

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Utilisation d'un biosurfactant dans la
stabilisation d'une émulsion en vue de la
microencapsulation d'un principe actif**

Présenté par :

KACEMI BENSOUULTANE ASMA

YAGOUB LOUBNA

Encadré par :

Dr.N.AYACHI

Co-encadreur :

Dr.M.LAZHARI

Année universitaire 2019/2020

REMERCIEMENT

A ALLAH, Le Tout puissant le clément et le plus Miséricordieux pour m'avoir donné la vie, la santé, la force, et le courage nécessaire pour me permettre de terminer ces études.

Je voudrais remercier plus particulièrement à ma promotrice madame N.AYACHI qui a dirigé ce travail et veillé à ce qu'il soit mené à terme. Je tiens surtout à vous remercier pour vos conseils qui m'ont été de grande utilité.

Et bien sûr à notre Co –promoteur monsieur M.LAZHARI pour son disponibilité et l'aide précieuse qu'il nous a offert pour l'élaboration de ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY :

Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail

A tous les enseignants de département de génie des procédés

A toute ma famille pour leur amour, leur soutien et leur aide durant toutes mes années d'étude. Je n'aurais pas pu réussir sans vous.

Enfin, je remercie également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce modeste travail.

Dédicace

Je tiens à dédier ce modeste travail à ceux qu'ALLAH nous a ordonné de leur obéir afin de vivre en paradis, ceux qui m'ont accompagnée par leur soutien moral ou financier et ils n'hésitent guère à m'encourager tout au long de mon cursus d'études

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère maman qui m'a soutenu et encouragé durant, Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, Merci pour ton cœur toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer. Ma vie ne serait pas aussi magique sans ton présence et ton amour.

A la mémoire de mon père, décédé trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études 'Allah yrahmo'

Aussi à toi ma chère pieuse et bonne 'grand-mère'

'A la mémoire du grand-père que Dieu le reçoive dans son vaste paradis'

A mes chères sœurs : Hadjer, Zahra et ses enfants sondos et Abd moeiz

A mon prince petit frère Mohammed Seddik

A tous mes frères

Qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur

A ma cousine : Najia et sa famille

A mes chères cousines : Rofaida, Romeissa, Anfal et Inaam.

A ma sœur coquette amie Zineb

Mes tantes, mes ancêtres maternels, leurs ascendants sans exception et à toute la famille et mes amis

A tous Le promotion de Pharmacie industrielle

..... ASMA



Dédicace

' Tout est concrétisé grâce au Dieu, c'est lui le l'omniscient et le plus sage''

Au terme de ce travail,

Je tiens à exprimer toute ma gratitude et toute ma reconnaissance envers le Docteur Ayachi Nabila d'avoir accepté de diriger et de suivre ce mémoire avec bienveillance et intérêt. Je désire le remercier pour la chance qu'il m'a donnée d'élargir mon horizon scientifique et d'approfondir mon apprentissage dans ce domaine qui me passionne toujours autant, celui de la Pharmacie industrielle

Je Remercie aussi toute ma famille, en particulier mes parents, mon mari qui ont toujours cru en moi malgré toutes les difficultés, et mes amis en particulier ma sœur Soumia chikhi.

..... Loubna

Abstract

In human medicine, research on sustained-release systems began as a curiosity in the late 1960s and has now become a major field and a real industry. The development of a sustained-release formulation makes it possible to reduce the side effects linked to a massive release of the active ingredient and to reduce the number of doses taken by prolonging the analgesic action. Microencapsulation is one of the techniques for preserving the quality of sensitive substances and a method for the production of materials with interesting new properties consisting of a coating material containing an active ingredient.. Biosurfactants are amphiphilic molecules consisting of a polar hydrophilic part and a non-polar hydrophobic part. The use of biosurfactants in microencapsulation is an interesting avenue that provides interesting solutions for the encapsulation of pharmaceutical ingredients sensitive to synthetic chemical molecules.

Keywords: Biosurfactants, sustained-release dosage forms, microencapsulation

المخلص:

في الطب البشري ، بدأ البحث عن أنظمة الإطلاق المستدام كفضول في أواخر الستينيات ونمت لتصبح مجالاً وصناعة رئيسياً اليوم. تطوير تركيبة طويلة المفعول يجعل من الممكن تقليل الآثار الجانبية المرتبطة بالإفراج الهائل للمبدأ النشط وتقليل عدد المآخذ عن طريق إطالة العمل المسكن. الكبسلة الدقيقة هي إحدى تقنيات الحفاظ على جودة المواد الحساسة وطريقة لإنتاج مواد ذات خصائص جديدة مثيرة للاهتمام تتكون من مادة طلاء تحتوي على مكون نشط. المواد الخافضة للتوتر الحيوي هي جزيئات برمائية تتكون من جزء قطبي محب للماء وجزء غير قطبي كاره للماء، ولهذا السبب يمكن استخدامها في العديد من المناطق. يشكل استخدام المواد الحيوية في الكبسلة الدقيقة وسيلة مثيرة للاهتمام توفر حلاً مثيرة للاهتمام لتغليف المكونات الصيدلانية الحساسة للجزيئات الكيميائية الاصطناعية .

الكلمات المفتاحية: المواد الحيوية ، الأشكال الصيدلانية ذات الإطلاق المستمر ، الكبسلة الدقيقة

Résumé

En médecine humaine, la recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé sous forme de curiosité vers la fin des années 60 pour devenir, de nos jours, un domaine majeur et une véritable industrie. Le développement d'une formulation à libération prolongée permet de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. La microencapsulation est une des techniques de conservation de la qualité des substances sensibles et une méthode pour la production des matériaux avec de nouvelles propriétés intéressantes constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. Les biosurfactants sont des molécules amphiphiles constituées d'une partie hydrophile polaire et d'une partie hydrophobe non polaire. C'est pourquoi ils peuvent être utilisés dans de nombreux domaines.

L'utilisation des biosurfactants dans la microencapsulation constitue une piste intéressante qui apporte des solutions intéressantes pour l'encapsulation d'ingrédients pharmaceutiques sensibles aux molécules chimique de synthèse

Mots clés : Biosurfactants, formes pharmaceutiques à libération prolongée, microencapsulation.

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Abstract

الملخص

Résumé

Listes de figures

Liste de tableaux

Introduction générale 1

Chapitre I .les formes pharmaceutique à action prolongée

I.1. Introduction 3

I.2. Libération prolongée ou contrôlée 4

2.1. Historique **4**

2.2. Définition 4

2.3. Les avantages de la libération contrôlée 5

2.4. Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée 5

I.3. Mécanismes de la libération prolongée..... 6

I.4. Systèmes de libération prolongée 8

Chapitre II. La microencapsulation

II.1.Historique 12

II.2.Définition..... 12

II.3. Types de microcapsules..... 13

II.4.Taille des microcapsules..... 14

II.5. Objectifs de l'encapsulation et domaines d'application..... 14

II.6.Procédés d'encapsulation 17

II.7. Mécanismes de libération des substances encapsulées dans des microcapsules 24

Chapitre III. Les polymères et les matériaux utilisés pour la microencapsulation

III.1. Introduction	26
III.2. Les polymères utilisés pour l'encapsulation des principes actifs	28
2.1. Les polymères d'origine naturelle	28
2.2. Les polymères semi-synthétiques pour l'encapsulation le principe actif	29
2.3. Polymères synthétiques pour l'encapsulation de principe actif	30

Chapitre IV. Biosurfactants

IV.1. Définition	31
IV.2. Structure des biosurfactants	31
IV.3. Rôle des biosurfactants	32
IV.4. Types de biosurfactants.....	32
IV.5. Classification des biosurfactants	32
IV.6. Propriétés de biosurfactants	33
IV.7. Application des biosurfactants	35

Conclusion général	36
---------------------------------	----

Références bibliographiques.

Liste des figures

Figure 1.1. Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.....	3
Figure 1.2. Représentation du profil de libération prolongée d'un principe actif à partir d'une forme monolithique.....	4
Figure 1.3. Représentation les différents profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée.....	5
Figure 1.4. Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion.....	8
Figure 1.5. Libération de principe actif à partir une substance interne.....	9
Figure 1.6. Diffusion à travers un film d'enrobage.....	10
Figure 1.7. Résines anioniques échangeuses de cations.....	10
Figure 1.8.: Pompe osmotique sans membrane de séparation – 1. Orifice ; 2. Membrane semi-perméable ; 3. Couche renfermant PA ; 4. Couche refermant un hydrocolloïde contenant le mélange osmotique.....	11
Figure 2.1. Type de microparticule.....	13
Figure 2.2. Structure d'un liposome :Les trois générations de liposomes. A. Première génération. B. Deuxième génération pour un ciblage passif. C. Troisième génération avec des ligands pour un ciblage actif (entourés en rouge).....	13
Figure 2.3. Différents procédés de l'encapsulation.....	17
Figure 2.4. Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe.....	18
Figure 2.5. Procédé d'évaporation et d'extraction de solvant.....	19
Figure 2.6. Schema de procédé de polycondensation interfacial.....	20
Figure 2.7. Principe simplifié de la microencapsulation en Polymérisation in situ.....	21

Figure 2.8. Schéma d'un procédé d'atomisation avec séchage à co-courant et un cyclone pour dispositif de séparation.....	22
Figure 2.9. Microencapsulation par enrobage d'un principe actif.....	23
Figure 2.10. Procédé de gélification de gouttes d'alginate et structure atomique d'une bille D'alginate.....	23
Figure 2.11. .mécanisme de libération de PA.....	25
Figure 4.1. Représentations les plus utilisées pour illustrer les deux parties (hydrophile et hydrophobe) des molécules amphiphiles des surfactants.....	31

Liste des tableaux

Tableau 2.1: Domaines d'applications pour l'encapsulation.....	16
Tableau 2.2 : Différents procédés de microencapsulation.....	17
Tableau 3.1. Matériaux et procédés de microencapsulation les plus couramment utilisés dans le domaine de la santé.....	27
Tableau 3.2. les biopolymères utilisés en microencapsulation : polymères naturel	28
Tableau 3.3. Les polymères naturel et les matériaux utilisés pour l'encapsulation.....	29
Tableau 3.4. Les polymères semi synthétique.....	29
Tableau 3.5. Les polymères synthétiques.....	30
Tableau 4.1. Classification de biosurfactants.....	33
Tableau 4.2. Utilisations potentielles des biosurfactants.....	35

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

Le médicament est considéré comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curative et préventive à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tous produit pouvant être administré à l'Homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de corriger ou de modifier ou de restaurer les fonctions organiques [1].

Les formes pharmaceutiques du médicament (également appelée forme galénique) doivent permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque [2].

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée [3].

Pour cela ; une nouvelle stratégie thérapeutique a été développée afin d'augmenter la biodisponibilité des médicaments de certains principes actifs, il s'agit de l'encapsulation du principe actif dans des matériaux polymériques biodégradables

Dans ce contexte, La microencapsulation est une série de technologies innovantes qui permettent d'encapsuler des substances actives également connues sous le nom de matériaux de base enveloppés [4].

En effet, l'encapsulation est un procédé alternatif, utilisé pour augmenter la stabilité de ces composés, en les protégeant des conditions environnementales défavorables. Elle est définie comme un procédé par lequel de minuscules particules ou gouttelettes sont entourées d'un revêtement ou incorporées dans une matrice homogène ou hétérogène, produisant de petites capsules aux nombreuses propriétés utiles [5], et qui permet d'obtenir une libération contrôlée [4].

Les biosurfactants sont un groupe structurellement diversifié de tensioactifs des molécules synthétisées par des microorganismes. Pratiquement tous les agents de surface sont synthétisés chimiquement. Néanmoins, au cours des dernières années, une grande attention a été accordée aux agents de surface biologiques en raison leurs avantages tels qu'une faible toxicité, une biodégradabilité élevée, une meilleure compatibilité avec l'environnement, pouvoir moussant élevé,

plus la sélectivité, l'activité spécifique à des températures extrêmes, le pH, la salinité, et la capacité de les synthétiser à partir de stocks alimentaires renouvelables [6].

