

**Fyt\_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 des microcapsules à libération prolongée à  
base de principe actif très peu soluble ou insoluble et  
caractérisation biopharmaceutique**

Par

**ZAHAF MOUNIA**

Devant le jury :

B. LEZHARI	Professeur	Université de Blida	Président
A. Hadj-Ziane	Professeur	Université de Blida	Examinatrice
H. Boutoumi	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

Promotion 2013/14

# Résumé

Le présent travail concerne Les microcapsules à libération prolongée qui ont été préparés par la méthode de gélification ionotropique d'un principe actif de faible solubilité appartenant à la famille des antihypertenseurs. L'alginate de sodium et deux différents copolymères ont été utilisés en tant que polymères de revêtement en différentes proportions et différents ratios pour obtenir des microcapsules. Les microcapsules obtenues étaient discrètes, presque sphériques de taille de 250 µm à 850µm avec un taux d'encapsulation de 41.19% et une libération de 80 % du principe actif était au bout de deux heures.

**Mots clés :** microcapsules, principe actif, alginate de sodium, libération prolongée.

## Abstract

This work concerns the sustained release microcapsules that were prepared by the method of ionotropic gelation of an active low solubility in the family antihypertensive. Sodium alginate and two different copolymers were used as coating polymers in different proportions and different ratios to obtain microcapsules. The microcapsules obtained were discrete, nearly spherical size of 250 microns to 850µm with an encapsulation of 41.19% and a release of 80% of the active ingredient was after two hours.

**Keywords:** microcapsules active ingredient, sodium alginate, sustained release.

تلخيص :

هذا العمل يتعلق كبسولات الإفراج المستدامة التي كتبها طريقة إينوتر وبيك ذلك من الذوبان منخفض نشط في خافضات الضغط الأسرة التي أعدت. تم استخدام الجينات الصوديوم واثنين من بوليمرات مختلفة مثل البوليمرات طلاء بنسب مختلفة للحصول على كبسولات رقيقة جدا. الكبسولات المتحصل عليها رقيقة جدا ومنفصلة، ما يقرب من حجم كروية من 250 إلى 850 ميكرون ونسبة تغليف 41.19%. و الإفراج عن 80% من المادة الفعالة كانت بعد ساعتين.

كلمات البحث: كبسولات رقيقة جدا من العنصر النشط، الجينات الصوديوم، وإطلاق سراح المستدام.

## Remerciements

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer toute ma gratitude et toute ma reconnaissance à notre promotrice Mme Ayachi Nabila d'avoir accepté de diriger et de suivre ce mémoire avec bienveillance et intérêt. Je désire le remercier pour la chance qu'elle m'a donnée d'élargir mon horizon scientifique et d'approfondir mon apprentissage dans ce domaine.

Je tiens aussi à remercier le personnel de centre de recherche et de développement pour avoir mis ses équipements à ma disposition et tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

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 docteur Hadj Ziane 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 faits de siéger dans notre jury.

Je remercie également l'étudiante Makhoulf Asma, ma collègue de travail durant cette période, pour sa participation essentielle et pour son aide morale.

Finalement, je remercie mes amis, mon fiancé et ma famille, en particulier mes parents, qui ont toujours cru en moi malgré toutes les difficultés, et souvent plus que je n'ai su croire en moi-même, merci infiniment.

# Sommaire

I.	INTRODUCTION GENERALE.....	1
II.	FORMES A LIBERATION PROLONGEE	
II.1	Historique .....	3
II.2	Définition.....	3
II.3.	Les avantages de la libération contrôlée.....	4
II.4.	Systèmes de libération prolongée.....	4
<b>II.5. Mécanismes de la libération</b>		
<b>contrôlée.....</b>		<b>7</b>
II.5.1.	<i>Systèmes à libération déclenchée.....</i>	<i>7</i>
II.5.2.	<i>Systèmes à libération prolongée.....</i>	<i>7</i>
III.	LA MICROENCAPSULATION	
III.1.	Historique.....	9
III.2.	Définition.....	9
III.2.1.	Les nanoparticules.....	10
III.2.2.	Les liposomes.....	10
III.2.3.	Les microparticules.....	11
III.3.	Intérêts de la microencapsulation .....	12
III.4.	domaine d'utilisation de la micro-encapsulation.....	13
III.5.	Critères de choix de la formulation et du procédé .....	14
III.6.	Procédés d'encapsulation .....	14
III.6.1.	Procédés physico-chimique.....	15
III.6.2.	Procédés chimiques.....	17
III.6.3.	Procédés mécaniques.....	19
III.7.	Principaux matériaux d'encapsulation .....	21
IV.	Médicament de la cardiologie.....	22

## V. MATERIELS ET METHODES

V.1. Matériels.....	25
V.1.1. Matières premières.....	25
V.1.2. Equipements .....	27
V.2. Méthode .....	29
V.2.1. Méthode de fabrication.....	29
V.2.2. Méthode de contrôle .....	33
V.2.2.1. Mise au point d'une Méthode de dosage par UV et validation analytique.....	33
V.2.2.2. Test de dissolution .....	34
V.2.2.3. Test de gonflement et d'érosion .....	35
V.2.2.4. test d'infrarouge FTIR.....	36
V.2.2.5. Test d'humidité résiduelle.....	36
VI. RESULTATS ET DISCUSSION	
VI.1. Etude macroscopique.....	37
VI.2. Le rendement d'encapsulation.....	38
VI.3. Taux d'humidité.....	40
VI.4. Caractéristique du spectromètre infrarouge .....	42
VI.5. Titre du principe actif.....	46
VI.5.1. Validation analytique .....	46
VI.5.2. Taux d'encapsulation en principe actif .....	49
VI.6. Le gonflement .....	51
VI.7. Test de dissolution .....	55
VII. CONCLUSION GENERALE .....	60

## Liste des figures

<b>figure</b>	<b>Titre de la figure</b>	<b>page</b>
<b>Figure 1</b>	Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.	<b>4</b>
<b>Figure 2</b>	Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion	<b>5</b>
<b>Figure 3</b>	Représentation schématique de nanoparticules. a : nanosphères (NS), b : nanosphères + principe actif adsorbé, c, d : nanocapsules principe actif dissous (c) ou dispersé (d)	<b>10</b>
<b>Figure 4</b>	Structure d'un liposome	<b>10</b>
<b>Figure 5</b>	Morphologie des microparticules	<b>11</b>
<b>Figure 6</b>	Les différentes applications de la micro-encapsulation	<b>13</b>
<b>Figure 7</b>	Les différents procédés d'encapsulation	<b>15</b>
<b>Figure 8</b>	Réticulation interfaciale des microcapsules par coacervation complexe	<b>16</b>
<b>Figure 9</b>	Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique	<b>17</b>
<b>Figure 10</b>	Mécanisme de la polycondensation interfaciale	<b>18</b>
<b>Figure 11</b>	Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interfaciale	<b>18</b>
<b>Figure 12</b>	Schéma de principe de la gélification de gouttes	<b>20</b>
<b>Figure 13</b>	Schéma de principe de congélation de gouttes	<b>20</b>
<b>Figure 14</b>	Schéma de mécanisme de formation de gel d'alginate de calcium	<b>31</b>
<b>Figure 15</b>	schéma représentatif de la dissolution	<b>35</b>
<b>Figure 16</b>	Photo macroscopique des microcapsules à base d'alginate de sodium seul	<b>37</b>
<b>Figure 17</b>	Photo macroscopique des microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère 1	<b>37</b>
<b>Figure 18</b>	Photo macroscopique des microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère 2	<b>37</b>

## Liste des tableaux

<b>tableau</b>	<b>Titre de tableau</b>	<b>page</b>
<b>Tableau 1</b>	Polymères d'origine naturelle	<b>21</b>
<b>Tableau 2</b>	Polymères cellulosiques	<b>21</b>
<b>Tableau 3</b>	Polymères de synthèse	<b>22</b>
<b>Tableau 4</b>	Lipides et cires minérales	<b>22</b>
<b>Tableau 5</b>	Les propriétés physico-chimiques et pharmaco-thérapeutiques du principe actif	<b>25</b>
<b>Tableau 6</b>	Les propriétés physico-chimiques des excipients	<b>26</b>
<b>Tableau 7</b>	Les propriétés physico-chimiques des réactifs	<b>27</b>
<b>Tableau 8</b>	Les équipements de préparation utilisée	<b>28</b>
<b>Tableau 9</b>	Les équipements de contrôle utilisé	<b>29</b>
<b>Tableau 10</b>	Protocole d'obtention des microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère 1.	<b>30</b>
<b>Tableau 11</b>	Protocole d'obtention des microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère 2.	<b>30</b>
<b>Tableau 12</b>	tableau récapitulatif des résultats du rendement d'encapsulation des essais	<b>39</b>
<b>Tableau 13</b>	tableau récapitulatif des résultats du taux d'humidité des essais	<b>40</b>
<b>Tableau 14</b>	tableau récapitulatif des résultats de linéarité.	<b>47</b>
<b>Tableau 15</b>	tableau récapitulatif des résultats de Limite de détection et de quantification.	<b>48</b>
<b>Tableau 16</b>	Les DO des différentes concentrations du PA pendant 3 jours.	<b>48</b>
<b>Tableau 17</b>	tableau récapitulatif des résultats de taux d'encapsulation.	<b>49</b>
<b>Tableau 18</b>	Tableau récapitulatif des résultats du gonflement des essais en fonction du temps.	<b>51</b>
<b>Tableau 19</b>	Tableau récapitulatif des résultats de dissolution des essais en fonction du temps.	<b>55</b>

## Liste des graphes

<b>graphe</b>	<b>Titre du graphe</b>	<b>page</b>
<b>Graphe 1</b>	Représentation graphique du taux d'humidité résiduelle des essais alginate de sodium et copolymère 1	<b>40</b>
<b>Graphe 2</b>	Représentation graphique du taux d'humidité résiduelle des essais alginate de sodium et copolymère 2	<b>41</b>
<b>Graphe 3</b>	Spectre d'absorbance spécifique du PA	<b>46</b>
<b>Graphe 4</b>	Représentation graphique de la linéarité	<b>47</b>
<b>Graphe 5</b>	Représentation graphique du taux d'encapsulation des essais alginate de sodium avec copolymère 1	<b>50</b>
<b>Graphe 6</b>	Représentation graphique du taux d'encapsulation des essais alginate de sodium avec copolymère 2	<b>50</b>
<b>Graphe 7</b>	Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type A1 et A2	<b>52</b>
<b>Graphe 8</b>	Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type B1 et B2	<b>52</b>
<b>Graphe 9</b>	Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type C1 et C2	<b>52</b>
<b>Graphe 10</b>	Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type D1 et D2	<b>53</b>
<b>Graphe 11</b>	Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type E1 et E2	<b>53</b>
<b>Graphe 12</b>	Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type F1 et F2	<b>53</b>
<b>Graphe 13</b>	Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type G1 et A2	<b>54</b>
<b>Graphe 14</b>	Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type H1 et H2	<b>54</b>
<b>Graphe 15</b>	Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type A1 et A2	<b>56</b>
<b>Graphe 16</b>	Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type B1 et B2	<b>56</b>
<b>Graphe 17</b>	Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type C1 et C2	<b>56</b>
<b>Graphe 18</b>	Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type D1 et D2	<b>57</b>
<b>Graphe 19</b>	Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type E1 et E2	<b>57</b>
<b>Graphe 20</b>	Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type F1 et F2	<b>57</b>
<b>Graphe 21</b>	Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type G1 et G2	<b>58</b>
<b>Graphe 22</b>	Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type H1 et H2	<b>58</b>

## I. INTRODUCTION

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.

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 l'action analgésique. Cela permet également de pallier au problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage du principe actif au cours du temps, 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.

La microencapsulation regroupe l'ensemble des procédés conduisant à l'obtention des microparticules. Les microparticules servent à contenir de nombreux types de produits solides ou liquides.

Dans le contexte où s'inscrit notre travail, nous avons tenté d'atteindre l'objectif, qui 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.

En effet, 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 pharmaceutique qui peuvent favoriser cette diffusion de principe actif par le choix de polymères adéquat à travers une technique reproductible facile tels que la microencapsulation

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

La première partie consiste en une étude bibliographique, constituée Par des rapports d'étapes documentaires présentant:

- D'une part, le concept de la libération prolongée des médicaments, les mécanismes de libération et la description des technologies de systèmes de libération prolongée;
- et d'autre part, les généralités sur la microencapsulation, nous verrons les structures et les caractéristiques physico-chimiques des microparticules, ainsi que les majeurs avantages et la variété des techniques d'encapsulation existantes.
- Et en fin, des rappels sur les médicaments du système cardiovasculaire.

La deuxième partie consiste l'étude expérimentale, qui est organisée en deux chapitres :

- Le Premier regroupe le procédé de préparation des microcapsules, ainsi les méthodes de contrôle.
- Le deuxième regroupe les différents résultats expérimentaux et discussions.

Enfin une conclusion générale et des perspectives achèveront l'étude.

## **II. FORMES GALENIQUES A LIBERATION PROLONGEE :**

### **II.1 Historique :**

Dans son sens le plus général, le concept de libération soutenue ou contrôlée de principes actifs existe depuis des décennies. Les premières applications commerciales de cette technologie dans le domaine pharmaceutique ont débuté dans les années cinquante; il y a près de 30 ans que l' "US. Food and Drug Administration (FDA)" a publié des réglementations sur les produits à libération contrôlée [1,2].

Le terme "libération soutenue" a été constamment utilisé pour décrire les formes pharmaceutiques formulées pour prolonger la libération d'un agent thérapeutique. D'autre part, le terme "libération contrôlée" implique une prédiction et reproductibilité de la cinétique de libération d'un PA [1]. Le terme "libération contrôlée" a, cependant, été souvent utilisé pour référer à une libération soutenue. Pour cette raison les deux expressions, "libération soutenue" et "libération contrôlée" seront utilisées dans un contexte général tout au long de ce manuscrit.

La fondation d' "Alza Corporation" par Alex Zaffaroni dans la fin des années 60 a donné à la technologie un dynamisme décisif. En effet, Alza s'est consacrée essentiellement au développement de nouveaux systèmes pour la libération contrôlée de médicaments [3]. Les produits qu'Alza a développés dans les quinze années consécutives ont stimulé toute l'industrie pharmaceutique.

### **II.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. La libération prolongée est basée sur deux principes :

- la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,
- la durée de cette libération est étalée dans le temps.

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 [4,5], indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [6].

La figure (1) représente les différents profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée.

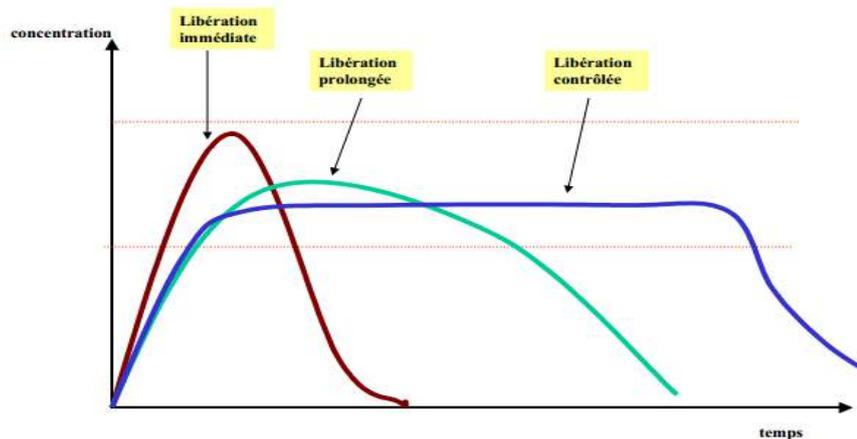


Figure 1. Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

### II.3. Les avantages de la libération contrôlée :

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux autres formes :

- 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,

### II.4. 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). 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 [7], les systèmes enrobés, les résines échangeuses d'ions et les pompes osmotiques [8].

#### II.4.1. Systèmes matriciels :

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de PA Dans un support matriciel (polymère solide) [9]. La cinétique de libération obtenue n'est pas d'ordre zéro. Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution/diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps [10]. Plus la concentration initiale de principe actif est élevée, plus sa libération est grande. La diminution de la vitesse de libération du principe actif en fonction du temps s'explique de la façon suivante [11]:

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

##### II.4.1.1. Matrices hydrophiles :

Les matrices hydrophiles sont composées de polymères capables de retenir le PA pendant 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 à l'état vitreux, 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) [12]. La diffusion de l'eau à l'intérieur de la matrice s'effectue dès 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 (Figure

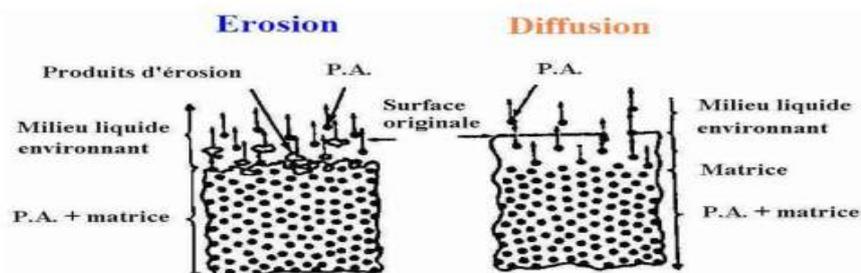


Figure 2. Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion

#### II.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 [13]. 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.

#### II.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 [14]. 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 [15].

#### II.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 [10].

Dans les systèmes enrobés, la dissolution du PA est essentiellement dépendante de sa solubilité et des caractéristiques du film d'enrobage (ex. épaisseur, perméabilité et solubilité), impliquant des processus de diffusion et de dissolution [13].

#### II.4.3. 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.  $\text{COO}^-$ ,  $\text{SO}_3^-$ , 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 [13].

#### II.4.4. 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 [15].

#### II.5. Mécanismes de la libération contrôlée [16] :

Les systèmes à libération contrôlée possèdent des exigences particulières au (x) matériau(x) impliquée (s), qui sont de nature polymérique sous forme de matériau plein ou d'une membrane.

II.5.1. Systèmes à libération déclenchée : sont généralement des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu. Les mécanismes de la libération connus dans ce cas sont :

II.5.1.1. Mécanismes de libération par éclatement : sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique).

II.5.1.2. Mécanismes de libération par fusion : sous l'effet de la température.

II.5.2. Systèmes à libération prolongée : sont majoritairement des microsphères. Les mécanismes mis en jeu sont :

II.5.2.1. 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.

#### II.5.2.2. 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.

#### II.5.2.3. 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.

### 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) [17].

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

Dans les 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.

D'autres industries ont été intéressées, et le sont toujours, par cette technique : 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 .

