Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Dr. YAHIA FARES de MEDEA
Faculté des sciences et de la technologie
Département génie des procédés et environnement

Projet de Fin d'Etudes
Pour l'Obtention du Diplôme de Master
Option : Procédés Pharmaceutiques et Analytiques

Thème :

Formulation des systémes de libération des principes actifs à bases des biopolymères

Encadré par :
Pr .Moulai Mostefa Nadji
Dr.Zouambia Yamina

Présentée par :
Mlle : Mazoun Khadidja
Mlle : Djouat Soumia

Année universitaire:2014/2015

ملخص

هذا العمل يستهدف إجراء تقييم من البوليمر الحيوي النباتي (البكتين) في صياغة نظامي تغليف مادتان فعالتان و التي هي أوكسيتيتراسيكلين و الإيبوبروفين. طريقة تجميد القطرات سمحت بالحصول على الحبيبات و الأغشية . دراسة حركية تحرير ايبوبروفين و أوكسيتيتراسيكلين من هاذين النظامين باستعمال الفحص الحامضي القاعدي و التحليل الطيفي سمح معرفة مسار تحرير هاتين المادتين الفعاليتين في وسطين ذات درجة حموضة مختلفة و تحت درجة حرارة 25° م و 37°م. التركيزات القصوى من أوكسيتيتراسيكلين و ايبوبروفين المتحررة من خلال الحبيبات المتحصل عليها في الوسط القاعدي (pH=8) و عند 37° م هي 57 مغ/مل و 27 مغ/مل على التوالي.

الكلمات المفتاحية : بكتين, تغليف, تجميد, تحرير

Résumé

Ce travail cible une valorisation d'un biopolymère végétale (pectine) dans la formulation de deux systèmes d'encapsulation de deux principes actifs qui sont l'oxytétracycline et l'ibuprofène. Le procédé de gélification a permis d'obtenir les formes microsphères (beads) et membranes. L'étude de la cinétique de libération de l'ibuprofène et de l'oxytétracycline à partir de ces deux systèmes d'encapsulation, en utilisant le dosage acido-basique et la spectroscopie UV-visible, a permis de connaître le profil de libération de ces deux principes actifs dans deux milieux de différents pH et sous deux températures 25°C et 37°C. Les concentrations maximales d'oxytetracycline et d'ibuprofène libérées à travers les beads obtenue dans un milieu basique (pH=8) et à 37°C sont de l'ordre de 57mg/l et 27 mg/l respectivement.

Mots clés :Pectine, Encapsulation, Gélification, Libération.

Abstract

This work targets a valorization of a vegetable biopolymer (pectin) in the formulation of two delivery systems of two active ingredients which are oxytetracycline and ibuprofen. The drop gelation process yielded microspheres (beads) and membranes forms. The kinetics study of ibuprofen and oxytetracyclinrelease from these two encapsulation systems, using the acid-base dosage and the UV-visible spectroscopy, allowed to know the release profile of these two active ingredients in two medium of different pH and under two temperatures 25 °C and 37°C. Maximum concentrations of oxytetracyclin and of ibuprofen liberated through the beads, obtained in a basic medium (pH = 8) and 37 °C, are in the range of 57mg/l and 27 mg/l respectively.

Keywords: Pectin, Encapsulating, Gelation, Liberation.

Remerciements

Dieu merci pour nous avoir donné la santé, la volonté et le courage sans lesquels ce travail n'aurait pas été réalisé.

On tient à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à
Monsieur Moulai Mostefa .N pour l'aide précieux au cours de l'élaboration de ce travail
Nous sommes très reconnaissantes envers Mme zouambia.Y non seulement pour avoir dirigé ce travail, mais pour la confiance qu'il nous a témoignée, et pour avoir proposé ce sujet, pour son support pédagogique, sa précieuse aide dans la conduite des expériences, ainsi que son aide morale pendant toute la durée de ce travail.

Nous exprimons nos remerciements à toutes personnes ayant contribué de prés où de loin à la réalisation travail.
Espérant à la fin que notre travail va satisfaire les membres du jury tout en acceptant leur évaluation qui nous fait plaisir

Mazoun

Djouat

Dedicace



Je dédie ce modeste travail tout d'abord :

A mon père.

Tu as toujours entouré ta famille d'amoure et réjouissais des réussites de tes enfants.

A ma mère.

Je te remercie pour ton soutien, ton amour et ton courage.

Reçoit ci témoignage

A mes chères sœurs

Samiha, faiza et Karima, les meilleures sœurs qui existe je te

souhaite un avenir plein de joie

A mes chers frères

Mohamed , Zakaria, je te souhaite un avenir

plein de réussite et de bonheur.

A Mme zouambia .Y pour la confiancequ'il nous a témoignée en pour avoir propose ce sujet

A mes chères amies:

Affaf, Anissa, Nadjet br, Nadjet, Fatima et mon binome Soumia

A mes camarades et touts les personnel de la faculté des Sciences et de la technologies de l'université de YAHIA FARES

A touts ceux que Jaime



KHADIDJA

Dedicace

Je dédie ce modeste travail Tout d'abord :

Á mes chers parents qui m'ont aidés avec leurs

encouragements tout au long de mon cursus scolaire.

Sans oublier, mes chers grands pères et mères qui n'ont cessé de m'aider

par tous les moyens

et tous mes chers oncles et tantes

Á mes frères Mohamed Amine, Bensouna, Sohayb

et mes soeurs Sarah,Marwa,

Á touts (es) mes amis

Hafida, Ilhem, Abdelrahmane et mon binôme Khadidja

Á mon promotrice Mme Yamina Zouambia

Sans oublier toutes la promotion LMD Génie Des procédés

analytique et pharmaceutique 2015

Á tous ceux qui me sont chers

Soumia

Sommaire

Resumé

Listes des figures

Liste des tableaux

Listes des abréviations et des symboles

Introduction générale	1
Chapitre I : biopolymères	
I.1. Introduction	3
I.2. Définition des polymères	3
I.3. Les biopolymères	3
1.3.1. Définition	3
I.3.2. Biopolymères du monde végétal	4
1.3.3. Propriétés des biopolymères	5
I.3.3.1. Biodégradabilité des biopolymères	5
I.3.3.2. Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères	6
I.3.3.3. Biocompatibilité et biorésorbabilité	6
I.3.3.4. Propriétés chimiques	
I.3.3.5. Autres propriétés	6
I.4. Les polysaccharides	7
I.5. Substances pectiques	8
I.5.1.Définition des pectines	9
I.5.2. Structure des pectines	9
I.5.3. Nomenclatures des substances pectiques	10
I.5.4. Types de pectines	10
I.5.5. Sources des substances pectiques	11
I.5.6. Propriétés physico-chimiques des substances pectiques	11
I.5.6.1.Détermination de la masse moléculaire des pectines	12

I.5.6.2. Degré de méthylation	12
I.5.6.3. Degré d'acétylation	12
I.5.6.4. Degré d'amidation	13
1.5.6.5. Solubilité et précipitation	13
I.5.6.6. Propriétés gélifiantes	14
I.5.7. Domaines d'applications des substances pectiques	15
Chapitre II : la microencapsulation	
II.1.Définition	16
II.2. Intérêts de la microencapsulation	19
II.3. Microparticules	20
II.3.1.Définition des microparticules	20
II.3.2. Types des microparticules	20
II.3.2.1. Les liposomes	20
II.3.2.2. Les microcapsules	21
II.3.2.3. Les microsphères	21
II.3.3. Modes d'action des microparticules	22
II.3.4. Caractéristiques générales des microparticules	22
II.4. Nature des matériaux enrobant	23
II.5. Techniques de microencapsulation	23
II.6. Procédés de microencapsulation	24
II.6.1. Procèdes physico-chimiques	25
II.6.1.1. Coacervation	25
II.6.1.2. Emulsion et évaporation-extraction de solvant	27
II.6.1.3. Microencapsulation par gélification de gouttes	29
II.6.2. Procédés chimiques	29
II.6.2.1. Polycondensation interfaciale	29
II.6.2.2. Polymérisation en milieu dispersé	31
II.6.3. Procédés mécaniques	31
II.6.3.1. Enrobage en lit d'air fluidisé	31
II.6.3.2.Nébulisation-séchage	32

II.6.3.3.Gélification des gouttes	33
II.6.3.4. Congélation des gouttes	33
II.7.Mécanismes de libération contrôlée	34
II.7.1. Libération par diffusion	34
II.7.2. Libération par gonflement suivi d'une diffusion	35
II.7.3. Libération par dégradation	36
II.7.4. Paramètres influençant la libération d'un PA	37
II.7.5. Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules	37
II.8. Domaines d'application des microparticules	38
Chapitre III : **Etude expérimentale**	
III.1. Introduction	39
III.2. Matériels et produits	39
III.2.1. Matériels	39
III.2.2. Produit utilisés	39
III.3. Caractérisation physicochimiques des pectines	41
III.3.1. Teneur en humidité et taux de cendres	41
III.3.1.1. Modes opératoires	41
III.3.1.2.Résultats	41
III.3.2.Détermination de degré d'estérification (DE)	42
III.3.3. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformer de Fourier (FTIR)	43
III.3.3.1. Principe	43
III.3.3.2. Protocole expérimental	44
III.3.3.3.Résultats	46
III.4. Formulation des systèmes d'encapsulation non chargés	46
III.4.1. Préparation des beads de pectine non chargés	47
III.4.2. Préparation des membranes de pectine non chargées	47
III.4.3. Caractérisation des bead et des membranes de pectine non chargés	48
III.4.3.1. Examen morphologique	48
III.4.3.2. Taux d'humidité	49
III.4.3.3. Test de porosité	50

III.4.3.4. Test du gonflement des beads et des membranes	51
III.5. Formulation des systèmes d'encapsulation chargés	52
III.5.1. Beads chargés	52
III.5.2. Membranes chargées	52
III.6. Caractérisation des beads et la membrane chargée par FTIR	53
III.7. Cinétique de libération des PA à travers les beads	56
III.7. 1. Libération de l'oxytétracycline	**56**
III.7. 1 .1. Principe de la spectroscopie UV-visible	56
III.7. 1 .2 .Détermination de la courbe d'étalonnage	57
III.7. 1.3. Protocole expérimental de la libération d'oxytéracycline	57
III.7. 1. 4. Résultats et discussions	58
A. Libération dans un milieu acide (pH = 2)	58
B. Libération dans un milieu basique (pH = 8)	59
III.7. 2. Libération d'Ibuprofène	60
III.7. 2 .1. Protocole expérimental de la libération d'ibuprofène à travers les beads	60
III.7. 2.2.Résultats et discussions	61
Conclusion générale	62

Les références bibliographiques

Liste des figures

Chapitre I	***Biopolyméres***	
Figure I.1	Schéma de la structure principale de la pectine	**10**
Figure. I.2	Structure Acide D-galacturonique estérifie en méthyle	**13**
Figure.I.3	Mécanisme de gélification des pectines HM	**15**
Figure 1.4	Mécanisme de gélification des pectines FM	**16**
Chapitre II	***Microencapsulation***	
Figure II.1	Structure d'un liposome	**20**
Figure II.2	Représentation schématique d'une microcapsule	**21**
Figure II.3	Représentation schématique d'une microsphère	**21**
Figure II.4	Schéma du procédé de microencapsulation par coacervation complexe	**26**
Figure II.5	Principe de la coacervation simple	**27**
Figure II.6	Schéma du principe de microencapsulation par vaporation de solvant	**28**
Figure II.7	Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique	**29**
Figure II.8	Procédé d'encapsulation par polycondensation interfaciale	**30**
Figure II.9	Gélification de gouttes	**33**
Figure II.10	Congélation de gouttes	**33**
Figure II.11	Libération par diffusion	**34**
Figure II.12	Mécanisme de libération par diffusion	**35**
Figure II.13	Libération par gonflement	**35**
Figure II.14	Libération par gonflement suivi d'une diffusion	**36**
Figure II.15	La libération par dégradation	**37**
Figure II.16	Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules	**38**

Figure III.1	Spectre FTIR **Pc_1**	**44**
Figure III.2	Spectre FTIR de **Pc_2**	**45**
Figure III.3	Spectre FTIR de **Pp**	**45**
Figure III.4	Schéma du dispositif utilisé pour la préparation des beads	**47**
Figure III.5	Beads de pectine non chargés	**48**
Figure III.6	Membranes non chargées	**49**
Figure III.7	Taux d'humidité	**49**
Figure III.8	Beads de pectines chargés avec deux PA	**52**
Figure III.9	Membrane de pectines chargée d'oxytétracycline	**53**
Figure III.10	Spectres FTIR : **(a)** Beads non chargés (b) Oxytétracycline, **(c)** Beads chargés par l'oxytétracycline	**54**
Figure III.11	Spectres FTIR : **(a)** Beads non chargés (b)Ibuprofène, **(c)** Beads chargés par l'ibuprofène	**55**
Figure III.12	courbe d'étalonnage d'oxytétracycline	**57**
Figure III.13	Profil de libération d'oxytétracycline à travers les beads (**pH=2**)	**58**
Figure III.14	Profil de libération d'oxytétracycline à travers les membranes (**pH=2**)	**58**
Figure III.15	Profil de libération d'oxytétracycline à travers les beads (**pH=8**)	**59**
Figure III.16	Profil de libération d'oxytétracycline à travers les membranes (**pH=8**)	**60**
Figure III.17	**Figure III.17**. Profil de libération d'ibuprofène à travers les beads (pH=8)	**61**

Liste des tableaux

Chapitre I *Biopolyméres*

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

Tableau I.2 propriétés physico-chimiques des biopolymères et les applications potentielles. 7

Tableau I.3 Exemples des polysaccharides courants 9

Tableau I.4 Teneur en substances pectiques de quelques végétaux 12

Chapitre III *Etude expérimentale*

Tableau III.1 Teneurs en humidité et taux de cendres 42

Tableau III.2 Degré d'estérification des pectines 43

Tableau III.3 Caractéristiques spectrales des pectines 46

Tableau III.4 Effet de pH sur le gonflement 51

Liste des abréviations et des symboles

Abréviation	*signification*
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
DA	Degré d'amidation
Dac	degré d'acétylation
DE	Degré d'estérification
DM	degré de méthylation
DMF	diméthylformamide
DO	Densité optique
DMSO	dimethylsulfoxide.
FM	Faiblement méthylée
FTIR	Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier
GALA	acides D-galacturoniques
HG	Homogalacturonane
HM	Hautement méthylée
K et a	constantes de MHS
KBr	Bromure de potassium
LMA	Low Methylated Amidated Pectins.
MHS	Mark-Houwink-Sakurada
OTC	Oxytétracycline
PA	Principe actif
PC1	Pectine de citrons1
PC2	Pectine de citrons2
PP	Pectine de pomme
PH	potentiel hydrogène
PHA	Poly ydroxyalcanoate
PLA	Polymères d'acide lactiques
PNA	polysaccharides non ou amylacés
RG	rhamnogalacturonanes
UV	Spectrophotométrie ultra-violet

Nomenclature et symboles

Lecture	Désignation	Unité
ABS	Absorbance	(-)
C	Concentration de la substance analysée	mol/l
C	Concentration	g/l
Cd	Taux de cendre	(%)
H	Taux en humidité	(%)
I0	Intensité de la lumière incidente	(-)
I	Intensité de la lumière transmise	(-)
L	Epaisseur traversé	cm
M	Masse moléculaire	g/mol
M0	Masse initiale de la pectine	g
M1	Masse de la pectine après séchage	g
M2	Masse de la pectine après incinération	g
P	porosité	(%)
T	temps	Min-h
T	transmittanse	(-)
V	volume	ml

Lettres grecque

Lecture	Désignation	Unité
λ	longueur d'onde	nm
ε	Coefficient d'extinction dépendant de la nature de la substance et de la longueur d'onde de la radiation	L/mol.cm
η	viscosité intrinsèque	(-)
ρ	masse volumique	g/l

Introduction générale

Les polysaccharides ont été proposés comme les premiers biopolymères qui se sont formés sur la terre. Ces macromolécules sont les éléments structuraux majeurs de la paroi des algues et des plantes (pectine) dont ils ont également un rôle essentiel dans le stockage de l'énergie (exemple : amidon…).

Les polysaccharides sont largement utilisés dans les produits alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques pour donner une texture appropriée ou pour améliorer la qualité par un épaississement ou gélification.

Dans ces dernières années, la formulation des systèmes de libération contrôlée et les polymères utilisés pour ces systèmes sont devenu beaucoup plus sophistiqués. Beaucoup de ces systèmes sont fondés sur des polymères dont la structure n'évolue pas dans le corps humain. Les polysaccharides tels que les substances pectiques, présentes dans la plupart des plantes, pourraient être valorisés dans le domaine de la microencapsulation grâce à leur haute biodégradabilité et leur innocuité.

C'est dans ce contexte que s'inscrit la présente étude dont l'objectif principale est la formulation de deux systèmes d'encapsulations (beads et membranes) des principes actifs à base d'un biopolymère végétale qui est la pectine. Pour atteindre de telles finalités, la technique d'encapsulation par gélification a été utilisée.

Ce travail est subdivisé en deux grandes parties:

Une partie bibliographique divisée en deux chapitres :

- Le premier chapitre comporte des généralités sur les biopolymères et la description détaillée des pectines en particulier;
- Le deuxième chapitre comporte des généralités sur la micro-encapsulation et la libération contrôlée des principes actifs.

Une partie expérimentale subdivisée en deux volets :

- Le premier volet est dédié à la caractérisation physicochimique de l'agent d'encapsulation.
- Le deuxième volet est consacré à l'encapsulation de deux principes actifs (oxytétracycline et ibuprofène) dans des beads et des membranes de pectines. L'étude de la cinétique de libération de ces principes actifs à travers les systèmes formulés par spectrophotométrie ultra-violet(UV) et par un dosage acido-basique a été également exposée.

Enfin cette étude se termine par une conclusion générale ainsi que les perspectives.

I.1. Introduction

La chimie des polymères est née de la connaissance des biopolymères qui sont des macromolécules constituées de plusieurs unités identiques appelées monomères. Les biopolymères sont des polymères présents dans des organismes vivants ou ils se sont produits par eux même. Ils comprennent notamment les polysaccharides et sont soient issue de la pétrochimie (associés à un composé naturel), soient totalement dérivés à partir de ressources renouvelables par lesquelles sont fabriqués à partir des polymères naturels d'origine agricole, microbienne ou synthétique **[1, 2]**.

I.2. Définition des polymères

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

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

Les polymères sont divisés en deux catégories :

- ✓ Les polymères d'addition, obtenus par l'enchaînement d'un grand nombre de molécules monomères ; si ces molécules sont identiques on obtient un homopolymère, par contre si les monomères sont différents (en général deux) on obtient un copolymère.
- ✓ Les polymères de condensation, obtenus par la condensation d'un grand nombre de molécules, cette réaction s'effectue avec l'élimination d'une petite molécule, en général l'eau **[3]**.

I.3. Les biopolymères

1.3.1. Définition

Les biopolymères sont des polymères issus de la biomasse, c'est-à-dire produits par des êtres vivants (végétaux, algaux, animaux, fongiques, etc.).La cellulose et l'amidon par exemple sont des polysaccharides et sont d'origine végétale.

