

MA-540-158-1
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté des sciences
Département de chimie



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

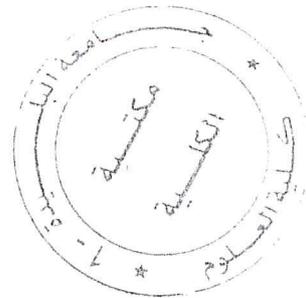
MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Appliquée

Intitulé du mémoire

Etude sur l'encapsulation de l'oxytetracycline dans l'alginate

En milieu émulsionné



Présentée par :

Mme : Mahammed Messaoud Salima.

Mme : Ben Brahim Hayat.

Defendue le 12 Octobre 2017 devant le jury composé de :

Président Mr R. Belal
Examinateur Mme N. Hachache
Rapporteur Mr Y. Bal

Université de Blida
Université de Blida
Université de Blida

MA-540-158-1

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

A notre encadrant de recherche : Mr Y.BAL

Nous tenons à vous remercier, tant que malgré vos occupations et vos responsabilités, vous étiez d'un grand aide pour nous.

Aux membres du jury

Il nous est très honorable votre participation dans ce modeste travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde estime et notre grande reconnaissance.

A Mme SOUAD

Malgré votre emploi du temps surchargé, vous avez néanmoins été présent, par votre directive, conseils et encouragements. Pour toutes ces raisons, nous tenons à vous remercier.

A tout l'équipe de laboratoire 5

Nous tenons à vous remercier de tout cœur pour votre aide à la recherche des documents nécessaire pour l'élaboration de ce modeste mémoire.

A nous enseignant

Nous saisissons cette occasion pour vous remercier pour votre aide durant les deux ans d'études.

Enfin, on remercie tous ceux qui nous ont apporté leur aide, et qui ont participé de près ou de loin à enrichir notre travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

A la femme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi
ma mère

à la mémoire de ma grand-mère à qui je dois

A mes chers parents:

Rachid & Rachida

AHMED & HOURIA

Les mots ne pourront exprimer l'amour que j'éprouve envers vous. Merci d'être toujours été la pour moi, et de m'avoir donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, J'espère que vous trouveriez dans ce travail toutes mes connaissances.

A mes chères sœurs et mes chers frères :

DALILA ET SON EPOUX KARIM .NABILA .BACHA .YACINE . MOHAMED ET SA
EPOUSE NABILA , YOUCEF, KHADIDJA, MERIEM , BRAHIM

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A Mon marie :

Je dédie ce travail à mon homme Qui n'a jamais cessé de me soutenir pour que je puisse finir mes études et avoir une bonne formation et surtout être la meilleur et à qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude



Au Nom de Dieu Clément et Miséricordieux.

C'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail à la mémoire de ma chère maman ; et à mon père ; qui m'a donné tendresse et volonté.

A mon autre moitié et mon soutien, mon cher mari qui m'a encouragé tout au long de ma carrière. je le remercie beaucoup de sa patience et de ses efforts qui m'a aidé à réussir.

*A mes chers sœurs : Nada et Fahima et ses enfants
Mohamed Et Anas.*

A mes chers frères : Rabeh ; Omar ; et Abdo.

*A ma deuxième famille ; surtout les parents de mon
Mari et de ses sœurs Yasmina et Marwa.*

A toutes mes familles surtout ma chère grande mère.

A mon amie Hayet ; qui je souhaite le bonheur.

A toutes mes collègues du labo Lamis ; Hadjer ; Amina.

A mes meilleures amies : Hadjer et sa fille; hiba ; Karima ;

. Ratiba ; Khira ; Djamila.

Aucun mot, aucun dédicace ne serait exprimer l'amour, le respect et la reconnaissance que j'éprouve pour vous.

Salima.....



SOMMAIRE

REMERCIEMENTS+

LISTES DES FIGURES.

LISTES DES TABLES.

LISTES D'ABREVIATIONS.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Etude bibliographique

CHAPITRE I : LES EMULSIONS

I-1 : définition de L'émulsion	(1)
I-1-1 : différentes formes d'émulsions	(2)
I-1-1-a : les émulsions H/E.	(2)
I-1-1-b : les émulsions E/H.....	(2)
I-2 : stabilité des émulsions.....	(3)
I-3 : généralité sur les systèmes ternaires.....	(3)
I-3-1 : l'alginate de sodium.....	(4)
I-3-1-1 : Propriétés spécifiques de l'alginate de sodium.....	(4)
I-3-1-2.Stabilité	(5)
I-3-2 :L'huile d'olive.....	(5)
I-3-2-1 : Informations sur l'huile d'olive.....	(5)
I-3-2-2 : Composition.....	(5)
I-3-2-3 : Utilisation.....	(6)
I-3-2-4 : Conservation.....	(6)
I-3-3: Twee 80.....	(6)
I-3-3-1 : Qu'est-ce que le Polysorbate 80 et où le trouve-t-on ?.....	(6)
I-3-3-2 : Conditions d'un stockage sûr, y compris d'éventuelles incompatibilités.....	(8)
I-3-3-3 : Utilisation.....	(8)

SOMMAIRE

I-3-3-4 : La stabilité.....	(8)
I-3-4 : Huile d'amande.....	(9)
I-3-4-1 : Origine.....	(9)
I-3-4-2 : Principaux composés.....	(9)
I-3-4-3 : Cas d'utilisation.....	(9)
I-3-4-4 : Bienfaits de l'huile d'amande douce.....	(10)
I-3-4-5 : MODE DE CONSERVATION.....	(10)
CONCLUSION	(11)
CHAPITRE II : L'oxytetracycline	
II-1 : Introduction	(12)
II-2 : Structures et propriétés physico-chimiques.....	(12)
II-2-1 : Structures.....	(12)
II-2-2 : Caractéristiques et propriétés physiques.....	(13)
II-3 : Propriétés chimiques	(13)
II-3-1. Caractère acido-basique.....	(13)
II-3-2. Propriétés chélatrices.....	(13)
II-4 : Activité antibactérienne.....	(13)
II-4-1 : Spectres d'activité.....	(13)
II-4-2 : Mécanisme d'action.....	(14)
CHAPITRE III : La microencapsulation	
III-1 : La microencapsulation	(16)
III-2 : MORPHOLOGIE DES MICROCAPSULES.....	(16)
III-3 : Intérêts de la microencapsulation.....	(17)
III-4 : Exemples d'encapsulation dans divers domaines	(18)
III-5 : Les procédés.....	(19)
III-6 : Méthodes chimiques de microencapsulation.....	(20)
III-7 : Méthodes physiques de microencapsulation.....	(21)
III-8 : Méthodes physicochimiques de microencapsulation	(22)
III-9 : La libération	(23)

SOMMAIRE

PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE I :

I- Introduction.....	(24)
I-1 :L'émulsion.....	(24)
I-2 : Technique d'émulsion.....	(24)
I-3: Émulsifiants.....	(24)
I-4 : Système Ternaire.....	(24)
I-4-1 : Formation d'émulsion.....	(24)
I-4-1-a : les réactifs.....	(24)
I-4-1-b : Matériels et les appareils.....	(24)
I-5 : Mode opératoire.....	(25)
I-5-1 : la phase inférieur.....	(25)
I-5-2 : la phase supérieur.....	(26)
I-6 : Etude thermodynamique	(27)
I-6-1: Mode opératoire.....	(27)
I-6-1-1 : la phase inférieure.....	(27)
I-6-1-2 : la phase supérieure.....	(27)
I-6-1-3 : Mode opératoire à T=15 c°.....	(28)
I-7 : Mode opératoire de phase inférieur et supérieur à C=1%.....	(28)

CHAPITRE II :l'oxytetracycline

II-1 : dosage spectroscopique de l'OTC.....	(29)
II-1-1 : préparation de la solution de l'OTC.....	(29)
II-1-2 :dispositif expérimental.....	(29)
II-1-3 : méthode d'analyse.....	(30)
II-1-3-1 : Domaine de l'ultraviolet et du visible.....	(30)
II-1-3-2 : Spectrophotométrie.....	(30)
II-1-3-3 : Loi de BEER –LAMBERT.....	(31)
II-1-3-4 : Exploitation de la courbe d'étalonnage.....	(32)

SOMMAIRE

II-2 : Analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).....	(32)
II.3 : détermination de l'indice de réfraction.....	(33)
II-3-1 : Le principe de fonctionnement du réfractomètre.....	(34)
II-4 : Détermination de la tension superficielle d'OTC.....	(34)
II-4-1 : Le mode d'action.....	(35)
II-5 : La mesure de PH mètre.....	(36)
II-6 : La mesure de la conductimétrie	(36)

CHAPITRE III :La Microencapsulation

III-1 : La Microencapsulation.....	(37)
III-2 : Principe de la préparation des capsules.....	(37)
III-2-1 : Formation des gouttes.....	(37)
III-2-2 : Préparation des capsules vides.....	(37)
III-2-2-1 : Les microcapsules à base d'huile d'olive.....	(38)
III-2-2-2:Les capsules vides à base d'huile d'amande.....	(39)
III-2-3:Préparation des capsules chargée d'otc.....	(39)
III-2-3-1:Préparation des capsules chargée d'otc sous la forme d'une poudre.....	(39)
III-2-3-2 : Les capsules chargées d'otc sous la forme d'une solution.....	(40)
III-3:La libération.....	(40)
III-3-1:Préparation de la solution tampon SGF.....	(41)
III-3-2:Préparation de la solution tampon SIF.....	(42)
III-4:Caractérisation des capsules.....	(42)
III-4-1:Taille et structure.....	(42)
III-4-2:Microscope Optique.....	(42)
III-4-3: Diffraction des rayons X	(43)

CHAPITRE I :RESULTATS ET DISCUSSIONS

I-1 : Introduction	(44)
--------------------------	------

SOMMAIRE

I-2 : Diagramme de pseudo ternaire.....	(44)
I-2-1 : Phase inférieurs	(44)
I-2-2 : Phase supérieur	(45)
I-2-3 :Cas ou $T=40\text{ c}^\circ$	(46)
I-2-3-1.Phase supérieur :.....	(46)
I-2-3-2:Phase inférieure :.....	(47)
I-2-4:.Cas ou ($C=1\%$).....	(48)
I-3 : Tracer les diagrammes de pseudo-ternaires :	(50).
I-3-1:-pour l'émulsion (HO/Alginate/TA) et (HO/TA/Alginate) :.....	(50)
I-3-2:-Pour :(HA /Alginate/TA).....	(51)
I-3-3.pour l'émulsion à $T=40\text{c}^\circ$	(51)
I-3-4.Pour l'émulsion (TA /Alginate/HO) à $T=15\text{c}^\circ$	(53)
I-3-5.pour l'émulsion (Huile /Alginate/TA) à $c=1\%$	(53)
I-4 : Les Spectres obtenus par spectroscopie Infra-Rouge :.....	(55)
I-4-1.Spectre d'alginate de sodium.....	(55)
I-4-2.Spectre de Tension actif « Tween 80»	(56)
I-4-3.Spectre de L'huile d'olive.....	(57)
I-4-4.Spectre de L'huile d'amande	(57)

CHAPITRE II : l'oxytétracycline

II-1.dosage spectrophotométrie	(58)
II-1-1.la courbe d'étalonnage	(58)
II-2. PH mètre.....	(59)
II-3. Conductimètre.....	(59)
II-4. L'indice de réfraction	(59)
II-5. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR).....	(59)
II-5-1. Les bandes d'absorption de l'OTC	(60)
II-6. La tension superficielle d'OTC.....	(61)

CHAPITRE III : encapsulation et libération

III-1.La Morphologie des billes.....	(62)
III-2 : La représentation des microcapsules par microscope électronique et optique....	(63)

SOMMAIRE

III-2-1. Microscope électronique	(63)
III-2-2. Microscope optique	(64)
III-3. Caractéristiques par IR.....	(65)
III-3-1. Présentation des résultats de spectre IR des capsules vides à base HA	(66)
III-3-2. Présentation des résultats de spectre IR des capsules chargées à base HA.....	(67)
III-3-3. Présentation des résultats de spectre IR des capsules vides à base HO	(68)
III-3-4. Présentation des résultats de spectre IR des capsules chargées à base HO.....	(69)
III-4. ANALYSE PAR DIFFRACTOMETRIE DES RAYONS X (DRX).....	(70)
III-4-1- PRINCIPE D'ANALYSE.....	(70)
III-5. Contrôle de libération de principe actif	(72)
III-5-1. La courbe d'étalonnage	(72)

CONCLUSION

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

La partie bibliographique

Chapitre I :

Figure 1 : Schémas d'un tensioactif.

Figure 2 : Disposition des tensioactifs.

Figure 3: Schémas d'une émulsion H/E

Figure 4 : Schémas type d'émulsion E/H.

Figure 5: Schémas de représentation de l'alginate de sodium.

Figure 6 : Poudre d'alginate de sodium.

Figure 7 : L'huile d'olive.

Figure 8: L'huile d'amande.

Chapitre II :

Figure 9 : structure de l'OTC.

Figure 10 : Action antibactérienne de l'OTC.

Chapitre III :

Figure 11 : Représentation schématique d'une microcapsule et d'une microsphère.

Figure 12 : Morphologie des microcapsules.

Figure 13 : Intérêts de la microcapsulation.

Figure 14 : Les trois grands types de procédés industriels de micro encapsulation.

La partie expérimentale

Chapitre I :

Figure 15 : Rota mix.

Figure 16 : Plaque chauffante.

Chapitre II :

Figure 17 : Dispositif expérimental mode statique.

Figure 18 : Spectromètre UV/VISIBLE.

Figure 19 : Schéma d'un spectrophotomètre.

Figure 20 : Schéma d'un spectromètre FT-IR.

Figure 21 : Réfractomètre.

Figure 22 : Mode d'action d'un réfractomètre.

Figure 23 : Un dynamomètre.

Figure 24 : Méthode de DuNouy.

Figure 25 : PH mètre.

Figure 26 : Un conductimètre.

Chapitre III :

Figure 27 : Représente la formation d'une émulsion.

Figure 28 : Représente les différentes étapes de la formation d'une capsule.

Figure 29 : Méthode expérimentale de la formation des capsules à partir d'une émulsion.

Figure 30 : Représente le montage de la préparation des capsules.

Figure 31 : Représente un résumé sur la préparation des capsules chargées par l'OTC.

Figure 32 : Représentation schématique des différentes modes de relargage des microparticules et allure des cinétiques de relargage.

Figure 33 : Représente les milieux simultanés SIF-SGF.

Figure 34 : Représentation microscope optique.

Figure 35 : Modèles de fonctionnement des diffractomètres.

Résultats et discussion

Chapitre I :

Figure 36 : Tubes à essais après dosage (H/Alg/TA).

Figure 37 : Tubes à essais après 2mois de dosage (H/Alg/TA).

Figure 38 : Tubes à essais après dosage (H/TA/Alg).

Figure 39 : Tubes à essais après 2mois de dosage (H/TA/Alg).

Figure 40 : Tubes à essais après dosage (H/TA/Alg) à T=40c°.

Figure 41 : Tubes à essais après dosage (H/Alg/TA) à T=40c°.

Figure 42 : Tubes à essais après dosage à C=1%.

Figure 43 : Diagramme de pseudo ternaire (Huile/Alginate/TA).

Figure 44 : Diagramme de pseudo ternaire (Huile/Alginate/TA) à T=40c°.

Figure 45 : Diagramme de pseudo ternaire (Huile/Alginate/TA) à C=1%.

Figure 46 : Spectre TFIR de l'alginate de sodium.

Figure 47 : Spectre TFIR de Tensioactif « Tween 80 ».

Figure 48 : Spectre TFIR de Huile d'olive.

Figure 49 : Spectre TFIR de Huile d'amande.

Chapitre II :

Figure 50 : courbe d'étalonnage pour l'OTC.

Figure 51 : spectre FTIR.

Chapitre III :

Figure 52: représente les capsules vides, a)- à base d'huile d'olive .b)-à base d'huile d'amande.

Figure 53 : représente les microcapsules chargées d'OTC, a)-à base d'huile d'olive, b)- à base d'huile d'olive. c)- à base d'huile d'olive (OTC sous forme d'une poudre).

Figure 54: représente des capsules vides et chargée après le séchage

a)-à base d'huile d'amande,

b)- à base d'huile d'olive.

Figure 55 : représente observations des différentes capsules par microscope optique ;a)-représente capsule vide. b)-capsule chargée d'OTC en poudre .c)-capsule chargée d'OTC en solution.

Figure 56 : représente une capsule vide obtenue par un microscope optique d'ordre ;

a)-de $5\mu\text{m}$, b)- $10\mu\text{m}$, c)- $50\mu\text{m}$.

Figure 57: représente une capsule chargée d'OTC obtenue par microscope optique d'ordre ;

a)- $5\mu\text{m}$, b)- $50\mu\text{m}$.

Figure 58 : Spectre IR des capsules vides à base d'huile d'amande.

Figure 59 Spectre IR des capsules chargées d'OTC à base d'huile d'amande.

Figure 60: Spectre IR des capsules vides à base d'huile d'olive.

Figure 61: Spectre IR des capsules chargées d'OTC à base d'huile d'olive.

Figure 62: diffractogramme des rayons X des capsules vides à base d'huile d'amande.

Figure 63 : diffractogramme des rayons X des capsules chargée d'OTC à base d'huile d'amande.

Figure 64 : diffractogramme des rayons X des capsules vides à base d'olive.

Figure 65: courbe d'étalonnage des capsules chargée d'OTC à base d'huile d'amande.

Figure 66: courbe d'étalonnage des capsules chargée d'OTC en poudre à base d'huile d'amande.

Figure 67 : courbe d'étalonnage des capsules chargée d'OTC en solution à base d'huile d'olive.

Figure 68 : courbe d'étalonnage des capsules chargée d'OTC en poudre à base d'huile d'olive.

Liste des tableaux

La partie bibliographique

Chapitre III :

Tableau 1: divers exemples d'applications industrielles de l'encapsulation.

Résultats et discussion

Chapitre I :

Tableau 2 : Phase inférieure : (huile d'olive + alginate + solution de dosage «TA»).

Tableau 3 : Phase supérieures : (huile + TA +solution de dosage « alginate de sodium »).

Tableau 4 : la phase inférieure (huile d'amande + alginate) ; solution de dosage «TA».

Tableau 5 : la phase supérieure (huile d'amande + TA) ; solution de dosage «l'alginate».

Tableau 6 : Phase supérieures : (huile + TA +solution de dosage « alginate de sodium ») à T=40c°.

Tableau 7: Phase inférieure : (huile + alginate de sodium + solution de dosage «TA» à T=40c°.

Tableau 8 : (L'alginate + TA +solution de dosage « L'huile ») à T=15c°.

Tableau 9 : représente les deux phases à C=1% :

*Phase inférieures :(Huile+Alginate+solution de dosage « Tween80 »).

*Phase supérieures : (Huile + TA +solution de dosage « Alginate »).

Tableau 10: Différentes proportions d'alginate, huile et TA d'une émulsion

Tableau 11: Différentes proportions d'alginate, huile d'amande et TA d'une émulsion est à l'annexe.

Tableau 12: Différentes proportions d'alginate, huile et TA d'une émulsion à T=40c°.

Tableau 13: Différentes proportions TA, alginate ; huile d'une émulsion à T=15c°.Est à l'annexe.

Tableau 14: Différentes proportions d'alginate, huile et TA d'une émulsion) à c=1%.

Chapitre III :

Tableau 15:Valeurs obtenus pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des capsules chargées d'OTC en solution à base HA .

Tableau 16:Valeurs obtenus pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des capsules chargées d'OTC en poudre à base HA .

Tableau 17:Valeurs obtenus pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des capsules chargées d'OTC en solution à base HO.

Tableau 18:Valeurs obtenus pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des capsules chargées d'OTC en poudre à base HO.

Liste d'abréviation

HA : l'huile d'amande

HO : l'huile d'olive

A : L'alginate

T° : température.

Ca²⁺ : ion de calcium.

c° :degré cerces

FTIR : spectroscopie infra-rouge

H : huile

O : oïl

E : eau

OTC : oxytetracycline

Na²⁺ : les ions de sodium

pH : potentiel d'hydrogène.

PKA : constante d'équilibre de dissociation de l'acide.

d: densité.

Alg: alginate

TA : tensioactif.

C :concentration molaire

HPLC :chromatographie liquide haute performance

H/E :huile-dans-eau

E/H :eau-dans-huile

M :masse molaire

J /m² : joule par mètre carré

g/l :gramme par litre

UV : ultraviolet

g :gramme

SGF : milieu simultané gastrique

SIF : milieu simultané intestinal

Ompf : outer membrane protein f

Ompc : Outer membrane protéine c

ARNT: Acide ribonucléique de transfert

ADN : acide désoxyribonucléique

% : pourcentage

Nm : nanomètre

cm-1 : centimètre mois un

Log : logarithme

μ S : Micro simense

PA : principe actif

μm :micromètre

Résumé

L'objectif de ces travaux a été l'encapsulation de l'antibiotique (L'oxytetracycline) par gélification à partir d'une émulsion d'alginate/huile et un consiste à ajouter, goutte-à-goutte, l'émulsion dans un bain chlorure de calcium. Les ions Ca^{2+} réticulent les macromolécules d'alginate. Conduit à une formation Des microcapsules. La capsule à membrane d'alginate possède une perméabilité relativement grande qui entraîne une perte potentielle de leur contenu, en particulier des molécules de faible poids moléculaire. Pour améliorer les propriétés physico-chimiques des capsules.

L'intérêt des microcapsules repose sur un vaste champ d'applications pour lesquelles la capsule ne doit pas ou peu interférer avec la texture ou l'apparence du produit final.

L'objectif de la thèse repose sur la microencapsulation d'un antibiotique (oxytetracycline) à partir d'une émulsion par la méthode de la gélification. La contribution de cette thèse consiste en trois aspects : le premier concerne à la préparation d'émulsion à partir de deux huiles ; huile d'olive et huile d'amande. Le deuxième concerne la méthode de préparation de la solution d'antibiotique. Troisièmement, la microencapsulation d'antibiotique sous forme d'une solution et sous forme d'une poudre.

Mot clés : microcapsule, émulsion, oxytetracycline, antibiotique, gélification ; l'alginate de sodium.

Abstract

The objective of this work has been the encapsulation of antibiotic by gelling from an alginate / oil emulsion and one consists in adding, dropwise, the emulsion in a calcium chloride bath. The Ca^{2+} ions cross link the alginate macromolecules. Conducts a formation of microcapsules. The alginate membrane capsule has a relatively high permeability which results in a potential loss of their content, particularly low molecular weight molecules. To improve the physicochemical properties of the capsules.

The interest of microcapsules rests on a wide range of applications for which the capsule should not interfere or interfere with the texture or appearance of the final Product.

The objective of the thesis is based on the microencapsulation of an antibiotic (oxytetracycline) from an emulsion by the gelling method. The contribution of this thesis consists of three aspects: the first concerns the preparation of emulsions from two oils; olive oil and almond oil. The second concerns the method of preparing the antibiotic solution. Third, microencapsulation of antibiotic in the form of a solution and in the form of a Powder.

Key Words :microcapsule, emulsion, oxytetracycline, antibiotic, jellification. Sodium alginate.

Introduction générale

Introduction générale

Dans de nombreux secteurs industriels tels que la pharmacie, la cosmétique, l'agroalimentaire et la chimie, les émulsions sont des formulations utilisées afin d'obtenir des propriétés d'usage ou des compositions adéquates. La connaissance des mécanismes de stabilisation des émulsions et le développement des nouvelles formulations sont alors d'une grande importance. Les études physico-chimiques permettent la caractérisation des propriétés des émulsions et de leurs excipients et principes actifs.

La stabilisation des émulsions peut être réalisée, entre autres, par des molécules de tensioactifs, ou bien par des particules colloïdales. Un des avantages des émulsions stabilisées par des particules est leur très bonne stabilité. L'absence des molécules de tensioactifs est également intéressante pour des raisons toxicologiques et environnementales. Ces émulsions sont connues dans l'industrie du pétrole, l'agroalimentaire, d'encre et de peintures.

Depuis peu de temps, les possibilités d'application d'émulsions stabilisées par des particules sont considérées dans l'industrie pharmaceutique. Ce type de formulation peut être un système potentiel d'encapsulation des principes actifs, permettant la libération contrôlée et ciblée de l'actif depuis la phase interne. Cependant, ce type d'émulsions n'est pas encore commercialisé. Il existe des nombreuses études sur la formulation et les propriétés physicochimiques des émulsions stabilisées par des particules solides, mais à ce jour des études dans un milieu biologique n'ont pas été décrites dans la littérature.

Pour le contexte où s'inscrit notre travail, nous avons tenté d'atteindre l'objectif qui consiste à appliquer le procédé de gélification.

Dans le chapitre 1, nous intéressons généralement sur l'émulsion et sa préparation, sa stabilité, ainsi une sur le système ternaire, avec une présentation sur les produits utilisés pour la fonction d'émulsion l'alginate, l'huile d'olive, l'huile d'amande, le tween 80, en termes de composition, utilisation et conservation.

Dans le chapitre 2, nous nous intéressons à présenter des notions de base sur les antibiotiques qui sont : les tétracyclines, leur classification, ainsi que leurs principales familles existantes, puis nous nous intéressons spécifiquement sur l'oxytétracycline, et son mode d'action.

Dans le dernier chapitre, nous intéressent, sur la microencapsulation et les principaux procédés couramment utilisés. Cette méthode consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactif afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité. Ce système peut être caractérisé par la suite par une cinétique de libération qui dépend de plusieurs familles.

Une partie expérimentale consiste en premier lieu à présenter les méthodes appliquées ainsi que le matériel utilisé.

Cette partie est divisée en trois parties, dans la première partie, nous nous intéressons à la méthode de préparation de notre émulsion ainsi qu'à sa caractérisation par présentation du diagramme pseudo ternaire.

Dans la deuxième partie, nous avons présenté la méthode de préparation d'une solution d'antibiotique, titrée par la méthode spectrophotométrique.

Introduction générale

La dernière partie comprend la méthode de préparation des capsules chargées et vide dans le milieu émulsionné pour les deux huiles avec la cinétique de leur libération. et en deuxième lieu à montrer les résultats établis à l'issu de ce travail.

Enfin, une conclusion générale sur l'ensemble de notre travail présenté dans ce mémoire est suggérée.

La partie bibliographique

I-1 : définition d'émulsion

L'émulsion consiste à mélanger de manière stable deux phases non miscibles. Dans notre cas, il s'agit de l'eau et de l'huile. Lorsqu'on mélange ces deux phases par simple battage mécanique, assez énergiquement, l'émulsion semble se réaliser mais elle se sépare au bout de quelques temps (comme une vinaigrette). Pour stabiliser l'émulsion, on doit introduire un émulsifiant.

Un émulsifiant est une molécule dite amphiphile, parce qu'elle possède une partie hydrophile (qui aime l'eau) et une partie lipophile (=hydrophobe, qui aime l'huile). On peut la schématiser ainsi :

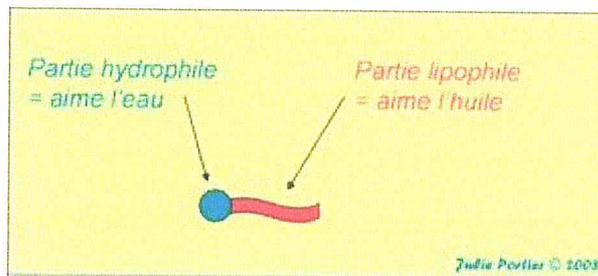


Figure 1 – Schémas d'un tensioactif.

Quand on introduit un émulsifiant dans un mélange d'eau et d'huile, il va réorganiser la matière de manière à ce que sa partie hydrophile soit en contact avec l'eau et sa partie lipophile en contact avec l'huile. Pour cela, une seule solution : former des gouttelettes [1].

Les émulsifiants, également appelés tensioactifs (voir Figure 2), sont en général de petites molécules amphiphiles. Elles sont constituées d'une tête hydrophile ayant une affinité pour l'eau, et d'une queue hydrophobe n'ayant pas ou peu d'affinité pour l'eau.

Les tensioactifs sont très importants car ils assurent la formation et la stabilité de l'émulsion dans le temps. De plus, lorsqu'un seul tensioactif n'est pas suffisant, un autre tensioactif appelé Co-tensioactif est ajouté pour optimiser la stabilisation.

Le tensioactif (voir Figure 2) s'oriente de la manière suivante autour d'une gouttelette d'huile [2].

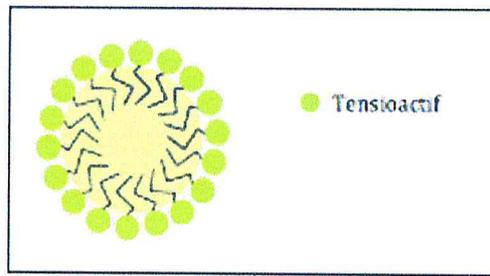


Figure 2 – Disposition des tensioactifs [2].

I-1-1 : Différentes formes d'émulsion :

.on obtiendra alors une émulsion « huile dans eau » H/E ou « eau dans huile » E/H.

I-1-1-a .Les émulsions H/E :

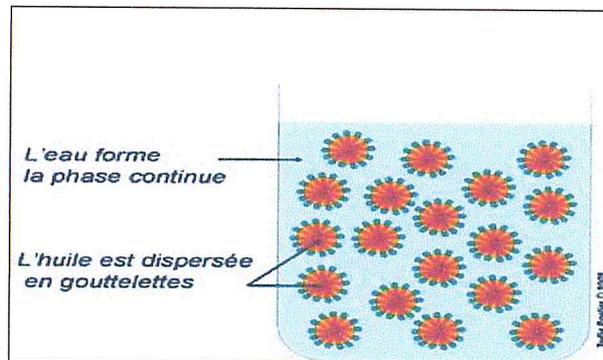


Figure 3 : les émulsions H/E.

L'huile est sous forme de gouttelettes entourées par l'émulsifiant. L'eau constitue la phase continue. Ce type d'émulsion a un fort pouvoir hydratant et pénètre rapidement. Quand on l'étale sur la peau, l'émulsion se rince facilement à l'eau, sans savon.

