

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE 20 AOÛT 1955 SKIKDA
FACULTE DE TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE PETROCHIMIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Industries Pétrochimiques

Spécialité : Pétrochimie et procédés des polymères

La mise en point de la microencapsulation de
diclofénac sodique à base de chitosane et de
gomme xanthane

Soutenu le 30/06/2024

Réalisé par :

- ❖ Kadid Amani
- ❖ Sassene Samah

Encadré par :

Tabet Habiba

Année Universitaire 2023- 2024

Résumé

Résumé

Les maladies inflammatoires nécessitent des prises répétées de médicaments anti-inflammatoires, souvent par voie orale, ce qui peut entraîner des effets secondaires. Pour réduire ces effets et la fréquence des prises journalières, nous avons développé des microparticules à libération prolongée en utilisant deux techniques de microencapsulation : la gélification ionotropique et l'émulsification/séchage. Le diclofénac de sodium a été utilisé comme principe actif, avec la gomme xanthane et le chitosane comme biopolymères excipients.

L'étude de la microencapsulation diclofénac de sodium en milieu alcalin (pH 6,8) a montré des profils de la combinaison des polymères xanthane et chitosane dans la formulation des microparticules pourrait être une approche prometteuse pour améliorer l'efficacité et la stabilité des systèmes de libération prolongée.

Mots clés : Microencapsulation, Gélification ionotropique, Emulsification/séchage, Libération prolongée, Diclofénac de sodium.

Remerciement

Tout d'abord, On commence par remercier et rendre grâce à **ALLAH** le tout puissant pour nous avoir donné la force, le courage et la volonté d'entamer et de terminer ce modeste travail. Également nous remercions infiniment nos parents pour nous avoir permis de poursuivre nos études dans les meilleures conditions.

En second lieu, nous remercions notre encadrant **Dr. TABET. HABIBA** Pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion, et pour ses orientations et son encouragement pour mener à bien ce travail.

Un remerciement spécial à **Dr.ZOUAOUI .EMNA** pour ses efforts considérables et pour nous accueillir dans son laboratoire de catalyse, bioprocédés et Environnement.

Nos vifs remerciements vont aux **membres du jury**, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance aux **ingénieurs de laboratoire de pétrochimie** pour leurs encouragements précieux tout au long de l'élaboration de notre travail.

Nos sincères remerciements vont également à tous **les professeurs** qui nous ont enseigné.

Nos remerciements vont également au chef du département **Mr. BOUGDAH NABIL**, ainsi à tous ceux qui nous ont aidés pour atteindre notre objectif.

Dédicace

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

Un chaleureux merci à ma **mère**, la prunelle de mes yeux, mon inspiration et mon guide lumineux. Ton amour inconditionnel et ta sagesse éclairée ont été les piliers sur lesquels j'ai bâti ma vie. Chaque pas que je fais est une manifestation de la force que tu m'as transmise. Merci pour tout ce que tu es et tout ce que tu as sacrifié pour moi.

A **mon père**, ma consolation, mon refuge et le roc sur lequel je m'appuie, qui ne s'incline jamais. Ton soutien inébranlable et ton dévouement sans faille ont été mes repères constants. Ta force et ta gentillesse ont été un modèle pour moi à chaque étape de ma vie. Merci pour ta présence constante et pour être mon roc dans les moments difficiles.

A **mes deux frères** Raid et Zain et **ma sœur** Soundes que Dieu vous protège et vous guide sur chaque chemin que vous empruntez. Votre présence dans ma vie est un cadeau précieux qui m'apporte soutien, amour et inspiration.

A toutes **ma famille** sans exception du plus vieux au plus jeune spécialement ma grande mère et mes tantes et mes oncles.

J'exprime mon immense gratitude à ma belle-sœur « Mona ». Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A **mes meilleures amies** : Mouna, Hadil, Ikram, Saddik, mes fidèles amies qui ont été présent à mes côtés dans les bons et mauvais moments.

À **mon binôme et amie Samah et sa famille** : Tu es bien plus qu'une amie : tu es mon binôme, ma complice et mon inspiration constante. Ta persévérance, ton soutien et notre collaboration ont été essentiels pour atteindre ce succès. Cette réussite est le fruit de notre travail d'équipe et de notre amitié précieuse. Merci pour tout ce que tu as apporté à cette aventure académique.

A Tous **les enseignants** et tous **mes camarades** de Département de pétrochimie

AMANI

Dédicace

Merci Dieu pour m'avoir donné la force et la sagesse nécessaires pour accomplir ce travail. Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

À ma chère mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien-être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, puisse Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mon très cher père :

Aucune dédicace ne pourra jamais véritablement exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que je te porte. Tes efforts incessants, jour et nuit, pour assurer mon éducation et mon bien-être sont inestimables. Ce mémoire est le résultat des nombreux sacrifices que tu as faits pour que je puisse recevoir une éducation et une formation de qualité.

À mon grand frère NAOUFEL, ma grande sœur ANFEL, et mes deux petites sœurs BOUCHRA et IKRAM, Vos encouragements constants, votre soutien indéfectible et votre présence réconfortante ont été essentiels tout au long de mon parcours. Vous avez partagé mes joies et mes peines, transformant chaque défi en une aventure collective.

À mon fiancé Mohamed Al Amine qui n'a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes recherches. Ta présence à mes côtés a été un réel soutien, ta compréhension et ton réconfort m'ont permis de traverser les moments les plus difficiles.

À ma chère tante, Vous avez toujours été là pour moi, Votre soutien indéfectible et vos encouragements ont été d'une aide précieuse tout au long de mes études.

A ma belle-sœur MARWA, que je la souhaite du fond du mon cœur une vie remplie de bonheur, de santé et de la joie.

À mes deux fidèles amies depuis l'enfance DOUAA et IMAN.

À mon binôme et amie d'études, AMANI depuis le début, notre première année universitaire, nous avons traversé ensemble cette aventure académique. Nos heures passées à travailler, à échanger et à nous soutenir mutuellement ont renforcé les liens d'une amitié précieuse. Merci pour tout ce que tu as apporté à cette aventure académique.

À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation, et tous mes collègues de département de pétrochimie.

SAMAH

LISTE DE FIGURES

Figure I. 1 : Exemples d'utilisations commerciales courantes du PLA (acide poly lactique) dans le domaine de l'emballage alimentaire.....	11
Figure II.1 : Présentation des profils de libération prolongé et immédiate.....	15
Figure II.2 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).....	16
Figure II.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile.....	22
Figure II.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.....	22
Figure II .5 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif).....	23
Figure II .6: Schémas d'un dispositif à réservoir	25
Figure II.7 : Pompe osmotique sans membrane de séparation – 1. Orifice ; 2. Membrane Semi-perméable ; 3. Couche renfermant PA ; 4. Couche refermant un hydro-colloïde Contenant le mélange osmotique.....	26
Figure III.1 : Représentation schématique des nanosphères et des nanocapsules avec le médicament piégé ou adsorbé à la surface des nanoparticules.....	37
Figure III.2 : Représentation schématique d'un liposome.....	38
Figure III.3 : Morphologies d'une microcapsule (a)et d'une microsphère (b) obtenues par la microscopie électronique à balayage (MEB).....	38
Figure III.4 : Principe de l'encapsulation par coacervation.....	43
Figure III.5 : Principe d'un procédé d'encapsulation hot-melt.....	44
FigureIII.6: Procédé de microencapsulation par évaporation de solvant	45
Figure III.7 : Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interfaciale.....	46
Figure III.8 : Différentes étapes de la fluidisation.....	47
Figure III.9. Schéma de congélation de gouttes.....	48
Figure III.10 : Formation des eicosanoides.....	54
FigureIII.11 : Structure chimique du diclofénac.....	57
Figure IV.1 : Aspect de la Gomme Xanthane.....	61
FigureIV.2 : Carapaces de crevettes(1) ; nettoyé (2) ; et séchées(3).....	63
Figure IV.3 : Etapes d'extraction de chitine et chitosane.....	65
Figure V.1 : Courbe d'étalonnage du diclofénac sodique dans la solution tampon à ph=6,8.....	81
Figure V.2 : Spectre infra-rouge du diclofénac sodique.....	84

Liste De Figures

Figure V.3 : Spectre infra-rouge de Chitosane.....	84
Figure V.4 : Spectre infra-rouge de la Gomme Xanthane.....	85
Figure V.5 : Spectre infra-rouge de l'essai F1 par gélotion ionotropique.....	85
Figure V.6 : Spectre infra-rouge de l'essai F2 par gélotion ion tropique.....	86
Figure V.7 : Spectre infra-rouge de l'essai F3 par émulsification/séchage.....	86
Figure V.8 : Spectre infra-rouge de l'essai F4 par émulsification/séchage.....	87

LISTE DE TABLEAUX

Tableau I.1 : Principaux biopolymères.....	9
Tableau I.2 : Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendue.....	10
Tableau II.1 : Facteurs influençant la diffusion d'une substance dissoute à travers un réseau polymérique (membrane d'enrobage ou système matriciel)	19
Tableau II.2 : Mécanismes d'érosion de quelques biopolymères.....	27
Tableau III.1 : Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures de microparticules	41
Tableau III.2 : Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures de nanoparticules.....	48
Tableau IV.1 : Propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium.....	60
Tableau IV.2 : Propriétés physico-chimiques de la Gomme Xanthane.....	61
Tableau IV.3 : Propriétés physico-chimiques du chitosane.....	62
Tableau IV.4 : Propriétés physico-chimiques de l'huile de vaseline.....	67
Tableau IV.5 : Propriétés physico-chimiques du chlorure de calcium.....	68
Tableau IV.6 : Propriétés physico-chimiques de l'acide acétique.....	68
Tableau IV.7 : Composition qualitative et quantitative des essais de formulation réalisés par les deux procédés	70
Tableau V.1 : Aspect macroscopique des microparticules obtenues par gélation ionotropique.....	75
Tableau V.2 : Aspect macroscopique des microparticules obtenues par émulsification/séchage.....	76
Tableau V.3 : Aspect microscopique des microparticules obtenues par gélation ionotropique.....	78
Tableau V.4 : Aspect microscopique des microparticules obtenues par émulsification/séchage.....	79
Tableau V.5 : Absorbance des étalons en fonction de la concentration.....	81
Tableau V.6 : Présentation des taux d'encapsulation obtenus par gélation ion tropique.....	82
Tableau V.7 : Présentation des taux d'encapsulation obtenus par émulsification/ séchage.....	87
Tableau V.8 : Echantillons utilisés pour caractérisation IR	87

Liste Des Tableaux

Tableau V.9 : Pics caractéristiques du diclofénac de sodium.....	87
Tableau V.10 : Pics caractéristiques de la Gomme Xanthane.....	87
Tableau V.11 : Pics caractéristiques du chitosane.....	88
Tableau V.12 : Pics caractéristiques de l'A1.....	88
Tableau V.13 : Pics caractéristiques de l'A2.....	89
Tableau V.14 : Pics caractéristiques de l'A3.....	89
Tableau V.15 : Pics caractéristiques de l'A4.....	89

Liste Des Abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AI	: Anti-inflammatoires
AINS	: Anti-inflammatoires non Stéroïdien
AIS	: Anti-inflammatoires Stéroïdien
ASTM	: American Society for Testing and Materials
COX	: Cyclo-oxygénase
COXIBS	: Inhibiteurs COX-2 sélectif
DCFN	: Diclofénac sodique
FDA	: Food and Drugs Administration
HEC	: Hydroxyéthylcellulose
HPMC	: Hydroxypropylméthylcellulose
NC	: Nanocapsules
NS	: Nanosphères
PA	: Principe actif
PBSA	: Poly (butylène succinate adipate)
PBAT	: Poly (butylène adipate téréphtalate)
PCL	: Poly (caprolactone)
PEA	: Poly (ester amide)
PGA	: Poly (acide glycolique)
PHAs	: Polyhydroxyalkanoates
PHA	: Polyhydroxyalkanoate
PHV	: Poly (3-hydroxyvalérate)
PHBV	: Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate)
PGA	: Poly (acide glycolique)
PGs	: Prostaglandine
PLA	: Poly lactique acide
RMN	: Résonance magnétique nucléaire
TM	: Tonne métrique
UICPA	: Union internationale de chimie pure et appliqué

TABLE DES MATIERS

Résumé

Remerciement

Dédicace

Liste des figures.....I

Liste des tableaux..... III

Liste des abréviations..... V

Introduction générale 1

Partie théorique

Chapitre I : Biopolymères

I.1.Introduction.....3

I.2. Biopolymères.....3

I.2.1. Définition d'un biopolymère.....3

I.2.2. Types de biopolymères.....4

I.2.3.Propriétés des biopolymères.....4

I.2.3.1. Biodégradabilité.....5

I.2.3.2. Biocompatibilité5

I.2.3.3. Biocompatibilité et biorésorbabilité6

I.2.3.4. Propriétés chimiques.....6

I.2.4. Avantages et inconvénients des biopolymères6

I.2.4.1. Principaux avantages des biopolymères6

I.2.4.2. Inconvénients des biopolymères7

I.2.5.Classification des polymères biopolymères8

I.2.5.1. Biopolymères issus des ressources renouvelables8

I.2.5.2. Biopolymères d'origine bactérienne8

I.2.5.3. Biopolymères issus des
biotechnologies.....9

I.2.6. Applications des biopolymères10

I.2.6.1. Application dans l'emballage11

I.2.6.2. Applications médicales11

I.2.6.3. Applications agricoles12

Table Des matières

I.3.Conclusion	13
Chapitre II : Libération prolongée des médicaments	
II .1. Introduction.....	14
II .2. Définition.....	14
II .3. Classification des formes à libération prolongée.....	15
II.3.1. Libération prolongée.....	15
II .3.1.1. Concept de la libération prolongée.....	16
II .3.1.2. Conception des systèmes à libération prolongée.....	17
II .3.1.2. 1. Propriétés physicochimiques.....	17
II .3.1.2. 2. Mécanisme de la libération prolongée.....	18
II .3.1.3. Intérêt et limites des formes à libération prolongée.....	19
II .3.1.4. Systèmes à libération prolongée.....	20
II .3.1.5. Polymères responsable à la libération prolongée.....	26
II.4. Définition et fonctions des polymères.....	27
II.4.1.Techniques de caractérisation des polymères.....	29
II.4.2.Conditions d'utilisation des polymères en libération prolongée.....	29
II.4.3.Principes du transport à travers un réseau polymérique	30
II.5. Matrices hydrophiles à base de polysaccharide pour libération prolongée de médicaments.....	31
II.5.1 Dérivés cellulosiques.....	31
II.5.2. Amidon.....	32
II.5.3. Gomme xanthane.....	33
II.5.4. Gomme guar	33
II.5.5. Chitosane.....	34
II.6.Conclusion.....	35

Chapitre III : Microencapsulation et Les anti-inflammatoires

III.1.Introduction.....	36
III.2.Définition.....	36
III.2.1. Nanoparticules.....	36
III.2.2.Liposomes.....	37
III.2.3. Microparticules	38
III.3.Caractéristiques physico-chimiques des microparticules.....	39
III.4.Objectifs de la microencapsulation	39
III.5.Critères de la formulation et du procédé.....	40
III.6.Différents procédés de la microencapsulation.....	41
III.6.1.Procédés physico-chimiques.....	42
III.6.2. Procédés chimiques.....	45
III.6.3.Procédés mécaniques	46
III.7.Principaux matériaux de la microencapsulation	48
III.8.Domainses d'utilisation de la microencapsulation.....	49
III.9. Anti-inflammatoires.....	50
III.9.1. Une inflammation.....	50
III.9.2.Types des anti-inflammatoires.....	51
III.9.3. Propriétés pharmacologiques des (AINS)	52
III.9.4. Indications thérapeutiques des AINS	52
III.9.5.Mécanisme d'action des AINS	53
III.9.6. Classification des AINS	55
III.9.7. Effet indésirables des AINS.....	55
III.9.8. Diclofenac de sodium.....	56
III.10. Conclusion.....	58

Table Des matières

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Objectif	60
IV.1. Matières premières et matériels utilisés	60
IV.1.1. Matières premières.....	60
IV.1.2. Appareillage.....	69
IV.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire	69
IV.2. Méthodes de préparation des microcapsules.....	69
IV.3. Méthodes de caractérisation	72
IV.3.1. Aspect macroscopique	72
IV.3.2. Aspect microscopique	72
IV.3.3. Spectroscopie UV-visible.....	72
IV.3.3.1. Principe de la spectrophotométrie UV/visible.....	72
IV.3.3.2. Préparation des solutions standards.....	73
IV.3.3.3 Préparation des échantillons à analyser.....	73
IV.3.4. Analyse par spectroscopie Infra-Rouge	74

Chapitre V : Résultats et discussion

V.1. Introduction	75
V.2. Caractérisation macroscopique.....	75
V.3. Caractérisation microscopique.....	78
V.4. Caractérisation par Spectroscopie UV-visible.....	81
V.5. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge.....	83
V.6. Conclusion.....	91
Conclusion générale.....	93

Références bibliographiques

Annexe A

INTRODUCTION GENERALE

De nos jours, le contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments est un sujet d'intérêt majeur dans le développement des formes galéniques, visant à améliorer l'efficacité thérapeutique et le confort des patients. L'ajustement des technologies de libération des médicaments doit profiter au patient en assurant une réponse adaptée aux variations de pH et aux durées de libération [1].

Les formulations à libération prolongée sont particulièrement avantageuses car elles réduisent les effets secondaires associés à une libération rapide du principe actif et diminuent la fréquence des administrations, prolongeant ainsi l'effet thérapeutique. Ces formulations sont conçues pour encapsuler, enrober ou intégrer le principe actif dans une matrice, permettant une libération contrôlée et progressive [1].

Dans notre étude, nous avons mis en œuvre des polymères naturels comme excipients en raison de leurs avantages pour l'administration orale d'agents actifs. L'intérêt pour les polymères, et plus particulièrement les biopolymères repose sur leur biodégradabilité, leur très grande diversité de composition, d'architecture et de fonctionnalisation, leur non-toxicité et biocompatibilité pour nombre d'entre eux.

La Gomme Xanthane, par exemple, est un polymère naturel couramment utilisé grâce à sa simplicité, son faible coût, sa biodégradabilité et sa biocompatibilité. Administré par voie orale, il n'est pas toxique et offre des effets protecteurs sur la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Le chitosane est un autre polymère naturel largement utilisé dans diverses formulations pharmaceutiques

L'objectif principal de ce travail est de prolonger la libération d'un principe actif, le diclofénac sodique, en utilisant deux techniques d'encapsulation distinctes : la gélification ionotrope et l'émulsification/séchage.

Notre travail est structuré en deux parties :

Première partie (partie théorique) est subdivisée en trois chapitres

- **Premier chapitre** : Ce chapitre propose une revue bibliographique approfondie des biopolymères. Il examine les caractéristiques uniques des biopolymères, leur classification

Introduction Générale

en fonction de leur origine, ainsi que leurs propriétés spécifiques telles que la biodégradabilité et la biocompatibilité. En outre, le chapitre explore les avantages et inconvénients des biopolymères et décrit leurs principales applications dans différents domaines.

- **Le deuxième chapitre :** Ce chapitre examine en profondeur la libération prolongée des médicaments, en abordant sa définition, sa classification, les principes fondamentaux et les mécanismes, en mettant l'accent sur les systèmes matriciels et réservoirs, ainsi que sur les polymères responsables de cette libération prolongée
- **Le troisième chapitre :** Ce chapitre explore la microencapsulation, en définissant ses concepts et en examinant les caractéristiques physico-chimiques des microparticules. Il aborde les objectifs, les critères de formulation et de procédé, ainsi que les différents procédés de microencapsulation. En outre, il présente les principaux matériaux utilisés dans ce processus et explore les domaines d'application de la microencapsulation aussi les anti-inflammatoires, détaillant leurs types, leurs propriétés pharmacologiques, leurs mécanismes d'action, et leurs effets indésirables, avec un accent sur le diclofénac de sodium.

Deuxième partie (partie expérimental) : est subdivisé en deux chapitres

- **Chapitre quatre :** décrit la zone d'échantillonnage, le procédé d'extraction du biopolymère (chitosane), les deux procédés d'encapsulation du principe actif et les méthodes de caractérisation
- **Cinquième chapitre :** nous présentons une récapitulation des résultats de notre étude

On conclure par une conclusion générale .

Partie théorique

Chapitre I : Biopolymères

I.1.Introduction

Les biopolymères sont une classe principale de matériau fonctionnel adapté aux applications à forte valeur ajoutée et suscitent un grand intérêt chez les chercheurs et les professionnels de diverses disciplines. La recherche interdisciplinaire est importante pour comprendre les aspects fondamentaux et appliqués des biopolymères afin de résoudre plusieurs problèmes complexes liés à la bonne santé et au bien-être. Pour réduire l'impact environnemental et la dépendance aux combustibles fossiles, de nombreux efforts ont été déployés pour remplacer les polymères synthétiques par des matériaux biodégradables, en particulier ceux issus de ressources naturelles. À cet égard, de nombreux types de biopolymères naturels ont été développés pour répondre aux besoins toujours croissants. Ces biopolymères sont actuellement utilisés dans les applications alimentaires et étendent leur utilisation dans les industries pharmaceutique et médicale en raison de leurs propriétés uniques [1].

I.2.Biopolymères

Les biopolymères sont des polymères produits par des organismes vivants et contiennent des unités monomères qui sont liées de manière covalente pour former de plus grandes structures. Les biopolymères sont des classes de matériaux diverses et remarquablement polyvalentes qui sont soit produites par des systèmes biologiques, soit synthétisées à partir de matières premières biologiques. Les biopolymères ont diverses applications dans les domaines de la médecine, de l'alimentation, de l'emballage et des industries pétrolières. Les polymères ont des propriétés qui les rendent adaptés à une utilisation dans la protection des produits contre l'humidité, l'augmentation de la durée de conservation et la facilitation de la distribution des produits. Les biopolymères, comme l'amidon, servent de matrice pour la synthèse de nanoparticules. La capacité mondiale de production de polymères est estimée à atteindre 766 000 tonnes métriques (TM) d'ici 2009 et 1,5 million de (TM) d'ici 2015[2].

I.2.1. Définition des biopolymères

Les biopolymères sont les substances organiques présentes dans les sources naturelles. Le terme biopolymères provient des mots grecs bio et polymère, représentant la nature et les organismes vivants. De grandes macromolécules composées de nombreux motifs répétitifs sont connues sous le nom de biopolymères. Selon la définition de l'union internationale de

Chapitre I : Biopolymères

chimie pure et appliqué (UICPA), une macromolécule définit une seule molécule. Les biopolymères sont considérés comme biocompatibles et biodégradables, ce qui les rend utiles dans différentes applications, telles que les films comestibles, les émulsions, les matériaux d'emballage dans l'industrie alimentaire et en tant que matériaux de transport de médicaments, implants médicaux comme les organes médicaux, la cicatrisation des plaies, les échafaudages tissulaires et les matériaux de pansement dans l'industrie pharmaceutique. Les macromolécules les plus courantes sont les biopolymères, qui comprennent des acides nucléiques, des protéines, des glucides, des lipides, et des molécules non polymères géantes telles que les lipides et les macrocycles, les macromolécules les plus fréquentes. Les plastiques, les fibres synthétiques, et les matériaux expérimentaux comme les nanotubes de carbone, sont des exemples de macromolécules synthétiques.

En plus des unités répétitives d'acides nucléiques, de saccharides ou d'acides aminés, leurs squelettes moléculaires peuvent contenir une variété de chaînes latérales chimiques contribuant aux fonctions des molécules. L'acide polylactique (PLA) et les polyhydroxyalkanoates (PHAs) sont deux exemples de biopolymères trouvés dans des microorganismes ou des organismes génétiquement modifiés utilisant des méthodes chimiques traditionnelles. Il s'agit notamment de polysaccharides issus de la cellulose et de protéines dérivées du collagène ou du lait. La synthèse biotechnologique de biopolymères avec des qualités personnalisées adaptées aux applications médicales à haute valeur ajoutée, telles que l'ingénierie tissulaire et la livraison de médicaments, est rendue possible grâce à la modification génétique de microorganismes [1].

I.2.2. Types de biopolymères

On dénombre différents types de biopolymères que l'on peut regrouper en trois classes

- polymères biodégradables : ce sont des polymères d'origine fossile (issus du pétrole) auxquels est ajouté un additif qui permet de favoriser leur dégradabilité ;
- Biopolymères de biomasse : ce sont les polymères issus de la biomasse ; il en existe trois sortes :
 - biopolymères issus de la faune et de la flore : cette famille comprend par exemple l'amidon, la cellulose, les protéines, etc ;
 - biopolymères produits par polymérisation chimique : cette famille est essentiellement constituée des acide polylactique (PLA) ;

Chapitre I : Biopolymères

- biopolymères produits par des micro-organismes génétiquement modifiés comme par exemple, le polyhydroxyalkanoate (PHA), le poly (3-hydroxyvalérate) (PHV), et le poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) (PHBV) [3].

I.2.3. Propriétés des biopolymères

Les biopolymères, en raison de leur structure chimique unique, présentent plusieurs propriétés intéressantes qui les rendent attrayants pour diverses applications industrielles dans le domaine des plastiques. Parmi ces propriétés, on peut citer :

I.2.3.1. Biodégradabilité

La biodégradabilité se distingue comme l'attribut essentiel pour évaluer l'influence d'un produit organique sur son environnement. Elle représente le processus naturel par lequel la matière organique se décompose. Ce phénomène résulte de la présence de liaisons chimiques, telles que les esters ou les amides, qui se rompent aisément, générant ainsi des composés moléculaires simplifiés et des fragments de dimensions réduites. Quatre éléments jouent un rôle déterminant dans ce processus : d'abord, les micro-organismes qui sont nécessaires pour amorcer la biodégradation ; ensuite, l'humidité, l'oxygène et la température. Il est essentiel de prendre en compte la période requise pour que les matériaux se biodégradent complètement, pour être assimilés par la biosphère. Cette durée revêt une importance significative selon l'usage du matériau, car une décomposition trop rapide ou trop lente peut ne pas être avantageuse. La biodégradabilité peut être extrêmement bénéfique dans diverses applications, même en dehors des installations de compostage. Le paillage agricole en est un excellent exemple. L'utilisation de matériaux biodégradables pour le paillage présente l'avantage supplémentaire de contribuer à la fertilité du sol au fil du temps, car ces matériaux se dégradent et fournissent des éléments nutritifs aux plantes [4].

