REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En chimie

Spécialité :
Chimie Pharmaceutique

Par :

Rais Ikram

Melikaoui Saberine

Formulation d'un système d'encapsulation à application pharmaceutique

Soutenue publiquement le : / / 2023, Devant le jury composé de :

Mme. TASSIST.A	MCA	UYFM	Président
Mme. MIMI.N	MCB	UYFM	Examinateur
Mme. ARBIA. W	MCA	UYFM	Encadreur
Mme. BOUCHERIT. N	MCA	UYFM	Co-Encadreur

Année universitaire2022/2023

Remerciements

Avant tout nous remercions ALLAH, le tout puissant qui nous a donné, la patience et la santé durant toutes les années de nos études et surtout en accomplissant ce modeste travail

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance a mon encadreurs Dr.ARBIA. W et Dr.BOUCHERIT. N pour leurs patiences, leurs disponibilités et surtout leurs judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion

Nous tenons aussi à remercier DR TASSIST A, pour avoir accepté de Présider le Jury. Votre largesse d'esprit nous a été d'un aide précieux.

Nos remercîments également DR MIMI. N, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos vifs remerciements vont, également à tout le personnel de laboratoire contrôle qualité de groupe SAIDAL surtout Ms. MOHAMED. pour son aide et surtout pour leurs gentillesse.

Notre profonde gratitude va également à tous les enseignants et les Enseignantes de département de science de la matière qui ont participé Le long de ces 5 années à notre formation et pour leurs très grands dévouements

Je désire aussi remercier les professeurs de l'université de MEDEA, qui m'ont fourni

Remerciements

les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi. Je remercie mes sœurs, et mon frère, pour leurs encouragements.

Enfin, on ne saurait oublier de remercier nos chers parents, qui nous ont toujours soutenus, encouragé et aidé, tout au long de notre cursus. Ils ont su nous donner toutes les chances pour réussir, sans oublier tous nos camarades, amis (es) tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes encadreurs Dr. BOUCHERIT.N et Dr. ARBIA. W Pour la qualité de son encadrement

Mes parents, grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices ; ils ont pu

créer le climat acéteux et propice à la poursuite de mes études.

Mes sœurs « Ahlem et fatma, wedjdan loulou et hoyam et Assinate » et mon frère «Ramzi» .

La famille ma grande mère et mes tonte et mes cousines.

Toute mes amies et mes collègues.

Tous mes enseignants de département de sciences de métiers

SABRINE

Dédicaces

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce modeste travail aux personnes les plus chèresau monde, mes chers parents :

***Ma mère**, à qui je dois tous mon respect, mon amour eternel et ma considération pour lessacrifices qu'elle a consenti pour mon instruction et mon bien être. Qu'elle trouve ici l'hommage de ma gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera à la hauteur de sessacrifices et ses prière pour moi.*

***Mon père**, qui peut être fier et trouve ici le résultat de longues années de sacrifices pour m'aider à avancer et réussir dans la vie.*

***A ma grand-mère : Farida**.*

Que dieu vous préserve et vous procure santé et longue vie.

Je dédie aussi cette modeste réalisation à :

*-**Mon très cher frère Malek** à qui je souhaite bonheur et réussite.*

*-**Mes chers oncles, tantes "selma رحمها الله"**: petit ou grand, proche ou lointain.*

*Lors du décès de mon **bon petit chat "Bicha"**,votre soutien a été salutaire*

ma belle binôme sabrine.

***Vos encouragements constants ont toujours été pour moi Les plus précieux,** -Tous ceux que j'aime et qui m'aiment. Que ce travail soit une part de ma reconnaissance envers vous.*

IKRAM

ملخص

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو إعداد و توصيف الأنظمة المغلفة على أساس البوليمر الحيوي الذي يحتوي على مادة نشطة. يكمن العمل في تحديد الخصائص الفيزيوكيميائية و البيوصيدلانية للتركيبات التي تم الحصول عليها.

العوامل التي تعتمد عليها هذه الخصائص هي: تركيز البوليمر الحيوي ، تركيز عامل التشابك و غيرها.

الصيغ المختلفة التي تم الحصول عليها أجريت عليها التحليلات الفيزيوكيميائية و البيوصيدلانية ، و اختبارات الجالينيك ، حيث تم استهداف الصيغة المثالية.

***الكلمات المفتاحية**: البوليمر الحيوي ، التغليف ، المادة النشطة بيولوجيا ، المستخلصات النباتية ، التحسين.*

Résumé

L'objectif principal de ce travail est de préparer et de caractériser des systèmes encapsulés à base d'un biopolymère contenant d'une matière active. Le travail consiste à déterminer les propriéts physico-chimiques et biopharmaceutiques des formulations obtenues.

Les paramètres dont dépend ces caractéristiques sont : la concentration du biopolymère, la concentration de l'agent réticulant et autres.

Les différentes formulations obtenues ont été caractérisées par des analyses physico-chimiques, biopharmaceutique, par des tests galéniques, ou une formulation optimale a été ciblée.

Mots clés : Biopolymère, encapsulation, matière bioactive, extrait végétal, optimisation.

Abstract

The main objective of this work is to prepare and characterize encapsulated systems based on a biopolymer containing an active ingredient. The work consists in determining the physicochemical and biopharmaceutical parameters of the obtained formulations.

The parameters on which these characteristics depend are: the concentration of the biopolymer, the concentration of the crosslinking agent and others.

The different formulations obtained were characterized by physico-chemical and biopharmaceutical analyses, by galenic tests, or an optimal formulation was targeted.

Keywords: Biopolymer, encapsulation, bioactive ingredient, plant extract, optimization.

Sommaire

SOMMAIRE

Liste de figures
Liste de tableaux
Abréviations et nomenclateur
Introduction générale

Partie I : Etude bibliographique

I.1.Introduction
I.2. Définition
I.3.Différentes familles des biopolymères
I.3.1.Les polysaccharides
a. La cellulose
b. Le chitosane
c. Les alginate.2. Les protéines
I.3.3.Les polymères d'origine microbienne
I.3.4. Les biopolymères synthétiques
I.4.Propriétés des biopolymères
I.4.1.Biodégradabilité
I.4.2.Biocompatibilité et biorésorbabilité
I.5.Applications des biopolymères
I.5.1. Emballages et alimentation
I.5.3. Agriculture et horticulture
I.5.4. Autres applications

La microencapsulation

I.1. Introduction
I.2. Généralités
I.2.1.Définition
1.2.2. Objectifs et domaines d'application
a. Immobilisation
b. Protection
c. Vectorisation
d. Structuration
I.3. Caractérisation des microparticules
I.3.1. Classification
a. La microcapsule
b. La microsphère
I.3.2. Composition
a. Molécules à encapsuler
b. Les matériaux enrobant
c. Autres additifs
I.3.3. Caractérisation

a. Taille
b. Structure interne et externe
c. Quantification de l'actif encapsulé
d. Cinétique de libération
I.4. Procédés de microencapsulation
I.4.1. Procédés physico-chimiques
I.4.2. Procédés chimiques
I.4.3. Procédés mécaniques
a. Procédé de nébulisation/séchage
b. Gélification ou Congélation de gouttes
I.5. Libération modifiée
I.5.1. Concept de la libération modifiée
I.5.2. Mécanisme de la libération modifiée d'une substance active
I.5.3. Modèles théoriques de la libération modifiée
a. Diffusion de Fick
b. Modèles de diffusion non Fickiens
c. Modèle d'Higuchi
d. Modèle de Welbull
I.5.4 Paramètres influençant de la libération modifiée =

Partie II : Etude Expérimentale, Matériel et méthodes

I. Introduction
II. Présentation des matières premières
II.1. Matériel végétal
II.2. Excipients
II.2.1. Huile d'olive
II.2.2. Alginate de sodium
II.2.3. Span 80
II.2.3. Lécithine de soja
II.3. Réactifs chimiques
III. **Matériel utilisé**
IV. Méthodes expérimentales
IV.1. Préparations des extraits
IV.2. Caractérisation de l'extrait du *S.costus*
IV.2.1. Détermination du rendement
IV.2.2. Screening phytochimique
IV.2.3. Dosage des polyphénols totaux
IV.3. Préparation des microsphères
IV.3.1. Caractérisations spectrales des matières premières
a. *Caractérisation par UV-Visible*

b. *Caractérisation par FTIR*
IV.3.2. Préparation des solutions tampon
IV.3.3. Application de la méthode de TAGUCHI
IV.3.4. Emulsification
IV.3.5. Préparation des microsphères
II.4. Caractérisation des microsphères
IV.4.1. Analyse morphologique des microparticules
IV.4.2. Quantification de l'extrait encapsulé
IV.4.3. Etude du gonflement des particules
IV.3.4. Etude de la cinétique de libération de *l'E.cost* encapsulé
IV.3.5. Analyse par FTIR
IV.3.6. Tests galéniques
a. Détermination de l'ongle de repos
b. Test de tassement

Partie II : Etude Expérimentale, Résultats et discussions

I. Introduction
II. Caractérisation de l'extrait
II.1. Analyse par UV-Visible
II.2. Rendement d'extraction
II. 3. Screening phytochimique
II.4. Dosage des polyphénols
III. Formulation et caractérisation des microsphères
III. 1. Aspect des microsphères
III.2. Analyse granulométrique des microparticules
III.3. Tests galéniques
III.3.1. Angle de repos
III.3.2. Test de tassement
III.3. Quantification de *l'extrait* encapsulé
III.4. Test de gonflement des microparticules
III.5. Cinétique de libération de *l'extrait* encapsulé
III.6. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge
Conclusion générale
Références bibliographiques

FIGURE
Figures I.1 : Grandes familles des biopolymères
Figure I.2. Différents motifs de répétition des polysaccharides
Figure I.3. Structure chimique du chitosane
Figure I.5. Structure de l'alginate de sodium de formule $(C6H7Na1/2O6)_n$,
Figure I.6. Schéma simplifié de la paroi des algues brunes
Figure I.7. Rétention du calcium par un réseau tridimensionnel de segments poly-M ou poly-G définissant une structure de type "cage",
Figure I.8. Procédé de gélification de gouttes d'alginate et structure atomique d'unebilled'alginate,
Figure I.9. Capacité de production mondiale des biopolymères pour divers application
Figure Ⅱ.1. Morphologies d'une microcapsule (a) et d'une microsphère (b), vues par la microscopie électronique à balayage (MEB)
Figure Ⅱ. 7. Mécanisme de gélification inverse[51]
Figure Ⅱ.8 : Mécanisme de gélification interfaciale [51]
Figure Ⅱ. 9 : Mécanisme de gélification externe interrompue pour la formation d'hydrogel multi membranaire
Figure Ⅱ.12 : Etapes de l'émulsification/gélification externe
Figure Ⅱ. 11. Principe de la gélification ion tropique de l'alginate de sodium
Figure Ⅱ. 10 Schéma représentant le principe de l'émulsification/gélification interne
Figure Ⅱ.11 : Etapes de l'émulsification/gélification interne
Figure II.1. Poudre des racines de *Saussurea costus*.
Figure.II.3. Schéma de principe du spectromètre FTIR.

Figure II.**4.** Mesure de la taille des particules par un pied à coulisse digital.
Figure II.5. Mesure de l'angle de repos des microparticules préparées.
Figure II.7. Courbe d'étalonnage de l'extrait dans la solution tampon pH 1.2
Figure II.8. Courbe d'étalonnage de l'extrait dans la solution tampon pH 4.5.
Figure II.9. Courbe d'étalonnage de l'extrait dans la solution tampon pH 6.8.
Figure II.10. Courbe d'étalonnage de l'extrait dans l'eau distillée.
Figure II.11. Rendements d'extraction de l'extrait dans différents solvants
Figure II.13. Aspect des particules formulées à l'état humide.
Figure II.13. Aspect des particules formulées à l'état sec.
Figure.II.15. Masses moyennes des microparticules à l'état humide et sec.
Figure.II.16. Taux de gonflement dans les deux milieux (pH=1.2 et pH=6.8), (F1).
Figure.II.17. Taux de gonflement dans les deux milieux (pH=1.2 et pH=6.8), (F2).
Figure.II.18. Taux de gonflement dans les deux milieux (pH=1.2 et pH=6.8), (F3).
Figure II.19. Spectre FTIR d'alginate de sodium
Figure II.20. Spectre FTIR des microparticules vierges
Figure II.30. Spectre FTIR de l'extrait
Figure II.22. Spectre FTIR des microparticules chargée de l'extrait formulation : F4

TABLEAU
Tableau I.2. Principales applications des alginates.
Tableau Ⅱ.1. Représentation de quelques travaux de recherche sur l'émulsification-gélification interne.
Tableau. II.2. Caractéristiques physico-chimiques de l'alginate de sodium (Sigma-Aldrich).
Tableau II.3. Caractéristiques physico-chimiques du Span 80 (Sigma-Aldrich).
Tableau. II.4. Réactifs chimiques utilisés
Tableau.II.5. Matériel utilisé
Tableau II.6. Equations de courbes d'étalonnage et les coefficients de corrélation correspondant.
Tableau.II.7. Résultats du criblage phytochimique de l'extrait.
Tableau.II.8. Angles de repos des microparticules obtenues.
Tableau.II.10. Paramètres d'encapsulation des 9 formulations réalisées
Tableau.II.12. Bandes caractéristiques du spectre FTIR des microparticules vierges
Tableau.II.21. Bandes caractéristiques du spectre FTIR de l'*E.cos*
Tableau.II.14. Bandes caractéristiques du spectre FTIR des microparticules chargée d'*E.cos*

Abréviations et nomenclature

Abréviation	*Signification*	*Unité*
DO	Densité Optique	------
EE	Efficacité d'Encapsulation	%
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier	------
$\mathbf{m_0}$	masse initiale des microparticules	G
$\mathbf{m_f}$	masse finale des microparticules	-------
RE	Rendement d'Encapsulation	%
TE	Taux d'encapsulation	%
TG	Taux de Gonflement	%
UV- Vis	Ultra-Violet Visible	-------

Symboles grecs

Symbole	*Signification*	*Unité*
λ	Longueur d'onde d'absorption de rayonnement électromagnétique	nm
λ_{max}	Longueur d'onde correspondante a l'absorption maximale	nm

Introduction générale

Les extraits végétaux ou les huiles essentielles sont utilisées via plusieurs secteurs : dans l'agriculture, la nutrition, l'alimentation, le cosmétiques, et le biomedical, cependant, ces substances sont oxydables et peuvent facilement perdre leurs propriétés. Actuellement, les plantes médicinales occupent une place prépondérante dans le l'industrie pharmaceutique car leurs effets sont connus et les effets secondaires sont très négligeables. De plus, la phytothérapie a un intérêt symétrique pour fabriquer des nouvelles formes à libération modifiée par rapport aux drogues synthétique, [1] . Même si le médicament à base de plantes a d'énormes actions pharmacologiques contre de nombreuses maladies, il a été démontré qu'il a un effet limité sur le système biologique humain en raison de leur moindre performances cinétiques telles qu'une faible absorption, une faible capacité à traverser la membrane lipidique, une taille et un poids moléculaires élevés, d'où une faible absorption, entraînant une réduction de la biodisponibilité et de l'efficacité sur le système biologique, [2].

Afin de surmonter ces inconvénients et de réduire la dégradation de ces substances bioactive ainsi que de masquer certaines propriétés indésirables, des systèmes porteurs ont été utilisés comme une approche alternative pour modifier et améliorer les propriétés cinétiques et dynamiques des molécules bioactives sur un système biologique, [3].

L'encapsulation des matières bioactives d'origine végétale, a diverses utilisations, notamment la protection contre l'humidité ou l'oxygène, la prévention des réactions chimiques entre deux espèces actives, la modification de la densité, de la couleur, et de la forme, l'augmentation de la stabilité et la libération contrôlée de ces substances actives. En raison de ces avantages, les techniques d'encapsulation ont été largement utilisées dans diverses industries telles que les domaines pharmaceutique, alimentaire, cosmétique et parfumerie, [4].

Dans cet ordre d'idées, nous avons envisagé d'entreprendre un travail de recherche portant sur une étude de l'encapsulation d'extrait végétal en utilisant un polymère biodégradable.

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

Une recherche bibliographique divisée en sous-partie :

La première, comporte une synthèse bibliographique sur les biopolymères,

La deuxième, détaille les systèmes de libération modifiée ainsi qu'une description sur de la plante étudiée.

Une partie expérimentale divisée en deux parties :

La première, résume la description des propriétés des matières premières, des dispositifs et des méthodes appliquées.

La deuxième partie sera consacrée à la présentation et les discussions des résultats obtenus.

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

I.1.Introduction

La chimie des polymères est née de la connaissance d'un biopolymére courant : la cellulose, plus connue sous le nom de bois. Les biopolymères sont des polymères issus exclusivement d'organismes vivants ou de polymères synthétisés à partir de ressources renouvelables [2]. Ces polymères connaissent depuis quelques années un réel essor du fait de leurs origines biologiques et surtout de leur caractère biodégradable. Leurs utilisations en substitution ou même en mélange à d'autres polymères synthétisés à partir d'hydrocarbures offrent donc des applications intéressantes. En effet, dans un monde où les matériaux recyclables ou biodégradables prennent peu à peu plus de place, les biopolymères sont de plus en plus valorisés [36].

Les premières applications des biopolymères ont été développées dans les domaines pharmaceutique et agroalimentaire mais, à ce jour, ces polymères tendent même à remplacer des composites dans des secteurs extrêmement variés [37].

En effet, il convient de dresser un aperçu général sur des connaissances actuelles de cette classe de polymères naturels, dont l'attrait s'explique par ses propriétés physico-chimiques et biologiques remarquables ainsi que ses utilisations sous différentes formes dans un contexte d'applications potentielles.

I.2. Définition

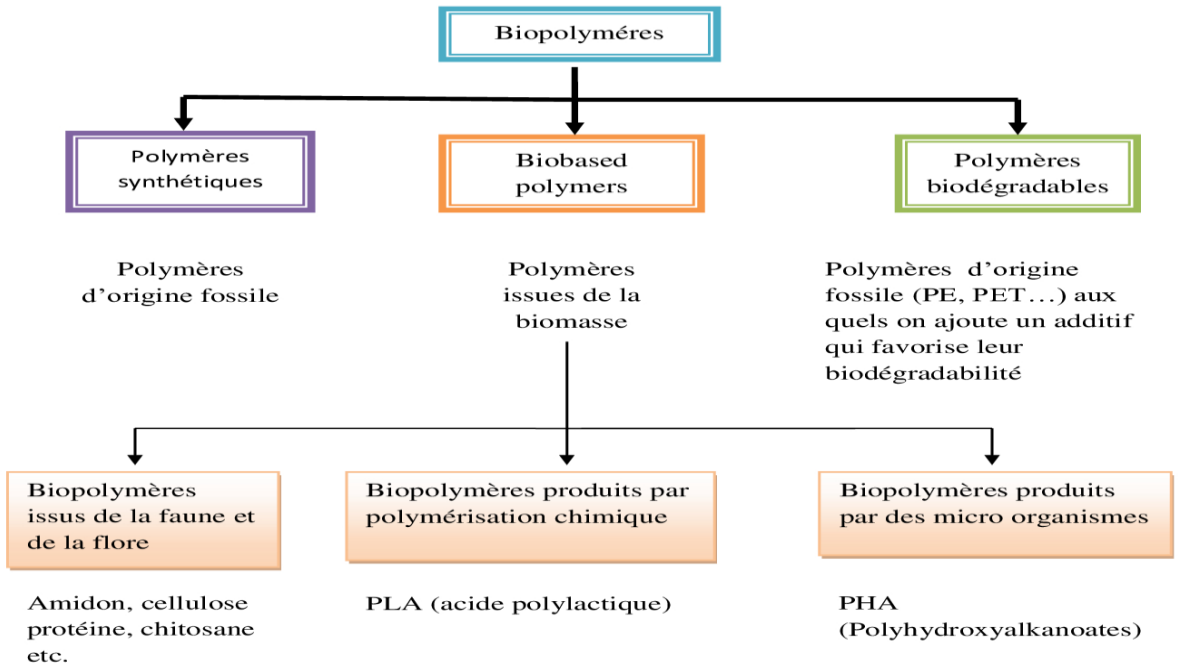
Les biopolymères sont des polymères présents dans des organismes vivants ou synthétisés par ceux-ci. Ils comprennent notamment les polymères provenant de ressources renouvelables qu'on peut polymériser pour fabriquer des bioplastiques [38].Les biopolymères peuvent constituer à l'avenir des solutions intéressantes pour remplacer les emballages en plastique (sacs plastiques...), consommateurs de pétrole, et non biodégradables [39]

I.3.Différentes familles des biopolymères

Ils peuvent être classés en trois familles (figure II.1):

- Les polymères issus directement des ressources végétales et animales comme les polysaccharides, les protéines et les polynucléotides.
- Les polymères issus d'origine bactérienne comme les Polyhydroxyalcanoates (PHA).

