application de plus en plus important pour la pectine HM **[53]**.

B/Industrie pharmaceutique

Dans le sang, les pectines ont une action immunologique par l'activité de formation des anticorps et une action détoxifiante sur les métaux lourds (plomb).Elles ont par ailleurs, une action antidiahétique et antivomitive. Les pectines protègent les vaisseaux sanguins contre l'athéroxlérose par la diminution d'absorption intestinale des lipides et du cholestérol.

Dans des applications pharmaceutiques modernes, la pectine a beaucoup d'intérêt comme excipient pour des systèmes de la libération des médicaments. La libération du médicament du côlon peut être réalisée avec des formes galéniques contenant la pectine, seul ou en combinaison avec d'autres polyméres. Le profil de libération du médicament peut être changé en fonction du degré d'estérification. La pectine a des propriétés bioadhesives, qui peuvent être exploitées pour la libération nasale. De plus, la pectine est une fibre alimentaire soluble qui diminuerait les risques de cancer du côlon **[55,56]**.

La pectine peut être formulée en solution, gel, ou un film et être employée en sirops, suspensions, pastilles, pâtes, comprimés et capsule.

C/Industrie cosmétique

Les propriétés de la pectine sont utilisées dans une variété d'applications personnelle de soin, y compris des produits de peau et de cheveux. Les gels de pectine peuvent être employés pour préparer des pâtes sans utilisation des agents tensioactifs.

Dans l'industrie cosmétique, la pectine est utilisée dans la fabrication des vernis, des huiles et des crèmes. Elle est aussi utilisée comme un agent épaississant et stabilisant dans les gels pour les cheveux, les lotions et le shampooing **[57,58]**.

Dans cette présente étude on s'intéresse à l'utilisation des substances pectiques dans le domaine de la vectorisation des matières actives destiné à des applications dans le secteur pharmaceutique ou alimentaire.

I.5.Microencapsulation

I.5.1.Définition

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. Les microparticules présentent une taille comprise entre environ 1 et 1 000 µm **[59]**, et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active. Les matières actives sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules, ou encore liquide catalyseurs de réaction chimique... Les matériaux enrobant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides **[60]**.

I.5.2. Intérêts de la microencapsulation

Sur le plan industriel, la microencapsulation est mise en œuvre pour remplir les objectifs suivants **[61]**:

- Assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation.
- Réaliser une mise en forme adaptée (dosage plus élevé dans de petits volumes).
- Améliorer la présentation d'un produit.
- Masquer un goût ou une odeur.

- Modifier et maîtriser le profil de libération d'une matière active pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou déclenché.

I.5.3.Types des microparticules

Les microparticules synthétiques sont des systèmes colloïdaux développés principalement en vue de leur utilisation thérapeutique. Selon la nature des éléments qui les constituant et leur structure, il est possible de distinguer les liposomes, les microsphères, et les microcapsules **[62,63]**.

A/ Les liposomes : Sont de petites vésicules sphériques dont la paroi est constituée par une ou plusieurs bicouches phospholipidiques délimitant une cavité centrale contenant une phase aqueuse. Ils sont apparus il ya quarante ans grâce aux travaux de Bengham et al. (1965) et ont été les premières à être utilisés comme vecteur des médicaments **[64]**.

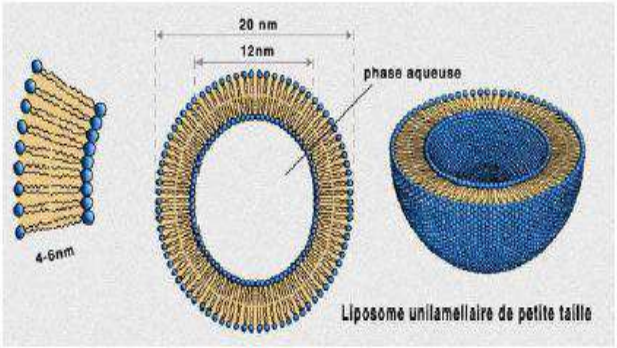


Figure I.4. Structure d'un liposome **[64]**

B/Les microcapsules : sont des structures réservoirs et sphériques. Elles sont constituées d'un cœur généralement huileux entouré par une mince paroi de polymère dont l'épaisseur n'excède pas quelques nanomètres (Figure I.5). Le principe actif est généralement dissout dans le cœur huileux mais peut aussi être adsorbé à la surface des microcapsules. Dans cette géométrie le taux encapsulation peuvent être particulièrement élevé entre 85et 90% de masse de matière active par rapport à la masse de microparticule **[65]**.

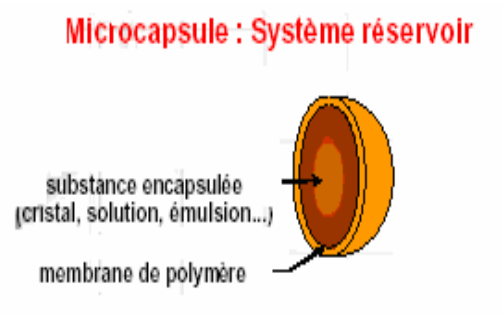


Figure I.5. Représentation schématique d'une microcapsule **[66]**

C/Les microsphères : sont des structures matricielles,de forme sphérique,constituées de polymères de préférence biodégradables. Les premières microsphéres ont été développées par Birrenbach et speider(1976) en utilisant le polyacrylamide réticulé,un polymère non biodégradable. Dans le cas de microsphères,le pricipe actif est soit incorporé à l'intérieur du réseau polymère durant la formation des microsphères (figure I.6),soit adsorbé à leur surface par l'intermédiaire de laisons de type hydrophobe,électrostatique ou covalante. Il est libéré par simple diffusion ou à la suite de la biodégradation du polymère dans l'organisme. Dans ce cas,les teneurs en matière active sont moidres ; de l'ordre de 20 à 35% mais parfois ce taux peut atteindre 50%**[67]**.

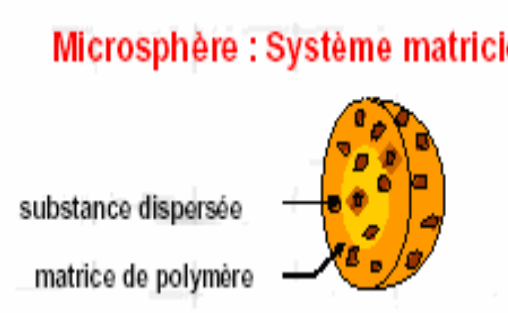


Figure I.6. Représentation schématique d'une microsphère **[66]**

I.5.4.Caractéristiques générales 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 : charge électrique de surface, mouillabilité, porosité, tortuosité des pores, degré de gonflement…etc. 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 une matrice polymère ou

lipidique est important à déterminer, car il peut influer sur sa cinétique de libération ou encore sur sa stabilité au sein du système.

La production de micoparticules s'accompagne fréquemment d'une certaine polydispersité en taille. Seules les techniques basées sur la formation de gouttelettes ou sur la polymérisation en milieu dispersé permettent l'obtention de microparticules proches de la monodispersité. La taille moyenne et la distribution granulométrique sont en relation directe avec la surface spécifique des micropartiules, ces paramètres vont influer sur des propriétés telles que la libération de la matière active dans le milieu environnant.

La teneur en matière active (ou taux d'encapsulation) peut être très élevée dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90 ٪, au contraires les teneurs habituellement rencontrées dans les microsphères sont plus faibles de l'ordre de 20 à 35 ٪, même si, dans certains cas, on peut atteindre des teneurs de 50 ٪. En termes de contenance, le système microcapsule est bien sûr beaucoup plus intéressant que la microsphère.

Lorsque l'on considère les interactions matière active/milieu extérieure, les microparticules peuvent être classés en deux catégories : celles qui ne doivent pas libérer leur contenu telles que les « les microsphères » contenant des enzymes ou des bactéries, et celles qui sont formulées de façon à libérer la matière active encapsulée. Dans ce dernier cas, il faut distinguer les systèmes à libération déclenchée et des systèmes à libération prolongée **[68]**.

I.5.5.Techniques de microencapsulation

La microencapsulation, comme son nom l'indique, peut impliquer la formation de microcapsules, qui sont des sphères creuses remplies de liquide et dont la membrane est solide, cependant, cette technique peut aussi consister en la formation de microsphères, qui possèdent un cœur et une membrane solides, de liposomes, qui ont une membrane et un cœur liquides, ou de 19 niosomes,qui sont similaires aux liposomes mais avec une membrane de nature synthétique**[69]**. Les techniques et méthodes de microencapsulation sont très variées. Toute fois, engénéral, on peut distinguer trois étapes de microencapsulation :

- L'inclusion du produit, la dispersion de la matrice et la stabilisation du produit de microencapsulation **[70]**. L'inclusion du produit à l'intérieur de la matrice consiste à diluer, disperser, agglomérer ou adsorber la substance à encapsuler dans un autre composant, sauf quand la substance à encapsuler doit être à l'état pur **[71]**.

- 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 général en une séparation des phases liquide/liquide, liquide/air, solide/air, solide/liquide. La dispersion peut être réalisée par nébulisation ou atomisation, ce qui consiste à asperger 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 **[72 ,73]**.
- La stabilisation de la matrice dispersée ou pulvérisée vise la séparation des produits de microencapsulation (particules) pendant une période de temps appréciable pendant laquelle aucune énergie externe n'est appliquée afin de maintenir la séparation; cette stabilisation est réalisée par des processus tels que la Gélatinisation, la coacervation, l'émulsification, l'évaporation, la coalescence, la polymérisation, la polycondensation, la congélation, la vitrification, la cristallisation, la solidification ou l'extraction de solvant **[71 ,73]**.

La microencapsulation est donc le résultat de la combinaison de ces trois étapes; le choix des techniques dépend de la nature de la matière première à encapsuler et des contraintes du produit final **[71]**.

I.5.6. Procédés de microencapsulation

I.5.6.1.Procèdes physico-chimiques

A/ Coacervation

Le terme coacervation a été emprunté au domaine de la chimie des colloïdes et il réfère au processus de formation de la paroi d'une capsule **[74]**.Il décrit le phénomène des désolvatation de macromolécules, conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution.Tout facteur tendant à réduire la solvatation d'un polymère en effectuant les propriétés du solvant ou la charge de la macromolécule va induire ce phénomène. Versic divise le principe de coacervation en trois étapes qui sont la formation de particules ou de gouttelettes, la formation de la paroi capsulaire et l'isolement des capsules.

A l'issue de la coacervation, deux phases seront en présence dans le milieu :

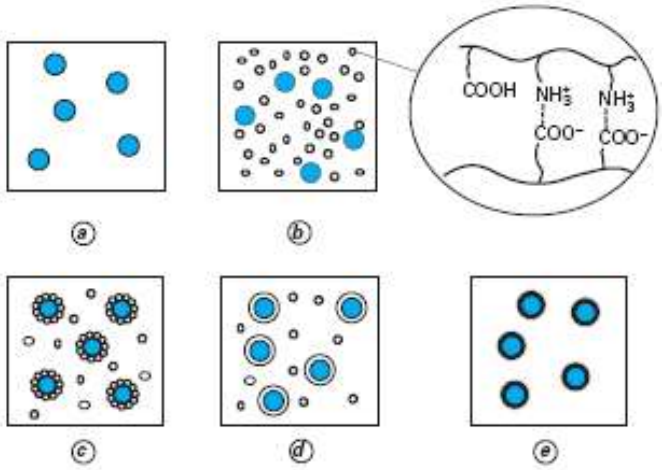
- ✓ L'une riche en polymère et pauvre en solvant, le coacervat.
- ✓ L'autre pauvre en polymère et riche en solvant, le surnageant.

A.1.Coacervation Complexe

La formation de complexes est possible dans un système aqueux ayant deux polymères hydrophiliques de charges opposées. Le procédé de formation de complexes peut être résumé en ces lignes (voir figure I.7) **[75]**.

Un premier biopolymère (généralement une protéine) est dissout dans l'eau, l'ingrédient actif est mélangé à la solution de biopolymère, l'ajout d'un deuxième biopolymère de charge opposé 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 l'ingrédient actif et une autre phase presque dépourvue de biopolymère mais riche en solvant **[74]**.Ce sont ces complexes qui forment la paroi des microcapsules après isolement.

Il faut rappeler que cette formation de coacervat est influencée par plusieurs conditions dont le pH, la force ionique, la concentration de polymères totaux, la composition de polymères, ainsi que le rapport des deux polymères **[76]**.



FigureI.7. Schéma du procédé de microencapsulation par coacervation complexe **[77]**

A.2.Coacervation simple

Une coacervation simple (figure I.8) 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 **[75]**.

De cette manière ce composé entre en compétition avec le polymère en question. Lorsque les polymères perdent la couche d'eau associée à leurs chaînes, il y a formation de coacervat entre les différentes chaînes **[78, 79]**.

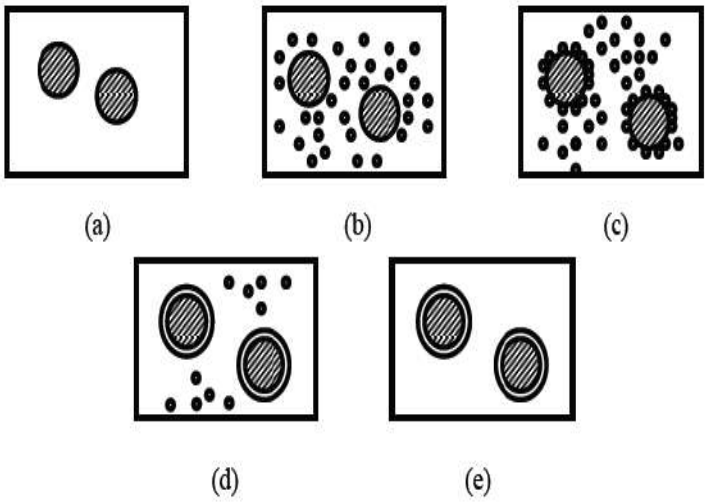


Figure I.8. Principe de la coacervation simple **[80]**

B/Emulsion 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. Les polymères généralement hydrophobes sont tout d'abord dissous dans un solvant organique peu miscible avec l'eau comme le dichlorométhane. Puis, le principe actif est dissous ou dispersé dans la solution de polymère.

Le mélange est émulsifié dans un grand volume d'eau contenant des tensioactifs tels que l'alcool polyvinylique, afin d'obtenir une émulsion huile-dans-eau. L'évaporation du solvant après diffusion progressive dans la phase continue est réalisée sous pression atmosphérique ou pression réduite et sous agitation lente (Figure I.9).Cette technique est à déconseiller si le principe actif est volatil ou possède une grande affinité pour la phase continue aqueuse.

L'extraction consiste, elle, à transférer l'émulsion dans un grand volume d'eau contenant ou non des surfactifs et permettant la diffusion rapide du solvant. Après élimination du solvant, les particules sont lavées, collectées par filtration ou centrifugation puis séchées ou lyophilisées. Le procédé choisi ainsi que sa vitesse de réalisation vont influencer les caractéristiques des microsphères obtenues. Une extraction de solvant, plus rapide que l'évaporation, peut par exemple, entraîner la formation de microsphères poreuses **[81]**.

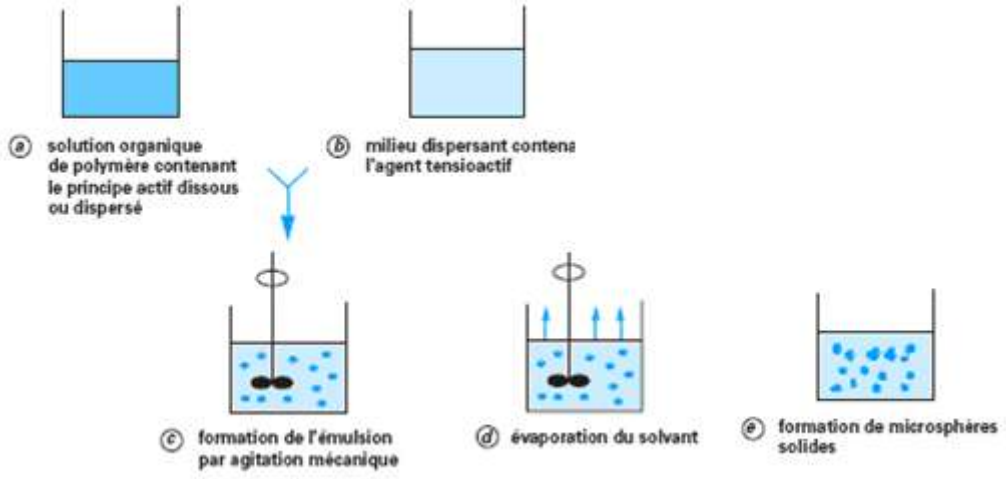


Figure I.9. Schéma du principe de microencapsulation par évaporation de solvant **[65]**

La méthode telle que décrite ci-dessus est appropriée dans le cas de molécules actives lipophiles. Deux types de modifications peuvent être apportés pour l'encapsulation de principes actifs polaires.