I-1-1-b : Emulsions E/H :

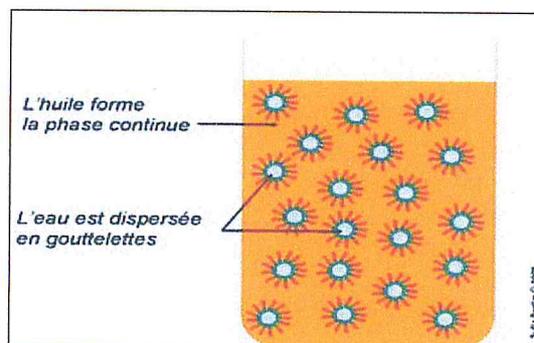


Figure 4: type d'émulsion E/H.

L'eau est sous forme de gouttelettes stabilisées par l'émulsifiant et dispersées dans la phase huileuse qui est continue. Ce type d'émulsion donne des crèmes nourrissantes et riches, qui laissent un film gras sur la peau. Elles ne se rincent pas à l'eau. Les émulsions E/H se conservent plus longtemps car les gouttelettes d'eau sont « protégées » par l'huile [2]

I-2 : Stabilité des émulsions

La formation et la stabilisation des émulsions sont en grande partie contrôlées par les propriétés de l'interface séparant les deux phases immiscibles. A l'interface, les molécules des deux phases s'agencent de façon à minimiser l'énergie libre interfaciale. La grandeur physique qui donne une mesure de cette énergie par unité d'aire est la tension interfaciale, notée et exprimée en N/m ou en J/m². Plus la tension interfaciale entre les deux phases est faible, plus leur affinité l'une pour l'autre est forte, et plus il est aisé d'augmenter la surface les séparant et donc de former une émulsion.

La présence ou l'ajout de produits chimiques, appelés tensioactifs, facilite la formation d'une émulsion, en abaissant la tension interfaciale entre les deux phases en présence. Pour se faire, ces molécules doivent se positionner à l'interface entre les deux phases et donc posséder une affinité pour chacune d'elles. L'eau étant un milieu polaire et l'huile un milieu généralement. Apolaire, un tensioactif doit donc être formé de deux parties distinctes : l'une polaire (Hydrophile) et l'autre apolaire (hydrophobe) [3].

I-3 : Système ternaire

Les systèmes surfactif/eau/huile peuvent se présenter sous différentes formes : monophasiques (solutions micellaires, microémulsions), polyphasiques (macro émulsions di ou triphasiques) ou former des mésophases comme les cristaux liquides. Ici, nous nous intéresserons aux émulsions, qui sont des systèmes constitués par un liquide dispersé sous forme de fines gouttelettes dans un liquide avec lequel il n'est pas miscible. Au cours de l'émulsification, il se forme un film de phase continue autour des globules de la phase interne, mais, en l'absence de surfactif, il y a rupture du film, les gouttes coalescent et il y a séparation en deux phases. L'addition d'un surfactif, stabilise le système en diminuant les tensions interfaciales. Cette notion de stabilité est évidemment relative. L'émulsion présente toujours une certaine ségrégation gravitationnelle, mais la coalescence des gouttes est retardée. Il est possible de distinguer les émulsions à phase continue aqueuse, H/E, huile dans eau, et celles à phase continue huileuse, E/H, eau dans l'huile. La nature et les propriétés des dispersions liquide/liquide obtenues dépendent des facteurs physiques mis en œuvre lors de la fabrication mais aussi des facteurs liés à la formulation : la nature et les proportions des différentes substances présentes, la température et la présence de sels. Ainsi, afin de mieux comprendre les problèmes liés à la formulation d'émulsions, différents concepts, tels que la différence hydrophile-lipophile ou la méthode des diagrammes ternaires, permettent de mesurer l'influence du surfactif aux interfaces d'un système dispersé. [4]

I-3-1 : Alginate de sodium

L'alginate est un polymère linéaire de structure hétérogène dérivé d'une source marine naturelle ; il est aussi biodégradable et non toxique. Il existe en algues brunes comme polysaccharide le plus abondant ; comportant jusqu'à 40 % de la matière sèche. Il est situé dans la matrice intercellulaire comme gel contenant sodium ; le calcium.... [5]

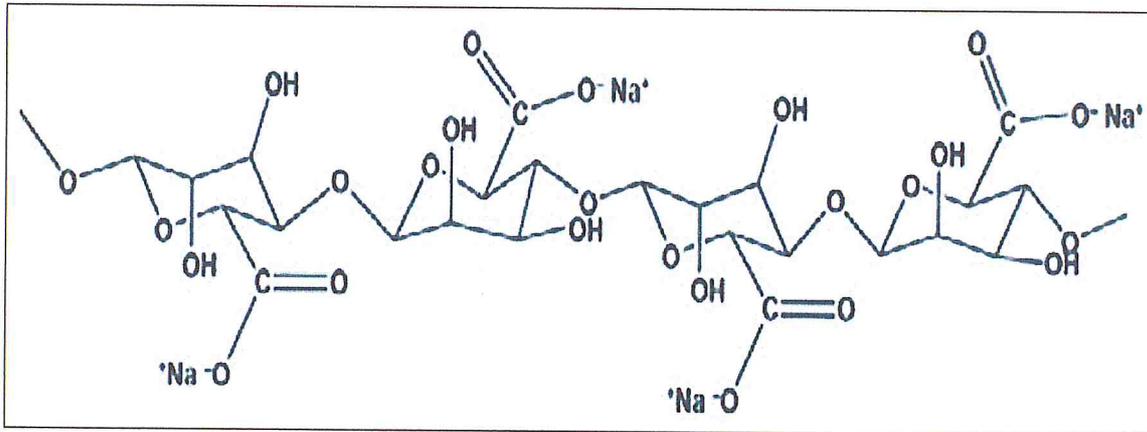


Figure 5 : représentation de l'alginate de sodium [5]

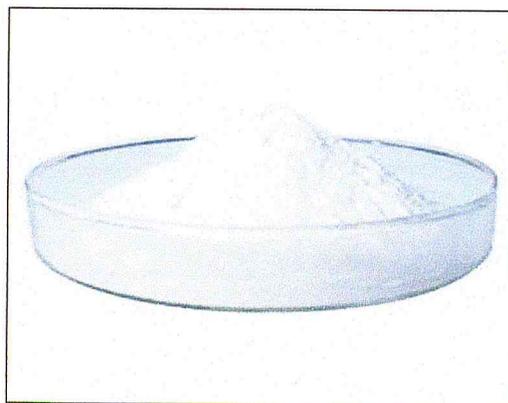


Figure 6 : Poudre d'alginate de sodium

I-3-1-1. Propriétés spécifiques de l'alginate de sodium

Trois propriétés caractérisent :

- Son acidité avec un pH=7.2 ;
- Sa solubilité : il est pratiquement insoluble dans l'éthanol, l'éther, le Chloroforme, les solvants organiques et les solutions acides aqueuses dont le pH est inférieur à 3.

En présence d'eau, il forme une solution colloïdale.

- Sa viscosité qui varie en fonction de la concentration, de la température, de la présence d'ions métallique [6].

I-3-1-2. Stabilité :

L'alginate de sodium sec, en poudre et pur peut avoir une stabilité de plusieurs mois et Peut être stocké dans un endroit sec et frais loin de toute lumière du soleil. A basse Température, l'alginate de sodium peut être gardé pendant plusieurs années sans réduction significative de son poids moléculaire. En revanche, l'acide alginique sec a une stabilité très Limitée aux températures ordinaires dues à la dégradation intramoléculaire [7].

I-3-2 :L'huile d'olive



Figure 7 :L'huile d'olive

Extraite du fruit de l'olivier, l'olive, l'huile d'olive est réputée être l'une des meilleures huiles alimentaires. L'huile d'olive est en effet un concentré des bons composants des olives. Elle est ainsi très riche en antioxydants (ex.: vitamine E) et en acides gras mono-insaturés qui permettent notamment de prévenir l'hypertension, les problèmes cardiaques ainsi que différents cancers. Les spécialistes conseillent donc d'utiliser régulièrement l'huile d'olive en cuisine: pour assaisonner une salade, un poisson, une viande, etc.[8].

I-3-2-1 : Informations sur l'huile d'olive

Point de fumée : 210° C contre 180° C pour la température normale de friture.

Densité : 1 litre d'huile d'olive pèse env. 920 grs.

Apport calorique : 9 calories par gramme son point de solidification : à + 2° C.

Conservation : l'huile d'olive rancit moins vite grâce à son indice d'iode peu élevé : 78/88. Contre 83/98 pour l'huile d'arachide et 120/132 pour l'huile de tournesol [9].

I-3-2-2 : Composition

L'huile d'olive est composée essentiellement de :

- 99% de matières grasses réparties en
 - ⇒ Triglycérides.
 - ⇒ Acides gras
- 1% restant composé essentiellement des:

⇒Stérols, Phénols;

- ⇒ Dialcools triterpéniques;
- ⇒ Vitamines : A, D, E, K;
- ⇒ Cires;
- ⇒ Matières volatiles;
- ⇒ Métaux lourds: Fer (Fe) 3 mg/kg;
- ⇒ Cuivre (Cu) 0,1 mg/kg.

I-3-2-3 : Utilisation

Suivant leurs qualités, les huiles obtenues Sont utilisées pour :

L'alimentation : consommation directe (Huiles d'olive vierge et extra vierge).

L'industrie : fabrication des produits cosmétiques (Huiles courante et lampante).

I-3-2-4 : Conservation

L'huile se conserve mieux à l'abri de la Chaleur et de la lumière.

L'emballage doit être au mieux dans des Bouteilles en verre fumé, bidon en plastique adéquat ou en inox.

Il est préférable de l'utiliser durant l'année de production.

Ne la placez jamais au réfrigérateur, pour éviter qu'elle ne se fige [10].

I-3-3: Tween 80

I-3-3-1 : Qu'est-ce que le Polysorbate 80 et où le trouve-t-on ?

Tween 80 (polysorbate 80, monooléate de polyoxyéthylène sorbitan) est un tensioactif non ionique largement utilisé comme émulsifiant dans les produits cosmétiques, pharmaceutiques et alimentaires. Il est approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis pour une utilisation dans jusqu'à 1% dans certains aliments. Tween 80 a attiré l'attention ces dernières années parce que les études ont montré que l'addition de 1% Tween 80 à l'eau potable entraîne une inflammation et une augmentation de l'adiposité chez la souris. Les effets n'ont pas été observés chez les souris sans germes et ont donc été attribués à des changements dans le microbiota intestinal après la prise de Tween 80 [11].

I-3-3-2 : Conditions d'un stockage sûr, y compris d'éventuelles incompatibilités.

Le produit ne requiert aucune mesure spéciale de stockage.

Comme normes générales de stockage, éviter les sources de chaleur ou les rayons du soleil, l'électricité et le contact avec les aliments.

Éloigner de tout agent oxydant ou matériau hautement acide ou alcalin.

Magasiner le produit en accord avec la législation locale correspondante. Tenir compte des indications portées sur l'étiquette [12].

I-3-3-3 : Formule moléculaire de Tween 80

$C_{32}H_{60}O_{10}$ [13].

I-3-3-4: Stabilité de Tween 80

Les polysorbates sont stables aux électrolytes et aux acides et bases faibles; La saponification progressive se produit avec des acides et des bases solides. Les esters d'acide oléique sont sensibles à l'oxydation. Les polysorbates sont hygroscopiques et devraient être examinés pour déterminer la teneur en eau avant leur utilisation et séchés si nécessaire. En outre, en commun avec d'autres tensioactifs polyoxyéthylène, un stockage prolongé peut conduire à la formation de peroxydes [13].

I-3-3-5 : Utilisation de Tween 80

Pour être utilisée exclusivement dans la fabrication, reconditionnement, transformation ou laboratoire [14].

I-3-4 : Huile d'amande



Figure 8 :L'huile d'amande [15].

- **Origine** : sud de l'Europe Organe producteur: graine
- **Rendement** : les amandes fournissent 50 à 60% d'huile
- **Caractère organoleptique** : Huile fluide ; de couleur jaune pâle, à l'odeur et au goût peu marqué [16].

I-3-4-1 : Origine :

L'amandier serait originaire des régions chaudes et sèches du Proche et du Moyen-Orient. Côté culture, on sait qu'elle se faisait en Chine il y a 3000 ans et en Grèce, il y a 2500 ans. Lors de la conquête de l'Espagne, les Arabes ont apporté avec eux des pépins d'agrumes et des noyaux d'amande qu'ils ont plantés. De là, l'amandier s'est répandu tout le long des côtes

de la Méditerranée.

Il faudra attendre le milieu du XVIIIe siècle pour que des pères franciscains, venus d'Espagne, l'amènent en Amérique du nord, plus précisément en Californie.

Aujourd'hui, la Californie est le plus gros producteur du monde, suivie de près par l'Espagne.

I-3-4-2 : Principaux composés

*Acides gras :

- Acide linoléique (oméga 6) (23 %)
- Acide oléique (oméga 9) (65 %)

- Acide palmitique (7 %)
- Acide stéarique (3 %)

I-3-4-3 : Cas d'utilisation de l'huile d'amande:

- Pour les peaux sèches et très sèches ; fragiles et délicates ; et pour l'Irritations, brûlures ; Gerçure, crevasses

- Pour les cheveux secs, rêches, crépes, cassants, fourchus ; et pour les Pellicules [17].

I-3-4-4 : Bienfaits de l'huile d'amande douce

L'huile d'amande douce hydrate et protège la peau et les cheveux, tout en leur redonnant de la vigueur et de l'éclat. Apaisante, elle soulage les irritations et les démangeaisons. Nourrissante, elle est parfaite en cas de gerçures ou de peaux desséchées, comme en prévention des vergetures. En améliorant l'élasticité de la peau et en favorisant la régénération cellulaire, elle constitue de même une excellente anti-ride naturelle. L'un des principaux avantages de l'huile d'amande douce est qu'elle convient à tous les types de peaux, et notamment à celles des nourrissons. Seul inconvénient, l'huile d'amande douce n'a pas un grand pouvoir de pénétration.

I-3-4-5 : Mode de conservation

L'huile d'amande douce étant une huile végétale stable, il suffit de la conserver au sec, à l'abri de la lumière et de la chaleur [15].

II-1 : Introduction

L'oxytetracycline est un antibactérien naturel de la famille des tétracyclines, isolé en 1948 par Finlay à partir d'échantillons de terre (d'où l'une de ses dénominations commerciales, la Terramycine). Produite par un champignon inférieur de l'ordre des Actinomyetales (*Streptomyces rimosus*), elle possède une activité bactériostatique à spectre large sur les bactéries à Gram positif et négatif.

II-2 : Structures et propriétés physico-chimiques

II-2-1 : Structures

L'oxytetracycline (figure 10) se caractérise par :

Un squelette de base dérive du naphtacène qui résulte de la condensation en ligne de quatre cycles insaturés à six chaînons.

Une structure très oxygénée comportant notamment :

Un noyau phénol.

Un enchainement β -dicétophénolique, structure à doubles liaisons conjuguées comprenant un hydroxyle phénolique et énolique et 2 fonctions cétones.

Un hydroxyle énolique,

Une fonction amine tertiaire basique (groupement diméthylamine).

Une fonction carboxamide.

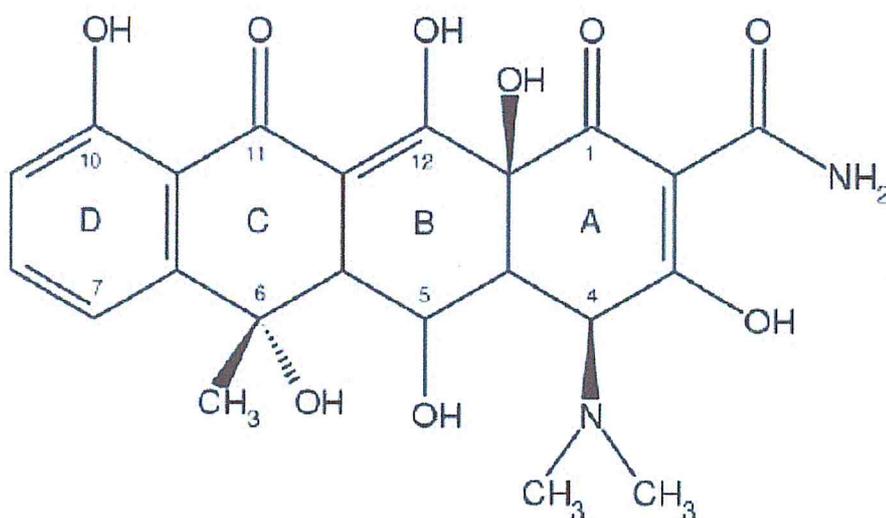


Figure 09: Structure de l'oxytetracycline. [19]

II-2-2 : Caractéristiques et propriétés physiques

L'oxytétracycline est une poudre cristalline jaune de masse molaire 460,4 g et de point de fusion 182°C. Sous sa forme non ionisée, elle est peu soluble dans l'eau. Sous sa forme ionisée, elle est soluble dans l'eau et les alcools mais insoluble dans les solvants organiques.

La présence de plusieurs carbones asymétriques confère à l'oxytétracycline une action sur la lumière polarisée. Le pouvoir rotatoire spécifique de l'oxytétracycline est de -196 dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,1 mol/L. [19]

II-3 : Propriétés chimiques

II-3-1. Caractère acido-basique

La présence d'un groupement diméthylamine en position 4 est à l'origine du caractère basique de l'oxytétracycline. Par contre, les fonctions cétones et alcools induisent une acidité faible. L'oxytétracycline possède donc trois pKa à 3,3 (fonction énolique, carboxamide et cétone du cycle A), 7,3 (enchaînement dicétophénolique) et 9,1 (groupement diméthylamine). En milieu aqueux ou polaire, l'oxytétracycline manifeste un caractère amphotère. Le point isoélectrique se situe à un pH de 5,0.

II-3-2. Propriétés chélatrices

L'oxytétracycline (Chopra et al. 1992). Cette molécule est en effet capable de fixer un cation divalent ou trivalent de calcium, magnésium, fer, aluminium, cuivre, cobalt ou zinc par molécule. Par ailleurs, ces mêmes cations participent à la formation de complexes entre les macromolécules et les tétracyclines (Kohn, 1961). Elles expliquent également son affinité pour le calcium osseux et dentaire et certains aspects de sa toxicité chez les Mammifères.

II-4 : Activité antibactérienne

II-4-1 : Spectres d'activité

L'oxytétracycline possède un spectre d'activité large étendu des bactéries à Gram positif à celles à Gram négatif. Elle est également active sur les bactéries anaérobies, les mycoplasmes, les rickettsies, les Chlamydiae et les leptospires. Elle possède enfin une activité sur les amibes, les coccidies ainsi que sur Histomonas. [19]

II-4-2 : Mécanisme d'action

Il est aujourd'hui largement reconnu que les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne en empêchant l'association de l'aminocyl-ARNt avec le ribosome bactérien. Pour interagir avec sa cible, l'oxytétracycline doit préalablement traverser un ou plusieurs systèmes membranaires dépendant du caractère Gram positif ou Gram négatif de la bactérie.

L'oxytétracycline, sous la forme de complexes cationiques (probablement de calcium ou de magnésium), traverse passivement la membrane externe des bactéries à Gram négatif par les canaux porines OmpF et OmpC. Le complexe cation métallique {oxytétracycline est attiré à travers la membrane externe par le potentiel de Donnan.

Il s'accumule ensuite dans le périplasma où il est probablement dissocié pour libérer de l'oxytétracycline non ionisée, molécule faiblement lipophile capable de diffuser à travers la bicouche lipidique de la membrane cytoplasmique.

De la même façon, la forme non ionisée lipophile est probablement l'espèce transférée à travers la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram positif. Le passage des tétracyclines à travers la membrane cytoplasmique est actif et dépendant de la différence de pH entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Pour que l'oxytétracycline se chélate, il faut que le pH et la concentration en ions métalliques soient plus élevés à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule. En fait, il est probable que l'espèce active de l'antibactérien qui se fixe au ribosome soit le complexe métallique d'oxytétracycline.

La liaison de l'oxytétracycline avec le ribosome est réversible, ce qui explique l'effet bactériostatique de cet antibiotique.

Plusieurs études ont montré un unique site de fixation de haute affinité avec la sous-unité 30S du ribosome aboutissant à une rigidification de l'ensemble et empêchant la fixation des aminocyl-t-ARN sur le ribosome. Il en résulte un blocage de la synthèse protéique par inhibition de sa phase d'élongation (figure 11). La chélation de l'oxytétracycline par les ions magnésium fixés sur les ribosomes ou l'ADN paraît être un phénomène secondaire. D'autres cibles ont été proposées sans qu'elles puissent rendre compte de l'effet bactériostatique, en particulier aux concentrations thérapeutiques : sous-unité 16S des ribosomes contrôlant d'autres stades de la synthèse protéique, membranes (altérations), enzymes de la biosynthèse de l'ARN. [19]

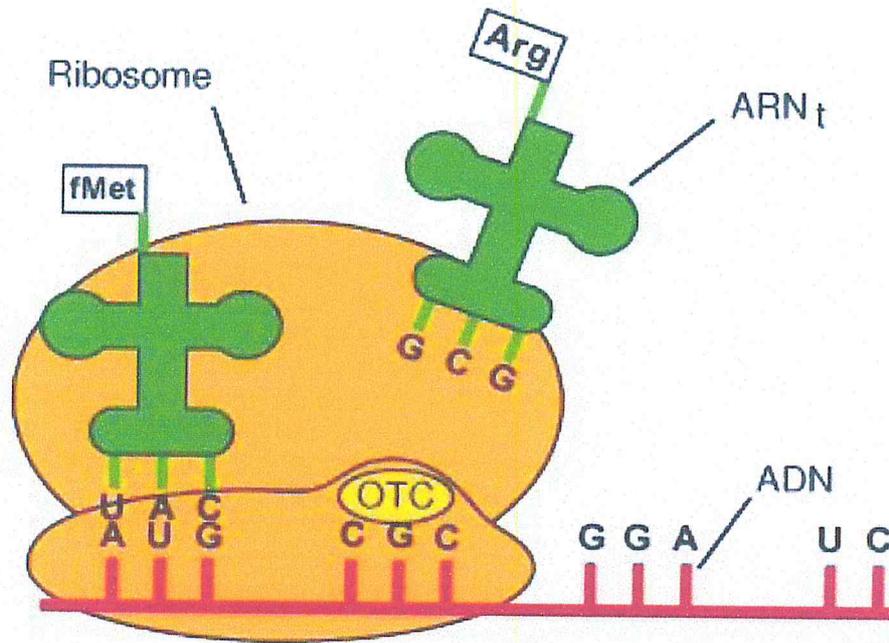


Figure10 : Action antibactérienne de l'oxytetracycline [19]

III-1 : La micro encapsulation

la micro encapsulation regroupe l'ensemble des technologies permettant de préparer des microparticules individualisées dont la taille varie de 1 μm à 1 mm, généralement sphériques ou ovoïdales, et constituées d'un matériau polymère qui enrobe jusqu'à 90 % d'une matière active : parfum, arôme, pigment ou colorant... La micro encapsulation est omniprésente dans tous les domaines de la formulation : cosmétique, détergence, pharmacie, agroalimentaire, textile, peinture, électronique, imprimerie... [20]. Il existe deux types de microparticules qui diffèrent par leur microstructure (figure 11) [21] : la microcapsule, particule sphérique de type cœur-membrane – le cœur est constitué de la substance active et la membrane de l'agent encapsulant qui forme l'enveloppe solide ; et la microsphère, constituée d'un réseau polymère dans lequel la substance active est dispersée à l'état moléculaire ou particulaire (structure dite de type matriciel).

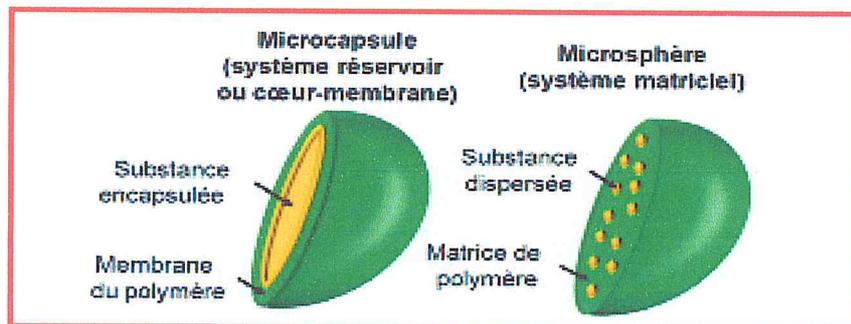


Figure 11- Représentation schématique d'une microcapsule et d'une microsphère.

III-2 : Morphologie des microcapsules

La morphologie des microcapsules dépend principalement sur le matériau de base et le dépôt Processus de la coquille.

- 1-Microcapsules mononucléaires (noyau-coquille) Contiennent la coquille autour du noyau.
- 2- Les capsules polynucléaires ont de nombreux noyaux Enfermé dans la coquille.
- 3- Encapsulation matricielle dans laquelle le noyau Le matériel est distribué de manière homogène dans Matériau de coquille.

- En plus de ces trois morphologies de base, Les microcapsules peuvent également être mononucléaires avec Des coquilles multiples, ou ils peuvent former des grappes de Microcapsules. (Figure n °12). [22]

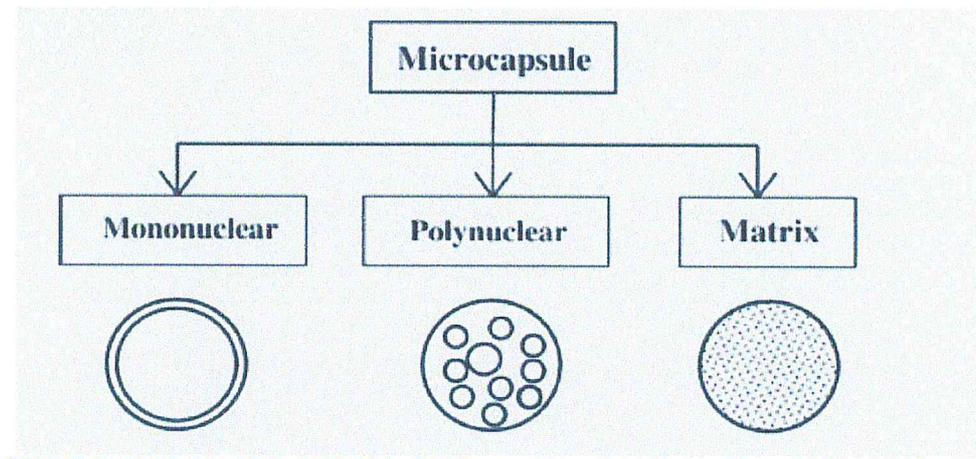


Figure12: Morphologie des Microcapsules.

III-3 : Intérêts de la micro encapsulation

- assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation ;
- réaliser une mise en forme adaptée ;
- améliorer la présentation d'un produit ;
- masquer un goût ou une odeur ;
- modifier et maîtriser le profil de libération d'une matière active pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou déclenché.[25]

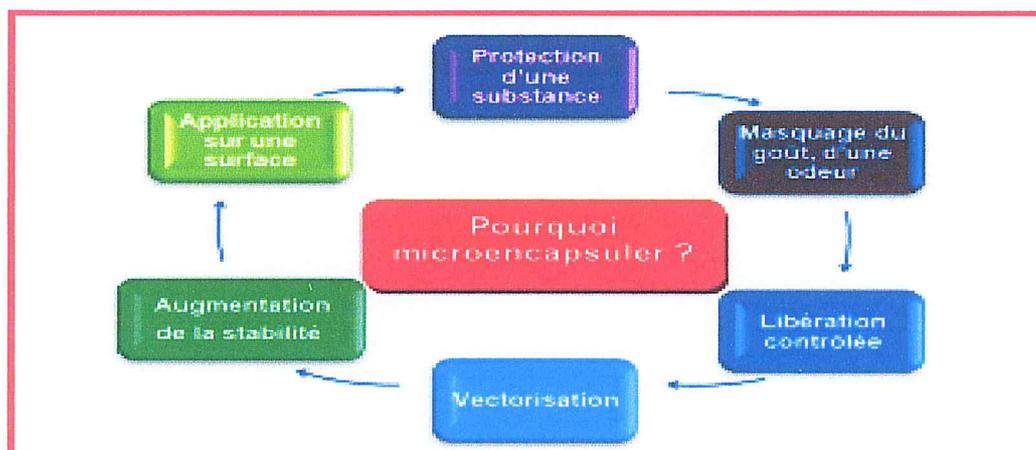


Figure 13 : intérêts de la microencapsulation [21]

III-4 : Exemples d'encapsulation dans divers domaines

Le tableau 3 compile diverses applications existantes d'encapsulation à une échelle industrielle.

Ces différentes applications relèvent de cahier des charges aboutis et plus particulièrement en ce qui concerne l'aspect économique. En effet, tous les domaines d'applications cités, à l'exception de la pharmacie, des cosmétiques et de la préparation vétérinaires, ne peuvent concevoir l'encapsulation qu'à faible coût et en grande quantité.

Aussi, seules des techniques continues et faciles de mise en œuvre leur sont adaptées, les composés d'insertion (cyclo dextrans), les liposomes, les méthodes de nébulisation, d'extrusion par solidification, le surcoût minimal de fabrication est de 20 F/Kg et les tailles obtenues sont de quelques dizaines de micromètres à quelques millimètres avec généralement une large distribution. De telles particules, dans le même ordre de prix, peuvent être obtenues avec une maîtrise technologique supplémentaire par coacervation de macromolécules ou de polymères préformés.

Les critères de taille et de polydispersité sont primordiaux dans des domaines tels que la pharmacie, les cosmétiques ou des préparations vétérinaires, mais leurs produits sont à fortes valeurs ajoutées. Aussi, pour obtenir des particules microniques voire plus petites, les technologies en émulsion, généralement polymérisation et extrusion de hautes technicités sont utilisées [24].

Tableau 3 : divers exemples d'applications industrielles de l'encapsulation.