I.2.3.2. Biocompatibilité

Le compostage représente une gestion intentionnelle et améliorée du processus naturel de biodégradation. De ce fait, tout matériau biodégradable est de nature intrinsèquement compostable. Le choix de la comptabilité présente l'avantage de réguler plus efficacement le processus en contrôlant le niveau d'aération, d'humidité et de température. Grâce à l'optimisation du système, la durée nécessaire pour le compostage peut être réduite de 6 mois

Chapitre I : Biopolymères

à seulement 45 jours. Ainsi, selon les critères de la norme ASTM, un matériau compostable doit être capable de se décomposer biologiquement pour former un compost [4].

I.2.3.3. Biocompatibilité et biorésorbabilité

Un matériau biocompatible est défini comme un matériau capable de remplir une fonction spécifique avec une réponse adaptée, sans causer d'effets indésirables sur l'environnement biologique où il est utilisé. En plus de cette biocompatibilité, il existe une recherche active pour développer des matériaux biorésorbables adaptés à des applications médicales particulières. Ces matériaux peuvent se décomposer naturellement dans le corps humain, puis être remplacés par des tissus vivants. Les biopolymères, par exemple, subissent une dégradation naturelle dans l'organisme humain par hydrolyse enzymatique, libérant des molécules assimilables et non toxiques [4].

I.2.3.4. Propriétés chimiques

La présence de certaines fonctions chimiques sur les molécules confère des propriétés spécifiques et favorise leur capacité à réagir avec d'autres molécules. Leur réactivité découle notamment de la présence de fonctions telles que les groupes alcool, acide, amine ou aldéhyde, qui réagissent aisément grâce à leurs sites nucléophiles et électrophiles.

Par ailleurs, la présence de certaines insaturations et de groupements hydroxyles sur les chaînes alkyles des triglycérides permet leur fonctionnalisation, conduisant à la formation de polyuréthanes, polyamides ou polyesters. Cette fonctionnalisation offre la possibilité de modifier les propriétés physiques et mécaniques de polymères, ainsi que leurs applications [4].

I.2.4. Avantages et inconvénients des biopolymères

I.2.4.1. Principaux avantages des biopolymères [5,6]

- Un avantage majeur des plastiques biodégradables est leur capacité à réduire les déchets permanents, en se décomposant efficacement aux côtés des déchets organiques, ce qui facilite le recyclage ;
- Ils sont particulièrement utiles pour remplacer les plastiques conventionnels, par exemple dans la fabrication de sacs ;

Chapitre I : Biopolymères

- Il est bien établi que les plastiques à base de bio ont une empreinte carbone significativement plus faible que les plastiques traditionnels ;

- Il convient de souligner que l'empreinte carbone des bioplastiques dépend fortement de la façon dont le carbone est capturé par la plante lors de sa croissance. Un bioplastique fabriqué à partir d'une source biologique capture le CO₂ capturé par la plante lors de la photosynthèse. Si ce bioplastique se dégrade ensuite en CO₂ et en eau, cette séquestration est inversée. En revanche, un bioplastique conçu pour être permanent, similaire au polyéthylène ou à d'autres plastiques conventionnels, stocke le CO₂ de manière permanente. Même si le plastique est recyclé à plusieurs reprises, le CO₂ initialement capturé dans l'atmosphère reste séquestré ;

- Un avantage supplémentaire est l'efficacité énergétique : le coût énergétique de fabrication des plastiques biodégradables est généralement inférieur à celui des plastiques issus du pétrole ;

- Les plastiques biodégradables proviennent de biomasse, ce qui leur confère potentiellement une neutralité en carbone et en émissions de gaz à effet de serre.

I.2.4.2. Inconvénients des biopolymères

Outre les nombreux avantages significatifs des plastiques biodégradables, il convient de noter plusieurs inconvénients [5 ,6] :

- **Problème du recyclage**

Les plastiques biodégradables peuvent contribuer à la pollution du sol, de l'eau et de l'environnement. Même s'ils se décomposent en particules plus petites, leur élimination reste potentiellement nocive pour l'écosystème. De plus, leur similarité avec les plastiques conventionnels nécessite des indications claires pour l'étiquetage, l'élimination et le recyclage. Cette nécessité découle du risque que ces polymères biodégradables polluent les flux de recyclage des plastiques traditionnels.

- **Le coût de production**

En outre, les bioplastiques sont généralement deux fois plus coûteux que les plastiques conventionnels. Cependant, ils pourraient devenir compétitifs avec les sources alimentaires,

Chapitre I : Biopolymères

car leur production à partir de ressources renouvelables pourrait réduire la disponibilité de matières premières nécessaires à d'autres industries.

I.2.5. Classification des biopolymères

Il y a quatre principales familles de polymères biodégradables, comme exposé ci-dessous. Des exemples sont répertoriés dans le tableau I.1.

I.2.5.1. Biopolymères issus des ressources renouvelables

Les polymères dérivés de ressources renouvelables, également connus sous le nom de biomatériaux ou biopolymères, sont des macromolécules naturelles compostables et renouvelables. Ils sont issus de divers agro composés tels que les polysaccharides, les protéines ou les lignines. De nature plutôt hydrophile, la plupart peuvent être utilisés à l'état naturel ou plastifié, servir de charge ou être modifiés par des réactions chimiques. Les polysaccharides peuvent être d'origine bactérienne (xanthane), végétale (cellulose, amidon, pectines, alginates) ou animale (chitine, chitosane). Les plus couramment utilisés sont l'amidon et la cellulose, qui sont des macromolécules glucidiques [7].

I.2.5.2. Biopolymères d'origine microbienne

Les polymères d'origine microbienne sont des polyesters produits par des microorganismes lors de la fermentation de matières premières naturelles. Ces polymères peuvent être produits ou générés par ces microorganismes. La famille des polymères d'origine microbienne se compose principalement des poly (hydroxyalcanoates) (PHA), qui sont des polymères homopolymères, notamment le poly (hydroxybutyrate) (PHB), ainsi que des copolyesters comme le poly (hydroxybutyrate-co-hydroxyvalérate) (PHBV). Dans le PHBV, le rapport entre les monomères d'hydroxyvalérate et d'hydroxybutyrate peut varier, ce qui influence les propriétés finales du matériau. Ces polymères sont d'un grand intérêt dans divers domaines, notamment dans la fabrication de plastiques biodégradables et de biomatériaux [8].

Chapitre I : Biopolymères

I.2.5.3. Biopolymères issus des biotechnologies

Ces polymères sont considérés comme issus des biotechnologies car leur fabrication implique la polycondensation, un processus de chauffage, de monomères naturels ou identiques aux composés naturels. Un exemple bien connu est le PLA (Polyacide Lactique), qui est produit par la polymérisation de molécules d'acide lactique. Le monomère requis pour la synthèse du PLA est obtenu par fermentation bactérienne à partir de ressources renouvelables. Ce processus de fabrication est considéré comme plus durable et respectueux de l'environnement car il utilise des matières premières renouvelables et biologiques, réduisant ainsi la dépendance aux ressources fossiles et les émissions de gaz à effet de serre associées [8].

Tableau I. 1 : Principaux biopolymères [8].

Les biopolymères issus des ressources renouvelables	Les biopolymères d'origine microbienne	Les biopolymères issus des biotechnologies
Xanthane	PHB	PLA
Cellulose	PHBV	
Amidon		
Chitine		

Chapitre I : Biopolymères

I.2.6. Applications des biopolymères

L'adoption généralisée des biopolymères est limitée par la compétition des polymères traditionnels, moins coûteux et mieux connus des utilisateurs. De plus, le manque d'infrastructures pour leur recyclage ou compostage constitue un obstacle majeur, nécessitant d'importants investissements pour leur développement, les biopolymères sont destinés aux les Tableaux (I .2) [9].

Tableau I. 2 : Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues [9].

Biopolymères	Propriétés spécifiques	Applications attendues
Polymères à base d'amidon	Antistatique, anti condensation, toucher naturel	Emballages et sacs, pellicules alimentaires, produits d'hygiène, sacs de pomme de terre, couverts jetables, plateaux de légumes, filets
Polymères à base de cellulose	Transparence, antistatique	Emballages pellicule alimentaire, pellicules diverses
Polymères à base de protéines	Consommable, grande diversité chimique des acides aminés, perméabilité sélective aux gaz	pharmaceutique, emballages alimentaires
Polymères à base d'huile	incluent	Peinture, vernis
Polymères de synthèse à base d'acide lactique	Anti condensation, brillance, antibactérien	Raviers et pots, bouteilles d'eau et de lait, gobelets jetables, fenêtres transparentes

Chapitre I : Biopolymères

		d'emballage, emballages divers, textiles
Polyesters bactériens (polyhydroalkanoates)	Propriétés piézoélectriques, anti-oxydantes, insolubilité dans l'eau	Emballage cosmétique, pellicules, rapiers et couverts jetables, médical, emballage rigide
Caoutchouc	Élastomère	Vulcanisation

Trois principaux domaines d'application sont distingués en ce qui concerne les propriétés des biopolymères : la médecine, l'agriculture et les emballages, et ils sont généralement utilisés dans des applications de courte durée [9].

I.2.6.1. Application dans l'emballage alimentaire

Dans le domaine des emballages alimentaires, l'utilisation de matériaux biosourcés nécessite de prendre en compte diverses contraintes, notamment en ce qui concerne le contact avec les aliments. *Philippe Evon* souligne qu'en cas de contact avec de l'eau ou de variation de l'humidité atmosphérique, les biopolymères utilisés peuvent présenter des limitations en termes de performance. Dans de telles situations, il peut être nécessaire d'incorporer des bioplastiques de synthèse, souvent dérivés également de sources végétales, pour améliorer les propriétés des emballages et assurer leur efficacité [9].



Figure I. 1 : Exemples d'utilisations commerciales courantes du PLA (acide polylactique) dans le domaine de l'emballage alimentaire [10].

Chapitre I : Biopolymères

I.2.6.2. Applications médicales

Les premières applications des biopolymères se trouvent dans le domaine médical en raison de leur valeur ajoutée significative, justifiant ainsi leur coût initial élevé. Les applications médicales sont diverses, car plusieurs biopolymères sont à la fois biocompatibles et biodégradables. Ils sont utilisés pour diverses applications telles que l'encapsulation de médicaments à libération contrôlée, les fils de suture, les vêtements et accessoires médicaux, la peau artificielle, ainsi que les vis et les ligaments artificiels. Différents types de biopolymères sont couramment utilisés dans le domaine médical, notamment le PLA, le poly (acide glycolique) (PGA), les PHA et la cellulose. Ces matériaux offrent des avantages uniques en termes de biocompatibilité et de biodégradabilité, ce qui les rend particulièrement adaptés pour un large éventail d'applications médicales [5].

I.2.6.3. Applications agricoles

Depuis l'introduction des films plastiques dans les années 1930-1940, notamment dans le cadre des serres agricoles, l'utilisation des polymères en agriculture n'a cessé de croître. Les applications les plus courantes comprennent :

1. La libération contrôlée de pesticides et de nutriments ;
2. Le conditionnement des sols pour améliorer leur structure et leurs propriétés physiques ;
3. La protection des graines contre les conditions environnementales défavorables et les prédateurs ;
4. La protection des plants contre les maladies, les insectes et les mauvaises herbes.

Ces applications démontrent l'importance croissante des polymères dans l'agriculture moderne, en offrant des solutions efficaces pour améliorer les rendements, réduire les pertes et favoriser une production agricole durable [5].

Chapitre I : Biopolymères

Conclusion

Les biopolymères sont devenus de plus en plus populaires dans l'industrie en raison de leur durabilité et de leur disponibilité accrue. Ils sont largement utilisés dans des applications telles que l'emballage alimentaire et la médecine en raison de leur biodégradabilité et de leur biocompatibilité. Cependant, leur rentabilité doit encore être améliorée pour soutenir leur utilisation à grande échelle. En conclusion, les biopolymères représentent une solution prometteuse pour relever les défis environnementaux et médicaux [1].

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

II .1. Introduction

Dans le domaine de la médecine humaine, l'étude des systèmes de libération prolongée a commencé comme une simple curiosité à la fin des années 60, mais est aujourd'hui devenue un domaine majeur et une véritable industrie. Au cours des trois dernières décennies, la recherche dans ce domaine s'est largement concentrée sur le contrôle de la vitesse de libération des agents thérapeutiques afin de maintenir des concentrations sériques pharmacologiquement efficaces sur une période prolongée [11].

La mise au point d'une formulation à libération prolongée permet de réduire les effets secondaires associés à une libération massive du principe actif et de réduire la fréquence des prises en prolongeant l'effet analgésique. De plus, cela résout le problème des principes actifs ayant une courte demi-vie. Pour contrôler la libération progressive du principe actif au fil du temps, celui-ci est formulé de manière à être contenu dans un "Drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice, d'où il sera libéré progressivement [12].

Les polymères ont été employés pendant beaucoup d'années comme excipients dans les formes conventionnelles à libération immédiate par la voie orale, jouant un rôle dans le processus de fabrication ou pour protéger la drogue contre la dégradation pendant le stockage.

Actuellement, leur implication dans la conception de divers systèmes de libération prolongée et dans l'optimisation des médicaments est de plus en plus significative. Les matériaux polymériques peuvent être synthétiques, semi-synthétiques ou naturels, et leur fonction varie selon le mécanisme de libération et la forme pharmaceutique utilisée [13].

II .2. Définition

La libération prolongée implique que le principe actif est progressivement libéré de sa formulation pharmaceutique sur une période de temps prolongée, parfois à un rythme constant. L'objectif est d'atteindre des concentrations plasmatiques stables ou de diminuer la fréquence d'administration pour les principes actifs à action rapide, afin de prolonger leur effet [14].

Dans ce type de préparation, la vitesse de libération de la substance active est plus lente que celle de la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue. La libération peut être prolongée en introduisant le Principe actif (PA) au sein d'un système ou une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. [15]

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

Ce profil de libération contrôlée avec une vitesse de libération qui compenserait l'élimination correspondrait au cas « profil idéal » recherché, servant à réduire les prises journalières, diminuer les effets indésirables par suppression des pics plasmatiques et à améliorer l'observance des patients [16].

II .3. Classification des formes à libération prolongée

II.3.1. Libération prolongée

La libération prolongée est basé sur deux principes :

- La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption ;
- La durée de cette libération augment avec le temps. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices [12].

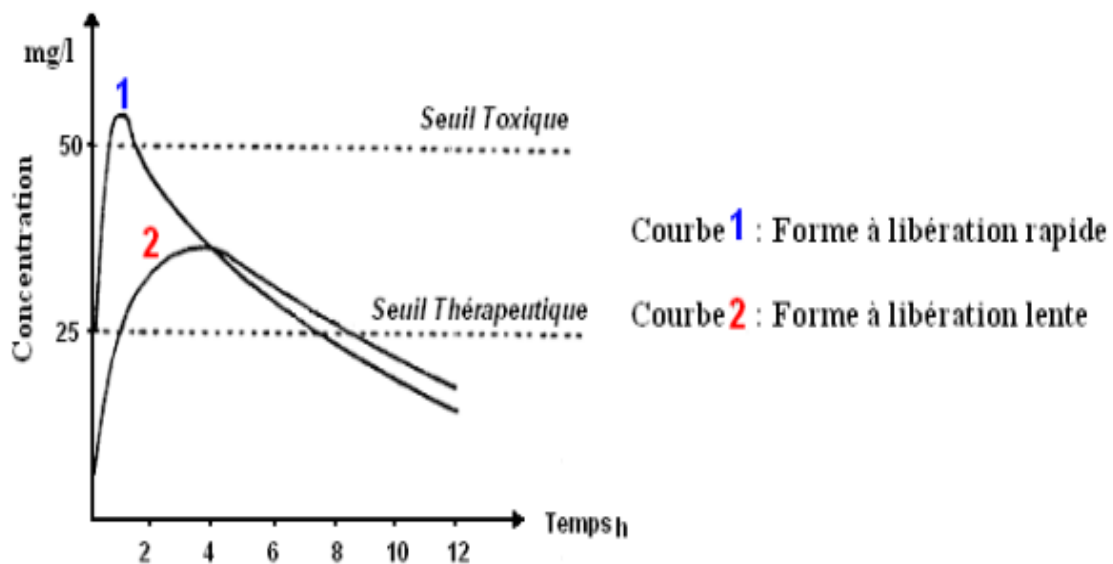


Figure II.1 : Présentation des profils de libération prolongé et immédiate [18].

II .3.1.1. Concept de la libération prolongée

Un système de libération prolongée comprend un principe actif et le matériau qui contient ce principe actif. Le choix du principe actif ainsi que du polymère présentant les propriétés recherchées est un élément clé dans la conception d'un système de libération prolongée [17].

Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront la fenêtre thérapeutique que pendant une courte période, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non respect de la dose prescrite.

Le seul moyen d'éliminer les pics et les creux des concentrations plasmatiques d'une thérapie conventionnelle, était une perfusion intraveineuse permanente, méthode lourde coûteuse.

Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration.

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement [18].

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

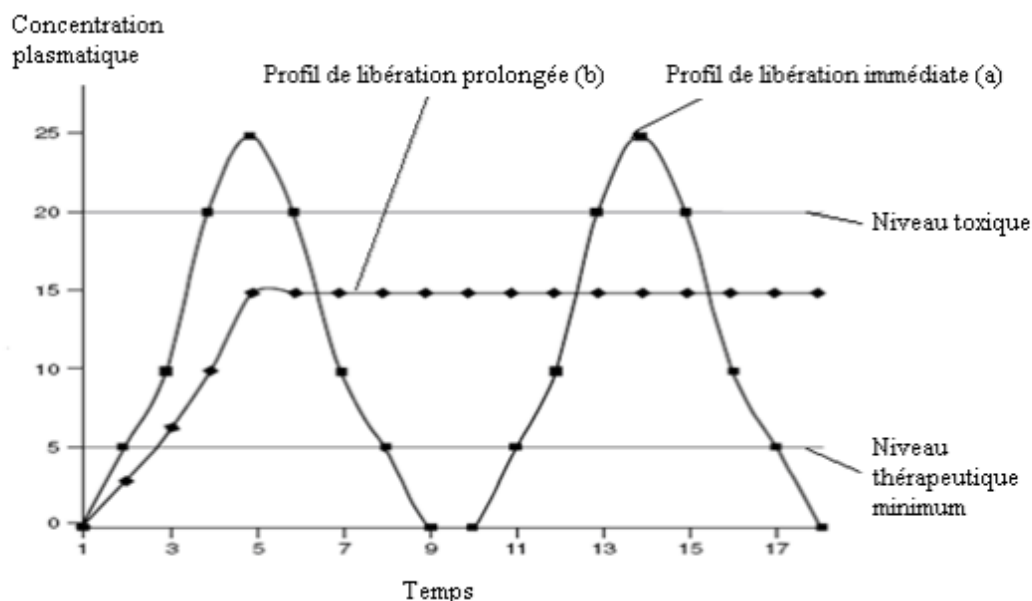


Figure II.2 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b) [18].

II .3.1.2. Conception des systèmes à libération prolongée

La conception d'un système de libération prolongée implique deux éléments clés.

Le principe actif et le matériau dans lequel celui-ci est encapsulé.

Le bon choix du principe actif et du polymère présentant les propriétés requises constitue un aspect essentiel de la conception d'un tel système. Avant de concevoir un tel système, il est essentiel de sélectionner la voie de libération des principes actifs en tenant compte de diverses considérations, telles que les propriétés physiques et chimiques du médicament, les doses du principe actif, la voie d'administration, le type de système de libération, l'effet thérapeutique recherché, la libération physiologique du médicament du système de livraison, la biodisponibilité du médicament au site d'absorption, ainsi que la pharmacodynamie des médicaments[19].

II .3.1.2. 1. Propriétés physicochimiques

Les caractéristiques physicochimiques des médicaments influent sur leur capacité de libération dans l'organisme, pouvant être évaluées par des expériences *in vitro*. Ces caractéristiques, telles que la solubilité aqueuse, la stabilité du médicament, la taille moléculaire, le coefficient de partage et la liaison aux protéines, peuvent entraver ou réduire

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

l'utilisation des médicaments dans les systèmes de libération contrôlée. Elles peuvent également restreindre les voies d'administration des médicaments et avoir un impact significatif sur les performances de libération [14].

➤ **La solubilité dans un milieu aqueux**

Les extrêmes en termes de solubilité dans l'eau d'un principe actif (PA) sont généralement peu souhaitables lors de la préparation de formulations à action prolongée. La principale raison de cette limitation est liée à la vitesse de dissolution du médicament. Un PA faiblement soluble dans l'eau présente des défis dans la conception d'un système à libération contrôlée, car la disponibilité du PA est déjà limitée par sa vitesse de dissolution. Dans certains cas, réduire la taille des particules à moins de 1 micromètre a permis une augmentation significative de la vitesse de dissolution des principes actifs peu solubles, rendant leur incorporation dans une formulation à action prolongée potentiellement plus avantageuse. Cependant, dans certains cas, en raison d'une vitesse de dissolution très élevée, les médicaments très solubles dans l'eau peuvent être difficiles à contrôler et/ou à prolonger leur libération à partir de formulations à action prolongée [20].

➤ **Coefficient de partage**

Le coefficient de partage et la taille moléculaire influencent non seulement la perméabilité d'un médicament à travers la membrane biologique, mais également la diffusion à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux de libération. En général, les médicaments ayant un coefficient de partage très élevé (c'est-à-dire très liposolubles) pénètrent facilement les membranes du corps, entraînant une accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique du tissu, puisqu'il doit traverser des barrières huileuses et aqueuses lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, un système à libération contrôlée semble peu utile pour ce type de PA [20].

➤ **Interaction avec les protéines plasmatiques**

L'interaction entre le PA et les protéines plasmatiques influence la durée d'action du médicament. Il est bien connu que les protéines sanguines sont généralement recyclées et non éliminées, de sorte que la liaison entre les protéines et le PA peut conduire à un dépôt du PA, produisant un profil de libération prolongée si un degré élevé de liaison se produit [20].

II .3.1.2. 2. Mécanisme de la libération prolongée

La régulation de la libération à travers la diffusion est le mécanisme le plus couramment utilisé parmi les systèmes de libération prolongée et contrôlée. La prolongation de la libération d'un principe actif (PA) est principalement réalisée par des processus de dissolution, de diffusion, ou par une combinaison de ces deux mécanismes [14].

La diffusion à travers un film fait référence à la capacité de pénétration d'une substance à travers une structure polymérique, représentant les contraintes géométriques rencontrées par cette substance lors de sa diffusion à travers un réseau polymérique. Il est important de ne pas confondre cette diffusion avec la diffusion d'une substance mise en solution ou dispersée dans une matrice. Ainsi, la diffusion d'un principe actif (PA) à travers une membrane d'enrobage dépendra de nombreux facteurs liés au film et/ou aux propriétés physico-chimiques de la substance incorporée (voir Tableau II.1). De même, la diffusion d'une substance à travers un système matriciel, qu'il soit hydrophile ou lipidique, sera influencée non seulement par les propriétés physico-chimiques inhérentes au PA, mais également par celles caractérisant le réseau matriciel, telles que l'hydrophilie, le degré de polymérisation, la vitesse de gélification et La dégradation progressive de la matrice [21].

Tableau II.1 : Facteurs influençant la diffusion d'une substance dissoute à travers un réseau polymérique (membrane d'enrobage ou système matriciel) [21].

Facteurs d'influence	Effet sur la diffusion
Plastifiant (uniquement systèmes enrobés)	+
Coalescence (uniquement systèmes enrobés)	-
Interaction	-
Mobilité	+
Poids moléculaire du PA	-
Cristallinité	-
Copolymérisation	+/-
Température	+

II .3.1.3. Intérêt et limites des formes à libération prolongée

Ces formes galéniques, présentent, sans toujours les réunir tous à la fois, plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles :

➤ **Avantages**

- Réduction du nombre de prises quotidiennes, ce qui économise du temps en milieu hospitalier, simplifie le traitement pour le patient et diminue le risque d'erreurs de dosage, favorisant ainsi une meilleure observance thérapeutique ;
- Maintien de concentrations sanguines efficaces sur une période prolongée pour les principes actifs ayant une demi-vie relativement courte, permettant par exemple un traitement continu, même la nuit, sans interruption, grâce à une libération continue pendant la période nocturne ;
- Réduction voire suppression des effets secondaires indésirables causés par des concentrations élevées de médicaments libérées rapidement au moment de l'administration ou de l'absorption ;
- Amélioration des conditions de traitement en atténuant ou en éliminant les fluctuations dans les profils plasmatiques qui surviennent après chaque dose administrée ;
- Réduction des effets secondaires indésirables associés parfois à des pics plasmatiques, tandis que la réponse thérapeutique peut être insuffisante en cas de concentrations faibles observées entre les doses [20].

➤ **Inconvénients**

Malgré ces avantages, il est important de prendre en compte certains inconvénients :

- Risque d'accumulation du principe actif si son élimination est lente et qu'une présence constante du médicament dans l'organisme est requise 24 heures sur 24 ;
- Difficulté à interrompre rapidement le traitement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance ;
- Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques, telles que l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle ;

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

- Efficacité réduite ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération ;
- Risque de toxicité dû à la libération de toute la dose pour les principes actifs ayant un faible indice thérapeutique et une toxicité élevée, car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent considérablement d'un individu à l'autre [22].

II .3.1.4. Système à libération prolongée

Il existe de nombreux types de systèmes à libération prolongée, chacun ayant ses propres exigences spécifiques quant aux matériaux utilisés. Ce phénomène découle principalement des progrès réalisés à la fois dans la synthèse de matériaux aux propriétés de plus en plus performantes et dans la compréhension d'un traitement plus adapté à des pathologies spécifiques.

À ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du principe actif (PA) à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale : les systèmes matriciels, les formulations enrobées, les résines échangeuses d'ions et les pompes osmotiques [14].

• Systèmes matriciels

Les systèmes matriciels, destinés à prolonger et/ou à contrôler la libération, sont des dispersions moléculaires ou particulaires uniformes d'un PA dans un support le plus souvent polymérique et résistant à la désagrégation. En effet, nous distinguons différentes natures de matrice : inertes, hydrophiles ou lipidiques [23].