Premièrement, 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 (minérale ou végétale) contenant un surfactif de faible balance hydrophile lipophile (HLB). L'autre possibilité est de former 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 (sonicateur, homogénéisateur haute pression…) pour former la première émulsion eau-dans-huile. Celle-ci est ensuite ajoutée sous faible agitation dans un grand volume d'eau contenant les tensioactifs.

Le solvant organique est évaporé ou extrait comme précédemment décrit et les microsphères, lavées, collectées et séchées ou lyophilisées. Cette méthode dite de double émulsion permet d'obtenir de très forts rendements d'encapsulation de molécules hydrophiles telles que les protéines, par exemple. Elle nécessite cependant un contrôle strict, à toutes les étapes, de la température et de la viscosité de l'émulsion interne et n'est appropriée que pour de faibles quantités de matière active à encapsuler **[80]**.

C/Gélification thermique « hot melt »

Le principe ce procédé consiste à dissoudre ou disperser la matière 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 (Figure I.10). On utilise en général, pour le matériau d'enrobage, des lipides de bas point de fusion (cire de Carnauba, alcool cétylique…).Le milieu est ensuite refroidi brutalement afin de solidifier les particules obtenues. Ce procédé permet la microencapsulation de molécules hydrophiles et lipophiles si l'on choisit une phase dispersante pour laquelle ces molécules ont peu d'affinité (huile de silicone et eau respectivement). Une technique similaire consiste à utiliser des polymères hydrophiles capables de former des gels lors du refroidissement (gélatine, agarose…) **[80]**.

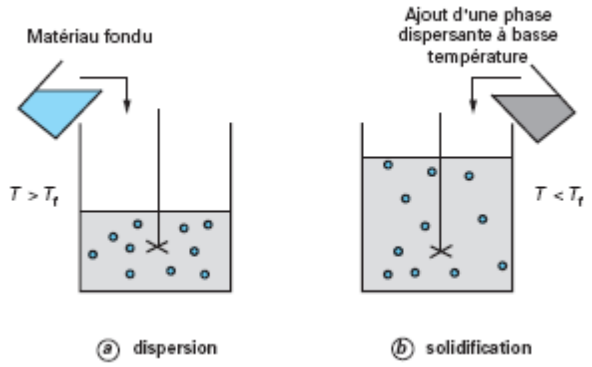


Figure I.10. Schéma de principe du procédé d'encapsulation Par gélification thermique **[65]**

I.5.6.2.Procédés chimiques

A/Polycondensation interfaciale

Ce procédé qui appartient aux procédés chimiques d'encapsulation 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. Dans le cas d'un principe actif 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. Les monomères les plus couramment utilisés dans ce cas sont des chlorures d'acide ou des

diisocyanates couplés à des diamines conduisant respectivement à des membranes de polyamide ou de polyurée.

Pour un principe actif 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 organo-soluble est ajouté dans la phase dispersante. La taille des microsphères obtenues est comprise entre 0,5 et 100 μm et dépend principalement de l'agitation du système, de la vitesse d'ajout des deux monomères et de la cinétique de diffusion.

La formation et les caractéristiques de la membrane vont dépendre, elles aussi, de la nature et de la concentration en monomères, tensioactifs et solvants **[80]**.

B/Polymérisation en milieu dispersé

Ces procédés permettent la formation de microparticules à partir de monomères synthétiques du type acrylique, vinylique ou cyanoacrylate d'alkyle. 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.

Deux mécanismes principaux sont à distinguer : la polymérisation en émulsion et la polymérisation en dispersion. Dans le premier 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 ou anionique selon les monomères utilisés s'initie respectivement par l'ajout d'un amorceur ou par simple contact avec la phase aqueuse.

Dans le cas de la polymérisation en dispersion, la nucléation se fait en phase homogène, les monomères et la matière active étant initialement solubilisés dans la phase continue. La croissance des oligomères suite à la polymérisation amorcée par un initiateur, donne lieu à leur précipitation sous forme d'agrégats stabilisés par les tensioactifs présents dans la phase continue.

Cette technique conduit à des particules de diamètre nettement supérieur à celui des particules obtenues par polymérisation en émulsion (respectivement 1 à 15 μm et 100 nm à 5μm) **[80]**.

Les autres procédés chimiques de microencapsulation sont des procédés basés sur la polymérisation radicalaire ou anionique en milieu dispersé. Il s'agit des procédés de polymérisation en. [**65]**.

- Emulsion ;
- Microsuspension ;
- Dispersion ;
- Miniemulsion ;
- Microémulsion ;

I.5.6.3. Procédés mécaniques

A/Enrobage en lit d'air fluidisé (« spray-coating »)

La première étape de cette technique de microencapsulation consiste à fluidiser une poudre des particules de principe actif (granulés, cristaux…) dans une colonne placée sous un courant d'air ascendant (chambre cylindrique verticale).Cette fluidisation permet d'assurer un mélange constant des particules avec un transfert de chaleur optimal entre l'air et la surface des particules. Puis, une buse de pulvérisation placée au sommet ou à la base de la suspension fluide permet de disperser, sous forme de fines gouttelettes, le matériau enrobant à la surface des particules. Un enrobage continu et homogène s'obtient suite à des passages successifs et cycliques des particules dans la zone de pulvérisation et dans la zone d'expansion où a lieu le séchage.

La formation du film d'enrobage s'effectue au contact des particules après des étapes successives de mouillage, étalement puis séchage par évaporation du solvant contenant les gouttelettes de matériau enrobant. Celui-ci est constitué en général de solutions organiques ou dispersions aqueuses de polymères (dérivés cellulosiques ou acryliques) qui peuvent contenir des plastifiants afin de favoriser la formation du film d'enrobage à la température de séchage ainsi que des additifs (anti-mottant, lubrifiants…). Des corps gras ou des cires peuvent également être utilisés.

L'obtention d'un bon enrobage va dépendre à la fois des paramètres de pulvérisation (concentration de la formulation, débit, taille des gouttelettes) et des paramètres de séchage (volume d'air de fluidisation, température de l'air, degré d'humidité).

L'épaisseur des films d'enrobage déposés sur les particules est généralement comprise entre quelques micromètres et 20 µm et doit être suffisante pour masquer les défauts de surface **[80]**.

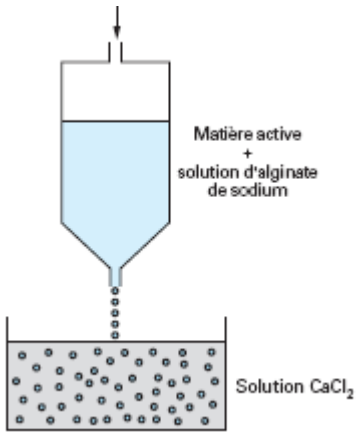
B/Nébulisation-séchage « spray-drying »

La technique d'encapsulation par atomisation est la technique la plus utilisée dans l'industrie alimentaire **[78 ,81]**.Grâce à ses nombreux avantages. Cette technique a été utilisée pour l'encapsulation des flaveurs pour la première fois dans les années trente avec de la gomme d'acacia comme matrice protectrice **[78]**.

Cette technique comporte d'abord une étape de préparation de la dispersion d'ingrédients actifs dans une solution de biopolymères protecteurs qui peuvent être de la maltodextrine, de l'amidon modifié, une gomme, ou une combinaison de biopolymères **[81]**.Ensuite la dispersion est homogénéisée pour réduire la taille des particules, puis séchée par atomisation dans une chambre à air chaud soufflé**[82].**La taille moyenne des microparticules obtenues par nébulisation séchage est typiquement comprise entre environ 1µm et 200 µm et le taux d'encapsulation est limite à environ 40٪ (en masse). Les microparticules sont des microsphères, avec une forme sphérique quelque fois perturbée par la présence de défauts ou déformations tels que des caractères ou des structures spongieuses **[65]**.

C/Gélification des gouttes

Elle 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 l'alginate de sodium, les gouttelettes formées par extrusion à travers une buse vibrante, sont réceptionnées dans une phase aqueuse gélifiante contenant du chlorure de calcium .Elles se transforment instantanément en des microparticules de gel sphérique (figure I.11) **[65]**.

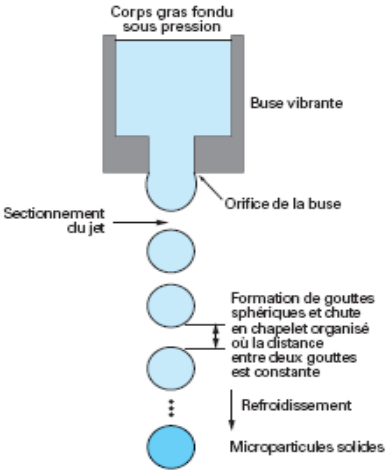


FigureI.11.Gélification de gouttes : schéma de principe **[65]**

D/Congélation des gouttes

Elle 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 particulière solide, soit sous forme microgouttelettes d'émulsion inverse E/H. Cette préparation fondue et maintenue à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant et extrudée sous pression à

travers une buse vibrante, le jet fondu est sectionné sous forme de gouttelettes sphériques de taille uniforme. Ces gouttelettes se refroidissent dans le milieu de chute (air froid, azote…) (figure I.12) **[65]**.



FigureI.12.Congélation de gouttes : schéma de principe **[65]**

Les différentes méthodes d'encapsulation sont récapitulées dans le Tableau I.4.

Tableau I.4. Classification des techniques d'encapsulation selon La nature du procédé **[65,73]**

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Gamme de tailles de microcapsules obtenues	Types de produits obtenus
Procèdes physico-chimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200 µm	Microcapsules Microsphères
	Evaporation – extraction de solvant (émulsification)	0.5-200 µm	Microsphères
	Gelification thermique d'emulsions (hot melt)		Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation interfatiel	2-2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	2-2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation en milieu disperse par voir radicalaire ou anionique		Microsphères
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray driying	1-200 µm	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200-800 µm	Microsphères
	Enrobage en lit fluidize (spray-coating	35-5000 µm	Microcapsules
	Extrusion/sphéronisation	≥ 200 µm	Microsphères

I.5.7.Domaines d'application des microparticules

Les microparticules présentent un très large champ d'applications puisqu'il va du domaine pharmaceutique au domaine alimentaire en passant par la cosmétique, la parfumerie, les produits phytosanitaires, la chimie, le domaine biomédical… Une des premières applications de la microencapsulation a été le papier autocopiant sans carbone à base de microcapsules d'encre sensibles à la pression.

Depuis les années 80, la communication olfactive s'est développée sous forme d'encarts parfumés dans les magazines pour faire connaître un parfum ou un adoucissant. Des encres

contenant des microcapsules enferment le parfum et le libèrent au moment opportun. Récemment, le domaine du textile utilise les microparticules pour parfumer les tissus ou déposer sur la peau des actifs cosmétiques.

D'autres applications sont à l'étude comme les répulsifs pour insectes, les colorants, les vitamines, les antimicrobiens ou encore les cristaux liquides. Dans le domaine pharmaceutique, certaines stratégies de délivrance sur site telles que la chimio-embolisation ou l'implantation intracrânienne sont spécifiques aux microparticules **[83]**.

I.6. Libération contrôlée d'une matière active

I.6.1. Introduction

La mise au point de système médicamenteux à libération véritablement contrôlée nécessite, plus que toute autre forme galénique, une connaissance approfondie des notions de cinétique en rapport avec les différents mécanismes de mise à dispositions de principe actif (PA). Cette connaissance s'impose en raison de la durée même du processus de libération et par le fait que, dans ce type de forme, la libération est réellement régie par la nature et la structure du système.

Par définition, le rôle d'un système à libération contrôlée est de délivrer la bonne quantité d'un principe actif, au bon endroit et au bon moment. En effet, la voie et le mode d'administration, la durée et le site d'action de l'agent sont autant de facteurs à considérer.

D'un point de vue pharmacocinétique, avec une formulation conventionnelle, la molécule est libérée immédiatement entraînant un pic sérique élevé voire toxique. Ensuite, la concentration décline plus ou moins rapidement en fonction du métabolisme de la molécule, ce qui peut donner lieu à une période d'inefficacité jusqu'à l'administration suivante du médicament. Le seul moyen d'éliminer les pics et les creux des concentrations plasmatiques d'une thérapie conventionnelle, était une perfusion intraveineuse permanente. Par contre, un système à libération contrôlée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, inclue dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration.

Le système idéal de libération contrôlée doit de plus être biocompatible, simple à stériliser, facile à utiliser pour le patient ; il doit en outre permettre d'incorporer une grande quantité de principe actif qu'il doit protéger des enzymes du corps humain et doit se dégrader ou être éliminé sans problème. Enfin, il doit présenter un profil de cinétique de libération du principe actif correspondant à l'objectif recherché.

Beaucoup de ces systèmes sont fondés sur des polymères dont la structure n'évolue pas dans le corps humain. Cependant, les efforts de recherche se concentrent maintenant dans le domaine des polymères biodégradables. Ces polymères sont dégradés dans l'organisme suite à un processus biologique ; il n'est donc pas nécessaire de les retirer une fois la libération du médicament est effectuée.

Le **Tableau I.5** résume les principaux polymères utilises pour l'encapsulation et des exemples d'application.

Tableau I.5. Principaux matériaux enrobant utilisés
Dans les procédés d'encapsulation **[84].**

Principaux matériaux enrobant	**Exemple de domaines d'application**
Polymère d'origine naturelle	
Gélatine	Arômes, Parfums, Pharmacie, Autocopiants…
Alginate de sodium	Biomédical : encapsulation de cellules Arômes, Cosmétique, Parfums, Phytosanitaire…
Chitosane	Pharmacie, biomédical…
Amidon	Alimentaire : encapsulation d'arômes, d'huiles essentielles ou aromatiques, de vitamines et d'épices.
Pectine	Alimentaire, Pharmacie, Cosmétique…
Polymères cellulosiques	
Ethylcellulose (EC) Esters de cellulose entérosolubles	Pharmacie Masquage de goût Libération prolongée ou déclenchée
Polymères synthétiques	
Polyoléfines	Chimie, Biomédical, Phytosanitaire
Copolymères (acrylo-) vinyliques	Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température
Lipides et cires	
Glycérides Cires (d'abeilles, carnauba)	Pharmacie Cosmétique Chimie…

I.6.2. Mécanismes de libération contrôlée

I.6.2.1. Libération par diffusion

La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération. La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique (à travers les pores de la matrice) ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères. Les exemples de systèmes de libération par diffusion sont montrés sur les figures I.13 et I.14.

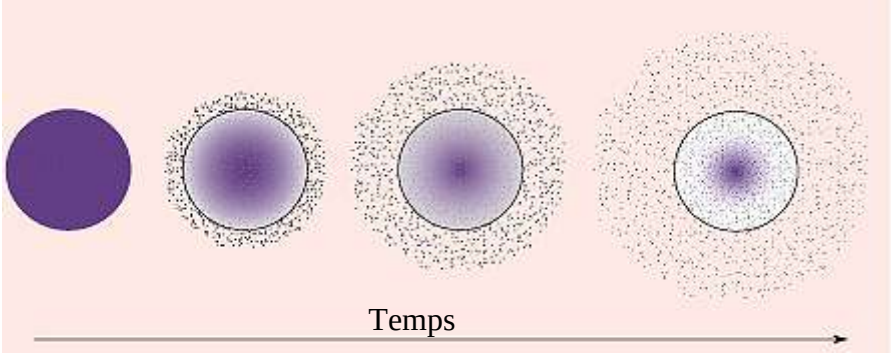


Figure I.13. Libération par diffusion **[85]**

Dans la figure I.13, un polymère et un principe actif ont été mélangés pour former un système homogène, également désigné sous le nom d'un système matriciel. La diffusion se produit quand le principe actif passe de la matrice polymère vers 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 **[85]**.

Pour les systèmes réservoir représentés sur les figures I.14a et I.14b, le taux de la libération de principe actif peut rester constant. La seule structure limitant la libération de principe actif est la couche de polymère entourant le réservoir. Puisque le film de polymère est essentiellement uniforme et d'une épaisseur constante, le taux de diffusion de principe actif peut être maintenu stable durant toute la vie du système de libération. Le système montré dans la figure I.14.a est représentatif pour un système de libération (réservoir) injectable ou orale, tandis que le système représenté sur la figure I.14.b illustre un système de libération transdermale, dans lequel seulement un coté du dispositif livrera réellement le principe actif **[85]**.