#### III.2. Définition :

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. La microencapsulation est un procédé qui consiste à enfermer des particules micrométriques dans une coquille de polymère, qui à son tour les isole et les protège de l'environnement extérieur. Le produit obtenu par ce procédé est appelé les microparticules qui sont différenciés par leur morphologie et leur structure.

Les particules obtenues se divisent en 3 groupes: microparticules, nanoparticules et liposomes [18].

### III.2.1. 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.

Les nanoparticules peuvent être de type matriciel, le principe actif est dispersé ou dissous dans la matrice de polymère, ou de lipides, on parle alors de nanosphères. Les nanoparticules peuvent aussi être de type réservoir, il s'agit alors de nanocapsules, constituées d'un cœur généralement liquide entouré d'une fine membrane de polymère généralement dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres (figure 3) [19].

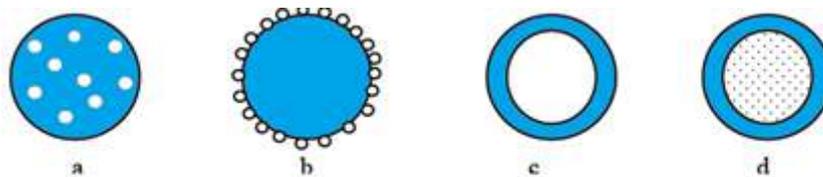


Figure 3. Représentation schématique de nanoparticules. a : nanosphères (NS), b : nanosphères + principe actif adsorbé, c, d : nanocapsules principe actif dissous (c) ou dispersé (d)

### III.2.2. Les liposomes :

Les liposomes sont des structures vésiculaires constituées de bicouches de molécules amphiphiles qui délimitent deux compartiments aqueux : un compartiment aqueux interne ou cavité aqueuse et un compartiment aqueux externe dans lequel les vésicules se trouvent en suspension. Les méthodes de préparation des liposomes sont nombreuses et peuvent aboutir à la formation de plusieurs types de vésicules différentes par leur taille, leur structure et leur capacité d'encapsulation. (figure 4) [19].

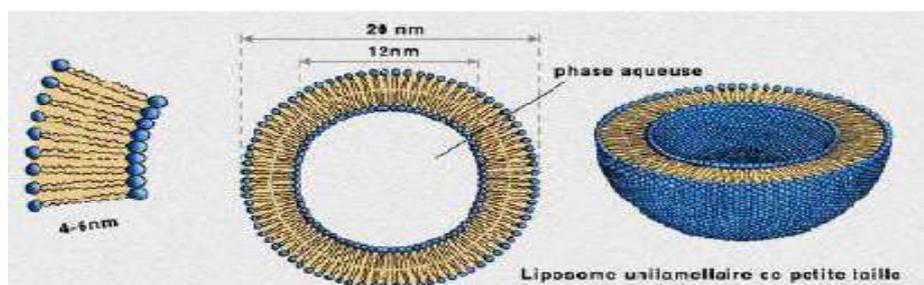


Figure 4. Structure d'un liposome

### III.2.3. Les microparticules :

Les microparticules présentent une taille comprise entre environ 1  $\mu\text{m}$  et 1 mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active.

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 réaction chimique. Les matériaux enrobant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides. Les microparticules obtenues présentent deux types de morphologies (figure 5) [18].

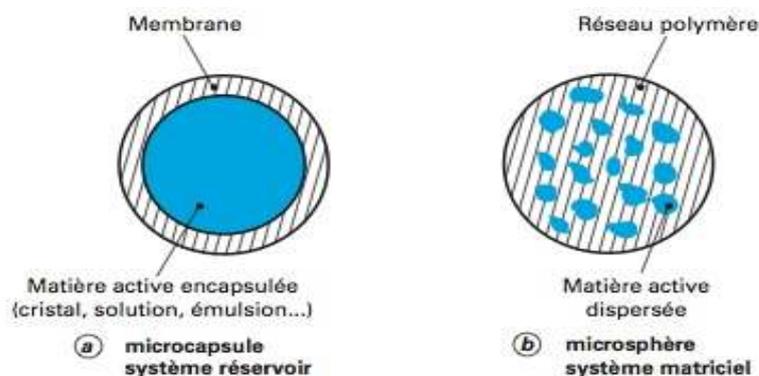


Figure 5. Morphologie des microparticules

Les microcapsules sont des structures réservoirs et sphériques, elles sont constituées d'un cœur généralement huileux entouré par une mince paroi de polymère dont l'épaisseur n'excède pas quelques nanomètres, le principe actif est généralement dissous dans le cœur huileux, mais peut aussi être adsorbé sur la surface des microcapsules. Dans cette géométrie, les taux d'encapsulation peuvent être particulièrement élevés : entre 85% et 90% de masse de matière active par rapport à la masse de microparticules [20].

Les microsphères sont des structures matricielles, de forme sphérique, constituées de polymères de référence (bio) dégradables. Dans le cas de microsphères, le principe actif est soit incorporé à l'intérieur d'un réseau polymère durant la formation des microsphères. Dans ce cas, les teneurs en matière active sont moindres : de l'ordre de 20% à 35% mais parfois ce taux peut atteindre 50% [20].

### III.3. Intérêts de la microencapsulation :

Sur le plan industriel, 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, 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 [18].

La microencapsulation a nombreux avantages, parmi les majeurs avantages de cette technique on trouve :

#### III.3.1. La microencapsulation garantit une bonne protection de la substance encapsulée :

La microencapsulation est un procédé de fabrication de particules fermées dans lesquelles le contenu a été enveloppé à l'intérieur d'un film. La microencapsulation permet non seulement d'éviter la pollution secondaire du contenu encapsulé, mais permet aussi une fonction d'isolation de matériaux fonctionnels sensibles à la lumière ou à l'oxygène d'un environnement extérieur, ce qui maintient le contenu encapsulé stable sur une durée de vie plus longue [21].

#### III.3.2. La microencapsulation permet de contrôler la libération de la substance encapsulée

La microencapsulation permet le transfert de masse entre l'intérieur et l'extérieur d'une capsule via le contrôle des propriétés physiques et chimiques de la membrane. Normalement, il y a deux types de processus pour atteindre ce but : soit la diffusion à travers la membrane, soit l'éclatement de la membrane. Au niveau de la diffusion, le contrôle de la taille des pores de la membrane, l'épaisseur de la membrane, et le gradient de concentration des molécules spécifiques, permettent de contrôler la délivrance continue des principes encapsulés. Par exemple, un arôme encapsulé fonctionne beaucoup plus longtemps qu'un arôme libre du fait d'une diffusion lente et continue. Au niveau de l'éclatement de la membrane, toute la matière encapsulée est libérée en même temps [21].

#### III.3.3. La microencapsulation facilite l'utilisation des produits d'origine liquide :

La microencapsulation permet de conditionner des produits liquides sous une forme solide. Ce processus facilite le transport des produits d'origine liquide, qui peuvent fuir ou s'évaporer du récipient. Pour chaque capsule, le dosage est contrôlé par le volume de la capsule. Les capsules pourront donc être apportées séparément selon le dosage dont on a besoin [21].

### III.4. Domaine d'utilisation de la micro-encapsulation [22] :

La micro-encapsulation présente un très large champ d'applications puisqu'elle va du domaine pharmaceutique au domaine alimentaire en passant par la cosmétique, la parfumerie, les produits phytosanitaires, la chimie, la construction, et 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. 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.

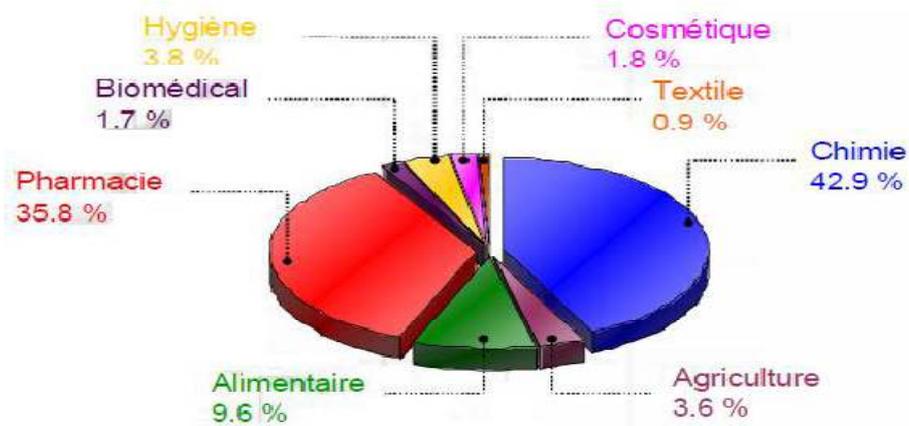


Figure 6.  
Les  
différent  
es  
applicati

ons de la micro-encapsulation

#### III.4.1. La microencapsulation dans le domaine pharmaceutique :

Dans le domaine pharmaceutique, des microcapsules contenant des médicaments sont utilisées par voie orale ou par injection interne dans le muscle. Les microcapsules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du principe actif. Les microcapsules sont véhiculées dans le corps. Puis par la dispersion et l'infiltration du médicament vers l'endroit ciblé, une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement les effets du médicament.

### III.5. Critères de choix de la formulation et du procédé :

Selon le type souhaité de microcapsules, le formulateur devra tenir compte de plusieurs critères [23] :

- 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 devra être précisée 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...
- Les contraintes réglementaires liées au domaine d'application (pharmacie, cosmétique, alimentaire) et au mode d'administration (voie orale, topique, parentérale...à), qui sont prescrites dans les réglementations nationales et internationales [18].

### III.6. Procédés d'encapsulation :

Les procédés de micro-encapsulation sont variés, et il est nécessaire de les classer pour faire un choix approprié lorsque l'on doit résoudre un problème de formulation dans ce domaine. Plusieurs classifications existent, toutes aussi valables les unes que les autres. Une classification intéressante tenant compte du principe de la Micro-encapsulation, permet de répartir les procédés de microencapsulation en trois groupes [18] :

- procédés physico-chimiques.
- procédés mécaniques.
- procédés chimiques.

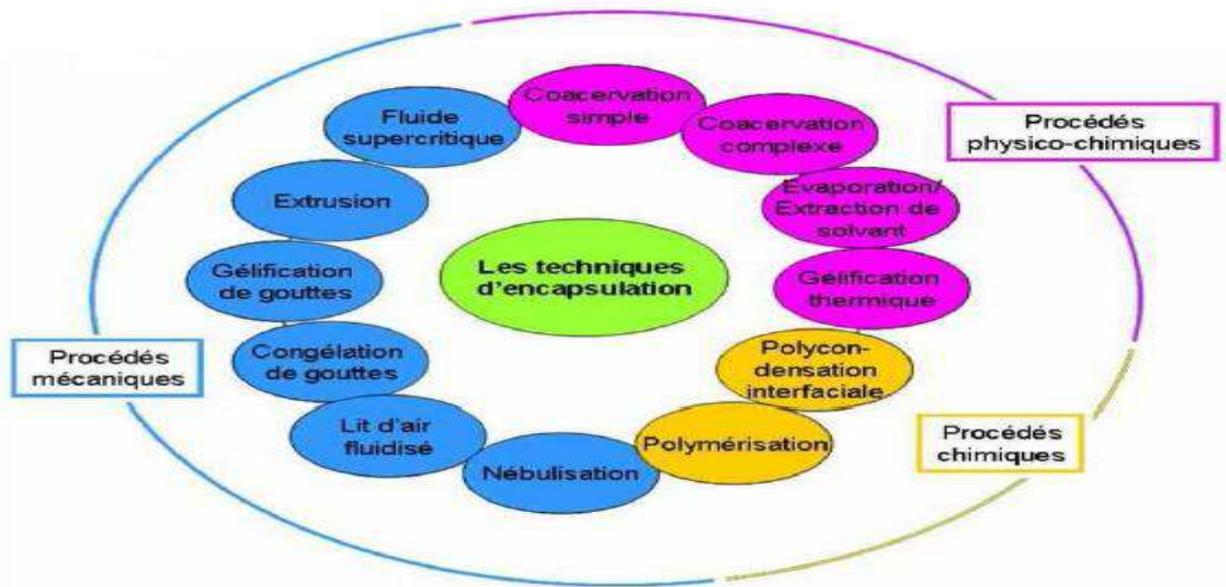


Figure 7. Les différents procédés d'encapsulation

### III.6.1. Procédés physico-chimique :

Les procédés physico-chimiques sont basés sur la maîtrise:

- De variations de solubilité et de conditions de précipitation des agents enrobant. Il s'agit, par exemple, de 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).
- De changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobants (gélification thermique d'émulsions)[18].

#### III.6.1.1 Coacervation :

Les processus de coacervation s'opèrent dans des conditions douces (pas de solvant agressif, organique,...) ; par conséquent, ces méthodes sont un bon potentiel pour la micro-encapsulation de cellules vivantes et de molécules labiles, lesquelles ne peuvent pas résister aux conditions dures (chaleur, solvants organiques) qui accompagnent les autres procédés de micro-encapsulation [23].

#### III.6.1.1.1. Coacervation simple :

Le procédé de coacervation consiste à abaisser la solubilité d'un polymère (coacervation simple) initialement solubilisé dans un solvant organique ou en milieu aqueux, en variant la température ou par ajout d'un électrolyte, d'un non-solvant ou d'un 2<sup>ème</sup> polymère (agent de coacervation). Il se formera deux phases liquides : l'une riche en polymère (coacervat) et l'autre pauvre en polymère [18].

#### III.6.1.1.2. Coacervation complexe :

En effet, la structure du coacervat est « complexe » puisqu'elle comprend deux polymères, par opposition à la coacervation simple qui génère des gouttelettes de coacervat constitué d'un seul polymère.

La réticulation des microcapsules obtenues se fait par ajout de glutaraldéhyde ou d'acide tannique, ce qui permet de solidifier les particules [19].

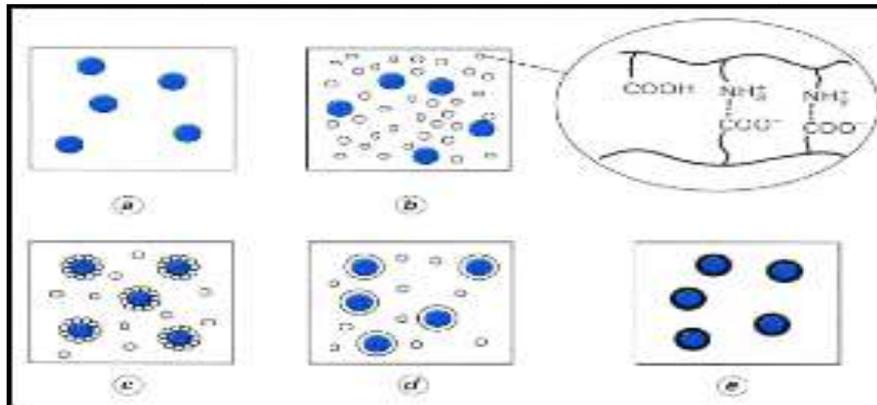


Figure 8. Réticulation interfaciale des microcapsules par coacervation complexe

#### III.6.1.2 Evaporation-extraction de solvant :

Cette technique est la plus largement développée sur de nombreux polymères. Elle se base sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation donnant lieu à la précipitation du polymère d'enrobage préalablement dissous dans cette phase sous forme de Microsphère [18].

### III.6.1.3 Gélification thermique « hot melt » :

Ce procédé 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 température de fusion de l'enrobage ( $T_f$ ) 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 (figure 9)[18].

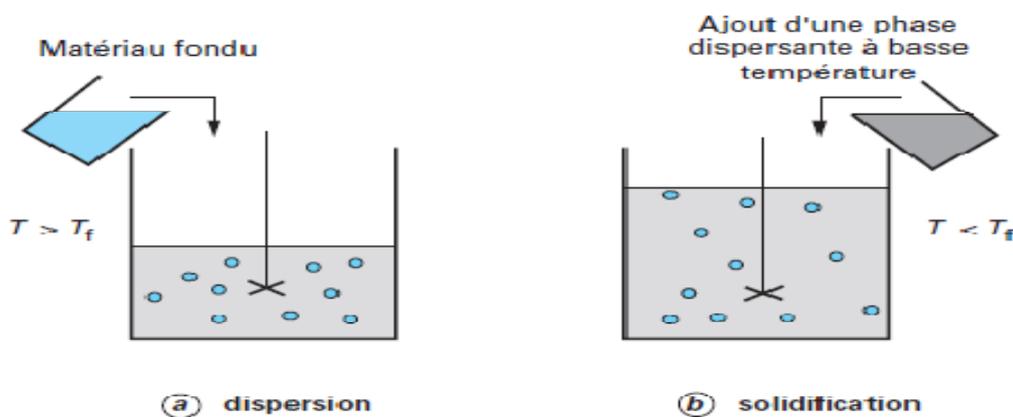


Figure 9. Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique

### III.6.2. Procédés chimiques :

Contrairement aux deux autres classes de techniques qui utilisent des agents enrobant préformés tels que des polymères ou des lipides, les procédés d'encapsulation « chimiques » reposent sur la formation in situ du matériau enrobant. Les composés de base sont des Monomères [24].

#### III.6.2.1. Polycondensation interfaciale :

La polycondensation interfaciale met en jeu 2 monomères ayant des groupes fonctionnels complémentaires (A et B) (figure 10), chacun soluble dans une des phases d'un système diphasique. L'encapsulation de principes actifs peut être réalisée par cette méthode via un protocole en deux étapes. Dans un premier temps une émulsion est préparée, la phase dispersée contenant l'espèce à encapsuler ainsi qu'un monomère. Puis cette émulsion est diluée afin d'apporter le second monomère en phase continue. La réaction démarre alors à l'interface des gouttelettes. On obtient en fin de réaction une membrane à l'interface des

gouttelettes qui renferment l'espèce à encapsulé [24].

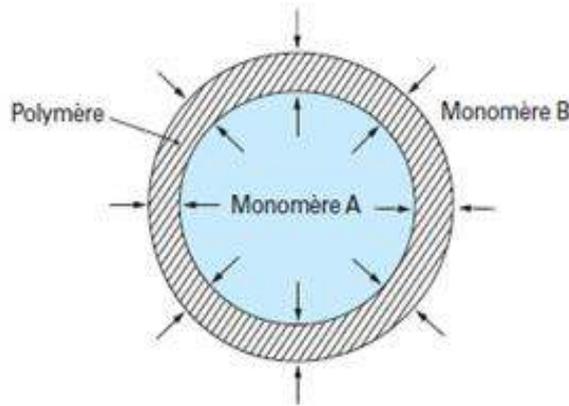


Figure 10. Mécanisme de la polycondensation interfaciale

### III.6.2.2. Polymérisation interfaciale :

Cette technique, combine une émulsion eau dans huile (E/H) ou huile dans eau (H/E) et une réaction chimique entre deux réactifs à l'interface de la phase dispersée. La phase dispersée contient un solvant, un principe actif et le monomère A. Elle peut être soit aqueuse, soit organique. La phase continue est constituée d'un solvant et d'un monomère B. Le déroulement d'une polymérisation interfaciale appliquée à la formation de microparticules est schématisé à la figure 11. Au départ l'émulsion se fait en l'absence du monomère B. Ce dernier n'est introduit qu'à partir du moment où l'émulsion est stabilisée. La réaction de polymérisation peut ensuite débuter (figure 11) [25].