Grâce à leur performance, Cette technologie s'est développée ces dernières années en raison de son utilisation potentielle dans différents domaines, tels que l'industrie alimentaire, l'agriculture, les produits pharmaceutiques, l'industrie pétrolière, la pétrochimie

L'objectif de ce présent travail consiste à l'encapsulation du principe actif par technique de l'émulsification à base des tensioactifs biologiques qui s'appelle les biosurfactants. Mais à cause de la crise sanitaire mondiale nous n'avons pas pu réaliser les travaux de la partie expérimentale.

Pour ce mémoire de fin d'étude, nous présenterons une synthèse bibliographique qui comportera quatre chapitres :

- Le premier chapitre consiste à présenter le principe des formes pharmaceutiques à action prolongée
- Dans le deuxième chapitre, nous avons décrit l'objectif de la microencapsulation et leur domaine d'applications, puis les différents procédés de préparation des microcapsules.
- Le troisième chapitre est consacré à la description des polymères et matériaux utilisés pour la microencapsulation
- Le quatrième chapitre présente un rappel sur les types, la classification, les propriétés, et le domaine d'application des biosurfactants.

En fin nous terminons ce travail par une conclusion générale.

CHAPITRE I
LES FORMES
PHARMACEUTIQUES A ACTION
PROLONGEE

Chapitre I. Les formes pharmaceutiques à action prolongée

I.1.Introduction :

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration.

Donc l'intensité et la vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption ; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée [7, 8].

La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate.

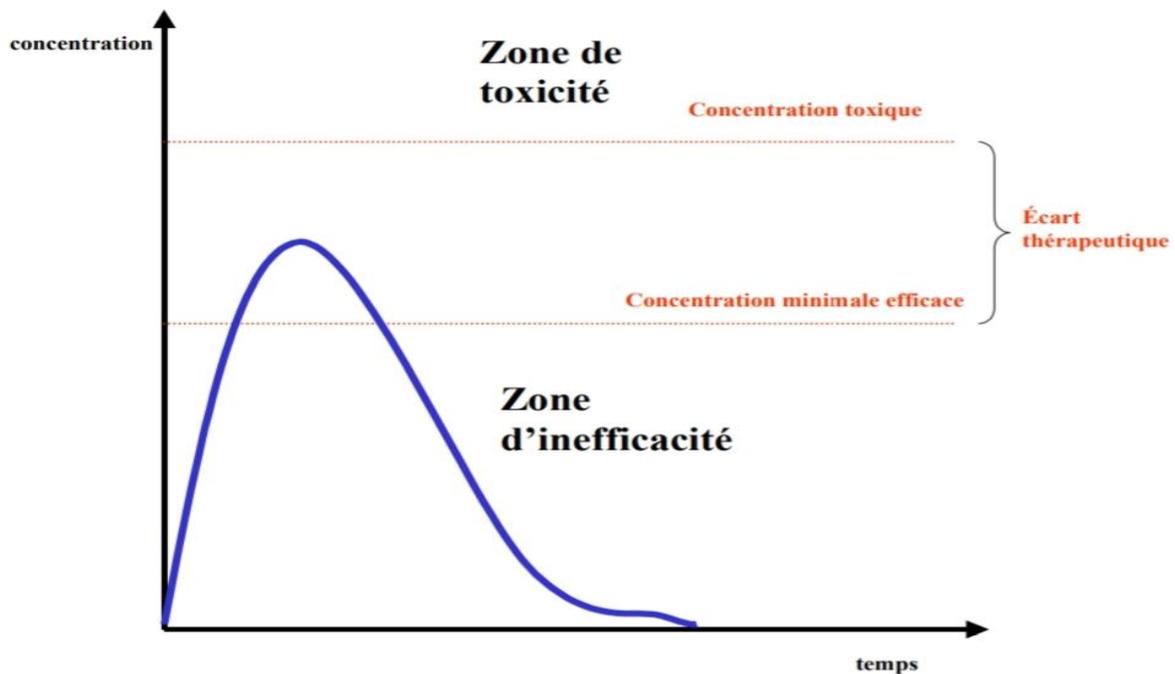


Figure I.1. Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique [9,10].

Sous l'expression « forme à libération modifiée » (modifie release dosage forms), on distingue les formes à libération retardée (delayed release dosage forms) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (extended release dosage forms) qui prolongent ou ralentissent la libération [8, 11].

Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle.

I.2. LIBÉRATION PROLONGÉE OU CONTRÔLÉE :

2.1. Historique:

La deuxième partie du XXe siècle a vu la création de nouveaux systèmes d'administration de médicaments, y compris des systèmes de formulation retardée ou des formulations à libération prolongée (PRF). C'est d'abord au sein de l'industrie, et principalement aux États-Unis, que de telles nouvelles formulations ont été développées, dans le but d'augmenter la durée d'action des principes actifs pharmaceutiques. Plusieurs approches ont été proposées et développées conjointement avec des techniques d'évaluation de plus en plus sophistiquées. En France, le marché du PRF a augmenté progressivement au cours des années 1980; il a ensuite diminué en raison des restrictions plus sévères imposées par les autorités sanitaires pour l'homologation des nouveaux médicaments. Le livre de référence de spécialité français (Vidal) comprenait 518 PRF en l'an 2000, dont 121 comprimés et 118 capsules de gélatine dure [12].

2.2. Définition :

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.

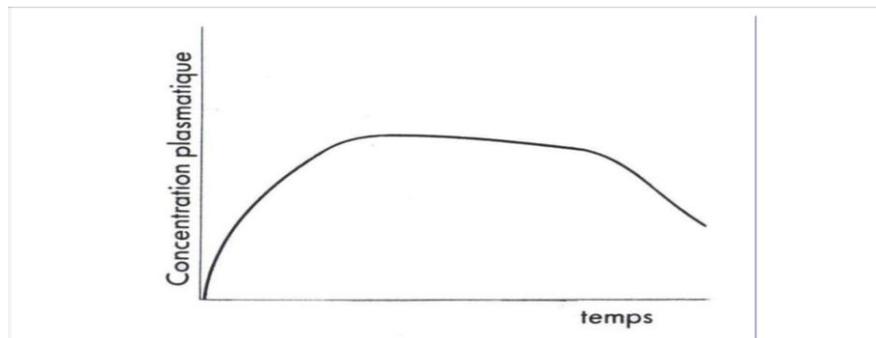


Figure 1.2. Représentation du profil de libération prolongée d'un principe actif à partir d'une forme monolithique [13].

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro[10,14], indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [13].

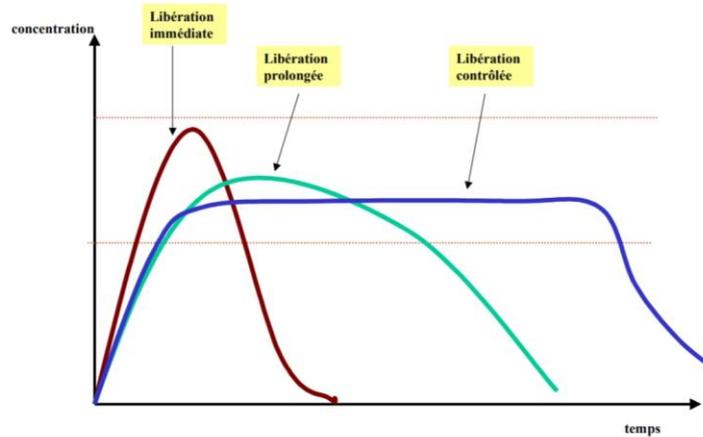


Figure 1.3. Représentation des différents profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée [13].

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [15-16].

2.3. Les avantages de la libération contrôlée

Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux :

- la réduction des prises journalières,
- accroissement du confort du malade,
- amélioration de l'observance du traitement,
- diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques [13] [16].

2.4. Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée

Les Propriétés physicochimiques des drogues affectent les performances de libération dans l'organisme [17]. Elles peuvent être déterminées à partir des expériences in vitro [18].

Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, stabilité de drogue, la taille moléculaire, le coefficient de partage, et la liaison moléculaire aux protéines, peuvent empêcher/réduire l'emploi des drogues dans la libération contrôlée, limitent la voie d'administration de drogue, et limite de manière significative les performances de dégagement [19].

Chapitre I. Les formes pharmaceutiques à action prolongée

2.4.1. Solubilité dans le milieu aqueux

Les extrêmes dans la solubilité aqueuse d'un PA sont en général peu souhaitables lors de la préparation de formes à action prolongée. La raison principale de cette restriction est reliée à la vitesse de dissolution du médicament. Un PA faiblement soluble dans l'eau présente des problèmes dans la conception d'un système à libération contrôlée puisque la disponibilité du PA sera déjà contrôlée par sa vitesse de dissolution. Dans certains cas, la diminution de la taille des particules à moins de 1 micromètre a permis une augmentation significative de la vitesse de dissolution de principes actifs peu soluble rendant probablement leur incorporation dans une forme à action prolongée plus avantageuse [19].

Dans certains cas, à cause d'une vitesse de dissolution très élevée, les médicaments très solubles dans l'eau peuvent être difficiles à contrôler et/ou prolonger leur vitesse de libération à partir de formes à action prolongée [19].

2.4.2. Coefficient de partage

Le coefficient de partage et la taille moléculaire influence non seulement la perméabilité d'une drogue à travers la membrane biologique mais également la diffusion à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux libéré [20].

En général, les médicaments à très haut coefficient de partage (c.à.d. très liposolubles) vont pénétrer facilement les membranes du corps produisant une accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique du tissu, puisqu'il doit traverser des barrières huileuses et aqueuses lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, un système à libération contrôlée paraît peu utile pour ce type de PA [19].

2.4.3. Interaction avec les protéines plasmatique

L'interaction entre le PA et les protéines plasmatique influence la durée d'action de drogue. Il est bien connu que des protéines sanguines sont la plupart du temps recyclées et pas éliminées, ainsi la liaison entre les protéines et le PA peut servir à un dépôt du PA produisant un profil de libération prolongée si un degré élevé de la liaison se produit [17].

I.3. Mécanismes de la libération prolongée

3.1. Mécanismes de libération par dégradation

La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables. La dégradation peut s'effectuer selon une hydrolyse en masse, il est uniforme dans toute la matrice polymère ou bien se produire uniquement sur la surface du polymère [21].

3.2. Mécanisme de libération par diffusion uniquement

La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération. La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique à travers les pores dans la matrice ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères [21].

3.3. Mécanismes de libération par gonflement suivi d'une diffusion

La compréhension des mécanismes de gonflement des polymères dans l'organisme est importante pour permettre de concevoir la système particulier de libération contrôlée et permet d'expliquer les comportements cinétiques libération. Le PA est dissout ou dispersé au sein d'une matrice polymérique capable d'en sortir.

En premier lieu, le polymère ne subit aucune modification chimique, il n'est pas dégradé, l'eau diffuse simplement à l'intérieur du réseau polymère, le gonfle, ce qui permet aux médicaments piégés à l'intérieur de se libérer.

Les systèmes de libération contrôlés par gonflement sont initialement secs et quand ils sont placés dans le corps, ils absorberont l'eau ou autres fluides du corps et gonfleront. Ces système permettant la diffusion du PA à travers le réseau gonflé dans l'environnement externe. La plus part des matières utilisées dans ces système sont les hydrogels (absorbant de l'eau ou autres fluides sans être dissout).

La capacité du gonflement de polymère se manifeste quand le gonflement peut être déclenché par un changement de l'environnement entourant le système de la libération, Dépendant du polymère. le changement environnement peut impliquer le pH, la température, ou la force ionique, et le système peut se rétrécir ou gonfler sur un changement de n'importe lequel de ces facteurs environnementaux [21].

I.4. Systèmes de libération prolongée

4.1. Systèmes matriciels

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de PA Dans un support matriciel (polymère solide) [22]. La cinétique de libération pas d'ordre zéro. Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution/diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps [23]. Plus la concentration initiale de principe actif est élevée, plus sa libération est grande. La diminution du principe actif en fonction du temps s'explique de la façon suivante:

*Au début, c'est le principe actif proche de la surface qui est libéré avec une courte distance à parcourir pour sortir.

*Ensuite, c'est le principe actif cause d'un plus long trajet tortueux à accomplir à travers la matrice polymère [24].

