

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abderrahmane Mira-Bejaia

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



MEMOIRE DE FIN DE CYCLE

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Génie des Procédés

Option

Génie Pharmaceutique

Présenté par

DJERADA Thiziri & CHIKHI Djamila

Thème

***Microencapsulation d'un anti-inflammatoire par
Coacervation Complexe***

Promotrice : D^r BOUCHAL FATIHA

Jury composé de :

Président de jury : M^{me} Senhadji ounissa

Examineur : M^{me} Hamour Noura

2019-2020

Remerciements

Nos remerciements vont tout premièrement à Dieu tout puissant pour la volonté, la santé et la puissance qu'il nous a donnée durant toutes ces années d'études.

Nous sommes très heureuses de témoigner notre profonde estime à notre encadreur **M^{me} BOUCHAL F**, nous lui sommes très reconnaissantes de nous avoir fait bénéficier de ces compétences scientifiques et d'avoir proposé et dirigé ce travail

Nos remerciements vont également au chef du département **Monsieur S. Fatmi**, ainsi qu'à tous les enseignants qui ont contribués à notre formation.

Je remercie vivement à **M^{me} senhadji ounissa**, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury et de juger notre travail ainsi que pour sa contribution dans notre formation. Nous tenons à témoigner notre grande reconnaissance à **M^{me} hamour Noura**, pour avoir accepté de participer à ce jury, et d'avoir accepté d'examiner notre travail malgré ses nombreuses obligations.

Thiziri & Djamila

Je dédie ce travail à :

A mes très chers parents.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel, ma considération et ma gratitude pour les innombrables sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Maman Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance, Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux formulés, bien que je ne vous acquitte jamais assez.

Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mes frères adorés Faham et hamou

Mes sœurs chéries, souhila, Lamia et sa petite famille (souha, dyhia, maya, et eline) et ma nièce nilia qui peinent toujours le sourire sur mon visage.

A mon beau-frère lyamin

A ma cousine hania et tous mes cousins.

Toute ma famille.

Tous mes ami(e)s (wassila, kenza et malika), pour tout ce qu'on a partagé ensemble, ma chère binôme et ami chikhi djamila

Et tous ceux qui me sont chers...

Thiziri

A ma famille surtout surtout ma chère sœur et mère que dieu les bénisses, mes amis surtout ma copine meddah et Djerada

A tous ceux qui m'ont aide, de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Chikhi

Table des matières

Dédicaces	i
Remerciements	ii
Sommaire	iii
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	v
Introduction générale	vi

Chapitre I: Anti-inflammatoires

I.1. Généralités sur la réaction inflammatoire	03
I.1.1. Définition d'une inflammation.....	03
I.1.2. Les phases d'une inflammation.....	04
I.1.3. Les types d'une inflammation.....	07
I.1.4. Les médiateurs de l'inflammation.....	12
I.2. Thérapeutique de l'inflammation	14
I.2.1. Les anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS).....	14
I.2.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).....	16
I.2.3 Diclofenac de sodium.....	22

Chapitre II : Systèmes à libération modifiée

II.1. Introduction	26
II.2. Généralités sur la voie orale	26
II.3. Notions de biopharmacie	28
II.4. Formes à libération modifiée	29
II.4.1. Libération prolongée.....	29
II.4.2. Libération retardée.....	33
II.4.3. Libération accélérée.....	33
II.4.4. Libération contrôlée.....	34
II.4.5. Libération ciblée.....	35
II.5. Libération et Mécanisme de résorption d'un principe actif	35
II.6. Conclusion	36

Table des matières

Chapitre III: Encapsulation

III.1. Introduction	37
III.2. Historique	37
III.3. Définition	38
III.4. Différents types d'encapsulation	38
III.4.1. La micro-encapsulation.....	38
III.4.2. La nano-encapsulation.....	40
III.5. Objectifs de la micro-encapsulation et domaines d'application	41
III.6. Procédés d'encapsulation	43
III.6.1. Procédés chimiques	46
III.6.2. Procèdes mécaniques.....	48
III.6.3. Procédés physico-chimiques	50

Chapitre IV: Micro-encapsulation par coacervation complexe

IV.1. Introduction	54
IV.2. Historique	54
IV.3. Principe de la coacervation complexe	55
IV.4. Formation du coacervat	56
IV.5. Nature des interactions entre les constituants d'un coacervat	56
IV.5.1. Interactions électrostatiques.....	57
IV.5.2. Interactions non-électrostatiques.....	57
IV.6. Formations des complexes	60
IV.7. Paramètres physico-chimiques influençant la formation des coacervats ...60	
IV.7.1. Influence du pH.....	60
IV.7.2. Influence de la force ionique.....	61
IV.7.3. Influence de la densité de charge des macromolécules.....	62
IV.7.4. Influence des paramètres physiques sur la coacervation complexe.....	63
IV.8. Caractéristiques du coacervat	64
IV.9. Mécanisme de la coacervation complexe	65
IV.10 Conclusion	67

Table des matières

Chapitre V: Les bios-polymères

V.1. Introduction	68
V.2. Polymères naturels utilisés pour l'encapsulation d'un principe actif	69
V.2.1. Alginate de sodium.....	70
V.2.2. Chitosane.....	72
V.2.3. Gélatine.....	74
V.2.4. Amidon.....	78
V.3. Conclusion.....	82

Chapitre VI: Etude de cas sur le Diclofénac de sodium

1. Objectif de l'étude	83
2. Matériel et Méthodes	83
2.1. Matières premières.....	83
2.2. Equipements de préparation.....	85
2.3. Equipements de contrôle.....	85
2.4. Technique d'encapsulation.....	86
2.5. Méthodes de caractérisation.....	87
2.5.1. Réalisation du test de dissolution.....	87
2.5.2. Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible.....	88
2.5.3. Analyse par Spectroscopie Infrarouge.....	88
3. Résultats et discussions	88
3.1. Caractérisation biopharmaceutique.....	88
3.2. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge.....	91
Conclusion de l'étude.....	95
Conclusion générale	96

Listes des figures

Chapitre I : Les anti-inflammatoires

Figure I.1:Exemple extérieure d'une réaction inflammatoire

Figure I.2:Schéma général des étapes d'une réaction inflammatoire

Figure I.3:Schéma détaillé d'une réaction inflammatoire

Figure I.4:Phase d'initiation

Figure I.5:Phénomènes de la réaction vasculo-exsudative

Figure I.6: Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins

Figure I.7:L'homéostasie tissulaire dans le cas de l'inflammation aiguë (A) et de l'inflammation chronique (B)

Figure I.8: Schéma représentant l'action des AINS au sein des COX

Figure I.9:Structure chimique du diclofénac

Chapitre II: Systèmes à libération modifiée

Figure II.1: L'anatomie du tractus gastro-intestinal et ses particularités

Figure II.2: Représentation schématique du devenir d'un principe actif dans l'organisme

Figure II.3:la Forme galénique solide à libération prolongé

Figure II.4:comprimé enrobé

Figure II.5:Représentation du profil de libération prolongée

FigureII.6: Représentation schématique de la libération d'un PA incorpore dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion

Figure II.7: Diffusion à travers un film d'enrobage

Figure II.8:Représentation des différents profils de libération

Figure II.9:Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule.

Chapitre III : Encapsulation

FigureIII.1:Evolution du nombre d'articles scientifiques et de brevets publiés parannée dans le domaine de la micro-encapsulation

FigureIII.2:Types de l'encapsulation

Figure III.3: Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage représentant des coupes de: à gauche microsphère, à droite ; microcapsule

Figure III.4: Représentation d'une nanoparticule

Figure III.5: Intérêts de l'encapsulation dans le domaine de la santé

Figure III.6: Domaines d'application de la micro-encapsulation

Figure III.7: Les différents procédés d'encapsulation

Figure III.8: Mécanisme de la polycondensation interfaciale

Figure III.9: Les étapes de la polymérisation interfaciale

Figure III.10: Formation d'un film d'enrobage par spraycoating sur des particules solides

Figure III.11: Les différents mécanismes (1-5) de formations des gouttelettes

Figure III.12: Principe du procédé de micro-encapsulation par évaporation du solvant

Figure III.13: Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique

Figure III.14: Etapes de l'encapsulation par coacervation

Figure III.15: Etapes de l'encapsulation par coacervation complexe

Chapitre IV: Micro encapsulation par coacervation complexe

Figure IV.1: Représentation schématique du principe d'encapsulation par coacervation

Figure IV.2: Schéma présentant des complexes de gomme d'acacia et de bêta-lactoglobuline

Figure IV.3: Influence du pH sur le rendement de coacervation des complexes dans des mélanges gélatine / gomme d'acacia à une concentration totale en polymères 1 % gélatine A (type acide), gélatine B (type basique)

Figure IV.4: Influence de la force ionique sur le maximum de coacervation complexe dans des mélanges gélatine/gomme d'acacia à une concentration totale en bio polymère de 1 % gélatine A (type acide), gélatine B (type basique)

Figure IV.5: Schéma de l'enchaînement des différentes phases du mécanisme de coacervation complexe dans un mélange constitué d'un polycation linéaire et de micelles polyanioniques de surfactants

Figure IV.6: Variation de l'énergie libre d'un mélange ternaire caractérisé par une température critique d'incompatibilité basse en fonction de la fraction volumique en polymères

Chapitre V : Biopolymère utilisé pour l'encapsulation d'un médicament

Figure V.1: Les différentes familles de polymères biodégradables

FigureV.1:la structure chimique d'alginate de sodium

Figure V.2:la structure chimique du chitosane

Figure V.3: Utilisation du chitosan dans différentes formes de vecteurs de principe actif et leurs méthodes de préparation

Figure V.4:Images montrant la structure fibreuse du collagène 63 constituant de base de la gélatine

Figure V.5:représentation chimique de la structure typique de la gélatine

FigureV.6:schéma représentant le modèle de l'encapsulation des principes actifs par la gélatine

Figure V.7:Origine botanique de l'amidon d'après International Starch Institute

Figure V.8:Schéma simplifié de la structure chimique de l'amylose

Figure V.9:Structure hélicoïdale gauche de l'amylose

Figure V.10:(A)Structure chimique de l'amylopectine, (B)Chaîne ramifiée d'amylopectine

Figure V.11: Secteur d'application de l'amidon

ChapitreVI: Etude cas sur le Diclofénac de sodium

Figure VI.1: Courbe d'étalonnage du Diclofénac de sodium (pH = 6,8)

Figure VI.2: Profils de dissolution à pH= 6,8 microparticules préparées

Figure VI.3: Spectre infrarouge du diclofénac de sodium

Figure VI.4: Spectre infrarouge de l'alginate de sodium

FigureVI.5:Spectre infrarouge du chitosane

FigureVI.6:Spectre infrarouge de l'essai 1

FigureVI.7:Spectre infrarouge de l'essai 3

Liste des tableaux

Chapitre I : Les anti-inflammatoires

Tableau I.1: Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires

Tableau I.2: Principaux effets indésirables des AIS

Tableau I.3: Les différentes familles d'AINS

Tableau I.4: Propriétés physicochimiques du diclofénac sodique

Chapitre III : Encapsulation

Tableau III.1: Méthodes d'encapsulation

Chapitre V : Biopolymère utilisé pour l'encapsulation d'un médicament

Tableau V.1: Présente les principes polymères d'origine Natural

Tableau V.2 : présentation de quelques polymères synthétique

Chapitre VI: Etude cas sur le Diclofénac de sodium

Tableau VI.1: Propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium

Tableau VI.2 : Propriétés physico-chimiques de l'alginate de sodium

Tableau VI.3 : Propriétés physico-chimiques du chitosane

Tableau VI.4 : Matrice des essais de formulation

Tableau VI.5 : Principales bandes d'absorption du Diclofénac de sodium

Tableau VI.6 : Principales bandes d'absorption de l'alginate de sodium

Tableau VI.7 : Principales bandes d'absorption du chitosane

Liste des abréviations

AIS : Anti-inflammatoire Stéroïdien

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

BCS: Classification des produits Biopharmaceutiques

C5a: Compliment actif

COX : Cyclooxygénase

CV : Cardiovasculaire

DCI: Dénomination Commune Internationale

E401: Epaississant

FDA: Food and Drug Administration

IUPAC: Union Internationale de la Chimie Pure et Appliquée

GI: Gastro-Intestinal

LTB4: leucotriene b4

LTC4: leucotriene C4

LTD4: lymphocyte T4

LTE4: leukotriene E4

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGE2: Prostaglandine 2

PA : Principe actif

TD: Tractus digestif

USP : United State Pharmacopea

Introduction générale

Introduction générale

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques pour différentes voies d'administration [1]. Généralement, la voie orale est la plus commode et la plus utilisée mais présente quelques inconvénients lorsqu'il s'agit d'administrer des principes actifs qui sont caractérisés par une faible biodisponibilité et qui sont peu stables en milieu physiologique.

Pour cela; de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées afin d'augmenter la biodisponibilité orale des médicaments de certains principes actifs. Il s'agit de l'encapsulation du principe actif dans des matériaux polymères biodégradables.

En général, à l'industrie pharmaceutique, l'encapsulation vise à réduire la toxicité et les effets secondaires d'un principe actif, à augmenter sa solubilité et/ou sa stabilité et à favoriser une libération dans l'organisme. Elle permet surtout de réduire l'irritation du tractus gastro-intestinal due à des médicaments administrés par voie orale [2].

Parmi les biopolymères, les polysaccharides font partie des polymères les plus utilisés pour la libération contrôlée d'un principe actif. Ils sont généralement caractérisés par des propriétés de gonflement, ils se situent dans la catégorie des hydrogels. Le chitosane, les alginates et la gélatine sont des polysaccharides souvent utilisés pour l'encapsulation des substances médicamenteuses [1].

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail de recherche dont l'objectif consiste à utiliser la technique de microencapsulation d'un anti inflammatoire par coacervation complexe à l'aide de deux biopolymères ; l'alginate de sodium et le chitosane.

A défaut de notre stage pratique prévu pour la période de Mars – Avril 2020 à l'usine de Medea / groupe pharmaceutique Sidal, qui a été annulé à cause du Corona Virus COVID 19, nous avons raté l'occasion de réaliser des essais de formulation galénique et d'effectuer des analyses physico chimiques et biopharmaceutiques sur les microparticules. Pour cela, nous avons réalisé une étude de cas sur un principe actif ; le Diclofenac de sodium appartenant à la classe thérapeutique des Anti inflammatoires.

Introduction générale

Ce médicament est recommandé dans les pathologies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite chronique et l'arthrose, ainsi que dans le traitement des douleurs aiguës musculo-squelettiques, il est souvent prescrit dans le traitement des maladies rhumatismales et utilisé comme analgésique [3].

Notre Projet de Fin d'Etude est constitué de six (06) chapitres :

- **Chapitre 1** présente une recherche bibliographique sur les anti-inflammatoires ;
- **Chapitre 2** consiste à présenter les différents systèmes à libération prolongée ;
- **Chapitre 3** décrit le principe de la micro encapsulation et ses différents procédés ;
- **Chapitre 4** décrit en détail la technique de micro encapsulation par coacervation complexe ;
- **Chapitre 5** porte sur les biopolymères utilisés pour l'encapsulation d'un médicament ;
- **Chapitre 6** présente une étude de cas sur l'encapsulation d'un médicament ; le Diclofénac de sodium à l'aide de deux biopolymères; l'alginate de sodium et le chitosane.

Enfin, notre projet se termine par une conclusion générale qui rassemble une synthèse des résultats obtenus.

Chapitre I : Anti-inflammatoires

I.1. Généralités sur la réaction inflammatoire

I.1.1. Définition d'une inflammation

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés à une agression [4]. Cette agression peut être liée à une infection, c'est-à-dire à une bactérie, un virus, un parasite ou encore un champignon. Elle peut aussi être due à un agent physique comme le froid, les radiations, un traumatisme ou encore à un agent chimique, c'est à dire un agent caustique, une toxine ou un venin. Les corps étrangers exogènes ou endogènes peuvent aussi entraîner une réaction inflammatoire. Enfin, l'inflammation peut être liée à une agression de type dysimmunitaire [4].

Cette réaction inflammatoire est habituellement bénéfique, son but étant d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois elle peut être néfaste s'il y a une anomalie de régulation des processus inflammatoires ou s'il y a des anomalies qualitatives ou quantitatives des cellules intervenant dans l'inflammation [4]. L'inflammation aiguë (**Figure 1.1**) se caractérise par quatre principaux symptômes :

- **La douleur**

La douleur est un des principaux symptômes de l'inflammation. Elle est liée à la libération de bradykinine et d'histamine à l'endroit où des signaux de danger sont détectés. Celles-ci stimulent les voies nociceptives du système nerveux, ce qui entraîne la douleur.

- **La Rougeur et l'œdème**

Le phénomène de rougeur est lié à l'apparition d'une congestion active. Il s'agit d'une vasodilatation artériolaire et capillaire qui a lieu de manière locale. Cette vasodilatation va entraîner une augmentation de la pression hydrostatique, et des médiateurs chimiques vont entraîner une augmentation de la perméabilité des petits vaisseaux, ce qui aboutit au passage dans le tissu conjonctif interstitiel d'un exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques. Ces phénomènes entraînent la formation d'un œdème inflammatoire. On a alors un gonflement des tissus, ce qui comprime les terminaisons nerveuses et est responsable de la sensation de douleur. Cet œdème a quatre fonctions principales :

- Il entraîne un apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense ;
- Il dilue les toxines accumulées dans la lésion ;
- Il limite le foyer inflammatoire en formant une barrière de fibrine, ce qui évite la diffusion des micro-organismes infectieux ;
- Il ralentit le courant circulatoire par hémococoncentration, ce qui favorise la diapédèse leucocytaire.

- **La Fièvre**

La fièvre est une augmentation de la température corporelle à 38°C et plus. Elle est induite par des médiateurs lipidiques notamment les prostaglandines 2 (PGE2) et les cytokines, qui vont envoyer un message à l'hypothalamus, lui-même responsable de la thermorégulation. Cette fièvre peut avoir un effet bénéfique lors d'infections invasives sévères, d'ailleurs il a été observé que des infections graves non fébriles étaient associées à une augmentation de la mortalité



Figure I.1 : Exemple extérieure d'une réaction inflammatoire

I.1.2. Les phases d'une inflammation

La réponse inflammatoire peut être divisée en trois phases (**Figure 1.2**) :

- Une phase d'initiation qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.
- Une phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
- Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

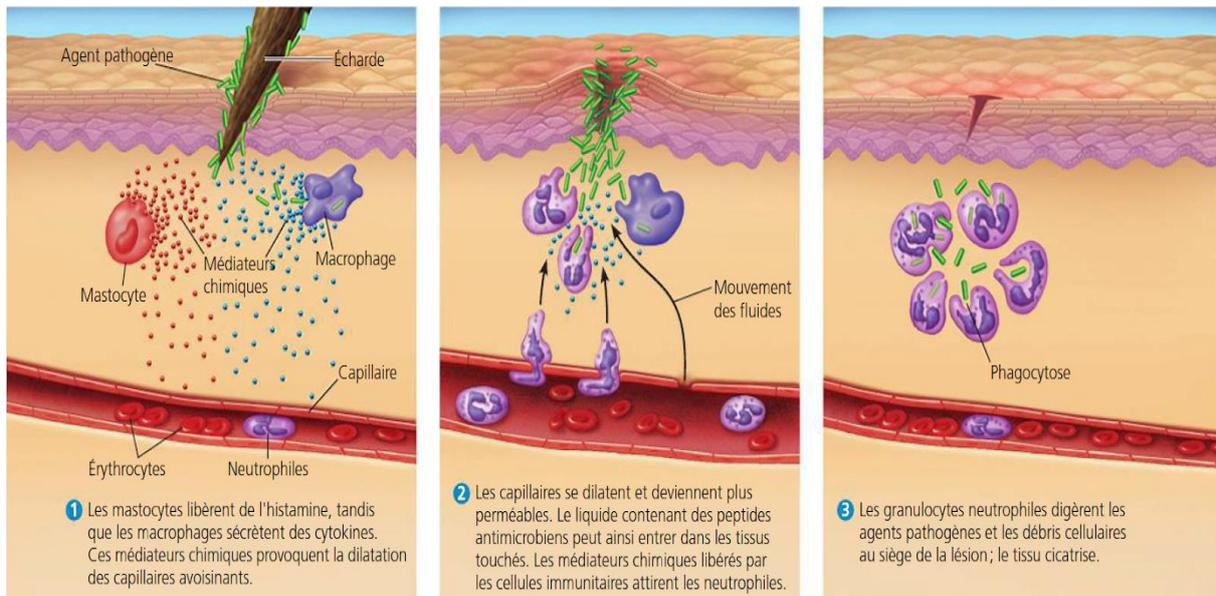


Figure I.2: Schéma général des étapes d'une réaction inflammatoire.

Ces trois phases mettent en action différents systèmes et impliquent de nombreux médiateurs. La nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des effecteurs primaires et secondaires impliqués (cellules résidentes et recrutées ; médiateurs préformés et néoformés) conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère) [5].

Un schéma détaillé d'une réaction inflammatoire est donné par la **Figure 1.3** suivante :

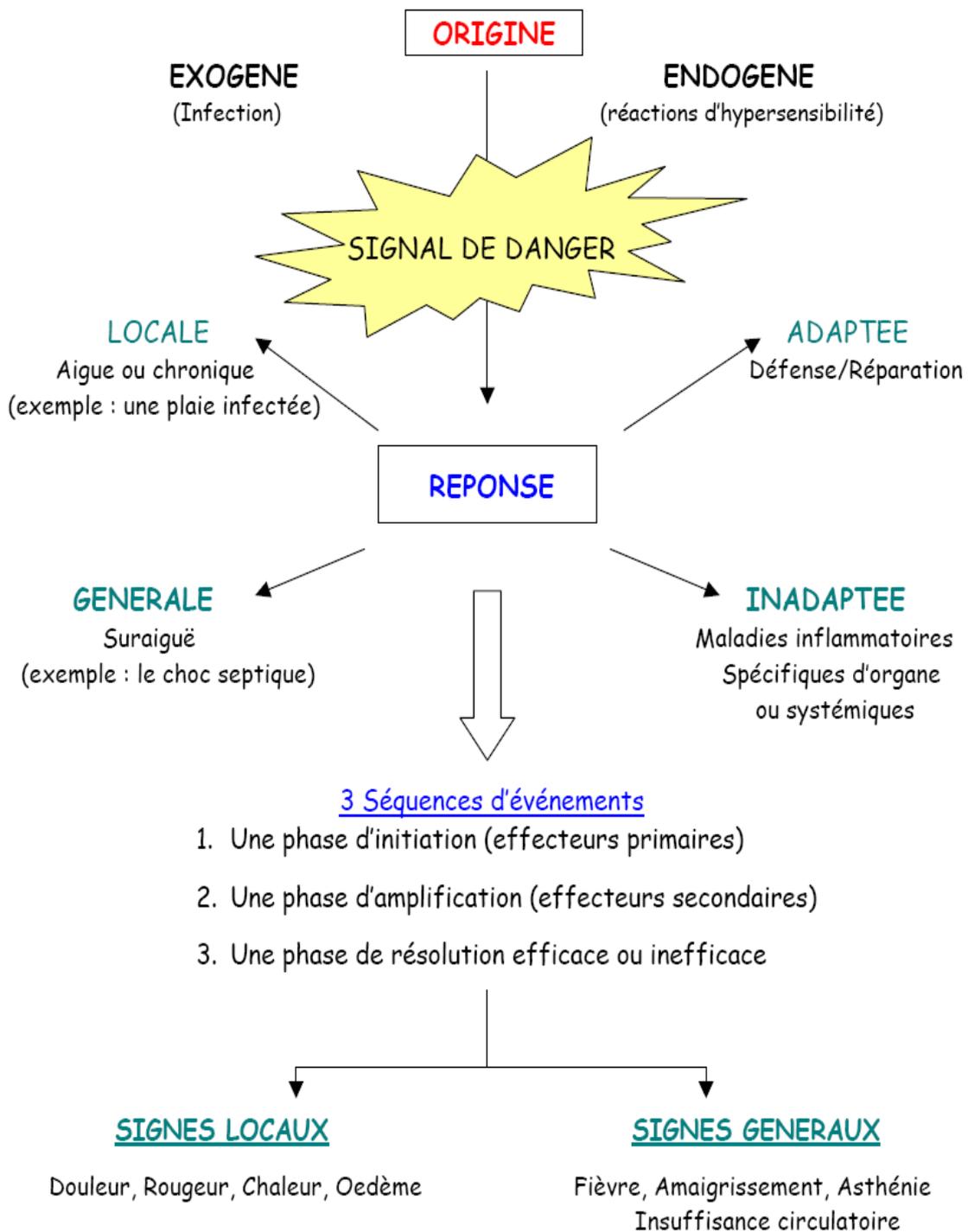


Figure I.3: Schéma détaillé d'une réaction inflammatoire

I.1.3. Les types d'une inflammation

L'inflammation est classée en deux catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoire ; l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique.