Les biopolymères sont des macromolécules constituées de plusieurs unités identiques appelées monomères. Le nombre moyen de ces unités dans les macromolécules est le degré de polymérisation ; si ce degré est élevé on parle de hauts polymères, lorsqu'il est faible, le polymère est dit oligomère. Les monomères sont composés d'un petit nombre d'atomes

légers, parmi lesquels, on trouve toujours le carbone et l'hydrogène, souvent l'oxygène et l'azote et parfois le chlorure et certains autres éléments. Les biopolymères peuvent être produits par les systèmes biologiques, ou être synthétisés chimiquement à partir des produits d'origine biologique **[1,2].**

I.3.2. Biopolymères du monde végétal

Les polymères issus des plantes ou biopolymères constituent la plupart du temps les parois cellulaires des végétaux comme la cellulose et la lignine **[4-6]**.Ils servent également de réserve aux plantes en vue de leur croissance **[7]**.Des monomères simples peuvent être également obtenus à partir des plantes après transformations chimiques et/ou enzymatiques de ces molécules **[8-10]**.Par polymérisation de ces monomères, des polymères que l'on dit issus du végétal sont obtenus. Les microorganismes, par fermentation des molécules issues des plantes, produisent des polymères classés également comme biopolymères **[11-13]**. Les différentes classes de polymères issus des plantes sont reprises dans le **Tableau I.1**.

Tableau I.1. Grandes classes de biopolymères issus du monde végétal **[14]**

Classe des biopolyméres	Matériaux
Polysaccharides (issue des étres vivants)	Xanthane, Dextrane, Gellane, Curdlan, Pullulane, Elsinane
Protéines	Zéine, Gluten, Polyacides aminés
Polyphénols	Lignines, Tannins, Acides humiques
Polyesters	Polymères d'acide lactiques (PLA) Polyhydroxyalcanoates (PHA)
Polysaccharides (plantes/algues)	Pectine Gommes, Konjac Amidon, Cellulose, Agar, Alginate, Carraghénane
Autres polymères	Polymères synthétisés à partir d'huile (nylon) Polyisoprènes : caoutchouc

1.3.3. Propriétés des biopolymères

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

I.3.3.1. Biodégradabilité des biopolymères

Les biopolymères sont synthétisés dans les plantes ou les animaux par voie enzymatique et sont de ce fait dégradés rapidement dans un milieu biologique. La biodégradabilité de la plupart des biopolymères est due à la présence de liaisons facilement clivables comme les liaisons esters ou amides conduisant à la formation de molécules simples et de fragments de plus petites tailles. Ces derniers sont assimilables par les microorganismes pour leur biosynthèse en libérant du CO2 et de l'H_2O **[15]**.

À l'opposé, les polymères pétrochimiques conventionnels comme le polyéthylène ou le polypropylène, dont le squelette carboné est constitué de liaisons covalentes C-C, requièrent beaucoup plus de temps et/ou la présence d'un catalyseur (thermique, radiation électromagnétique ou chimique) pour leur dégradation **[16, 17]**.

Le terme « biodégradabilité » suscite beaucoup de discussions. La définition émergeante proposée par de nombreux auteurs de la biodégradabilité se traduit par une dégradation du matériau par les microorganismes comme les bactéries, les champignons et les algues **[18-21]**. Autrement dit, c'est une dégradation biotique qui met en jeu l'action des microorganismes par exemple par voie enzymatique conduisant à une décomposition au niveau moléculaire et chimique. Il en résulte alors la formation de CO_2, H_2O en présence d'oxygène (ou la formation de CH_4, CO_2, H_2O en anaérobie) et une nouvelle biomasse (humus). Grâce aux enzymes qu'ils excrètent, les microorganismes peuvent utiliser les polymères et leurs produits de dégradation comme source de carbone et d'énergie. Les bactéries et les champignons sont les principaux microorganismes impliqués dans la dégradation des polymères. La dégradation des matériaux par les enzymes peut être le résultat d'un mécanisme radicalaire (oxydation biologique) ou d'un changement chimique (hydrolyse biologique). Dans le cas de l'oxydation biologique, les enzymes réagissent directement avec l'O_2 comme les cytochromoxidases qui sont des enzymes actives dans la chaîne respiratoire. La plupart du temps, l'oxygène est incorporé directement au substrat (cas des oxygénases).Parfois, il joue le rôle d'un accepteur dihydrogène (cas des oxydases) **[22]**.

I.3.3.2.Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères

La plupart des biopolymères comme la cellulose et les protéines sont hydrophiles, ce qui leur confère des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau. Ces propriétés sont dues notamment à la présence de fonctions polaires hydroxyle et/ou amine qui ont une forte réactivité avec l'eau par formation de ponts hydrogènes **[23]**, ce qui leur confère aussi une propriété antistatique.

La perméabilité à la vapeur d'eau pourrait être un inconvénient dans certaines applications, notamment pour les emballages alimentaires. Par exemple, les viennoiseries ne peuvent pas se trouver dans un endroit trop humide pour conserver leur fraîcheur. Par contre, pour certains types d'emballage, elle est avantageuse. En effet, en évitant les condensations, la durée de conservation des produits frais est allongée. Cette propriété trouve également une application dans les emballages des produits humides leur laissant la possibilité de continuer de les sécher pendant les étapes de stockage et de transport **[23]**.

I.3.3.3.Biocompatibilité et biorésorbabilité

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

Les biopolymères par leur origine naturelle remplissent logiquement cette fonction et les implants médicaux en matériau inerte comme les céramiques sont de plus en plus remplacés par des polymères d'origine naturelle **[24, 25]**.

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

I.3.3.4.Propriétés chimiques

La présence de fonctions chimiques sur les molécules leur attribue des propriétés particulières qui facilitent leur réaction avec d'autres molécules. Leur réactivité est due à la présence des fonctions alcool, acide, amine ou aldéhyde qui réagissent facilement grâce à leur site nucléophile et électrophile **[26-28]**.

La présence de certaines instaurations et des groupements hydroxyles sur les chaînes alkyles des triglycérides permet leur fonctionnalisation et conduit à la formation de polyuréthanes, polyamides ou polyesters **[27, 29]**.

I.3.3.5. Autres propriétés

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

Tableau I.2. propriétés physico-chimiques des biopolymères et les applications potentielles.

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

I.4. Les polysaccharides

Les polysaccharides sont des macromolécules constituées d'un très grand nombre de monosaccharides liés entre eux par des liaisons glycosidiques. La longueur de la chaine, le nombre et le type d'unités constitutifs influent sur les propriétés fonctionnelles comme la viscosité, la capacité de rétention d'eau et la réticulation **[30]**. On distingue :

- Les homo-polysaccharides dans lesquels le même résidu de sucre est répété des centaines ou des milliers de fois, conduisant à des macromolécules de masse moléculaire importante (10^4 à 10^6) et qui portent des noms qui dérivent de leur sucre constitutif **[31].**

- Les hétéro-polysaccharides présentent 2 ou plusieurs types de monosaccharides.

Les polysaccharides peuvent être classés selon leurs origine (animale ou végétale) ; leur nature soit de réserve (comme l'amidon) ou structurale (comme la cellulose) ; la présence d'amidon (polysaccharides non amylacés PNA ou amylacés) ; leurs solubilités dans l'eau ou leurs digestion dans le système gastro-intestinal humain **[32, 33].**

Les polysaccharides sont utilisés comme épaississants, stabilisants, agents de suspension, agents gélifiants, agents filmogènes, agents d'aération, floculants, liants, émulsifiants, lubrifiants, agents texturants et de structuration **[34, 35].**

Les polysaccharides sont principalement utilisés pour épaissir de l'eau en gel et sont souvent classés en deux groupes : épaississants et gélifiants **[36]**.

Le **tableau I.3** donne des exemples des polysaccharides les plus courants.

Tableau I.3.Exemples des polysaccharides courants **[37]**

Sources	Polysaccharides
Animale	***Glycosaminoglycane:*** ➢ Chitine ➢ Hyaluronate ➢ Chondroitine
Bactérienne	➢ Curdlane ➢ Gellane ➢ Pullulane ➢ Xanthane
Végétale	➢ Amidon ➢ Pectine ➢ Oligosaccharides ➢ Cellulose…etc
Algale	➢ Agar ➢ Carraghénane ➢ Ulvane ➢ Alginates

Dans cette présente étude, on s'intéresse à un polysaccharide d'origine végétale qui est la pectine.

I.5. Substances pectiques

I.5.1.Définition des pectines

Les pectines sont des polyosides complexes entrant dans la composition des parois cellulaires de la plupart des végétaux supérieurs. Elles sont majoritairement présentes dans la lamelle moyenne et la paroi primaire. Elles participent à la cohésion de la cellule et au maintien des parois par le biais d'interactions mécaniques et chimiques avec les autres constituants de la paroi **[38]**.

La quantité de substances pectiques dans le végétal varie fortement en fonction de son origine botanique et de son histoire (mode de culture, période de croissance…) **[39]**. La structure des pectines est influencée par des réactions enzymatiques et des modifications chimiques pendant la croissance, la maturation et le stockage des fruits et des légumes **[40]**.

I.5.2. Structure des pectines

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

Les pectines ont pour structure de base un enchaînement linéaire d'unités acide D-galacturonique (ou Homogalacturonane (**HG**)) reliées entre elles par des liaisons glycosidiques α (1→ 4), plus ou moins estérifiés (méthyles) et/ou partiellement acétylés en O-2 ou O-3 (Figure I.1). La chaîne principale peut être interrompue par des enchaînements alternés de résidus rhamnose et acideD-galacturonique rhamnogalacturonanes (RG)). Ces derniers enchaînements peuvent être ramifiés par des chaînes latérales riches en unités arabinose et galactose (arabinanes, galactanes et arabinogalactanes) **[41]**.

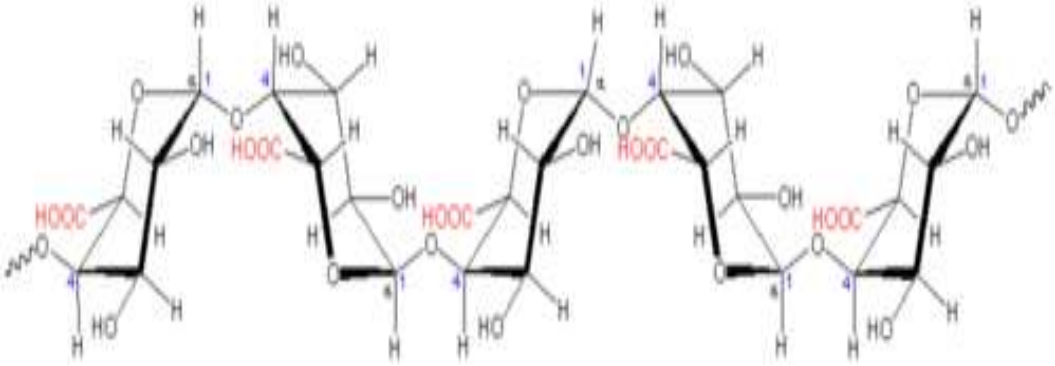


Figure I.1. Schéma de la structure principale de la pectine **[41]**

I.5.3. Nomenclatures des substances pectiques

Les substances pectiques sont un groupe de polysaccharides colloïdaux et complexes de l'acide galacturonique **[42].**

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

- **Les proto pectines**: qui sont des pectines insolubles dans l'eau.

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

I.5.4. Types de pectines

Les pectines sont divisées en référence à leur degré de méthylation en deux catégories **[43]**:

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

B. Les pectines faiblement méthylées ou LM (Low Methoxyl), ce sont les pectines dont moins de 50% de groupements carboxyles sont estérifiés.

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

I.5.5. Sources des substances pectiques

Les substances pectiques sont des polymères de l'acide galacturonique avec des groupements carbonyles plus ou moins estérifiés par des radicaux méthyles. La pectine est contenue naturellement dans l'endocarpe des fruits sous forme de protopectines qui sont libérées sous forme de pectines lors de la cuisson. La teneur en pectines des fruits est variable en fonction de la nature de fruits et de leur maturité **[39]**.

Les marcs de pomme (teneur en pectines 15-20%) et les écorces des agrumes (30-35%) constituent les principales sources des pectines industrielles. Le **Tableau I.4**, donne la teneur en substances pectiques de quelques végétaux.

Tableau I.4. Teneur en substances pectiques de quelques végétaux

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

I.5.6. Propriétés physico-chimiques des substances pectiques

I.5.6.1. Détermination de la masse moléculaire des pectines

La détermination de la masse moléculaire des pectines est à l'heure actuelle, un défi à cause des problèmes d'hétérogénéité **[44, 45]**. La masse moléculaire (M) est calculée en fonction de la viscosité intrinsèque [η], d'après le modèle de Mark-Houwink-Sakurada (MHS)

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

K et a sont les constantes de MHS.

Il existe d'autres techniques pour la détermination de la masse moléculaire moyenne en poids et en nombre, utilisant des méthodes de chromatographie (par perméation de gel) ou par le détecteur de diffusion de lumière (laser light scattering detector) **[46]**.

I.5.6.2. Degré de méthylation

Les acides D-galacturoniques (GalA) liés par des liaisons α(1→4) peuvent être estérifiés par le méthanol sur le groupe carboxylique (C6) (Figure I.2**) [47, 48]**. Le degré de méthylation (DM) est défini comme le pourcentage des groupes carboxyliques estérifiés avec du méthanol **[49,50]**. Le DM peut atteindre des valeurs allant souvent jusqu'à 70-80 %.

I.5.6.3. Degré d'acétylation

Les acides D-galacturonique (GalA) liés par des liaisons α-(1→4) peuvent être acétylés sur les positions C2 et/ou C3 **(**voir Figure I.2**) [47 ,48]**. Le degré d'acétylation (DAc) est défini comme le pourcentage des résidus de GalA estérifiés par un groupe d'acétyle **[49 ,50]**.

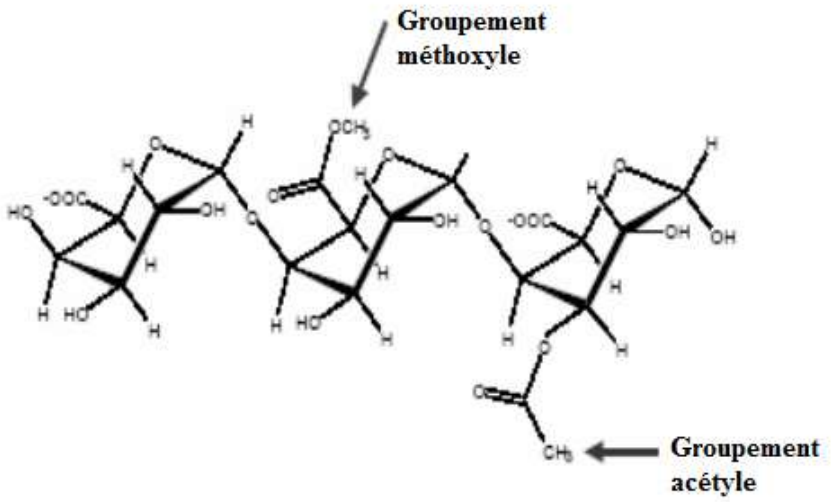


Figure I.2. Acide D-galacturonique estérifie en méthyle

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

De nouvelles études sur les propriétés d'émulsification des pectines de citron ont montré que la pectine de citron de faible teneur en degré d'acétylation, peut avoir une capacité d'émulsification intéressante. La pectine de faible poids moléculaire d'environ 60–70 kg/mole et un degré de méthylation élevé présente les meilleures propriétés d'émulsification **[50]**.

I.5.6.4. Degré d'amidation

Ce paramètre concerne surtout la pectine faiblement méthylée amide (LMAP). Le degré d'amidation (DA) est le pourcentage de groupes carboxyliques sous la forme d'amide (voir **Figure I.2)**. Un DA autour de 17 %, permet à ce type de pectine de tolérer plus de variation de contenu de calcium et de posséder un degré plus élevé de thermo réversibilité **[51]**. Les

pectines faiblement méthylées amidées sont obtenues par amidation et de ésterification partielle des pectines hautement méthylées (HM) dans un système hétérogène en présence d'ammoniaque et d'alcool, ou dans un système homogène en présence de l'ammoniaque aqueuse concentrée **[52]**. Il n'est pas permit d'avoir plus de 25 % de l'ensemble des groupements carboxyles sous la forme amide pour la pectine amidée destinée aux produits alimentaires **[53]**.

1.5.6.5 Solubilité et précipitation

Les pectines sont des hydrocolloïdes c'est-à-dire des polysaccharides qui, par définition, sont solubles ou solubilisables dans et par l'eau. Cette propriété est à la base même de leur valorisation dans le secteur agro-alimentaire. Toutefois, lors de la solubilisation d'un polymère, il y a compétition entre les interactions macromolécule / solvant et les interactions macromolécule / macromolécule **[54]**.

Les pectines se comportent comme des polyélectrolytes grâce à la présence de groupements carboxyliques dans leur squelette. La solubilité des pectines dans l'eau est donc liée à l'état d'ionisation des groupements carboxyles mais aussi au degré de polymérisation et à leur distribution. En effet, l'ionisation des fonctions carboxyliques permet l'individualisation des chaînes grâce aux répulsions électrostatiques entre les charges et donc la solubilisation du polymère. Bien que le pH, la température, la nature et la concentration des pectines aient un rôle important sur la solubilité, celle-ci peut être augmentée en empêchant les associations moléculaires (présence de substituant, augmentation du DM) ou en augmentant la force ionique. Dans un milieu aqueux, il se produit d'abord un gonflement des chaînes, puis celles-ci s'individualisent et la solubilisation proprement dite aura lieu. Ce processus se traduit par une augmentation de la viscosité du milieu **[54]**.

La solubilité des pectines sera donc conditionnée par un certain nombre de facteurs liés essentiellement à leurs structures et notamment : leur masse moléculaire, l'importance de leur taux de ramification, la valeur de leur degré de méthylestérification ainsi que la répartition des groupements méthylester le long de la chaîne pectique. Ainsi, il est admis qu'une pectine sera d'autant plus soluble que sa masse moléculaire est faible, que sa structure est fortement ramifiée et que ces fonctions carboxyliques sont engagées dans une estérification avec le méthanol. Le pKa intrinsèque des GalA est de l'ordre de 3. Ainsi, lorsque le pH des solutions est supérieur à 3, les pectines sont sous leur forme ionique **[54]**.

Les substances pectiques sont par ailleurs insolubles dans les solvants organiques tels que le formamide, le diméthylformamide (DMF) et le dimethylsulfoxide (DMSO). Elles peuvent être aisément précipitées en présence de solvants organiques (acétone, éthanol, isopropanol), de détergents quaternaires, des cations mono- et multivalents (Na^+, Ca^{2+}, H^+, Al^{3+}) et de polymères basiques (protéines et polyamides) **[54]**.

I.5.6.6. Propriétés gélifiantes

Les substances pectiques peuvent former des gels qui sont des réseaux macromoléculaires tridimensionnels**.** Les substances pectiques hautement méthylées (HM) et faiblement méthylées (FM) donnent des gels dans des conditions différentes :

- **Gels de pectine hautement méthylées (HM)**

Ces pectines (DE = 60-75%) forment des gels non thermoréversibles à texture courte et cohérente, dans des milieux dont l'extrait sec est supérieur à 60% et le pH compris entre 2.5 et 4. L'addition de sucre permet une diminution de l'hydratation par fixation de l'eau, quant à la baisse du pH, elle a pour rôle un déplacement de l'équilibre de dissociation de la fonction acide et donc une diminution de la charge (diminution de la répulsion entre les groupes **.**La figure I.3, montre les deux types d'interactions prédominantes dans le mécanisme de gélification des pectines HM **[54]**.