4.1.1. Matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles sont composées de polymères capables de retenir le PA un laps de temps prolongé en formant une gangue gélatineuse au contact du milieu de dissolution. Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymérique sans être capable d'en sortir, avec l'entrée du solvant, le polymère solide se gonfle. Le gonflement de la matrice, issu du phénomène de gélification, se produit par hydratation des chaînes de polymère (ponts hydrogènes entre les molécules d'eau et les chaînes de polymère). La diffusion de l'eau à l'intérieur de contact avec le milieu de dissolution. La présence d'eau entre les chaînes de polymère augmente leur mobilité, facilitant ainsi le transport du PA à l'intérieur de la matrice. Le PA est donc libéré par diffusion à travers la couche visqueuse gélifiée mais également par érosion des chaînes de polymère [26].

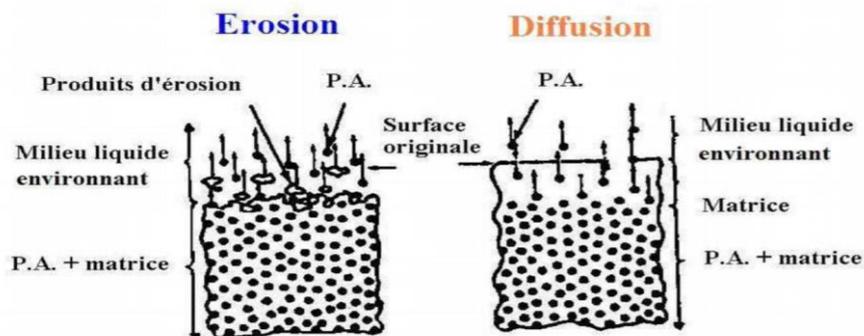


Figure 1.4. Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion [25]

Chapitre I. Les formes pharmaceutiques à action prolongée

4.1.2 .Matrices lipidiques :

Ce type de matrice libère le PA par diffusion et/ou érosion de la matrice lipidique par les lipases digestives [27]. S'agissant de corps gras, l'érosion de la matrice sera influencée par la présence de tensioactifs et la valeur du pH. La libération du PA dépend alors essentiellement de la diffusion du liquide de dissolution à travers la matrice lipophile [19].

4.1.3. Matrices inertes :

Les matrices inertes, également appelées matrices insolubles, constituent un édifice poreux formé par des particules polymériques inertes non toxiques, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Ces matrices inertes sont théoriquement indéformables [28]. Le processus d'épuisement graduel de la matrice se produit par pénétration par capillarité du fluide environnant à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le support, suivi d'une dissolution directe dans le liquide présent dans le réseau de canalicules entre les particules polymériques, et enfin diffusion du soluté vers l'extérieur soit à travers le réseau poreux, soit à travers les espaces intermoléculaires [19].

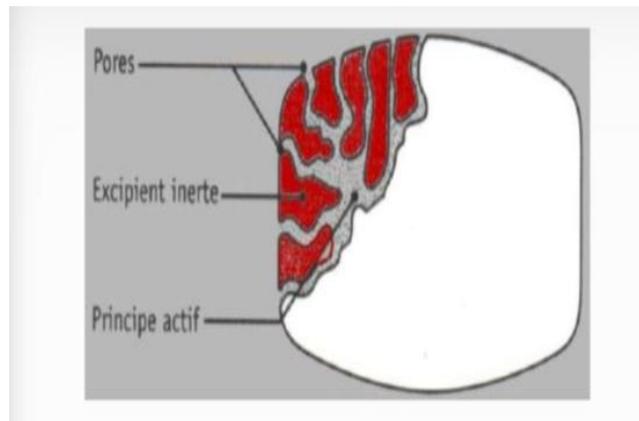


Figure 1.5. : Libération de principe actif à partir d'une substance interne [19].

4.2. Systèmes enrobés

Il s'agit de systèmes réservoirs, le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymère perméable. La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif [23]. Dans les systèmes

Chapitre I. Les formes pharmaceutiques à action prolongée

enrobés, la dissolution du PA est essentiellement dépendante de sa solubilité et des caractéristiques du film d'enrobage (ex. épaisseur, perméabilité et solubilité), impliquant des processus de diffusion et de dissolution [27].

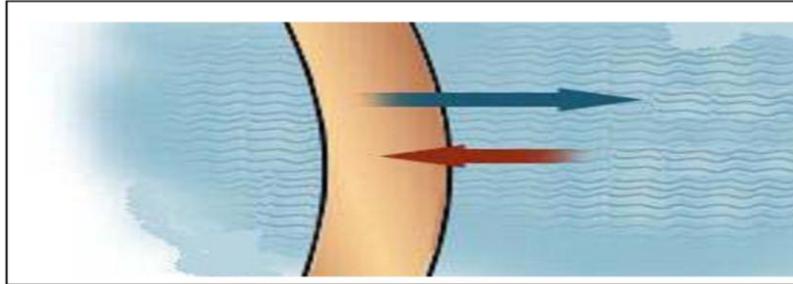


Figure 1.6 .Diffusion à travers un film d'enrobage [27].

4.2.1. Résines anioniques échangeuses de cations .

Ces systèmes libèrent le PA par échange ionique. La résine, insoluble dans l'eau, est chargée en groupements anioniques ex. COO⁻, SO₃⁻, capables de retenir le PA. Lorsqu'elle entre en contact avec une solution ionique de nature et de concentration adéquate, le PA est échangé et libéré [27].

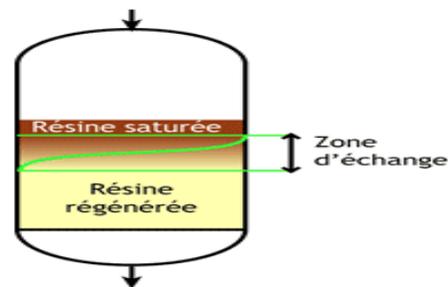


Figure 1.7.Résines anioniques échangeuses de cations [27].



Z⁺ = cations échangeables (H⁺, Na⁺, K⁺)

La vitesse de diffusion dépendra de la surface, de la longueur et de la rigidité de la résine [22]. La libération du PA étant essentiellement dépendante de l'environnement ionique autour de la résine, ce type de système suppose être moins sensible aux variabilités physiologiques du tractus GI – ex. : enzymes, agitation. Toutefois, la charge ionique du milieu extérieur peut varier en fonction du régime alimentaire, du type de boissons ingérées ou de diverses pathologies [29]. Ainsi, les résines échangeuses d'ions ne peuvent pas être considérées comme un système de premier choix pour fournir une libération prolongée d'un PA.

4.3. Systèmes osmotiques

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif. Dans le cas le plus simple, la pompe osmotique est un système réservoir constitué d'un noyau solide comportant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl). Une membrane polymérique semi-perméable entourant le noyau permet une diffusion sélective de l'eau vers l'intérieur du système par simple appel osmotique. Cet apport d'eau augmente la pression dans le compartiment interne, entraînant alors la libération d'un volume égal de solution saturée de PA par un ou plusieurs orifices (percés au laser) connectant le compartiment interne au milieu externe [19].

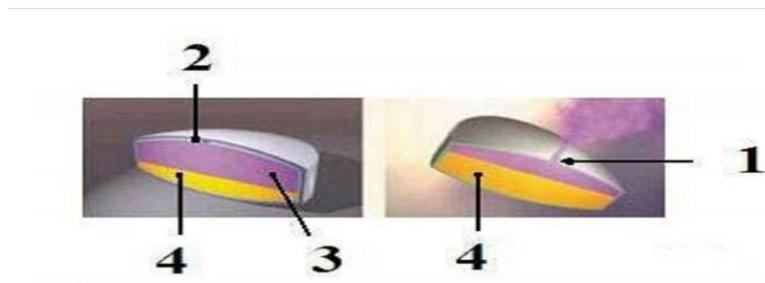


Figure 1.8.: Pompe osmotique sans membrane de séparation – 1. Orifice ; 2. Membrane semi-perméable ; 3. Couche renfermant PA ; 4. Couche refermant un hydrocolloïde contenant le mélange osmotique [19].

CHAPITRE II
LA MICROENCAPSULATION

Chapitre II .La microencapsulation

II.1.Historique

Les premières publications sur la microencapsulation et ses applications possibles dans le domaine pharmaceutique remontent à 1931 [29].

Les premières capsules ont été créées durant les années 50 pour le papier carbone . L'idée était d'insérer de l'encre dans de petites particules qui exploseraient lors d'une petite pression de stylo. c'est le principe du papier carbone, qui contient des microsphères libérant un agent anticancéreux pendant 1 à 3 mois, peut être cité [30].

Depuis lors, l'industrie pharmaceutique a développé plusieurs autres matériaux de revêtement et beaucoup d'autres méthodes d'encapsulation.

Dans les derniers 30 années, plusieurs brevets ont été enregistrés au sujet de l'encapsulation des PA, médicaux et non médicaux, comme des antibiotiques, vitamines, et ainsi de suite.

En outre, l'industrie chimique avait développé de nouveaux polymères avec des applications potentielles dans la microencapsulation [29].

II.2.Définition

La microencapsulation peut être définie comme la technologie d'emballage de matières solides, liquides ou gazeuses avec de minces revêtements polymères, formant de petites particules appelées microcapsules. Le polymère agit comme un film protecteur, isolant le noyau et évitant l'effet de son exposition inadéquate. Cette membrane se dissout par un stimulus spécifique, libérant le noyau à l'endroit idéal ou au moment idéal [31] .Cette technologie a recours un grand nombre d'industries impliquées dans la fabrication de produits formulés ; elle consiste à incorporer une ou plusieurs molécules dans des petites sphères creuses ou poreuses de 10 à 500 micromètres de diamètre . Ces molécules sont alors protégées de l'environnement et peuvent être libérées hors de la microsphère, pendant des temps plus ou moins longs variant de quelques heures à plusieurs mois, dans des conditions précises de pH, de température, ou d'autres contraintes spécifiques[30].

En effet, la microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées constituées d'un matériel enrobant contenant une matière active.

- **Les matériaux enrobant** sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides.
- **Les matières actives** sont d'origines très variées: principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules, ou encore catalyseurs de réactions chimiques ...etc.

Chapitre II .La microencapsulation

II.3. Types de microcapsules

Il existe deux types de microcapsules ; les microsphères et les microcapsules.

- **Les microcapsules** qui sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entourée d'une écorce solide continue de matériau enrobant. Les microcapsules ne sont pas nécessairement sphériques ;
- **Les microsphères**, un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve la matière active finement dispersée, Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions [29] ;

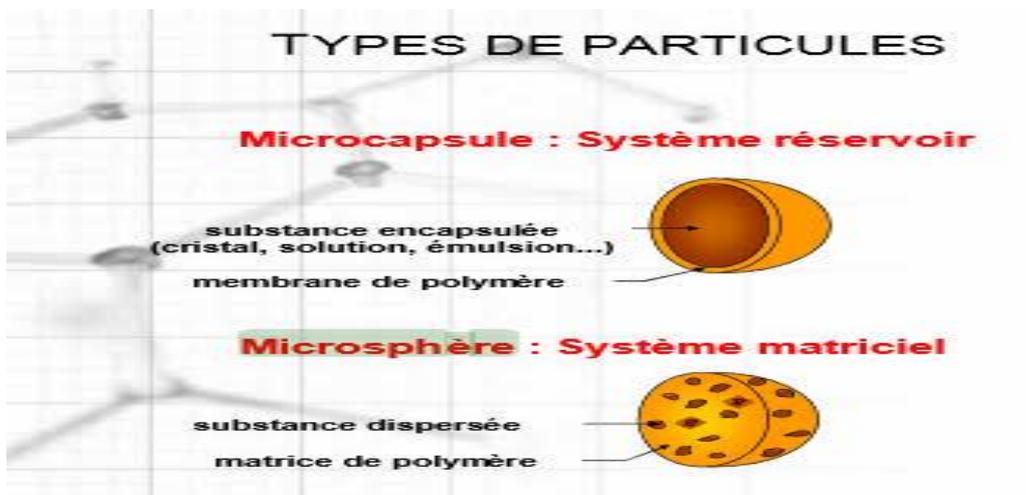


Figure 2.1.Type de microparticule [29]

- **Les liposomes** : L'encapsulation par les liposomes est très utilisée en galénique ou en cosmétique où les quantités de matière active sont généralement modérées. [32]

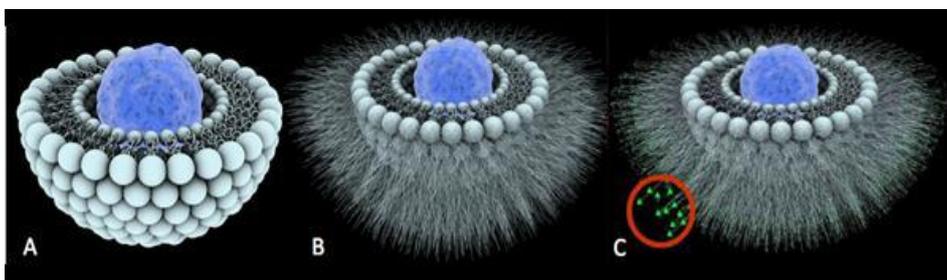


Figure 2.2. Structure d'un liposome : Les trois générations de liposomes. A. Première génération. B. Deuxième génération pour un ciblage passif. C. Troisième génération avec des ligands pour un ciblage actif (entourés en rouge) [33].