- **L'inflammation aiguë**

L'inflammation aiguë est une réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les informations les plus récentes révèlent que le sort d'une réponse inflammatoire se déciderait dans les premières heures par un programme de résolution actif et coordonné [6].

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. Les étapes de la réponse inflammatoire aiguë sont toujours les mêmes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé. Des modifications vasculaires, telles que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. Cette augmentation de la perméabilité permet au liquide plasmatique de s'échapper vers le milieu extravasculaire, phénomène connu sous le terme d'exsudation plasmatique. Ces modifications vasculaires permettent le recrutement des leucocytes dans le milieu extravasculaire qui se déplacent en suite vers le site inflammatoire. Ces leucocytes détruisent et éliminent les stimuli nocifs qui s'y présentent, laissant place à la réparation du tissu endommagé [7]. L'inflammation aiguë se constitue des phases suivantes :

Phase vasculaire (Réaction vasculo-exsudative)

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire (**Figure 1.4**) [7].

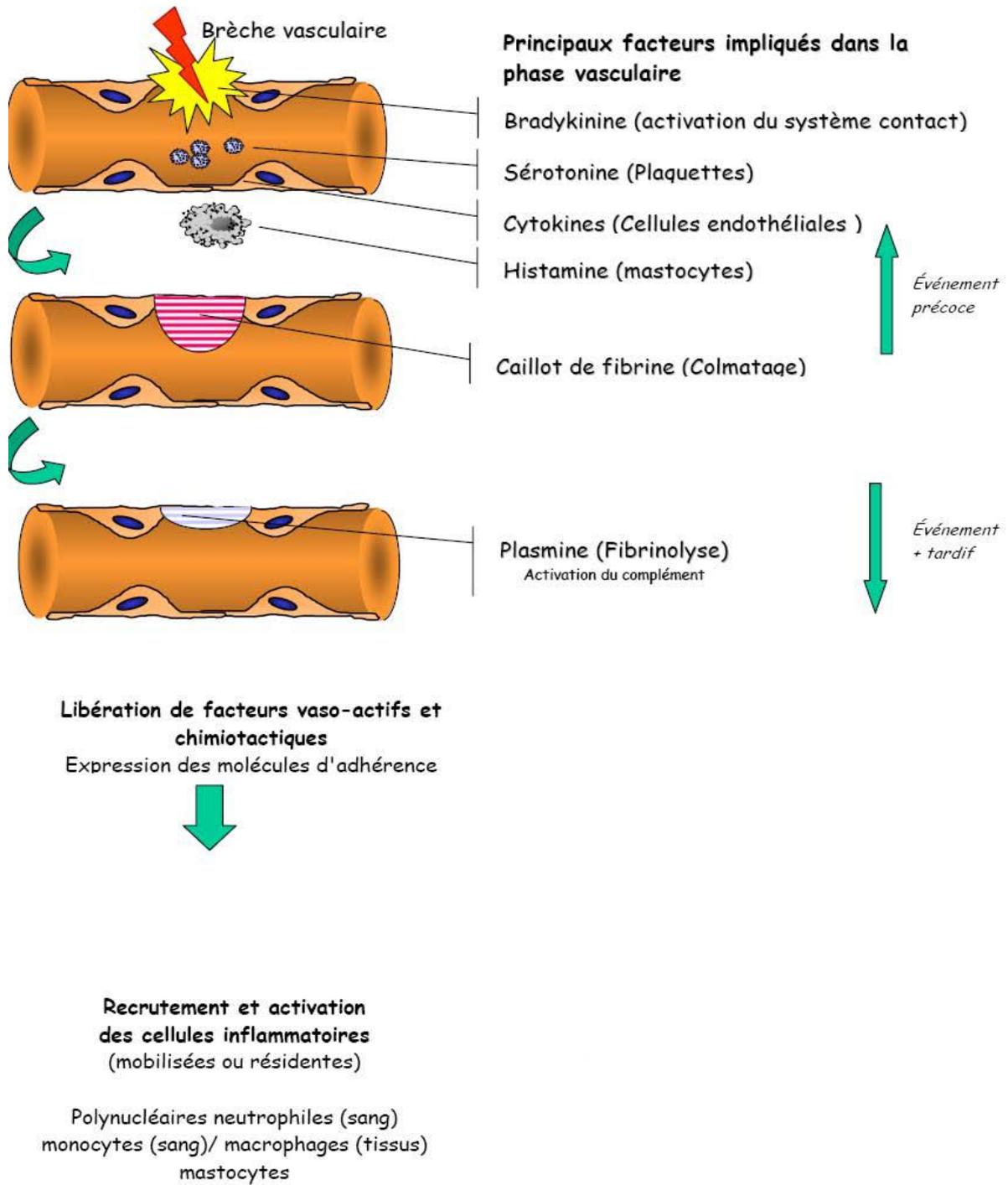


Figure I.4 : Phase d'initiation

➤ Congestion active

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. La congestion est déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques (**Figure 1.5 a**) [7].

➤ Œdème inflammatoire

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat fait d'eau et de protéines plasmatiques (**Figure 1.5 b**). Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif. L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine [7].

➤ Diapédèse leucocytaire

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes (**Figure 1.5 c**) [7].

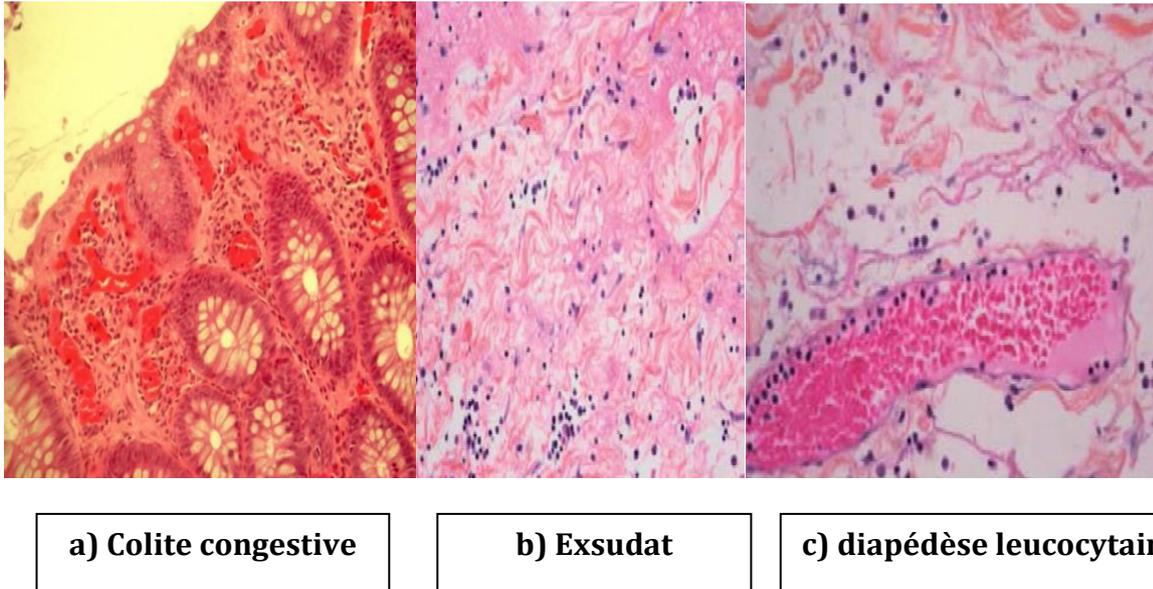


Figure I.5: Phénomènes de la réaction vasculo-exsudative

Phase cellulaire (recrutement des leucocytes)

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires. Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer la déterision grâce à leur capacité de phagocytose. Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène [7].

L'afflux des cellules, fait que celles-ci vont d'abord se marginaliser sur le site de l'agression en environ 30 minutes. C'est à ce moment qu'on pourra constater la présence de polynucléaires neutrophiles, lesquelles sont plaqués le long des cellules endothéliales de l'endroit concerné. Ces cellules vont traverser la paroi, grâce à de nombreux facteurs attractants comme l'IL8, C5a et LTB4 (**Figure 1.6**). Ces cellules vont en effet ingérer les éléments lésés. Cette fonction n'est pas simple. Elle repose sur la dégranulation des composants internes de la cellule. Ceci conduit à la sécrétion des protéases (élastase et collagénase), et la libération des radicaux libres. Les PMNs vont contribuer à l'éradication des corps étrangers (s'il y a lieu) ou des tissus lésés (en cas de traumatisme par exemple).

Dans ce type de situation, la réaction va s'arrêter mais ceci n'est pas toujours le cas et les macrophages dont le pouvoir phagocytaire est important, vont intervenir. Ceci constitue le passage de la réaction inflammatoire proprement dite à la réaction immunitaire et la mise en place des processus inhérents [7].

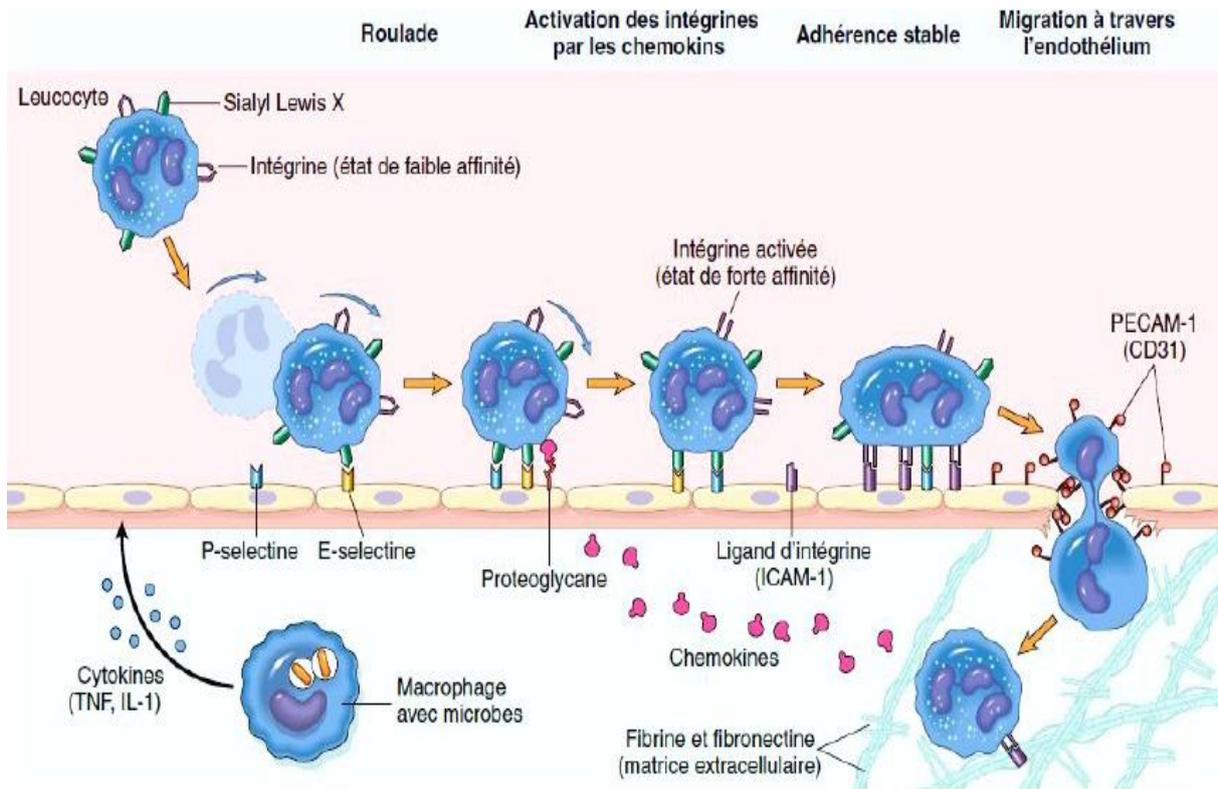


Figure I.6 : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins

Elle est caractérisée par le rétablissement de l'homéostasie après une agression mais nécessite d'abord l'arrêt de la réaction immunitaire et ensuite la réparation des tissus lésés. L'arrêt de l'inflammation fait intervenir plusieurs médiateurs tels que les cytokines anti-inflammatoires et l'apoptose des cellules inflammatoires. La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes [7].

- L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est souvent associée avec la persistance d'un antigène. En effet, certains microbes ont des composants dans leur paroi leur permettant de résister à la phagocytose, ce qui induisent souvent une inflammation chronique qui se termine par des dommages tissulaires importants. D'autres types d'inflammations chroniques sont causés par des maladies auto-immunes caractérisées par la présence d'auto-anticorps activant continuellement les lymphocytes. Aussi, l'inflammation chronique causée par la présence d'une tumeur cancéreuse peut provoquer des dommages tissulaires importants. L'activation et l'infiltration des macrophages dans les tissus est un incontournable dans l'inflammation chronique [6].

La **figure 1.7** montre l'homéostasie tissulaire dans le cas de l'inflammation aiguë et de l'inflammation chronique.

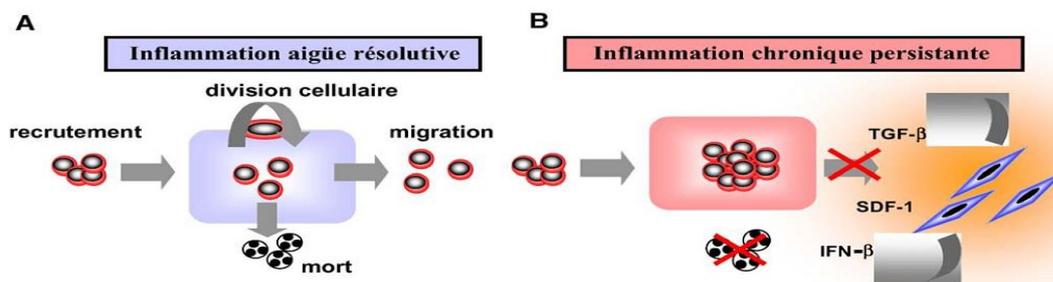


Figure I.7 : L'homéostasie tissulaire dans le cas de l'inflammation aiguë (A) et de l'inflammation chronique (B)

I.1.4. Les médiateurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire provoque la libération de divers médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs affectent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la réaction inflammatoire. Le déclenchement et la poursuite de l'inflammation, sa diffusion à partir du foyer inflammatoire font appel à des facteurs synthétisés localement ou qui sont présents à l'état de précurseur inactif dans la circulation sanguine.

Le **tableau 1.1** résume l'origine et les effets des plus importants médiateurs de l'inflammation [7].

Tableau I.1 : Origines cellulaires et effets des principaux médiateurs inflammatoires [7].

Médiateurs	Origine	Actions
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes.	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotonine	Mastocytes et plaquettes.	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Leucotriènes : -LTC4, LTD4, LTE4	Essentiellement par les leucocytes	Augmentent la perméabilité des micro-vaisseaux.
-LTB4	Essentiellement par les leucocytes	Augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local, induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR et attire et active les cellules inflammatoires.
Prostaglandine E2	Essentiellement par les leucocytes	Provoque la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
IL-8	Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocytes.	Active le chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR. Intervient dans la réparation tissulaire

I.2. Thérapeutique de l'inflammation

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. A côté des analgésiques antipyrétiques tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirine) doués, à forte dose ou à doses continues, de propriétés anti-inflammatoires [7]. Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes ; les anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS) et les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).

I.2.1. Les anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS)

Les AIS appelés aussi glucocorticoïdes ou corticostéroïdes sont synthétisés à partir du cortisol, qui est naturellement produit au niveau des glandes surrénales [8].

Définition des AIS

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immune.

Effets indésirables des AIS

L'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables. Le risque d'apparition de ces derniers s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement et l'augmentation de la posologie. Le **tableau 1.2** récapitule les principaux effets indésirables des AIS.

Tableau I.2 : Principaux effets indésirables des AIS [8].

Effets indésirables	Prévention du risque médicamenteux
1. Désordres hydro électrolytiques	
Rétention hydro sodée avec parfois hypertension artérielle et insuffisance cardiaque congestive Hypokaliémie	Régime sans sel, surveillance du poids et de la pression artérielle Apport de sels de potassium par voie orale, surveillance de la kaliémie
2. Troubles métaboliques	
Hyperglycémie Manifestation d'un diabète	Surveillance de la glycémie Insulinothérapie si nécessaire ou ajustement des posologies Régime approprié (pauvre en sucres rapides)
3. Troubles endocriniens	
Obésité, syndrome cushingoïde par redistribution des graisses et augmentation des triglycérides dans le sang Retard de croissance chez l'enfant Insuffisance surrénale	Régime hypocalorique Administration de la dose quotidienne à 8 heures du matin ou double un jour sur deux.
4. Phénomène de rebond	
Reprise de la maladie en cas d'arrêt après un traitement de longue durée.	Arrêt très progressif du traitement Reprendre la corticothérapie
5. Troubles musculosqueletiques	
Atrophie musculaire Ostéoporose, fractures pathologiques, ruptures tendineuses	Régime riche en protides et en calcium Supplémentation en calcium per os et en vitamine D

6. Troubles cutanés	
Retard de cicatrisation (vergetures, purpura, hématomes) Acné, érythrose du visage, hirsutisme	Antibiothérapie
7. Troubles digestifs	
Epi gastralgies Ulcères gastroduodénaux Hémorragies digestives et perforation d'ulcère	Prise au milieu du repas En cas d'ATCD d'ulcère, fibroscopie gastrique et traitement adjuvant antiulcéreux (Topiques gastro-intestinaux à distance des corticoïdes de 2 h)
8. Troubles oculaires	
Glaucome et cataracte	Surveillance ophtalmologique

I.2.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Qu'ils soient délivrés avec ou sans ordonnance, les AINS sont l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Les consommateurs quotidiens d'AINS sont estimés à plus de 30 millions. En 2013, l'ibuprofène était la seconde molécule la plus vendue en France. L'aspirine se classait en septième position, tandis que le diclofénac était douzième [9].

Définition des AINS

Les AINS sont des molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. On peut les classer en plusieurs familles, selon leur structure chimique (Tableau 1.3).

Tableau I.3 : Les différentes familles d'AINS [9].

Famille	Molécules
Salicylés et esters	Acide acétylsalicylique ; sel de lysine
Acides aryl-carboxyliques (« profènes »)	Kétoprofène ; Carprofène
Fénamates	Acide tolfénamique ; Flunixineméglumine
Pyrazolés (acides énoliques)	Phénylbutazone ; Métamizole
Oxicams (acides énoliques)	Méloxicam
Coxibs	Cimicoxib ; Fibrocoxib ; Mavacoxib ; Robénacoxib

Les AINS inhibent les cyclooxygénases (COX), qui sont les enzymes à l'origine de la formation des prostaglandines et du thromboxane. Il existe deux formes de COX :

COX-1 : la forme constitutive, qui existe naturellement dans les tissus et qui est impliquée dans de nombreux processus (fonctionnement rénal et gastro-intestinal, coagulation ...) ;

COX-2 : la forme inductible, sa synthèse est induite lors du processus inflammatoire.

Le COX-2 est responsable de la formation de prostaglandines qui vont avoir des effets délétères pour l'organisme (participation au processus inflammatoire en lui-même, sensibilisation périphérique avec abaissement du seuil d'excitabilité des nocicepteurs, sensibilisation centrale, dérèglement hypothalamique entraînant la fièvre).

Les AINS agissent potentiellement sur COX-1 et COX-2 mais sont plus ou moins sélectifs. On essaye donc d'inhiber COX-2 au maximum, plutôt que COX-1 pour limiter les effets indésirables.

Propriétés thérapeutiques des AINS

Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique [10].

Action antalgique

Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception : **aigus** (douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL,...) et **chroniques** (affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques). Pour ces dernières, ils constituent avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS [10].

Action anti-inflammatoire

Cette action porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur. Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose) et des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies surtout). L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre. Aussi certaines spécialités d'AINS sont-elles commercialisées à faible dose en tant qu'antalgique et/ou antipyrétique (certaines formes d'aspirine, l'ibuprofène 200 mg, le kétoprofène 25 mg) [10].

Classification des AINS

Les AINS inhibent la cyclooxygénase 1 et/ou 2, d'où leur action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégante plaquettaire pour certains. A ces propriétés pharmacologiques seront associées des effets indésirables liés à l'inhibition de ces COX (Figure 1.8).

Pour éviter l'apparition de ces effets indésirables, il faudrait inhiber uniquement les COX-2 car celles-ci sont inductibles et sont activées lors de réactions inflammatoires, alors que les COX-1 sont constitutives et ont un rôle dans l'homéostasie physiologique. Cette répartition d'activité n'est pas si simple. En effet, des études expérimentales menées par une équipe de chercheurs américains durant la fin des années 90 montrent que les COX-1 pourraient être impliquées dans la réaction inflammatoire et que les COX-2 pourraient avoir une action physiologique, notamment en agissant sur la reproduction, le développement, la régulation de la perfusion rénale et la synthèse de prostacyclines au niveau de l'endothélium. Elles pourraient aussi avoir une action sur la cicatrisation de la muqueuse gastro-intestinale ainsi qu'un rôle gastroprotecteur [11].