Domaines	Applications
Pharmacie	Médicaments à effet retard Vecteurisation- i.e. ciblage d'un organe et libération spécifique du PA Vaccins monodoses Masquage du goût
Cosmétiques	Protection des PA (dans les formulations, lors de l'utilisation) Effet retard dans le processus de pénétration Augmentation de la biodisponibilité Amélioration de la présentation des produits d'un point de vue marketing
Agro-alimentaire	Protection et/ou libération de PA (arômes, colorants, probiotiques, huiles insaturées, enzymes) Disponibilité (aspartame flash) Biofacteurs (enzyme + composants de la particule)
Vétérinaire	Compléments alimentaires (acides aminés pour les herbivores, probiotiques) Traitements thérapeutiques monodoses Masquage du goût, de l'odeur (raticide) Insémination artificielle
Phytoprotecteur	Formulation sèche de PA (insecticides volatils) Enrobage par le PA de l'entité à protéger (fongicide sur du bois, conservation de livres) Implantation persistante de PA en milieu défavorable (herbicides dans des cultures submergées)
Biotechnologies et environnement	Traitement des eaux Implantation persistante de microorganismes en milieu défavorable
Chimie	Peintures (stabilisation des pigments, des charges , incorporations d'antisalissures, de fongicides, furtives aux ondes radars) Adhésifs (écrous encollés dans l'industrie automobiles) Encres (auto-copiant sans carbone, odorantes, thermochromes) Tissus (odorants, antibactériens, thermochromes)
Produits de grande consommation	Stabilisation du PA dans la formule (parfums, bactéricides, azurants...) Libération prolongée (éponges antibactériennes, litière anti-odeur)

III-5 : Les procédés de la micro encapsulation

Différents procédés permettent de préparer des microcapsules ou microsphères pouvant emprisonner une matière active (figure 14) [22-23]. Ils sont choisis en fonction de critères tels que le coût de production, la nature de l'actif et les propriétés recherchées pour la microparticule. Lors de l'encapsulation, il est impossible de piéger la totalité de l'actif ; une quantité de matière active reste donc libre dans la solution de microcapsules. Les procédés peuvent être choisis en fonction de l'efficacité, du taux et du rendement d'encapsulation [25].

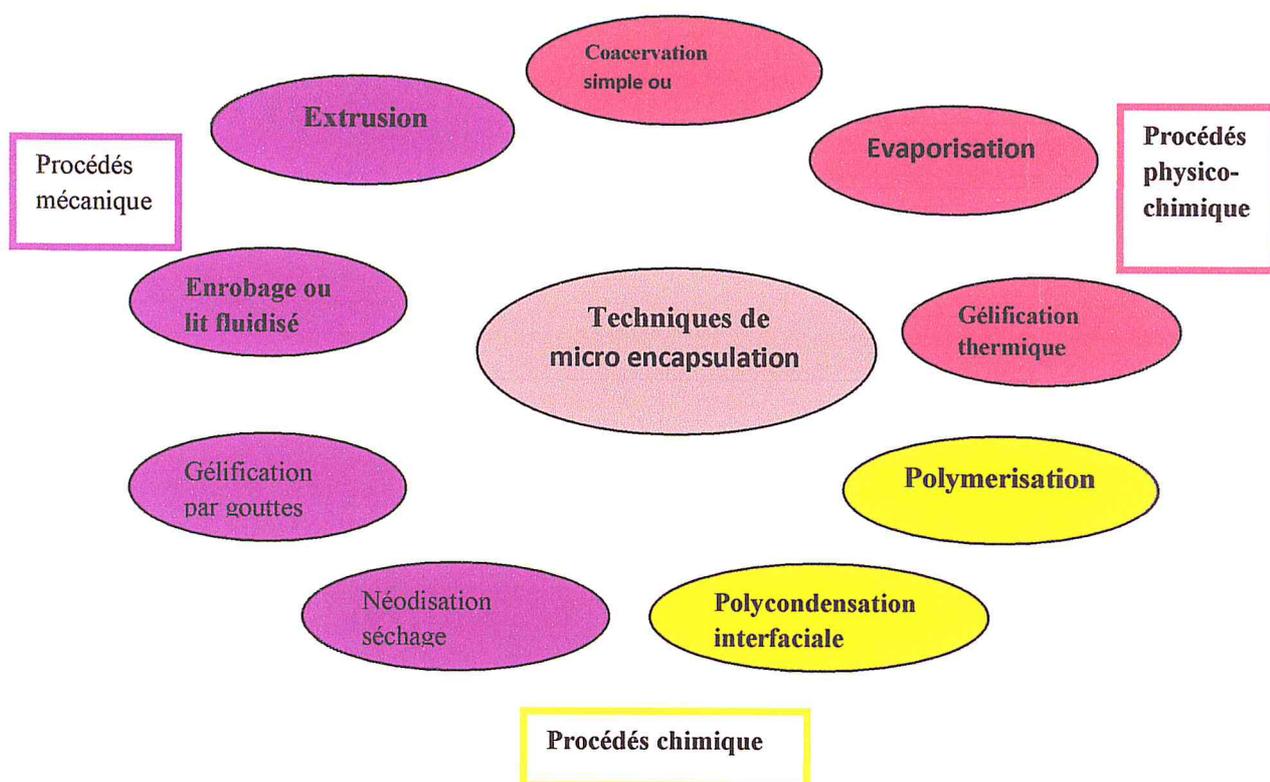


Figure 14 - Les trois grands types de procédés industriels de micro encapsulation.

III-6 : Méthodes chimiques de micro encapsulation

Les méthodes chimiques de micro encapsulation comprennent l'évaporation des solvants, la réticulation interfaciale, la polycondensation interfaciale, la polymérisation in situ et la polymérisation matricielle. L'évaporation par solvant est une technique utilisée par de nombreuses entreprises pour la production de microcapsules, en particulier pour l'encapsulation de médicaments, car la méthode nécessite souvent de la chaleur [26]. Le procédé nécessite que le matériau de base soit dissous / dispersé dans la solution de revêtement, puis agitation dans le véhicule liquide pour obtenir la taille de microcapsule souhaitée [26]. Ce mélange est ensuite chauffé pour évaporer le solvant, suivi d'une réduction de température.

La méthode de micro encapsulation de la polycondensation interfaciale, également appelée polymérisation par condensation interfaciale, a été initiée par Chang [27]. La méthode implique la réaction de Schotten-Baumann entre un chlorure d'acide et un composé contenant un atome d'hydrogène actif [28]. Cette réaction implique deux réactifs polymères dans une polycondensation qui rencontre et forme des parois minces à l'interface microcapsule [29]. La méthode de réticulation interfaciale provient de celle de la polycondensation interfaciale et implique également la réaction de Schotten-Baumann. Le procédé implique un monomère bifonctionnel contenant des atomes d'hydrogène actifs qui, lors de l'encapsulation, sont remplacés par un biopolymère, tel qu'une protéine [30]. A l'interface de l'émulsion, la membrane de la microcapsule est formée par la réaction d'un chlorure d'acide avec les groupes

fonctionnels de la protéine. Un glucide ou un amidon peut également être ajouté pour une modulation accrue de la biodégradabilité et d'autres propriétés physiques [31].

Les polymérisations in situ et matricielles sont des procédés utilisés dans un certain nombre de processus de micro encapsulation pour le revêtement de la microcapsule. La polymérisation in situ est caractérisée par le fait que les réactifs ne sont pas inclus dans le matériau de noyau, mais plutôt, polymériser ensemble pour former la surface de particules [32]. La solidification et la stabilisation peuvent alors être obtenues par un certain nombre de méthodes. La polymérisation matricielle, d'autre part, implique l'incorporation du matériau de noyau dans une matrice polymère lors de la formation de particules. C'est le cas dans le séchage par pulvérisation, en utilisant la chaleur comme méthode physique de polymérisation. En termes de méthode chimique de polymérisation, cela peut être réalisé à l'aide de matrices telles que l'époxyde.

III-7 : Méthodes physiques de micro encapsulation

Les méthodes physiques comprennent le séchage par pulvérisation, le revêtement par lit fluidisé, l'extrusion centrifuge, la buse vibrante et la micro encapsulation du disque tournant. Pour le séchage par pulvérisation, une émulsion est préparée par la dispersion d'un matériau de noyau d'huile ou d'un ingrédient actif hydrosoluble dans un matériau de revêtement concentré. L'émulsion peut ensuite être atomisée dans une pulvérisation de gouttelettes à l'aide d'un disque rotatif et une courte exposition dans un compartiment chauffé pour permettre à l'eau de s'évaporer, ce qui donne des microcapsules sèches. Le séchage par pulvérisation est une méthode économique qui peut permettre l'encapsulation de matériaux labiles tels que les protéines et les microorganismes [34, 35].

Le revêtement par lit fluidisé est une technique de micro encapsulation utilisée largement pour encapsuler les produits pharmaceutiques dans des particules ou des comprimés enrobés [35]. C'est une variante de la méthode de revêtement par pan, une des procédures industrielles les plus anciennes, où les particules solides sont mélangées avec un matériau de revêtement sec qui est chauffé pour entourer les noyaux de particules [36]. Des particules solides (ou des liquides absorbés dans des solides poreux) sont suspendues sur un jet d'air suivie de l'application d'un matériau de revêtement en utilisant une pulvérisation liquide. Les coquilles résultantes sont solidifiées par refroidissement ou vaporisation du solvant, et le processus est répété jusqu'à ce que les parois des microcapsules soient de l'épaisseur souhaitée. Le système de lit fluidisé Wurster, où la buse de pulvérisation est située sous le lit fluidisé par particules, est un système couramment utilisé pour ce type de revêtement de particules [37].

L'extrusion centrifuge est une technique de micro encapsulation facile à augmenter, qui implique l'utilisation d'une tête d'extrusion centrifuge composée de buses concentriques [38]. Le noyau de microcapsules et les matériaux de revêtement, tous deux non miscibles l'un avec l'autre, sont poussés à travers les buses concentriques formant un écoulement qui se divise en gouttelettes suite au dégagement de la buse. En fonction des matériaux utilisés lors de la

micro encapsulation, la solidification des gouttelettes peut alors être effectuée par des procédés de refroidissement ou de gélification.

Le disque tournant, également appelé séparation par suspension rotative, est une autre technique physique pour la micro encapsulation. Un mélange est formé avec le matériau pour le noyau interne de la microcapsule et le matériau de revêtement de microcapsules liquide. Cette dispersion est ensuite écoulée sur un disque tournant, ce qui amène les microcapsules (et les enveloppes de matériaux de revêtement) à être jetées hors du bord du disque puis à solidifier en utilisant des techniques de refroidissement ou de gélification. La purification est ensuite effectuée pour isoler les microcapsules des particules de matériau de revêtement.

III-8 : Méthodes physicochimiques de micro encapsulation

Les techniques d'encapsulation physico-chimique impliquent la gélification ionotropique, la complexation des poly électrolytes, la coacervation et la technologie des fluides supercritiques. La gélification inotrope repose sur la capacité des poly électrolytes à se réticuler en présence de contre-anticorps, ce qui conduit à leur gélification [39]. Ce procédé a été largement étudié en utilisant des poly électrolytes naturels tels que l'alginate [40, 41], le chitosane [42], la carboxyméthylcellulose [43] et la gomme gellane [44]. Les perles gélées sont produites par addition de gouttes polymères, contenant le thérapeutique anionique à encapsuler, dans une solution aqueuse de cations polyvalents [39]. La réticulation ionique forme un réseau tridimensionnel en raison de la diffusion des cations dans les gouttes polymères. La complexation des poly électrolytes, l'addition de poly cations ou de poly électrolytes à la surface des perles peut être utilisée pour améliorer encore la résistance mécanique et la perméabilité des perles gélées. La coacervation, également appelée séparation des phases, est l'une des méthodes d'encapsulation les plus anciennes et les plus répandues qui repose sur l'incompatibilité polymère-polymère [45]. Cette technique peut être classée en coacervation simple et complexe. Une coacervation simple implique l'addition d'un sel ou d'un alcool dans le mélange polymère, favorisant la séparation des phases liquides-liquides et la formation de gouttelettes de polymère de coacervat [46]. La coacervation complexe se produit en présence de deux phases et la modification du pH de la phase aqueuse. Ceci conduit à la formation d'une membrane à l'interface des gouttelettes de polymère de coacervat. Par la suite, la membrane peut être solidifiée et encore stabilisée par une réticulation polymère. La technologie des fluides supercritiques a récemment suscité un intérêt pharmaceutique pour la formation de particules qui sont mono dispersées avec la capacité de former des particules nanosées [47, 48]. Les fluides supercritiques peuvent former des particules par dépressurisation rapide ou en dépassant le point de saturation d'un soluté par dilution, ainsi que par une combinaison de ces deux procédés [48]. Parce que ces réactions se produisent plus rapidement dans les fluides supercritiques, par rapport aux liquides, la formation de nucléation et la décomposition spinodale sur la croissance cristalline sont favorisées, ce qui conduit à la génération de petites particules.

III-9 : La libération de principe actif

La libération ou son absence dépend de la finalité de l'encapsulation.

Ainsi, si l'encapsulation a pour but l'immobilisation d'une enzyme, par exemple dans le cas d'un bioréacteur [24]. Il ne doit y avoir aucun relargage.

La membrane extérieure doit être imperméable.

Généralement, ce type d'encapsulation est réalisé pour un PA ayant une plus grande affinité pour le système encapsulant que pour l'environnement extérieur. L'encapsulation peut faciliter la protection du PA au cours d'un processus. Cette alternative est fréquemment utilisée pour éviter les dégradations qu'occasionnerait le contact avec ce même environnement extérieur.

La libération contrôlée consiste, en ce que le PA soit relargué de façon prolongée au cours du temps. Les principaux paramètres régissant ce relargage sont :

L'affinité relative de PA pour le milieu extérieur. Qui se traduit par un coefficient de partage du PA entre le polymère et le milieu extérieur à la particule.

La perméabilité plus ou moins importante de la membrane de la particule, qui entraîne la diffusion du PA vers l'extérieure. Sa perméabilité peut être modifiée par réticulation de l'alginate de sodium, formation de nouvelles liaisons renforçant sa structure par voie soit chimique, soit physique (température par exemple).

Une libération déclenchée du PA peut être préférée. Ainsi, un phénomène extérieur tel qu'une variation de température ou de pression peut provoquer relargage qui peut être total et instantané.

La partie expérimentale

I- Introduction

Dans cette partie ; notre but était la formation et la caractérisation des émulsions (L'alginat /Huile /TA) ; après nous avons basons sur la stabilité de l'émulsion ; cette stabilité obtenons par additionnement de TA (Tween 80) qui joue le rôle de l'émulsifiant ; est par la suite contrôlons la période de stabilités par les propriétés de l'interface séparant les deux phases immiscibles.

I-1 : émulsion :

I-1-1 : Une émulsion est, selon la définition courante, une dispersion d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide, les deux liquides étant non miscibles :

- le liquide sous forme de gouttelettes est qualifié de phase dispersée, phase discontinue ou phase interne ;
- l'autre liquide est appelé phase dispersante, phase continue ou phase externe.

Les émulsions appartiennent donc aux systèmes disperses [19].

I-2 : Technique d'émulsion

Pour permettre de rendre une émulsion stable dans le temps, il est nécessaire de réduire la taille des particules de la phase discontinue .Plus la taille recherchée sera petite, plus il faudra d'énergie pour l'obtenir. Il existe plusieurs appareils capables de réaliser une émulsion ; depuis l'agitateur jusqu'à l'homogénéisateur haute pression, en passant par le moulin colloïdal et le turbo émulsionneur. L'homogénéisateur haute pression est l'une des techniques permettant d'obtenir des tailles de particules les plus petites, puisqu'il peut obtenir des tailles inférieures à 500 nm [17]

I-3 : Émulsifiants

On utilise comme un émulsifiant Tween 80 pour stabiliser le mélange.

Les agents émulsifiants et stabilisants les plus couramment utilisés dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques sont des produits de synthèse chimique [20].

I-4 : Système Ternaire

I-4-1 : **Formation d'émulsion** : Pour former une émulsion stable nous réalisons un diagramme pseudo ternaire, cette méthode est basée sur le mélange différent proportions d'alginat, d'huile et tensioactif :

I-4-1-a ; Les Réactifs

- ❖ L'alginat de sodium.
- ❖ Tensioactif « Tween80 » : émulsifiants.
- ❖ L'huile d'olive : base huileuse de l'émulsion.
- ❖ L'huile d'amande : base huileuse de l'émulsion.
- ❖ Eau distillée : base aqueuse de l'émulsion.

I-4-1-b Matériels et les appareils :

- Les Béchers ;

- Les spatules.
- Balance : procédure de pesage.
- Les tubes à essai avec bouchon.
- Bain thermostatique.
- Ultrason ;
- Agitateur magnétique chauffant
- Barreau aimanté.
- Les Seringues ; les fioles erlenmeyers.
- Tige en verre et récipients pour conditionnement du produit.
- Rota mixte.

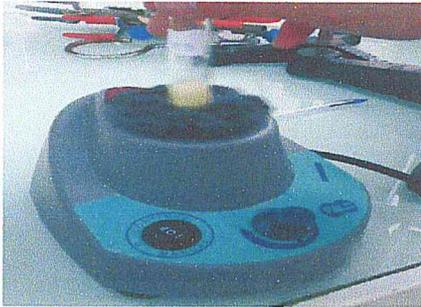


Figure 15 :Rotamix .



Figure 16 : plaque chauffante

I-5 : Mode opératoire :

I-5-1 .phase inferieur

Dans la phase inferieur du diagramme ternaire doser les déférentes proportions de mélange (HO/ alginate) avec tensioactif jusqu'à la formulation d'une émulsion.

L'ensemble de la manipulation est réalisée à température ambiante. ($T=20c^{\circ}$).

Nous prend 7 tubes vide et avec chaque tube nous fait les étapes suivant :

- Mesure la masse de tube vide.
- Mettre une quantité connue de solution d'alginate 2%.
- Ajoute une quantité connue d'huile d'olive.
- Doser avec Tween goutte à goutte avec l'agitation jusqu' à la coloration.
- Mesurer la masse de chaque tube après dosage.
- Calculer la masse finale de tween 80.
- Calculer les pourcentages de l'alginate, huile et TA (Tween80).
- Tracer le diagramme de phase pseudo ternaire.

□□Comment calculer les masses finales de TA et la masse totale (Alg+H+TA)?

- Masse de solution dosage TA : masse de tube après le dosage – (la masse d’huile + la masse de l’alginate + la masse de tube vide).
- Masse totale : masse de tube après le dosage - masse de tube vide.

□□ Comment calculer les pourcentages de l’alginate ; l’huile et tween80 ?

- Pourcentage d’alginate = masse de l’alginate / masse totale.
 - Pourcentage d’huile = masse de huile / masse totale.
 - Pourcentage de tensioactif (TA) = masse de TA / masse totale.
- ❖ Tous les résultats des calculs sont dans le tableau (1).
 - ❖ Nous avons suivi les mêmes étapes pour émulsion « HA /alginate » avec TA ; le mode opératoire se trouvent sur l’annexe.
 - ❖ Tous les résultats des calculs sont dans le tableau (A) sur l’annexe.

I-5-2: phase supérieure

Dans la phase supérieur du diagramme ternaire doser les différentes proportions de mélange (HO/TA) avec l’alginate jusqu’à la formulation d’une émulsion à température ambiante.

Nous avons suivi les mêmes étapes de phase inférieure ; nous prendrons 7 tubes vides et avec chaque tube nous avons fais les étapes suivant :

- Mesure la masse de tube vide.
 - Mettre une quantité connue de TA (Tween).
 - Ajoute une quantité connue d’huile d’olive.
 - Doser avec solution d’alginate 2% goutte à goutte avec l’agitation jusqu’ à la coloration.
 - Mesurer la masse de chaque tube.
 - Calculer les pourcentages de l’eau, huile et TA
 - Tracer le diagramme de phase ternaire.
- Comment calculer les masses finales de l’alginate et la masse totale de (H+TA+Alg)?
- Masse de solution dosage(Alginate) : masse de tube après le dosage-(la masse d’huile+ la masse de TA+ la masse de tube vide).
 - Masse totale : masse de tube après la dosage-masse de tube vide
- Comment calculer les pourcentages ?
 - Pourcentage d’alginate = masse de l’alginate / masse totale.
 - Pourcentage d’huile = masse de huile / masse totale.
 - Pourcentage de TA = masse de TA / masse totale.
- ❖ Tous les résultats des calculs sont dans le tableau (2).

Phase supérieures : (Huile + TA +solution de dosage « Alginate »).

- Comment calculer les masses finales de TA et Alginate et la masse totale?
 - Masse de solution dosage : masse de tube après le dosage-(la masse d'huile+ la masse de TA+ la masse de tube vide).
 - Masse totale : masse de tube après la dosage-masse de tube vide

 - Comment calculer les pourcentages ?
 - Pourcentage d'alginate= masse de l'alginate /masse totale.
 - Pourcentage d'huile=masse de huile/masse totale.
 - Pourcentage de TA=masse de TA /masse totale.

- ❖ Tous les résultats des calculs sont dans le tableau (6) ; après traçons le diagramme de phase ternaire (figure).

II-1.dosage spectroscopique de l'oxytetracycline

L'étude a porté sur l'effet de la concentration de l'oxytetracycline sur l'absorbance.

Les mesures ont été réalisées au niveau du laboratoire de l'université Saad Dahleb Blida .

II-1-1.préparation de la solution de l'OTC

Une gamme d'étalon est réaliser à l'aide d'une dilution successive d'une solution à une concentration connue de l'OTC, puis en mesure l'absorbance de ces déférentes solutions préparer, la solution mère est obtenue ; par la dissolution de 25g de la poudre d'OTC dans 100ml d'eau distillée ,ensuite les solutions sont préparer et conserves dans des flacons bien couvres par un papier d'aluminium .

L'expérience doit être effectuée dans les quarante-huit heures qui suivent la préparation de la solution.

II-1-2.dispositif expérimental

L'expérience réalisée est effectuée en mode statique (figure 17).la solution d'OTC a été mise en contact dans un réacteur agite (erlenmeyer de 250 ml) bien couvre par papier aluminium pour éviter la dégradation de produit (la photo dégradation).

L'agitation a pour but d'homogénéiser le mélange solide liquide, et peut également permettre d'empêcher la sédimentation de la phase solide.



Figure 17: dispositif expérimental mode statique

II-1-3.méthode d'analyse

Lors de l'analyse spectrophotométrique de l'antibiotique, nous avons utilisé la spectrophotométrie UV/Visible (figure 19). de marque Pharmacia Biotech Novaspec II ; pour mesurer l'absorbance d'OTC a différentes concentration.



Figure 18:spectromètre UV/visible.

II-1-3-1.Domaine de l'ultraviolet et du visible

Le domaine du spectre ultraviolet utilisable en analyse s'étend environ de 190 à 400 nm. Le domaine du spectre visible s'étend environ de 400 à 800 nm.

II-1-3-2.Spectrophotométrie

L'analyse spectrophotométrique est fondée sur l'étude du changement d'absorption de la lumière par un milieu, en fonction de la variation de la concentration d'un constituant. On détermine la concentration d'une substance en mesurant l'absorption relative de la lumière par rapport à celle d'une substance de concentration connue.

En analyse spectrophotométrique, on utilise une lumière sensiblement monochromatique. Cette méthode d'analyse est intéressante car elle permet de travailler sur de faibles quantités de substances et est non destructrice vis-à-vis de l'échantillon. Elle s'applique à un très grand nombre de dosages.

Le dosage spectrophotométrique comporte en général une comparaison entre l'absorbance d'une solution de la substance examinée, préparée selon les spécifications de la monographie et l'absorbance d'une solution de la substance de référence.

Les mesures spectrophotométriques sont effectuées tout d'abord sur la solution préparée à partir de la substance de référence, puis sur la solution préparée à partir de la substance à examiner.

La seconde mesure est effectuée aussi rapidement que possible après la première et dans les conditions expérimentales identiques. [34]

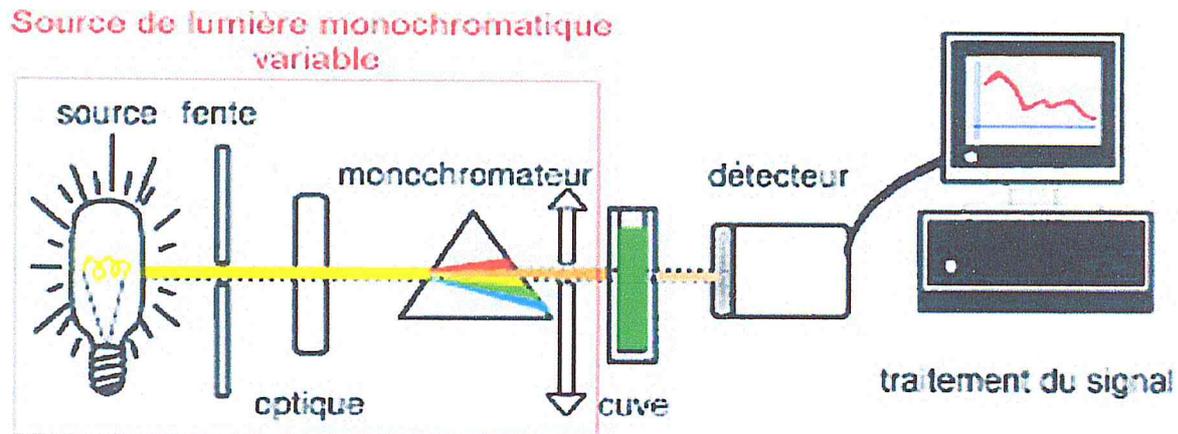


Figure 19 : schéma d'un spectrophotomètre

II-1-3-3. Loi de BEER –LAMBERT

L'absorbance est fonction de la concentration du soluté comme le montre la loi de Beer - Lambert : [34]

$$A = \log (I_0/I) = \epsilon. \lambda. C$$

- A = absorbance sans unité
- I_0 = intensité lumineuse incidente (avant interaction avec le soluté)
- I = intensité lumineuse transmise
- ϵ = coefficient d'extinction (qui dépend de la longueur d'onde)
- λ = longueur du trajet optique (en cm)
- C = concentration du soluté (l'unité dépend de celle du coefficient d'extinction)

Cette relation, découverte sous sa forme primitive par Pierre Bouguer en 1729, n'est valide que dans certaines conditions,

- La lumière incidente doit être monochromatique
- La solution doit être suffisamment diluée
- La solution doit être homogène (pas de précipité, ni de gaz)
- Le soluté ne doit pas donner de réaction sous l'effet de la lumière.

II-1-3-4. Exploitation de la courbe d'étalonnage

Pour déterminer la courbe d'étalonnage de l'OTC, nous avons préparé une solution concentrée dite la solution mère ; par la dissolution de 25mg de la poudre d'OTC dans 100ml d'eau distillée.

A Partir de cette solution nous avons préparé une gamme des solutions diluée successive d'une concentration connue {0.125,0.083,0.063,0.050,0.042,0.036 ,0.031,0.028,0.025 mg/ml}.ce dernier sont analysées a partir d'un spectrophotomètre UV pour déterminer la courbe d'étalonnage qui représente la variation de l'absorbance en fonction de la concentration a une longueur d'onde bien défini $\lambda=354\text{nm}$ (théorique).

II-2.Analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR)

Un spectromètre FT-IR comporte essentiellement cinq parties (Figure 20) :

- Une source lumineuse
- Un dispositif permettant de générer les interférences : l'interféromètre (voir description ci-après).
- Un compartiment échantillon qui permet d'accueillir plusieurs types d'accessoires (porte-échantillon) dépendant du mode de mesures utilisé (réflexion ou transmission).
- Un détecteur ou capteur photosensible : le spectromètre FT-IR peut comporter un ou plusieurs détecteurs, pouvant être de type
 - pyroélectrique (générant un courant proportionnel au différentiel de température entre les 2 faces du détecteur) comme les détecteurs DTGS (Deuterated Tri-glycine Sulfate),
 - photoélectrique (générant une différence de potentiel par l'absorption de photons) comme les détecteurs MCT (Mercure Cadmium Tellure) qui sont constitués d'un monocristal en alliage de mercure-cadmium-tellure déposé sur un support inerte.

Enfin, le convertisseur analogique numérique qui interroge le détecteur à des intervalles réguliers et transforme le signal analogique en un signal numérique manipulable par le système informatique. [33]

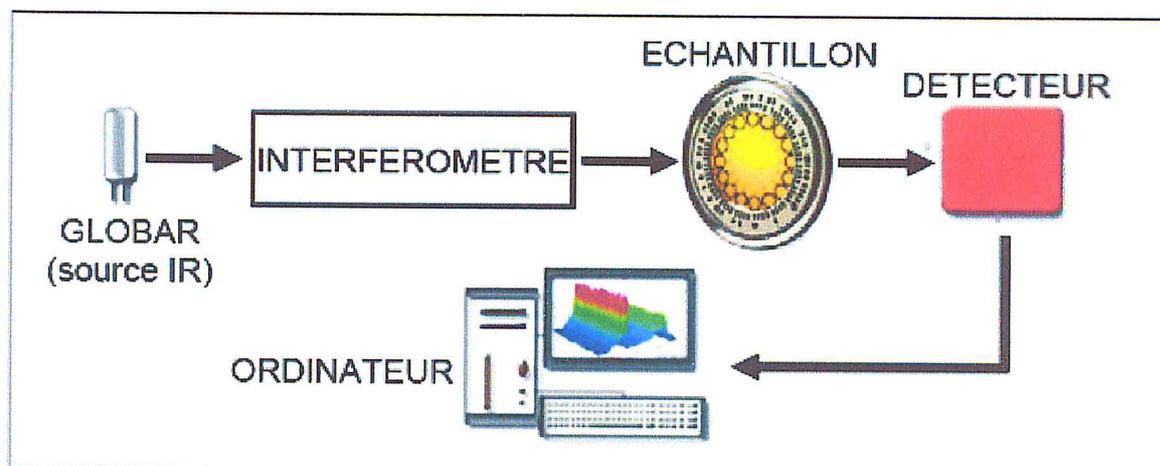


Figure 20 : schéma d'un spectromètre FT-IR [35]

II.3.détermination de l'indice de réfraction

Pour déterminer l'indice de réfraction, nous avons utilisés un refractomètre (figure 21) de marque FRACTA-OPTECH Mod.RMT(s/n 260012).