La cinétique de libération obtenue n'est pas d'ordre zéro. Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution/diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps. Plus la concentration initiale de principe actif est élevée, plus sa libération est grande. La diminution de la vitesse de libération du principe actif en fonction du temps s'explique de la façon suivante :

- Au début, c'est le principe actif proche de la surface qui est libéré avec une courte distance à parcourir pour sortir ;
- Ensuite, c'est le principe actif en profondeur qui prend plus de temps pour sortir à cause d'un plus long trajet tortueux à accomplir à travers la matrice polymère.

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

La vitesse de dissolution du PA est influencée par la vitesse de pénétration de l'eau à travers la matrice. La libération du PA dépendra essentiellement de la diffusion. Toutefois, dans le cas des PA peu solubles, la dissolution peut devenir un facteur limitant. Ainsi, il est possible de moduler cette diffusion en fonction de la nature de la matrice, hydrophile, hydrophobe ou inerte [24].

a. Matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles sont constituées de polymères qui ont la capacité de retenir le principe actif (PA) pendant une période prolongée en formant une substance gélatineuse au contact du milieu de dissolution. Dans ce système, le principe actif est dissous ou dispersé dans la matrice polymère sans pouvoir s'en échapper. Lorsque le solvant pénètre, le polymère solide subit un gonflement car il passe de l'état vitreux à l'état caoutchouteux, formant ainsi un gel. Ce processus crée une interface entre le gel et le solide qui se déplace vers le centre du système. Avec la relaxation macromoléculaire associée à ce changement d'état, le principe actif peut alors diffuser vers l'extérieur de la matrice, résultant de la gélification, est provoqué par l'hydratation des chaînes de polymères, qui se produit grâce aux liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau et les chaînes de polymères [25].

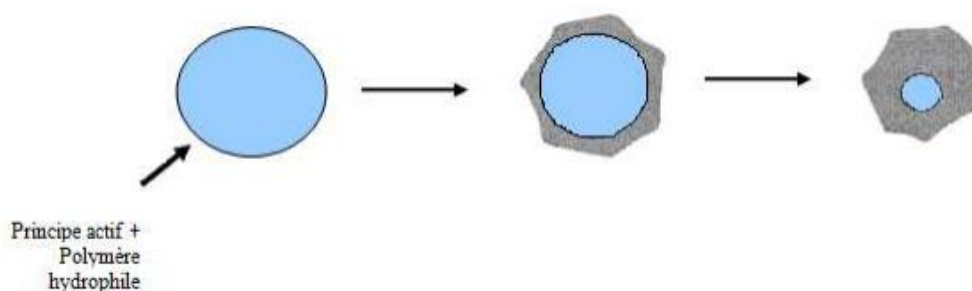


Figure II.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile [25].

c. Matrices inertes

Les matrices inertes, également connues sous le nom de matrices insolubles, sont constituées d'un réseau poreux formé par des particules polymériques inertes qui sont non toxiques, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Parmi les exemples de ces polymères figurent l'éthylcellulose, les polyméthacrylates de méthyle, l'acétate de polyvinyle.

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

Ces matrices inertes sont théoriquement immuables. Le processus de dégradation progressive de la matrice se produit lorsque le fluide environnant pénètre par capillarité à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le support, suivie d'une dissolution directe dans le liquide présent dans le réseau de petits canaux entre les particules polymériques, enfin de la diffusion du soluté vers l'extérieur, soit à travers le réseau poreux, soit à travers les espaces intermoléculaires. Parmi ces trois phénomènes qui se produisent simultanément, la diffusion du principe actif est généralement l'étape qui contrôle la cinétique de libération, tant que le principe actif est relativement soluble dans l'eau [27].

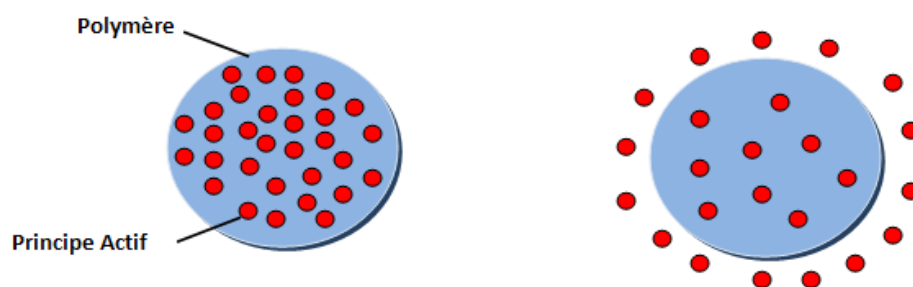


Figure II.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte [27].

c. Matrices érodables

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastro-intestinal sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue :

- Les matrices lipidiques ou hydrophobes : constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.
- Les matrices polymériques : composées Les matrices polymériques : composées d'un polymère à solubilité dépendante du pH (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles, acétate de vinyle). La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et rediffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice. Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antiasthmatique, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif [28].

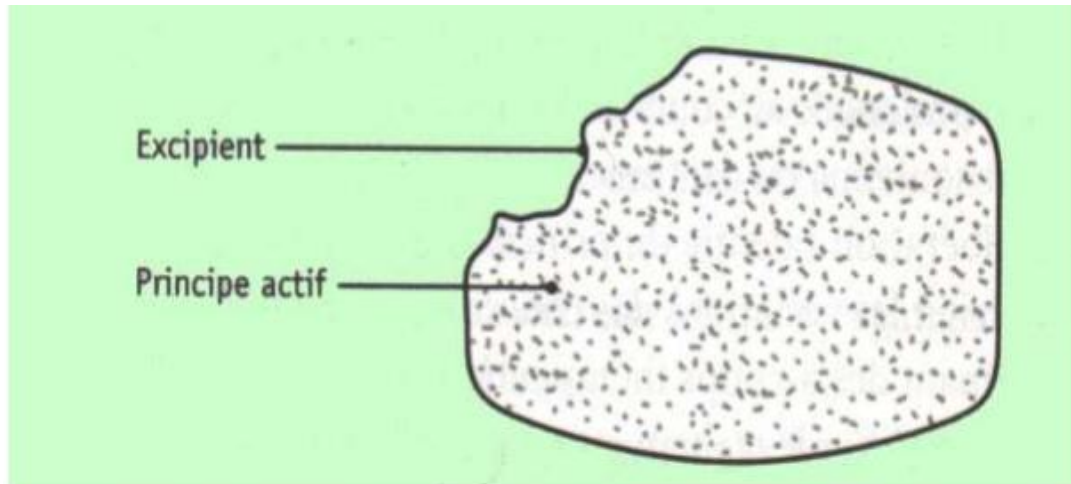


Figure II .5 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif) [28].

• Systèmes réservoir (enrobés)

Un système réservoir est un système comportant un noyau (PA), piégé dans une membrane le principe actif diffusera à travers cette dernière vers l'extérieur lorsque le comprimé sera placé en milieu de dissolution.

La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif.

Dans les systèmes enrobés, la dissolution du PA est essentiellement dépendante de sa solubilité et des caractéristiques du film d'enrobage (ex. épaisseur, perméabilité et solubilité), impliquant des processus de diffusion et de dissolution.) [29].

Cinq principaux mécanismes régissent la libération des substances actives à partir de formes enrobées par un polymère insoluble :

- ***Solubilisation / diffusion à travers une phase homogène du polymère plastifié :***
 - ✓ Aucun pore n'est présent dans ce type d'enrobage ;
 - ✓ Le plastifiant et les autres additifs sont uniformément répartis ;
 - ✓ Le liquide diffuse à travers l'enrobage et dissout le principe actif (PA) au niveau du noyau ;
 - ✓ Le PA dissous diffuse ensuite du noyau vers le liquide de dissolution ;

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

- ✓ La diffusion est régulée par un coefficient de partage entre le polymère et la phase aqueuse du noyau.

- ***Solubilisation / diffusion à travers des canaux de plastifiant***

-Le plastifiant n'est pas uniformément réparti dans l'enrobage et forme des canalicules permettant la diffusion du PA dissous ;

-La diffusion dépend toujours d'un coefficient de partage, mais cette fois entre le plastifiant et la phase aqueuse.

- ***Diffusion à travers des pores aqueux***

Ce type de système peut être obtenu à partir d'un agent filmogène insoluble associé à un polymère dont la solubilité dépend du pH, ou à des substances hydrosolubles dispersées dans l'enrobage, telles que le lactose, le PEG, ou le HPMC. La libération du PA dépend alors de la dissolution de l'agent capable de créer ces pores de diffusion.

- ***Libération sous l'impulsion d'une pression osmotique***

Le principe actif (PA) et l'excipient hydrosoluble génèrent une différence de pression osmotique qui facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur de la forme. Une fois dissous, le PA diffuse à travers la membrane d'enrobage [30].

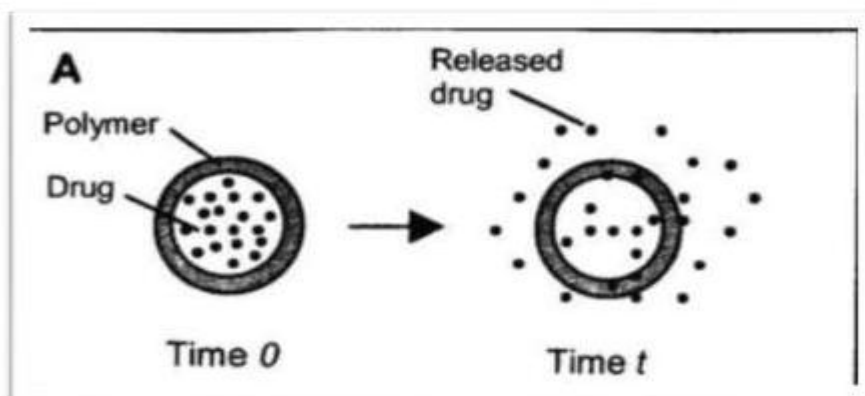


Figure II .6: Schémas d'un dispositif à réservoir [30].

- **Résines anioniques échangeuses de cations**

Ces systèmes libèrent le PA par échange ionique. La résine, insoluble dans l'eau est chargée en groupements anioniques – ex. COO^- , SO_3^{--} capables de retenir le PA. Lorsqu'elle

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

entre en contact avec une solution ionique de nature et de concentration adéquate, le PA est échangé et libéré.

- **Systèmes osmotiques**

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif. Dans le cas le plus simple, la pompe osmotique est un système réservoir constitué d'un noyau solide comportant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl). Une membrane polymérique semi-perméable entourant le noyau permet une diffusion sélective de l'eau vers l'intérieur du système par simple appel osmotique. Cet apport d'eau augmente la pression dans le compartiment interne, entraînant alors la libération d'un volume égal de solution saturée de PA par un ou plusieurs orifices (percés au laser) connectant le compartiment interne au milieu externe [31].

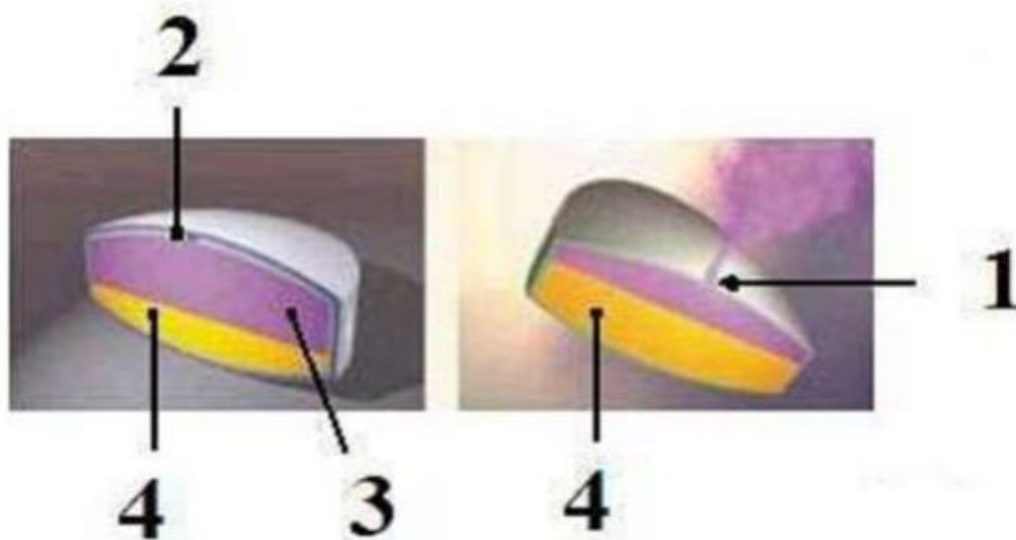


Figure II.7 : Pompe osmotique sans membrane de séparation – 1. Orifice ; 2. Membrane Semi-perméable ; 3. Couche renfermant PA ; 4. Couche refermant un hydro-colloïde Contenant le mélange osmotique [31].

II .3.1.5. Polymères responsable à la libération prolongée

La réalisation des formes médicamenteuses à libération prolongée requiert l'utilisation de matériaux polymériques essentiels. Ces composés, majoritairement synthétiques, offrent la possibilité d'ajuster leurs propriétés selon les besoins spécifiques. Le polymère joue un rôle variable en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse [32,33].

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

Indépendamment du mode de libération, on distingue trois grands groupes de polymères :

a) Polymères hydrophobes

Ces polymères se caractérisent essentiellement par leur faible mouillabilité, ce qui peut limiter le contact entre les formes médicamenteuses et les tissus environnants. Cependant, ils sont très inertes chimiquement et leur lipophilie les rend capables de solubiliser certains principes actifs. Parmi les exemples de polymères dans ce cas, on trouve le polydiméthylsiloxane, le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle, etc [32,33].

b) Polymères hydrophiles

Ce sont des polymères réticulés à gonflement limité. Une fois imbibés, ils forment des hydrogels. Le réseau tridimensionnel qui constitue soit la membrane du système réservoir soit le support de la matrice permet de contrôler la libération de la substance active. Parmi les polymères utilisés, on trouve le polyacrylamide, les poly (méthacrylates d'hydroxy-2éthyle), etc [32,33].

c) Polymères biodégradables

Les polymères biodégradables assurent un système qui peut être décomposé ou résorbé, c'est-à-dire capable d'être dégradé chimiquement et finalement éliminé par les voies normales (urinaires, fécales, respiratoires). Cependant, ces termes incluent également des polymères subissant une perte de poids, mais qui ne se décomposent pas en molécules suffisamment petites pour être éliminées du corps. Ces polymères sont classés en fonction de leurs mécanismes d'érosion par rapport à leurs modes de solubilisation [32,33].

Le tableau ci-dessous rapporte quelques exemples de polymères biodégradables en fonction de leurs mécanismes d'érosion :

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

Tableau II.2 : mécanismes d'érosion de quelques biopolymères [33].

Mécanismes d'érosion	Exemples de biopolymères
Mécanisme I (Érosion de surface) : La dégradation commence à la surface et progresse lentement vers l'intérieur.	Poly (N-Vinylpyrrolidone), Polyacrylamide, Gélatine
Mécanisme II (Érosion enzymatique) : Des enzymes spécifiques dégradent le polymère.	Les polyélectrolytes faibles, Esters partiels (semi-esters du copolymère du méthylvinyléther et de l'anhydride maléique)
Mécanisme III (Érosion par hydrolyse) : L'eau dégrade le polymère en attaquant ses liaisons chimiques.	Acide polylactiques et copolymères, Polycaprolactone et copolymères, polypeptides

II.4. Définition et fonctions des polymères

Le concept de polymère remonte à 1866, attribué à Berthelot avec sa découverte du styrène. Cependant, la définition moderne de polymère est largement attribuée aux travaux d'Hermann Staudinger lauréat du prix Nobel en 1953, et à sa théorie macromoléculaire. Selon cette définition largement acceptée, un polymère est un système composé d'un ensemble de motifs ou d'unités moléculaires de grande dimension, formé par la liaison covalente d'un grand nombre d'unités répétitives, également connues sous le nom de monomères. Le processus de formation d'un polymère est appelé polymérisation [34].

L'utilisation des polymères pour la libération de médicaments est influencée par leurs caractéristiques à la fois moléculaires et macroscopiques. Les propriétés moléculaires, telles que la composition en monomères, les liaisons entre les monomères, la distribution et la configuration le long des chaînes, ainsi que le poids moléculaire moyen et sa distribution, jouent un rôle déterminant. En ce qui concerne les propriétés macroscopiques, qui résultent des propriétés moléculaires, des aspects tels que la solubilité, la biocompatibilité, la biodégradabilité et la stabilité sont d'une importance particulière dans le contexte des systèmes de libération de médicaments.

Les récents travaux ont mis en lumière la bioactivité intrinsèque des polymères, les présentant désormais comme des vecteurs de médicaments vivants, combinant à la fois les

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

propriétés thérapeutiques des médicaments et les capacités de transport des polymères. Leur nature macromoléculaire confère aux polymères des propriétés coopératives uniques, absentes chez les composés de faible poids moléculaire, ce qui explique en partie leur succès croissant dans le domaine biomédical [35].

L'influence chimique des polymères s'étend sur une échelle spatiale bien plus grande que celle des molécules de petite taille, offrant ainsi un contrôle fin sur une gamme tridimensionnel, voire même une gamme quadridimensionnel si l'on inclut le temps. Cette coopérativité intermoléculaire prolonge l'influence spatiale des polymères, ce qui peut être observé, par exemple, dans leur capacité à restreindre la diffusion de molécules de petite taille lorsqu'ils sont organisés en matrices ou en nanoparticules.

Les polymères offrent une diversité de fonctions thérapeutiques :

- Ils peuvent prolonger la biodisponibilité des médicaments lorsqu'ils sont formulés sous forme d'hydrogels ou de microparticules ;
- Ils peuvent modifier la biodistribution des médicaments lorsqu'ils sont formulés sous forme de nanoparticules denses ;
- Les micelles polymériques permettent l'administration hydrophobe de médicaments ;
- En tant que vecteurs de gènes thérapeutiques, ils peuvent transporter des médicaments vers des sites d'action habituellement inaccessibles [36] ;
 - Certains polymères sont capables de libérer des médicaments en réponse à des stimuli spécifiques.

Ces avancées soulèvent néanmoins le défi de caractériser efficacement les polymères, une étape essentielle pour mieux comprendre leurs propriétés et optimiser leur utilisation dans le domaine biomédical [37].

I.4.1. Techniques de caractérisation des polymères

Dans le domaine de la libération de médicaments, il est primordial de prendre en compte les propriétés fonctionnelles des polymères, et disposer de caractérisations adéquates des polymères est d'une importance capitale pour le choix des matériaux. De nombreuses méthodes sont disponibles pour caractériser les macromolécules et les matériaux polymères [38].

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

Les techniques de spectroscopie vibratoire, telles que l'infrarouge (IR) et le Raman, offrent des avantages significatifs. Elles sont relativement simples, non destructives et polyvalentes, pouvant être utilisées pour analyser des films, des poudres et des solutions. En plus de fournir des informations structurales, l'IR et les spectres Raman peuvent être employés pour étudier la cristallinité des polymères, l'orientation macromoléculaire et le poids moléculaire moyen. Ce dernier peut être mesuré en quantifiant les groupes d'extrémité des chaînes polymériques.

Par ailleurs, la résonance magnétique nucléaire (RMN) constitue un outil puissant pour l'étude de la microstructure et de la configuration des chaînes polymériques, que ce soit en solution ou à l'état solide. Elle permet d'obtenir des informations unidimensionnelles, bidimensionnelles et même tridimensionnelles sur la structure des polymères [37].

II.4.2. Conditions d'utilisation des polymères en libération prolongée

La réalisation de formes pharmaceutiques à libération prolongée ou contrôlée repose souvent sur l'utilisation de polymères synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. Ces polymères sont largement utilisés pour encapsuler des médicaments sous forme de réservoir ou de matrice, permettant une libération précise de la drogue à proximité de la cible souhaitée. Dans ce contexte, la biocompatibilité, la toxicité et l'élimination des polymères sont des facteurs critiques.

Le développement de systèmes de libération contrôlée ou prolongée repose sur l'utilisation de matériaux polymères émergents, de nouvelles molécules polymères, de méthodes de polymérisation innovantes et de processus d'encapsulation de médicaments. Les propriétés de dégagement de médicament dépendent fortement des propriétés physiques et chimiques du polymère, et même de légères variations dans sa structure peuvent modifier significativement ses caractéristiques de dégradation et de libération de médicament.

Différentes propriétés de polymère sont recherchées en fonction des médicaments et des applications spécifiques, ce qui a conduit à un effort intense dans le développement de systèmes polymères pour des applications à libération prolongée [39].

Pour être adapté à la réalisation de formes à libération prolongée, un polymère doit répondre à trois exigences générales :

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

- présenter des caractéristiques de libération adéquates par rapport aux propriétés du médicament et aux exigences pharmacocinétique ;
- posséder une résistance mécanique suffisante pour faciliter l'administration et maintenir l'intégrité de la forme médicamenteuse ;
- être compatible avec les muqueuses et les tissus récepteurs [40].

L'importance relative de ces exigences varie selon l'application spécifique. Les fabricants évaluent soigneusement chaque facteur lors du développement de nouveaux polymères pour la libération prolongée, en fonction des avantages spécifiques qu'ils offrent. Cette approche permet de choisir les polymères les plus adaptés aux applications particulières, avant leur introduction sur le marché [41].

II.4.3.Principes du transport à travers un réseau polymérique

Une membrane agit comme une interface qui régule le passage de différentes substances entre différentes phases. L'absorption se produit lorsque des molécules pénètrent à travers l'épaisseur d'une paroi polymérique, tandis que le déplacement des molécules à l'intérieur de la matrice polymérique est appelé diffusion.

Dans le cas de la plupart des principes actifs (PA) destinés à la libération contrôlée, leur vitesse de diffusion à travers le système constitue souvent l'étape limitante de leur disponibilité. Cette diffusion peut se produire soit à travers le matériau polymérique lui-même, soit à travers un liquide remplissant les pores dans le cas d'un support poreux inerte. Les caractéristiques de diffusion sont influencées par le coefficient de partage entre le polymère et le milieu externe (à l'état d'équilibre) ainsi que par le coefficient de diffusion du PA dans le polymère [31].

Le mécanisme de diffusion dans un réseau polymérique peut impliquer soit un transfert de molécules à travers les pores dans le liquide environnant, soit une solubilisation de la molécule dans le polymère suivie de sa diffusion entre les chaînes polymériques. La prédominance de l'un ou l'autre de ces mécanismes dépend de la morphologie du système ainsi que des propriétés du polymère et du soluté [40].

Dans les systèmes polymériques macroporeux dont la taille moyenne des pores est assez élevée (> 50 nm), le transport du soluté se fait principalement à travers le liquide remplissant les pores, tandis que dans les systèmes mésoporeux, (2 nm $<$ diamètre moyen des

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

pores < 50 nm) ou microporeux (diamètre moyen des pores < 2 nm) , la diffusion se produit principalement entre les chaînes polymériques [21].

Ces processus sont influencés par les interactions thermodynamiques entre le soluté et le polymère, ainsi que par la taille et la distribution des pores, qui affectent la tortuosité du parcours emprunté par la molécule [42].

On peut distinguer deux types de systèmes en fonction de leur hydratation : ceux où la diffusion se produit dans le liquide interstitiel ou dans la structure polymérique, en fonction de la lipophilicité du soluté, et ceux où le soluté doit se solubiliser pour pouvoir diffuser dans des systèmes hydrophobes [40].

II.5. Matrices hydrophiles à base de polysaccharide pour libération prolongée de médicaments

Il y a déjà 40 ans, les caractéristiques fondamentales des polymères hydrophiles utilisés dans les systèmes de libération contrôlée par voie orale ont été décrites. Malgré cela, les polymères hydrophiles polysaccharidiques restent extrêmement populaires dans la formulation de formes pharmaceutiques pour la libération prolongée de médicaments. Une variété de polymères polysaccharidiques est utilisée dans ces systèmes de libération contrôlée. Parmi cette vaste gamme de polymères naturels ou semi-synthétiques, on retrouve [37] :

II.5.1. Dérivés cellulosiques

Les dérivés de cellulose, tels que la méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose (HEC), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la carboxyméthylcellulose de sodium, sont largement employés en tant qu'excipients dans les comprimés matriciels. Leur capacité à former un gel en gonflant en fait des agents gélifiants précieux dans diverses formulations, notamment les matrices gonflables.

Toutefois, certains dérivés comme la carboxyméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose ne parviennent pas à former rapidement un gel par eux-mêmes et doivent être combinés à d'autres polymères comme, l'HPMC dans les matrices gonflables [43].

Bien que la cellulose soit habituellement insoluble dans l'eau, des modifications chimiques telles que la méthylation partielle ou la carboxyméthylation peuvent la rendre soluble. Par exemple, la méthylcellulose est légèrement soluble dans l'eau et forme un gel

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

lorsqu'elle est chauffée, tandis que la carboxyméthylcellulose de sodium est soluble dans l'eau à toutes les températures.

Parmi les polymères utilisés dans les comprimés matriciels à libération prolongée, les éthers de cellulose hydrosolubles sont les plus courants. L'HPMC est particulièrement privilégié en raison de sa non-toxicité, de sa capacité à accueillir divers principes actifs, de sa facilité de fabrication par compression directe sans nécessiter de prétraitement spécial, et de son indépendance vis-à-vis du pH.

Des études démontrent généralement une meilleure prolongation de la libération du principe actif avec les comprimés d'HPMC par rapport à ceux contenant de l'HEC, en raison des variations de solubilité et de viscosité entre les deux polymères. En effet, l'HEC, étant plus soluble, permet à l'eau de pénétrer plus rapidement dans la matrice et de dissoudre le principe actif. À l'inverse, la viscosité plus élevée de l'HPMC retarde la libération du principe actif en augmentant la résistance de la matrice à la dissolution et à l'érosion.

Enfin, l'acétophtalate de cellulose est utilisé pour conférer des propriétés entériques ou une libération entérique à certains comprimés [37].

II.5.2. Amidon

Par ailleurs, il existe un intérêt croissant pour améliorer les propriétés des polysaccharides dérivés de l'amidon afin de les utiliser dans les systèmes de libération contrôlée par voie orale, en raison de leur non-toxicité et de leur biodégradabilité.