-Les polymères obtenus indirectement par polymérisation de monomères eux-mêmes issus de ressources végétales comme l'acide lactique, résultant de la fermentation de sucres ou encore des composés monomères réactifs dérivés d'huiles végétales [40]



Figures I.1 : Grandes familles des biopolymères [41]

I.3.1.Les polysaccharides

Les polysaccharides constituent la famille de biopolymères les plus répandus et les plus utilisés. Ils sSont appelée également glycanes, sont constitués de monosaccharides lié entre eux par des liaisonsglucidiques, on distingue les homopolsaccharides et les hétéropolysaccharides selon qu'il présente un ou plusieurs types de monosaccharides Les polysaccharides simples ou complexes synthétisés par des organismes vivants entrent dans la composition de la plupart des cellules (microbiennes, animales et végétales). Parmi les plus connus, on peut citer la cellulose, l'amidon, la chitine. Ces polysaccharides sont constitués de 100 à 1 000 motifs D- glucopyranose reliés entre eux par des liaisons acétal [42, 43]

a. *La cellulose*

L'élément constitutif du bois et de la tige du maïs, est la substance la plus abondante de la surface de la terre. Elle est utilisée dans la fabrication du papier. C'est un matériau peu couteux semi-cristallin. Par ailleurs, la lignine est un sous-produit de cellulose des usines de

pâte et papier habituellement traitée comme une matière résiduelle de peu d'utilisation économique, plutôt utilisée pour sa capacité énergétique. La cellulose modifiée est utilisée dans différents produits, tels que le papier adhésif et les manches de brosses à dents [42]

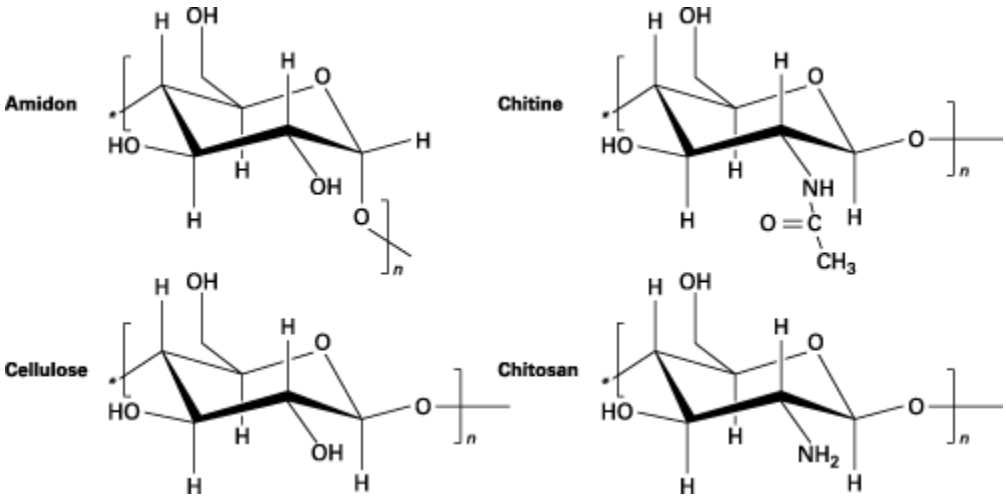


Figure I.2. Différents motifs de répétition des polysaccharides [43]

b. ***Le chitosane***

Le chitosane est une substance très peu répandue dans la nature. Il est rare et n'est présent que dans les parois cellulaires d'une classe particulière de champignons, les zygomycètes (Rhizopus, Mucor, etc.) de bactéries et de levures et chez certains insectes comme dans la paroi abdominale des reines termites. La source majeure du chitosane vendu commercialement provient de la désacétylation de la chitine obtenue à partir de crustacés [44]

Grâce à ses groupements amines libres, ce composé possède des propriétés intéressantes très différentes de celles de la chitine. Le chitosane, soluble dans les acides faibles, possède une charge positive alors que la plupart des polysaccharides sont chargés négativement. La structure chimique du chitosaneestprésentée dans la FigureII.3 [45]

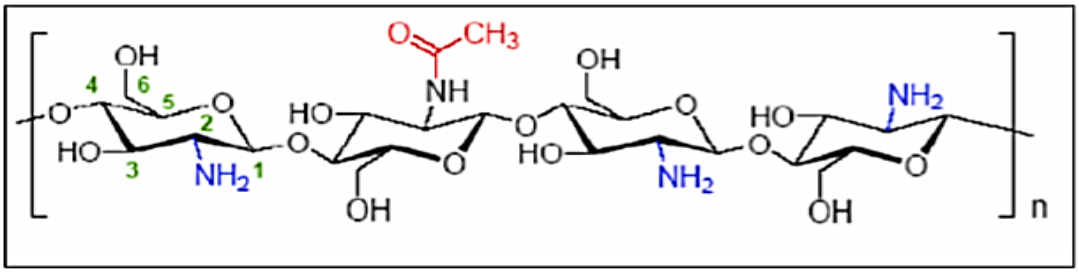


Figure I.3. Structure chimique du chitosane [45].

c. ***Les alginates***

- *Définitions :* Les alginates sont des copolymères c'est à dire polymères issus de la copolymérisation d'au moins deux types de monomères chimiquement différents non ramifiés : l'acideD-mannuronique (M) et l'acide L-guluronique (G) (figure II.4).

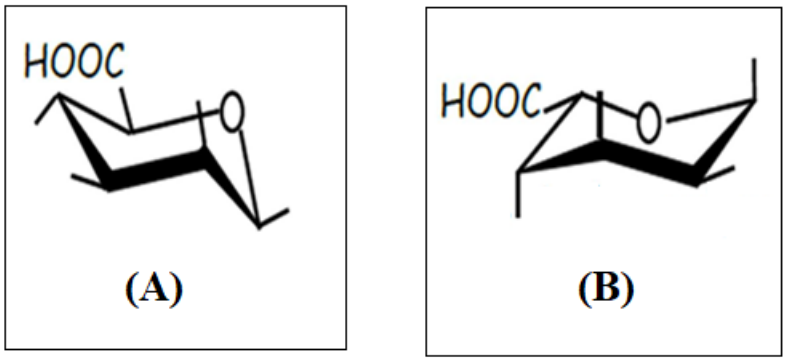


Figure I.4. Monomères de l'acide D-mannuronique (M) : (A) et l'acide L-guluronique (G), [46]

L'alginate est constitué de plusieurs unités de *mannuronate et de guluronate*dont le nombre varie de 100 à 3000. La liaison entre les monomères est de type β(1-4), (figure II.3).

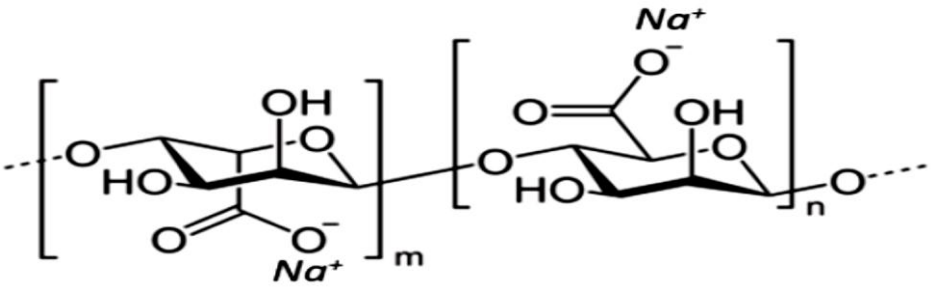


Figure I.5. Structure de l'alginate de sodium de formule $(C6H7Na1/2O6)_n$, [47].

L'alginate peut être synthétisé par deux biosources, les bactéries (*Azobacter vinelendii*et *Pseudomonas aeruginosa*) et essentiellement par les algues brunes. En effet ces dernières en sont constituées pour plus de 40 % de leur poids sec et le produit constitué le polysaccharide le plus abondant de ces organismes, ils constituent soit la matrice extracellulaire de ces organismes ou leur paroi La figure II.6, schématise la structure principale de la paroi des algues brunes.

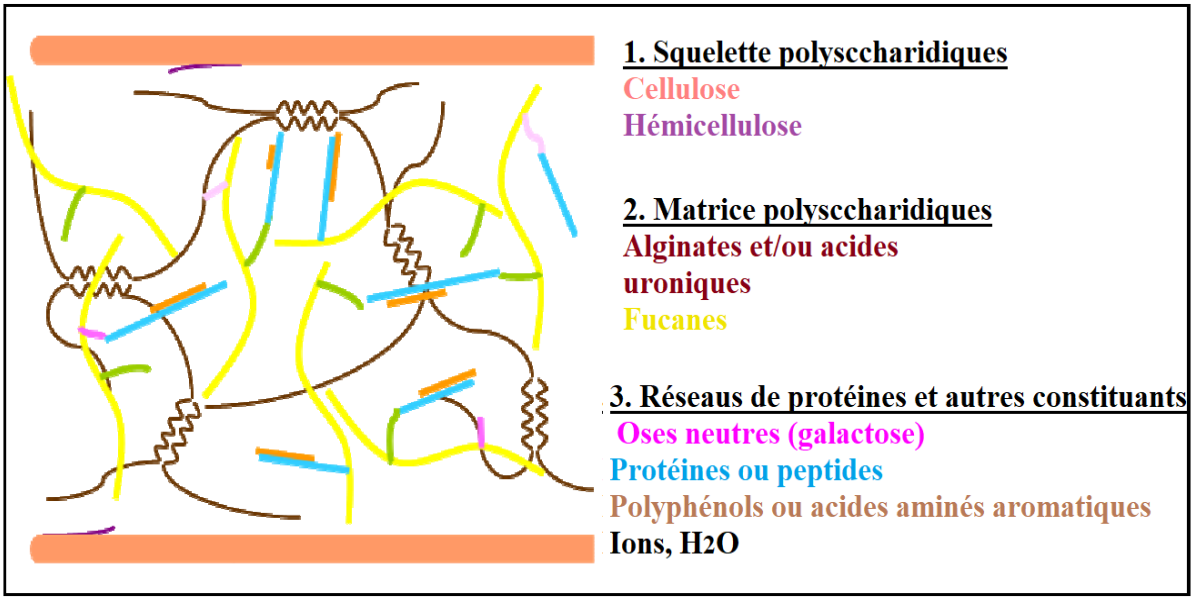


Figure I.6. Schéma simplifié de la paroi des algues brunes [48]

- *Propriétés physico-chimiques* : l'alginates sont classés parmi les hydrocolloïdes car ils sont solubles dans l'eau où ils se dissolvent pour former un gel avec des propriétés rhéologiques particulières.

Les propriétés physico-chimiques des solutions d'alginates dépendent d'une part de leur structure, c'est-à-dire de la proportion de résidus mannuroniques parrapport aux résidus guluroniques (M/G) ainsi que du nombre et de la longueur des blocs MM, GG et MG, et d'autre part de nature du contre-ion. Les alginates monovalents sont parfaitement solubles dans l'eau carles groupements carboxyliques présents dans les molécules d'alginate sont ionisés, par contre L'addition de cations divalents (Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}) provoque la formation d'un gel élastique, où cations sont retenus dans une cage et interagissent avec les fonctions carboxylates et les atomes d'oxygène des fonctions hydroxyles, (figure II.7) [49].

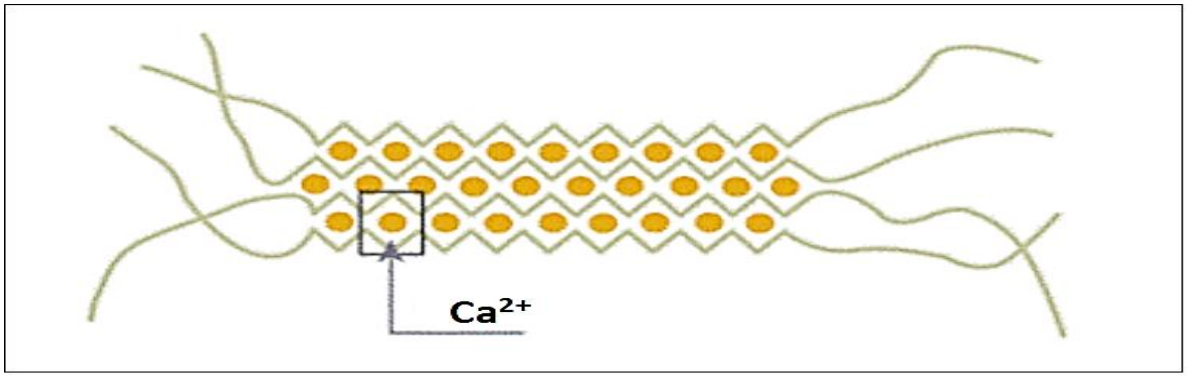


Figure I.7. Rétention du calcium par un réseau tridimensionnel de segments poly-M ou poly-G définissant une structure de type "cage", [48].

- *Applications :* vue que l'alginate est une substance non toxique, inerte, biodégradable et non immunogène, elle présente donc les caractéristiques requises pour constituer un un biomatériaux d'excellence.

En effet, les alginates sont employés dans de nombreux domaines, à cause de ses diverses propriétés colloïdales, comme la rétention d'eau, la gélification et la stabilisation des émulsions. Les principales applications des alginates sont résumées dans le tableau II.2.

Par ailleurs, plusieurs biopolymères sont impliqués dans la microencapsulation y compris les alginates, ceux-ci peuvent accomplir les critères suivants :

- Perméabilité aux gaz
- Caractéristiques chimiques et fonctionnelles
- Emulsifiant naturel
- Possibilités de modification et de réticulation chimiques.

L'utilisation des alginates dans la microencapsulation a touché plusieurs domaines, où deux procédés ont été adaptés pour ceci [48]:

- La coacervation complexe
- Gélification des goutes, (figure II.8).

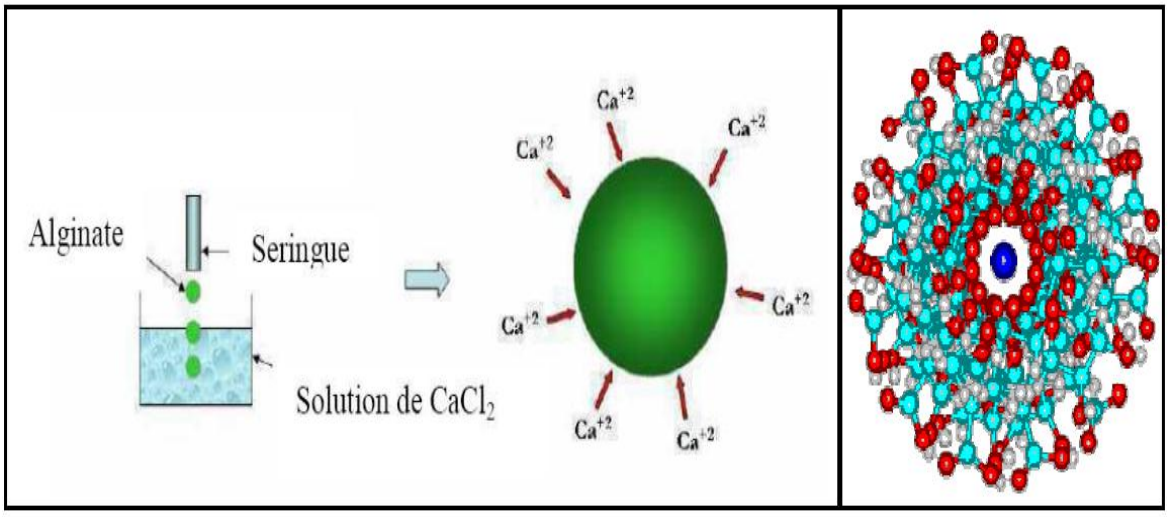


Figure I.8. Procédé de gélification de gouttes d'alginate et structure atomique d'unebilled'alginate, [48].

Tableau I.2. Principales applications des alginates, [48]

Domaine d'application	Propriété	Exemple d'application
Textile	Amélioration de rhéologie	Fabrication des teintures
Agro-alimentaire	Emulsifiant,gélifiant, Epaississant	Yaourt et crèmes glacées
Médical	- Gélifiant	- Inserts oculaires - Moulage dentaire
	- Modificateur de viscosité	- Remplissage vasculaire
Pharmacie	- Gélifiant, agent cicatrisant - Gélifiant, coagulant - Gélifiant, régulateur de pH	- Pansements cutanés - Pansements hydrostatiques - Pansements gastriques
Pharmaceutique	- Stabilisant, viscosifiant, liant, désintégrant	- Sirops, comprimé,capsules, crèmes, gels.
Ingénierie tissulaire	- Vecteurs de délivrance	- Scaffold[1]
Cosmétique	- Agents adoucissant, filmogène, hydratant	- Préparation des crèmes et des parfums

[1] : Matrices qui servent de support à la reconstruction tissulaire.

I.3.2. Les protéines

Les protéines sont des arrangements réguliers de différents acides aminés. Ce sont les constituants de la matière vivante animale, tels que la peau, les muscles et les cheveux. La plupart des protéines utilisées comme biopolymères le sont à l'état naturel, telles que la laine et la soie. Elles sont également issues des plantes oléagineuses (colza, tournesol, soya), des protéagineux (pois, fèveroles), du son de céréales (gluten) ou de tissus animaux (collagène, gélatine) ou de produits animaux (caséine). L'inconvénient principal de leur utilisation est leur sensibilité à l'humidité [50].

I.3.3.*Les polymères d'origine microbienne*

Les polyesters naturels sont produits par de nombreuses variétés de bactéries et sont sensibles à la dégradation par les microbes. Les plus étudiées sont les PHA, parmi lesquels se retrouvent les PHB et les polyhydroxyvalérates (PHV). [51].

Le PHA est produit directement par des microorganismes, qui l'accumulent dans leurs cellules ou biologiquement, par la fermentation bactérienne de biomasse. Le PHB est un polymère semi-cristallin rigide (plutôt fragile) dont les propriétés mécaniques sont similaires à celles du polystyrène ou du polypropylène. C'est un produit de stockage intracellulaire des bactéries et des algues. Le polyhydroxybutyrate- cohydroxyvalérate (PHBV) est produit par fermentation bactérienne de biomasse [52].**I.3.4.** ***Les biopolymères synthétiques***

Ils sont obtenus par voie fermentaire, on les appelle biopolymères synthétiques ou chimiosynthétiques en raison de leur mode de fabrication. En effet, celui-ci consiste en une polycondensation (chauffage) de monomères naturels ou identiques aux naturels. Le plus connu est le PLA (Poly Acide Lactique) [40].