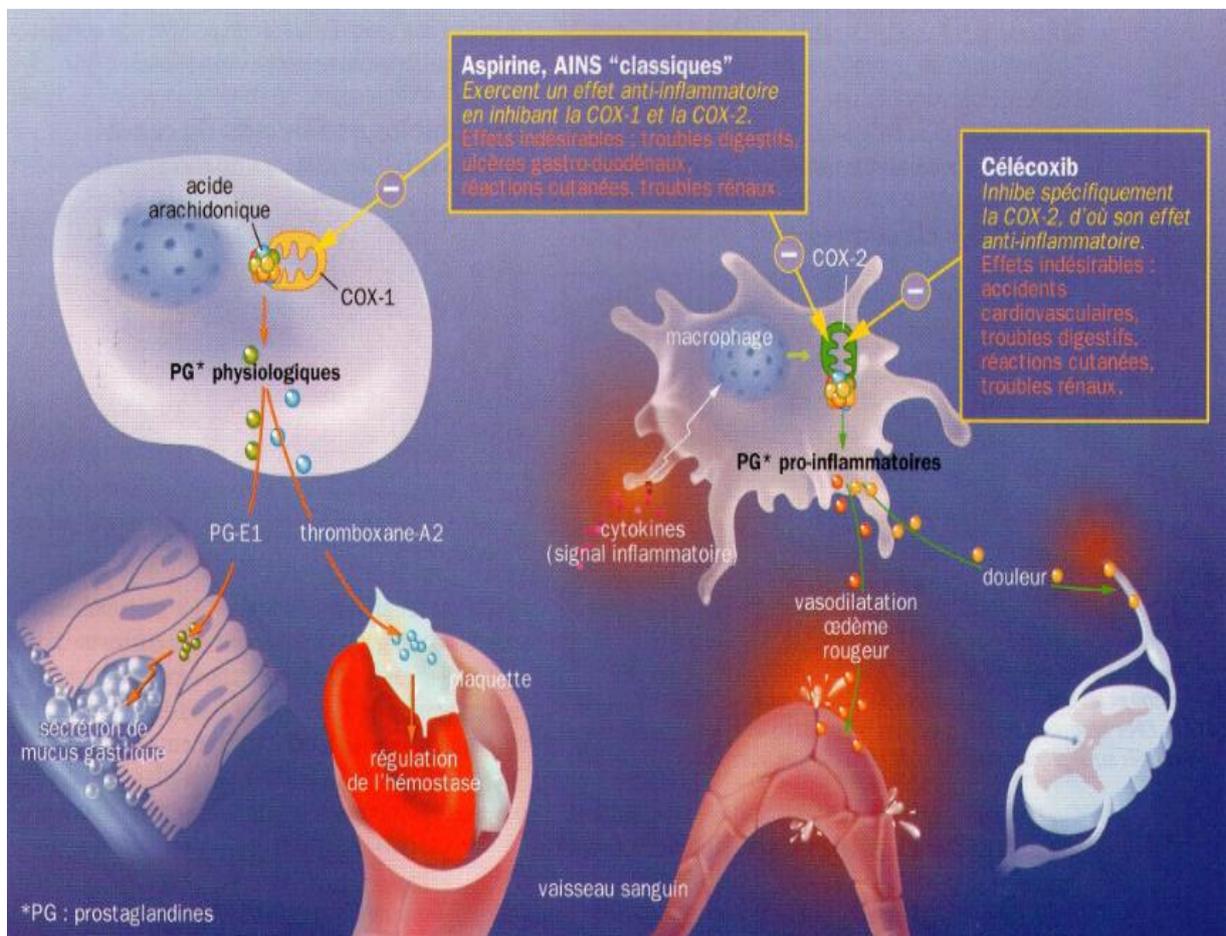


Figure I.8 : Schéma représentant l'action des AINS au sein des COX

Effets indésirables des AINS

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. Mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés [11].

a) Troubles digestifs

Les AINS, en agissant sur les COX, inhibent la formation des PG qui ont une activité protectrice sur la muqueuse gastro-intestinale. Les troubles fonctionnels (gastralgies, dyspepsies, nausées, diarrhées...) sont ainsi fréquents et réversibles à l'arrêt du traitement. Ils favorisent également la survenue d'ulcères gastroduodénaux, 3 à 5 fois supérieurs, pouvant se compliquer de manifestations sévères comme des perforations ou des hémorragies digestives parfois létales [9].

b) Réactions cutanéomuqueuses et allergiques

Elles peuvent apparaître sous forme de prurit, d'urticaire, d'éruptions diverses ; mais également de rhinite, de bronchospasme voire d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique [9].

c) Troubles rénaux

Les COX 1 interviennent dans la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire (DFG), alors que les COX 2 jouent un rôle dans l'excrétion du sodium et de l'eau (1,5). Leur blocage par les AINS va donc avoir des conséquences sur la fonction rénale. Il peut s'agir d'une rétention hydro-sodée, à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs, d'une hausse de la pression artérielle ou d'une décompensation cardiaque. Les AINS, en diminuant le DFG, exposent également au risque d'insuffisance rénale aiguë [9].

d) Troubles cardiovasculaires

Les effets indésirables cardiovasculaires (CV) des AINS ont commencé d'être rapportés au début des années 2000, notamment avec les coxibs. Ces anti-COX 2 sélectifs, développés au départ pour réduire la toxicité digestive, se sont avérés associés à un risque augmenté d'événements vasculaires thrombotiques. Le rofécoxib a même été retiré du marché en 2004. Ces risques ont également été décrits chez d'autres AINS comme le diclofénac ou l'ibuprofène à fortes doses de 2400 mg par jour. Ce risque serait plus faible, mais aussi présent, pour le naproxène. La Food and Drug Administration (FDA), agence du médicament aux États-Unis, a rapporté le risque d'accident CV lié aux AINS. Des auteurs Taïwanais ont aussi souligné un risque accru d'infarctus du myocarde associé à la prise d'AINS pendant une infection respiratoire aiguë.

D'autre part, les AINS, en bloquant la synthèse des PG, peuvent favoriser la rétention hydro-sodée et, comme cité précédemment, majorer le risque d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. Une récente étude européenne a d'ailleurs démontré un risque significativement supérieur d'insuffisance cardiaque pour 7 AINS (dont diclofénac, ibuprofène et naproxène) et 2 anti-COX 2 (dont rofécoxib), de manière dose-dépendante pour certains [9].

e) Complications obstétricales et fœtales

Les AINS augmentent le risque d'avortements spontanés durant le premier trimestre de grossesse. Ils sont contre-indiqués à partir de 24 semaines d'aménorrhée (correspondant au 6ème mois de grossesse), également sur de courtes durées ou par voie locale, en raison d'une toxicité fœtale grave [9].

f) Troubles infectieux

En supprimant la réponse inflammatoire produite par une infection, les AINS peuvent en masquer les premiers signes, retarder le diagnostic et en assombrir le pronostic. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, ORL, cutanées, de pneumopathies, de varicelles ou zonas ont été décrits chez des patients sous AINS [9].

g) Interactions médicamenteuses

Dans certaines situations, les effets indésirables des AINS peuvent apparaître en raison d'interactions médicamenteuses avec des traitements courants. C'est le cas notamment des anticoagulants oraux, des antiagrégants plaquettaires, des corticoïdes ou des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) qui majorent le risque hémorragique s'ils sont associés aux AINS [9].

h) Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables plus rares sont rapportés à travers la littérature. Certains peuvent être soulignés comme les troubles hématologiques (cytopénies, effets antiagrégants plaquettaires notamment avec l'aspirine à faible dose), neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes...) ou encore hépatiques [9].

I.2.3 Diclofenac de sodium

Classe pharmacologique et indications thérapeutiques

Le diclofénac sodique est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des acides arylcanoïques doté de propriétés analgésiques et anti-inflammatoires [12]. Le diclofénac est un dérivé de l'acide anilino-phénylacétique $C_{14}H_{11}NO_2$. C'est un puissant inhibiteur de cyclo-oxygénase ayant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques. La puissance inhibitrice du diclofénac vis à vis de la cyclo-oxygénase est supérieure à celle du naproxéne. Il est recommandé dans les pathologies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite chronique et l'arthrose, ainsi que dans le traitement des douleurs aiguës musculo-squelettiques, il est souvent prescrit dans le traitement des maladies rhumatismales et utilisé comme analgésique [13].

Structure chimique de diclofénac de sodium

La structure chimique de diclofénac sodique (sel) est [2- (2,6-dichloroanilino) phényl] acétate $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (Figure 1.9).

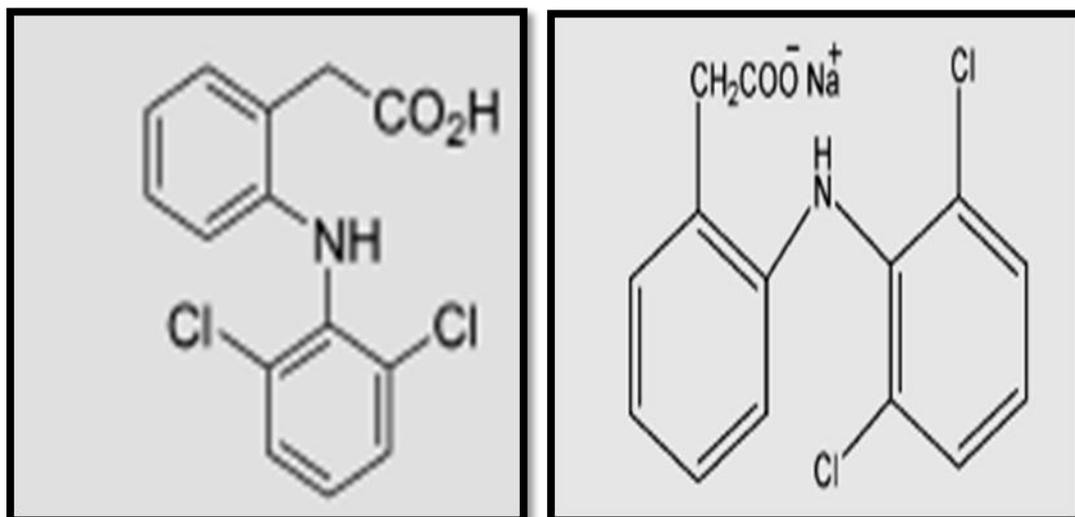
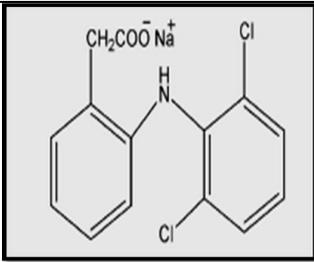


Figure 1.9: Structure chimique du diclofénac de sodium

Propriétés physico-chimiques

Selon le système de classification des produits biopharmaceutiques (BCS) telle que défini par la FDA, le Diclofénac de sodium appartient à la CLASSE II, caractérisé par une haute perméabilité et une faible solubilité. Quelques propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium sont données par le **tableau 1.4** suivant [58]:

Tableau I.4 : Propriétés physicochimiques du diclofénac sodique [58]:

DCI	Diclofénac de sodium
IUPAC	[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium.
Formule chimique brute	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
pka	$4,0 \pm 0,2$ à 25°C dans l'eau
Formule chimique développée	
Masse molaire :	318,1 g /mole
Point de fusion	280°C avec décomposition
Solubilité (15°C à 25°C)	<ul style="list-style-type: none"> • Soluble dans l'éthanol à 96% (10 à 30 ml / 1g du Diclofénac) • Assez soluble dans l'eau (30 à 100 ml / 1g du Diclofénac) • Peu soluble dans l'acétone (100 à 1000 ml / 1g du Diclofénac)
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

Effets indésirables du diclofénac de sodium

Les effets indésirables les plus fréquents du diclofénac de sodium sont digestifs tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée, les ballonnements, la constipation, les douleurs abdominales, la gastrite et l'aggravation d'une maladie inflammatoire chronique des intestins (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). On distingue aussi d'autres effets ; à savoir :

- Ulcère de l'estomac ou du duodénum, notamment en cas de traitement à dose élevée, de prise prolongée et chez la personne âgée. Exceptionnellement : hémorragie du tube digestif (vomissements sanglants, selles noires ou plus souvent pertes de sang imperceptibles, responsables de l'apparition d'une anémie) ;
- Réaction allergique : crise d'asthme, choc anaphylactique ;
- Eruption cutanée, urticaire, démangeaisons. Exceptionnellement : photosensibilisation, allergie cutanée gravissime (éruptions bulleuses), complication infectieuse en cas de varicelle ;
- Hypertension artérielle, œdèmes ;
- Rétention d'eau pouvant aggraver une insuffisance cardiaque ;
- Insuffisance rénale, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque, de déshydratation ou de traitement par diurétique,
- Maux de tête, étourdissements. Plus rarement : somnolence ou au contraire insomnie, irritabilité, tremblements. Exceptionnellement : troubles de la vue, bourdonnements d'oreille ;
- Augmentation des transaminases, hépatite (rare) ;
- Très rares anomalies de la numération formule sanguine ;
- Les AINS en général sont susceptibles de diminuer la fertilité chez les femmes, notamment en cas de traitement chronique [13].

Chapitre II : Systèmes à libération modifiée

II.1. Introduction

Les systèmes d'administration des médicaments consistent en des formulations ou des technologies permettant au principe actif de satisfaire aux exigences et d'atteindre sa cible pour y exercer son action thérapeutique. Ainsi, pour améliorer l'efficacité des principes actifs, des systèmes d'administration sont conçus pour moduler leur solubilité, restreindre leur libération à un site spécifique ou réduire leur dégradation indésirable dans l'estomac ou dans la circulation sanguine. Les systèmes d'administration peuvent également promouvoir la sécurité d'utilisation des principes actifs en réduisant les effets indésirables systémiques, en empêchant la libération du principe actif au niveau de l'estomac et par conséquent en évitant les lésions gastriques ou au niveau des tissus sains ; par la modification de la libération du principe actif [14].

Le profil pharmacocinétique souhaité d'un médicament est généralement défini par le contexte thérapeutique (traitement de crise, traitement de fond, action locale, substitution d'une sécrétion défaillante ou insuffisante) et/ou les propriétés des substances actives (sensibilité à l'acidité gastrique,...). La maîtrise de la libération a pour but d'améliorer l'action du principe actif par raccourcissement du délai d'action (comprimés à libération accélérée), par augmentation de la biodisponibilité (forme micronisée...) ou par libération ciblée (comprimés gastro-résistants...) ainsi que l'observance du patient par diminution de la fréquence d'administration et/ou réduction de la fluctuation des concentrations sanguines en principe actif pouvant entraîner inefficacité ou toxicité (comprimés à libération prolongée...) [15].

II.2. Généralités sur la voie orale

La voie orale constitue la voie d'administration de choix pour l'administration de la plupart des principes actifs médicamenteux, indépendamment de leur structure ou poids moléculaire [15]. Pour la plupart des médicaments, la voie orale demeure la voie d'administration privilégiée. Les formes prises par voie orale présentent en effet une grande facilité d'administration pour le patient, tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal (GI) est facilement modélisable.

Une absorption complète, uniforme et reproductible du médicament administré est recherchée afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique, en obtenant les concentrations plasmatiques désirées endéans, et pendant un laps de temps déterminé [16].

De nombreux avantages sont liés à l'administration de médicaments par cette voie : c'est une voie aisée, bien acceptée par le patient car il s'agit d'un mouvement et d'un geste habituel et de fortes doses de substances actives peuvent être administrées dans un volume restreint, en une seule fois. Ses inconvénients se résument par ces trois points principaux, ce sont notamment : la possibilité d'altération des PA par contact avec les sécrétions du tube digestif, de pH divers et contenant aussi des enzymes; la possibilité d'irritation du TGI par certaines substances (salicylates, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antituberculeux...), ce qui impose la préparation de formes galéniques particulières (formes gastro résistantes); le problème de l'absorption des PA qui peut varier en fonction :

- Des caractéristiques intrinsèques du principe actif : certains ne peuvent être absorbés par voie orale (comme les sulfamides ou sels métalliques) et vont exercer un effet local ;
- De la forme pharmaceutique administrée qui peut retarder l'effet thérapeutique (cas des formes gastrorésistantes et à libération retardée) ;
- De l'heure de prise médicamenteuse (rôle de la chronobiologie) ;
- De la présence ou non de substances alimentaires dans le TGI (l'administration peut être préconisée à jeun, avant, pendant ou après les repas) et de leur composition (en lipides, glucides, protéines [15]).

Après ingestion, le devenir du médicament dans l'organisme comporte trois phases distinctes : les phases biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique présentées sur la **Figure II.1** [15].

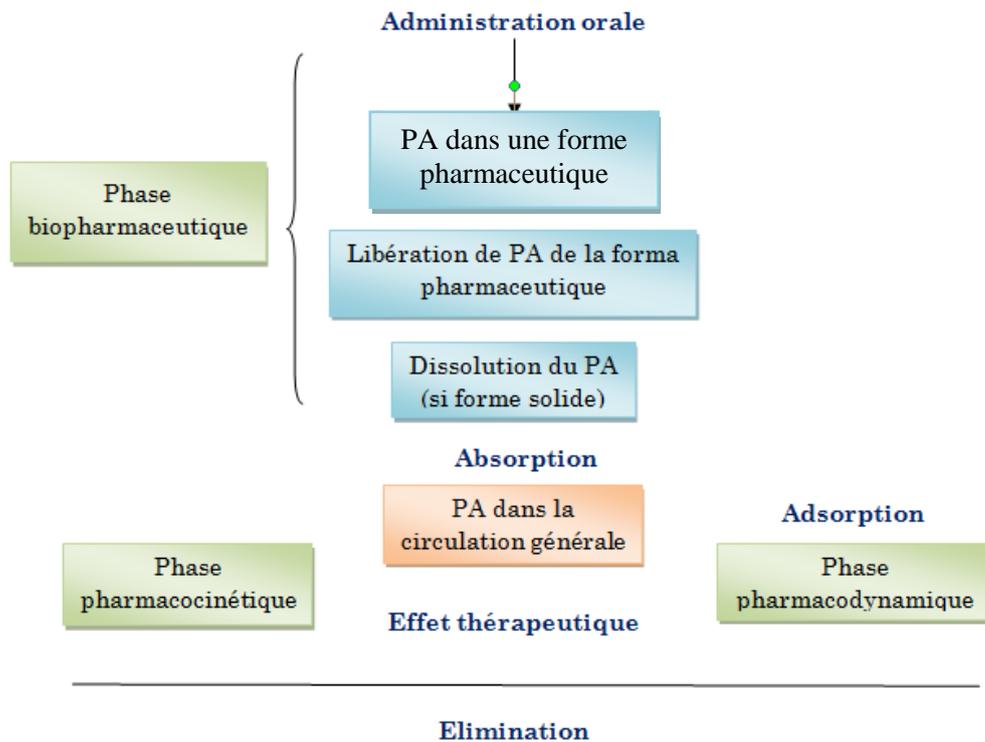


Figure II.1 : Représentation schématique du devenir d'un principe actif dans l'organisme [15].

II.3. Notions de biopharmacie

La phase biopharmaceutique d'un médicament précède l'absorption du principe actif à travers les membranes biologiques (muqueuse gastro-intestinale par exemple) qui permet à celui-ci de pénétrer dans la circulation systémique après passage dans le foie. La phase biopharmaceutique constitue la mise à disposition de l'organisme des principes actifs. Elle comprend une étape de libération, qui a généralement lieu par désagrégation de la forme solide en particules de petite taille, suivie d'une étape de dissolution, qui consiste en une dispersion d'un principe actif à l'état moléculaire en milieu aqueux, au site d'absorption. Le temps de désagrégation constitue l'un des essais à effectuer après la fabrication de comprimés ou de capsules [17]

II.4. Formes à libération modifiée

La phase d'absorption des principes actifs est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Ainsi la phase de libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitants sont les outils de la conception des formes à libération modifiée [14].

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration. Comme il a été dit précédemment l'intensité et la vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption ; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération modifiée. La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate. Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle [18].

II.4.1. Libération prolongée

La libération prolongée caractérise une forme galénique à partir de laquelle le principe actif va être libéré sur une période de temps plus étendue, dans certains cas à vitesse constante, par comparaison à une forme à libération immédiate. Ce type de libération permet de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée brève dont on souhaite une action prolongée (Figure II.2) [19].

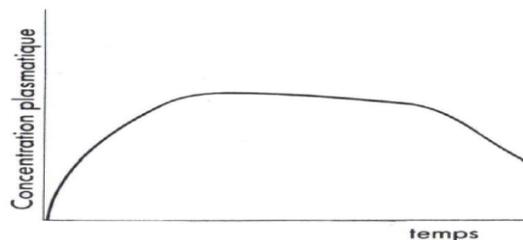


Figure II.2 : Représentation du profil de libération prolongée [19].

La Figure II.3 illustre un exemple d'une forme galénique solide à libération prolongée

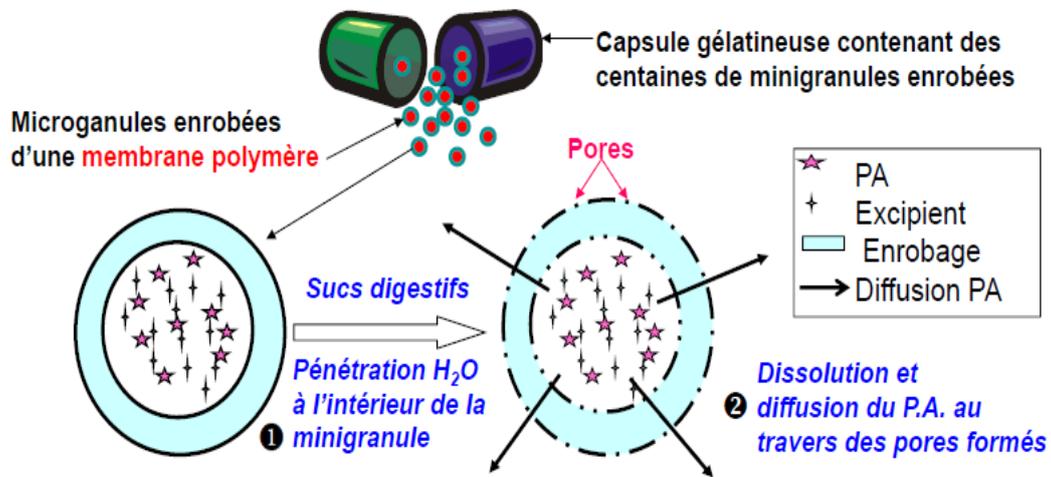


Figure II.3 : Forme galénique solide à libération prolongée [20].

Dans les systèmes matriciels à libération prolongée, le principe actif peut être libéré par diffusion passive à travers la membrane polymérique ou par dégradation/dissolution progressive du matériau enrobant. La libération dépendra donc de la structure des systèmes étudiés [20].

➤ Systèmes matriciels

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de principe actif dans un support matriciel (polymère solide). 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. 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 [21].

