

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté Des Sciences Technologiques

Département de Chimie industrielle



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Formulation de microcapsules à base d'un principe actif très soluble à libération prolongée et caractérisation biopharmaceutique

Par

MAKHLOUF Asma

Devant le jury :

	Professeur		Université de Blida	Président
A. Hadj-Ziane	Professeur		Université de Blida	Examinatrice
N.Cheriet	Maître de conférences A		Université de Blida	Examineur
A. Hadj-Sadok	Maître de conférences A		Université de Blida	Examineur
N.Ayachi	Maître de conférences A		Université de Blida	Directeur de mémoire

Remerciements

Au terme de ce travail, Je tiens à exprimer toute ma gratitude et toute ma reconnaissance envers Madame AYACHI Nabila d'avoir accepté de diriger et de suivre ce mémoire avec bienveillance et intérêt. Je désire la remercier pour la chance qu'elle 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 Galénique et la Biopharmacie.

Je tiens aussi à remercier le personnel du CRD SAIDAL pour avoir mis gracieusement ses équipements à ma disposition et tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Mais comme chacun le sait, il est impossible de construire sans fondation solide. Je remercie donc tous les Professeurs qui, au cours de mon cursus universitaire, se sont efforcés de nous prodiguer un enseignement de qualité, évoluant avec l'air du temps.

Il va de soi que je remercie tous ceux et celles qui ont participé, dans le cadre universitaire, à l'aboutissement de ce travail. Je tiens à exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers le..... Pour avoir accepté de présider le jury de soutenance. Je lui adresse tous mes respects pour sa constante disponibilité et sa collaboration. Ainsi qu'aux membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait de siéger dans notre jury.

Néanmoins, je dois aussi remercier mon entourage dans la vie de tous les jours ma famille d'être toujours là pour moi, mais surtout mes parents, pour m'avoir soutenu tout au long de mon parcours scolaire et universitaire.

Résumé :

Des excipients comme les polymères sont utilisées pour formuler des spécialités pharmaceutiques présentant des cinétiques de libération prolongée du principe actif.

Ce principe de libération est utilisé pour diminuer la fréquence des prises quotidiennes, réguler et maintenir un taux circulant dans le sang de principe actif tout au long de la journée et donc de fournir une meilleure efficacité.

Le but du travail a été de concevoir des formulations à libération prolongée d'un anti hypertenseur.

Pour cela on a fait appel à une nouvelle technique telle que la micro encapsulation en utilisant comme procédé la complexation ionotropique.

D'après les résultats du test de gonflement et de dissolution on a constaté que l'alginate de sodium forme une bonne complexation avec le copolymère utilisé ce qui permet de prolonger l'action de notre PA qui est très soluble.

Mot clés : micro encapsulation, libération prolongée, complexation ionotropique.

Summary:

Excipients such as polymers are used to make pharmaceutical products having extended release kinetics of the active ingredient.

This principle of freedom is used to decrease the frequency of daily dosing, regulate and maintain a circulating in the blood of active ingredient throughout the day and therefore provide better efficiency.

The aim of the study was to develop sustained-release formulations of anti hypertensive.

For this we used a new technique such as micro encapsulation process using as the inotropic complexion.

According to the test results in the swelling and dissolution it was found that the sodium alginate forms a good complexion with the copolymer used which allows to prolong the action of PA that our highly soluble.

Keyword: microencapsulation, extended release, inotropic complexion

Table des matières :

CHAPITRE I : PARTIE THEORIQUE

I.	INTRODUCTION GENERALE	1
II.	LES FORMES A LIBERATION PROLONGEE	3
II.1.	Concept de la libération prolongée.....	3
II.2.	Conception des systèmes à libération prolongée.....	3
II.3.	Systèmes de libération prolongée.....	4
II.3.1.	Systèmes matriciels.....	4
II.3.1.1.	Matrices hydrophiles.....	4
II.3.1.2.	Matrices inertes	4
II.3.1.3.	Matrices érodable	5
II.3.2.	Systèmes enrobés	5
II.3.2.1.	Enrobage insoluble.....	5
II.3.2.2.	Enrobage gastro-résistant	5
II.3.2.3.	Enrobage gastro-soluble	6
II.3.3	Systèmes osmotiques	6
II.2.3.5	Sphéroïdes et formes vectorisées.....	6
II.3.4.1.	microcapsules	6
II.3.4.2.	nanoparticules.....	7
II.3.4.3.	liposomes	7
III.	LA MICRO ENCAPSULATION.....	8
III.1.	Historique	8
III.2	Définition	8
III.3.	Types de microcapsules.....	9
III.4.	Intérêt de micro encapsulation.....	10
III.5.	Procédés de micro encapsulation.....	10
III.5.1.	Procédés physico-chimiques.....	11
III.5.1.1.	Procédé basé sur la séparation de phase.....	11
III.5.1.2.	Micro encapsulation par coacervation complexe.....	12

III.5.1.3. Micro encapsulation par coacervation simple.....	13
III.5.1.4. Procédés d'évaporation et d'extraction de solvant.....	14
III.5.1.5. Microencapsulation par gélification thermique.....	15
III.5.1.6.complexation ionotropique.....	16
III.5.2. Procédés mécaniques.....	16
III.5.2.1. Procédé de nébulisation/séchage.....	16
III.5.2.2. Procédé d'enrobage en lit fluidisé.....	17
III.6. Domaines d'application.....	19
VI. Les cardiovasculaire	19
VI.1.Introduction.....	19
VI.2. Les sous-classes des médicaments cardiovasculaires.....	19
VI.2.1 Les diurétiques	19
VI.2.2 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	19
VI.2.3 les Vasodilatateurs.....	20
VI.2.3.1 Les antagonistes calciques	20
VI.2.3.2 Dérivés nitrés	20
VI.2.4 Les bêta- bloquants	20
VI.2.5 Anti-arythmiques.....	20
VI.2.6Médicaments de l'hémostase.....	20
VI.2.7 Antiagrégants plaquettaires.....	21
VI.2.7 Thrombolytiques.....	21
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES.....	
I. Matériels	24
I.1. Matière premières.....	24
I.1.1. Principe actif.....	24

I.1.2. Excipients	25
I.1.3. Réactifs	26
I.2. Equipements.....	27
I.2.1. Equipement de préparation	27
I.2.2. Equipement de contrôle	29
II. Méthode.....	30
II.1. Procédé de préparation des microcapsules à base d'alginate et copolymères	30
II.1.1 la formule	30
II.1.2 Description du procédé	31
II.1.2.1 Mécanisme de complexation mis en jeu	33
II.1.3 schéma du procédé de fabrication des microcapsules	34
II.2. Contrôle des microcapsules à base d'alginate et copolymère	35
II.2.1.Méthode de dosage	35
II.2.2 méthode dissolution	35
II.2.3.test de gonflement et d'érosion	36
II.2.4 test d'infrarouge FTIR	37
II.2.5 mesure de l'humidité résiduelle par dessiccateur infrarouge.....	37
CHAPITRE III : Résultats et discussion.....	
III. Résultats et discussion.....	
III.1 Aspect macroscopique des microcapsules	37
III.1 Le rendement d'encapsulation	39
III.2 Taux d'humidité.....	40
III.3 Caractérisation infrarouge IR	42
III.4 Le dosage	44
III.5 Taux d'encapsulation	45

III.6	Gonflement	et	érosion	des	
	microcapsules				47
	III.5	Dissolution			53
IV.	Conclusion générale				60

LISTE DES GRAPHERS

Graphe n°1 : représentation graphique du taux d'humidité résiduelle

Graphe n°2 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 20/80 (A1 :1/1 A2 :1/2 A3 :1/3)

Graphe n°3 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 30/70 (B1 :1/1 B2 :1/2 B3 :1/3)

Graphe n°4: représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 40/60 (C1 :1/1 C2 :1/2 C3 :1/3)

Graphe n°5 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 50/50 (D1 :1/1 D2 :1/2 D3 :1/3)

Graphe n°6 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 60/40(E1 :1/1 E2 :1/2 E3 :1/3)

Graphe n°7 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 70/30(F1 :1/1 F2 :1/2 F3 :1/3)

Graphe n°8 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 80/20 (G1 :1/1 G2 :1/2 G3 :1/3)

Graphe n°9: représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 100% (H1 :1/1 H2 :1/2 H3 :1/3)

Graphe n°10 : représentation graphique du taux d'encapsulation du PA en %

Graphe n° 11 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 20/80 (A1 : 1/1 A2 : 1/2 A3:1/3)

Graphe n° 12 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 30/70(B1 : 1/1 B2 : 1/2 B3:1/3)

Graphe n° 13 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 40/60 (C1 : 1/1 C2 : 1/2 C3:1/3)

Graphe n° 14 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 50/50 (D1 : 1/1 D2 : 1/2 D3:1/3)

Graphe n° 15 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 60/40 (E1 : 1/1 E2 : 1/2 E3:1/3)

Graphe n° 16 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 70/30 (F1 : 1/1 F2 : 1/2 F3:1/3)

Graphe n° 17 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 80/20 (G1 : 1/1 G2 : 1/2 G3:1/3)

Graphe n° 18 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 100% (H1 : 1/1 H2 : 1/2 H3:1/3)

Spectre 1 : Le spectre caractéristique de l'alginate de sodium

Spectre 2 : Le spectre IR caractéristique copolymère

Spectre 3:Le spectre IR caractéristique PA

Spectre 4 : Le spectre IR caractéristique alginate/ copolymère et PA

Liste des figures

Chapitre I : partie théorique :

Figure 1: Représentation schématique de la cinétique de libération d'un P.A incorporé dans une forme pharmaceutique – k_l : constante de libération ; k_d : constante de dissolution ; k_a : constante de vitesse d'absorption ; k_e : constante d'élimination.

Figure 2: Représentation schématique de la libération d'un PA incorpore dans un système matriciel par les mécanismes d'érosions et de diffusion.

Figure 3 : Représentation schématique de microcapsule et microsphère.

Figure 4 : Représentation schématique de nanoparticules. a : nanosphères (NS), b :nanosphères + principe actif adsorbé, c, d : nanocapsules (NC) principe actif dissous (c) ou dispersé(d).

Figure 5 : Types de microparticule .

Figure 6: Comportement d'un coacervat (3) vis-à-vis une phase liquide non miscible (1)

Figure (7) : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe

Figure (8) : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant .

Figure (9) : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique (hot melt)

Figure (10) : Schéma de mécanisme de complexation ionotropique

Figure (11) : Etape de formation d'un film d'enrobage par spraycoating sur des particules solides.

Chapitre II : matériels et méthodes

Figure 1 : schéma du procédé de formulation des microcapsules par la technique de complexation ionotropique.

Figure 2: représentation du mécanisme de complexation ionotropique.

Chapitre III : résultats et discussion

Figure1 : aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 20/80 ration 1/1

Figure 2: aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 20/80 ration 1/2

Figure3 : aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 20/80 ration 1/3

Figure 4: aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 30/70 ration 1/1

Figure5 : aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 30/70 ration 1/2

Figure6 : aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 30/70ration 1/3

Figure 7 : aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 40/60 ration 1/1

Figure 8: aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 40/60 ration 1/2

Figure9 : aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 40/60 ration 1/3

Liste des tableaux

Chapitre II : matériels et méthodes

Tableau n°1 : représentation des propriétés physicochimiques du PA.

Tableau n°2 : représentation des propriétés physicochimiques d'alginate de sodium.

Tableau n°3 : représentation des propriétés physicochimiques du copolymère utilisé.

Tableau n°4 : représentation des propriétés physicochimiques du Méthanol.

Tableau n°5: représentation des propriétés physicochimiques du CaCl_2 .

Chapitre III : résultats et discussion

Tableau n°1 : représentation des résultats de rendement d'encapsulation.

Tableau n°2 : représentation des résultats du taux d'humidité.

Tableau n°3 : représentation des résultats de gonflement et érosion.

Tableau n°4 : représentation des titres de dosage.

Tableau n°5 : représentation des résultats de taux d'encapsulation

Tableau n°6 : résultats de dissolution de PA (proportion : 20/80 A1 :1/1 A2 :1/2 A3 :1/3)

Tableau n°7 : résultats de dissolution de PA (proportion 30/70)

Tableau n°8 : résultats de dissolution de PA (proportion 40/60)

Tableau n°9 : résultats de dissolution de PA (proportion 50/50)

Tableau n°10 : résultats de dissolution de PA (proportion 60/40)

Tableau n°11: résultats de dissolution de PA (proportion 70/30)

Tableau n°12 : résultats de dissolution de PA (proportion 80/20)

Tableau n°13 : résultats de dissolution de PA (proportion 100%)

Partie expérimentale

Introduction :

Qu'elle que soit la voie d'administration et la classe du PA, les galénistes poursuivent un but commun, prolonger la libération du PA. La microencapsulation constitue une des techniques utilisées pour prolonger la libération du PA et qui présente des avantages comme exemple la simplicité des procédés et la diversification des matériaux utilisés.

Pour cela qu'on s'est intéressé à étudier la technique de microencapsulation par le procédé de complexation et ce qui va nous donner à la fin des microcapsules à libération prolongée avec comme modèle de PA très soluble appartenant à la classe des cardiovasculaires.

Problématique :

La difficulté de mettre au point des systèmes pharmaceutiques à base de principe actif très peu soluble ou insoluble demeure d'actualité notamment pour les formes à libération prolongée ou il faut garantir une libération de principe actif selon une cinétique régulière et prolongée dans le temps.

Généralement le mécanisme de libération se fait par la diffusion à travers la membrane polymérique des molécules solubilisées par le solvant d'où l'intérêt de formuler des systèmes pharmaceutiques qui peuvent favoriser cette diffusion de principe actif par le choix de polymères adéquats à travers une technique reproductible facile tels que la microencapsulation.

Objectif :

L'objectif de mon travail est la mise au point de systèmes pharmaceutiques encapsulés à base de biomatériaux en vue d'une libération prolongée d'un principe actif très peu soluble appartenant à la famille des antihypertenseurs et la caractérisation biopharmaceutique et physico-chimique des microcapsules obtenues.

Matériels et Méthodes

Matériels et méthode :**I. Matériels :****I.1. Matière premières**I.1.1. Principe actif

Le principe actif étudié est un bêtabloquant utilisé comme antihypertenseur. Les propriétés physico-chimiques sont portées sur le tableau ci-après :

Tableau n°1 : représentation des propriétés physicochimiques du PA.

LE PRINCIPE ACTIF	
IDENTIFICATION	
NOM IUPAC	<i>RS</i> -N-{3-acétyl-4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]phényl}butanamide
Propriétés chimiques	
formule brute	$C_{18}H_{28}N_2O_4$ [Isomères]
Masse molaire	336,4259 ± 0,018 g/mol C 64,26 %, H 8,39 %, N 8,33 %, O 19,02 %
Propriétés physiques	
T° de fusion	12 °C

I.1.2. Excipients :

Les excipients utilisés pour nos formulation appartiennent à la famille des biopolymère, il s'agit d'un polysaccharide l'alginate de sodium et un copolymère bio polymère aussi ayant pour rôle de créer des liaisons avec l'alginate de sodium pour en donner un réseau plus compacte capable de prolonger la libération du PA dans le temps.

I.1.2.1. Alginate de sodium

Il est utilisé comme un polymère principal dans la formulation le tableau ci-dessous indique les propriétés de ce dernier :

Tableau n°2 : représentation des propriétés physicochimiques d'alginate de sodium.

Alginate de sodium 	
Synonymes	Polymannuronate sodique, calginate
Propriétés chimiques	
Formule brute	NaC ₆ H ₇ O ₆
Masse molaire	48.000–186.000 g/mol
Propriétés physiques	
T° fusion	>300 °C
Solubilité	Soluble dans l'eau

I.1.2.2. copolymère :

Le copolymère utilisé est une protéine pure obtenue à partir de matières premières animales contenant du collagène. Il est doté de multiple propriété fonctionnelle telle que le pouvoir :

- Epaississant
- Gélifiant
- Filmogène

- Emulsifiant
- Stabilisant

Tableau n°3 : représentation des propriétés physicochimiques du copolymère utilisé.