Chapitre II .La microencapsulation

Les liposomes (figure 2.2) sont de petites vésicules sphériques dont la paroi est constituée par une ou plusieurs bicouches phospholipidiques délimitant une cavité centrale contenant une phase aqueuse [30].

II.4.Taille des microcapsules

Le terme de microparticules est utilisé pour des tailles comprises entre ($1\mu\text{m}=10\text{nm}$) et $1000\mu\text{m}$ réduit l'intervalle de définition des microparticules de $1\mu\text{m}$ à $500\mu\text{m}$. Dans tous les cas, les particules ayant un diamètre inférieur à $1\mu\text{m}$ appartiennent au domaine des nanoparticules [34].

Un certain nombre de facteurs physico-chimiques, permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère :

- Charge électrique de surface
- Mouillabilité
- Porosité
- Tortuosité des pores
- Degré de gonflement

Le taux d'encapsulation (ou la teneur en matière active) peut être très élevée dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90 % (rapport massique). Comparés à ceux rencontrés dans les microsphères qui sont plus faibles, de l'ordre de 20 à 35 % [29].

II.5. Objectifs de l'encapsulation et domaines d'application

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

5.1. Immobiliser ou isoler

Le but est de limiter le contact entre certaines parties d'un système qui est notamment retrouvé dans les médicaments où il est souhaitable que les deux réactifs n'entrent en contact qu'au moment de la rupture de la capsule [35]. En effet, l'immobilisation est souvent utilisée pour des cellules microbiennes. [36]. En outre, l'isolation apportée par l'encapsulation est très souvent utilisée pour des catalyseurs et l'utilisation de composés incompatibles [37].

5.2. Protéger

Certains composés sont très fragiles et sont rapidement dégradés au contact du milieu environnant [35]. L'encapsulation permet leur protection vis-à-vis des contraintes appliquées (exp: la chaleur, la lumière O₂, humidité et pH).

Chapitre II .La microencapsulation

5.3. Vectoriser

La vectorisation par l'encapsulation permet de cibler l'action du principe actif. Par exemple, l'amélioration de la pénétration cutanée au travers du derme ou de l'épiderme peut être atteinte grâce à l'encapsulation [38].

5.4. Contrôler la libération

Dans de nombreux cas un profil de libération particulier est recherché. En effet certains médicaments doivent suivre une cinétique bien définie pour leur libération contrôlée de l'actif encapsulée en vue d'un ciblage, d'un effet thérapeutique prolongée ou d'une augmentation de temps de demi-vie[38].

5.5. Structurer

La microencapsulation est une technique de galénique qui permet d'être très homogène dans la répartition du principe actif et d'éviter les effets de dilution qui peuvent exister. En effet, le mélange d'un litre de liquide avec une tonne de poudres est rarement homogène, l'encapsulation permet de solutionner ce problème. Fonctionnaliser : un système peut acquérir des fonctions nouvelles avec ce type de structure. Par exemple l'activité d'un biocatalyseur peut être régulée en modifiant la perméabilité de la membrane qui l'entoure [39].

Chapitre II .La microencapsulation

Tableau 2.1: Domaines d'applications pour l'encapsulation [40].

Domaine d'application	Objectifs	Exemples
Cosmétique	<ul style="list-style-type: none"> -Visuel et marketing avec une libération de l'actif à l'utilisation (millicapsules) -libération retardée et activité optimisée de l'actif encapsulé (microcapsules) -optimisation de la solubilité des actifs -protection d'actifs sensibles (temperature, air, incompatibilité avec d'autres actifs...) 	Encapsulation de vitamines sensibles à l'oxydation
Pharmaceutique	<ul style="list-style-type: none"> -libération contrôlée et ciblée des principes actifs. -Protection des principes actifs instables. -Amélioration de la biodisponibilité. 	<ul style="list-style-type: none"> -Encapsulation de la morphine pour réduire sa concentration locale et prolonger son action -Encapsulation de l'aspirine pour masquer le gout et libérer l'actif dans l'environnement intestinal.
Peinture	<ul style="list-style-type: none"> -Amélioration des propriétés des peintures (propriétés adhésives, luminescence des pigments. -Augmentation de la durée de vie des peintures 	Encapsulation de biocides pour prolonger la durée de vie des peintures
Agroalimentaire	Encapsulation d'ingrédients se libérant au cours de la consommation	Encapsulation d'arôme dans les chewing-gums, protection du sel et du sucre contre l'humidité
Textile	Encapsulation d'actifs se libérant lors des frottements entre le vêtement et la peau	Encapsulation de répulsifs contre les insectes, d'actifs amincissants

Chapitre II .La microencapsulation

II.6.Procédés d'encapsulation

La classification des techniques d'encapsulation disponibles la plus répandue s'intéresse principalement au principe même du procédé.

Globalement, les méthodes sont divisées en trois types :

1. Procédés physiques chimiques.
2. Procédés chimiques.
3. Procédés mécaniques.

Tableau 2.2 : Différents procédés de microencapsulation

Procédés chimiques	Procédés physico-chimiques	Procédés mécaniques
<ul style="list-style-type: none"> • Polymérisation interfaciale • Polymérisation en milieu dispersé • Polymérisation radicalaire ou anionique • Inclusion moléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaporation-extraction de solvant (séparation des phases organiques) • Gélification thermique • Coacervation simple ou complexe (séparation de phase aqueuse) 	<ul style="list-style-type: none"> • Atomisation • Enrobage en lit fluidisé • Gélification de gouttes • Extrusion • Procédés basé sur la technologie des fluides supercritiques

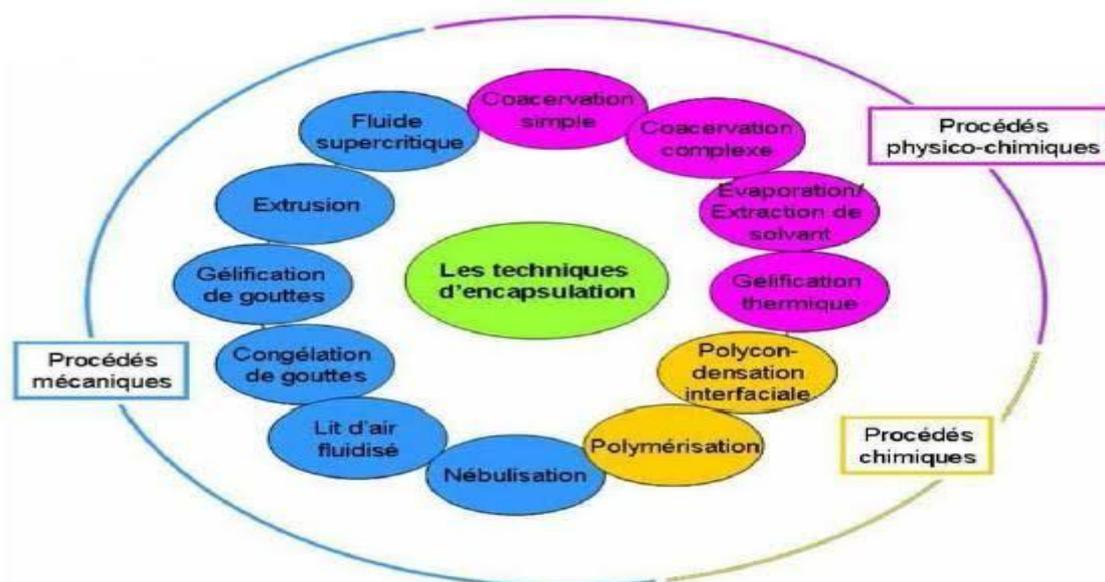


Figure 2.3. Différents procédés de l'encapsulation [29].

Chapitre II .La microencapsulation

6.1. Procédés physico-chimiques

6.1.1. Procédé basé sur la séparation de phase

Les procédés physico-chimiques sont basés sur la maîtrise des conditions de solubilité et de précipitation des polymères sous l'influence de facteurs qui tendent à réduire la solvataion de ces derniers dans leur solvant : soit par la précipitation contrôlée d'un polymère en solution, par ajout d'un non-solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation simple), ou encore par variation de température et de pH de la solution (coacervation complexe)[41].

➤ Microencapsulation par coacervation

Coacervation est le phénomène de désolvatation des macromolécules, conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. A l'issue de la coacervation, deux phases sont présentes dans le milieu :

- Le coacervat : riche en polymère et pauvre en solvant.
- Le surnageant : pauvre en polymère et riche en solvant.

a. La coacervation complexe

La première phase de ce procédé est similaire à la précédente ; la différence réside dans la composition de la deuxième phase aqueuse qui contient deux polymères au lieu d'un (gélatine et gomme arabique par exemple).

Si l'on ajoute à cette solution un excès de non solvant de la gélatine (éthanol par exemple), celle-ci précipite (c'est la coacervation) et attirée par la couronne huileuse des gouttelettes, elle vient s'y adsorber et forme ainsi une paroi encore relativement fragile. Pour la consolider, on ajoute un agent de réticulation (formaldéhyde, glyoxal...) qui va former des liaisons entre les molécules de gélatine [42].

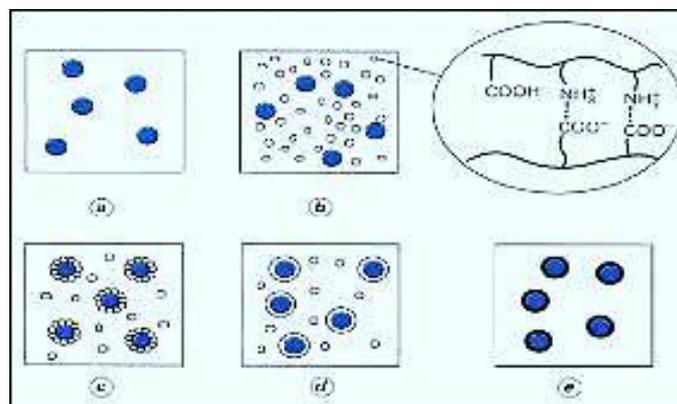


Figure 2.4. Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe [29].

Chapitre II .La microencapsulation

b. La coacervation simple :

La coacervation simple se rapporte aux procédés faisant intervenir la désolvatation d'un seul polymère par l'un des facteurs suivants : abaissement de température, addition d'un non solvant, addition d'électrolytes, addition d'un deuxième polymère incompatible. Ce phénomène peut se dérouler en milieu aqueux ou organique. Les étapes du procédé sont en tous points identiques à celles décrites pour la coacervation complexe [43].

➤ Procédés d'évaporation et d'extraction de solvant

Cette technique est la plus largement développée sur de nombreux polymères. La préparation de microsphères par la méthode d'évaporation de solvant a été étudiée de manière approfondie pour préparer un microsphère en utilisant un polymère biodégradable .l'encapsulation de composés hautement solubles dans l'eau, y compris des protéines et des peptides, pose des défis à la personne pharmaceutique [38].