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. La vitesse de dissolution du principe actif est influencée par la vitesse de pénétration de l'eau à travers la matrice. La libération du principe actif dépendra essentiellement de la diffusion. Toutefois, dans le cas des principes actifs peu solubles, la dissolution peut devenir un facteur limitant. Ainsi, il est possible de moduler cette diffusion en fonction de la nature de la matrice, hydrophile, hydrophobe ou inerte [21].

a. Matrices hydrophiles

Les comprimés à matrices hydrophiles sont des formes à libération prolongée et sont constitués de mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Ils ont la propriété de gonfler au contact de l'eau ou des liquides digestifs. Ils sont encore appelés matrices hydrophiles comprimées, matrices hydro-colloïdales, systèmes de libération contrôlée par gonflement ou encore comprimés matriciels gonflables. Les matrices hydrophiles se distinguent par le fait qu'elles gonflent après hydratation par le milieu ou les liquides digestifs en raison du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Dans un premier temps, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension par gonflement et elle traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion au fur et à mesure après sa dissolution par le milieu au sein de la matrice. Plusieurs principes actifs ont fait l'objet de formulation de type matrices hydrophiles. Le procédé des matrices hydrophiles est intéressant en raison de la technologie simple de fabrication, celle de la fabrication des comprimés conventionnels donc qui ne demande pas de nouveaux investissements et de leur coût peu élevé [22].

La **Figure II.4** représente le schéma de la libération d'un principe actif incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion.

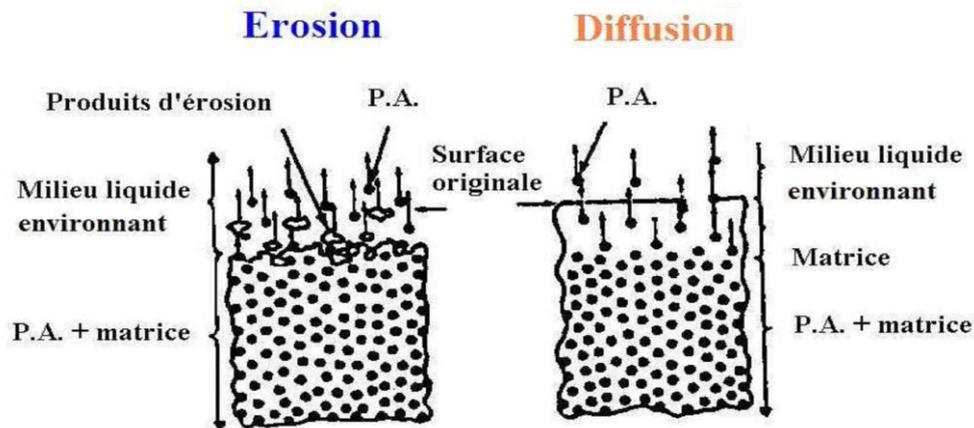


Figure II.4: Libération d'un principe actif incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion [22].

b. Matrices lipidiques

Ce type de matrice libère le principe actif par diffusion et/ou érosion de la matrice lipidique par les lipases digestives. 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 principe actif dépend alors essentiellement de la diffusion du liquide de dissolution à travers la matrice lipophile. Cette dernière sera fonction de la nature et de la concentration de l'agent hydrophobe utilisé ainsi que des caractéristiques de la matrice (ex. épaisseur, présence d'agents hydrosolubles) et de la couche stagnante de diffusion. Les matrices lipidiques sont principalement constituées d'excipients hydrophobes tels que les cires, les alcools gras, les glycérides, les esters d'acides gras et de glycérol et les huiles. Généralement, le principe actif est mélangé au(s) corps gras liquide(s) ou ramolli(s). Ce mélange est ensuite refroidi, granulé, comprimé ou pelletisé [21].

c. 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 - ex. l'éthylcellulose, le polyméthacrylate de méthyle, les acétates de polyvinyle ou les Eudragit®.

Ces matrices inertes sont théoriquement indéformables. 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. De ces trois phénomènes qui ont lieu de façon concomitante, la diffusion du principe actif constitue le plus souvent l'étape contrôlant la cinétique de libération (tant que le principe actif est relativement soluble dans l'eau) [21].

II.4.2. Libération retardée

La libération du PA peut être retardée dans le temps ou l'espace rapport à la libération immédiate. Ces formulations sont appelées « formes retard ». Le profil plasmatique conventionnel est déplacé vers la droite. Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou les enzymes du haut tractus gastro-intestinal ou de protéger les muqueuses intestinales du principe actif. Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaire ou d'augmenter la concentration du principe actif dans la seconde partie du tube digestif [14].

II.4.3. Libération accélérée

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. C'est le cas pour les comprimés effervescents, solubles ou dispersibles. La libération accélérée permet une absorption sans délai du principe actif, utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie), de permettre une administration par sonde naso-gastrique avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique [14].

II.4.4. Libération contrôlée

Par définition, le rôle d'un système à libération contrôlée est de délivrer la quantité d'un principe actif, au bon endroit et au bon moment. Plusieurs phénomènes peuvent être utilisés pour contrôler de manière efficace les espèces libérées :

- ✓ Pénétration de l'eau dans la matrice du fait des gradients de concentration ;
- ✓ Dissolution des cristaux et des agrégats polymorphes du principe actif ;
- ✓ Dissolution des excipients ;
- ✓ Fait des gradients de concentration ;

- ✓ Diffusions des ions / molécules de PA et / ou des excipients dissous du fait des gradients de concentration ;
- ✓ Gonflement et / ou dissolution du polymère.

La **Figure II.5** représente les différents profils de libération d'un principe actif : immédiate, prolongée et contrôlée.

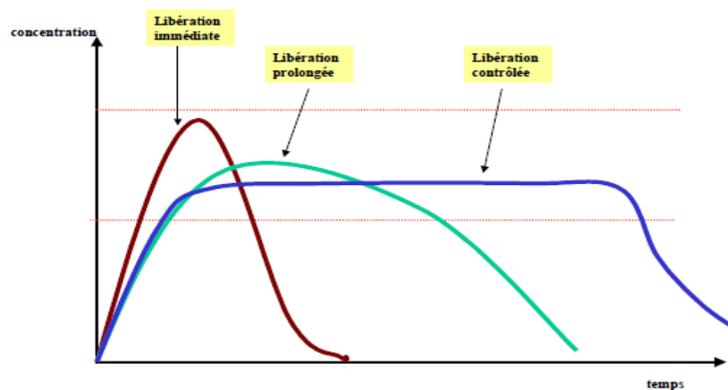


Figure II.5 : Représentation des différents profils de libération d'un principe actif (Immédiate, Prolongée et Contrôlée) [14].

3.4.5. Libération ciblée

Une forme à libération ciblée est une forme posologique qui libère le médicament au niveau ou près du site d'action physiologique prévu. Les formes posologiques à libération ciblée peuvent avoir des caractéristiques de libération immédiate ou prolongée [23].

II.5. Libération et Mécanisme de résorption d'un principe actif

Le passage d'un principe actif de la forme pharmaceutique à la circulation systémique peut être décrit comme un processus incluant quatre étapes (**Figure II.6**) :

- Délivrance du médicament ;
- Libération et dissolution du principe actif ;
- Passage de la substance active dissoute à travers les membranes d'absorption ;
- Transition entre la membrane biologique lipophile et la circulation sanguine.

L'étape caractérisée par la cinétique la plus lente sera celle qui limitera et contrôlera l'ensemble du processus de libération et de résorption de la substance active à partir de la forme orale [16].

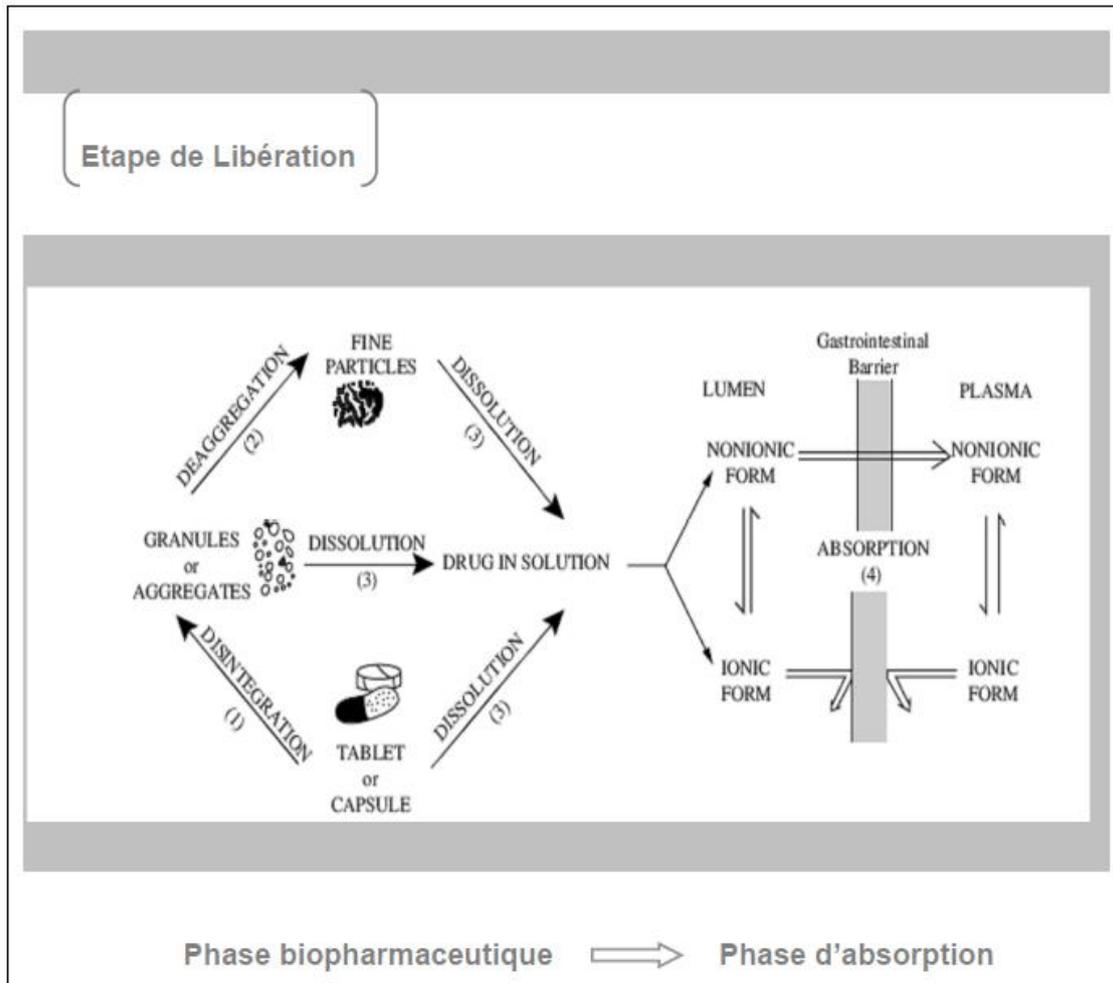


Figure II.6 : Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule [16].

II.6. Conclusion

Plusieurs technologies pharmaceutiques permettent de prolonger la libération d'un principe actif et ainsi de réduire la fréquence d'administration en comparaison aux médicaments conventionnels. Ces technologies ont permis de développer de nombreuses formes galéniques par voie orale à administration d'une ou deux fois par jour (permettant ainsi d'éviter les pics plasmatiques). Une libération prolongée est beaucoup plus pratique pour le patient et favorise une meilleure observance aux traitements et peut également réduire les effets secondaires indésirables. Cette stratégie de libération continue du principe actif est préférée pour la libération des principes actifs à marge thérapeutique étroite [14].

Chapitre III : Encapsulation

III.1. Introduction

L'encapsulation est une technique très vaste et très répandue dans divers domaines, à cause de ses avantages comme la protection des matériaux encapsulés contre la lumière, l'humidité ; le masquage de gout des médicaments ; la conversion des liquides aux solides ; le contrôle des caractéristiques de libération ou la disponibilité des matériaux revêtus. L'encapsulation consiste à appliquer des revêtements relativement minces sur de petites particules de solides, de gouttelettes de liquides et de dispersions [23].

III.2. Historique

La première application basée sur la technologie de l'encapsulation a été commercialisée il y a 60 ans dans le domaine de l'imprimerie. Il s'agit du papier carbone sans carbone aussi appelé papier autocopiant permettant la duplication d'un texte ou d'une figure sous l'effet d'une faible pression. Ce produit contient des microparticules de colorant réalisées par coacervation complexe entre la gélatine et la gomme arabique qui se brisent sous l'effet de la pression d'une tête d'imprimante ou d'un stylo. A la fin des années cinquante la technologie de la micro-encapsulation fut utilisée dans le domaine pharmaceutique pour les médicaments analgésiques à libération prolongée par exemple, ainsi que pour d'autres applications industrielles telles que les colles. Au cours des années qui suivirent, la micro-encapsulation devint un domaine de recherche dynamique tant au niveau académique qu'industriel comme le démontre le nombre croissant d'articles scientifiques et de brevets publiés (**Figure III.1**) [24].

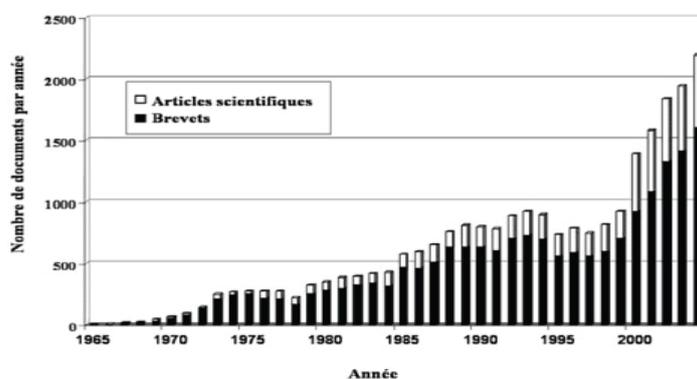


Figure III.1: Evolution du nombre d'articles scientifiques et de brevets publiés par année dans le domaine de la micro-encapsulation [24].

III.3. Définition

L'encapsulation est définie comme une technologie consistant à piéger des matériaux solides, liquides ou gazeux dans des capsules miniatures, de taille nano-, micro- ou millimétriques, qui peuvent libérer leur contenu à des vitesses contrôlées dans des conditions spécifiques. Elle peut également être définie par sa taille de particules, par exemple : nano-encapsulation, micro-encapsulation, etc. Dans la dernière décennie, elle a été largement étudiée et de nombreuses applications sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire pour répondre aux différents besoins [25].

III.4. Différents types d'encapsulation

On distingue deux (02) types d'encapsulation ; la micro-encapsulation et la nano-encapsulation.

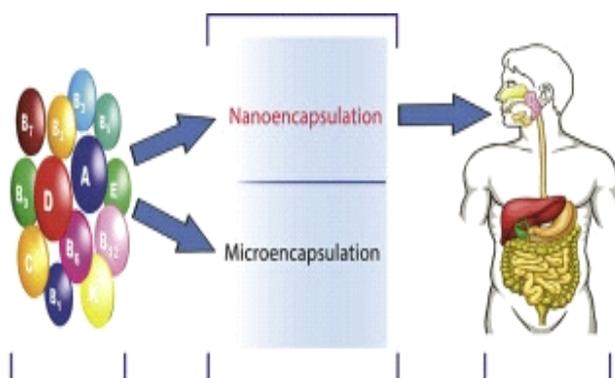


Figure 3.3: Types de l'encapsulation [25].

III.4.1. La micro-encapsulation

Des particules microscopiques contenant des matières solides, liquides ou même gazeuses peuvent être formées utilisant un processus appelé la micro-encapsulation, ces particules sont formées par des fines couches de matériau d'enrobage entourant des substances actives [26]. Généralement, ce sont des principes actifs sensibles ou instables à certains facteurs environnementaux et qui ont une action bien ciblée.

Il peut aussi s'agir de substances dont on souhaite modifier l'état comme par exemple la transformation d'un liquide en solide [27].

De nombreuses méthodes d'encapsulation ont été développées afin de s'adapter à divers types de substances actives et matériaux enrobants. Ces différentes méthodes permettent d'obtenir des particules aux caractéristiques variées (taille, épaisseur de la paroi, perméabilité) permettant de moduler la libération de substance active [28].

Deux (02) types de morphologies de microparticules peuvent être obtenus : la microsphère et la microcapsule (**Figure III.3**). Sur cette figure le mot polymère englobe tous matériaux pouvant être utilisés pour la formation de la membrane ou de la matrice : macromolécules, protéines, lipides, polymères synthétiques...etc. [28]. Les microcapsules sont des systèmes réservoirs composés d'une écorce polymérique piégeant un cœur liquide, solide ou gazeux. C'est-à-dire une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant. Tandis que les microsphères sont des systèmes sphériques constitués d'une matrice (polymère, cire) dans laquelle sont dispersés ou adsorbé un principe actif. C'est-à-dire une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions [29].

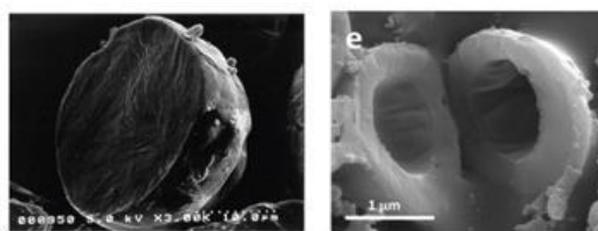


Figure III.3: Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage représentant des coupes de : à gauche microsphère, à droite ; microcapsule [28].

Un certain nombre de facteurs physico-chimiques, permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère : charge électrique de surface, mouillabilité, porosité ; tortuosité des pores ; degré de gonflement [30].

III.4.2. La nano-encapsulation

La nano-encapsulation est définie comme une technologie permettant d'encapsuler des substances à l'échelle nanométrique. La distribution de tout composé bioactif à divers sites dans le corps est directement affectée par la taille des particules. Ainsi, la nano-encapsulation a un potentiel plus élevé que la micro-encapsulation d'augmenter la biodisponibilité, d'améliorer la libération contrôlée et de permettre un ciblage précis des composés bioactifs [31].

Les nanoparticules (**Figure III.4**) sont des particules de taille colloïdale ayant des diamètres allant de 10 à 1000 nm et sont exprimées à la fois sous forme de nanocapsules et de nanosphères. Les nanocapsules sont des systèmes vésiculaires dans lesquels le composé bioactif est confiné dans une cavité entourée d'une membrane polymère unique, alors que les nanosphères sont des systèmes matriciels où le composé bioactif est uniformément dispersé [31].

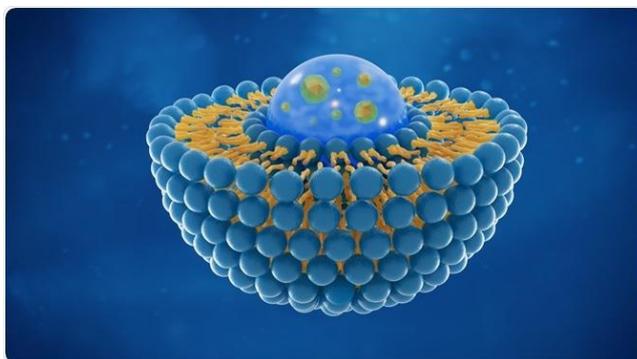


Figure III.4: Représentation d'une nanoparticule [31].

III.5. Objectifs de la micro-encapsulation et domaines d'application

La technique d'encapsulation permet d'immobiliser le principe actif, de le protéger du milieu extérieur, de contrôler et cibler sa libération ou encore de le structurer (**Figure III.5**) :

➤ Immobiliser ou isoler

Cet objectif résulte souvent du désir de vouloir limiter le contact entre certaines parties d'un système. L'immobilisation est souvent utilisée pour des cellules microbiennes. En effet, leur confinement dans une membrane semi-perméable permet d'obtenir une activité optimum de par une isolation physique du milieu extérieur tout en maintenant un environnement interne hospitalier adapté pour leur croissance et leur métabolisme [24].

➤ Protéger

De nombreux composés actifs sont fragiles et doivent être protégés du milieu extérieur. L'encapsulation permet leur protection vis-à-vis des contraintes appliquées. Les vitamines E et C sont très souvent encapsulées car elles sont sensibles à la dégradation par contact avec la lumière, la chaleur ou encore l'oxygène [24].

➤ Vectoriser

La vectorisation par l'encapsulation permet de cibler l'action du principe actif. Par exemple, l'amélioration de la pénétration cutanée au travers du derme ou de l'épiderme peut être atteinte grâce à l'encapsulation [24].

➤ Contrôler la libération

Dans la majorité des cas, le but de l'encapsulation est d'établir un profil de libération spécifique. Par exemple, dans le domaine médical le traitement oncoLAR permet la libération d'un agent anti-cancéreux progressif sur une période de 1 à 3 mois [24].

➤ Structurer

L'encapsulation d'un composé liquide dans des microparticules solides permet d'obtenir une modification de l'état physique de l'actif qui passe de la forme liquide à solide. Cela permet

par exemple une homogénéisation simplifiée du mélange de l'actif initialement liquide au sein d'une poudre [24].

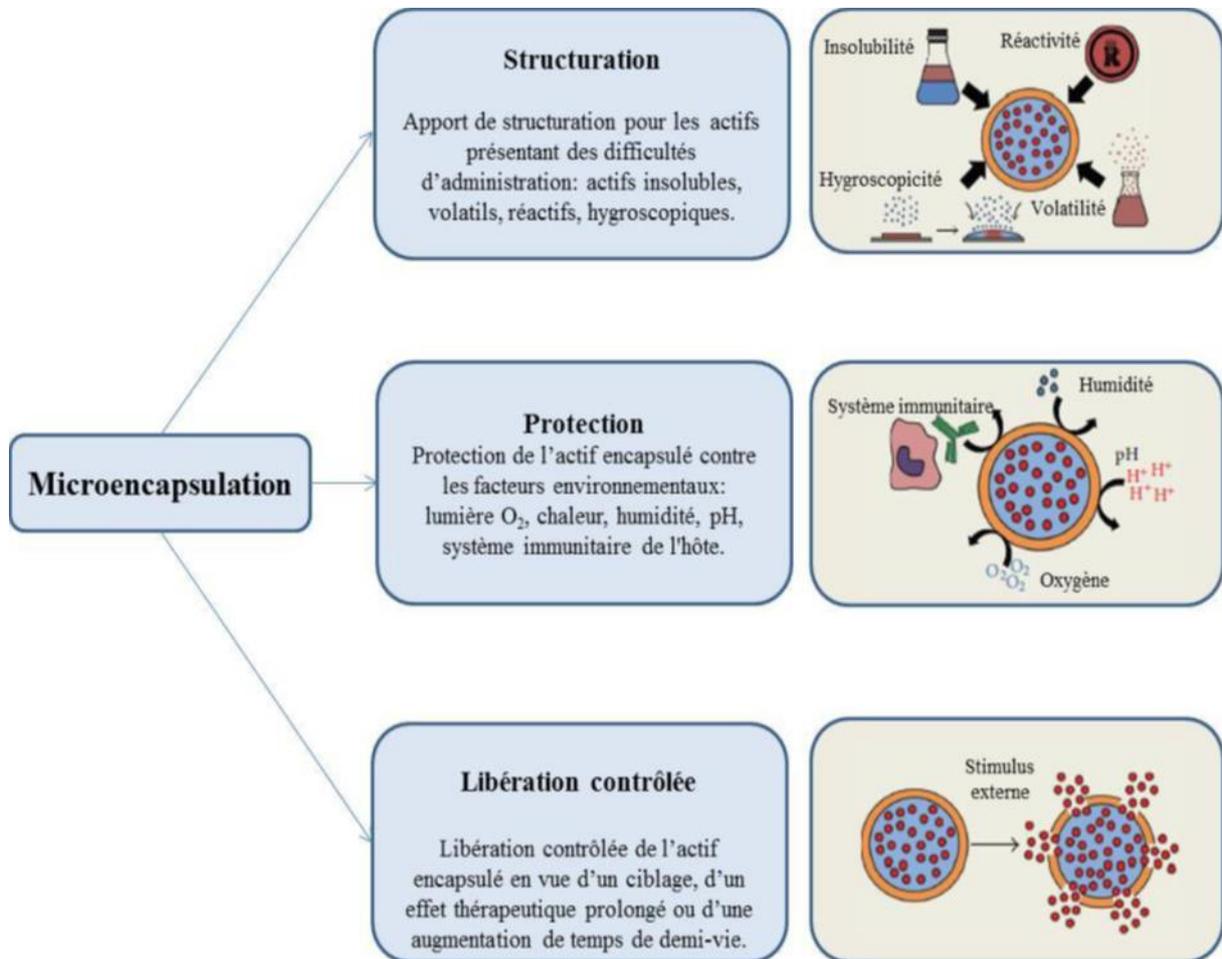


Figure III.5 : Intérêts de l'encapsulation dans le domaine de la santé [24].