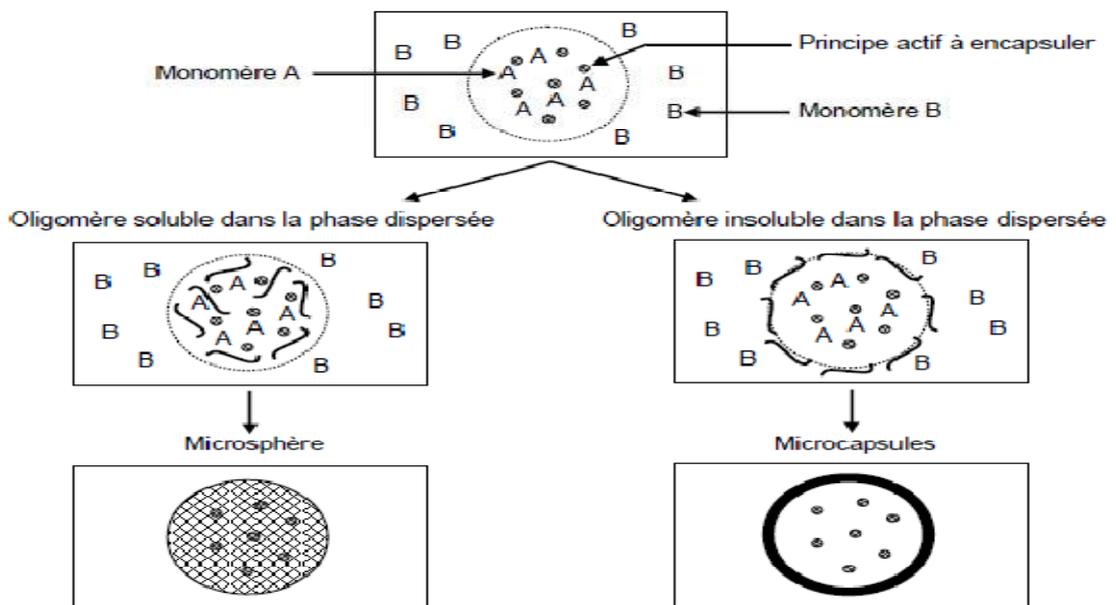


Figure 11. Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interfaciale

### III.6.3. Procédés mécaniques :

Le procédé mécanique repose sur la nébulisation de la formulation, ou l'enrobage de microparticules suspendant en lit fluidisé, ou l'extrusion du mélange de matière active et l'agent enrobant. La formulation des matières sera pulvérisée de sorte que la matière active soit encapsulée [21].

#### III.6.3.1. 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 micro-particulaire sèche.

Ce procédé comprend les 4 étapes séquentielles suivantes :

1. nébulisation de la formulation liquide initiale pour former un aérosol ;
2. mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée ;
3. séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;
4. séparation de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé [18].

#### III. 6.3.2. 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 mouvement aléatoire des particules assure un recouvrement satisfaisant des particules. C'est une méthode qui permet de contrôler la température et l'humidité durant l'encapsulation.

Cependant, un mauvais contrôle de ces paramètres peut entraîner l'enrobage partiel des particules. Parmi les inconvénients de ce procédé on peut citer l'agglomération des particules encapsulées et le temps mis pour l'encapsulation pouvant atteindre plusieurs heures [26].

#### III.6.3.3. Gélification de gouttes :

La gélification de gouttes est basée sur la formation d'une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des gels sous une action extérieure, physique ou chimique. Il s'agit, par exemple, de l'alginate de sodium, du chitosane ou de l'agarose (figure 12) [18].

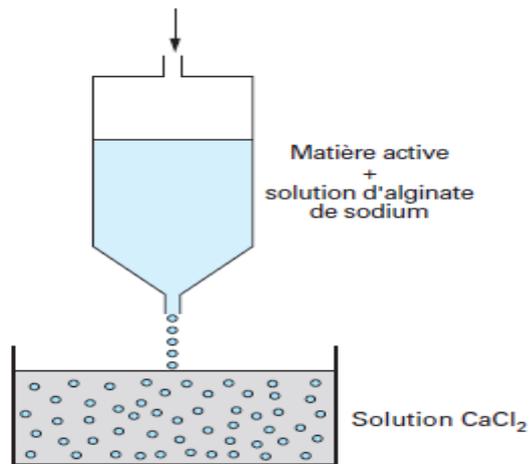


Figure 12. Schéma de principe de la gélification de gouttes

#### III.6.3.4. Congélation de gouttes (spray-congealing):

Elle fait intervenir un matériau enrobant de type corps gras, glycéride ou cire à point de fusion relativement bas, compris entre 50 °C et 120 °C. Elle consiste à préparer un fondu de ce matériau enrobant dans lequel la matière active est solubilisée ou dispersée soit sous forme particulaire solide, soit sous forme de microgouttelettes d'émulsion inverse (eau dans huile) (figure 13) [18].

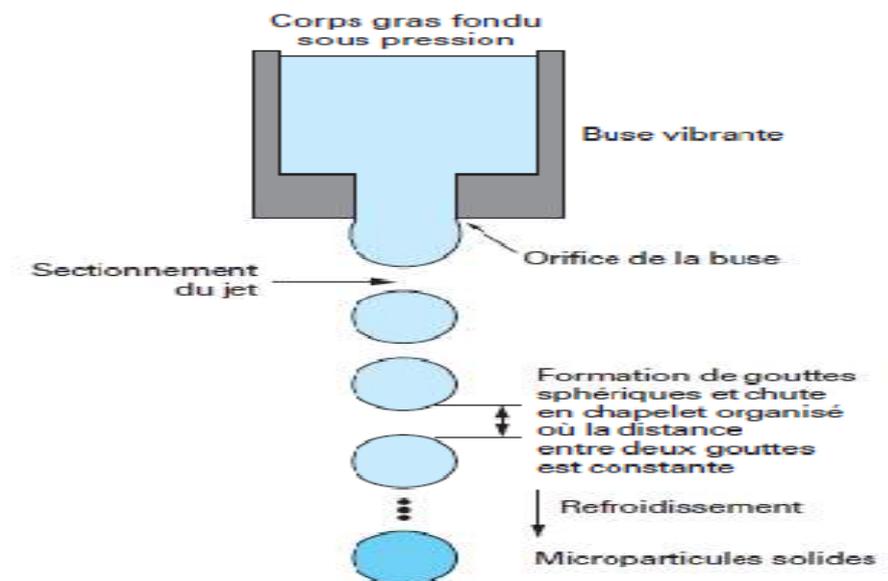


Figure 13. Schéma de principe de congélation de gouttes

### III.6.3.5. Extrusion-sphéronisation :

La technique d'extrusion-sphéronisation peut être utilisée pour l'encapsulation de poudres de matières actives dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de préparer des microcylindres homogènes et réguliers [18].

### III.7. Principaux matériaux d'encapsulation [27]:

Tableau 1 : Polymères d'origine naturelle.

Matériaux d'encapsulation	Procédé utilisables	Exemples de domaine d'application
Gélatine	Coacervation simple Coacervation complexe	Arôme, parfum, pharmacie, papeterie
Alginate de sodium	Coacervation complexe Gélification de gouttes	Biomédical, arôme, cosmétique, parfum, pharmacie (libération entérique)...
chitosane	Coacervation complexe Gélification de gouttes Nébulisation Lit d'air fluidisé	Pharmacie (libération gastrique)
amidon	Nébulisation extrusion	alimentaire

Tableau 2 : Polymères cellulosiques.

Matériaux d'encapsulation	Procédés utilisables	Exemples de domaines d'application
Ethylcellulose	Coacervation simple Lit d'air fluidisé Nébulisation Extraction/évaporation de solvant	Pharmacie, biomédical
Hydroxypropylcellulose		
Hydroxypropyl méthylcellulose		
Phtalate d'hydroxypropyl méthylcellulose		

Tableau 3 : Polymères de synthèse.

Matériaux d'encapsulation	Procédés utilisables	Exemples de domaine d'application
Copolymères acryliques et méthacryliques	Lit d'air fluidisé Nébulisation Evaporation de solvant	pharmacie
polyoléfines	Extrusion	Chimie, biomédical, phytosanitaire
Copolymères (acrylo-) vinyliques	Evaporation de solvant	
polycaprolactone	Nébulisation	Pharmacie, vétérinaire
(homo-) et (co-) polymères d'acides lactique et glycolique	Lit d'air fluidisé Extraction/évaporation de solvant Coacervation simple	

Tableau 4 : Lipides et cires minérales.

Matériaux d'encapsulation	Procédés utilisables	Exemples de domaine d'application
Corps gras solides	Congélation de gouttes	Cosmétique, chimie, pharmacie, vétérinaire, alimentaire, textile...
glycérides	Hot-melt	
Cires (d'abeille, de carnauba, de candelilla...)	Lit d'air fluidisé	
Cires minérales		

**IV. MEDICAMENT DE LA CARDIOLOGIE [28] :** Les médicaments de la cardiologie sont nombreux et subdivisé en plusieurs familles dont :

Familles	Exemple
Antihypertenseurs	
Diurétiques	Furosémide
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	Bénazépril
Inhibiteurs calciques (ICA) ou antagonistes du calcium	Almodipine
Bêtabloquants	Acébutolol
Antiangoreux	Corvasal
Dérivés nitrés	Isosorbide dinitrate
Tonicardiaques	Digoxine
Antiarythmiques	Hydroquinidine

#### IV.1. Les antihypertenseurs :

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg, confirmée au minimum par deux mesures par consultation, au cours de trois consultations successives sur une période de 3 à 6 mois.

L'objectif du traitement antihypertenseur est de maintenir une pression artérielle (PA) inférieure à 140/90 mmHg et même moins, afin de prévenir les risques de complications cardiovasculaires et rénales de l'hypertension artérielle.

Le but d'antihypertenseur est basée sur une monothérapie choisie pour les familles : diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques (ICA), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou sartans en fonction du terrain (sujets âgés, diabétiques, femmes enceintes, insuffisant cardiaque, coronarien, antécédent d'accident vasculaire cérébral, etc.), lorsque la monothérapie est insuffisante, il est possible d'associer plusieurs antihypertenseurs, en privilégiant les spécialités à association fixe.

#### IV.2. Diurétiques :

Les diurétiques accroissent l'élimination urinaire de l'eau et du sodium (effet natriurétique). Ils sont utilisés dans les situations de surcharge hydrosodée (œdèmes d'origine rénale, cirrhotique ou cardiaque) et dans le traitement de l'hypertension artérielle.

## **V. MATERIELS ET METHODES:**

### Introduction :

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales formes à libération immédiate, et les technologies des formes (non immédiates) à libération modifiée auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée.

La microencapsulation est une technique permettant d'emprisonner des liquides ou des solides dans une enveloppe (membrane) qui les isole dans le but de les protéger de l'environnement extérieur, ou de maîtriser leur libération dans un environnement choisi. [ ]

C'est ainsi qu'on s'est intéressé à l'étude de la microencapsulation par la technique de gélification ionotropique en vue d'obtenir une forme galénique à libération prolongée et ou contrôlée dans le temps avec comme modèle de principe actif très peu soluble et à faible dose thérapeutique et appartenant à une classe thérapeutique très importante tels que la famille des antihypertenseurs.

### 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 pharmaceutique qui peut favoriser cette diffusion de principe actif par le choix de polymères adéquat à travers une technique reproductible facile tels que la microencapsulation.

### Objectif :

L'objectif de mon travail est la mise aux 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.

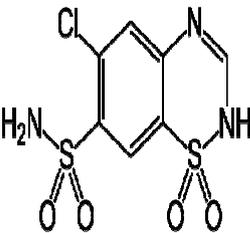
## V.1. Matériels :

### V.1.1. Matières premières :

#### V.1.1.1. Principe actif :

Le principe actif est un antihypertenseur diurétique, les propriétés physico-chimiques sont portées sur le tableau ci-après :

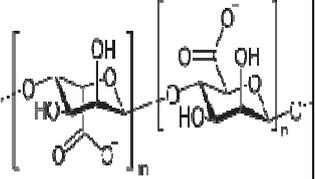
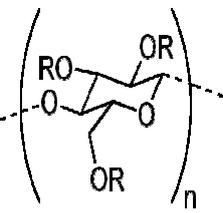
**Tableau 5 :** Les propriétés physico-chimiques et pharmaco- thérapeutiques du principe actif

<b>Nom du PA</b>	<b>Nom chimique</b>	<b>Formule</b>	<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Propriétés pharmaco-thérapeutiques</b>
Principe actif	6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde.		<p><i>aspect</i> : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.</p> <p><i>solubilité</i> : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96%. Le PA se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.</p>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients adultes dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par ce PA seul.

#### V.1.1.2. Excipients (polymères) :

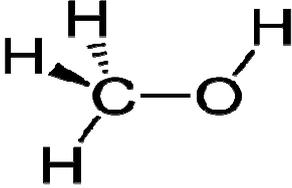
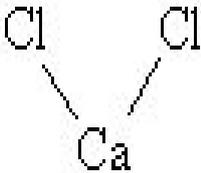
les excipients utilisés pour nos formulation appartiennent à la famille des biopolymères , il s'agit d'un polysaccharide l'alginate de sodium et des copolymères 1 et 2 biopolmères aussi ayant pour rôle de créer des liaison avec l'alginate de sodium pour en donner un réseau plus compacte capable de prolonger la libération du principe actif dans le temps .l'ensembles des caractéristiques des matériaux sont regroupées dans le tableau ci-après :

**Tableau 6 :** Les propriétés physico-chimiques des excipients :

Excipient	Nom chimique	Formule	Propriété physico-chimique
Alginate de sodium	Sel de sodium de l'acide alginique, Algine, Algine		<p><b>Formule brute :</b> <math>\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6</math>  <b>Masse molaire :</b>            48.000–186.000 g/mol.  <b>T°.fusion :</b> <math>&gt;300^\circ\text{C}</math>.  <b>Solubilité :</b> - soluble dans l'eau            - Insoluble dans éthanol et éther.</p>
Copoly-mère 1			<p><b>Solubilité :</b> Soluble dans l'eau chaude, le <a href="#">glycérol</a>, l'<a href="#">acide acétique</a> ; Insoluble dans les solvants organiques, l'<a href="#">alcool</a>, le <a href="#">chloroforme</a>, l'<a href="#">éther</a><sup>1</sup>.  <b>Masse volumique :</b>  <math>0,68 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}</math> (<math>20^\circ\text{C}</math>)<sup>2</sup></p>
Copoly-mère 2	Dérivé cellulosique	 <p>R = H or <math>\text{CH}_3</math> or <math>\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})</math></p>	<p><b>Densité (en vrac) :</b> <math>0,341 \text{ g} / \text{cm}^3</math>  <b>Densité (tape) :</b> <math>0,557 \text{ g} / \text{cm}^3</math>  <b>Densité (vrai) :</b> <math>1.326 \text{ g} / \text{cm}^3</math>  <b>Solubilité :</b> Soluble dans l'eau froide, la formation d'une colloïdale visqueuse, pratiquement insoluble dans l'eau chaude, le chloroforme, l'éthanol (95%), et de l'éther, mais soluble dans des mélanges d'éthanol et du dichlorométhane, des mélanges de méthanol et de dichlorométhane, et des mélanges d'eau et d'alcool.</p>

V.1.1.3. Réactif : les réactifs utilisés ont portés sur le tableau ci-après :

**Tableau 7** : Les propriétés physico-chimiques des réactifs.

Nom	Nom chimique	formule	Propriétés physico-chimique
méthanol	alcool méthylique		<b>Masse molaire</b> : 32,0419 ± 0,0014 g/mol <b>pKa</b> : 15,2 <b>moment dipolaire</b> : 1,70 ± 0,02 D <sup>2</sup> <b>diamètre moléculaire</b> : 0,408 nm <sup>3</sup> <b>T° fusion</b> : -98 °C <sup>1</sup> <b>T° ébullition</b> : 65 °C <sup>1</sup> <b>Miscibilité</b> : miscible dans l'eau et dans l'acétone en toute proportion.
HCl	Acide chloridrique		<b>Masse molaire</b> : 36,461 g/mol <b>Pka</b> : acide fort dans l'eau <b>T°de fusion</b> : -30°C, 37% HCL <b>Solubilité</b> : 700 g.L <sup>-1</sup> (eau) <b>Masse volumique</b> : 1,19 g.cm <sup>3</sup> (solution à 37%)
CaCl <sub>2</sub>	Calcium chloride dihydrate,		Aspect : poudre blanche, inodore masse molaire : 110.98 g mol <sup>-1</sup> densité : 2,15 g / cm <sup>3</sup> (anhydre) 2,24 g / cm <sup>3</sup> (monohydraté) 1,85 g / cm <sup>3</sup> (dihydraté) 1,83 g / cm <sup>3</sup> (tétrahydraté) 1,71 g / cm <sup>3</sup> (hexahydraté) point de fusion : 772-775 °C point d'ébullition : 1935 °C solubilité : soluble dans les alcools et insoluble dans les liquides.

