

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

Etude d'un procédé de microencapsulation
d'un principe actif médicamenteux par émulsification

Par

Medouri Sara

Devant le jury :

A. Hadj-Ziane Professeur Université de Blida Présidente

M.Lazhari Maître de conférences A Université de Blida Examineur

Z.Chemat Maître de conférences A Université de Blida Examinatrice

N.Ayachi Maître assistance A Université de Blida Directrice de mémoire

Promotion 2014/2015

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce Mémoire a été possible non seulement grâce à l'intérêt que j'ai manifesté pour ce domaine de recherche et ma motivation, mais aussi grâce à la collaboration de certaines personnes qui m'ont accompagné tout au long du trajet. En signe de gratitude, je veux remercier de manière spéciale :

ALLAH qui m'a donné la force et la détermination pour boucler le cycle universitaire.

Je tiens également à remercier Madame Ayachi d'avoir accepté de m'encadrer et de m'avoir guidé dans la conduite de ce travail, aussi pour ses remarques judicieuses, sa disponibilité et ses encouragements.

Les mots me manquent pour exprimer ma profonde reconnaissance à ma tendre famille dont l'amour, la patience et le sacrifice s'inscrivent à chaque page de ce document, un grand merci pour vous surtout mes parents pour votre soutien moral, vos encouragements et votre patience durant toutes les années de mes études.

J'adresse aussi mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenu et encouragé.

Merci à toutes les personnes qui ont accepté de m'aider dans la relecture et la correction de ce mémoire, merci aux membres du jury pour l'attention qu'ils ont prêté à mes travaux.

Aussi j'adresse mes remerciements à :

Tous les enseignants de l'université de SAAD DAHLEB de Blida !

Sara



ملخص

في سياق هذا العمل الذي يتمثل في التمكن من تقنيات جديدة للكبسلة، حاولنا تحقيق هدف تحسين هذه العملية عن طريق الاستحلاب لتشكيل كبسولات تحتوي على عنصر فعال، لنقوم بعد ذلك بتشخيصها واخضاعها لبعض التحاليل بهدف اختيار الصيغة الأفضل. النتائج المتحصل عليها تظهر كبسولات ذات احجام ميكروسكوبية تختلف تبعا لنوعية السواغ المستخدم وكميته.

Résumé :

Dans le contexte où s'inscrit ce travail, qui est la maîtrise de nouvelles techniques de microencapsulation, nous avons tenté d'atteindre l'objectif, qui consiste à optimiser le procédé de microencapsulation par émulsification pour former des microcapsules comportant un principe actif médicamenteux. Les microcapsules obtenues ont été caractérisées par la suite pour choisir la meilleure formule sur le plan de l'analyse granulométrique, la zétamétrie et l'évaluation du profil de dissolution. Les résultats obtenus montrent des microcapsules de taille granulométrique micrométrique qui diffèrent selon la qualité des excipients utilisés et la quantité de ces derniers.

Abstract:

In the context where this work fits, we tried to achieve the objective, which is to optimize the process of microencapsulation by emulsification to form microcapsules containing a drug active ingredient, characterized by the following to select the best formula according particle size analysis, zetametry and dissolution. The results obtained show microcapsules micrometer particle size that varies depending on the quality of the excipients used and the amount thereof.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : LA MICROENCAPSULATION

I. Généralités

I.1. Définition.....

I.2. Types de microcapsules.....

II. Domaines application

III. Intérêt pharmaceutique de la microencapsulation

IV. Principaux matériaux d'encapsulation

IV.1. Polymères d'origine naturelle.....

IV.2. Polymères celluloseux

IV.3. Polymères de synthèse.....

CHAPITRE II : LES TECHNIQUES DE LA MICROENCAPSULATION

I. Procédés de la microencapsulation

I.1. Procédé d'émulsification

I.1.1. Définition des mulsions.....

I.1.2. Préparation des émulsions

I.1.3. Caractéristiques des émulsions.....

I.1.4. Stabilité des émulsions

CHAPITRE III : TECHNIQUES DE CARACTERISATION

I. Analyses granulométriques

I.1. Définition.....

I.2. Les techniques d'analyses granulométriques

II. La zétamétrie.....

II.1. Définition

II.2. Principe

III. La dissolution.....

III.1. Définition

III.2. Principe

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Matériels et méthodes

I.1. Matériels

I.1.1. Matières premières

I.1.2. Matériels de préparation

I.1.3. Matériels de caractérisation.....

I.2. Méthode expérimentale

III. Résultats et discussion

III.1. Analyse microscopique.....

II.2. Analyse granulométrique

II.3. Zétamétrie

II.4. Test de dissolution.....

CONCLUSION GENERALE.....

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

PARTIE THEORIQUE :

Figure 1.1 : Présentation schématique de libération du principe actif encapsulé.....

Figure 1.2 : Représentation schématique de particules encapsulées

Figure 2.1 : Schéma représentant les caractéristiques de l'émulsion.....

Figure 2.2 : Schéma des types d'instabilité de l'émulsion

Figure 3.1 : Schéma d'un granulomètre laser.....

PARTIE EXPERIMENTALE

Figure 1.1 : Présentation chimique de l'alginate de sodium.....

Figure 1.2 : Représentation de la molécule de gélatine

Figure 1.3 : Présentation chimique de la molécule Xanthane.....

Figure 1.4 : Présentation chimique de la CMC.....

Figure 1.5 : Structure chimique du principe actif

Figure 1.6 : Schéma représentatif du procédé de microencapsulation par émulsification

Figure 1.7 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 1

Figure 1.8 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 2

Figure 1.9 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 3

Figure 1.10 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 4

Figure 1.11 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 5.....

Figure 1.12 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 9

Figure 1.13 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 10

Figure 1.14 : Présentation graphique de la répartition granulométrique d'un essai 4

Figure 1.15 : Histogramme représentant les diamètres moyens D [4,3].....

Figure 1.16 : Un pic représentatif du potentiel zêta des microcapsules de l'essai.....	
Figure 1.17 : Représentation graphique des résultats de dissolution des microcapsules	
Alginate/Gélatine	
Figure 1.18 : Représentation graphique des résultats de dissolution des microcapsules	
Alginate/Xanthane	
Figure 1.19 : Représentation graphique des résultats de dissolution des microcapsules	
Alginate/CMC	
Figure 1.20 : Schéma représentant a formation du complexe alginate/gélatine	

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE THEORIUE

Tableau 1.1 : Différents domaines d'application de la microencapsulation	
Tableau 1.2 : liste des polymères d'origine naturel	
Tableau 1.3 : liste des polymères cellulosiques	
Tableau 1.4 : liste des polymères de synthèse	
Tableau 2.1 : Tableau représentant les différentes techniques d'encapsulation.....	

PARTIE EXPERIMENTALE

Tableau 1.1 : Tableau représentant les quantités des polymères utilisées	
Tableau 1.2 : Matrice des essais effectués en fonction du ratio alginate/copolymère	
Tableau 1.3 : Tableau représentant les résultats des analyses granulométriques en μm	
Tableau 1.4 : Tableau représentant les résultats de la zétamétrie	
Tableau 1.5 : Représentation des résultats de dissolution du complexe Alginate/ Gélatine 37	
Tableau 1.6 : Représentation des résultats de dissolution du complexe Alginate/Xanth	
Tableau 1.7 : Représentation des résultats de dissolution du complexe Alginate/ CMC	

INTRODUCTION GENERALE

La pharmacie galénique est la science et l'art de préparer, de conserver et de présenter les médicaments. Actuellement, ce terme concerne la totalité des médicaments contenant un principe actif qui nécessite une mise en forme galénique pour son administration. Cette forme existait sous plusieurs présentations mises sur le (s) marché (s) national et/ou international.[1]

L'objectif de l'industrie pharmaceutique est l'amélioration des propriétés des médicaments produits ce qui reflète l'importance de ces derniers pour la santé publique. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres y compris les propriétés du principe actif, cette molécule doit - par conséquent- conserver ses propriétés thérapeutiques pendant la cascade : depuis la mise du point jusqu' à la cible.

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées selon un procédé déterminé qui consiste à encapsuler un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité.

Les microparticules présentent une taille comprise entre 1 μm et 1 mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active. [2]

Lors de la préparation de microcapsules, le choix de la méthode optimale a une importance capitale pour le piégeage efficace de la substance active. Diverses techniques pharmaceutiques acceptables pour la préparation de microparticules ont été données.

Dans ce travail, on va étudier le procédé de microencapsulation d'un principe actif médicamenteux par émulsification. Ce procédé est considéré comme une technique innovante, basée sur la fabrication d'une émulsion où la phase discontinue interne constituera les microcapsules, qu'une fois gélifiées, elles seront récupérées et caractérisées sur le plan microscopique, granulométrique, zétamétrique et le profil de dissolution du principe actif à partir de ces microcapsules.

Ce manuscrit se divise en deux parties : une partie théorique consacrée au rappel sur la microencapsulation et les techniques d'encapsulation puis aux différentes expérimentations visant la caractérisation des microcapsules.

Une partie expérimentale dédiée aux matériels et méthodes utilisés dans notre étude, suivi de l'exposition des résultats obtenus avec les interprétations et nous terminons enfin par une conclusion.

CHAPITRE I

MICROENCAPSULATION

I- Généralités :

I.1- Définition :

La microencapsulation est une technique qui permet d'emprisonner des fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux dans une enveloppe qui les isole (figure 1) dans le but de les protéger de l'environnement extérieur, ou de maîtriser leur libération dans un environnement choisi.

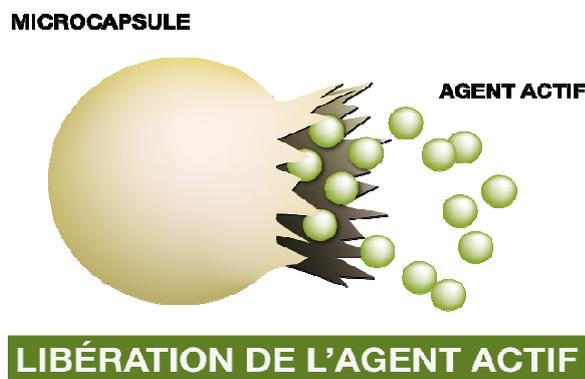


Figure 1.1 : Présentation schématique de libération du principe actif encapsulé [3]

I.2. Types de microcapsules :

Les microparticules obtenues par microencapsulation peuvent se présenter sous deux types de morphologies distinctes (figure 2) :

- Les microsphères : qui sont des particules constituées d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active. Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.
- Les microcapsules : qui sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant. [1]

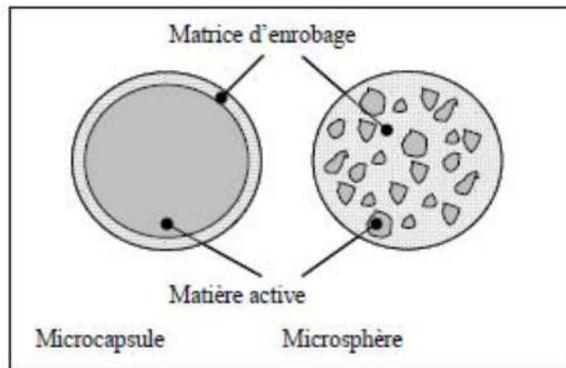


Figure 1.2 : représentation schématique de particules encapsulées [4]

II- Domaines d'applications :

On trouve désormais des applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines industriels, listés dans le tableau suivant, dans lequel sont également précisés des exemples de composés encapsulés :

Tableau 1.1 : Différents domaines d'application de la microencapsulation [5]

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps ...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser ...
Alimentaire	huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro-organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composés nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...

Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques
Graphismes et impression	Colorants, pigments, parfums, révélateurs, cristaux liquides, toners, composés photosensibles...
Photographie	Halogénures d'argent, pigments, colorants, composés photopolymérisables, révélateurs pour photographies couleurs, plastifiants...
Electronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs...

II.1. Applications pharmaceutiques :

L'un des domaines d'application principale de la technique d'encapsulation est le domaine pharmaceutique/biomédical pour le contrôle/délivrance des médicaments soutenus. Les applications potentielles de ce système de délivrance de médicament sont le remplacement des agents thérapeutiques (non prises aujourd'hui par voie orale comme l'insuline), thérapie génique et utilisation de vaccins pour le traitement AIDS, tumeurs, cancer et diabète.

Les protéines comme l'insuline, les hormones de croissance, et les érythropoïétines (utilisé pour traiter l'anémie) sont des exemples des médicaments qui pourraient bénéficier de cette nouvelle forme d'administration par voie orale. La livraison de séquences de gènes correctives sous forme d'ADN plasmidique pourrait fournir une thérapie pratique pour un certain nombre de maladies génétiques comme la mucoviscidose et l'hémophilie. Les sphères sont conçues pour se coller étroitement et même pénétrer les doublures dans la voie gastro-intestinale avant de transférer leur contenu au fil du temps dans le système circulatoire.

Sur la base de cette technique innovante de délivrance de médicaments, Lupin a déjà lancé dans le marché mondial première Cephalexin (Ceff-ER) et Cefadroxil (Odoxil OD), comprimés antibiotiques pour le traitement d'infections bactériennes. Comprimés d'aspirine version libération contrôlée ZORprin CR, sont utilisés pour soulager les symptômes de l'arthrite. Quinidine comprimés gluconate de CR, sont utilisés pour traiter et prévenir contre les rythmes cardiaques anormaux. Niaspan CR comprimé, utilisé pour améliorer le taux de cholestérol et donc de réduire le risque d'une crise cardiaque. Glucotrol (Glipizide SR), est un médicament pour le diabète anti-utilisée pour contrôler l'hypertension artérielle. [6]

III- Intérêts pharmaceutiques 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 vis à vis d'une autre molécule (problème d'incompatibilité) ou de l'environnement extérieur (lumière, pH, ...);
- Réaliser une mise en forme adaptée pour une manipulation plus facile dans le cas des formes poudres ;
- Améliorer la présentation d'un produit ;
- Masquer un goût ou une odeur (dissolution et libération dans l'estomac ou plus loin) ;
- Modifier et maîtriser le profil de libération d'une matière active pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou déclenché (augmentation et diminution de la cinétique de dissolution).