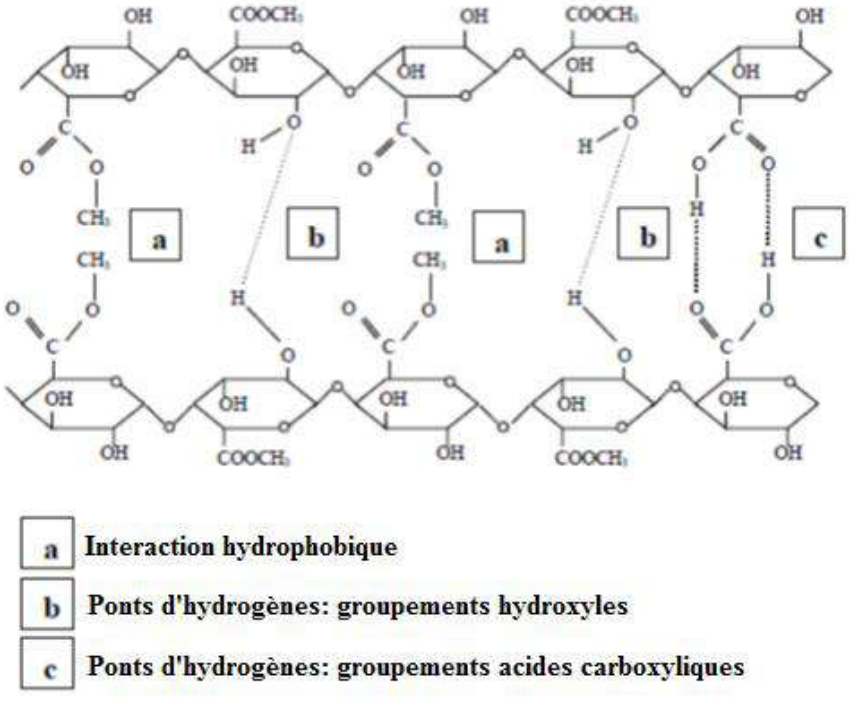


Figure 1.3. Mécanisme de gélification des pectines HM **[54]**

➢ **Gels de pectines faiblement méthylées (FM)**

Les pectines faiblement méthylées (FM), forment des gels thermoréversibles par interaction avec le calcium présent dans le milieu, le pH et la teneur en sucre sont des facteurs secondaires, influençant la vitesse et la température de gélification. L'ion Ca^{2+} prendrait part à neuf liaison de coordinence avec deux oxygènes des liaisons glucosidiques, deux oxygènes des cycles, deux fonctions acides et trois fonctions alcools formant ainsi le modèle de la **boite à œuf** comme le montre la **figure I.4 [54].**

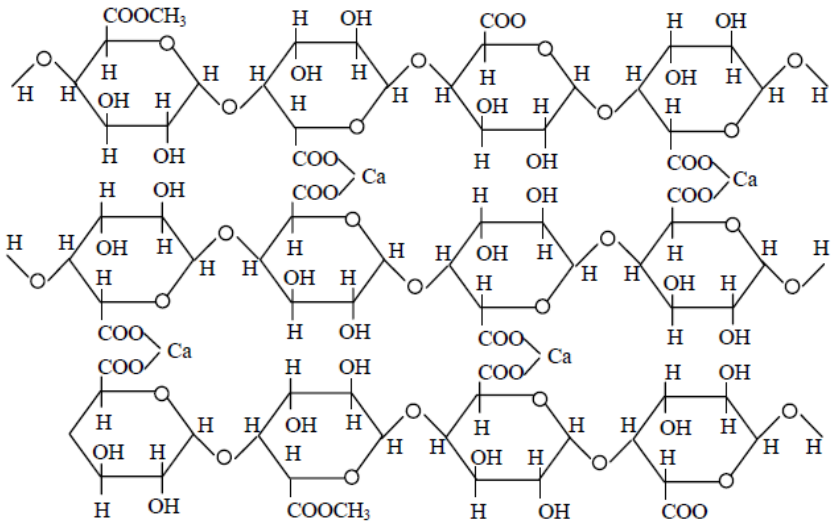


Figure 1.4. Mécanisme de gélification des pectines FM **[54]**

I.5.7. Domaines d'applications des substances pectiques

La pectine, hétéropolysaccharide anionique hydrosoluble d'origine végétale, est largement utilisée entant qu'agent gélifiant, épaississant, et stabilisant dans l'industrie alimentaire principalement pour les produits à base de fruits. Dans plusieurs applications les pectines de pomme sont caractérisées par les propriétés de gélification supérieures par rapport aux pectines d'agrumes **[55]**.

A/Industrie alimentaire

La pectine a la propriété de former un gel avec du sucre. Pour cette raison, la pectine est employée, en combinaison avec le sucre, comme agent d'épaississement ; dans l'industrie alimentaire **[56]**. Les différentes utilisations des pectines en industrie alimentaire peuvent être résumées comme suit **[55]**.

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

Les pectines sont également employées comme stabilisateurs dans l'industrie laitière, où la fonction principale est d'agir en tant qu'hydrocolloide protecteur.La stabilisation de la protéine dans les boissons (pH = 4) est un domaine d'application de plus en plus important pour la pectine HM **[55]**.

B/Industrie pharmaceutique

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

Dans des applications pharmaceutiques modernes, la pectine a beaucoup d'intérêt comme excipient pour des systèmes de la libération des médicaments. La libération du médicament du côlon peut être réalisée avec des formes galéniques contenant la pectine, seul ou en combinaison avec d'autres polymères. Le profil de libération du médicament peut être changé en fonction du degré d'estérification. La pectine a des propriétés bioadhésives, qui peuvent être exploitées pour la libération nasale. De plus, la pectine est une fibre alimentaire soluble qui diminuerait les risques de cancer du côlon **[57,58]**.

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

C/Industrie cosmétique

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

Dans l'industrie cosmétique, la pectine est utilisée dans la fabrication des vernis, des huiles et des crèmes. Elle est aussi utilisée comme un agent épaississant et stabilisant dans les gels pour les cheveux, les lotions et le shampooing **[59,60]**.

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

II.1.Définition

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation des microparticules individualisées constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. Une des premières applications de la microencapsulation a été le papier autocopiant sans carbone. La micro-encapsulation permet aux principes actifs d'atteindre dans les meilleures conditions possibles les points cibles où leur efficacité sera maximale. Dans cette perspective de protection et d'aide à la vectorisation, la micro-encapsulation se présente comme une réponse à la fois logique et performante : elle consiste à encapsuler à l'intérieur d'une enveloppe le contenu que l'on souhaite protéger et dont on veut maitriser la libération (principe actif) **[61].**

La micro-encapsulation, par son effet barrière, isole le produit actif du milieu environnant et le protège efficacement de tout facteur dégradant : radiation lumineuse ou thermique, agression chimique, incompatibilité avec d'autres produits **[61].**

II.2. Intérêts de la microencapsulation

La nature des produits encapsulés peut être hydrophile ou lipophile et avoir des propriétés diverses. On peut citer rapidement des propriétés anti-oxydantes, odorantes, colorantes, pharmacologiques. Les microparticules peuvent avoir différents rôles selon l'application pour laquelle elles sont conçues :

- Préserver un principe actif ou une substance du milieu extérieur lors de la fabrication d'un produit. La substance encapsulée peut alors sans dégradation subir divers procédés de fabrication comme des cuissons, des extrusions, des stérilisations...,
- Transformer un liquide en solide. En effet, lors de l'encapsulation d'un produit liquide, celui-ci est transformé en poudre de granulométrie plus ou moins fine ; on obtient alors un pseudo-solide,
- Diminuer la volatilité d'un produit possédant une forte tension de vapeur. Ceci es t valable par exemple pour les arômes dans les préparations culinaires,
- Obtenir une diffusion contrôlée d'un produit actif. Ceci est surtout valable dans les formes pharmaceutiques, afin d'obtenir des médicaments à effet retard,
- Séparer deux produits incompatibles devant se trouver dans un même mélange. De cette façon, on peut faire coexister deux produits réactifs.

II.3. Microparticules

II.3.1. Définition des microparticules

La micro-encapsulation regroupe l'ensemble des techniques permettant l'obtention de particules dont la taille s'échelonne entre un micron et un millimètre contenant une substance active solide, liquide ou gazeuse. Les microparticules ainsi obtenues peuvent être classées en deux catégories selon leur microstructure : les microsphères et les microcapsules.

La plupart du temps les microparticules ont une forme sphérique ou ovoïde, mais il en existe de forme non régulière. La membrane protectrice des microparticules peut être formée d'une monocouche ou d'une multicouche quelle que soit leur microstructure.

II.3.2. Types des microparticules

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

II.3.2.1. Les liposomes

Sont de petites vésicules sphériques dont la paroi est constituée par une ou plusieurs bicouches phospholipidiques délimitant une cavité centrale contenant une phase aqueuse (voir figure II.1). Ils sont apparus il ya quarante ans grâce aux travaux de Bengham et al. (1965) et ont été les premières à être utilisés comme vecteur des médicaments **[64].**

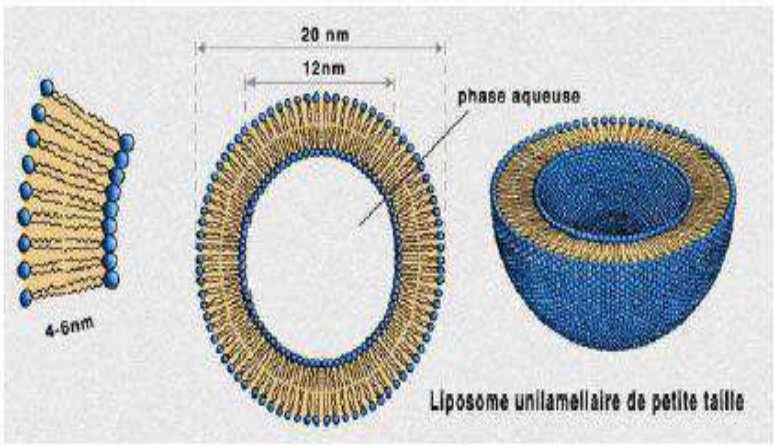


Figure II.1. Structure d'un liposome **[64]**

II.3.2.2. Les microcapsules

Sont des structures réservoirs et sphériques. Elles sont constituées d'un cœur généralement huileux entouré par une mince paroi de polymère dont l'épaisseur n'excède pas quelques nanomètres (**Figure II.2**). Le principe actif est généralement dissout dans le cœur huileux mais peut aussi être adsorbé à la surface des microcapsules. Dans cette géométrie le taux encapsulation peuvent être particulièrement élevé entre 85et 90% de masse de matière active par rapport à la masse de microparticule **[65]**.Chaque microcapsule constitue un système réservoir proprement dit.

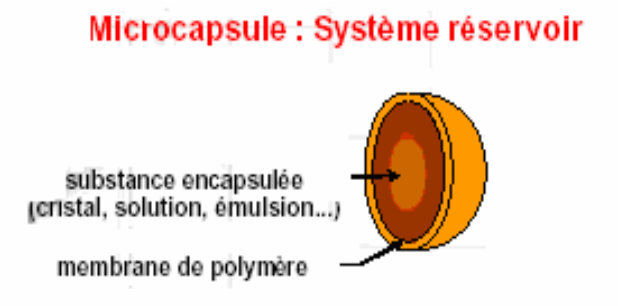


Figure II.2. Représentation schématique d'une microcapsule

II.3.2.3. Les microsphères

Sont des structures matricielles, de forme sphérique, constituées de polymères de préférence biodégradables. Les premières microsphères ont été développées par Birrenbach et speider (1976) en utilisant le polyacrylamide réticulé, un polymère non biodégradable. Dans le cas de microsphères, le principe actif est soit incorporé à l'intérieur du réseau polymère durant la formation des microsphères (**figure II.3**),soit adsorbé à leur surface par l'intermédiaire de liaisons de type hydrophobe, électrostatique ou covalente. Il est libéré par simple diffusion ou à la suite de la biodégradation du polymère dans l'organisme. Dans ce cas, les teneurs en matière active sont moindres ; de l'ordre de 20 à 35% mais parfois ce taux peut atteindre 50% **[66]**.

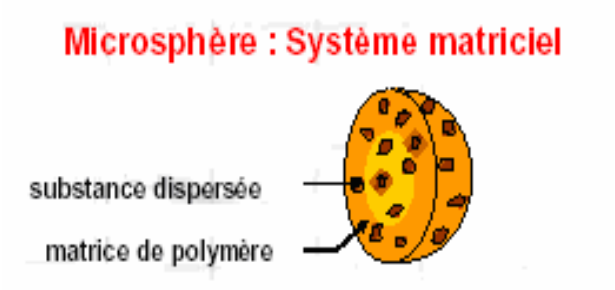


Figure II.3. Représentation schématique d'une microsphère

II.3.3. Modes d'action des microparticules

Les microparticules contiennent de manière très variable entre 1 et 90% en masse de matière active. Les taux d'encapsulation déterminés par chromatographie (HPLC) sont généralement plus élevés au sein des réservoirs formés par les microcapsules. Différents facteurs physico chimiques tels que la charge électrique de surface, la mouillabilité, la porosité et le degré de gonflement des microparticules, ainsi que les polymères utilisés (caractérisés par analyse calorimétrique différentielle ou chromatographie d'exclusion stérique) peuvent influencer la libération du principe actif encapsulé. L'état physique de ce dernier est également un facteur à connaître. En effet, une dispersion moléculaire de matière active encapsulée ne se libérera pas de la même manière que des cristaux et n'aura pas non plus la même stabilité au sein du système.

Certaines particules fabriquées pour l'encapsulation de cellules, d'enzymes ou de bactéries sont des tinées à garder leur contenu. D'autres doivent le libérer de manière brutale comme dans le domaine des autocopiants en papeterie. Dans ce cas, la membrane doit être étanche et la libération se fera par éclatement ou fusion de la particule sous les effets respectifs de la pression ou de la température. Lorsque la libération de la matière active doit être prolongée, deux mécanismes principaux existent et peuvent cohabiter : diffusion passive et dégradation ou dissolution du matériau enrobant. Les cinétiques de libération obtenues par diffusion passive pour des microcapsules suivent logiquement les lois de Fick et sont généralement d'ordre 0 ou 1.

Dans ce dernier cas, la vitesse initiale de libération peut être soit accélérée, si beaucoup de matière active se trouve à la surface de la particule, soit retardée si au contraire, un temps minimum est nécessaire pour que la matière active imprègne la membrane de la microcapsule, étape indispensable à sa libération dans le milieu extérieur **[67]**.

II.3.4. Caractéristiques générales des microparticules

Sur le plan physicochimique, un certain nombre de facteurs permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère : charge électrique de surface, mouillabilité, porosité, tortuosité des pores, degré de gonflement…etc. Pour les microcapsules l'épaisseur de la membrane peut également être déterminée. Dans le cas des microsphères, l'état physique de la matière active dispersée dans une matrice polymère ou lipidique est important à déterminer, car il peut influer sur sa cinétique de libération ou encore sur sa stabilité au sein du système.

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

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

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

II.4. Nature des matériaux enrobant

Les polymères formant le matériau enrobant peuvent être d'origine naturelle (gélatine, chitosane, pectine, alginate de sodium, agarose…), hémi-synthétiques (dérivés de la cellulose…) ou synthétique comme les copolymères des acides lactique et glycolique couramment utilisés [67,68]. Selon le domaine d'application des microparticules, des propriétés de biocompatibilité et/ou de biodégradabilité seront requises. Les lipides (acides gras, alcools gras, glycérides, cholestérol…) seront plutôt utilisés sous forme solide, de même que les cires naturelles ou minérales.

L'ensemble des composés va intervenir dans le profil de libération de la matière active.

II.5. Techniques de microencapsulation

La microencapsulation, comme son nom l'indique, peut impliquer la formation de microcapsules, qui sont des sphères creuses remplies de liquide et dont la membrane est solide, cependant, cette technique peut aussi consister en la formation de microsphères, qui possèdent un cœur et une membrane solides, de liposomes, qui ont une membrane et un cœur liquide, ou de 19 niosomes ,qui sont similaires aux liposomes mais avec une membrane de

nature synthétique **[69]**. Les techniques et les méthodes de microencapsulation sont très variées. Toutefois, en général, on peut distinguer trois étapes de microencapsulation :

- L'inclusion du produit, la dispersion de la matrice et la stabilisation du produit de microencapsulation **[70]**. L'inclusion du produit à l'intérieur de la matrice consiste à diluer, disperser, agglomérer ou adsorber la substance à encapsuler dans un autre composant, sauf quand la substance à encapsuler doit être à l'état pur **[71]**
- La dispersion ou pulvérisation de la matrice sert à donner la taille et à séparer les particules qui formeront les microcapsules. Cette étape consiste en général en une séparation des phases liquide/liquide, liquide/air, solide/air, solide/liquide. La dispersion peut être réalisée par nébulisation ou atomisation, ce qui consiste à asperger le produit, ou par émulsification, qui consiste généralement à produire une dispersion en régime turbulent et « prilling », qui est la formation de gouttes à l'aide d'une aiguille ou d'un injecteur **[72 ,73]**.
- La stabilisation de la matrice dispersée ou pulvérisée vise la séparation des produits de microencapsulation (particules) pendant une période de temps appréciable pendant laquelle aucune énergie externe n'est appliquée afin de maintenir la séparation; cette stabilisation est réalisée par des processus tels que la gélatinisation, la coacervation, l'émulsification, l'évaporation, la coalescence, la polymérisation, la polycondensation, la congélation, la vitrification, la cristallisation, la solidification ou l'extraction de solvant **[71 ,73]**.

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

II.6. Procédés de microencapsulation

Il existe de nombreuses méthodes [72]. pour produire des microparticules qui se différencient les unes des autres par des détails comme la solubilité du polymère formant la paroi, la taille des particules, l'épaisseur et la perméabilité de la paroi et les propriétés physiques.

Les procédés de micro-encapsulation sont variés, et il est nécessaire de les classer pour faire un choix approprié lorsque l'on doit résoudre un problème de formulation dans ce domaine. Trois principaux types de procédés peuvent être distingués:

- Procédés physico-chimiques,
- Procédés mécaniques,
- Procédés chimiques.

II.6.1. Procèdes physico-chimiques

Ils sont basés sur la maîtrise des variations de solubilité et de conditions de précipitation des agents enrobant. Il s'agit par exemple de la précipitation contrôlée d'un non solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation simple), ou encore par variation de température et le pH de la solution (coacervation complexe). Ils peuvent être basés sur des changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobant (gélification thermique d'émulsions).

II.6.1.1. Coacervation

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

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

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

A. Coacervation Complexe

La formation de complexes est possible dans un système aqueux ayant deux polymères hydrophiliques de charges opposées. Le procédé de formation de complexes peut être résumé en ces lignes (voir **figure II.4**) **[75]**.

Un premier biopolymère (généralement une protéine) est dissout dans l'eau, l'ingrédient actif est mélangé à la solution de biopolymère, l'ajout d'un deuxième biopolymère de charge opposé entraîne la neutralisation des charges du premier biopolymère et les complexes se

forment. La formation de complexes diminue la solubilité des biopolymères dans l'eau, entraînant une séparation de phases avec une phase riche en complexes de biopolymères contenant l'ingrédient actif et une autre phase presque dépourvue de biopolymère mais riche en solvant **[74]**.Ce sont ces complexes qui forment la paroi des microcapsules après isolement.