L'encapsulation est actuellement très développée pour de nombreuses applications : en industrie pharmaceutique, en agro-alimentaire, en biotechnologie, en environnement et dans la préparation des produits phytosanitaires...etc. La **figure III.6** indique les principaux domaines d'application de la micro-encapsulation [29].

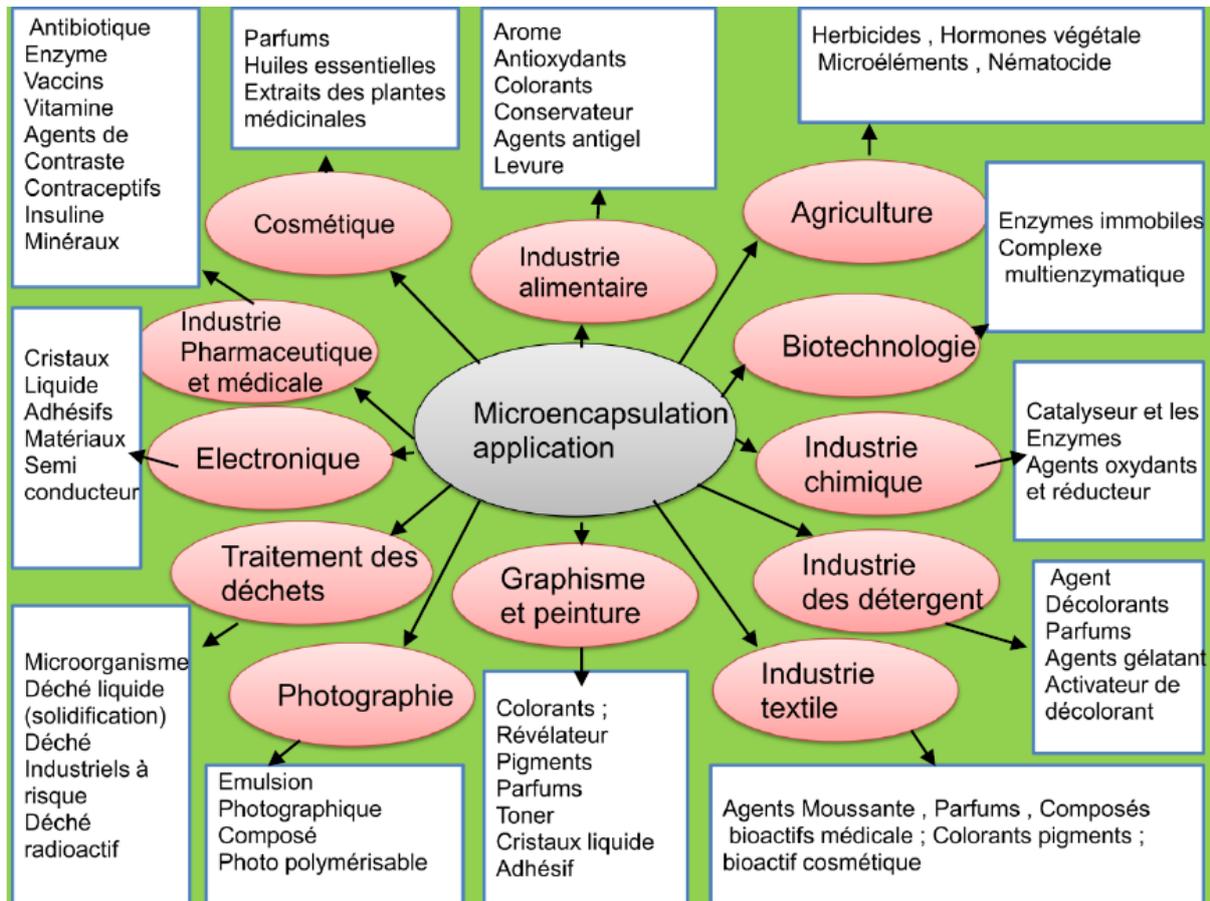


Figure III.6 : Domaines d'application de la micro-encapsulation [29].

III.6. Procédés d'encapsulation

Plusieurs procédés permettant l'encapsulation de principes actifs sont disponibles. A chaque technique correspondent un intervalle de tailles ainsi qu'un taux d'encapsulation et une structure interne différente. Il y a également diverses possibilités concernant la forme physique finale des microparticules qui peuvent être sous la forme de poudre ou de dispersion dans un liquide.

La classification des techniques d'encapsulation disponibles la plus répandue s'intéresse principalement au principe même du procédé [24]. On distinguera trois grandes familles (Tableau III.1, Figure III.7) [26] :

- Procédés mécaniques ;
- Procédés chimiques ;
- Procédés physico-chimiques.

Tableau III.1: Méthodes d'encapsulation [26]

Méthodes d'encapsulation		Taille de microparticules
Méthodes chimiques	Polycondensation interfaciale	2 – 2000 μ m
	Polymérisation interfaciale	2 – 2000 μ m
	Polymérisation en milieux dispersés par voie radicalaire ou anionique	
Méthodes mécaniques	Nébulisation /séchage (spray drying)	1 – 200 μ m
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200 – 800 μ m
	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	35 – 5000 μ m
	Extrusion/Sphéronisation	>200 μ m
Méthodes physico-chimiques	Evaporation-extraction de solvant	0,5 – 200 μ m
	Gélification thermique d'émulsions (hot melt)	
	Séparation de phase ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200 μ m

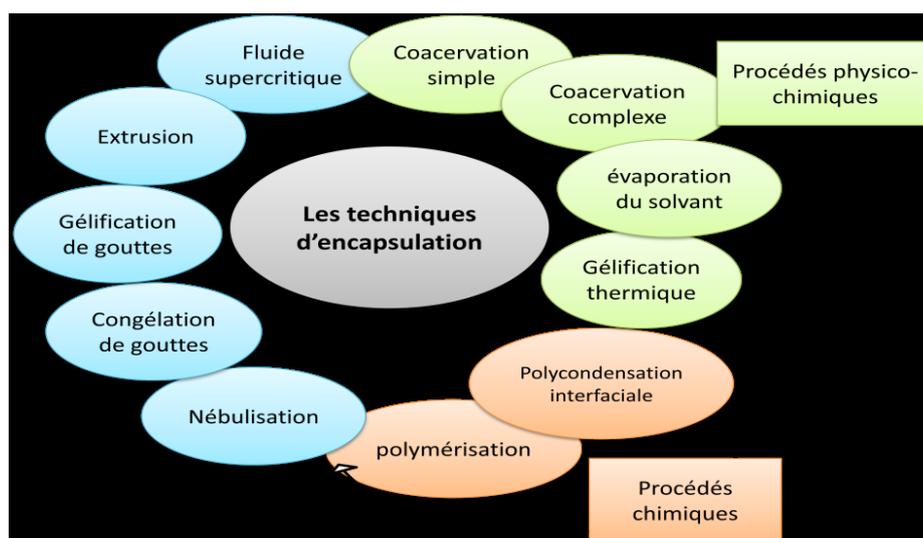


Figure III.7. : Différents procédés d'encapsulation [26]

Avant de procéder à une préparation d'une micro-encapsulation, il faut tenir compte de :

- 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 organique, poudre sèche ;
- Les contraintes de stabilité au cours du stockage et au cours de la mise en œuvre ;
- La durée de conservation sans libération de matière active, ainsi que le milieu dans lequel les particules seront conservées ;
- Les conditions de libération et la cinétique de libération. Si l'on souhaite une libération déclenchée, il devra en particulier être précisé le paramètre de déclenchement : pression ou cisaillement mécanique, variation de température, variation de pH, dégradation enzymatique. Pour une libération prolongée, la durée souhaitée de la période de libération sera une des données du problème ;
- Les contraintes réglementaires liées au domaine d'application et au mode d'administration qui sont prescrites dans les réglementations nationales et internationales (Pharmacopée Européenne ou USP par exemple, pour le domaine de la pharmacie) [20].

III.6.1. Procédés chimiques :

Les procédés chimiques sont caractérisés par un déclenchement simultané de la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et de l'encapsulation du principe actif. Les procédés chimiques n'utilisent donc pas de matrices enrobantes préformées [24].

➤ Polycondensation interfaciale

La polycondensation interfaciale est un procédé qui permet de préparer in situ une membrane polymère à la surface de gouttelettes d'émulsion, grâce à une réaction chimique entre deux monomères bien choisis, la réaction se déroulant à l'interface entre la phase dispersée et la phase dispersante. La méthode s'applique à des solutions de matières actives, aussi bien organiques qu'aqueuses, ou à des matières actives liquides. Le principe de ce procédé est schématisé sur la (figure III.8). La taille des microcapsules obtenues par polycondensation interfaciale est comprise entre environ 0,5 μm et 100 μm selon la taille initiale des gouttelettes d'émulsion [29].

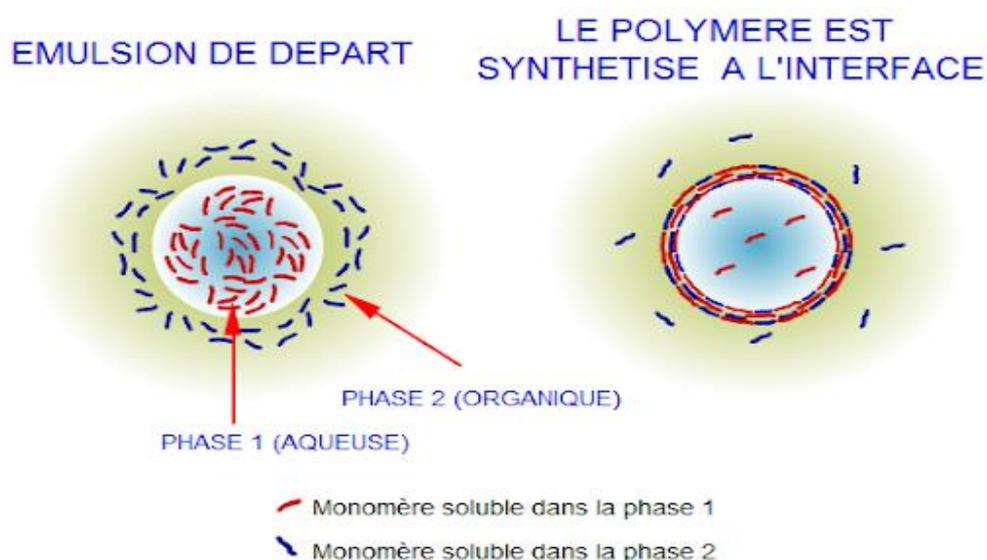


Figure III.8 : Mécanisme de la polycondensation interfaciale [29].

➤ **Polymérisation interfaciale**

La polymérisation interfaciale est un type de polymérisation par étapes, dans lequel la polymérisation se produit à une interface entre une solution aqueuse contenant un monomère et une solution organique contenant un second monomère (**Figure III.9**) [32].

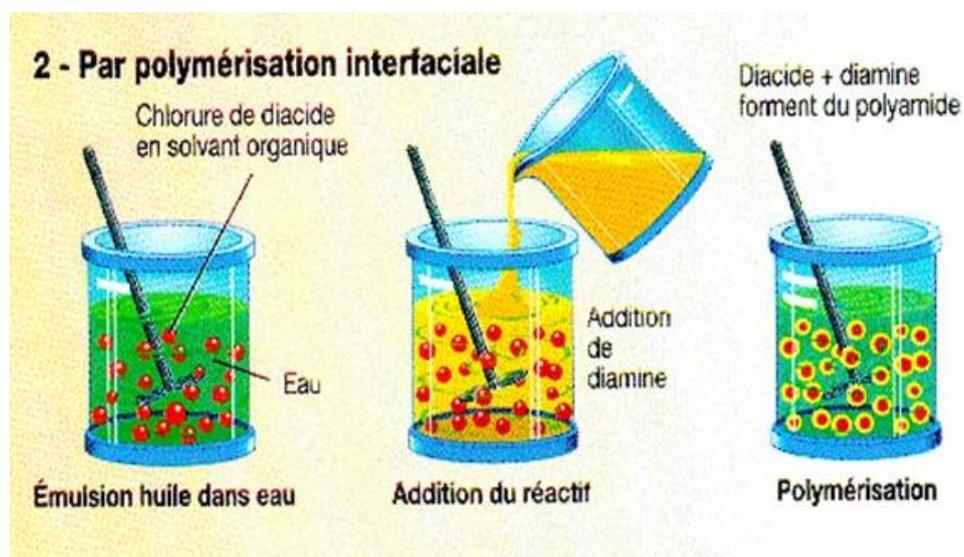


Figure 3.9: Les étapes de la polymérisation interfaciale [32].

➤ **Polymérisation en milieu dispersé par voie radicalaire ou anionique**

Dans le cas de la polymérisation en milieu dispersé les microparticules se font à partir d'une phase homogène initiale comprenant les monomères et les matières actives solubilisées. Il se produit une nucléation en phase homogène qui résulte en la formation d'oligomères en croissance dans la phase continue. Lorsqu'ils ont atteint une longueur critique, les oligomères précipitent pour donner des agrégats qui sont stabilisés par des molécules tensioactives. Ces agrégats constituent les nucléus qui adsorbent le monomère et qui seront donc le lieu de croissance des particules finales de polymère [29].

III.6.2. Procédés mécaniques

Les procédés mécaniques sont basés sur le séchage ou la solidification de gouttelettes contenant tous les constituants de la future particule [24].

➤ **Nébulisation /séchage (spray drying)**

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 (**Figure III.10**).

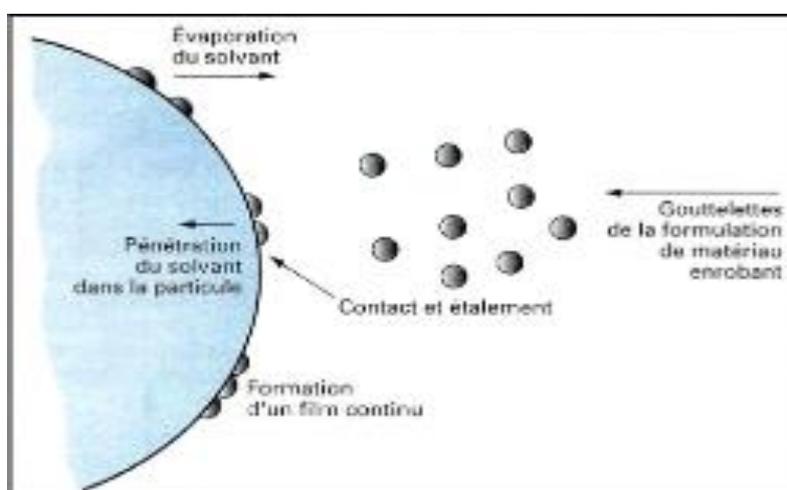


Figure III.10: Formation d'un film d'enrobage par spray coating sur des particules solides[24].

➤ **Gélification ou congélation de gouttes (prilling)**

Le principe du « *prilling* » consiste en la production de gouttelettes par d'extrusion d'un liquide à travers d'un injecteur ou d'un orifice. L'intérêt principal de cette technique est de former des gouttes avec une distribution de taille étroite, l'écart type étant inférieur à 10% de la taille moyenne. L'extrusion d'un liquide à travers d'un orifice peut résulter d'un de cinq différents procédés de formation de gouttes montrés sur **la Figure (III.11)**, qui se produisent au niveau du point de décharge de la buse [33].

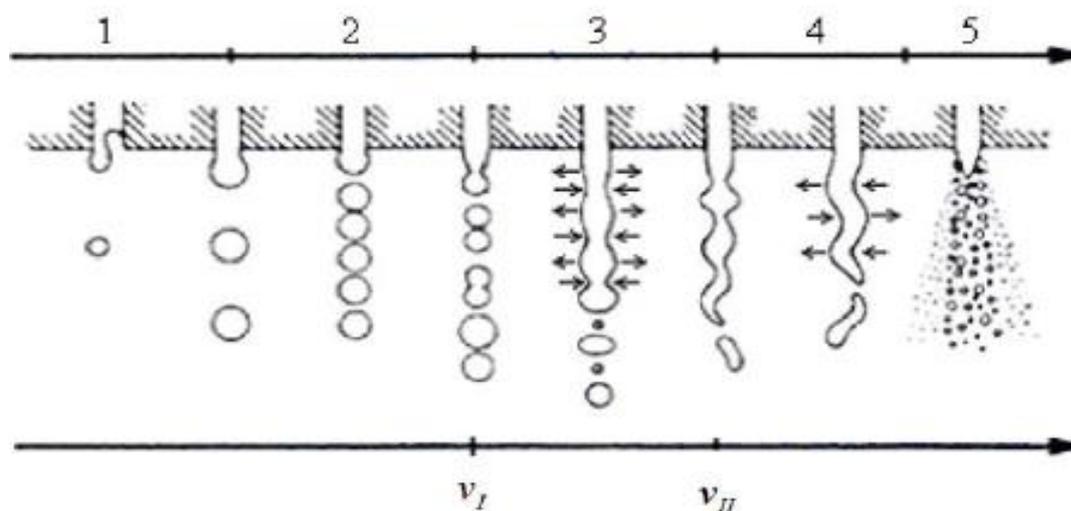


Figure III.11: Les différents mécanismes (1-5) de formations des gouttelettes [33].

➤ **Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)**

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

- ✓ Fluidisation de la poudre de particules ;
- ✓ Pulvérisation du matériau enrobant sur les particules ;
- ✓ Séchage et filmification de l'enrobage.

➤ **Extrusion/Sphéronisation**

La technique d'extrusion/sphéronisation modifiée industriellement réalisable a été choisie pour la micro encapsulation. Sur la base d'études de mélanges précédentes ; un procédé d'extrusion contrarotatif thermo-fusible pour l'encapsulation d'ingrédient pharmaceutique actifs [35]. Parmi les différentes possibilités d'élaboration des sphéroïdes, l'extrusion-sphéronisation (ES) se distingue comme un procédé de choix. Cette méthode permet en effet de limiter l'emploi de solvant organique (procédé « vert »), est rapide grâce à sa facilité d'opération, robuste, et présente une bonne répétabilité et un rendement élevé [36].

III.6.3. Procédés physico-chimiques :

Sont dépendants : (i) de la solubilité des agents enrobants sous l'effet de variations des conditions physiques (température, pH, ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible...), (ii) de changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobants [24].

➤ **Procédés d'évaporation-extraction de solvant**

La micro-encapsulation par évaporation de solvant consiste en la solubilisation d'un polymère, qui formera la matrice de la microparticule, dans un solvant organique, dans lequel le PA peut ensuite être dissous, dispersé ou émulsifié. Cette première solution est ensuite émulsionnée dans une phase aqueuse ou huileuse contenant un émulsifiant. Une fois l'évaporation du solvant intervenue, les microsphères sont récupérées par filtration et séchage (**Figure III.12**) [15].

Les étapes sont résumées comme suit : Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissous dans un solvant organique volatil. La molécule active à encapsuler est alors soit dissoute, soit dispersée dans la solution organique. La phase organique est émulsionnée sous agitation dans une phase aqueuse, contenant un agent tensioactif. Une fois l'émulsion établie, le solvant organique diffuse progressivement dans la phase continue sous agitation pour s'évaporer, laissant le polymère précipiter sous forme de microsphères [29].

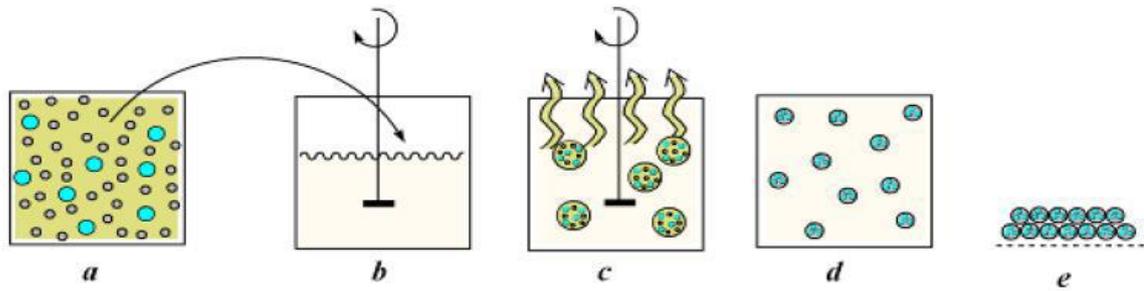


Figure III.12 : Principe du procédé de micro-encapsulation par évaporation du solvant [29].

- (a) Matière active dispersée dans la solution organique de polymère, (b) mise en émulsion de la phase organique dans la phase aqueuse, (c) évaporation du solvant organique de la phase dispersée, (d) formation d'enrobage de polymère et (e) séchage des microparticules [37].

C'est une technique couramment utilisée dans le domaine de la pharmacie pour encapsuler des médicaments faiblement hydrosolubles, voire hydrophobes comme le cisplatine, la lidocaïne, la naltrexone, la progestérone [38].

➤ **Micro-encapsulation par Gélification thermique d'émulsions (hot melt):**

Ce procédé, encore appelé hot melt, repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante, dont la température est maintenue supérieure à la (T_f) de l'enrobage et pour laquelle la matière active n'a aucune affinité : il s'agit d'eau distillée lorsque la substance à encapsuler est lipophile, et d'huile de silicone, par exemple, lorsqu'elle est hydrosoluble. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu (**figure III.13**). Comme de nombreuses substances actives sont thermolabiles, les matériaux supports généralement utilisés dans ce procédé de micro-encapsulation sont des lipides de bas point de fusion. Les particules obtenues sont ici des microsphères d'une taille pouvant aller généralement de 30 à 300 μm . La teneur en matière active est de l'ordre de 20 % [29].