Cette méthode permet également d'obtenir des microcapsules. Le plus souvent, une phase organique (contenant le solvant volatil, un polymère et l'espèce à encapsuler) est émulsionnée dans une phase continue (plus généralement de l'eau), non solvant du polymère, contenant du tensioactif. L'émulsion, une fois formée est maintenue sous agitation pour permettre la diffusion du solvant volatil contenu dans la phase dispersée, depuis la phase dispersée vers la phase continue. Le solvant volatil est alors éliminé par évaporation. Ce protocole provoque la précipitation du polymère et la formation de microsphères ou de microcapsules qui sont souvent très poreuses [44].

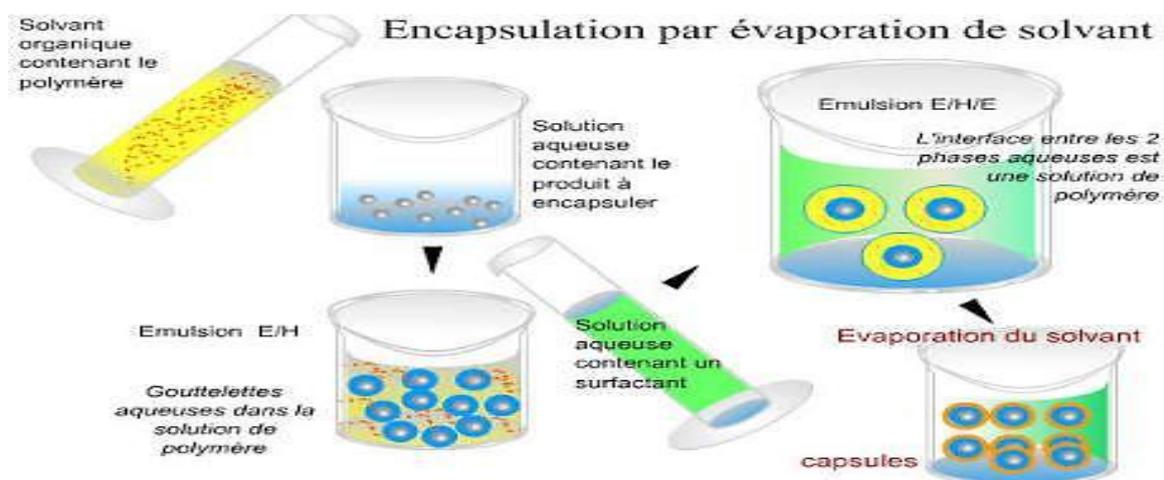


Figure 2.5. Procédé d'évaporation et d'extraction de solvant [45].

Chapitre II .La microencapsulation

6.2. Procédés chimiques

➤ Polycondensation interfacial

Dans cette technique, la microsphère sera formée à la surface des gouttelettes ou les particules par polymérisation des monomères réactifs. Les substances utilisées sont des monomères multifonctionnels [46].

Polycondensation interfacial est un processus très fortement utilisé. Il peut permettre, non seulement, l'encapsulation d'espèces hydrophobes mais aussi d'espèces hydrophiles. Le procédé met en jeu un monomère hydrophile (A) et un monomère hydrophobe (B). Une émulsion d'une phase huileuse contenant le monomère B dans une phase aqueuse contenant le monomère A est réalisée (dans le cas d'encapsulation d'espèces hydrophobes) avec ou sans tensioactif. Les deux monomères se rencontrent à l'interface et réagissent entre eux pour former la « membrane primaire» (figure 2.6) [47].

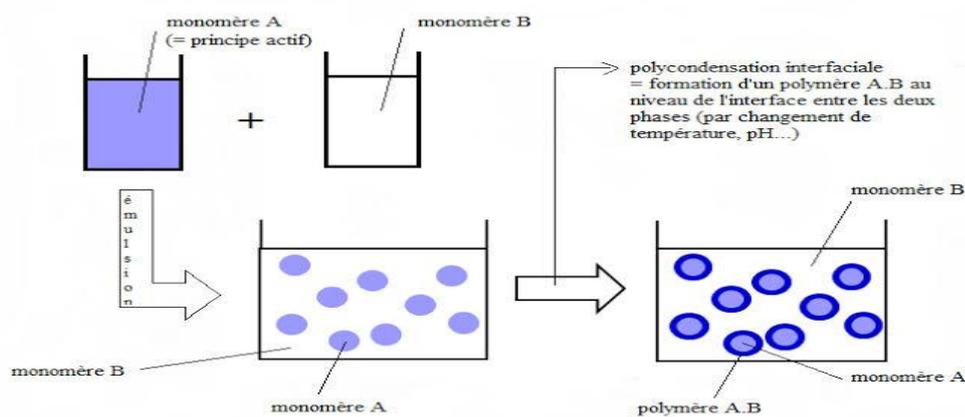


Figure 2.6. Schema de procédé de polycondensation interfacial [47].

➤ La polymérisation interfaciale

Une solution aqueuse contenant le principe actif et des monomères hydrosolubles est ajoutée à un grand volume d'huile contenant des monomères liposolubles. Le mélange est fortement agité afin de produire une émulsion constituée de très fines gouttelettes d'eau dans l'huile (plus l'agitation est forte, plus les gouttelettes sont fines).

Les monomères hydrosolubles et liposolubles réagissent entre eux à l'interface eau/huile pour former un polymère qui va constituer la paroi des capsules. Celles-ci sont ensuite récupérées par filtration de la phase huile, lavées puis séchées à l'air ou par lyophilisation. Après séchage, les microcapsules se présentent sous la forme d'une poudre fine [42].

Chapitre II .La microencapsulation

➤ Polymérisation en milieu dispersé

Ces procédés permettent la formation de microparticules à partir de monomères synthétiques du type acrylique, vinylique ou cyanoacrylate d'alkyle. Ils mettent en jeu une phase de formation des particules appelée nucléation suivie d'une phase de croissance donnant lieu à des particules de type matriciel. Deux mécanismes principaux sont à distinguer : la polymérisation en émulsion et la polymérisation en dispersion. Dans le premier cas, une émulsion des monomères en phase aqueuse est réalisée avant la polymérisation, le principe actif étant préalablement solubilisé ou dispersé dans les monomères.

La réaction de polymérisation radicalaire ou anionique selon les monomères utilisés s'initie respectivement par l'ajout d'un amorceur ou par simple contact avec la phase aqueuse. Dans le cas de la polymérisation en dispersion, la nucléation se fait en phase homogène, les monomères et la matière active étant initialement solubilisés dans la phase continue. Cette technique conduit à des particules de diamètre nettement supérieur à celui des particules obtenues par polymérisation en émulsion (respectivement 1 à 15 μm et 100 nm à 5 μm) [48].

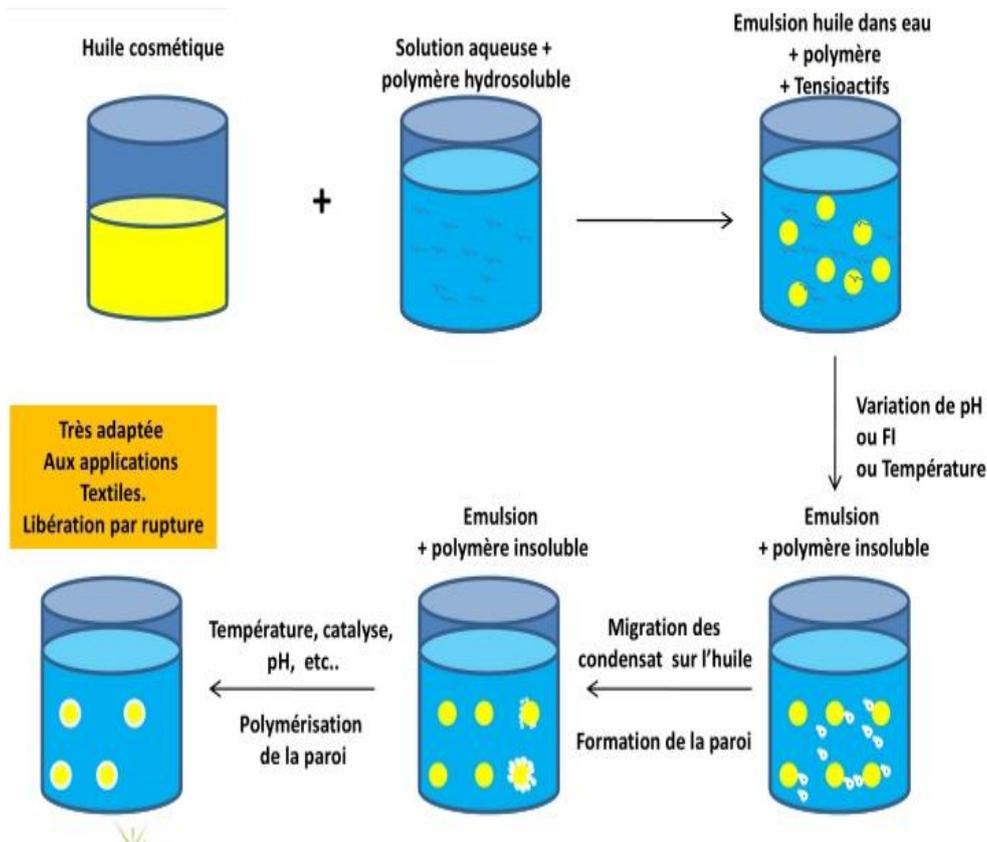


Figure 2.7.Principe simplifié de la microencapsulation en Polymérisation in situ [49].

Chapitre II .La microencapsulation

6.3. Les procédés mécaniques

➤ Nébulisation-séchage par atomisation

Le procédé de nébulisation-séchage est un procédé contenu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticule sèche.

Cette technique est largement utilisée dans les industries pharmaceutiques pour les enzymes et les hormones de croissance. La configuration d'un sécheur par pulvérisation de base se compose d'une chambre de séchage qui reçoit un jet de liquide et il est rapidement évaporé dès qu'il rencontre le flux d'air chaud [50].

Ce procédé comprend les quatre étapes séquentielles suivantes :

- Nébulisation** de la formulation liquide initiale pour former un aérosol.
- Mise en contact** de l'aérosol avec un flux d'air, porte à une température contrôlée.
- Séchage** rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides
- Séparation** de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé [51].

L'appareillage est classiquement constitué d'une haute tour, au sommet de laquelle la formulation liquide initiale est nébulisée qui est effectuée soit par passage à travers une buse d'atomisation pneumatique ou ultrasonore, soit par un système de type disque tournant ou buse rotative.

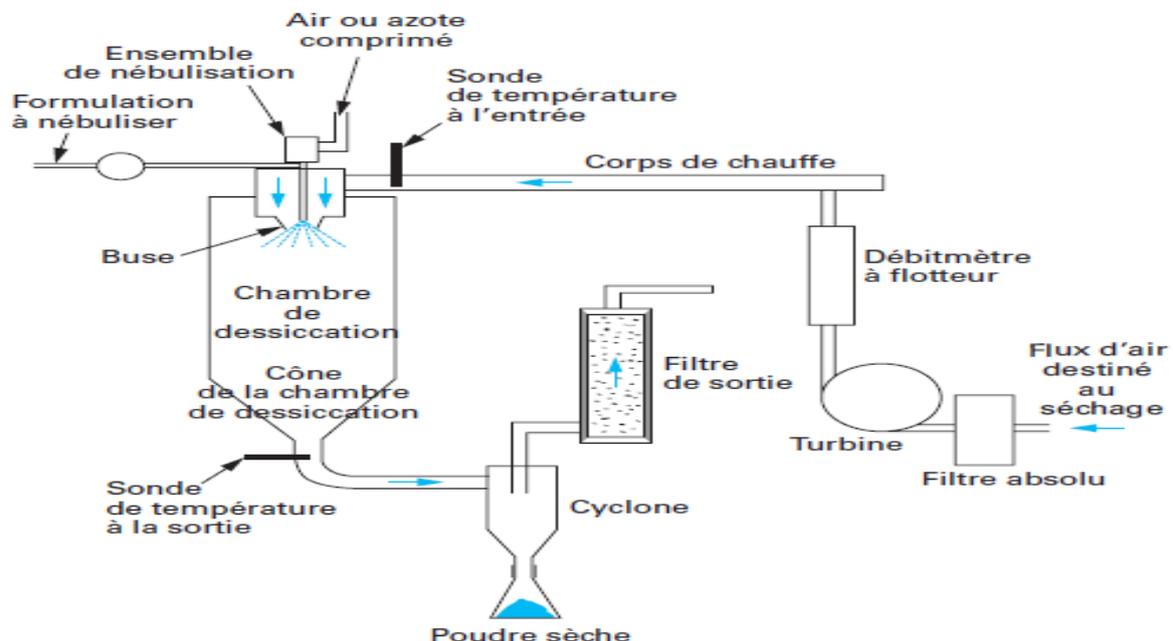


Figure 2.8 Schéma d'un procédé d'atomisation avec séchage à co-courant et un cyclone pour dispositif de séparation [29].