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

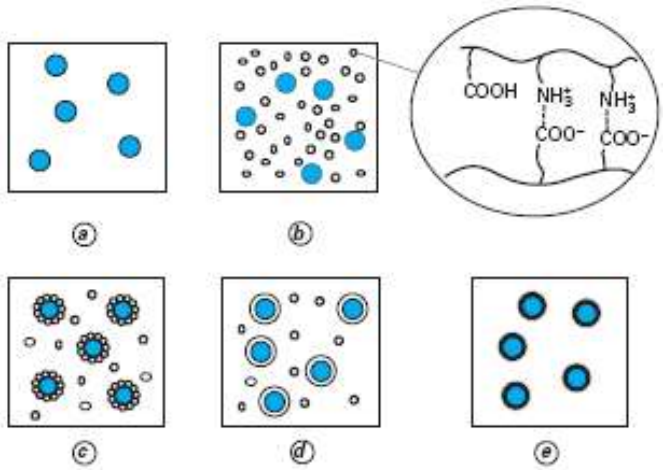


Figure II.4. Schéma du procédé de microencapsulation par coacervation complexe **[77]**

B. Coacervation simple

Une coacervation simple (**figure II.5**) peut se former avec un seul type de biopolymère dans un solvant où le polymère n'est pas soluble ou par addition d'un composé (sels et alcools) ayant une affinité plus élevée pour l'eau **[75]**.

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

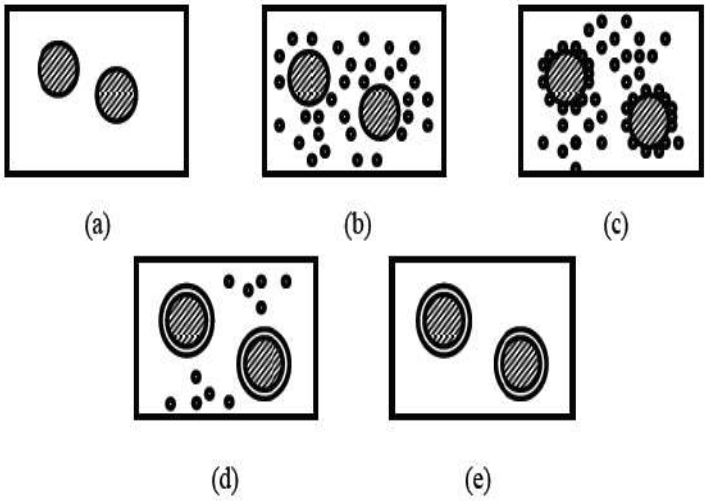


Figure II.5. Principe de la coacervation simple **[80]**

II.6.1.2.Emulsion et évaporation-extraction de solvant

Ce procédé est basé sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion donnant lieu à la précipitation du polymère d'enrobage préalablement dissous dans cette phase, sous forme de microsphères. Les polymères généralement hydrophobes sont tout d'abord dissous dans un solvant organique peu miscible avec l'eau comme le dichlorométhane. Puis, le principe actif est dissous ou dispersé dans la solution de polymère.

Le mélange est émulsifié dans un grand volume d'eau contenant des tensioactifs tels que l'alcool polyvinylique, afin d'obtenir une émulsion huile-dans-eau. L'évaporation du solvant après diffusion progressive dans la phase continue est réalisée sous pression atmosphérique ou pression réduite et sous agitation lente (**Figure II.6**).Cette technique est à déconseiller si le principe actif est volatil ou possède une grande affinité pour la phase continue aqueuse.

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

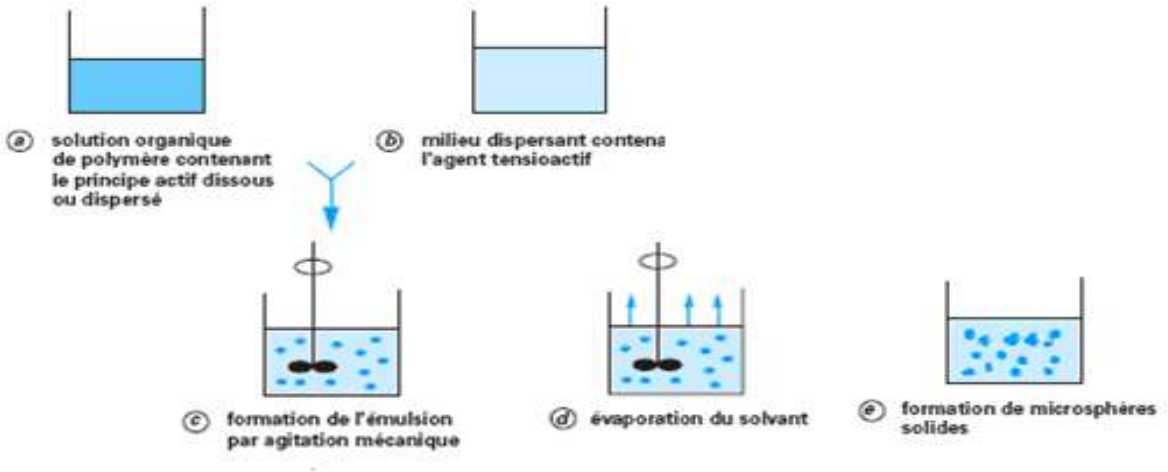


Figure II.6. Schéma du principe de microencapsulation par évaporation de solvant**[65]**

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

Premièrement, l'émulsion huile-dans-eau peut être remplacée par une émulsion huile-dans-huile, en utilisant, en phase interne, un solvant organique volatile (acétonitrile, acétone…) qui contient alors les polymères et la molécule active et, en phase continue, une huile non volatile et non miscible (minérale ou végétale) contenant un surf actif de faible balance hydrophile lipophile (HLB). L'autre possibilité est de former une émulsion multiple eau dans huile dans eau.

La phase aqueuse contenant la molécule hydrophile est ajoutée à la phase organique volatile contenant les polymères sous très forte agitation (sonicateur, homogénéisateur haute pression…) pour former la première émulsion eau-dans-huile. Celle-ci est ensuite ajoutée sous faible agitation dans un grand volume d'eau contenant les tensioactifs.

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

II.6.1.3. Microencapsulation par gélification de gouttes

Gélification thermique « HOT MELT »

Le principe de ce procédé consiste à dissoudre ou disperser la matière active à encapsuler dans le matériau d'enrobage en fusion puis à émulsionner l'ensemble dans une phase dispersante à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant (**Figure II.7**). On utilise en général, pour le matériau d'enrobage, des lipides de bas point de fusion (cire de Carnauba, alcool cétylique…).Le milieu est ensuite refroidi brutalement afin de solidifier les particules obtenues. Ce procédé permet la microencapsulation de molécules hydrophiles et lipophiles si l'on choisit une phase dispersante pour laquelle ces molécules ont peu d'affinité (huile de silicone et eau respectivement). Une technique similaire consiste à utiliser des polymères hydrophiles capables de former des gels lors du refroidissement (gélatine, agarose…) **[80]**.

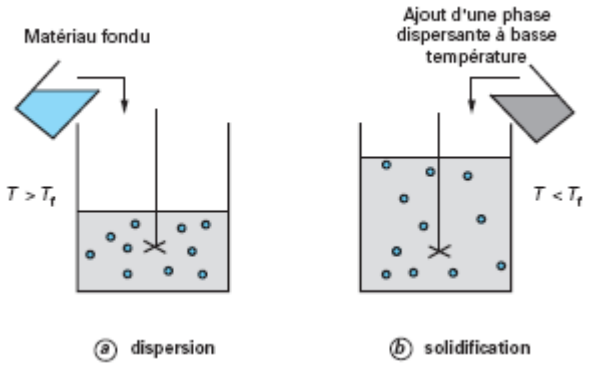


Figure II.7. Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique **[65]**

II.6.2.Procédés chimiques

II.6.2.1. Polycondensation interfaciale

Ce procédé qui appartient aux procédés chimiques d'encapsulation consiste à faire réagir deux monomères, l'un dans la phase dispersée, l'autre dans la phase dispersante, afin d'obtenir une membrane de polymère à la surface des gouttelettes formées. Dans le cas d'un principe actif lipophile, la première étape consiste à préparer une solution contenant cette molécule et un premier monomère dans un solvant organique puis de former une émulsion de cette phase organique dans une phase aqueuse contenant un tensioactif.

On ajoute ensuite dans cette phase aqueuse, le second monomère hydrosoluble afin d'induire la réaction des deux monomères à l'interface huile/eau où ils auront diffusé (voir **figure II.8**). Les monomères les plus couramment utilisés dans ce cas sont des chlorures d'acide ou des disocyanates couplés à des diamines conduisant respectivement à des membranes de polyamide ou de polyurée.

Pour un principe actif hydrophile, on forme une émulsion inverse (eau/huile) dans un solvant de température d'ébullition élevée, à partir d'une solution aqueuse contenant le principe actif et le monomère hydrosoluble. Puis le monomère organo-soluble est ajouté dans la phase dispersante. La taille des microsphères obtenues est comprise entre 0,5 et 100 µm et dépend principalement de l'agitation du système, de la vitesse d'ajout des deux monomères et de la cinétique de diffusion.

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

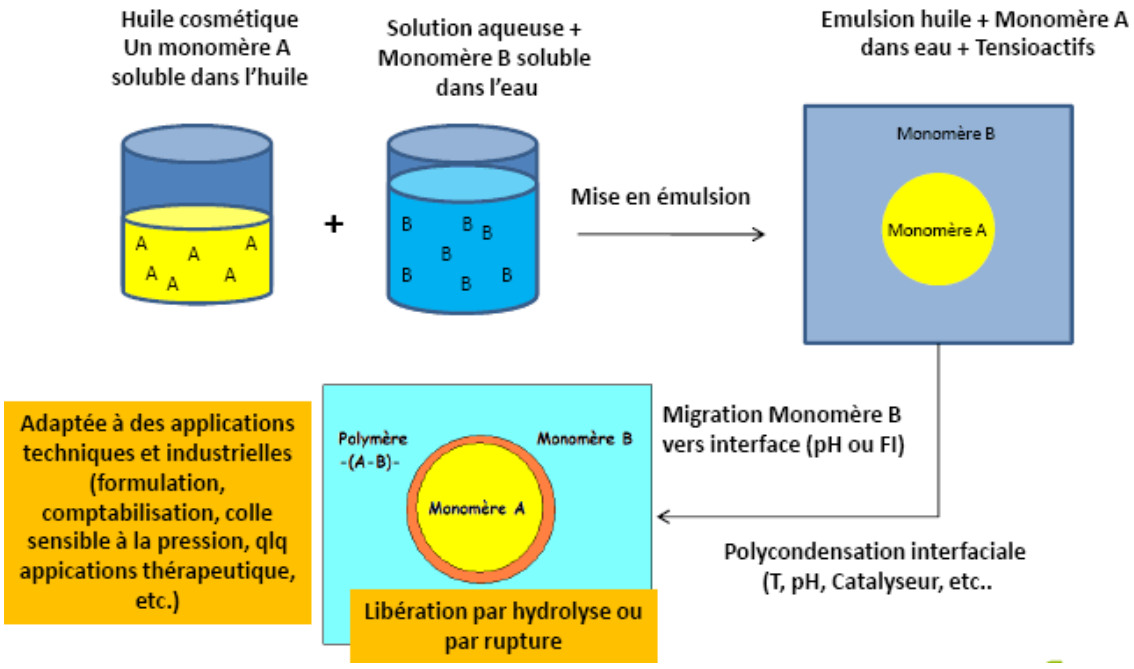


Figure II.8. Procédé d'encapsulation par polycondensation interfaciale

II.6.2.2. Polymérisation en milieu dispersé

Ces procédés permettent la formation de microparticules à partir de monomères synthétiques du type acrylique, vinylique ou cyanoacrylate d'alkyle. Ils mettent en jeu une phase de formation des particules appelée nucléation suivie d'une phase de croissance donnant lieu à des particules de type matriciel **[80]**.

Deux mécanismes principaux sont à distinguer : la polymérisation en émulsion et la polymérisation en dispersion. Dans le premier cas, une émulsion des monomères en phase aqueuse est réalisée avant la polymérisation, le principe actif étant préalablement solubilisé ou dispersé dans les monomères. La réaction de polymérisation radicalaire ou anionique selon les monomères utilisés s'initie respectivement par l'ajout d'un amorceur ou par simple contact avec la phase aqueuse.

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

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

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

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

II.6.3. Procédés mécaniques

II.6.3.1.Enrobage en lit d'air fluidisé (« spray-coating »)

La première étape de cette technique de microencapsulation consiste à fluidiser une poudre des particules de principe actif (granulés, cristaux…) dans une colonne placée sous un courant d'air ascendant (chambre cylindrique verticale). Cette fluidisation permet d'assurer un

mélange constant des particules avec un transfert de chaleur optimal entre l'air et la surface des particules. Puis, une buse de pulvérisation placée au sommet ou à la base de la suspension fluide permet de disperser, sous forme de fines gouttelettes, le matériau enrobant à la surface des particules. Un enrobage continu et homogène s'obtient suite à des passages successifs et cycliques des particules dans la zone de pulvérisation et dans la zone d'expansion où a lieu le séchage.

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

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

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

II.6.3.2.Nébulisation-séchage « spray-drying »

La technique d'encapsulation par atomisation est la technique la plus utilisée dans l'industrie alimentaire **[77 ,81]**.Grâce à ses nombreux avantages. Cette technique a ét utilisée pour l'encapsulation des flaveurs pour la première fois dans les années trente avec de la gomme d'acacia comme matrice protectrice **[77]**.

Cette technique comporte d'abord une étape de préparation de la dispersion d'ingrédients actifs dans une solution de biopolymères protecteurs qui peuvent être de la maltodextrine, de l'amidon modifié, une gomme, ou une combinaison de biopolymères**[81]**.Ensuite la dispersion est homogénéisée pour réduire la taille des particules, puis séchée par atomisation dans une chambre à air chaud soufflé**[82]**.La taille moyenne des microparticules obtenues par nébulisation séchage est typiquement comprise entre environ1μm et 200 μm et le taux d'encapsulation est limite à environ 40٪ (en masse). Les microparticules sont des microsphères, avec une forme sphérique quelque fois perturbée par la présence de défauts ou déformations tels que des caractères ou des structures spongieuses **[65]**.

II.6.3.3. Gélification des gouttes

Elle est basée sur la formulation d'une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des gels sous une action extérieure, physique ou chimique. Dans le cas de l'alginate de sodium, les gouttelettes formées par extrusion à travers une buse vibrante, sont réceptionnées dans une phase aqueuse gélifiante contenant du chlorure de calcium .Elles se transforment instantanément en des microparticules de gel sphérique (**figure II.9**) [65].

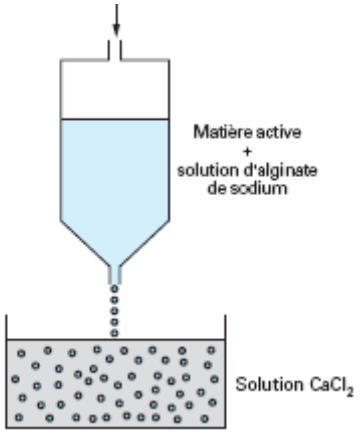


Figure II.9.Gélification de gouttes : schéma de principe **[65]**

II.6.3.4. Congélation des gouttes

Elle consiste à préparer un fond d'un matériau enrobant, généralement un corps dont le point de fusion est compris entre 50 et 120°C, dans lequel la matière active est solubilisée ou dispersée soit sous forme particulière solide, soit sous forme microgouttelettes d'émulsion inverse E/H. Cette préparation fondue et maintenue à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant et extrudée sous pression à travers une buse vibrante, le jet fondu est sectionné sous forme de gouttelettes sphériques de taille uniforme. Ces gouttelettes se refroidissent dans le milieu de chute (air froid, azote…) (**figure II.10**) **[65].**

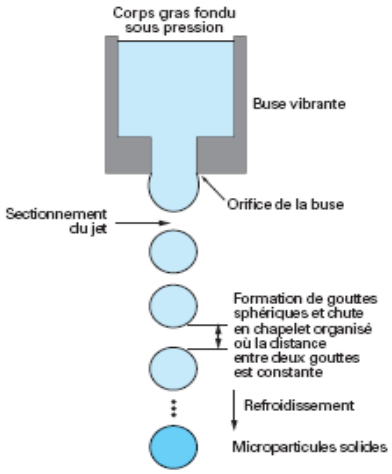


Figure II.10. Congélation de gouttes : schéma de principe **[65]**

II.7. Mécanismes de libération contrôlée

II.7.1. Libération par diffusion

La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération. La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique (à travers les pores de la matrice) ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères. Les exemples de systèmes de libération par diffusion sont montrés sur les **figures II.11** et **II.12**.

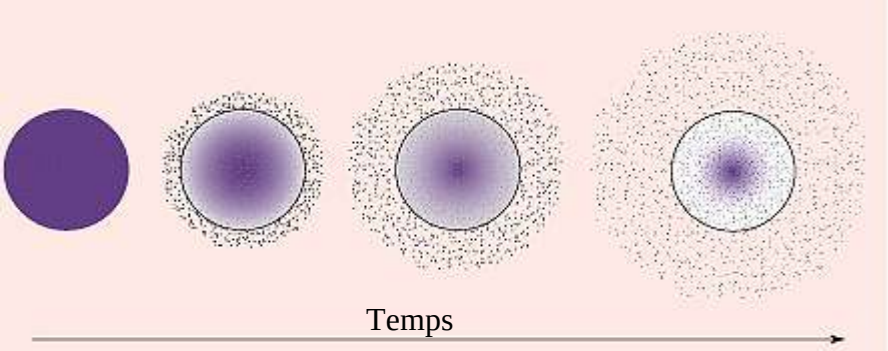


Figure II.11. Libération par diffusion **[83]**

Dans la **figure I.11**, un polymère et un principe actif ont été mélangés pour former un système homogène, également désigné sous le nom d'un système matriciel. La diffusion se produit quand le principe actif passe de la matrice de polymère dans l'environnement externe. Comme le dégagement est continu, le taux diminue avec ce type de système, puisque le principe actif a progressivement une distance plus longue à traverser et c'est pourquoi il a besoin d'un temps de diffusion plus long pour être libéré **[83]**.

Pour les systèmes réservoir représentés sur les **figures I.12a** et **I.12b**, le taux de la libération de principe actif peut rester constant. La seule structure limitant la libération de principe actif est la couche de polymère entourant le réservoir. Puisque le film de polymère est essentiellement uniforme et d'une épaisseur constante, le taux de diffusion de principe actif peut être maintenu stable durant toute la vie du système de libération. Le système montré dans la **figure I.12.a** est représentatif pour un système de libération (réservoir) injectable ou orale, tandis que le système représenté sur la **figure I.12.b** illustre un système de libération transdermale, dans lequel seulement un coté du dispositif livrera réellement le principe actif **[83]**.