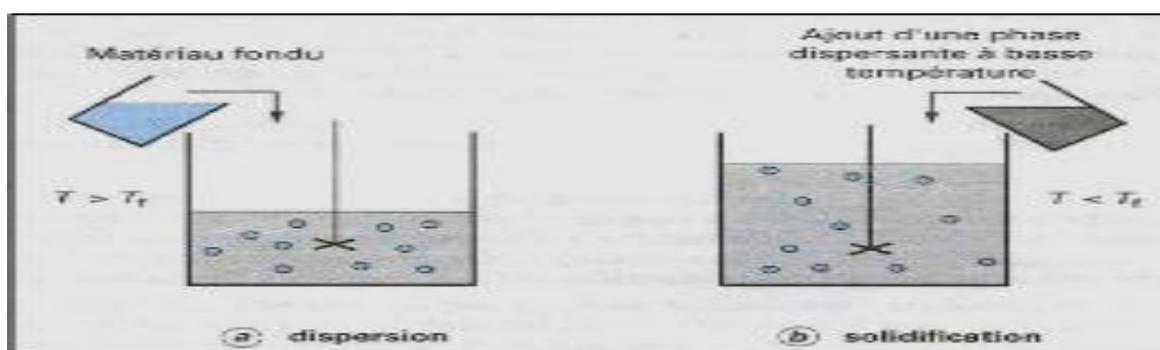


Figure III.13: Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique.[29].

➤ Séparation de phase

La coacervation est le phénomène de désolvatation des macromolécules, conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. A l'issue de la coacervation, deux (2) phases sont présentes dans le milieu :

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

Si, dans le même temps, une matière active est dispersée dans ce milieu, sous forme de gouttelettes par exemple, le coacervat formé pourra l'encapsuler si les conditions d'étalement des phases en présence sont respectées [29].

• Technologie pour coacervation (simple ou complexe)

Les techniques de coacervation peuvent être divisées en deux (2) groupes principaux : aqueux et organique. La coacervation en phase aqueuse ne peut être utilisée que pour encapsuler des matériaux insolubles dans l'eau (matériaux de noyau hydrophobes présentés à l'état solide ou liquide). La coacervation en phase organique permet l'encapsulation de matière hydrosoluble, mais nécessite l'utilisation de solvants organiques. Le schéma général du processus de coacervation consiste en trois étapes qui se produisent sous agitation continue (**Figure III.14**) [39].

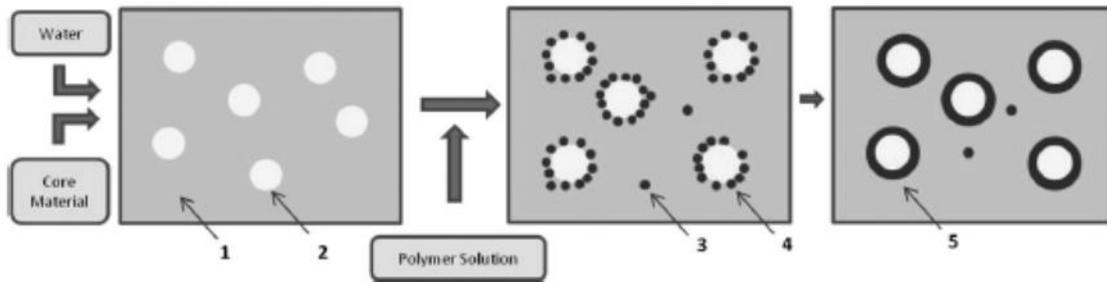


Figure III.14. Etapes de l'encapsulation par coacervation [39].

✓ **Micro-encapsulation par coacervation simple :**

La coacervation simple se rapporte aux procédés faisant intervenir la désolvation d'un seul polymère par l'un des facteurs suivants : abaissement de température, addition d'un non solvant, addition d'électrolytes, addition d'un deuxième polymère incompatible. Ce phénomène peut se dérouler en milieu aqueux ou organique [29].

✓ **Micro-encapsulation par coacervation complexe :**

La coacervation complexe est une désolvation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées en provoquant par une modification de pH du milieu aqueux. En effet, la structure du coacervat est complexe puisqu'elle comprend deux polymères. La micro-encapsulation par coacervation complexe est largement utilisée dans de nombreux secteurs industriels. Dans le milieu pharmaceutique [29].

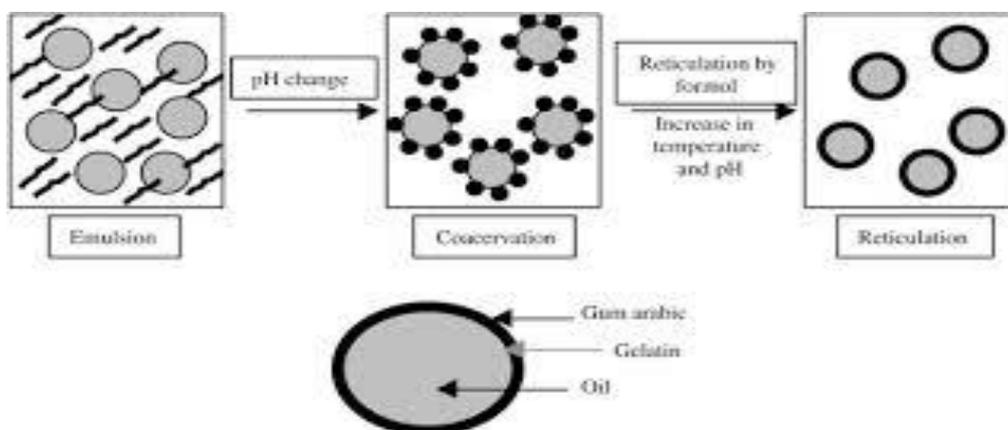


Figure III.14 : Etapes de l'encapsulation par coacervation complexe [29].

**Chapitre IV: Micro encapsulation
par coacervation complexe**

IV.1. Introduction

L'encapsulation trouve ses applications dans de nombreux domaines techniques en particulier, le domaine pharmaceutique où elle permet une stabilisation des matières encapsulées. L'encapsulation combine deux disciplines de manière intime la formulation et le génie des procédés. Le développement d'un procédé d'encapsulation requiert une démarche complexe qui consiste choisir un type de procédé, définir les matières premières utilisables, étudier leur formulation et le procédé d'encapsulation.

Le procédé d'encapsulation par coacervation complexe est très attrayant par certaines de ses caractéristiques : il fait appel à une large palette de matières premières dont certaines sont d'origine naturelle, les conditions d'application du procédé sont plutôt douces, il n'implique pas de réactions chimiques en présence des matières actives à encapsuler [28].

IV.2. Historique

Les premières publications sur la coacervation complexe ont été aperçues dans les années 20-40 ; historiquement lié aux premières expériences menées sur les mélanges de macromolécules biologiques entreprises par Tieback. Cet auteur avait en effet constaté qu'un mélange de gélatine et de gomme d'acacia en milieu aqueux pouvait conduire, selon les conditions expérimentales, à la formation d'une phase concentrée. Ces travaux ont été continués par le chercheur hollandais Bungenberg de Jong et ses collègues à partir des années 20. En effet, Bungenberg de Jong avait observé à l'aide d'un microscope que les mélanges gélatine/gomme d'acacia donnaient lieu à la formation de gouttelettes liquides, généralement sphériques et plus ou moins vacuolisées qui n'étaient pas des cellules vivantes. Il baptisa ces gouttelettes coacervats. La fin des années 80 et le début des années 90 marquent le regain d'intérêt concernant la coacervation complexe sur le devant de la scène scientifique puisqu'on l'étudie à des fins de purification des protéines ou de formulation de microcapsules biodégradables en pharmacie et en médecine. D'autres voies de recherche concernent la synthèse de biomatériaux biofilms de sang artificiel de biocapteurs et la fabrication d'ingrédients alimentaires complexes [40].

IV.3. Principe de la coacervation complexe

La coacervation définie par la séparation d'un système colloïdal en deux phases liquides. La première phase est la phase coacervée (la plus concentrée) et la deuxième phase est le surnageant ou solution d'équilibre. Deux méthodes de coacervation sont possibles : simple ou complexe [41]. La coacervation complexe est une désolvatation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées en provoquant par une modification de pH du milieu aqueux. [29] [42]. Le procédé d'encapsulation par la coacervation complexe se déroule de la façon suivante (**Figure IV.1**) :

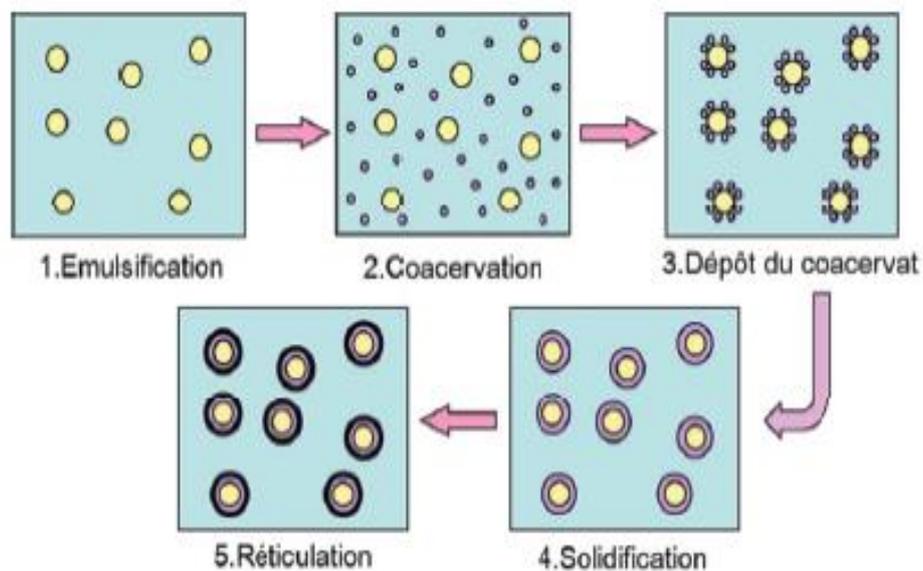


Figure IV.1 : Représentation schématique du principe d'encapsulation par coacervation.

- (a) Dispersion du principe actif dans la solution de polymère ; (b) précipitation du coacervat ; (c) encapsulation du principe actif par des microgouttelettes de coacervat ; (d) coalescence du coacervat en une phase continue autour du principe actif [43]

La microencapsulation par coacervation (simple ou complexe) consiste à provoquer la précipitation des polymères enrobant par séparation de phase autour du principe actif préalablement dispersé ou émulsionné dans la solution de polymère(s). Les gouttelettes de polymère(s) coacervé(s) viennent s'adsorber à la surface du principe actif et former un enrobage continu. Les particules obtenues par coacervation, simple ou complexe, ont des tailles variant de quelques μm à quelques centaines de μm , et leur taux d'encapsulation peut atteindre jusqu'à 90% [15].

IV.4. Formation du coacervat

La coacervation consiste en la séparation d'un système associatif induit, par des interactions électrostatiques entre au moins deux polymères, généralement une protéine et un polysaccharide portant des charges opposées. Mais d'autres interactions faibles, telle que liaisons hydrogènes et interactions hydrophobes peuvent contribuer à la formation de coacervats complexes [28].

IV.5. Nature des interactions entre les constituants d'un coacervat

Les interactions macromoléculaires responsables de la formation des complexes peuvent être regroupées en trois classes distinctes :

- Les interactions entre les molécules chargées ;
- Les interactions entre les résidus acides ou basiques des chaînes latérales des macromolécules ;
- Les interactions entre les autres chaînes latérales des macromolécules.

Ces interactions peuvent être regroupées également en fonction de leur intensité, de leur spécificité et de leur nature, attractive ou répulsive. Les interactions répulsives sont toujours non spécifiques et de durée transitoire. Elles sont majoritairement liées aux effets de volume exclu ou à des interactions électrostatiques. Généralement, ces interactions sont de faible intensité, sauf dans les cas où elles se produisent à de faibles distances ou à de faibles forces ioniques.

Ce type d'interaction peut être rencontré dans le cas de mélanges macromoléculaires entre des protéines et des polysaccharides non-ioniques ou avec des polysaccharides anioniques lorsque le pH est supérieur au pHi de la protéine ; Les interactions attractives peuvent être spécifiques, d'intensité élevée et permanentes (liaisons covalentes). Les interactions attractives non spécifiques résultent généralement d'une multitude d'interactions faibles entre les macromolécules (interactions ioniques, hydrophobes, liaisons hydrogènes) [40].

IV.5.1. Interactions électrostatiques

La formation initiale de complexes macromoléculaires par l'intermédiaire d'interactions électrostatiques est considérée comme une étape essentielle de la coacervation complexe. Généralement, l'établissement de liaisons électrostatiques entre les molécules chargées entraîne une diminution de l'énergie libre électrostatique du système par diminution de la mobilité et de la flexibilité des bio-polymères. Cependant, la perte d'entropie engendrée est en partie compensée par les contributions enthalpique et entropique provenant de la libération des contre-ions associés aux macromolécules et également par la libération de molécules d'eau. Il est admis que deux types de complexes macromoléculaires peuvent être obtenus lors de la mise en jeu d'interactions électrostatiques. D'une part, des complexes solubles lorsque le nombre de charges entre les molécules interagissant ne s'équilibrent pas entièrement. Dans ce cas, la charge globale portée par le complexe obtenu permet à celui-ci de rester soluble en interagissant avec les molécules de solvant. D'autre part ; les complexes insolubles lorsque la neutralisation des charges portées par les deux macromolécules est totale, la charge globale du complexe obtenu étant nulle [40].

IV.5.2. Interactions non-électrostatiques

Il existe des systèmes pour lesquels les interactions initiales entre les biopolymères peuvent être des interactions hydrogènes ou des interactions hydrophobes, dans certains mélanges, les complexes électrostatiques primaires peuvent être stabilisés par des interactions non-électrostatiques qui deviennent alors des interactions secondaires. Ceci est particulièrement vrai si l'on considère les liaisons hydrophobes et covalentes que l'on cherche à favoriser lors des traitements thermiques postérieurs des mélanges biopolymériques après complexation électrostatique.

Généralement, ces interactions s'établissent lorsque les biopolymères sont suffisamment proches les uns des autres au sein du complexe électrostatique et que des groupements réactifs entrent en contact. Elles dépendent fortement de la composition et de la structure des macromolécules en présence, facteurs qui dépendent quant à eux de paramètres physico-chimiques comme le pH. La force ionique ou la température du mélange. Dans le cas des protéines et des polysaccharides, il s'agit des séquences en acides aminés et en résidus glucidiques, de l'état de compactage des chaînes ou de la longueur de celles-ci [40].

➤ **Liaisons hydrogènes**

Les liaisons hydrogènes ont un caractère ionique et font référence à une interaction entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif. La formation de liaisons hydrogènes a été confirmée par l'apparition d'un point critique de miscibilité des molécules à basse température (20°C), qui favorise l'établissement de ces liaisons, essentiellement maintenus par des liaisons hydrogènes. Cette hypothèse a été confortée en démontrant la corrélation entre la formation des complexes et la composition des molécules utilisées. D'autres mélanges de macromolécules ont été étudiés afin de mettre en évidence la formation de liaisons hydrogènes [40].

➤ **Interactions hydrophobes**

Les interactions hydrophobes, au même titre que les liaisons hydrogènes, sont susceptibles de s'établir dans les complexes protéine-polysaccharide. Ces interactions sont de nature endothermique et sont donc favorisées par une augmentation de la température. Ces liaisons s'établissent généralement lors de modifications de la conformation et de la structure des macromolécules. Alors ces modifications permettent aux zones hydrophobes des protéines qui, se trouvent généralement à l'intérieur de celles-ci, d'entrer en contact et d'interagir. La formation des liaisons hydrophobes est également très dépendante de la distribution du solvant autour des macromolécules. Dans le cas où le solvant possède une faible affinité pour les macromolécules, celles-ci s'agrègent par intermédiaire d'interactions hydrophobes, comme dans le cas de la coacervation simple. Ce type de phénomène a été récemment mis en évidence dans le système élastine/eau. Dans certains cas, les interactions hydrophobes peuvent être le moteur de la complexation macromoléculaire, même si les deux macromolécules sont chargées de manière opposée [40].

➤ Liaisons covalentes

La liaison covalente est une liaison très spécifique pouvant s'établir entre une protéine et un polysaccharide, Ce type de liaison est obtenu par réaction chimique des groupements aminés des protéines avec les groupes carboxyliques des polysaccharides pour former une liaison de type amide. Cette réaction est favorisée par la déshydratation du complexe (chauffage ou cryo-séchage) ou par l'utilisation d'une enzyme (transglutaminase) ou par l'utilisation d'un agent réticulant (glutaraldéhyde, carbodiimide), neutre montrant des attractions que l'on évitera toutefois d'utiliser dans le cas d'une application alimentaire. La liaison covalente représente en somme un moyen efficace de stabiliser et de rendre irréversible une interaction électrostatique théoriquement sensible aux variations de pH ou de force ionique [40].

IV.6. Formations des complexes

La coacervation complexe se produit lorsqu'un déplacement du PH vers le point isoélectrique de l'un des deux polymères laisse les deux polymères avec des charges électriques opposées. Il se crée alors des interactions électrostatiques conduisant à la formation de complexes solubles ; neutres montrant une interaction attractive. L'association de ces complexes conduit à la formation des complexes insolubles ; qui forment alors des gouttes liquides composées des polymères et de molécules de solvant ; D'après Arshady les gouttelettes de coacervat apparaissent tout d'abord sous forme des petites gouttes. Ces gouttes grossissent et coalescent par la modification du PH [28].

La **Figure IV.2** présente des complexes de gomme d'acacia et de bêta-lactoglobuline ; le complexe est considéré comme une nouvelle entité colloïdale [28].

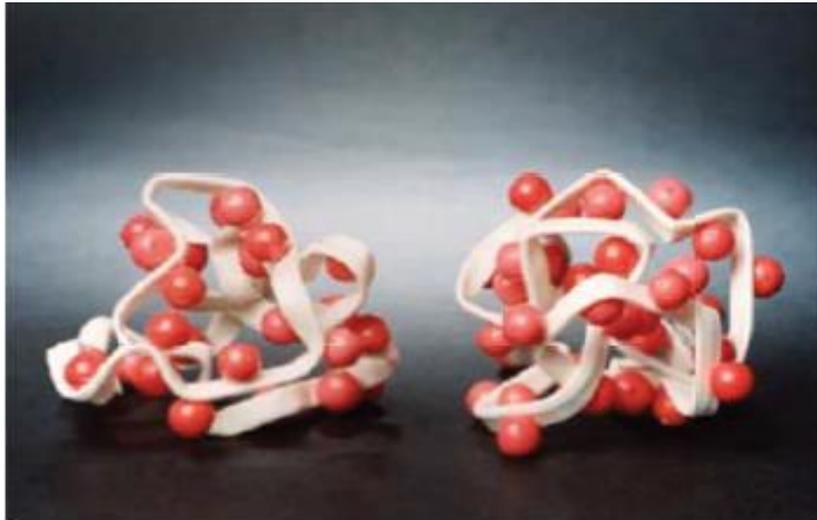


Figure IV.2 : Schéma présentant des complexes de gomme d'acacia (ruban blanc) et de bêta-lactoglobuline (sphères rouges) [28].

IV.7. Paramètres physico-chimiques influençant la formation des coacervats

La coacervation complexe étant principalement contrôlée par des interactions électrostatiques entre les biopolymères lors de la formation des complexes macromoléculaires primaires, les paramètres physico-chimiques influençant ces interactions ont un effet important sur la séparation de phase.

IV.7.1. Influence du pH

Le pH a un rôle important dans le phénomène de coacervation complexe entre les protéines et les polysaccharides puisqu'il contrôle le degré d'ionisation des groupements des chaînes latérales des protéines, mais aussi celui des groupements carboxyliques des résidus polysaccharidiques [40]. L'influence de PH sur le volume du coacervata été observée par Burgess et Carlass. Le volume maximal de coacervat a été observé sur une gamme de PH limitée. Le rendement d'encapsulation peut être fortement diminué lorsque que le pH est en dessous ou au dessus du pH optimum. Daniels et Mittermaier ont quant à eux mis en évidence que le pH utilisé pour la formation des capsules peut influencer le taux de libération de la

substance encapsulée. Cependant les profils de dissolution des microcapsules ne semblent pas modifiés par le type d'acide utilisé pour l'ajustement du pH [40].

La **Figure IV.3** montre l'influence du pH sur le rendement de coacervation des complexes dans les mélanges gélatine / gomme d'acacia à une concentration totale en polymères de 1 % pour deux types de gélatine (acide et basique).[40].

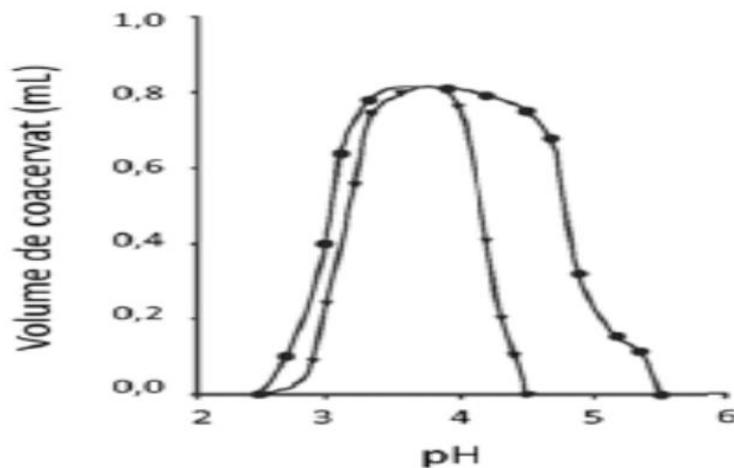


Figure IV.3 : Influence du pH sur le rendement de coacervation des complexes dans des mélanges gélatine / gomme d'acacia à une concentration totale en polymères 1 % gélatine A (type acide), gélatine B (type basique) [40].

IV.7.2. Influence de la force ionique

La force ionique a également un rôle important dans la formation des coacervats ; car elle affecte la charge des polymères. Une force ionique très faible au très élevée entraîne une suppression des interactions électrostatiques entre les protéines et polysaccharides [28].

De même que le type d'ions présents, avait été mis en évidence initialement par Bungenberg de Jong (1936) pour le système gélatine/gomme d'acacia. Ainsi, les ions divalents avaient pour effet de supprimer la coacervation complexe à des forces ioniques inférieures aux ions monovalents, cette suppression pouvant cependant être levée par dilution du mélange. Plus récemment, lors de l'étude de la coacervation complexe entre la myoglobine et des polysaccharides anioniques, ont montré que l'augmentation de la force ionique entraînait une

perte d'action protectrice du polysaccharide pour la protéine qui était alors dénaturée après traitement thermique.