Cette détermination d'indice de réfraction peut permettre d'identifier une espèce chimique et de contrôler sa pureté, ou encore de déterminer la composition d'un mélange (fraction molaire)

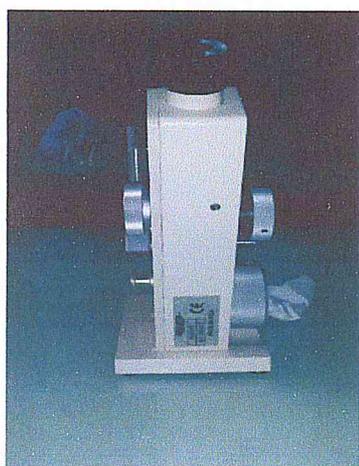


Figure 21: refractomètre

II-3-1. Le principe de fonctionnement du réfractomètre

Le principe de fonctionnement du réfractomètre (figure 22) est basé sur un angle critique. L'échantillon est placé entre deux prismes - mesure et éclairage. La lumière entre dans l'échantillon du prisme illuminant, se réfracte à l'angle critique à la surface inférieure du prisme de mesure, puis le télescope sert à mesurer la position de la bordure entre les zones lumineuses et les zones claires. Le télescope retourne l'image, de sorte que la zone sombre est en bas, même si nous nous attendons à ce qu'il soit dans la partie supérieure du champ de vision. [34].

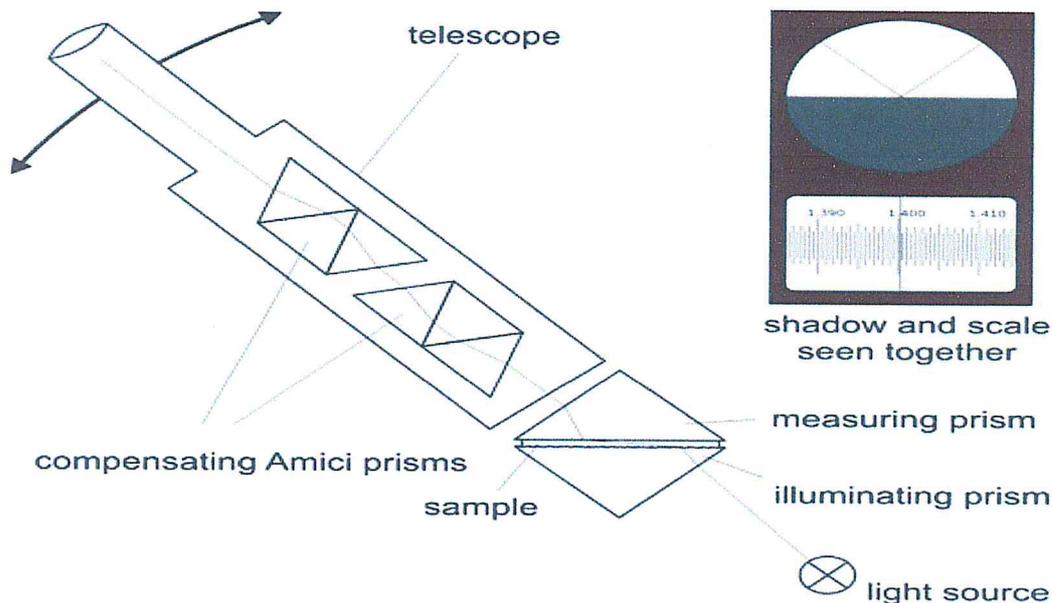


Figure 22: mode d'action d'un réfractomètre [36]

II-4. Détermination de la tension superficielle d'OTC

Pour déterminer la tension superficielle pour l'OTC, nous avons utilisé la méthode d'arrachement ou aussi méthode de DuNoüy consiste à déterminer la tension superficielle d'un liquide en utilisant des méthodes simple d'utilisation. Un dynamomètre (figure 23) de marque KRUSS ; qui nous permettra de lire la tension superficielle.

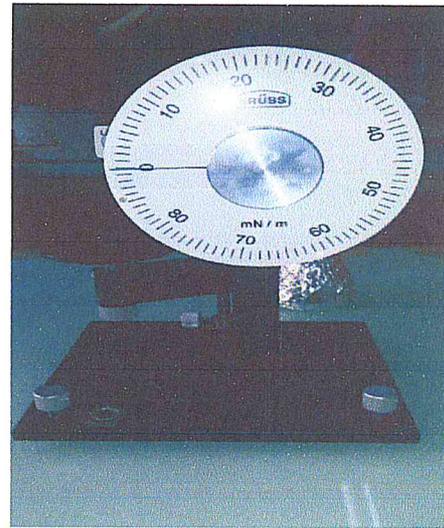
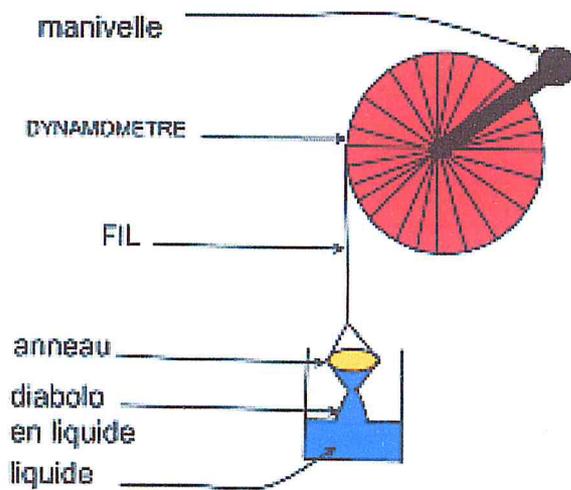


Figure 23 : un dynamomètre

II-4-1. Le mode d'action

On verse tout d'abord le liquide dans le b cher. On accroche ensuite le fil retenant l'anneau sur le dynamomètre. Il faut placer le fil de façon à ce qu'il forme un triangle ; un fil dans chaque extrémité. On procède ensuite à la calibration du dynamomètre en le réglant   zéro.

Après avoir mis en place les outils nécessaires à la mesure, il faut immerger l'anneau totalement dans le liquide. On relève ensuite délicatement l'anneau en tournant doucement la manivelle du dynamomètre pour le faire remonter.

Nous pouvons observer que le liquide forme une sorte de diablole entre l'anneau et le l'eau.

On tire ensuite l'anneau délicatement vers le haut, jusqu'à que le « diablole » formé par le liquide se rompt. Dès qu'il se rompt, la valeur de la tension superficielle est indiquée par le dynamomètre .[35]

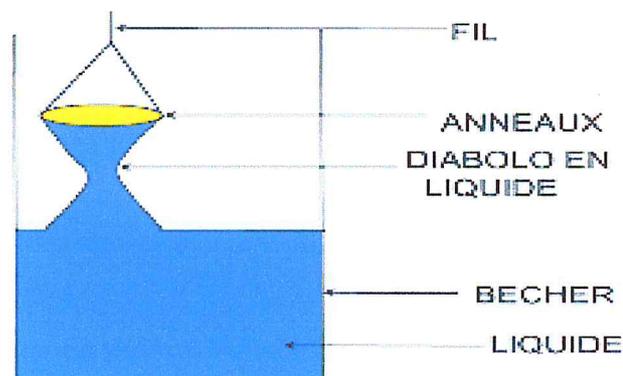


Figure24 : méthode de DuNo y [37]

II-5. La mesure de pH mètre

Pour mesurer le PH de l'OTC, nous avons utilisé un PH mètre de marque **MARTINI instruments Mi 151** (figure 25); qu'est basé sur le rapport entre la concentration en ions H_3O^+ et la différence de potentiel électrochimique qui s'établit dans l'électrode de verre.

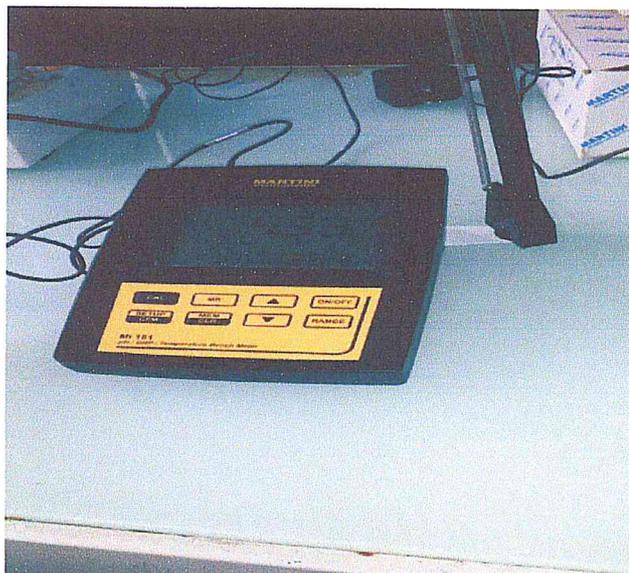


Figure 25 : pH mètre

II-6. La mesure de la conductimétrie

La mesure de la conductimètre de la solution d'OTC, nous avons utilisé un conductimètre (figure 26) de marque **MARTINI instruments Mi 170**; c'est un capteur qui permet de mesurer la capacité d'une solution à conduire le courant entre deux électrodes.

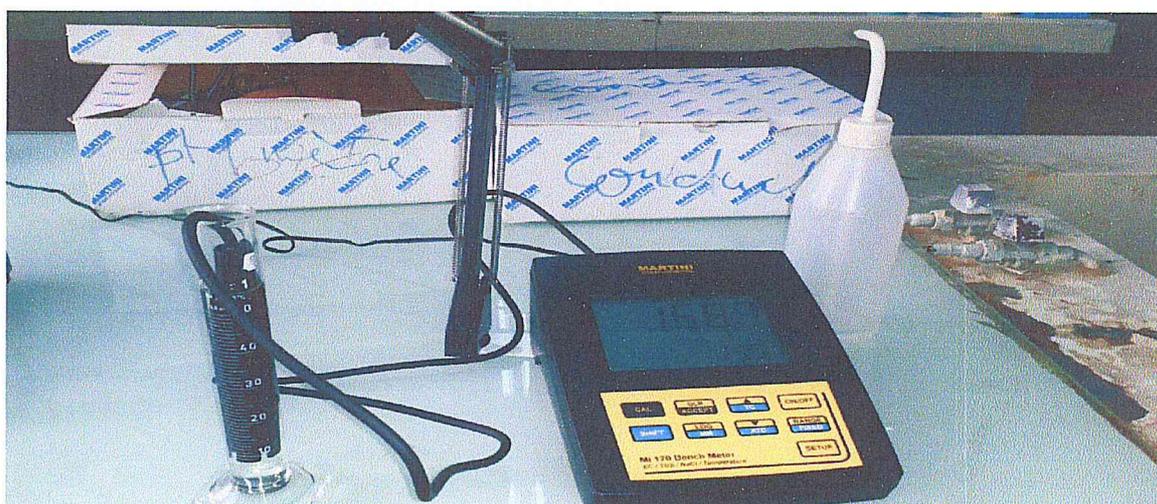


Figure 26 : un conductimètre

III-1. La Microencapsulation

Dans ce chapitre nous intéresserons sur la préparation de deux types des capsules ; le premier type est la préparation des microcapsules vide à base d'une émulsion qu'elle est déjà préparée d'avance. Et le deuxième type est des microcapsules chargées d'un antibiotique qui est l'oxytetracycline à base d'une émulsion aussi.

III-2. Principe de la préparation des capsules

Pour fabriquer une microcapsule, il faut d'abord former une goutte liquide, puis réticuler l'interface de cette dernière pour obtenir une membrane.

III-2-1. Formation des gouttes

Pour fabriquer les gouttes, nous avons besoin d'au moins deux phases non miscibles. Pour un couple liquide/liquide, une phase liquide sera dispersée en gouttes dans l'autre liquide, au moyen d'un tensioactif. La taille des gouttes est calibrée jusqu'à l'ordre du micromètre. Dans notre cas notre émulsion est préparée de deux phases non miscibles ; l'alginate de sodium avec l'huile ; parfois avec l'huile d'olive et d'autre fois par l'huile d'amande les deux phases précédentes sont dispersées l'un dans l'autre à l'aide d'un tensioactif : le tween 80.

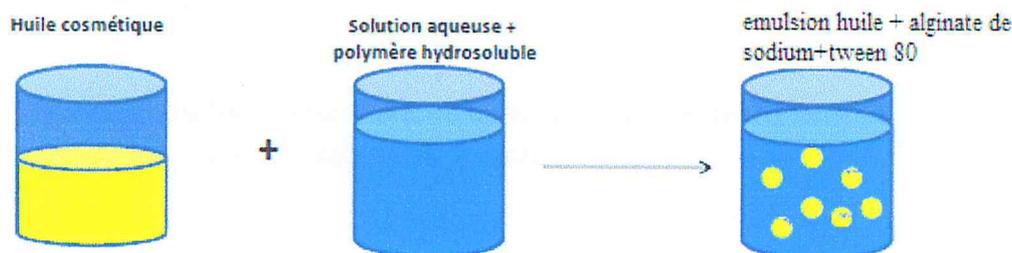


Figure 27 ; représente la formation d'une émulsion

III-2-2. Préparation des capsules vides

III-2-2-1. Les microcapsules à base d'huile d'olive

Dans cette préparation nous avons utilisé l'émulsion préparée avant 3 mois qui contient l'alginate de sodium avec l'huile d'olive et le tensioactif, dans un tube d'essai avec une agitation par le rotamixe à quelque minute pour la formation d'une émulsion.

La deuxième étape est de préparer la solution de CaCl_2 de 7% puis l'homogénéiser et la dégazer à l'aide d'un ultrason.

III-2-2-2. Les capsules vides à base d'huile d'amande

De la même façon que la méthode de préparation pour les capsules vide à base d'huile d'olive, sauf que le point de la stabilité de l'émulsion est changée dans cette préparation ; tel que dans la première préparation nous avons choisir un point dans la phase supérieure de l'émulsion.



Figure 30 : représente le montage de la préparation des capsules

III-2-3. Préparation des capsules chargée d'otc

Dans cette partie nous avons essayé deux méthodes de la préparation des capsules chargées par l'otc, cette différence de préparation juste au niveau de l'état de l'otc à encapsuler quel que soit se forme d'un poudre ou d'une solution mais l'émulsion reste la même ainsi que la méthode d'encapsulation reste la même.

III-2-3-1. Préparation des capsules chargée d'otc sous la forme d'une poudre

La préparation des capsules chargée est la même que la préparation des capsules vides ; c'est-à-dire les même étapes de préparation de l'émulsion précédentes, la différence c'est au niveau de la solution de réticulation.

Nous avons préparé une solution de CaCl_2 de 7%, sous agitation magnétique, on ajoute à cette solution 1g de l'oxytétracycline sous forme d'un poudre et en couvre le bécher totalement par le papier d'aluminium pour éviter la dégradation de l'antibiotique, après on a met la solution dans l'ultrason pour la dégazer,

Dans la dernière étape on injecte l'émulsion goutte à goutte dans la solution de CaCl_2 avec l'otc,

III-2-3-2 Les capsules chargées d'OTC sous la forme d'une solution

La même chose que la préparation des capsules en poudre, seul que la différence est au niveau de la solution de CaCl_2 , on prépare une solution de CaCl_2 de 7% et en même temps on prépare une solution de l'oxytétracycline de 1% après la préparation de deux solutions, on les mélange.

On prend un tel volume de cette solution : qu'est un mélange de CaCl_2 avec l'otc, puis on injecte l'émulsion dans cette solution goutte à goutte.

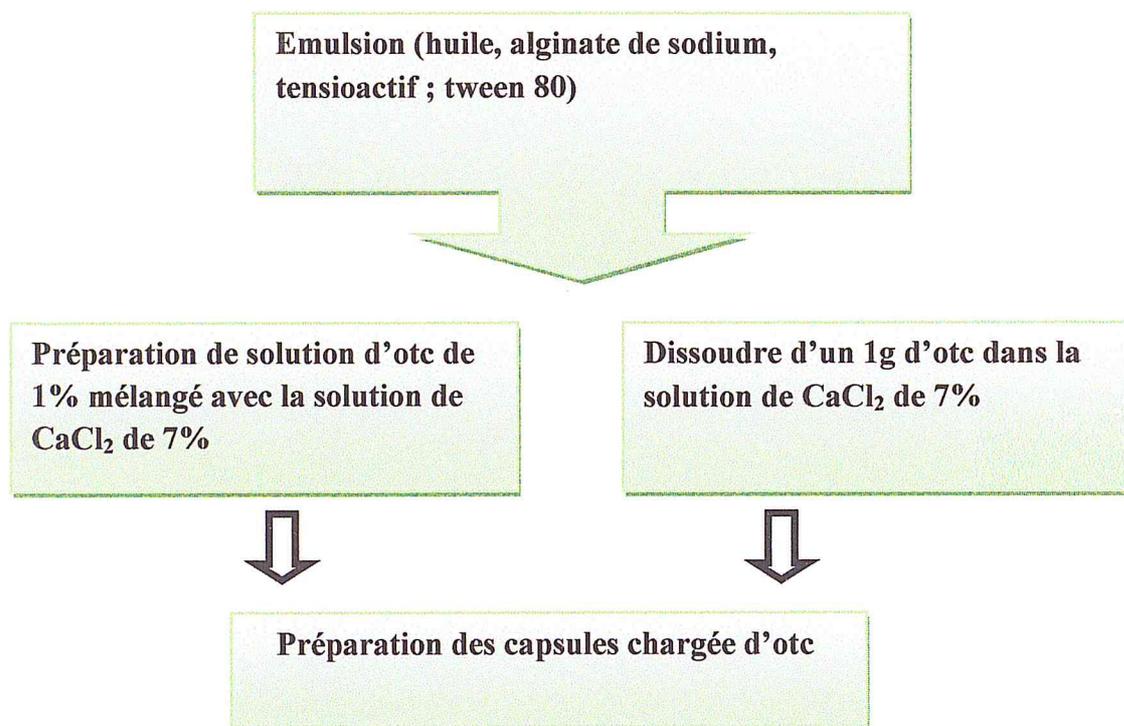


Figure 31 : représente un résumé sur la préparation des capsules chargée par l'OTC.

III-3. La libération d'un principe actif

En fonction de l'application visée, les microparticules sont conçues pour libérer l'espèce, soit de manière déclenchée, soit de manière continue. Les systèmes à libération déclenchée sont généralement des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu par éclatement de cette membrane. La rupture est alors déclenchée, soit par une pression (mécanique ou osmotique), une variation de température, une variation de pH ou encore la dégradation enzymatique de la membrane. Les mécanismes mis en jeu sont, soit la diffusion de l'espèce à travers la matrice, soit la dégradation (érosion) ou dissolution de la matrice ou encore un couplage des deux (Shah et al. 1992).

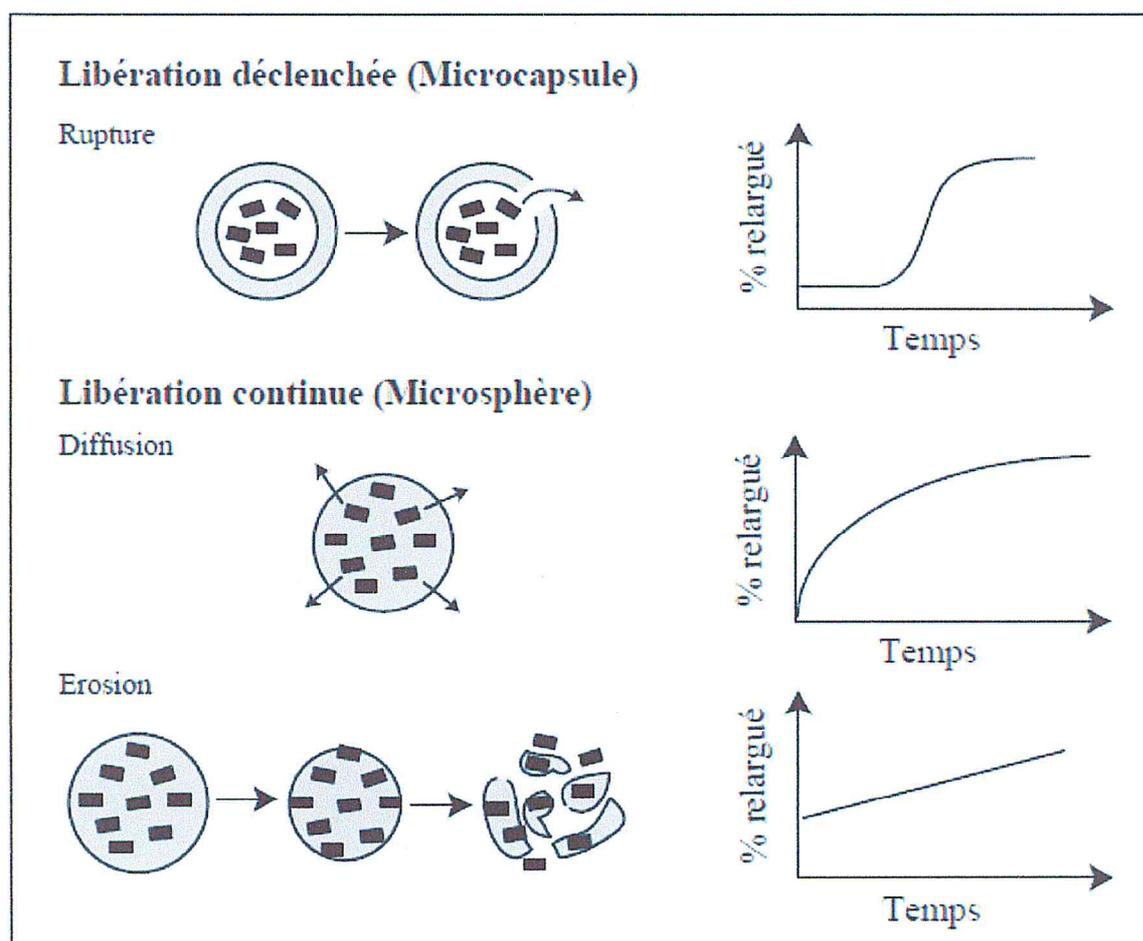


Figure 32 : Représentation schématique des différents modes de relargage des microparticules et allure des cinétiques de relargage (D'après Kreuter, 1994)

Dans cette partie nous avons fait un test de libération de principe actif dans deux milieux de pH déférent pour les deux huiles ; huile d'amande et l'huile d'olive quel que soit Le principe actif sous forme d'un poudre ou solution, ont été réalisées en conditions gastro-intestinales simulées (SGF-SIF), c'est-à-dire, à pH 1,2 et pH 6,8 .ces deux dernier valeurs est pour le but de crée un environnement similaire a les milieux gastrique et intestinale dans le corps humain.

III-3-1.Préparation de la solution tampon SGF

Mode opératoire

On prend 2g de chlorure de sodium avec 7 ml da HCl (37%), on les verser dans un litre d'eau distille.et on ajuste le PH à 1.2.

L'ajustement de PH se fait par l'acide phosphorique pour un PH acide, et la soude pour un PH basique.

III-3-2. Préparation de la solution tampon SIF

Mode opératoire

On prend 12 ml de la solution de NaH_2PO_4 (à 28.4g/l'eau) avec 88ml de la solution de Na_2HPO_4 (à 31.2 g/l'eau), on les verse dans 1 litre d'eau pure. Le PH est fixé à 6.8.

Dans les deux milieux simultanés on prend 8.5 de la solution monobasique (NaH_2PO_4) et 19.5 de la solution dibasique (Na_2HPO_4).



Figure33 : représente les milieux simultanés SIF-SGF

La deuxième étape concerne à verser le mélange des deux solutions ; monobasique et dibasique dans un bécher avec une petite quantité des capsules. Ce dernier et placer dans le thermostat de type BUNSEN 230V avec un ajustement de la température à 37 C°.

La quantité d'oxytetracycline libéré a été déterminée par spectrophotométrie UV/visible (figure 19). de marque VIS SPECTOPHOTOMETER OPTIZEN 1412V.

III-4. Caractérisation des capsules

III-4-1. Taille et structure

Pour déterminer la structure des capsule, nous somme utiliser le microscope électronique pour déterminer la structure, de marque MOTIC ST-30 SERIES.

III-4-2. Microscope Optique

Le microscope est un instrument optique qui donne une image grandie d'un objet en général transparent. Il est constitué d'un banc optique dont une partie se trouve devant l'objet : l'éclairage, l'autre partie derrière l'objet pour l'observation. Nous avons utilisé dans cette étude un microscope optique de type LEICA DM750M (figure 35).

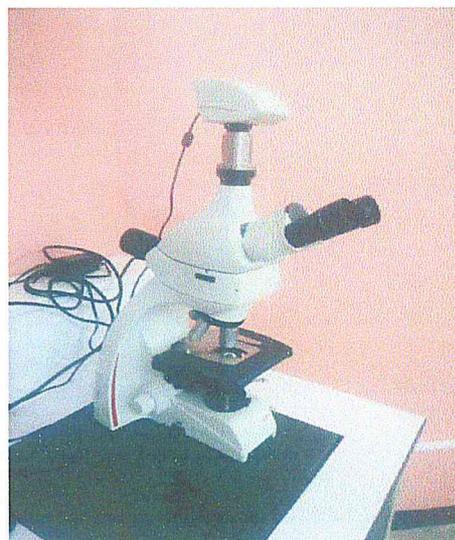


Figure 34 : microscope optique

III-4-3. Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X est une technique puissante pour résoudre de nombreux problèmes industriels et technologiques dès lors que les matériaux considérés sont cristallins : elle peut être en effet utilisée pour le suivi de production dans une usine (contrôle de la qualité), dans les cimenteries, les fabriques de céramique, mais aussi dans l'industrie pharmaceutique. Cela sert notamment à vérifier que l'on a bien obtenu le produit sous la forme cristallographique désirée (polymorphisme) ou qu'on n'a pas fabriqué une autre molécule de même formule, mais de forme différente (isomérisme).

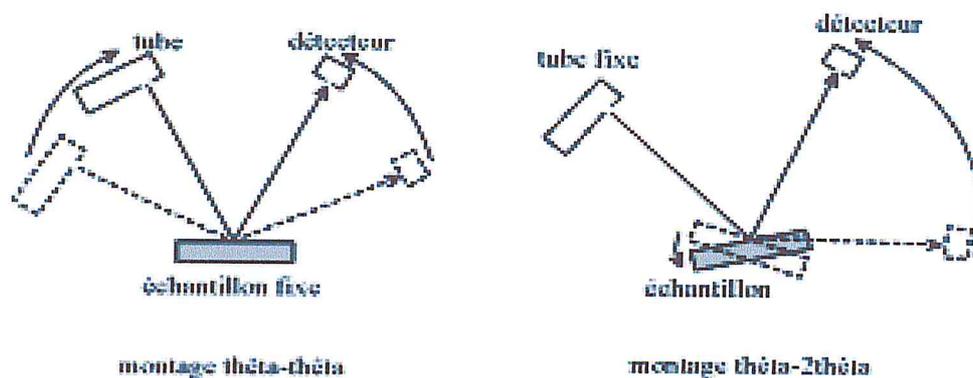


Figure 35 : Modèles de fonctionnement des diffractomètres

Résultats et discussion

I-1 : Introduction :

Cette partie présente les résultats expérimentaux obtenus au cours de cette recherche ; et les diagrammes pseudo ternaire ; ainsi que les interprétations et discussions portant sur ces résultats.

I-2 : Diagramme de pseudo ternaire.**I-2-1 :Phase inférieurs**

Les résultats de phase inférieurs sont présentés dans le tableau suivant

Tableau 1: Phase inférieur : (huile d'olive + alginate + solution de dosage «TA»).

Numéro du tube	1	2	3	4	5	6	7
Masse du tube vide(g)	23.34	23.07	23.33	23.46	23.25	23.42	23.18
Masse d'huile d'olive(g)	0.125	0.25	0.375	0.5	0.625	0.75	0.875
Masse d'alginate(g)	0.875	0.75	0.625	0.5	0.375	0.25	0.125
Masse de tube après dosage(g)	24.91	24.47	24.68.	25.28	24.76	25.07	24.90
Masse de (Huile +TA+ Alginate) (g)	1.57	1.40	1.35	1.82	1.51	1.65	1.72
Masse de TA (g)	0.57	0.40	0.35	0.82	0.51	0.65	0.72
% Huile d'olive	0.08	0.18	0.29	0.28	0.41	0.45	0.50
% Tensio-actif	0.363	0.285	0.26	0.45	0.34	0.394	0.42
% Alginate	0.56	0.54	0.46	0.27	0.25	0.15	0.07

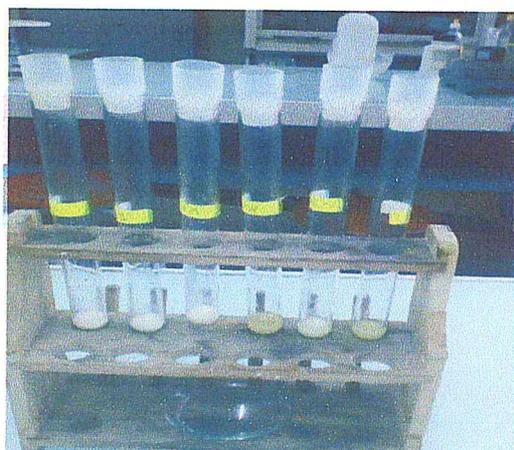


Figure 36 : Tubes à essai après le dosage (H/Alg/TA).



Figure 37 : Tube à essai après 2 mois de dosage (H/Alg/TA).

D'après les tubes à essai nous avons remarqué que l'aspect liquide ou visqueux à température ambiante, l'aspect de l'émulsion à température ambiante ($T=20^{\circ}\text{C}$) montre deux couleurs d'émulsion différentes.

La couleur de l'émulsion est blanc laiteuse sous forme de crème pour les tubes à essai numéros (1.2.3.5.7) (voir le figure 37).

Et la deuxième couleur de l'émulsion est de couleur jaune pâle et assez visqueuse pour les tubes à essai numéro (4.11.13.14).

La couleur blanche due à l'utilisation de quantité d'huile d'olive inférieure à celle de l'alginate de sodium ; donc prenant la couleur de la quantité prédominante.

Aussi le jaune pâle indique également que la quantité d'huile d'olive est abondante dans le mélange par rapport à la quantité de l'alginate de sodium.

I-2-2 : Phase supérieur

Les résultats de phase supérieurs sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 2: Phase supérieurs : (huile + TA +solution de dosage « alginate de sodium »).