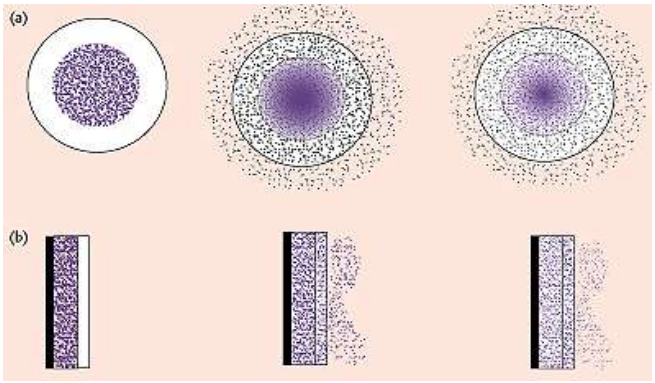


Figure II.12. Mécanisme de libération par diffusion (orale et transdermale) **[83]**

Pour les systèmes de diffusion contrôlée décrits auparavant, le dispositif de libération de principe actif est fondamentalement stable dans le l'environnement biologique et ne doit pas changer sa taille après la dégradation ou le gonflement. Dans ces systèmes les combinaisons, matrice de polymère et agents bioactifs choisies doivent autoriser la diffusion du principe actif à travers les pores ou la structure macromoléculaire dans l'environnement biologique sans introduire aucun changement dans le polymère lui-même **[84]**.

II.7.2. Libération par gonflement suivi d'une diffusion

Il est également possible que un système de libération soit conçu de telle sorte qu'il soit incapable de libérer son agent actif jusqu'à ce qu'il soit placé dans un environnement biologique approprié. Les systèmes de libération contrôlée par gonflement sont initialement secs et quand ils sont placés dans le corps, ils absorberont l'eau ou autres fluides du corps et gonfleront. Ces systèmes permettent la diffusion du principe actif à travers le réseau gonflé dans l'environnement externe. Les exemples de ces systèmes sont montrés sur les figures **II.13.a** et **II.13.b** pour les systèmes réservoir et matriciel respectivement. La plus part des matières utilisées pour ces systèmes sont les hydrogels (absorbent de l'eau ou autres fluides sans être dissoutes **[85]**

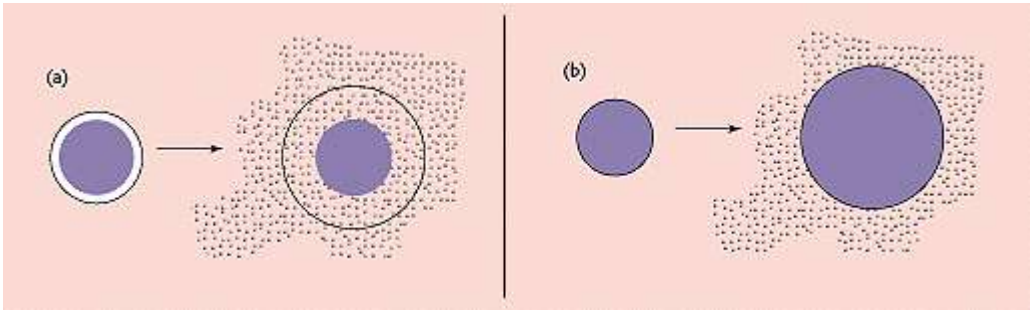


Figure II.13.Libération par gonflement **[85]**

La capacité du gonflement d'un polymère se manifeste quand ce gonflement peut être déclenché par un changement de l'environnement entourant le système de la libération. Dépendant du polymère, le changement environnemental peut impliquer le pH, la température, ou la force ionique, et le système peut se rétrécir ou gonfler par le changement de l'un de ces facteurs environnementaux **[86]**.

Les schémas de la **figure II.14** illustrent les changements de base de la structure de ces systèmes sensibles. De nouveau, pour ce type de système, la libération du principe actif est accomplie seulement quand le polymère gonfle. Puisque plusieurs polymères (sensible aux pH), potentiellement les plus utiles, gonflent aux valeurs élevées de pH et s'effondrent aux basses valeurs, la libération de médicament se produit sur une augmentation du pH du milieu extérieur. De tels systèmes sont idéaux pour l'administration orale, dans laquelle le principe actif ne se libère pas au niveau de l'estomac (pH acide) mais plutôt aux valeurs élevées de pH dans intestin supérieur.

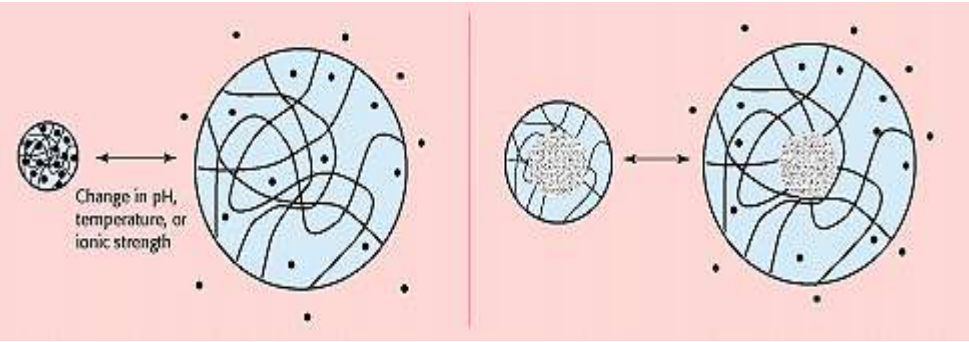


Figure II.14. Libération par gonflement suivi d'une diffusion **[87]**.

II.7.3. Libération par dégradation

La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables. Dans certains cas les produits de la dégradation entrent dans un processus métabolique**[70].**

La dégradation peut s'effectuer selon une hydrolyse en masse (la dégradation est uniforme dans toute la matrice polymère), comme le montre la **figure II.15a**.

Pour quelques polymères dégradables, notamment les polyanhydrides et les polyorthoesters, la dégradation se produit uniquement sur la surface du polymère, ayant pour résultat un taux de rejets qui est proportionnel à la surface du système de la libération de principe actif **[87]**

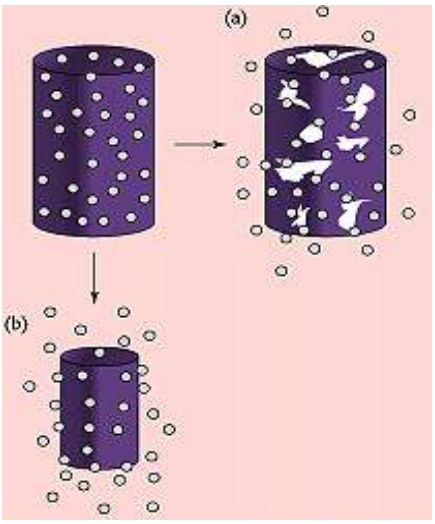


Figure II.15. La libération par dégradation **[87]**

II.7.4. Paramètres influençant la libération d'un PA

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

- Solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la paroi polymérique ;
- Taux d'encapsulation ;
- Interactions chimiques entre le PA et polymère ;
- Caractéristiques morphologique de système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme) ;
- Caractéristiques de polymère tel que poids moléculaire (Des études récentes montrent que les polymères de faibles poids moléculaires présentent une porosité plus élevé que d'autre, donc une libération plus élevée) [88].

II.7.5. Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules

La diffusion du PA selon les modes de la cinétique de libération obéit aux allures de la **figure II.16**. À partir des microcapsules, on peut obtenir des cinétiques de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 (profils A et D), en fonction de la solubilité dans l'eau de la matière active. Les cinétiques d'ordre 0 peuvent être modifiées dans leur phase initiale: soit la vitesse de libération est exagérément marquée en raison de la présence d'un excès de matière active dans la membrane (profil B), soit un temps de latence qui précède la libération, temps nécessaire par exemple pour que le principe actif diffuse à travers la membrane, avant d'atteindre le milieu extérieur (profil C). À partir de microsphères, la cinétique obéissant à la loi d'HIGUCHI (profil E) **[65]**.

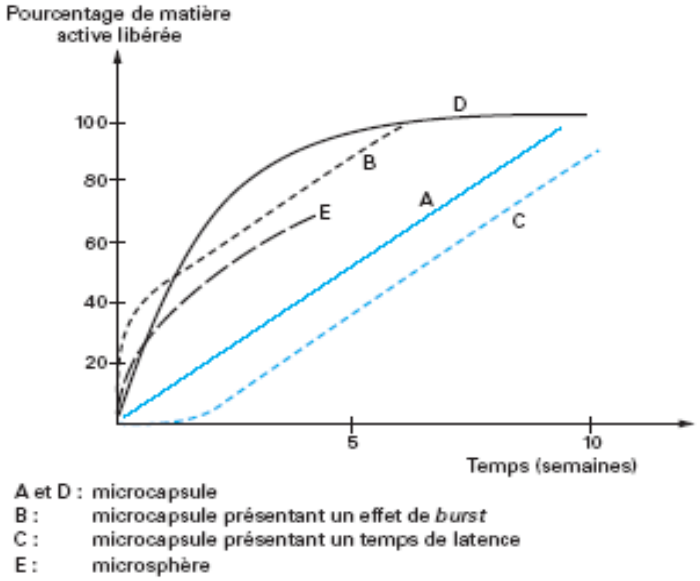


Figure II.16. Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules **[65]**

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

II.8. Domaines d'application des microparticules

Les microparticules présentent un très large champ d'applications puisqu'il va du domaine pharmaceutique au domaine alimentaire en passant par la cosmétique, la parfumerie, les produits phytosanitaires, la chimie, le domaine biomédical… Une des premières applications de la microencapsulation a été le papier autocopiant sans carbone à base de microcapsules d'encre sensibles à la pression **[89].**

Depuis les années 80, la communication olfactive s'est développée sous forme d'encarts parfumés dans les magazines pour faire connaître un parfum ou un adoucissant. Des encres contenant des microcapsules enferment le parfum et le libèrent au moment opportun. Récemment, le domaine du textile utilise les microparticules pour parfumer les tissus ou déposer sur la peau des actifs cosmétiques.

D'autres applications sont à l'étude comme les répulsifs pour insectes, les colorants, les vitamines, les antimicrobiens ou encore les cristaux liquides. Dans le domaine pharmaceutique, certaines stratégies de délivrance sur site telles que la chimio-embolisation ou l'implantation intracrânienne sont spécifiques aux microparticules **[89]**.

III.1. Introduction

Notre étude expérimentale, réalisée au sein du laboratoire de chimie au niveau du hall technologique de l'université de Médéa, comporte deux parties :

- La première est relative à la caractérisation physicochimique de l'agent d'encapsulation. Il s'agit de la pectine, un polysaccharide d'origine végétale.
- La deuxième partie a été consacrée à la valorisation de ce polysaccharide dans le domaine de la microencapsulation.

A cet égard, nous avons suit les points suivants :

- Caractérisation physicochimique des pectines;
- Formulation de deux systèmes d'encapsulation : les beads et les membranes chargés par deux principes actifs (Ibuprofène et Oxytétracycline) à base des pectines faiblement méthylées;
- Etude de la cinétique de libération du principe actif à travers les deux systémes d'encapsulation par la spectrophotométrie ultra- violet (UV) et par dosage acido-basique.

III.2. Matériels et produits

III.2.1. Matériels

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

III.2.2. Produit utilisés

- Pectine
- Acide chlorhydrique (HCl);
- Hydroxyde de sodium (NaOH);
- Phosphate mono potassique (KH_2PO_4);
- Chlorure de potassium (KCl);
- Chlorure de calcium ($CaCl_2$);
- Ethanol (C_2H_5OH);
- Phénolphtaléine;

- Eau distillée;
- Deux principes actifs.

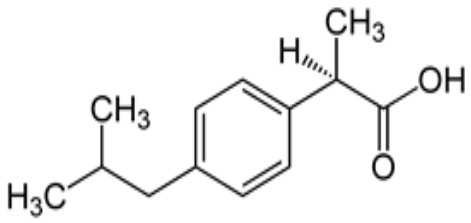
Ibuprofène

Définition: Ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'acide alpha-méthyl-[4-(2-méthylpropyl)phényl] propanoique. Il s'agit de la substance active d'un médicament AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) utilisé pour soulager les symptômes de l'arthrite, de la dysménorrhée primaire, de la pyrexie ; et comme analgésique, spécialement en cas d'inflammation**[90]**.

Formule moléculaire : $C_{13}H_{18}O_2$

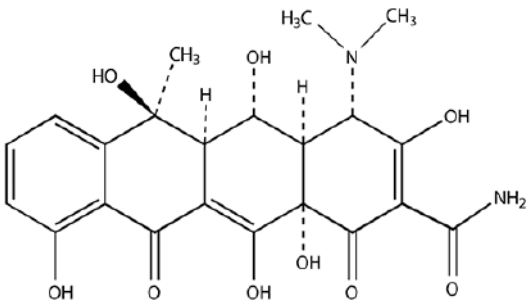
Masse moléculaire : 206.2808g/mol

Formule développée:



Oxytétracycline

- **Définition**: L'oxytétracycline est un composé naturel, de la famille tétracycline, extrait par une culture de *streptomycesrimouses*. C'est l'un des antibiotiques les plus stables. Dans le commerce l'OTC se trouve à l'état de base et de chlorhydrate (sel). L'Oxytétracycline est un composé coloré en jaune altéré par la lumière et les oxydants en donnant des produits toxiques **[91- 93].**
- **Formule moléculaire** : $C_{22}H_{24}N_2O_9$
- **Masse moléculaire** : 460, 434g/mol
- **Formule développée**:



III.3. Caractérisation physicochimiques des pectines

Avant d'être utilisées dans la formulation des systèmes d'encapsulation des principes actifs, les pectines ont été soumises à des caractérisations physicochimiques appropriées. Il est à noter que dans cette partie trois types de pectines ont été utilisées dont la notation est :

Pc_1 et **Pc_2** : Pectines de Citron ;

Pp : Pectine de pomme

III.3.1. Teneur en humidité et taux de cendres

III.3.1.1. Modes opératoires

La teneur en humidité a été calculée selon la méthode proposée Mc Cready **[95]**. Un échantillon de pectine (0.15g) est chauffé dans l'étuve à 105°C pendant 5h.La teneur en humidité (H) est exprimée en pourcentage et elle est donnée par la formule suivant :

$$H\ (\%) = \frac{m_0 - m_1}{m_0} \qquad (\mathbf{III.1})$$

Avec:

m_0 : masse initiale de la pectine en g;

m_1 : masse de la pectine après séchage en g;

Pour la détermination du taux de cendres de la pectine, un échantillon de pectine (0.25g) a été incinéré dans un four à moufle à 600°C pendant 4h, puis refroidie et stocké dans un dessiccateur. Le taux de cendre (C%) est exprimé en pourcentage, et il est donné par la formule suivant **[94]** :

$$C(\%) = \frac{m_2}{m_1} \times 100 \qquad (\mathbf{III.2})$$

Avec :

m_1 : masse initiale de la pectine en g ;

m_2 : masse de la pectine après incinération en g.

III.3.1.2. Résultats

Les résultats obtenus pour la teneur en humidité et les taux de cendres sont présentés dans le **Tableau III.1**.

Tableau III.1. Teneurs en humidité et taux de cendres

Echantillon / Paramètre	Pc_1	Pc_2	Pp
H (%)	12.52	10.48	6.89
C (%)	19.8	18.8	2.41

Les résultats de la teneur en humidité pour les trois pectines étudiées montrent que les pectines ont des teneurs en humidité allant jusqu'à 12%. Ce niveau de perméabilité permet une bonne conservation des pectines. Sachant que les pectines sont des composés hygroscopiques, on peut attribuée cette teneur de 12% au mode de stockage qui a une grande influence sur la teneur en humidité. Donc afin d'assurer une bonne conservation de ces substances, il est recommandé de les conserver dans des flacons hermétiquement fermés et dans des endroits secs.

En ce qui concerne le taux de cendre, l'analyse des résultats présentés dans le **Tableau III.1** montre que les pectines issues du citron sont plus riches en minéraux avec des taux de cendre de 19.8 et 18.8% pour $\mathbf{Pc_1}$ et $\mathbf{Pc_2}$respectivement. Alors que la pectine extraite à partir de pomme ne contient qu'une faible teneur en cendre justifiée par la plus faible teneur qui est de 2.41%.

III.3.2.Détermination de degré d'estérification (DE)

La détermination du degré d'estérification a été faite par la méthode titrimétrique. Un échantillon de pectine (0.25g) est transféré dans un erlenmeyer de 250ml, humidifié par 1ml d'éthanol, l'ensemble est dissous dans 50ml d'eau distillée. Après la dissolution complète, la solution est titrée avec NaOH (0.5M) en présence de phénophtaléine. Le résultat est enregistré comme **titre initial**. A la solution précédente, 5ml de NaOH (0.5M) a été ajoutée, et le mélange est agité rigoureusement et laissé reposer 15min à la température ambiante, puis 5ml d'HCl (0.5M) a été ajoutée puis agité jusqu'à la disparition de la couleur rose. La solution ainsi obtenue est titré avec NaOH (0.5M) jusqu'au changement de la couleur (apparition d'une couleur rose) ce volume de titrage est enregistré comme le **titre final.** Le degré d'estérification, exprimé en pourcentage, est calculé par la formule suivante **[95]** :

$$\mathrm{DE}\ (\%) = \frac{\text{titre final}}{\text{titre initial} + \text{titre final}} \times 100 \qquad (\mathbf{III.3})$$

Les résultats obtenus sont donnés dans le **Tableau III.2**.

Tableau III.2. Degré d'estérification des pectines

Echantillon	**Pc_1**	**Pc_2**	**Pp**
DE(%)	36	46	76

L'analyse des résultats obtenus pour le degré d'estérification des pectines montre que ce dernier dépend des sources d'extraction. La pectine de pomme possède le degré d'estérification le plus élevé (76%) alors que les pectines extraites à partir du citrons ont des degrés d'estérification de 36% et 46%. La détermination du degré d'estérification a un grand intérêt pour la classification des pectines. Donc les résultats trouvés nous permet de classer la pectine de pomme en pectines hautement méthylées (HM) avec des degrés d'estérification supérieurs à 50%. Alors que les pectines extraite à partir des écorces du citron font partie de la classe des pectines faiblement méthylées (FM) avec un degré d'estérification inférieur à 50%. Il faut noter que le DE est un paramètre d'intérêt qui affecte fortement la solubilité des pectines et leur tendance de former un gel.

III.3.3. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformer de Fourier (FTIR)

III.3.3.1. Principe

La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed Infra Red spectroscopy) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau. Lorsque la longueur d'onde (l'énergie) apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise.

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

La position de ces bandes d'absorption va dépendre en particulier de la différence d'électronégativité des atomes et de leur masse. Par conséquent à un matériau de composition chimique et de structure donnée va correspondre un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques permettant d'identifier le matériau. L'analyse s'effectue à l'aide d'un

spectromètre à transformée de Fourier qui envoie sur l'échantillon un rayonnement infrarouge et mesure les longueurs d'onde auxquelles le matériau absorbe les intensités de l'absorption [**96, 97]**.

III.3.3.2. Protocole expérimental

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

Les pectines étudiées sous forme de poudres fines sont mélangées à du bromure de potassium KBr (à raison de 1%) qui a la particularité d'être transparent à l'infrarouge dans le domaine exploré. Ce mélange solide sert à la réalisation d'une pastille translucide par compression qui sera placée délicatement sur un support spécifique et analysée par transmission.

Les spectres d'absorption infrarouge sont enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}, avec une résolution de 8 cm^{-1} et un nombre de scanne égale à 20.