I.4.Propriétés des biopolymères

I.4.1.*Biodégradabilité*

La biodégradabilité est la propriété la plus importante pour caractériser l'impact d'un produit organique sur l'environnement. La biodégradabilité est un processus naturel de décomposition de la matière organique. Elle 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 petite taille. [53]

Quatre éléments y concourent : avant tout, les micro-organismes sans lesquels aucune biodégradation ne serait possible, l'humidité, l'oxygène et la température. La durée nécessaire pour une biodégradation totale des matériaux, pour la bio-assimilation, est importante à considérer, puisqu'en fonction de l'utilisation du matériau, une durée trop courte ou trop longue n'a pas nécessairement d'intérêt. [40]

La biodégradabilité peut toutefois, dans certains cas, être très utile sans qu'il n'y ait compostage, c'est le cas de certaines applications agricoles telles que le paillage par exemple.

I.4.2.*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. [54] En plus de la biocompatibilité, on recherche 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 se dégradent naturellement dans l'organisme humain par hydrolyse (enzymatique) et libèrent des molécules assimilable et non toxique.

I.5.Applications des biopolymères

Trois grands créneaux d'applications sont identifiés par rapport aux propriétés des biopolymères : la médecine, l'agriculture et les emballages [55]. Les biopolymères sont utilisés dans des applications de courte durée, où leur biodégradabilité représente un avantage [56]. Ils sont également utilisés dans des applications plus durables [57]

I.5.1. Emballages et alimentation

Lesbiopolymères biodégradables présentent plusieurs avantages s'ils ne sont pas enfouis. Comme l'illustre la figure II.9de tous les biopolymères fabriqués en 2011, 77 % étaient destinés aux services alimentaires, à l'embouteillage et à d'autres fins d'emballage. Ils sont plus spécifiquement utilisés dans les sacs à déchets et emballage, les sacs pour résidus verts et matières putrescibles, divers produits pour le service de préparation alimentaire et la restauration [58,59]

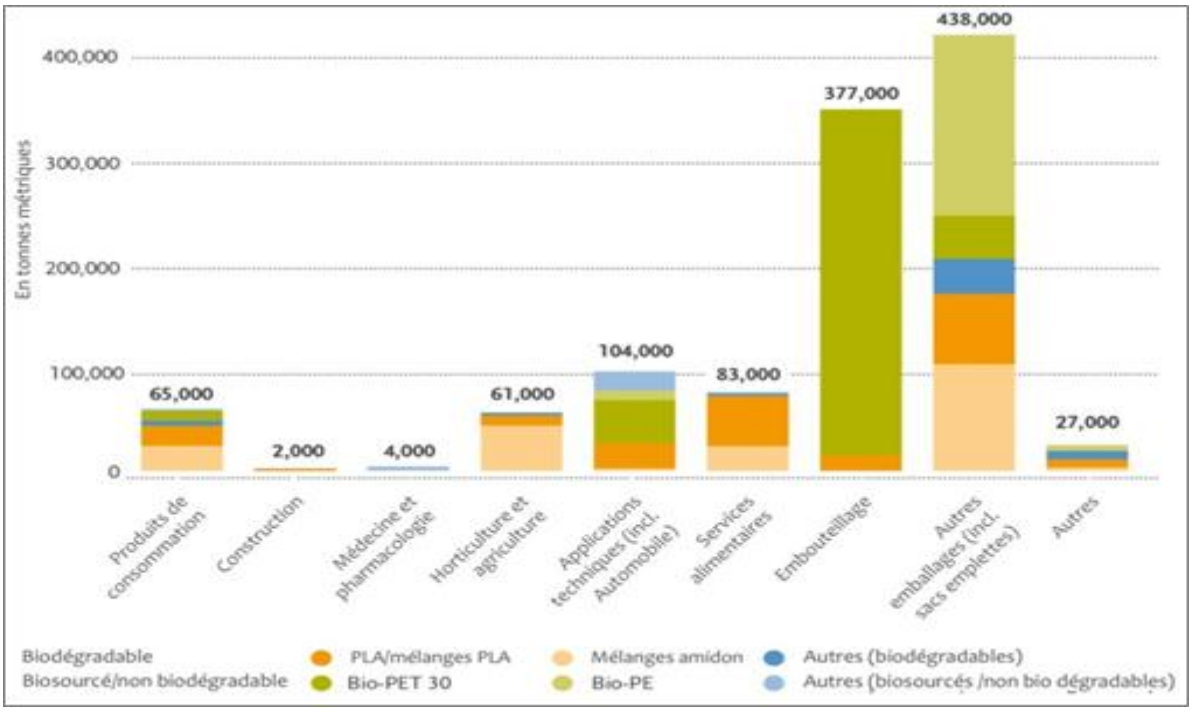


Figure I.9. Capacité de production mondiale des biopolymères pour divers application

I.5.2. *Domaine médicale*

Les premières applications des biopolymères sont médicales; leur cout élevé de départ se justifie dans ces applications à haute valeur ajoutée. Les applications médicales sont nombreuses, plusieurs biopolymères étant biocompatibles en plus d'être biodégradables.

Elles sont utilisées pour l'encapsulation de médicaments à libération contrôlée, les fils de suture, les vêtements et accessoires médicaux, la peau artificielle, les vis et ligaments artificiels. Plusieurs types de biopolymères sont actuellement employés dans le domaine médical, dont le PLA, le PGA, les PHA et la cellulose. [55]

I.5.3. *Agriculture et horticulture*

Il existe plusieurs applications agricoles pour les bioplastiques, parmi lesquelles se retrouvent les films de paillage au sol, les pots et les ficelles, la libération contrôlée de pesticides et nutriments, le conditionnement de sols, la protection de semences, les plateaux à semences, les sacs d'engrais, les cordes pour les cultures marines ainsi que les pellicules destinées à la protection de plants [58,60,61].

En agriculture marine, les biopolymères sont employés pour confectionner les cordes et les filets de pêche. Ils sont également utilisés comme supports pour les cultures marines [62].

Les films de paillage agricoles permettent de favoriser la croissance des plantes, en réduisant l'évaporation de l'eau, en réduisant les mauvaises herbes et en augmentant la température du sol. Les frais reliés à l'enlèvement de ces films représentent des couts supplémentaires à la production; leur biodégradabilité en humus permet donc de réduire les couts tout en optimisant la production agricole [60,62]. Des gains économiques et environnementaux évidents sont obtenus.

La libération contrôlée de produits chimiques, dans l'agriculture, est avantageuse pour l'environnement. En utilisant des biopolymères, il est possible de contrôler la quantité de produits émis, la période d'émission, leur emplacement et donc leur efficacité.

Ils permettent d'utiliser moins de produits et de limiter les déversements dans l'environnement (infiltration, volatilisation, dégradation) [61].Les polymères couramment utilisés en agriculture sont l'amidon, la chitine, l'acide alginique, la cellulose et la lignine [60].

I.5.4. Autres applications

Les biopolymères sont sporadiquement utilisés pour des applications plus spécifiques, tels que dans l'industrie automobile, l'électronique ou encore la construction, mais également pour des biens de consommation de courte durée comme les couches-culottes et les produits d'hygiène féminine[58,60].Des fibres destinées à l'ameublement et aux vêtements sont également développées[58,59].

II.1 Introduction

Depuis plusieurs décennies la micro encapsulation a concerné les travaux de recherches de domaines vairés, et ceci afin de protéger voire de préserver toutes les propriétés d'une substance active. Actuellement, de nouveaux procédés se développent en continu, et ceci en fonction des propriétés physiques et chimiques de la matière active, des matériaux d'encapsulation et de l'objectif de l'opération de vectorisation. Dans le domaine de vectorisation des principes médicamenteux, l'activité immense et le succès clinique des micro-thérapeutiques sont dû au développement de la micro technologie qui s'intéresse à la production des microparticules afin de maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée

II. 2 Généralités

Ⅱ.2.1 L'encapsulation

a) Difinition

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation des particules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. Les microparticules présentent une taille comprise entre 1 µm et 1000 µm (1 mm) et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active. Les matières actives sont d'origines très variées : principe actif pharmaceutique, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules …etc. Les particules obtenues se divisent en trois groupes : microparticules, nanoparticules et liposomes [30].

b) Objectifs

Les principaux objectifs de la microencapsulation se résument comme suit [28, 29] :

- Obtention d'une diffusion contrôlée d'un produit, ceci est surtout valable dans les formes pharmaceutiques, afin d'obtenir des médicaments à effet retard.
- Masquage de goût et d'odeur de nombreux médicaments pour améliorer leur conformité aux patients.
- Conversion des médicaments liquides en poudres.
- Stabilisation des médicaments sensibles à l'oxygène, à l'humidité ou à la lumière.
- Eviter l'incompatibilité entre les médicaments.
- Réduction de la toxicité et de l'irritation gastro-intestinale.

- Les produits chimiques toxiques tels que les insecticides peuvent être microencapsulés pour réduire la possibilité de la sensibilisation de la personne.

c) Caractérisation des microparticules

1. Classification

a) Les microparticules : elles sont obtenues par microencapsulation, elles peuvent se présenter sous deux types de morphologies distinctes (figure Ⅱ.1) [30, 31].

➢ ***Les microsphères*** : Ce sont des particules constituées d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active. Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.

➢ ***Les microcapsules*** : Ce sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant

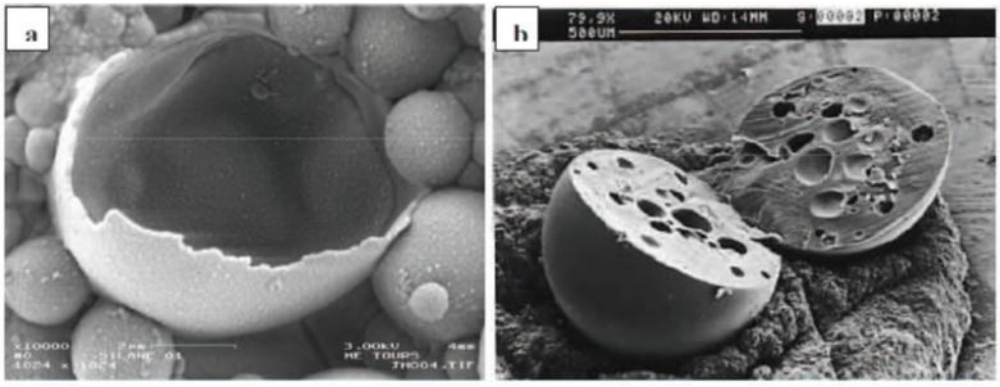


Figure Ⅱ.1. Morphologies d'une microcapsule (a) et d'une microsphère (b), vues par la microscopie électronique à balayage (MEB) [31]

b) Les nanoparticules : ce sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm, elles sont à base de polymères généralement biodégradables, ou de lipides capables de retenir une ou des molécules actives par séquestration et/ou adsorption. Les nanoparticules peuvent être de type matriciel (nanosphères) où le principe actif est dispersé ou dissous dans la matrice de polymère, ou de lipides, où de type réservoir, il s'agit alors de nanocapsules, constituées d'un cœur généralement liquide entouré d'une fine membrane de polymère généralement dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres.

c) Les liposomes : ce sont des petites vésicules sphériques dont la paroi est constituée par une ou plusieurs bicouches phospholipidiques délimitant une cavité centrale contenant une phase aqueuse. Ils peuvent véhiculer des principes actifs de nature hydrophile, sous forme dissoute dans la phase aqueuse centrale, ou de nature lipophile par insertion dans la bicouche [34.35]

Ⅱ.3 Procédés d'encapsulation à base d'alginate

- Les polymères gélifiants à partir de sources naturelles représentent une classe importante de biomatériaux pour les applications d'encapsulation à cause de leur renouvelabilité, biodégradabilité, biocompatibilité et leur non toxicité. Parmi cette classe de polymères, l'alginate a reçu beaucoup d'attention dans la littérature parce qu'il peut former des hydrogels principalement par gélification ionotropique avec des ions divalents.

Les hydrogels d'alginate possèdent des propriétés physiques exceptionnelles :

- Ils sont thermiquement stables et peuvent former des gels facilement.
- Ils possèdent de bonnes propriétés mécaniques, de transport de masse et de désintégration
- Ils ont des pores de petite taille et sont hydrophiles, ce qui les rend appropriés pour encapsuler de grosses molécules ou des matériaux hydrophobes à haute efficacités, généralement supérieures à 90 %

Les procédés appliqués pour fabriquer des particules d'alginate se devisent en deux familles : les méthodes de dispersion et les méthodes de gélification [51]

Ⅱ.3.1 Méthodes de dispersion

a) Dispersion liquide-air

Les méthodes liquide-air impliquent généralement la dispersion d'une solution d'alginate dans des gouttelettes liquides dans l'air à l'aide d'une buse. En fonction du débit volumétrique auquel l'alginate est extrudé, les méthodes liquide-air peuvent être divisées en trois catégories principales : l'égouttage, le jet et l'atomisation :

- ***Egouttage*** : aux faibles débits, la goutte d'alginate se détache de la buse sous forme de gouttelette quand la force gravitationnelle dépasse la tension superficielle. Les gouttelettes formées ont des tailles uniformes et supérieures à 1mm, dû à l'accumulation d'un volume d'alginate au voisinage de la buse[51]

- ***Jet*** : à des débits plus élevés, le solution d'alginate extrudé se fond dans un flux laminaire et subit une propagation sinusoïdale au cours de son trajet. Une fois l'amplitude est égale au rayon du jet, le jet liquide se brise en segments cylindriques et forme finalement des gouttelettes sphériques (avec un diamètre de 2 mm).[51]

- ***Atomisation*** : lorsque le débit augmente encore, le jet liquide subit de forts effets aérodynamiques de l'environnement au repos. Le jet liquide atomise en grosses gouttelettes qui, à leur tour, se décomposent en plus petites gouttelettes. Plusieurs techniques peuvent être appliquées dans l'atomisation, où la taille des particules s'étend de 10 à 150 µm. [51]

Dispersion liquide-liquide

Il s'agit de la dispersion d'une solution d'alginate dans une phase continue de liquide non miscible, qui forme une émulsion eau dans huile (E/H) avant gélification. Celles-ci sont également connues sous le nom de méthodes d'émulsification. La phase huileuse est généralement une huile végétale ou minérale. La méthode d'émulsification est couramment utilisée pour produire de petites particules d'alginate, généralement avec une taille moyenne allant de (1 à 1000 µm) [51]

c) Méthodes d'auto-assemblage

Pour produire des gouttelettes plus petites, une énergie supplémentaire est nécessaire pour rompre la solution d'alginate en petits volumes. La réduction de la taille des gouttelettes à l'échelle nanométrique, dépend du dispositif de dispersion, des propriétés physiques de la solution d'alginate, et de l'énergie du dispositif de dispersion. Des études récentes dans les phénomènes de l'interface des systèmes colloïdaux ont facilité la formation de particules d'alginate par auto-assemblage sans apport important d'énergie ni les conditions exigeante du dispositif de dispersion. [51]

Trois types de procédés d'auto-assemblage ont été développées à ce jour pour produire des nanoparticules d'alginate à partir de : (i) des solutions diluées, (ii) des microémulsions, et (iii) une émulsion de Pickering modèles. [51]

Ⅱ.3.2 Mécanismes de gélification

Le principe général est basé sur la réticulation des chaînes polymeriques d'alginate avec des cations divalents, en formant une structure de « boîte à œufs ». A 'alginate présente des affinités variables envers différents cations, elles se décroissent pour : Pb^{2+}, Cu^{2+}, Cd^{2+}, Ba2+, Sr^{2+}, Ca^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Zn^{2+} puis Mn^{2+}. Cependant, le calcium (Ca^{2+}) est le cation le plus couramment utilisé pour gélification de l'alginate en raison de son non toxicité par rapport aux autres cations.

Parmi les sources de calcium disponibles, le chlorure de calcium ($CaCl_2$), car il est facilement soluble dans l'eau, et les ions Ca^{2+} peuvent se réticuler avec l'alginate pour former des particules d'hydrogel.

Les sels de calcium insolubles, comme le carbonate de calcium ($CaCO_3$), peuvent également être utilisés lorsqu'une réticulation progressive ou contrôlée est souhaitée.

En revanche, les sels de calcium insolubles (par exemple, $CaCO_3$) sont généralement utilisés pour préparer des particules d'alginate par un mécanisme de gélification interne, le sel étant d'abord dispersé dans le sol d'alginate avant émulsification. Lors de l'émulsification, le processus de gélification peut être initié en solubilisant le sel si nécessaire, dans le sol d'alginate avant émulsification. Lors de l'émulsification, le processus de gélification peut être initié en solubilisant le sel si nécessaire, libérant ainsi Ca^{2+} pour la réticulation avec les chaînes polymères locales d'alginate. La libération du sel peut être initiée en réduisant le pH à l'aide d'un gélifiant initiateur tel que l'introduction d'un acide ou une irradiation UV dans le cas d'un générateur de photo-acide. Généralement, le pH est réduit en ajoutant un acide, tel que l'acide acétique glacial, à une émulsion. [51]

Gélification inverse :

Dans ce cas, une solution aqueuse ou huileuse contenant des ions Ca^{2+} est extrudé goutte à goutte dans un bain de solution d'alginate. Au contact, les ions Ca2+ diffusent vers la périphérie externe de la gouttelette et la réticulation iono tropique avec le polymère d'alginate chaînes se fait à l'interface (Figure Ⅱ.7). À la fin du processus, la gouttelette de liquide initiale

S’entoure par une membrane continue semi-perméable d'alginate de Calcium. Ce mécanisme de gélification n'est utilisé que lorsque les gouttelettes de cœur liquide (aqueux ou huileux) sont générées par les méthodes de dispersion liquide-air. [51]

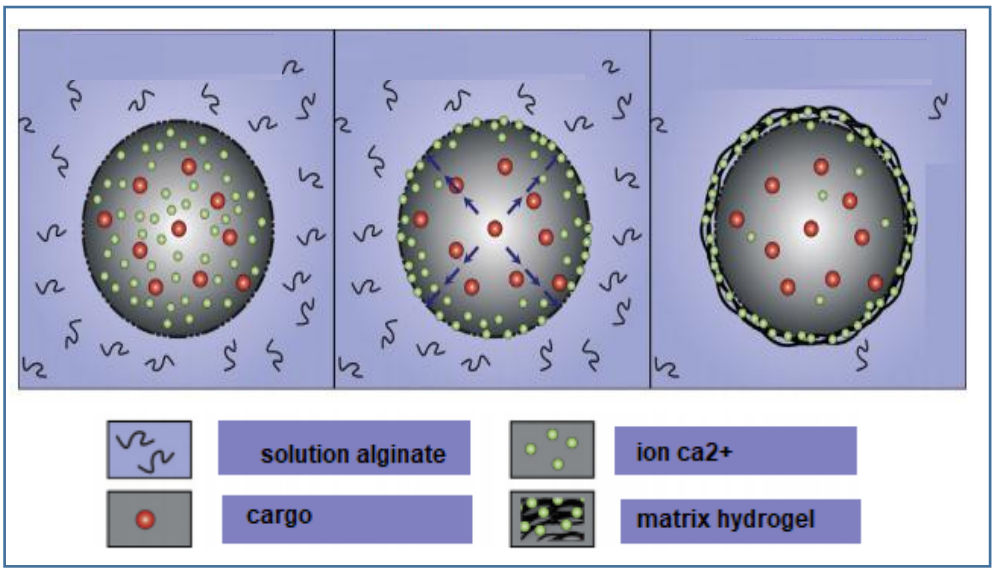


Figure Ⅱ. 7. Mécanisme de gélification inverse[51]

Cependant, la membrane d'alginate de calcium formée (ayant de faibles concentrations d'alginate) peut provoquer la rupture des capsules lors de la manipulation post-production ou lors de l'application. Ainsi, la diffusion constante des ions Ca^{2+} libres des gouttelettes de liquide est difficilement contrôlable ce qui provoque une agglomération entre les capsules ou une gélification de l'ensemble de l'alginate.