IV- Principaux matériaux d'encapsulation :

Ils existent plusieurs types des matériaux d'encapsulation qui sont sous forme des polymères d'origine naturelle, cellulosique ou synthétique.

Dans les tableaux ci-dessous, on va présenter quelques exemples de ces polymères avec le procédé utilisable pour chacun des polymères.

IV.1. Polymères d'origine naturelle

Tableau 1.2 : liste des polymères d'origine naturel [7]

Matériaux d'encapsulation	Procédés 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)...
Chitosan	Coacervation complexe Gélification de gouttes Nébulisation Lit d'air fluidisé	Pharmacie (libération gastrique)
Amidon	Nébulisation Extrusion	Alimentaire

IV.2. Polymères cellulosiques

Tableau 1.3 : liste des polymères cellulosiques [7]

Matériaux d'encapsulation	Procédés utilisables	Exemples de domaine d'application
Ethylcellulose	Coacervation simple	Pharmacie, Biomédical
Hydroxypropylcellulose	Lit d'air fluidisé	
Hydroxypropyl-méthylcellulose	Nébulisation	
Phtalate	Extraction/Évaporation	

d'hydroxypropyl méthylcellulose	de solvant	
------------------------------------	------------	--

IV.3. Polymères de synthèse

Tableau 1.4 : liste des polymères de synthèse [7]

Matériaux d'encapsulation	Procédés utilisables	Exemples de domaine d'application
Copolymères acryliques et méthacryliques	Lit d'air fluidisé Nébulisation Évaporation de solvant	Pharmacie
Polyoléfines	Extrusion	Chimie, Biomédical, Phytosanitaire
Copolymères (acrylo-) vinyliques	Évaporation 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	

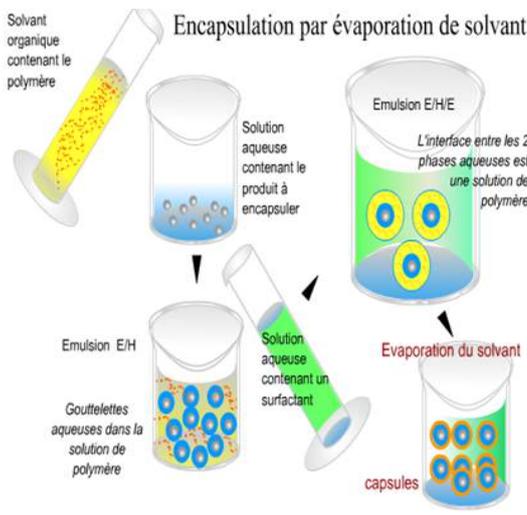
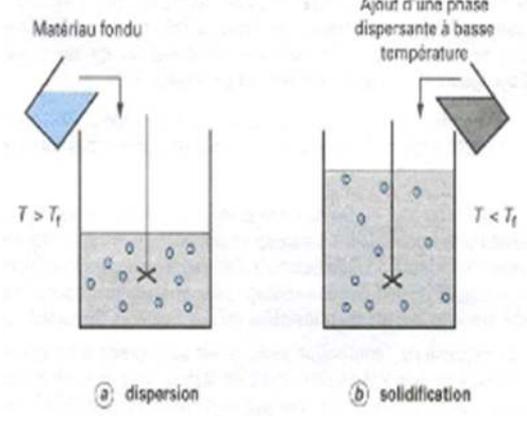
Chapitre II

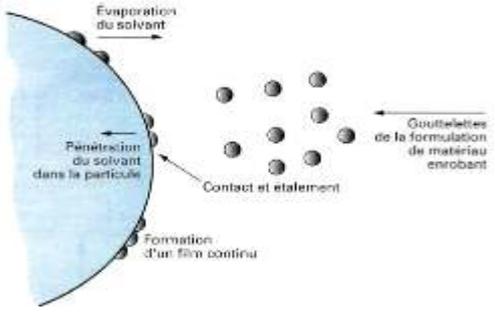
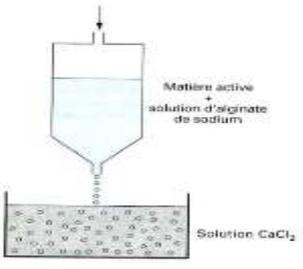
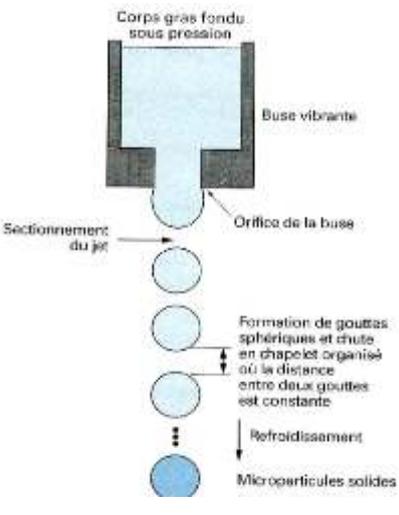
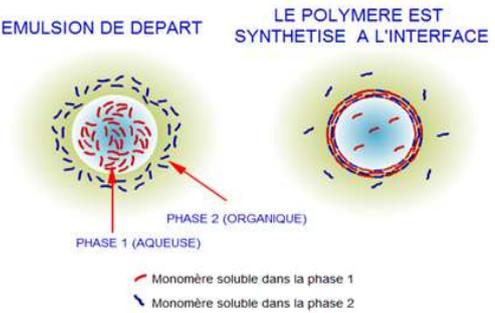
TECHNIQUES DE LA MICROENCAPSULATION

Lors de la préparation de microcapsules, le choix de la méthode optimale a une importance capitale pour le piégeage efficace de la substance active. Diverses techniques pharmaceutiques acceptables pour la préparation de microparticules ont été données.

Tableau 2.1 : Tableau représentant les différentes techniques d'encapsulation

techniques physico-chimiques	Technique basée sur la séparation des phases	<p>C'est le phénomène de désolvatation des macromolécules, conduisant à une séparation des deux phases : le coacervat et le surnageant</p>	<div style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;">Encapsulation (systèmes triphasiques)</p> <p style="text-align: center;">L₁ L₂ L₃</p> <p style="text-align: center;">Encapsulation complète Encapsulation partielle Pas d'encapsulation</p> <p style="text-align: center;"> $S_1 = \gamma_{23} - (\gamma_{12} + \gamma_{13})$ $S_2 = \gamma_{13} - (\gamma_{12} + \gamma_{23})$ $S_3 = \gamma_{12} - (\gamma_{13} + \gamma_{23})$ </p> <p style="text-align: center;"> $S_1 < 0$ $S_1 < 0$ $S_1 < 0$ $S_2 < 0$ $S_2 < 0$ $S_2 > 0$ $S_3 > 0$ $S_3 < 0$ $S_3 < 0$ </p> <p style="text-align: center;"> $S_2 > 0$: quand la phase 2 mouille complètement la phase 1 et la phase 3, il n'y a pas d'encapsulation </p> <p style="text-align: center;"> L₁ matière active S coefficient d'étalement L₂ phase continue γ tension interfaciale L₃ coacervat </p> </div>
	Par coacervation complexe	<p>C'est une désolvatation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées en provoquant par une modification de pH du milieu aqueux.</p>	

	<p>Par coacervation simple</p>	<p>elle se rapporte aux techniques faisant intervenir la désolvatation d'un seul polymère par l'un des facteurs suivants : abaissement de température, addition d'un non solvant, addition d'électrolytes, addition d'un deuxième polymère incompatible. Ce phénomène peut se dérouler en milieu aqueux ou organique. Les étapes du procédé sont en tous points identiques à celles décrites pour la coacervation complexe.</p>
	<p>Technique d'évaporation et d'extraction de solvant</p>	<p>On prépare une double émulsion E/H/E contenant le polymère destiné à constituer la membrane de la capsule et par évaporation du solvant organique sous pression réduite, on provoque la précipitation du polymère à l'interface entre les deux phases aqueuses.</p> 
	<p>Par gélification thermique</p>	<p>Cette technique, encore appelé <i>hot melt</i>, repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante, dont la température est maintenue supérieure à la (T_f) de l'enrobage et pour laquelle la matière active n'a aucune affinité : il s'agit d'eau distillée lorsque la substance à encapsuler est lipophile, et d'huile de silicone.</p> 
<p>techniques</p>	<p>nébulisation/séchage</p>	<p>Le procédé de nébulisation/séchage est un procédé continu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaire sèche.</p>

	<p>technique d'enrobage en lit fluidisé</p>	<p>La technique 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.</p>	
	<p>Technique de gélification et congélation des gouttes (frilling)</p>	<p>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.</p>	
	<p>La congélation de gouttes (ou spray-congealing) 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.</p>	<p>La congélation de gouttes (ou spray-congealing) 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.</p>	
<p>techniques chimiques</p>	<p>Polycondensation</p>	<p>C'est une technique chimique qui repose sur la présence de deux monomères réactifs solubles contenus chacun dans une des deux phases de l'émulsion.</p>	<p>EMULSION DE DEPART LE POLYMER EST SYNTHETISE A L'INTERFACE</p>  <p>PHASE 2 (ORGANIQUE) PHASE 1 (AQUEUSE)</p> <p>Monomère soluble dans la phase 1 Monomère soluble dans la phase 2</p>

Autres techniques	autres techniques chimiques de microencapsulation sont basées sur la polymérisation radicalaire ou anionique en milieu dispersé.	Emulsion
		Microsuspension
		Dispersion
		Miniémulsion
		Microémulsion

II.1. Procédé d'émulsification :

La technique de l'émulsion a été utilisée avec succès pour encapsuler des bactéries productrices d'acide lactique dans les deux lots (Lacroix et al.1990) et les procédés de fermentation en continu (Audet et al.1992).

Un petit volume de la suspension polymère-cellule (à savoir la phase discontinue) est ajouté à un grand volume d'huile végétale (par exemple, la phase discontinue). Le mélange est ensuite homogénéisé pour former une émulsion eau-dans-huile. Une fois l'émulsion eau-dans-huile est formée, le polymère soluble dans l'eau doit être insolubilisé pour former de minuscules particules de gel au sein de la phase huileuse. Le choix du procédé d'insolubilisation dépend du type de matériau de support utilisé. Les billes sont ensuite recueillies par filtration. [8]

II.1.1. Définition des émulsions :

Les émulsions sont des préparations généralement liquides, destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipient. Elles sont constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible.

La dispersion est généralement assurée grâce à la présence d'un ou de plusieurs émulsifiants (agents émulsionnants) qui sont le plus souvent des agents de surface (surfactifs) ou des polymères hydrophiles. Chacune des deux phases peut renfermer un ou plusieurs principes actifs et divers adjuvants tels que des substances antimicrobiennes, des conservateurs, des épaississants, des colorants... Les préparations destinées à la voie orale peuvent contenir aussi des édulcorants et des aromatisants.

Le liquide dispersé en globules est appelé phase dispersée ou interne ou discontinue. L'autre liquide est appelé milieu de dispersion ou encore phase dispersante ou externe ou continue. Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est lipophile (L), huile végétale ou minérale par exemple, et la phase dispersante hydrophile (H), eau par exemple, sont dites de type aqueux (L/H, anciennement H/E : huile dans eau). Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante lipophile sont dites de type huileux (H/L, anciennement E/H : eau dans huile). Il existe aussi des émulsions dites multiples par exemple H/L/H (anciennement E/H/E : eau dans huile dans eau).

II.1.2. Préparation des émulsions :

Cette préparation se fait par dispersion de l'une des phases dans l'autre par agitation, mécanique en général, le ou les émulsifiants ainsi que les autres constituants étant dissous ou dispersés dans l'un ou l'autre liquide. Lorsque les phases sont traitées à chaud, la température choisie doit être compatible avec la stabilité des constituants. L'agitation peut éventuellement être complétée par une homogénéisation.

Les caractères des émulsions varient avec différents facteurs, notamment avec la nature et la proportion des deux phases, des émulsifiants ou des autres constituants, et avec la taille des globules dispersés. Ces préparations sont généralement liquides ; cependant il existe des émulsions formées de globules dispersés dans un milieu plus ou moins consistant (certaines pommades, par exemple).

II.1.3. Caractéristiques des émulsions :

Les émulsions ont le plus souvent un aspect laiteux. Elles peuvent présenter un reflet bleuté (effet Tyndall). Elles sont translucides lorsque la taille des globules est très faible. Les globules d'une émulsion sont d'une taille sensiblement identique, celle-ci variant, selon l'émulsion, de 0,5 à 50 μm en général.

La stabilité des émulsions est telle que leur aspect macroscopique reste inchangée au cours de la conservation. Exceptionnellement, suivant la densité des phases, un léger crémage ou une faible sédimentation peut apparaître ; dans ce cas les émulsions doivent reprendre leur aspect initial après agitation manuelle. [9]

moins lourd que le liquide dispersant, rassemblement qui conduit à séparer l'émulsion initiale en deux émulsions dont l'une est nettement plus riche que l'autre en particules dispersées appelée condensat. Plus les particules sont grosses et plus la sédimentation est rapide. (phénomène réversible)

- La **floculation** : Les micelles se rapprochent en paquet, phénomène souvent précurseur de la sédimentation ou du crémage, dû à l'adhésivité des gouttelettes. (phénomène réversible)
- L'**inversion de phase** : En rajoutant trop d'huile dans l'eau, on obtient non plus des micelles d'huile dans l'eau, mais des micelles d'eau dans l'huile. (phénomène irréversible)
- le **mûrissement d'Oswald** (phénomène irréversible) : À l'issue de l'émulsification, la population de micelles n'est pas homogène en taille, on observe un flux de matière des petites vers les grosses gouttes, au travers de la phase continue. Les petites gouttes se vident au profit des plus grosses, la granulométrie se modifie, les micelles faible taille disparaissent. Ce phénomène n'est en général pas gênant. Il peut également se produire lorsqu'on mélange deux émulsions différentes. On parle alors de mûrissement compositionnel, le résultat final étant une identité de composition de toutes les micelles.