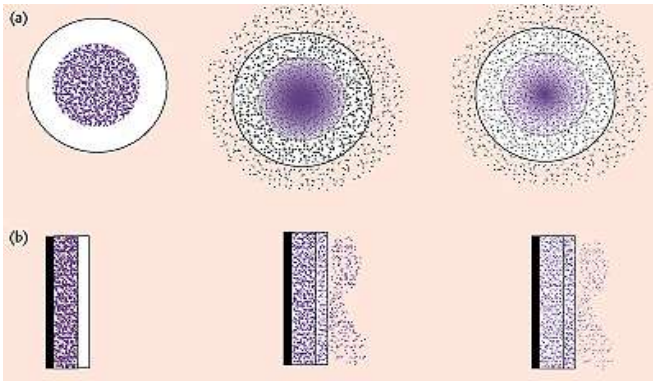


Figure I.14.Mécanisme de libération par diffusion (orale et transdermale) **[85]**

Pour les systèmes de diffusion contrôlée décrits auparavant, le dispositif de libération de principe actif est fondamentalement stable dans le l'environnement biologique et ne doit pas changer sa taille après la dégradation ou le gonflement. Dans ces systèmes les combinaisons, matrice de polymère et agents bioactifs choisies doivent autoriser la diffusion du principe actif à travers les pores ou la structure macromoléculaire dans l'environnement biologique sans introduire aucun changement dans le polymère lui-même **[86]**.

I.6.2.2. Libération par gonflement suivi d'une diffusion

Il est également possible que un système de libération soit conçu de telle sorte qu'il soit incapable de libérer son agent actif 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 autres fluides du corps et gonfleront. Ces systèmes permettent la diffusion du principe actif à travers le réseau gonflé dans l'environnement externe. Les exemples de ces systèmes sont montrés sur les figures I.15.a et I.15.b pour les systèmes réservoir et matriciel respectivement. La plus part des matières utilisées pour ces systèmes sont les hydrogels (absorbent de l'eau ou autres fluides sans être dissoutes) **[87]**.

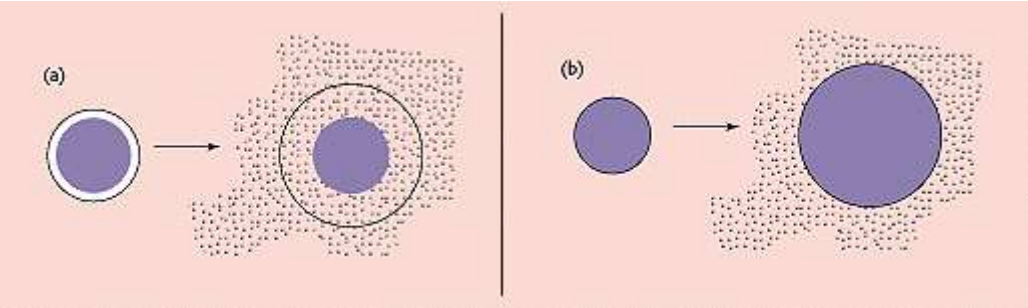


Figure I.15.Libération par gonflement **[87]**

La capacité du gonflement d'un polymère se manifeste quand ce gonflement peut être déclenché par un changement de l'environnement entourant le système de la libération.Dépendant du polymère, le changement environnemental peut impliquer le pH, la température, ou la force ionique, et le système peut se rétrécir ou gonfler par le changement de l'un de ces facteurs environnementaux **[88]**.

Les schémas de la figure I.16 illustrent les changements de base de la structure de ces systèmes sensibles. De nouveau, pour ce type de système, la libération du principe actif est accomplie seulement quand le polymère gonfle. Puisque plusieurs polymères (sensible aux pH), potentiellement les plus utiles, gonflent aux valeurs élevées de pH et s'effondrent aux basses valeurs, la libération de médicament se produit sur une augmentation du pH du milieu extérieur. De tels systèmes sont idéaux pour l'administration orale, dans laquelle le principe actif ne se libère pas au niveau de l'estomac (pH acide) mais plutôt aux valeurs élevées de pH dans intestin supérieur.

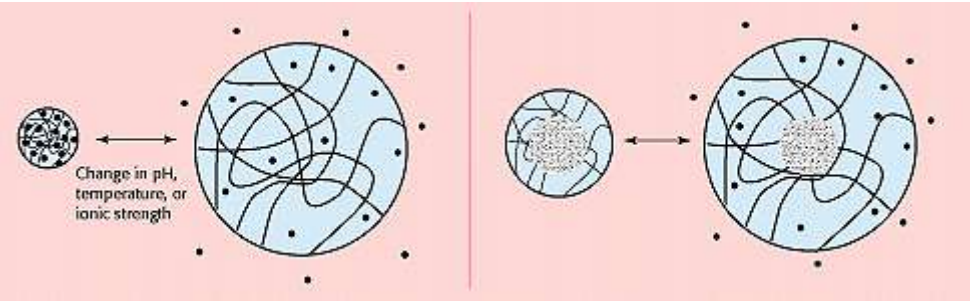


Figure I.16. Libération par gonflement suivi d'une diffusion **[89]**.

I.6.2.3. Libération par dégradation

La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables. Dans certains cas les produits de la dégradation entrent dans un processus métabolique. La dégradation peut s'effectuer

selon une hydrolyse en masse (la dégradation est uniforme dans toute la matrice polymère), comme le montre la figure I.17a.

Pour quelques polymères dégradables, notamment les polyanhydrides et les polyorthoesters, la dégradation se produit uniquement sur la surface du polymère, ayant pour résultat un taux de rejets qui est proportionnel à la surface du système de la libération de principe actif (voir la figureI.17b) **[89]**.

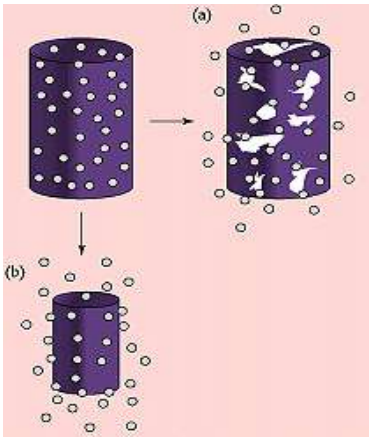


Figure I.17.La libération par dégradation **[89]**

I.6.3.Paramètres influençant la libération d'un PA

Il est à noter que les principaux paramètres influençant la libération d'un PA encapsulé sont:

- Solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la paroi polymérique ;
- Taux d'encapsulation ;
- Interactions chimiques entre le PA et polymère ;
- Caractéristiques morphologique de système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme) ;
- Caractéristiques de polymère tel que poids moléculaire (Des études récentes montrent que les polymères de faibles poids moléculaires présentent une porosité plus élevé que d'autre, donc une libération plus élevée) **[90].**

I.6.4.Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules

La diffusion du PA selon les modes de la cinétique de libération obéit aux allures de la figure I.18. À partir des microcapsules, on peut obtenir des cinétiques de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 (profils A et D), en fonction de la solubilité dans l'eau de la matière

active.Les cinétiques d'ordre 0 peuvent être modifiées dans leur phase initiale: soit la vitesse de libération est exagérément marquée en raison de la présence d'un excès de matière active dans la membrane (profil B), soit un temps de latence qui précède la libération, temps nécessaire par exemple pour que le principe actif diffuse à travers la membrane, avant d'atteindre le milieu extérieur (profil C).À partir de microsphères, la cinétique obéissant à la loi d'HIGUCHI (profil E)**[65]**.

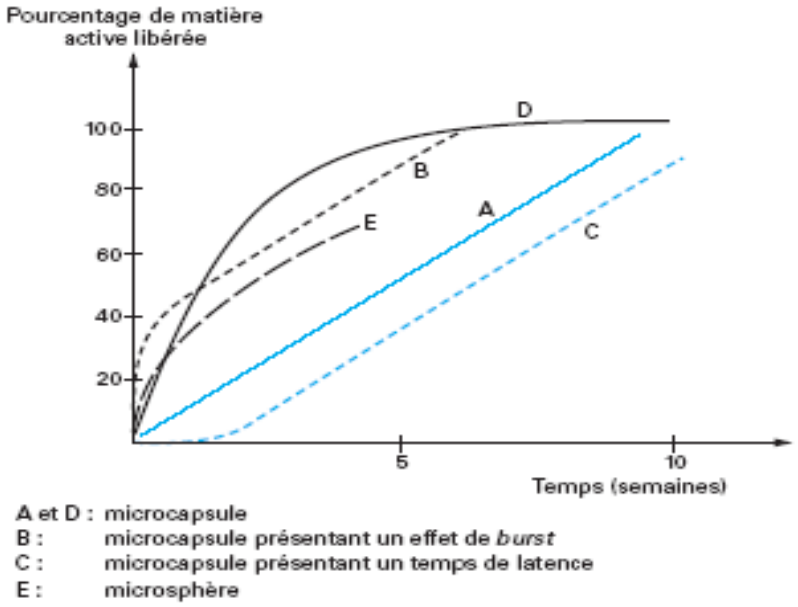


Figure I.18. Profils de libération obtenus à partir de différents Types de microparticules **[65]**

Les microparticules à libération prolongée sont très largement utilisées dans les domaines agroalimentaire et pharmaceutique **[65]**.

I.7.Conclusion

A la lumière de ce chapitre, nous avons pu connaître des processus de haute technologie, c'est la microencapsulation.Ces processus sont largement utilisés pour obtenir des systèmes à libération contrôlée d'un médicament. Beaucoup de ces systèmes sont fondés sur des polymères biodégradables.La formulation la plus fréquemment utilisée pour ces systèmes est les microparticules (morphologies plus efficaces pour la libération).Egalement on a pu savoir l'intérêt porté par un polysaccharide d'origine végétal dans le domaine industriel. Il s'agit de la pectine, présente dans la plus part des plantes,

très utilisée dans l'industrie agroalimentaire pour ses diverses propriétés (gélifications, stabilités, émulsifications…etc.) et montre sa présence également dans le domaine médicamenteux.

Conclusion générale

A travers ce présent travail on s'était proposé de valoriser un polymère naturel ; la pectine dans la formulation des systèmes de vectorisations des principes actifs ; les microsphères, les microparticules et les membranes.

La caractérisation de l'agent enrobant (les pectines) a révélé qu'on était en présence de deux types de pectines ; une pectine de pomme hautement (DE > 50%), et une pectine du citron faiblement méthylée (DE <50%).

Les différentes caractérisations des beads formulés par la méthode de gélification de gouttes en utilisation la pectine faiblement méthylée montrent que :

- Les beads ont des formes sphériques avec une certaine polydispersité en taille;
- Les microsphères marquent une bonne résistance dans un milieu acide (pH=2) comparé aux milieux neutre et basique (pH = 7 et pH = 8);
- L'étude de la cinétique de libération des deux principes actifs étudiés (Pénicilline G et ampicilline) est meilleure dans le milieu acide et elle est favorisée par les beads formulés par le procédé d'absorption.

L'encapsulation du principe actif par la pectine hautement méthylée en utilisant la méthode d'émulsification-évaporation du solvant, nous a permis d'obtenir des microparticules. Par ailleurs l'étude de la cinétique de libération des principes actifs à travers ces microparticules montre qu'une meilleure libération est toujours favorisée dans le milieu acide.

D'une autre part, les membranes de pectines chargées des principes actifs formulées par la méthode de gélification, représente une nouvelle forme des systèmes de vectorisation des principes actifs. Les différents tests effectués sur ces membranes révèlent que :

- Le milieu acide est un milieu de choix pour une bonne libération des principes actifs encapsulés dans les membranes de pectines;
- Le procédé d'absorption favorise toujours la meilleure libération comparé à celui du mélange initial ;

- La cinétique de libération à travers ces membranes est rapide par rapport aux autres systèmes (microsphères et microparticules) où les mêmes concentrations de 0,016g/l libérées en 80 min pour les systèmes des membranes ont été libérées en 120 min et en 300 min pour les microparticules et microsphères respectivement.

Cependant, il faut signaler que ce travail est loin d'être achevé, et, il serait intéressant de pour suivre cette recherche en utilisant les moyens de caractérisations les plus appropriées (MEB, nanosizer,….).

Références bibliographique

Références bibliographiques

[1]. Paster M.Pellegrino JL., Carole TM. (2003). Industrial bioproducts: today and tomorrow. Report prepared for the US Department of Energy, Washington, DC.

[2].Chakar F., Ragauskas AJ. (2004). Review of current and future softwood kraft lignin process chemistry. *Ind. Crop Prod.* **20**, p. 131–141.

[3].Reddy N., Yang Y. (2005). Biofi bers from Agricultural byproducts for industrial applications. *Trends Biotechnol.* **23** (1), p. 22–27.

[4]. Tester RF., Karkalas J. (2002). Starch. *In* Vandamme EJ., De Baets S., Steinbüchel A. (eds) *Biopolymers. Vol. 6.Polysaccharides II.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH, p. 381–438. Ahmad S.

[5].Ashraf SM., Sharmin E., Zafar F., Hasnat A. (2002). Studies on ambient cured polyurethane modified epoxy coatings synthesized from a sustainable resource. *Prog. Cryst. Growth Character. Mater.* **45** (1), p. 83–88

[6]. Bts Bat 1 « les polymeres ».

[7]. Paster M.Pellegrino JL., Carole TM. (2003). Industrial bioproducts: today and tomorrow. Report prepared for the US Department of Energy, Washington, DC.

[8].Chakar F., Ragauskas AJ. (2004). Review of current and future softwood kraft lignin process chemistry. *Ind. Crop Prod.* **20**, p. 131–141.

[9].Reddy N., Yang Y. (2005). Biofi bers from Agricultural byproducts for industrial applications. *Trends Biotechnol.* **23** (1), p. 22–27.

[10]. Tester RF., Karkalas J. (2002). Starch. *In* Vandamme EJ., De Baets S., Steinbüchel A. (eds) *Biopolymers. Vol. 6.Polysaccharides II.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH, p. 381–438.

[11].Ahmad S, Ashraf SM., Sharmin E., Zafar F., Hasnat A. (2002). Studies on ambient cured polyurethane modified epoxy coatings synthesized from a sustainable resource. *Prog. Cryst. Growth Character. Mater.* **45** (1), p. 83–88.

[12].Masahiko O. (2002). Chemical syntheses of biodegradable polymers. Prog. Polym. Sci., p. 87–133.

[13].Mecking S. (2004). Nature or petrochemistry? Biologically degradable materials. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, p. 1078– 1085.

[14].Akiyama M., Tsuge T., Doi Y. (2003). Environmental life cycle comparison of polyhydroxyalkanoates produced from renewable carbon resources by bacterialfermentation. *Polym. Degrad. Stab.* **80**, p. 183–194.

[15].Reddy CS., Ghai R., Rashmi, Kalia VC. (2003). Polyhydroxyalkanoates: an overview. *Bioresour. Technol.***87**, p. 137–146.

[16].Ruan W., Chen J., Lun S. (2003). Production of biodegradable polymer by *A.* eutrophus using volatile fatty acids from acidifi ed waste water. Process Biochem. **39** (3), p. 295–299.

[17] Rabetafi ka HN., Paquot M., Dubois P. *and Commercial Products.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH, p. 129–177.

[18].Gu JD. (2003). Microbiological deterioration and degradation of synthetic polymeric materials: recent research advances. *Int. Biodeter. Biodegr.* **52**, p. 69–91.

[19].Briassoulis D. Aristopoulou A., Bonora M., Verlodt I. (2004). Degradation characterisation of Agricultural Low-density Polyethylene Films. *Biosystems Eng.* **88**(2), p. 131–143.

[20].Stevens ES. (2002). What makes green plastics green?Biocycle, **march 2003**, p. 24–27.

[21]Plastics Europe (Association of Plastics Manufacturers in Europe) (2001). *Biodegradable plastics. Position.*

[22].De Wilde B. (2003 b). Plastiques biodégradables : emballages compostables, point de la situation. *Pack News***154**.

[23].Xiu-LI W., Yang K., Wang YZ. (2003). Properties of Starch blends with biodegradable Polymers. *J. Macromol. Sci.*, Part C – *Polymer Reviews* **43** (3), p. 385–409.

[24].Rutot D., Dubois P. (2004). Les (bio)polymères biodégradables : l' enjeu de demain ? *Chim. Nouv.* **86**, p. 66–75.

[25].Chandra R., Rustgi R. (1998). Biodegradable polymers, *Prog. Polym. Sci.* **23**, p. 1273–1335.

[26].; Auras R., Harte B., Selke S. (2004). An overview of polylactides as Packaging Materials. *Macromol. Biosci.***4**, p. 835–864.

[27]. Middleton JC., Tipton AJ. (1998). Synthetic biodegradable polymers as medical devices. *Med. Plast. Biomater. Mag.* **march 1998**, p. 30–39.