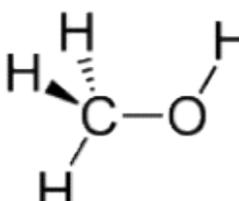
Nom chimique	
Formule	
Propriétés	Solubilité : soluble dans l'eau chaude, le glycérol, l'acide acétique, insoluble dans les solvants organiques, l'alcool, le chloroforme, l'éther Masse volumique : $0,68 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ (20 °C)

I.1.3. Réactifs :

Les réactifs utilisés sont regroupés dans le tableau ci-après :

I.1.3.1. Méthanol :

Tableau n°4 : représentation des propriétés physicochimiques du Méthanol.

Nom chimique	alcool méthylique	
Formule	CH ₄ O	
Propriété	Propriétés chimiques	Propriétés physiques
	Masse molaire $32,0419 \pm 0,0014 \text{ g/mol}$ C 37,48 %, H 12,58 %, O 49,93 %, Pka : 15.2	T°fusion : -98 °C T° ébullition : Paramètre de solubilité δ : $29,7 \text{ MPa}^{1/2}$ (25 °C) $12,9 \text{ cal}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-3}$ Masse volumique : $0,7910 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ Viscosité dynamique : $0,5513 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ à 25 °C (liquide)
		

I.1.3.2. Chlorure de calcium CaCl_2 :

Le chlorure de calcium est un sel de calcium. C'est un produit anhydre recherché pour ses qualités exothermiques. Sa formule chimique est CaCl_2 , Il est déliquescent et très soluble dans l'eau.

Tableau n°5: représentation des propriétés physicochimiques du CaCl_2 .

Nom chimique	Le chlorure de calcium	
Formule et aspect	CaCl ₂ cristaux très hygroscopiques, incolores, inodores ¹ .	
Propriétés	Propriétés chimiques	Propriétés physiques
	Formule brute : CaCl_2 Masse molaire : $110,984 \pm 0,008 \text{ g/mol}$ Ca 36,11 %, Cl 63,89 %,	T° fusion : 772 °C (anhydre); 260 °C (monohydrate); 176 °C (dihydrate); 45 °C (tétrahydrate); 30 °C (hexahydrate) T° ébullition : 1 935 °C Solubilité : dans l'eau à 20 °C : 745 g·l ⁻¹ ; librement sol. dans l'éthanol (95 %); insol. dans l'éther diéthylique Masse volumique : $2,15 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ anhydre $1,84 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ dihydraté $1,71 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ hexahydraté

**I.2.
Equipements :**

Deux types d'équipement sont utilisés les équipements de préparation et de contrôle

I.2.1. Equipement de préparation :

- Balance analytique :
C'est un instrument de mesure qui sert à peser les quantités voulues
- Plaque chauffante :

Une plaque chauffante est un appareil de laboratoire portable qui sert de source de chaleur pour chauffer divers objets. Elle peut être couplée avec un système d'agitation magnétique afin d'assurer une homogénéisation efficace du contenu d'un récipient (il s'agit en général d'une solution).

- Agitateur à hélice :

C'est un élément d'une unité de procédé ayant pour but d'assurer l'homogénéisation d'un milieu (homogénéisation du point de vue des composants du milieu et/ou de la température).

- Agitateur magnétique :

Instrument indispensable dans un laboratoire de chimie, l'agitateur magnétique comme son nom l'indique permet d'agiter une solution en utilisant la force magnétique.

- Bain à ultrasons :

Le bain à ultrasons ou nettoyage à ultrasons ou sonicateur est une procédure accélérée de dissolution de produits par l'effet mécanique d'ondes ultrasonores.

Dans notre cas, on l'a utilisé comme un dégazeur pour échapper les bulles d'air produites par l'agitation mécanique.

- Petit matériel et Verreries utilisées :

- Verre de montre
- Becher
- Fioles à jaugées
- Eprouvette
- Seringue
- Seringue filtre

I.2.2. Equipement de contrôle :

- Spectrophotométrie UV/VIS

La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont

dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm – 400 nm), du visible (400 nm – 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm - 1 400 nm). Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transition électronique(s). Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide.

La spectroscopie ultraviolet-visible est une méthode utilisée en routine pour l'étude quantitative des solutions de métaux et des composés organiques fortement conjugués. Un spectrophotomètre UV-visible peut être utilisé comme détecteur pour une HPLC.

- Spectrophotométrie IR :

C'est une technique de mesure pour l'acquisition des spectres infrarouges. Lorsque la lumière infrarouge passe à travers d'un interféromètre, après avoir traversé l'échantillon, le signal mesuré est un interférogramme. Après que le signal a subi une transformée de Fourier, on obtient un spectre identique à celui de l'étalon.

FTIR est un équipement de contrôle qualitatif à fin d'identifier la matière voulue ---

Dissolutest :

C'est un appareil qui se compose de :

Récipient cylindrique muni d'un couvercle.

Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant.

Bain d'eau avec thermostat ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)

Cet appareil est destiné à la mise en œuvre de l'étude de la vitesse de dissolution des principes actifs à partir de formes galénique.

II. Méthode :

II.1. Procédé de préparation des microcapsules à base d'alginate et copolymères :

II.1.1 la formule :

Dans nos formules nous avons employé des proportions différentes de polymère, copolymère allant de 20% jusqu'au 100% d'alginate et ce afin d'étudier l'impact du copolymère avec l'alginate de sodium sur les microcapsules obtenus ; quant au

principe actif, il a été introduit en ratio et ce en vue de pouvoir comparer le taux d'encapsulation ou de charge de PA pour les microcapsules.

Proportion alginate/ gélatine	Ratio (PA/Polymère)
20/80	1/1
	1/2
	1/3
30/70	1/1
	1/2
	1/3
40/60	1/1
	1/2
	1/3
50/50	1/1
	1/2
	1/3
60/40	1/1
	1/2
	1/3
70/30	1/1
	1/2
	1/3
80/20	1/1
	1/2
	1/3
100%	1/1
	1/2
	1/3

II.1.2 Description du procédé : La formulation des microcapsules à libération prolongée est basée sur ces étapes

suivantes :



Etape préliminaire :

- Dans cette étape, on prépare et on nettoie tout appareil rentrant dans la formulation des microcapsules.
- Préparation de verrerie envisagée à utiliser.
- Préparation des pesées des matières premières.

Etape N°1 : (préparation de solution de polymères)

- Dans un bécher, on disperse une quantité du copolymère dans l'eau distillée tout en agitant (faible agitation mécanique) et chauffant au même temps (dont la température du mélange ne doit pas dépasser 60 °C) jusqu'à l'homogénéisation.
- Après l'obtention de la solution colloïdale, on ajoute le polymère principal qui est l'alginate de sodium tout en mélangeant avec une agitation mécanique et ce qui va donner à la fin une solution colloïdale homogène.

Etape N°2 : (préparation de solution active)

- Dans un bécher, on solubilise la quantité voulue du PA dans son solvant adéquat, et avec une simple agitation.

Etape N°3 : (Mélange des deux solutions)

- Après avoir préparé les deux solutions, on les mélange sous agitation mécanique jusqu'à l'obtention d'un bon mélange.
- Une fois terminé, on met la préparation obtenue dans un bain à ultrason afin de dégager toutes les bulles d'air induites par l'agitation mécanique.

Etape N°4 : (formation des microcapsules)

- A l'aide d'une seringue, d'un diamètre déterminé on entame la partie de formation des microcapsules qui vont être introduites dans une solution de CaCl_2 préparée préalablement et ce qui va les solliciter à se solidifier. Ce système est maintenu sous une agitation magnétique.

Etape N°5 : (Récolte et séchage des microcapsules)

- On filtre les microcapsules obtenues de la solution de CaCl_2 , puis on les rince avec de l'eau distillée.
- Les microcapsules sont étalées par la suite sur les verres de montre pour les séchées à l'air libre.

II.1.2.1 Mécanisme de complexation mis en jeu :

L'alginate est un polysaccharide chargé négativement, il gélifie en présence d'ion divalent tel que le Ca^{2+} [1]. Le mécanisme proposé consiste en une transition conformationnelle des chaînes d'alginate après addition des cations multivalents à un sel d'alginate de sodium, les chaînes passant de l'état d'hélices flexibles à un état ordonné où deux chaînes sont associées. L'association de ses deux chaînes se fait par un mécanisme coopératif : la fixation d'un cation dans un bloc GG facilite la capture d'un second cation au sein du même bloc entre les deux chaînes impliquées ; ce mécanisme mène à la formation de zone de jonction au niveau de bloc GG, par la suite la gélification se poursuit par une agrégation des zones de jonction en domaine étendus .

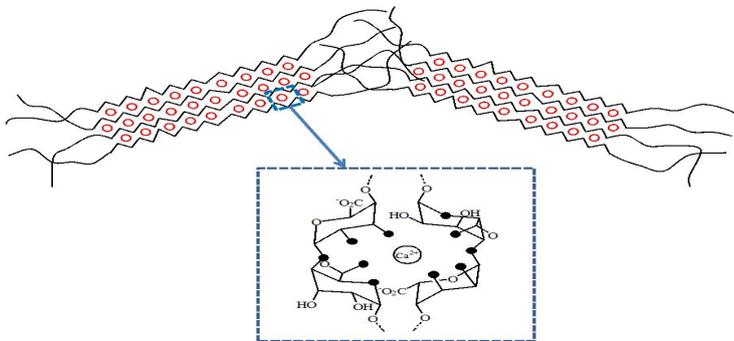
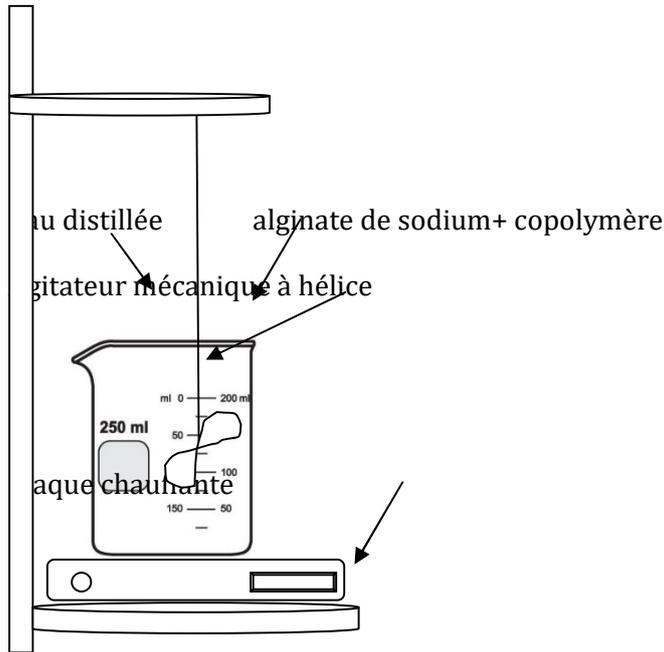


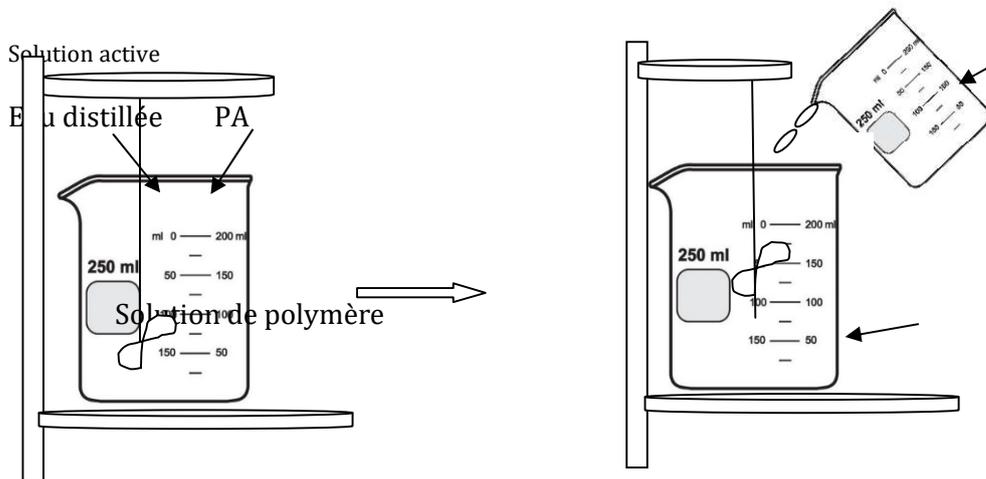
Figure 2: représentation du mécanisme de complexation ionotropique

II.1.3 Schéma du procédé de fabrication des microcapsules :

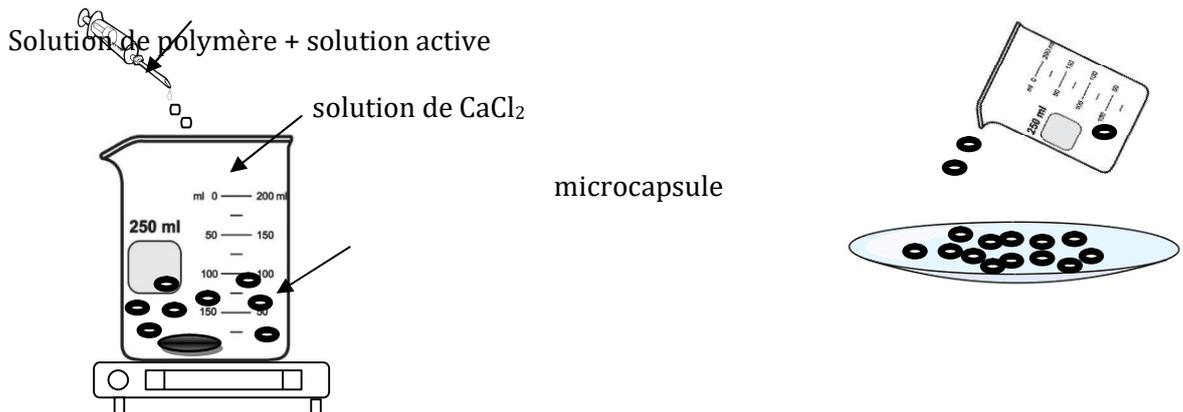
Étape N°1 : préparation de solution de polymère



Étape N°2 : préparation de solution active Étape N°3 : mélange deux solutions



Étape N°4 : formation des microcapsules Étape N°5 : séchage des microcapsules



II.2. Contrôle des microcapsules à base d'alginate et copolymère :

II.2.1. Méthode de dosage :

Le principe :

Le protocole de dosage du principe actif repose sur la technique UV/VIS. Les microcapsules sont broyées préalablement et solubilisées dans le méthanol puis filtrées, la lecture se fait en comparant à une solution étalon.

Préparation de la solution Témoin :

Dissoudre 50 mg de PA dans 50 ml de méthanol, prélever 0.5 ml dans une fiole de 50 ml et compléter le volume avec le méthanol. Soit une concentration de 0.555 mg/ml.

Essai :

Peser une quantité de microcapsules équivalente à 50 mg de PA dans une fiole de 50 ml et compléter au volume avec le méthanol.

Prélever 0.5 ml dans une fiole de 50 ml et compléter au volume avec le même solvant.

La longueur d'onde est de 284 nm et on utilise le méthanol comme blanc.

Pm [418 – 426] mg. La formule est donnée par la formule ci-après.

$$\text{Le titre} = \frac{\text{masse de PA (g)}}{100 \text{ g de masse de microcapsules}} * 100$$

II.2.2. méthode de dissolution :

Le test de dissolution est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour ce test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé.

La dissolution est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant.

Les essais de dissolution que nous sommes en mesure de vous proposer ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution du principe actif. Ils visent à

déterminer la vitesse à laquelle le principe actif se dissout et donc établir la cinétique de libération.

Ces études permettent de vérifier le profil de dissolution du principe actif vis-à-vis d'une digestion gastrique. Lors de la détermination de la vitesse de dissolution de la substance active, les aspects suivants sont à spécifier :

- composition, volume et température du milieu de dissolution ;
- vitesse de rotation ;
- mode de prélèvement des échantillons du milieu de dissolution (temps, méthode et volume) ;
- méthode d'analyses.