L'amidon représente la principale réserve d'hydrates de carbone (glucides) dans les plantes et constitue une source majeure de calories dans notre alimentation. Sa disponibilité, sa biocompatibilité, sa biodégradabilité et ses capacités de gélification ou d'épaississement en font un matériau de choix pour la production de polymères à base de carbone.

À l'état naturel, l'amidon est rapidement digéré dans le tractus gastro-intestinal, avec seulement une petite fraction parvenant jusqu'au colon pour y être fermentée par les bactéries.

En tant qu'excipient, l'amidon est largement utilisé dans la fabrication des comprimés, où il remplit les fonctions de diluant, de liant et de délitant. En raison de sa disponibilité et de son faible coût, il est également intégré dans une grande variété de formulations pharmaceutiques. De plus, il est couramment employé dans la fabrication de capsules et d'enrobages [37,44].

II.5.3. Gomme Xanthane

La gomme xanthane est un hétéro-polysaccharide à poids moléculaire élevé, largement utilisé dans l'industrie alimentaire comme agent épaississant et dans la pratique pharmaceutique comme hydrocolloïde pour épaissir, suspendre, émulsionner et stabiliser les systèmes à base d'eau. Il a été découvert que la gomme xanthane est un excipient efficace pour les formulations à libération prolongée. Une petite quantité de ce polysaccharide peut retarder la libération du principe actif (PA), ce qui permet la formulation de doses élevées de PA sans augmenter le poids du comprimé. La gomme xanthane se caractérise par la formation rapide d'une couche de gel lorsqu'elle entre en contact avec le milieu de dissolution, ce qui lui confère un contrôle de la libération sur une longue durée. Grâce à cette hydratation et à ce gonflement rapides, la libération suit principalement une cinétique typique d'une cinétique simple de diffusion [37].

Cette capacité à contrôler la libération du médicament sur une période prolongée en fait un choix attrayant pour les formulations de médicaments à libération prolongée. Les propriétés de la gomme xanthane en termes de rétention d'eau, de formation de gel et de capacité à moduler la diffusion du principe actif sont particulièrement utiles dans le développement de médicaments à libération prolongée [37].

II.5.4. Gomme Guar

La gomme Guar est un polysaccharide naturel composé principalement de galactomannane. Elle peut contenir des impuretés telles que de l'eau (environ 12%) et des protéines (environ 5%). Lorsqu'elle est mélangée à de l'eau froide, elle forme rapidement une dispersion colloïdale visqueuse en s'hydratant et en gonflant. Les fabricants estiment sa masse moléculaire entre 1 et 2 millions.

Dans le domaine pharmaceutique, la gomme Guar est utilisée comme agent liant et délitant dans les comprimés, ainsi que comme agent épaississant et adjuvant pour la libération contrôlée de médicaments. Elle forme une couche gélifiée externe qui prolonge la libération des principes actifs, bien que cette couche ne soit pas aussi épaisse que celle formée par d'autres polymères hydrophiles comme l'hydroxypropylcellulose.

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

Les propriétés de gélification de la gomme Guar sont influencées par des facteurs tels que la force ionique, le degré de compression, le rapport polymère/principe actif et d'autres paramètres. Souvent, d'autres polymères hydrophiles tels que l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) sont ajoutés pour améliorer les propriétés de contrôle de la libération [37].

II.5.1. Chitosane

Le chitosane est un polymère linéaire constitué d'unités de p-2-amino-2-déoxy-D-glucopyranose reliées les unes aux autres par des liaisons 1-4, dérivé de la chitine par N-désacétylation. La chitine est extraite de la carapace de crustacés tels que les crabes et les crevettes.

Dans des milieux acides, le chitosane agit comme une matrice hydrophile efficace pour la libération prolongée de médicaments. Cependant, en présence d'eau ou dans un environnement simulant le jus intestinal, les matrices de chitosane se désintègrent rapidement, entraînant une libération rapide du médicament. Pour remédier à cela, des granules à base de chitosane ont été développés comme mini-matrices flottantes à pH 1,2. Les propriétés de solubilité du chitosane varient en fonction du pH, en raison de la présence de groupements amines libres dans le polymère.

En ajoutant un faible pourcentage d'acide citrique et/ou de carbomère, une libération soutenue a été obtenue indépendamment du milieu, même avec un faible taux de chitosane (inférieur à 50 %). D'autre part, des hydrogels lyophilisés à base de chitosane et de poly (oxyde d'éthylène) ont été conçus pour une libération localisée de médicaments dans l'estomac. Ces systèmes, obtenus par réticulation du chitosane avec du poly (oxyde d'éthylène), se gonflent environ dix fois plus dans le milieu gastrique acide (pH 1,2) que dans le fluide intestinal (pH 7, 2) [37].

II.6. Conclusion

En conclusion, la libération prolongée des médicaments représente une avancée majeure dans le domaine pharmaceutique, offrant de nombreux avantages tant pour les patients que pour les professionnels de la santé. Cette approche permet de maintenir des concentrations thérapeutiques constantes dans le corps sur une période prolongée, ce qui améliore l'efficacité du traitement et la qualité de vie des patients en réduisant la fréquence des doses et en minimisant les effets secondaires.

Chapitre II : Libération prolongée des médicaments

Les formulations de libération prolongée sont conçues avec différents polymères et techniques d'encapsulation, offrant une grande diversité d'options pour répondre aux besoins spécifiques de chaque médicament et de chaque patient. Ces avancées ont permis de développer des systèmes de libération contrôlée plus précis, ciblés et efficaces, contribuant ainsi à améliorer la sécurité et l'efficacité des traitements médicaux [37].

Chapitre III :

**Microencapsulation et les
anti-inflammatoire**

III.1.Introduction

La microencapsulation englobe l'ensemble des processus visant à produire des microcapsules, souvent de forme sphérique, qui peuvent contenir divers types de produits solides ou liquides. Ces microcapsules peuvent être creuses, formant ainsi des réservoirs, ou solides, agissant comme une matrice de confinement. L'une des premières applications notables de la microencapsulation remonte à la fabrication de microcapsules colorantes pour le papier autocopiant, qui a remplacé la feuille de carbone dans les années 1950. Depuis lors, la microencapsulation a suscité un intérêt dans de nombreux secteurs industriels, notamment la pharmacie, les cosmétiques, l'agroalimentaire, l'agrochimie et le textile... [45].

III.2.Définition

La microencapsulation est une technologie en expansion rapide. Il s'agit du processus d'application de revêtements relativement minces sur de minuscules particules de solides ou de gouttelettes de liquides et de dispersions. Elle offre la possibilité de convertir les liquides en solides, de modifier les propriétés colloïdales et de surface, de fournir une protection environnementale et de contrôler les caractéristiques de libération ou la disponibilité des matériaux revêtus. La microencapsulation attire une attention considérable de manière fondamentale. Dans le processus de microencapsulation, de petites particules ou gouttelettes sont entourées d'un revêtement pour conférer à de petites capsules de nombreuses caractéristiques utiles. Dans sa forme relativement simpliste, une microcapsule est une petite sphère avec un film uniforme autour d'elle. Le matériau à l'intérieur de la microcapsule est le noyau, la phase interne ou le remplissage, tandis que la paroi est parfois appelée coque, revêtement ou membrane. Théoriquement, les diamètres des microcapsules se situent dans la plage de 0,01 à 1 000 micromètres et l'épaisseur du matériau de paroi se situe dans la plage de 0,5 à 150 micromètres [46].

Les particules obtenues se divisent en trois groupes : microparticules, nanoparticules et liposomes.

III.2.1. Nanoparticules

Les nanoparticules, se situant dans une plage de taille de 10 à 1000 nm, sont des systèmes colloïdaux constitués principalement de polymères biodégradables ou de lipides. Elles peuvent retenir des molécules actives par séquestration ou adsorption. Les

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

nanoparticules d'oxyde de fer sont quant à elles commercialisées dans le domaine du diagnostic (Endorem®, Sinerem® commerciale). Ces nanoparticules peuvent être de type matriciel, où le principe actif est dispersé dans une matrice polymère ou de lipides, on parle alors de nanosphères (NS) ou de type réservoir il s'agit alors de nanocapsules (NC), constituées d'un cœur généralement liquide entouré d'une fine membrane de polymère, laquelle présente généralement une épaisseur ne dépassant pas quelques nanomètres. Elles offrent divers avantages, notamment une meilleure stabilité lorsqu'elles sont testées dans des organismes vivants et durant le stockage par rapport aux liposomes, ainsi que la possibilité d'éviter les produits de dégradation des polymères. Leur petite taille leur permet d'être gérées par voie parentérale et leur grande surface spécifique facilite l'adsorption, offrant ainsi de meilleures possibilités de ciblage. Elles sont utilisées comme vecteurs pour une gamme variée de principes actifs, tels que des agents anti-cancéreux, anti-inflammatoires, anti-fongiques et des protéines. De nombreuses techniques sont utilisées pour préparer les nanoparticules, permettant de produire des structures et des propriétés physico-chimiques adaptées aux besoins spécifiques. Le choix du matériau encapsulant est influencé par des critères tels que la biocompatibilité, la biodégradabilité, le mode d'utilisation et le profil de libération du principe actif [49].

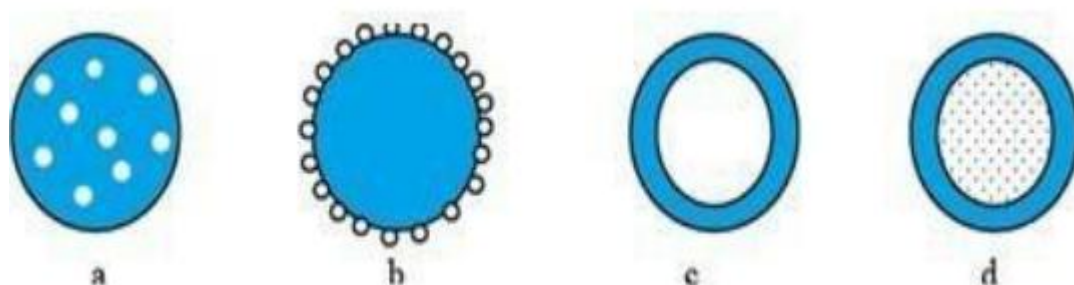


Figure III.1 : Représentation schématique de nanoparticules. a : nanosphères, b : nanosphères+ principe actif adsorbé, c, d : nanocapsules+ principe actif dissous (c) ou dispersé (d) [49].

III.2.2. Liposomes

Les liposomes (Figure III.2) sont de petites vésicules sphériques dont la paroi est composée d'une ou plusieurs bicouches phospholipidiques entourant une cavité centrale contenant une phase aqueuse. Ils peuvent transporter des principes actifs hydrophiles, dissous

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

dans la phase aqueuse centrale, ou des principes actifs lipophiles, insérés dans la bicouche [47,48].

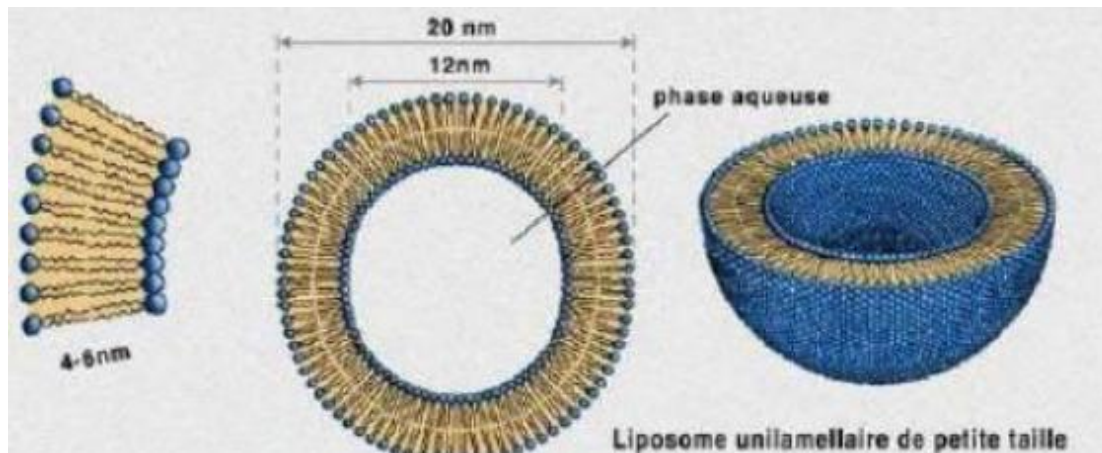


Figure III.2 : Structure d'un liposome [48]

III.3.2. Microparticules

Les microparticules obtenues par microencapsulation peuvent présenter deux morphologies distinctes (figure III.3) [46, 50] :

- **Microsphères :** Ce sont des particules formées par un réseau continu macromoléculaire ou lipidique qui constitue une matrice où la matière active est finement dispersée. La matière active peut se présenter sous forme de fines particules solides ou de gouttelettes de solutions ;
- **Microcapsules :** Ce sont des particules réservoirs avec un cœur de matière active, liquide ou solide, entouré par une enveloppe solide continue de matériau enrobant.

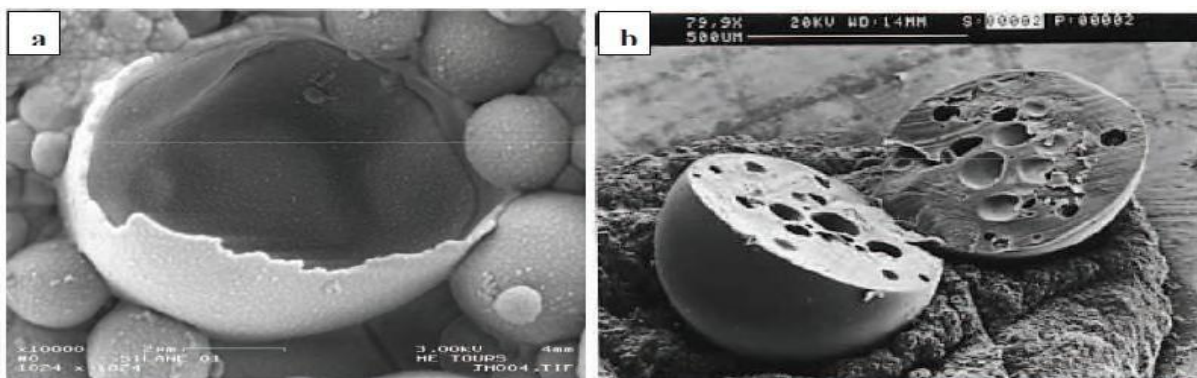


Figure III.3 : Morphologies d'une microcapsule (a) et d'une microsphère (b) obtenues par la microscopie électronique à balayage (MEB) [50].

III.3. Caractéristiques physico-chimiques des microparticules

Les procédés de microencapsulation sont divers et aboutissent à des microparticules présentant différentes propriétés physiques telles que la taille, la forme, la texture et la structure (comme la cristallinité du réseau ou la structure chimique), ainsi que des propriétés mécaniques variées.

Sur le plan physico-chimique, plusieurs facteurs permettent de caractériser la membrane des microcapsules ou la matrice des microsphères. Parmi ces facteurs, on trouve la charge électrique de la surface (potentiel zêta), la mouillabilité, la porosité, la tortuosité des pores et le degré de gonflement.

Les microcapsules ou microsphères sont également caractérisées par leur distribution en taille, également appelée granulométrie.

La teneur en matière active, ou taux d'encapsulation, peut être très élevée dans les microcapsules, atteignant généralement entre 85 et 90 % (masse de matière active / masse de microparticules). En revanche, les teneurs en matière active dans les microsphères sont généralement plus faibles, se situant entre 10 et 35 %, bien que dans certains cas, elles puissent atteindre 50 %. En termes de capacité de charge, les microcapsules demeurent souvent plus intéressantes.

En outre, le mode et les conditions de libération de l'agent encapsulé sont caractéristiques des microparticules [57].

III.4. Objectifs de la microencapsulation

La microencapsulation vise généralement à atteindre plusieurs objectifs, notamment [51,52] :

1. Modification des caractéristiques de surface des particules : La microencapsulation altère les caractéristiques de surface des particules de manière significative.

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

2. Libération prolongée ou action prolongée des médicaments : La microencapsulation peut être utilisée pour la libération soutenue ou prolongée de médicaments.

3. Masquage du goût : Elle peut être utilisée pour masquer le goût des comprimés, poudres et suspensions

4. Nouveaux modes de formulation : La microencapsulation offre de nouvelles possibilités de formulation dans des produits tels que les crèmes, les pommades, les aérosols, les suppositoires et les produits injectables.

5. Choix de matériaux approuvés : Il est important de sélectionner des formulations de coquille appropriées à partir de matériaux approuvés par la FDA et considérés comme sûrs.

6. Processus efficaces : Choisir le processus le plus efficace pour obtenir la morphologie, la stabilité et le mécanisme de libération souhaités.

7. Faisabilité économique : Évaluer la faisabilité économique de la production à grande échelle, y compris les coûts opérationnels, les dépenses accessoires telles que les coûts de transport et réglementaires, ainsi que les pertes de temps d'arrêt.

III.5. Les Critères de la formulation et du procédé

Avant de préparer des microparticules, il est essentiel de prendre en compte plusieurs critères liés aux objectifs et aux spécifications du produit final [76] :

- **Taille moyenne et distribution granulométrique :** Il faut déterminer la taille des particules souhaitée ainsi que la répartition de ces tailles.
- **Teneur en matière active ou taux d'encapsulation :** Il est important de connaître la quantité de substance active encapsulée par rapport au volume total des microparticules.
- **Forme finale :** Les microparticules peuvent prendre différentes formes telles que des dispersions aqueuses, des dispersions dans des solvants ou des poudres sèches.
- **Stabilité :** Il faut prendre en compte les contraintes de stabilité pendant le stockage et l'utilisation des microparticules.
- **Durée de conservation et conditions de stockage :** Il est nécessaire de déterminer la durée pendant laquelle les microparticules peuvent être conservées sans altération de la matière active, ainsi que les conditions environnementales appropriées pour leur stockage.

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

- **Conditions de libération et cinétique de libération** : Il faut spécifier les conditions sous lesquelles la matière active doit être libérée, notamment si la libération est déclenchée par des facteurs tels que la pression, la température, le pH ou des processus enzymatiques.
- **Contraintes réglementaires** : Il est important de respecter les réglementations nationales et internationales concernant le domaine d'application et le mode d'administration des microparticules, notamment dans le domaine pharmaceutique.
- **Choix du procédé et de la formulation** : Les caractéristiques finales des microparticules dépendent du procédé d'encapsulation et de la formulation utilisés. Il existe plusieurs procédés d'encapsulation disponibles, chacun offrant un intervalle de tailles, un taux d'encapsulation et une structure interne différents. De plus, les microparticules peuvent prendre différentes formes physiques finales, telles que des poudres ou des dispersions liquides.

III.6. Les différents procédés de la microencapsulation

La classification des techniques d'encapsulation disponibles la plus répandue s'intéresse principalement au principe même du procédé, catégorisé dans trois classes (Tableau III.1) [55]:

1. Procédés physico- chimiques ;
2. Procédés chimiques ;
3. Procédés mécaniques.

Tableau III.1 : Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures de microparticules [55].

Procédé	Techniques d'encapsulation	Quelques exemples de polymères
Procédés physico- chimiques	coacervation simple	Gélatine ; méthylcellulose ; pectine ; alcool polyvinylique ; acétophthalate de sodium...
	Coacervation complexe	Gélatine/gomme arabique ; gélatine/acide polyacrylique

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

		; gélatine/alginate de sodium...
	Hot-melt ou fusion du matériau support	Cire de carnauba
	Evaporation de solvant	Poly (acide lactique) ; poly (acide glycolique) ; polystyrène ; poly (méthacrylate de méthyle) ; méthylcellulose ; copolymère (acide lactique/acide glycolique)...
Procédés chimiques	Polymérisation interfaciale	Polyamides ; polyesters ; polyuréthanes ; polyurée...
	Polymérisation in situ	Dérivés acryliques ; poly (méthacrylate de méthyle) ; dérivés du polystyrène
Procédés mécaniques	Lit d'air fluidisé	Alginates ; dérivés cellulosiques ; dérivés méthacryliques ; sucres (application dans l'industrie alimentaire).
	Nébulisation (spray-drying)	Colloïdes hydrophiles : gomme arabique ; dérivés cellulosiques ; gélatine...

III.6.1.Procédés physico-chimiques

III. 6.1.1. Technique de coacervation

Les techniques de coacervation sont utilisées pour des solutions colloïdales de substances macromoléculaires, où le terme "coacervation" décrit un changement de solubilité des solutions de colloïdes.

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

Dans le processus d'encapsulation par coacervation (voir figure III.4), la première étape consiste à disperser le produit à encapsuler dans une solution colloïdale (étape 1). Ensuite, la solubilité du colloïde est modifiée (étape 2).

Puis les substances macromoléculaires deviennent moins solubles et se regroupent pour former des gouttelettes appelées coacervats. Ces gouttelettes riches en polymère se rassemblent autour de la substance à encapsuler pour former un enrobage continu (étape 3). Enfin elles fusionnent pour former un film solide continu, puis la membrane est renforcée par réticulation du polymère (étape 4) [55].

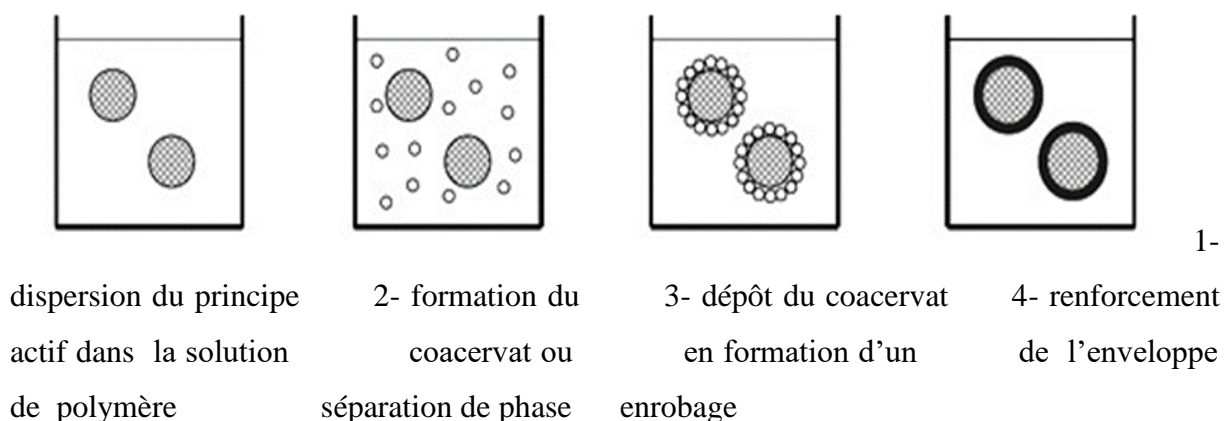


Figure III.4 : Principe de l'encapsulation par coacervation [55] .

III. 6.1. 2. Gélification de gouttes

Il existe deux procédés de gélification de gouttes : la gélification thermique (hot melt) et la gélification ionotrope.

- **Gélification thermique (Procédé « hot-melt »)**

Dans ce processus, le principe actif est dispersé dans le polymère fondu à une température supérieure à son point de fusion (voir Figure III.5). Ensuite, la solidification des microsphères se fait par ajout à basse température d'une phase dispersante appropriée. Les sphères ainsi formées sont filtrées, séchées et tamisées [56].

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoires

Cette méthode présente certaines limites, notamment qu'elle ne peut être appliquée qu'aux principes actifs thermiquement stables et aux matériaux lipidiques.

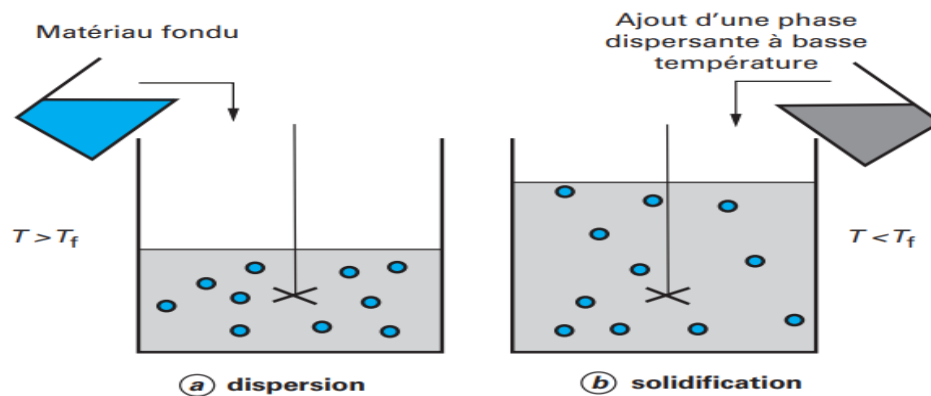


Figure III.5 : Principe d'un procédé d'encapsulation hot-melt [56].

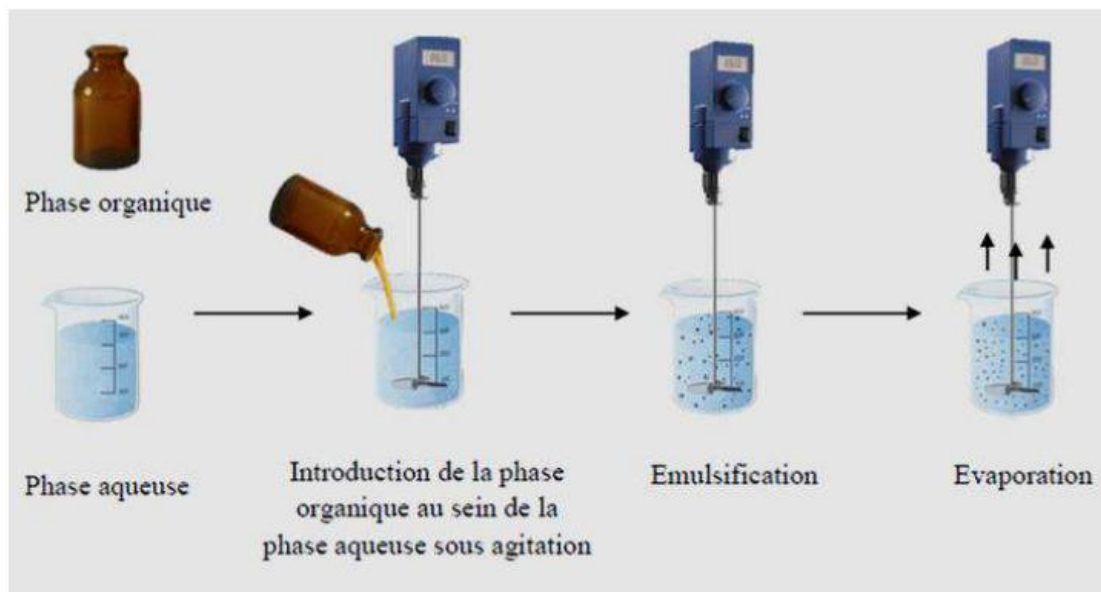
• Gélification ionotropique

Ce procédé consiste à extruder, au travers d'une aiguille de seringue ou d'une buse, une solution aqueuse de polymère dans laquelle la matière active est dissoute, dispersée ou émulsionnée. Les gouttelettes formées sont réceptionnées dans une phase liquide dispersante pour se transformer, après réaction chimique, en particules de gel sphérique. C'est le cas par exemple lorsque l'on utilise de l'alginate de sodium avec une phase dispersante de chlorure de calcium ou du chitosane et une solution réceptrice alcaline [49].