[28]. Liu JW., Zhao Q., Wan CX. (2001). Research progresses on degradation mechanism *in vivo* and medical applications of polylactic acid. *Space Med. Eng.* **14** (4), p. 308–312.
[29]. Kumar R., Choudhary V., Mishra S., Varma IK., Mattiason B. (2002). Adhesives and plastics based on soy proteinproducts. *Ind. Crop Prod.* **16**, p. 155–172.
[30].Okada M. (2002). Chemical syntheses of biodegradable polymers. *Prog. Polym. Sci.* **27**, p. 87–133.
[31].Van Dam JEG., de Klerk-Engels B., Struik PC, Rabbinge R. (2005). Securing renewable resource supplies for changing market demands in a bio-based economy. Ind. Crop Prod. **21**, p. 129–1
[32].Warwel S., Bruse F., Demes C., Kunz M., Klaas MRG. (2001). Polymers and surfactants on the basis of renewable resources. *Chemosphere* **43**, p. 39–48.
[33]. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 2006 **10** (3), 185 – 196
Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique.
[34]. Donato L., (2004). Gélification et séparation de phase dans les mélanges protéines globulaires/pectines faiblement méthylées selon les conditions ioniques. *Thèse* Doctoratde l'École Nationale Supérieure des Industries Agricoles et Alimentaires.
[35]. Michel B., (2002). Conservation par les sucres : confitures, gelées, fruits sur sucre. In :Technologies de transformation des fruits. Technique et documentation-Lavoisier (Ed).Paris, pp 421-425.
[36]. Shuryo N., (2003). Pectins and their Manipulation - Book review - *Food* Research International, **36 (6)** : 643.
[37]: Fr.wikipedia.org/wiki/Pectine . 48k.
[38]. Prasanna V., Prabha T.N., and Tharanatha R.N., (2007). Fruit Ripening Phenomena – An Overview-. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **47** : 19.
[39]. Leroux H. & Schubert E., (1983). Actualités des industries alimentaires et agroalimentaires : Les applications des pectines HM dans les industries agroalimentaires. *Revues des I.A.A* : 615-618.
[40].http/www.boulangerienet.com/PatBN/Recettepat/technologiedebase/lespectines.html- 9k-
[41]. Hwang J.K., Kim C.J. & Kim C.T., (1998). Extrusion of apple pomace facilitates pectin extraction. *Journal of Food Science,* **63 (5)** : 841-844.

[42]. Constenla D., Ponce A.G. & Lozano J.E., (2002). Effect of pomace drying on apple pectin. Le bensmittel Wissenschaft und Technologie, **35 (3)** : 216-221.
[43]. - Belhamri R., (2005). Extraction des macromolécules pariétales des eaux de presse de betteraves sucrières: étude de leur composition, de leurs propriétés physico-chimiques et de leur effet sur le process sucrier. *Thèse Doctorat de l'Université de Reims Champagne Ardenne.*
[44].Wicker L., Ackerley J.L. & Hunter J.L., (2003). Modification of pectin by pectinmethylesterase and the role in stability of juice beverages. *Food Hydrocolloids*, **17 (6)** : 809–814.
[45]. - Tillmann S., Roland W., Rob V. & Werner K., (2002). Enzymatic modifications of pectins and the impact on their rheological properties. *Carbohydrate Polymers*, **47 (2)** 99 -108.
[46] Bonnin E., Le Goff A., Körner R., Vigouroux J., Roepstorff P. & Thibault J.-F., (2002). Hydrolysis of pectins with deferent degrees and patterns of methylation by the endopolygalacturonase of Fusarium moniliforme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1596 (1)** : 83-94.
[47].Levigne S., Thomas M., Ralet M.-C., Quemner B. & Thibault J.-F., (2002). Determination of the degrees of methylation and acetylation of pectins using a C18 column and internal standards. *Food Hydrocolloids*, **16 (6)** : 547-550.
[48].White G.W., Katona T. & Zodda J.P., (1999). The use of high-performance size exclusion chromatography (HPSEC) as a molecular weight screening technique for polygalacturonic acid for use in pharmaceutical applications. *Journal of Pharmaceutical and BiomedicalAnalysis,* **20 (6)** : 905–912.).
[49]. Laurence D.M. & Bronwen G.S., (2001). Colorimetric Quantification of Carbohydrates.In : Current Protocols in Food Analytical Chemistry. John Wiley & Sons, Inc (Eds).Section E Carbohydrates : E3.4.1- E3.4.6. 800p
[50] Matia-Merino L., Lau K. & Dickinson E., (2004). Effects of low-methoxyl amidated pectin and ionic calcium on rheology and microstructure of acid-induced sodium caseinate gels. *Food Hydrocolloids*, **18 (2)** : 271–281.

[51]Guillotin S.E., Van Loey A., Boulenguer P., Schols H.A. & Voragen A.G.J., (2007).Rapid HPLC method to screen pectins for heterogeneity in methyl-esterification and amidation. *Food Hydrocolloids,* **21 (1)** : 85–91

[52] Van Alebeek G.J.W.M., Schols H.A. & Voragen A.G.J., (2001). Amedation of methylesterifed oligogalacturonides: examination of the reaction products using MALDI-TOF MS. *Carbohydrate Polymers*, **46 (4)** : 311-321.

[53].http://www.boulangerie.net/pat BN/recette pat/technologie de base/les pectines.htm.

[54]. Corporate Groupe Herbstreith & Fox« Pectins by H&F fand their usein pharmaceuticals, cosmetic and the Non-plus.com » ,a division of nature's health supply, Inc.

[55].http://nature shealth supply.com « pectin-plus.com »,a division of nature's health supply,Inc.

[56]. John E.Rushing,ph.D.Manufacturing jelly and preserve products departement of food science FSE 99-21

57 http://www. Herbstreith – Fox.de.

[58] . Direction de la Radio protection de l'homme « Evaluation de l'emploi de la pectine chez les enfants vivants sur les territoire contaminés par le Césium » IRSN rapport

[59]. francois-Xavier Lacass « Développement et mise au point d'un vecteur microparticulier pour administration vasculaire et prevasculaire » thèse présenté a la superriure en vue de l'obtention du grade de hilosophie Doctor(PH.D) en sciences pharmaceutique avril 1999

[60].joel Richarde et jean-pierre BENOITE « Microencapsulation » technique de l'ingénieur.traité gennie des procédé J2210.

[61] Richard J., Benoit J.P., 2000**,** *Microencapsulation*, 7e-Fleqde-Uge- L'ukte-Dregrf, J 2210, P1-18.

[62].k .andrieux .d.desmaele .j.d'angelo et p.couvreur .nanotechnologies and new drugs. Actualité chimique.135-139.2003.

[63].j.p .benoit.p.couvreur.j.p .devissaguet.h.fessi. f.puisieux et l. roblot-treupel. « car-rier »or « modulated distribution » fotms.new systems for drug administration].Journal de pharmacie de belgique.41(5):319-29.1986.

[64].A.D.Bangham.M.M.standishetJ.C.Watkins.Diffusionof univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids.journal of molecular biology,13:238-252,1965..

[65]. Richard, J., Benoit, J.P., 2000, Microencapsulation, Techniques de l'Ingenieur, J 2210, 1 – 20.

[66**].**http:// www.materiatech-carma.net/html/pdf/clubmat29_catalyse.pdf

[67]. Richard, J., Benoit, J.P., 2000, Microencapsulation, Techniques de Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim 10.1002/14356007.a16_575l'Ingenieur, J 2210, 1 –20

[68].Barratt G., Colloidal drug carriers: achievements and perspectives, Cellular andMolecular Life Sciences, 60, 21-37, 2003.

[69] . Boh B. Developpements et Applications Industrielles des Microcapsules. In: Vandamme T, Poncelet D, Subra-Paternault P, editors. Microencapsulation des Sicences Aux Technologies. Paris: Lavoisier; 2007. p. 9-22

[70]. Poncelet D, Christelle D. Les Méthodes de Microencapsulation de a à Z (Ou Presque).In: Vandamme T, Poncelet D, Subra-Paternault P, editors.

[71]. Vandamme T, Poncelet D, Subra-Paternault P. Microencapsulation : des Sciences Aux Technologies. Paris: Éditions Tec & Doc; 200.

[72]. Poncelet D. Life Is Based on a Combination of Biochemistry and Bioencapsulation. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2007;6(2):685-6.

[73]. Devassine M. La Microencapsulation : Une Nouvelle Approche. CARMA2005. Poncelet D, Christelle D. Les Méthodes de Microencapsulation de a à Z (Ou Presque).

[74].Versic, R. J. (1988). Flavor encapsulation. ACS Symposium Séries, 370, 1-6.

[75].Soper, J. (1995). Utilization of Coacervated Flavors. *ACS Symposium Séries,* 590,104-112. 1)

[76]. Dziezak, J. D. (1988). Microencapsulation and encapsulated ingrédients. *Food Technology*, 42,136-153.).

[77].swapan kumar ghosh (functional coating and microencapsulation : ageneral perspective) pdf

[78].Patwardhan, S. A. & Das K. G. (1983). Microencapsulation. In K. G. Das, *Controlled-released technology* (pp. 121-141). John Wiley & sons

[79].Vandegaer, J. E. (1973). Encapsulation by coacervation. In J. E. Vandegaer, *Microencapsulation: Processes and Applications,* (pp 21-37).

[80] Barratt G., Colloidal drug carriers: achievements and perspectives, Cellular andMolecular Life Sciences, 60, 21-3003.

[81]. Risch, S. J. (1995). Encapsulation: Overview of uses and techniques. *ACS Symposium Séries,* 590, 2-7.

.[82]. Gibbs, B. F., Kermasha, S., Alli, L, & Mulligan, C. N. (1999). Encapsulation in the food industry: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition,* 50, 213-224.

[83]. J.P. Benoît, S. Briançon, E. Fattal, H. Fessi, P. Legrand et C. Passiranir

[84].forme pharmaceutique nouvelle thecnique et documentation (lavosier) 1985.

[85] :http/www.éditions-désante.fr.

[86] :Lijuanzhang «http://pubs.nrs-cnrc- gc.ca/cjche/ch845585.html23université montepellier France»

[87] : http/www.Montepellier.inra.fr/umr-iate/pdf/avancees2-pdf.

[88] : http/www.ensc-lille-fr/fi/master-cif/sujet-7.pdf

[89] : http/www.vivantinfo.com/index

[90**]**.IGOR G., MATTIASSON B.O., 2008, *Smart polymers Applications in Biotechnology and Biomedicine* , CRC Press, New york, 2eme édition, p 148-150 et 16

[91].singthonga,jCuib,S ,W ,Ningsanonda,Sgoff,H.D « structure caractirisation,degree of estirification and som gelling propertie of Krueo Ma Noy3(cissampelospareira) pectin » carbohydrate polymers,(2004),58,391-400.

[92].zoumbia yamina «Extraction , caractérisation et modification des propriétés émulsifiant d'un biopolymére naturel» thése magister,(2006), CU de Medea

[93] .Spectroscopie infrarouge à transformée de fourier (IRTF),BiophyResearcch.

[94]. Rouessac, F., Rouessac, A. « analyse chimique, méthodes set techniques instrumentales modernes » ; Paris, Ed Masson, (1995].)

[95].zuhal Aydine, Julide Akbuyga« préparation and evaluation of pectine beads» International journal of pharmaceutiics 137(1996) 133-136.

[96].E.Dicknson« les colloides alimentaires» Edition Masson 1996.

[97]. Esposito, E., *et al.* 2001. Pectin-based microspheres: Apreformulation study. Annuals New York Academy of Sciences, 994, pp. 160-179

II.1. Introduction

L'étude expérimentale, réalisée au sein du laboratoire thermodynamique au niveau du hall technologique de l'université de Médéa, a été consacrée à la valorisation d'un hétéropolysaccharide d'origine végétale (les substances pectiques) dans le domaine de la microencapsulation. Le travail est réalisé sous forme d'une étude comparative entre trois systèmes de vectorisation des matières actives (pénicilline G sodique et ampicilline sodique) à savoir les beads, les microparticules et les membranes.

Pour ce faire deux types de pectines hautement et faiblement méthylées issues de différentes sources végétales ont été utilisées.

A cet égard, nous avons suit les points suivants :

- Caractérisation physicochimique des pectines;
- Formulation des beads chargés de principes actifs par le procédé de gélification de gouttes;
- Formulation des microparticules chargées des principes actifs par le procédé d'émulsification ;
- Encapsulation des principes actifs dans des membranes pectiques;
- Caractérisation physicochimiques des trois systèmes d'encapsulation formulés;
- Etude de la cinétique de libération du principe actif par spectrophotométrie ultra-violet (UV).

II.2. Matériels et produits

II.2.1. Matériels

- Agitateur magnétique ;
- Balance électronique ;
- Microscope optique type Optch ,optical technology Mod. B4(Germany);
- Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier(FTIR);
- Etuve;
- Spectrophotomètre UV visible(UV mini1240-SHIMADZU);
- Four à moufle type LM312.06, DB 005001, NertZ : 230V/50HZ/2.8KW;
- pH-mètre.

II.2.2. Produit utilisés

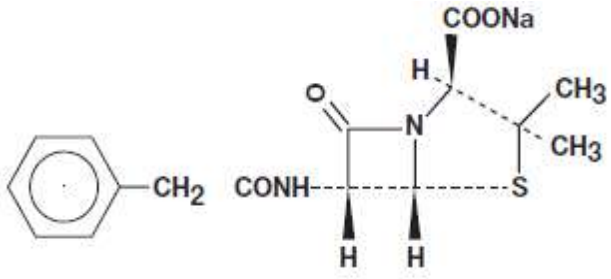
- Pectine de pomme (Pp) et pectine de citron (Pc) ;
- Acide chlorohydrique (HCl);
- Hydroxyde de sodium (NaOH);
- Phosphate monopotassique K (H_2PO_4);
- Chlorure de potassium (KCl);
- Chlorure de calcium ($CaCl_2$);
- Ethanol (C_2H_5OH);
- Chlorure de sodium (NaCl);
- Phénolphtaléine;
- Eau distillée;
- Acétone;
- Héxadécane;
- Span 60;
- Deux principes actifs

Pénicilline G sodique :

Nom propre : Pénicilline G sodique;

Nom chimique : Sel sodique de l'acide diméthyl-3,3 oxo-7 [(phénylacétyl)amino)-6 thia-4 aza-1-bicyclo [3.2.0] heptane carboxylique-2.

Formule développée:



Formule moléculaire : $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

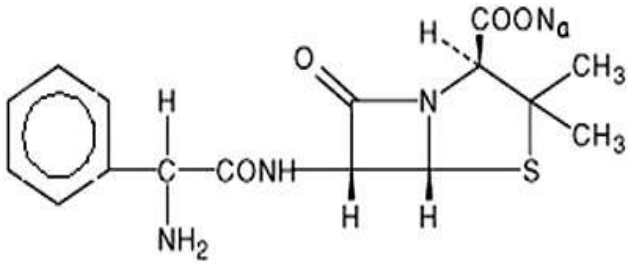
Masse moléculaire : 356,37 g/mol

- **Ampicilline sodique:**

Nom propre : Ampicilline sodique;

Nom chimique : Sel monosodiquedeD (-)-6- (2-amino-2-phényl-acétamido) -3,3- diméthyl-7 oxo-4-thia-1 aza-bicyclo[3.2.0] heptane,-2 carboxylate de méthyle

Formule développée:



Formule moléculaire: $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$

Masse moléculaire: 371,39 g/mol.

II.3. Caractérisation physicochimiques des pectines

Avant de passer à la formulation des systèmes de libération des principes actifs, les deux pectines utilisées ont été soumises à des tests physicochimiques appropriés.

II.3.1. Détermination de degré d'estérification (DE)

La détermination du degré d'estérification a été faite par la méthode titrimétrique. Un échantillon de pectine (500mg) est transféré dans un erlenmeyer de 250ml, humidifié par 2ml d'éthanol, l'ensemble est dissous dans 100ml d'eau distillée. Après la dissolution complète, la solution est titrée avec NaOH (0.5M) en présence de phénophtaléine. Le résultat est enregistré comme **titre initial**.A la solution précédente, 10ml de NaOH (0.5M) a été ajoutée, et le mélange est agité rigoureusement et laissé reposer 15min à la température ambiante, puis 10ml d'HCl (0.5M) a été ajoutée puis agité jusqu'à la disparition de la couleur rose. La solution ainsi obtenue est titré avec NaOH (0.5M) jusqu'au changement de la couleur (apparition d'une couleur rose) ce volume de titrage est enregistré comme le **titre final.** Le degré d'estérification, exprimé en pourcentage, est calculé par la formule suivante **[91] :**

$$DE(\%) = \frac{\text{titre final}}{\text{titre initial+titre final}} \times 100 \qquad \textbf{(II.1)}$$

Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau II.1**.