Le taux d'encapsulation du PA est calculé par la formule suivante :

$$X (\%) = \frac{DO_{ech}}{DO_{et}} * \frac{C_{et}}{mcp} * V * T$$

Tel que :

X: taux d'encapsulation.

DO éch: densité optique de l'échantillon.

DO ét: densité optique de l'étalon.

Cet: concentration de l'étalon.

mcp: poids des microcapsules.

V: volume (900 ml).

T: titre de PA

Au sein du laboratoire, les conditions générales sont les suivantes :

Appareillage : palette tournantes

Vitesse du panier tournant : 75 tr / min

Bain d'eau thermostaté : température constante de 37°C ± 0,5°C

Milieu de dissolution : eau distillée

Un prélèvement est effectué à chaque heure.

Il reste à doser le principe actif par la méthode spectrophotométriques UV/VIS contre un blanc et un étalon.

II.2.3.test de gonflement et d'érosion :

Principe :

Cet essai est destiné pour déterminer la capacité de gonflement des microcapsules jusqu'à l'érosion.

Protocole :

A l'aide des petites bourses (permettant l'entrée de l'eau distillée), on met les microcapsules (Pesée déjà à l'état sec).

On les immerge dans un bécher rempli d'eau distillée. ce système est maintenu sous une faible agitation magnétique.

Prélèvement : chaque heure on prélève et on pèse les microcapsules.

II.2.4 Test d'infrarouge FTIR :

Protocole :

A l'aide de l'appareil FTIR on met une petite quantité d'échantillon broyée préalablement sur le cristallin après une détection et absorbance on obtient des spectres.

Après avoir retiré les spectres de référence on les compare avec ceux des résultats trouvés.

II.2.5 mesure de l'humidité résiduelle par dessiccateur infrarouge:

L'humidité résiduelle d'une matière englobe toute les substances qui s'évaporent par chauffage en entraînant une perte de poids de l'échantillon.

Principe :

Le taux d'humidité résiduelle est mesuré à l'aide d'un dessiccateur infrarouge.

Le poids initial de l'échantillon est enregistré et séché par la suite à l'aide d'une lampe infrarouge tandis qu'une balance intégrée mesure en continu le poids de l'échantillon.

La perte globale de poids est alors interprétée comme correspondant aux taux d'humidité.

III. Résultats et discussion :

I. Aspect macroscopique des microcapsules :



Figure1 : aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 20/80 ration 1/1



Figure 2: aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 20/80 ration 1/2



Figure3 : aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 30/70 ration 1/3



Figure 4: aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 70/30 ration 1/2



Figure 5: aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 100% ration 1/3



Figure 6: aspect macroscopique des microcapsules de la proportion 100% ration 1/2

Discussion :

Les photos macroscopiques des microcapsules présentent des aspects différents en fonction de la composition qualitative des microcapsules.

Nous remarquons, un aspect régulier et une forme ronde pour les microcapsules à base d'alginate seul.

Les microcapsules à base d'alginate et copolymère, l'aspect est moins régulier de couleur blanche et une consistance plus rigide de ce qui peut être due probablement la complexation de l'alginate avec le copolymère.

II. Le rendement d'encapsulation:

Le rendement représente la quantité de microcapsules récupérées à la fin du procédé après séchage des microcapsules. Il est calculé par rapport à la matière sèche (PA et biopolymère) selon la formule suivante : Le rendement=

$$\frac{\text{masse de microcapsules}}{\text{poids théorique (PA+Polymère)}} * 100 * FS \text{ eq1}$$

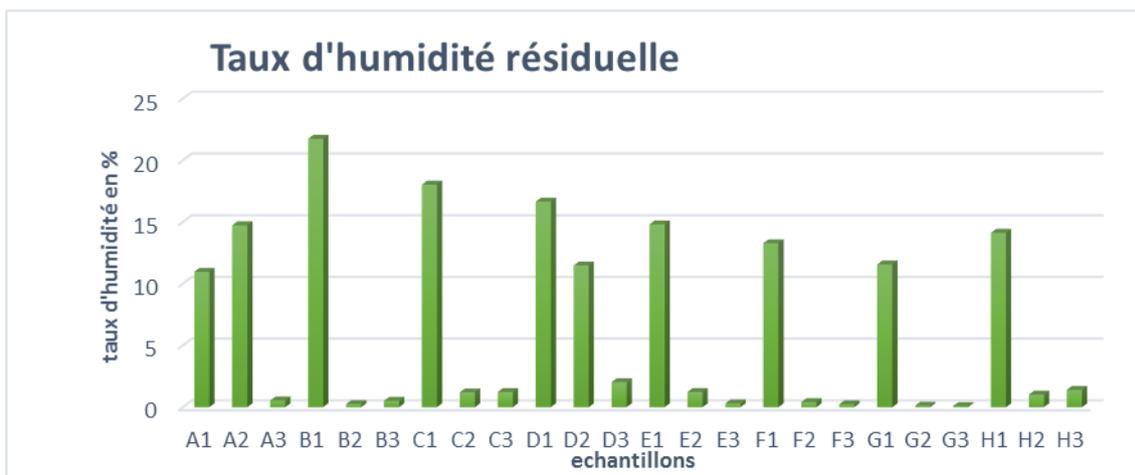
Fs= facteur de correction qui tient compte de l'humidité résiduelle des microcapsules

Tableau n° 1 : représentation des résultats de rendement d'encapsulation**III. Taux d'humidité :****Tableau n°2** : représentation des résultats du taux d'humidité

Proportion alginate/ gélatine	Ration PA/polymère	Taux d'humidité en %	Poids après dessiccation en (g)
-------------------------------	--------------------	----------------------	---------------------------------

Proportion Alginate/copolymère	Ratio PA/ polymères	Poids Théo exp		Poids après dessiccation en (g)	Rendement en %
20/80	1/1	10	12.01	10.7	93.45
	1/2	15	15.70	13.39	89.26
	1/3	20	12.02	11.96	48.90
30/70	1/1	10	13.98	10.95	91.32
	1/2	15	11.85	11.83	78.88
	1/3	20	10.89	10.84	54.20
40/60	1/1	10	10.84	8.89	88.60
	1/2	15	14.56	13.39	89.26
	1/3	20	6.89	6.81	34.05
50/50	1/1	10	15.48	12.91	129.10
	1/2	15	15.49	13.72	91.46
	1/3	20	18.92	18.54	92.70
40/60	1/1	10	12.79	10.89	108.9
	1/2	15	13.91	13.73	91.53
	1/3	20	9.48	9.45	47.25
70/30	1/1	10	12.54	10.87	108.70
	1/2	15	13.25	13.19	87.93
	1/3	20	16.56	16.18	80.90
80/20	1/1	10	11.35	10.03	100.30
	1/2	15	9.50	9.48	63.20
	1/3	20	10.72	10.70	53.50
100%	1/1	10	7.65	6.56	65.60
	1/2	15	11.93	11.80	78.66
	1/3	20	13.21	13.02	65.1

20/80	1/1	10.97	10.7
	1/2	14.74	13.39
	1/3	0.54	11.96
30/70	1/1	21.74	10.95
	1/2	0.25	11.83
	1/3	0.52	10.84
40/60	1/1	18.03	8.89
	1/2	1.20	13.39
	1/3	1.23	6.81
50/50	1/1	16.65	12.91
	1/2	11.48	13.72
	1/3	2.03	18.54
60/40	1/1	14.81	10.89
	1/2	1.23	13.73
	1/3	0.31	9.45
70/30r	1/1	13.28	10.87
	1/2	0.41	13.19
	1/3	0.23	16.18
80/20	1/1	11.56	10.03
	1/2	0.12	9.48
	1/3	0.09	10.70
100%	1/1	14.13	6.56
	1/2	1.02	11.80
	1/3	1.4	13.02



Graphe n°1 : représentation graphique du taux d'humidité résiduelle

I.3. Interprétation et discussion des résultats obtenus en rendement et taux d'humidité résiduelle :

I.3.1 Discussion :

Au vu de ces résultats on remarque que les rendements d'encapsulation sont très élevés et dépassent même le 34.05% parfois 129.10% la quantité initiale de matières sèches de départ avec des taux d'humidité résiduelle allant de 0.23% à 21.74%.

I.3.2 Interprétation :

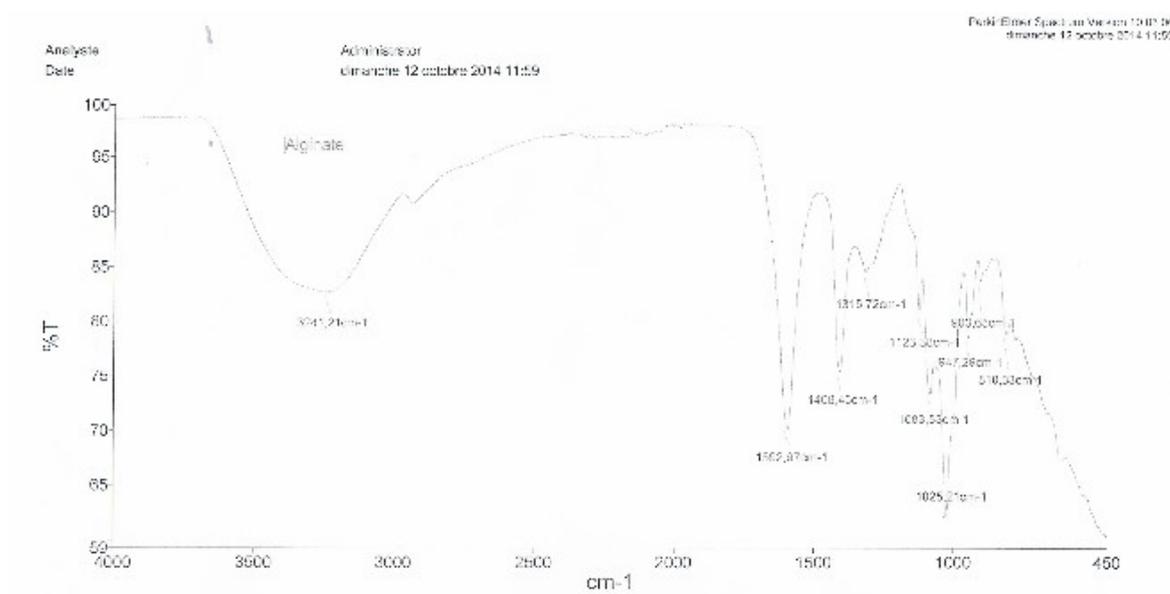
L'augmentation du poids des microcapsules à la fin du procédé serait due :

- d'une part la quantité de calcium fixé sur l'alginate et aussi la quantité d'eau résiduelle retenue dans les microcapsules.

Cette humidité résiduelle est d'autant plus élevée pour les essais où la concentration en polymère est élevée par exemple : pour la série c des essais C1 et C2 où la concentration de polymère est faible (10%) le taux d'humidité résiduelle (18.03%) est élevé comparé à l'essai C3 dont la concentration en polymère est de (20%) et de taux d'humidité de (1.23%).

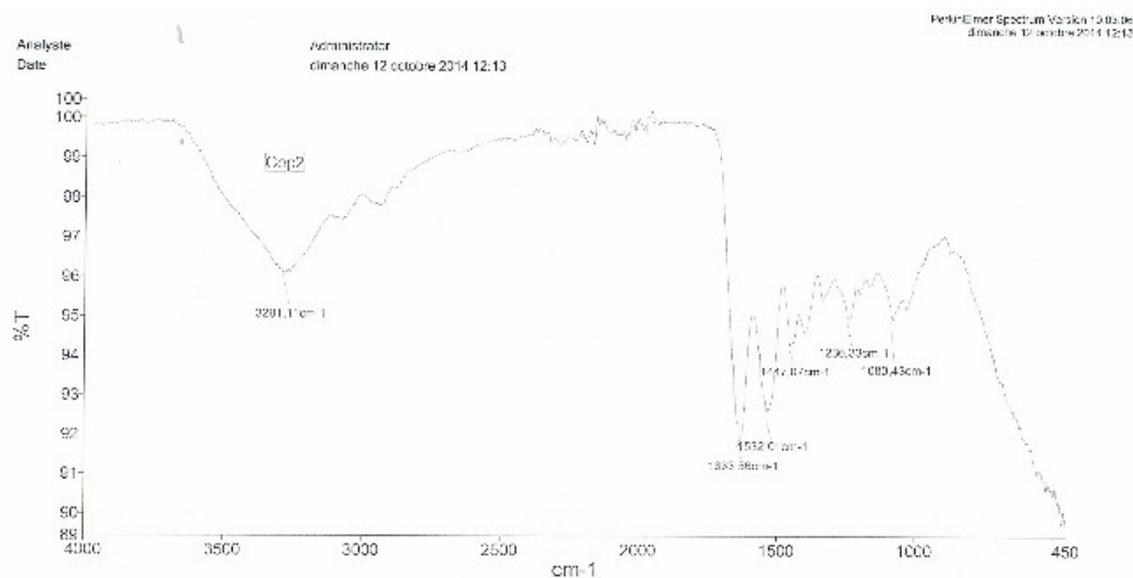
VI. Caractérisation infrarouge IR :

VI.1. Le spectre IR caractéristique de l'alginate de sodium :



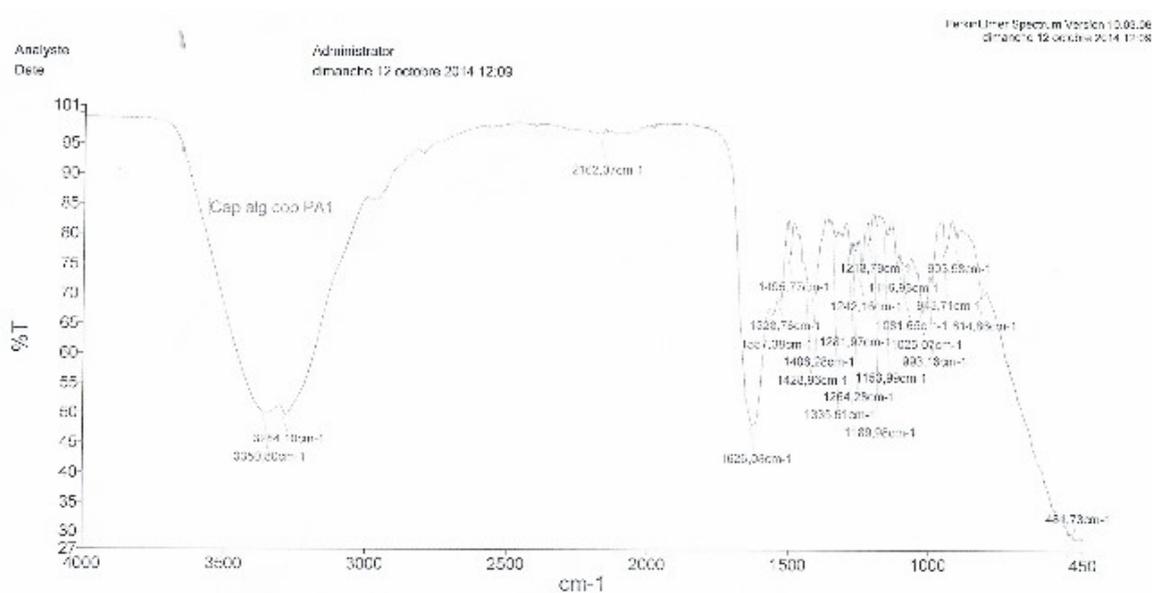
Spectre1 : Le spectre caractéristique de l'alginate de sodium

VI.2. Le spectre IR caractéristique copolymère



Spectre 2 : Le spectre IR caractéristique copolymère

VI.3. Le spectre IR caractéristique PA



Interprétation :

Au vue de dernier spectre nous constatons la présence du PA avec les deux polymères ne présente pas d'interaction pouvant affecter les principales fonctions du PA ce qui démontre que la qualité du PA est conservé ce qui nous laisse supposer que le PA est resté stable.