III.3.3.3. Résultats

Les spectres FTIR obtenus pour les trois pectines sont représentés sur les **figures** suivantes **III.1, III.2 et III.3.**

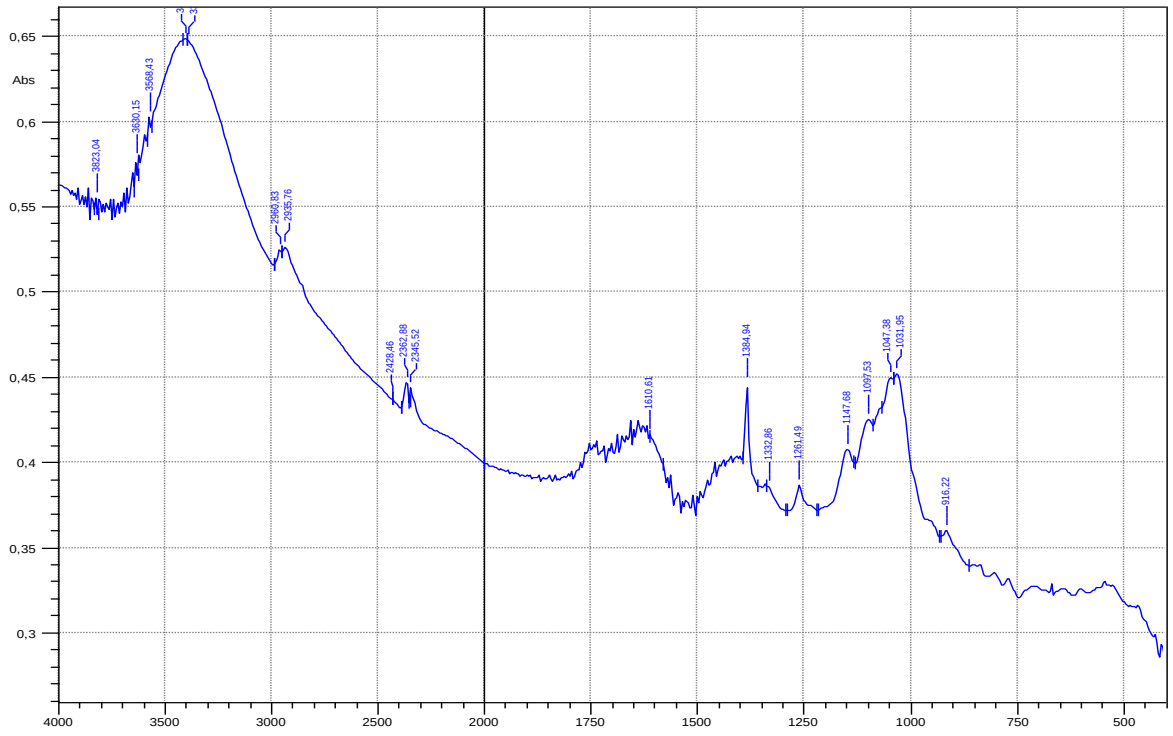


Figure III.1. Spectre FTIR **Pc_1**

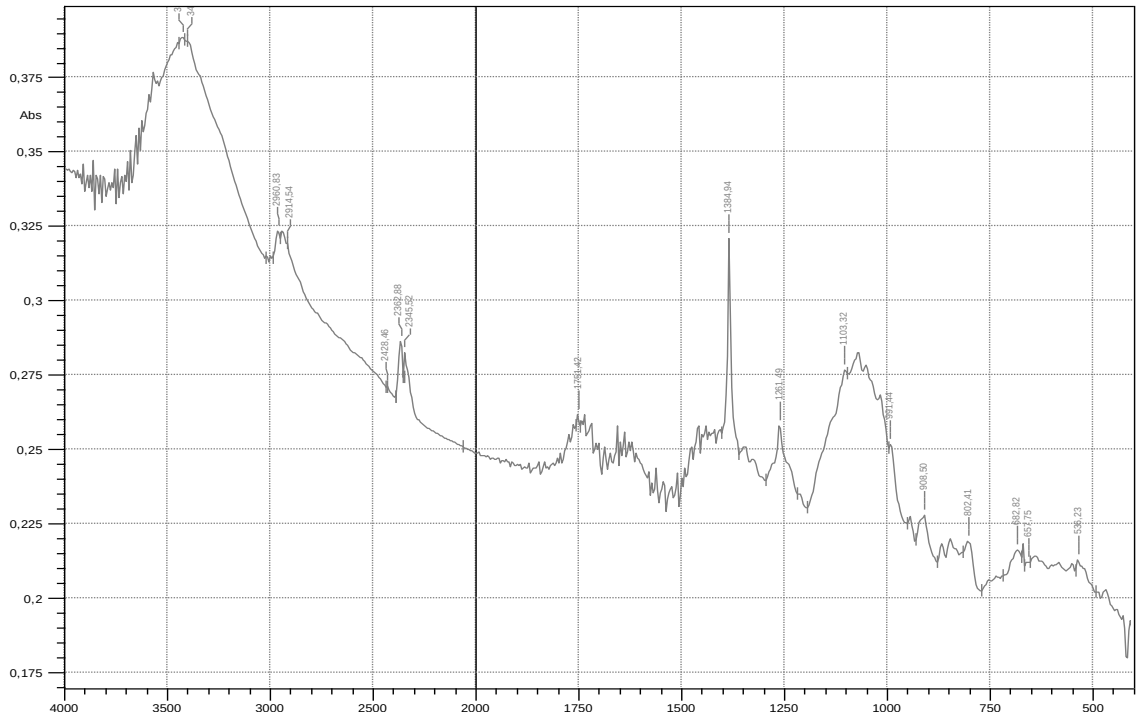


Figure III.2. Spectre FTIR de **Pc_2**

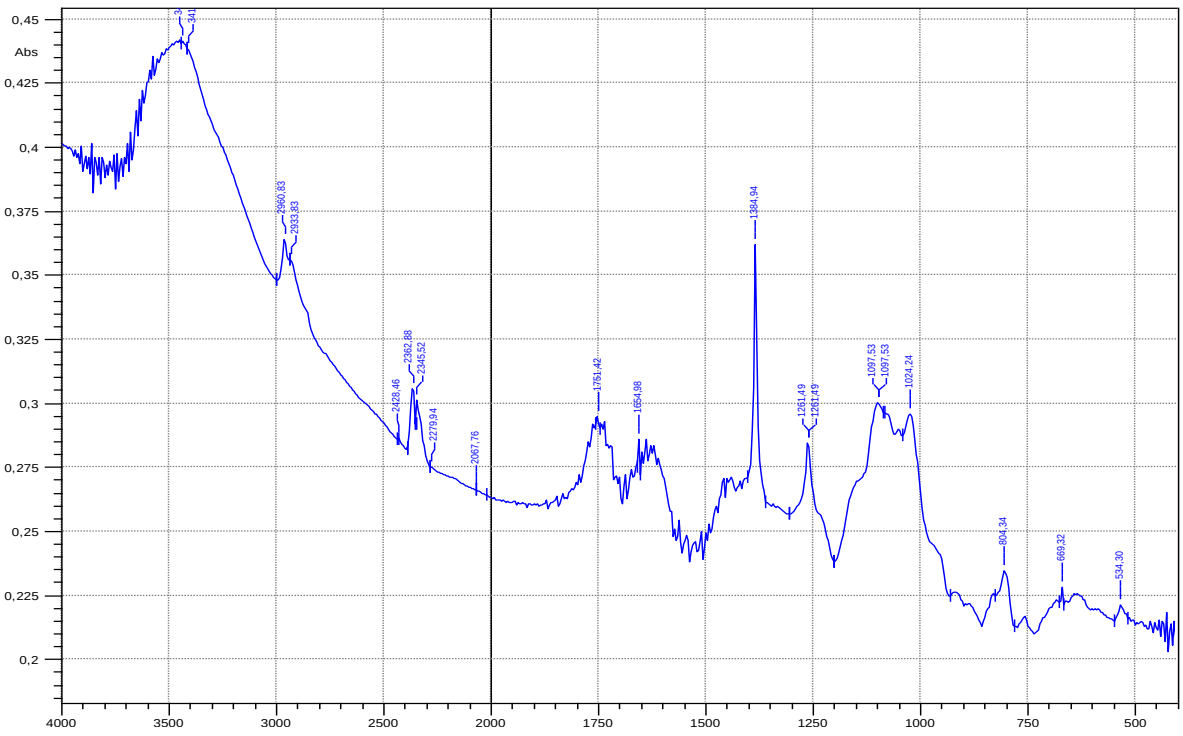


Figure III.3. Spectre FTIR de **Pp**

Les spectres FTIR des trois types de pectines donnent des pics, spécifique aux substances pectiques, pour un certains groupements. Les groupements fonctionnels des pectines, leurs fréquences correspondantes ainsi que la nature des bandes sont représentés dans le **Tableau III.3**.

Tableau III.3. Caractéristiques spectrales des pectines

Nombre d'onde (cm^{-1})	**Groupement fonctionnels**	**Intensité**
3500-3200	O – H	Forte
3000-2800	C – H (symétrique et asymétrique)	Aigue
1760-1730	C = O (estérifié)	Forte
1630-1600	COO (Elongation asymétrique)	Forte
1430-1330	COO (Elongation symétrique)	Faible
1200-1000	C–C – O	Faible

L'analyse du spectre FTIR de la pectine **Pp (figure III.3)**, montre que l'intensité du pic à 1700 cm^{-1} est supérieure à celle du pic à 1600cm^{-1}. Ceci indique que la pectine **Pp** est riche en groupements $COOCH_3$ comparés aux groupements COOH. Ce résultat confirme l'appartenance de la pectine **Pp** à la classe des pectines hautement méthylées (DE > 50%). Cependant, l'analyse des spectres FTIR des pectines $\mathbf{Pc_1}$ et $\mathbf{Pc_2}$ représentés sur les figures III.1 et III.2 respectivement, indique que ces pectines sont dites faiblement méthylées (DE<50%) où on remarque que l'intensité du pic à 1700 cm^{-1} est inférieur à celle du pic à 1600cm^{-1}. Ceci montre bien que ces pectines sont riches en groupements COOH comparés aux groupements $COOCH_3$.

III.4. Formulation des systèmes d'encapsulation non chargés

Dans cette présente étude, nous avons choisis à formuler deux systèmes d'encapsulations des principes actifs : les beads et les membranes.

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

Il faut noter ici que nous avons utilisés les pectines faiblement méthyles pour la formulation des deux systèmes : beads et membranes.

III.4.1. Préparation des beads de pectine non chargés

Le procédé envisagé pour la préparation des beads est celui de gélification des gouttes **[98].** Ce faire, une solution aqueuse de pectine (5% en poids) a été égouttée, à l'aide d'une aiguille d'une seringue de diamètre de 0,5mm dans une solution de $CaCl_2$ (0.34M) sous agitation continue comme le montre la figure III.4. Les beads ainsi obtenus ont été laissés dans la solution de $CaCl_2$ pendant 20min. Après la filtration, les beads ont été lavés plusieurs fois par l'eau distillée et enfin laissés sécher à 37°C pendant 12h.

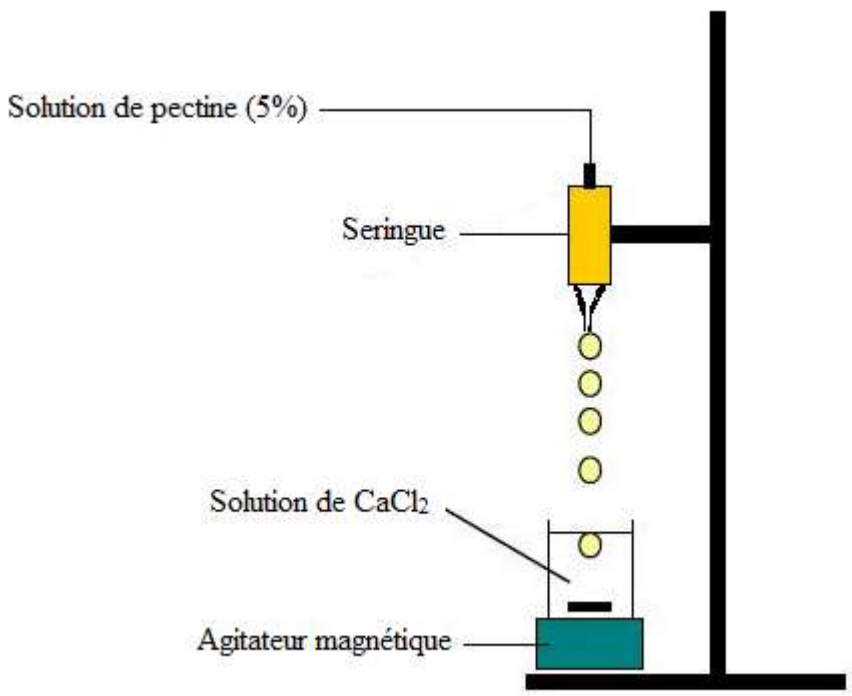


Figure III.4. Schéma du dispositif utilisé pour la préparation des beads

III.4.2. Préparation des membranes de pectine non chargées

Un volume de 16 ml d'une solution aqueuse à 5% de pectine est coulé dans une boite Pétri. Puis l'échantillon est séché dans l'étuve à 40°C jusqu'à l'obtention d'un film continu. Par la suite une solution de $CaCl_2$ (0,34M) est ajoutée le long de la surface de la membrane. Après 20 min de contact, l'excès de $CaCl_2$ est éliminé et les membranes obtenues sont lavées à l'eau distillée puis laissées sécher à 37°C pendant 12h.

III.4.3. Caractérisation des beads et des membranes de pectine non chargés

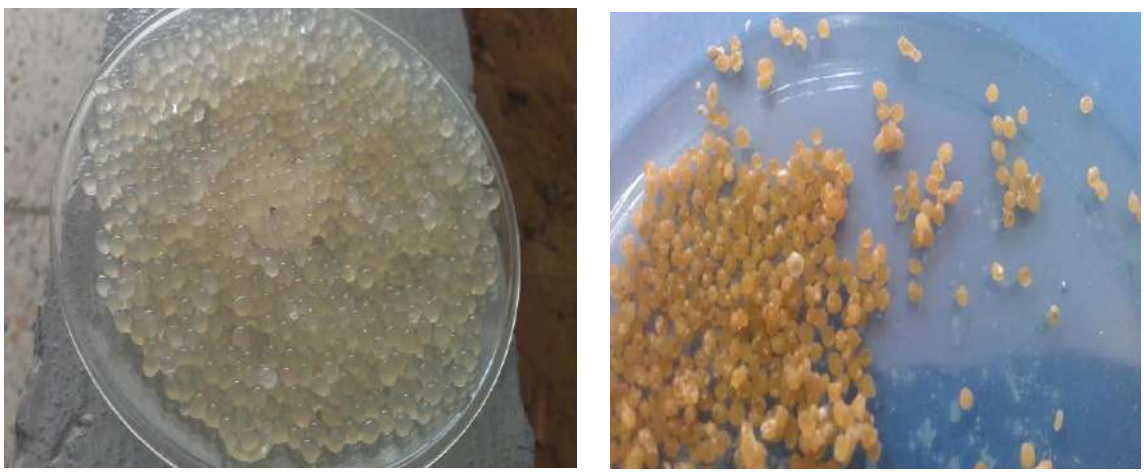
III.4.3.1. Examen morphologique

A. Beads

L'examen morphologique effectué à l'œil nu montre que les beads obtenues ont dans l'ensemble une forme sphérique, avec une couleur allant de la transparence au jaune pâle comme le montre la **figure III.5**.

La valeur moyenne du diamètre des beads mesurée à l'aide d'un pied à coulisse est de l'ordre de 3.1 mm.

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



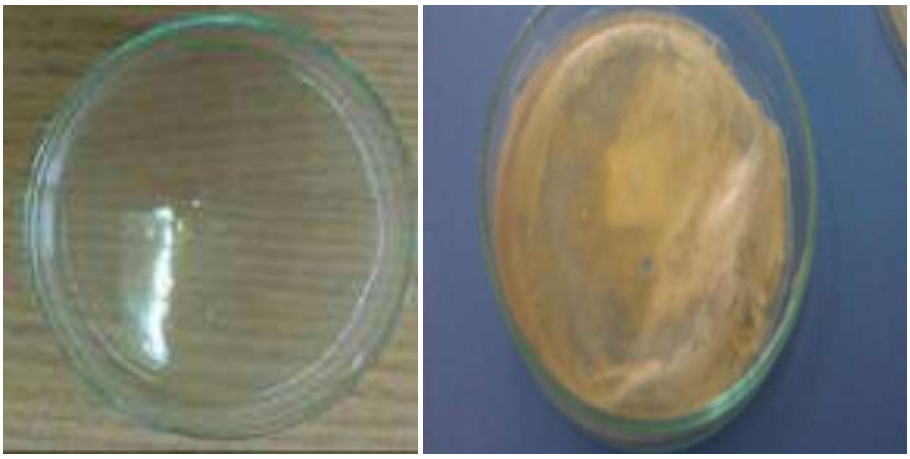
(a) **(b)**

Figure III.5. Beads de pectine non chargés

(a) humides, **(b)** sèches

B. Membranes

L'observation par l'œil nu des membranes des pectines faiblement méthylées, montre que les membranes obtenues sont des films polymérique continus caractérisés par des surfaces lisses. Les **figures III.6.a** et **III.6.b** représentent les membranes de pectine non chargées avant et après séchage.



(a) (b)

Figure III.6. Membranes non chargées

(a) Avant séchage, **(b)** après séchage

III.4.3.2. Taux d'humidité

Le protocole envisagé pour la détermination du taux d'humidité est le suivant :

- Peser 15 beads et noter la masse: m_0 (g);
- Peser un morceau de membrane de tel sorte sa masse sera égale à la même masse des 15 beads : m_0 (g);
- Mettre les échantillons dans une étuve à 105°C jusqu'à l'obtention des masses constantes notée : m_1 (g).

Le taux d'humidité est déterminé en utilisant l'équation III.1

Les résultats de la détermination du taux d'humidité pour les beads et les membranes sont présentés sur la **figure III.7**.

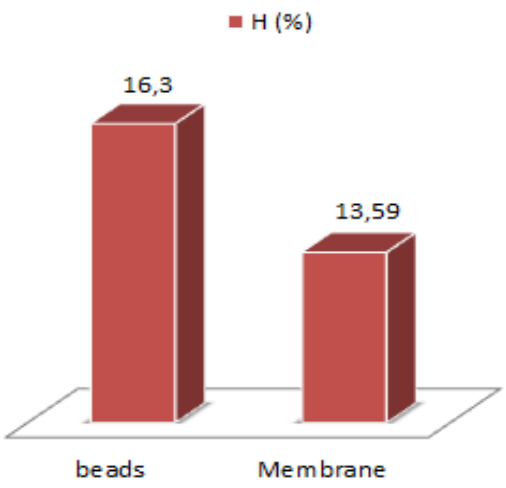


Figure III.7. Taux d'humidité

L'analyse de la **figure III.7** montre que les beads ont un taux d'humidité de l'ordre de 16.3% qui est un peu plus élevé que celui obtenu pour la membrane qui est de l'ordre de 13.59%. Cette différence peut être justifiée par la différence en forme dont la dispersion en fine couche pour les membranes permet un bon séchage de ces dernières comparé au beads qui sont plus épais.

III.4.3.3. Test de porosité

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

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

La masse volumique d'échantillon a été calculée par la relation suivante :

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

Avec :

ρ: masse volumique en g/l ;

m : masse d'échantillon séché en g ;

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

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

$$P\ (\%) = \frac{\text{Volume de vide}}{\text{Volume totale}} = \frac{V_2 - V_3}{V_3 - V_1} \qquad (\mathbf{III.5})$$

Les résultats obtenus montrent que les beads sont une masse volumique de 1,50 kg/l, et possèdent une porosité de l'ordre de23 ,08 %.