III.6.1.3. Technique par évaporation ou extraction du solvant organique

Cette technique permet d'encapsuler une grande variété du principe actif solide ou liquide, hydrophile ou lipophile. Dans le cas d'un principe actif lipophile, cette technique se focalise sur l'utilisation d'un solvant non miscible à l'eau (dichlorométhane, chloroforme, ou acétate d'éthyle), à travers lequel le polymère et le principe actif sont solubilisés, puis émulsionnés dans une phase aqueuse contenant un tensioactif, poly (alcool vinylique) afin de rendre la formation des émulsions plus facile et améliorer leurs stabilités. La formation des microsphères est obtenue après évaporation du solvant, le principe actif étant incorporé dans la matrice. Elle est fréquemment appliquée dans les industries pharmaceutiques afin d'obtenir la libération contrôlée des principes actifs [55].

Le principe de ce procédé est représenté dans la figure III.6



Figure

III.6 : Procédé de microencapsulation par évaporation de solvant [55].

III.6.2. Procédés chimiques

III.6.2. 1. Encapsulation par polymérisation interfaciale

Cette méthode décrite est caractérisée par la formation d'une enveloppe à la surface d'une goutte ou d'une particule par polymérisation de monomères. Elle repose sur l'interaction de deux monomères réactifs, X et Y, présents dans des phases non miscibles. Lorsqu'ils se rencontrent à l'interface des phases, ils réagissent pour former un polymère constituant la paroi de la capsule.

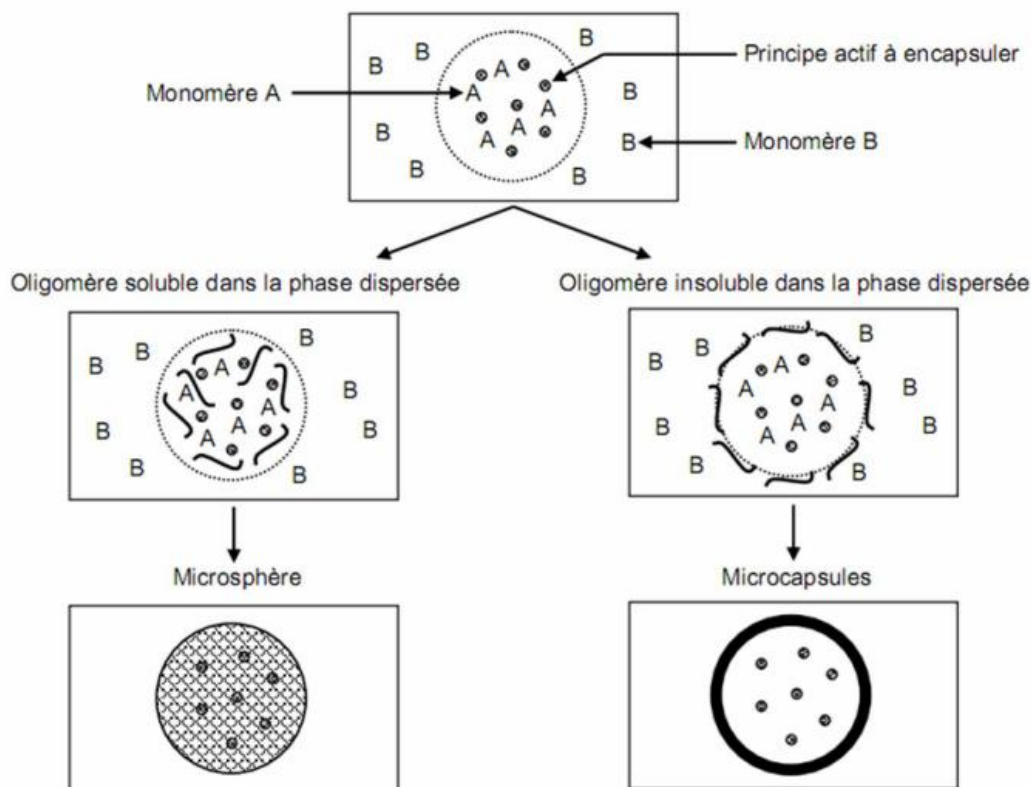
En fonction de la solubilité des premiers oligomères formés, deux résultats distincts peuvent se produire : soit ils restent solubles dans les gouttelettes et forment des microsphères en croissant à l'intérieur, soit ils deviennent insolubles et précipitent à l'interface, formant ainsi une membrane protectrice autour des gouttelettes et conduisant à la formation de microcapsules. La taille des microcapsules produites par cette technique varie généralement entre environ 0,5 μm et 100 μm .

Cette méthode trouve de nombreuses applications industrielles, notamment dans le domaine phytosanitaire pour la production de microcapsules contenant des insecticides, des herbicides et des fongicides. Les membranes des microcapsules peuvent être constituées de polyamide, de polyurée ou de polyuréthane. Elles offrent des avantages tels qu'une réduction significative de la toxicité par rapport aux formulations émulsionnables correspondantes, une

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

diminution des pertes par volatilisation et une prolongation de l'efficacité sans altérer l'activité biologique des ingrédients actifs.

Cette technique est également utilisée dans l'encapsulation de molécules biologiques telles que les protéines, ce qui peut avoir des applications bénéfiques dans divers domaines, y compris en biomédecine et en pharmacologie, pour la protection et la libération contrôlée de ces substances [58,59].



Figure

III.7 : Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interfaciale [58,59].

III.6. 3. Procédés mécaniques

Trois techniques d'encapsulation mécaniques sont détaillées ci-dessous :

III.6. 3. 1. Séchage en lit fluidisé

Le processus de séchage en lit fluidisé est utilisé pour envelopper des substances actives constituées de particules solides telles que des granulés ou des cristaux. Cependant, il

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

est possible d'encapsuler des substances actives liquides en les absorbant dans des supports particuliers poreux.

Ce procédé permet un enrobage continu des particules, conduisant à la production de microcapsules en trois étapes. Tout d'abord, les particules à enrober sont placées dans une chambre cylindrique verticale où elles sont fluidisées dans une atmosphère chaude. Ensuite, le matériau d'enrobage est pulvérisé sur les particules de substance active à l'aide d'une buse.

Les petites gouttelettes du liquide pulvérisé entrent en contact avec la surface des particules et se fusionnent entre elles. Le solvant ou le mélange est ensuite évaporé par de l'air chaud, et le matériau d'enrobage adhère aux particules. La taille des capsules varie généralement de 0,3 à 10 millimètres [45].

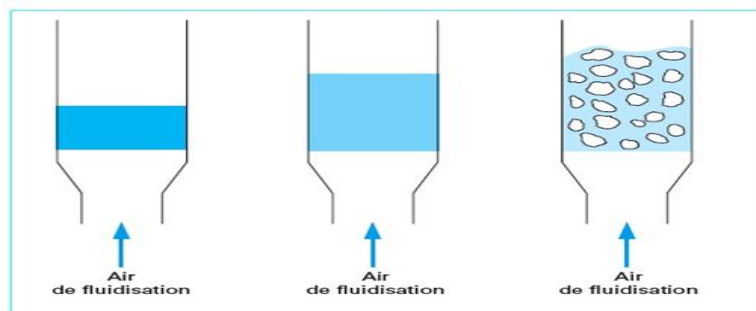


Figure III.8. Différentes étapes de la fluidisation [45].

III.6.3.2. Congélation de goutte

Les matériaux utilisés dans ce procédé sont généralement des cires, lipides ou corps gras à bas point de fusion permettant de dissoudre la matière active lorsqu'ils sont fondus. Ce mélange fondu est extrudé à une température plus élevée que son point de fusion à travers une buse vibrante. Le flux de sortie est coupé par la vibration, et les gouttelettes obtenues sont refroidies par de l'air froid ou de l'azote (figure II.8). Les microparticules produites ont généralement un diamètre compris entre 200 et 800 μm avec une distribution de taille très uniforme. Ce procédé est une variante de la méthode de microencapsulation par gélification thermique [49].

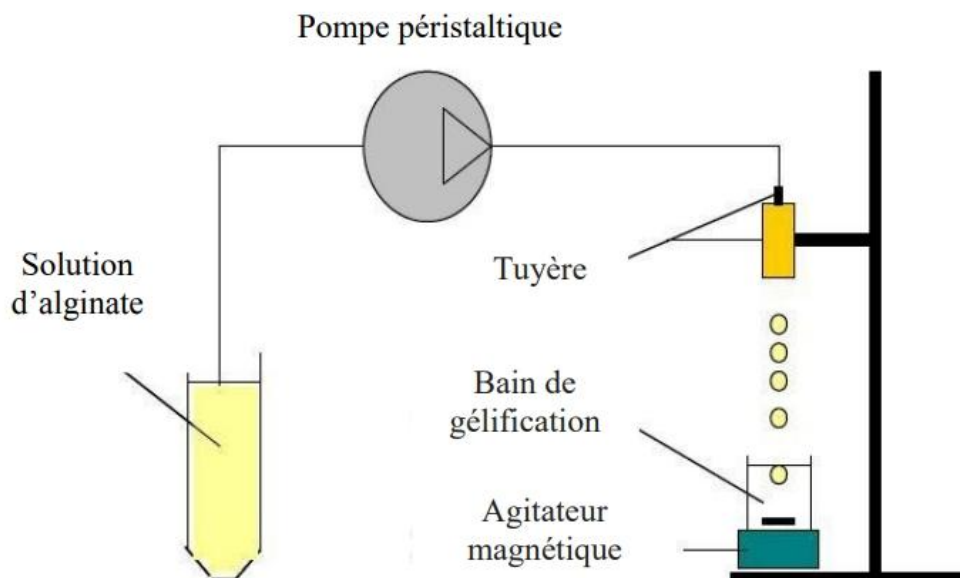


Figure III.9. Schéma de congélation de gouttes [60].

III.7. Principaux matériaux de la microencapsulation

Divers polymères et lipides sont utilisés pour obtenir ces structures encapsulées. Voici une liste des principaux polymères utilisés pour cette fin :

Tableau III.2 : Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures de nanoparticules [46,60].

matériaux	Nom chimique
Polymères naturels	Chitosane, Alginate, Gelatin, Amidon, cellulose
Polymères synthétiques	Poly (lactide), Poly (epsilon-caprolactone) Poly (isobutylcyanoacrylate), Poly (isohexylcyanoacrylate) Poly (n-butylcyanoacrylate), Poly (acrylate), poly (méthacrylate)

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoires

Copolymères	Poly (lactide) -poly (éthylène glycol)
	Poly (lactide-co-glycolide)-poly (éthylène glycol)
	Poly (epsilon-caprolactone)-poly (éthylène glycol)
	Poly (isohexadecylcyanoacrylate-co-polyéthylène glycol cyanoacrylate)
Lipides et cires minérales	Corps gras solides, glycérides.
	Cires (d'abeille, de carnauba&), cires minérales.

III.8. Domaines d'utilisation de la microencapsulation

La microencapsulation est une technique utilisée dans de nombreuses applications industrielles et dans des domaines très variés.

- **Domaine pharmaceutique** : Les microcapsules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du principe actif. Elles sont véhiculées dans le corps, puis par la dispersion et l'infiltration du médicament vers l'endroit ciblé, une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement les effets du médicament [45].

- **Domaine textile** : Les microcapsules peuvent rendre des textiles hydratants, désinfectants, parfumés...etc. Récemment des tissus contenant des microcapsules à base de paraffine permettent d'ajuster automatiquement la température en fonction de la chaleur du corps humain [45].

- **Domaine biomédical** : Dans le domaine biomédical, la technologie de microencapsulation a été mise en pratique pour l'immobilisation des cellules, la culture de cellules animales ou végétale et de microorganismes. La membrane permet la perfusion sélective des milieux nutritionnels vers l'intérieur des microcapsules pour cultiver les cellules encapsulées mais empêche de grandes molécules toxiques de passer. Des cellules peuvent vivre normalement dans un environnement micrométrique. D'un autre côté, les sécrétions des cellules peuvent traverser cette membrane semi-perméable. Les cellules microencapsulées fonctionnent comme un petit bioréacteur [60].

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

- **Domaine cosmétique** : Dans le domaine cosmétique, des microcapsules ont déjà été intégrées dans différentes crèmes, des shampooings, ou des gels, afin de prolonger la stabilité chimique et microbiologique du principe actif [60].

- **Domaine agro-alimentaire** : Dans le domaine agro-alimentaire, la microencapsulation est principalement utilisée pour des additifs alimentaires, tels que les arômes, les édulcorants...etc. La microencapsulation permettra de garder le parfum, de prolonger la durée de conservation et d'ajuster la saveur alimentaire [60].

III.9. Anti-inflammatoires

Les médicaments anti-inflammatoires (AI) sont parmi les plus largement prescrits dans le monde, utilisés fréquemment dans divers domaines médicaux pour traiter un large éventail de conditions, même les plus mineures. Ils constituent une classe de médicaments variés sur le plan chimique, mais similaires dans leurs effets secondaires, principalement en raison de leur action commune d'inhibition de la synthèse des prostaglandines, Les anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation quelle que soit la cause de cette inflammation. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence. Ils ont une action également sur la douleur [62].

III.9.1. Inflammation

L'inflammation est une réaction de la défense des êtres vivants à une lésion ou une stimulation cellulaire excessive ou anormale .Cela peut résulter d'un traumatisme, d'une brûlure, d'une irradiation ou de la pénétration d'agents pathogènes extérieurs (virus, bactéries, parasites, antigènes) ou d'auto- antigènes (molécule induisant la formation d'auto-anti-corps). Dans ce dernier cas, l'organisme est attaqué par son propre système immunitaire.

Les signes classiques de l'inflammation comprennent la rougeur, la chaleur, le gonflement et la douleur dans la zone touchée, C'est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux dans laquelle on distingue plusieurs phases successives : congestive, exsudative, proliférative et nécrotique [62].

a. Inflammation aigue

L'inflammation aiguë est une réponse immunitaire naturelle et nécessaire qui vise à éliminer l'agent agresseur, à réparer les tissus endommagés et à favoriser la guérison. Elle est

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

généralement de courte durée et peut être suivie d'une résolution complète une fois que la cause initiale de l'irritation ou de la blessure a été éliminée.

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante [63].

b. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est une forme prolongée et persistante d'inflammation qui peut durer des semaines, des mois, voire des années. Contrairement à l'inflammation aiguë, qui est une réponse immédiate à un stimulus, l'inflammation chronique peut résulter d'une variété de facteurs, notamment des infections persistantes, des maladies auto-immunes, des expositions prolongées à des irritants, un excès de tissu adipeux et d'autres conditions médicales sous-jacentes. Contrairement à l'inflammation aiguë, qui est généralement bénéfique et contribue à la guérison, l'inflammation chronique peut être nocive pour l'organisme. Elle est souvent associée à un risque accru de développer des maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives et certains types de cancer. La gestion de l'inflammation chronique peut donc être cruciale pour la santé globale et le bien-être à long terme [63].

III.2.2. Types des anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur la cause de l'inflammation.

Ils sont indiqués quand l'inflammation, processus normal de défense contre les agressions, devient gênante, notamment à cause de la douleur qu'elle provoque. En effet, les AI ont aussi une action antalgique et antipyrétique. On les associe, si besoin est, à d'autres soins anti-inflammatoires, par exemple la simple immobilisation de la région inflammée.

On distingue généralement deux catégories d'anti-inflammatoires :

- les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

A. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Également appelés corticostéroïdes, ces produits (prednisone, prednisolone, bêtaméthasone) sont dérivés des corticostéroïdes naturels, hormones sécrétées par les glandes surrénales. Ils

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

sont très puissants et permettent de contrôler l'inflammation quand elle devient sévère ou qu'elle se déclenche sans raison apparente, comme dans les maladies dites inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, allergies sévères, etc.)[64].

B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS forment une classe chimiquement hétérogène mais présentant un caractère aromatique liposoluble à prédominance acide non stéroïdiques. Douées de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et/ou antipyrétiques [64].

III.9.3. Propriétés pharmacologiques des (AINS)

- Action anti-inflammatoire par inhibition de la Cox2 ;
- Action antalgique directement sur les sites d'inflammations • Action antipyrétique par action directement sur l'hypothalamus (centre de thermorégulation) ;
- Action anti-aggrégante plaquettaire liée à l'inhibition de la Cox1.

III.9.4. Indications thérapeutiques des AINS

- Traitement symptomatiques au long cours : rhumatisme inflammatoire chronique. ;
- Traitement de courte durée poussées aiguës d'arthrose, lombalgie, douleur postopératoire, douleurs plantaires, inflammatoires telles que : ORL, dentaire, dysménorrhées.

La diminution de la formation de prostaglandines entraîne trois principaux effets :

1. **Effet anti-inflammatoire** : Cela se traduit par une réduction des réactions inflammatoires précoces, telles que la vasodilatation, l'œdème et la douleur. Cependant, cet effet n'a pas d'impact sur les processus inflammatoires chroniques conduisant à des lésions tissulaires.
2. **Effet antalgique** : Il s'agit de la réduction de la douleur d'origine périphérique en bloquant les influx nociceptifs. Les prostaglandines sensibilisent les terminaisons nerveuses à la douleur, notamment en réponse à des hormones locales algogènes telles que la bradykinine, libérées lors de l'inflammation.
3. **Effet antipyrétique** : Cela se manifeste par la réduction de la fièvre et le retour à la température corporelle normale en abaissant le seuil du thermostat hypothalamique. La fièvre est provoquée par l'action des prostaglandines sur l'hypothalamus, où les

pyrogènes induisent la sécrétion d'interleukine 1 par les macrophages, entraînant la formation de prostaglandines [65].

III.9.5.Mécanisme d'action des AINS

L'unité de la famille des eicosanoïdes repose sur un mécanisme d'action commun responsable de quatre effets pharmacodynamiques majeurs. Ces eicosanoïdes se forment à partir des phospholipides de la membrane cellulaire, où une enzyme, la phospholipase A2, catalyse la libération d'acide arachidonique. Ce processus déclenche une cascade de réactions enzymatiques. Deux enzymes clés interviennent à la fin de cette cascade : la cyclo-oxygénase (COX) et la lipo-oxygénase.

La COX est responsable de la formation des prostaglandines et du thromboxane A2, tandis que la lipo-oxygénase produit les leucotriènes et la prostacycline. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent en tant qu'inhibiteurs de la COX, bloquant ainsi la formation des prostaglandines et du thromboxane.

Il est important de noter que l'inhibition de la COX par les AINS est généralement réversible, sauf dans le cas de l'aspirine, où l'effet inhibiteur est irréversible en raison de la modification covalente de l'enzyme. Dans le cas de l'aspirine, il est nécessaire d'attendre la synthèse de novo de l'enzyme pour restaurer sa fonction normale, ce qui explique l'effet prolongé de l'aspirine même après son élimination du corps [66].

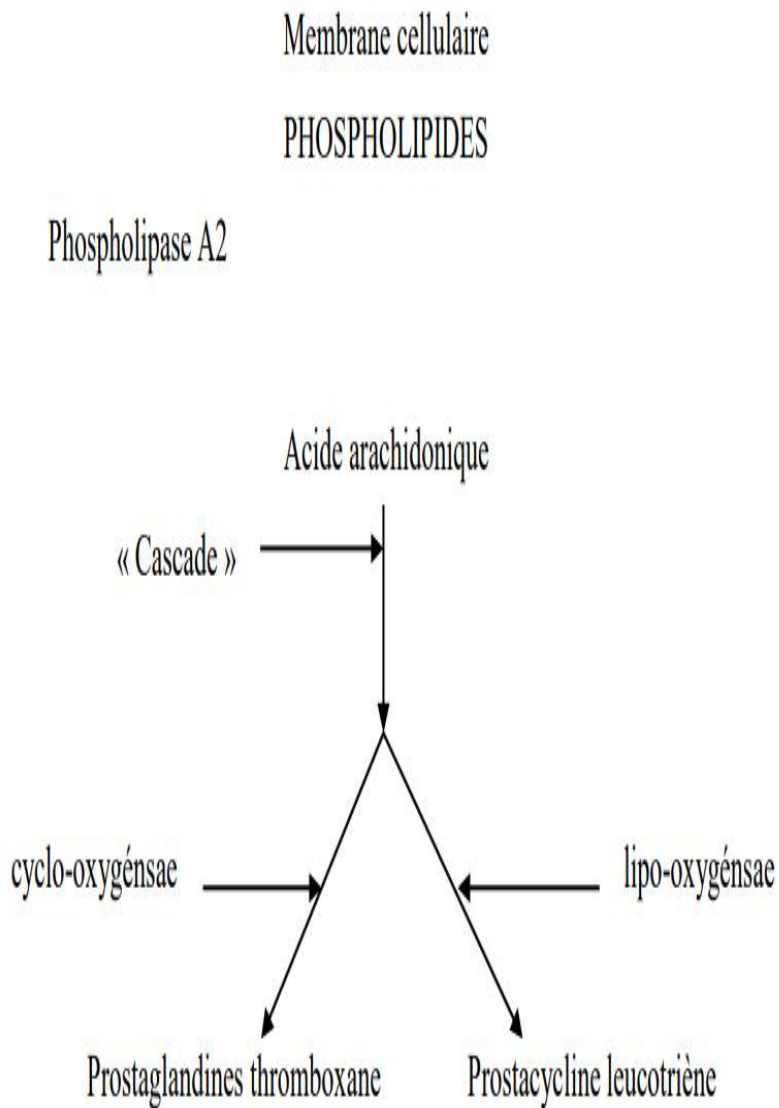


Figure III.10 : formation des eicosanoides [66]

Il existe deux isoformes de la cyclooxygénase (COX) :

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

La **COX-1** constitutive, présente dans divers tissus tels que les reins, l'estomac et les vaisseaux sanguins, joue un rôle physiologique. Son inhibition est immédiate et est responsable des effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La **COX-2** inductible par des autacoïdes en cas d'inflammation, est responsable des effets pharmacodynamiques des AINS. Son inhibition augmente avec la durée de l'administration.

La sélectivité des AINS par rapport aux isoformes de la COX est relative et varie considérablement. On peut les classer schématiquement en trois catégories en fonction de leur pouvoir inhibiteur in vitro :

Les inhibiteurs préférentiels de la COX-1 comprennent le flubiprofène, le kétoprofène, l'indométacine, l'aspirine, entre autres.

Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 comprennent l'acide niflurique, le salicylate de sodium, le diflunisal, le piroxicam, le diclofénac, etc.

Les inhibiteurs prépondérants de la COX-2, également appelés coxibs, se concentrent principalement sur l'inhibition de la COX-2 [66].

III.9.6. Classification des AINS

Principaux groupes :

1. Salicylés (Acide salicylique, Salicylate de méthyle) ;
2. Acétanilides (Phénacétine, Paracétamol) ;
3. Pyrazolés (Phénazone, Oxyphenbutazone) ;
4. Fénamates (Flumixine, Acide Niflumique) ;
5. Acides aryl-alcanoïques (Diclofenac, Kétoprofène) ;
6. Oxicams et nimésulide (Méloxicam et piroxicam) ;
7. Coxibs (Firocoxib, Déracoxib) ;
8. Composés mineurs (Diméthylsulfoxyde : DMSO, Alphachymotrypsine).

III.9.7. Effet indésirables des AINS

En médecine humaine, les effets secondaires sont fréquents, non seulement parce que les médicaments doivent être administrés à fortes doses pour une longue période mais aussi

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

parce qu'ils sont largement utilisés chez les personnes âgées et qui sont d'avantage sensibles aux effets secondaires.

Les effets indésirables associés aux AINS comprennent :

- **Toxicité gastro-intestinale** : C'est l'effet indésirable le plus fréquent, se manifestant par des douleurs abdominales, des nausées et la formation d'ulcères gastriques ou duodénaux pouvant entraîner des saignements digestifs. Pour atténuer la sévérité de ces complications, il peut être nécessaire de prescrire des médicaments réduisant l'acidité gastrique, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole.
- **Toxicité rénale** : Les AINS peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë et une hypertension artérielle due à une rétention de sodium et d'eau dans le compartiment vasculaire.
- **Toxicité allergique** : Des réactions allergiques peuvent survenir, telles que des démangeaisons, des éruptions cutanées (y compris des réactions graves comme le syndrome de Lyell), un œdème de Quincke, des crises d'asthme et même un choc anaphylactique.
- **Toxicité hépatique** : Une élévation des transaminases hépatiques peut se produire, et dans des cas plus rares, des hépatites peuvent survenir.
- **Toxicité gynéco-obstétricale** : Les AINS peuvent entraîner une fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus et une insuffisance rénale chez le nouveau-né lorsqu'ils sont utilisés au cours du troisième trimestre de la grossesse, ce qui les rend contre-indiqués à ce stade de la gestation.
- **Toxicité neuropsychique** : Les AINS peuvent également causer des effets indésirables sur le système nerveux central, tels que des maux de tête, des vertiges, des acouphènes, etc [66].