Cette méthode s’applique pour encapsuler des cellules végétales, des bactéries, des protéines de lactosérum, des enzymes, des lipides et les huiles végétales. [51]

Gélification interfaciale

C’est un nouveau mécanisme de gélification qui se produit à l’interface de liquides non miscibles. Cette gélification interfaciale est particulièrement avantageuse pour former des

capsules d'alginate à noyau d'huile par rapport aux autres gélifications. Comme le montre la (figure Ⅱ.8). La phase huileuse a d'abord été émulsionnée dans une suspension aqueuse de nanoparticules de $CaCO_3$, Ces dernières s'auto-assemblent à l'interface huile-eau.

L'émulsion se sépare et la couche supérieure se redisperse dans une solution d'alginate. Ensuite l'acide acétique est ajouté au système d'émulsion pour induire la libération des Ca2+ à l'interface huile/eau, ceci provoque la réticulation des chaines d'alginate afin de former une membrane contenant de l'huile. [51]

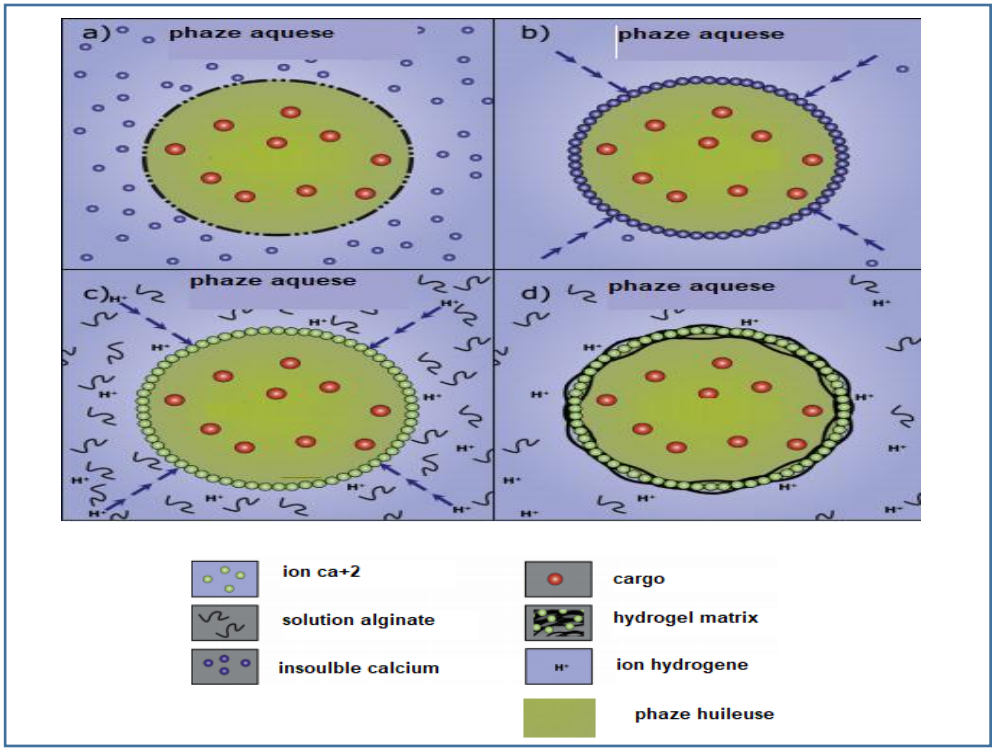


Figure Ⅱ.8 : Mécanisme de gélification interfaciale [51]

La taille de la capsule d'alginate n'est pas en fonction du diamètre de la buse (contrairement à la méthode co-extrusion), mais la taille de la capsule est inversement proportionnelle à l'apport d'énergie lors de l'étape d'émulsification. Capsules d'alginate avec des diamètres de quelques à plusieurs centaines de micromètres peuvent être produit en fonction de la méthode d'émulsification. [51]

1.1 Gélification interrompue en plusieurs étapes

Appelée gélification externe interrompue en plusieurs étapes, où « externe » indique le sens de la réticulation, c'est-à-dire à partir de l'extérieur au noyau interne. Cette structure d'hydrogel est préparée en interrompant et en répétant le mécanisme de gélification externe dans lequel les couches membranaires sont séquentiellement formées de l'extérieur vers le noyau interne (figure Ⅱ.9). [51]

Cette architecture complexe d'hydrogel présente une déviation des morphologies de particules traditionnelles, qui sont principalement limitées à l'hydrogel initial ou à la structure noyau-enveloppe. Les vides inter-membranaires peuvent être bien adaptés à l'introduction de cellules ou demédicaments [51]

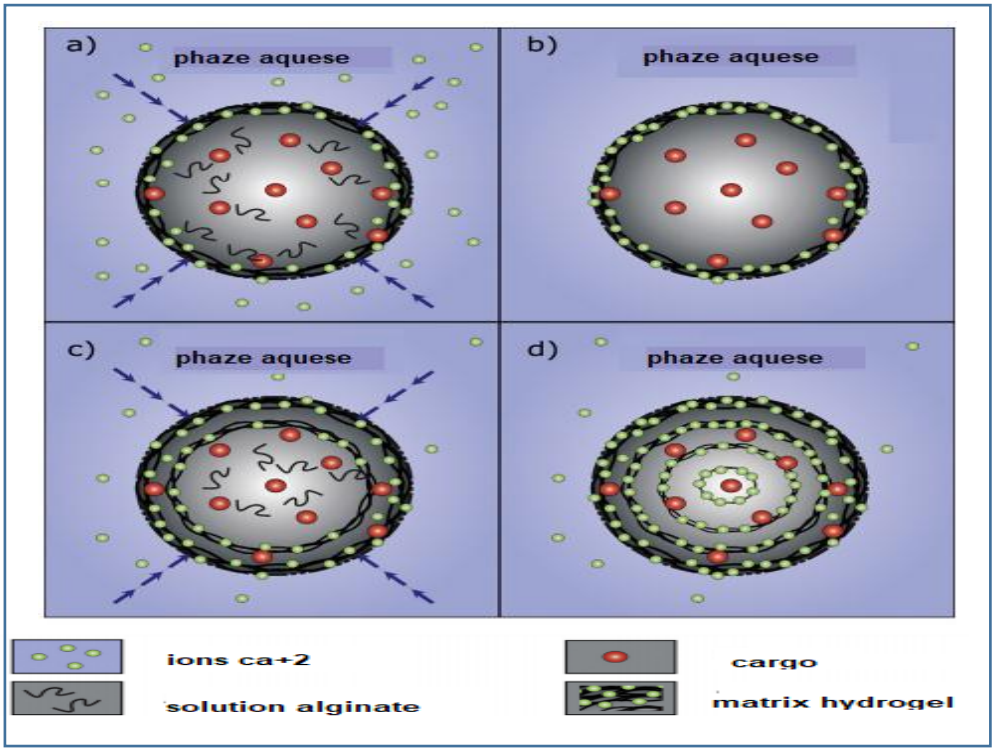


Figure Ⅱ. 9 : Mécanisme de gélification externe interrompue pour la formation d'hydrogel multi membranaire [51]

1.2 Gélification interne /externe

Cette dernière étape se produit lorsque les molécules d'alginate rencontrent les ions réticulant. A ce stade ils se génèrent deux type de gélification : interne et externe.

1) Emulsifcation/gélification externe

Cette technique permet d'obtenir des particules matricielles d'alginate ayant des dimensions inférieures à 100 µm (microsphères), son mécanisme est basé sur le même principe comme celui de la méthode d'extrusion : la gélification ion tropique (figure Ⅱ.11) [55].

Cependant, la gélification externe produit une membrane semi-solide en raison de la diffusion rapide des ions calcium au niveau de la surface ce qui provoque une surface extérieure rigide et un noyau mou [57].

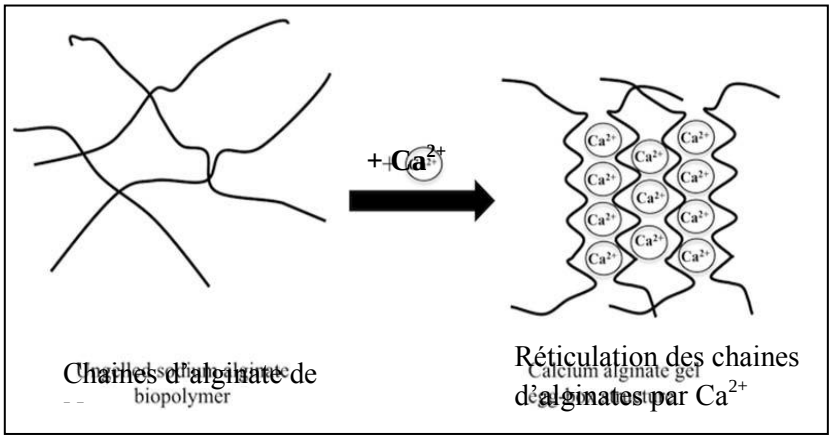
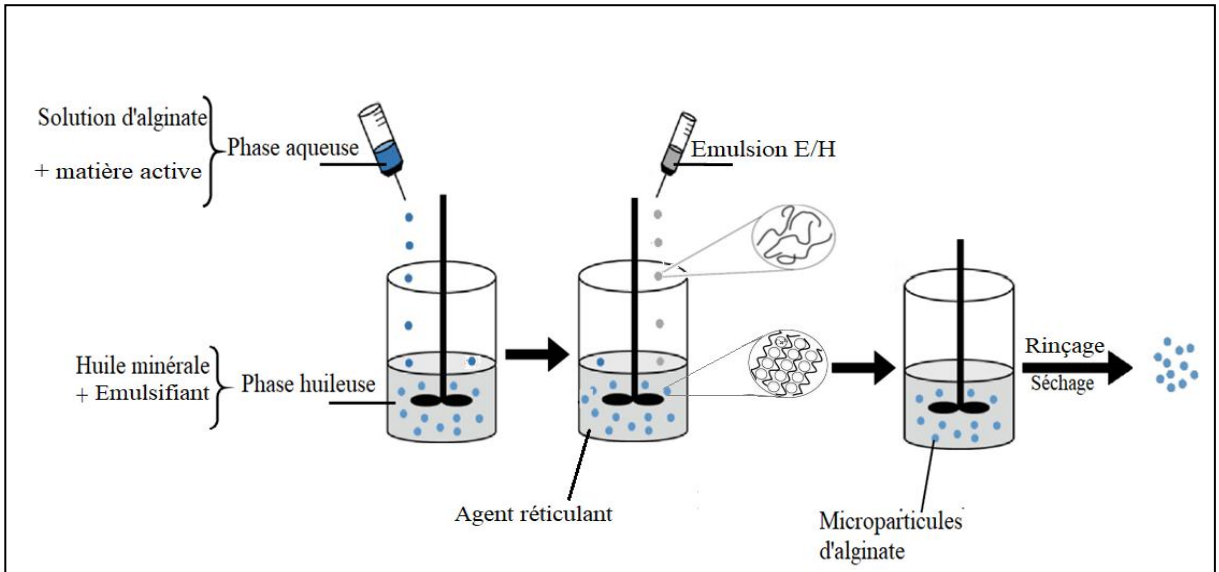


Figure Ⅱ. 11. Principe de la gélification ion tropique de l'alginate de sodium [55]

- Toutes les étapes de la méthode émulsification/gélification externe résumé dans la figure (Ⅱ.12)



($CaCl_2$)

1- Emulsification : eau/huile

2-Gélification

Figure Ⅱ.12 : Etapes de l'émulsification/gélification externe [55.56].

2) **Emulsifcation/gélification interne**

Cette méthode est basée sur la libération sous l'effet d'un acide (H^+) d'ions de calcium à partir d'un sel de calcium initialement insoluble contenu dans les gouttelettes aqueuses du système émulsifié. L'acide utilisé pour la solubilisation du sel de calcium, se partage entre la phase huileuse et la phase aqueuse dispersée en initiant la gélification de l'alginate [53].

La réaction correspondante est donnée comme suit [53] :

$$CaCO_3 + 2\ CH_3COOH \rightarrow (CH_3COO)_2Ca + H_2O + CO_2$$

(Ⅱ.10)

- L'organigramme de la figure (Ⅱ.10) schématise le principe de la méthode d'émulsif cation/gélification interne.

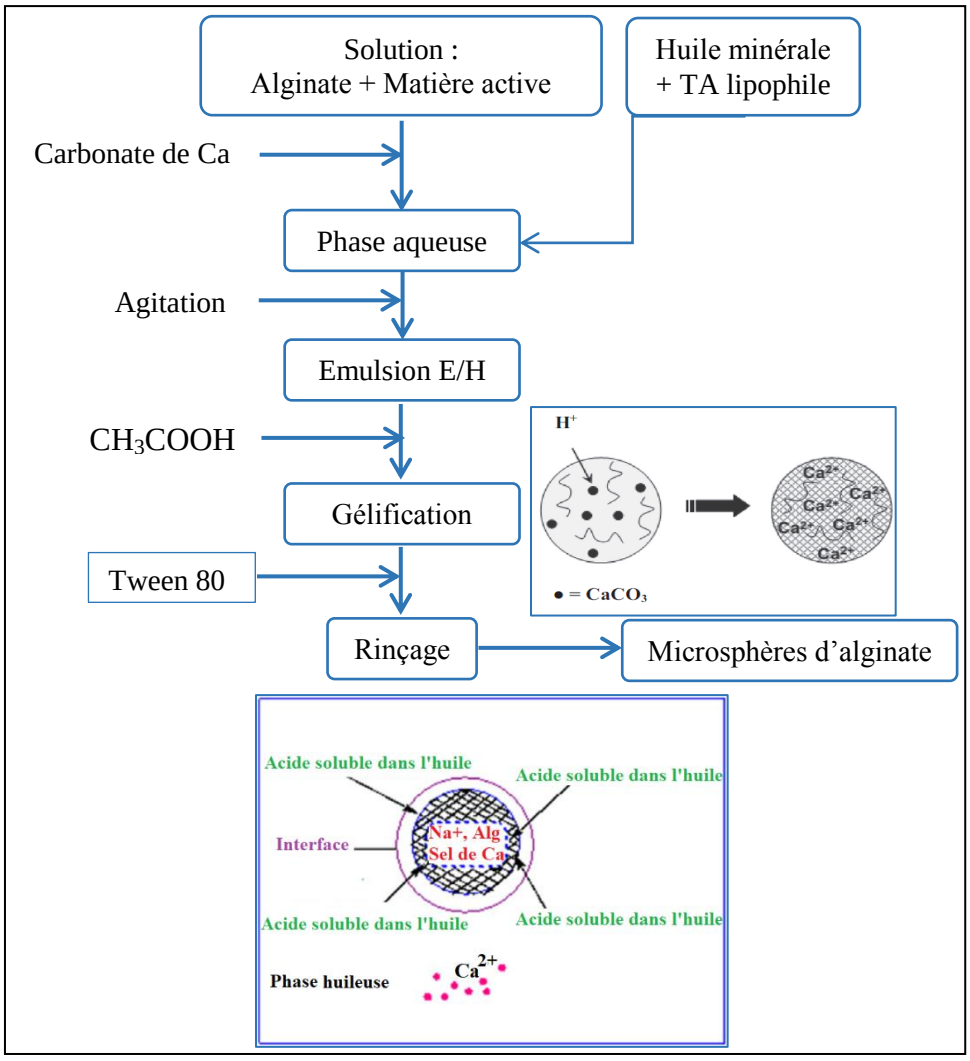


Figure Ⅱ. 10 Schéma représentant le principe de l'émulsification/gélification interne [53,54]

- La figure (Ⅱ.11) schématise toutes les étapes de la méthode émulsification/gélification interne.

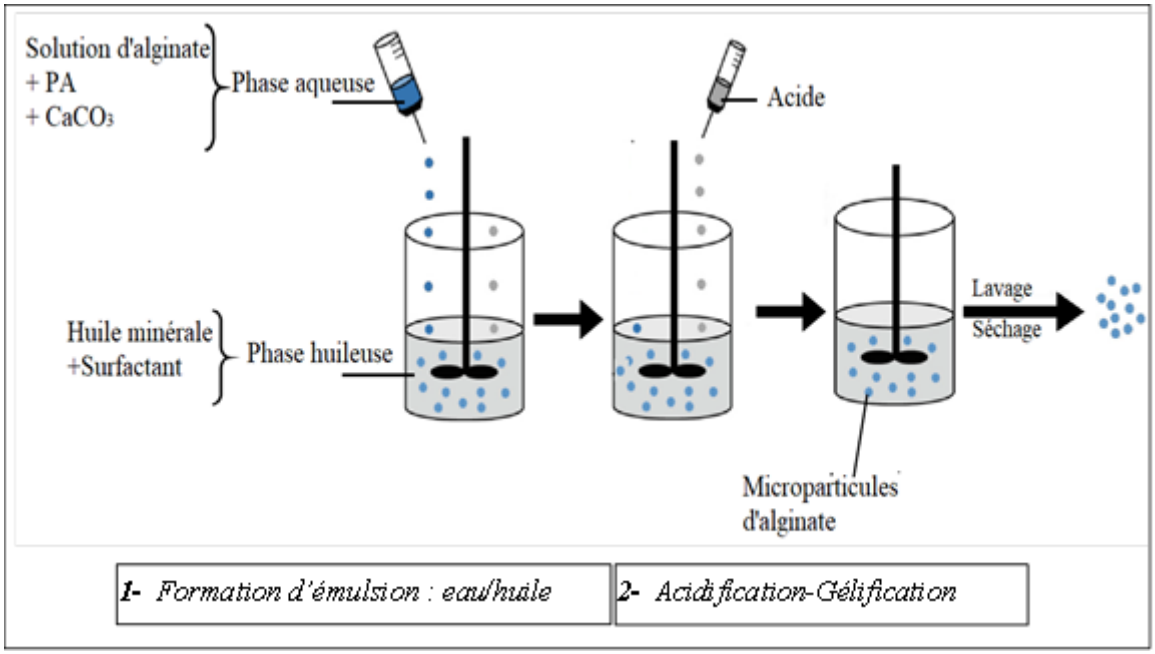


Figure Ⅱ.11 : Etapes de l'émulsification/gélification interne [58]

Ⅱ.4 Application de l'émulsification –gélification enterne

Ⅱ.4.1 Matières encapsulées

a) Molécules et micro-organismes biologiques

Que soit dans les particules d'alginates formées par les méthodes classiques, les molécules de protéines (enzymes ou hormones) sont souvent exposées à la chaleur, à la forte agitation mécanique et à l'exposition aux solvants organiques, ce qui entraine une détérioration moléculaire de la protéine. En effet, l'utilisation de la méthode d'émulsification-gélification, qui est considérée d'une part comme technique d'encapsulation douce et d'autre part une méthode de choix de production des particules de taille déterminée [58].

Cette méthode a fait l'objet de plusieurs recherches ciblées vers l'immobilisation des molécules biologiques telles que : le sérum albumine bovin (SAB), l'insuline, le pro biotiques, et l'ADN plasmide. (Le tableau Ⅱ.4) récapitule les différents travaux réalisés.