En effet, la température de dénaturation de la myoglobine déterminée par AED était de 69,1°C à une force ionique de 0,025M alors qu'elle n'était plus que de 68,3°C pour une force ionique huit fois plus élevée (0,2M). L'explication de ce phénomène réside dans la dissociation des complexes électrostatiques initialement formés par masquage d'une partie des charges par les contre-ions. [40]

La **Figure IV.4** montre l'influence de la force ionique sur le maximum de coacervation complexe dans les mélanges gélatine/gomme d'acacia à une concentration totale en bio polymère de 1 % contenant deux types de gélatine (acide et basique).[40]

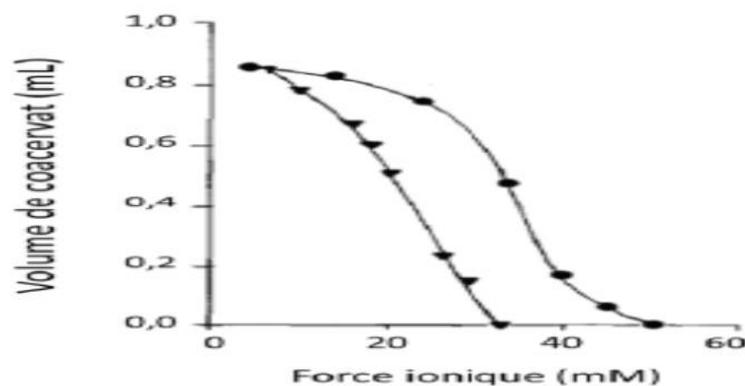


Figure IV.4 : Influence de la force ionique sur le maximum de coacervation complexe dans des mélanges gélatine/gomme d'acacia à une concentration totale en bio polymère de 1 % gélatine A (type acide), gélatine B (type basique)[40]

IV.7.3. Influence de la densité de charge des macromolécules

Ce facteur est essentiel dans le phénomène de séparation de phase par coacervation complexe puisque si la densité de charge est trop faible, l'interaction électrostatique n'intervient pas. Il est également à noter que ce paramètre intervient dans les modèles théoriques proposés pour la coacervation complexe. Des résultats intéressants ont été obtenus concernant l'influence de la densité de charge des macromolécules sur la formation des complexes dans le cadre de l'étude de la compatibilité entre l'ASB et le sulfate de l'alcool polyvinylique, un

polyélectrolyte anionique dont la densité de charge peut être aisément contrôlée chimiquement.

L'influence de ce paramètre a particulièrement été mis en évidence dans le cadre de l'étude de la complexation électrostatique entre la gélatine et des polyélectrolytes anioniques dans des conditions où les deux macromolécules portent des charges négatives, donc à $\text{pH} > \text{pHi}$; Le contrôle de la densité de charge des macromolécules permet alors de modifier la stœchiométrie des macromolécules au sein des complexes. L'explication de ce phénomène donnée par les auteurs serait une polarisation de la molécule de gélatine du fait du champ électrique induit par les polyélectrolytes à forte densité de charge [28].

IV.7.4. Influence des paramètres physiques sur la coacervation complexe

D'autres paramètres, que nous qualifierons de physiques, peuvent également contrôler la formation des complexes en agissant soit directement sur les macromolécules, soit sur les complexes ou enfin sur les coacervats obtenus. Ces principaux paramètres sont:

- **Température**

De nombreux effets thermodynamiques dépendent de la température. Lorsque la température baisse, la séparation de phase associative est favorisée car le paramètre d'interaction de Flory-Huggins, varie inversement proportionnellement à la température. Le plus, de nombreuses interactions non-coulombiennes sont influencées par la température. Par exemple, l'établissement de liaisons hydrogènes est favorisé par une diminution de la température alors qu'au contraire les liaisons hydrophobes ou covalentes sont favorisées par une augmentation

L'explication de cet effet repose dans l'exposition de groupements réactifs de la protéine après qu'elle ait subi des modifications conformationnelles induites par des traitements thermiques. Il est à noter que certains polysaccharides comme la gomme xanthane ou les carraghénanes subissent également de telles modifications structurales qui peuvent les faire passer dans des états plus ou moins ordonnés [40].

- **Pression**

Un certain nombre d'études traite de l'influence de la pression sur la complexation des protéines et des polysaccharides. Lors de l'application d'un traitement de haute pression à un mélange de biopolymères, on distinguera une pression de type hydrostatique, obtenue dans une chambre haute pression, d'une pression mécanique, imposée par des appareils de type homogénéisateurs qui combinent les effets de la pression et du cisaillement. Quelques études font état de l'influence de traitements d'homogénéisation sur des mélanges protéines de lactosérum/gomme xanthane. Dans ce cas, il a été montré qu'un traitement de microfluidisation de 4 passes à 750 bars permettait de réduire considérablement la taille de complexes protéine/polysaccharide. L'action de ce traitement résiderait en fait dans une destruction des agrégats protéiques mais également une meilleure dispersion des molécules de xanthane dans le solvant conduisant à la réduction de la taille des complexes obtenus. Les résultats de ces travaux ont été récemment confortés, il semble cependant que la diminution de la taille de complexes soit contrôlée par la microfluidisation du xanthane (diminution de la taille des molécules) et par le ratio initial de mélange protéine de lactosérum/xanthane [40].

IV.8. Caractéristiques du coacervat

Le coacervat est une phase liquide où les protéines et polysaccharides diffusent indépendamment; leurs caractères sont les suivantes la structure des coacervats est dynamique; les interactions augmentent avec la densité de charge et diminuent par l'augmentation de la force ionique; le coacervat se comporte plus comme une dispersion visqueuse de particules que comme une solution de polymères viscoélastiques concentrée; la composition des coacervats est principalement déterminée par la densité de charge de deux polymères; la neutralité des charges est quasiment atteinte à un pH spécifique pour chaque ratio protéine/polysaccharide.

De plus, même lorsqu'il y a un large excès d'un des deux polymères, les complexes restent faiblement chargés. Gummel *et al.*(2007) ont montré l'astœchiométrie de charge à l'intérieur des gouttelettes de coacervat, grâce à une expérience spécifique de marquage [28].

IV.9. Mécanisme de la coacervation complexe

La coacervation est l'une des techniques d'encapsulation les plus anciennes et les plus utilisées. Le processus de coacervation est largement utilisé dans différents secteurs notamment le domaine pharmaceutique [41]. Le mécanisme global de la coacervation complexe a été schématiquement élaboré par Wang *et al.*, en étudiant la coacervation complexe dans un mélange constitué d'un polycation (CPDMDAA) et de micelles anioniques composées de surfactants (Triton X -SDS) par titration turbidimétrique et calcul de la dérivée des courbes obtenues. Comme le montre la **Figure IV.5**, cinq phases principales ont été définies :

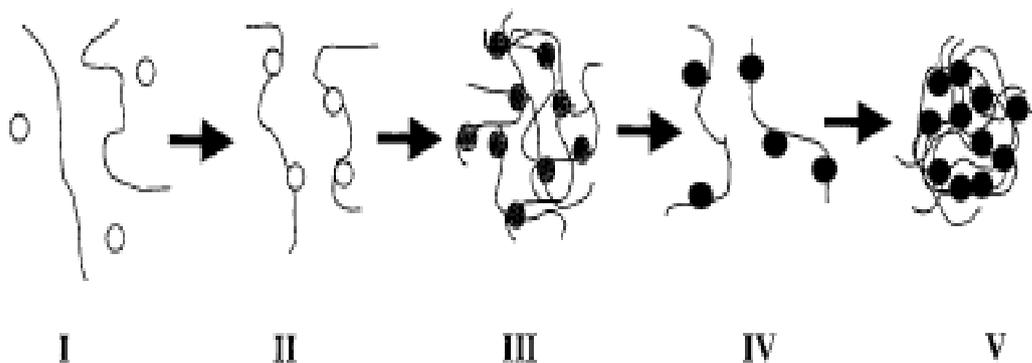


Figure IV.5: Schéma de l'enchaînement des différentes phases du mécanisme de coacervation complexe dans un mélange constitué d'un polycation linéaire et de micelles polyanioniques de surfactants

La densité de charge des micelles (cercles) augmente avec l'intensité de leur couleur noire.

➤ Phase I, II

La densité de charge des micelles est insuffisante pour initier la formation de complexes électrostatiques avec le polycation. Le mélange est alors limpide. Lorsque la densité de charge des micelles atteint une valeur critique, les premiers complexes macromoléculaires solubles se forment, ce qui se traduit par une première inflexion de la courbe de turbidité.

La neutralisation des complexes formés devenant de plus en plus effective avec l'augmentation du nombre de macromolécules interagissant, les complexes interagissent entre eux, pour former des coacervats liquides. Le maximum de coacervation complexe est généralement obtenu aux alentours de la zone de neutralisation complète de la charge des complexes qui correspond à une forte augmentation de la turbidité du mélange.

➤ **Phase III**

Lorsque l'on augmente la charge négative des micelles, les complexes peuvent se dissocier du fait des répulsions entre les micelles, entraînant la disparition des coacervats et une chute de la turbidité

➤ **Phase IV**

Si les micelles qui possèdent maintenant une très forte densité de charge réagissent à nouveau avec les molécules de polycation, l'interaction peut dans ce cas entraîner la formation de précipités dans lesquels les deux macromolécules se trouvent très intimement liées.

➤ **Phase V**

Enfin, dans un dernier stade, se traduit par une nouvelle augmentation de la turbidité. Dans ce cas, l'expulsion des molécules de soluté et des contre ions explique que la séparation de phase passe d'une transition liquide-liquide à une transition liquide-solide si l'on tente de décrire le mécanisme cinétique de coacervation complexe par l'intermédiaire des deux principaux modèles décrits pour la séparation de phase dans les mélanges polymériques, à savoir la décomposition spinodale et la nucléation et croissance, le choix semble délicat.

En effet, lorsque l'on trace l'évolution de la variation de l'énergie libre d'un tel système en fonction de la fraction volumique (ce qui équivaut au ratio de mélange), à une concentration totale donnée, le type de mécanisme donnant lieu à la séparation de phase dépendra de l'intensité des fluctuations d'énergie libre (**Figure IV.6**) [40].

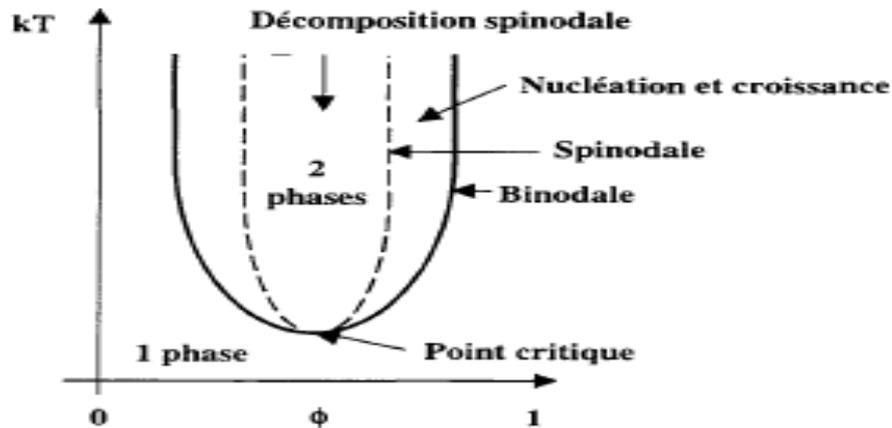


Figure IV.6: Variation de l'énergie libre d'un mélange ternaire caractérisé par une température critique d'incompatibilité basse en fonction de la fraction volumique en polymères [40].

IV.10 Conclusion

La coacervation complexe est un phénomène de séparation de phase associative induit par des interactions électrostatiques entre deux polymères. Bien que le procédé d'encapsulation par coacervation complexe soit connu depuis de nombreuses années, les mécanismes conduisant à la formation des microcapsules restent peu décrits. Le procédé d'encapsulation par coacervation complexe conduisant à la formation des microcapsules est composé de plusieurs étapes nécessitant chacune d'être examinée. Plusieurs paramètres physico-chimiques et physiques influencent la formation des complexes macromoléculaires puis le phénomène de coacervation complexe. (PH, de la force ionique; la densité.. etc.). Lorsque les complexes macromoléculaires sont formés, ils s'insolubilisent par neutralisation progressive des charges qu'ils portent, puis interagissent pour former des agrégats intermoléculaires et enfin des coacervats. Tout comme les complexes macromoléculaires, il semble que les coacervats soient sensibles à des paramètres physiques comme la température, la pression, [40].

Chapitre V: Les Biopolymères

V.1. Introduction

Une variété de biopolymères trouve des applications plus répandues dans les domaines pharmaceutiques et biomédicaux. Des supports polymères ont été utilisés pour une grande variété des substances thérapeutiques y compris des ingrédients pharmaceutiques actifs. L'encapsulation des principes actifs à l'aide des produits biodégradables peut faciliter une efficacité et une biodisponibilité accrues. Ils peuvent également être fonctionnalisés chimiquement pour donner des propriétés améliorées par rapport aux matériaux de support conventionnels. Pour être utilisée dans des applications biomédicales et pharmaceutiques le polymère biodégradable doit également être biocompatible.

La nature chimique des produits de dégradation; plutôt que le produit lui-même est souvent ce qui influence la biocompatibilité par exemple les polyesters et leurs copolymères ont été largement utilisés comme biomatériaux avec une dégradation donnant les acides hydroxylés correspondants qui sont sans danger pour une utilisation *in vivo*; les polymères biodégradables dérivés de polymères naturelles; en particulier les polysaccharides tels que le chitosane et l'alginate du sodium sont largement utilisés. Comme de nombreuses substances biologiquement actives ne sont pas stables et sensibles à la température et la lumière, au pH et à l'oxydation ; elles nécessitent une encapsulation pour se protéger contre une dégradation indésirable et aussi pour cibler une libération spécifique [44].

Les polymères biodégradables sont des matériaux qui sont aptes à subir un processus de décomposition sous forme de dioxyde de carbone, de méthane, d'eau, de composés non organiques ou de biomasse, le tout sous l'action enzymatique des micro-organismes. La biodégradabilité d'un matériau se définit, alors, comme la capacité intrinsèque du matériau à être dégradé par une attaque microbienne, pour simplifier progressivement sa structure et finalement se convertir en CO₂, H₂O ; et/ou CH₄ et une nouvelle biomasse. Différentes sources de polymères peuvent être utilisées pour produire de tels matériaux (**Figure V.1**) [45].

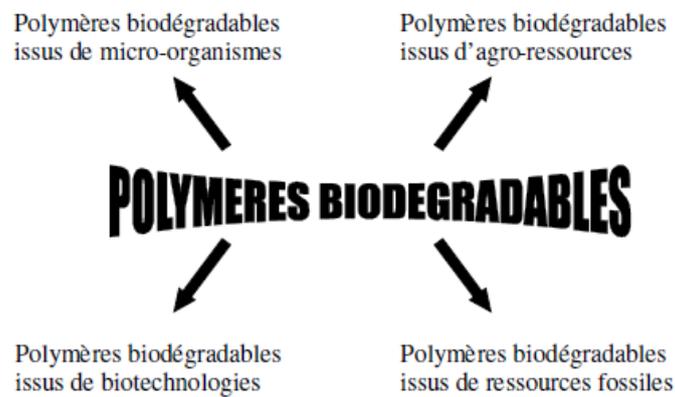


Figure V.1 Différentes familles de polymères biodégradables [45].

V.2. Polymères naturels utilisés pour l'encapsulation d'un principe actif

Le choix d'un matériau enrobant approprié constitue une étape clé dans le processus d'encapsulation. Sa sélection dépendra des caractéristiques désirées des microparticules (taille, charge, porosité, dégradabilité, résistance mécanique), du principe actif à encapsuler (solubilité, polarité, stabilité) et du mode de libération du principe actif souhaité (pH, force ionique, température). À l'heure actuelle, il existe une variété de matériaux enrobant disponibles pour la micro-encapsulation de principes actifs pharmaceutiques. En raison de leur excellente biocompatibilité, de nombreux travaux ont porté sur les polymères biodégradables de type les polysaccharides. Pour des applications destinées à la voie orale dans les domaines agro-alimentaire, médical, pharmaceutique et vétérinaire, seuls les matériaux approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) sont utilisés. De par l'intérêt croissant de s'affranchir des polymères issus de la pétrochimie, ainsi que grâce à leur très faible toxicité et à leur biodisponibilité, les polymères d'origine naturelle sont des candidats de choix pour la micro-encapsulation d'actifs. Les polymères naturels les plus utilisés en tant que matériau enrobant en micro-encapsulation sont les polysaccharides, certains lipides et les protéines [15].

Les principaux matériaux d'origine biologique utilisés pour la micro-encapsulation sont présentés dans le **tableau V.1** [46].

Tableau V.1 : Principaux matériaux d'origine biologique utilisés pour la micro-encapsulation [46].

Principaux matériaux enrobant	Procédés mis en œuvre	Exemples de domaines d'application
Polymères d'origine naturelle		
Alginate de sodium	Coacervation Complexe Prilling	Biomédicale : encapsulation des cellules Aromes Cosmétiques Parfums Phytoprotecteur
Chitosane	Coacervation complexe Prilling Spray drying Spray coating	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Masquage de goût
Amidon	Spray-drying	Alimentaire : encapsulation d'arômes, d'huiles essentielles ou aromatiques, de vitamines et d'épices
Gélatine	Coacervation complexe Coacervation simple	Arômes Parfums Pharmacie Autocopiants

V.2.1. Alginate de sodium

Selon l'algue utilisée et les produits désirés, plusieurs techniques sont possibles. Pour récupérer l'alginate de sodium, les premières étapes consistent à broyer l'algue sèche puis à la mettre en suspension dans une solution chaude de carbonate de sodium pendant environ deux heures. Au cours de cette étape l'alginate se dissout sous forme d'alginate de sodium. Les résidus des algues sont ensuite retirés. La solution étant très visqueuse, il est nécessaire de la diluer pour pouvoir la filtrer. Après filtration on obtient une solution d'alginate de sodium [47].

En tant qu'excipient pharmaceutique utilisé en galénique, plusieurs synonymes peuvent être utilisés mais le symbole E401 sera plus souvent utilisé. Sa structure chimique est donnée par la **Figure V.2** [47].

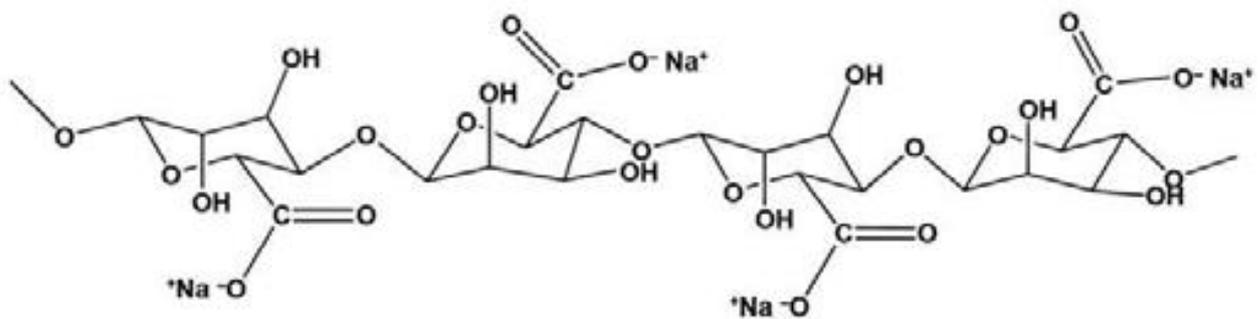


Figure V.2: Structure chimique d'alginate de sodium [47].

Trois propriétés caractérisent l'alginate de sodium en tant qu'excipient pharmaceutique [47] :

- Son acidité avec un pH=7,2 ;
- Sa solubilité : il est pratiquement insoluble dans l'éthanol, l'éther, le chloroforme, les solvants organiques et les solutions acides aqueuses dont le pH est inférieur à 3). En présence d'eau, il forme une solution colloïdale ;
- Sa viscosité qui varie en fonction de la concentration, de la température, et de la présence d'ions métallique.

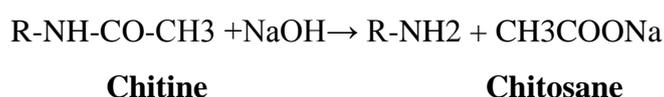
L'alginate trouve ses applications principales dans le domaine pharmaceutique. Il est utilisé pour ses propriétés colloïdales en tant qu'épaississant, agent filmogène, gélifiant, stabilisant, etc. pour l'immobilisation des cellules, diffusion contrôlée de principes actifs, dermatologie et guérison des plaies, empreintes dentaires [48].

Différentes protéines ont été encapsulées avec l'alginate telles que l'albumine de sérum bovin (BSA), l'hémoglobine et l'uréase d'*Helicobacter pylori*. Des liposomes ont également été encapsulés dans l'alginate de sodium [47].

V.2.2. Chitosane

Contrairement à la chitine, le chitosane est peu répandu dans la nature. Il se trouve chez certains champignons (les zygomycètes) et dans la paroi abdominale des reines de termites.

Le chitosane est un polysaccharide appartenant à la famille des glycosaminoglycanes. La désacétylation de la chitine permet d'obtenir le chitosane qui est un copolymère linéaire à arrangement aléatoire d'unités D-glucosamine et de N-acétyl-D-glucosamine reliées par des liaisons β (1-4).



Le terme « chitosane » est donc limité à toute chitine suffisamment N-déacétylée avec un faible degré d'acétylation (DA), pour être soluble en solutions acides. Sa structure chimique idéale est un enchainement de monomères β (1-4) -D-glucosamine. Le chitosane possède trois groupements fonctionnels réactifs en positions C2, C3 et C6, un groupement amine et deux groupements hydroxyles respectivement [49].

Sa structure chimique est un enchaînement d'unités monomères N-acétyl-β-D-glucosamine reliées par une liaison glycosidique (1→4) illustrée dans la (**Figure V.3**). Il est considéré comme le deuxième biopolymère naturel le plus abondant après la cellulose [50].

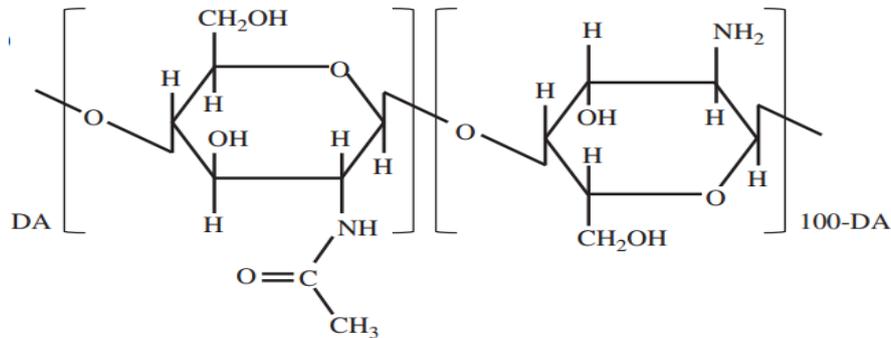


Figure V.3 : Structure chimique du chitosane [50].

Contrairement à tous les autres polymères biodégradables ayant une monographie. Dans une pharmacopée, le chitosane est le seul présentant un caractère cationique ce qui le rend unique.

Ce caractère cationique est basé sur ses amines primaires et est responsable de propriétés utilisées par la suite dans les systèmes d'administration de médicaments [51]. Les propriétés les plus connues du chitosane dépendent du DDA (Degré de désacétylation) et de sa masse molaire. Les propriétés les plus importantes du chitosane sont comme suit :

- ✓ Le chitosane est soluble en milieu acide contrairement à la chitine qui est insoluble ;
- ✓ La viscosité dépend du DDA et aussi du pH car ces deux paramètres déterminent la densité de charge sur la chaîne de polymère ;
- ✓ Le chitosane est un polymère non toxique, biocompatible, bioactif et biodégradable [50].