Tableau II.1. Degré d'estérification des pectines

Echantillon	**Pp**	**Pc**
DE(%)	74	32

La détermination du degré d'estérification, nous a permis de distinguer deux types de pectines :

- Une pectine hautement méthylée avec un degré d'estérification supérieur à 50% et qui est de l'ordre de 74% (il s'agit de la pectine extraite à partir de pommes);
- Une pectine faiblement méthylée avec un degré d'estérification de l'ordre de 32% (inférieur à 50%). Cette pectine est issue des écorces du citron.

Il est à noter que le DE est un paramètre d'intérêt qui influence fortement la solubilité des pectines et leur tendance de former un gel.

II.3.2. Teneur en humidité

La teneur en humidité a été calculée selon la méthode proposée Mc Cready **[92]**. Un échantillon de pectine (1g) est chauffé dans l'étuve à 105°C pendant 5h, (l'échantillon est gardé pour la détermination de taux de cendre).

La teneur en humidité (H) est exprimée en pourcentage et elle est donnée par la formule suivant :

$$H\ (\%) = \frac{P_0 - P_1}{P_0} \qquad \textbf{(II.2)}$$

Avec:

P_0 : Poids initial de la pectine en g;

P_1 : Poids de la pectine après séchage en g;

Les résultats obtenus sont enregistrés dans le **Tableau II.2**.

Tableau II.2. Teneur en humidité des pectines

Echantillon	**Pp**	**Pc**
H (%)	11	9

Les résultats obtenus montrent que les deux types de pectines ont des teneurs en humidité inférieurs à 11%. Ce niveau de perméabilité permet une bonne conservation des pectines. Il faut noter ici que, le mode de stockage a aussi une influence sur la teneur en humidité. De ce fait, il faut stocker les pectines dans des flacons hermétiquement fermés et dans des endroits secs.

II.3.3. Taux de cendres

Un échantillon de pectine (1g) a été incinéré dans un four à moufle à 600°C pendant 4h, puis refroidie et stocké dans un dessiccateur. Le taux de cendre (C%) est exprimé en pourcentage, et il est donné par la formule suivant **[92]**:

$$C(\%) = \frac{P_2}{P_1} \times 100 \qquad (\mathbf{II.3})$$

Avec :

P_1 : masse initial de la pectine en g ;

P_2 : masse de la pectine après incinération en g ;

Les résultats du taux de cendre sont enregistrés dans le **Tableau II.3**.

Tableau II.3. Taux de cendre des pectines

Echantillon	**Pp**	**Pc**
C (%)	2,41	19,8

Les cendres sont souvent les oxydes des métaux restés après calcination de toute la matière organique. Donc, l'analyse des résultats donnés dans le Tableau II.3, nous permet

de dire que la pectine de citron est riche en minéraux avec un taux de cendre de 19,9% comparée à la pectine de pomme avec un taux n'accédant pas les 3%.

II.3.4. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformer de Fourier (FTIR)

II.3.4.1. Principe

La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed Infra Redspectroscopy) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

Lorsque la longueur d'onde (l'énergie) apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise.

Le domaine infrarouge entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} (2,5 – 25 μm) correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules. Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela va dépendre aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie. Pour une géométrie donnée, on peut déterminer les modes de vibration actifs en infrarouge grâce à la Théorie des Groupes.

La position de ces bandes d'absorption va dépendre en particulier de la différence d'électronégativité des atomes et de leur masse. Par conséquent à un matériau de composition chimique et de structure donnée va correspondre un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques permettant d'identifier le matériau. L'analyse s'effectue à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier qui envoie sur l'échantillon un rayonnement infrarouge et mesure les longueurs d'onde auxquelles le matériau absorbe les intensités de l'absorption **[93,94]**.

II.4.3.2. Protocole expérimental

Les spectres FTIR ont été obtenus pour des pastilles de pectine/KBr, la proportion de pectine étant de 1%.

Pour fabriquer les pastilles, la pectine est broyée en présence du KBr, le mélange est ensuite comprimé sous une pusse (presse) Perkin-Elmer. Nous avons obtenus des pastilles translucides. Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000cm^{-1}, avec une résolution de 8cm^{-1} et un nombre de scanne égale à 128.

II.4.3.3. Résultats

Les spectres FTIR obtenus pour les deux pectines : Pp et Pc sont représentés sur les figures II.1 et II.2.

Les spectres FTIR des deux types de pectines donnent des pics, spécifique aux substances pectiques, pour un certains groupements : les pics d'absorption entre 3200 et 3600 cm^{-1} correspondent à l'absorption O-H et entre 2900 et 3000 cm^{-1} correspondent à l'absorption C-H (CH_3). Les bandes entre 1730 et 1750 cm^{-1} représentent les groupes carbonyles esters $COOCH_3$ et entre 1600 et 1630 cm^{-1} les ions carboxyles COO^-. Les pics entre 1330 et 1430 représentent l'absorption C-H (CH_3), entre 1000 et 1200 cm^{-1} (Elongation C-C-O) et entre 800 et 1100 cm^{-1} (liaisons glucidiques).

L'analyse du spectre FTIR de la pectine de pomme (Figure II.1), montre également que l'intensité du pic à 1700 cm^{-1} est supérieure à celle du pic à 1600cm^{-1}. Ceci indique que la pectine de pomme est riche en groupements $COOCH_3$ comparé aux groupements COOH. Ce résultat confirme l'appartenance de la pectine de pomme à la classe des pectines hautement méthylées (DE > 50%).

Cependant, le spectre FTIR de la pectine de citron (Figure II.2) indique que cette dernière est vraiment dite faiblement méthylée (DE<50%) où on remarque que l'intensité du pic à 1700 cm^{-1} est inférieur à celle du pic à 1600cm^{-1}. Ceci montre bien que la pectine de citron est riche en groupements COOH comparé aux groupements $COOCH_3$.

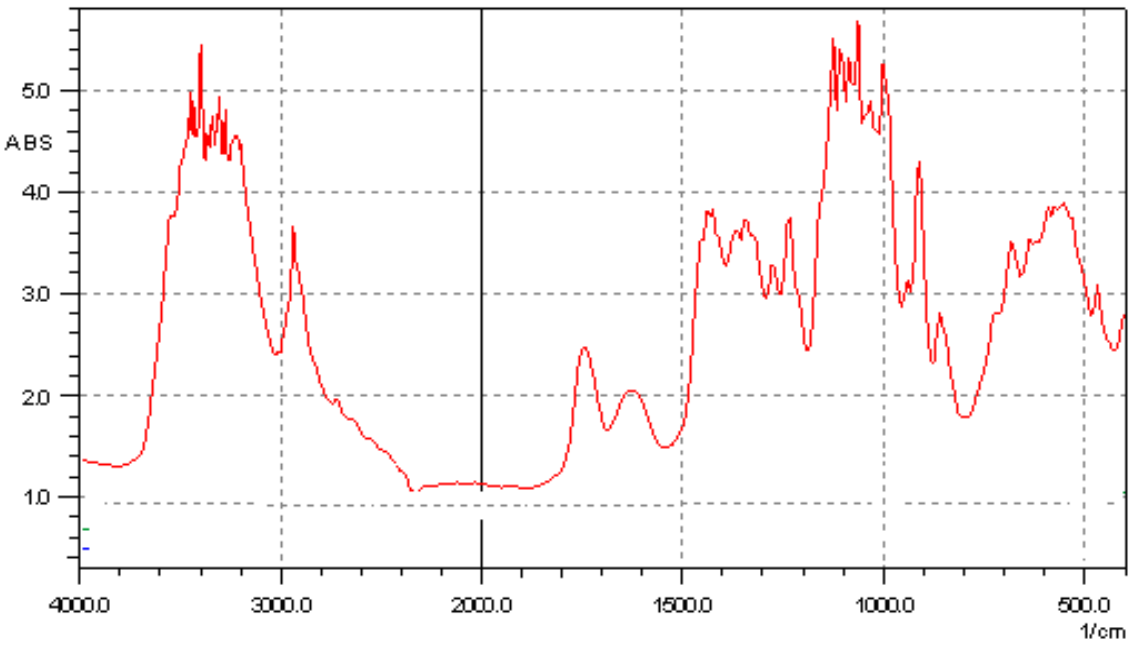


Figure II.1. Spectre FTIR de la pectine de pomme

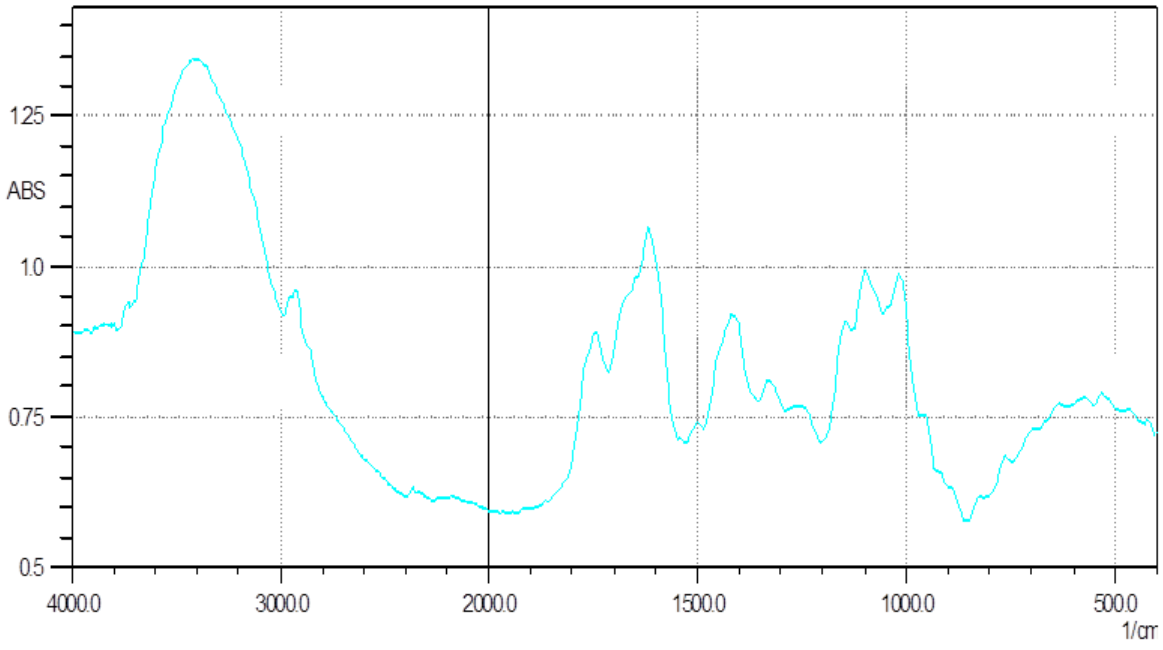


Figure II.2. Spectre FTIR de la pectine de citron

II.4. Procédé d'encapsulation par gélification de gouttes

II.4.1. Préparation des beads de pectine vides

Dans l'optique d'étudier les propriétés des beads de pectines (propriétés morphologique, Taux de gonflement...), nous avons opté en premier lieu pour la préparation des beads de pectine sans principe actif.

II.4.1.1. Mode opératoire

Les beads ont été préparés par la méthode de gélification des gouttes **[95].** Une solution aqueuse de pectine (5% en poids) a été égouttée, à l'aide d'une aiguille d'une seringue de diamètre de 0,5mm dans une solution de $CaCl_2$ (0.34M) sous agitation continue comme l'illustre la figure II.3. Les beads obtenus ont été laissés dans la solution de $CaCl_2$ pendant 20min. Après la filtration, les beads ont été lavés plusieurs fois par l'eau distillée et enfin laissés sécher à l'air libre.

Il faut signaler ici que les deux pectines (Pp et Pc) ont été utilisées pour la préparation des beads.

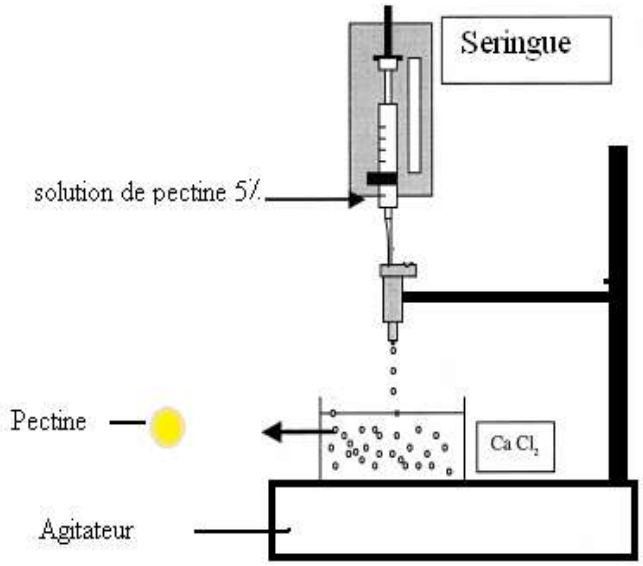


Figure II.3. Schéma du dispositif utilisé pour la préparation des beads

II.4.1.2. Caractérisation des beads de pectine

A. Examen morphologique

L'examen morphologique effectué à l'œil nu montre que les beads obtenues pour la pectine du citron (faiblement méthylée) ont dans l'ensemble une forme sphérique, avec une couleur allant de la transparence à la jaune pale. La figure II.4, montre les beads obtenus par la méthode de gélification de gouttes.

En ce qui concerne la pectine de pomme (hautement méthylée) nous avons obtenus des plaques de différentes formes. C'est pour cette raison, nous avons continué qu'avec la pectine du citron.

Le phénomène observé ici, peut être justifié par la bonne solubilité des pectines hautement méthylées comparée aux pectines faiblement méthylées.

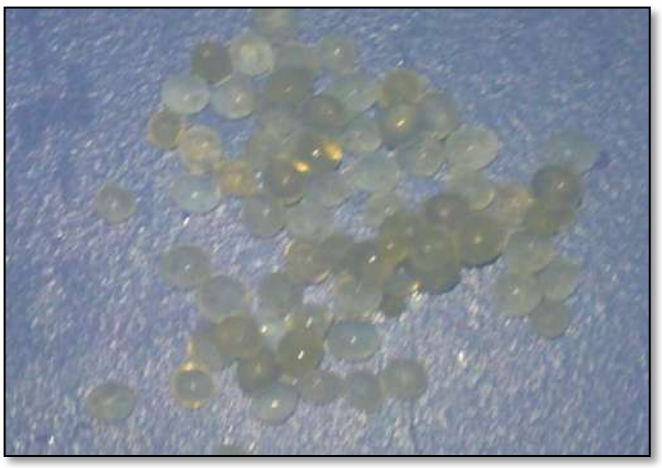


Figure II.4. Beads de pectine non chargés (vide)

De plus, une coupe des beads humides montre que ces derniers sont des sphères pleines (absence de cavité). Ceci affirme la forme matricielle obtenue par la méthode de gélification de goutte citée dans la littérature.

L'analyse de la figure II.5

du test morphologique des beads (séchés et humides) réalisé par microscopie optique avec un grossissement 160, nous a permis de confirmer la forme sphérique des beads. Aussi les beads séchés représentent une bonne surface lisse et brillante par rapport au beads humides.

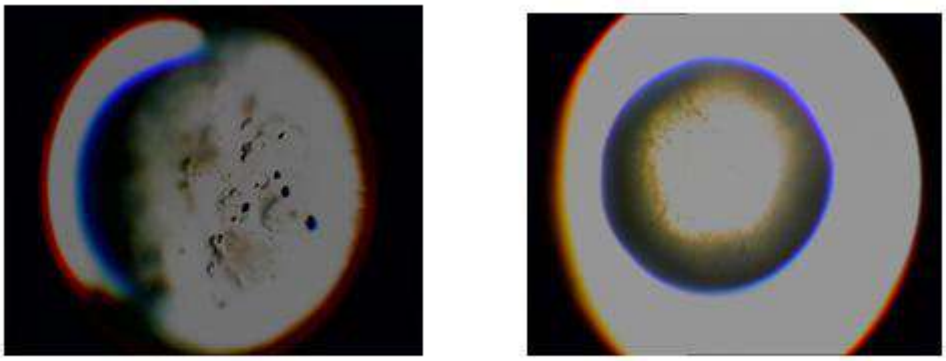


Figure II.5. Examen sur la surface : **(a)**beads humides,**(b)**beads séchés

B. Test de porosité

La porosité des beads de pectine a été déterminée par la méthode de l'éprouvette graduée. La procédure expérimentale est résumée dans les étapes suivantes:

- Remplir une éprouvette graduée avec un volume V_1 d'eau distillée;
- Peser une masse m de beads séchée et l'introduire dans l'éprouvette, le liquide monte;
- Noter le nouveau volume V_2;
- Laisser pour un certain temps jusqu'à ce que le volume reste constant, noter le nouveau volume V_3;

La masse volumique des beads a été calculée par la relation suivante :

$$\rho_{beads} = \frac{m}{(V_2 - V_1)} \qquad \textbf{(II. 4)}$$

Avec :

ρ: masse volumique en g/l ;

m : masse des beads séchés en g ;

(V_2-V_1) : volume des beads en l ;

La porosité des beads (P), exprimée en pourcentage, a été calculée par la relation suivante:

$$P = \frac{\text{Volume du vide}}{\text{volume total}} = \frac{(V_2 - V_3)}{(V_1 - V_3)} \qquad \textbf{(II.5)}$$

Les résultats obtenus montrent que les beads, préparés à partir de la pectine du citron, ont une masse volumique de 0,1336 kg/l, et possèdent une porosité de l'ordre de 25 %.