Comment éviter les problèmes de déstabilisation ?

- En jouant sur la rhéologie viscosité de l'émulsion (utilisation d'un gélifiant).
- Par répulsion stérique, c'est à dire en dotant les gouttelettes d'une couronne de polymère amphiphile, ou de cristaux liquides.
- En jouant sur la répulsion électrostatique en utilisant un tensio-actif ionique.
- En contrôlant l'élasticité, c'est lié au choix du tensio-actif.
- Rechercher la valeur HLB optimale pour différents types chimiques.

Chapitre III

TECHNIQUES DE CARACTERISATION

I- Analyse granulométrique

I.1. Définition :

D'après la définition de l'AFNOR, la granulométrie est une science qui a pour objet la mesure de la taille et de la forme des particules élémentaires qui constituent les ensembles de grains de substances diverses, telles que farines, poudres, sables, etc. Elle est définie par la répartition statistique des particules qui composent la poudre en fonction de leurs dimensions. C'est une caractéristique fondamentale, en relation directe avec toutes les opérations unitaires de broyage, séparation, mélange et transfert. La granulométrie joue aussi un rôle important sur la vitesse de dissolution in vitro et in vivo (GILLARD). D'après la loi de Noyes et Whitney, la vitesse de dissolution est proportionnelle à la surface offerte à la dissolution or plus un solide est divisé, plus sa surface est grande. [12]

$$\frac{dm}{dt} = kd \cdot S \cdot (Cs - C)$$

- dm/dt : vitesse de dissolution
- kd : constante de dissolution intrinsèque

- S : surface
- Cs : solubilité du principe actif
- C : concentration du principe actif à l'instant t dans le milieu de dissolution

I.2. Techniques d'analyses granulométriques :

- La méthode des tamis : méthode rapide et simple pour des poudres pas trop fines ($>90\mu\text{m}$)
- La microscopie (optique et / ou électronique) : indispensable dans un premier temps car elle permet de donner une idée globale sur la forme et la répartition granulométrique des particules.
- La granulométrie laser : méthode de mesure pour les poudres même très fines, créée dans les années 1970. C'est une technique de choix pour mesurer des objets dont la taille est comprise approximativement entre 100 nm et 1000 μm . Cette méthode est décrite dans la Pharmacopée Européenne 7.0 dans le chapitre « 2.9.31 Analyse de la taille des particules par diffraction laser ».

Le granulomètre laser permet de déterminer la distribution granulométrique d'objets dispersés au sens large (dispersion solide/air, solide/liquide ou liquide/liquide). En pratique elle permet de mesurer le diamètre en volume (D_v) de particules solides ou éventuellement de gouttelettes émulsionnées. La dispersion des échantillons est assurée par l'un des modules associés au banc laser, à savoir soit un module pour voie liquide qui assure en continu l'agitation de l'émulsion ou de la suspension, soit le module pour voie sèche qui permet la dispersion dans l'air de poudre sèche. Le mode de dispersion doit être adapté à la poudre à analyser afin de ne pas modifier la répartition granulométrique (en cassant les particules ou en provoquant leur agglomération). Dans cette étude le granulomètre laser est un Mastersizer 2000, il permet de mesurer des particules :

- ✓ De 0.02 à 2000 μm en voie liquide
- ✓ De 0.2 à 2000 μm en voie sèche

L'appareil applique ensuite un modèle mathématique afin de rendre des résultats corrects, il convient de choisir convenablement le modèle appliqué qui se base sur deux théories principales :

- **La théorie de Mie** doit être utilisée si les particules sont transparentes, le plus souvent leur taille est proche voire plus petites que la longueur d'onde utilisée.
- **La théorie de Fraunhofer** qui doit être utilisée si les particules sont de taille élevée par rapport à la longueur d'onde. L'absorption et la diffusion ne sont pas considérées devant le phénomène de diffraction largement prédominant. Dans cette théorie, les particules sont donc considérées comme étant des particules sphériques, opaques et non poreuses. Cette théorie appliquée à de très fines particules peut engendrer des erreurs sur la mesure de la taille. Ainsi la présence de populations réellement absentes ou un décalage de la distribution granulométrique vers les grosses particules sont les principales conséquences d'utilisation de ce modèle et définissent ses limites d'utilisation.

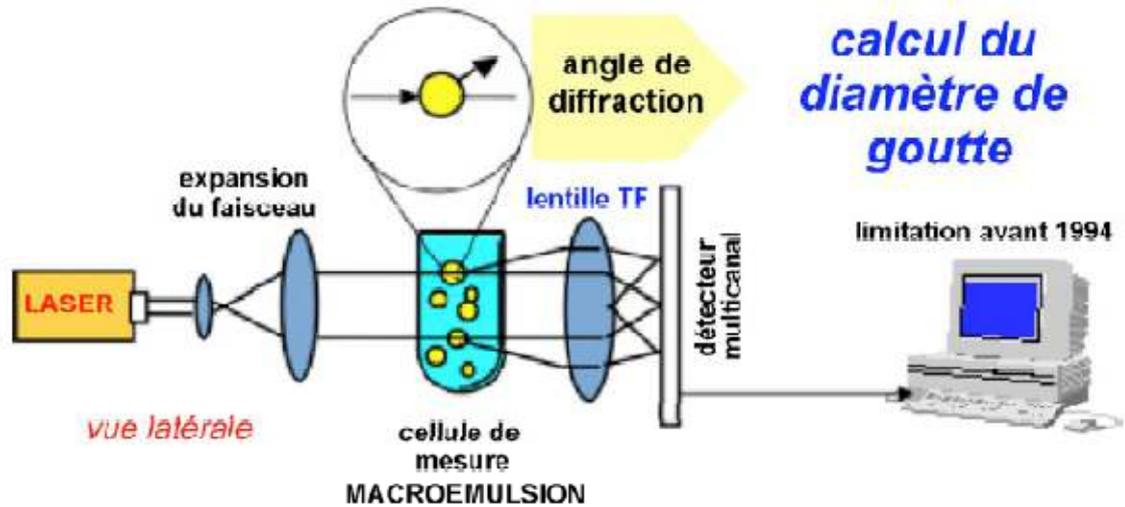


Figure 3.1 : Schéma d'un granulomètre laser [13]

II- Zétamétrie

II.1. Définition :

Le potentiel zêta est la mesure de l'intensité de la répulsion ou de l'attraction électrostatique ou électrique entre particules. C'est l'un des paramètres fondamentaux connus pour affecter la stabilité. La mesure apporte une vision détaillée des causes de dispersion, d'agrégation ou de floculation et peut être appliquée pour améliorer la formulation de dispersions, d'émulsions ou de suspensions.

II.2. Principe de la zétamétrie :

La mesure du potentiel zêta s'effectue par la méthode d'électrophorèse réalisée par le zétamètre type MALVERN 2000 de CRD SAIDAL dont le traitement mathématique des résultats est assuré par le logiciel ZETACISER ADVANCED.

Le principe de la méthode repose sur la détermination de la mobilité électrophorétique de particules en suspension placées dans un champ électrique.

Le laser incident est divisé en deux sources cohérentes : la première passe à travers de la dispersion (faisceau diffusant), l'autre ne la traversant pas sert de référence (faisceau de référence).

La lumière diffractée par les particules est combinée avec le faisceau de référence pour créer des variations d'intensité.

Concernant l'acquisition du signal, c'est l'intensité de fréquence recombinaison qui est captée par le capteur (via une fibre optique).

L'aptitude de la déviation Doppler est déterminée en comparant la fréquence recombinaison à une fréquence de référence. Cette dernière est produite en modulant le faisceau de référence à l'aide d'un modulateur. La mobilité des particules sous l'effet d'un champ électrique produit alors un décalage de fréquence qui donne le signe et la valeur du potentiel zêta.

III- Test de Dissolution

III.1. Définition :

Les essais de dissolution ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution des principes actifs à partir de leurs matrices galéniques. Ils visent à déterminer la conformité des formes galéniques solides orales aux exigences de dissolution.

Ces études permettent de vérifier le profil de dissolution d'un principe actif vis-à-vis d'une digestion gastrique et/ou intestinale.

Lors de la détermination de la vitesse de dissolution des substances actives, les aspects suivants sont à spécifier :

- Composition, volume et température du milieu de dissolution
- Vitesse de rotation des pales
- Mode de prélèvement des échantillons du milieu de dissolution (temps, méthode et volume)
- Méthodes d'analyses
- Critères d'acceptation

III.2. Principe de la dissolution :

C'est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant. Il vise à déterminer la vitesse à laquelle le principe actif se dissout et donc établir la cinétique de libération.

PARTIE EXPERIMENTALE

L'objectif de ce travail est de préparer des microcapsules en faisant appel au procédé d'émulsification. Par la suite, on s'est intéressé à étudier ses différentes caractéristiques.

Le choix des polymères est justifié par plusieurs raisons, tout d'abord selon la biodégradabilité, la bonne tolérance par l'organisme, la non toxicité et aussi la disponibilité des matières.

Les microcapsules obtenues sont caractérisées par l'analyse microscopique et granulométrique afin de dégager les facteurs de formulation ayant une influence sur la qualité et la taille des microcapsules.

On va vérifier aussi le profil de dissolution du principe actif vis-à-vis d'une digestion gastrique et/ou intestinale par un test de dissolution ainsi que la zétamétrie des particules pour l'étude de la stabilité.

I. Matériels et méthodes :

I.1. Matériels :

I.1.1. Matières premières :

I.1.1.1. Alginate de sodium :

L'alginate de sodium, calginate ou polymannuronate sodique, de formule $(C_6H_7Na_{1/2}O_6)_n$, est un additif alimentaire (E401), constitué d'alginate et de sodium. Il se présente sous forme de poudre blanche à blanc crème, inodore et sans saveur, très soluble dans l'eau. Il s'agit d'une longue molécule synthétisée à partir de l'acide alginique, extraite d'algues brunes, constituée d'unités glucidiques formant une chaîne.

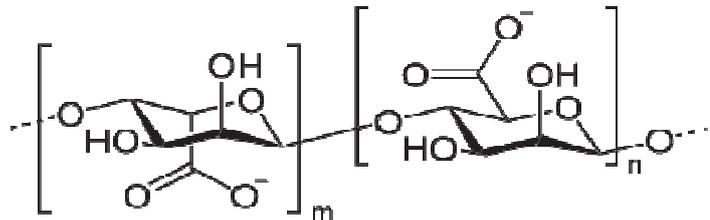


Figure 1.1 : Présentation chimique de l'alginate de sodium [14]

I.1.1.2. Gélatine :

La gélatine est une protéine d'origine animale, obtenue par hydrolyse partielle du collagène contenu dans les os et la peau des animaux. Elle est constituée de 84 à 90% de protéines et de 1% environ de sels minéraux, le reste étant de l'eau.

La gélatine est vitreuse, fragile, légèrement jaunâtre ou blanchâtre et quasiment sans goût et sans odeur. Elle est fournie sous différentes formes : gros granulés, poudre fine ou feuilles. La gélatine non gélifiante est utilisée principalement pour sa valeur riche en protéines.

Ingrédient traditionnel de la cuisine familiale depuis des siècles, la gélatine est aujourd'hui devenue un produit industriel aux multiples utilisations. Elle est très utilisée pour ses applications culinaires, pharmaceutiques, photographiques et techniques ; mais c'est aussi un ingrédient primordial dans l'industrie agro-alimentaire.

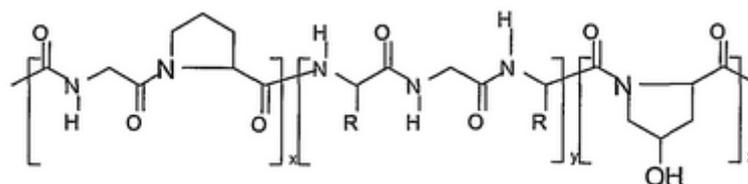


Figure 1.2 : Représentation de la molécule de gélatine [15]

I.1.1.3. Xanthane

Le xanthane est un polysaccharide bactérien utilisé dans plusieurs sphères de fabrication industrielle. En alimentaire, ses nombreuses propriétés en font un ingrédient de choix. Le xanthane est reconnu pour sa très grande stabilité à différentes conditions de pH et de températures en plus d'être soluble à chaud et à froid. Ses propriétés épaississantes et stabilisantes sont largement exploitées dans le domaine des émulsions.