### V.1.2. Equipements :

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

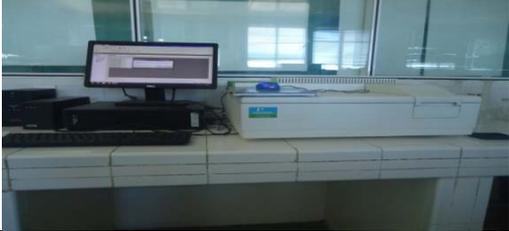
#### V.1.2.1. Equipement de préparation :

**Tableau 8** : Les équipements de préparation utilisé.

équipement	Marque	Image
Balance à précision	Sartorius LP 620 S  Max : 620 g d : 0.001	
Agitateur à hélice	<b>IKA WERK</b> <b>621. A030210000</b>	
Plaque chauffante, agitateur magnétique	<b>K ---RCT basic</b> <b>IKA WERKE</b>	
Bain à ultrasons		
Petit matériel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Béchers</li> <li>- Ver de montre</li> <li>- Spatule</li> <li>- Entonnoire</li> <li>- Seringue sous cutanée</li> <li>- Eprouvette gradué</li> <li>- Fioles jaugés</li> <li>- Micro-pipette</li> <li>- mortier</li> </ul>	

V.1.2.2. Equipement de contrôle :

**Tableau 9** : Les équipements de contrôle utilisé.

<b>Equipement</b>	<b>Marque</b>	<b>image</b>
Spectrophotomètre UV	<b>Perkin Elmer UV/VIS Spectromètre Lambda 25</b>	 A photograph of a Perkin Elmer UV/VIS Spectromètre Lambda 25. The instrument is white and sits on a laboratory bench. A computer monitor is visible in the background.
Spectrophotomètre à Transformer de Fourier FTIR	<b>Perkin Elmer</b>	 A photograph of a Perkin Elmer FTIR Spectrometer. The instrument is white and compact, with a sample compartment on top.
Dissolutest	<b>PHARMA TEST PTWS 300</b>	 A photograph of a Pharma Test PTWS 300 Dissolution Tester. The instrument is black and has a control panel with a digital display and buttons.
Dessiccateur IR	<b>PRECISA MAX : 124 g d : 0.001</b>	 A photograph of a Precisa IR Desiccator. The instrument is white and has a digital display and buttons on the front.

V.2. Méthode :

V.2.1. Méthode de fabrication :

V.2.1.1. Procédé de préparation des microcapsules :

Trois types de formulation ont été proposés, des microcapsules à base d'alginate seul, les microcapsules à base d'alginate et copolymère 1 et enfin des microcapsules à base d'alginate et copolymère 2.

a) Microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère n°1 :

Les formules quantitatives des microcapsules formulées sont données dans le tableau ci-après pour lesquelles nous avons fait varier le pourcentage d'alginate de sodium (30% à 100%) et du copolymère 1 de 30 à 70 % ainsi que la quantité de principe actif en fonction des biopolymères.

**Tableau 10 :** Protocole d'obtention des microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère 1.

<b>Alg (%)</b>	<b>Copolymère n°1 (%)</b>	<b>Ratio (PA/poly)</b>
30	70	(1 /50)
		(1/100)
50	50	(1 /50)
		(1/100)
70	30	(1 /50)
		(1/100)
100	-	(1 /50)
		(1/100)

b) Microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère n°2 :

Les formules quantitatives des microcapsules formulées sont données dans le tableau ci-après pour lesquelles nous avons fait varier le pourcentage d'alginate sodium (60% à 90%) et du copolymère 2 (10% à 40 %) ainsi que la quantité de principe actif en fonction des biopolymères.

**Tableau 11 :** Protocole d'obtention des microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère 2.

<b>Alg (%)</b>	<b>Copolymère n°2 (%)</b>	<b>Ratio (PA/poly)</b>
90	10	(1 /50)
		(1/100)
80	20	(1 /50)
		(1/100)
70	30	(1 /50)
		(1/100)
60	40	(1 /50)
		(1/100)

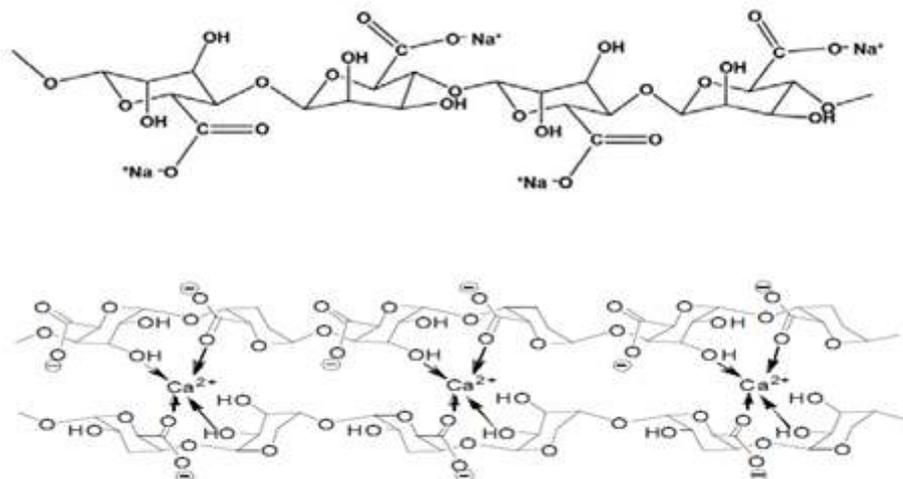
### V.2.1.2. Description du procédé d'obtention des microcapsules :

Les microcapsules contenant notre PA ont été préparées à l'aide de l'alginate de sodium en combinaison avec le copolymère n°1 et le copolymère n°2, en tant que matériau de revêtement par le procédé de gélification ionique. La quantité d'alginate de sodium (variable) et copolymère (variable) ont été introduit séparément dans de l'eau purifiée, et on mélange correctement pour obtenir une solution de polymère homogène. L'ingrédient actif a été ajouté à la solution de polymère puis homogénéisé avec un agitateur pour former une dispersion visqueuse. La dispersion ainsi obtenue a été ensuite ajoutée goutte à goutte dans une solution de chlorure de calcium (10% p / v) par l'intermédiaire d'une seringue avec une aiguille de taille n ° 24 (diamètre).

Les gouttelettes sont maintenu dans cette solution de chlorure de calcium pendant 15 minutes afin d'achever la réaction de durcissement et pour produire des microcapsules sphériques rigides.

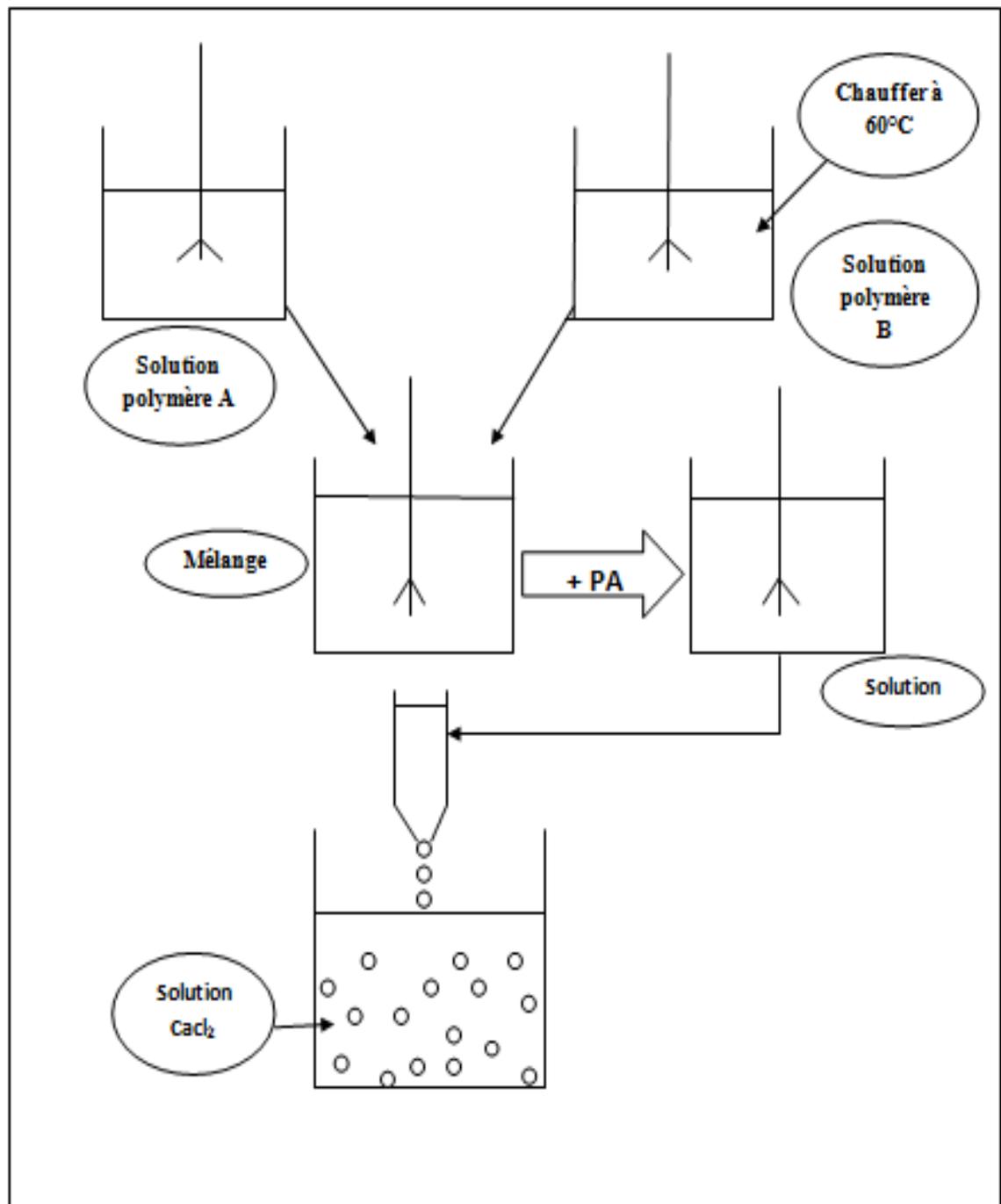
Les microcapsules les ont été recueillies par décantation, et le produit ainsi séparé était lavé à plusieurs reprises avec de l'eau distillé et séché à une température qui ne dépasse pas 45°C.

### V.2.1.3. Mécanisme de gélification mis en jeu pour l'obtention des microcapsules :



**Figure 14.** Schéma de mécanisme de formation de gel d'alginate de calcium

V.2.1.4. Schéma du procédé :



## V.2.2. Méthode de contrôle :

### V.2.2.1. Mise au point d'une Méthode de dosage par UV et validation analytique:

#### a) Principe de dosage par UV:

Le principe est de savoir quelle est l'absorbance à chaque valeur de la longueur d'onde. On utilise donc un système de type monochromateur pour fixer la longueur d'onde et un photomultiplicateur vient enregistrer l'absorbance correspondante. Il suffit de faire varier la longueur d'onde sur une plage adéquate pour obtenir un spectre.

#### b) Instrumentation:

Spectrophotomètre UV visible, largeur de bande spectrale de 2 nm, précision  $\pm 0,5$  nm de longueur d'onde et une paire de cuves en quartz de 1 cm identifié a été utilisé pour mesurer absorbance de la solution résultante.

#### c) Le choix du solvant:

Le méthanol 90% de qualité analytique a été choisi comme solvant pour le développement de caractéristiques spectrales du médicament en raison de la solubilité du PA dans ce solvant.

#### d) Choix de la longueur d'onde :

Une solution standard de principe actif a été scanné par spectrophotomètre entre 200 et 400 nm afin de déterminer le ou les maximum d'absorption du principe actif.

#### e) Paramètres de validation analytique pris en compte :

e.1) Linéarité : la linéarité a été obtenu par une gamme de concentration de en se conformant à la loi de Beer Lambert :

#### e.2) Préparation de la solution standard en stock :

Le PA a été pesé avec précision et dissous dans 100 ml de méthanol pour donner une solution mère (100  $\mu\text{g/ml}$ ) .De la solution mère, les solutions standard ont préparée pour obtenir des solutions à 6.4/ 7.2/ 8.0/ 8.8/ 9.6  $\mu\text{g/ml}$  qui ont été analysées pour la linéarité.

### e.3) L'exactitude et la précision :

Pour établir l'exactitude des méthodes proposées, des études des recouvrements ont été effectuées par la méthode d'addition standard à cinq niveaux 80 %, 90%, 100 %, 110 %, 120 % à partir de la solution standard étalon à 8 µg/ml.

### f) Application de la méthode proposée pour le dosage du PA dans les microcapsules :

Les différentes proportions des microcapsules ont été pesées et le poids voulu a été calculé. Les microcapsules ont été broyées en poudre fine. Poudre équivalent à 10 mg de PA a été transféré séparément dans des fioles jaugées de volume 100ml et au bain ultrasons pendant 10min. La solution résultante ensuite a été filtrée à travers un papier filtre Whatmann (n ° 41). Les concentrations étaient déterminées en mesurant l'absorbance de l'échantillon à 272.0 nm en mode et le titre du principe actif est donné par la formule suivante :

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

### V.2.2.2. Test de dissolution :

#### Principe :

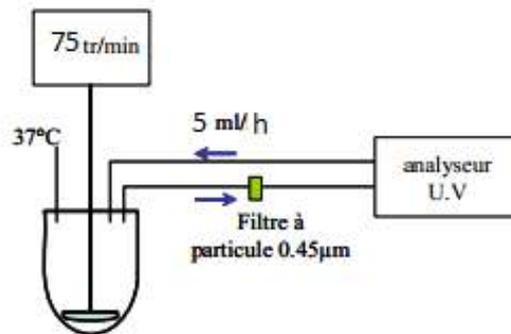
Cet essai est destiné à déterminer la quantité de principe actif dissout en fonction du temps à partir des microcapsules formulé en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies.

Ce test sert à estimer la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.

#### Protocole :

Les essais de dissolution du principe actif ont été réalisés à l'aide d'un appareil à pales tournantes. Les échantillons (sous formes des microcapsules) sont soumis à une agitation constante dans des cuves de 900 mL de milieu de dissolution préparé précédemment (HCl, 0.1 N), à une température constante de 37 °C (± 0,5 °C). La vitesse de rotation des pales est fixée à 75 tr/min. Aux temps prédéterminés (chaque 1heure), des échantillons de 5 ml du milieu ont été prélevés manuellement à l'aide d'une seringue et filtrée par un filtre seringue de 0.45 µm et une quantité équivalente du milieu tampon fraîche sont ajoutée de nouveau

au milieu de dissolution pour maintenir le volume constant. Le contenu en PA de chaque échantillon a été dosé par spectrophotométrie UV-Visible à 272 nm Contre un blanc et un étalon.



**Figure.15** schéma représentatif de la dissolution

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

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

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

#### V.2.2.3. Test de gonflement et d'érosion :

##### Protocole :

A l'aide de bourses, qui n'absorbent pas l'eau et qui ont un poids connu on introduit la même quantité pesé pour les différentes proportions des microcapsules. Par la suite ces derniers sont immergés dans un bécher qui contient un volume de 100ml de l'eau distillé sous agitation magnétique.

Chaque 1heure on fait la peser des microcapsules gonflées dans le solvant.

#### V.2.2.4. test d'infrarouge FTIR :

##### Principe :

La spectrophotométrie infrarouge est une technique d'analyse utile pour la détermination, l'identification ou la confirmation de structure de produits connus ou non. Un spectre infrarouge permet en effet de mettre facilement en évidence la présence de certains groupements fonctionnels, et peut servir de "carte d'identité spectroscopique" pour une molécule ou un matériau.

##### Protocole :

Les échantillons (les microcapsules) ont été broyés et les fibres ont été isolées jusqu'à obtenir une poudre. Le principe consiste à mettre en contact un cristal (ZnSe ou diamant) avec l'échantillon à analyser. Le faisceau IR se propage dans le cristal; si l'indice de réfraction du cristal est supérieur à celui de l'échantillon, alors le faisceau subit des réflexions totales au-delà d'un certain angle d'incidence à l'interface échantillon/cristal à l'exception d'une onde, dite onde évanescente qui émerge du cristal et est absorbée par l'échantillon. C'est cette onde évanescente qui est responsable du spectre IR observé. La profondeur de pénétration est de l'ordre de 1 à 2 micromètres ce qui fournit donc une information de surface. Ceci est particulièrement intéressant pour l'analyse des échantillons purs (sans dilution dans une matrice KBr) puisque le risque de voir les pics saturer est très faible.

#### V.2.2.5. Test d'humidité résiduelle :

##### Principe :

Cette méthode utilise un rayonnement direct infrarouge pour sécher l'échantillon. Le rayonnement infrarouge est absorbé par l'échantillon. L'énergie absorbée provoque l'échauffement souhaité de la substance.

##### Protocole :

- Ouvrir le couvercle du dessiccateur infrarouge;
- Placer une coupelle en aluminium sur le dessiccateur et la tarer;
- Peser une prise d'essai de 1g de l'échantillon déjà préparé dans la coupelle en aluminium,  
bien étaler l'échantillon sur toute la surface de la coupelle.
- Fermer le couvercle;
- Démarrage de l'analyse.

## VI. RESULTATS ET DISCUSSION :

### VI.1.Etude macroscopique :



**Figure 16.** Photo macroscopique des microcapsules à base d'alginate de sodium seul



**Figure 17.** Photo macroscopique des microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère 1



**Figure 18.** Photo macroscopique des microcapsules à base d'alginate de sodium et copolymère 2

### Résultats et discussion :

Les photos macroscopiques des microcapsules à l'aide d'une loupe présentent des aspects différents en fonction de la composition qualitative des microcapsules. Néanmoins la taille moyenne des microcapsules est comprise entre 250 µm et 850 µm quelque soit la composition qualitative des microcapsules.

Nous remarquons un aspect régulier et une forme ronde pour les microcapsules à base d'alginate seul. Pour les microcapsules à base d'alginate et de copolymère 1 l'aspect est moins régulier et de couleur blanche et une consistance plus rigide ce qui peut être due probablement à la complexations de l'alginate avec le copolymère 1. En fin pour les microcapsules à base d'alginate et copolymère 2 l'aspect est transparent et collant au toucher.

### VI.2.Le rendement d'encapsulation:

Le rendement représente la quantité de microcapsules récupérées à la fin du procédé de fabrication après séchage des microcapsules, il est calculé par rapport à la matière sèche totale initiale (PA et biopolymères) selon la formule suivante :

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{\text{masse des microcapsules}}{\text{poids théoriques (PA+Poly)}} * 100 * F_s$$

Tel que :

$F_s$  : facteur de correction qui tient compte de l'humidité résiduelle des microcapsules.