Tableau Ⅱ.4. Représentation de quelques travaux de recherche sur l'émulsification-gélification interne.

Molécule ou micro-organisme	***Insuline***	***SAB***	***ecdysone***	***Levure (Y235)***	***Bifidobacteriu mBB-12***	***ADN***
Concentration d'alginate (%, m/v)	2	2	2	1.5	1.5	2
Concentration de $CaCO_3$ (%, m/v)	5	0.5	5	N-I	5	0.5
Concentration de matière active (%, m/v)	0.1	25	0.5	N-I	1	0.2
Proportion de la phase huileuse (%, v/v)	70	50	80	50	80.3	N-I
Rapport molaire : acide/Ca^{2+}	3.5	0.26	3.5	N-I	3.5	3
Rendement d'encapsulation (%)	75	62.4	80.5	80	N-I	80
Référence	[58]	[59]	[60]	[61]	[62]	[63]

N-Indiqué : Non désigné.

Ⅱ.4.2 Principes thérapeutiques

L'encapsulation des PA dans les systèmes micro-particulaires utilisant divers biopolymères et différentes techniques a été largement étudiée et ceci dans le but d'améliorer la perméabilité à travers les épithéliums intestinaux et de protéger ces principes contre les enzymes digestives. Comme pour l'encapsulation des matières biologiques, la préparation des microparticules en impliquant la méthode d'émulsification-gélification interne constitue un choix intéressant pour les principes médicamenteux.

Très peu d'études ont été réalisées concernant l'application de cette méthode sur l'encapsulation des principes thérapeutiques, on cite ici celle effectuée sur le kétotiféne [52]

2 Les références

[1] Boh. B, Sumga. B, «Microencapsulation Technology and its applications in buidding construction materials», RMZ Materials and Geoenvironment, vol 55, N°3(2008).

[2] Boukara. K, Boukhari. H, « Caractérisation physico-chimique d'un hydrogel à base d'un bio polymère pour une application pharmaceutique», Mémoire de Master, Université de Médéa (2019). Ref chap 1

[3] M.C. Jacobs, D. Tennstedt, JM. Lachapelle, "Dermatologie professionnelle et de l'environnement". Paris : Masson, (1992).

[4] S. Belsito, "Dermatite de contact allergique au glutaraldéhyde chez les travailleurs de la santé". 43(2000).

[5] P. Piirïla, U. Hodgson,T. Estlander, H. Keskinen, A. sealo, R .Voutilainen, L Kanerva, "Hypersensibilité respiratoire professionnelle chez le personnel dentaire'', International Archives Occuppation al Environmental Health, 75 (2002).

[6] F.Lavaud, F. Leynadier, F. Marmouz, "Histoire allergique", Le journal Faxé d'Allergologie (2008).

[7] M.B. Kapps, M.C.K. Kubler, G. Pauli, " Asthme Professionnel en milieu médical avec des produits contenant des ammoniums quaternaires ". Revue des Maladies Respiratoires (1995).

[8] OMS : http://www.who.int/topics/asthma/fr/index.html:consulté le 24/04/2013

[9] http://www.pharmanatur.com/Rhinite%20allergique.htm: consulté le 24/04/2013

[10] H. Malki, " prévalence de l'asthme et des manifestations allergiques chez les écoliers de la ville de Meknès", Thèse de doctorat, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah (2013).

[11] N. Lahjoumri, " Les thérapeutiques de l'allergie ", Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat (2000).

[12] A. Chiriac, P. Demoly, " Choc anaphylactique : quoi de neuf ", Revue française d'allergologie 50 (2010).

[13] M. Fadlou-Allah, " Les allergies et leurs traitements ", Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, (2007).

[14] F.L. Perrin, " Allergologie pratique ", Editions Masson, 3ème édition, (1998).

[15] J. Bousquet, P. Demoly, H. Dhivert, J. P. Bousquet, G. Dutau, I. Annesi-Maesanno, J.M. Klossek, J.P. Dumur, "La rhinite allergique et son impact sur l'asthme ". Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48 (2008).

[16] E. Bouzigon, "Asthme : du phénotype aux génotypes ", Revue française d'allergologie 50 (2010).

[17] P. Molkhou, "La dermatite atopique (DA) et l'allergie alimentaire (AA) ", Journal de pédiatrie et de puériculture 22(2008).

[18] F. Giordano-Labadie, "Eczéma de contact et dermatite atopique de l'enfant : les haptènes ", Revue française d'allergologie, 53(2013).

[19] Convention sur l'élimination de toutes les formes de discrimination à l'égard des femmes. Abrégé de dermatologie, Editions Masson, 2ème édition (2003).

[20] C. Creuzot-Garcher, " Les différentes formes cliniques de l'allergie Conjonctivale ", Journal Français d'Ophtalmologie 30(2007).

[21] http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-antihistaminique-9279/ (2001).

[22] D. B. Richard, "Traitements de l'allergie in MB4 Pharmacologie médicale et thérapeutique générale ", Thèse de Doctorat, Service d'Hématologie-Oncologie, Hôpital Universitaire de Carémeau, Nîmes (2011).

[23] P. Pralong, " Les antihistaminiques ", Service de dermatologie, photobiologie et allergologie Hopital Universitaire Carémeau, Grenoble-Alpes, (2017).

[24] J. Dangouman, N. Moore, M. Molimard, A. fourrier-reglat, K. Latry, F. Haramburu, G. Miremont Salame, K. Titier, "Pharmacologie générale", Edition (2006).

[25] Anxiolytiques(/medicaments/par-specialites/category/anxiolytiques) :consulté le 31/05/2017

[26] www,chemicalbook.com : consulté le 02/12/2019

[27] Pharmacopée Américaine (USP 30), (2007).

[28] : K. P. Sampath Kumar, Tejbe.SK, Shameem Banu, p. Naga Lakshmi, D. Bhowmik, « Microencapsulation Technologie », revue, Indian Journal of Research in Pharmacy and biotechnology, Mai, Juin 2013. .

[29] : S. S. Bansode, S.K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S .L. Jadhav, R .M. Thorat, « Microencapsulation : A review », revue, Vishal Institue of Pharmaceutical Education and Reasearch, Avril 2011.

[30] : Joël Richard, Jean-Pierre Benoît, Marie-Claire Venir Julienne « Microencapsulation », référence Internet J2210, Juin 2013.

[31] : Theron Félicie, « Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », Thèse de doctorat de l'université de Toulouse, 10 Décembre 2009

[32] : Cristal Onesippe, « Etude des systèmes poly électrolytes / tensioactif en phase aqueuse et à l'interface liquide / gaz : Application à l'élaboration de microcapsules », Thèse de doctorat, Université Montpellier II-13 Science et Techniques du Languedoc, 13 Avril 2010.

[33] : Philippe Legrand, Jean-Pierre Benoit, Stephanie Briançon, Elias Fattal, Htem Fessi, Catherine Passirani « sphéroïdes et formes vectorisées », Pharmacie Galénique : Formulation et Technologie pharmaceutique, Maloine, 19 May 2009, page 224-229.

[34] : Marie Socha, « Apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines : Application à l'absorption par voie orale et à la furtivité », Thèse de doctorat de l'Université de Henry Poincare – Nancy 1, 15 Octobre 2008.

[35] : Sophi Rabeau, « Etude d'un procédé continu de microencapsulation basé sur un micromélangeur », Thèse de doctorat, Ecole Nationale Supérieur des Industries Chimiques, 9 Décembre 2009.

[36] Arroudj. C, Benameur .H, « Etude d'un procédé de micro encapsulation par émulsification d'un principe actif anti-inflammatoire et caractérisation biopharmaceutique», Mémoire deMaster, Université A. Mira, Bejaia (2016)

[37] Benyahia S ; Abdallah Bouamrane.A. Encapsulation de la doxycycline et de l'aspirine : Étude de l'effet des paramètres physicochimiques de préparation sur la stabilité des Microcapsules d'alginate. [Mémoire]. Khemis Miliana : Université Djilali Bounaâma ; 2017.

[38] Mansouri M. Etude des propriétés thermique et mécaniques de biopolymères sous faisceau

D'électrons [Thèse]. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid ; 2017.

[39] Aramwit.P. Introduction to biomaterials for wound healing. In: Magnus S. Wound Healing Biomaterials. Woodhead Publishing; 2016. p. 3-38.

[40] Abhilash P, Thomas D. Biopolymers for biocomposites and Chemical Sensor Applications. In: Sadasivuni KK, Ponnamma D, Kim J, Cabibihan JJ, Almaadeed MA. Biopolymer Composites in Electronics. Elsevier; 2017. p. 405-435.

[41] Hemaiswarya S, S.Carvalho I.Algal Biotechnology. In: Omics Technologies and BioEngineering; 2018.

[42] Niekraszewicz B, Niekraszewicz A. The structure of alginate chitin, and chitosan fibres. In: Eichhorn S, Hearle JWS, Jaffe M, Kikutan T. Handbook of Textile Fibre Structure, volume2: Natural; Regenerated, Inorganic and Specialist Fibers. London: Woodhead

Publishing; 2009. p. 266-304

[43] Azeem M, ul-Haq I, Batoul F. Algal-Based Biopolymers. In: Zia KM, Zuber M, Ali M. Algae Based Polymers, Blends, and Composites. Elsevier; 2017. p. 1-31

[44] François.G.J, « Nanotubes de carbone pour la délivrance transdermique électro-stimulée de substances biologiquement actives », Thèse de Doctorat, Université De Toulouse, (2017).

[45] Goujon I. les alginates, excipients d'origine marine utilisés dans l'industrie pharmaceutique : application à la synthèse d'un gel chimique [Thèse]. Nancy: Université Henri Poincaré ; 2004.

[46] Agarwa A, Abbott NL. Polymeric materials for chronic wound and burn dressings. In: Farrar D. Advanced Wound Repair Therapies. Woodhead Publishing; 2011.p. 186-208.

[47] Kuen YL, Mooneye DJ. Alginate: Properties and biomedical applications. Progress in Polymer Science 37 (2012) 106– 126.

[48] Rinaudo M. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials.Centre de recherches sur les MacromoléculesVégétales (CNRS), affiliated with Joseph Fourier University; 2008.

[49] Ben Messaoud G. Structuration et contrôle de l'architecture de capsules à cœur liquide à Base d'hydrogel d'alginate par association de biopolymères. [Thèse]. Université de Lorraine ;2015

[50] BOUDERGA M. Adsorption du vert malachite par des composite « alginate/bentonite »[mémoire]. Tlemcen: Universite Abou BekrBelkaid ; 2015.

[51] : Leong, J. -Y., et al. Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelationas encapsulation systems. Particuology (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.partic.2015.09.004

[52]: D. Quong, R. J. Neufeld, G. Skjåk-Bræk, D. Poncelet, "External Versus Internal Source of Calcium During the Gelation of Alginate Beads for DNA Encapsulation", Biotechnology And Bioengineering, 57 (4), (1998)

[53] M. Ahmed, S. Abd El-Rasoul, S. H. Auda,Mohamed, A. Ibrahim, "Emulsification/internal gelation as a method for preparation of diclofenac sodium–sodium alginate micro particles", Saudi Pharmaceutical Journal, 21, (2013).

[54] D. Poncelet, R. Lencki, C. Beaulieu, J.P. Halle, R.J. Neufeld, A. Fournier, « Production of alginate beads by emulsification/internal gelation. I. Methodology". Applied Microbiology and Biotechnology, 38, (1992).

[55] L.R. Moses, K.J. Dillep, C/P. Sharma, "Beta cyclodextrin-insulin encapsulated

chitosan/alginate matrix: oral delivery system". Journal of Applied Polymer Science, 75,

(2000).

[56] M., Y. Anitha, C.P. Sharma, "Lipoinsulin encapsulated alginate-chitosan capsules: intestinal delivery in Diabetic rats". Journal of Micro encapsulation, 17, (2000).

[57] https//www.futura-sciences.com: consulté le 30/04/2020[32] N. T.ThanhUyen, Z. A. Abdul Hamid, N. X.Thanh Tram, N. Ahmad, "Fabrication of alginate microspheres for drug delivery: A review", International Journal of Biological Macromolecules, 153, (2020).

[58] J. P. Paques, "Formation of Alginate nanospheres", Thèse de Doctorat, Université de Wageningen, (2014).

[59] S. H.Ching, N. Bansal, B. Bhandari, "Alginate gel particles–A review of productiontechniques and physical properties", Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 57(6), (2017).

[60] C. M. Silva, A. J. Ribeiro, I. V.Figueiredo, A. R.Gonc¸alves, F.Veiga, « Alginate microspheres prepared by internal gelation: Development and effect on insulin stability", International Journal of Pharmaceutics, 311, (2006).

[61] G. W. Vandenberg, J. De La Nouè, « Evaluation of protein release from chitosan-alginate microcapsules produced using external or Internal Gelation", Journal of microencapsulation, 18 (4), (2001).

[62] H . Guan, D. Chi, J. Yu, H. Li, "Encapsulated ecdysone by internal gelation of alginate microspheres for controlling its release and photostability », Chemical Engineering Journal, 168, (2011).

[63] H. Song, Ramdas, W. Paul, K.J. DileepW. Yu, M. Gao, X. Liu, X. Ma, "Microencapsulated probiotics using emulsification technique coupled with internal or external gelation process", Carbohydrate Polymers, 96, (2013).

[64] Hamon.M, Pellerin.F, Guernet.M, Mahuzeir.G, « Chimie analytique, Méthodes spectrales et analyse organique, tome 3 », Edition Masson, 2ème Edition, Paris, 1990.

[65] Pharmacopée Européenne ,10éme Edition, (2009)

[66] Synthése, elaboration et caractirisation des nanocomposite a base de magnésium pour le stockage solide d'hydrogène par Mounir sahli 2015

[67] : P. S. Goundanavar, R. S. Bagali, S. Chandrashekhara, S. M. Patli, « Desing and characterization of diclofenac sodium microbeads by ionotropique gelation », International Journal of Pharma and Bio Science, V1(2), (2010).

[68]: M. Mahmoud Ahmed, Saleh abd El-Rasoul, H. Sayed Auda, « Emulsification/internal gelation as a method for preparation of diclofenac sodium-sodium alginate microparticles », Saudi Pharmaceutical Journal, (2013).

[69]: Al-Kassas, Al-Gohary, Al-faadhel, « Controlling of systemic absorption of gliclazide through incorporation into alginate beads », Int. J. Pharm. (2007).

Partie II : Etude expérimentale

Matériel et Méthodes

I. Introduction

Ce travail a été effectué dans les laboratoires du département de Sciences de la Matière (SM) de l'Université de Médéa et La filiale Antibiotical (Saidal) de MEDEA. La période du stage a été écoulée pendant une durée de 4 mois : mars-avril –mai -juin – 2023.

L'objectif de cette étude est de développer une technologie afin de préparer une formulation contenant une matière bioactive à base d'extrait de plante.

La forme préparée présente les avantages de masque le gout désagréable de la plante utilisée, de protéger la matière bioactive contenant dans l'extrait, d'assurer la bonne dose et surtout d'atteindre un effet prolongé dans le temps grâce à la libération lente de la matière bioactive.

II. Présentation des matières premières

II.1. Matériel végétal

La plante utilisée est *Saussurea lappa* ou encore *Saussurea costus*, elle est reconnu sous le nom de « costus indien », où la partie utilisée est les racines sous forme de poudre. Les rhizomes et racines sont commercialisés chez les herboristes de la wilaya de Médéa sous forme de rhizome et racines secs. (Figure II.1).



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

II.2. Excipients

II.2.1. L'huile

Une huile d'origine végétale a été utilisée

II.2.2. Alginate de sodium

Les caractéristiques de l'alginate de sodium utilisé dans cette étude sont présentées dans le tableau .II.2.

Tableau. II.2. Caractéristiques physico-chimiques de l'alginate de sodium (Sigma-Aldrich).

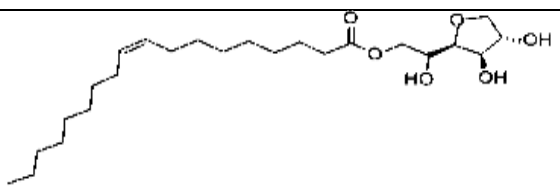
Apparence	
Aspect	Poudre fibreuse
Couleur	Blanche à jaune
Odeur	Sans
Gout	Sans
Propriétés chimiques	
Formule	$(C_6H_8O_6)_n$
Masse molaire	20000 à 240000 g/mol
Propriétés physiques	
Solubilité	Soluble dans les hydroxydes alcalins, insoluble dans l'eau, l'éthanol et les solvants organiques.

II.2.3. Span 80

Il appartient de la famille des esters de sorbitane, de la classe des tensioactifs non ioniques. Il est utilisé comme émulsifiant dans la préparation des émulsions eau dans huile.

Les caractéristiques du Span 80 sont décrits dans le tableau II.3.

Tableau II.3. Caractéristiques physico-chimiques du Span 80 (Sigma-Aldrich).

Apparence	
Aspect	Liquide visqueux
Couleur	Jaune brunâtre
Propriétés chimiques	
Formule brute	$C_{24}H_{44}O_6$
Formule développée	
Masse molaire	428.60 g/mol

HLB	4.30
Propriétés physiques	
Point d'ébullition	>100°C
Point d'éclaire	>149°C
Solubilité	Insoluble dans l'eau

II.2.3. Emulsifiant A

II.3. Réactifs chimiques

Les réactifs chimiques utilisés dans cette étude sont listés dans le tableau II.4.

Tableau. II.4. Réactifs chimiques utilisés

Nom chimique	Formule brute	Masse molaire (g/mol)
Ethanol	C_2H_6O	46,08
Anhydride acétique	$C_4H_6O_3$	102.09
Acide sulfurique	$H_2\ SO_4$	98.079
Carbonates de sodium	$Na_2\ CO_3$	105.9888
Chlorure de potassium	KCl	74.55
Acide chlorhydrique	HCL	36.46
Hydrogénophosphate de sodium	Na_2HPO_4	141.96
Hydroxyde de sodium	NaOH	39.997
Chlorure de sodium	NaCl	58.44
Phosphate de potassium mono basique	KH_2PO_4	174.18
Acétate de sodium anhydre	$C_2H_3NaO_2$	82.0343
Acide acétique glacial	$CH_3\ COOH$	60.052

III. Matériel utilisé

Les manipulations réalisées ont nécessité d'utiliser le matériel détaillé dans le tableau II.5.

Tableau.II.5. Matériel utilisé

Matériel	Marque
Balance électrique	OHAUS
Bain Marie	AGIBAT
Agitateur magnétique avec plaque chauffante	AGIMATIC - N
Spectrophotomètre infrarouge àtransformée de Fourier (FTIR)	SHIMADZU
Spectrophotomètre UV visible	UV mini-1240
pH mètre	Metrhom
Homogénéiseur	IKAT 25ULTRA-TURRAX
Micropipette	ACCUMAX PRO
Dissolu-test	PHARMA TEST
Microscope optique	SHIMAD

IV. Méthodes expérimentales

IV.1. Préparations des extraits

L'extraction solide-liquide par un solvant est une opération qui consiste à laisser macérer la matière végétale (broyat) des plantes étudiées, dans le solvant pour extraire les matières actives. Dans notre travail, nous avons utilisé un mélange de solvant 1 et solvant 2

IV.2. Caractérisation de l'extrait végétal

IV.2.1. Détermination du rendement

Le rendement en extrait sec est définit par le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenu en gramme et la masse du matériel végétal traité en gramme. Ce rendement est calculé via l'équation (1) :

$$R(\%) = \frac{m}{m_0} * 100 \qquad (1)$$

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

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

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

IV.2.2. Screening phytochimique

Le screening phytochimique a été réalisé sur les différents extraits par des réactions usuelles à l'aide des réactifs de caractérisation classique.