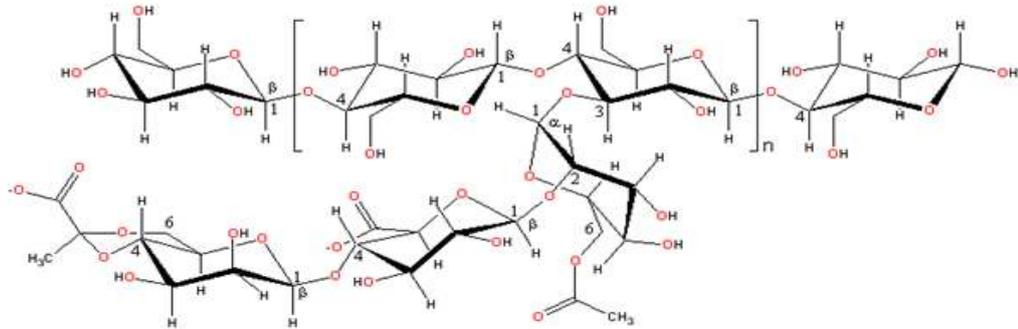


Figure 1.3 : Présentation chimique de la molécule Xanthane [16]

I.1.1.4. Carboxyméthylcellulose

La carboxyméthylcellulose (ou carmellose) de la formule moléculaire $[C_6H_7O_2(OH)2OCH_2COONa]_n$ est un gel d'origine synthétique. C'est un dérivé de cellulose très hygroscopique. Elle est souvent utilisée sous la forme de son sel de sodium, la carboxyméthylcellulose de sodium.

Indiquée contre la sécheresse oculaire, elle est utilisée dans la composition de larmes de substitution, comme additif alimentaire (E466) ou encore comme agent de stabilité des suspensions contre la sédimentation.

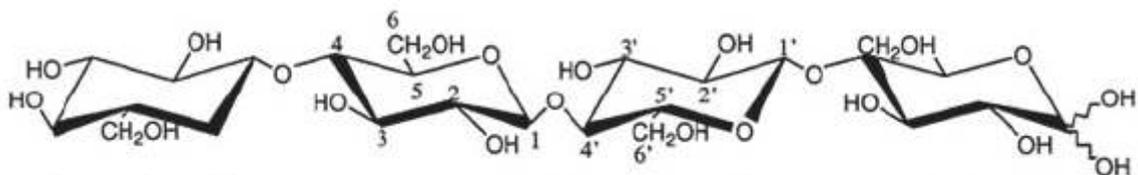


Figure 1.4 : Présentation chimique de la CMC [17]

C'est une poudre d'un aspect blanc ou jaunâtre qui possède les propriétés suivantes :

- Epaissement : CMC peut produire une viscosité élevée à faible concentration. Il agit aussi comme lubrifiant.
- Rétention d'eau : CMC est un liant de l'eau, contribue à augmenter la durée de conservation des aliments.
- Suspension de l'aide : CMC agit comme émulsifiant et stabilisant de suspension, particulièrement dans les glaçages pour contrôler la taille de cristal de glace.
- Filmogène : CMC peut produire un film sur la surface des aliments frits, par exemple. instantanée de nouille et empêcher l'absorption de l'excès d'huile végétale.
- Chimique stabilité : CMC est résistant à la chaleur, de lumière, de moisissures et de produits chimiques couramment utilisés.
- Physiologiquement inerte : CMC comme additif alimentaire n'a aucune valeur calorique et ne peut pas être métabolisé.

I.1.1.5. Carbonate de calcium :

Le carbonate de calcium a un pouvoir désacidifiant d'au maximum 85% supérieur à celui du bicarbonate de potassium. Il désacidifie plus, avec un effet sur le pH plus immédiat.

Le rôle de cet excipient dans nos formulations est un agent de complexation qui en libérant l'ion calcium en milieu acide va gélifier l'alginate de sodium pour avoir des microcapsules gélifiées.

I.1.1.6. Acide acétique glacial

L'acide acétique (du latin acetum) ou acide éthanoïque est un acide carboxylique de formule chimique : $C_2H_4O_2$ ou CH_3COOH .

L'acide acétique pur est aussi connu sous le nom d'acide acétique glacial. C'est un des plus simples acides carboxyliques. Son acidité vient de sa capacité à perdre le proton de sa fonction carboxylique, le transformant ainsi en ion acétate CH_3COO^- . C'est un acide faible sous forme de liquide très faiblement conducteur, incolore, inflammable et hygroscopique.

Son rôle dans la formule est de solubiliser le carbonate de calcium une fois l'émulsion formé afin de complexer l'alginate de sodium.

I.1.1.7. Acétone

L'acétone (CH_3COCH_3) est un liquide transparent, inflammable, d'odeur caractéristique (plutôt fruitée). Sa température de fusion est de $-95,4\text{ }^\circ\text{C}$ et celle d'ébullition de $56,53\text{ }^\circ\text{C}$. Elle a une densité relative de 0,819 (à $0\text{ }^\circ\text{C}$). C'est un composé très soluble dans l'eau (c'est une molécule polaire à chaîne carbonée courte), dans l'éthanol et dans l'éther. L'acétone est le dérivé le plus simple de la série des cétones aliphatiques et la présence de la double liaison carbone-oxygène lui confère l'essentiel de sa réactivité, c'est un solvant aprotique polaire. Parmi ses diverses utilisations on trouve le dégraissage industriel.

I.1.1.8. Principe actif :

C'est le Chlorhydrate de *N* [3acétyl4[(2*RS*)2hydroxy3[(1méthyléthyl)amino]propoxy]phényl] butanamide.

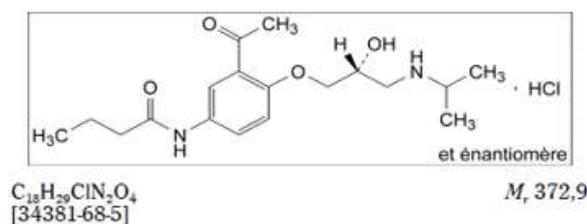


Figure 1.5 : structure chimique du principe actif [18]

- Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
- Fusion : environ $143\text{ }^\circ\text{C}$. [18]

I.1.1.9. Span :

Les tensioactifs Span® sont des esters d'acides gras et d'anhydrosorbitol ($X = OH$ ou $R-CO_2-$ (résidus d'acides gras) ou mono- ou triester). Ce sont des tensioactifs non ioniques : mélanges d'esters partiels de sorbitol et de ses anhydrides et sont fabriqués à partir d'acides gras comme l'acide laurique, palmitique, stéarique, ou oléique. Les tensioactifs Span® sont lipophiles. Ils sont généralement solubles ou dispersibles dans l'huile, formant des émulsions E/H. Les tensioactifs Span® sont très utilisés pour leurs excellentes propriétés d'émulsification. [19]

I.1.1.10. Tween:

Les tensioactifs Tween® sont des esters d'acides gras et d'anhydrosorbitoléthoxylés. ($X = OH$ ou $O-(CH_2CH_2)_n-H$ ou RCO_2 (résidus d'acides gras)). Ce sont des tensioactifs non ioniques dérivés polyoxyéthylène des tensioactifs Span®. Les tensioactifs Tween® sont hydrophiles, généralement solubles ou dispersibles dans l'eau, et solubles à des degrés variés dans les liquides organiques. Ils sont utilisés pour des émulsifications H/E, dispersions ou solubilisations d'huiles, et mouillages. [19]

I.1.2. Matériels :

A. Matériels de préparation

- Agitateur magnétique,
- Plaque chauffante,
- Balance électrique,
- Verreries (bêchers, éprouvette, boîtes à pétries, tubes à essai, ...)

B. Matériels de caractérisation

Microscope optique :

C'est un microscope optique de type **JENALUMAR** muni d'un appareil photo et de lentilles qui permet de grossir l'image de 63 fois à 1000 fois.

La microscopie permet de mettre en évidence la présence des globules multiples et d'évaluer l'état de dispersion des gouttelettes dans la phase continue ainsi que l'appréciation de leurs tailles.

Appareil de mesure du potentiel Zéta

La mesure du potentiel zéta s'effectue par la méthode d'électrophorèse réalisée par le zétamètre type MALVERN 2000 de CRD SAIDAL dont le traitement mathématique des résultats est assuré par le logiciel ZETACIZER ADVANCED.

Granulomètre laser

L'étude granulométrique a été réalisée à l'aide d'un granulomètre laser de type **Mastersizer-S** (Malvern instruments), qui permet de déterminer la répartition granulométrique des poudres, des suspensions et des émulsions mises dans un dispersant inerte (air, eau, alcool) par rapport à l'échantillon. Sa gamme de mesure est comprise entre 0,05 μ m et 900 μ m pour l'analyse par voie humide et entre 0,5 μ m et 900 μ m pour l'analyse par voie sèche.

Cet équipement est piloté par un logiciel Mastersizer-S V2.18F pour le traitement mathématique des résultats.

Dissolutest :

Le dissolutest utilisé est de type PHARMA TEST PTWS300 du CRD Saidal. Le test de dissolution est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour cela le test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé.

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

Les essais de dissolution que nous sommes en mesure de vous proposer ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution du principe actif. Ils visent à déterminer la vitesse à laquelle le principe actif se dissout et donc établir la cinétique de libération.

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

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

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

- Appareillage : palette tournantes
- Vitesse : 80 tr / min
- Bain d'eau thermostaté : température constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Milieu de dissolution : eau distillée

Un prélèvement est effectué à chaque heure. Le principe actif est dosé par la méthode spectrophotométrique UV/VIS contre un blanc et un étalon à une longueur d'onde 232nm (méthode interne CRD).

I.2. Méthode expérimentale :

1.2.1. Méthode de préparation des microcapsules :

Les microcapsules sont préparées selon le procédé d'émulsification (figure 10) c'est-à-dire on prépare une émulsion de nature eau dans l'huile où la phase aqueuse interne, composée de polymères et d'agent complexant insoluble, constitue les microcapsules.

1.2.2. Etapes de fabrications :

1. Préparation de la phase aqueuse

- Dans un bécher, on prépare la phase aqueuse en versant 20 ml d'eau distillée,
- On solubilise dans cette eau la quantité du copolymère indiquée dans le tableau 6,

Tableau 1.1 : Tableau représentant les quantités des polymères utilisées

Alginate	CMC	Gélatine	Xanthane
6%	(4:1 Alginate/CMC)	(4:1 Alginate/Gélatine)	(9:1 Alginate/Xanthane)
	(4:2 Alginate/CMC)	(4:2 Alginate/Gélatine)	(7:1 Alginate/Xanthane)
8%	(4:1 Alginate/CMC)	(4:1 Alginate/Gélatine)	(9:1 Alginate/Xanthane)
	(4:2 Alginate/CMC)	(4:2 Alginate/Gélatine)	(12:1 Alginate/Xanthane)

- On rajoute l'alginate du sodium et on laisse sous agitation jusqu'à la solubilisation complète,
- On rajoute le principe actif à une concentration de 1%,
- On disperse le CaCO_3 , en poudre fine rajoutée de façon à avoir un ratio 7,3% calcium/alginate et on complète par la quantité suffisante pour 30ml.

2. Préparation de la phase huileuse

- D'autre part, on prépare la phase huileuse, en rajoutant 1 ml de tween80 et 1g de span80 à 70 ml d'huile de vaseline et on laisse sous agitation jusqu'à la solubilisation du tensioactifs.
- Après la préparation des deux phases, on les chauffe à 40-60 °C.

3. Emulsification

On fait l'émulsification en versant la phase aqueuse dans le bécher contenant la phase huileuse et on laisse sous agitation pendant 15min.

4. Complexation des microcapsules

- Après la formulation de notre émulsion eau dans huile, on rajoute 20 ml de huile de vaseline contenant l'acide acétique glacial en volume (3,5 : acide/calcium) et on laisse sous agitation jusqu'à la solubilisation du CaCO_3 .
- On récupère les microcapsules de la phase huileuse par filtration, on les rince avec une solution du CaCl_2 à 15% après avec l'acétone pour éliminer toute trace d'huile.

Matrice des essais : Afin de choisir la meilleure formule de préparation des microcapsules, on a essayé de faire une matrice des essais où on fait varier la quantité du polymère et des copolymères en gardant le même procédé de fabrication :

Tableau 1.2 : Matrice des essais effectués en fonction du ratio alginate/copolymère

Essais	Alginate	Gélatine	CMC	Xanthan	PA	CaCO_3	Eau
1	6%	4 :1			1%	3:5 AC/Ca	Qsp 30ml
2	6%	4 :1			1%		
3	8%	4 :2			1%		
4	8%	4 :2			1%		
5	6%			9 :1	1%	3:5 AC/Ca	Qsp 30ml
6	6%			7 :1	1%		
7	8%			9 :1	1%		
8	8%			12 :1	1%		
9	6%		4 :1		1%	3:5 AC/Ca	Qsp 30ml
10	8%		4 :1		1%		
11	8%		4 :2		1%		
12	6%	4 :2	4 :2	9 :1	1%		