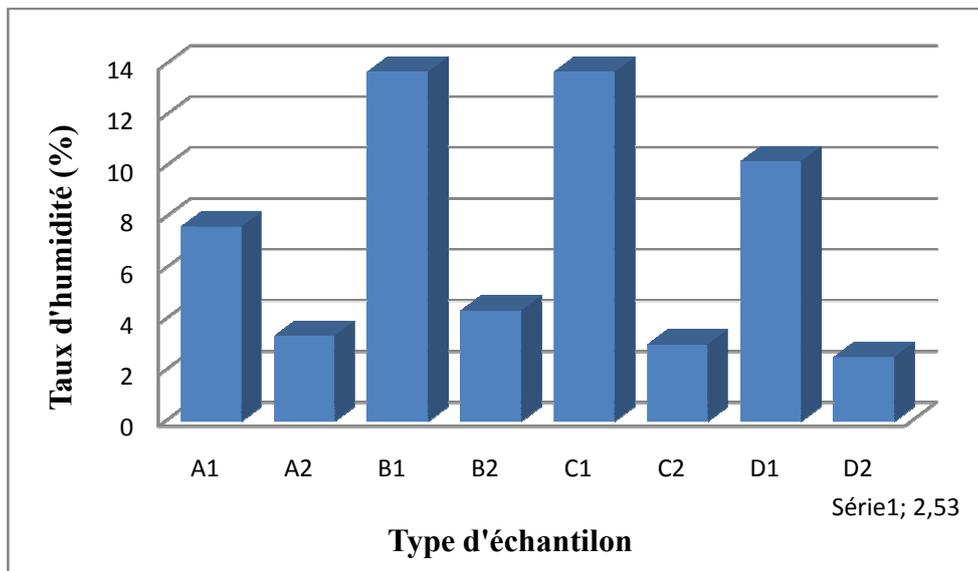
**Tableau 12:** tableau récapitulatif des résultats du rendement d'encapsulation des essais.

Proportion %	Code	Ratio	Poids (g)		Poids après dessiccation	Rendement %
			Théorique	Expérimental		
Alg/copolymère 1						
30/70	A1	(1/50)	5,1	10,18	9,40	199,60
	A2	(1/100)	10,1	12,55	12,10	124,25
50/50	B1	(1/50)	5,1	10,44	9,01	204,70
	B2	(1/100)	10,1	12,77	12,20	126,43
70/30	C1	(1/50)	5,1	10,02	8,65	196,47
	C2	(1/100)	10,1	11,40	11,06	112,87
100%	D1	(1/50)	5,1	12,20	10,96	239,21
	D2	(1/100)	10,1	11,83	11,53	117,12
Copolymère 2 /Alg						
10/90	E1	(1/50)	5,1	12,21	10,25	239,41
	E2	(1/100)	10,1	15,98	14,37	158,21
20/80	F1	(1/50)	5,1	9,20	7,66	180,39
	F2	(1/100)	10,1	15,28	13,65	151,28
30/70	G1	(1/50)	5,1	8,82	7,31	172,94
	G2	(1/100)	10,1	11,17	9,85	110,59
40/60	H1	(1/50)	5,1	9,17	7,56	179,80
	H2	(1/100)	10,1	8,39	7,49	83,06

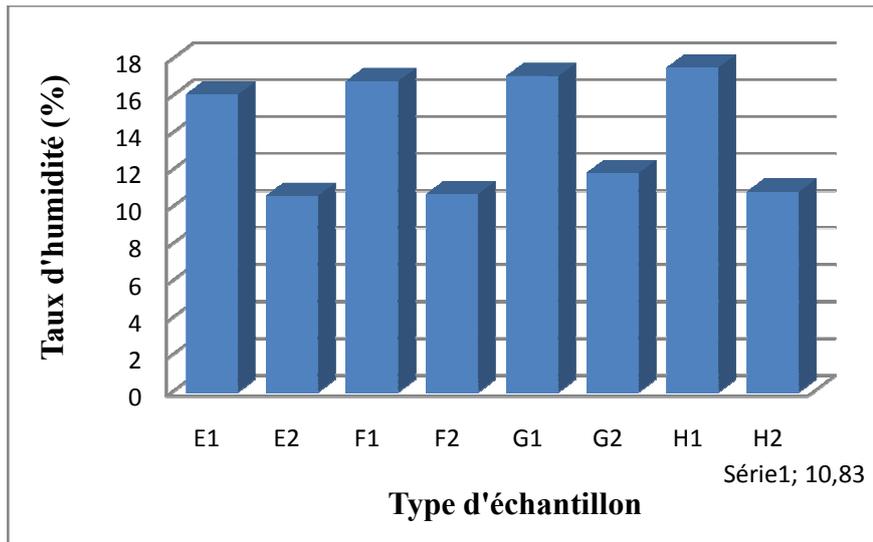
### VI.3.Taux d'humidité :

**Tableau 13:** tableau récapitulatif des résultats du taux d'humidité des essais.

Proportion %	Code	Ratio	Taux d'humidité (%)
Alg/copolymère 1			
30/70	A1	(1/50)	7,65
	A2	(1/100)	3,63
50/50	B1	(1/50)	13,73
	B2	(1/100)	4,36
70/30	C1	(1/50)	13,73
	C2	(1/100)	3,02
100 %	D1	(1/50)	10,21
	D2	(1/100)	2,53
Copolymère 2/Alg			
10/90	E1	(1/50)	16,09
	E2	(1/100)	10,61
20/80	F1	(1/50)	16,81
	F2	(1/100)	10,71
30/70	G1	(1/50)	17,09
	G2	(1/100)	11,85
40/60	H1	(1/50)	17,54
	H2	(1/100)	10,83



**Graphe 1.** Représentation graphique du taux d'humidité résiduelle des essais alginate de sodium et copolymère 1



**Graphe 2.** Représentation graphique du taux d'humidité résiduelle des essais Alginate de sodium et copolymère 2

Résultats et discussion :

Au vue de ces résultats on remarque que les rendements d'encapsulation sont très élevés et dépasse même parfois 200% de la quantité initiale de matières sèche de départ avec des taux d'humidité résiduelle élevé allant de 2%à 17% pour l'ensemble des essais.

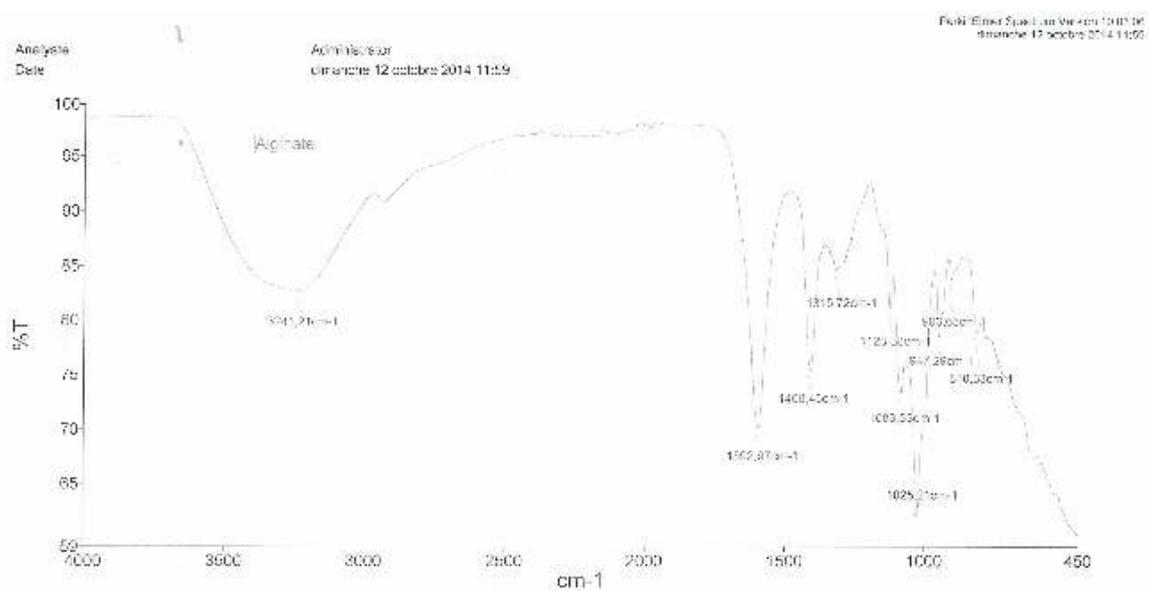
L'augmentation du poids des microcapsules à la fin du procédé serait due à d'une part la quantité de calcium fixée sur l'alginate et aussi à la quantité d'eau résiduelle retenue dans les microcapsules

Cette humidité résiduelle est d'autant plus élevée pour :

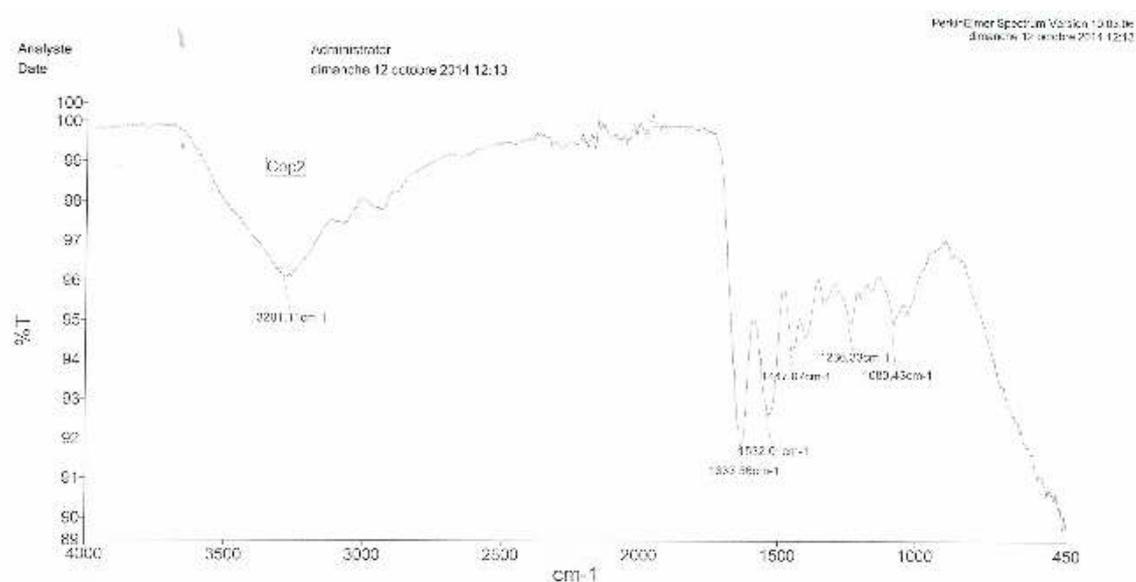
- D'une part les essais à base de alginate copolymère2 comparé aux essais alginate copolymère 1 ; ceci peut être attribuée à la plus grande mouillabilité du copolymère 2 (donc aptitude à retenir l'eau).
- A la concentration du polymère dans les microcapsules, plus cette dernière est grande plus le taux d'humidité résiduelle est faible.

## VI.4. Caractéristique du spectromètre infrarouge :

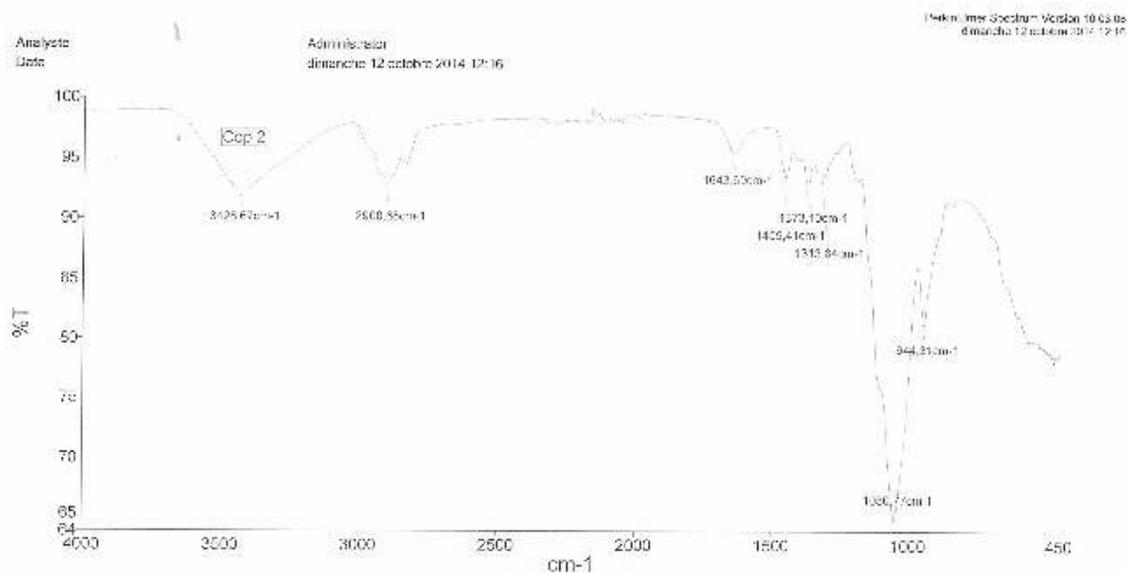
### VI.4.1. Le spectre IR caractéristique de l'alginate de sodium est présenté ci après :



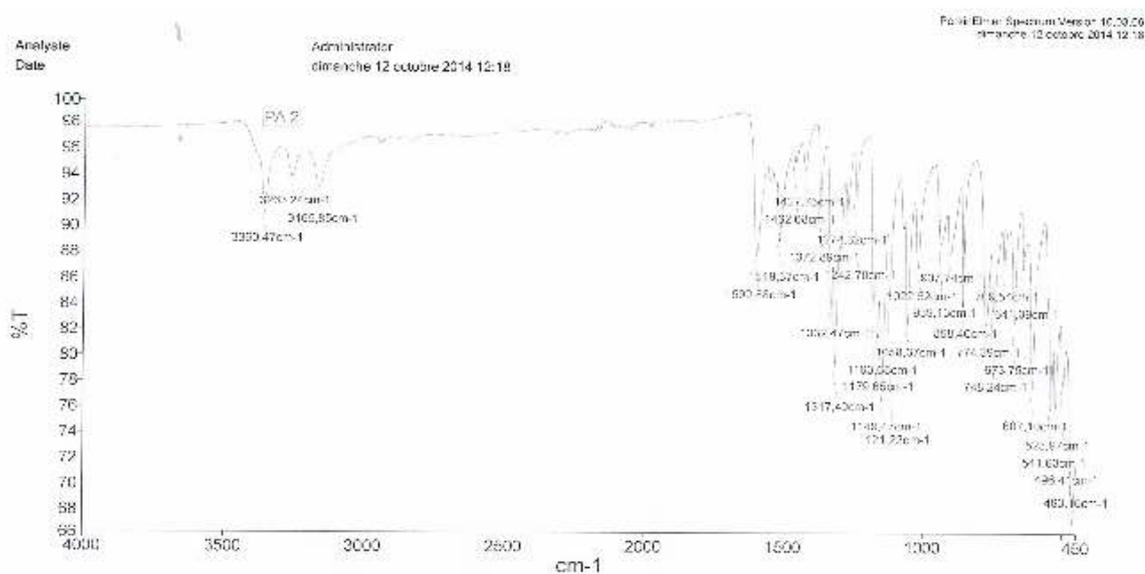
### VI.4.2. Le spectre IR caractéristique de copolymère 1 est présenté ci après :



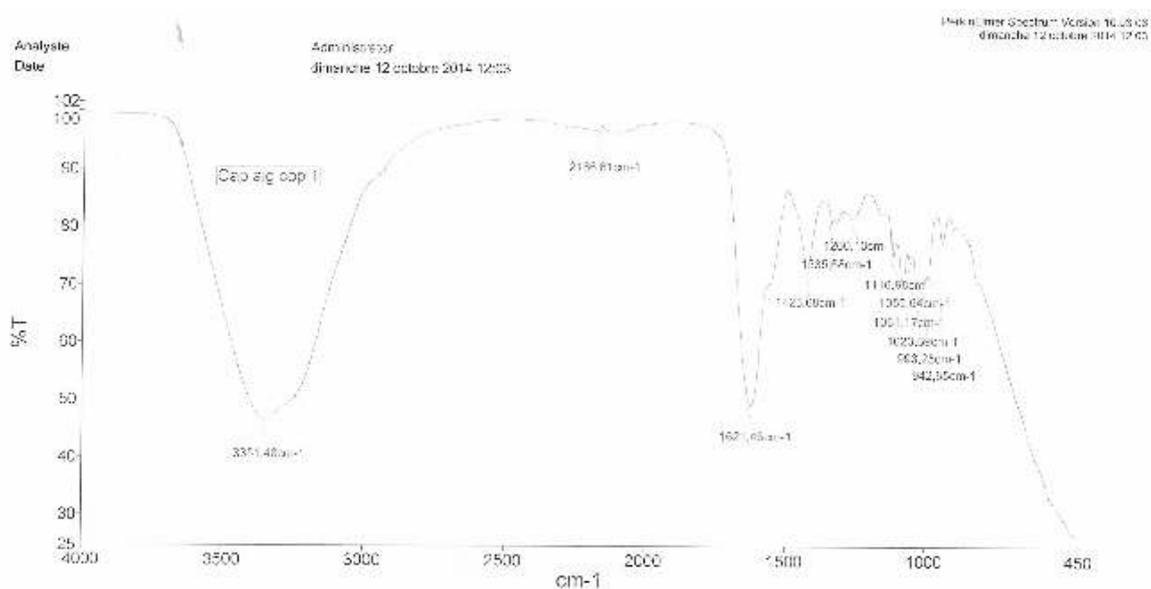
VI.4.3. Le spectre IR caractéristique de copolymère 2 est présenté ci après :



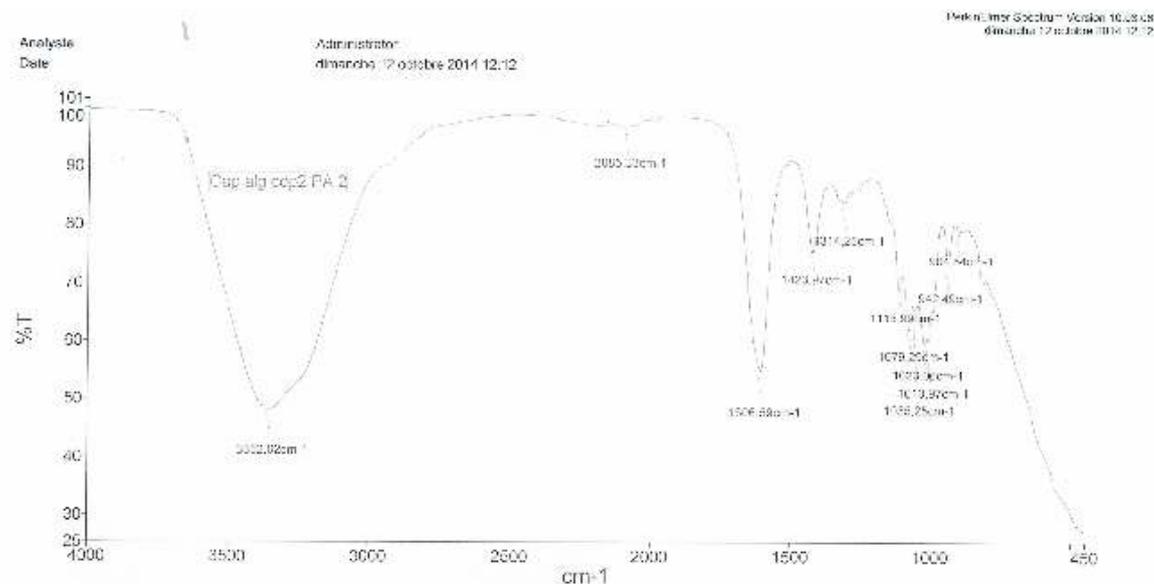
VI.4.4. Le spectre IR caractéristique du principe actif est présenté ci après :