C. Test du gonflement et résistance des beads

Le test de gonflement et éventuellement la résistance des beads de pectine ont été réalisés dans trois milieux de différents pH. Pour ce faire, une masse des beads séchés est mise dans un certain volume d'une solution tampon à pH égal à 2, 7 et 8. Après 24 h de contact sous agitation continue, les beads sont filtrés, et leur masse est mesurée à nouveau.

Des mesures des masses ont été également réalisées après 1h et 5h de contact.

Il faut noter ici que ces tests ont été fait à deux températures; la température ambiante (≈24°C) et à 37°C.

Les résultats obtenus sont enregistrés dans le **Tableau II.4**.

Tableau II.4. Test du gonflement

Température	Milieu	Masse initiale (g)	Masse après 1h (g)	Masse apes 5h (g)	Masse après 24h (g)
Température ambiante	pH = 2	0,3	0,319	0,319	0.319
	pH = 7	0,3	---	---	---
	pH = 8	0,3	---	---	---
	Eau distillée	0,36	0,428	0,430	0.430
Température de 37°c	pH = 2	0,3024	0,4097	0,4098	0.4098
	pH = 7	0,3	----	----	---
	pH = 8	0,3	---	---	---
	Eau distillée	0,3013	0 ,430	0,433	0.433

--- : Dégradation complète des beads.

L'analyse des résultats du Tableau II.4, montre que l'acidité du milieu a une grande influence sur le taux du gonflement des beads ainsi que sur la résistance de ces derniers.On remarque que pour les deux températures étudiées, les beads de la pectine du citron marquent une bonne résistance dans un milieu acide de pH= 2 comparé aux autres milieux; neutre et basique dans lesquels la dégradation de la membrane pectique est apparue après 1h et 30 min de contact.

Les résultats trouvés montrent également que les beads de pectine se gonflent fortement dans l'eau distillée (pH ≈ 6,8) avec un taux de gonflement allant jusqu'à 7%. Cependant un taux de gonflement de l'ordre de 1,7% est enregistré dans le cas du milieu acide (pH=2).

De plus, on remarque que les beads de pectines résistent dans l'eau distillée (pH ≈ 6,8) qui est un milieu neutre par contre ils se dégradent rapidement dans un milieu tampon neutre (pH = 7). Ces résultats nous permettent de dire que la composition du milieu a une grande influence sur la résistance des beads.

II.4.2.Préparation des beads de pectine chargés

La préparation des beads chargés a été effectuée selon deux procédés et avec deux types de principes actifs qui sont : la pénicillineG et l'ampicilline.

II.4.2.1. Méthode du mélange initial (procédé1)

Pour cette méthode, une solution aqueuse contenant 5% de pectine et 1% de PA (en masse) est égouttée sous faible agitation à l'aide d'une aiguille d'une seringue dans une solution de $CaCl_2$ (0.34M). Puis les beads chargées en PA (figure II.6) sont laissés 20min dans le $CaCl_2$, filtrés, lavés plusieurs fois avec l'eau distillée, et enfin séchés à l'air libre.

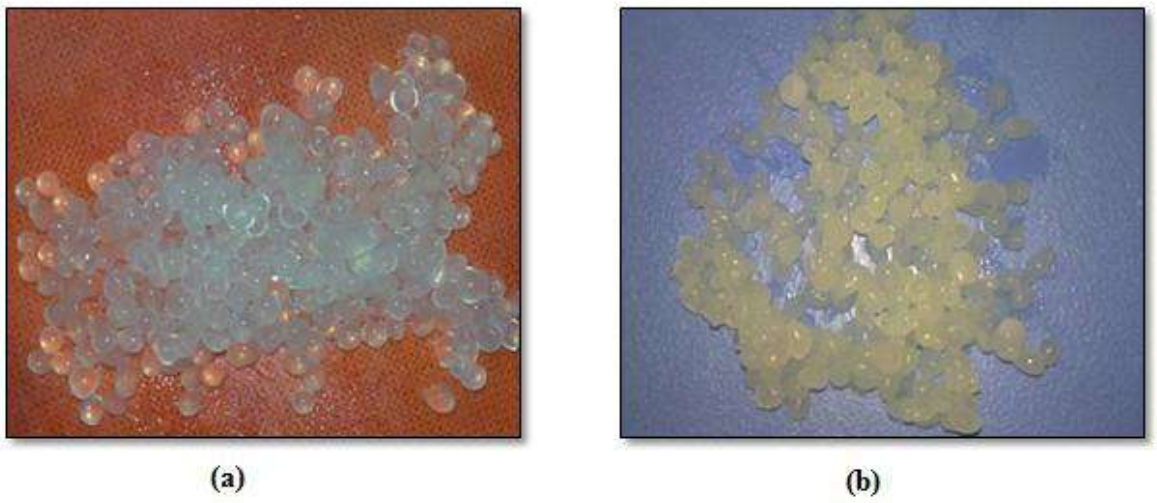


Figure II.6. Beads préparés par procédé 1,
(a) : avec pénicilline, **(b)**: avec ampicilline

II.4.2.2. Méthode d'absorption (procédé 2)

Cette méthode consiste en une absorption des principes actifs par des beads vides humides préparés de la même méthode décrite dans la section II.4.1 de ce chapitre.Apres 24h de contact, les beads sont filtrés, lavés plusieurs fois avec l'eau distillée et enfin séchés à l'air libre. La figure II.7 représente les beads obtenus par la méthode d'imprégnation.



Figure II.7. Beads préparés par procédé 2,
(a): avec ampicilline, **(b)**: avec pénicilline

II.4.2.3. Caractérisation des beads chargés par FTIR

Dans le but de confirmer la contenance du PA dans le réseau pectique, une analyse par FTIR a été effectuée pour les beads chargés en pénicilline.

L'encapsulation du PA par la pectine résulte dans l'apparition des nouvelles bandes IR caractéristiques du PA comme le montre la figure II.8.

L'analyse de la figure II.6 montre l'apparition de nouvelles bandes à 833 et 536 cm^{-1} assignées au cycle aromatique et aux groupements N=C=O caractéristique de la pénicilline.

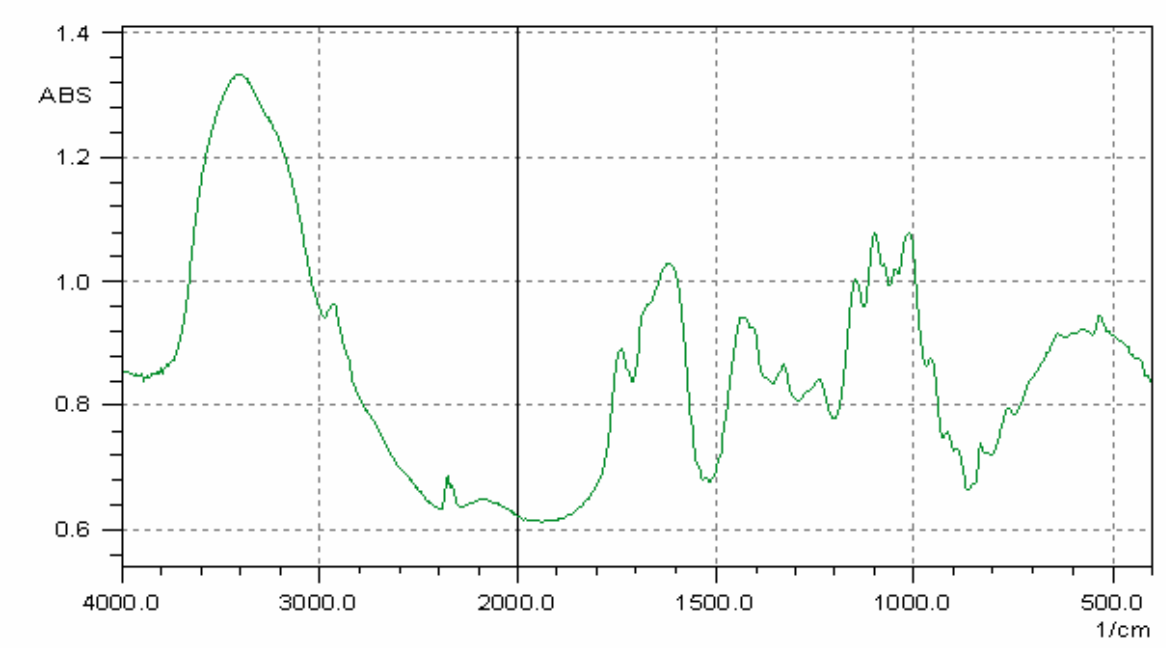


Figure II.8. Spectre FTIR des beads chargés en pénicilline

II.4.2.4. Cinétique de libération des PA à travers les beads

L'étude de la cinétique de libération du PA à travers la membrane pectique a été effectuée au moyen du dosage par spectroscopie UV-visible.

La spectroscopie UV-visible est basée sur la capacité des molécules d'absorber une radiation électromagnétique. En pratique, la spectroscopie UV-visible est largement utilisée pour diverses applications dont la détermination des concentrations par utilisation d'une courbe d'étalonnage est la plus connue.

A. Principe de la spectroscopie UV-visible

La substance à analyser est exposée à une radiation lumineuse de longueur d'onde « λ » déterminée ou variable. Une partie de cette lumière (I_0) 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 suivant **[96]:**

$$T = \frac{I_0}{I} = e^{\varepsilon cl} \qquad \textbf{(II.6)}$$

Avec

I_0 : Intensité de la lumière incidente ;

I : Intensité de la lumière 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 : Epaisseur traversée(en cm) ;

T : Transmittance.

L'absorbance (ou densité optique) est donnée par la relation suivante :

$$A\ (DO) = -\log T \qquad \textbf{(II.7)}$$

B. Détermination de la courbe d'étalonnage

Pour déterminer la courbe d'étalonnage, nous avons préparés des solutions du PA par dilution de la solution mère dont les concentrations obtenues varient entre 0,002 et 0,02g/l. La densité optique (DO) a été mesurée pour chaque concentration à une longueur d'onde λ=216nm pour la pénicilline et 236 nm pour l'ampicilline. Enfin nous avons tracé la courbe d'étalonnage représentant l'évolution de la DO en fonction de la concentration (DO= f (C)).

Il faut noter ici que les deux longueurs d'ondes ont été déterminées expérimentalement et ceci en effectuant un balayage des longueurs d'ondes pour une solution à une concentration donnée. La langueur d'onde correspondante à l'absorbance la plus élevée est notée comme λ adéquate pour un tel échantillon.

Les deux courbes d'étalonnages obtenues pour les deux principes actifs sont données sur les figures II.9 et II.10.

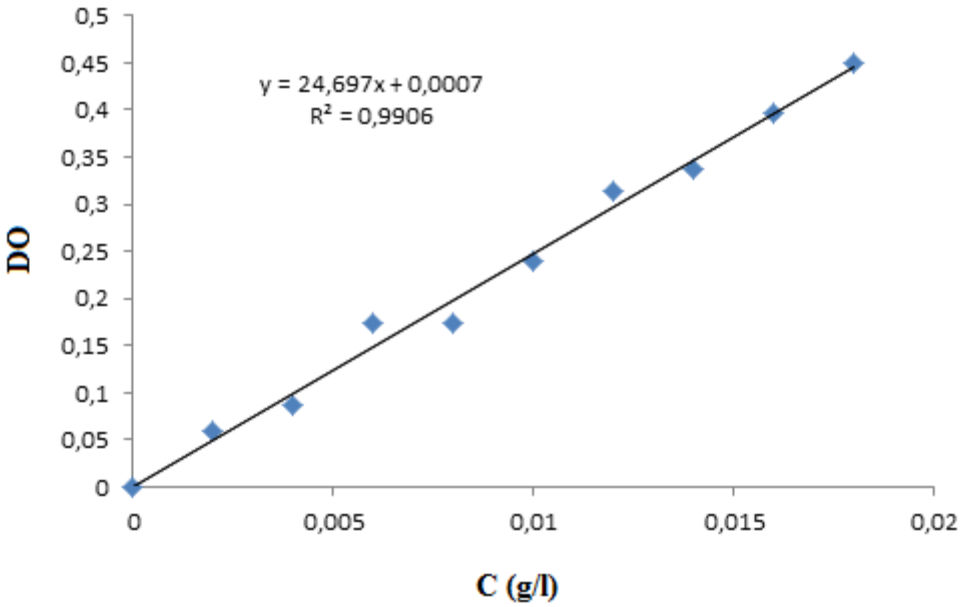


Figure II.9. Courbe d'étalonnage de la pénicilline

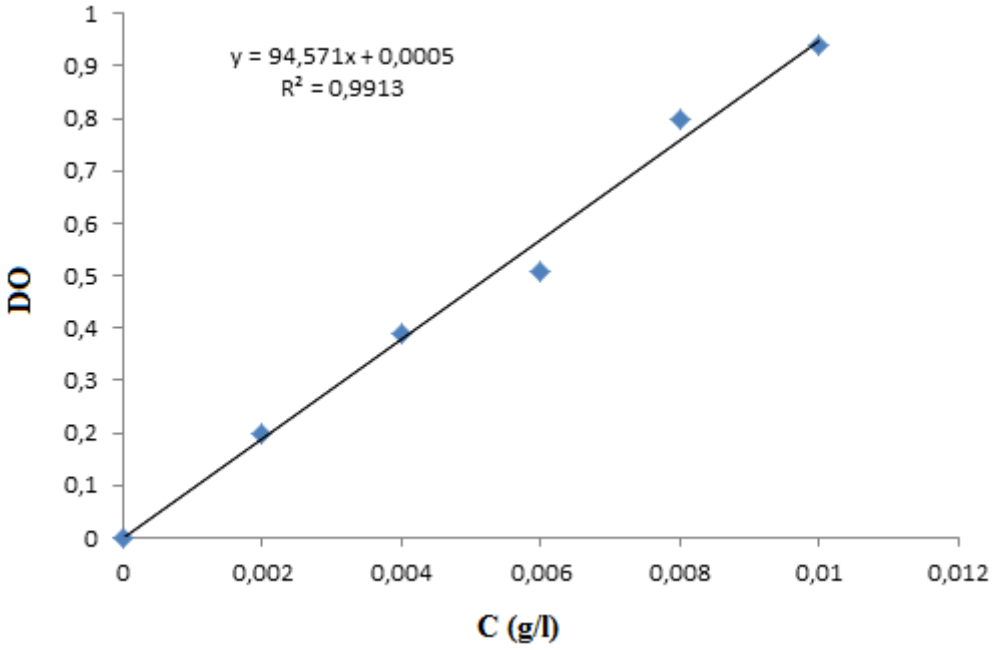


Figure II.10. Courbe d'étalonnage de l'ampicilline

Les courbes obtenues sont des droites qui passent par l'origine avec des coefficients de corrélation $R^2 = 0,99$.

A l'issue de ces courbes d'étalonnage, nous avons pu étudier la cinétique de libération des PA à travers le réseau polymérique de pectine.

C. Protocole expérimental de la libération

Une masse des beads chargés est mise en contact avec une solution aqueuse de différents pH sous agitation continue et à la température ambiante. L'étude de la cinétique de libération est effectuée par le suivi de l'évolution de la concentration du principe actif libéré à des intervalles de temps réguliers de 10min.

D. Résultats et discussions

D.1. Libération dans un milieu neutre (pH ≈ 7)

Les résultats des profils de libération des deux principes actifs à travers des beads composites pectine/PA, obtenus dans un milieu neutre à la température ambiante sont représentés sur les figures II.11 et II.12.