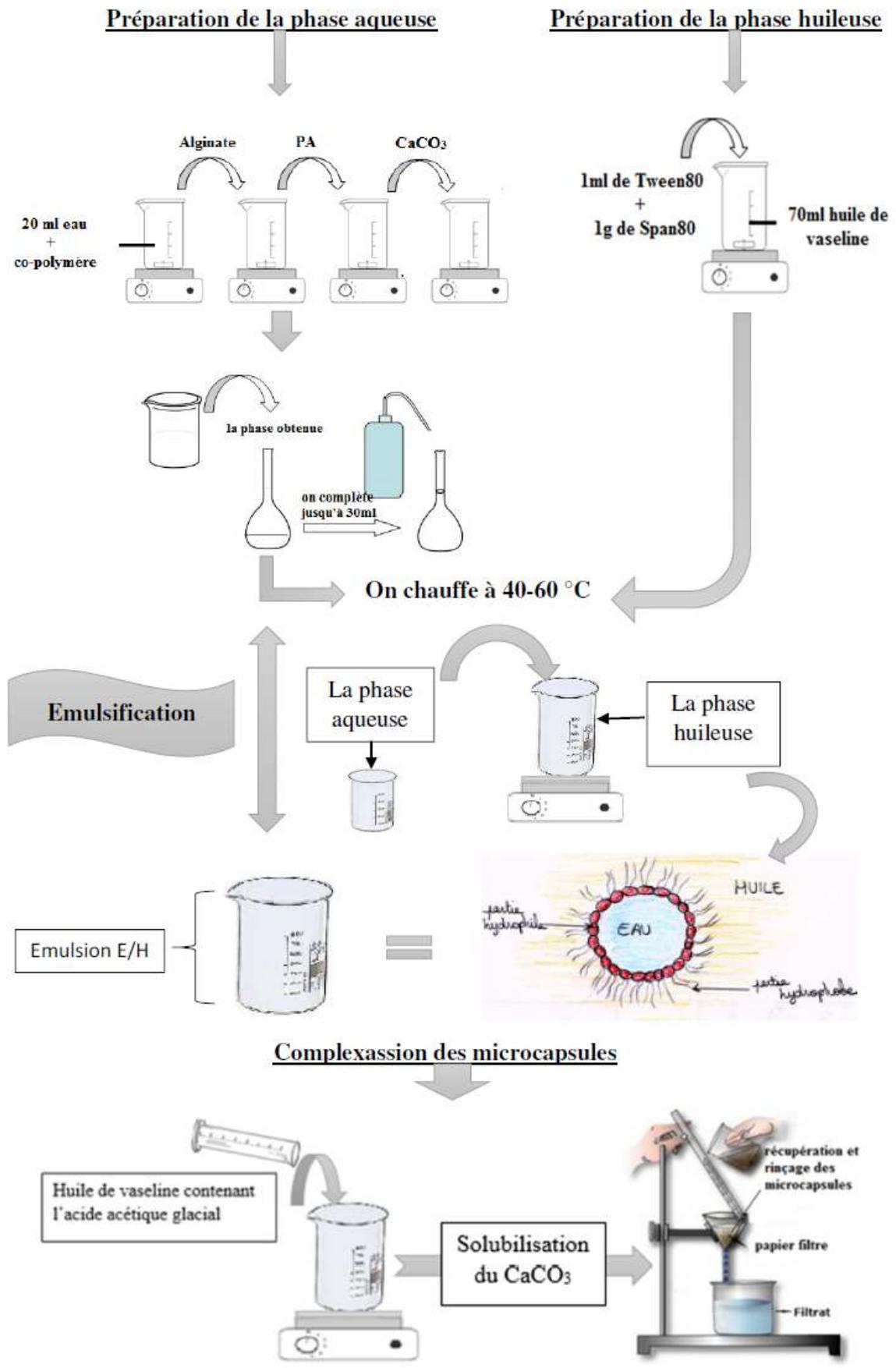


Figure 1.6 : Schéma représentatif du procédé de microencapsulation par émulsification

III. Résultats et discussion

III.1. Analyse microscopique

Les échantillons de microcapsules ont été analysés au microscope optique en étalant, avec précaution quelque gouttes de dispersion contenant les microcapsules, sur une lame en verre et on les observe directement.

Les figures ci-dessous présentent des exemples d'images que nous avons obtenu :

III.1.1. Alginate/ Gélatine : les photos microscopiques de quelques essais à base d'alginate et gélatine sont représentées ci-après :

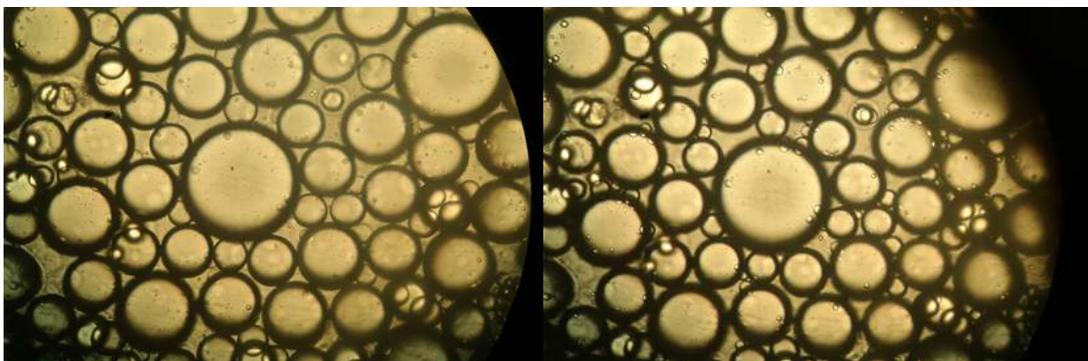


Figure 1.7 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 1 grossissement G : x 12.5

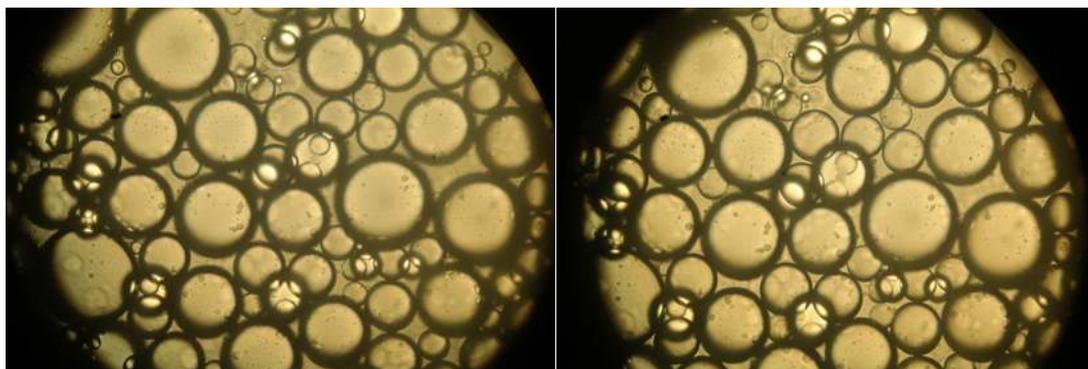


Figure 1.8 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 2 grossissement G : x 12.5

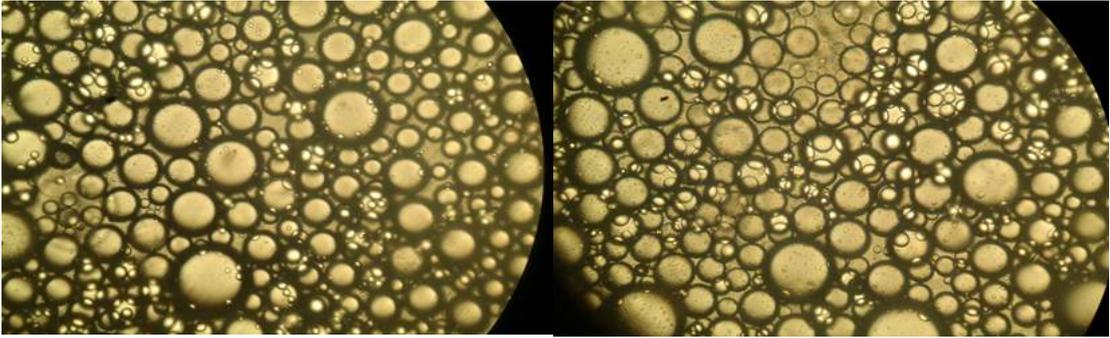


Figure 1.9 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 3 grossissement G : x 12.5

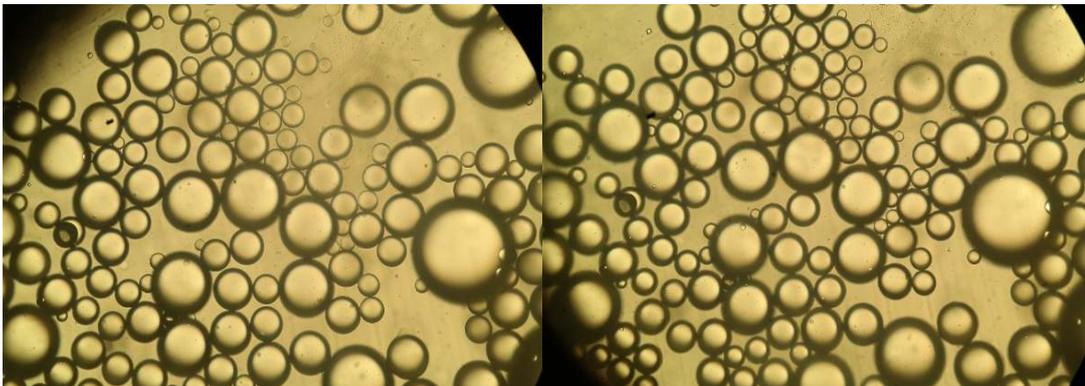


Figure 1.10 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 4 grossissement G : x 12.5

III.1.2. Alginate/ Xanthane :les photos microscopiques de quelques essais à base d'alginate et gomme xanthane sont représentées ci-après :

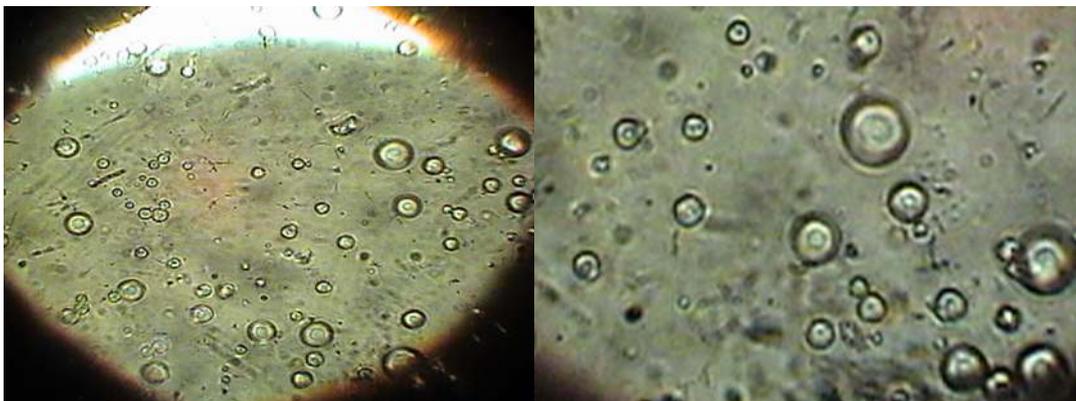


Figure 1.11 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 5 grossissement G : x 12.5

III.1.3. Alginate/ CMC :les photos microscopiques de quelques essais à base d'alginate et CMC sont représentées ci-après

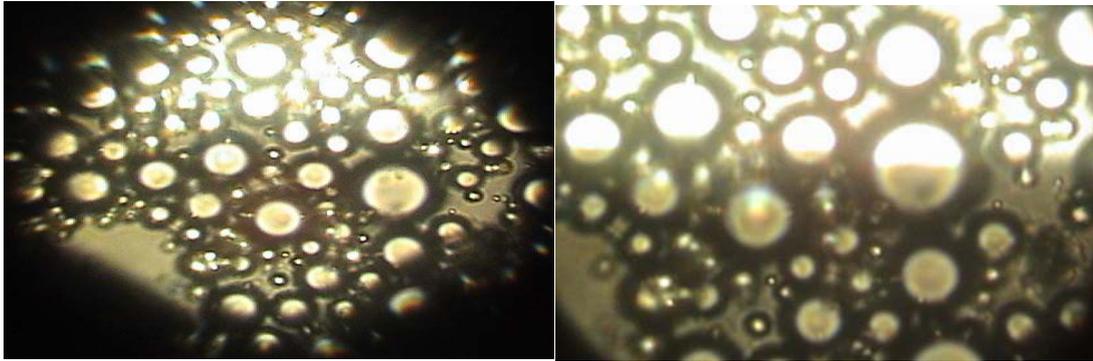


Figure 1.12 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 9 grossissement G : x 12.5

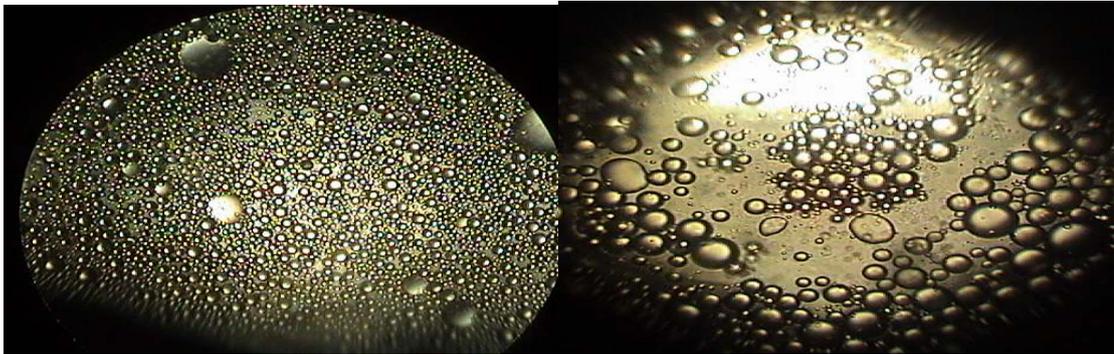


Figure 1.13 : Photo microscopique des microcapsules de l'essai 10 grossissement G : x 12.5

Commentaire :

Sur les figures précédentes, on peut observer (avec un grossissement G : x 12.5) la formation des microcapsules distinctes d'une forme sphérique et un diamètre variable. Ils sont sous forme des réservoirs constitués d'un cœur de principe actif entouré par une membrane de matériau enrobant.

On remarque que les microcapsules obtenues par Alginate/Gélatine et Alginate/CMC sont rentable et sont apparues clairement sphériques, régulières et plus rigides, tandis que pour celles obtenues par Alginate/Xanthane ont un faible rendement avec une paroi plus fragile.