VI. Titre du principe actif :

Le dosage du PA dans la microcapsule par la méthode UV VISIBLE contre un blanc et un standard étalon a donné les résultats dans le tableau ci- après :

Tableau n°4 : représentation des titres de dosage

Proportion	Ratio	Titre
20/80	1/1	29,55
	1/2	99,39
	1/3	82,53
30/70	1/1	26,92
	1/2	37,98
	1/3	37,63
40/60	1/1	46,01

	$\frac{1}{2}$	36,31
	$\frac{1}{3}$	27,94
50/50	1/1	43,91
	$\frac{1}{2}$	36,79
	$\frac{1}{3}$	40,93
60/40	1/1	43,92
	$\frac{1}{2}$	43,64
	$\frac{1}{3}$	38,66
70/30	1/1	48,19
	$\frac{1}{2}$	46,63
	$\frac{1}{3}$	70,48
80/20	1/1	55,20
	$\frac{1}{2}$	27,75
	$\frac{1}{3}$	38,49
100%	1/1	14,79
	$\frac{1}{2}$	51,73
	$\frac{1}{3}$	28,11

VII. Taux d'encapsulation :

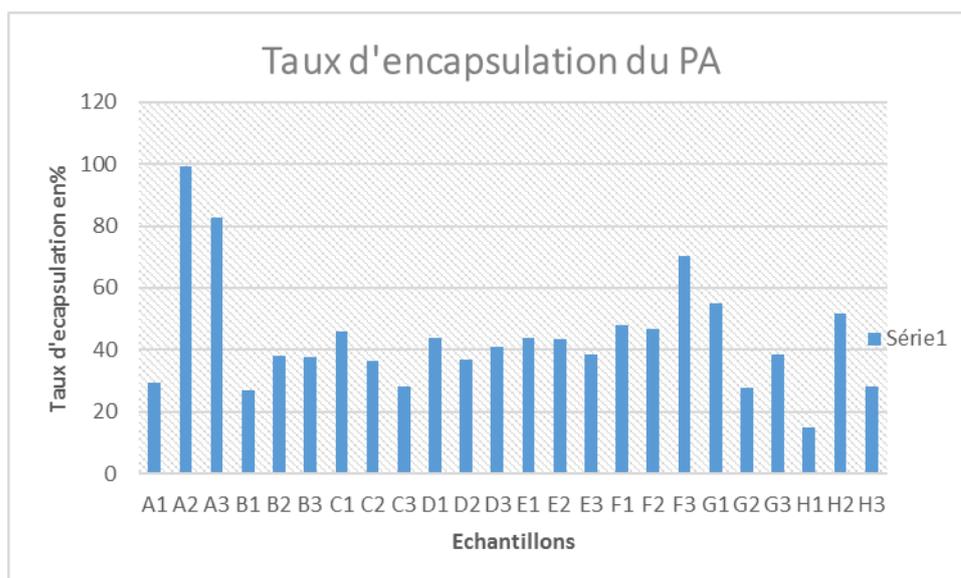
Le taux d'encapsulation du PA est calculé par la formule suivante :

$$\text{taux d'encapsulation} = \frac{\text{masse de PA (g)}}{100\text{g de masse de microcapsules}} * 100$$

Tableau n°5 : représentation des résultats de taux d'encapsulation

Proportion	Ratio	Taux d'encapsulation en%
20/80	1/1	29,55
	½	99 ,39
	1/3	82,53
30/70	1/1	26,92
	½	37,98
	1/3	37,63
40/60	1/1	46,01
	½	36,31
	1/3	27,94
50/50	1/1	43,91
	½	36,79
	1/3	40,93
60/40	1/1	43,92
	½	43,64
	1/3	38,66
70/30	1/1	48,19
	½	46,63
	1/3	70,48
80/20	1/1	55,20
	½	27,75
	1/3	38,49
100%	1/1	14,79
	½	51,73

	1/3	28,11
--	-----	-------



Graphe n°10 : représentation graphique du taux d'encapsulation du PA en %

Discussion :

Le taux d'encapsulation en PA déterminé par une méthode de spectrophotométrie

UV Visible varie entre 14,79 et 99,39 pour les microcapsules à base d'alginate et copolymère avec des taux intéressants avoisinant les 100% pour la proportion A1 A2 (99.39 82.53) alginate copolymère.

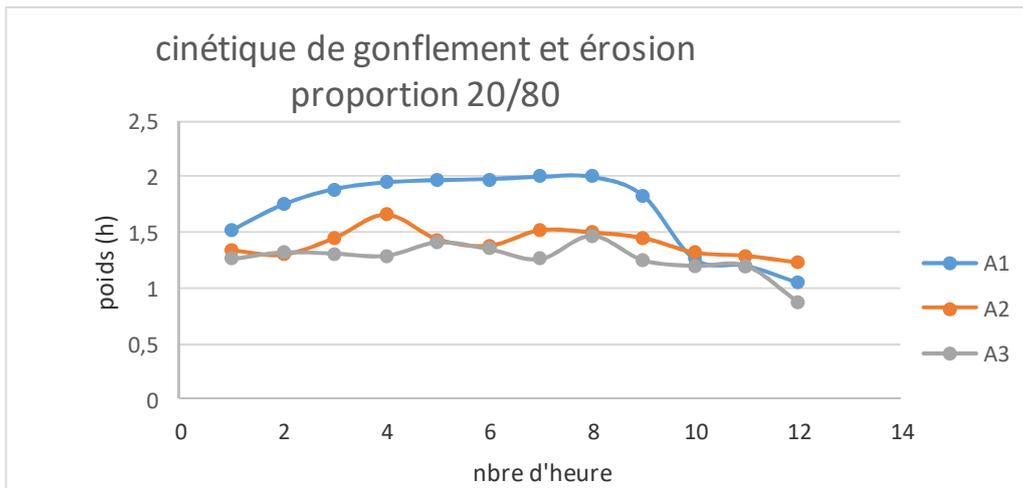
Interprétation :

Au vu des résultats les taux d'encapsulation obtenus sont acceptables en générales avec des taux d'encapsulation très intéressants enregistrés par la proportion des essais 20/80 (1/2 1/3) ces taux importants peuvent être attribué à la complexation entre l'alginate de sodium et le copolymère qui fait augmenter la rétention du PA par les microcapsules.

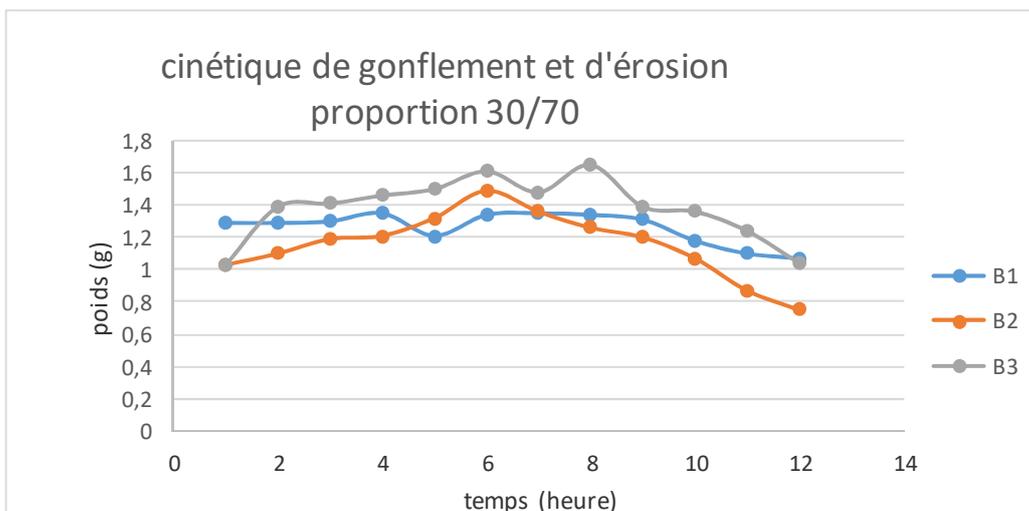
Quant à l'effet du ratio nous n'avons pas remarqué une différence significative entre les différentes proportions (alginate de sodium copolymère).

VIII. Gonflement et érosion des microcapsules :**Tableau n°3 : représentation des résultats de gonflement et érosion**

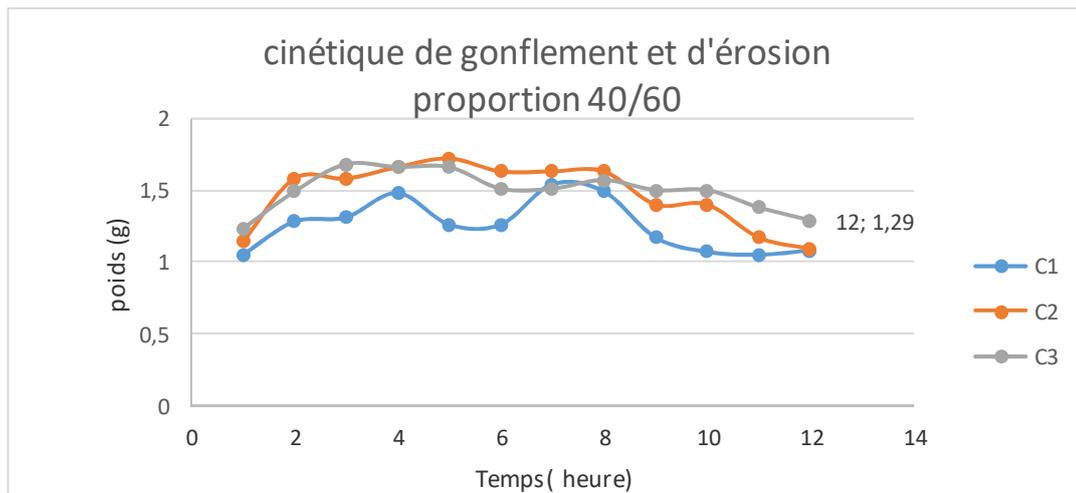
PROPORTION Alginate/ gélatine	Ratio PA/Polymère	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
20/80	1/1	1.52	1.75	1.89	1.95	1.97	1.98	2.00	2.00	1.83	1.26	1.20	1.05
	1/2	1.34	1.30	1.45	1.66	1.44	1.38	1.52	1.52	1.45	1.32	1.29	1.23
	1/3	1.26	1.32	1.31	1.29	1.41	1.35	1.26	1.47	1.25	1.20	1.20	0.88
30/70	1/1	1.29	1.29	1.30	1.35	1.21	1.34	1.35	1.34	1.31	1.18	1.12	1.07
	1/2	1.03	1.10	1.19	1.21	1.32	1.49	1.36	1.26	1.20	1.07	0.87	0.75
	1/3	1.03	1.39	1.41	1.46	1.50	1.61	1.48	1.56	1.39	1.36	1.24	1.04
40/60	1/1	1.05	1.28	1.31	1.48	1.26	1.26	1.54	1.49	1.17	1.07	1.05	1.08
	1/2	1.14	1.58	1.58	1.66	1.72	1.63	1.63	1.63	1.40	1.40	1.17	1.09
	1/3	1.23	1.49	1.68	1.66	1.66	1.51	1.51	1.57	1.50	1.50	1.38	1.29
50/50	1/1	1.05	1.29	1.41	1.10	0.81	0.81	0.81	0.88	0.87	0.82	0.80	0.77
	1/2	1.35	1.44	1.32	1.23	1.18	1.12	1.10	0.99	0.67	0.63	0.60	0.57
	1/3	1.52	1.53	1.50	1.44	1.20	1.01	0.90	1.00	1.00	0.63	0.51	0.50
60/40	1/1	1.18	1.22	1.10	1.10	1.03	1.00	0.83	0.79	0.69	0.69	0.63	0.60
	1/2	1.37	1.56	1.44	1.39	1.16	1.10	1.08	1.08	1.06	1.03	1.00	0.70
	1/3	1.41	1.60	1.44	1.39	1.06	1.00	0.97	0.99	0.85	0.85	0.82	0.72
70/30	1/1	1.07	1.23	1.15	1.07	0.62	0.62	0.62	0.73	0.73	0.57	0.55	0.50
	1/2	1.22	1.67	1.25	1.22	1.06	1.00	0.9	0.92	0.88	0.78	0.57	0.55
	1/3	1.46	1.52	1.40	1.36	1.17	1.17	1.17	0.99	0.88	0.80	0.79	0.62
80/20	1/1	1.21	1.24	1.17	1.13	0.92	0.90	0.86	0.65	0.60	0.61	0.46	0.44
	1/2	1.31	1.45	1.18	1.18	1.15	1.08	1.01	0.99	0.97	0.97	0.92	0.88
	1/3	1.48	1.52	1.41	1.31	1.16	1.07	1.04	0.94	0.84	0.83	0.53	0.52
100%	1/1	1.18	1.18	1.07	0.99	0.78	0.72	0.6	0.69	0.64	0.64	0.63	0.60
	1/2	1.07	1.19	1.18	1.09	0.92	0.87	0.68	0.69	0.68	0.60	0.59	0.55
	1/3	1.24	1.34	1.22	1.21	1.11	1.08	1.02	0.95	0.77	0.70	0.69	0.50



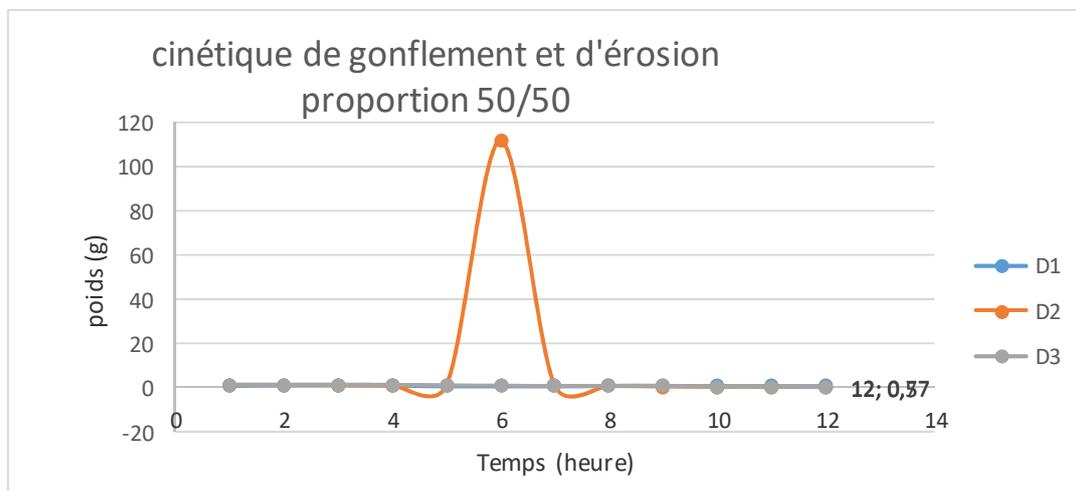
Graphe n°2 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 20/80 (A1 :1/1 A2 :1/2 A3 :1/3)



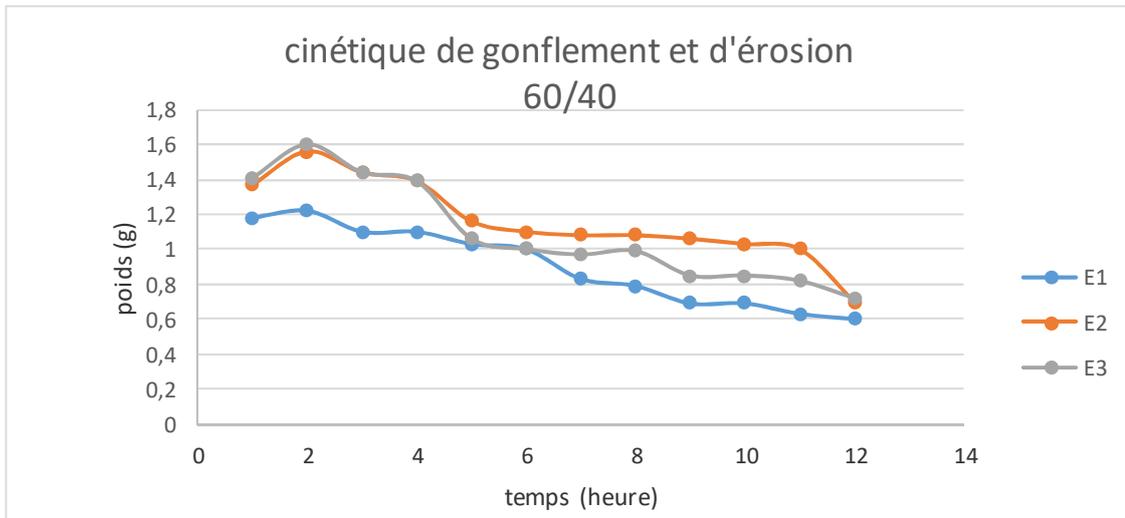
Graphe n°3 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 30/70 (B1 :1/1 B2 :1/2 B3 :1/3)