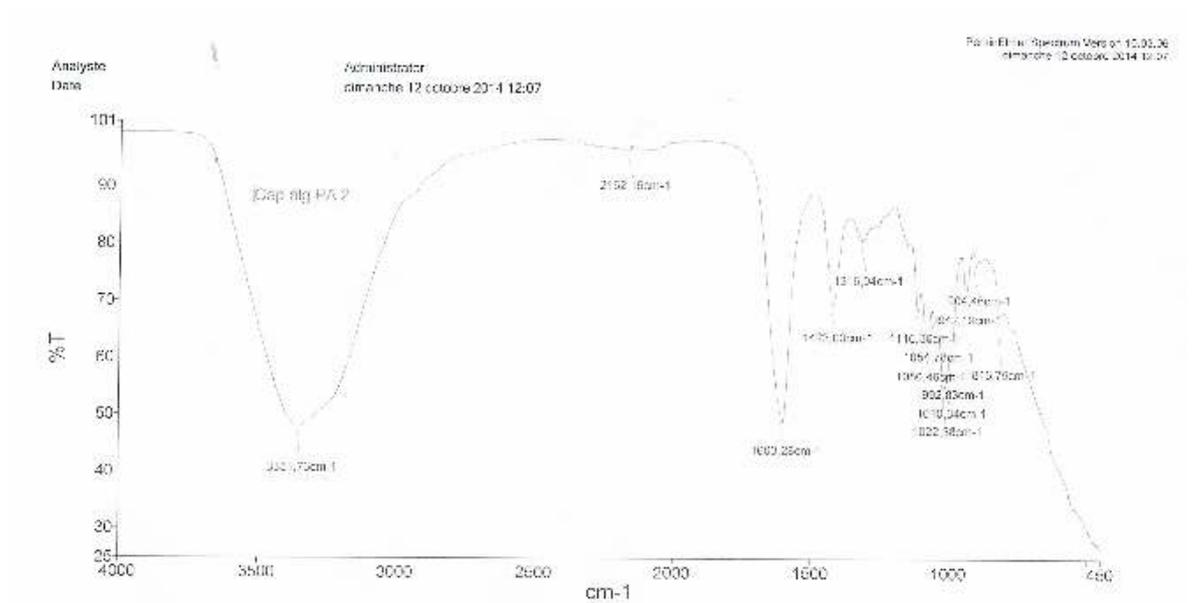
VI.4.5. Le spectre IR caractéristique des microcapsules à base de PA, alginate de sodium et copolymère 1 est présenté ci après :



VI.4.6. Le spectre IR caractéristique des microcapsules à base de PA, alginate de sodium et copolymère 2 est présenté ci après :



VI.4.7. Le spectre IR caractéristique des microcapsules à base de PA et alginate de sodium seul est présenté ci après ::



Résultats et discussion :

Au vue de dernier spectre nous constatons la présence des principales fonctions du principe actif en présence de trois polymères ce qui démontre que la qualité du principe actif est conservé après le procédé de fabrication ce qui nous laisse supposer que le principe actif est resté stable.

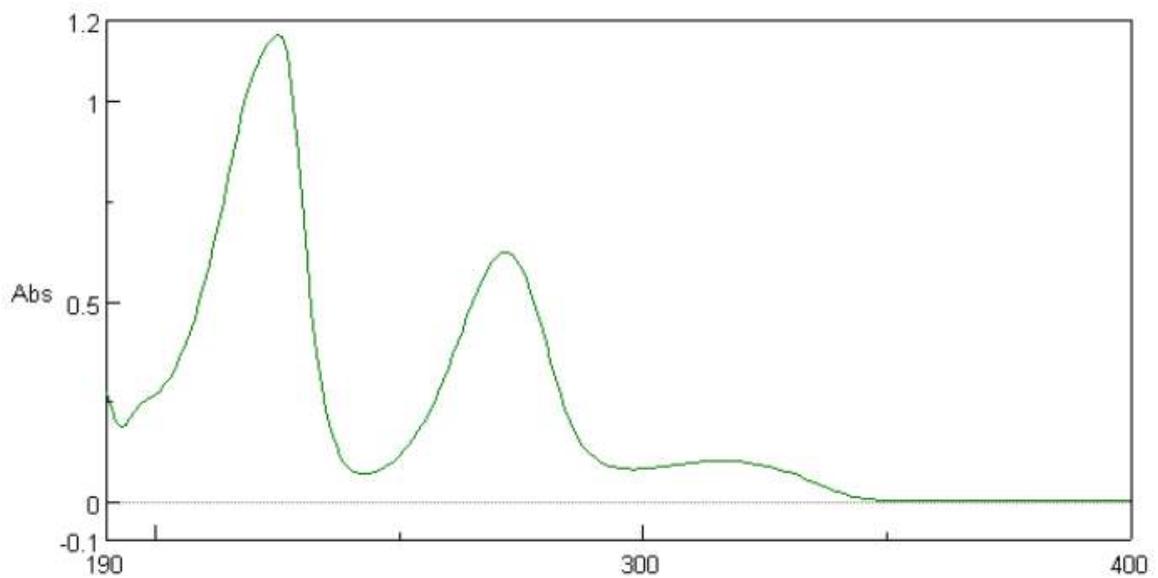
### VI.5. Titre du principe actif :

Le dosage du PA dans les microcapsules par la méthode UV visible contre un blanc et un standard étalon a été mis au point et une validation analytique a été démontrée.

#### VI.5.1. Validation analytique :

Les méthodes ont été évaluées en ce qui concerne la linéarité et la précision.

##### a. Spécificité :



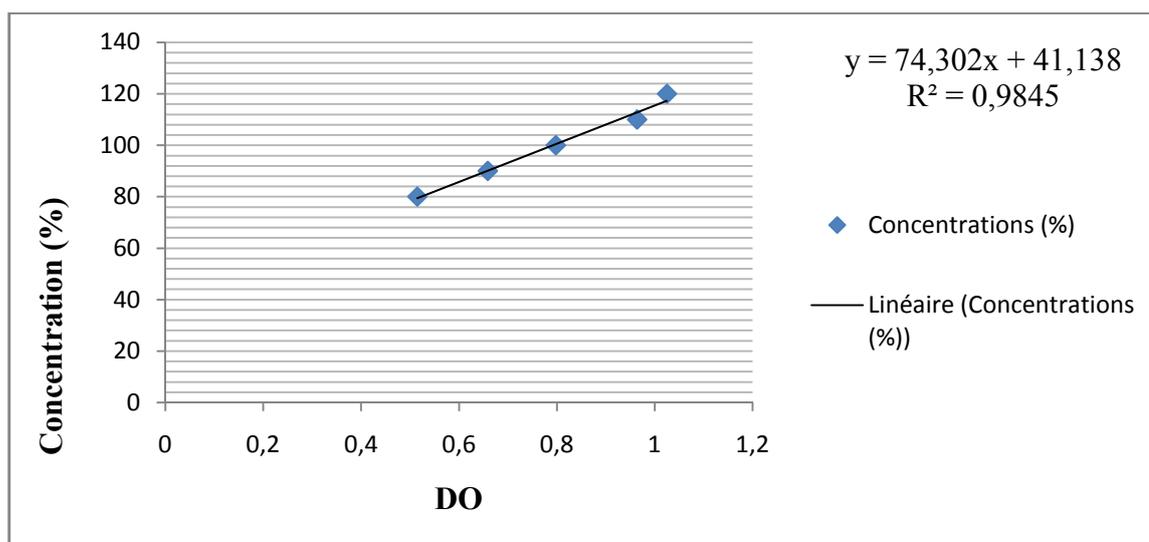
**Graphe 3.** Spectre d'absorbance spécifique du PA

##### b. Linéarité :

La linéarité a été obtenue dans l'intervalle de concentration de 80, 90, 100, 110, 120 % pour le principe actif dans le méthanol, qui obéit à la loi de Beer-Lambert.

**Tableau 14:** tableau récapitulatif des résultats de linéarité.

<b>Concentrations (%)</b>	<b>80</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>110</b>	<b>120</b>
DO dans la lecture 1	0.513	0.658	0.797	0.963	1.023
DO dans la lecture 2	0.514	0.657	0.796	0.964	1.024
DO dans la lecture 3	0.515	0.659	0.798	0.964	1.025
DO dans la lecture 4	0.516	0.660	0.799	0.964	1.025
DO dans la lecture 5	0.515	0.659	0.799	0.964	1.026
DO dans la lecture 6	0.516	0.660	0.799	0.965	1.026
DO dans la lecture 7	0.516	0.660	0.801	0.965	1.026
DO moyenne	0.515	0.659	0.798	0.964	1.025



**Graphe 4.** Représentation graphique de la linéarité

c. Limite d'études de détection et de quantification du PA:

Les résultats obtenus de la limite de quantification et de la limite de détection sont représentés dans le tableau ci-dessus :

**Tableau 15** : tableau récapitulatif des résultats de Limite de détection et de quantification.

[C] (%)	$8 * 10^{-1}$	$8 * 10^{-2}$	$8 * 10^{-3}$	$8 * 10^{-4}$	$8 * 10^{-5}$	$8 * 10^{-6}$	$8 * 10^{-7}$
<b>LQC</b>	quantifié	quantifié	quantifié	quantifié	quantifié	Non quantifié	Non quantifié
<b>LD</b>	Déecté	Déecté	Déecté	Déecté	Déecté	Déecté	Non Déecté

Interprétation :

Après avoir analysé les dilutions préparés la limite de quantification est de  $8.10^{-6}$   $\mu\text{g/ml}$  et la limite de détection et de  $8*10^{-7}$ .

d. Stabilité :

Après avoir lu les DO des différents concentrations du PA pendant 3 jours de suite on à obtenus les résultats regroupé dans le tableau suivant :

**Tableau 16.** Les DO des différentes concentrations du PA pendant 3 jours.

Concentration (%)	DO du jour1	DO du jour 2	Do du jour 3
<b>80</b>	0.515	0.514	0.513
<b>90</b>	0.659	0.661	0.661
<b>100</b>	0.798	0.780	0.782
<b>110</b>	0.964	0.963	0.966
<b>120</b>	1.025	1.024	1.022

Interprétation :

Après les résultats du tableau si dessous nous pouvons dire que notre principe actif est stable pour 3 jours.

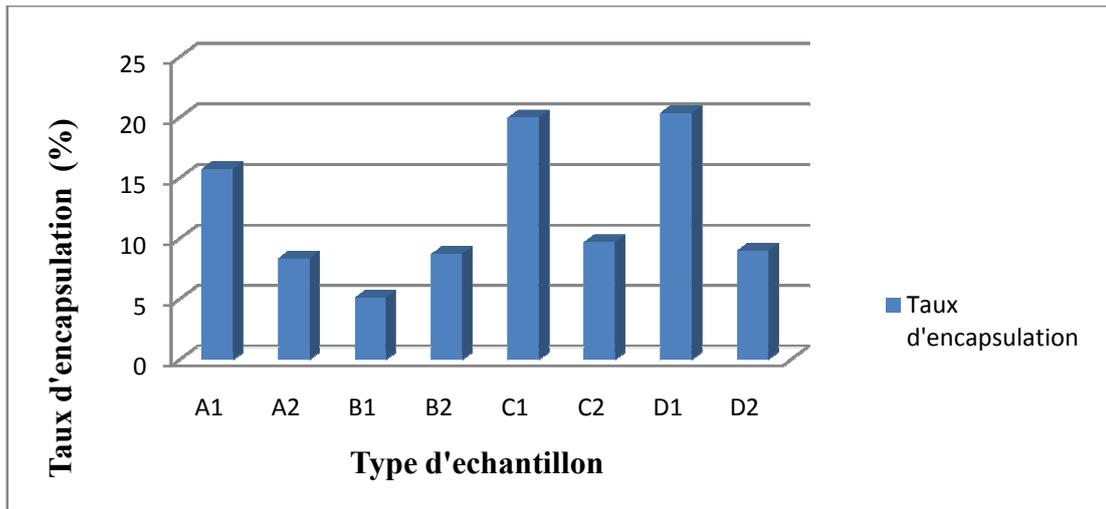
### VI.5.2. Taux d'encapsulation en principe actif :

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

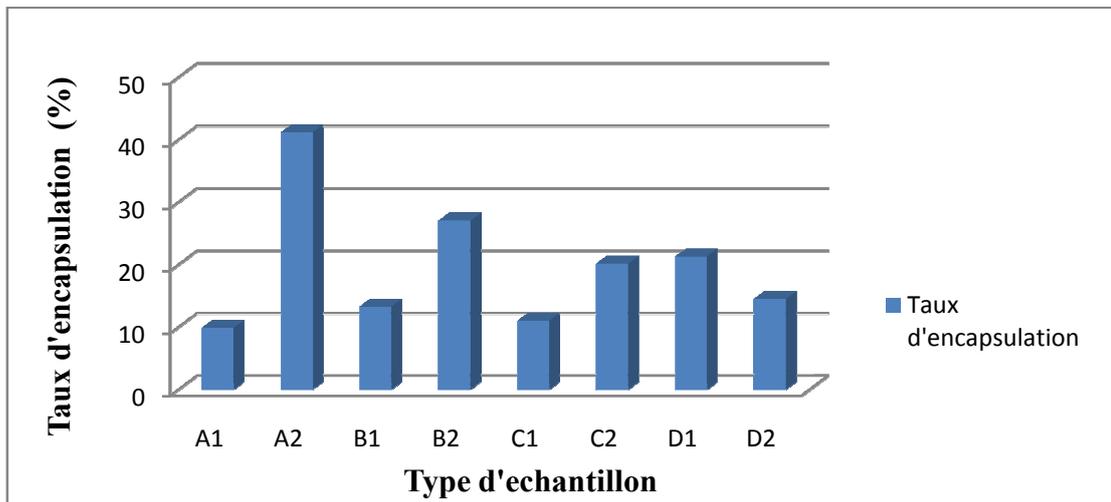
$$\text{Taux d'encapsulation} = \frac{\text{masse de PA (g)}}{100\text{g de masse de microcapsules}} * 100$$

**Tableau 17.** Tableau récapitulatif des résultats de taux d'encapsulation.

<b>Proportions (%)</b>	<b>Code</b>	<b>Ratio</b>	<b>Titre (%)</b>
<b>Alg/copolymère 1</b>			
30/70	A1	1/50	15,76
	A2	1/100	8,37
50/50	B1	1/50	5,11
	B2	1/100	8,72
70/30	C1	1/50	19,99
	C2	1/100	9,71
100	D1	1/50	20,38
	D2	1/100	8,98
<b>Copolymère2/Alg</b>			
10/90	E1	1/50	9,88
	E2	1/100	41,19
20/80	F1	1/50	13,28
	F2	1/100	27,05
30/70	G1	1/50	11,02
	G2	1/100	20,18
40/60	H1	1/50	21,31
	H1	1/100	14,51



**Graphe 5.** Représentation graphique du taux d'encapsulation des essais alginate de sodium avec copolymère 1



**Graphe 6.** Représentation graphique du taux d'encapsulation des essais alginate de sodium avec copolymère 2

Résultats et discussion :

Le taux d'encapsulation en PA déterminé par une méthode spectrophotométrie UV visible vari de entre 5,11 et 20,38 % pour les microcapsules à base d'alginate et copolymère 1 et de 9,88 et 41.19 % pour les microcapsules à base d'alginate et copolymère 2.

Au vue des taux d'encapsulation obtenu nous remarquons des taux d'encapsulation faible pour les microcapsules alginate et copolymère 1 comparé à ceux alginate avec copolymère 2, ceci peut être due à la capacité du copolymère 2 à former un complexe avec l'alginate de sodium capable d'emmagasiner le principe actif ce qui fait augmenter la quantité du principe actif retenue dans le réseaux polymérique formé entre l'alginate de sodium et copolymère 2.

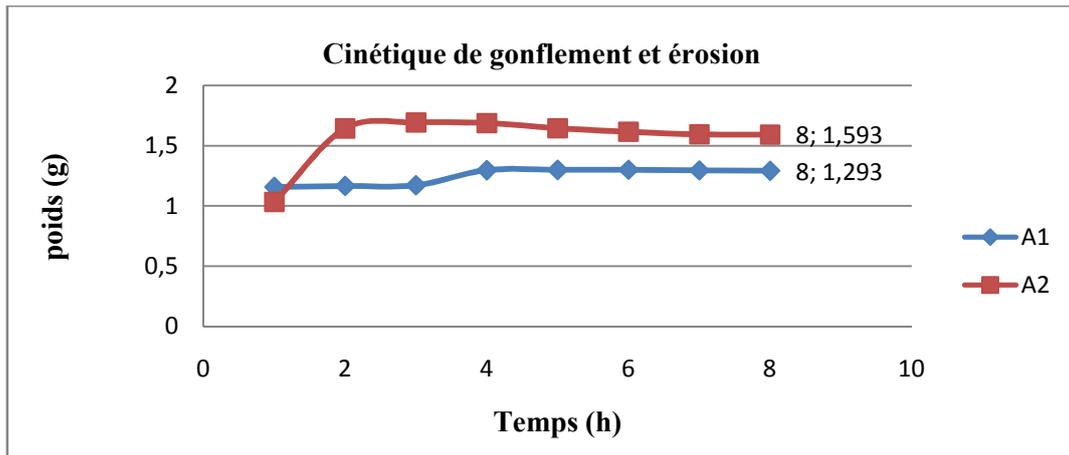
Pour l'effet du ratio principe actif, polymère nous remarquons que plus la concentration du polymère est importante plus le taux d'encapsulation est importante, ceci est valable pour les microcapsules à base d'alginate avec copolymère 2.