Numéro du tube	8	9	10	11	12	13	14
Masse du tube vide(g)	23.32	23.51	23.50	23.27	23.09	23.30	23.07
Masse d'huile d'olive(g)	0.125	0.25	0.375	0.5	0.625	0.75	0.875
Masse de tension actif(g)	0.875	0.75	0.625	0.5	0.375	0.25	0.125
Masse de tube après	29.19	29.24	29.50	29.45	29.27	29.12	29.09

dosage(g)							
Masse de (Huile +TA+ Alginate) (g)	5.87	5.73	5.74	6.18	6.18	5.82	6.02
Masse d'alginate (g)	4.87	4.73	5.00	5.18	5.18	4.82	5.02
% Huile d'olive	0.02	0.04	0.06	0.08	0.10	0.13	0.15
% Tensio-actif	0.15	0.13	0.10	0.08	0.06	0.04	0.02
% Alginate de sodium	0.83	0.82	0.87	0.84	0.84	0.82	0.83

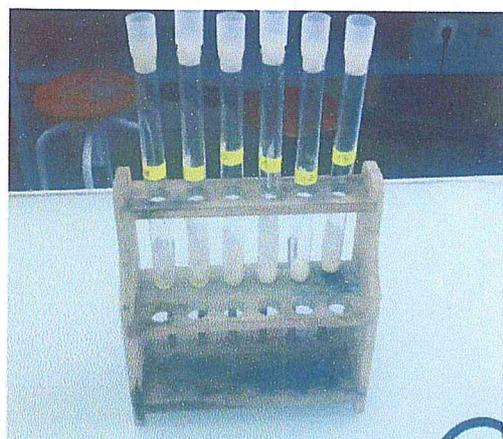


Figure 38: Tubes à essai après le dosage (H/TA/Alg).



Figure 39 : Tubes à essai après 2mois de Dosage (H/TA/Alg).

- Dans cette phase l'aspect très visqueux et de couleur blanche pour chaque tube d'émulsion.

Nous notons que lorsque nous nous dosons par l'alginate ; le mélange est très visqueux par rapport à ce que nous nous dose par tensioactif (Tween 80) ; car dans l'émulsion ou nous utilisons le tween 80 comme tensioactif ; la formation d'émulsion était plus rapide par rapport la formation d'émulsion quand ont dosons par l'alginate.

I-2-3 .Cas ou T=40 c°.

I-2-3-1.Phase supérieur :

Les résultats de phase supérieurs sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3: Phase supérieurs : (huile + TA +solution de dosage « alginate de sodium ») à T=40c°.

Numéro du tube	1	2	3	4	5
Masse du tube vide(g)	15.10	15.10	15.32	15.30	15.07
Masse d'huile d'olive(g)	0.125	0.25	0.375	0.5	0.625
Masse de tension actif(g)	0.875	0.75	0.625	0.5	0.375
Masse de tube après dosage(g)	17.36	16.90	16.84	16.48	16.89
Masse de (Huile +TA+ Alginate) (g)	2.26	1.8	1.52	1.18	1.82
Masse d'alginate (g)	1.26	0.8	0.52	0.18	0.82
% Huile d'olive	0.05	0.13	0.24	0.42	0.34
% Tensio-actif	0.39	0.42	0.41	0.42	0.21
% Alginate de sodium	0.56	0.44	0.34	0.15	0.45

I-2-3-2.Phase inférieure :

Les résultats de phase inférieurs sont présentés dans le tableau suivant

Tableau 4: Phase inférieure : (huile + alginate de sodium + solution de dosage «TA» à T=40c°.

Numéro du tube	6	7	8	9	10
Masse du tube vide(g)	15.19	15.24	15.09	15.40	15.24
Masse d'huile d'olive(g)	0.125	0.25	0.375	0.5	0.625
Masse d'alginate(g)	0.875	0.75	0.625	0.5	0.375
Masse de tube après	16.44	16.54	16.47	16.72	16.62

dosage(g)					
Masse de (Huile +TA+ Alginate) (g)	1.25	1.3	1.38	1.32	1.38
Masse de TA (g)	0.25	0.30	0.38	0.32	0.38
% Huile d'olive	0.1	0.19	0.27	0.37	1.64
% Tensio-actif	0.2	0.23	0.27	0.24	0.27
% Alginate	0.7	0.57	0.45	0.37	0.27

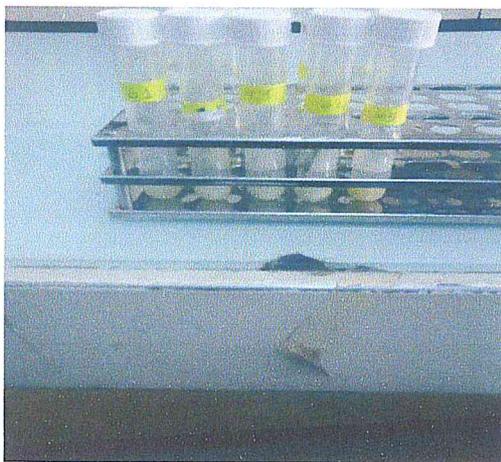


Figure40: Tubes à essai après le dosage de : (H+ TA +Alginate) à T=40c°.

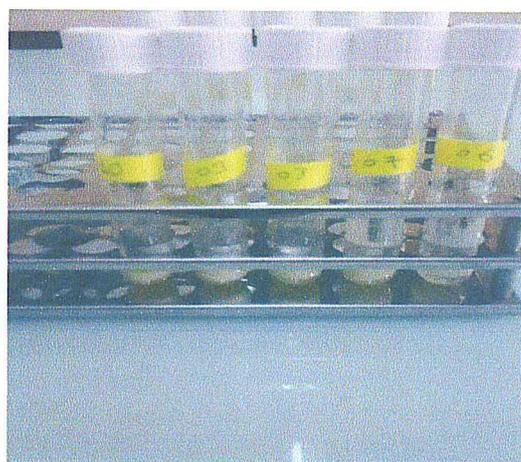


Figure41 : Tubes à essai après dosage (H+Alginate+TA) à T=40c°.

Dans cette expérience ; nous avons mélangé (H/Alginate/TA) sous une température de 40 degrés (T=40c°) en utilisant un bain thermostat. Nous avons remarqué que l'émulsion est de couleur jaune clair et de l'aspect liquide ou visqueux (tubes à essais figure 41et 42).

D'autre part ; nous avons noté que l'émulsion s'est formé en peu de temps par rapport aux expériences précédentes que nous avons faites à basse température.

I-2-4.Cas ou (C=1%).

Tableau 6 :représente les deux phases à C=1% :

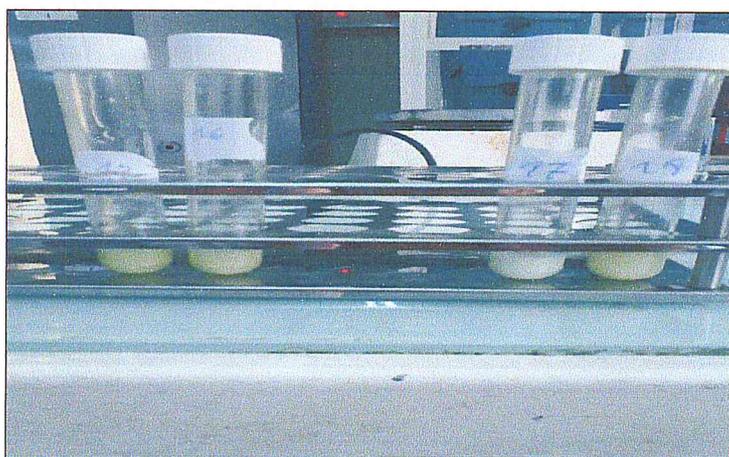
*Phase inférieurs :(Huile+Alginate+solution de dosage « Tween80 »).

*Phase supérieurs : (Huile + TA +solution de dosage « Alginate »).

Les résultats de phase inférieurs et supérieurs sont présentés dans le tableau suivant

Tableau 6: Les résultats de phase inférieurs et supérieurs à C=1%

Numéro du tube	Phase inférieurs		Phase supérieurs	
	15	16	17	18
Masse du tube vide(g)	15.23	15.32	15.19	15.32
Masse d'huile d'olive(g)	0.5	0.625	0.5	0.625
Masse de TA(g)	0.4	0.21	0.5	0.375
Masse de tube après dosage(g)	16.63	16.53	16.44	17.59
Masse de (Huile +TA+ Alginate) (g)	1.4	1.21	1.25	2.27
Masse d'alginate (g)	0.4	0.85	0.25	1.27
% Huile d'olive	0.36	0.52	0.4	0.27
% Tensio-actif	0.28	0.17	0.4	0.16
% Alginate de sodium	0.36	0.30	0.2	1.79

**Figure42 :** les tubes à essai après dosage à C=1% de l'alginate.

Dans ce cas ; nous avons remarqué que la formation de l'émulsion à concentration 1%de l'alginate est plus rapide que la formation d'émulsion à 2%.

Ainsi ; nous avons notons que l'aspect de cette émulsion est sous forme de crème et la couleur jaune claire pour les tubes à essai (15 ; 16 ; 18) et blanche pour le tube à essai (17).

Et on note que la formation d'émulsion à C=1% consommé une petite quantité de l'alginate par rapport la formation d'émulsion à C=2% à cause de concentration de solution de l'alginate.

I-3 : Tracer les diagrammes de pseudo-ternaires :

I-3-1-pour l'émulsion (HO/A/TA) et (HO/TA/A) :

Les résultats obtenus sont tracer dans un diagramme avec logiciel « origine »

Tableau 7: Différentes proportions d'alginate, huile et TA d'une émulsion

N° du tube	%HUILE(X)	%TA(Y)	%Alginate(Z)
Phase inferieur			
1	0.08	0.36	0.56
2	0.18	0.28	0.54
3	0.29	0.26	0.46
4	0.28	0.45	0.27
5	0.41	0.34	0.25
6	0.45	0.39	0.15
7	0.50	0.42	0.07
Phase supérieur			
8	0.02	0.15	0.83
9	0.04	0.13	0.82
10	0.06	0.10	0.87
11	0.08	0.08	0.84
12	0.10	0.06	0.84
13	0.13	0.04	0.82
14	0.15	0.02	0.83



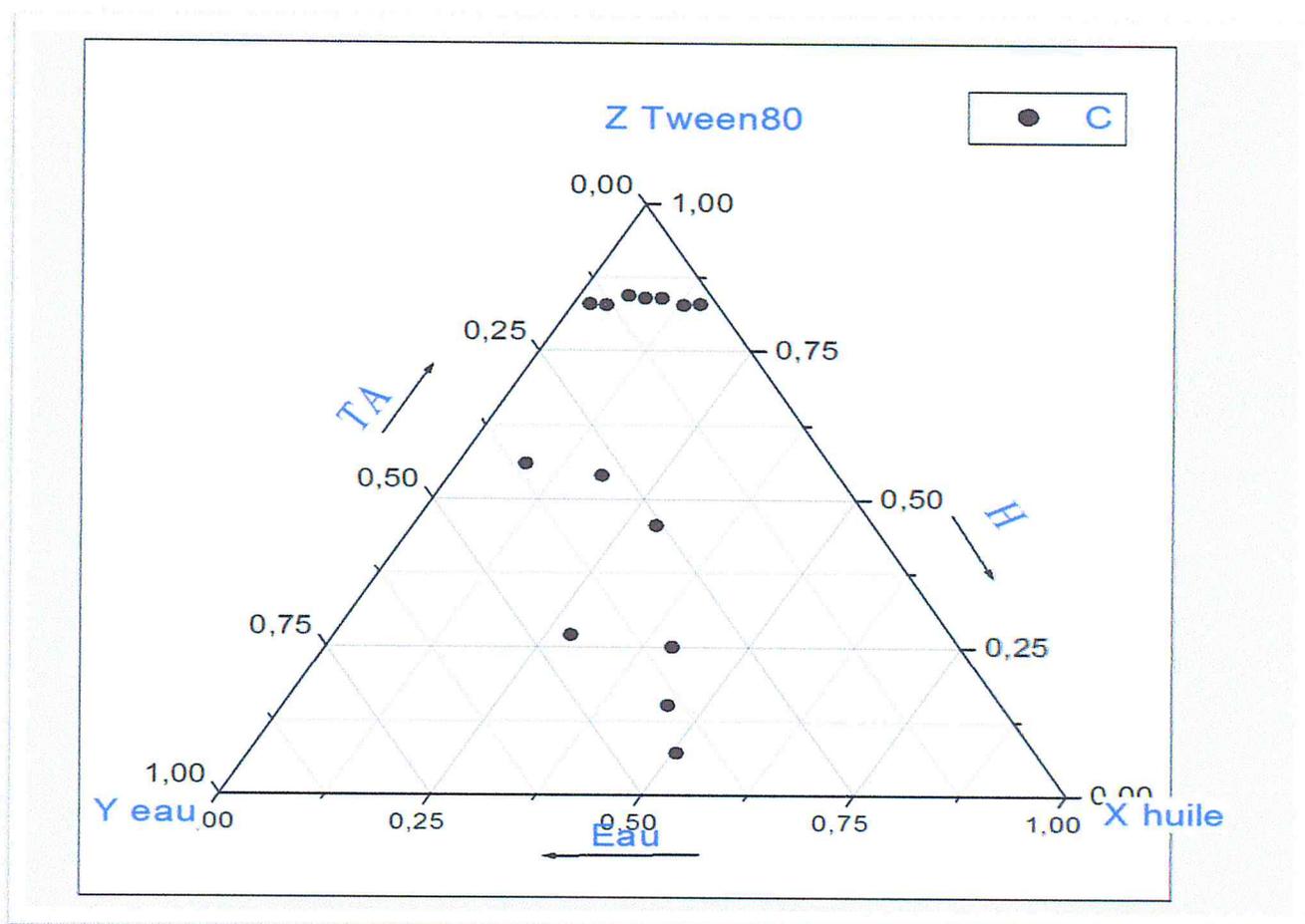


Figure 43 : Diagramme de pseudo ternaire (Huile/Alginat/TA).

Diagramme de pseudo ternaire permet d'écrire le passage entre les différentes phases ; Ainsi il permet de pouvoir déterminer la proportion conduisant à des émulsions.

Ce diagramme permet d'identifier graphiquement les mélanges optimaux conduisant à la formation d'émulsion ; mais ce diagramme de phases n'explique pas la stabilité des systèmes ternaires.

I-3-2-Pour :(HA /Alginat/TA).

Les résultats obtenus sont tracer dans un diagramme avec logiciel « origine »

Le diagramme est à l'annexe.

Tableau C : Déféréntes proportions d'alginat, huile d'amande et TA d'une émulsion est à l'annexe.

I-3-3.pour l'émulsion à T=40c°.

Les résultats obtenus sont tracer dans un diagramme avec logiciel « origine »

Tableau 8 : Différentes proportions d'alginate, huile et TA d'une émulsion.

N° du tube	%HUILE(X)	%TA(Y)	%Alginate(Z)
Phase inférieur			
6	0.10	0.20	0.70
7	0.19	0.23	0.57
8	0.27	0.27	0.45
9	0.37	0.24	0.37
10	1.64	0.27	0.27
Phase supérieur			
1	0.05	0.39	0.56
2	0.13	0.42	0.44
3	0.24	0.41	0.34
4	0.42	0.42	0.15
5	0.34	0.21	0.45

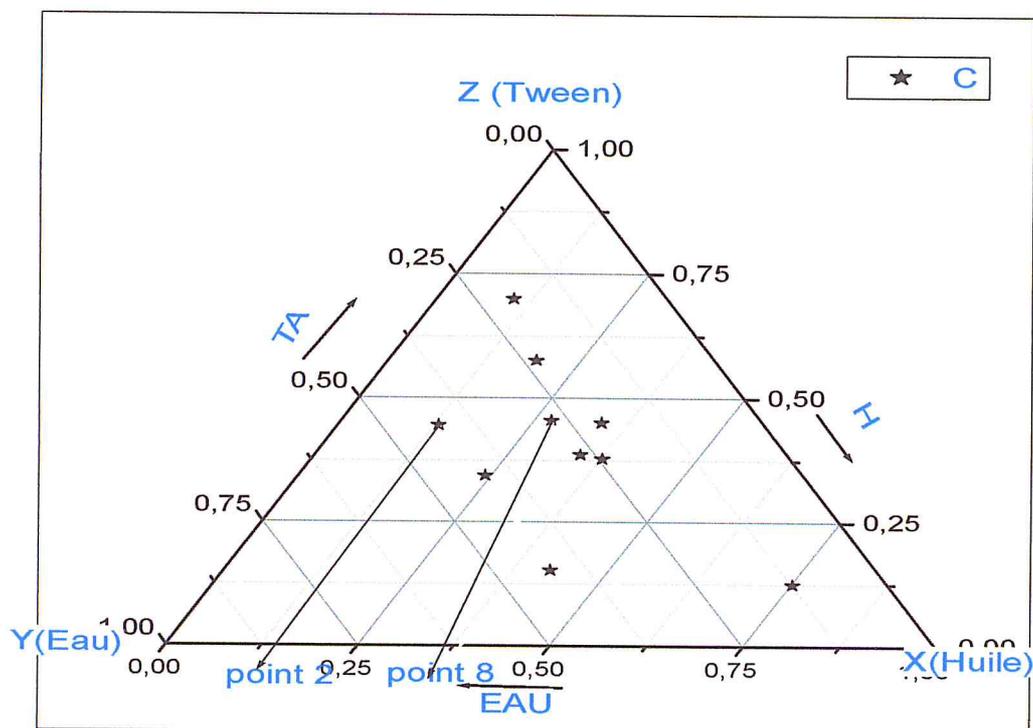


Figure 44: Diagramme de pseudo ternaire (Huile/Alginat/TA) à $T=40^{\circ}\text{C}$.

D'après le diagramme de pseudo ternaire on remarque le passage entre la phase inférieure et la phase supérieure; ainsi le point 8 et point 2 reste stable après 2 mois de stockage.

I-3-4. Pour l'émulsion (TA /Alginat/HO) à $T=15^{\circ}\text{C}$.

Les résultats obtenus sont tracer dans un diagramme avec logiciel « origine »

Le diagramme est à l'annexe.

Tableau 9 : Différentes proportions TA, alginat ; huile d'une émulsion à $T=15^{\circ}\text{C}$. est à l'annexe.

I-3-5. pour l'émulsion (Huile /Alginat/TA) à $c=1\%$.

Les résultats obtenus sont tracer dans un diagramme avec logiciel « origine ».

Tableau 10: Différentes proportions d'alginat, huile et TA d'une émulsion.

N° du tube	%HUILE(X)	%TA(Y)	%Alginat(Z)
Phase inférieure			
15	0.36	0.28	0.36
16	0.52	0.17	0.30

Phase supérieur			
17	0.4	0.4	0.2
18	0.27	0.16	1.79

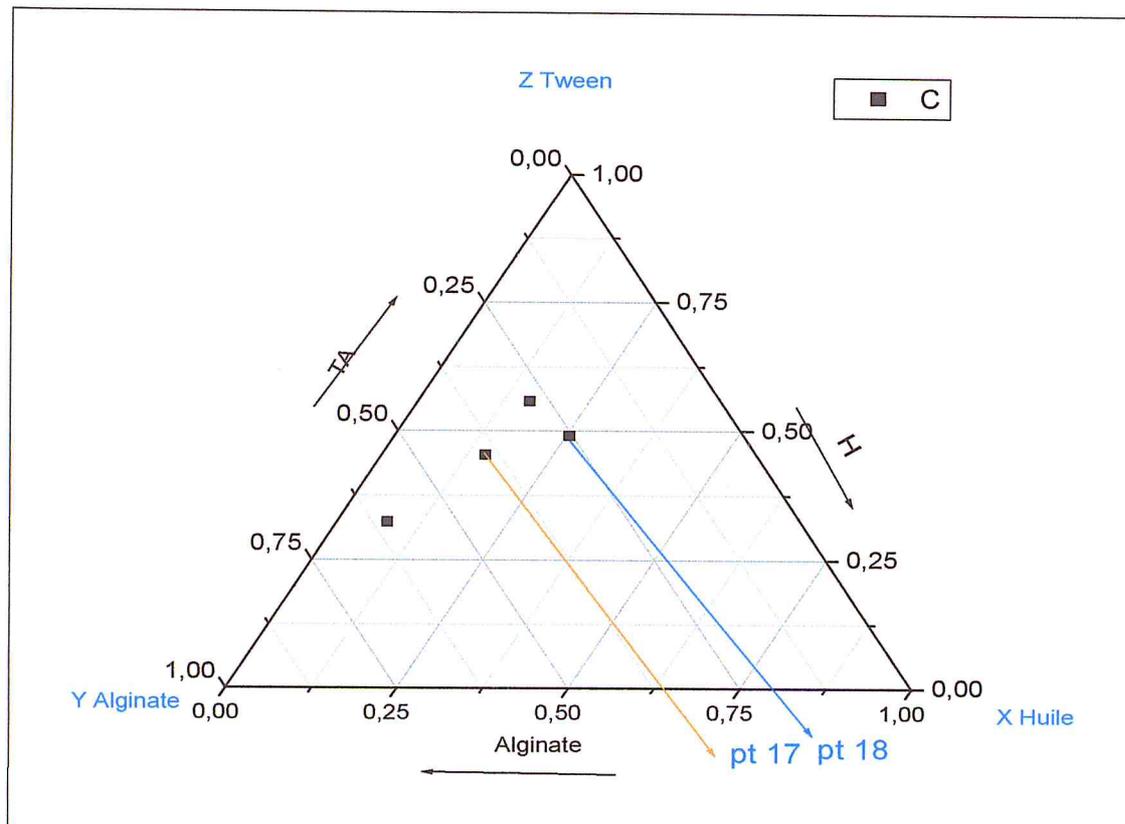


Figure 45 : Diagramme de pseudoternaire (Huile/Alginate/TA) à $c=1\%$.

Ces diagrammes de phase n'expliquent pas la stabilité ou l'instabilité des systèmes ternaires, ils ne font que décrire le passage entre les différentes phases et illustrent la Conséquence de la variation de la concentration de l'un ou de tous les constituants sur le système. Ils permettent également de pouvoir déterminer les concentrations conduisant à des émulsions fines, correspondant aux critères requis pour une stabilisation maximale.

La méthode des diagrammes ternaires permet d'évaluer le comportement de phase du surfactif en présence d'eau et d'huile. Dans notre cas, nous avons choisi d'explorer la partie basse du diagramme ternaire, c'est à dire pour des proportions inférieures à 50% de surfactifs.

I.4 : Les Spectres obtenus par spectroscopie Infra-Rouge :

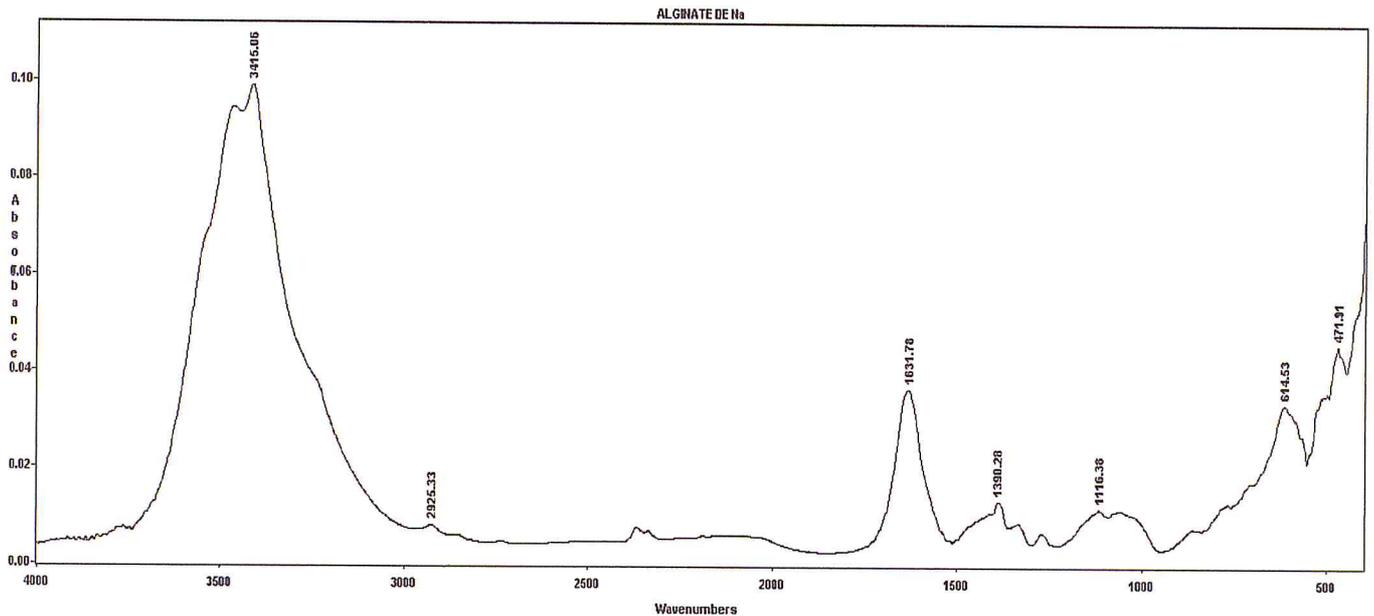
I-4-1.Spectre d'alginate de sodium

Figure 46 : Spectre TFIR de l'alginate de sodium.

- **Interprétation de spectre « D'alginate de sodium » :**

La bande, 3415.06cm^{-1} , une large bande caractéristique des groupements OH.

La bande 2925.4958cm^{-1} ; bande caractéristique des groupements C-H.

La bande 1631.78cm^{-1} ; bande caractéristique des groupements carboxylate COO asymétrique

La bande 1390.28cm^{-1} ; bande caractéristique des groupements carboxylate COO symétrique

La bande 1116.38cm^{-1} bande caractéristique des groupements C-O-C.

La bande 614.53cm^{-1} et 471.91cm^{-1} bande caractéristique d'un composés cyclique.

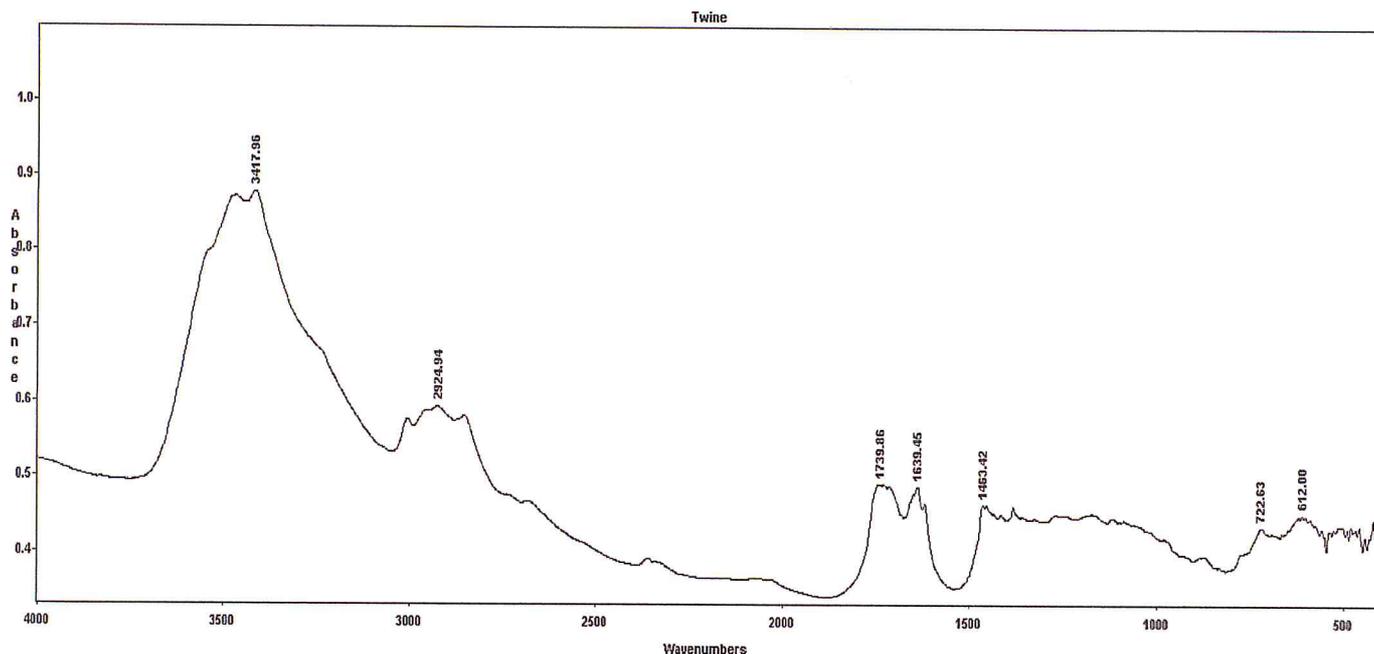
I-4-2.Spectre de Tension actif « Tween 80»

Figure 47: Spectre TFIR de Tensioactif « Tween 80 »

- **Interprétation de spectre « Tween 80» :**

Le bande, 3417.96cm-1 dans le spectre de Tween indiquent la vibration des formations d'élongation des groupements N-H.

La bande 2924.94 cm-1 une bande qui correspond à des groupements N-H.

Les bandes 1739.89 cm-1 ; correspond à des groupements amides soit C=O N-H.

La bande 1639.45cm-1, correspond à la vibration de l'élongation des groupements C=C.

1463.42cm-1 :une bande qui correspond à des groupements phénols ; des acides ou bien des dérivés nitrates

Les bandes 722.63 cm-1,612.00 cm- dans le spectre de tween respectivement attribuées à la vibration déformation des groupements Csp²-H.