III.2. Analyses granulométriques :

Les diamètres moyens exprimés en volume et en surface ainsi que les fractiles des différentes répartitions granulométriques des essais sont représentés dans le tableau ci-joint :

Tableau 1.3 : Tableau représentant les résultats des analyses granulométriques en μm

Essai	D [3,2]	D [4,3]	D (V, 0.1)	D (V, 0.5)	D (V, 0.9)
1	61.38	244.53	44.88	225.07	476.69
2	71.59	199.18	38.58	167.00	409.94
3	77.92	276.30	62.66	240.71	545.03
4	50.27	190.16	38.16	145.15	411.58
5	98.16	372.16	83.18	346.68	709.26
6	115.51	526.82	258.26	546.56	780.34
7	152.47	603.44	388.39	629.80	814.09
8	117.93	525.10	292.64	534.73	760.98
10	98.78	515.66	229.78	535.02	781.15

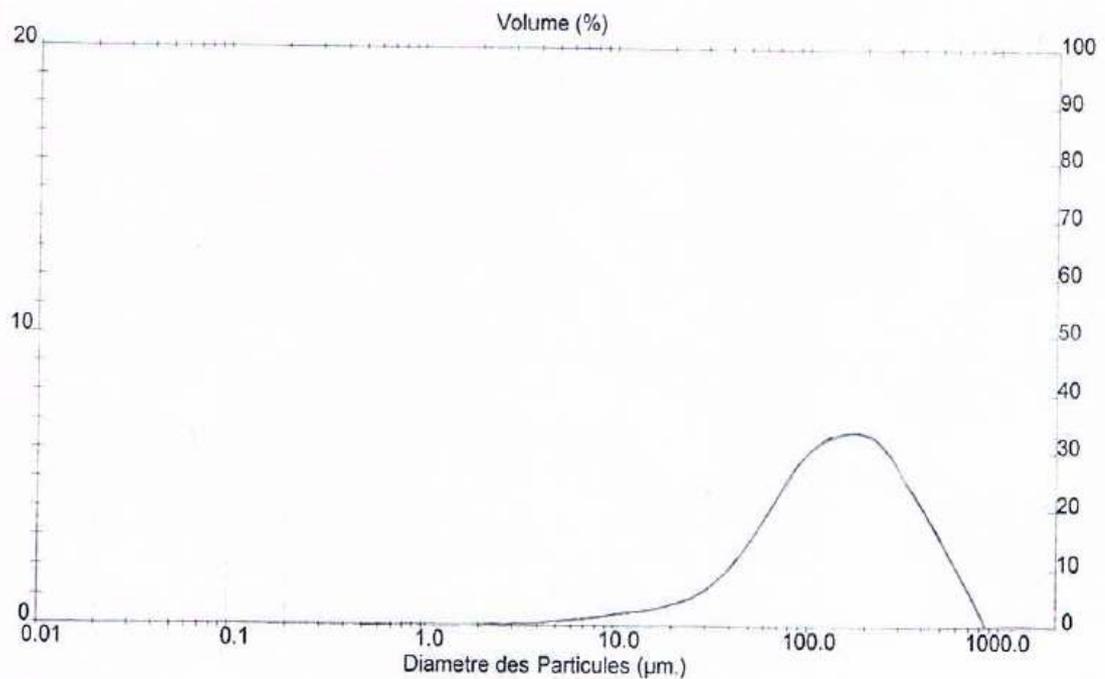


Figure 1.14 : Présentation graphique de la répartition granulométrique d'un essai 4

Le logiciel du granulomètre n'indique pas directement la distribution granulométrique des particules, mais leurs fractions volumiques dans différentes classes de taille.

Nos microcapsules sont considérées comme étant des particules sphériques, opaques et non poreuses.

A partir de ces données, il est possible de déterminer différentes tailles de particules telles que le d_{10} , d_{50} et le d_{90} , par exemple pour le d_{10} , il exprime que 10% des particules se situent en dessous de ce diamètre.

D'autres diamètres sont aussi beaucoup utilisés tels que le diamètre moyen en surface d_{32} (diamètre de Sauter) ainsi que le diamètre moyen en volume-poids d_{43} .

D'après les résultats obtenus, on remarque que les microcapsules formulées par le complexe Alginate/Gélatine représentent la plus petite taille des particules comprise entre 190 et 276 μm

La répartition granulométrique des microcapsules présente une distribution unimodale traduite par un seul pic présentant la majorité des populations des microcapsules.

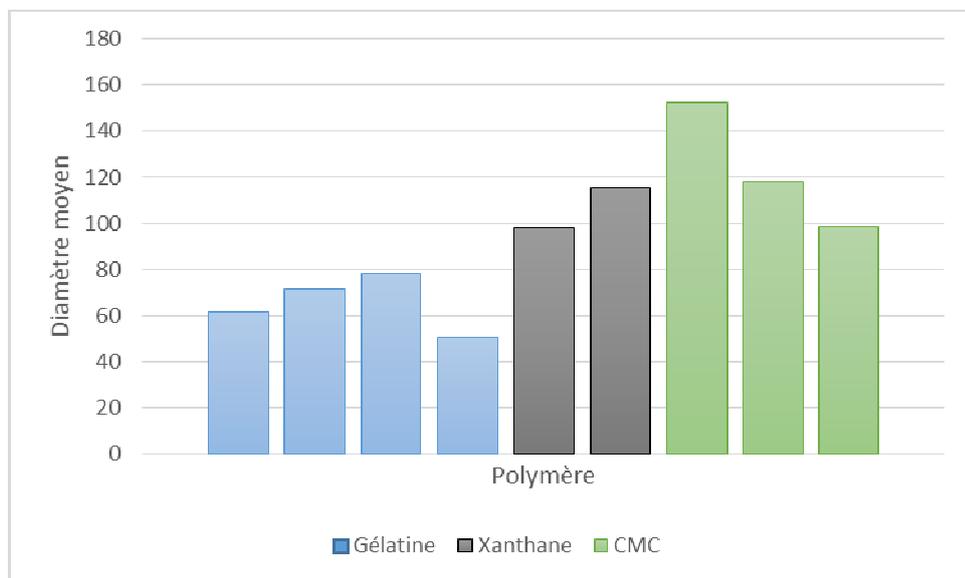


Figure 1.15 : Histogramme représentant les diamètres moyens D [4,3] en fonction des différents polymères

III.3. Zétamétrie :

Les potentiels électrocinétiques de quelques essais ainsi qu'un pic représentatif sont présentés si après :

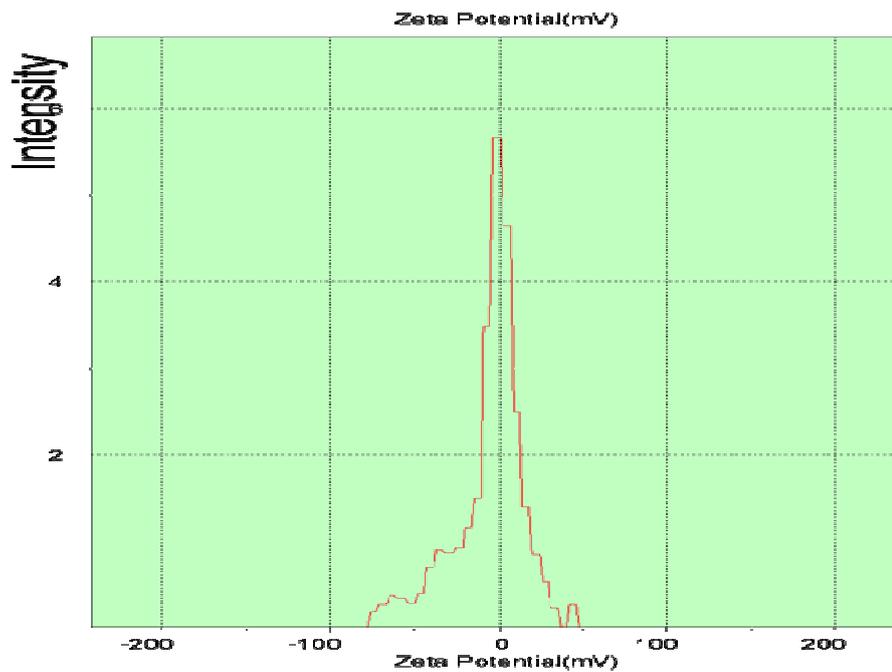


Figure 1.16 : Un pic représentatif du potentiel zêta des microcapsules de l'essai 12

Tableau 1.4 : Tableau représentant les résultats de la zétamétrie

Essai	Ψ_Z (mv)
2	18.2
6	21.4
9	-19.2
10	28.6
11	-10.4
12	-12.2

Commentaire : Les valeurs obtenues du potentiel zêta sont comprises entre 28 et -10 mv ce qui traduit la présence d'une certaine charge à la surface des microcapsules issues de la

charge globale du complexe formé entre le polymère alginate de sodium et le copolymère gélatine ou CMC.

III.4. Dissolution

III.4.1. Microcapsules Alginate/Gélatine : les résultats du test de dissolution donnant le pourcentage de libération du PA en fonction du temps sont renseignés dans le tableau ci-après :

Tableau 1.5 : Représentation des résultats de dissolution du complexe Alginate/ Gélatine

		1h	2h	3h	4h
Essai 1	DO	0.386	0.473	0.528	0.655
	%	59	72	81	100
Essai 2	DO	0.234	0.281	0.292	0.317
	%	74	89	92	100
Essai 3	DO	0.189	0.223	0.245	0.295
	%	64	76	83	100
Essai 4	DO	0.237	0.270	0.271	0.277
	%	86	97	98	100

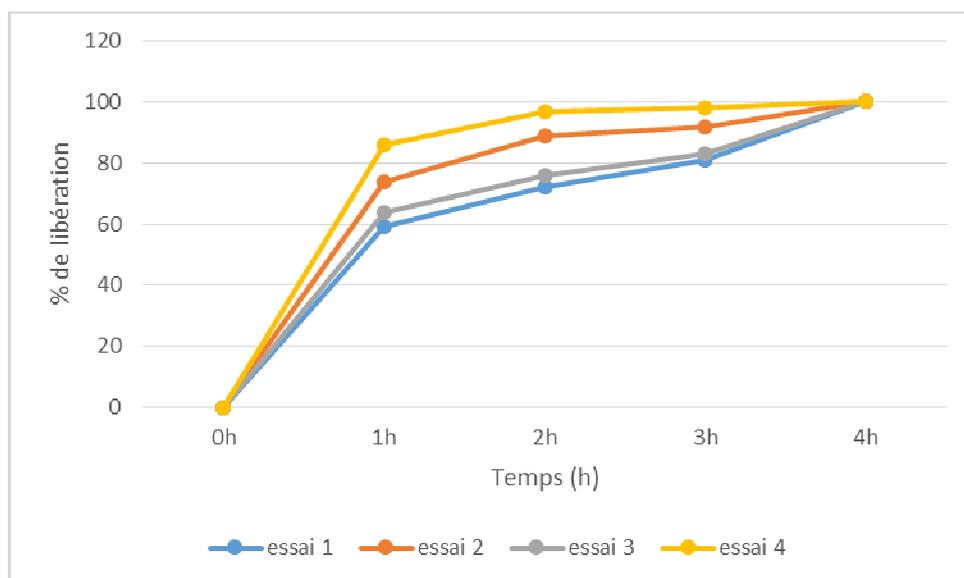


Figure 1.17 : Représentation graphique des résultats de dissolution des microcapsules Alginate/Gélatine

Commentaire : les profils de libération du principe actif à partir de microcapsules alginate/gélatine montrent une libération caractéristique d'une forme à libération prolongée avec les meilleurs résultats pour les essais 3 et 1 ou 80% sont atteints au bout de 3 heures.

III.4.2. Microcapsules Alginate/ Xanthane :

Les résultats du test de dissolution donnant le pourcentage de libération du PA en fonction du temps est renseigné dans le tableau ci-après :

Tableau 1.6 : Représentation des résultats de dissolution du complexe Alginate/Xanthane

		1h	2h	3h	4h
Essai 7	DO	0.165	0.184	0.200	0.254
	%	65	72	79	100
Essai 8	DO	0.138	0.162	0.190	0.233
	%	59	70	82	100

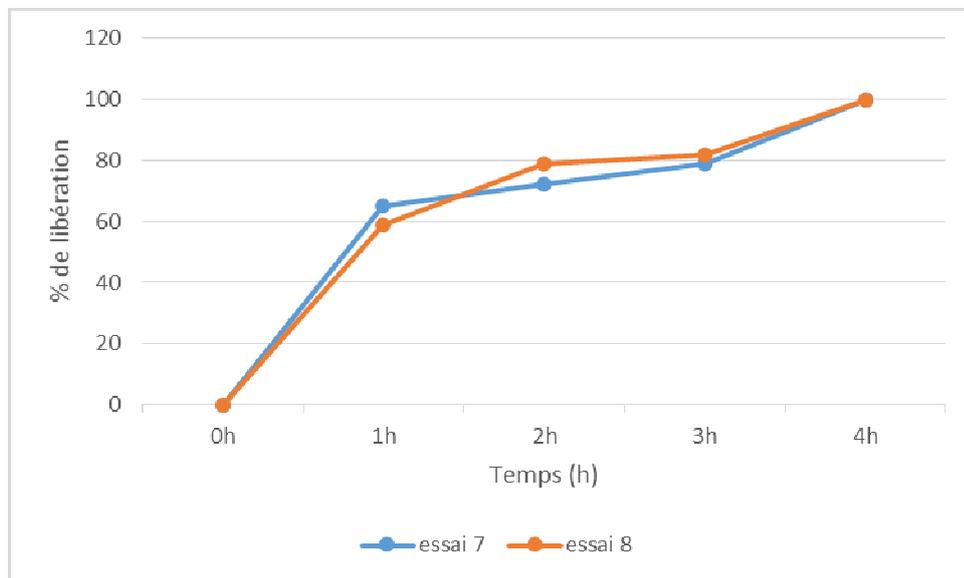


Figure 1.18 : Représentation graphique des résultats de dissolution des microcapsules Alginate/Xanthane

Commentaire : Selon ce graphe, on remarque une libération de type prolongé puisque un pourcentage de 80% de PA dissout est libéré pendant 3h et ce pour les différents ratios de polymère.