L'analyse de la figure II.11, montre que pendant les premières 20 minutes, nous observons une libération considérable de la pénicilline (0,01g/l) encapsulée par le procédé d'imprégnation. Puis, nous remarquons une augmentation de la concentration du principe actif libéré en fonction du temps d'une manière monotone. Cependant, nous remarquons une libération faible du PA encapsulé par le procédé du mélange initial et ceci pendant les 20 premières minutes. Par la suite la libération est poursuite d'une manière presque constante jusqu'à une libération maximale de l'ordre de 0,002 g/l.

Pour l'ampicilline, nous remarquons que les profils de libération pour les deux procédés ont des allures presque identiques. Ce résultat nous permet de dire que la nature chimique du principe actif à une influence sur la cinétique de libération à travers les vecteurs polymériques. Egalement, nous remarquons que la concentration du principe actif libéré augmente au cours du temps.

Pour les deux principes actifs encapsulés, nous remarquons que la quantité libérée à travers les beads préparés par le procédé d'absorption est supérieur à celle libérée à travers ceux préparés par le procédé du mélange initial. Ceci peut être justifié par le type de fixation du PA sur la membrane polymérique ; une fine dispersion du PA dans la matrice polymérique pour le procédé 1. Alors que pour le procédé 2, l'absorption du PA par les beads n'était pas le long de la matrice mais au niveau de la surface.

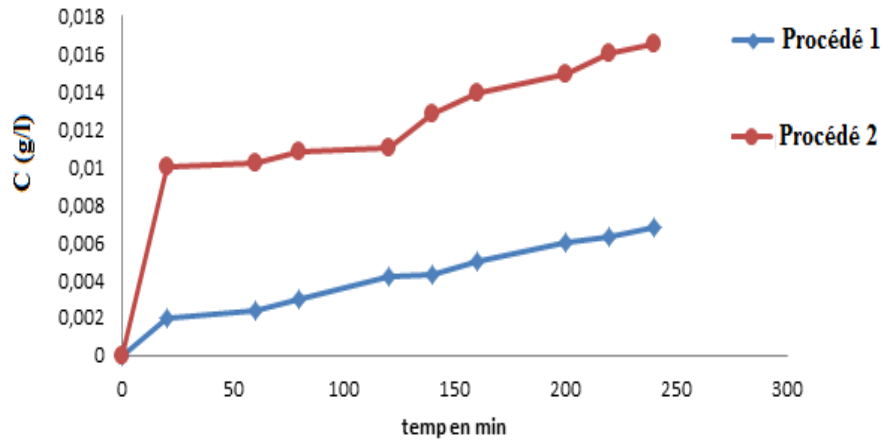


Figure II.11. Profil de la libération de la pénicilline à travers les beads à pH =7

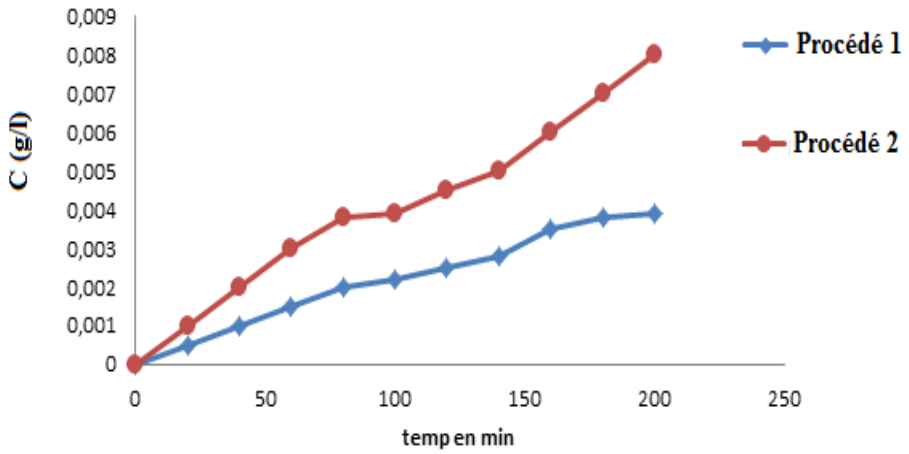


Figure II.12. Profil de la libération de l'ampicilline à travers les beads à pH =7

D.2. Libération dans un milieu acide (pH ≈ 2)

Les résultats obtenus sont regroupés dans les figures II.13 et II.14.

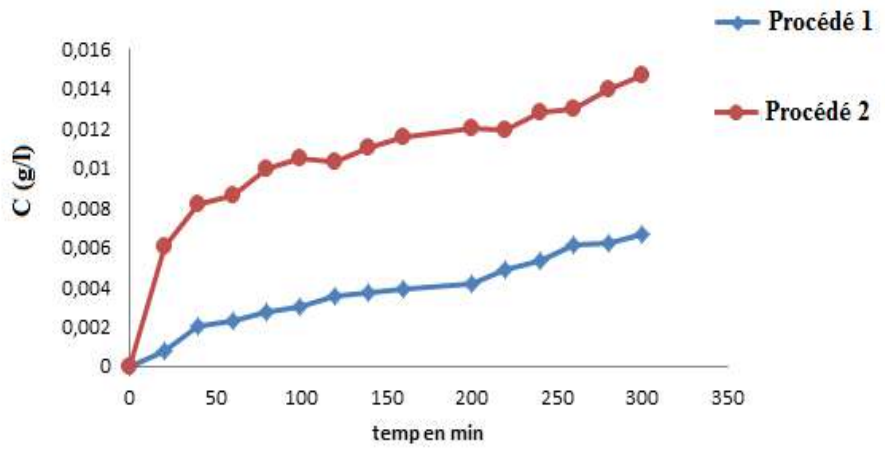


Figure II.13. Profil de la libération de l'ampicilline à travers les beads à pH =2

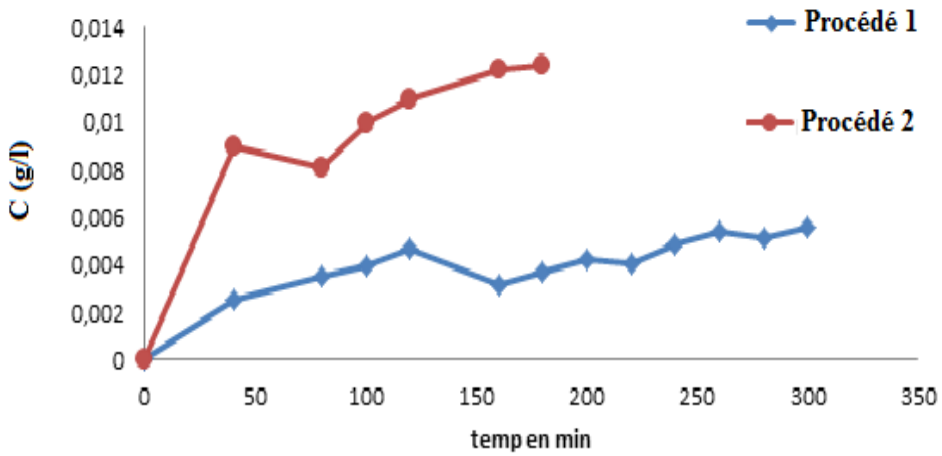


Figure II.14. Profil de la libération de la pénicilline à travers les beads à pH =2

Pour l'ampicilline, nous remarquons une libération remarquable durant les deux premières heures, puis elle devient presque constante. Alors que pour la pénicilline, une quantité considérable est libérée pendant les 40 premières minutes, puis elle augmente avec le temps.

D.3.Libération dans un milieu basique (pH ≈ 8)

Les résultats obtenus sont illustrés dans les figures II.15 et II.16.

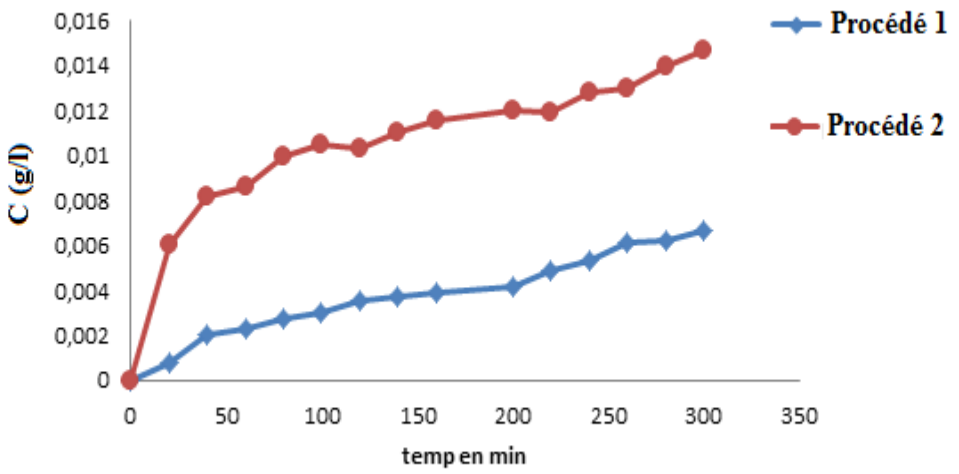


Figure II.15. Profil de la libération de la pénicilline à travers les beads à pH =8

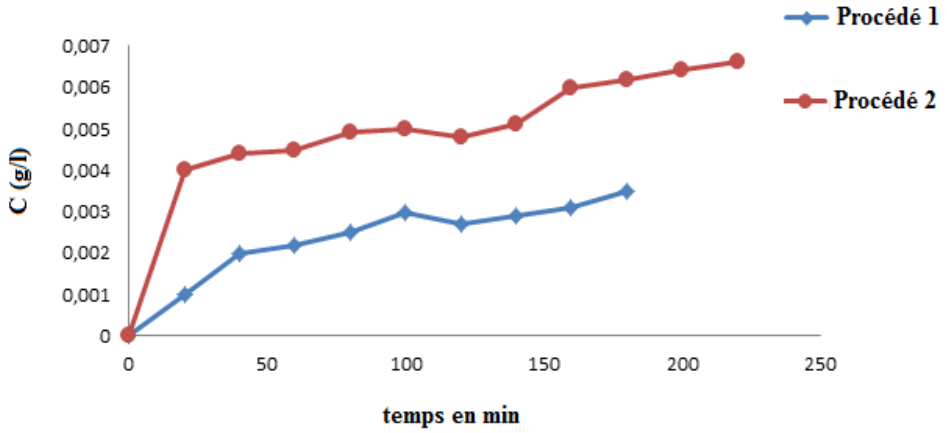


Figure II.16. Profil de la libération de l'ampicilline à travers les beads à pH =8

l'analyse des figures II.15 et II.16 représentant la cinétique de libération du PA dans le milieu basique, montre clairement la diffusion du PA dans le milieu extérieur dès les premières 20 mn, cette libération évolue d'une manière progressive au cours du temps jusqu'à atteindre un maximum estimé à 0.006 g/l pour l'ampicilline et 0.016 g/l pour la pénicilline pour une durée de presque 5 h.

II.5. Procédé d'encapsulation par émulsification

II.5.1.Préparation des microparticules de pectine par émulsification

Des microparticules chargées du principe actif ont été préparées par la méthode émulsion-déshydratation citée Dashora et al. **[97].**

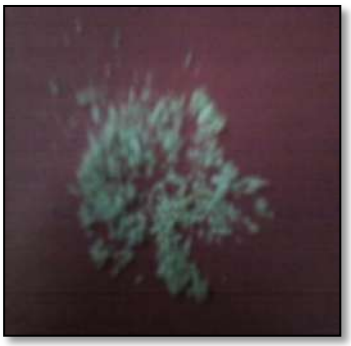
La pectine et le principe actif ont été dissout dans 20 ml d'eau distillée sous agitation continue du jour au lendemain jusqu'à la dissolution complète. Le rapport massique PA/Pectine est de 1:3. Cette solution est dispersée dans 50ml d'hexadécane contenant 1,25% span 60 sous agitation continue jusqu'à l'obtention d'une émulsion stable. Le mélange est rapidement refroidi à 15°C, puis 50ml d'acétone ont été ajouté afin de déshydrater les gouttelettes de pectine. Le système est maintenu sous agitation mécanique à 1000 trs/min pendant 20 ~ 40 min à la température ambiante pour permettre l'évaporation complète du solvant.Les microsphères obtenues ont été lavées avec de l'acétone, puis filtrés enfin laissés sécher dans l'étuve 40°C.

Il est à noter que des microparticules de pectines exemptes de principe actif ont été également formulées dans les mêmes conditions citées auparavant.

II.5.1. Caractérisation des microparticules

II.5.1.1. Examen morphologique

L'examen morphologique effectué à l'œil nu, montre que les microparticules obtenues sont des poudres fines comme le montre la figure II.17. Ce type de produits, nécessitent en réalité, des moyens plus lourds pour leur caractérisation citant à titre d'exemple ; le nanosizer et la microscopie électronique à balayage.



(a)



(b)

Figure II.17. Microparticules préparées par émulsification, **(a)**pénicilline, **(b)** ampicilline

II.5.1.2. Caractérisation par FTIR

Les spectres FTIR obtenus sont regroupés sur la figure II.18.

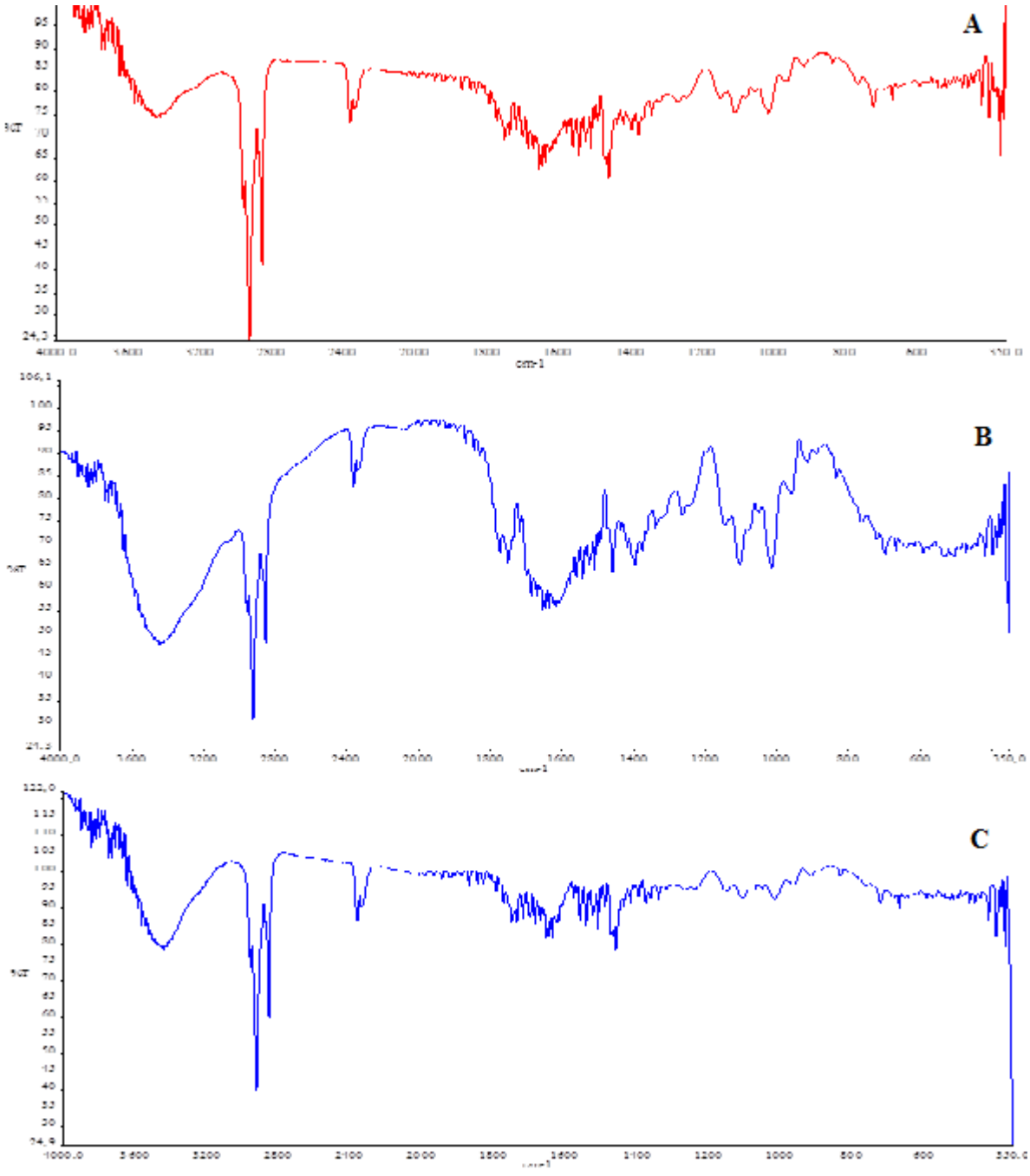


Figure II.18. Spectres FTIR des microparticules de pectines ; **A** : pénicilline ; **B** : Ampicilline ; **C** : sans PA.