#### VI.6. Le gonflement :

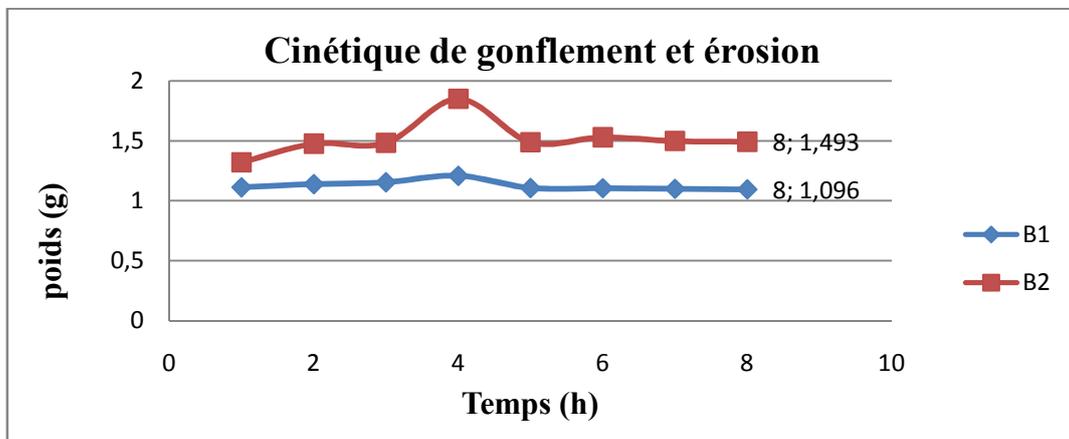
L'évolution du poids moyen des microcapsules en fonction du temps sont donnée dans le tableau ci-après :

**Tableau 18:** Tableau récapitulatif des résultats du gonflement des essais en fonction du temps.

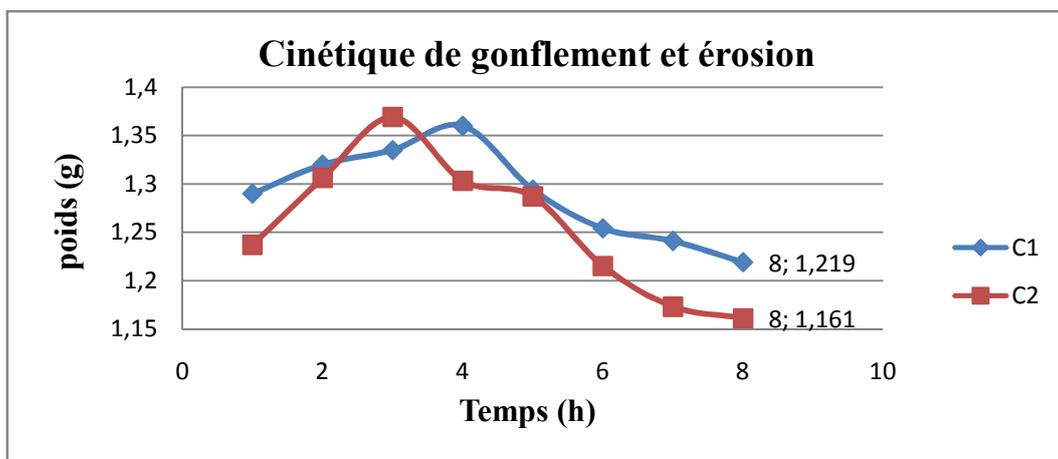
Proportion (%)	Ratio	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	
<b>Alg/copolymère 1</b>										
<b>30/70</b>	<b>A1</b>	<b>1/50</b>	1,159	1,167	1,173	1,298	1,300	1,301	1,296	1,293
	<b>A2</b>	<b>1/100</b>	1,034	1,644	1,693	1,689	1,646	1,617	1,595	1,593
<b>50/50</b>	<b>B1</b>	<b>1/50</b>	1,113	1,140	1,155	1,209	1,107	1,106	1,101	1,096
	<b>B2</b>	<b>1/100</b>	1,322	1,477	1,483	1,850	1,489	1,530	1,499	1,493
<b>70/30</b>	<b>C1</b>	<b>1/50</b>	1,290	1,320	1,335	1,360	1,294	1,254	1,241	1,219
	<b>C2</b>	<b>1/100</b>	1,237	1,306	1,369	1,303	1,287	1,215	1,173	1,161
<b>100</b>	<b>D1</b>	<b>1/50</b>	1,051	1,053	1,065	1,076	1,111	1,093	1,071	1,063
	<b>D2</b>	<b>1/100</b>	1,131	1,159	1,167	1,183	1,181	1,176	1,165	1,159
<b>Copolymère 2/Alg</b>										
<b>10/90</b>	<b>E1</b>	<b>1/50</b>	1,145	1,188	1,197	1,199	1,242	1,210	1,182	1,170
	<b>E2</b>	<b>1/100</b>	1,152	1,179	1,180	1,183	1,185	1,173	1,168	1,159
<b>20/80</b>	<b>F1</b>	<b>1/50</b>	1,144	1,161	1,168	1,171	1,178	1,193	1,178	1,177
	<b>F2</b>	<b>1/100</b>	1,202	1,219	1,229	1,213	1,199	1,173	1,165	1,161
<b>30/70</b>	<b>G1</b>	<b>1/50</b>	1,206	1,293	1,317	1,219	1,190	1,178	1,173	1,166
	<b>G2</b>	<b>1/100</b>	1,059	1,059	1,150	1,114	1,084	1,061	1,049	1,040
<b>40/60</b>	<b>H1</b>	<b>1/50</b>	1,211	1,249	1,267	1,349	1,297	1,276	1,258	1,243
	<b>H2</b>	<b>1/100</b>	1,140	1,144	1,153	1,157	1,164	1,183	1,152	1,139



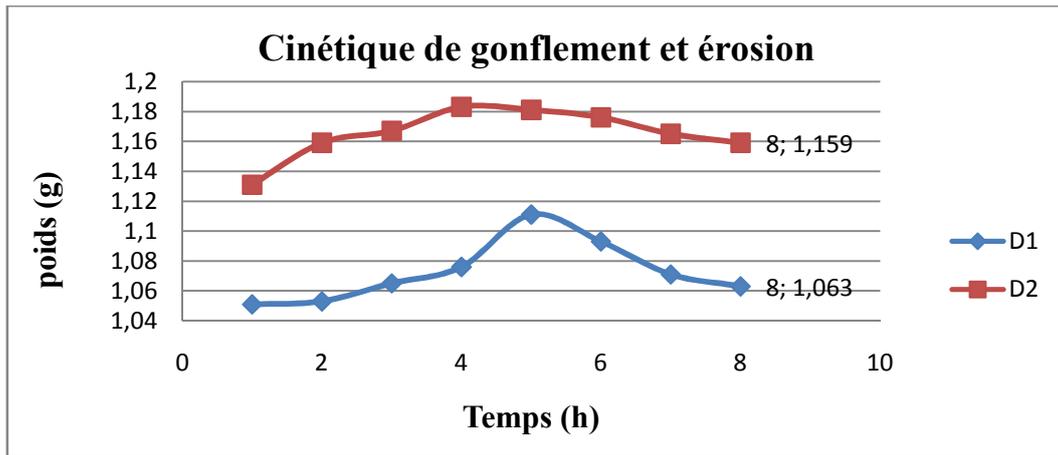
**Graphe 7.** Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type A1 et A2



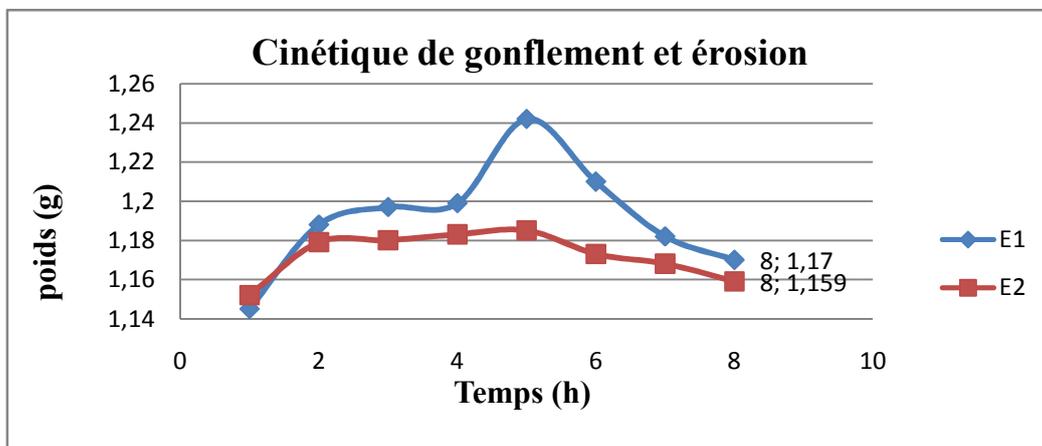
**Graphe 8.** Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type B1 et B2



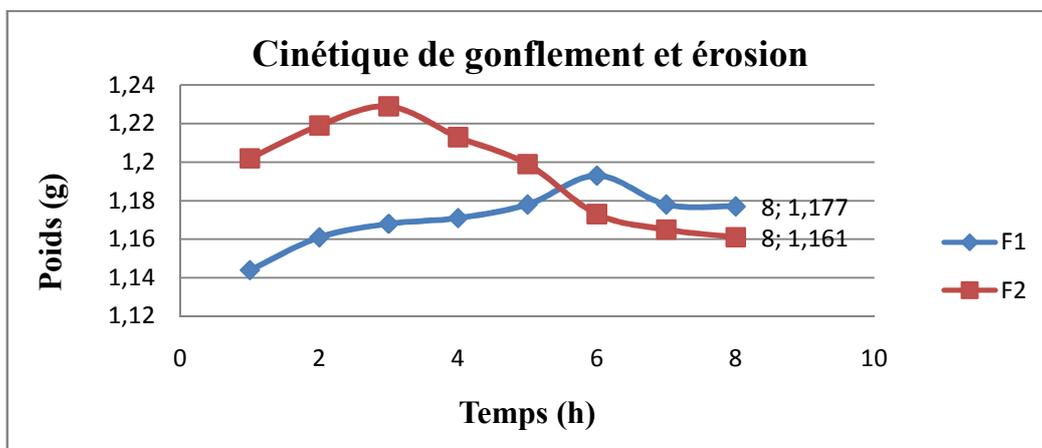
**Graphe 9.** Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type C1 et C2



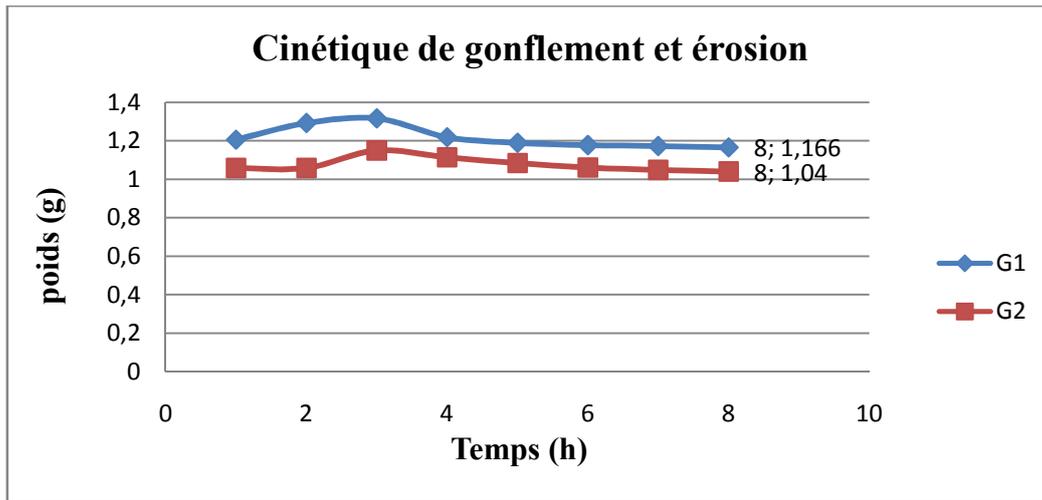
**Graphe 10.** Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type D1 et D2



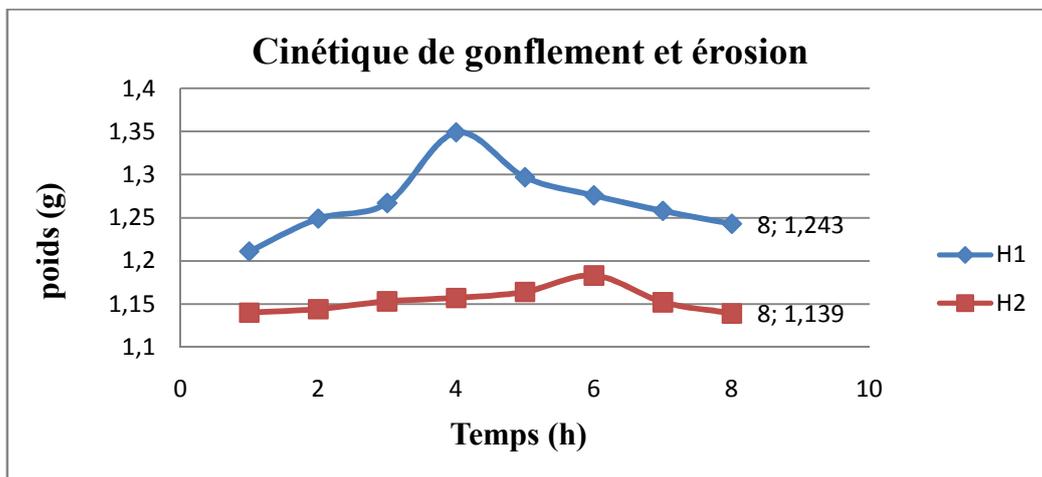
**Graphe 11.** Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type E1 et E2



**Graphe 12.** Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type F1 et F2



**Graph 13.** Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type G1 et G2



**Graph 14.** Représentation graphique du gonflement et érosion des microcapsules de type H1 et H2

Résultats et discussion :

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 3 h en moyenne pour l'ensemble des essais puis on enregistre une certaine stabilité dans le poids puis une régression du poids moyen au bout 6 à 8heurs.

L'augmentation du poids des microcapsules correspond au gonflement des microcapsules par étalement des chaînes macromoléculaire constituant le réseau des matrice polymérique par adsorption des molécules d'eau ce qui induit à l'ouverture des pores .quand 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 macromoléculaire constituant le réseau matriciel des microcapsules.

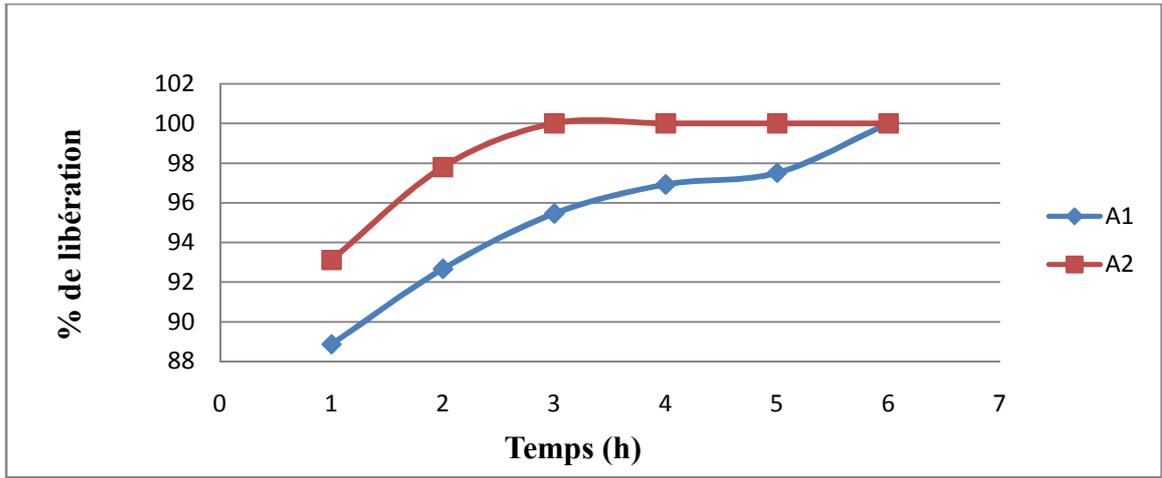
#### VI.7. Test de dissolution :

La libération du PA libérer durant le temps est calculé par la formule suivante :

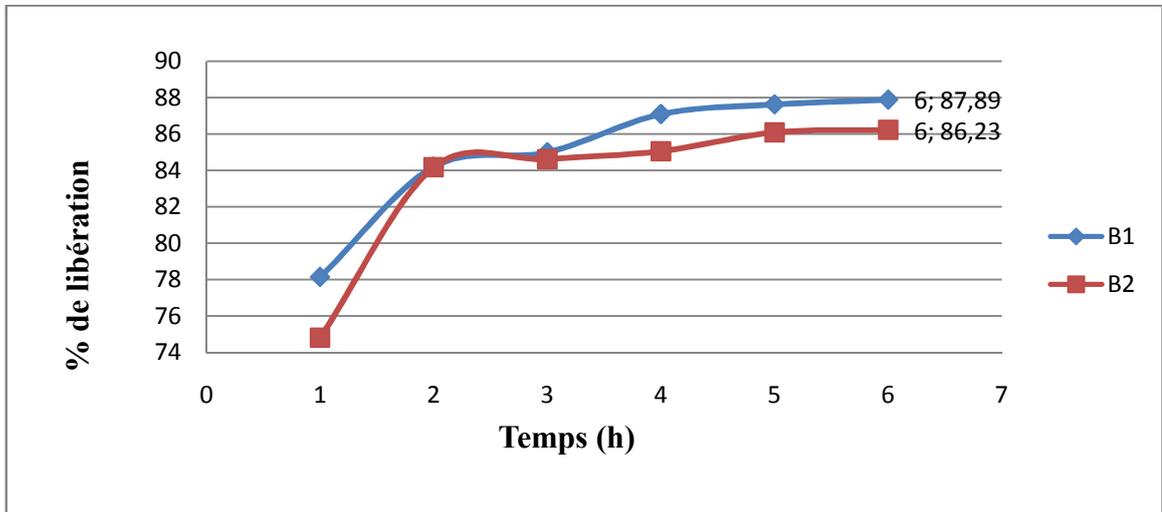
$$X (\%) = \frac{DO\ ech}{DO\ et} * \frac{Cet}{mcp} * V * T$$