- ❖ Nous avons eu de la chance au niveau de laboratoire universitaire d'analyser l'huile d'olive et l'huile d'amande par spectroscopie Infra-Rouge et obtenu les spectres suivants :

❖ I-4-3.Spectre de L'huile d'olive

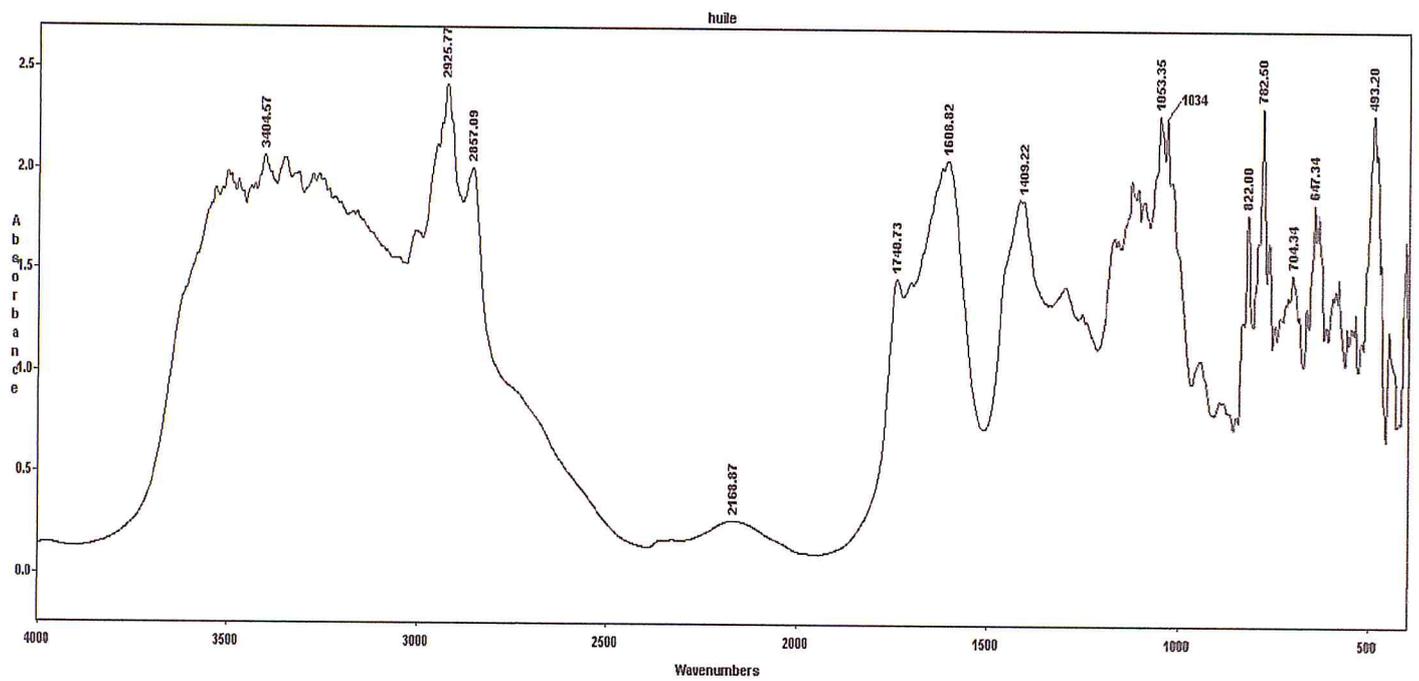


Figure 48: Spectre TFIR de Huile d'olive.

I-4-4.Spectre de L'huile d'amande :

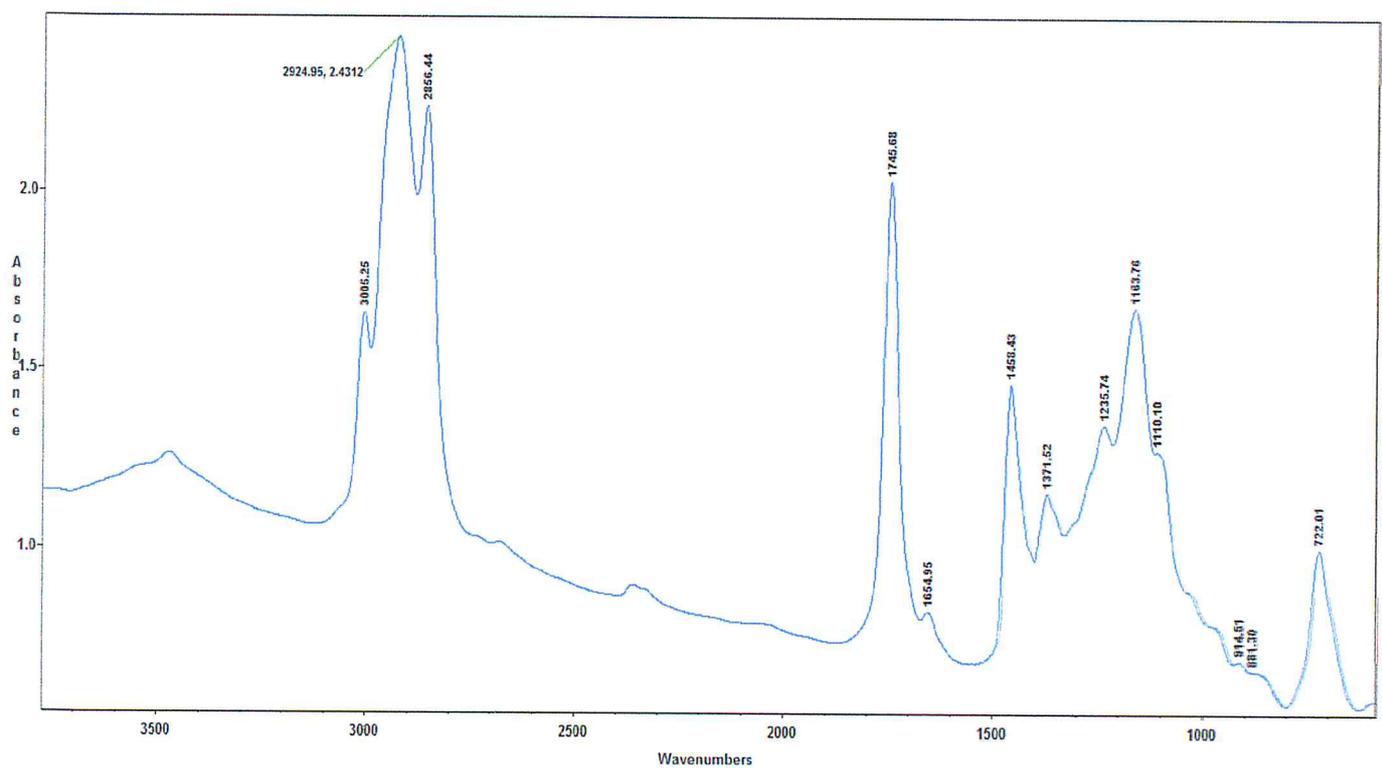


Figure 49: Spectre TFIR de l'huile d'amande.

II-1.dosage spectrophotométrie

Le tableau suivant exprime la variation de l'absorbance en fonction de la variation de la concentration de l'oxytetracycline.

Ces concentration obtenue par une dilution successive de la solution mère d'OTC de concentration $C_0=0.25\text{mg/ml}$.

C (mg/ml)	0.036	0.031	0.028	0.025	0.023
Absorbance	0.978	0.851	0.758	0.742	0.592

II-1-1.la courbe d'étalonnage

La courbe d'étalonnage pour l'oxytetracycline, représente l'absorbance en fonctions de la variation de la concentration, représente par la **figure 50** :

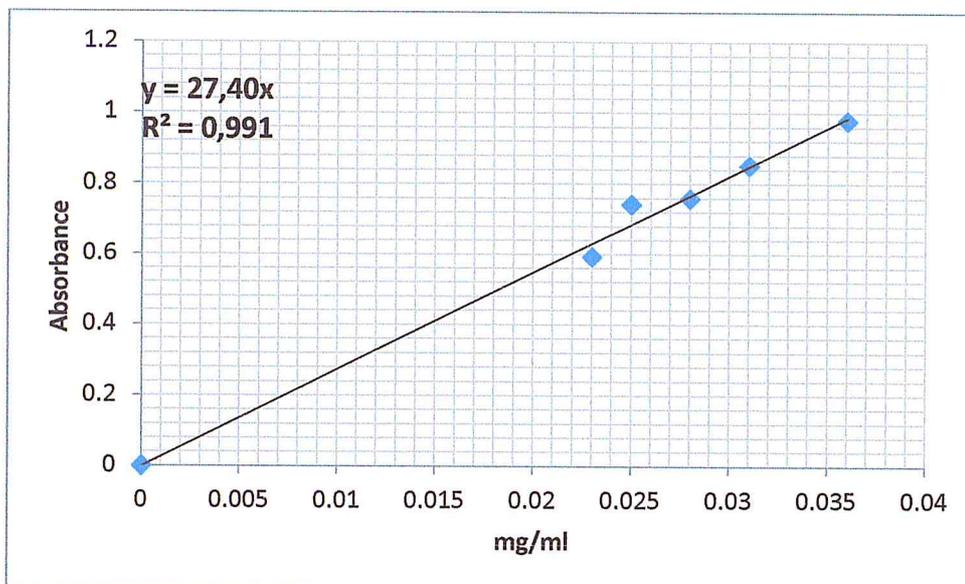


Figure 50 : courbe d'étalonnage pour l'OTC

$$a=27.40$$

C'est avec cette valeur (27.40) qu'on va calculer la concentration qu'on veut : par la formule $[] \text{ mg/ml} = \text{DO mesure} / a * \text{facteur de dilution}$.

II-2. pH mètre

La valeur de PH obtenue pour l'oxytetracycline est d'environ 3.78 à une température égale 25 C°.

II-3. Conductimètre

La valeur obtenue est d'environ 168.7 μ S à une température égale à 13.5 C°.

II-4. L'indice de réfraction

Le chiffre obtenu après la mesure de l'indice de réfraction d'OTC est environ de 1.336 à une température de 13 C°.

Pour transformer l'indice de réfraction à une température en 20 C° qu'est généralement utilisée, on va appliquer la formule suivante :

$$n^{20} = n^T + 0.00045 * (T-20)$$

Après le calcul on trouve une nouveau valeur pour l'OTC **1.3328** à une température 20 C°.

II-5. Spectroscopie infrarouge à transformé de fourrier (FTIR)

Le spectre obtenu par FTIR pour OTC est présenté par suivant :

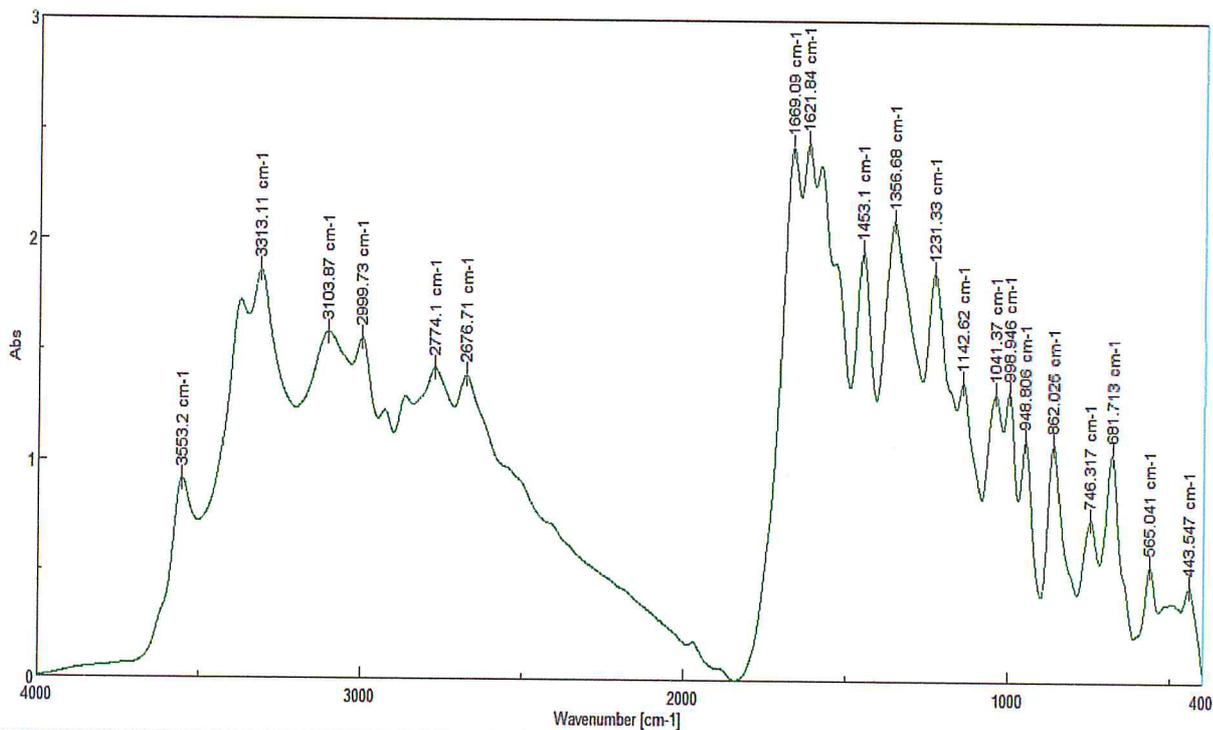


Figure 51 : spectre FTIR

II-5-1. les bandes d'absorption de l'OTC

Liaisons correspondantes	Bande (cm ⁻¹)
OH libre-élongation (variable)	3553.2
OH liée-élongation (forte)	3313.11
=C-H élongation faible (Cis)	3103.87
C-H élongation (forte)	2999.73
Elongation asymétrique de CH ₃	2774.1
C=O (cétone) élongation forte	2676.71
C=O (amide) élongation forte	1669.09
N-H déformation (moyenne)	1621.84
Elongation de C=C aromatique	1453.1
CH ₃ déformation forte	1356.68
C-O aromatique élongation forte	1231.33
C-O alcool élongation (forte)	1142.62
C=C forte	1041.37
C-H déformation hors plan (forte)	998.946
N-H déformation (faible)	948.806
CH aromatique hors plan	862.0.25
OH déformation hors plan	746.317

D'après les résultats trouvés, et selon l'analyse spectroscopie FTIR, on confirme la structure de l'OTC par l'existence des fonctions comprenant les cycles aromatiques.

La fonction alcool OH liée à les cycles aromatique 3353.1 cm^{-1} , la liaison qui caractérise la fonction amide 1621.84 cm^{-1} , les bandes dans la gamme 2774.1 cm^{-1} et 2999.73 cm^{-1} correspond CH_3 liée à la fonction amine.

Toute les autres bandes qui restent sont également détermine les bandes qui caractérisent la structure de l'oxytetracycline.

II-6. La tension superficielle d'OTC

Selon la mesure de la tension superficielle de la solution de l'OTC, on trouve la valeur est égale à $\gamma=61 \text{ mN/m}$ a une température correspond à 15 C° .

III-1. La Morphologie des billes

Les billes obtenues après la synthèse sont sphériques, de taille millimétrique et de couleur blanche pour les capsules vides à base d'huile d'amande et de couleur jaune clair figure 52).

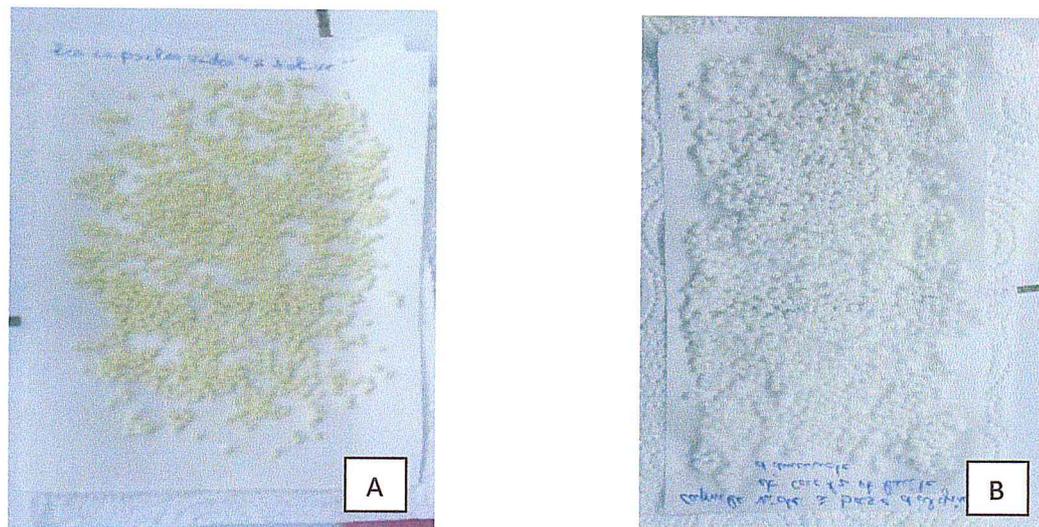


Figure 52 : représente les capsules vides, a)- a base d'huile d'olive .b)-a base d'huile d'amande pour les capsules vides a base d'huile d'olive, concerne les capsules chargée ; la couleur des capsules chargée, pour les capsules chargée d'OTC en solution la couleur est jaune foncé, et les capsules chargée avec l'OTC en poudre la couleur est vert foncé.ces derniers due à la présence du l'OTC encapsulé (la figure 57) .

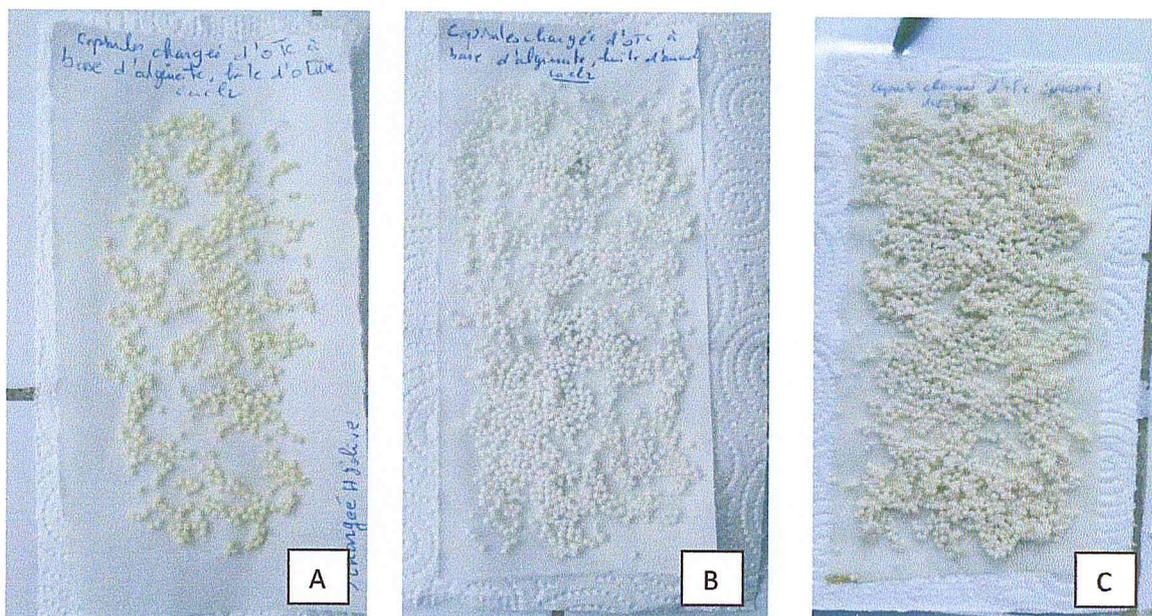


Figure 53 : représente les microcapsules chargées d'OTC, a)-à base d'huile d'olive, b)- a base d'huile d'olive. c)- a base d'huile d'olive (OTC sous forme d'une poudre).

Lors du séchage, elles gardent leur forme ou prennent une forme allongée.

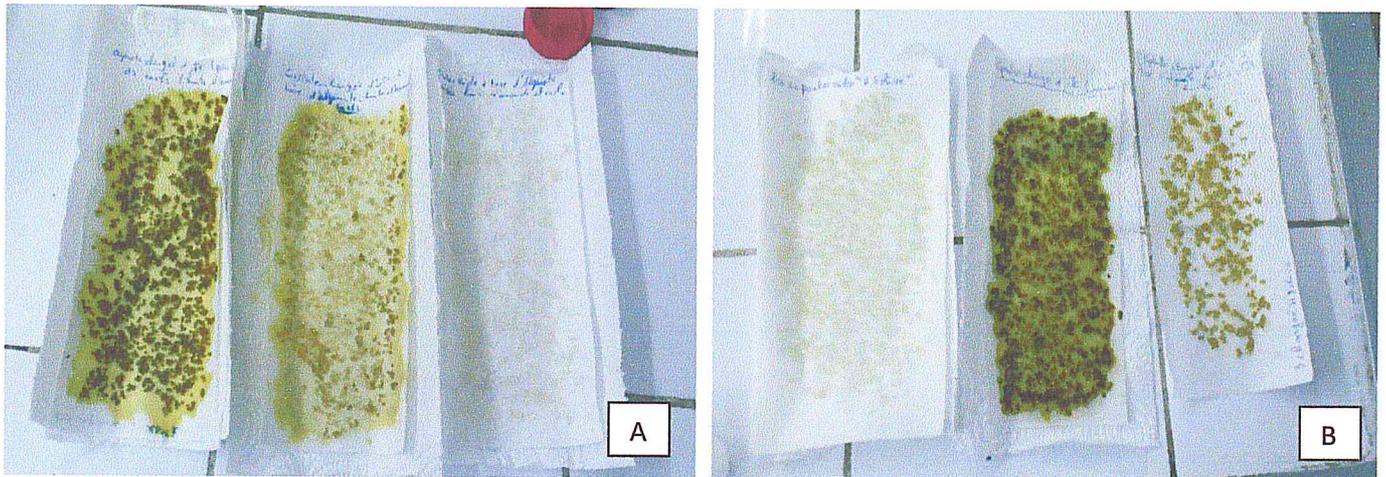


Figure 54 : représente des capsules vides et chargée après le séchage a)-a base d'huile d'amande, b)- a base d'huile d'olive

III-2 : La représentation des microcapsules par microscope électronique et optique

III-2-1. Microscope électronique

L'observation des échantillons par microscope électronique, nous permettrons d'obtenir une image de la surface des capsules ainsi leur forme (figure 595)

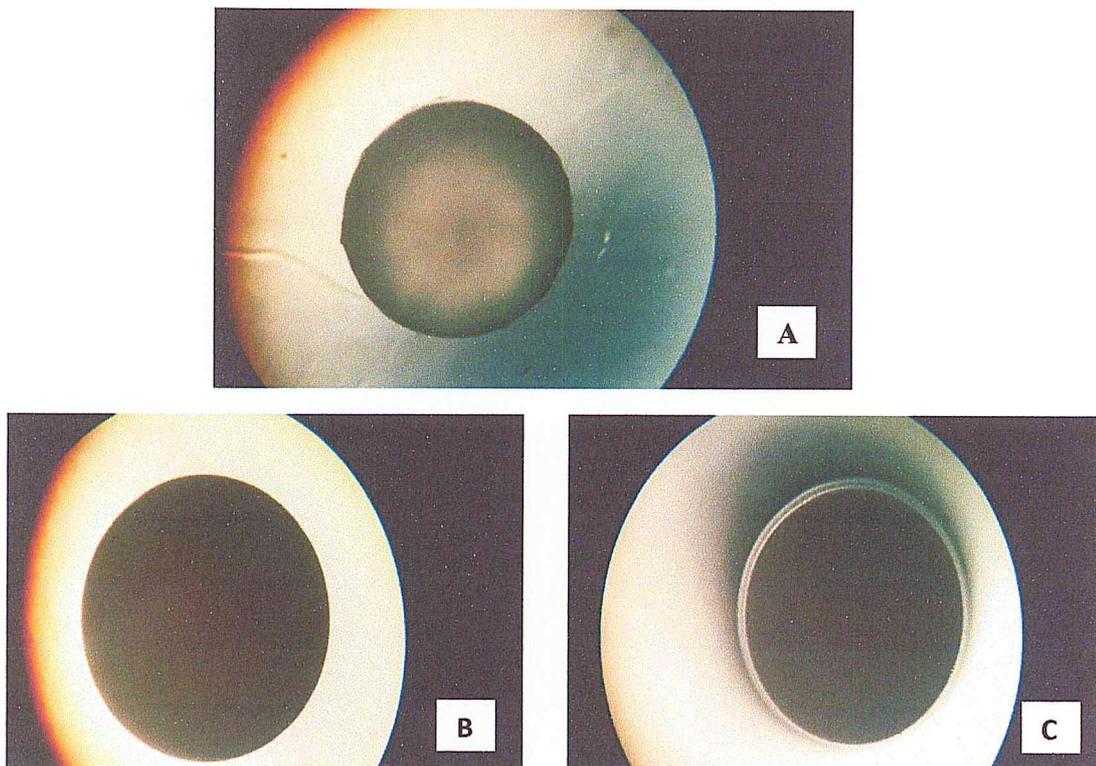


Figure 55 : représente observations des différentes capsules par microscope électronique ; a)-représente capsule vide. b)-capsule chargée d'OTC en poudre .c)-capsule chargée d'OTC en solution.

III-2-2 Microscope optique

Les capsules obtenues après leurs préparations sont sphériques, de taille micro millimétrique.

Les images ci-dessous représentent une capsule vide et une capsule chargée de l'OTC.

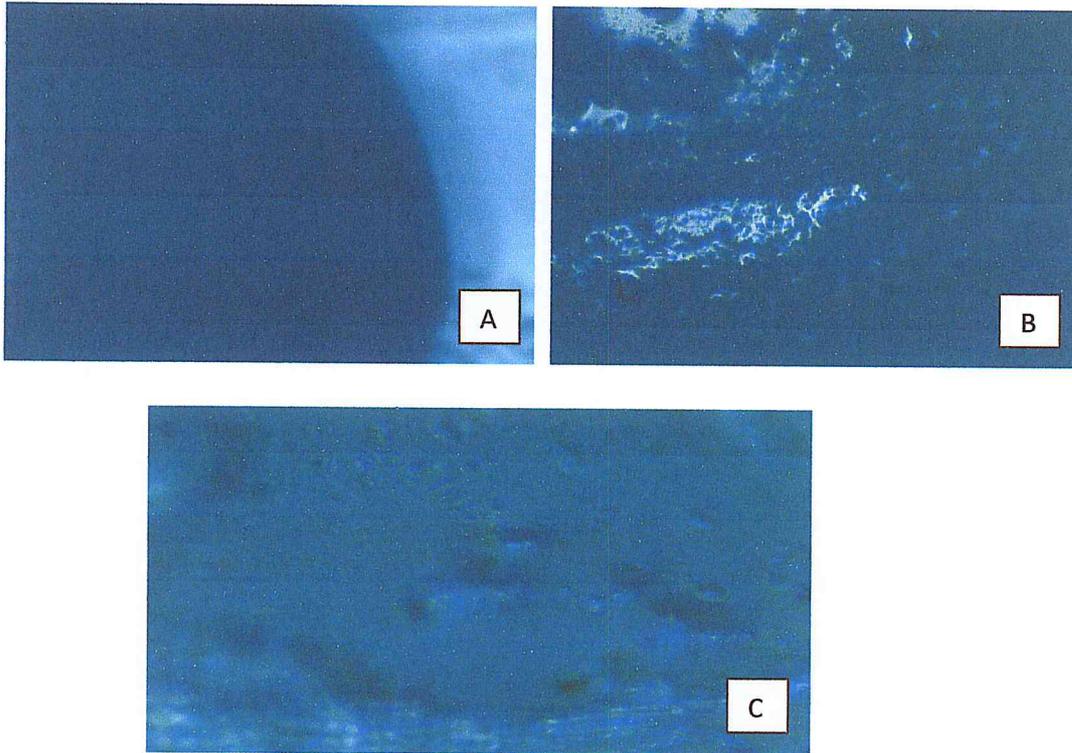
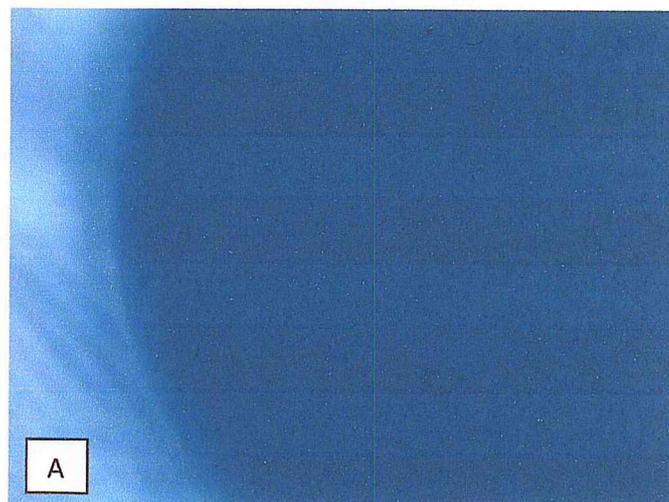


Figure 56 : représente une capsule vide obtenue par un microscope optique d'ordre ;

a)-de $5\mu\text{m}$, b)- $10\mu\text{m}$, c)- $50\mu\text{m}$



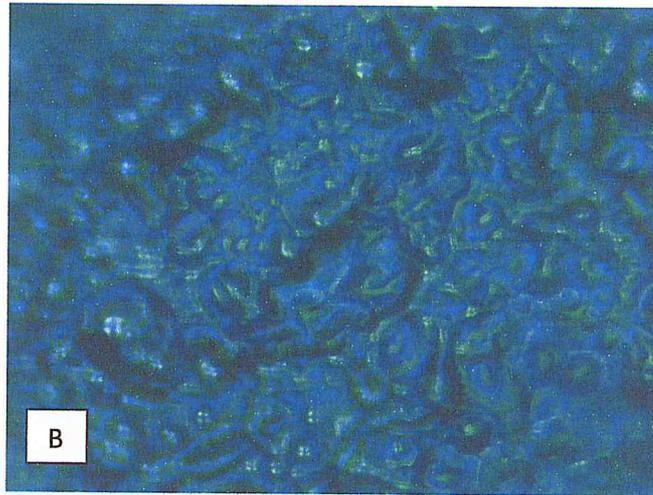


Figure 57 : représente une capsule chargée d'OTC obtenue par microscope optique d'ordre ;
a)-5 μ m, b)-50 μ m

Les images présentées sur les deux figures montrent que toutes les capsules gardent plus ou moins leur forme sphérique.