III.9.8. Diclofenac sodique

Le diclofénac de sodium est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), qui a été utilisé en pharmacothérapie humaine pendant de nombreuses années. C'est un inhibiteur de la cyclooxygénase (COX). Il a été rapporté qu'il possède une affinité un peu plus grande pour la COX-1 que la COX-2. Le diclofénac de sodium inhibe la biosynthèse des prostaglandines, mais il réduit également la formation de leucotriènes, ce qui peut contribuer à son activité anti-inflammatoire. Le diclofénac de sodium est contre indiqué dans l'ulcère gastrique et chez

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

les sujets allergiques sensibilisés par l'aspirine ou d'autres inhibiteurs de la prostaglandine (PG) [67].

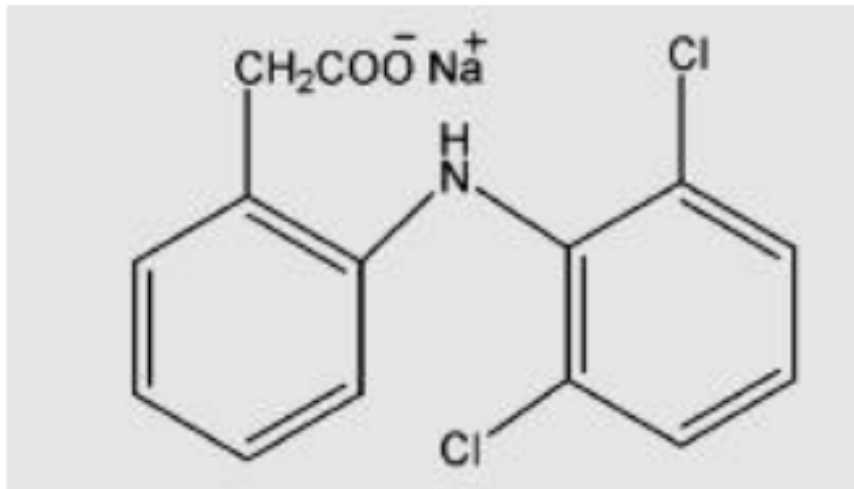


Figure III.11 : structure chimique du diclofénac sodique [67].

Les propriétés pharmacologiques du diclofénac de sodium :

Absorption :

- Le DCFNA comprimé est absorbé rapidement et complètement.

Les concentrations maximales dans le plasma sont atteintes environ 2 heures après l'administration.

- Les concentrations sont d'environ 1,5 mg/L pour un comprimé de 50 mg et 0,8 mg/L pour un comprimé de 25 mg ;
- L'absorption est plus élevée que lors de l'administration par voie intraveineuse en raison d'un premier passage ;
- Pour les suppositoires de 100 mg, le pic de concentration est atteint en 30 minutes.

Distribution :

- Le DCFNA est largement lié aux protéines plasmatiques (> 99%) ;
- Il se distribue rapidement dans les tissus et s'élimine lentement ;
- Les concentrations maximales dans le liquide synovial sont atteintes 2 à 4 heures après le pic plasmatique ;
- La demi-vie apparente d'élimination dans le liquide synovial est de 3 à 6 heures ;

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

- Une faible quantité de DCFNA passe dans le lait maternel.

Métabolisme :

- Le DCFNA est rapidement et presque totalement métabolisé, principalement dans le foie ;
- Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glycuconjugaison ;
- Les métabolites ne sont pas pharmacologiquement actifs.

Excrétion :

- L'excrétion se fait à la fois par voie urinaire et fécale ;
- Moins de 1% du principe actif est excrété inchangé dans l'urine ;
- Environ 60% de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine ;
- La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé est d'environ 1 à 2 heures ;
- La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/min.

Propriétés anti-inflammatoires et analgésiques :

- Le DCFNA agit en inhibant l'enzyme cyclooxygénase, réduisant ainsi la synthèse des prostaglandines responsables de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre ;
- Il est efficace dans le soulagement des douleurs inflammatoires telles que l'arthrite et les douleurs musculo-squelettiques.

Propriétés antipyrétiques :

- Le DCFNA de sodium peut également réduire la fièvre en agissant sur le centre de régulation de la température dans le cerveau pour diminuer la production de prostaglandines pyrogènes

III.9.Conclusion

La microencapsulation représente une avancée majeure dans le domaine pharmaceutique, offrant une méthode efficace pour la libération contrôlée de médicaments, notamment pour les anti-inflammatoires. En encapsules les principes actifs dans de petites

Chapitre III : Microencapsulation et les anti-inflammatoire

particules, cette technique offre plusieurs avantages, notamment la protection des substances actives, une libération prolongée, une réduction des effets secondaires et une amélioration de l'efficacité thérapeutique. Les matériaux utilisés, tels que les cires et les lipides, facilitent la dissolution et la libération contrôlée des médicaments. Ainsi, la microencapsulation offre une solution prometteuse pour répondre aux besoins cliniques actuels et futurs en matière de traitement des inflammations [60].

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériel et Méthode

Objectif

Notre étude vise à utiliser des matériaux polymères pour modifier la libération de la substance active par microencapsulation, en employant deux méthodes : gélification ionotrope et l'émulsion/évaporation du solvant. Nous avons choisi des matrices biodégradables à base de la gomme xanthane et de chitosane.

Le principe actif sélectionné est le diclofénac de sodium, un anti-inflammatoire non stéroïdien avec des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Pour traiter certaines pathologies chroniques, il est essentiel que le diclofénac de sodium ait une durée d'action prolongée sans provoquer de pics plasmatiques, qui peuvent entraîner divers effets indésirables.

IV.1. Matières premières et matériels utilisés

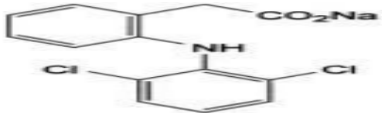
IV.1.1. Matières premières

Les matières premières utilisées sont les suivantes :

1. Diclofénac sodique ;
2. Gomme xanthane ;
3. Chitosane ;
4. Huile de vaseline ;
5. Eau distillée.

Principe actif : Le tableau IV.1 présente un résumé des propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique [68,69].

Tableau IV.1 : Propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium [68,69]

Formule brute	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
Formule Chimique	[2- (2,6-dichloroanilino) phényl] acétate de sodium
Formule développé	
Poids Moléculaire	318,13 g/mol

T de décomposition	280°C
PKa	4.1
L'absorption maximale dans UV visible	276 ± 2 nm
Apparence	"Poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre, avec une légère capacité à absorber l'humidité."
Solubilité	peu soluble dans l'eau, dans l'acétone et très soluble dans l'alcool

Excipients

1. Gomme xanthane

Le Xanthane est un hétéropolysaccharide anionique ramifié, extracellulaire, produit par voie microbienne, par *Xanthomonas campestris*, une bactérie inoffensive. Ce biopolymère hydrosoluble à froid et utilisée comme additif alimentaire sous le code E415 pour ces propriétés épaississantes et gélifiantes afin de modifier la consistance des aliments [70].



Figure IV.1 : Aspect de la Gomme Xanthane [70].

Les caractéristiques physico-chimiques de la gomme xanthane sont détaillées dans le tableau ci-dessous

Tableau IV.2 : Propriétés physico-chimiques de la Gomme Xanthane [70].

Formule brute	$(C_{67}H_{102}O_{56})_n$ ou $n = 830$ à 2800
Structure moléculaire d'un monomère chimique	
Domaine de stabilité thermique	120 à 138 °C
Aspect	Poudre blanche avec une faible odeur caractéristique
Solubilité	L'eau et insoluble dans l'éthanol

2. Chitosane

Le chitosane est issu de la désacétylation de la chitine, une substance très semblable à la cellulose [73]. Il se présente sous forme d'un polymère linéaire et flexible, constitué de β (1-4) de 2-acétamido-2-déoxy- β -D-glucofuranose et de 2-amino-2-déoxy- β -D-glucofuranose. Ce polymère, dérivé d'un des polymères naturels les plus abondants, la chitine, est extrait principalement des carapaces de crustacés tels que les crabes et les crevettes. Les propriétés du chitosane sont synthétisées dans le tableau IV.3 (Raymond C Rowe et al) [71].

Tableau IV.3 : Propriétés physico-chimiques du chitosane [71].

Nom Chimique	Poly- β -(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose
Formule développée	
Densité	1,35 – 1,40 g/cm ³

Acidité / alcalinité	pH = 4,0 – 6,0
Solubilité	Peu soluble dans l'eau ; pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), dans d'autres solvants organiques et dans des solutions neutres ou alcalines au pH supérieur à 6,5.
Caractères organoleptiques	Le chitosane se présente sous la forme d'une poudre blanche ou poudre blanche crémeuse. Il est inodore.

2.1. Procédé d'extraction de la chitosane [77]

2.1.1. Prétraitement des carapaces de crevettes

Les carapaces de crevettes, comprenant la paroi molle, la tête, les pattes et d'autres parties, ont été d'abord débarrassées de leurs antennes. Ensuite, elles ont été lavées à l'eau chaude puis froide pour éliminer les résidus organiques, avant d'être séchées à l'air libre.

Le procédé d'extraction de la chitine et de désacétylation choisi est celui proposé par (*Michael Oduor Odote P*).

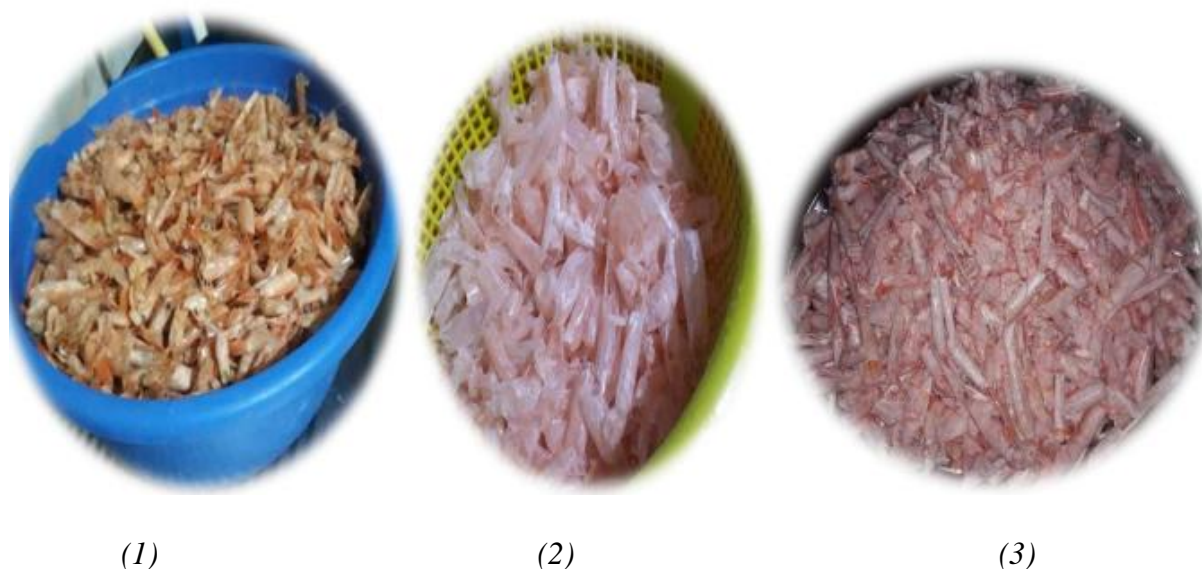


Figure IV.2 : Les carapaces de crevettes(1) ; nettoyé (2) ; et séchées(3) (Originale)

2.1.2. Broyage des carapaces

Le broyage avec des diamètres spécifiques, entre 0.65 et 1.5mm

2.2. Obtention de chitosane

Le chitosane a été obtenu après quatre étapes suivantes : la déminéralisation en milieu acide (HCl) pour éliminer les sels minéraux, suivie d'une déprotéinisation pour dissoudre les protéines en milieu basique (NaOH), puis une étape de blanchiment avec du H₂O₂, et enfin une désacétylation simultanée par voie hydrothermo-chimique en milieu basique.

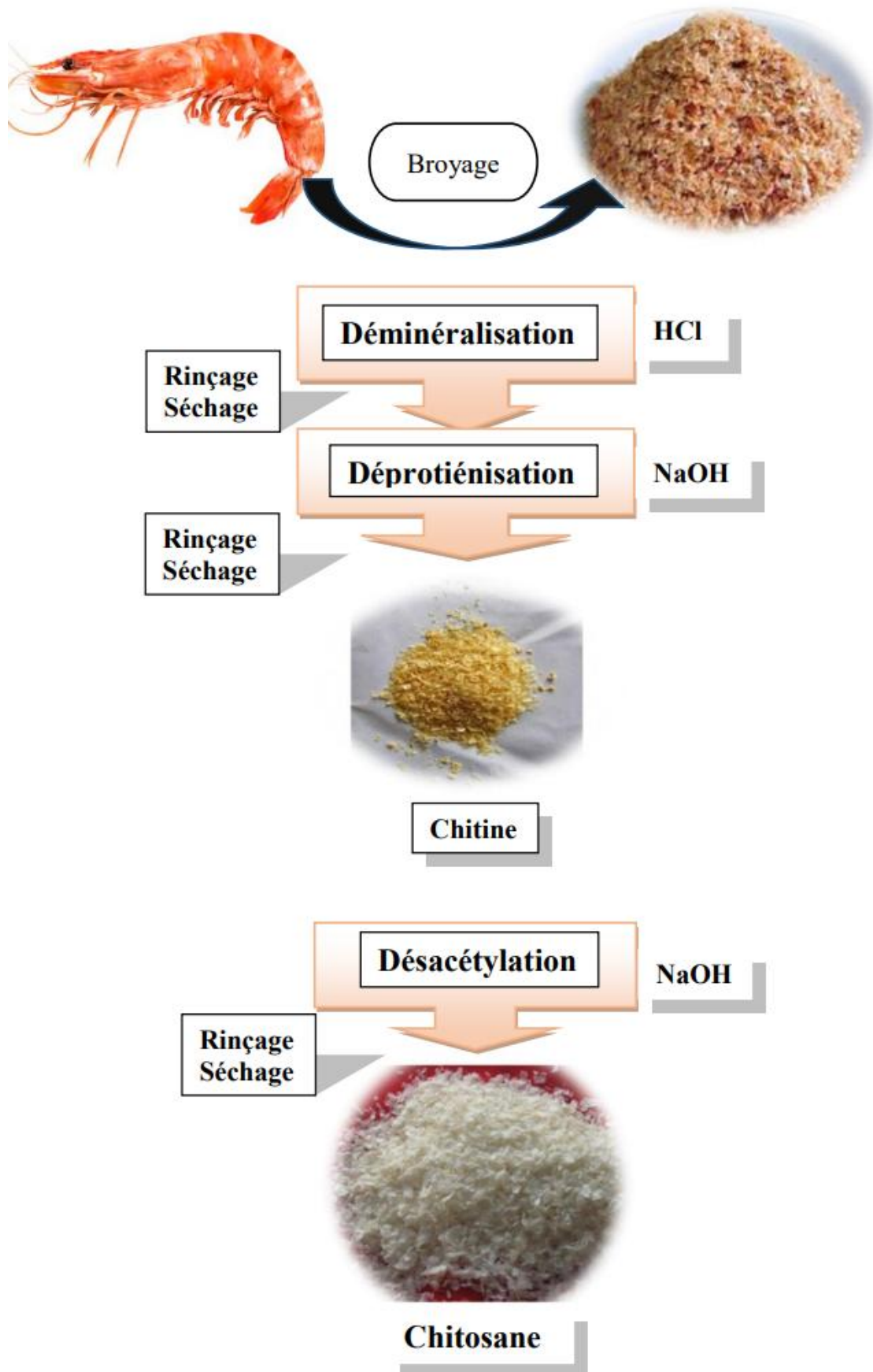


Figure IV.3 : Les étapes d'extraction de chitine et chitosane [77]

2.3. Protocole d'optimisation

2.3.1 Plan d'optimisation de la déminéralisation

Dans un cristallisateur, les carapaces, une fois prétraitées (lavées, broyées et séchées), ont été soigneusement mélangées (30g) dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (HCl) (1N) selon un rapport masse/volume de 1/15. Le mélange a été agité magnétiquement à température ambiante pendant une nuit afin de dissoudre les minéraux accompagnants les carapaces. Le carbonate de calcium (CaCO_3), principal composé minéral de la carapace (composant entre 30 et 50% de sa composition), réagit avec le HCl pour former du chlorure de calcium, de l'eau et du gaz carbonique, comme décrit dans la réaction (I) :



Finalement, le contenu du cristallisateur a été filtré sur une toile filtrante et lavé abondamment avec de l'eau distillée jusqu'à ce que la solution soit neutre. La poudre obtenue a été séchée dans une étuve à 50°C [77].

2.3.2. Plan d'optimisation de la déprotéinisation

Dans un Bécher, la quantité du filtrat obtenu à peu près 20g dans l'étape précédente (poudre déminéralisée) subit un traitement par d'une solution de NaOH 10 % selon un rapport masse/volume de 1/20 (poids de carapace sec/volume de NaOH). Ce mélange a été chauffé à 100°C dans un chauffe-ballon pendant 6 heures. Ce traitement visait à éliminer les protéines présentes dans les carapaces de crevettes, qui sont présentes à un taux de 30 à 40%. À la fin du traitement, le contenu du cristallisateur a été à nouveau filtré sur une toile filtrante et rincé abondamment avec de l'eau distillée jusqu'à neutralité. Ensuite, l'eau distillée a été remplacée par de l'acétone. Un dernier rinçage avec de l'eau distillée a été effectué pour éliminer les impuretés lipidiques résiduelles. Le filtrat a ensuite été transféré dans une étuve à 50°C et laissé pendant une nuit [77].

2.3.3. Blanchiment

Cette étape vise à éliminer les pigments présents dans les carapaces de crustacés, qui forment des complexes avec la chitine, tels que les dérivés de β -carotène. Le blanchiment de la chitine est souvent réalisé en utilisant un agent oxydant tel que le H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène) à une concentration de 2,5N, avec un rapport masse/volume de 1/10 (solide/liquide ; g/ml), à une température de 30 °C pendant 3 heures. Ensuite, le mélange est

Chapitre IV : Matériel et Méthode

filtré et lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée pour éliminer les composants restants afin d'obtenir un milieu neutre. La chitine est ensuite séchée dans une étuve à une température de 35°C pendant 24 heures [77].

2.3.4. Désacétylation

La désacétylation de la chitine extraite est réalisée en utilisant une solution basique de NaOH à forte concentration (40-50%) à une température de 100°C et plus. Dans notre cas, nous avons choisi de travailler avec du NaOH à 50% selon un rapport masse/volume de 1/20 (m/v), où le mélange est chauffé à reflux à 120°C pendant 3 heures. À la fin du traitement, le contenu du cristalliseur est filtré et lavé abondamment avec de l'eau distillée jusqu'à ce que la solution soit neutre. Pour accélérer le processus de déshydratation, un rinçage à l'éthanol est effectué, suivi d'un séjour dans une étuve à 50°C pendant une nuit. Ensuite, la substance est broyée pour obtenir le chitosane sous forme de poudre [77].

3. Huile de vaseline

L'huile de vaseline est issue de la distillation et de la purification de la fraction la plus lourde du pétrole, connue sous le nom d'huiles terminales. Elle est couramment utilisée comme laxatif mécanique et lubrifiant [73].

Tableau IV.4 : Propriétés physico-chimiques de l'huile de vaseline [74].

T° fusion	30 à 60 °c
T° ébullition	302 °C
Solubilité	Insoluble dans l'eau
Masse volumique	0,9 g.cm ⁻¹

Réactifs

Les réactifs utilisés dans notre étude sont le chlorure de calcium et l'acide acétique. Les propriétés de ces derniers sont résumées dans les tableaux IV.6 et IV.7 (Raymond C Rowe et al).

Tableau IV.6 : Propriétés physico-chimiques du chlorure de calcium [71].

Formule brute	CaCl ₂
Poids moléculaire	147 g/mol
Solubilité	Librement soluble dans l'eau et l'éthanol (95%) ; Insoluble dans l'éther diéthylique
Rôle	Agent de complexation de l'alginate de sodium
Température de solidification	28,5 – 30 °C (hexahydrate)
Caractères organoleptiques	Le chlorure de calcium se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou incolore

Tableau IV.7 : Propriétés physico-chimiques de l'acide acétique [71].

Formule brute	C ₂ H ₄ O ₂
Poids moléculaire	60,05 g/mol
Solubilité	Miscible à l'éthanol, à l'éther, à la glycérine, et à l'eau
Point d'ébullition Caractères organoleptiques	118°C
Caractères organoleptiques	Se présente sous la forme d'une masse cristalline ou d'une solution volatile clair ; incolore avec une odeur piquante
Rôle	Acidifiant et solubilisant

IV.1.2. Appareillage

- Balances analytique;
- Plaque chauffante agitatrice;
- Agitateur à hélice;
- PH-mètre;
- Etuve ;
- Spectrophotomètre UV-visible;
- Microscope optique;
- Spectrophotomètre Infra Rouge.

IV.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire

- Bêchers de capacité : 50 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 500ml ,1000ml ;
- Éprouvettes 5ml ,25ml ;
- Fioles jaugées 500ml, 1000ml ;
- Pipettes de 5ml, 10ml ;
- Tubes à essais et boîtes de pétri ;
- Chauffe –ballon ;
- Thermomètre ;
- Lames et lamelles ;
- Tamis ;
- Seringues de 5 ml, spatules, pissettes, barreaux magnétiques, papier aluminium et papier absorbant.

IV.2. Méthodes de préparation des microcapsules

Les microcapsules à base du diclofénac sodique ont été préparées selon deux procédés :

- Procédé de gélification ionotropique ;
- Procédé d'émulsification / séchage.

Nous avons réalisé 6 essais répartis en :

Chapitre IV : Matériel et Méthode

- Trois (03) essais pour le procédé de gélification ionotropique ;
- Trois (03) essais pour le procédé d'émulsification.

Pour lesquels nous avons fait varier les facteurs de formulations suivants :

- Le pourcentage de la gomme xanthane qui est le polymère matriciel : 0.5%, 1%, 1.5% ;
- Le pourcentage du Chitosane qui est le polymère d'enrobage : 0.4% ;
- Le chlorure de calcium : 1.6% ;
- Le PA Diclofénac de sodium : 0.5%.

La composition qualitative et quantitative des essais de formulation réalisés par le procédé de gélification ionotropique et le procédé d'émulsification est donnée dans le tableau suivant :

Tableau IV.8 : La composition qualitative et quantitative des essais de formulation réalisés par les deux procédés

Formulation	Gomme xanthane (g)	Chitosane (g)	Chlorure de calcium (g)	Diclofénac Sodique (g)	Huile de vaseline (ml)
F1	0.5	0.2	0.8	0.5	/
F2	1	0.2	0.8	0.5	/
F3	1.5	0.2	0.8	0.5	/
F4	0.4	0.2	0.8	0.5	60
F5	0.8	0.2	0.8	0.5	60
F6	1.2	0.2	0.8	0.5	60

Les protocoles opératoires de chaque procédé sont détaillés ci-dessous

a. Protocole opératoire du procédé « gélification ionotropique » :

1. Préparer une solution aqueuse de la gomme xanthane (0.5% à 1.5%) :

- Peser la quantité de la gomme ;
- Faire dissoudre la quantité de la gomme dans 100 ml d'eau distillée ;
- Laisser la solution obtenue sous forte agitation jusqu'à dispersion totale du polymère.

Chapitre IV : Matériel et Méthode

2. Ajouter 500 mg de principe actif (diclofénac sodique) à la solution du 1er polymère (la gomme de xanthane) :

3. Préparer une solution à base du chitosane (0.4%)

- Peser la quantité du chitosane ;
- Faire dissoudre le chitosane dans 50 ml de solution acide acétique (0,1 N) ;

4. Ajouter 0.8 g de chlorure de calcium à la solution du 2ème polymère (chitosane) puis mettre sous agitation jusqu'à la dispersion totale du chlorure de calcium dans le mélange ;

5. A l'aide d'une seringue, introduire goutte à goutte la solution du 1er polymère contenant le principe actif à la solution du 2ème polymère contenant le chlorure de calcium. Les gouttelettes formées dans la phase liquide dispersante se transforment en particules de gel sphériques ;

6. Récupérer l'échantillon dans un tamis puis rincer avec de l'eau distillée ;

7. Mettre les microparticules dans des boîtes pétries et laisser sécher à l'air libre.

b. Protocole opératoire du procédé « émulsification / séchage »

1. Verser 60 ml d'huile de vaseline dans un bécher ;

2. Faire dissoudre la quantité de la gomme de xanthane (1% à 3%) dans 40 ml d'eau distillée puis ajouter 500mg de principe actif ;

3. Faire dissoudre la quantité de chitosane (2%) dans 10 ml d'acide acétique ;

4. Faire dissoudre la quantité de chlorure de calcium dans 10 ml d'eau distillé et mettre sous agitation jusqu'à dissolution totale ;

5. Ajouter sous agitation à hélice la solution de la gomme xanthane puis la solution de chlorure de calcium dans l'huile de vaseline ;

6. Verser la solution de chitosane sur la préparation obtenue en maintenant l'agitation du mélange ;

7. Poursuivre l'agitation pendant 5 mn puis récupérer les microparticules dans un tamis ;

8. Procéder au rinçage des microparticules à l'aide de l'eau distillée ;

9. Mettre les microparticules récupérées dans des boîtes pétries ;

10. Réaliser le séchage à l'air libre des microparticules récupérées

IV.3.Méthodes de caractérisation

Les essais formulés ont été caractérisés par plusieurs techniques d'analyse, à savoir :

- Aspect macroscopique ;
- Microscopie optique ;
- Spectroscopie UV-visible ;
- Spectroscopie Infra-Rouge.

IV.3.1. Aspect macroscopique

Pour les différents essais de formulation réalisés, l'aspect macroscopique des microparticules obtenues a été observé visuellement afin de vérifier la taille, la forme et la couleur des échantillons préparés.

IV.3.2. Aspect microscopique

Pour cette analyse, nous avons soigneusement étalé les microparticules sur une lame de verre. Des observations au microscope optique, équipé d'une échelle micrométrique, ont été réalisées pour l'ensemble des essais de formulation, en utilisant un grossissement de 40 x1.8.

IV.3.3.Spectroscopie UV-visible

IV.3.3.1. Principe de la spectrophotométrie UV/visible

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution, plus cette espèce est concentrée, plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert.

La densité optique des solutions est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur une longueur d'onde d'absorption de l'espèce chimique à étudier.