III.4.3.4. Test du gonflement des beads et des membranes

Le test de gonflement des beads et des membranes de pectine a été réalisé dans trois milieux de différents pH. Pour ce faire, une masse d'échantillon à analyser (beads ou membrane) séché est mise dans un volume d'une solution tampon à pH égale à 2, 7 et 8 et à une température de 37°C et sous agitation continue. Des mesures de masse sont réalisées chaque 10 min après filtration pendant une durée de 120 min.

Après 24 h de contact sous agitation continue, les échantillons sont filtrés, et leur masse est mesurée à nouveau.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau III.4**.

Tableau III.4. Effet de pH sur le gonflement

Echantillon	**Milieu**	**m_i(g)**	**m_f(g)**				
			10mn	**30mn**	**60mn**	**2h**	**24h**
Beads	pH = 2	0 ,2543	0,2635	-	0,2800	0,2946	1.1031
	pH = 7	0,2543	0,3075	0,0196	-	-	-
	pH = 8	0,2543	0,2684	-	-	-	-
Membrane	pH = 2	0 ,2543	0.6835	0.7326	0 .8470	1.1003	1.1246
	pH = 7	0,2543	1,9501	0,1023	-	-	-
	pH = 8	0,2543	0,9517	-	-	-	-

L'analyse des résultats du **Tableau III.4**, montre que l'acidité du milieu a une grande influence sur le taux du gonflement des deux systèmes formulés (beads et membranes) ainsi que sur la résistance de ces derniers. On remarque que les deux systèmes marquent une bonne résistance dans le milieu acide de pH=2 avec une résistance allant jusqu'à 24 h de contact. Alors que pour les deux autres milieux alcalins (pH= 7 et 8), les beads ainsi que les membranes se dégradent complètement après une durée de contact maximale n'excédant pas 40 mn.

Les résultats obtenus montrent également que le système membrane possède une propriété de gonflement meilleure par rapport à celle des beads dans les trois milieux étudiés. On note que pour le pH= 2 et pour une durée de contact de 10mn, la membrane absorbe une quantité de solvant trois fois plus (0.6835g) grande que celle absorbée par les beads et qui est de l'ordre de 0.2635g. De plus, on remarque que pour le même milieu acide (pH=2), la masse atteinte par les membranes (m= 1 ,1003g) en un temps de 2h nécessite une durée de 24h pour le système beads. Ceci nous permet de dire que la forme d'un film homogène des membranes

facilité la diffusion du solvant à l'intérieur en un temps court. Alors que la forme sphérique des beads nécessite un temps plus long pour atteindre le même taux du gonflement.

III.5. Formulation des systèmes d'encapsulation chargés

III.5.1. Beads chargés

La préparation des beads chargés a été effectuée selon le procédé du mélange initial en utilisant deux principes actifs qui sont l'ibuprofène et l'oxytétracycline.

La formulation de ces systèmes d'encapsulation a été réalisée de la même procédure décrite en section **III.4.1** pour les beads non chargés. Il faut noter que le principe actif (1%) a été introduit au début dans la phase aqueuse de pectine.

Les beads chargés par les deux principes actifs sont présentés sur la **figure III.8**.



(a) **(b)**

Figure III.8. Beads de pectines chargés
(a) Beads d'ibuprofène ; **(b)** Beads d'oxytétracycline

III.5.2. Membranes chargées

Les membranes chargées avec les principes ont été préparées par le procédé d'adsorption. Ce dernier consiste en une absorption des principes actifs par des membranes vides préparées de la même méthode décrite dans la section **III.4.2** de ce chapitre. Apres 24h de contact, les membranes sont filtrées, lavées plusieurs fois avec l'eau distillée et enfin séchées à l'air libre. La figure **III.9** représente la membrane chargée d'oxytétracycline obtenue par la méthode d'imprégnation.

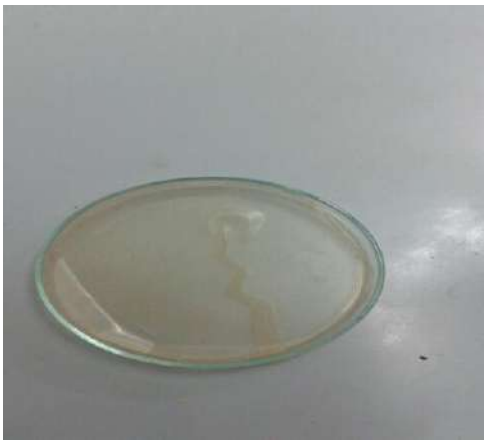


Figure III.9. Membrane de pectines chargée d'oxytétracycline

III.6.Caractérisation des systèmes d'encapsulation chargés par FTIR

Dans le but de confirmer l'encapsulation des deux principes actifs dans le réseau pectique représenté par les beads, une analyse par FTIR a été effectuée pour :

- Les deux principes actifs ;
- les beads chargés par les deux principes actifs ;

Les spectres FTIR des deux principes actifs utilisés, des beads chargés ainsi que de la membrane chargée sont représentés par les **figures III.10** et **III.11**.

L'analyse des deux **figures III.10** et **III.11** montre que l'encapsulation de l'oxytétracycline et l'ibuprofène dans des beads de pectine faiblement méthylée résulte dans l'apparition des nouvelles bandes IR caractéristiques du PA dans les spectres des beads chargés par ces derniers.

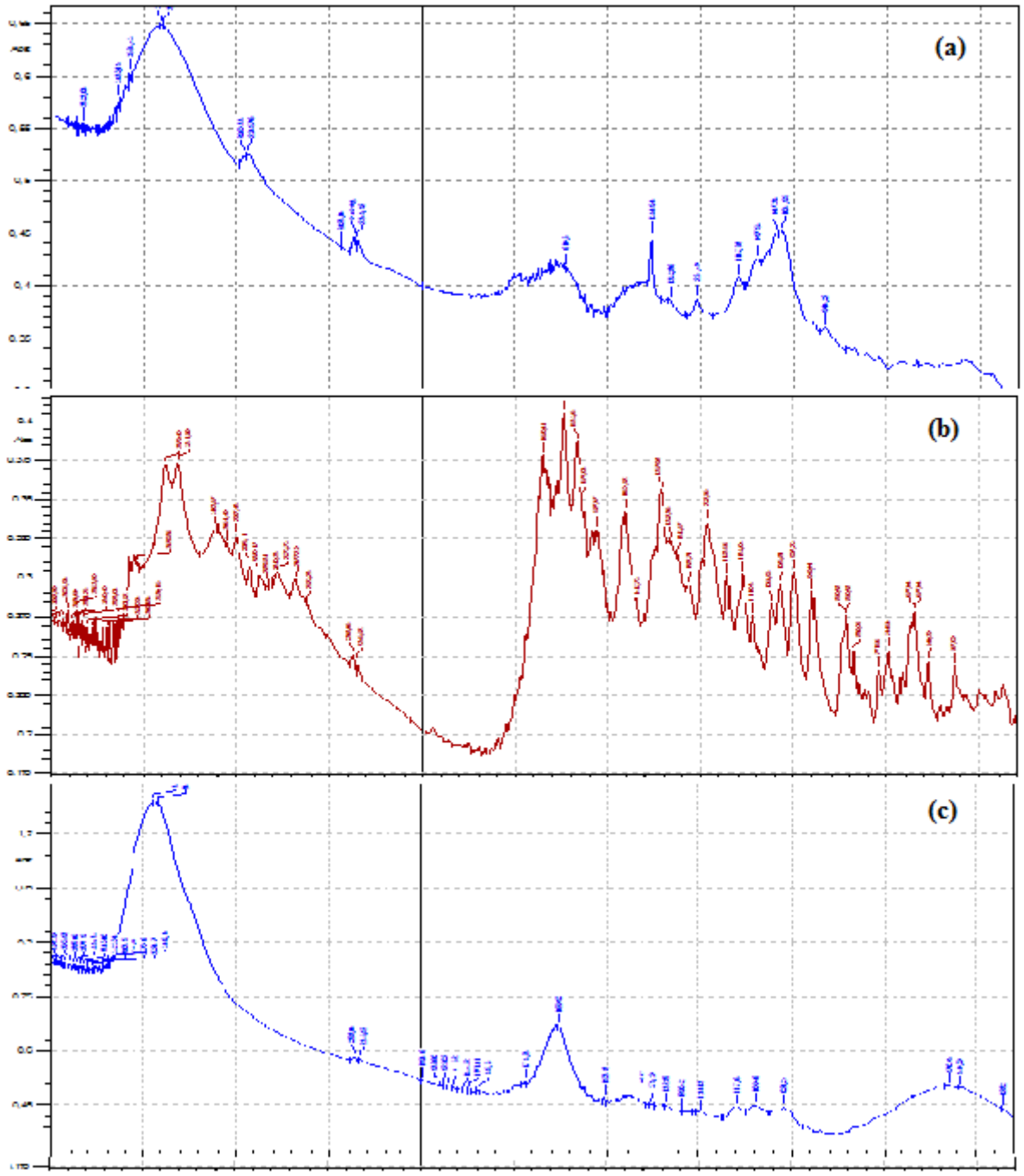


Figure III.10. Spectres FTIR : **(a)** Beads non chargés
(b) Oxytétracycline, **(c)** Beads chargés par l'oxytétracycline

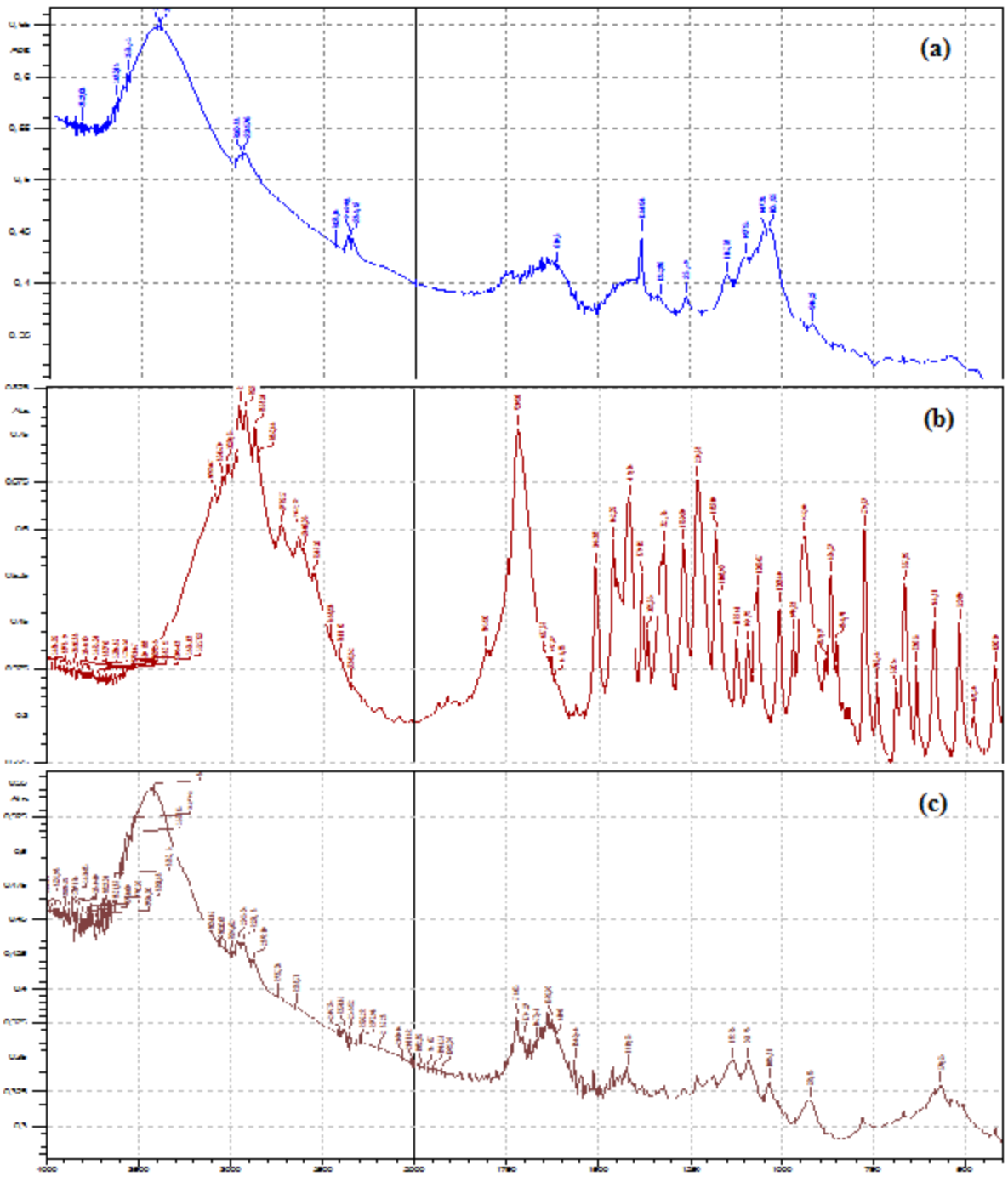


Figure III.11. Spectres FTIR : **(a)** Beads non chargés

(a) Ibuprofène, **(c)** Beads chargés par l'ibuprofène

III.7.Cinétique de libération des principes actifs à travers les systèmes d'encapsulation formulés

III.7.1. Libération de l'oxytétracycline

L'étude de la cinétique de libération de l'oxytétracycline à travers le réseau polymérique de pectique (beads et membranes) a été effectuée au moyen du dosage par spectroscopie UV-visible.

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

III.7.1.1. Principe de la spectroscopie UV-visible

La substance à analyser est exposée à une radiation lumineuse de longueur d'onde « λ » déterminée ou variable. Une partie de cette lumière (I_0) est absorbée par cette substance, provoquant de ce fait des changements dans la molécule, l'autre partie de la lumière est transmise (I). L'absorption de cette radiation est déterminée par la loi de Beer-Lambert donnée par la relation suivant **[99]**:

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

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

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

Avec

I_0 : Intensité de la lumière incidente;

I : Intensité de la lumière transmise;

ε : Coefficient d'extinction dépendant de la nature de la substance et de la longueur d'onde de la radiation;

c : Concentration de la substance analysée(en mol/l);

l : Epaisseur traversée(en cm);

T : Transmittance.

III.7.1.2. Détermination de la courbe d'étalonnage

Pour déterminer la courbe d'étalonnage, nous avons préparés des solutions d'oxytétracycline par dilution de la solution mère dont les concentrations obtenues varient entre 0.02 et 0.002 g/l. La densité optique (DO) a été mesurée pour chaque concentration à une longueur d'onde λ=360nm. Enfin nous avons tracé la courbe d'étalonnage représentant l'évolution de la DO en fonction de la concentration (DO= f (C)).

La courbe d'étalonnage d'oxytétracycline est représentée par la **figure III.12**.

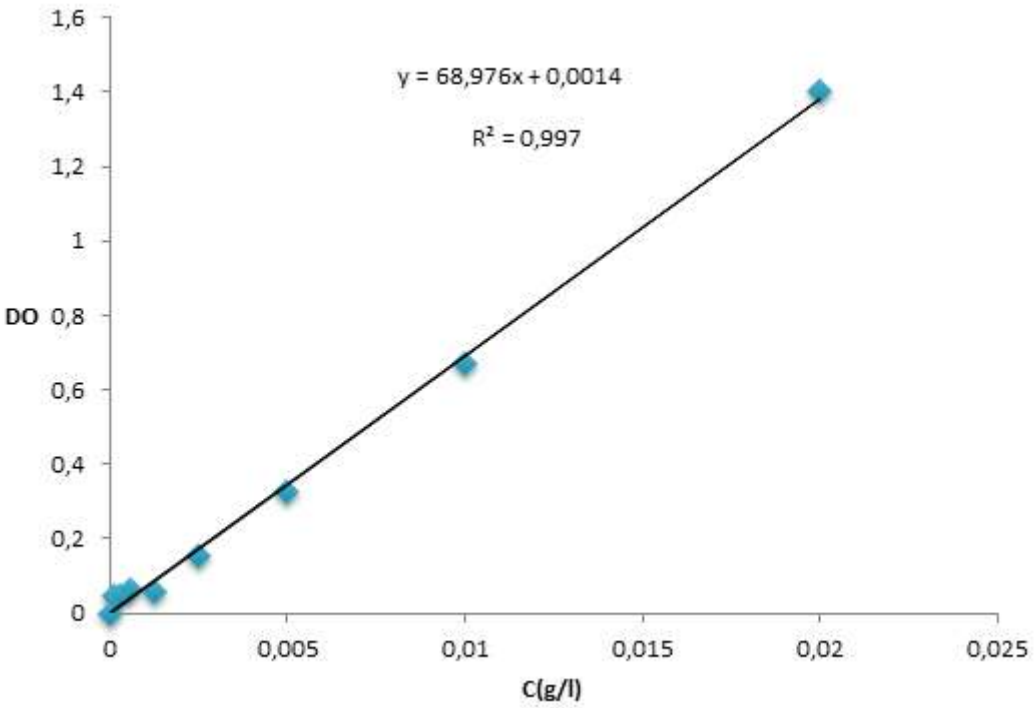


Figure III.12. Courbe d'étalonnage d'oxytétracycline

La courbe d'étalonnage obtenues est droite qui passe par l'origine avec un bon coefficient de corrélation (R^2 = 0,99).

III.7.1.3. Protocole expérimental de la libération d'oxytéracycline

Une masse des beads chargés (ou membranes chargées) est mise en contact avec une solution aqueuse de différents pH (2 et 8) sous agitation continue à une température définie (25°C et 37°C). L'étude de la cinétique de libération est effectuée par le suivi de l'évolution de la concentration du principe actif libéré à des intervalles de temps réguliers de 5min.

III.7.1.4. Résultats et discussions

A. Libération dans un milieu acide (pH=2)

Les résultats des profils de libération d'oxytétracycline à travers les beads et les membranes, obtenus dans un milieu acide, sont représentés sur les **figures III.13** et **III.14**.