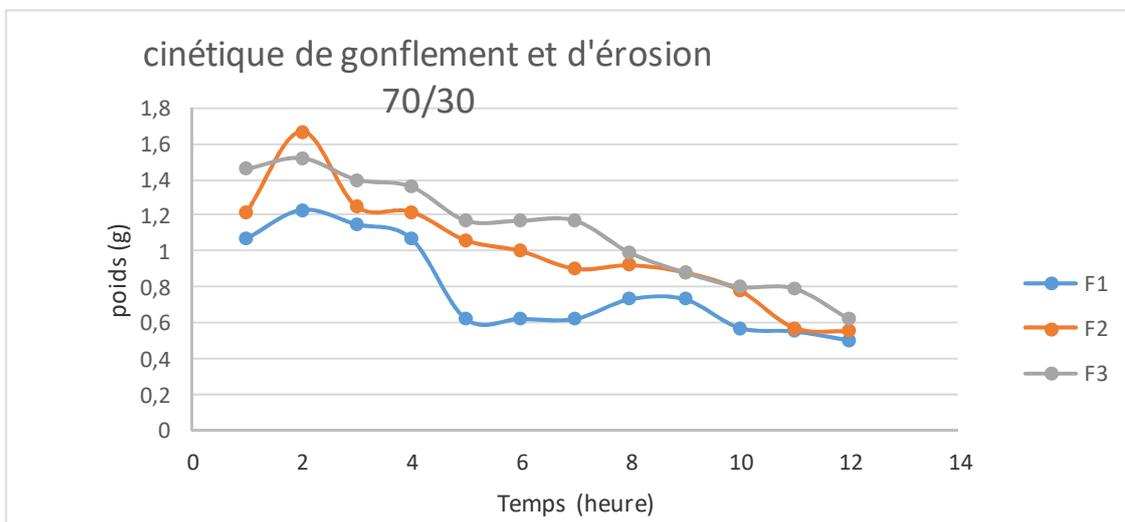
Graphe n°4: représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 40/60 (C1 :1/1 C2 :1/2 C3 :1/3)



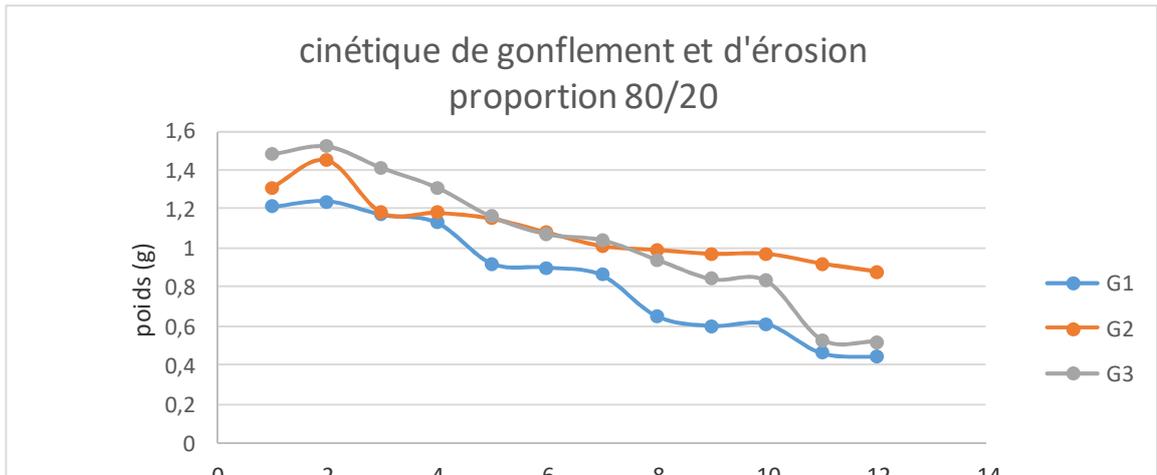
Graphe n°5 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 50/50 (D1 :1/1 D2 :1/2 D3 :1/3)



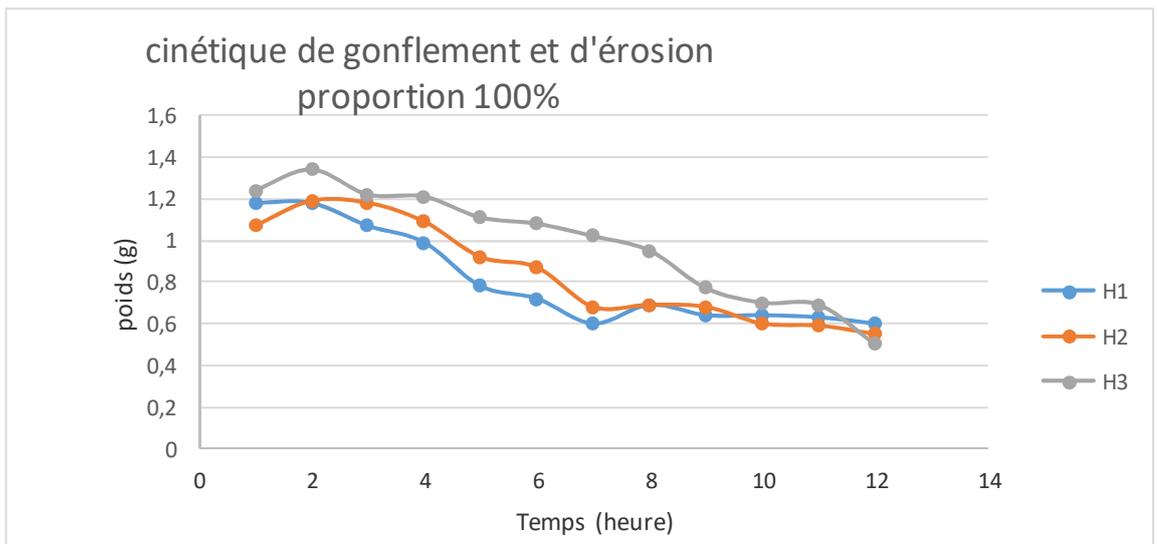
Graphe n°6 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 60/40 (E1 :1/1 E2 :1/2 E3 :1/3)



Graphe n°7 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 70/30 (F1 :1/1 F2 :1/2 F3 :1/3)



Graphe n°8 : représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 80/20 (G1 :1/1 G2 :1/2 G3 :1/3)



Graphe n°9: représentation graphique des résultats de gonflement et d'érosion pour la proportion 100% (H1 :1/1 H2 :1/2 H3 :1/3)

II.3 Interprétation et discussion des résultats obtenus en gonflement et érosion :

Interprétation :

Au regard des résultats donnant l'évolution du poids des microcapsules dans le temps, on remarque que ce dernier augmente jusqu'à atteindre l'équilibre au bout de 03 heures en moyenne pour l'ensemble des essais puis on enregistre une certaine stabilité dans le poids puis une régression du poids moyen au bout de 6 à 8h

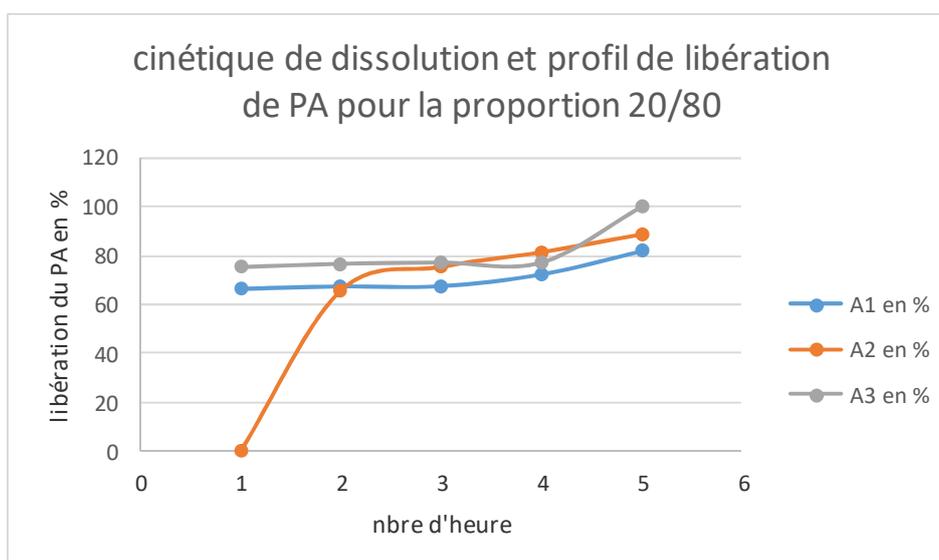
Discussion :

L'augmentation du poids des microcapsules correspond au gonflement des microcapsules par étirement des chaînes macromoléculaires constituant le réseau des matrices polymérique par adsorption des molécules d'eau ce qui va conduire à l'ouverture des pores. Quant à la deuxième partie du graphe qui correspond à la partie descendante de l'évolution du poids celle-ci représente le phénomène d'érosion due à l'hydrolyse partielle des chaînes macromoléculaires constituant le réseau matriciel des microcapsules.

IX. Dissolution :

Tableau n°6 : résultats de dissolution de PA (proportion : 20/80 A1 :1/1 A2 :1/2 A3 :1/3)

Nbre d'heure	1h	2h	3h	4h	5h
A1 en %	66,46	67,39	67,52	72,28	81,79
A2 en %	59,46	65,67	75,45	81,4	88,66
A3 en %	75,33	76,64	77,17	77,17	100



Graph n° 11 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 20/80 (A1 : 1/1 A2 : 1/2 A3:1/3)

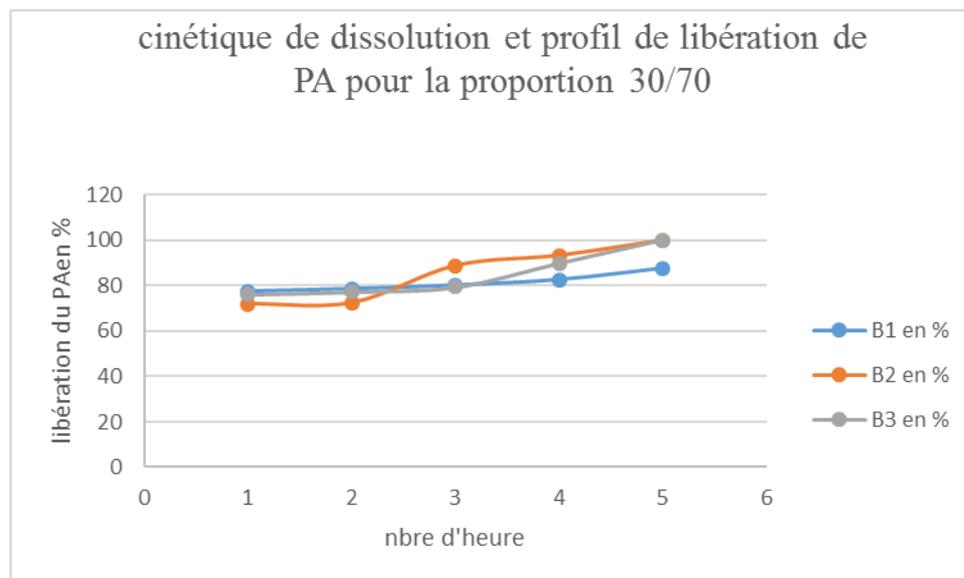
Observation :

Les profils de dissolutions obtenus pour cette catégorie d'essai présentent des taux de libération retardé compris entre 03h et 04h.

Tableau n°7 : résultats de dissolution de PA (proportion 30/70)

Nbre d'heure	1h	2h	3h	4h	5h
B1 en %	77,56	78,62	80,21	82,72	87,74
B2 en %	71,88	72,41	88,80	93,29	100

B3 en %	76,24	77,30	79,41	89,85	100
---------	-------	-------	-------	-------	-----



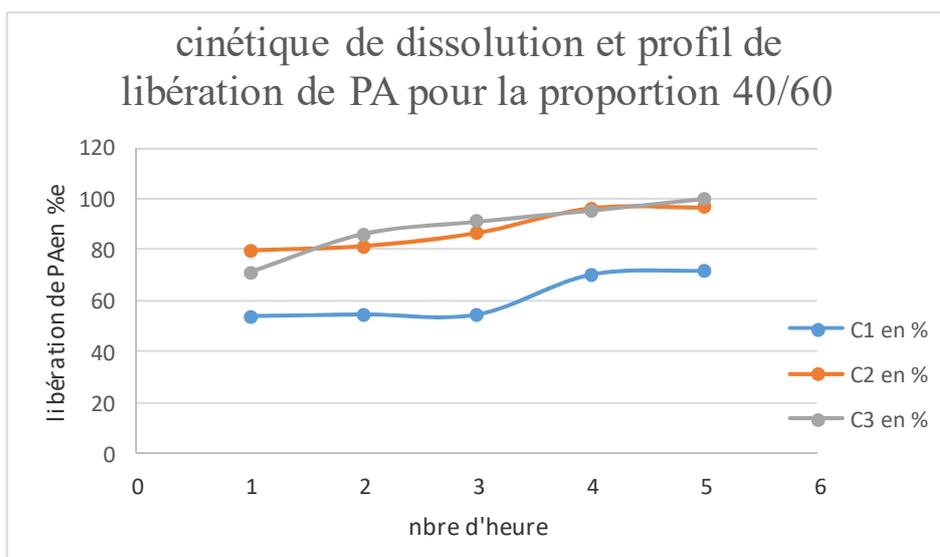
Graphe n° 12 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 30/70 (B1 : 1/1 B2 : 1/2 B3:1/3)

Observation :

Les profils de dissolutions obtenus pour cette catégorie d'essai présentent des taux de libération retardé à partir de 03h.

Tableau n°8 : résultats de dissolution de PA (proportion 40/60)

Nbre d'heure	1h	2h	3h	4h	5h
C1 en %	54,04	54,70	54,70	70,30	71,88
C2 en %	79,81	81,53	86,68	96,33	96,59
C3 en %	71,35	86,28	91,04	95,40	100



Observation :

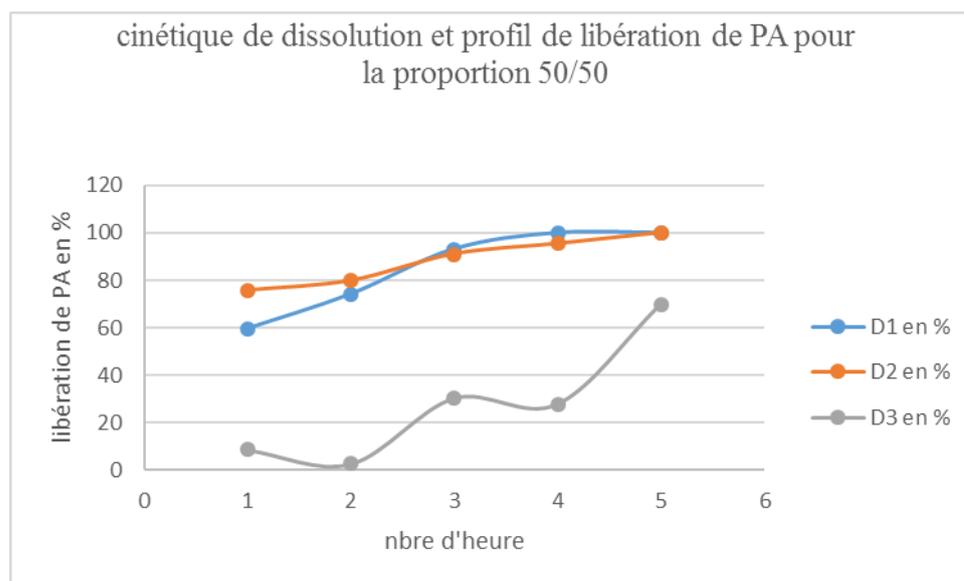
Les profils de dissolutions obtenus pour cette catégorie d'essai présentent des taux de libération retardé compris entre 02h et 04h.