Chapitre II .La microencapsulation

➤ Enrobage en lit fluidisé (spray coating)

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Il est utilisé avec une grande variété de matériaux de la coquille tels que les polysaccharides, les protéines grasses, extrait de cellules de levure, ou même des formulations complexes. Cette polyvalence se traduit par des caractéristiques de libération contrôlée [50].

Il comprend une séquence cyclique en trois temps :

- Fluidisation de la poudre de particules ;
- pulvérisation du matériau enrobant sur les particules ;
- séchage et filmification de l'enrobage [52].



Figure 2.9. Microencapsulation par enrobage d'un principe actif [52].

➤ Gélification de gouttes :

Il est également appelé procédé d'extrusion. La solution de biopolymères tombe goutte à goutte dans un bain contenant le milieu séquestrant, conduisant à la gélification des gouttes, ou à la formation d'une membrane autour de ces gouttes sphériques [39].

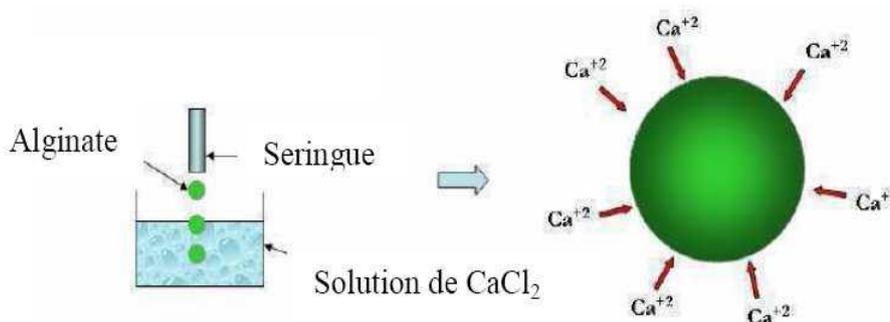


Figure 2.10. Procédé de gélification de gouttes d'alginate et structure atomique d'une bille D'alginate [39].

Chapitre II .La microencapsulation

➤ **Procédé d'extrusion sphéronisation**

Il existe une quantité considérable de méthodes d'extrusion, telles que l'égouttement par gravité, le potentiel électrostatique, et d'autres [50]. L'extrusion permet de disperser de manière homogène un principe actif dans une matrice polymère et a pour but de convertir un matériel brut en un produit de forme définie et de densité uniforme en le forçant à passer à travers une filière sous des conditions de température contrôlée (entre 70 et 150°C) [48].

II.7. Mécanismes de libération des substances encapsulées dans des microcapsules

Plusieurs mécanismes sont possibles mais dépendent de la façon dont le principe actif doit être libéré ainsi que des capacités du principe actif.

Les différentes pratiques sont :

➤ **La pression externe :**

Le contenu de la capsule est libéré par rupture de la membrane suite à l'écrasement de cette dernière,

➤ **La pression intérieure :**

Ceci n'est possible que si le principe actif produit des composants gazeux qui augmente la pression à l'intérieur de la capsule jusqu'à l'éclatement,

➤ **L'abrasion :**

La capsule est progressivement usée jusqu'à la libération de la substance la contenant.

➤ **La chaleur :**

Le contenu est libéré suite à la fusion de l'enveloppe de la microcapsule,

➤ **La combustion-décomposition :**

Les substances extinctrices d'incendie libèrent leurs contenus suite à la combustion ou la décomposition de l'enveloppe,

➤ **La lumière :**

La capsule sensible aux UV se décompose au contact de la lumière, libérant ainsi le contenu.

➤ **Les solvants :**

Certaines microcapsules sont destinées à être dissoutes dans un solvant spécifique,

➤ **Le pH :**

La libération du principe actif par dissolution de la membrane au contact d'une substance à pH donné permet de libérer le produit dans un site spécifique,

Chapitre II .La microencapsulation

➤ La dégradation enzymatique :

Cela permet de libérer la substance à un endroit donné c'est-à-dire où les enzymes sont présentes et digèrent la membrane,

➤ La perméabilité :

La membrane étant perméable, le contenu est libéré progressivement par diffusion, dissolution ou évaporation. La membrane peut également être semi-perméable pour le substrat qui va diffuser à travers la membrane [39].

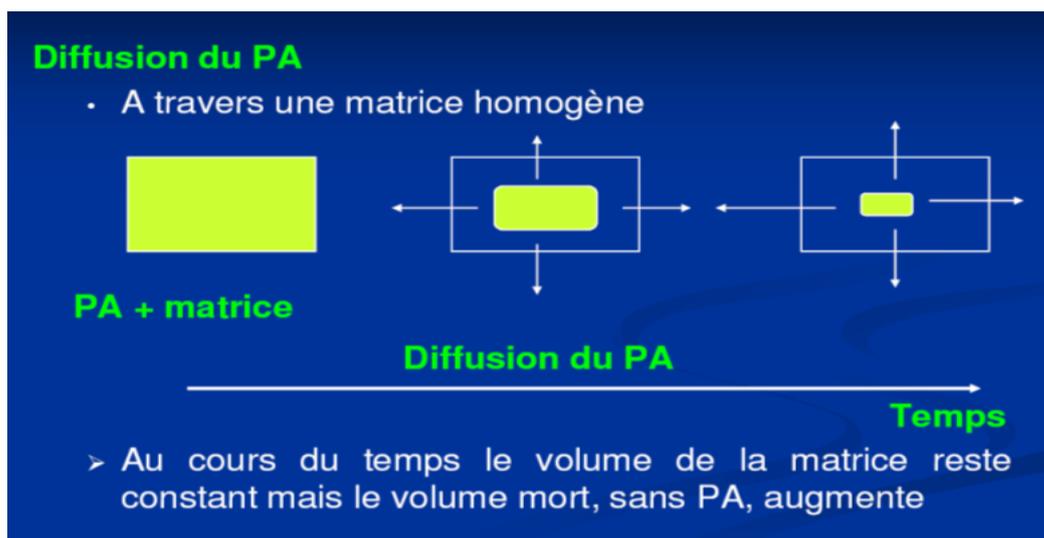


Figure 2.11 .mécanisme de libération de PA [49].

CHAPITRE III

**LES POLYMERES ET LES
MATERIAUX UTILISES POUR LA
MICROENCAPSULATION**

Chapitre III : Les polymères et les matériaux utilisés pour la microencapsulation

III.1.introduction:

Les polymères ont été employés pendant beaucoup d'années comme excipients dans les formes conventionnelles à libération immédiate par la voie orale, jouant un rôle dans le processus de fabrication ou pour protéger la drogue contre la dégradation pendant le stockage [53].

Aujourd'hui, ils jouent un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers système de libération prolongée et optimisation des médicaments. Les matériaux polymériques sont synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse.

Les caractéristiques essentielles des polymères hydrophiles utilisés dans les systèmes à libération prolongée pour la voie orale ont été décrites il y a 40 ans déjà. Toutefois, les polymères hydrophiles polysaccharidiques demeurent très populaires dans la formulation de formes pharmaceutiques pour la libération prolongée de médicaments.

Les polysaccharides constituent une famille de biopolymères dont la diversité de structures conduit à un large spectre de propriétés physico-chimiques, et donc d'applications potentielles. Ils sont donc par exemple très souvent employés pour leurs propriétés d'agents texturants, épaississants ou gélifiants, dans divers domaines de l'agroalimentaire et du cosmétique.

Chapitre III : Les polymères et les matériaux utilisés pour la microencapsulation

Tableau 3.1. Matériaux et procédés de microencapsulation les plus couramment utilisés dans le domaine de la santé [54].

Matériaux enrobant	Procédés	Applications Principales
Homopolymères et copolymères des acides lactique et glycolique (PLA, PLGA)	-Évaporation-extraction de solvant. -Milieu supercritique -Atomisation -Coacervation simple -Extrusion-broyage-sphéronisation	Libération prolongée de petites molécules ou de peptides par voie parentérale
Éthylcellulose Hydroxypropyméthyl-cellulose Esters de cellulose	Coacervation simple Atomisation, Spray coating Évaporation-extraction de solvant	Masquage de goût et libération prolongée par voie orale
Gélatine / Polysaccharides	Coacervation complexe	Pharmacie – Parfums – Arômes
Chitosane	Coacervation complexe Gélification ionique Atomisation, Spray-coating (enrobage)	Libération gastrique et masquage de goût pour la voie orale
Alginate de sodium	Coacervation complexe Gélification ionique	Encapsulation de cellules et levures Parfums – Arômes Cosmétiques – Agro-alimentaire
Cires	Milieu supercritique Spray-coating	Masquage de goût Chimie-Cosmétique
Corps gras solides (esters, alcools, acides gras)	Milieu supercritique Congélation de gouttes	Masquage de goût Chimie-Cosmétique
Glycérides	Gélification thermique (Hot melt)	Masquage de goût Chimie-Cosmétique
Amidon	Atomisation	Ferments – Épices – Huiles – Vitamines
Polyurée (diamine + diisocyanate)	Polycondensation interfaciale	Phytoprotecteur

Chapitre III : Les polymères et les matériaux utilisés pour la microencapsulation

III.2. Les polymères utilisés pour l'encapsulation des principes actifs

Le choix d'un matériau enrobant approprié constitue une étape clé dans le processus d'encapsulation. Sa sélection dépendra des caractéristiques désirées des microparticules (taille, charge, porosité, dégradabilité, résistance mécanique), du principe actif à encapsuler (solubilité, polarité, stabilité) et du mode de libération du PA souhaité (pH, force ionique, température) [55].

2.1. Les polymères d'origine naturelle

Les polymères d'origine naturelle, animale ou végétale, tels que la gélatine⁹⁻¹¹ (de peau de porc ou de poisson), le chitosan, l'alginate de sodium, l'agarose, l'amidon et les amidons modifiés voir (les tableaux 3.2 et 3.3).

Tableau 3.2 : Les biopolymères utilisés en microencapsulation [56].

Origine	Polysaccharide	Protéine	Lipide
Végétale	Amidon Cellulose Pictine Gomme arabique Gomme guar Gomme caroube Cyclodextrine	Gluten (blé) Isolats (pois, soja,...)	Huile de palme Hydrogénée Huile de ricin Hydrogénée Lécithine(soja) Cires
Marine	Carraghénane Alginate Agarose		
Microbienne ou animal	Xanthane Dexyrane Chitosane Gellane	Protéine de lait Casiénes Protéine du lactosérum Collagène, gélatine, albumines	Lécithine (œufs)
Génétique		Protéine Recombinantes	

Chapitre III : Les polymères et les matériaux utilisés pour la microencapsulation

Tableau 3.3 : Quelques exemples de polymère et procédé d'encapsulation [57].

Principaux matériaux enrobant	Procédés de mise en œuvre	Exemples de domaines d'application
Gélatine	Coacervation complexe Coacervation simple	Aromes Parfums Pharmacie autocopiants
Alginate de sodium	Coacervation complexe prilling	Biomédical ; encapsulation de cellules Aromes Cosmétique Parfums phytosanitaire
Chitosane	Coacervation complexe Prilling Spray draying Spray coating	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Masquage de gout
Amidon	Spray drayin	Alimentation :encapsulation d'arômes , d'huiles essentielles ou aromatiques , de vitamines et d'épices

2.2. Les polymères semi-synthétiques pour l'encapsulation le principe actif

les polymères semi-synthétiques dérivés de la cellulose 22 , tels que l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'acétate-phtalate de cellulose, l'acétate-triméllitate de cellulose.