III.4.3. Microcapsules Alginate/ CMC :

Les résultats du test de dissolution donnant le pourcentage de libération du PA en fonction du temps est renseigné dans le tableau ci-après :

Tableau 1.7 : Représentation des résultats de dissolution du complexe Alginate/ CMC

		1h	2h	3h
Essai 9	DO	0.486	0.529	0.642
	%	78	82	100
Essai 10	DO	0.332	0.336	0.364
	%	91	92	100
Essai 11	DO	0.232	0.236	0.343
	%	68	69	100
Essai 12	DO	0.192	0.207	0.264
	%	73	78	100

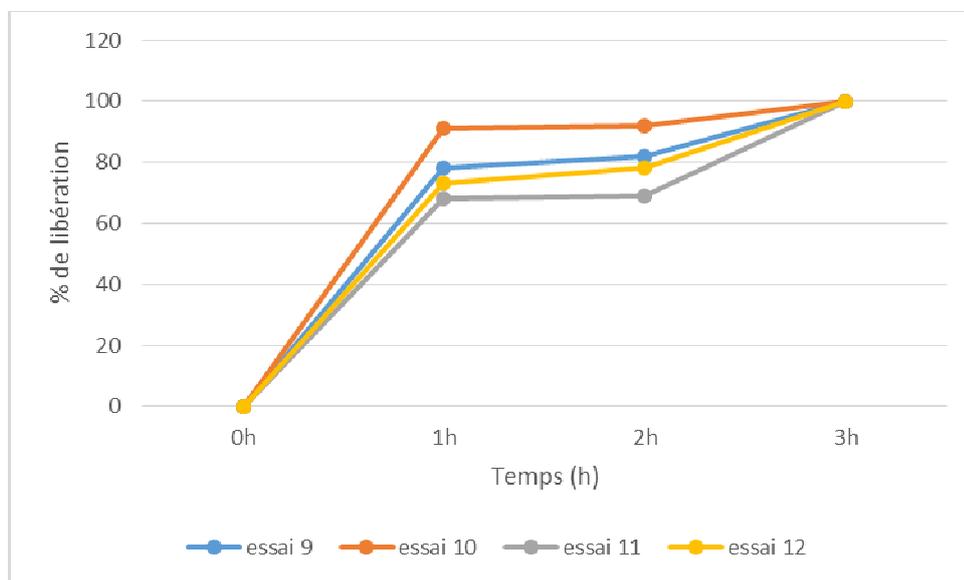


Figure 1.19 : Représentation graphique des résultats de dissolution des microcapsules Alginate/CMC

Commentaire : dans ce type de capsules alginate/CMC, on constate que la libération du PA est plus au moins rapide avec un taux de libération de 80% dans la première heure.

DISCUSSION :

A la lumière des résultats expérimentaux, nous avons obtenu des microsphères bien individualisées, de taille micrométrique globalement comprise entre 190 et 600 μm et de distribution granulométrique unimodale. Ceci témoigne que la technique de microencapsulation par émulsification aboutit à des microcapsules micrométriques, homogènes et reproductibles mais avec des différences notables entre les différents polymères utilisés. Des résultats semblables utilisant l'alginate par le procédé d'émulsification a fait aboutir à des capsules de taille micrométrique entre 68 et 108 μm dans un travail intérieur mené par Silva et al. [20]

En ce qui concerne l'effet de la nature du polymère sur la qualité des capsules, nous avons constaté que les diamètres les plus petits ont été enregistrés pour les capsules à base d'alginate/gélatine, avec un diamètre moyen de 190 μm .

Ceci peut être expliqué par les interactions ioniques entre les charges positives de la gélatine et les charges négatives de l'alginate, donnant naissance à un complexe de taille réduite néanmoins la concentration du polymère dans la même qualité de polymère semble ne pas affecter la taille des microcapsules, ce qui était montré par Silva et al.

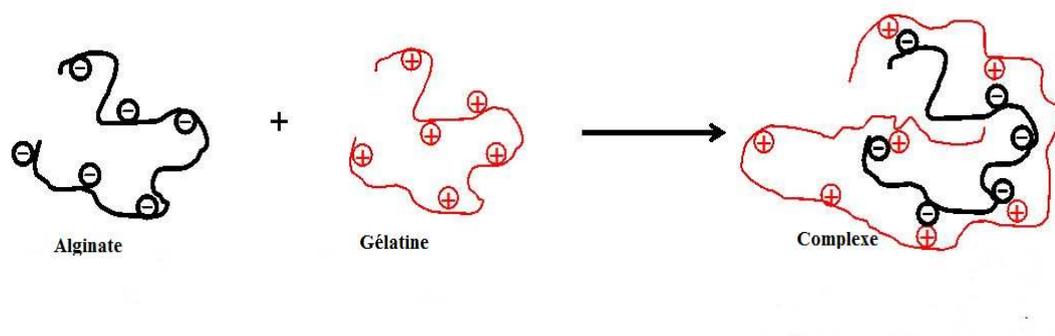


Figure 1.20 : Schéma représentant la formation du complexe alginate/gélatine

En discutant les profils de dissolution, on remarque qu'on a obtenu des résultats avec une libération prolongée qui peut arriver jusqu'à 4h selon le polymère utilisé, où le complexe alginate/gélatine a donné un effet retard meilleur qui était identique aux résultats obtenus dans un travail présenté par Silva et al où ils ont eu un profil de libération de 4h.

Ce travail reste acceptable en le comparant avec les résultats donnés par Mohamed Aly Kassem et al [21], où le profil de libération des microcapsules à base d'alginate et carbonate de calcium était 6h.

D'après les résultats obtenus concernant le complexe Alginate/Gélatine, on a remarqué qu'il a donné aussi une meilleure stabilité, d'où on peut confirmer que la gélatine est composée d'un certain nombre d'acides aminés hydrophobes (proline, leucine) et hydrophiles (sérine, arginine, etc), qui lui confèrent un caractère amphiphile.

La gélatine se présente sous forme de grains, qui une fois mis dans l'eau se mettent à gonfler. Pour que la gélatine soit solubilisée, il est nécessaire de la chauffer à des températures supérieures à 40°C.

- Pour des températures supérieures à 40°C, la gélatine présente une structure dite désordonnée, dans laquelle on retrouve en solution, un mélange de différentes fractions α , β , γ en conformation de pelotes statiques. Le système ainsi obtenu est une solution de gélatine, on dira également que la gélatine est à l'état sol (Bigi et al.,2004).
- Si l'on refroidit une solution de gélatine, un phénomène de gélification se met alors en place. Il s'agit là d'une des principales raisons de l'utilisation de la gélatine par les industriels. La gélification traduit une transition conformationnelle, c'est-à-dire le passage de l'état désordonné (pelote statistique) à l'état ordonné (hélice gauche).[22]

Le phénomène de gélification se traduit par une renaturation partielle des triples hélices de collagène, dépendant de la concentration initiale en gélatine et de la vitesse de refroidissement. Pour de très faibles concentrations ($C \sim 0,01\%$ en poids), la transition pelote-hélice se fait par repliement de la chaîne sur elle-même due à une prédominance de liaisons intramoléculaires. A des concentrations supérieures à 0,1%, la transition implique une agrégation des chaînes par formation de triples hélices interchaînes. (Djabourov et al., 1985)

Concernant la température, plus les solutions sont refroidies brutalement, plus le pourcentage de boucles et de repliement des chaînes serait important (Harrington & Rao,

1970). Ce changement de conformation observé dans les solutions de gélatine lui confère des propriétés bien spécifiques.

Propriétés technologiques et caractéristiques de la gélatine :

Le comportement physico-chimique de la gélatine est principalement déterminé par la séquence en acides aminés de la molécule, par sa structure spatiale, sa distribution en masses moléculaires, ainsi que par les conditions du milieu (pH, force ionique et la réaction avec d'autres composés). Les propriétés de la gélatine peuvent être divisées en deux groupes. Le premier associé aux propriétés gélifiantes de la gélatine (force en gel, viscosité, etc.) et le second plutôt lié aux propriétés de surface de la gélatine.

- Les propriétés associées à la gélification sont principalement la formation du gel, la texturation, et l'effet épaississant. Ces propriétés sont reliées principalement à la viscosité, à la structure, à la masse moléculaire et à la température du système. Le refroidissement d'une solution de gélatine conduit à la formation d'un gel réversible. Cette réversibilité théoriquement illimitée du processus de gélification est de loin la plus importante propriété technologique de la gélatine.
- Les propriétés de surface sont basées sur le fait que les chaînes latérales de la gélatine, comme celles de toutes les protéines, ont des groupements chargés et que certaines parties des séquences aminés de la molécule, contiennent des acides aminés hydrophiles ou hydrophobes. Les deux parties hydrophile et hydrophobe ont tendance à migrer vers la surface, ce qui réduit la tension superficielle de la solution aqueuse. Dans le même temps, la gélatine a plusieurs propriétés qui protègent et stabilisent la surface formée. Cette propriété multifonctionnelle de la gélatine est utilisée dans la production et la stabilisation des mousses et émulsions. Ce qu'il explique la stabilité des microcapsules obtenues à partir de la gélatine.

La gélatine forme des solutions colloïdales avec l'eau, solution dans laquelle le solvant est un liquide et le soluté un solide dispersé de manière homogène sous forme de très fines particules, la préparation étant soit un sol, soit un gel. Elle est donc un « hydrocolloïde ». Ces derniers sont souvent utilisés dans l'industrie alimentaire pour leurs fonctionnalités. Toutefois, un hydrocolloïde seul, est incapable de remplir, toutes les fonctions désirées,

mais en comparaison avec celles d'autres hydrocolloïdes (alginates, carraghénanes, etc.), les fonctions de la gélatine sont beaucoup plus larges (pouvoir gélifiant, épaississant) ce qui traduit les résultats de notre travail. [22]

CONCLUSION

Dans ce travail, dont le but était d'étudier le procédé de microencapsulation d'un principe actif médicamenteux par émulsification, on a créé une matrice des essais où on a choisi de différents polymères avec des ratios distincts selon la biodégradabilité, la bonne tolérance par l'organisme, la non toxicité et aussi la disponibilité des matières utilisées.

Suite à une série des essais, on a observé une formation des microcapsules, d'une morphologie sphérique et un diamètre variable, sous forme de réservoirs constitués d'un cœur de principe actif entouré par une membrane de matériau enrobant.

On remarque que les microcapsules obtenues par Alginate/Gélatine et Alginate/CMC sont rentables et sont apparues clairement sphériques, régulières et plus rigides, tandis que pour celles obtenues par Alginate/Xanthane ont un faible rendement avec une paroi plus fragile.

Afin de vérifier la distribution granulométrique des microcapsules préparées, on a fait une analyse par laser, qui a donné une répartition des diamètres qui se varient selon le polymère utilisé, où la série du complexe Alginate/Gélatine a représenté la plus petite taille des particules qu'elle était comprise entre 190 et 276 μ m.

Après l'étude du potentiel zêta, on a eu des valeurs comprises entre 28 et -10 mv ce qui traduit la présence d'une certaine charge à la surface des microcapsules issues de la charge globale du complexe formé entre le polymère alginate de sodium et le copolymère gélatine ou CMC.

A la fin, on a fait une étude concernant les profils de libération du principe actif à partir des microcapsules préparées par la technique d'émulsification, et on a trouvé qu'elle s'agit d'une libération prolongée qui donne des meilleurs résultats avec le complexe alginate/gélatine où 80% sont atteints au bout de 3 heures.