Tableau n°9 : résultats de dissolution de PA (proportion 50/50)

Nbre d'heure	1h	2h	3h	4h	5h
D1 en %	59,59	74,13	93,16	100	100
D2 en %	75,71	79,81	91,04	95,4	100

Graphe n° 13 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 40/60 (C1 : 1/1 C2 : 1/2

D3 en %	8,72	20,74	27,75	30,39	70,031
---------	------	-------	-------	-------	--------



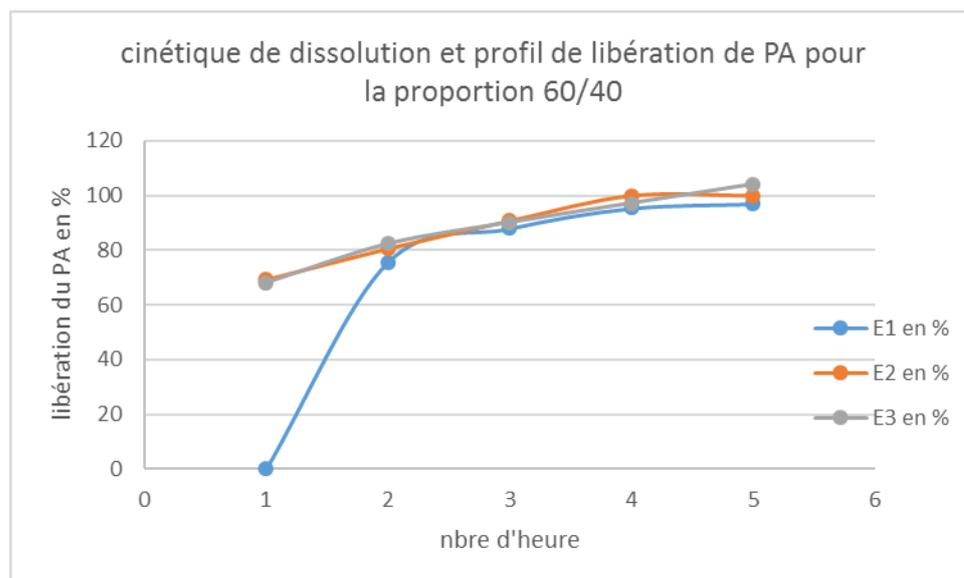
Graphe n° 14 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 50/50 (D1 : 1/1 D2 : 1/2 D3:1/3)

Observation :

Les profils de dissolutions obtenus pour cette catégorie d'essai présentent des taux de libération prolongée de 03h pour les essais D1 et D2 et supérieur à 6h pour le D3.

Tableau n°10 : résultats de dissolution de PA proportion : 60/40

Nbre d'heure	1h	2h	3h	4h	5h
E1 en %	63,69	75,71	88,00	95,40	96,99
E2 en %	69,24	80,60	90,78	100	100
E3 en %	68,05	82,32	90,17	97,23	104,16



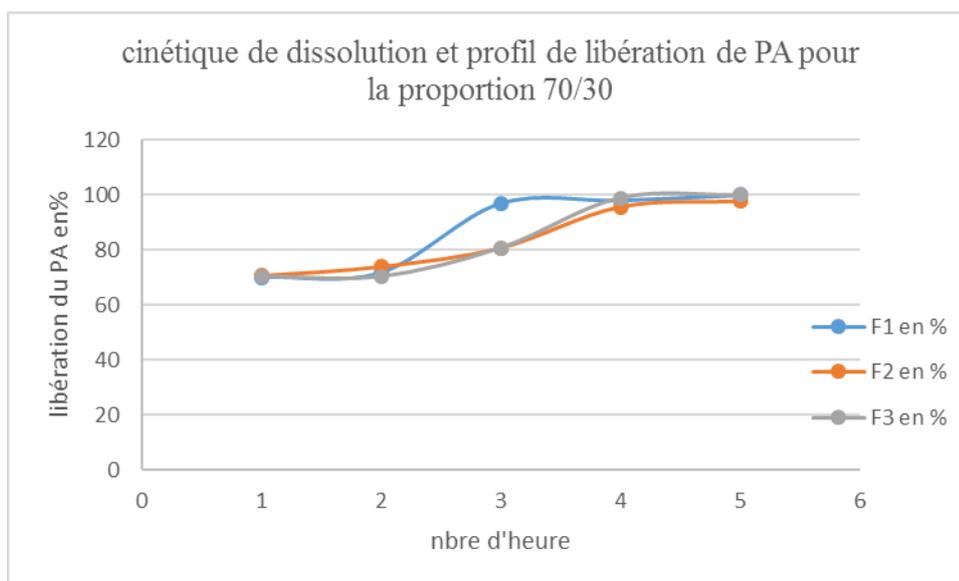
Graphe n° 15 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 60/40 (E1 : 1/1 E2 : 1/2 E3:1/3)

Observation :

Les profils de dissolutions obtenus pour cette catégorie d'essai présentent des taux de libération retardé au moyen de 02h.

Tableau n°11: résultats de dissolution de PA proportion 70/30

Nbre d'heure	1h	2h	3h	4h	5h
F1 en %	70,16	71,75	96,99	98,05	100
F2 en %	70,82	74,13	80,87	95,67	97,78
F3 en %	70,56	70,56	80,87	98,97	100



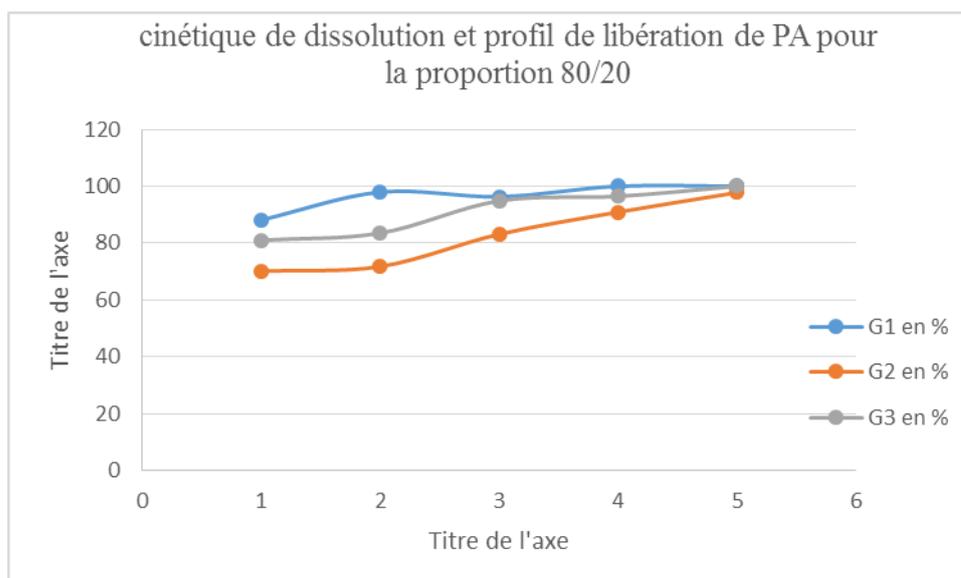
Graphe n° 16 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 70/30 (F1 : 1/1 F2 : 1/2 F3:1/3)

Observation :

Les profils de dissolutions obtenus pour cette catégorie d'essai présentent des taux de libération prolongée à partir de 03h.

Tableau n°12 : résultats de dissolution de PA proportion 80/20

nbre d'heure	1h	2h	3h	4h	5h
G1 en %	88,13	97,93	96,33	100	100
G2 en %	70,16	71,75	83,11	90,91	97,78
G3 en %	81,00	83,51	94,87	96,46	100



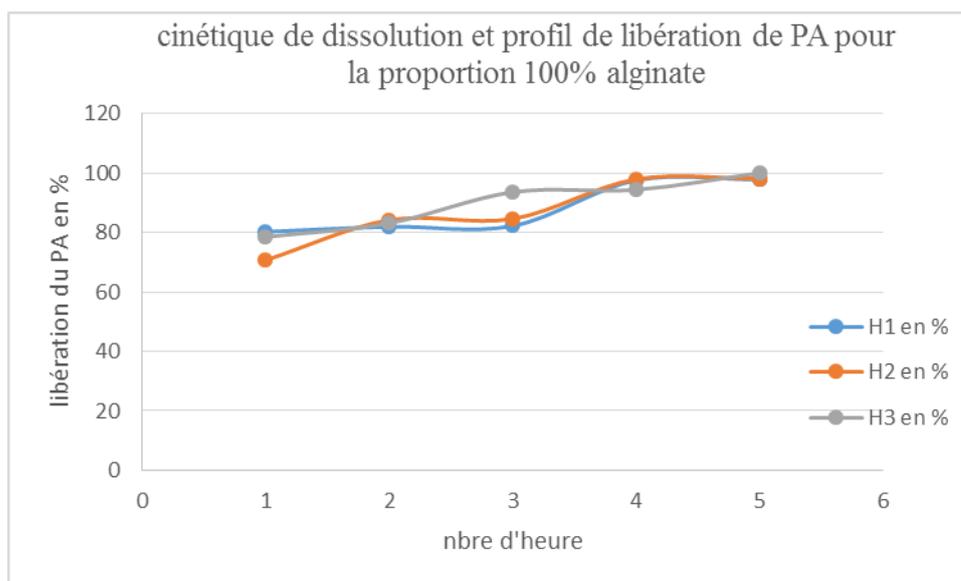
Graphe n° 17 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 80/20 (G1 : 1/1 G2 : 1/2 G3:1/3)

Observation :

Les profils de dissolutions obtenus pour cette catégorie d'essai présentent des taux de libération prolongée à partir de 02h.

Tableau n°13: résultats de dissolution de PA proportion 100%

Nbre d'heure	1h	2h	3h	4h	5h
H1 en %	80,21	81,92	82,19	97,52	97,78
H2 en %	70,69	84,17	84,57	97,90	98,05
H3 en %	78,49	83,11	93,55	94,35	100



Graphe n° 18 : représentation graphique de cinétique de dissolution et profil de libération de PA pour la proportion 100% (H1 : 1/1 H2 : 1/2 H3:1/3)

Observation :

Les profils de dissolutions obtenus pour cette catégorie d'essai présentent des taux de libération prolongée à partir de 02h.

Discussion et interprétation :

Au vu des résultats obtenus, nous concluons que la vitesse de libération de PA à partir des microcapsules est relativement prolongée puisque nous avons des taux de libération avoisinant les 80% compris entre 02h et 04h pour l'ensemble des essais.

Ces résultats peuvent être expliqués par la faible complexation de l'alginate de sodium avec le copolymère choisi ce qui peut être due :

- soit à la qualité de l'alginate de sodium (poids moléculaire et composition qualitative) qui présente de faible interaction avec le copolymère responsable de la création d'un réseau macromoléculaire capable de retenir le PA plus longtemps.
- Soit à l'absence de certaines conditions externes nécessaires à la formation du complexe tel que PH température force ionique.

I. Introduction générale :

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. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée.

La pharmacocinétique du principe actif étudié, un cardiovasculaire de classe anti hypertenseur, fait que cette molécule agit en un délai assez court. Ce qui induit après chaque consommation des effets secondaires et indésirables.

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant son action. Cela permet également de pallier au problème des principes actifs à temps de demi-vie court. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "Drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré.

L'innovation galénique connaît un véritable essor depuis une vingtaine d'années, la formulation pharmaceutique est passée de la simple présentation accessoire du principe actif à une composante essentielle de l'efficacité thérapeutique.

Dans notre travail, on a fait appel à une nouvelle technologie pour prolonger l'action de notre principe qui est la micro encapsulation dont le principe consiste à emprisonner dans une membrane de très petites particules un principe actif médicamenteux.

Dans ce travail, on se propose de développer des formes à libération prolongée de principe actif, pour cela il sera procédé à la confection

des microcapsules à libération prolongée en utilisant comme excipient des polysaccharides tel que l'alginate de sodium.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en trois parties :

- La première partie consiste à une étude bibliographique, en présentant :
 - D'une part le concept de libération prolongée des médicaments, les mécanismes de libération et la description des technologies de système de libération prolongée.
 - Et d'autre partie procédé de micro encapsulation.

- La deuxième partie consiste à l'étude expérimentale qui est organisée en deux chapitres :
 - Le premier est celui des matériels et méthodes dont il regroupera la présentation du principe actif, les excipients et les différents matériaux utilisés et mis en œuvre lors de ce travail.
 - Le deuxième regroupe les différents résultats expérimentaux et leurs discussions.

II. Les Formes à libération prolongée :

II.1. Concept de la libération prolongée :

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales : les formes à libération conventionnelle, et les technologies des formes non conventionnelles c'est-à-dire à libération modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée.[02]

En contrôlant la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique, les concentrations plasmatiques obtenues seront directement déterminées par les caractéristiques de libération imposées par la forme galénique (Figure 1).[01]

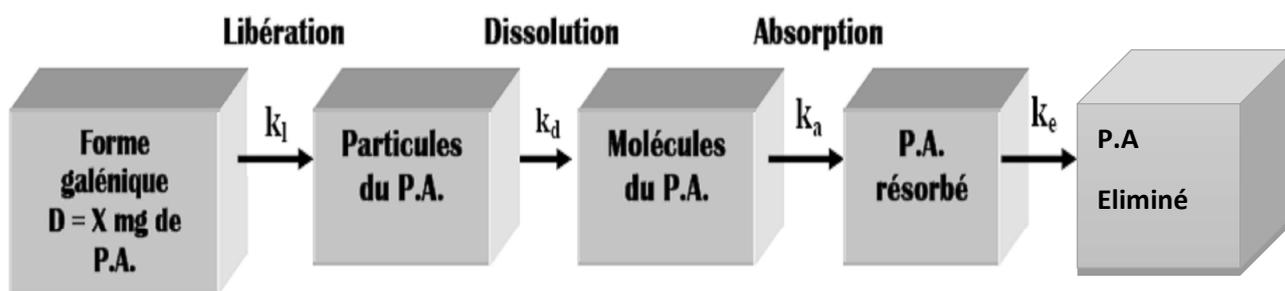


Figure 1: Représentation schématique de la cinétique de libération d'un P.A. incorporé dans une forme pharmaceutique – k_l : constante de libération ; k_d : constante de dissolution ; k_a : constante de vitesse d'absorption ; k_e : constante d'élimination.