Tableau 3.4. Les polymères semi synthétique [57].

Principaux matériaux enrobant	Procédés de mise en œuvre	Exemples de domaines d'application
Ethylcellulose(EC)	Coacervation simple	Pharmacie
Hydroxypropylcellulose(HPC)	Spray coating Spray drying	Masquage de goût Administration orale
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)		
Esters de cellulose enterosolubles	Evaporation –extraction de solvant	Libération prolongée ou Déclenchée (entérique)
Phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose		

Chapitre III : Les polymères et les matériaux utilisés pour la microencapsulation

2.3. Polymères synthétiques pour l'encapsulation de principe actif

Les polymères synthétiques, tels que les copolymères d'esters acryliques et méthacryliques fonctionnalisés, les poly (*α*-oléfines) comme le polyéthylène ou le polypropylène, les poly (hydrox acides carboxyliques) comme les copolymères de l'acide lactique et de l'acide glycolique (PLGA) qui sont biocompatibles et biodégradables [57].

Tableau 3.5. Les polymères synthétiques [57].

Principaux matériaux enrobant	Procédés de mise en œuvre	Exemples de domaines d'application
Copolymères acryliques et méthacryliques	Evaporation-extraction de solvant	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Libération entérique Libération prolongée Masquage de gout
polyoléfines	(Co-)extrusion - sphéronisation	Chimie Biomédical Phytopsanitaire
Copolymères(acrylo)vinyliques	Evaporation de solvant	Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température

CHAPITRE IV
BIOSURFACTANTS

IV.1.Définition

Les biosurfactants peuvent être définis comme les biomolécules tensioactives produites par les microorganismes avec un large éventail d'applications. Ces dernières années, en raison de leurs propriétés uniques, comme la spécificité et une relative facilité de préparation, ces biomolécules tensioactives ont attiré de nombreux intérêts.

En effet, les biosurfactants ont été utilisés dans plusieurs industries, y compris les produits chimiques organiques, le pétrole, la pétrochimie, l'exploitation minière, la métallurgie (principalement la biolixiviation), produits agrochimiques, engrais, aliments, boissons, cosmétiques, produits pharmaceutiques et bien d'autres encore. Ils peuvent être utilisés comme émulsifiants ainsi que comme dés émulsifiants, agents mouillants, agents moussants, agents d'étalement des agents, des ingrédients alimentaires fonctionnels et des détergents [58].

IV.2.Structure des biosurfactants

Les biosurfactants sont des molécules amphiphiles constituées d'une partie hydrophile polaire et d'une partie hydrophobe non polaire (figure V.1). Généralement, le groupement hydrophile est constitué d'acides aminés, peptides ou de polysaccharides (mono ou di) ; le groupement hydrophobe est constitué d'acides gras saturés ou non saturés [59].

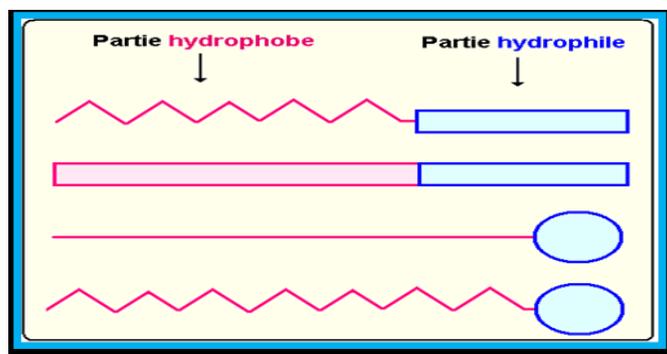


Figure 4.1. Représentations schématique des surfactants (partie hydrophile et hydrophobe) [59].

IV.3. Rôle des biosurfactants

Le principal rôle physiologique du tensioactif est de permettre aux micro-organismes de se développer sur des substrats insolubles en réduisant la tension interfaciale entre l'eau et le substrat, rendant ce dernier plus facilement accessible [60].

IV.4. Types de biosurfactants

La portion hydrophile de la molécule permet de distinguer quatre types chimiques de biosurfactants :

- les biosurfactants cationiques qui possèdent une charge positive ;
- les biosurfactifs anioniques, agents de surface possédant un ou plusieurs groupes fonctionnels s'ionisant en solution aqueuse pour donner des ions chargés négativement ;
- les biosurfactants non ioniques, sans charge ;
- les amphotères (zwitterioniques) qui possèdent deux groupements hydrophiles différents: l'un anionique et l'autre cationique. Selon le pH de la solution, ils peuvent agir en tant qu'espèce anionique, cationique ou neutre [59].

IV.5. Classification des biosurfactants

5.1. Selon le poids moléculaire

➤ Biosurfactants à faible poids moléculaire

Les biosurfactants à faible poids moléculaire, sont efficace dans l'abaissement de la tension interfaciale [61].

➤ Biosurfactants à haut poids moléculaires ou polymères

Les biosurfactants à poids moléculaire élevé, sont très efficace comme agents émulsifiants et stabilisateurs [61].

Chapitre IV : Les Biosurfactants

5.2.Selon la nature biochimique

On distingue cinq grandes classes de biosurfactants [62]

Tableau 4.1.Classification de biosurfactants [62].

Groupe	Biosurfactants	Micro-organismes
Glycolipides	Rhamnolipides Trehalolipides Sophorolipides	Pseudomonas aeruginosa Rhodococcus sp.,Nocardia ,Mycobacterium Candida bombicola,Candida antarctica
Lipopetides et lipoprotéines	Surfactine Viscosine	Bacillus subtilis Pseudomonas fluorescens
Phospholipides	Phospholipide	Corynebacterium insidiosum
Acides gras	Acide gras	Corynebacterium lepus
Lipides neutres	Lipides neutres	Clostridium pasteurianum
Lipopolysaccharides ou polymyérique	Emulsan	Acinetobacter calcoaceticus

IV.6.Propriétés de biosurfactants

Les propriétés uniques et distinctes des agents biosurfactants par rapport à leurs contre parties synthétisées chimiquement et la disponibilité de substrat large les ont rendus adaptés pour des applications commerciales [63].

6.1. Activité à la surface (et à l'interface)

La tension superficielle (TS) est définie comme étant la force existant à la surface d'un liquide dû à l'attraction entre les molécules qui s'opposent à la rupture de la surface

Les biosurfactants sont plus puissants et plus efficaces et leur concentration micellaire critique est environ quelques fois inférieure à celle des surfactants chimiques, pour un déclin maximal de la souche de surface, moins de surfactant est fondamental [64].

6.2. Concentration micellaire critique

La solubilisation d'un contaminant organique par un agent tensioactif dépend d'un processus appelé formation de micelles. En raison de sa nature amphiphile, une molécule de surfactant peut se dissoudre dans l'eau sous forme de monomère. Il s'adsorbe à l'interface ou est incorporé avec d'autres molécules de surfactant dans le cadre de la formation d'une micelle. Lorsque la concentration en biosurfactants est inférieure à une concentration spécifique, les molécules de surfactant existent principalement sous forme de monomères.

La tension de surface est inversement proportionnelle à la quantité de biosurfactant, des concentrations élevées de ce dernier abaissent la tension de surface jusqu'à une valeur minimale et stable, appelée concentration micellaire critique (CMC) [65].

6.3. Pouvoir de stabiliser une émulsion

Une émulsion est une combinaison de deux ou plusieurs solutions généralement non miscibles qui font partie d'une classe plus courante de systèmes à deux phases de substances appelées colloïdes. Ils possèdent une stabilité minimale qui peut être stabilisée par des additifs comme les agents biosurfactants et qui peut être maintenue sous forme d'émulsions stables [66].

6.4. La biodégradabilité :

Les composés d'origine microbienne peuvent être facilement dégradés. En effet, Les tensioactifs chimiques synthétiques posent des problèmes écologiques et par conséquent, dans les processus de biodégradation, les biosurfactants interviennent dans la solubilisation, la mobilisation et/ou l'adhésion de substrats hydrophobes aux microbes. Ils peuvent être situés à la surface cellulaire ou être sécrétés dans le milieu extracellulaire et ils facilitent l'adsorption de molécules hydrophobes par contact cellulaire direct avec des solides ou des gouttelettes hydrophobes ou par micellarisation. Ils sont également impliqués dans les processus physiologiques cellulaires tels que la formation et le détachement de biofilm [64] [67].

6.5. Stabilisation

L'applicabilité des agents biosurfactants dépend fortement de leur stabilité à diverser les conditions environnementales telles que les températures extrêmes et les plages de pH. Par exemple, le biosurfactant utilisé pour émulsifier l'huile végétale dans les aliments doivent être stables à différentes plages de température pour que leur action soit efficace.

En effet, les biosurfactants utilisés comme ingrédient de formulation dans divers produits biomédicaux les préparations telles que la suspension orale, la base pour pommade et autres applications superficielles. Les médicaments doivent être stables à différents changements de pH.

Chapitre IV : Les Biosurfactants

La stabilité des biosurfactants à différentes gammes de pH et de température serait prévue pour leur utilisation dans diverses applications commerciales et environnementales [66].

6.6. Faible toxicité

Bien que très peu de littératures ont été disponibles sur la toxicité des agents biosurfactants, ils sont généralement considérés comme des produits faibles ou non toxiques et conviennent aux usages pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires [64].

IV.7. Application des biosurfactants

Ils peuvent être utilisés dans de nombreux domaines

Tableau 4.2. Utilisations potentielles des biosurfactants [61].

Fonction	Champ d'application
Emulsifiant et dispersant	Cosmétiques, peintures
Solubilisant et microémulsions	Pharmaceutique, articles de toilette
Agent mouillant et pénétrant	Pharmaceutique, industrie textile, peinture
Détergent	Nettoyants ménagers, produits de l'agriculture ou de haute technologie
Agent moussant	Cosmétiques, articles de toilette, flottation de minerais
Dispersant	Séparation des mélanges goudron/pétrole ou goudron/eau
Aide à la croissance bactérienne	Fermentation

CONCLUSION
GENERALR

Conclusion

La microencapsulation a été appliquée dans une grande variété de produits de différents domaines, et des études ont montré un énorme potentiel pour fournir des caractéristiques avantageuses résultant en des produits de qualité supérieure, y compris dans l'industrie pharmaceutique. Cependant, beaucoup d'effort de recherche et de développement sont encore nécessaire pour identifier et développer des nouveaux médicaments et pour améliorer et optimiser les méthodes d'encapsulation pour une meilleure utilisation de cette dernière et ces applications potentielles.

Les buts de l'encapsulation peuvent être multiples : protéger une substance, masquer une odeur ou bien encore permettre de contrôler, de déclencher et/ou de cibler la libération d'un principe actif. La microencapsulation s'applique à de nombreux domaines tels que l'agroalimentaire, la pharmacie, les cosmétiques ou bien encore les catalyseurs. Selon les propriétés d'usages recherchées des microparticules, les techniques d'obtention peuvent varier.

D'autre part, Les biosurfactants peuvent être aussi efficaces et plus avantageux que les surfactants synthétiques. Ils sont hautement spécifiques, biodégradables, biocompatibles avec l'environnement, moins sensibles aux biotopes de températures, pH et salinité extrêmes, moins toxiques et peuvent être synthétisés en grandes quantités. Un autre avantage des biosurfactants, est la possibilité de leur modification par biotransformation à fin de générer de nouveaux produits pour des besoins spécifiques. Avec l'introduction de certains groupements fonctionnels, les biosurfactants fournissent de nouvelles propriétés, surpassant ainsi les surfactants chimiques dans beaucoup d'applications.