Les différentes techniques de détection utilisables pour un screening des composés actives doivent être simples, rapides, reproductibles et sensibles. Ces méthodes sont donc qualifiées à

la détection de quelques groupes chimiques. Dans notre étude, sous avons réalisé ce test de screening afin de détecter la présence des tanins, des quinones, des terpènes et des composés réducteurs. Ces méthodes de criblage ne donnent qu'une indication, une affirmation ultérieure par des méthodes plus précises et plus sélectives est indispensable.

Nous avons réalisé les tests suivants :

- **Test des Tanins** : La présence des tanins est mise en évidence en ajoutant à 2 ml de l'extrait aqueux, 1 à 2 gouttes de solution de chlorure ferrique ($FeCl_3$) diluée à 0,1%. L'apparition d'une coloration verte foncée indique la présence des tanins condensés ou /bleu vert indique la présence des tanins hydrolysables.
- **Test des quinones** : À 2 ml de l'infusé, on ajoute quelques gouttes de NaOH à 10%. Le virage de la couleur de la phase aqueuse au jaune, rouge ou violet témoigne de la présence des quinones.
- **Test des terpénoides** : La détection des terpénoides est mise en évidence en mélangeant 2 ml d'extrait avec 2 ml d'acide anhydride, puis par l'ajout de 1ml d'H_2SO_4 au fond de tube sans agitation. La formation d'une coloration brune rougeâtre à l'interface du l'extrait révèle la présence des terpénoides.
- **Test des composés réducteurs :** Introduire 1 ml d'extrait dans un tube à essai, ajouter 1 ml de liqueur de Fehling et incuber l'ensemble 8 min dans un bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs.

IV.2.3. Dosage des polyphénols totaux

La teneur phénolique totale est habituellement déterminée par méthode colorimétrique avec un spectrophotomètre en utilisant l'essai de Folin-Ciocalteu. Les composés phénoliques réagissent avec le réactif de Folin-ciocalteu. Le mélange, d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMO_{12}O_{40}$), est réduit, lors de l'oxydation des polyphénols, en un mélange d'oxyde bleu de tungstène (W8O23) et molybdène (MO8O23). La coloration produite, dont l'absorption maximale est comprise entre 725 et 750 nm est proportionnelle à la quantité de polyphénols présente dans les extraits végétaux.

Pour évaluer la teneur des extraits végétaux en polyphénols, on a pris 20 mg d'extrait dilué dans 20 ml éthanol, on a ajouté à 2 ml du réactif de Folin- ciocalteux (dilué 10 fois dans l'eau distillée). Après agitation, on a laissé le mélange reposer 5 minutes, puis on a ajouté 2ml de

solution de carbonate de sodium (2%), fraichement préparée. Après incubation de 30 minutes à température ambiante et à l'obscurité, on a effectué une lecture de l'absorbance à 765 nm par un spectrophotomètre UV.

La courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique à différentes concentrations (0.1- 1 mg/ml). Les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent d'acide gallique par milligrammes d'extrait (mg EAG/mg d'extrait).

Le blanc est composé de 2 ml Folin- ciocalteux et 2ml carbonate de sodium et 0.2 ml éthanol.

IV.3. Préparation des microsphères

IV.3.1. Caractérisations spectrales des matières premières

a. Caractérisation par UV-Visible

- **Principe**

La spectrométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible repose sur l'absorption du rayonnement électromagnétique par certains groupements fonctionnels des molécules (groupements chromophores) dans le domaine allant de 190 à 800 nm, ce qui correspond à l'ultraviolet (190-400nm) et au visible (400-800nm).

b. *Caractérisation par FTIR*

- **Principe**

Le principe repose sur l'absorption de la lumière par la plupart des molécules dans la région de l'infrarouge du spectre électromagnétique et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Cette absorption correspond spécifiquement aux liaisons présentes dans la molécule. Avec un spectromètre, cette absorption du rayonnement infrarouge par le matériau de l'échantillon est mesurée en fonction de la longueur d'onde (les nombres d'onde, typiquement de 4000 à 600 cm^{-1}).

Le principe de fonctionnement de FTIR est schématisé sur la figure II.3.

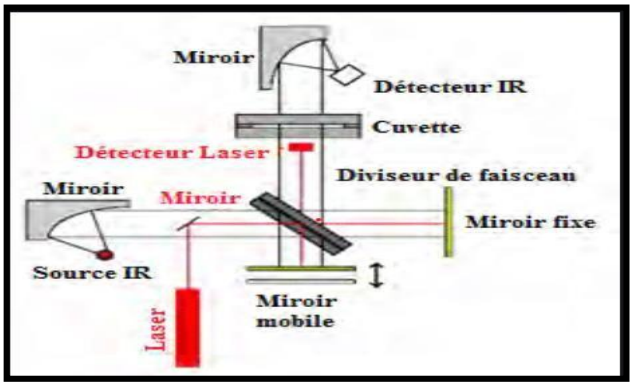


Figure.II.3. Schéma de principe du spectromètre FTIR.

- **Mode opératoire**

Les spectres FTIR ont été obtenus par préparation des pastilles de l'Extrait/KBr, alginate de sodium/KBr, microsphères chargés d'Extrait /KBr et microsphères vierges /KBr avec une proportion de 1 % (masse/masse). Tous les échantillons ont été préalablement séchés à l'étuve à 40°C pendant 2 h.

La préparation des pastilles a été réalisée par broyage de la substance à analyser en présence du KBr, le mélange est ensuite comprimé sous une pusse (presse). En fin, les pastilles ont été mises pour analyse FTIR où les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 4000 et 600 cm^{-1}.

IV.3.2. Préparation des solutions tampon

- ***Solution tampon pH1.2*** *:* Cette solution se compose de chlorure de potassium et l'acide chlorhydrique (50ml de KCl à 0,2 N+85ml d'HCl à 0,2N) dans 200ml d'eau distillée. (Mesurer le pH de la solution).

- ***Solution tampon acétate pH4.5 :*** Cette solution contient 63 g d'acétate de sodium avec 90 ml d'acide acétique dans 1000ml . (Mesurer le pH de la solution).

- ***Solution tampon saline pH7.4*** *:* Cette solution contient 2.38g de Na2HPO4 .12H2O (ou l'équivalent de Na2HPO4anhydre), 0.19g de KH2PO4et 8g de NaCl dans 1000ml l'eau distillée. (Mesurer le pH de la solution).

- ***Solution tampon pH 6.8 :*** cette solution contient 50 ml de KH_2PO_4 à 0.2 N + 22.4 ml de NaOH à 0.2 N dans 200 ml d'eau distillée.

IV.3.3. Préparation des microsphères

a. Gélification

Cette étape consiste à appliquer la gélification ionotropique en ajoutant goutte à goutte de la préparation à base de l'extrait dans une solution de $CaCl_2$ de concentration bien déterminée. Le mélange est porté sous agitation.

b. *Lavage et rinçage des microsphères*

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

-La première se fait par une solution de $CaCl_2$ à 1% de tween 80, où le mélange est porté sous agitation.

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

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

c. *Séchage*

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

II.4. Caractérisation des microsphères

IV.4.1. Analyse morphologique des microparticules

Les microparticules obtenues sont examinées à l'aide du microscope optique, à l'état humide et après séchage.

De même, nous avons mesuré les diamètres et les masses des microparticules, à l'état sec et à l'état humide. La figure II.4. montre la mesure des diamètres à l'aide d'une pieds à coulisse.



Figure II.**4.** Mesure de la taille des particules par un pied à coulisse digital.

IV.4.2. Quantification de l'Extrait encapsulé

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

Les paramètres d'encapsulation sont donnés par les expressions : (2) à (4).

- Efficacité d'encapsulation (EE) :

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

- Rendement d'encapsulation (RE) :

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

- Taux d'encapsulation (TE) :

$$TE = \frac{C_0 - C_n}{C_0}.100 \quad (4)$$

Avec :

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

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

IV.4.3. Etude du gonflement des particules

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

Milieu 1 : solution tampon pH1.2.

Milieu 2 : solution tampon pH6.8.

Le mode opératoire consiste à réaliser les étapes suivantes :

- Peser environ 10 mg (n fois) de particules sèches sur une balance analytique de précision.
- Incorporer ces particules dans 25 ml du milieu de dissolution.
- A des intervalles de temps réguliers (10 min jusqu'à 6h), les particules sont

retirées du milieu de dissolution, posées sur du papier absorbant pour enlever l'excès de liquide ;

- Peser les microparticules obtenues à l'aide d'une balance analytique de précision.

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

$$TG\ (\%) = \frac{m_g - m_i}{m_g}.100 \qquad (5)$$

Avec :

m_i: Masse initiale des microparticules, (mg)

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

IV.4.4. Etude de la cinétique de libération de *l'Extrait* encapsulé

a. Principe

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

b. Mode opératoire

Le mode opératoire du test de dissolution in vitro a été réalisé dans un dissolu-tests. L'expérience consiste à utiliser un godet contenant 250 ml de milieu de dissolution (solutions tampon pH 1.2, 4.5 et pH 6.8). Pendant cet essai le système est réglé à une température de 37 ± 0,5 °C et une agitation de 100 tr/min. On a introduit une masse (m, mg) de microparticules dans le panier et on a placé le système sous agitation en un intervalle de temps bien déterminé. A chaque pas du temps (30min, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, et 24h), on a prélevé 5 ml de milieu de dissolution puis on a filtré immédiatement à l'aide d'un filtre seringue de porosité 0,45 µm tout en remplaçant le même volume prélevé avec le milieu de dissolution pour la reconstitution du volume totale du godet. Les volumes prélevés sont analysés par spectrophotométrie UV-Vis à la longueur d'onde maximale de l'extrait.

IV.4.5. Analyse par FTIR

Cette analyse a été réalisée sur les microparticules chargée d'*E.cos*, préalablement séchées à l'étuve à 40°C pendant 2h.

IV.4.6. Tests galéniques

a. Détermination de l'ongle de repos

L'angle de repos d'une poudre est un moyen pour déterminer la capacité d'écoulement et les

propriétés d'écoulement des poudres et les matériaux granulaires.

L'essai consiste à mesurer l'angle limité entre le tas conique de poudre ou de granules lorsqu'une quantité spécifiée de microparticules est versée sur une surface horizontale, (Figure II.6.

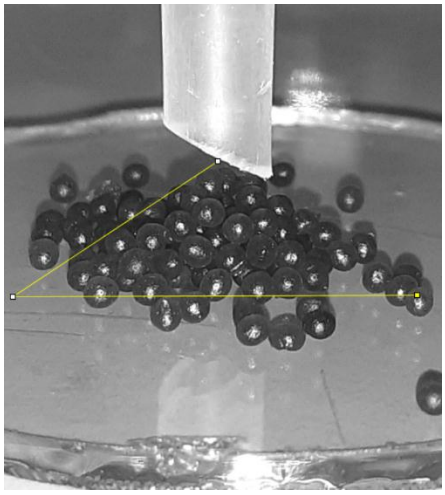


Figure II.5. Mesure de l'angle de repos des microparticules préparées.

b. Test de tassement

Cette expérience a pour objectifs de déterminer deux paramètres à savoir : la masse volumique apparente après tassement et le rapport d'hausner.

- ✓ La mesure de la masse volumique tassée est généralement réalisée en utilisant un voluménomètre de tassage, dans notre étude, nous avons respecter le mode opératoire suivant : Une éprouvette graduée d'un volume connu est remplie avec les microparticules de chaque formulation et pesée. L'éprouvette pleine est soumise à un mouvement de tapotement vertical (100 fois). La masse volumique apparente augmente et tend vers la compacité maximale. À la fin de l'essai, la masse volumique tassée est obtenue en divisant la masse pesée par le volume tassé.
- ✓ Rapport d'Hausner : Il est défini comme le rapport des densités apparentes tassée / aérée ou encore : rapport des volumes tassé et aéré.

$$R_H(\%) = \frac{V_0 - V_f}{V_0}.100 \qquad (6)$$

Avec :

V_0 : Volume initial des micrparticule, (ml)
V_f : Volume des micropaticules après tassement, (ml)

Résultats et discussions

I. Introduction

Dans cette partie nous allons récapituler et interpréter les différents résultats obtenus à l'issue des analyses physico-chimiques, spectrales et la détermination des différents paramètres biopharmaceutiques sur l'extrait obtenu et les différentes formulations préparées seront présentés ainsi que les discussions correspondantes seront exploitées.

II. Caractérisation de l'extrait végétal

II.1. Analyse par UV-Visible

Un balayage dans le domaine UV-Vis a été effectué afin de déterminer la longueur d'onde optimale (λ_{max}), correspondant à l'absorption maximale de l'extrait dans les différents milieux de dissolution.

Les courbes d'étalonnage obtenues de l'extrait dans les milieux de dissolution : tampons pH1.2, pH4.5, pH 6.8 et dans l'eau distillée, sont présentées sur les figures II.7 à II.8.

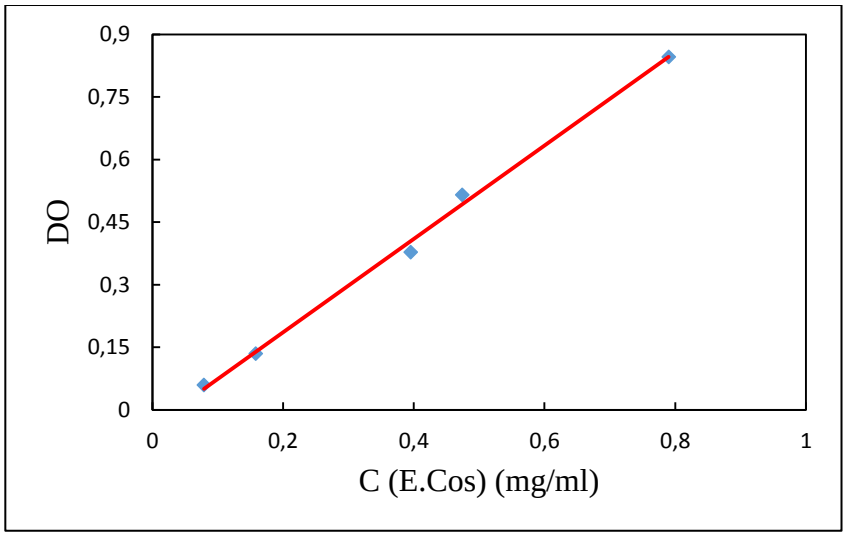


Figure II.7. Courbe d'étalonnage de l'extrait dans la solution tampon pH 1.2

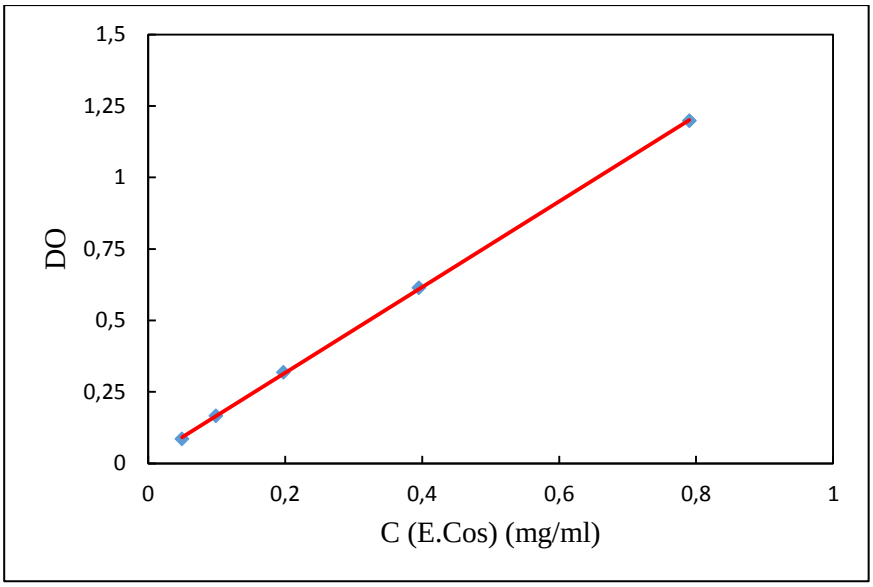


Figure II.8. Courbe d'étalonnage de l'extrait dans la solution tampon pH 4.5.

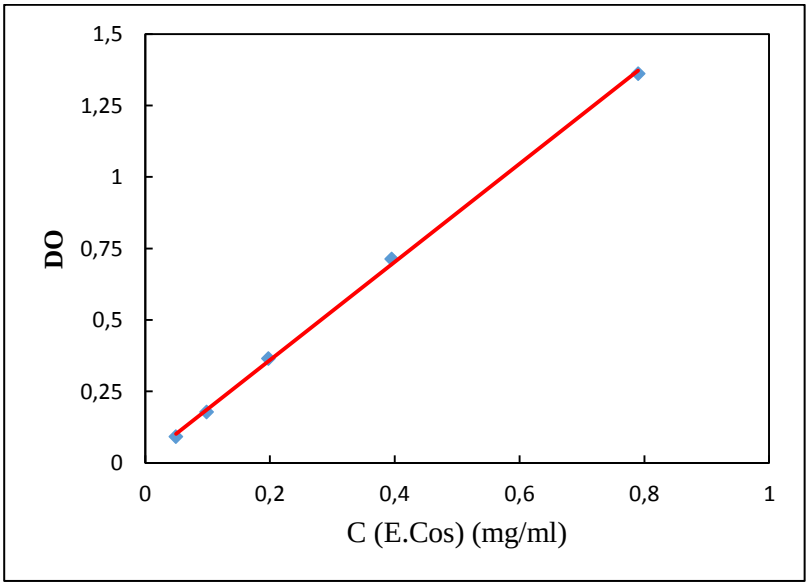


Figure II.9. Courbe d'étalonnage de l'extrait dans la solution tampon pH 6.8.

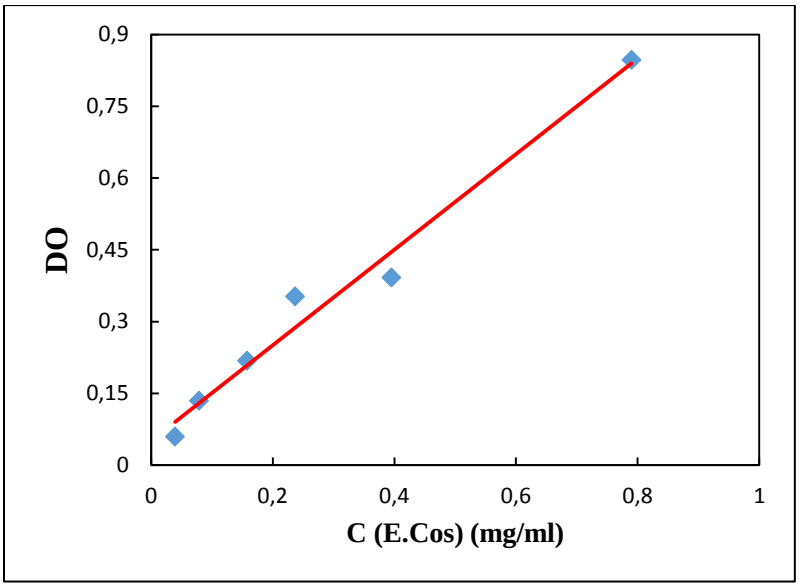


Figure II.10. Courbe d'étalonnage de l'extrait dans l'eau distillée.