La relation de Beer-Lambert décrit qu'à une longueur d'onde λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la concentration des espèces de la solution et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution).

Pour une solution limpide contenant une seule espèce absorbante, nous avons la formule suivante :

$$A = DO = \varepsilon \cdot C \cdot l \quad \text{IV. 1}$$

A : est l'absorbance ou la densité optique (sans unité) de la solution pour une longueur d'onde λ .

C (en $\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}$) : est la concentration de l'espèce absorbante. l : (en m) est la longueur du trajet optique.

ε : (en $\text{mol}^{-1}\cdot\text{m}^2$) est le coefficient d'extinction molaire de l'espèce absorbante en solution.

Il rend compte de la capacité de cette espèce à absorber la lumière, à la longueur d'onde λ .

IV.3.3.2. Préparation des solutions standards

La solution mère a été préparée comme suit :

- Peser 10 mg de diclofénac sodique ;
- Faire dissoudre la pesée du PA dans 90 ml d'eau distillée sous agitation dans une fiole de 100 ml jusqu'à la dissolution totale du diclofénac sodique ;
- À partir de cette solution mère, préparer des dilutions de façon à obtenir des solutions filles de 20%; 40%; et 100% en principe actif, La longueur d'onde d'absorption a été définie à 276nm.

IV.3.3.3 Préparation des échantillons à analyser

1. Préparation solution tampon

Selon l'USP Le milieu de dissolution est un Milieu tampon phosphate pH 6.8 :

- Faire dissoudre 6,8 g de KH_2PO_4 dans un litre d'eau distillée ;
- Ajuster le pH de la solution préparée à 6,8 à l'aide d'une solution NaOH 1M.

2. Dissolution des microparticules pour analyse UV-visible

- Peser 0,06 g de microparticules à l'aide d'une balance de précision ;
- Transférer les microparticules pesées dans un bécher de 100 ml ;
- Ajouter progressivement la solution tampon préparée jusqu'à atteindre un volume total de 90 ml ;

- Bien agiter la solution pour assurer la dispersion complète des microparticules en utilisant un agitateur magnétique, la lecture des absorbances s'effectue à une longueur d'onde de 276 nm.

IV.3.4. Analyse par spectroscopie Infra-Rouge

Les microparticules ont été broyées à l'aide d'un pilon dans un mortier en porcelaine. La matière broyée a été mélangée avec du bromure de potassium. Les pastilles de KBr préparées ont été analysées à l'aide d'un spectrophotomètre IR dans la plage de 4000 – 400 cm^{-1} . Cette analyse a également été réalisée pour matières premières (principe actif et polymères) et les échantillons.

Chapitre V : Résultats et discussion


V.1 Introduction



Cette partie est consacrée essentiellement à la présentation et à la discussion des différents résultats obtenus. On commencera par observations et interprétation des résultats de l'aspect macroscopique et microscopique des deux procédés, Caractérisation par Spectroscopie UV-visible, Caractérisation par Spectroscopie Infra-Rouge.

V.2 Caractérisation macroscopique

Les résultats obtenus lors de la caractérisation macroscopique des microcapsules préparées par les deux (02) procédés (gélification ionotropique et émulsification/séchage) sont présentées dans les tableaux V.1 et V.2 respectivement.

Tableau V.1 : Aspect macroscopique des microparticules obtenues par gélification ionotropique

formulation	illustrations
F1	

F2	
F3	

Les observations macroscopiques des microcapsules obtenues par procédé émulsification/séchage sont montrées dans le tableau V .2

Tableau V.2 : Aspect macroscopique des microparticules obtenues par émulsification/séchage

formulation	Illustrations
--------------------	----------------------

<p>F1</p>	 A petri dish containing a white, fluffy bacterial culture on a blue agar surface. The culture is dense and covers a significant portion of the dish.
<p>F2</p>	 A petri dish containing a white, fluffy bacterial culture on a blue agar surface. The culture is dense and covers a significant portion of the dish.
<p>F3</p>	 A petri dish containing a white, fluffy bacterial culture on a blue agar surface. The culture is dense and covers a significant portion of the dish.

--	--

Observations et interprétation des résultats de l'aspect macroscopique

A l'œil nu, on remarque que :

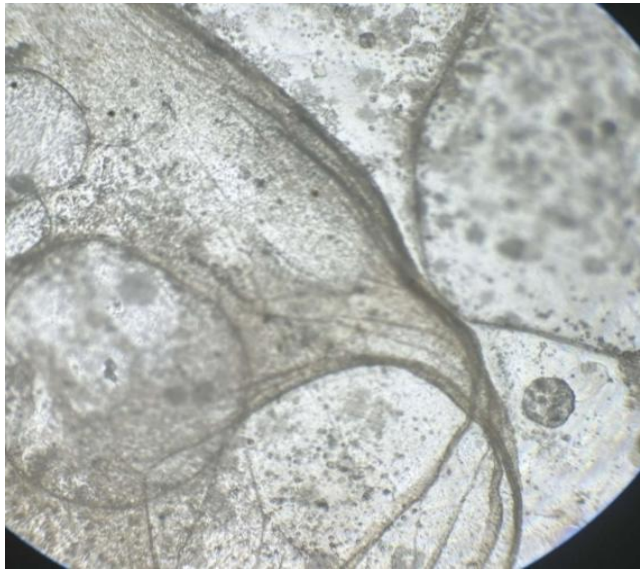

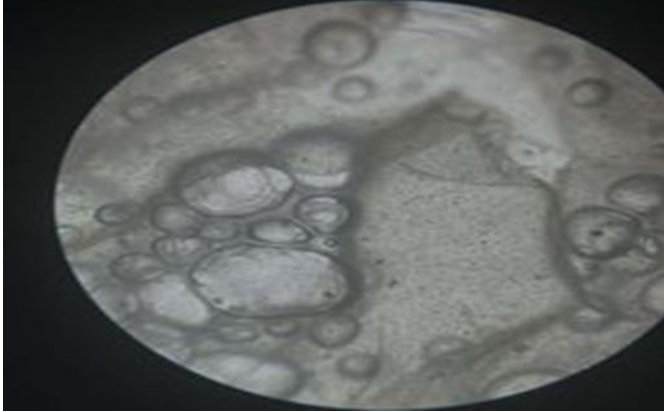
- Les microparticules obtenues par le procédé gélification ionotropique ont une forme sphérique régulière, de couleur blanche et brillante.
- Les microparticules obtenues par le procédé émulsification /séchage ont une forme irrégulière, de différentes tailles (forme des agrégats), de couleur blanche et brillante.
- Les microparticules formulées à base d'une grande quantité de la Gomme Xanthane (F3) ont une taille plus importante que celles obtenues avec des quantités inférieures de la Gomme Xanthane F1 et F2, et cela pour le procédé de gélification.
- Une quantité plus élevée de la gomme xanthane (F3) entraîner une coalescence des gouttelettes et des microparticules irrégulières cela pour le procédé d'émulsification
- Les microparticules produites par le procédé de gélification ionotropique semblent plus homogènes que celles obtenues par le procédé d'émulsification /séchage.

V. 3. Caractérisation microscopique

Les observations microscopiques des microcapsules obtenues par procédé gélification ionotropique sont montrées dans le tableau V.3

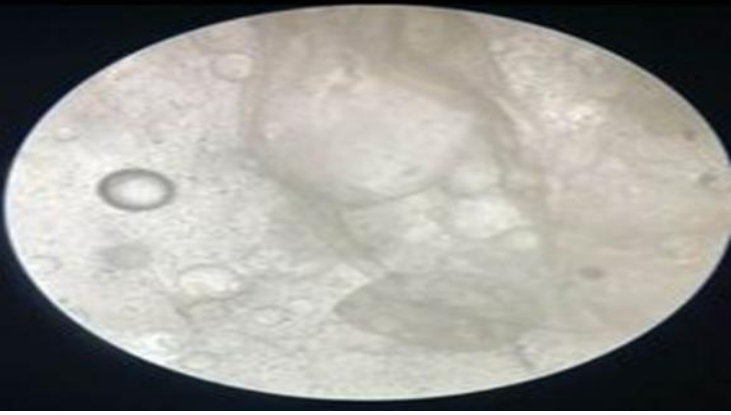

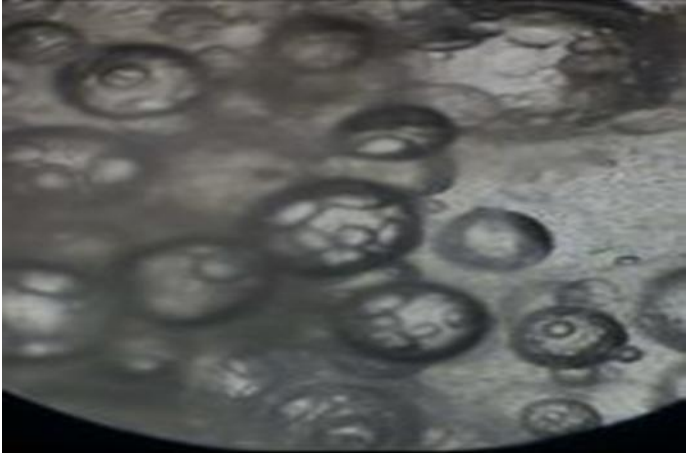
Tableau V.3 : Aspect microscopique des microparticules obtenues par gélification ionotropique

formulation	illustrations
-------------	---------------

<p>F1</p>	
<p>F2</p>	
<p>F3</p>	

Les observations microscopiques des microcapsules obtenues par procédé émulsification/séchage sont montrées dans le tableau V.4 :

Tableau V.4 : Aspect microscopique des microparticules obtenues par émulsification/séchage

formulation	Illustrations
F1	
F2	
F3	

Observations et interprétation des résultats de l'aspect microscopique

A l'aide d'un microscope optique, on remarque que :

- Des structures sphériques ou des bulles de différentes tailles, ce qui pourrait indiquer la formation de microcapsules ou de microparticules. La distribution des tailles semble être hétérogène, avec des particules plus grandes entourées de plus petites dans les deux procédés de préparation.
- Les microparticules formulées à base de forte quantité de la gomme xanthane (F2 et F3) dissimulent la présence du PA dans les microparticules obtenues et ce pour les 02 procédés (Tableaux V.3 et V.4.) et la présence de nombreuses bulles pourrait être due à une certaine quantité d'air emprisonné ou à des processus de solidification et de séchage
- Des structures filamenteuses entre les particules dans les deux procédés indiquent la présence de polymères (xanthane et chitosane) qui forment un réseau matriciel autour des particules encapsulées.

V.4.Caractérisation par Spectroscopie UV-visible

1. Etablissement de la courbe d'étalonnage

Les valeurs de l'absorbance des étalons des solutions filles qui ont été dosées en utilisant à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 276 nm sont présentées dans le tableau :

Tableau V.5 : Absorbance des étalons en fonction de la concentration

Concentration (mg /ml)	0	0,022	0,044	0,11
Absorbance	0	0,038	0,044	0,068

La courbe d'étalonnage obtenue est présentée dans la figure suivante :

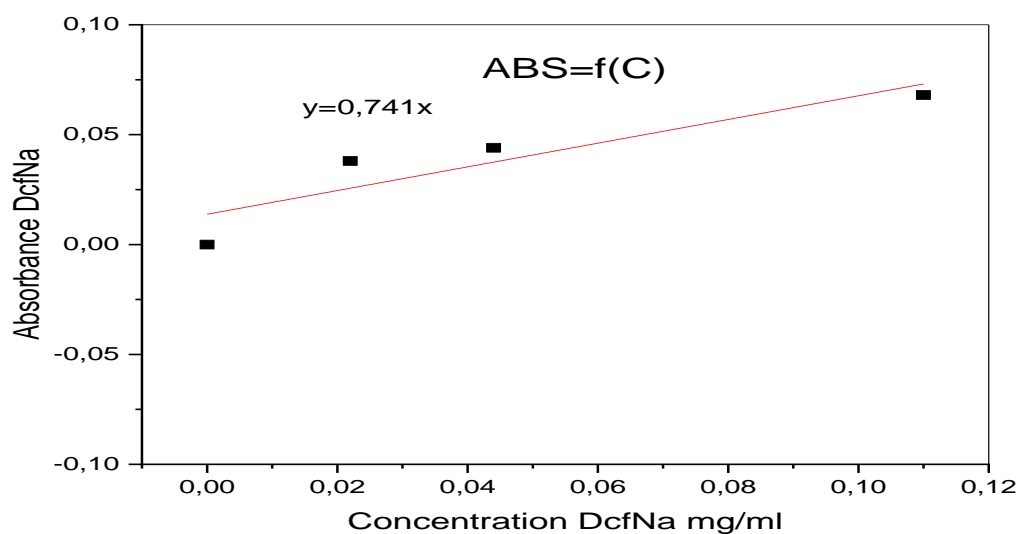


Figure V.1 : Courbe d'étalonnage du diclofénac sodique dans la solution tampon à ph=6,8

D'après la courbe d'étalonnage, l'équation de la droite s'écrit : **Abs = 0.741* C**

2. Calcul du rendement d'encapsulation

➤ Calcul des concentrations expérimentales

Pour calculer les concentrations expérimentales on utilise l'équation de la droite

$$\text{Abs} = 0.741 * C_{\text{exp}} \quad \text{IV.2}$$

$$C_{\text{exp}} = \text{Abs} / 0,741 \quad \text{IV.3}$$

Pour chaque essai, on a pris l'absorbance maximale au cours de dissolution du PA.

Les valeurs sont présentées dans le tableau V.5

Les concentrations sont converties en quantités en les multipliant par 90 ml le volume de dissolution.

Pour calculer le taux d'encapsulation de chaque essai on utilise la formule suivante :

$$\text{T (\%)} = (\text{m PA encapsulé} / \text{m PA à encapsuler}) * 100 \quad \text{IV.5}$$

Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau ci-dessous :

Chapitre V : Résultats et discussion

Tableau V.6 : Présentation des taux d'encapsulation obtenus par gélification ionotropique

Essais	1	2	3
ABS	0,024	0,727	1,388
(mg/ml)	0,032	0,981	1,873
m Pa encapsulé (mg)	2,88	88,29	168,57
m Pa à encapsulé (mg)	500	500	500
T %	0,57	17,66	33,71

Tableau V.7 : Présentation des taux d'encapsulation obtenus par émulsification/ séchage

Essais	1	2	3
ABS	1,693	0,371	0,613
(mg/ml)	2,284	0,500	0,827
m Pa encapsulé (mg)	205,56	45	74,43
m Pa à encapsulé (mg)	500	500	500
T %	41,11	9	14,88

Observations et interprétation des résultats relatifs au taux d'encapsulation du PA

D'après les résultats obtenus, nous remarquons que le taux d'encapsulation varie de 0,57% à 33,71% pour le procédé de gélification ionotropique et de 9% à 41,11% pour le procédé émulsification/séchage.

Le meilleur taux d'encapsulation (33,71 % massique) est obtenu pour la formulation F3 (1.5% de la gomme xanthane et 0.4% de chitosane) préparée par la technique de la gélification ionotropique.

Le meilleur taux d'encapsulation obtenu par le procédé d'émulsification/séchage est 41,11%, Il correspond à la formulation F1 (1% de la gomme xanthane et 2% de chitosane).

En comparant les taux d'encapsulation obtenus par les deux (02) procédés, nous observons :

- La méthode d'émulsification/séchage semble avoir des taux d'encapsulation plus élevés que la méthode de gélification ionotropique pour les essais 1 et 2.
- Les valeurs de matière à encapsuler sont significativement plus élevées pour la méthode d'émulsification/séchage par rapport à la gélification ionotropique, ce qui donne une capacité d'encapsulation plus importante.
- Les observations microscopiques montrent que, bien que la méthode d'émulsification présente une capacité d'encapsulation élevée, elle produit également beaucoup plus d'agrégats comparés à la gélification ionotropique et nous déduisons que le type de procédé utilisé joue un rôle majeur dans l'encapsulation.

V.5. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge

Les figures V.2, V.3 et V.4 donnent les spectres IR des matières premières utilisées (Diclofénac de sodium, la Gomme Xanthan et Chitosane) et les figures V.5, V.6, V.7, V.8 montrent les spectres IR des microparticules obtenues à base de diclofénac sodique formulations 1, 2, 3 et 4.

Tableau V.8 : Les échantillons utilisés pour caractérisation IR

Formulation	Procédé
A1	Procédé 1, m=0,8g
A2	Procédé 1, m=1,2g
A3	Procédé 2, m=1g
A4	Procédé 2, m=0,5g

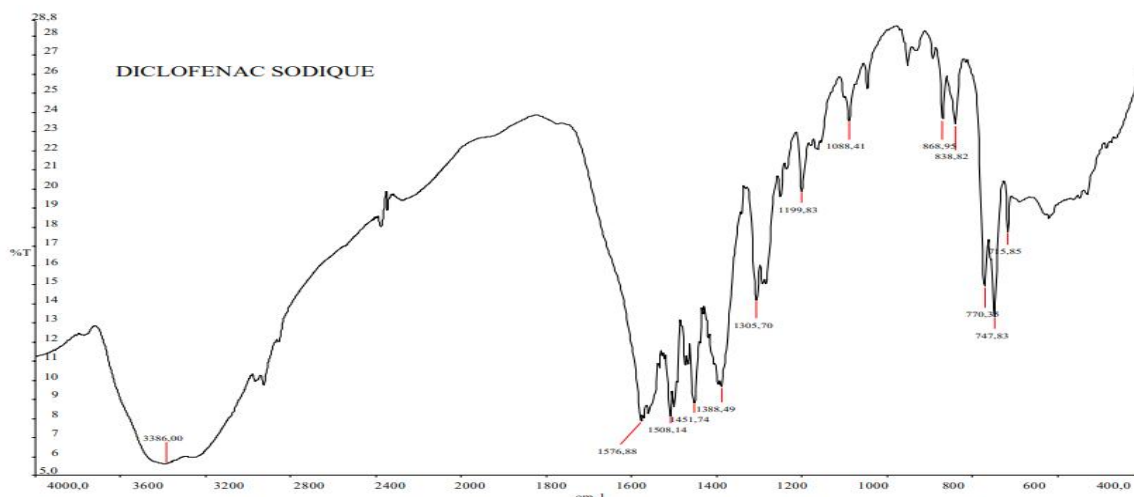


Figure V.2 : Spectre infra-rouge du diclofénac sodique [78].