III-3.spectre IR des capsules (huile d'amande.tween.alginate)

Le spectre IR (Figure 62) présente les bandes d'absorption caractéristiques des groupements fonctionnels

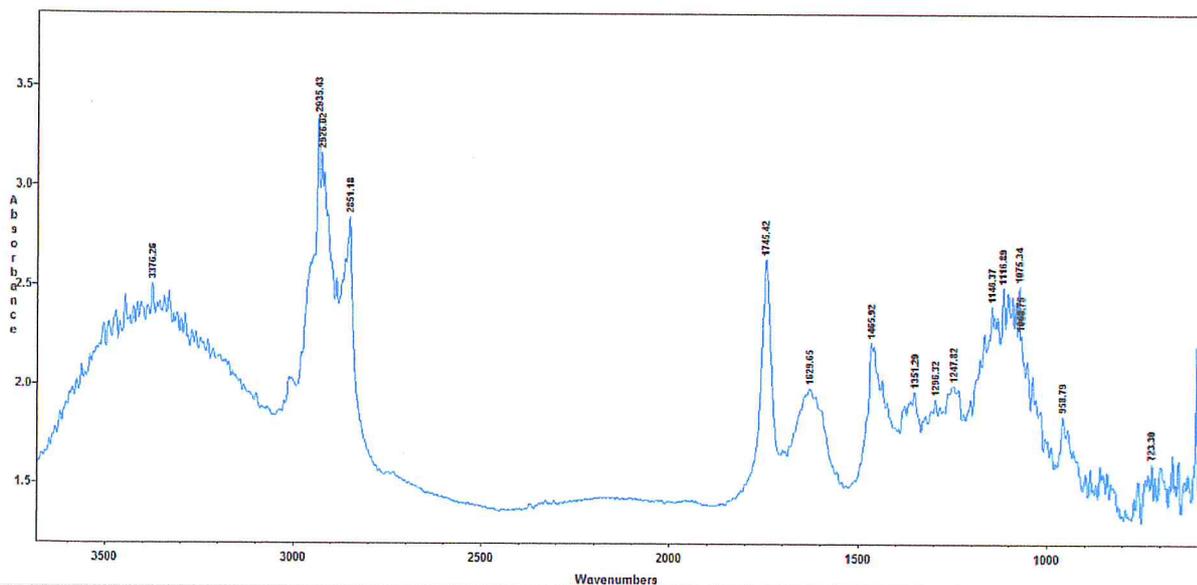


Figure 58 : Spectre IR des capsules vides a base d'huile d'amande

III-3-1. Présentation des résultats :

Dans le spectre des capsules vides à base d'huile d'amande, on observe la bande à 3376.26cm^{-1} due à la vibration d'élongation de groupements O-H libre.

Les bandes 2926.02cm^{-1} et 2935.93cm^{-1} à le groupement CH.

La bande à 2851.18 due à la vibration d'élongation forte des groupements CH_3 .

La bande, 1745.42cm^{-1} due à la vibration des groupements $\text{C}=\text{O}$

La bande 1629.65 indique la vibration d'élongation des groupements COO asymétrique.

Les bandes 1465.92 , 1351.29cm^{-1} dans le spectre attribuées à la vibration déformations des groupements CH.

Les bandes 1296.29 et 1247 indiquent la vibration d'élongation des groupements OH liée.

Les bandes 1146cm^{-1} , 1068cm^{-1} , 1075cm^{-1} une vibration d'élongation forte de groupement CO.

La bande à 1146cm^{-1} représente une vibration d'élongation forte de groupement OH.

La bande 1116cm^{-1} due a la vibration d'élongation de groupement COC.

La bande 723cm^{-1} indique une vibration de déformation des groupements CH_3 et CH_2 .

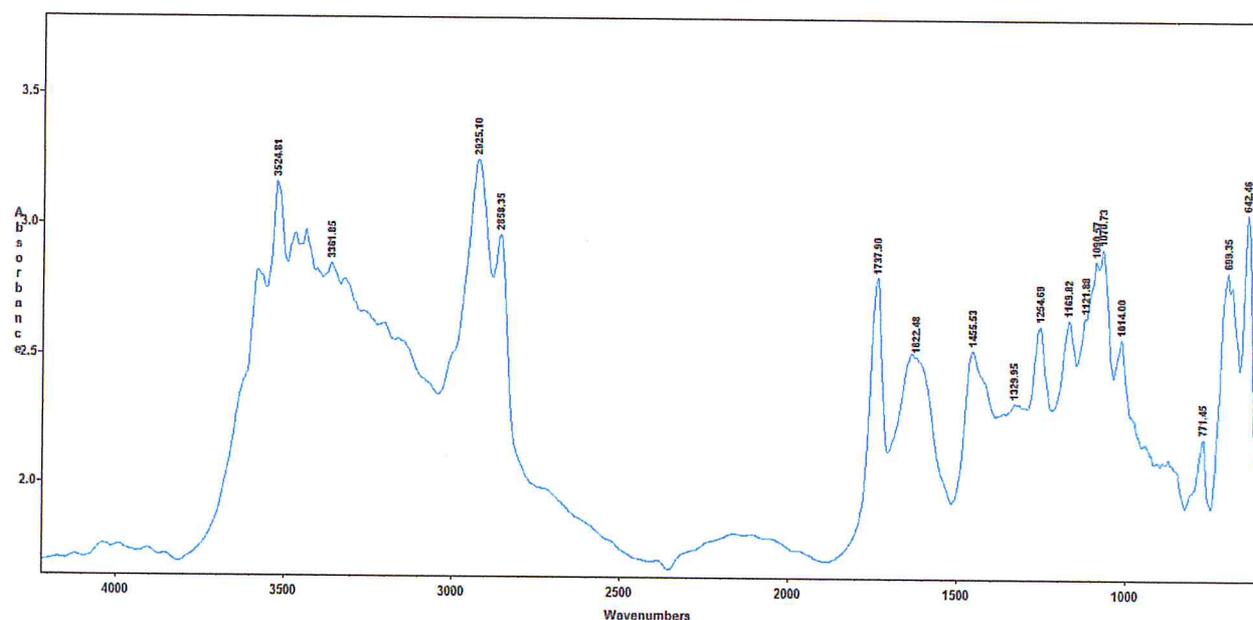


Figure 59 : Spectre IR des capsules chargées d'OTC à base d'huile d'amande.

III-3-2. Présentation des résultats :

Dans le spectre des capsules chargée d' à base d'huile d'amande, on observe la bande à 3524.81cm^{-1} due à la vibration d'élongation de groupements O-H libre.

La bande 3361cm^{-1} a la vibration d'élongation de groupement NH cm^{-1} .

Les bandes à 2925cm^{-1} et 2858cm^{-1} due à la vibration d'élongation forte des groupements CH.

La bande, 1737cm^{-1} due à la vibration des groupements C=O

La bande 1622cm^{-1} indique la vibration d'élongation des groupements C=C.

Les bandes 1455cm^{-1} dans le spectre attribuées à la vibration déformations des groupements CH.

Les bandes 1329.29cm^{-1} indiquent la vibration de déformation de groupement NH.

La bande 1254cm^{-1} due à une vibration d'élongation forte de groupement OH liée.

La bande à 1169cm^{-1} représente une vibration d'élongation de groupement CO.

Les bandes à 1090cm^{-1} et 1070cm^{-1} due a la vibration de déformation des groupements CH₂ et CH₃ liée.

La bande 642cm^{-1} indique une vibration des groupements CH mono substitué.

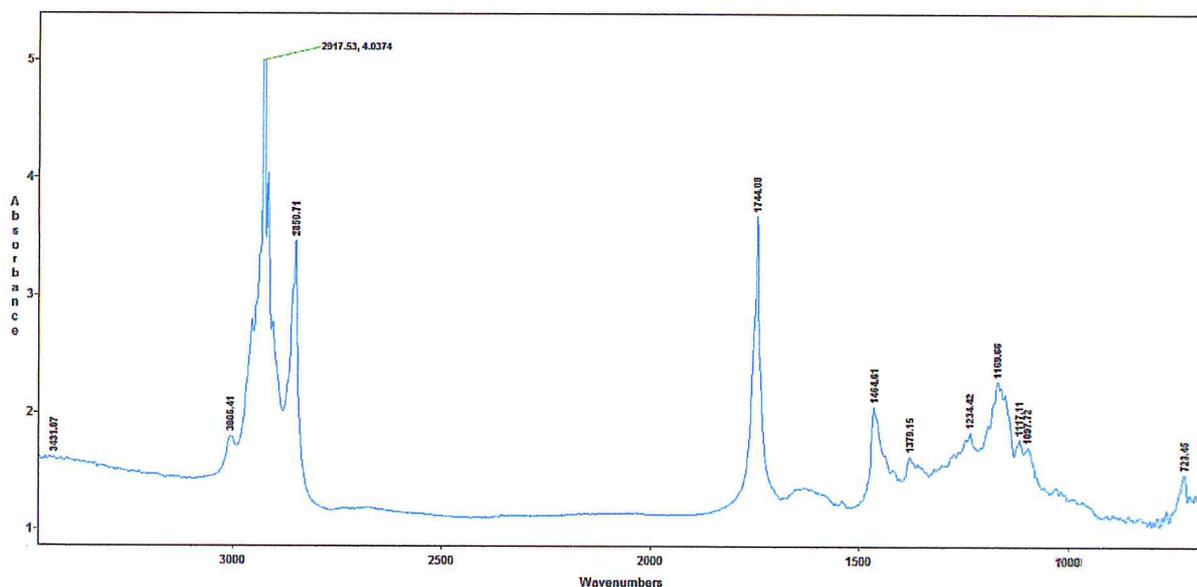


Figure 60: Spectre IR des capsules vides a base d'huile d'olive

III-3-3. Présentation des résultats

La bande, 3006.41cm-1, une large bande caractéristique

La bande 2917.63cm-1 et 2850.71cm-1 c'est une bande d'absorption qui correspond à des groupements N-H.

La bande 1744.08cm-1 ; la vibration d'élongation des C=O .

La bande 1464.61 cm-1 et 1379.15; la bande caractéristique des C-H des groupements méthyle (flexion du -CH).

La bande 1234.42 cm-1 bande caractéristique les vibrations d'élongation de la liaison C-O du groupe ester.

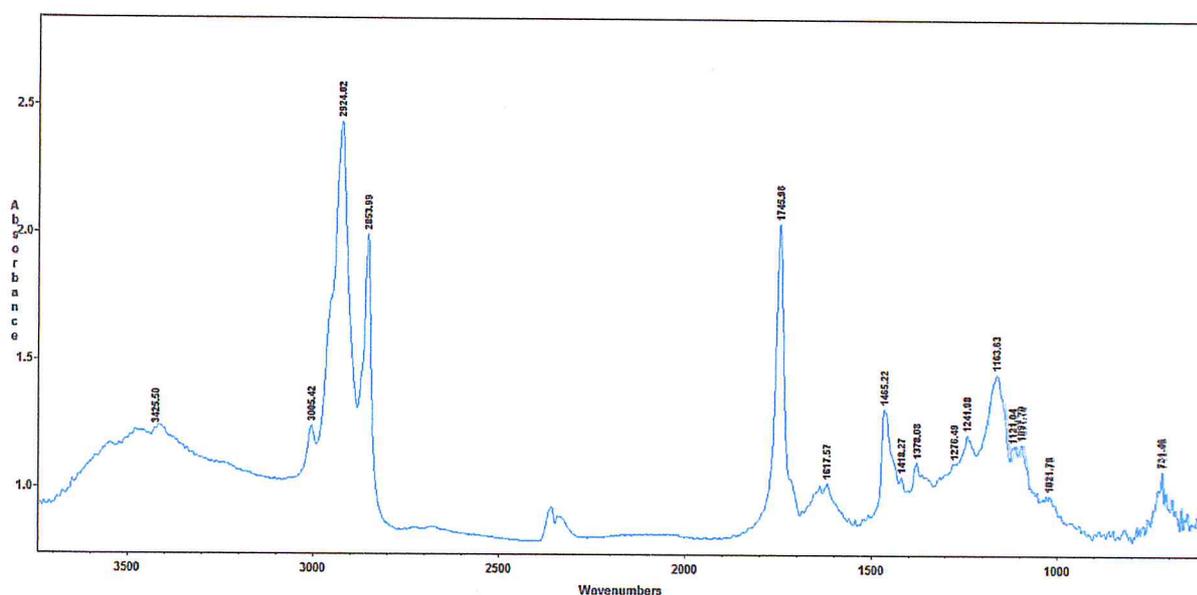


Figure 61 : Spectre IR des capsules chargées d'OTC à base d'huile d'olive

III-3-4. Présentation des résultats

La bande, 3425.50cm-1 et 3005.42cm-1, une large bande caractéristique des groupements OH.

La bande 2924.02cm-1 et 2853.99cm-1 ; bande caractéristique des groupements C-H.

La bande 1745.96cm-1; bande caractéristique la vibration d'élongation C=O

La bande 1617.57cm-1; bande caractéristique des groupements carboxylate COO asymétrique

La bande 1465.22 cm-1 et 1418.27cm-1; bandes caractéristique des C-H des groupements méthyle

La bande 1378.08 cm-1 bande caractéristique des groupements carboxylate COO symétrique

La bande 1276.49cm-1 et 1241.98 cm-1 bande caractéristique les vibrations d'élongation de la liaison C=O.

III-4. ANALYSE PAR DIFFRACTOMETRIE DES RAYONS X (DRX)

III-4-1- PRINCIPE D'ANALYSE

Après 15 jours, les microcapsules seront sécher à l'air libre, l'échantillon finalement broyé, puis il soumit à un faisceau de rayon X pour être diffractés.

Les résultats finales obtenue après l'analyse par diffractométrie des rayons X. nous avons obtenir des spectres amorphe. Ce dernier dû à l'aspect des huiles.

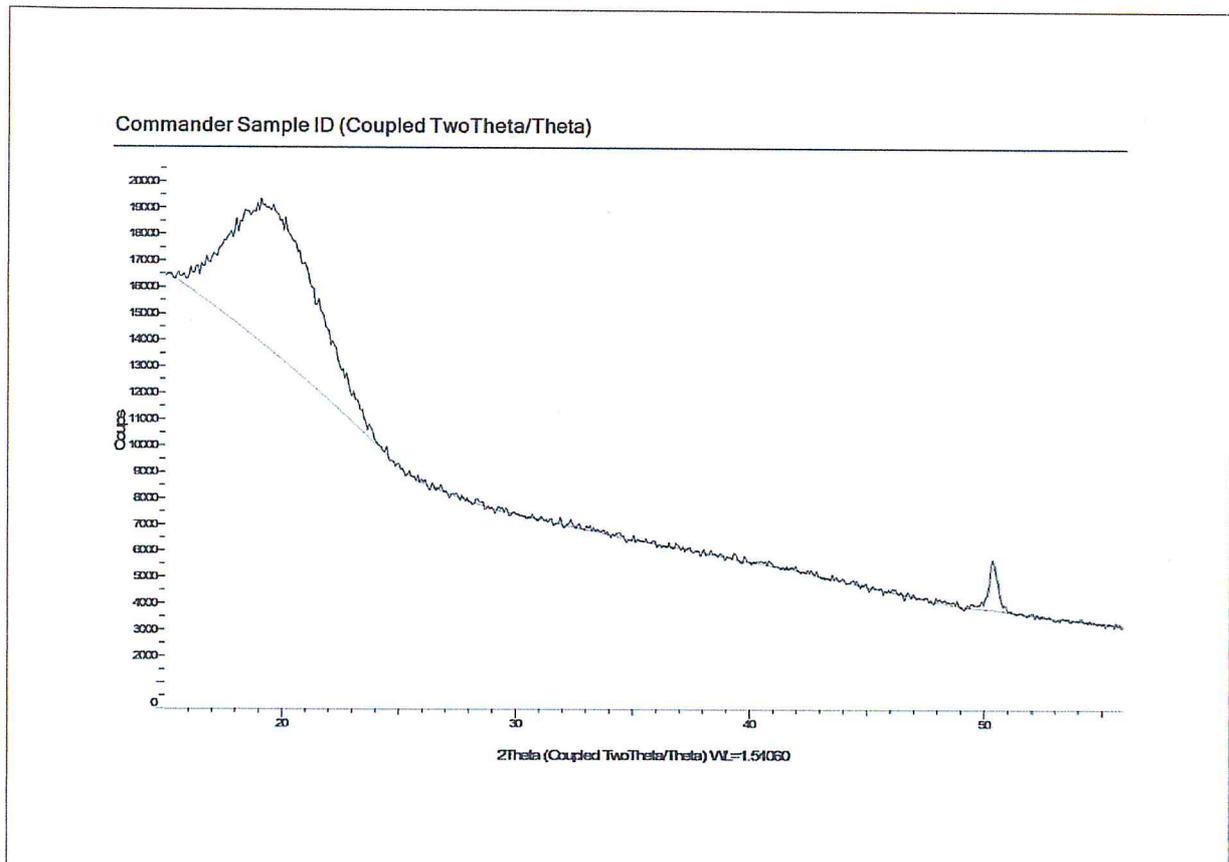


Figure62 : diffractogramme des rayons X des capsules vides à base d'huile d'amande.

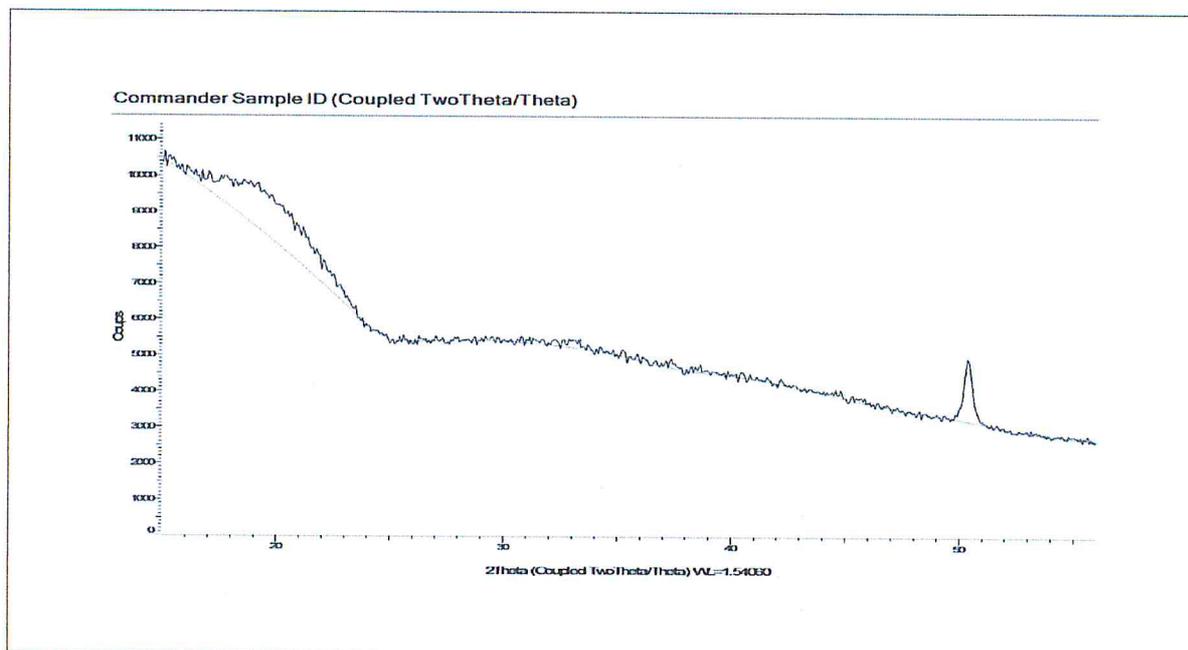


Figure67 : diffractogramme des rayons X des capsules chargée d’OTC à base d’huile d’amande.

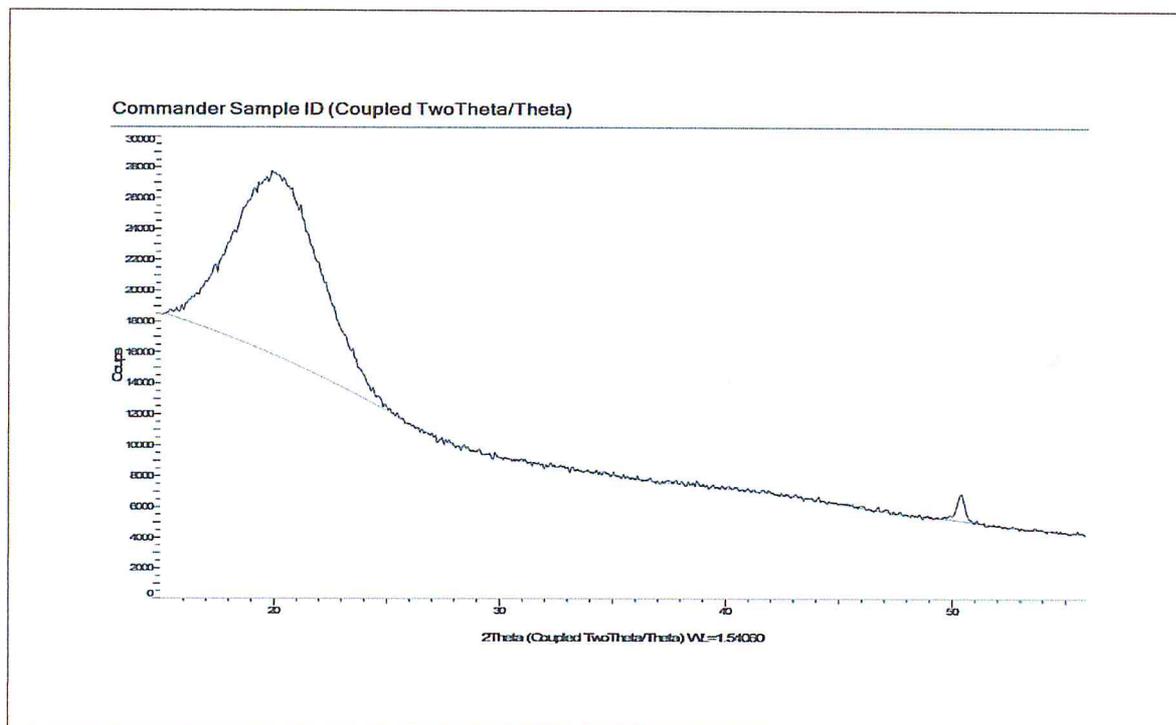


Figure63 : diffractogramme des rayons X des capsules vides à base d’olive.

III-5. Contrôle de libération de principe actif

Chacun des tableaux sur l'annexe exprimé la variation de l'absorbance en fonction de temps.

III-5-1. La courbe de libération

La courbe de la libération pour les capsules chargée d'OTC en solution à base d'huile d'amande, représente l'absorbance en fonctions de temps dans un milieu SGF à un PH 1.2, représente par la **figure64** :

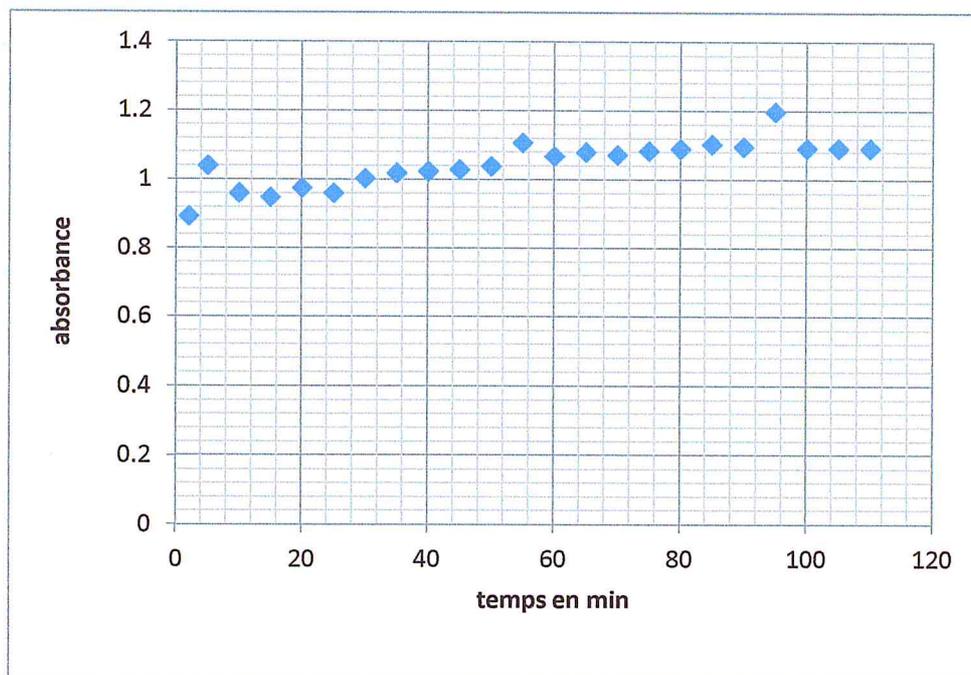


Figure 64: courbe de libération des capsules chargée d'OTC
à base d'huile d'amande

La courbe de la libération pour les capsules chargée d'OTC en poudre a base d'huile d'amande, représente par la **figure 65** :

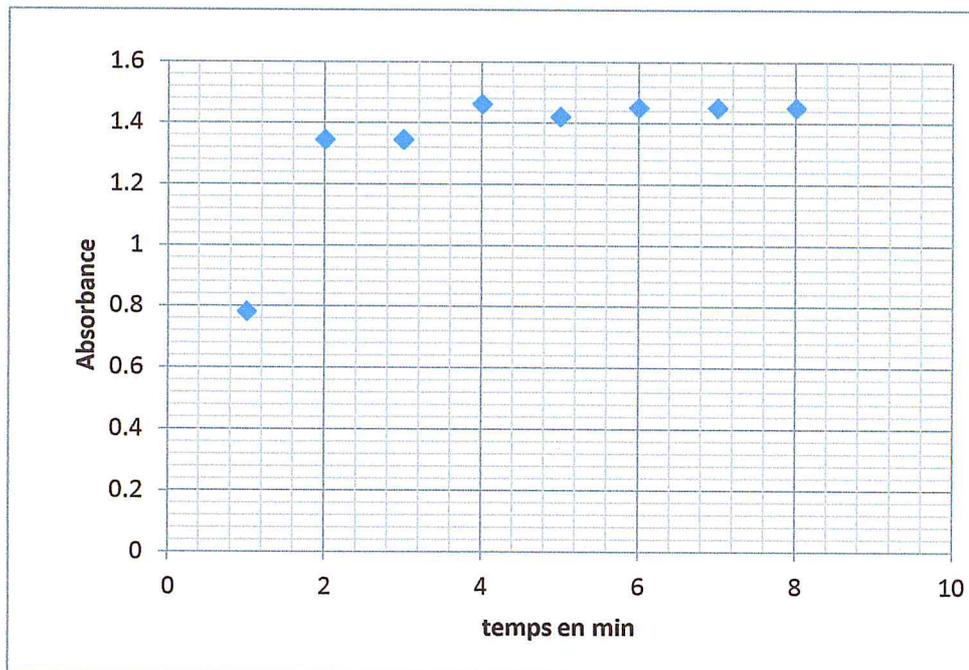


Figure 65: courbe de libération des capsules chargée d'OTC en poudre à base d'huile d'amande

La courbe de la libération pour les capsules chargée d'OTC solution à base d'huile d'olive, représente par la **figure66** :

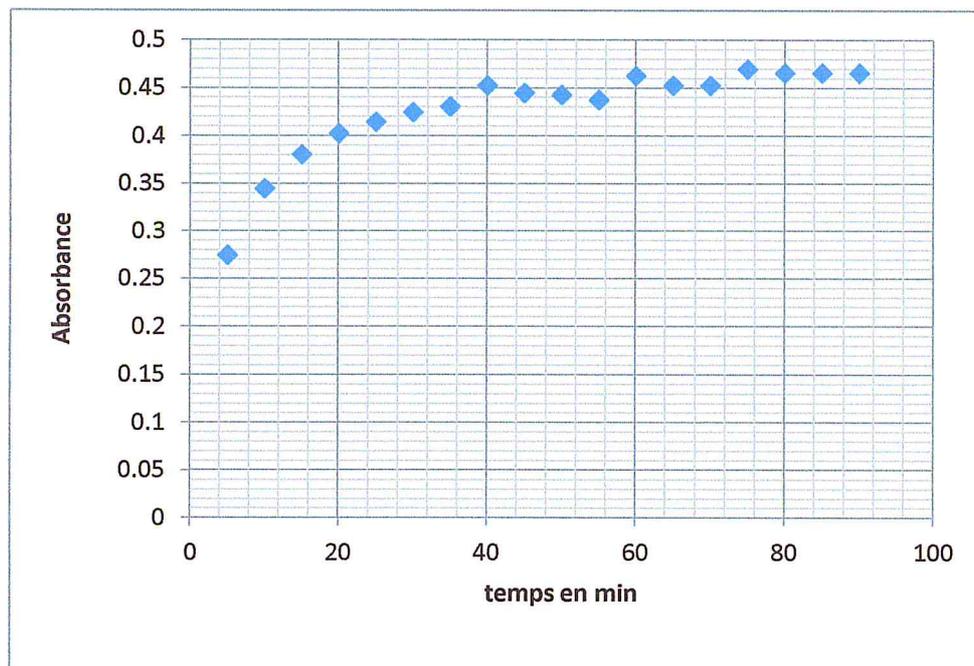


Figure 66: courbe de libération des capsules chargée d'OTC en solution à base d'huile d'olive.

La courbe de la libération pour les capsules chargée d'OTC en poudre a base d'huile d'olive, représente par la figure 67 :

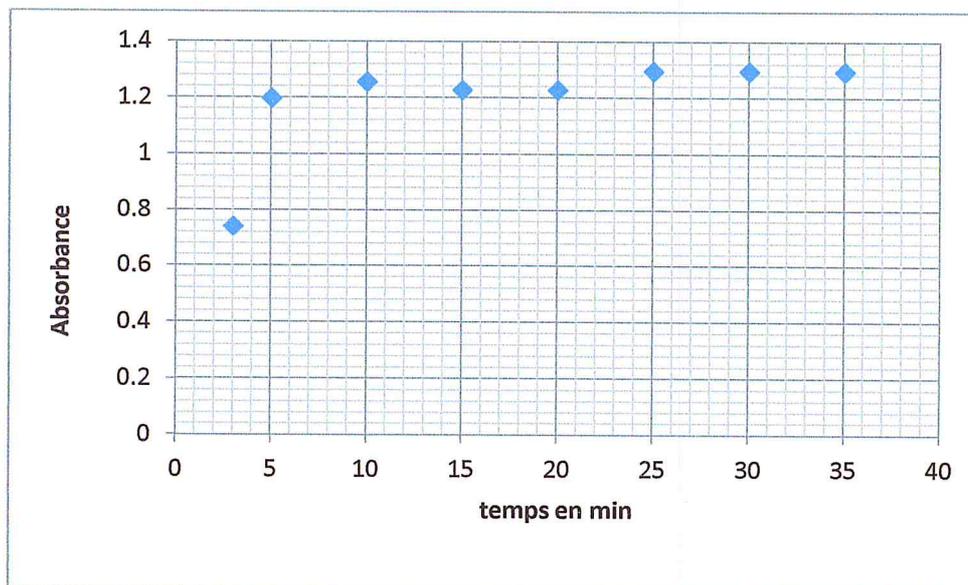


Figure 67: courbe de libération des capsules chargée d'OTC en poudre à base d'huile d'olive

On remarque dans les quatre courbes d'étalonnage que la libération du principe actif est contrôlée, mais avec une vitesse qui n'est pas constante.