Selon les résultats obtenus, la spectrophotométrie UV-Vis est une méthode d'identification et de dosage convenable, car elle a permis une bonne analyse de l'extrait et ceci dans les quatre milieux étudiés.

Le tableau II.6, récapitule les différents résultats des courbes d'étalonnage obtenus y compris les équations et les coefficients de corrélation correspondants.

Tableau II.6. Equations de courbes d'étalonnage et les coefficients de corrélation correspondant.

Milieu de dissolution	**Solution tampon pH1.2**	**Solution tampon pH4.5**	**Solution tampon pH6.8**	**Eau distillée**
Equation de la courbe d'étalonnage	DO = 1,1185$C_{E.Cos}$ - 0,0378	y = 1,4982 $C_{E.Cos}$ + 0,0176	y = 1,7152 $C_{E.Cos}$ + 0,0171	DO =0,9982.$C_{E.Cos}$ + 0,051
Coefficient de corrélation (R^2)	0.9967	0.9999	0.9993	0.9793

Il est bien indiqué des résultats du tableau II.10, que toutes les courbes d'étalonnage obtenues sont caractérisées par une bonne linéarité, ceci est exploité par les coefficients de corrélation qui sont tous supérieurs à 0,979.

II.2. Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction est un paramètre crucial via l'efficacité de la méthode d'extraction appliquée.

Dans la présente étude, les résultats concernant le rendement d'extraction dans les mélanges des solvants éthanol/ED, propylène glycol/ED et glycérine/ED, sont donnés sur la figure.II.11.

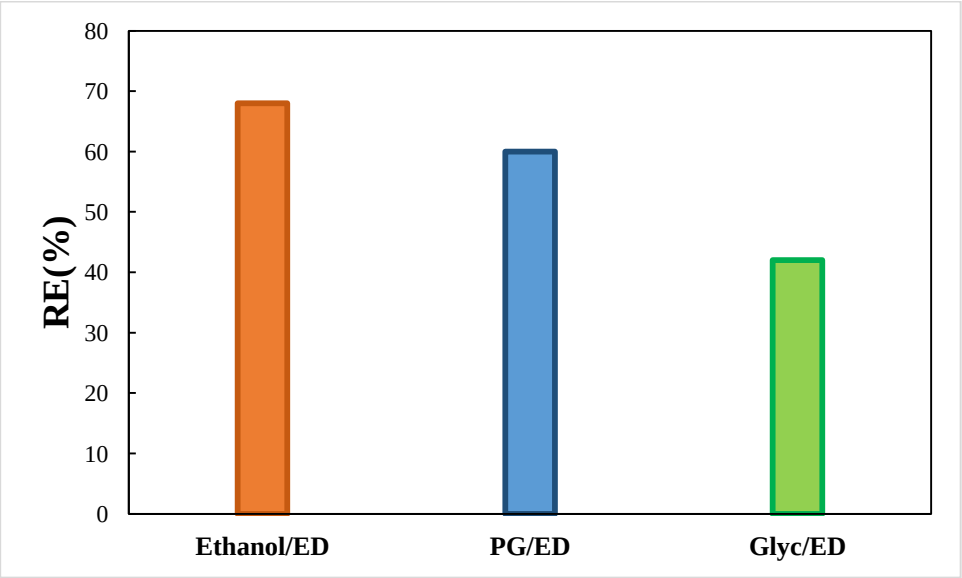


Figure II.11. Rendements d'extraction de l'extrait dans différents solvants

Le rendement d'extraction dans le mélange éthanol/eau distillée est le maximum (68%) par rapport à ceux obtenus avec les deux autres mélanges : 60 et 42% avec le propylène glycol/ED et la glycérine/ED, respectivement.

Ce résultat est en concordance avec celui obtenu par Juluri et al, qui ont obtenues un rendement d'extraction de 60% en utilisant l'éthanol comme solvant, [105]. Généralement l'efficacité d'extraction est fortement dépendante de la nature de(s) solvant(s) utilisé(s), le temps, la température et la méthode d'extraction, les conditions de stockage et de culture.

II.3. Screening phytochimique

Les résultats des trois extraits récupérés via les différents solvants utilisés (tableau.II.7), indiquent la présence des tanins, des terpènoîdes, des quinones et des composés réducteurs.

Tableau.II.7. Résultats du criblage phytochimique de l'extrait.

Test	Réactif	Ethanol/ED	Glycérine/ED	PG/ED
Tanins	$FeCl_3$	+++	+++	+++
Terpénoides	Chloroforme + H_2SO_4	+++	+++	+++
Quinones	NaOH	+	+	+
Composés réducteurs	Liquide de Fehling	++	++	+

ED : Eau distillée

Des études antérieures ont confirmé la présence des molécules actives dans les extraits du S.costus, telles que : les alcaloïdes, les quinones, composés réducteurs, les glycosides, les coumarines, les flavonoïdes, les saponines, les stérols, les tannins, et les terpènes, et autres molécules [106], [107]. Ces biomolécules sont responsables de plusieurs activités pharmacologiques, [101].

III. Formulation et caractérisation des microsphères

III. 1. Aspect des microsphères

Les particules obtenues ont une forme sphérique homogène à l'état humide, mais après le séchage les particules sont appauvries d'eau et perdent leurs sphéricités légèrement, les figures II.12 et II.13 montrent l'aspect des deux états des particules obtenues.

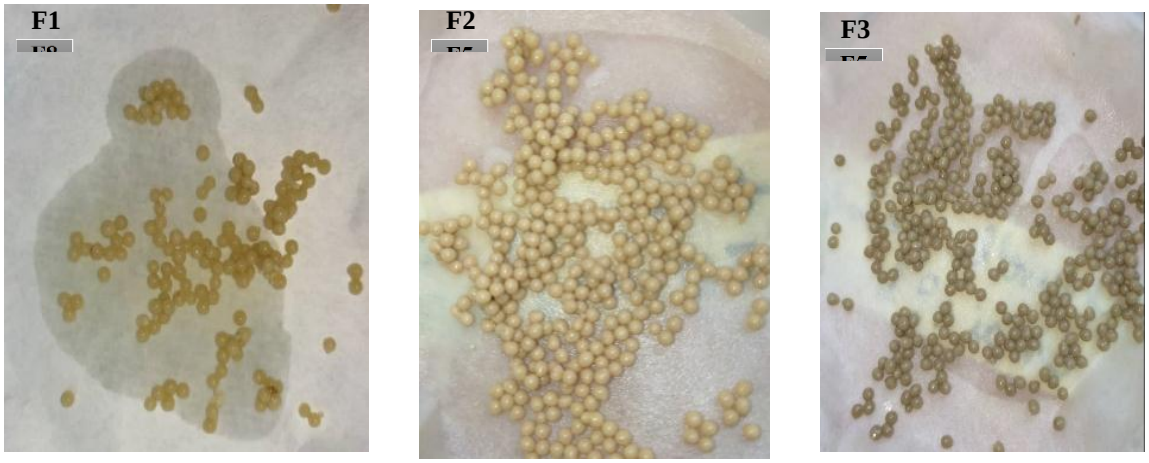


Figure II.13. Aspect des particules formulées à l'état humide.

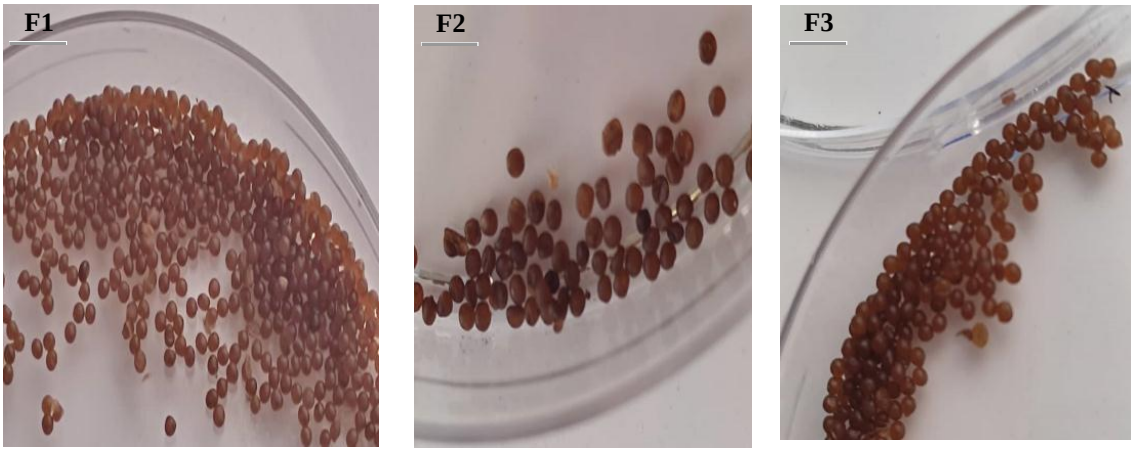


Figure II.13. Aspect des particules formulées à l'état sec.

III.2. Analyse granulométrique des microparticules

Les différents résultats de mesures des diamètres et des poids des particules obtenues (à l'état sec et humide) sont présentés sur les figures II.14 et II.15, respectivement.

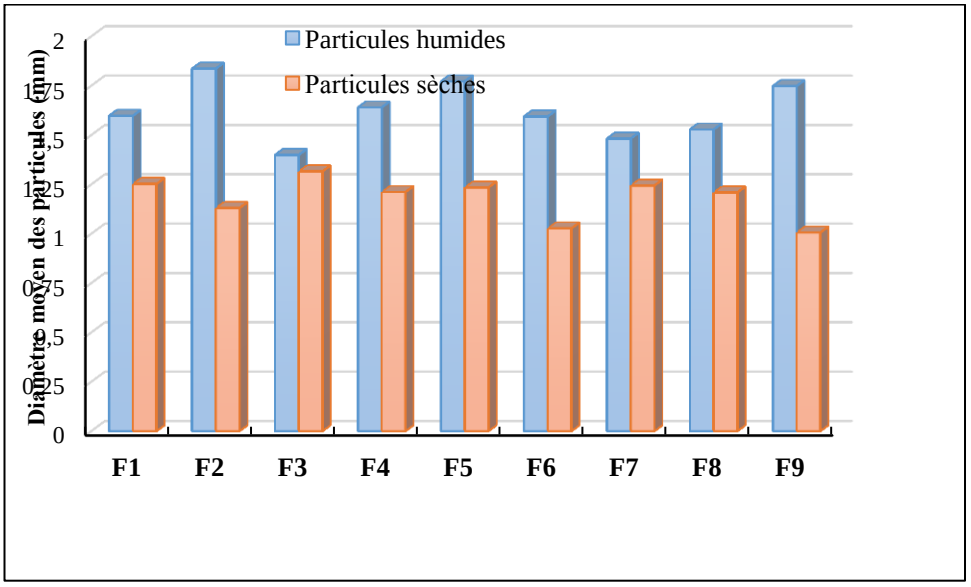


Figure.II.14. Diamètres moyens des microparticules à l'état humide et sec.

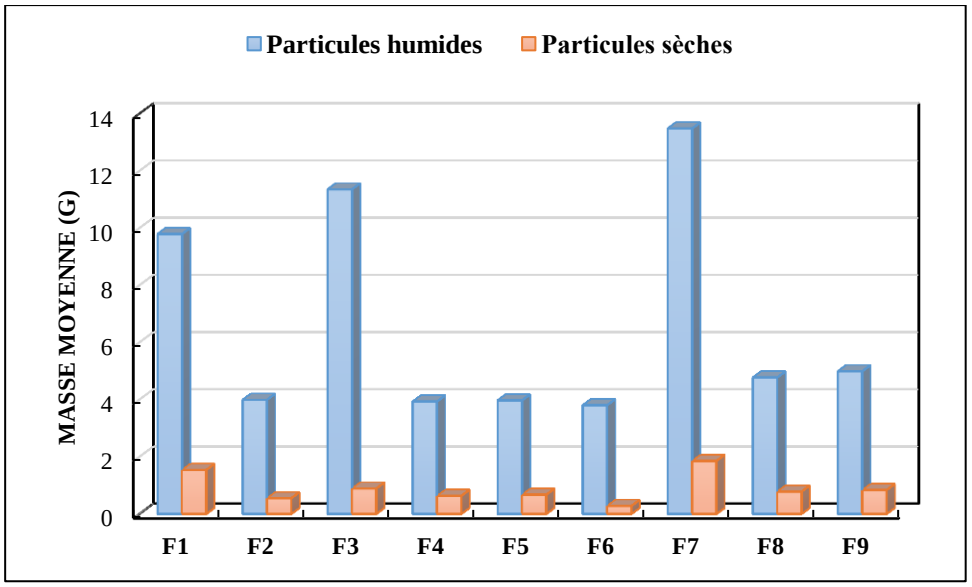


Figure.II.15. Masses moyennes des microparticules à l'état humide et sec.

A l'issu des résultats obtenus, il est à noter qu'il y a une diminution remarquable des dimensions et des masses des particules obtenues pour toutes les formulations après séchage de ces dernières. En effet, vue que l'alginate de sodium est un biopolymère gélifiant, d'où il a une grande capacité d'absorber de l'eau entre ses chaines polymériques, de ce fait, une opération de séchage conduit en une perte importante de l'eau, ce qui a été traduit par les résultats obtenus.

III.3. Tests galéniques

III.3.1. Angle de repos

Les résultats du test de mesure de l'angle de repos sont résumés sur le tableau II.8.

Tableau.II.8. Angles de repos des microparticules obtenues.

EXP	Angle 1	Angle 2	Angle 3	Moyenne	Ecartype
F 1	33,239	35,444	32,782	33,8216667	1,42344172
F 2	33,134	27,244	32,376	30,918	3,20427028
F 3	39,897	43,306	43,391	42,198	1,99317761
F 4	41,601	42,585	43,414	42,5333333	0,90760362
F 5	38,686	38,838	35,966	37,83	1,6160594
F 6	29,157	28,733	27,217	28,369	1,01993725
F 7	40,311	42,942	40,822	41,3583333	1,39509151
F 8	43,721	37,788	39,039	40,1826667	3,12747539
F 9	36,939	35,865	33,702	35,502	1,64874771

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

Les résultats des différents paramètres d'encapsulation des microsphères contenant l'E.cos, sont résumés sur le tableau.II.16.

Tableau.II.10. Paramètres d'encapsulation des 9 formulations réalisées

Paramètre / Formulation	EE (%)	RE (%)	TE(%)
1	97,92	71,88	74,45
2	73,61	54,9	81,54
3	58,41	44,5	68,19
4	86,79	63,15	78,8
5	67,72	67,25	75,18
6	28,18	28,1	76,25
7	97,43	92,7	69,06
8	73,75	78,15	74,4
9	41,7	41,8	73,25

A l'issu des résultats obtenus, on remarque que les paramètres d'encapsulation calculés dépendent fortement des quatre paramètres étudiés : les concentrations d'alginate de sodium et de chlorure de calcium, la proportion de la phase huileuse et la vitesse d'agitation.

L'EE d'encapsulation atteint deux maximums de 97.92% et 97.43% (F1 et F7 respectivement). Pour la même série de 3 essais, où la concentration d'alginate est constante, et la proportion de la phase huileuse augmente dans la série, d'où ce dernier paramètre a un effet inverse sur l'encapsulation. Ce résultat est identique pour le RE et le TE.

Des valeurs minimales pour l'EE et le RE ont été atteintes (41.7 % et 41.8% pour la formulation F9), ceci explique la forte réticulation des microgels d'alginate où *l'E.cos* reste empoisonné à l'intérieur des particules.

III.4. Test de gonflement des microparticules

Ce test consiste à quantifier le liquide absorbé par les microparticules en fonction du temps jusqu'à l'équilibre.

Les résultats obtenus sont représentés sur les figures (II.16) à (II.18).

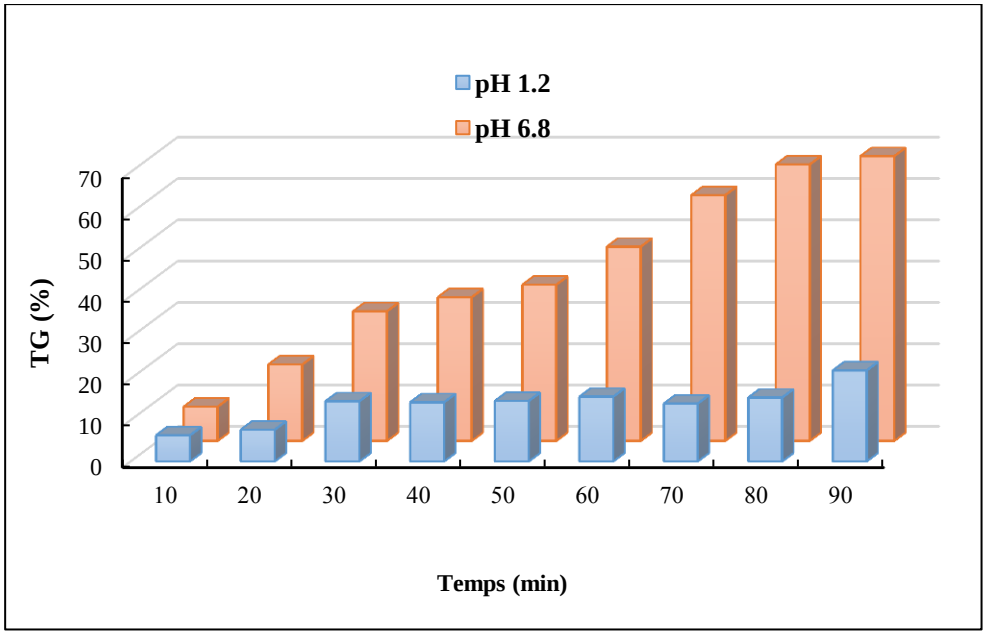


Figure.II.16. Taux de gonflement dans les deux milieux (pH=1.2 et pH=6.8), (F1).

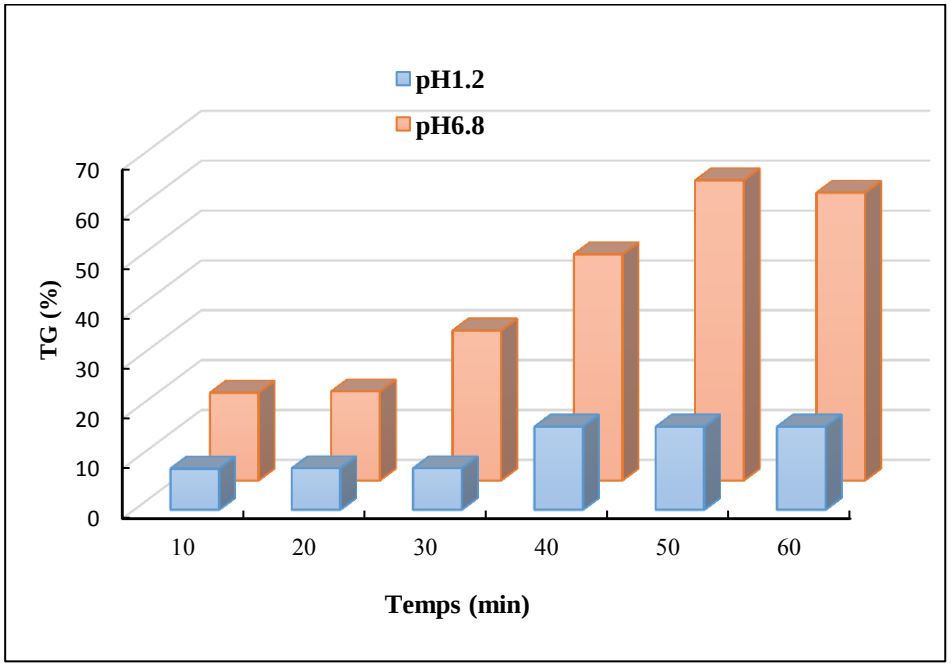


Figure.II.17. Taux de gonflement dans les deux milieux (pH=1.2 et pH=6.8), (F2).