L'utilisation des biosurfactants dans la technique d'encapsulation est une avancée considérable notamment pour les systèmes biodégradables, offrant ainsi une biocompatibilité avec de nombreux matériaux polymères ingrédients pharmaceutique , cosmétique et autres pouvant limiter les interactions chimiques et autres à l'origine de l'instabilité de ces systèmes

Références bibliographiques

- [1] : Lechat.P , « Pharmacologie, Université Pierre et Marie Curie », 2007.
- [2] : <https://eurekasante.vidal.fr/> « les différentes formes pharmaceutiques ,ordres des pharmaciens du Québec », janvier 2019.
- [3] : <http://pharmacie.hug-ge.ch/> « Informations sur les médicaments - Recommandations d'utilisation Assistance Pharmaceutique ». interne .Formes galéniques orales particulières
- [4] : Xiao Y, Wu B, Fu X, Wang R, Lei J, « Preparation of biodegradable microcapsules through an organic solvent-free interfacial polymerization method »;p ;1–6, 2018.
- [5] : Rezende.Y.S, J. P. Nogueira. J. P, Narain.N, « Microencapsulation of extracts of bioactive compounds obtained from acerola (*Malpighia emarginata* DC) pulp and residue by spray and freeze drying », Food Chemistry, Laboratory of Flavor and Chromatographic Analysis, Federal University of Sergipe, 2018.
- [6] : Khopade .A, Ren .B, Liu .X.Y, Mahadik. K, Zhang .L et , C.Kokare, « Production and characterization of biosurfactant from marine *Streptomyces* species B3 », Journal of Colloid and Interface Science ,p ;311–318, 2012.
- [7] : Shargel.Y,and .Yu Andrew.B.C, « Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology », Third Edition. P ; 208-227.
- [8] : Capan.Y, « Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée », in Sci. Techn. Pharm, Vigot (Editions): Paris. P ; 43-47, 1984.
- [9] : Le hir.A, Chaumeil. J.C, and BROSSARD.D, « Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique »:Bonne pratique de fabrication des médicaments MASSON: PARIS. P ; 275-288, 2009.
- [10] : Uchizono, J.A , « Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems », in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems Mc Graw Hill. p. 1-39, 2009.
- [11] : « USP30NF25 U.S.P. Convention, » Editor, 2007.
- [12] :Bonnemain.B , Francis Puisieux ,Revue d'histoire de la pharmacie . vol.93 .n°345, p. 33-44.2005.
- [14] : Buri.P, « Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique », Biopharmaceutique et Medical, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4.1985.

- [13] : Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, « Pharmaceuticals, Controlled Release of, in Encyclopedia of Physical Science and Technology », Academic Press: New York. p. 791-803.2001.
- [15] : Chien Yie, W. and S. Lin, « Drug Delivery: Controlled Release », in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 1082-1103.
- [16] : Segot-Chicq.S, Teillaud. E, and Peppas.N.A, « Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Interet et applications », in S. T. P. PHARMA. p. 25-36.1985.
- [17] : Raphael M. Ottenbrite, « Controlled-release Technology », in EPSE 2nd ed., Suppl. Vol., Virginia Commonwealth University. p. 164–186.2005.
- [18] : Mayer, P. R. « Control. Drug Delivery », p.589.1997.
- [19] : Iskandar .M, « Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé: Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments ». Thèse de doctorat, Université de Montréal. 1998.
- [20] : Amsden and M. F. A. Goosen B. G., 1995.AIChE J. 41, 1972.
- [21] : Venkatraman S, Davar. N, Chester. A, Kleiner. L, « In : An overview of Controlled Release Systems », Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, p.431-463. 2000.
- [22] : Jonnathan .G, « Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée», thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles.2000.
- [23] : Dash A.K. et Cudworth II G.C, « Therapeutic applications of implantable drugdelivery systems ». Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, vol. 40. p 1-12.1998.
- [24] : Danckwerts M. et Fassihi A , « Implantable controlled release drug deliverysystems: a review ». Drug Development and Industrial Pharmacy ,vol.17, p. 1465-1502.1991.
- [25] : Kiil S., Dam- Johansen K, « Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethyl cellulose matrices: model-based analysis of observed radial frontmovements », J. Control. Release. vol.90, p.1-21.2003.
- [26] : Jantzen. G.W, Robinson .J.R, « In: Sustained- and Controlled-Release Drug- Delivery Systems », Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York, p. 501-528. 2002.
- [27] : Hui H-W, Robinson J.R. Lee V.H, « In : Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems », Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery.1987.

- [28] : Ingani H.M., Timmermans J., Moës A.J, « Conception and in vivo Investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastro intestinal transit »,Int. J. Pharm. p.157-164.1987.
- [29] : Benoit. J.P, Richard .J, Venier –julienne. M, « microencapsulation ».2013
- [30] :Rabeau .S, « Etude d'un procede continu de microencapsulation base sur un micromélangeur », Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques, nancy university, Laboratoire des Sciences du Génie Chimique — UPR 6811.2009.
- [31] : Da Silva. P.T, Martins Fries .L.L, et de Menezes .C, « Microencapsulation:concepts, mécanismes :méthodes et quelques applications en technologie alimentaire », Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima, n° 1000,p. 97-105-900, RS, Brésil. Courriel
- [32] : Clémentine .L.C, « Encapsulation de molécules hydrophobes par des polyélectrolytes,amphiphiles : relation structure-propriétés ». Matériaux. Université Pierre et Marie Curie - Paris . Français. pastel-00733037.2011.
- [33] : « III) Nanomedecine. Medecine et Nanotechnologies (2014) ».
- [34] : Patel K.R, Patel M. R., Mehta T. J., Patel A. D., Patel N. M, « Microencapsulation: Review on novel approaches», Int. J. Pharm. Technol, vol.3 .n°1, p.894-911.2011.
- [35] : Vincent. E, « Les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingénierie. Application à la construction d'un biomatériau ». Sciences pharmaceutiques. hal-01732593.2010.
- [36] : Zhu .Y, « Immobilized cell fermentation for production of chemicals and fuels », S.T. Yang (Ed.), Bioprocessing for Value-Added Products from Renewable Resources, Elsevier B.V, p.373–396.(these doctorat :microencap d'agent microbien).2007.
- [37] : Poe .S.L, Kobaslija M., McQuade T. « Mechanism and application of a microcapsule enabled multicatalyst reaction », J. Am. Chem. Soc.,vol. 129, p.9216–9221.2007.
- [38] :Shanshank .T, Prerana.P, « Techniques de microencapsulation par methode d'évaporation de solvant(etude de l'effet des variables process) »,journal internationale de pharmacie et des sciences de la vie, vol .2.n° 8,p988-1005.8p.2011.
- [39] : Vandamme 2007, Vincent.E, 2010, « Les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingénierie. Application à la construction d'un biomatériau ». Sciences pharmaceutiques.hal-01732593.

[40] : Akdim, L, « Comparaison de méthodes d'absorption et d'encapsulation de l'huile essentielle de *Copaifera Officinalis* L. en vue d'une application en cosmétique », Gembloux Agro-Bio Tech (GxABT, Master en bioingénieur : sciences agronomiques, à finalité spécialisée .2010-2017.

[41] : <https://campus.mines-douai.fr> » « cour. Méthodes de microencapsulation - Campus: la plateforme de l'Ecole ».

[42] : Nguyen .T.P, « Centre technique de Bussy-Saint-Georges/laboratoire Application de la microencapsulation pour la désacidification de masse in Actualités de la conservation », n° 9. ,Février-juillet 1999.

[43] : Thies C., Preparation & chemical application, n°1,p. 47-54, (1999). { Par : BOUKHOUYA Imene Département de Chimie, Faculté des sciences Exactes Université Djillali Liabes – Sidi Bel Abbes.2018/2019

[44] : Margot. S, « Encapsulation d'espèces lipophiles actives par émulsion double. Autre ». Université de Bordeaux, Français. NNT : 2018BORD0030. tel-01780675.2018.

[45] : <http://Microencapsulaion,TPETextiles intelligents,Site –E-monsite>.

[46]: Jyothi1. N. V, Prasanna1.P, S.N. Sakarkar .S.N, S.Prabha K. S, Ramaiah1 .P. S and Srawan G. Y, « Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency », Department of Pharmaceutics, Hindu College of pharmacy, Guntur, Andhra Pradesh, India,

[47] : Teixeira M. A, Rodríguez. O, Rodrigues.S, Martins.I, et Rodrigues. A.E, « A case study of product engineering: Performance of microencapsulated perfumes on textile applications », AIChE J., vol. 58, no 6, p. 1939-1950.juin 2012.

[48]: Legrand. P, Benoit .J.P, Stéphanie Br, Fattal. E, Fessi. H, et al. « Sphéroïdes et formes vectorisées ».Pharmacie Galénique: Formulation et Technologie pharmaceutique, Maloine, p.221-250, hal-00385473.2007.

[49] : « LES TECHNIQUES DE MICROENCAPSULATION ET LEURS APPLICATIONS,Greathes think positif ».

[49] : <http/> ; Greathes think positif « Les techniques de microencapsulation et leurs applications ».

[50]: Haffner. F B, Diab. R, Pasc.A, « Encapsulation of probiotics: insights into academic and industrial approaches ». AIMS Materials Science, AIMS Press, vol.3 .n°1, p.114-136. 10.3934/matrsoci.1.114. hal-014966.2016.

[51]: BenoitJ.P,Richard.J ,Venier.JM.C. « procedes mecaniques microencapsulation » .ref :J2210 vol.2.2013.

[52] : Microencapsulation,©Capsularis , chemin du Kilourin 29170 Pleuven .France.2016-2017.

- [53] : Wehrlé, P. « Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique », Maloine.2012.
- [54] : Davidov-Pardo, G , Joye. I. J, et. McClements. D. J, « Chapter Nine-Food-Grade Protein-Based Nanoparticles and Microparticles for Bioactive Delivery: Fabrication, Characterization, and Utilization. Advances in protein chemistry and structural biology »,vol. 98, p.293-325.2015.
- [55] : Denis R, Thimma.R, « Polymères d'origine biologique pour la microencapsulation. Microencapsulation », Des sciences aux technologies, Editions Lavoisier, pp.175-188, 978-2743009762. ffhal-02818806ff. 2007.
- [56] : Richard J., Benoît J.P. « Microencapsulation », Technique de l'ingénieur. J2210 ,p. 1-20, 2000.
- [57] : Vijayakumar .S, Saravanan.V, « Biosurfactants-Types, Sources and Applications », Department of Botany and Microbiology, A.V.V.M. Sri Pushpam College, Thanjavur, 613503, Tamilnadu, India, Research Journal of Microbiology vol.10 n°5:p.181-192, ISSN 1816.2015.
- [58] : West, C.C., Harwell, J.H. « Surfactants and subsurface remediation ». Environ. Sci. Technol. Vol.26, p.2324-2330.1992.
- [59] : Mata-Sandoval J.C, Karns. J. et Torrents. A,« Effect of rhamnolipids produced by Pseudomonas aeruginosa UG2 on the solubilization of pesticides », Environ. Sci. Technol.,vol. 34,n°23, p.4923-4930.2000.
- [60] :Healy M.G ,Devine C.M.and Murphy R,« microbial production of biosurfactants », Resources, conservation and Recycling,vol.18.1996.
- [61] :Pattanathu.K.S.M , Rahman et Gakpe. E, « Production,characterisation and application of biosurfactant-Review »,School of science and technology Pakistan.2008.
- [62] :Chakrabarti, S, « Bacterial biosurfactant: Characterization, antimicrobial and metal remediation properties », Ph.D. Thesis, National Institute of Technology.2012.
- [63] : Arpita. R, « A Review on the Biosurfactants: Properties, Types and its Applications », Department of Biotechnology, Delhi Technological University, Delhi, India.2017.

[64] : Eddouaouda. K, « Etude du potentiel biodegradatif de souches isolees du sol de hassi messaoud contamined par du petrole :Criblage ,Biodegradation de HAP et production de biosurfactant »,Thèse de doctorat ,Université Saad Dahlab de blida ,Faculté de Technologie, Département de chimie industrielle.2012.

[65] : Sharma.D , Shailly Kapil B. S. S, « Biosurfactants of Lactic Acid Bacteria, Springer Briefs in Microbiology », india.

[66] : Banat.M , MAKKAR. R.S, et CAMEOTRA S.S , « Potential commercial applications of microbial surfactants », Appl. Microbiol. Biotechnol, vol.53, p.495-508.2000.

[67] : Ward. O.P, « Biosurfactants microbiens et biodégradation », link.springer, p. 65-74.2010.