II.2. Conception des systèmes à libération prolongée

Un système de libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée.[04]

Avant de concevoir un système à libération prolongée, on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques des doses de PA, la voie

d'administration, le type de système de la libération, l'effet thérapeutique désiré du système de la livraison.[01]

II.3. Systèmes de libération prolongée

Il existe de nombreux types de systèmes à libération prolongée, chacun ayant ses exigences particulières au(x) matériau(x) impliqué(s). Ce phénomène provient notamment des progrès faits à la fois dans la synthèse des matériaux aux propriétés toujours plus performantes et dans la connaissance d'un traitement plus adapté à une pathologie spécifique.[08]

A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du PA à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale : les systèmes matriciels, enrobés, les résines échangeuses d'ions et les pompes osmotiques.[05]

II.3.1. Systèmes matriciels

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de PA dans un support matriciel (polymère solide) La cinétique de libération obtenue n'est pas d'ordre zéro.[01] Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution/diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps.[03]

II.3.1.1. Matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles sont sensibles aux liquides, en effet, elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence d'un polymère hydrophile possédant des propriétés gélifiantes, qui s'oppose donc à la libération rapide du PA.[10]

II.3.1.2. Matrices inertes :

Appelée également insoluble ou plastique. Cette matrice assure une libération grâce à sa structure et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques, c'est-à-dire que la libération du PA est indépendante de la composition des sucs digestifs, de leur force ionique, de leur viscosité ainsi que de leur PH.[09]

Le fluide digestif pénètre par capillarité dans le réseau poreux ; la poudre médicamenteuse va se dissoudre progressivement avec accroissement de la porosité, puis le soluté se libère par diffusion dans les canalicules de la matrice.[06]

II.3.1.3. Matrices érodable :

Ces matrices subissent une érosion lente lors de leur transit gastro-intestinal qui est due à l'action des enzymes et PH des sucs digestifs sur le produit constituant la matrice (lipides ou polymères). Le PA incorporé dans ce type de matrice est alors libéré par la dissolution de ces lipides ou de ces polymères. [06]

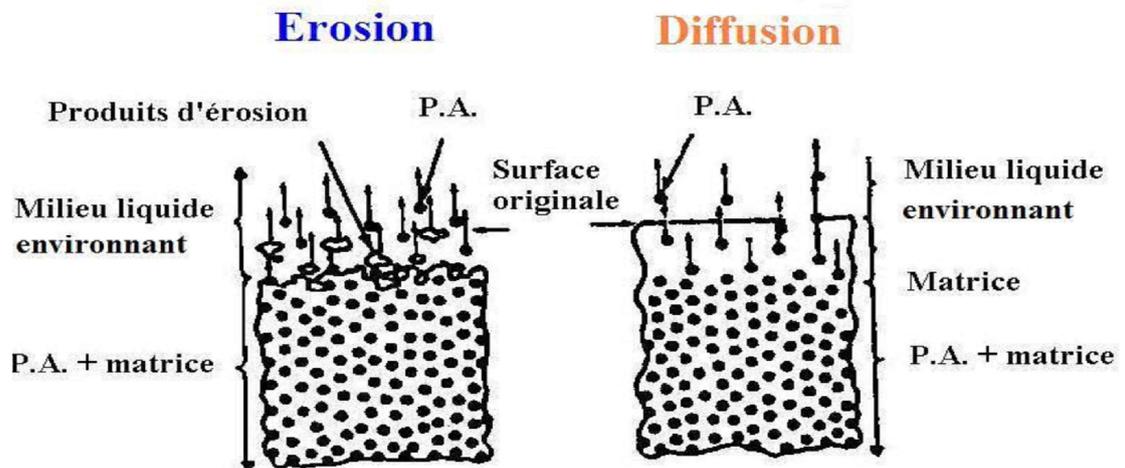


Figure 2: Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion.

II.3.2. Systèmes enrobés :

Ces formes présentent plusieurs avantages par rapport aux formes précédentes autres que prolonger la libération du PA. Par exemple la protection du principe actif des sucs digestifs et une libération ciblée dans le tractus gastro-intestinal. Dans ce cas différents types d'enrobage se présentent :[03]

II.3.2.1. Enrobage insoluble :

Cet enrobage forme une barrière poreuse qui assure une libération progressive par diffusion

II.3.2.2. Enrobage gastro-résistant :

Il est utilisé pour différer le début de la libération du PA , sans pour autant diminuer sa vitesse et peut résister de 1 à 3h en milieu gastrique.[03]

II.3.2.3.Enrobage gastro-soluble :

Il est utilisé pour protéger le PA et permet d'assurer une dégradation rapide et totale de la pellicule d'enrobage aux valeurs de PH acide de l'estomac, par conséquent une libération du PA.[07]

II.3.3 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.[06]

II.2.3.5.SPHEROIDES ET FORMES VECTORISEES :[11]

II.3.4.1. microcapsules :

Les microparticules sont composées d'un matériau enrobant constitué de polymères synthétiques ou naturels ou encore de lipides et, en général, d'une matière active. Elles présentent une taille comprise entre 1 et 1000 μ m. Deux structures peuvent exister : les microsphères et les microcapsules (Figure 3). Les premières sont formées d'une matrice continue de polymère ou de lipide au sein de laquelle le principe actif est dissout ou dispersé. Les microcapsules sont quant à elles des réservoirs constitués d'un cœur de principe actif sous forme liquide, solide ou éventuellement gazeux, entouré par une membrane de matériau enrobant.[11]

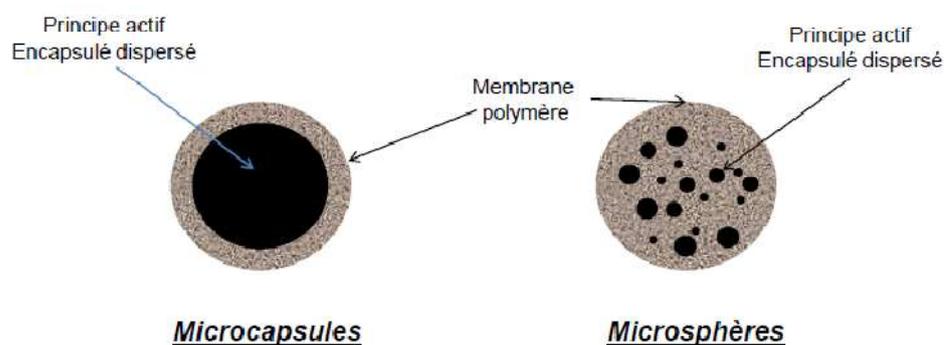


Figure 3 : Représentation schématique de microcapsule et microsphère

II.3.4.2.les nanoparticules :

Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm, à base de polymères généralement biodégradables, ou de lipides capables de retenir une ou des molécules actives par séquestration et/ou adsorption.[11]

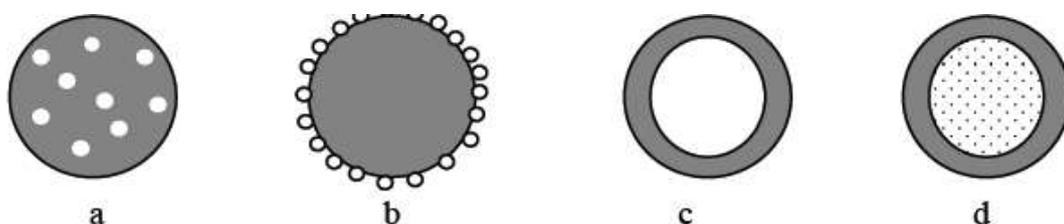


Figure 4 : Représentation schématique de nanoparticules. a : nanosphères (NS), b :nanosphères + principe actif adsorbé, c, d : nanocapsules (NC) principe actif dissous (c) ou dispersé(d)

II.3.4.3. les liposomes :

Les liposomes sont des vésicules sphériques de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre. Ces vésicules sont composées d'une ou de plusieurs bicouches lipidiques qui permettent de séparer un milieu intravésiculaire d'un milieu extérieur. Au sein de ces bicouches, tout comme dans les membranes biologiques, les mouvements des phospholipides sont observés..[11]

On les classe selon leur taille et le nombre de compartiments :

- les liposomes multilamellaires ou MLV (multilamellar Vesicle),
- les petits liposomes unilamellaires ou SUV (small unilamellar Vesicle),
- les gros liposomes unilamellaires ou LUV (large unilamellar Vesicle).
- les liposomes unilamellaires géants ou GUV (giant unilamellar Vesicle).

III. La microencapsulation :

III.1. Historique :

Les premières publications sur la microencapsulation et ses applications possibles dans le domaine pharmaceutique remontent à 1931. De 1931 à 1940, GREEN et son équipe à la NCR (USA) ont établi un processus de microencapsulation basé sur l'utilisation d'une enveloppe de gélatine (coacervation) [12].

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

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

D'autres industries ont été intéressées, et le sont toujours, par cette technique : comme l'industrie alimentaire, l'industrie photographique, l'industrie des engrais, l'industrie de pesticides, etc.

En outre, l'industrie chimique avait développé de nouveaux polymères avec des applications potentielles dans la microencapsulation [13].

III.2 Définition :

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active la terminologie « microcapsules » sous-entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000 μm . Le terme nanocapsules est réservé aux capsules dont la taille est inférieure au micron.

La microcapsule permet de préserver la substance encapsulée sous la forme d'un état finement divisé, et de la relarguer dans les conditions souhaitées.

La micro encapsulation présente également un intérêt particulier pour les différentes problématiques liées au stockage de certaines substances. En effet, le

temps de stockage d'un composé volatil peut être augmenté de manière significative grâce à la micro encapsulation.

Les microcapsules peuvent également protéger une substance des effets des rayons ultra violets, de l'humidité, ou encore de l'oxygène. Des réactions chimiques non souhaitées entre deux espèces peuvent être évitées en séparant physiquement les deux espèces par encapsulation.

III.3. Types de microcapsules :

Les procédés de microencapsulation permettent de préparer des microparticules de deux types: (figure n°5)

- Les microcapsules, la particule réservoir est constituée 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, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions [15].

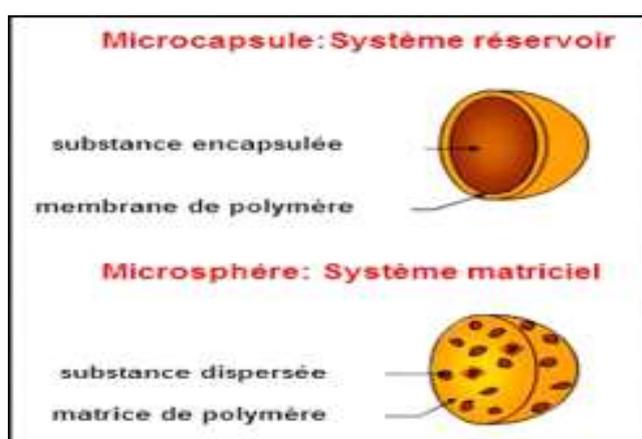


Figure (5) : Types de microparticule

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

- 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).

III.4. Intérêt de microencapsulation :

La microencapsulation est mise en œuvre pour remplir les objectifs suivants :

- Assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation ;
- Réaliser une mise en forme adaptée (dosage plus élevé dans de petits volumes) ; - 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 [15].

III.5. Procédés de microencapsulation :

Avant de procéder une préparation d'une microencapsulation, il faut tenir compte :

La taille moyenne et la largeur de distribution granulométrique;

- La teneur en matière active ou taux d'encapsulation ;

- La forme finale: dispersion de microparticules en phase aqueuse ou en phase solvant, poudre sèche ;
- Les contraintes de stabilité au cours du stockage et au cours de la mise en œuvre ;
- La durée de conservation sans libération de matière active, ainsi que le milieu dans lequel les particules seront conservées ;
- Les conditions de libération et la cinétique de libération. Si l'on souhaite une libération déclenchée, il devra en particulier être précisé quel est le paramètre de déclenchement: pression ou cisaillement mécanique, variation de température, variation de pH, dégradation enzymatique. Pour une libération prolongée, la durée souhaitée de la période de libération sera une des données du problème ;
- Les contraintes réglementaires liées au domaine d'application et au mode d'administration qui sont prescrites dans les réglementations nationales et internationales (Pharmacopée Européenne ou USP par exemple, pour le domaine de la pharmacie).

Les choix du procédé et de la formulation déterminent les caractéristiques finales de microparticules [15].

III.5.1. Procédés physico-chimiques :

III.5.1.1. Procédé basé sur la séparation de phase :

La coacervation est le phénomène de désolvation 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.

Si, dans le même temps, une matière active est dispersée dans ce milieu, sous forme de gouttelettes par exemple, le coacervat formé pourra l'encapsuler si les conditions d'étalement des phases en présence sont respectées.

La figure 13 représente trois situations possibles: Cas où une encapsulation complète aura lieu, partielle, ou pas d'encapsulation, (l'encapsulation est complète si le coacervat mouille spontanément la surface de la matière active, c'est-à-dire lorsque $S_3 > 0$, $S_2 < 0$ et $S_1 < 0$) [15].

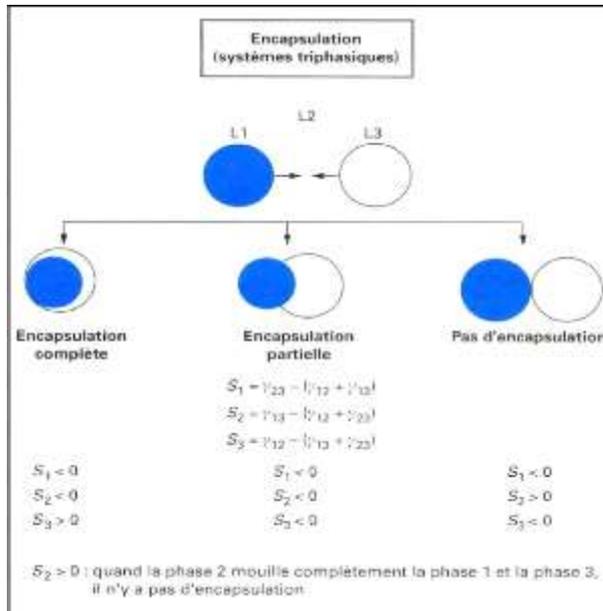


Figure (6) : Comportement d'un coacervat (3) vis-à-vis une phase liquide non miscible (1) [15].

III.5.1.2. Microencapsulation par coacervation complexe :

La coacervation complexe est une désolvation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées en provoquant par une modification de pH du milieu aqueux. En effet, la structure du coacervat est complexe puisqu'elle comprend deux polymères.

Le procédé de microencapsulation par coacervation complexe se déroule de la façon suivante (fig.07) :

- Dans un premier temps, le produit à encapsuler (sous forme liquide ou solide) est dispersé dans une solution aqueuse contenant les deux polymères (phase a).
- Dans un deuxième temps, la coacervation est induite par un ajustement du pH de la solution, de façon que les charges positives du premier polymère équilibrent les

charges négatives du second (phase b). L'attraction électrostatique des deux polyélectrolytes provoque l'apparition d'un coacervat mixte.

- Dans un troisième temps, les gouttelettes de coacervat formé viennent s'adsorber (phase c) à la surface de la matière active à encapsuler et former un enrobage continu (phase d). Finalement, cet enrobage est consolidé par réticulation (phase e) des macromolécules constitutives du coacervat [15].

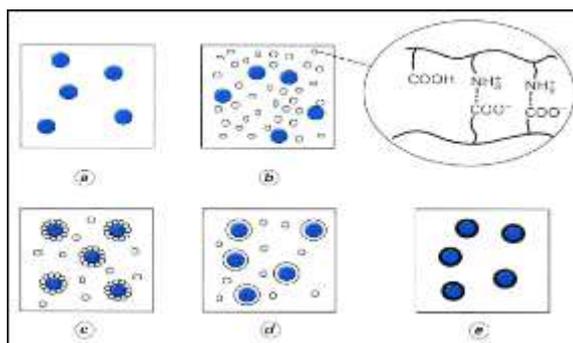


Figure (7) : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe [15].

Le polyélectrolyte chargé positivement qui est généralement utilisé est la gélatine de haut point isoélectrique (gélatine de type A telle que la gélatine de peau de porc). Les polyanions les plus souvent utilisés sont la gomme arabique, les alginates, les carraghénanes. La carboxyméthylcellulose, les polyphosphates et d'autres.

Les particules obtenues sont des microcapsules. Leur taille varie de quelques micromètres à quelques centaines de micromètres. Les taux d'encapsulation peuvent être très élevés, de l'ordre de 80%.

La microencapsulation par coacervation complexe est largement utilisée dans de nombreux secteurs industriels. Dans le milieu pharmaceutique, cette technique est également mise en œuvre pour la microencapsulation de paraffine liquide, d'huiles essentielles utilisées en aromathérapie [15].

III.5.1.3. Microencapsulation par coacervation simple :

La coacervation simple se rapporte aux procédés faisant intervenir la désolvation d'un seul polymère par l'un des facteurs suivants : abaissement de température,

addition d'un nonsolvant, 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.