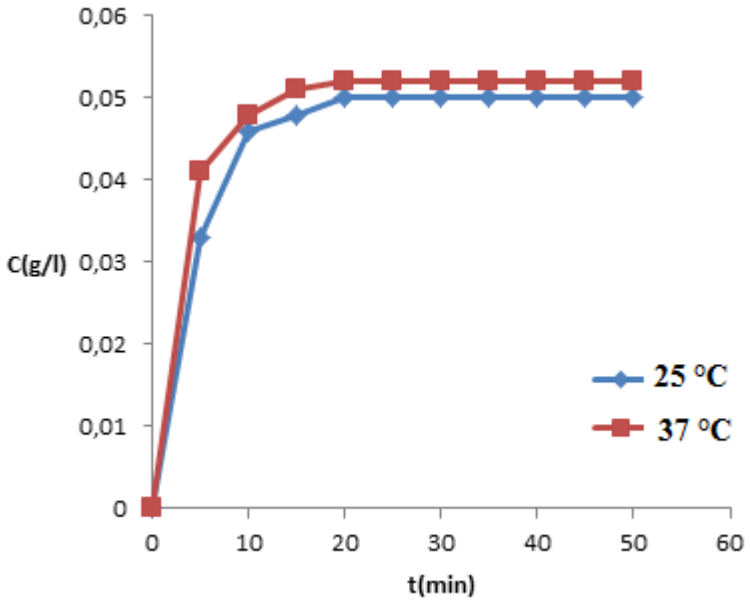


Figure III.13. Profil de libération d'oxytétracycline à travers les beads (**pH=2**)

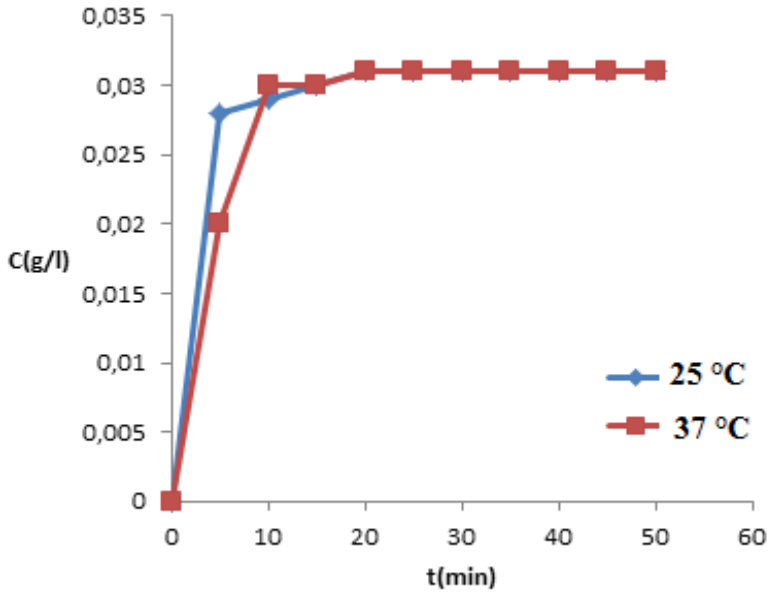


Figure III.14. Profil de libération d'oxytétracycline à travers les membranes (**pH=2**)

L'analyse de la **figure III.13** montre que dès les 5 premières minutes, nous observons une libération considérable d'oxytétracycline de l'ordre de 41 mg/l et 33 mg/l pour la température de 37°C et 25°C respectivement. Ensuite, la concentration d'oxytetracycline libérée augmente progressivement en fonction du temps jusqu'à atteindre un palier estimé à la 20^{ième} minute avec une concentration maximale de l'ordre de 52 mg/l enregistrée à la température de 37°C et de 50 mg/l marquée à la température de 25°C.

Egalement, nous constatons que la température a une influence dès le début de la cinétique de libération où nous enregistrons une différence de 8mg/l entre les deux températures. Alors qu'après 20 minutes la cinétique devient presque identique pour les deux températures (2 mg/l de différence).

De même que pour les beads, la libération d'oxytétracycline à travers les membranes (**Figure III.14**) est importante dès les 5 premières minutes et ceci pour les deux températures étudiées.

B. Libération dans un milieu basique (pH=8)

Les résultats des profils de libération d'oxytétracycline à travers les beads et les membranes, obtenus dans un milieu basique, sont représentés sur les **figures III.15** et **III.16**.

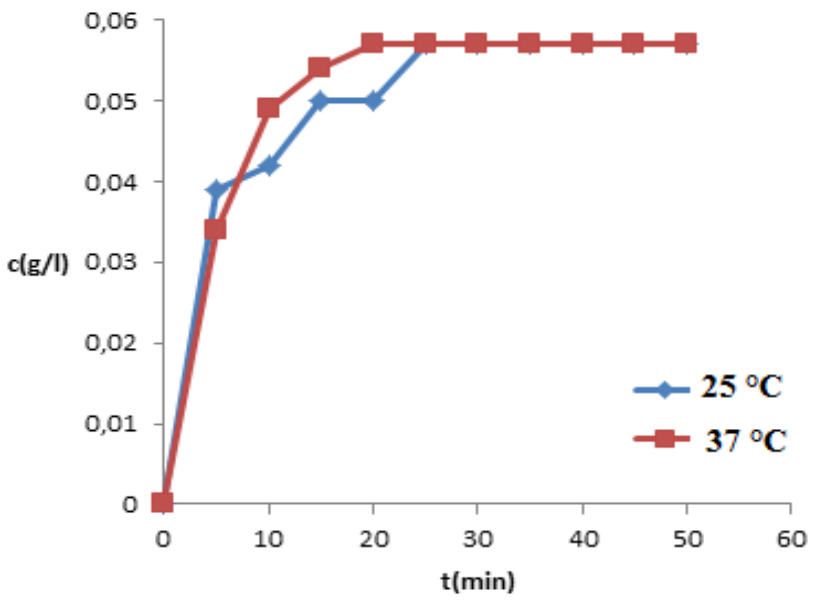


Figure III.15. Profil de libération d'oxytétracycline à travers les beads (**pH=8**)

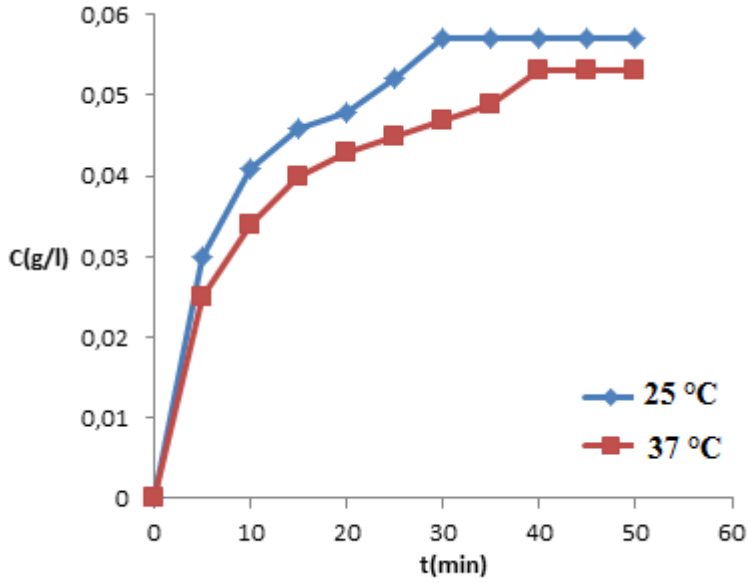


Figure III.16. Profil de libération d'oxytétracycline à travers les membranes (**pH=8**)

L'analyse des **figures III.15** et **III.16** représentant la cinétique de libération d'oxytétracycline dans le milieu basique, montre clairement la diffusion du PA dans le milieu extérieur dès les premières 5mn. Cette libération évolue d'une manière progressive au cours du temps jusqu'à atteindre un maximum estimé à57 mg/l obtenue à la 20^{ième} minute pour la température de 37°C et à la 25^{ième} minute pour la température de 25°C et ceci pour le beads.

Concernant les membranes, nous remarquons que l'équilibre est atteint dès les premières 30 minutes avec une concentration maximale de 57 mg/l pour la température de 25°C. Alors que pour la température de 37°C, une concentration maximale de l'ordre de 53 mg/l est enregistrée à la 40^{ième} minute. Ces résultats peuvent être vraisemblablement dus au mode d'encapsulation qui est par le procédé d'imprégnation où nous pouvons signaler la non homogénéité d'adsorption du principe actif le long du réseau membranaire.

III.7.2. Libération d'Ibuprofène

III.7.2.1. Protocole expérimental de la libération d'ibuprofène à travers les beads

Une masse des beads chargés est mise en contact avec une solution aqueuse de différents pH (2 et 8) sous agitation continue et à une température définie (25°C et 37°C). L'étude de la cinétique de libération est effectuée par le suivi de l'évolution de la concentration du principe actif libérée à des intervalles de temps réguliers de 10min. L'évolution de la concentration a été déterminée par un dosage acido-basique en utilisant une solution basique de NaOH (0.1mol/l) en présence d'un indicateur coloré qui est phénolphtaléine.

III.7.2.2.Résultats et discussions

Les différents résultats enregistrés pour la libération d'ibuprofène à travers les beads dans le basique sous deux températures 25°C et 37°C sont regroupés dans les figures III.17.

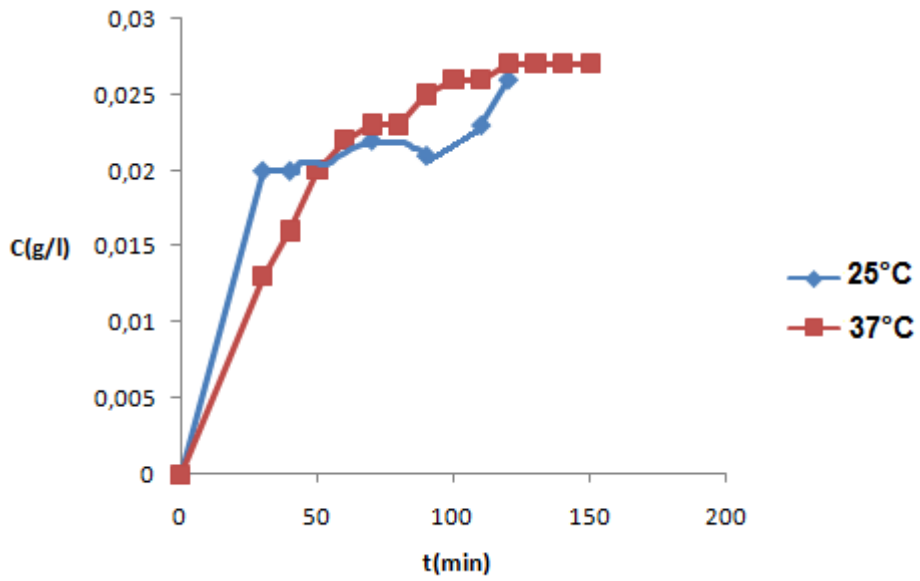


Figure III.17. Profil de libération d'ibuprofène à travers les beads (pH=8)

Pour la libération dans le milieu basique (Figure III.17), nous remarquons une libération appréciable de l'ibuprofène dès les 10 premières minutes. Ce résultat est observé pour les deux températures étudiées avec une concentration maximale de l'ordre de 20 mg/l pour la température de 25°C et de 14 mg /l pour la température de 37°C. Par la suite la libération est poursuite d'une manière progressive pour atteindre une concentration maximale de 27 mg/l enregistrée après 120 minutes de contact pour la température de 37°C et de l'ordre de 23 mg/l pour 25°C. Donc, nous constatons que la température n'a pas une influence significative sur la cinétique de libération d'ibuprofène dans le milieu basique.

Conclusion générale

Ce présent travail a pour objectif la valorisation d'un biopolymère d'origine végétale dans la formulation des systèmes de microencapsulations des matières actives. Il s'agit des substances pectiques, des hétéropolysaccharides extraits principalement à partir des écorces des agrumes.

Pour ce faire, nous avons procédé, lors du premier volet de ce travail, à la caractérisation physicochimique d'agent d'encapsulation. Les résultats obtenus montrent qu'on dispose des deux catégories des pectines ; faiblement méthylées avec un DE inférieur à 50% (36 et 46%) et hautement méthylées avec un DE de l'ordre de 76% (DE >50%). La pectine faiblement méthylée est choisie pour la suite du travail.

Dans le deuxième volet, l'accent a été mis sur l'encapsulation de deux principes actifs qui sont l'oxytétracycline et l'ibuprofène. La formulation est réalisée par le procédé de gélification. Les systèmes formulés sont :

- Des beads de formes sphériques ayant une certaine polydispersité en taille. Ces derniers marquent une bonne résistance dans un milieu acide (pH=2) comparé aux milieux neutre (pH=7) et basique (pH=8).
- Des membranes sous forme d'un film continu lisse. Ces dernières marquent également une bonne résistance dans le milieu acide.

La caractérisation des systèmes d'encapsulations formulés par la spectroscopie FTIR a confirmé l'encapsulation des principes actifs par l'apparition de nouvelles bandes caractéristiques des agents encapsulés.

L'étude de la cinétique de libération des principes actifs encapsulés à travers les beads dans différents milieux et sous différentes températures a permis de tirer les points suivants :

- La libération d'oxytétracycline est meilleure dans le milieu basique avec une concentration maximale de l'ordre de 57 mg/l à la température de 37°C.
- La température conduit à une légère amélioration de la quantité du principe actif libérée : une différence de 7 mg/l.

- La libération d'ibuprofène dans le milieu basique déterminée par dosage acido-basique donne une concentration maximale estimée à 27 mg/l pour une température de 37°C et de l'ordre de 23 mg/l pour une température de 25°C.

D'une autre part, les membranes de pectines chargées des principes actifs formulées par la méthode de gélification, représentent une nouvelle forme des systèmes de vectorisation des principes actifs.

Enfin, nous pouvons conclure que la pectine est un biopolymère ayant des propriétés très intéressantes pour l'encapsulation des principes actifs en vue d'avoir une libération prolongée. Néanmoins, les résultats obtenus restent à affiner en utilisant d'autres techniques d'encapsulations (technique d'émulsification par exemple) et éventuellement les moyens les plus adéquats pour leurs caractérisations.

Références bibliographiques

[1]. A. Ram, Fundamentals of polymer engineering, Ed plenum pression, New York 1997.

[2]. J.P. Mercier, chimie des polymères : synthèse, réaction, dégradation, Ed Lavoisier, paris, 1993.

[3]. Bts Bat 1 « les polymères ».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[19].De Wilde B. (2003 b). Plastiques biodégradables : emballages compostables, point de la situation. Pack News154.

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

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

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

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

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

[25]. Liu JW., Zhao Q., Wan CX. (2001). Research progresses on degradation mechanism in vivo and medical applications of polylactic acid. Space Med. Eng. 14 (4), p. 308–312.

[26]. Kumar R., Choudhary V., Mishra S., Varma IK., Mattiason B. (2002). Adhesives and plastics based on soy proteinproducts. Ind. Crop Prod. 16, p. 155–172.

[27].Okada M. (2002). Chemical syntheses of biodegradable polymers. Prog. Polym. Sci. 27, p. 87–133.

[28].Van Dam JEG., de Klerk-Engels B., Struik PC, Rabbinge R. (2005). Securing renewable resource supplies for changing market demands in a bio-based economy. Ind. Crop Prod. 21, p. 129–1

[29]. Warwel S., Bruse F., Demes C., Kunz M., Klaas MRG. (2001). Polymers and surfactants on the basis of renewable resources. Chemosphere 43, p. 39–48.

[30]. phillips G,O et Williams P.A.Biochimie 2éme édition de BOEK,P :362-363 ,2004.

[31]. Robet D .Vian B.science de la vie 3éme édition, 2004

[32]. Voet D.Voet J.G.Biochimie 2éme édition de BOEK,P :363 :2005.

[33].Izydorczyk M.Food carbohydrates :Chemical and physical properties and applications.P :165 ,2005

[34].Whistler RL,BeMiller JN .industrial Gums 3éme édition,academic press,New York,1993

[35]. Glickman M.origines et classification des hydrocolloides,des hydrocolloides alimentaires, Florida,P :1,3-18,1982.

[36].Ress D.A.la forme des molécules,des polyméres glucides,P57-1967.

[37].G.O.Phillips, et P.A. Williams,Hand Books of Hydrocolloids, CRC Press, Boca Raton, p450, 04.2000.

[38]. Donato L., (2004). Gélification et séparation de phase dans les mélanges protéines globulaires/pectines faiblement méthylées selon les conditions ioniques. Thèse Doctoratde l'École Nationale Supérieure des Industries Agricoles et Alimentaires.

[39]. Michel B., (2002). Conservation par les sucres : confitures, gelées, fruits sur sucre. In :Technologies de transformation des fruits. Technique et documentation-Lavoisier (Ed).Paris, pp 421-425.

[40]. Shuryo N., (2003). Pectins and their Manipulation - Book review - Food Research International, 36 (6) : 643.

[41]. Fr.wikipedia.org/wiki/Pectine . 48k.

[42]. Prasanna V., Prabha T.N., and Tharanatha R.N., (2007). Fruit Ripening Phenomena – An Overview-. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 47 : 19.

[43]. Leroux H. & Schubert E., (1983). Actualités des industries alimentaires et agroalimentaires : Les applications des pectines HM dans les industries agroalimentaires. Revues des I.A.A : 615-618.

[44]. Hwang J.K., Kim C.J. & Kim C.T., (1998). Extrusion of apple pomace facilitates pectin extraction. Journal of Food Science, 63 (5) : 841-844.

[45]. Constenla D., Ponce A.G. & Lozano J.E., (2002). Effect of pomace drying on apple pectin. Le bensmittel Wissenschaft und Technologie, 35 (3) : 216-221.

[46]. Belhamri R., (2005). Extraction des macromolécules pariétales des eaux de presse de betteraves sucrières: étude de leur composition, de leurs propriétés physico-chimiques et de leur effet sur le process sucrier. Thèse Doctorat de l'Université de Reims Champagne Ardenne.

[47].Wicker L., Ackerley J.L. & Hunter J.L., (2003). Modification of pectin by Pectin methyle sterase and the role in stability of juice beverages. Food Hydrocolloids, 17 (6) : 809–814.

[48]. - Tillmann S., Roland W., Rob V. & Werner K., (2002). Enzymatic modifications of pectins and the impact on their rheological properties. Carbohydrate Polymers, 47 (2) 99 -108.

[49]. Bonnin E., Le Goff A., Körner R., Vigouroux J., Roepstorff P. & Thibault J.-F., (2002). Hydrolysis of pectins with deferent degrees and patterns of methylation by the endopolygalacturonase of Fusarium moniliforme. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology, 1596 (1) : 83-94.

[50].Levigne S., Thomas M., Ralet M.-C., Quemner B. & Thibault J.-F., (2002). Determination of the degrees of methylation and acetylation of pectins using a C18 column and internal standards. Food Hydrocolloids, 16 (6) : 547-550.

[51]. Matia-Merino L., Lau K. & Dickinson E., (2004). Effects of low-methoxyl amidated pectin and ionic calcium on rheology and microstructure of acid-induced sodium caseinate gels. Food Hydrocolloids, 18 (2) : 271–281.

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

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

[54]. Zouambia.Y, 2012, « Fonctionnalisation des Polysaccharides en vue de la préparation des dérivés amphiphiles associatifs. Etude comparative des propriétés physicochimiques », thèse doctorat, Université SAAD d'Haleb, blida, Algérie.

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

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

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

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

[59]. http://www. Herbstreith – Fox.de.

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

[61]. Benoit J.P.,Richard J.Technique de l'ingenieur,5TRéférence 2210 ,2000 .

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

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

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

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

[66]. Richard, J., Benoit, J.P., 2000, Microencapsulation, Techniques de Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim 0.1002/14356007.a16_575l'Ingenieur, J 2210, 1 – 20

[67]. Ertan I.et al.sustained-release dosage form of nitrofurantoin.part 1.preparation of microcapsules and in vitro release kinetics.journal of Microencapsulation Vol.11,No.2,P :127-135,1994.

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

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

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

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

[72]. Poncelet D. Life Is Based on a Combination of Biochemistry and Bioencapsulation. Tropical Journal of Pharmaceutical Research.007;6(2):685-6.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[83].http/www.éditions-désante.fr.

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

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

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

[87]. http/www.vivantinfo.com/index

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

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

[90]. Fr.wikipedia.org/wiki/ibuprofène **le 27/04/2015 (23 :38).**

[91].A.Lespagnol. « Précie de pharmacie usulle à usage des pharmaciens et de étudiant en pharmacies» « Fac (1) edd technique et document, 1989.

[92]. Albert Lespagnol. Chimie des médicaments Tome II, edd technique et document, 1989.

[93]. Dictionnaire des sciences pharmaceutique et biologique.

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

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

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

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

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

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