L'analyse des spectres montre clairement l'apparition de nouvelles bandes caractéristiques des principes actifs encapsulés.

II.5.2. Cinétique de libération du PA à travers les microparticules

Les résultats de l'étude de la cinétique de libération à la température ambiante sous différents pH sont regroupés dans les figures II.19 et II.20 pour l'ampicilline et la pénicilline respectivement.

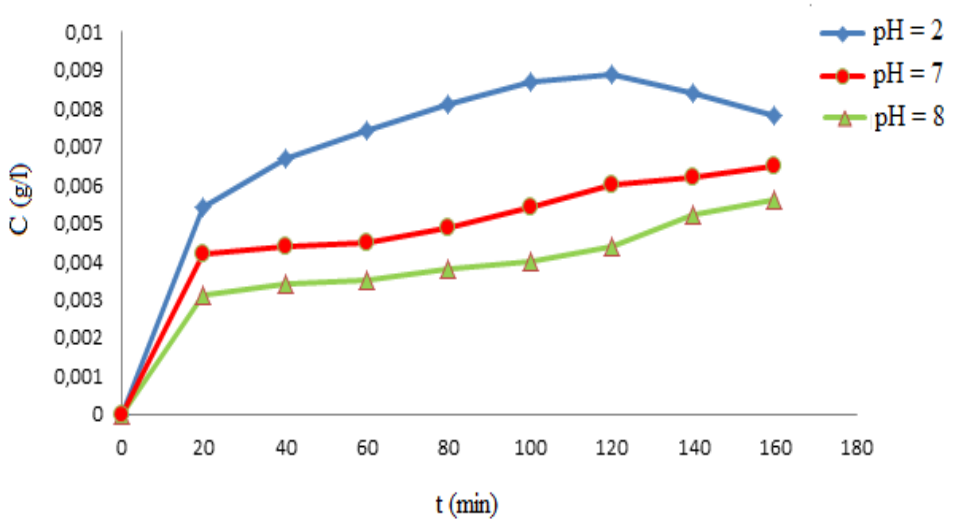


Figure II.19. Profils de libération d'ampicilline à travers les microparticules à différents pH

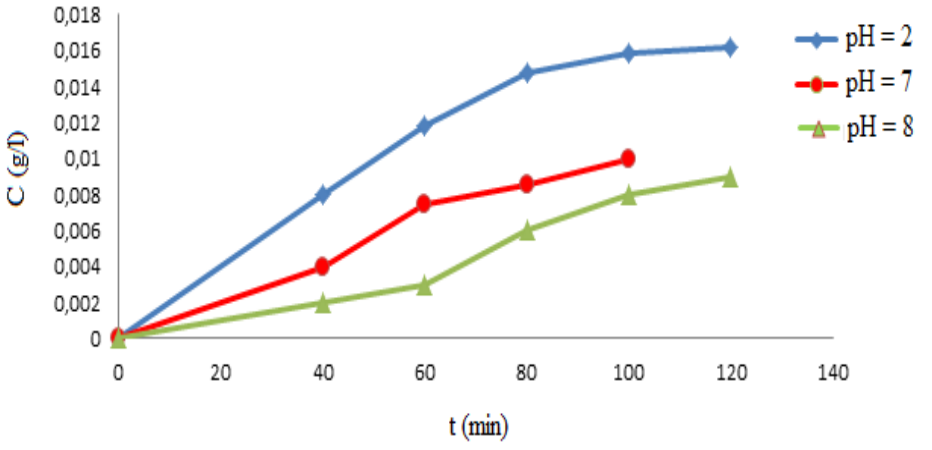


Figure II.20. Profils de libération de la pénicilline à travers les microparticules à différents pH

D'après ces résultats nous constatons que, la libération est influencée par l'effet de l'acidité du milieu dans lequel s'effectue la libération comme l'indiquent les allures des courbes établies où nous remarquons que la concentration et donc la quantité libérée est directement proportionnelle à l'acidité du milieu. Donc plus le milieu est acide plus la libération est meilleure. Ceci peut être justifié par l'affinité du PA vis-à-vis le milieu.

II.6. Procédé d'encapsulation dans des membranes

II.6.1. Préparation des membranes de pectines par gélification

La préparation des membranes chargées en PA a été également effectuée par deux procédés (mélange initial et imprégnation).

Un volume de 16 ml d'une solution aqueuse à 3% de pectine et 1% de PA est coulé dans une boite pétri. Puis les échantillons sont séchés dans l'étuve à 40°C jusqu'à l'obtention d'un film continu. Par la suite une solution de $CaCl_2$ (0,34M) est ajoutée le long de la surface de la membrane. Après 20 min de contact, l'excès de $CaCl_2$ est éliminé et les membranes obtenues sont lavées à l'eau distillée puis laissées sécher à l'aire libre.

Des membranes de pectines sans principe actif ont été également préparées de la même manière.

II.6.2.Caractérisation des membranes

II.6.2.1. Examen morphologie

L'examen morphologique effectué à l'œil nu montre que les membranes obtenues sont sous forme de réseau polymérique continu (film lisse). La figure II.21représente les membranes de pectine non chargées avant et après séchage et des membranes chargées obtenues par les deux procédés.

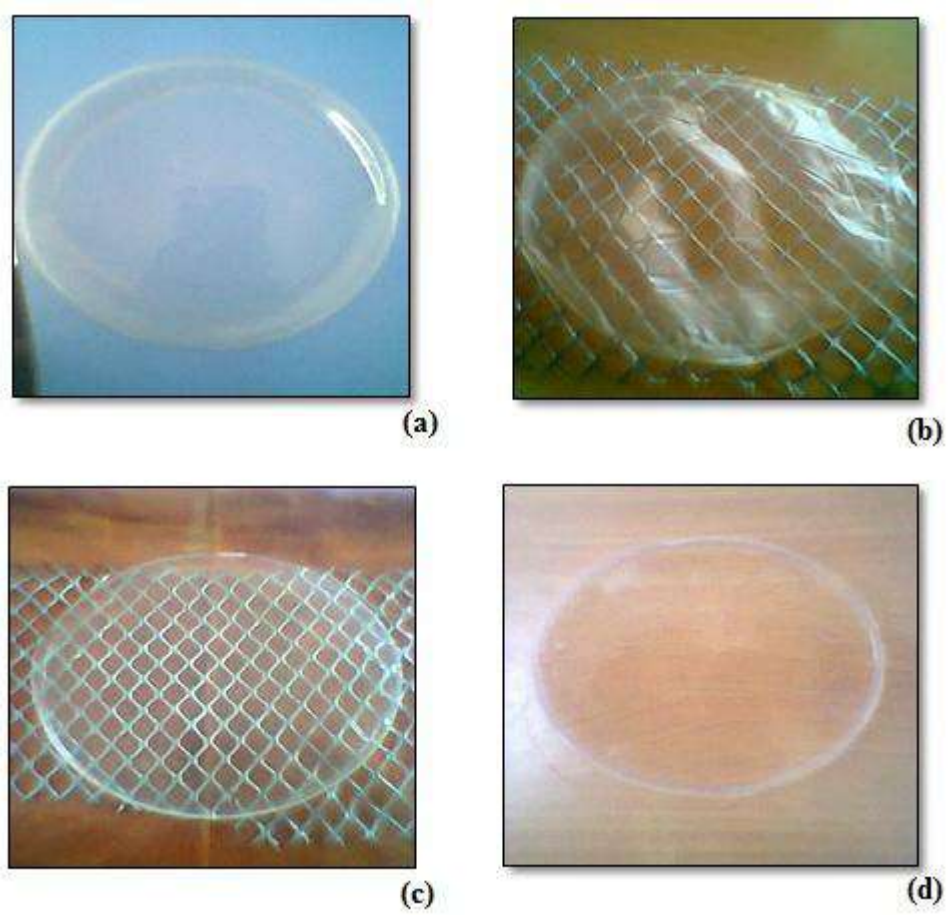


Figure II.21. Membranes de pectines ; non chargées ; humide**(a)** et séchée **(b)** ;
Chargées : procédé 1 **(c)** et procédé 2 **(d)**

L'analyse de la figure II.22 du test morphologie d'une membrane séchée, effectué par microscopie optique avec un grossissement x40, montre clairement l'apparence des pores dans la matrice polymérique ce qui confirme la structure poreuse des membranes de pectine.

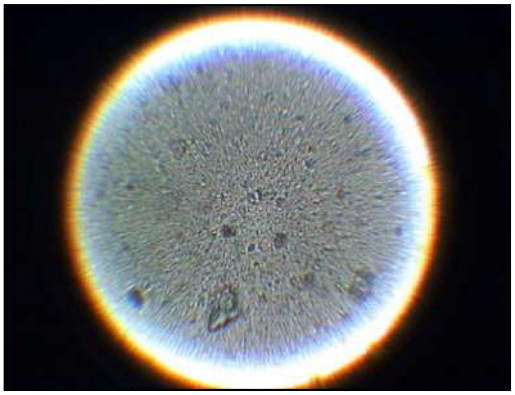


Figure II.22. Vue microscopique d'une membrane non chargée

II.6.2.2. Libération à partir des membranes de pectine

Les résultats des profils de libération de l'ampicilline et la pénicilline à travers les membranes des pectines, préparées par les deux procédés, obtenus à différents pH sont représentés sur les figures II.23, 24, 25 et 26.

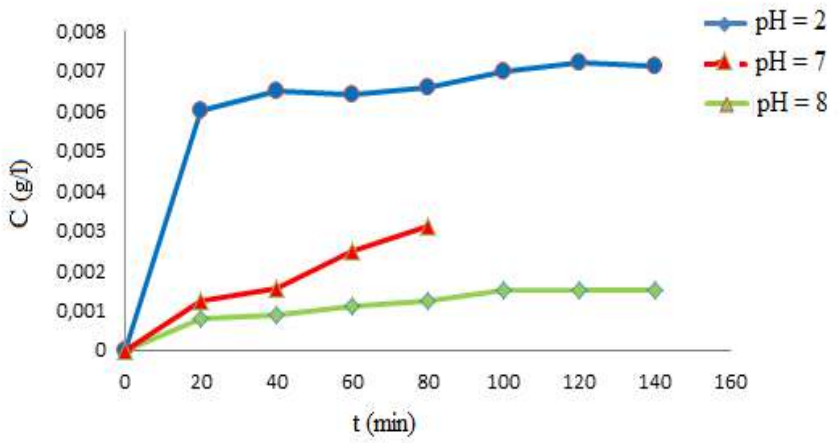


Figure II.23. Profils de libération de l'ampicilline à travers les membranes obtenues par le procédé 1 à différents pH

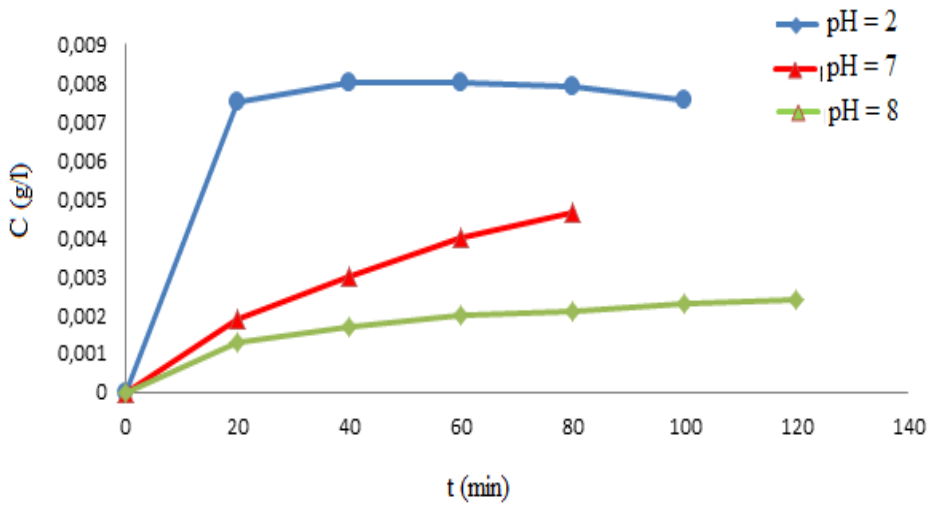


Figure II.24. Profils de libération de l'ampicilline à travers les membranes obtenues par le procédé 2 à différents pH

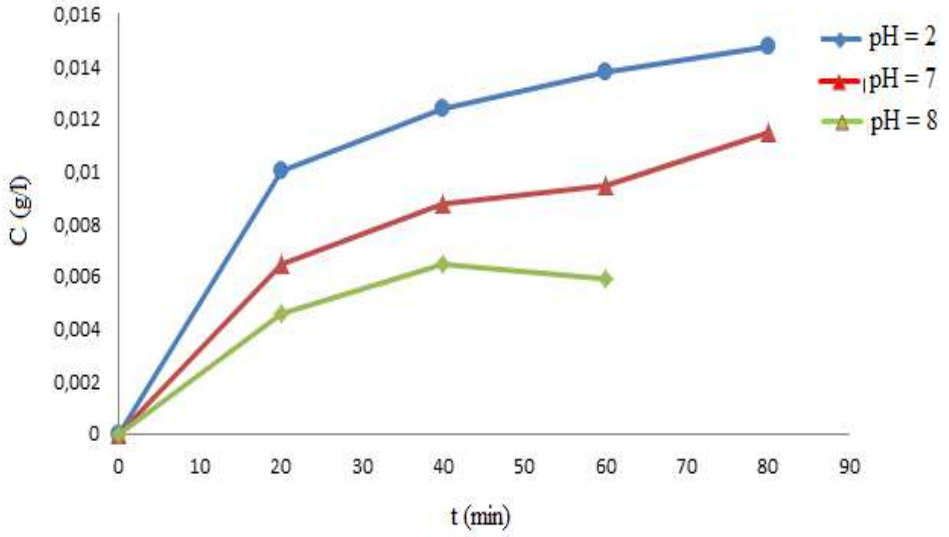


Figure II.25. Profils de libération de la pénicilline à travers les membranes obtenues par le procédé 1 à différents pH

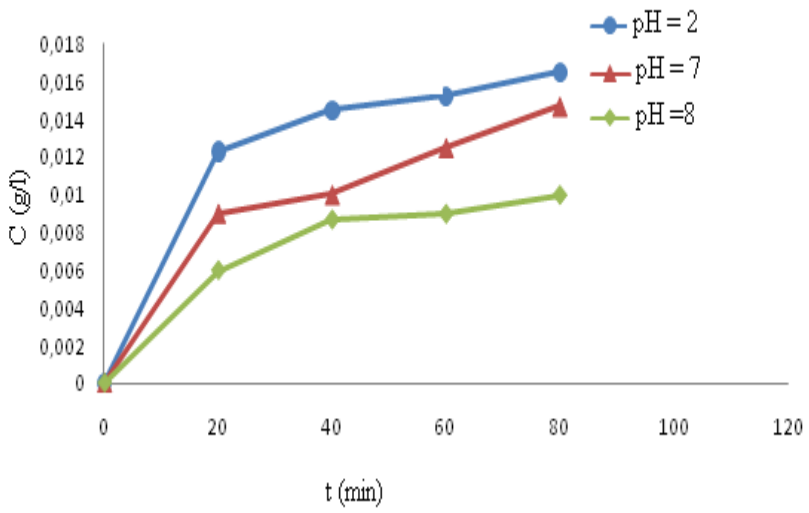


Figure II.26. Profils de libération de la pénicilline à travers les membranes obtenues par le procédé 2 à différents pH

L'analyse des figures II. 23 à 26, nous permet de dire :

- La concentration des PA libérée est directement proportionnelle au temps ;
- Le milieu acide est un milieu de choix pour la libération de la pénicilline et l'ampicilline à travers les membranes des pectines ;
- Le procédé par absorption représente toujours la meilleure libération par rapport à celui du mélange initial.

II.7. Conclusion

De ce qui précède, nous pouvons tirer les points suivants:

- Le choix de l'agent enrobant est conditionné par la technique d'encapsulation envisagée ;
- La pectine FM représente un bon agent d'encapsulation des principes actifs par la technique de gélification de gouttes ;
- La cinétique de libération est meilleure dans le milieu acide et ceci pour les trois systèmes de vectorisations formulés ;
- La libération à travers les systèmes formulés par le procédé d'absorption est meilleure par rapport à celle effectuée à travers les systèmes formulés par les 3 de libération des principes actifs à travers le système des membranes est rapide par rapport aux autres systèmes (microsphères et microparticules). Des concentrations maximales de l'ordre de 0,016g/l ont été libérées en 80 min pour les systèmes des membranes comparées aux micropraticules en 120 min et les microsphères en 300 min.