Les particules obtenues sont généralement des microcapsules. Toutefois, dans certains cas, le procédé par coacervation simple permet d'obtenir des microsphères. C'est le cas lorsque la proportion de substance active est faible par rapport au volume du coacervat.

La taille des microparticules obtenues ainsi que la teneur en matière active sont semblables à celles résultant du procédé par coacervation complexe [15].

III.5.1.4. Procédés d'évaporation et d'extraction de solvant :

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvant repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Les étapes sont résumées comme suit: Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissous dans un solvant organique volatil. La molécule active à encapsuler est alors soit dissoute, soit dispersée dans la solution organique.

- La phase organique est émulsionnée sous agitation dans une phase aqueuse, contenant un agent tensioactif.
- Une fois l'émulsion établie, le solvant organique diffuse progressivement dans la phase continue sous agitation pour s'évaporer, laissant le polymère précipiter sous forme de microsphères (fig.8).

Ce procédé permet la fabrication de microsphères de taille entre 0,5 et 200 μm .

Le rendement de production peut aisément s'approcher de 100 % [15].

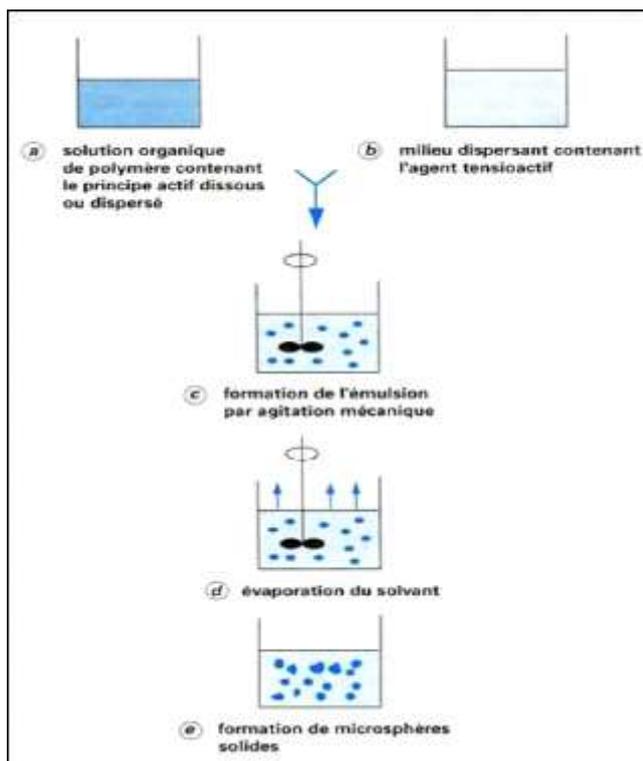


Figure (8) : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant [15].

III.5.1.5. Microencapsulation par gélification thermique :

Ce procédé, encore appelé *hot melt*, repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante, dont la température est maintenue supérieure à la (T_f) de l'enrobage et pour laquelle la matière active n'a aucune affinité: il s'agit d'eau distillée lorsque la substance à encapsuler est lipophile, et d'huile de silicone, par exemple, lorsqu'elle est hydrosoluble. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu (fig.9)[15].

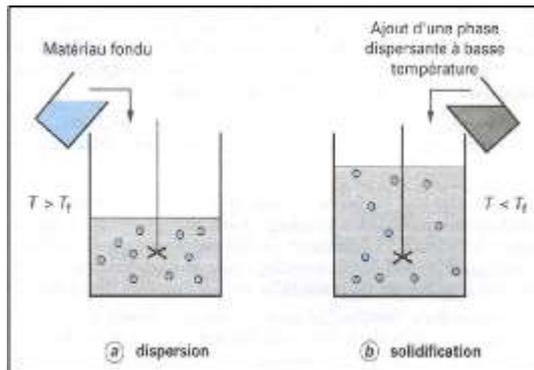


Figure (9) : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique (hot melt) [15].

Comme de nombreuses substances actives sont thermolabiles, les matériaux supports généralement utilisés dans ce procédé de micro encapsulation sont des lipides de bas point de fusion. Les particules obtenues sont ici des microsphères d'une taille pouvant aller généralement de 30 à 300 μm . La teneur en matière active est de l'ordre de 20 % [15].

III.5.1.6 complexation ionotropique :

Cette technique implique la réticulation de polymères en présence des contre ions ce qui s'explique par une complexation de chaînes macromoléculaires par des cations divalents (fonction carboxylates et hydroxyle).

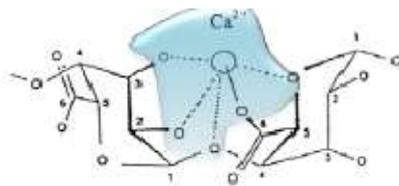


Figure (10) : Schéma de mécanisme de complexation ionotropique

III.5.2. Procédés mécaniques :

III.5.2.1. Procédé de nébulisation/séchage :

Le procédé de nébulisation/séchage est un procédé continu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaire sèche. La formulation liquide initiale peut être constituée :

- Soit d'une solution de matière active et de matériau enrobant ;
- Soit d'une dispersion de particules solides de matière active dans une solution ou une émulsion de matériau enrobant ;
- Soit encore d'une émulsion de matière active dans une solution de matériau enrobant. Ce procédé comprend les 4 étapes séquentielles suivantes :
 - Nébulisation de la formulation liquide initiale pour former un aérosol ;
 - Mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté 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.

Les microparticules obtenues par nébulisation-séchage (Le plus souvent des microsphères) sont d'une taille typiquement comprise entre environ 1 μm et 50 μm , pour un séchage à cocourant. Le séchage à contre-courant permet d'obtenir des microparticules de taille moyenne plus élevée, comprise entre environ 50 et 200 μm . Le taux d'encapsulation est limité à environ 40 % (en masse) [14].

III.5.2.2. Procédé d'enrobage en lit fluidisé :

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particuliers poreux. Le procédé permet de réaliser un enrobage continu de particules qui conduit donc à la production de microcapsules. 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.

Les formulations liquides qui sont pulvérisées sur les particules en mouvement dans le lit fluidisé sont des solutions ou des dispersions aqueuses ou organiques de polymères.

Quand les gouttelettes de la formulation liquide pulvérisée rencontrent la surface des particules, la formation du film d'enrobage s'effectue en plusieurs étapes successives (fig.10) :

- Contact microparticule-gouttelette ;
- Mouillage et étalement de la gouttelette sur la particule ;
- Séchage par évaporation du solvant et éventuellement pénétration dans la particule [15].

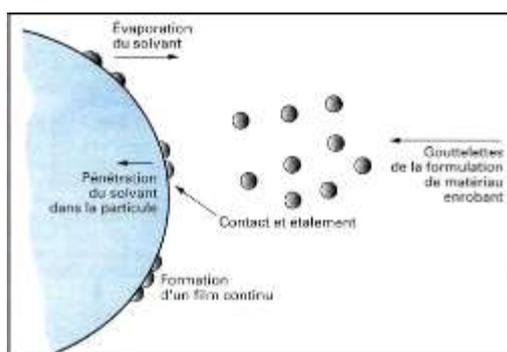


Figure (11) : *Etape de formation d'un film d'enrobage par spraycoating sur des particules solides [15].*

Les paramètres de procédé, qui doivent être maîtrisés et ajustés pour obtenir un tel enrobage, sont liés soit au séchage du film, soit à la pulvérisation de la formulation liquide.

L'épaisseur des films d'enrobage déposés sur des particules en lit fluidisé est généralement comprise entre quelques micromètres et 20 μm . Le film devant être suffisamment épais pour masquer les défauts de surface.

Le taux d'encapsulation est généralement élevé, compris entre 60 et 90 % (en masse) [15].

III.6. Domaines d'application :

Les microparticules présentent un très large champ d'applications puisqu'il va du domaine pharmaceutique au domaine alimentaire en passant par la cosmétique, la parfumerie, les produits phytosanitaires, la chimie, le domaine biomédical... Une des premières applications de la micro encapsulation a été le papier autocopiant sans carbone à base de microcapsules d'encre sensibles à la pression. Depuis les années 80, la communication olfactive s'est développée sous forme d'encarts parfumés dans les magazines pour faire connaître un parfum ou un adoucissant. Des encres contenant des microcapsules enferment le parfum et le libèrent au moment opportun. Récemment, le domaine du textile utilise les microparticules pour parfumer les tissus ou déposer sur la peau des actifs cosmétiques. D'autres applications sont à l'étude comme les répulsifs pour insectes, les colorants, les vitamines, les antimicrobiens ou encore les cristaux liquides. Dans le domaine pharmaceutique, certaines stratégies de délivrance sur site telles que la chimio-embolisation ou l'implantation intracrânienne sont spécifiques aux microparticules.

IV. Les cardiovasculaire : [16]

1. Introduction :

Les maladies cardiovasculaires sont nombreuses, et il existe de multiples interactions entre les pathologies. Plusieurs d'entre elles peuvent avoir un ou plusieurs facteurs de risque en commun (tabac, cholestérol). On retrouve ainsi certaines classes pharmacologiques comme traitement de pathologies cardiovasculaires différentes.

2. Les sous-classes des médicaments cardiovasculaires :

2.1. Les diurétiques :

Les traitements diurétiques augmentent l'élimination urinaire de sodium en agissant à différents niveaux de la surface luminale (pôle urinaire) des cellules du tubule rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme. Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

2.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion qui dégrade l'angiotensine I en angiotensine II (peptide actif) et la bradykinine en peptides inactifs. Les

inhibiteurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et ont des effets très semblables à ceux des IEC, moins ceux résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine.

2.3. Vasodilatateurs :

2.3.1. Les antagonistes calciques :

Les antagonistes calciques représentent une classe pharmacologique relativement importante car largement utilisés dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronaire.

2.3.2 Dérivés nitrés :

Les dérivés nitrés sont utilisés pour leurs propriétés vasodilatatrices notamment dans le traitement des crises angineuses et dans l'insuffisance cardiaque. Bien que la trinitrine, prototype du groupe, soit utilisée dans la fabrication de la dynamite, les préparations utilisées en médecine ne sont pas explosives.

2.4. Les bêta- bloquants :

Les bêta-bloquants agissent principalement en réduisant l'activité des catécholamines sur le cœur et en diminuant la sécrétion de rénine (ils agissent donc aussi à l'encontre du Système Rénine Angiotensine Aldostérone).

2.5. Anti-arythmiques :

Les mécanismes des troubles du rythme cardiaque sont nombreux. Leurs conséquences dépendent du contexte pathologique dans lequel ils surviennent mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La suppression des troubles du rythme par les anti-arythmiques n'est cependant pas dénuée de risque (risque pro-arythmogène en particulier).

2.6. Médicaments de l'hémostase

Les médicaments intervenant avec les processus de l'hémostase représentent une classe très importante de médicaments. Ils visent tous à traiter ou prévenir la formation des phénomènes de thrombose, soit intra-artérielle soit intraveineuse.

2.7. Antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires comprennent plusieurs catégories de substances de mécanismes moléculaires d'action différents mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire : les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX) dont le chef de file est l'aspirine qui inhibent la voie du Thromboxane A₂, les inhibiteurs de la voie de l'ADP et les antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa.

2.8. Thrombolytiques :

Les thrombolytiques lysent les caillots par stimulation de la formation de la plasmine à partir du plasminogène.

Abréviation:

PA : principe actif

Alg : alginat de sodium

Cap : capsule

Cop : copolymère

Code :

A1 : ratio 1/1 de la proportion 20/80 E1 : ratio 1/1 de la proportion 60/40

A2 : ratio 1/2 de la proportion 20/80 E2 : ratio 1/1 de la proportion 60/40

A3 : ratio 1/3 de la proportion 20/80 E3 : ratio 1/1 de la proportion 60/40

B1 : ratio 1/1 de la proportion 30/70 F1 : ratio 1/1 de la proportion 70/30

B2 : ratio 1/2 de la proportion 30/70 F2 : ratio 1/2 de la proportion 70/30

B3 : ratio 1/3 de la proportion 30/70 F3 : ratio 1/3 de la proportion 70/30

C1 : ratio 1/1 de la proportion 40/60 G1 : ratio 1/1 de la proportion 80/20

C2 : ratio 1/2 de la proportion 40/60 G2 : ratio 1/2 de la proportion 80/20

C3 : ratio 1/3 de la proportion 40/60 G3 : ratio 1/3 de la proportion 80/20

D1 : ratio 1/1 de la proportion 50/50 H1 : ratio 1/1 de la proportion 100%

D2 : ratio 1/2 de la proportion 50/50 H2 : ratio 1/2 de la proportion 100%

D3 : ratio 1/3 de la proportion 50/50 H3 : ratio 1/3 de la proportion 100%

Conclusion générale :

La micro encapsulation est une révolution pour l'industrie pharmaceutique, elle permet de gérer la libération de PA contenu dans les microcapsules et l'étaler dans le temps.

Cette étude nous a permis de formuler et de caractériser des microcapsules à libération prolongée contenant un PA très soluble appartenant à la classe des médicaments du système cardiovasculaire.

L'utilisation du polymère naturel comme l'alginate de sodium avec un copolymère nous a permis de fabriquer des formes à libération prolongée d'un PA très soluble et à demi vie plasmatique très courte. Ceci évitera les pics après consommation en diminuant les effets secondaires et indésirables et étaler dans le temps l'efficacité de cette molécule ce qui diminue le nombre de prises quotidienne.

Nous avons montré qu'avec l'emploi de ces deux excipients dans la micro encapsulation, on a pu obtenir des profils biopharmaceutiques adéquats à une libération prolongée de 03h à 04h.

L'étude de gonflement des microcapsules a permis de conclure qu'un gonflement optimal est obtenu au bout de 03 heures correspondant à l'étalement des chaînes macromoléculaires et donc la libération du PA par diffusion à travers les espaces libre créé par ce gonflement.

Quant à la cinétique de dissolution une libération optimale de PA a été obtenue au bout de 03 à 04h suivant le profil de gonflement obtenue ce qui traduit la corrélation entre la cinétique de gonflement et la vitesse de libération ce qui nous laisse supposer que le mécanisme de libération de PA se fait par gonflement suivi d'érosion de la matrice polymérique.

En conclusion, nous avons pu développer avec succès des formes pharmaceutiques Capable de retenir le PA au bout de 6h tout en assurant une libération prolongée du principe actif.

En Perspective on peut proposer les actions suivantes :

- Choix des Qualités adéquates du polymère et biopolymère (pm)
- Etude de conditions optimale de complexation entre polymère et biopolymère
- Modélisation mathématique des profils de libération du PA

Références bibliographiques

- [01] JonnathanGoole., 2008. Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles.
- [02] Richard A. Kendall and Abdul W. Basit.,2000. The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms, 39-41.
- [03] Dash A.K. etCudworth II G.C., 1998. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 40: 1-12.
- [04] Raphael M. Ottenbrite.,2005.“Controlled-release Technology” in EPSE 2nd ed., Suppl. Vol., Virginia Commonwealth University. pp. 164–186.
- [05] Qiu Y., Zhang G., 2000. In: Research and development aspects of oral controlledrelease dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-504.
- [06] Iskandar Moussa., 1998. 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.
- [07] Hui H-W., Robinson J.R. Lee V.H., 1987, In : Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 373-432.
- [08] Hamdani J., Moës A.J., Amighi K., 2006. Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization, Int. J. Pharm. 322, 96-103.
- [09] Ingani H.M., Timmermans J., Moës A.J., 1987. Conception and in vivo investigation ofperoral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit, Int. J. Pharm. 157-164.
- [10] Schierholz J.M., 2001. Drug delivery devices to enhance performance and improve out come. Drug Delivery Systems & Sciences 1: 52-56.
- [11] le Hir livre
- [12] Annonyme 08 : [http:// www.swri.org/index.html](http://www.swri.org/index.html)
- [13] Chang et prakach, 2001
- [14]RICHARD J., BENOIT J.P., 2000, *Microencapsulation*, 7E-FLEqDE-UGE- l'UKTE-DrEGRF , j 2210, P1-18.
- [16] phamacologie générale