D'après les résultats obtenus, et les travaux qui ont été déjà fait dans ce contexte, on peut constater que la meilleure formule pour l'optimization du procédé de microencapsulation par émulsification est celle qui contient le complexe alginate/gélatine, que ce soit pour la morphologie, la distribution granulométrique, la stabilité ou le profil de libération.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

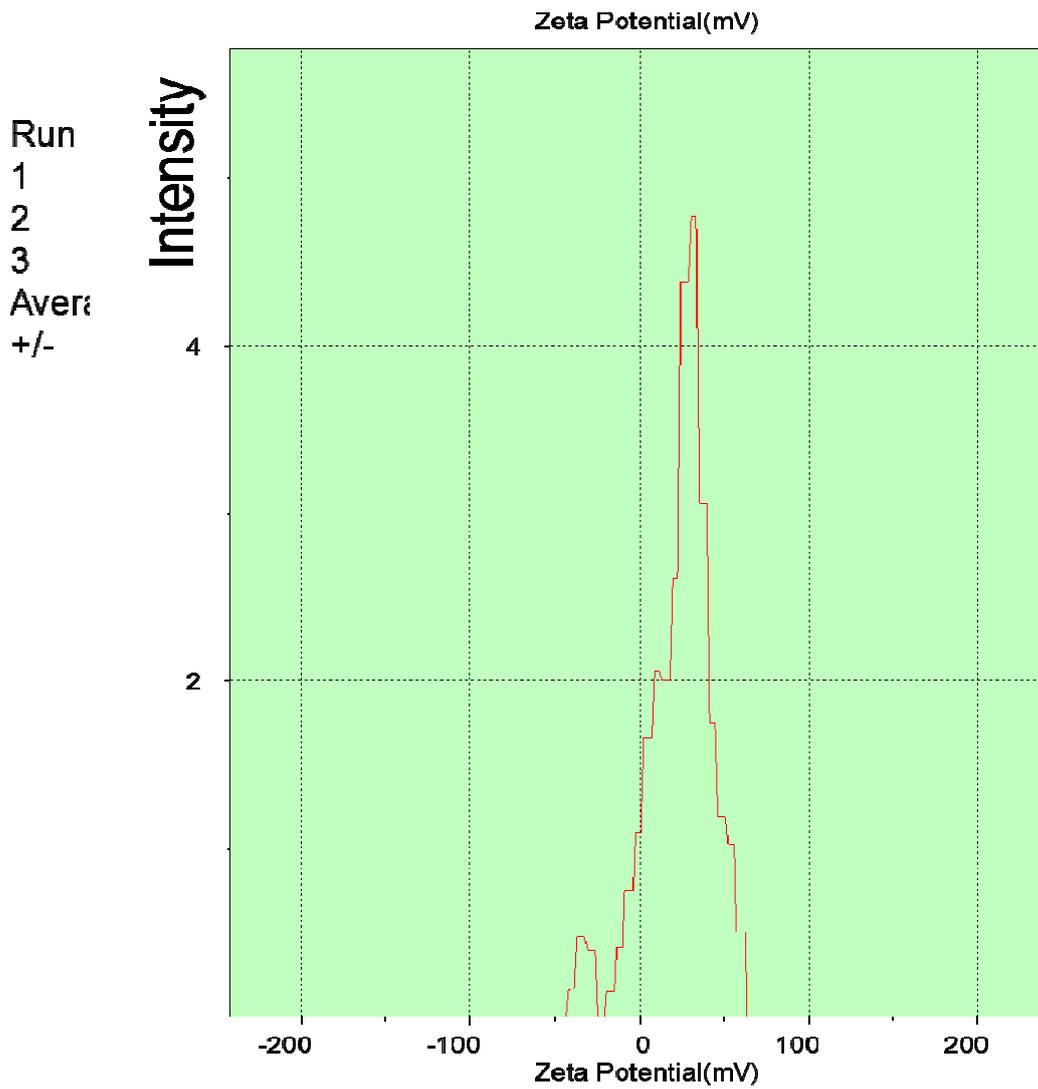
- [1]. J. Richard et J. Benoit, (2000) ; «microencapsulation» ; Techniques de l'ingénieur
- [2].C.Belouadeh,(juin 2012), «Contribution à l'élaboration des matériaux à changement de phase par microencapsulation (Application au textile)», Master académique, Université KasdiMerbah Ouargla
- [3]. L'innovation PRONEEM[®], technologie brevetée dans le monde entier, 2001
- [4]. Caroline MATHIEU ; (janvier 2012), «Le CO2 supercritique : un fluide prometteur dans la formulation pharmaceutique», Thèse de doctorat, université Henri Poincare - Nancy 1
- [5]. Finch et Bodmeier (2005), Madene et al. (2006), Vandamme et al. (2007)
- [6]. Defence Science Journal, Vol. 59, No. 1, (January 2009), pp. 82-95 © 2009, DESIDOC
- [7]. Mickaël Devassine, Responsable R&D – CATALYSE ; (2005), «la microencapsulation : une nouvelle approche», Conférence CARMA - IB SUD
- [8]. krasaekoopt et al(2003)
- [9]. Pharmacopée française 1987
- [10]. Hélène Debas ; (2009), «émulsification en systèmes microstructurés», Thèse de doctorat, université Nancy 1
- [11]. Marie-Claude Martini,GérardPeyrefitte,JérômeCamponovo, (2008), Esthétique Cosmétique CAP, BP/Bac Pro
- [12]. Caroline LABOULLE ; (juillet 2012), «granulométrie et exemples d'impacts en fabrication», Thèse de doctorat, Université de Lille 2
- [13]. Jean Lachaise et Jean Louis Salager, «Méthodes d'analyses granulométriques Laboratoire de formulation, interfaces, rhéologie et procédés», CahierFIRP N°F552-A, module d'enseignement en phénomènes interfaciaux
- [14]. Alginate de sodium,Hand book

- [15]. Jean-François Argillier, David Pasquier, «Méthode de traitement des réservoirs pétroliers par injection de nanoparticules contenant un additif anti dépôts minéraux», Patent, (2007)
- [16]. Marie-Ève Bertrand, (2008), «Etude des propriétés gélifiantes et viscosifiantes de systèmes mixtes isolat de protéines de lactosérum-polysaccharides en conditions associatives», Thèse de doctorat, Université Laval
- [17]. Marina Paolucci et al, «Development of Biopolymers as Binders for Feed for Farmed Aquatic Organisms», article, Environmental Sciences, University of Sannio Italy
- [18]. Pharmacopée Européenne 2008
- [19]. Nadine PIERAT, (2010), «Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation», Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré - Nancy 1
- [20]. Catarina M. Silva, (2006), «Insulin encapsulation in reinforced alginate microspheres prepared by internal gelation», Portugal
- [21]. Mohamed Aly Kassem et al, «Preparation and Evaluation of Certain Hydrophilic Drug-Loaded Microspheres», international research journal of pharmaceuticals
- [22]. Khalid Rbil, (juillet 2010), «Formation d'agrégats de hauts poids moléculaires dans la gélatine et comportement en solution aqueuse», Thèse de doctorat, Université Toulouse

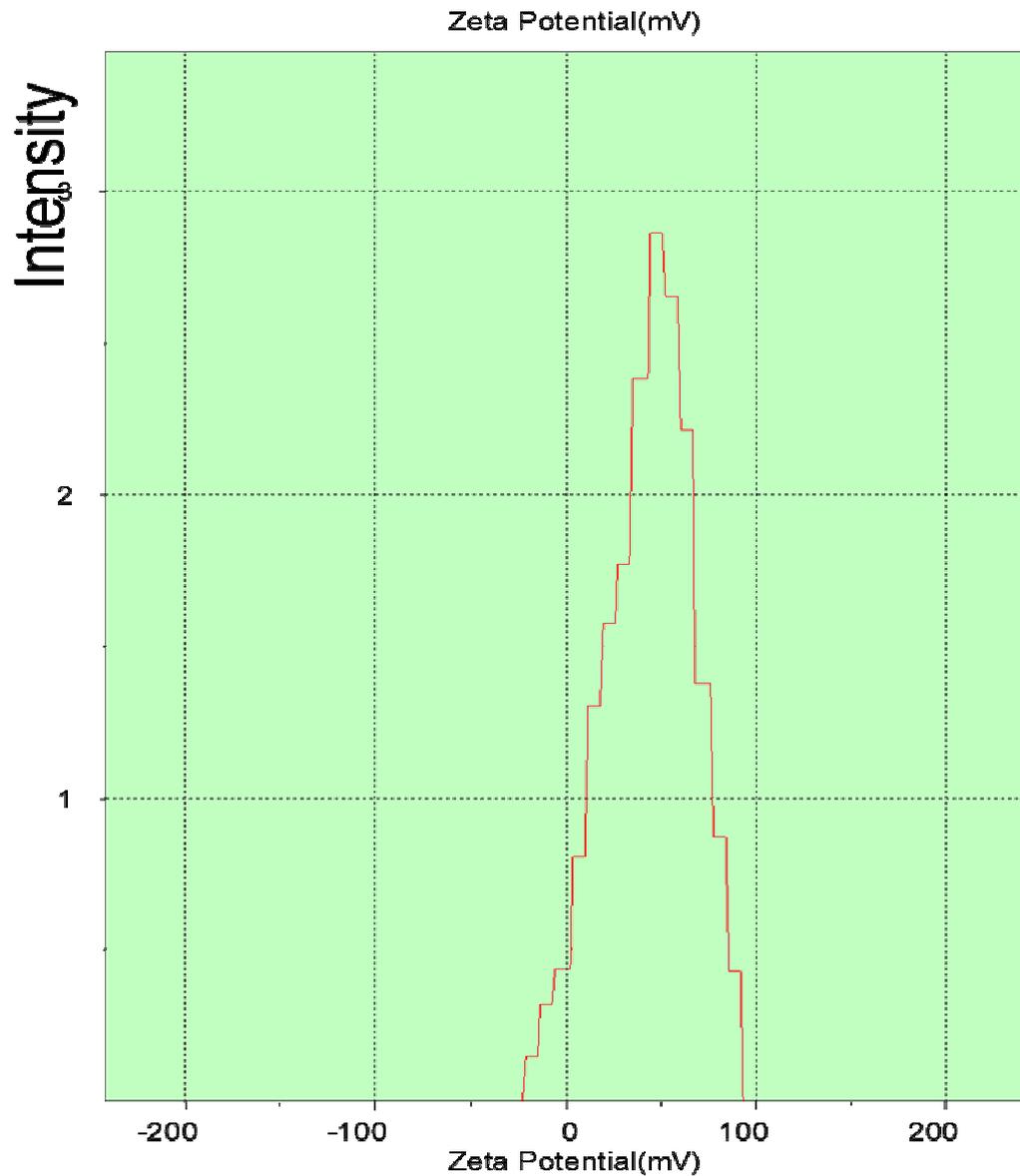
ANNEXE

RESULTATS OBTENUS DANS LA ZETAMETRIE ET LA GRANULOMETRIE

Résultats de la zétamétrie de l'essai 2

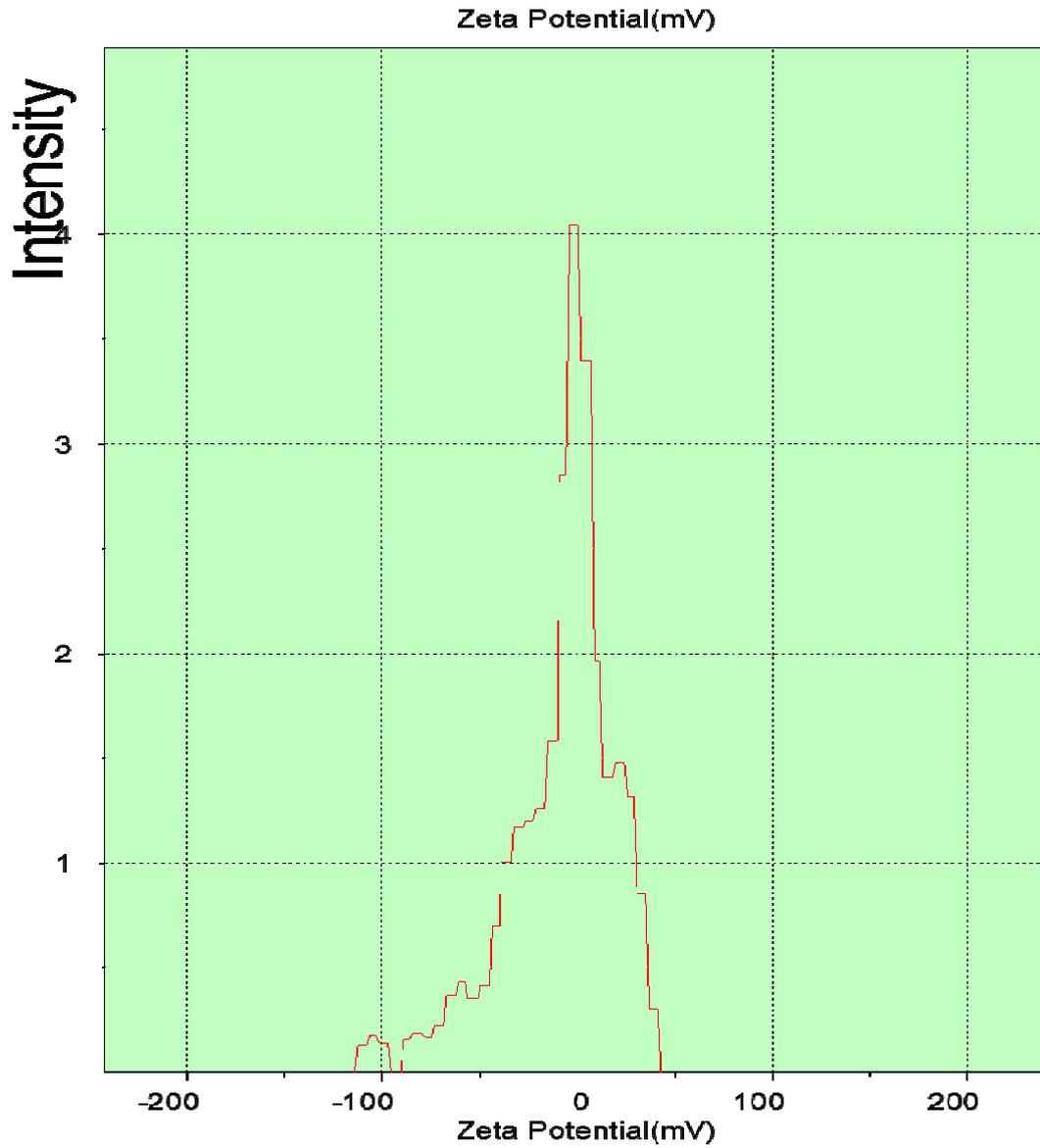


Résultats de la zétamétrie de l'essai 6 :



Run	Pos.	KCps	Mob.	Zeta	Width	Time
1	50.0	88.2	0.382	12.4	26.1	12:40:49
2	50.0	60.0	-0.055	-1.8	34.1	12:41:03
3	50.0	65.7	1.357	44.0	18.9	12:41:17
Average		71.3	0.561	18.2	26.4	
+/-		14.9	0.722	23.4	7.6	

Résultats de la zétamétrie de l'essai 11



Run	Pos.	KCps	Mob.	Zeta	Width	Time
1	50.0	65.6	-0.239	-7.7	35.7	13:50:29
2	50.0	136.7	-0.451	-14.5	30.9	13:50:44
3	50.0	268.2	-0.280	-9.0	29.7	13:50:58
Average		156.8	-0.323	-10.4	32.1	
+/-		102.8	0.112	3.6	3.2	