Dans la courbe d'étalonnage qui correspond à des capsules chargée d'OTC en solution à base d'huile d'amande, on remarque une variété d'absorbance commence de 2 min jusqu'à 20min. Ce dernier due à la prédomines des propriétés osmotiques de polymère d'alginate de sodium. Après les 20min on remarque une augmentation de l'absorbance jusqu'à 70 min qui indique a une libération contrôlée de l'OTC, entre 70min a 100min les propriétés osmotique est prédomine puis devient stable.

On remarque dans le deuxième et le troisième courbe d'étalonnage des capsule chargée d'OTC en poudre à base d'huile d'amande et à base d'huile d'olive que la libération du principe actif est considérablement contrôlé.

Dans le dernier courbe, on remarque que la libération du principe actif est considérablement contrôlé au début jusqu'à 45 min, puis les propriétés osmotique prédomines jusqu'à 75min, puis il devient constant.

Si en compare les courbes d'talonnage de la libération d'OTC sous forme d'une solution avec les courbe d'étalonnage de la libération d'OTC sous forme d'une poudre, on remarque que la libération de principe actif sous forme d'une solution est prend beaucoup de temps par apport a sous forme d'une poudre.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans cette étude ; nous pouvons être montrons que la formulation d'une émulsion stable constituée par huile d'olive –alginate – tensioactif « Tween80 » était possible.

Telle que l'alginate est un biopolymère non toxique ; et biodégradable ; et un additif alimentaire connu sous le nom E401. et que le tween 80 est un agent émulsifiant ou tension actif non ionique de type polysorbate ; et huile d'olive ou huile d'amande est une matière grasse est réputée être l'une des meilleurs huiles alimentaires.

Et nous avons concluons que l'émulsion stable d'après plusieurs tests et l'utilisation d'un diagramme pseudo ternaire de phases.

Le facteur de température il joue un rôle très important pour les émulsions ; car la formulation d'émulsion à température élevée ($T=40^{\circ}\text{C}$) est plus stable que la formulation d'émulsion à température ambiante.

Le diagramme pseudo ternaire permet d'écrire le passage entre les différentes phases ; Ainsi il permet de pouvoir déterminer la proportion conduisant à des émulsions.

Ce diagramme permet d'identifier graphiquement les mélanges optimaux conduisant à la formation d'émulsion ; mais ce diagramme de phases n'explique pas la stabilité des systèmes ternaires.

Dans ce travail, nous avons basé sur l'encapsulation d'un antibiotique, parmi les antibiotique existent, nous avons choisie l'oxytétracycline ; qui un antibiotique a large spectre actif contre une grande variété des bactéries surtout dans le domaine médicale.

L'oxytétracycline contient des propriétés chimique ; par des caractères acido-basique, la présence d'un groupement diméthylamine et les fonctions cétones et alcools contrôle l'acidité ou la basicité de ce composé et des propriétés chélatrices qui permet a l'oxytétracycline de fixer des cations bivalent ou trivalent qui conduit à la formation d'un complexe entre la macromolécule et la tétracycline, en outre l'activité antibactériennes mécanisme d'action .

Le procédé de fabrication des microcapsules dans ce travaille Basé sur la gélation inotropique

Le choix du procédé est fonction de la structure souhaitée des particules (microcapsule ou microsphère), des propriétés de la molécule encapsulée, de la nature du matériau utilisé et de l'application visée. L'intérêt de la microencapsulation réside dans sa capacité à protéger la matière active, améliorer sa présentation ou maîtriser son profil de libération.

Les principales innovations dans le domaine des formes galéniques consiste à contrôler la libération de la molécule active a partir de système d'administration, particulièrement lorsque la forme galénique se trouve immobiliser au niveau d'un site particulier de l'organisme.

Annexe

L'annexe

I-1 : Quelles sont les autres appellations du Polysorbate 80?

Ce produit chimique peut apparaître sous différents noms, y compris :

- Armotan pmo-20,
- Olothorb,
- Sorbitan mono
- oleatepolyoxyethylene,
- Capmulpoe-o, POE (5),
- (20) sorbitanmonooleate, Sorlate,
- Drewmulsepoesmo,
- PolyoxyethyleneSorbitanMonooleate,
- Sorethytan (20) mono-oleate,
- Emsorb 6900,
- Polyethylene
- oxidesorbitan mono oleate, Sorbitan
- Glycosperse 0-20, Polysorbate 80 b.p.c.
- sorbitan, monooleate
- polyoxyethylene,
- Glycosperse 0-20 veg, Polysorbate 80,
- Sorbitan, mono-9-octadecanoate,
- Glycosperse 0-20x,
- Polyoxyethylene (5) sorbitanmonooleate,
- Sorbimacrogololeate 300,
- Liposorb 0-20, Protasorb o-20,
- Tween 80

Cette liste n'est peut-être pas exhaustive, puisque les fabricants introduisent et suppriment des produits chimiques de leurs gammes de produits [11].

I-2 : Propriétés physiques et chimiques

- Forme: liquide
- Couleur: jaune
- Odeur: inodore
- PH : à 50 g/l H₂O (20 °C) 5-7
- Viscosité cinématique (25 °C) 300-500 mm²/s
- Point de fusion non disponible
- Point d'ébullition > 100 °C
- Température d'inflammation > 180 °C

L'annexe

- Pression de vapeur < 1.33 hPa
- Densité (25 °C) 1.07 g/cm³
- Solubilité dans Eau (20 °C) soluble ; éthanol (20 °C) soluble [12].

Matériels et méthodes :

I-2-3 : Mode opératoire : pour l'émulsion (HA /Alg/TA).

Partiel : phase inférieure

Dans la phase inférieure du diagramme ternaire doser les différentes proportions de mélange (huile/ alginate) avec tensioactif jusqu'à la formulation d'une émulsion.

L'ensemble de la manipulation est réalisée à température ambiante.

Nous prend 7 tubes vides et avec chaque tube nous faisons les étapes suivantes :

- Mesure la masse de tube vide.
- Mettre une quantité connue de solution d'alginate 2%.
- Ajouter une quantité connue d'huile d'amande.
- Doser avec Tween goutte à goutte avec l'agitation jusqu'à la coloration.
- Mesurer la masse de chaque tube après dosage.
- Calculer la masse finale de Tween 80.
- Calculer les pourcentages de l'alginate, huile et TA (Tween80).
- Tracer le diagramme de phase pseudo ternaire.

□□ Comment calculer les masses finales ?

- Masse de solution dosage : masse de tube après le dosage – (la masse d'huile + la masse de l'alginate + la masse de tube vide).
- Masse totale : masse de tube après le dosage - masse de tube vide.

□□ Comment calculer les pourcentages ?

- Pourcentage d'alginate = masse de l'alginate / masse totale.
- Pourcentage d'huile = masse de huile / masse totale.
- Pourcentage de tensioactif (TA) = masse de TA / masse totale.
- Les résultats de cette phase sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : la phase inférieure (huile d'amande + alginate) ; solution de dosage «TA».

Numéro du tube	A	B	C	D	E
Masse du tube vide(g)	14.87	15.19	15.38	15.26	15.42
Masse d'huile d'amande(g)	0.125	0.25	0.375	0.5	0.625

L'annexe

Masse d'alginate(g)	0.875	0.75	0.625	0.5	0.375
Masse de tube après dosage(g)	16.40	16.51	16.70	16.52	16.63
Masse de (Huile +TA+ Alginate) (g)	1.53	2.32	1.32	1.26	1.21
Masse de TA (g)	0.53	1.32	0.32	0.26	0.21
% Huile d'olive	0.34	0.57	0.24	0.20	0.17
% Tensio-actif	0.57	0.32	0.47	0.40	0.30
% Alginate	0.90	0.11	0.28	0.40	0.52

Partie2 : phase supérieure

Dans la phase supérieur du diagramme ternaire doser les différentes proportions de mélange (HO/ TA) avec l'alginate jusqu'à la formulation d'une émulsion à température ambiante. Nous fait même les étapes de phase inférieure.

- Les résultats de cette phase sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : la phase supérieur (huile d'amande + TA) ; solution de dosage «l'alginate».

Numéro du tube	F	g	H	i	J
Masse du tube vide(g)	15.60	10.27	15.27	15.20	15.07
Masse d'huile d'amande(g)	0.125	0.25	0.375	0.5	0.625
Masse de TA(g)	0.875	0.75	0.625	0.5	0.375
Masse de tube après dosage(g)	16.71	12.43	17.24	17.00	16.98
Masse de (Huile +TA+ Alginate) (g)	1.11	1.46	1.97	1.80	1.91
Masse de l'alginate(g)	0.11	0.46	0.97	0.80	0.91
% Alg	0.10	0.31	0.49	0.44	0.48

L'annexe

% TA	0.79	0.51	0.32	0.28	0.20
% H	0.11	0.17	0.19	0.28	0.33

La discussion (HA)

Lors de l'utilisation d'huile d'amande comme matière grasse pour former l'émulsion (Alginate /Huile d'amande /TA) ; ont remarqué que la couleur de l'émulsion était jaune claire sous forme de crème ou gel ; comme nous l'avons mentionné précédemment dans le mélange (d'huile d'olive/Alginate/TA).

I-3-2 : Tracer le diagramme de pseudo-ternaire :

- Les résultats obtenus sont tracer dans un diagramme avec logiciel « origine »
- **Tableau 11** : Différentes proportions d'alginate, huile et TA d'une émulsion

N° du tube	%HUILE(X)	%TA(Y)	%Alginate(Z)
Phase inferieur			
A	0.92	0.35	0.57
B	0.11	0.57	0.32
C	0.28	0.24	0.47
D	0.39	0.21	0.39
E	0.51	0.17	0.31
Phase supérieur			
F	0.11	0.79	0.10
G	0.17	0.51	0.32
H	0.19	0.32	0.49
I	0.28	0.28	0.44
J	0.33	0.20	0.48

L'annexe

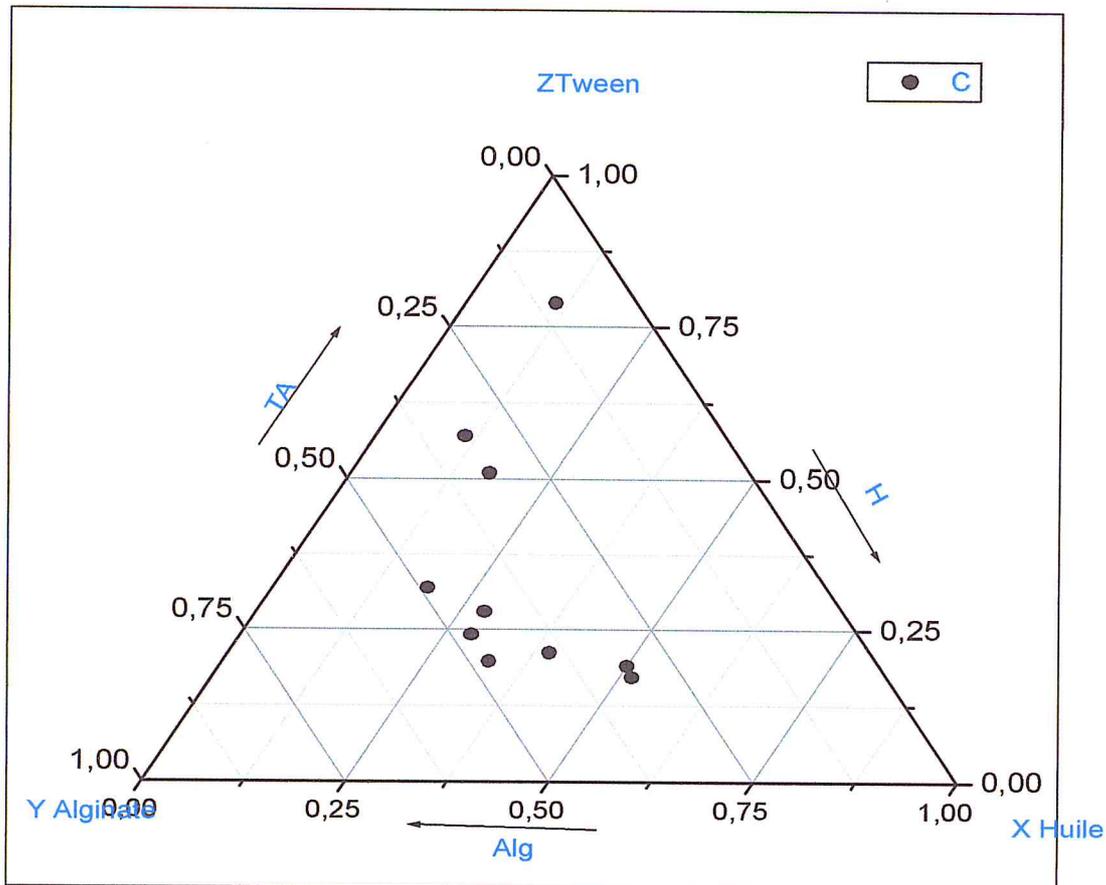


Figure46: Diagramme de pseudoternaire (HA/Alginate/TA).

I-3-4 : à T=15 c° :(alginate /TA/H)

Nous avons pris 4 tubes vides ; pour chaque tube nous avons suivi les étapes suivant :

- Mesure la masse de tube vide.
- Mettre une quantité connue de L'alginate.
- Ajoute une quantité connue TA.
- Doser avec HO goutte à goutte avec l'agitation jusqu' à la coloration blanc cassé et jaune claire.
- Mesurer la masse de chaque tube.
- Calculer les pourcentages de l'eau, TA et L'huile.
- Tracer le diagramme de phase pseudo ternaire.

□□Comment calculer les masses finales de HO et la masse totale de (Alg+TA+HO) ?

- Masse de solution dosage(HO) : masse de tube après le dosage-(la masse d'alginate+ la masse de TA+ la masse de tube vide).
- Masse totale : masse de tube après la dosage-masse de tube vide

□□Comment calculer les pourcentages ?

- Pourcentage d'alginate= masse de l'alginate /masse totale.

L'annexe

- Pourcentage d'huile=masse de huile/masse totale.
- Pourcentage de TA=masse de TA /masse totale.

❖ Tous les résultats des calculs sont dans le tableau (8)

Tableau 8: (L'alginat + TA +solution de dosage « L'huile ») à T=15c°.

Numéro du tube	11	12	13	14
Masse du tube vide(g)	14.89	10.98	15.11	15.02
Masse d'alginat(g)	0.125	0.25	0.375	0.5
Masse de tension actif(g)	0.875	0.75	0.625	0.5
Masse de tube après dosage(g)	16.35	12.83	17.40	16.98
Masse de (Huile +TA+ Alginat) (g)	1.46	1.85	2.29	1.96
Masse d'huile (g)	0.46	0.85	1.29	0.96
% Huile d'olive	0.08	0.14	0.16	0.26
% Tensio-actif	0.60	0.40	0.27	0.26
% Alginat de sodium	0.32	0.46	0.56	0.49

❖



Figure 47: Tubes à essai après le dosage de : (L'alginat + TA +solution de dosage « L'huile »).

L'annexe

Discussion :

D'après les résultats de tableau 8 ; nous avons noté la formation d'émulsion mais avons pris un temps assez long et consommé une grande quantité de solution de dosage (Huile d'olive) à cause de la basse température d'environ 15 degrés (15 c°).

Cette l'émulsion est de couleur blanche comme le lait et l'aspect crémeuse.

*Les résultats obtenus sont tracer dans un diagramme avec logiciel « origine »

Tableau 13 : Déférentes proportions d'alginate, huile d'olive et TA d'une émulsion

N° du tube	%HUILE(X)	%Alg(Y)	%Tween(Z)
11	0.05	0.22	0.41
12	0.08	0.24	0.21
13	0.07	0.24	0.12
14	0.13	0.25	0.13

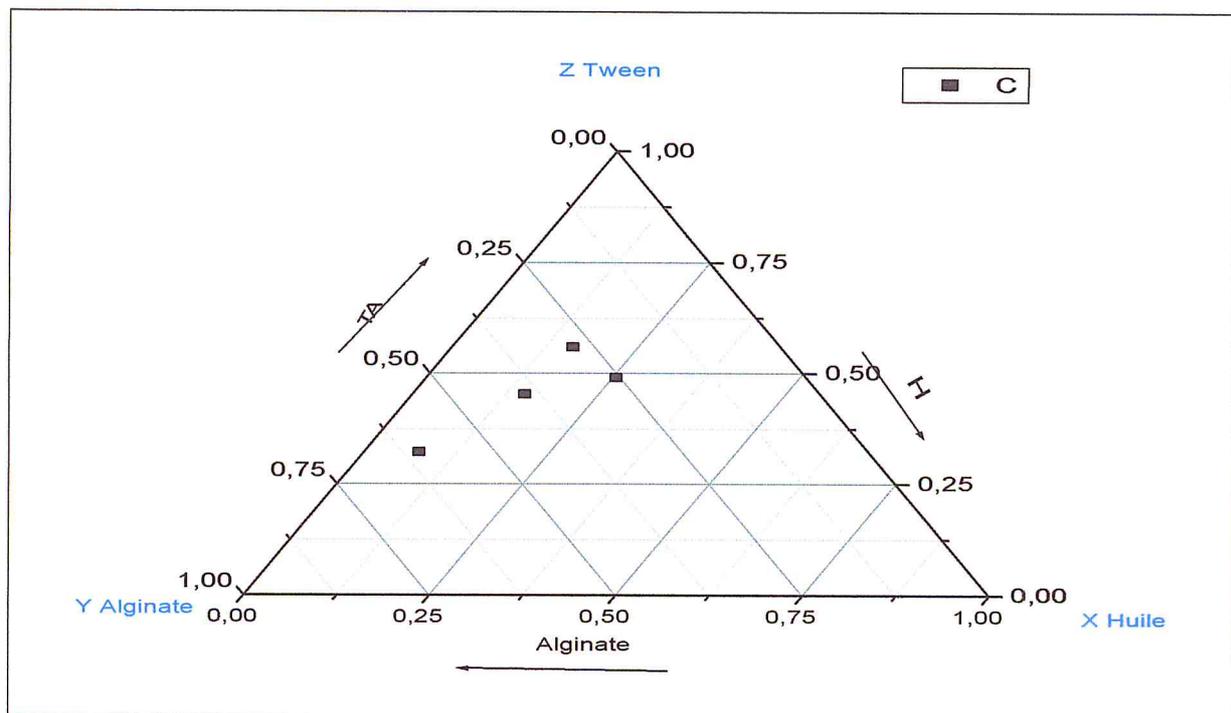


Figure 48 : Diagramme de pseudoternaire (Algate/TA/Huile)à T=15c°.

L'annexe

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau 15: Valeurs obtenus pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des capsules chargées d'OTC en solution à base HA.

t (min)	2	5	10	15	20	25	30	40	45	50	55	60	65	70
ABS	0.894	1.041	0.961	0.949	0.976	0.961	1.004	1.020	1.025	1.03	1.040	1.108	1.069	1.081

75	80	85	90	95	100	105	110
1.073	1.085	1.091	1.104	1.097	1.199	1.093	1.093

Tableau 16: Valeurs obtenus pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des capsules chargées d'OTC en poudre à base HA.

t(min)	3	5	10	15	20	25
ABS	0.783	1.306	1.346	1.463	1.422	1.452

Tableau 17: Valeurs obtenus pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des capsules chargées d'OTC en solution à base HO .

t(min)	3	5	10	15	20	25
ABS	0.742	1.198	1.257	1.208	1.228	1.296

Tableau 18: Valeurs obtenus pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des capsules chargées d'OTC en poudre à base HO .

t(min)	5	10	15	20	25	30	35	40	45
ABS	0.275	0.345	0.381	0.415	0.415	0.443	0.440	0.453	0.445

50	55	60	65	70	75	80	85	90
0.443	0.438	0.463	0.453	0.453	0.470	0.466	0.466	0.466

Référence bibliographie

- [1] J. P. Suchet, A. Amara «Diagramme de phases et stœchiométrie », Masson Cieédition, 1971-1972.
- [2] Emilie VINCENT à Saint-Dié (88) ; Les alginates et leurs application à la en pharmacie et et en ingénierie ; application à la construction d'un biomatériau Université Henri Poincaré -Nancy 1 ; faculté de pharmacie (2010).
- [3] H. Bernard, P. Philippe, Technique de L'ingénieur, M 76, 1999.
- [4] Bancroft W.D. The theory of emulsification. J. Phys. Chem., 1913, 17, p. 501-519.
- [5] Chloé GIARDI Synthèse de surfactifs à base de polyoxazoline Propriétés physicochimiques et formulation ; école nationale supérieure de chimie de Montpellier ; Thèse de Doctorat (30 novembre 2011).
- [6] Mlle ARAREM Faiza synthèse et caractérisation de biopolymères Application au piégeage de colorants ; chimie des matériaux ; université D'Oran ES-sénia ; faculté des sciences ; diplôme de magister (2010).
- [7]. sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/20599-huile-d-olive-bienfaits-pour-la-sante
- [8] Med Assad Allah MATALLAH ; Institut National Agronomique (INA) Alger - Magistère 2006 ; [_marche-mondial-des-oleagineux66.html](http://marche-mondial-des-oleagineux66.html) par
- [9] [<http://www.cacqe.org/fichier-etude/12.pdf>].
- [10] Chassaing B., Koren O., Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S., Ley RE et al. (2015). Les émulsifiants alimentaires influent sur le microbiota intestinal de la souris favorisant la colite et le syndrome métabolique. Nature 519 92-96. 10.1038 / nature14232 [article gratuit de PMC] [Pub Med] [Cross Ref].
- [11] chemotechnique.se/get_pdf.php?l=fr&p=232
- [12] [chups.jussieu/recherche/fichesde sécurité produit/tween80.pdf](http://chups.jussieu/recherche/fichesde_sécurité_produit/tween80.pdf))).
- [13] [dcfinechemicals.com/files2/Hojas%20de%20seguridad%20\(FR\)/113450-SDS-FR.pdf](http://dcfinechemicals.com/files2/Hojas%20de%20seguridad%20(FR)/113450-SDS-FR.pdf)
- [14] pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281955#section=Top.
- [15] Rowe, RC, Sheskey, PJ, Quinn, ME; (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Excipients 6ème édition Pharmaceutical Press, Londres, Angleterre 2009, p. 551)).
- [16] doctissimo.fr/beaute/beaute-naturelle/huiles-vegetales/huile-d-amande-douce.
- [17] [lucbor ; F1.amande douce –PDF](#).
- [18] espritsante.com/articles/3008-fiche-794-Amande+douce+bio+Huile+d+amande+douce+Prunus+dulcis.html
- [19] Joël Cnokaert – IA IPR Biochimie – Génie biologique-Françoise Guillet – IGEN Biotechnologies et secteur médico-social ; Olivier Doumeix ; Professeur agrégé de Biochimie – Génie biologique

Référence bibliographique

[20]Eléonore jouanny –bouyer ; thèse de doctorat (Secchi, 2008) ; université paris –sud 11 ; école doctorale :

Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué ; pole : pharmaco technique et physico-chimie pharmaceutique

[21]O. Smidsrod, A. Haug, and B. Larsen, “ The influence of pH on the rate hydrolysis of acide polysaccharide”, Acta Chem. 1996.

[22] Richard J., Benoît J.-P., Microencapsulation, Techniques de l'Ingénieur, Traité génie des procédés, J 2 210, 2000.

[23] Giraud S., 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, Thèse, Université Lille 1, 2002, p. 233.

[24] JYOTHI SRI.S* 1 , A.SEETHADEVI 1 , K.SURIA PRABHA 1 , P.MUTHUPRASANNA 1 AND ,P.PAVITRA., International Journal of Pharma and Bio Sciences- MICROENCAPSULATION, Département Of Pharmaceutique, Hindu College Of pharmacy, Guntur, INDIA. Vol 3/Issue 1/Jan – Mar 2012, p.511.

[25]Jean-Pierre BENOÎT, Joël RICHARD, Marie-Claire VENIER-JULIENNE-microencapsulation, 10 juin 2013

[26] Cécile Duclaroir., encapsulation et applications industrielle, l'actualité chimique. Juin 2000, p.24.26.27.

[27] Sansukcharearnpon A., Wanichwecharungruang S., Leepipatpaiboon N., Kerdcharoen T., Arayachukeat S., High loading fragrance encapsulation based on a polymer-blend: Préparation and release behavior, Int. J. Pharm., 2010, 391, p. 267.

[28]M. Li, O. Rouaud, and D. Poncelet, “Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches,” International Journal of Pharmaceutique, vol. 363, no. 1-2, pp. 26–39, 2008.

[29]T. M. S. Chang, “Semipermeable microcapsules,” Science, vol. 146, no. 3643, pp. 524–525, 1964.

[30]E. L. Wittbecker and P. W. Morgan, “Interfacial polycondensation. I,” Journal of Polymère Science, vol. 40, no. 137, pp. 289–297, 1959.

[31]R. Arshady, “Préparation of microsphères and microcapsules by interfacial polycondensation techniques,” Journal of Microencapsulation, vol. 6, no. 1, pp. 13–28, 1989.

[32]M. C. Levy, S. Lefebvre, M. Rahmouni, M. C. Andry, and M. Manfait, “Fourier transforme infrared spectroscopic studies of human serum albumin microcapsules prepared by interfacial cross-linking with terephthaloylchloride: influence of polycondensation pH on

Référence bibliographique

spectra and relation with microcapsule morphology and size,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 80, no. 6, pp. 578–585, 1991.

[33] M. C. Levy and M. C. Andry, “Microcapsules prepared through interfacial cross-linking of starch derivatives,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 62, no. 1, pp. 27–35, 1991.

[34] E. N. Brown, M. R. Kessler, N. R. Sottos, and S. R. White, “In situ poly(urea-formaldehyde) microencapsulation of dicyclopentadiene,” *Journal of Microencapsulation*, vol. 20, no. 6, pp. 719–730, 2003.

[35] C. B. Fritzen-Freire, E. S. Prudencio, R. D. M. C. Amboni, S. S. Pinto, A. N. Negrao-Murakami, and F. S. Murakami, “Microencapsulation of bifidobacteria by spray drying in the presence of prebiotics,” *Food Research International*, vol. 45, no. 1, pp. 306–312, 2012.

[36] H. Mok and T. G. Park, “Water-free microencapsulation of proteins within PLGA microparticles by spray drying using PEG-assisted protein solubilization technique in organic solvent,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 70, no. 1, pp. 137–144, 2008.

[37] E. Teunou and D. Poncelet, “Batch and continuous fluid bed coating—review and state of the art,” *Journal of Food Engineering*, vol. 53, no. 4, pp. 325–340, 2002.

[38] M. N. Singh, K. S. Y. Hemant, M. Ram, and H. G. Shivakumar, “Microencapsulation: a promising technique for controlled drug delivery,” *Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, no. 2, pp. 65–77, 2010.

[39] R. Dreu, M. Lustrik, M. Perpar, I. Zun, and S. Srcic, “Fluid-bed coater modifications and study of their influence on the coating process of pellets,” *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 38, no. 4, pp. 501–511, 2012.

[40] R. Arshady, “Microcapsules for food,” *Journal of Microencapsulation*, vol. 10, no. 4, pp. 413–435, 1993.

[41] J. S. Patil, M. V. Kamalapur, S. C. Marapur, and D. V. Kadam, “Ionotropic gelation and polyelectrolyte complexation: the novel techniques to design hydrogel particulates sustained, modulated drug delivery system: a review,” *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, vol. 5, no. 1, pp. 241–248, 2010.

[42] S. Prakash, C. Tomaro-Duchesneau, S. Saha, and A. Cantor, “The gut microbiota and human health with an emphasis on the use of microencapsulated bacterial cells,” *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2011, Article ID 981214, 12 pages, 2011.

[43] T. Haque, H. Chen, W. Ouyang et al., “Investigation of a new microcapsule membrane combining alginate, chitosan, polyethylene glycol and poly-L-lysine for cell transplantation applications,” *International Journal of Artificial Organs*, vol. 28, no. 6, pp. 631–637, 2005.

[44] H. Chen, W. Ouyang, M. Jones et al., “Preparation and characterization of novel polymeric microcapsules for live cell encapsulation and therapy,” *Cell Biochemistry and Biophysics*, vol. 47, no. 1, pp. 159–168, 2007.

Référence bibliographique

- [45] Y. Ogushi, S. Sakai, and K. Kawakami, "Synthesis of enzymatically-gellable carboxymethylcellulose for biomedical applications," *Journal of Bioscience and Bioengineering*, vol. 104, no. 1, pp. 30–33, 2007.
- [46] J. I. Horinaka, K. Kani, Y. Itokawa, E. Ogawa, and Y. Shindo, "Gelation of gellan gum aqueous solutions studied by polarization modulation spectroscopy," *Biopolymers*, vol. 75, no. 5, pp. 376–383, 2004.
- [47] P. L. Madan, "Microencapsulation I. Phase separation or coacervation," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 4, no. 1, pp. 95–116, 1978.
- [48] B. Mohanty and H. B. Bohidar, "Systematic of alcohol-induced simple coacervation in aqueous gelatin solutions," *Biomacromolecules*, vol. 4, no. 4, pp. 1080–1086, 2003.
- [49] S. D. Yeo and E. Kiran, "Formation of polymer particles with supercritical fluids: a review," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 34, no. 3, pp. 287–308, 2005.
- [50] L. Padrela, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga, H. A. Matos, and E. G. de Azevedo, "Formation of indomethacin-saccharin cocrystals using supercritical fluid technology," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 38, no. 1, pp. 9–17, 2009.