**Tableau 19 :** Tableau récapitulatif des résultats de dissolution des essais en fonction du temps.

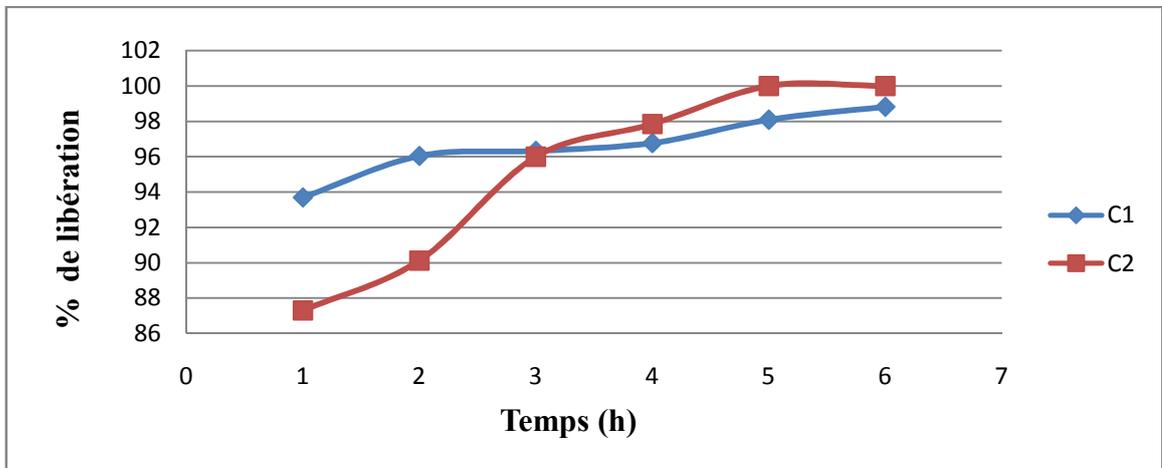
Proportion (%)	Code	Ratio	1h	2h	3h	4h	5h	6h
<b>Alg/copolymère 1</b>								
<b>30/70</b>	<b>A1</b>	<b>1/50</b>	88.87	92.67	95.46	96.92	97.51	100
	<b>A2</b>	<b>1/100</b>	93.11	97.80	100	100	100	100
<b>50/50</b>	<b>B1</b>	<b>1/50</b>	78.15	84.21	85.00	87.10	87.63	87.89
	<b>B2</b>	<b>1/100</b>	74.81	84.18	84.62	85.06	86.09	86.23
<b>70/30</b>	<b>C1</b>	<b>1/50</b>	93.70	96.04	96.33	96.77	98.09	98.82
	<b>C2</b>	<b>1/100</b>	87.31	90.13	96.00	97.85	100	100
<b>100</b>	<b>D1</b>	<b>1/50</b>	47.21	61.15	70.52	81.07	82.27	84.66
	<b>D2</b>	<b>1/100</b>	64.73	65.26	71.05	74.73	79.21	80.78
<b>Copolymère 2/Alg</b>								
<b>10/90</b>	<b>E1</b>	<b>1/50</b>	44.21	46.31	47.37	51.84	60.52	81.84
	<b>E2</b>	<b>1/100</b>	59.48	65.07	77.76	80.67	84.98	97.44
<b>20/80</b>	<b>F1</b>	<b>1/50</b>	21.37	22.98	25.62	27.08	69.98	90.77
	<b>F2</b>	<b>1/100</b>	56.07	65.15	77.45	77.74	78.18	96.63
<b>30/70</b>	<b>G1</b>	<b>1/50</b>	48.42	80.79	89.73	97.36	99.21	100
	<b>G2</b>	<b>1/100</b>	47.80	57.97	65.93	78.48	80.48	89.24
<b>40/60</b>	<b>H1</b>	<b>1/50</b>	30.60	31.47	35.13	45.24	46.26	92.67
	<b>H2</b>	<b>1/100</b>	42.82	44.82	54.98	84.06	88.84	99.40



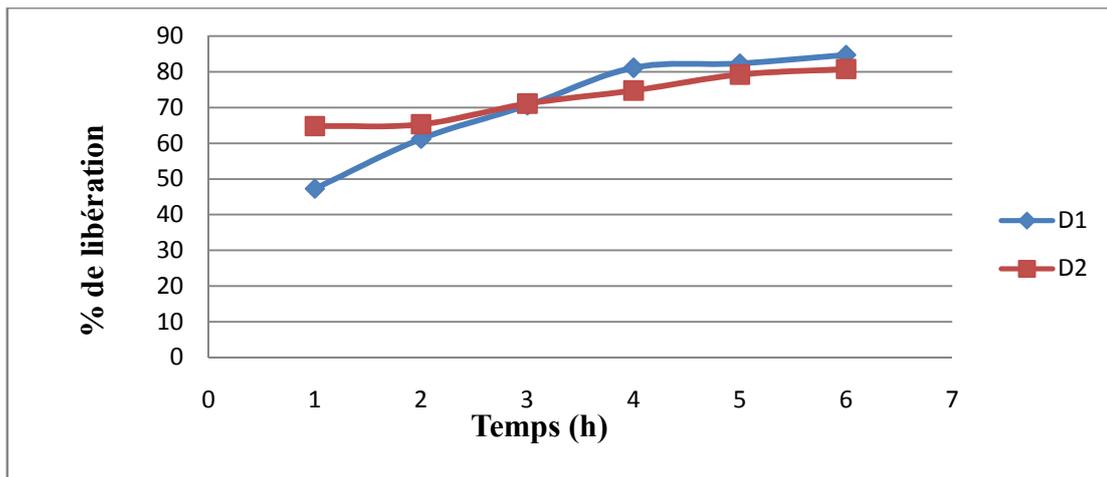
**Graphe 15.** Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type A1 et A2



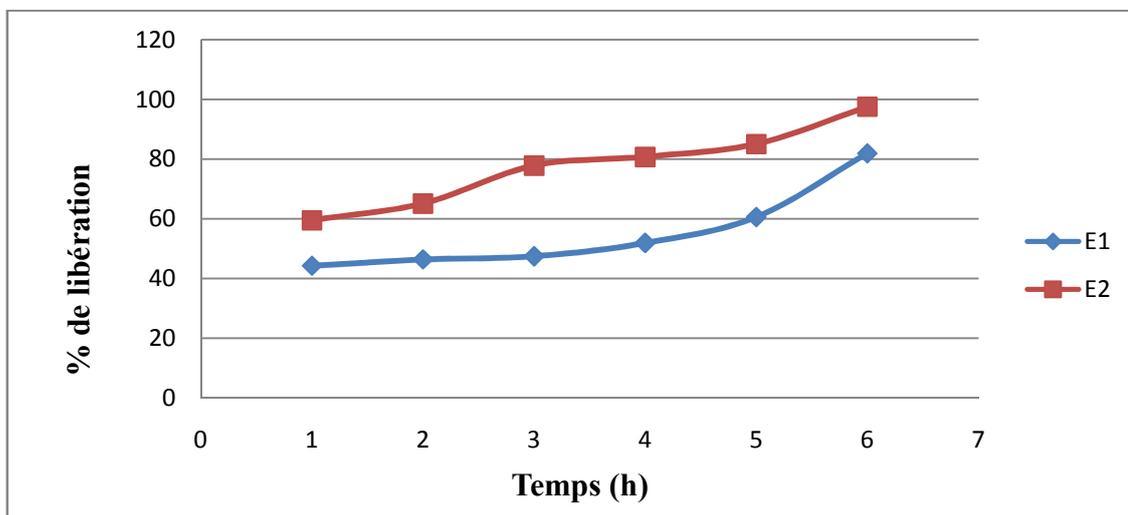
**Graphe 16.** Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type B1 et B2



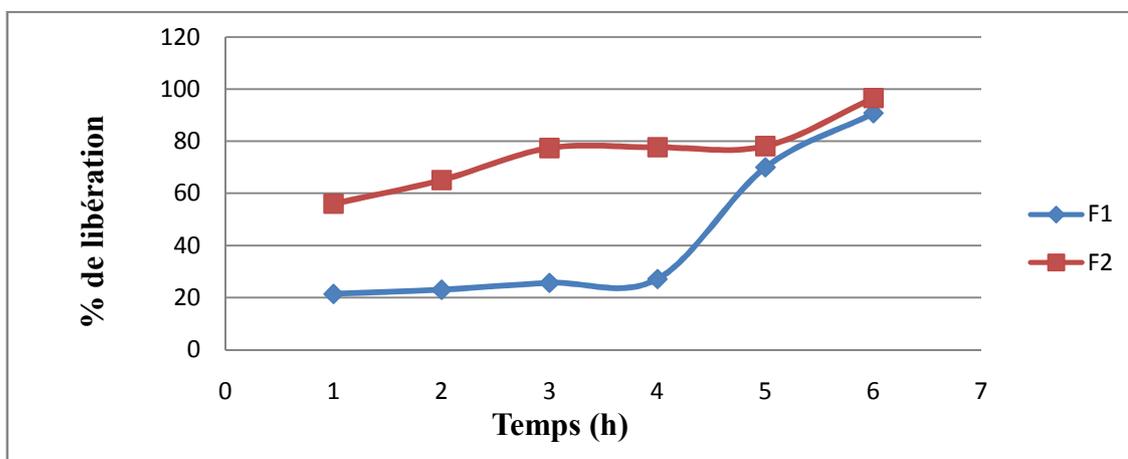
**Graphe 17.** Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type C1 et C2



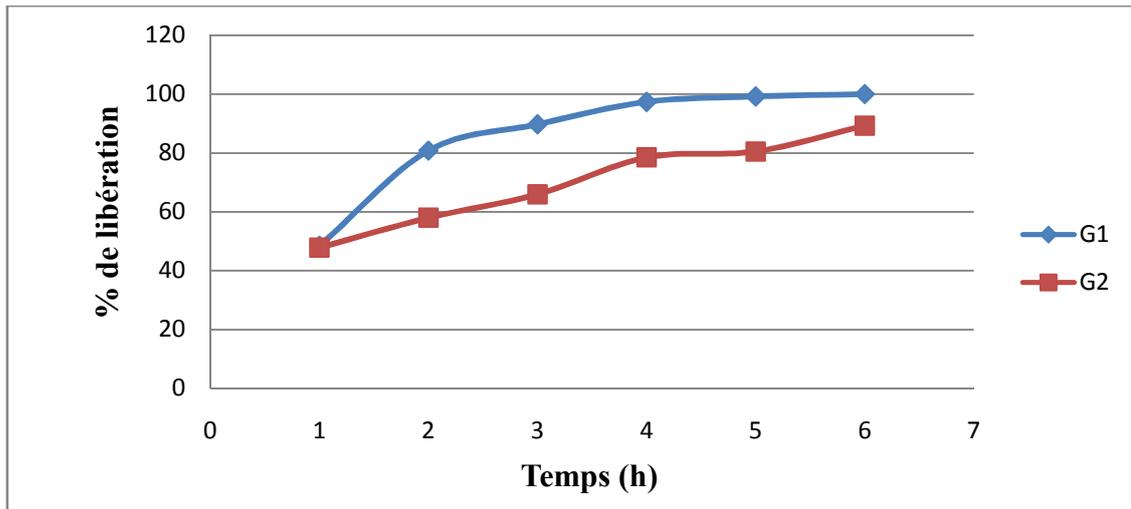
**Graphe 18.** Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type D1 et D2



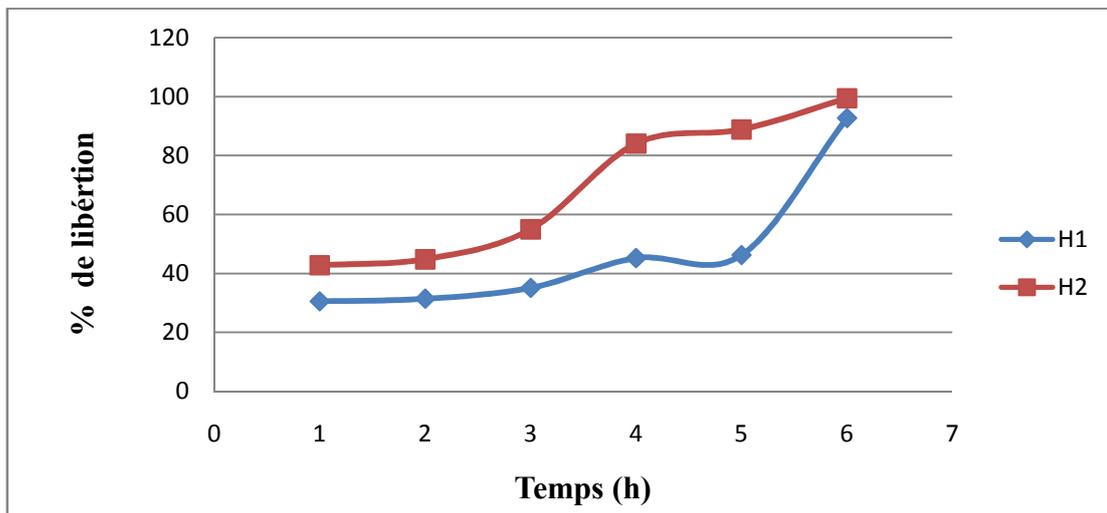
**Graphe 19.** Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type E1 et E2



**Graphe 20.** Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type F1 et F2



**Graphe 21.** Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type G1 et G2



**Graphe 22.** Représentation graphique de la dissolution des microcapsules de type H1 et H2

Résultats et discussion :

Au vue des profils de dissolution obtenue, la cinétique de libération des essais Alginate de sodium avec copolymère 1 n'obéit pas à une libération caractéristique des formes LP puisque nous avons à la première heure des pourcentages de libération dépassant les 80 %. A l'exception des ess ais D1, D2 (alginate de sodium seul), nous enregistrons des pourcentages de libération spécifique à une forme à libération prolongé.

Cette constatation peut être expliquée par l'absence d'interaction entre Alginate de sodium et copolymère 1 favorisant la complexation de ces derniers ou à l'absence de certaines conditions de complexation tel que PH, force ionique.....etc.

Par contre les microcapsules formulées à base d'alginate de sodium et copolymère 2 présentent des profils de libération caractéristiques de formes à libération prolongée puisque la libération du PA est comprise en moyenne entre 4 heures et 6 heures avec des différences notable pour des concentrations variables de copolymère 2. Ce qui laisse supposer qu'il puisse exister des interactions en faveur de la formation d'un complexe entre alginate et copolymère 2 responsable d'une libération prolongée de principe actif.

## VII. CONCLUSION GENERALE

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de particules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. Les particules obtenues se divisent en 3 groupes: microparticules, nanoparticules et liposomes.

Cette étude a été effectuée en deux étapes:

- la première consistait à la formulation des microcapsules à base de principe actif très peu soluble appartenant à la famille des antihypertenseurs avec des différents polymères.
- et la deuxième, caractérisation physicochimique et biopharmaceutique des microcapsules obtenues.

En effet, les formulations préparées sont basées sur le principe de gélification ionotropique, de l'alginate de sodium par le  $\text{CaCl}_2$ , en présence d'un copolymère afin de modifier la rigidité de la sphère.

D'après cette étude, nous avons constaté d'une part, que la mise en point d'une microencapsulation par un tel procédé permet d'obtenir des billes dont le PA est dispersé dans toute la masse, dont le taux d'encapsulation a atteint 41,19 %. D'autre part, l'analyse des cinétiques de libération mène à dire que les conditions de préparation tel que la température et la qualité des polymères utilisés (poids moléculaire, degré de réticulation) peuvent influencer d'une manière notable la quantité et le temps de libération du PA.

Par ailleurs nous avons constaté une cinétique de libération suivant la cinétique de gonflement des microcapsules ce qui nous laisse supposer qu'il s'agit d'un mécanisme de libération par gonflement.

Enfin, bien que cette étude nous a permis de réaliser une méthode de microencapsulation d'un antihypertenseur et de savoir les conditions de libération d'un médicament, il est recommandé de mettre en formulation d'autres procédés et d'appliquer une caractérisation des microsphères afin d'élucider le phénomène de libération par d'autres méthodes plus précises.

## References bibliographiques

- [1]. Chien Y.W., Fundamentals of rate-controlled drug delivery, in: Y.W. Chien (Ed.), Novel drug delivery systems, Marcel Dekker, New York (1992) pp.43- 138.
- [2]. Baker R.W., Controlled release of biologically active agents, John Wiley & Sons, New York, (1987).
- [3]. Zaffaroni A., Applications of polymers in rate-controlled drug delivery, Polym. Sci.Technol., 14 (1981) 293.
- [4]. CHIZONO, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.
- [5]. BURI, Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical. 1985, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4.
- [6]. Santos, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, Pharmaceuticals, Controlled Release of, in Encyclopedia of Physical Science and Technology. 2001, Academic Press: New York. p. 791-803.
- [7]. 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.
- [8]. Qiu Y., Zhang G., 2000 .In: Research and development aspects of oral controlled release dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-504.
- [9]. Jonnathan Goole., 2008. Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée», thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles.
- [10]. Dash A.K. et Cudworth II G.C., 1998. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 40: 1-12.
- [11]. Danckwerts M. et Fassih A., 1991. Implantable controlled release drug delivery systems: a review. Drug Development and Industrial Pharmacy 17: 1465-1502.
- [12]. Kiil S., Dam-Johansen K., 2003, Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements, J. Control. Release 90, 1-21.

[13]. 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.

[14]. Ingani H.M., Timmermans J., Moës A.J., 1987. Conception and in vivo Investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit, Int. J. Pharm. 157-164.

[15]. 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.

[16]. *Emulsions doubles cristallisables : stabilité, encapsulation et relargage*, Docteur en physique (Spécialité : Sciences des Matériaux), Université du Paris VI, Laboratoire de Liquides Ioniques et Interfaces Chargées à Paris, P38.

[17]. **Anonyme 8**, [http:// www.swri.org/index.html](http://www.swri.org/index.html)

[18]. J.Richard, J.Benoit, Techniques de l'Ingénieur, traité Génie des procédés.

[19]. J.P.Benoît, S.Briançon, E.Fattal, H.Fessi, P. Legrand, C.Passirani, Sphéroïdes et formes vectorisées. P 13, 23.

[20]. S.Rabeau (2009), Etude d'un procédé continu d'une microencapsulation basée sur un micromélangeur, Mémoire de Doctorat, Université Nancy (France).

[21]. D.Barthès-Biesel, E.Leclerc (2009), Conception et réalisation d'un système micro fluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation, Mémoire de Doctorat,

Université de Technologie de Compiègne.

[22]. RICHARD J., BENOIT J.P., 2000, Microencapsulation, 7E-FLEqDE-UGE- l'UKTE-DrEGRF, j 2210, P1-18

[23]. M. Perino (2009), Energy conservation in building and community systems programme, international Energy Agency.

[24]. T.Félicie (2009), Conception et mise en Œuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale, Mémoire de Doctorat, Université de Toulouse (France).

[25]. S.Giraud (2002), Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium application :élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, Mémoire de Doctorat, Université des sciences et technologies de Lille.

[26]. K.Bedie (2008), Microencapsulation de composés nutraceutiques dans des complexes protéines-polysaccharides, Mémoire de Doctorat, Université Laval.

[27]. [http://www.materiatech](http://www.materiatech.carma.net/html/pdf/clubmat29_catalyse.pdf) carma.net/html/pdf/clubmat29\_catalyse.pdf

[28]. GPC 2011. Guide pharmaco clinique, TALBERT\_WILLOQUET\_GERVAIS. Préface de Jean CALOP.