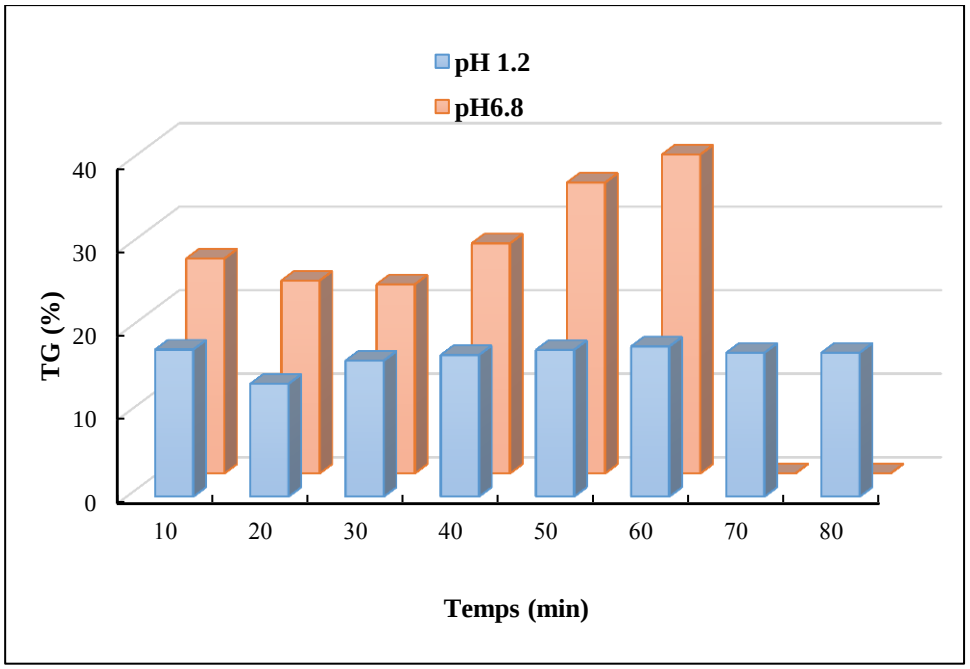


Figure.II.18. Taux de gonflement dans les deux milieux (pH=1.2 et pH=6.8), (F3).

A partir des résultats obtenus lors des études de gonflement des formules de particules étudiées, on remarque que :

- ✓ Les particules se gonflement lentement dans le milieu pH1.2, un taux de gonflement n'excédant pas 20 % (cas de F1).
- ✓ Le temps de gonflement limite dans le milieu pH1.2, ne dépasse 90 min pour la quasi-totalité des formulations, et ne dépassant pas 60 min dans le milieu pH6.8.
- ✓ Les particules gonflent d'une manière progressive en fonction du temps dans le milieu de dissolution pH6.8, pour toutes les formulations testées.
- ✓ Les taux de gonflement sont plus importants dans le milieu pH6.8 par rapport au milieu pH1.2, pour toutes les formules étudiées.

➢ ***Pour pH <pH 3,5*** : la neutralisation des charges conduit à un rapprochement des chaînes qui s'insolubilisent et précipitent. En dessous de pH 3 un risque d'hydrolyse des chaînes est très probable ; ce qui explique les taux de gonflement faible dans le milieu pH1.2

➢ ***Pour des 3,5 <pH<10*** : les fortes répulsions électrostatiques entre groupements carboxylate tendent à écarter les chaînes les unes des autres, produisant des solutions visqueuses et stables. Ces données sont en accords avec les forts taux de gonflement obtenus dans le milieu pH6.8.

IV.5. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge

L'analyse FTIR d'alginate de sodium, de l'extrait, des microparticules chargées et vierges est traduite par les spectres et les principales bandes caractéristiques. Les spectres correspondants sont présentés par les figures II.19 à II.22. et les principales bandes caractéristiques sont résumés par les nombres d'ondes des tableaux correspondant à chaque figure, (tableaux II.11 à II.14).

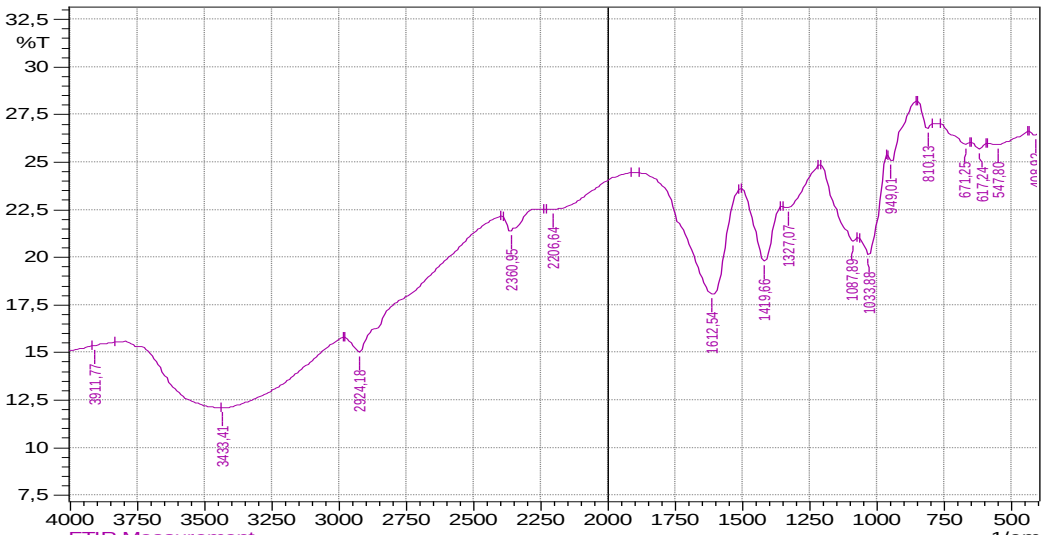


Figure II.19. Spectre FTIR d'alginate de sodium

Tableau.II.11. Bandes caractéristiques du spectre FTIR d'alginate de sodium

Nombre d'onde (cm^{-1})	Liaison
3433	Bande large : ν $(O-H)_{alcool}$
2924	$\nu_{symétrique}$ $(C-H$ et $CH_2)_{alcane}$
1612	ν $(C=O)$
1419	ν $(C-O)_{alcool}$
1327	ν $(C-O)_{acide}$
10987	ν $_{asymétrique}$ $(C-O-C)_{Ether}$
1033.88	ν $_{symétrique}$ $(C-O-C)$ $_{Ether}$

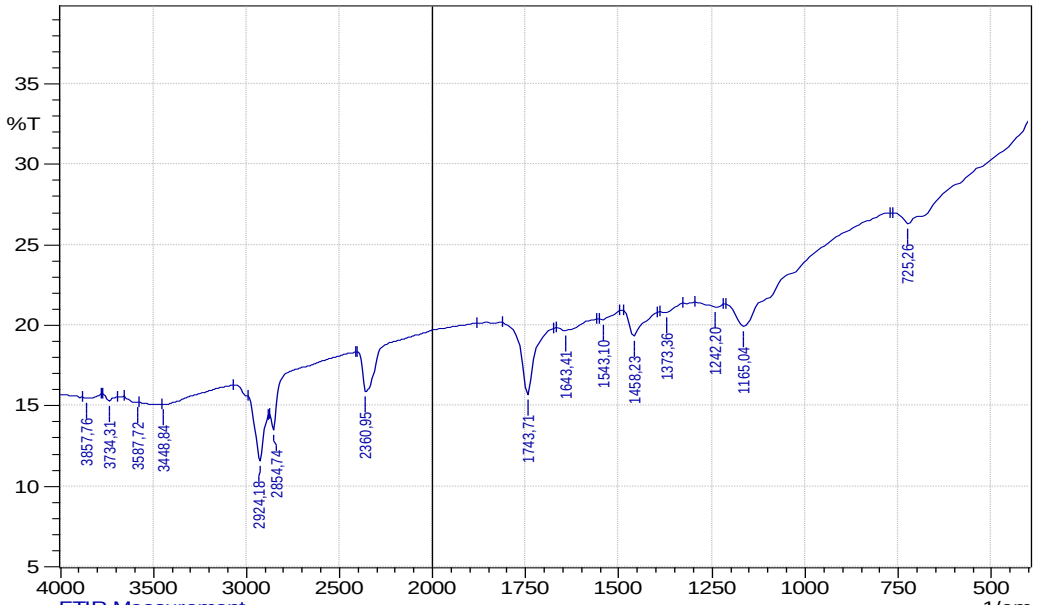


Figure II.20. Spectre FTIR des microparticules vierges

Tableau.II.12. Bandes caractéristiques du spectre FTIR des microparticules vierges

Nombre d'onde (cm^{-1})	**Liaison**
3448.84	ν (O-H)
2854.74	$\nu_{symétrique}$ (C-H)
2924.18	$\nu_{asymétrique}$ (C-H)
1453.10	δ (C-H)
1743.71	ν (C=O)
725.26	δ (C-H)

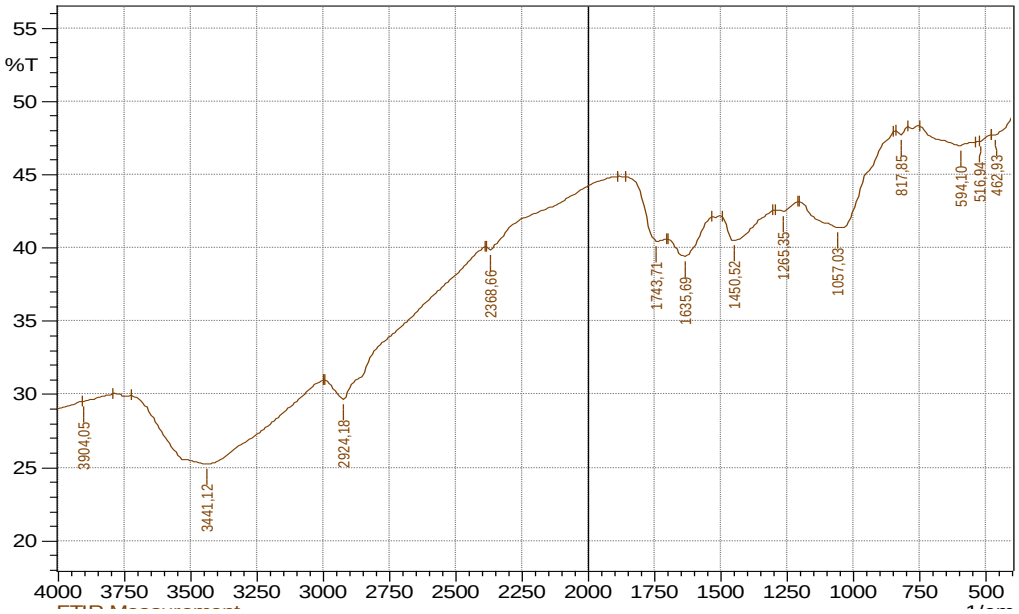


Figure II.30. Spectre FTIR de l'extrait

Tableau.II.21. Bandes caractéristiques du spectre FTIR de l'*E.cos*

Nombre d'onde (cm^{-1})	Liaison
3441	Bande large : ν (O-H)$_{alcool}$
2924	$\nu_{asymétrique}$ (C-H et CH_2)
1743	ν (C=O)$_{acide}$
1635	ν (C=O)$_{cétone}$
1510	ν (C=C)$_{alcène}$
1450	ν (C=C) aromatique
1355	ν (C-O)$_{alcool}$
1265	ν (C-O)$_{acide}$
1100	ν asymétrique (C-O-C)$_{Ether}$
1057	ν symétrique (C-O-C) Ether

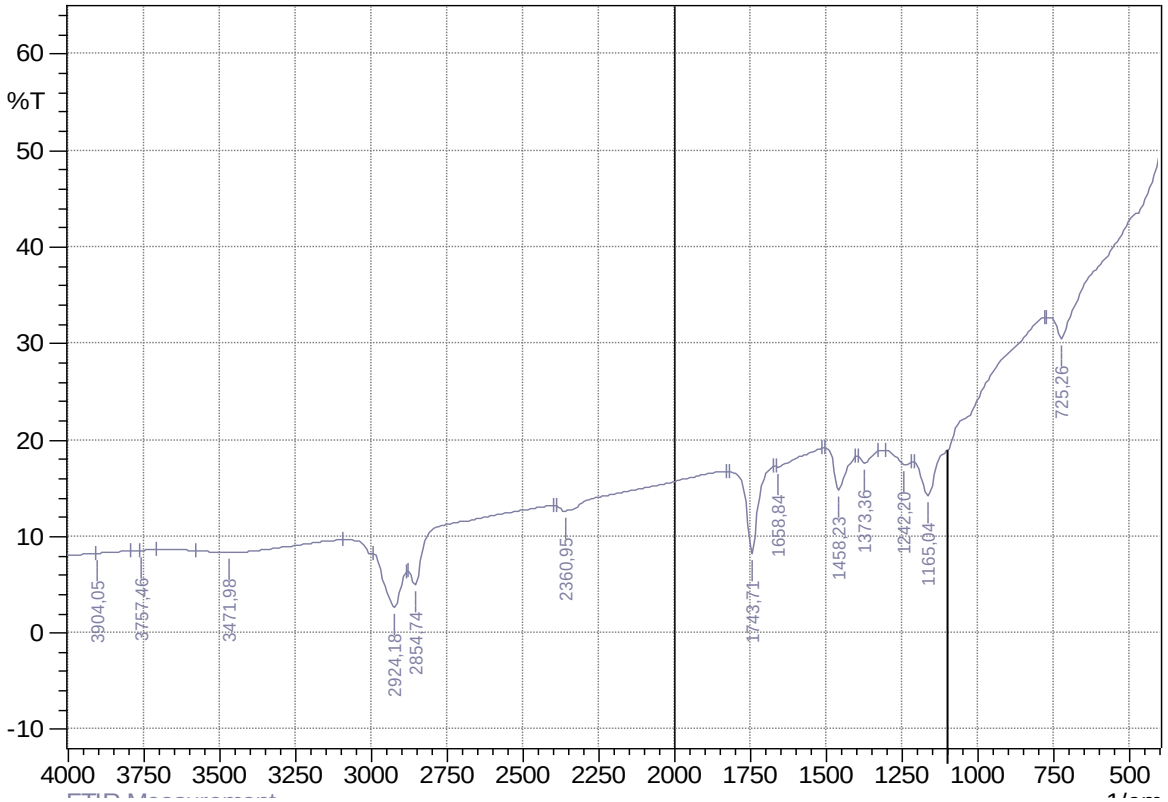


Figure II.22. Spectre FTIR des microparticules chargée de l'extrait formulation : F4

Tableau.II.14. Bandes caractéristiques du spectre FTIR des microparticules chargée d'*E.cos*

Nombre d'onde (cm^{-1})	**Liaison**
2854.74	$\nu_{symétrique}$ (C-H)
2924.18	$\nu_{asymétrique}$ (C-H)
1743	ν $(C=O)_{acide}$
1658	ν $(C=O)_{cétone}$
1458	ν $(C=C)_{aromatique}$
1373	ν $(C-O)_{alcool}$
1242	ν $(C-O)_{acide}$
1165	$\nu_{asymétrique}$ $(C-O-C)_{Ether}$
1100	$\nu_{symétrique}$ $(C-O-C)_{Ether}$

Pour l'alginate de sodium :

L'analyse de la figure II.30, nous renseigne sur les caractéristiques de base de la molécule d'alginate. Les principaux pics distinctifs sont apparents à :

- 3433 cm^{-1}correspondent aux vibrations d'élongation du groupe -OH
- Les deux bandes à1612.54 cm^{-1} et1419.66 cm^{-1} sont spécifiques des vibrations d'élongation du groupement –COOH. L'une est la vibration d'élongation symétrique (1419.66cm^{-1}), l'autre la vibration d'élongation asymétrique1612.54cm^{-1})
- 1033.88 et 1098 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation du groupement –C-O des acides uroniques
- 2924 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation du groupement –C-H.

Pour les microparticules vierges :

- Présence d'un pic à 3448.84cm^{-1}. Ce pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel (-OH) observé sur le spectre FTIR de l'alginate de sodium
- Présence d'un pic à 1453.10 cm^{-1}. Ce pic correspond probablement au pic du groupement (C-H) observé sur le spectre FTIR de l'alginate de sodium
- Présence deux pic à2854.74cm^{-1} et 2924.18cm^{-1}. L'une est la vibration d'élongation symétrique (2854.74 cm^{-1}), l'autre la vibration d'élongation asymétrique2924.18cm^{-1}) Ce deux pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel (-C-H) observé sur le spectre FTIR de l'alginate de sodium
- Présence d'un pic à 725.26cm^{-1}. Ce pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel (-C-H) observé sur le spectre FTIR de l'alginate de sodium
- Présence d'un pic à 1743.71cm^{-1}. Ce pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel (-C=O) observé sur le spectre FTIR de l'alginate de sodium

Pour l'extrait:

L'analyse de la figure II.32, nous renseigne sur quelques groupements fonctionnels des molécules contenant dans l'extrait. Les principaux pics distinctifs sont apparents à :

- 1743 et 1635 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation de la fonction carbonyle des acides et des cétones
- Les deux bands aux 1510 et 1450 cm-1, sont spécifiques des vibrations d'élongation de la liaison C=C des alcènes et des cycles aromatiques.

- Les deux bands à 1355 et 1265 cm-1 correspondent aux vibrations d'élongation de liaison C-O des acides et des alcools.
- 1396.51cm-1 correspondent aux vibrations d'élongation du groupe C-O
- 1100 et 1055 cm-1 correspondent aux vibrations d'élongation asymétrique et symétrique de la fonction éther.

Pour les microparticules chargées d'extrait

Selon le spectre de la figure II.33, on remarque la présence des bandes caractéristiques de l'extrait avec celles de l'alginate ce qui confirme l'encapsulation de l'extrait dans les microparticules d'alginate.

Conclusion générale

La formulation de systèmes à libération modifiée constitue une stratégie incontournable dans la réponse aux exigences de libération, de biodisponibilité et d'action biologique des molécules d'origine végétale.

Nous avons abouti au cours du travail réalisé sur deux voies d'étude à savoir :

- La préparation d'extrait à effets thérapeutiques, travail qui a été déjà entamé l'année passée par nos collègues, résidant sur l'évaluation de certaines propriétés biologiques des extraits des plantes
- La mise en formulation de l'extrait dans un système encapsulé en passant par une optimisation puis une caractérisation physico-chimique et biopharmaceutique.

En effet, les résultats obtenus montrent que l'optimisation de la méthode appliquée pour l'encapsulation de l'extrait végétal a passé par une séquence d'expériences en ciblant quelques facteurs dont dépends les paramètres d'encapsulation.

De même, des essais réalisés sur l'évaluation des propriétés pharmacocinétique, nous a permis d'atteindre une formulation optimale.

Enfin, des analyses FTIR réalisées sur les échantillons : biopolymère utilisé, les microparticules vierges, l'extrait végétal et les microparticules contenant l'extrait végétal, ont montré que ce dernier a été encapsulé.

En perspective, nous proposons d'envisager la réalisation des essais suivants :

- Etude toxicologique sur l'extrait végétal et sur la formulation optimale obtenue ;
- Etude in vivo pour évaluer la dose précise ayant les effets thérapeutiques désirés ;
- Identification des molécules bioactives par les méthodes spectroscopiques.