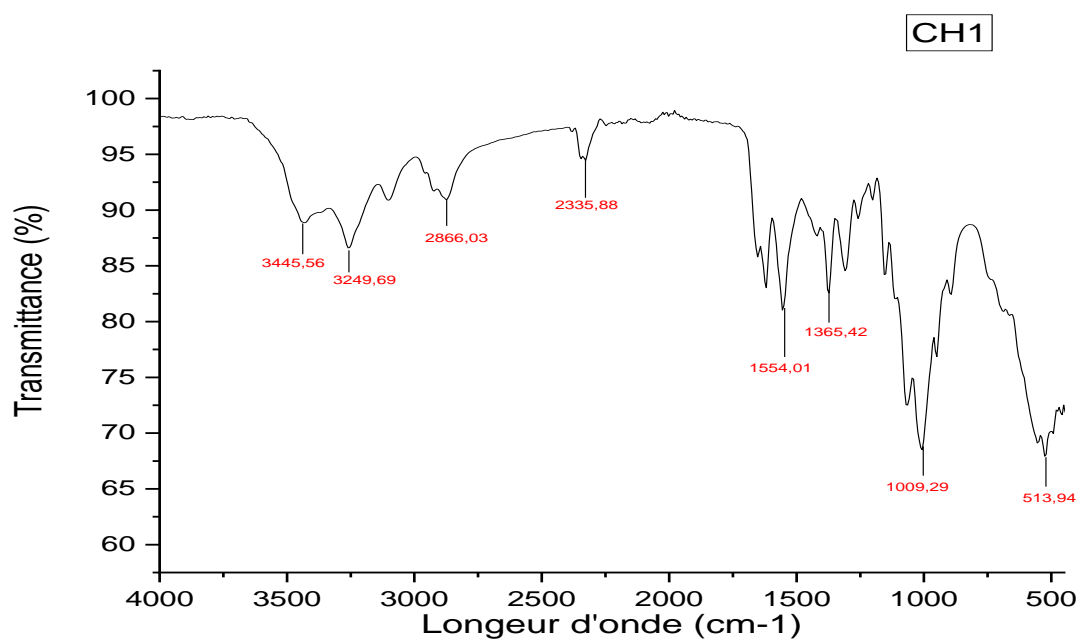


Figure V.3 : Spectre infra-rouge de Chitosane

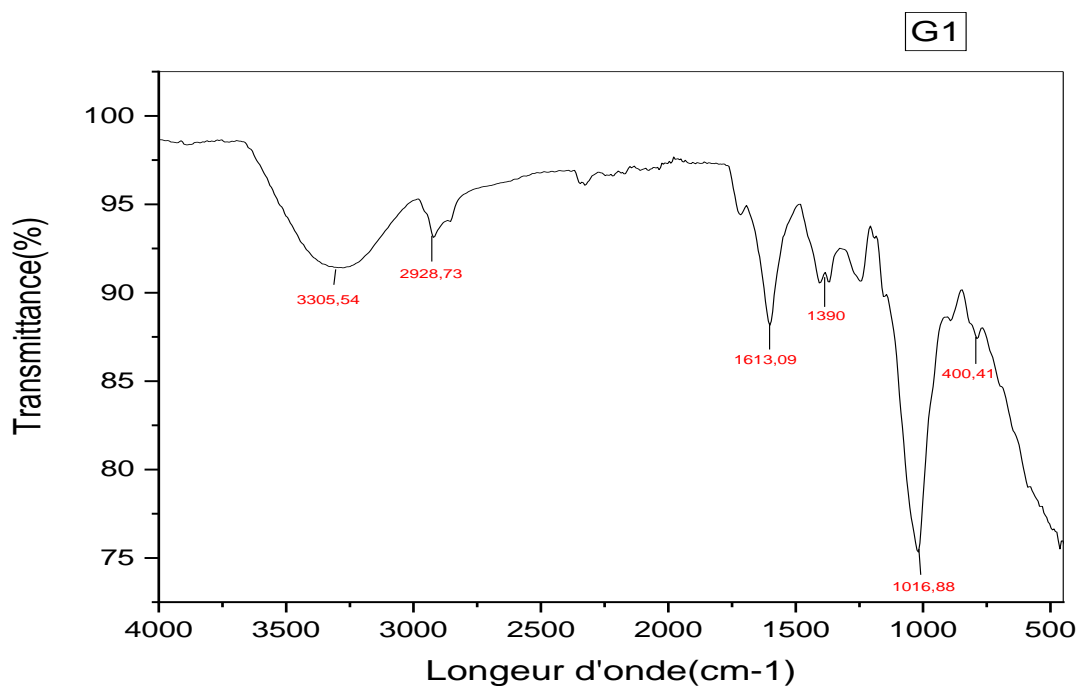


Figure V.4 : Spectre infra-rouge de la Gomme Xanthane

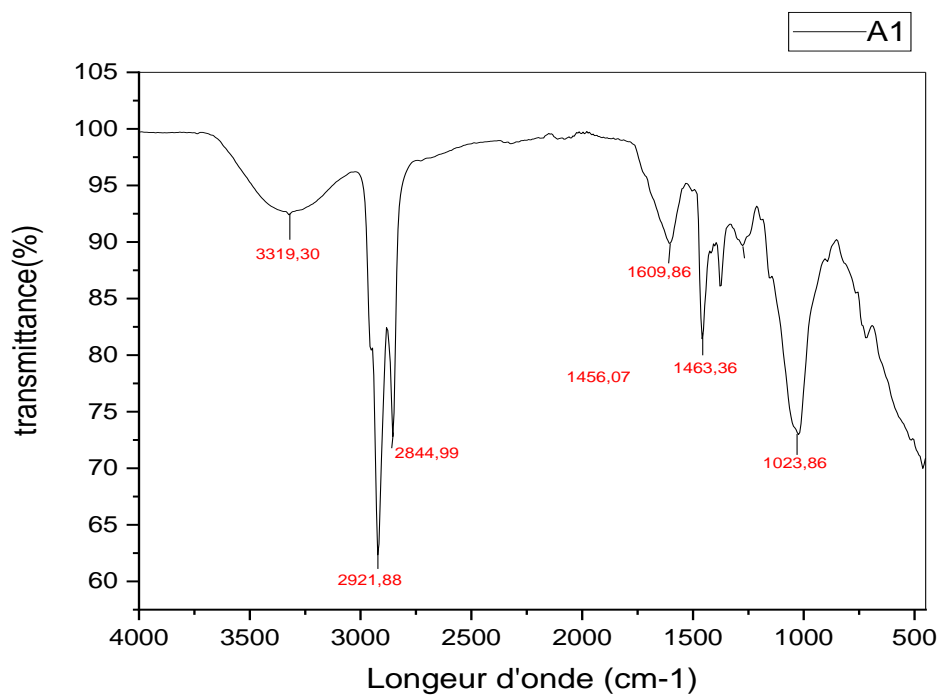


Figure V.5 : Spectre infra-rouge de l'essai F1 par émulsification /séchage

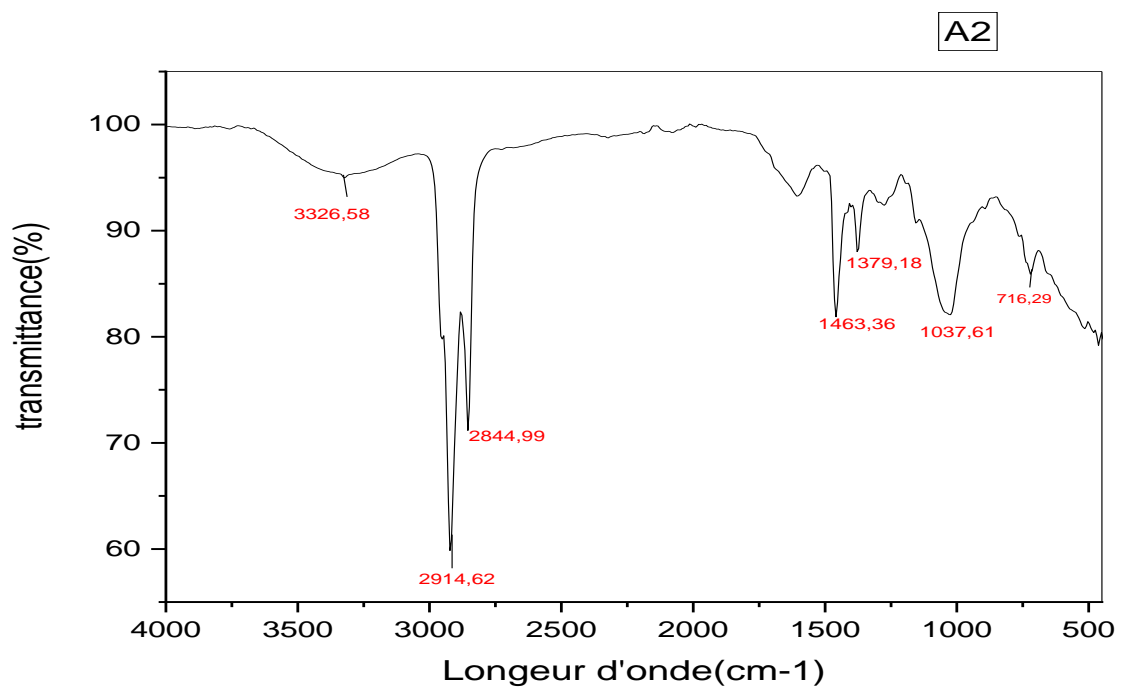


Figure V.6 : Spectre infra-rouge de l'essai F2 par émulsification /séchage

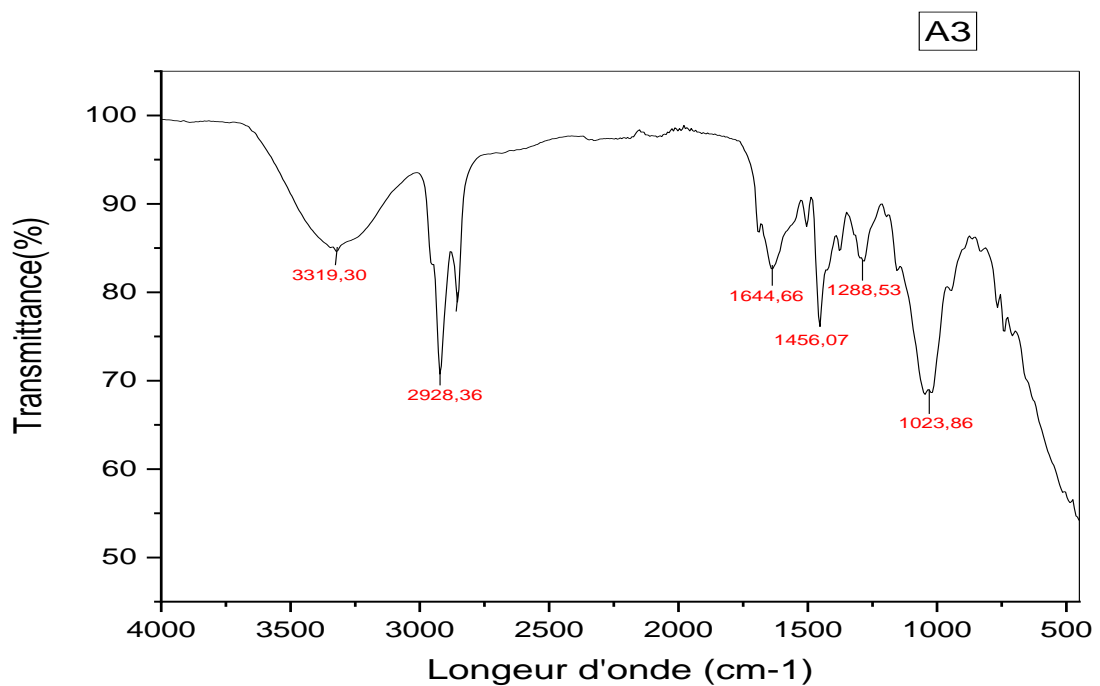


Figure V.7 : Spectre infra-rouge de l'essai F3 par gélification ionotropique

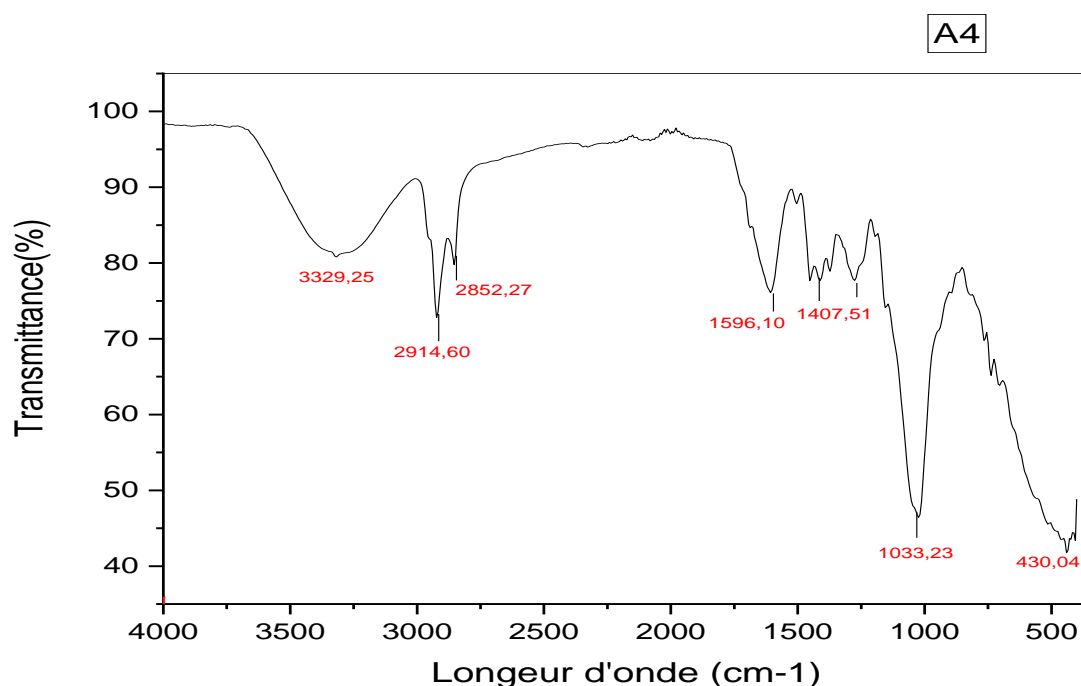


Figure V.8 : Spectre infra-rouge de l'essai F4 par gélification ionotropique

1. Observations et interprétation des résultats obtenus par spectroscopie Infra-Rouge

Le spectre IR du principe actif pur (Figure V.2) montre des pics caractéristiques du diclofénac de sodium (Tableau V.9)

Tableau V.9 : Pics caractéristiques du diclofénac de sodium

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison
3386	N-H
1577	C=O
1306	C-N
748	C-Cl

Le spectre IR de l'excipient la Gomme Xanthane (figure V.4) montre des pics caractéristiques de la gomme xanthane (Tableau V.10):

Tableau V.10 : Pics caractéristiques de la Gomme Xanthane

Nombre d'onde (cm⁻¹)	Liaison
3306	O-H
2928	C-H
1700	C=O
1613	C=C
1390	C-H
1017	C-O

Le spectre IR de l'excipient chitosane (figure V.3) montre des pics caractéristiques du chitosane (Tableau V.11):

Tableau V.11: Pics caractéristiques du chitosane

Nombre d'onde (cm⁻¹)	Liaison
3446	O-H
3250	N-H
2866	C-H
2336	C≡C
1554	C=C
1309	C-N
1009	C-O

Le spectre IR (figure V.4) montre des pics caractéristiques de la formulation A1 (Tableau V.12):

Tableau V.12: Pics caractéristiques de l'A1

Nombre d'onde (cm⁻¹)	Liaison
3319,30	O-H N-H
2921,88	C-H
1609,66	C=C
1456,07	C-H
1274,77	C-N
1023,86	C-O

Le spectre IR (figure V.5) montre des pics caractéristiques de la formulation A2 (Tableau V.13):

Tableau V.13: Pics caractéristiques de l'A2

Nombre d'onde (cm⁻¹)	Liaison
3326,58	O-H N-H
2914,62	C-H
1463,36	C-H
1282,05	C-N
1037,81	C-O

Le spectre IR (figure V.6) montre des pics caractéristiques de la formulation A3 (Tableau V.14)

Tableau V.14: Pics caractéristiques de l'A3

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison
3319,30	O-H N-H
2928,36	C-H
1844,66	C=O
1456,07	C-H
1288,53	C-N
1023,86	C-O

Le spectre IR (figure V.7) montre des pics caractéristiques de la formulation A4 (Tableau V.15)

Tableau V.15: Pics caractéristiques de l'A4

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison
3329,25	O-H N-H
2914,60	C-H
1556,10	C=C
1269,57	C-N
1033,23	C-O

Observation

- la présence des pics de liaison C-Cl (716 cm⁻¹) et C-N (1282cm⁻¹) dans les deux procédé
- une faible intensité des pics de liaisons C-Cl (716 cm⁻¹) dans le procédé de gélification par rapport au procédé d'émulsification /séchage dû à une concentration plus faible de ces composés.
- De nouveaux pics apparaissent, notamment à 1456,07 cm⁻¹ et 1463,36 cm⁻¹, suggérant l'incorporation du diclofénac dans la matrice.

V.6. Conclusion

D'après les informations obtenues des spectres FTIR des échantillons provenant des deux procédés d'encapsulation, nous constatons que le diclofénac a été encapsulé mais pas complètement. La présence de ces bandes, bien que leur intensité soit réduite par rapport au spectre du diclofénac seul, indique que l'ensemble du principe actif n'a pas été totalement encapsulé et incorporé dans la matrice des microparticules. Cela se reflète dans le rendement de l'encapsulation.

Conclusion générale

Conclusion Générale

Dans notre recherche, nous avons réalisé une encapsulation du diclofénac de sodium en utilisant deux procédés différents : la gélification ionotropique et l'émulsification/séchage. L'objectif était de développer des microparticules ou des formes galéniques utilisant des matériaux biopolymères, ce qui présente plusieurs avantages, notamment en termes de biodégradabilité, de biocompatibilité et de durabilité environnementale.

Au cours de notre étude, nous avons observé lors de la caractérisation macroscopique des microparticules préparées que la concentration de la gomme xanthane influençait la taille des microparticules. En d'autres termes, une augmentation de la concentration de la gomme entraînait une augmentation de la taille des microparticules, agrégats indépendamment du procédé d'encapsulation utilisé.

De plus, lors de la caractérisation microscopique, nous avons constaté que les microparticules obtenues présentaient une forme sphérique et plus ou moins régulière, quel que soit le procédé d'encapsulation utilisé.

Le spectre UV-Vis des microparticules a montré une absorption caractéristique du diclofénac de sodium à environ 276 nm, confirmant ainsi son encapsulation réussie.

Les spectres IR des microparticules ont montré des pics caractéristiques correspondant aux liaisons chimiques présentes dans le diclofénac de sodium et les biopolymères. Ces résultats indiquent une encapsulation réussie du diclofénac de sodium dans les biopolymères, sans interaction chimique indésirable entre le médicament et les matériaux de support.

Enfin, sur la base de l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus dans cette étude, nous recommandons de choisir le procédé de la gélification ionotropique pour la préparation des microparticules à base du diclofenac sodique car c'est un procédé faisable à l'échelle industrielle et n'utilisant pas de solvant organique (aspect environnemental).

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Baranwal, J., Barse, B., Fais, A., Delogu, G.L., & Kumar, A. (2022). Biopolymer: A Sustainable Material for Food and Medical Applications. *Polymers*, 14(5), 983.
- [2] Upadhye, M. C., Kuchekar, M. C., Pujari, R. R., & Sable, N. U. (2022). Biopolymers: A comprehensive review. *Open Access Research Journal of Science and Technology* 04(01).
- [3] F. Badaoui. «Comportement rhéologique de solutions de biopolymère. application au Chitosane, au Poly(Vinyle Alcool) et à leurs mélanges». Mémoire de Magister Université M'hamed Bougara Boumerdes. 2012.
- [4] Aimesther Ojito Betancourt «Analyse, extraction et récupération de Poly-3-Hydroxybutyrate présent dans la biomasse », Université de Québec, Montréal. 2008.
- [5] Elyse Rémy, Les Plastiques Biosourcés Présentent-Ils Moins D'impacts Négatifs Pour L'environnement Que Les Plastiques Issus De La Pétrochimie, Maitrise En Environnement, Université De Sherbrooke, 2014.
- [6] Van Le, Bio-Plastics Production From Starch, Thesis Centria University Of Applied Sciences Environmental Chemistry And Technologies, 2020.
- [7] Nathalie Jarroux « les biopolymères : différentes familles propriétés et applications », université d'Evry Val d'Essonne. Octobre 2008.
- [8] GAUDIN Solène « Etude de durabilité photo chimique de composites bois-polymères biodégradables », thèse doctorat université Blaise Pascal, Octobre 2008.
- [9] Périé, Paul And Evon, Philippe, Emballages Alimentaires : Vers Un Impact Environnemental Neutre, *National Journal*, 2020 ; 927, 1-2.
- [10] Jeancarlo Renzo Rocca Smith, A Contribution of Understanding the Stability of Commercial Pla Films for Food Packaging and Its Surface Modifications, Phd Dissertation, Université de Bourgogne Franche-Comte, 2017.
- [11] Olivier. A, Pascale. B, Marie-Ange, pharmacie galénique B.F 2eme édition, juin 2007.
- [12] Hoffman AS. The origins and evolution of « controlled » drug delivery systems . *Controlled Release*, 153-63, (2008).
- [13] Khaber Azi Mouna, « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile: Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas – Sétif, 26 Mais 2011.
- [14] Auteur RI, « formes galéniques orales particulières » *Journal, pharmacie des HUG, Hôpitaux Universitaire de Genève*, Novembre (2005).
- [15] CAPP-INFO N0 36, Bulletins d'infos - Pharmacie à Genève aux HUG.

Références bibliographiques

- [16] Raphael M. Ottenbrite, "Controlled-release Technology" in EPSE 2nd Ed.
- [17] Ritschel W. A., Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1073, (1989).
- [18] Judith Pommay, Héléne Bouvrais, « Formation, administration et libération des antidouleurs », Article, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, le midifabs, (2006), vol 5, 59-79 page] .
- [19] Brahmanker D. MetJaiswal S. B, "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", 1ère édition, VallabhPrakashan, pp.347-352, (1995).
- [20] KharR.K etVyasS.P,"diffusioncontrôlée de médicament", pp. 1-50, (2002).
- [21] Doelker, E. Cinétique et mécanismes de la libération contrôlée à partir des systèmes polymériques. Thèse de doctorat, Université de Montréal. Technique et Documentation (Lavoisier), Paris ,65-174,1985.
- [22] Gendle R et al. "Paramètres requises pour système à libération prolongée de médicaments", pp. 68-87, (2009).
- [23] Jonnath Goole, « Développement de mini comprimé flottants à libération prolongée », Thèse de doctorat en science pharmaceutique, Université de Bruxelles, (2008).
- [24] JonnathanGoole., Développement et évaluation de mini comprimé.
- [25] Schierholz J.M., Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome. Drug Delivery Systems & Sciences 1: 52-56, (2001).
- [26] Kiil S., Dam-Johansen K., Controlled drug delivery from swellable Hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial Front movements, J. Control. Release 90, 1-21, (2003).
- [27] A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments", 8ème édition, Masson, pp.251, Paris, (2001).
- [28] DenineR, "Cours de pharmacie galénique", OPU, pp.233, Alger, (2008).
- [29] Lawrence K, Fung W et Saltzman M, "Polymeric implants for cancer chemotherapy", Drug Delivery Reviews, 26 pp.209-233, (1997).
- [30] Fatmi. S, « formulation et optimisation d'un comprimé à effet retard » mémoire de magistère, université des sciences et de la technologie houari Boumediene, mai (2010).
- [31] Iskandar Moussa., Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose réticulé : Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments. Thèse de doctorat, Université de Montréal, (1998).
- [32] Mme. AYACHI NABILA, Elaboration de microcapsules biodégradables en vue d'une libération prolongée de principe actif hydrosoluble appartenant à la famille des antihypertenseurs these de doctorat Blida 2020.
- [33] P. Buri, F.Puisieux, E.Doelker, J-Pierre.Benoit. Formes pharmaceutiques nouvelles : aspect technologique, biopharmaceutiques et médical. Edition LAVOISER.1985.

Références bibliographiques

[34] Angelova N. et Hunkeler D., Rationalizing the design of polymeric biomaterials. Trends Biotechnol. 17, 409-421. Ogura, T., Furuya, Y., and Matsuura, S., 1998. HPMC capsules — an alternative to gelatin, Pharm. Technol. Eur., 10(11), 32, 1999.

[35] Claude K.W. Friedli. Chimie générale pour ingénieur, presse polytechnique et universitaire romandes, 467- 486, 2002.

[36] Ogura, T., Furuya, Y., and Matsuura, S. HPMC capsules — an alternative to gelatin, Pharm. Technol. Eur., 10(11), 32, 1998.

[37] Mme. KHABER AZI MOUNA, « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar » mémoire de magister, 2011.

[38] Park, J.H., Ye, M.L., and Park, K. Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs, Molecules, 10, 146–161, 2005.

[39] Clarke, G.M., Newton, J.M., and Short, M.D. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, Int. J. Pharm., 114, 81, 1993.

[40] Hunt, B.J. and James, M.I. Polymer Characterisation, Glasgow, London: Blackie Academic and Professional, 1993.

[41] Palangio, M. et al. Extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain, J. Pain Symptom Manage., 23(5), 355, 2002.

[42] Smith, D.M., Hua, D.W. and Earl, W.L. Characterization of porous solids. MRS Bulletin, 1994, 44-48

[43] Wade A. and Weller P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, The Pharmaceutical Press, London 1994.

[44] Peppas NA. et Ségot-Chicq S., 1986. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux IV. Systèmes à gonflement contrôlé, S.T.P. Pharma, 38-46.

[45] Guirous Houria, « Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone », Mémoire de magister, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, Avril 2011.

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

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

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

Références bibliographiques

- [49] Philippe Legrand, Jean-Pierre Benoit, Stéphanie Briançon, Elias Fattal, Hatem Fessi, et al.. Sphéroïdes et formes vectorisées. Maloine. Pharmacie Galénique: Formulation et Technologie pharmaceutique, Maloine, pp.221-250, 2007.
- [50] Theron Félicie, « Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », Thèse de doctorat de l'université de Toulouse, Décembre 2009.
- [51] : K. P. Sampath Kumar, Tejbe.SK, Shameem Banu, p. Naga Lakshmi, D. Bhowmik, « Microencapsulation Technologie », revue, Indian Journal of Research in Pharmacy and biotechnology, Mai, Juin 2013.
- [52] S. S. Bansode, S.K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S .L. Jadhav, R .M. Thorat, « Microencapsulation : A review », revue, Vishal Institue of Pharmaceutical Education and Reasearch, Avril 2011.
- [53] Nadia Skandarani. « Développement de nanocapsules lipidiques pour la délivrance de principes actifs... Micro et nanotechnologies/Microélectronique». Thèse de doctorat Université de Franche-Comté, 2014
- [54] Mme Ayachi Nabila, Elaboration de microcapsules biodégradables en vue d'une libération prolongée de principe actif hydrosoluble appartenant à la famille des antihypertenseurs... L'université Saad dahleb de Blida 1,2020.
- [55] Stéphane GIRAUD Ingénieur ENSAIT, Thèse de doctorat en chimie organique et macromoléculaire ; Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium Application : élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile ...L'université des sciences et technologies de Lille, 2002.
- [56] Boukhouya imène. « élaboration de microparticules chargées d'amoxicilline et de théophylline à partir de polymères biodégradables ; etude cinétique de leur libération», these de doctorat en chimie- université djillali liabes de sidi-bel-abbes , 04-2019.
- [57] H, Sujitha. Review article on microparticules. Int J of Pharmacy and Analytical Research. Vol4(3) -302-309, (2015).
- [58] Arshady R, Journal of microencapsulation, 1989.
- [59] FERDENACHE HADRIA. « ÉTUDE DE LA MICROENCAPSULATION ET CARACTERISATION D'UNE PEINTURE », Mémoire de magister, Université 08 mai 1945 Guelma, 2010.
- [60] Peiyuan HE, « Conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation », Thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne, Octobre 2009.
- [61] Thomas Boulanger .PHARMACOLOGIE: ANTI-INFLAMMATOIRES,décembre 2017.

Références bibliographiques

- [62] Dr. Beroual K, Dr. Torche S, Dr. Bensegueni L, LES ANTI-INFLAMMATOIRES, Université de Constantine Mentouri 1.
- [63] Ferradji Ayoub, « Activité antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies Pistacia lentisques », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas-Sétif, 2010/2011.
- [64] Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens», Support de cours, Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010-2011.
- [65] Schorderet, M. « Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques », privat-docent école de pharmacie (Lausanne), centre médical universitaire (Genève) 1992.
- [66] Jacques Dangoumau, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Fourier-Reglat, Karin Latry, Françoise Haramburu, Ghada Miremont-Salame, Karine Titier. Pharmacologie Generale. Eddition 2006, page 314-318.
- [67] Pejic Zorica, Pokrajac Milena and Jezdimirovic Milanka, « Pharmacokinetics of Diclofenac in Pig After Intramuscular Administration of a single dose », Faculty of Pharmacy, Belgrade. 12 Décembre 2005.
- [68] Ouvrage de référence pharmaceutique « USP34NF29 ».
- [69] Ouvrage de référence pharmaceutique « Pharmacopée Britannique » (2009) page 1893.
- [70] Raymond C Rowe, Paul J Shesky and Marian E Quinn, Handbook of pharmaceutical excipients - 6ème Ed, 2009.
- [71] Ouvrage de référence pharmaceutique « Hand book of pharmaceutical excipients », 6ème édition, (2009), page 159-624.
- [72] Colin Lafleur, Julien Fortier, Lynda Kharoune, Mourad Kharoune, « Evaluation d'un procédé de coagulation-floculation au chitosane pour l'enlèvement du phosphore des effluents piscicoles », Rapport Final, Février 2008.
- [73] Jean Hamburger, Michel Leporrier, Jean-Philippe Mery, « Petite Encyclopédie Médicale », 17ème édition ; France, publié en (2009).
- [74] : Encyclopédie Wikipédia, « Vasline ».
- [75] Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, « Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », Edition Elsevier masson, 9ème édition, (2009), page 38.
- [76] M. Perino, Energy conservation in building and community systems programme, International Energy Agency, 2009.
- [77] Michael Oduor Odote P, 2005.
- [78] Hadher guendouzen, « Formulation et caractérisation des microparticules à base de biopolymères », Mémoire de magister, Université A. MIRA – BEJAIA, 2016-2017

Annexe A

Equipement de préparation



Figure A.1 Balance électronique



Figure A.2 Agitateur magnétique



Figure A.3 Multi-agitateur magnétique

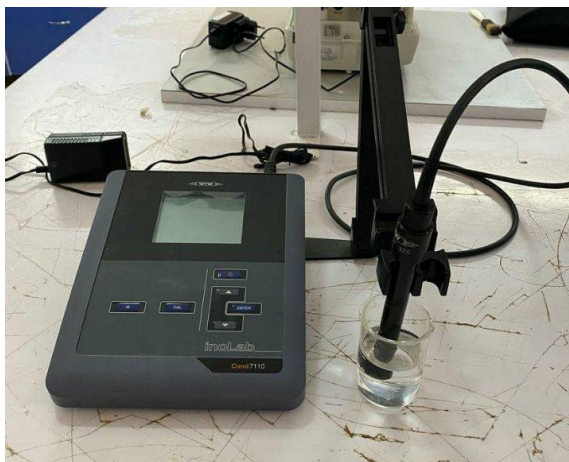


Figure A.4 Ph -mètre



Figure A.5 Agitateur à hélice



Figure A.6 Chauffe –ballon



Figure A.7 Etuve

Equipements de contrôle



Figure A.8 Microscope optique

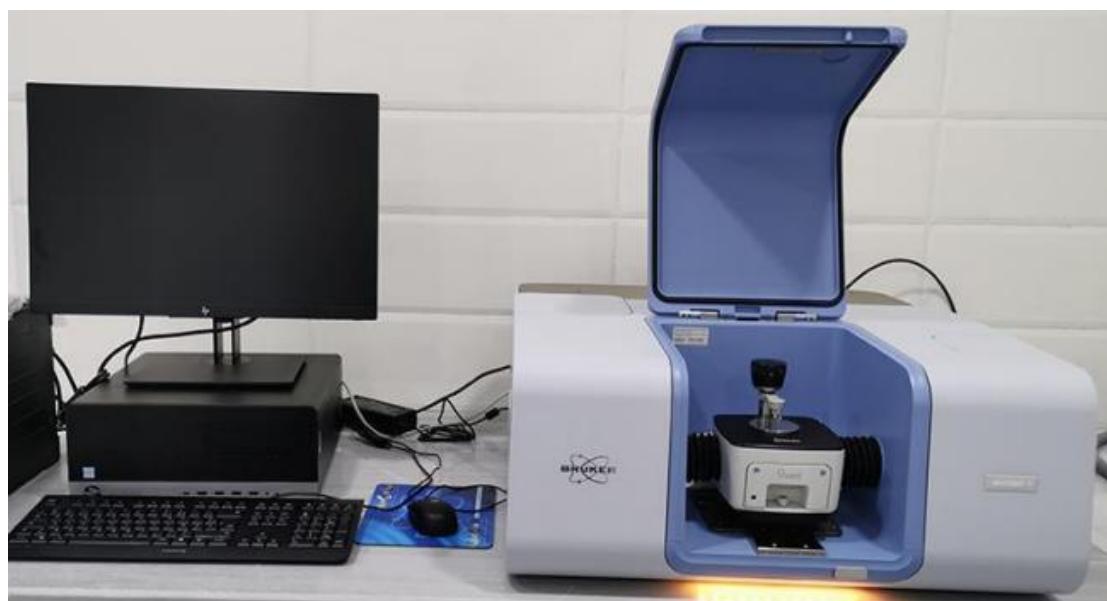


Figure A.9 Spectroscopie Infra -Rouge



Figure A.10 Spectroscopie UV-Visible