Actuellement, le chitosane a suscité beaucoup d'intérêt dans les domaines médical et pharmaceutique. Par ailleurs, d'autres propriétés ont également été ; comme étant un agent antimicrobien, antioxydant, analgésique, anti-tumoral, hémostatique, mucoadhésif et anti-cholestérol.

En effet, le chitosane est révélé être sans danger dans la formulation médicamenteuse au cours des dernières décennies. Il a attiré l'attention comme étant un excellent mucoadhésif et bioadhésif naturel qui peut adhérer aux tissus durs et mous. Une bonne adhérence a été trouvée dans les tissus épithéliaux et dans la couche de mucus présente sur la surface des tissus. Il a été utilisé dans l'immobilisation enzymatique, la cicatrisation des plaies (fils de suture résorbables, pansements, peaux artificielles). Il renforce le système immunitaire, diminue les risques d'hypertension et de cancer, contrôle le niveau de cholestérol et de sucre dans le sang, régule le transit intestinal, prévient le phénomène de vieillissement. C'est aussi un agent antifongique et bactériostatique et un spermicide efficace [49]. La **Figure V.4** regroupe différentes formes médicamenteuses à base de chitosane obtenues par différentes méthodes d'encapsulation.[49]

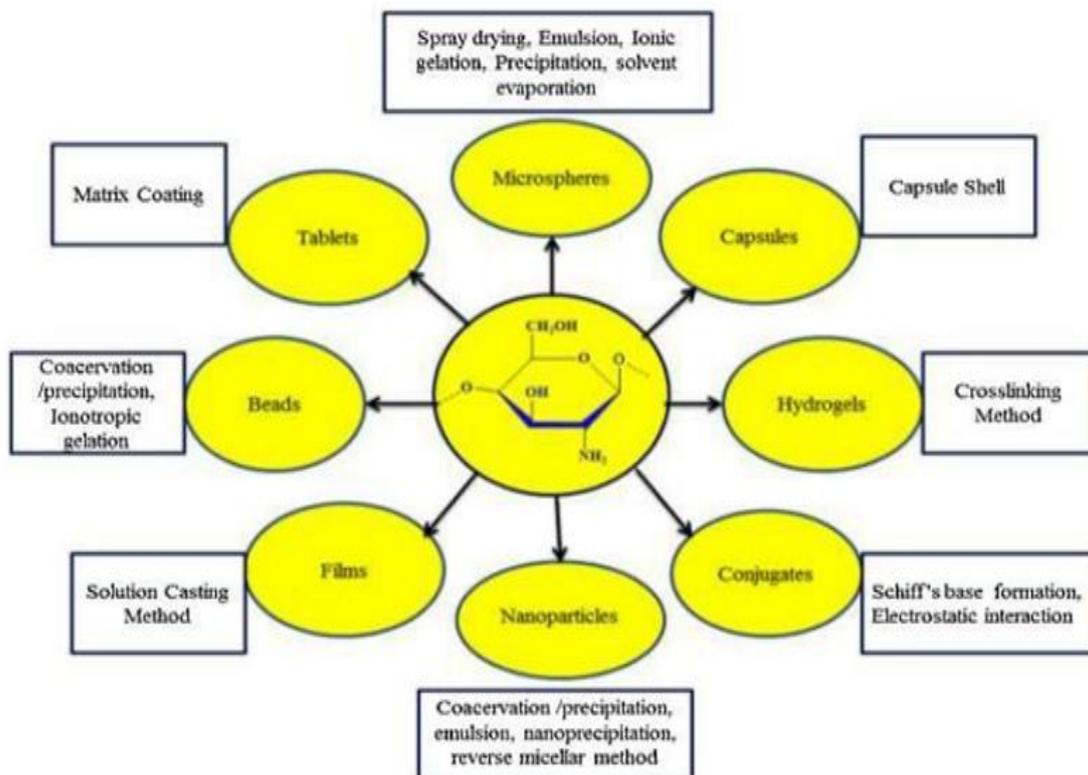


Figure V.4: Utilisation du chitosane dans différentes formes de vecteurs de principe actif et leurs méthodes de préparation [49]

V.2.3. Gélatine

De nos jours, la gélatine est omniprésente dans notre société. Cette protéine entre dans la composition d'un grand nombre de produits alimentaires (bonbons, pâtisseries, produits laitiers, charcuteries...). Dans le domaine pharmaceutique/médicale, elle sert à confectionner l'enrobage de nombreux médicaments (capsules molles et dures, gélules, comprimés...) ainsi que des éponges hémostatiques. Elle est encore beaucoup utilisée en photographie pour réaliser des films ultrasensibles (ex : film radiographique) ou du papier photob brillant.

La gélatine est même employée au cours des opérations de désamiantage. Aspergée sur une plaque d'amiante, elle emprisonne les fibres englissant et évite ainsi leur propagation dans l'air [52].

Presque 90% de la gélatine pharmaceutique se dirige vers la fabrication des capsules et des gélules. D'une part elle protège les médicaments des effets néfastes de la lumière et de l'oxygène atmosphérique, la contamination et le développement microbien. D'autre part, la gélatine permet de lier les principes actifs du médicament et de prolonger leur durée de conservation. Grâce à une sélection et un dosage rigoureux, la gélatine peut même contrôler la vitesse de libération des principes actifs, soit en l'accélération, soit en la ralentissant (effet retard) [53].

a. Caractéristiques chimiques de la gélatine

La gélatine est une substance protéique pure. Elle est obtenue généralement par hydrolyse acide partielle (**type A**) ou hydrolyse alcaline partielle (**type B**) des fibres du Collagène 63 représenté par la figure suivante (**Figure V.5**). Comme elle peut être constituée par un mélange des deux types. La **Figure V.6** représente la structure chimique typique de la gélatine.

La gélatine peut couvrir une gamme de produits possédant des propriétés différentes ; Les analyses montrent que la gélatine contient des pourcentages massiques de : 26,4 à 30,5% de glycine ; 14,8 à 18% de proline ; 13,3 à 14,5% d'hydroxyproline ; 11,1 à 11,7% d'acide glutamique ; et 8,6 à 11,3% d'alanine. Les autres acides aminés sont en faibles pourcentages comme la tyrosine avec un pourcentage de 0,2% seulement [53].

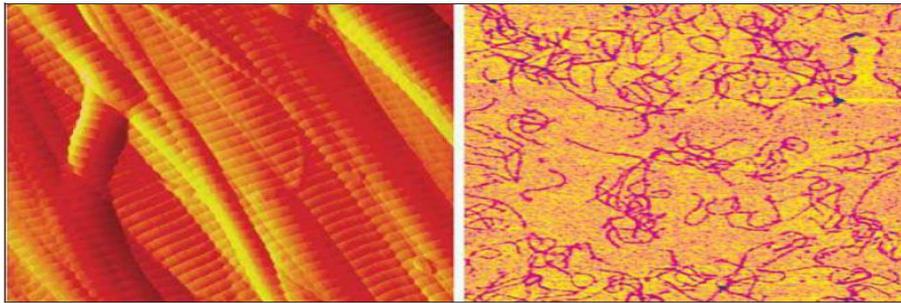


Figure V.5 : Images montrant la structure fibreuse du collagène 63, constituant de base de la gélatine [53]

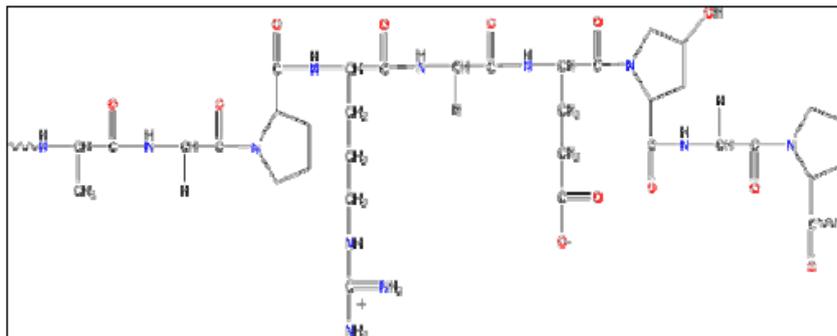


Figure V.6: Représentation chimique de la structure typique de la gélatine [53]

b. Propriétés spécifiques de la gélatine

Les propriétés spécifiques de la gélatine sont comme suit :

➤ **Point isoélectrique :**

Le point isoélectrique de la gélatine A se trouve entre 8,5 et 9 ;

➤ **Solubilité et gonflement :**

La gélatine est relativement insoluble dans l'eau froide. Ils absorbent de l'eau jusqu'à 100 fois leur poids initial et se gonflent rapidement. Mais elle devient rapidement soluble dans l'eau chaude.

➤ Viscosité :

La viscosité de la gélatine en solution augmente avec la concentration et diminue avec la température.

c. Applications pharmaceutiques

A cause de ses propriétés technologiques et biologiques, la gélatine est considérée comme un très bon excipient pharmaceutique pour la synthèse des capsules, des suppositoires, comme épaississant pour les formes liquides, comme agent collant pour l'augmentation de l'adhésion et de la viscosité, pour l'enrobage des tablettes en combinaison avec les sucres, comme excipient pour les préparations dentaires, dans la préparation des gels de protection des membranes de la muqueuse buccale, pour l'encapsulation des vitamines, pour la synthèse industrielle des éponges hémostatiques...etc.

Grâce à sa biodégradabilité et sa biocompatibilité avec les milieux physiologiques, la gélatine peut être utilisée en cas d'urgence et en opérations chirurgicales pour la préparation du sérum sanguin. Comme elle peut être utilisée, aussi, en photographie médicale (scanner). Et jusqu'à présent il n'y a aucun biopolymère qui a remplacé la gélatine dans ses applications pharmaceutiques et médicamenteuses. La Figure V.6 représente un modèle d'encapsulation de principes actifs par la gélatine [53]

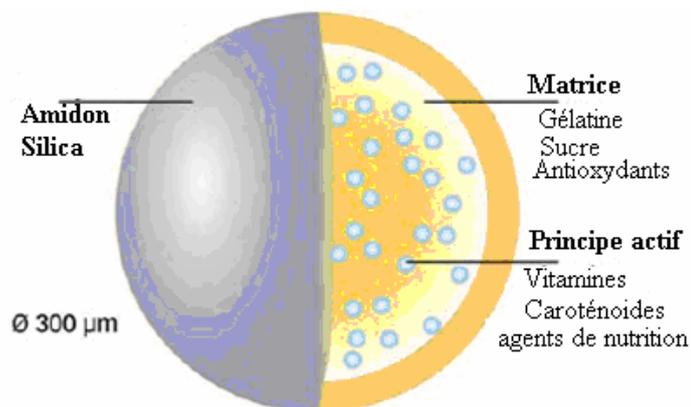


Figure V.6 : Schéma représentant un modèle d'encapsulation de principes actifs par la gélatine [53]

V.2.4. Amidon

L'amidon est un polymère naturel, renouvelable et biodégradable. Il est l'un des matériaux de biomasse les plus abondants dans la nature, et il constitue une source énergétique indispensable à l'alimentation des êtres vivants et de l'homme en particulier. On le trouve dans les organes de réserves des plantes telle que les céréales (30-80% de la matière sèche (ms)), les tubercules (60-90% ms), et les légumineuses (25-50 ms). Dans le monde entier les principales sources d'amidon sont le maïs (82%), le blé (8%), les pommes de terre (5%) et le manioc (5%). La **Figure V.7** indique l'origine botanique de l'amidon [54].

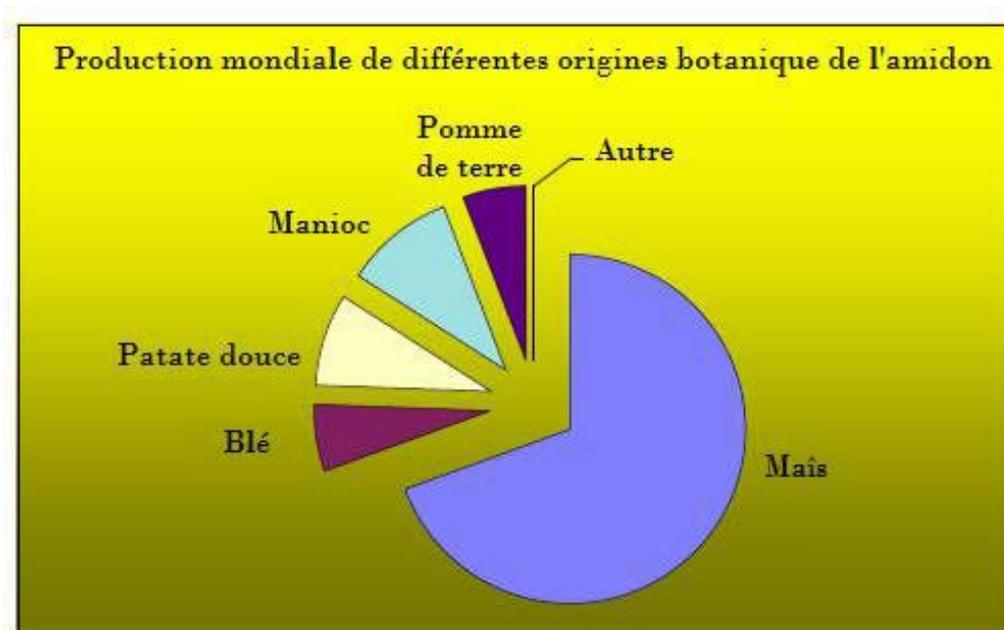


Figure V.7: Origine botanique de l'amidon d'après International Starch Institute [54].

a. Composition chimique de l'amidon

L'amidon est un homopolymère d'unité D-glucose, dans la conformation chaise la plus stable. Les unités D-glucoses sont liées majoritairement (95 à 96 %) par des liaisons de type (1,4) et dans une moindre mesure (4 à 5 %) par des liaisons de type (1,6).

Schoch a montré que l'amidon est composé de deux polymères de structure primaire différente : l'amylose, molécule essentiellement linéaire et l'amylopectine, moléculeramifiée [54]. L'amidon est composé principalement de deux homopolymères de glucose :

- L'amylose qui représente 5 à 30% de l'amidon ;
- L'amylopectine qui représente 70 à 95% de l'amidon.

b. Constituants majeurs de l'amidon

Amylose

L'amylose est une macromolécule essentiellement linéaire constituée d'unités D-anhydroglucopyranose liées principalement par des liaisons de type α -1,4 (**Figure V.8**). Cette molécule peut présenter quelques points de branchement (liaisons α -1,6) qui ne dépassent pas le 1%. Les deux extrémités d'amylose n'ont pas la même fonctionnalité : l'extrémité non réductrice est en position C4, alors que l'extrémité réductrice, due à une fonction hémiacétalique de l'alcool secondaire terminal, est en position C1. L'amylose native contient 500 à 6000 unités glucosyl selon l'origine botanique, réparties en plusieurs chaînes dont le degré de polymérisation (DP) moyen est de l'ordre de 500. Selon l'origine botanique et les techniques d'extraction utilisées, l'indice de polydispersité est compris entre 1,3 et 2,1 [55].

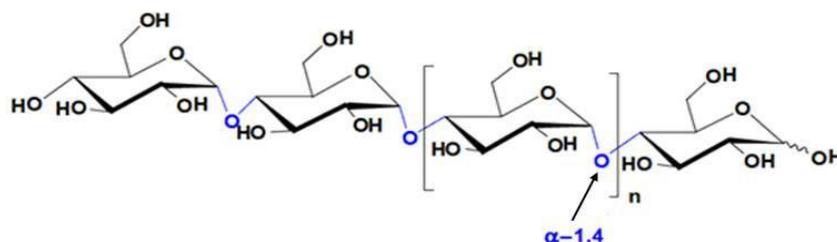


Figure V.8: Schéma simplifié de la structure chimique de l'amylose [55].

Les chaînes d'amylose adoptent une conformation en simple ou double hélice par rotation autour de la liaison α -(1,4) (**figure V.8**). L'hélice ainsi formée est constituée de six motifs glucosidiques conduisant à la formation d'une cavité hydrophobe d'un diamètre d'environ 4,5Å. Chaque double hélice est disposée parallèlement à sa voisine avec un décalage d'un demi-pas selon l'axe de la double hélice. Cette structure est stabilisée par des interactions de Van der Waals et des liaisons hydrogène. Ces doubles hélices s'organisent pour former des cristallites [55]. La **Figure V.9** donne la structure hélicoïdale gauche de l'amylose. [55].

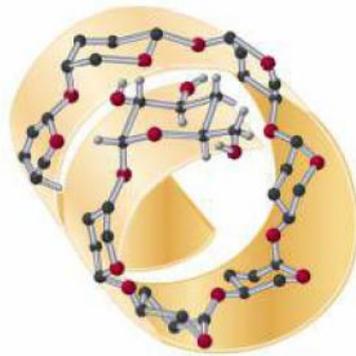


Figure V.9: Structure hélicoïdale gauche de l'amylose [55].

Amylopectine

L'amylopectine constitue 70 à 80 % de la fraction glucidique de l'amidon. Il s'agit d'une macromolécule relativement similaire à l'amylose. On y retrouve en effet les unités de D glucoséliées entre elles par des liaisons α -(1,4), mais auxquelles viennent s'ajouter des chaînes reliées en α -(1,6) responsables des ramifications (**Figure V.10**). Cette structure peut être représentée par un ensemble de grappes de chaînes courtes (S) reliées entre elles par des chaînes plus longues (L) comme indiqué sur la **Figure V.10**. [56].

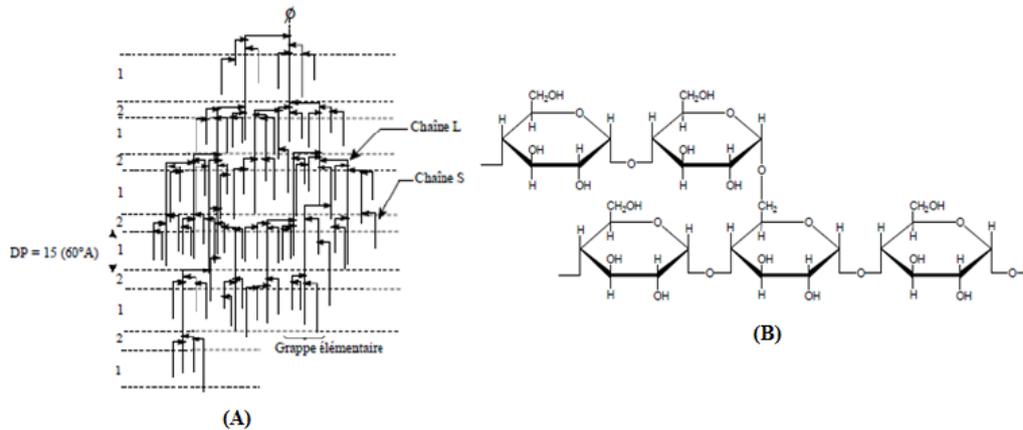


Figure V.10 : (A) Structure chimique de l'amylopectine, (B) Chaîne ramifiée d'amylopectine [56].

Les chaînes courtes de degré de polymérisation voisin de 15-20 forment les arborescences terminales, les chaînes longues (DP : 40-45) forment l'ossature de la molécule et les chaînes de DP supérieur à 60 et qui sont beaucoup moins nombreuses portent l'unique extrémité réductrice de la molécule. Les différences structurales dues à l'origine botanique portent essentiellement sur le rapport chaînes longues sur chaînes courtes : ce dernier est de l'ordre de 5 pour les amylopectines des tubercules ; de 8 à 10 pour les amylopectines de céréales et de légumineuses [56].

c. Propriétés spécifiques d'amidon

Propriétés d'écoulement

La plupart des empois d'amidon ont un comportement non newtonien et rhéofluidifiant.

Propriétés viscoélastiques

Les mesures de propriétés viscoélastiques sont réalisées généralement sous cisaillement, en régime harmonique à très faible déformation [55] [57] :

- La température de fusion : température au cours de laquelle l'amidon se liquéfie ;
- La masse volumique : généralement constante à 1.5g/cm^3 ;
- La solubilité : capacité des molécules à se dissoudre.

d. Applications dans le domaine pharmaceutique et biotechnologie

L'amidon peut servir d'excipient dans la composition d'un médicament de par son faible apport énergétique et de son non toxicité. Il est également utilisé dans le capsulage des gélules et dans l'obtention des cachets. L'alcool amylique est utile dans la fabrication d'acide valérianique (ou acide phacénique ; $C_5H_{10}O_2$), de beaucoup de valérianates et d'alcaloïdes [57]. La réduction de la taille de particules d'amidon à des dimensions nanométriques ouvre la voie à des nombreuses possibilités d'applications dans le domaine des nanomatériaux. L'amidon de tapioca est dérivé. En 2010, le marché de l'amidon du monde a été estimé à 68 millions de tonnes. La **Figure V.11**: représente le secteur d'application de l'amidon [55].

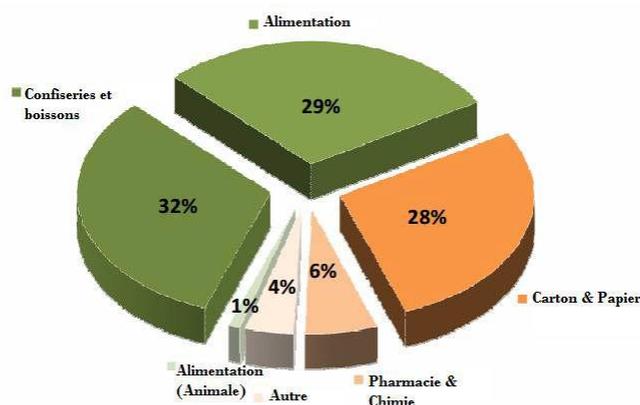


Figure V.11: Secteur d'application de l'amidon (exprimé en % par rapport à la réserve totale d'amidon) [55].

V.3. Conclusion

L'encapsulation à base de polymères biodégradables se développe depuis quelques années comme nouvelle voie de recherche, avec comme objectif d'associer leur propriété. Les polymères naturels les plus utilisés en tant que matériau enrobant à l'encapsulation sont les polysaccharides (l'alginate du sodium ; chitosane). Ils présentent des propriétés particulièrement intéressantes ; en ce sens, les propriétés intrinsèques du polymère, notamment sa non-toxicité, sa biodégradabilité, ses propriétés mécaniques, filmogènes, sa stabilité, mais aussi son coût jouent un rôle décisif.

Les polysaccharides ont largement fait leur preuve dans le domaine de la micro-encapsulation. L'utilisation de ces polymères (gélatine, alginate, chitosane,...) a permis de fabriquer des formes à libération prolongée qui devrait éviter les pics d'après consommation (diminuer les effets secondaires et indésirables) et étaler dans le temps l'efficacité de cette molécule (diminuer le nombre de prises quotidienne).

Les polysaccharides sont aussi d'usage courant dans de nombreux secteurs d'activité (cosmétique, textile, pharmacie, agro-alimentaire) notamment le domaine pharmaceutique.

**Chapitre VI : Etude de cas sur le
Diclofénac de sodium**

1. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude de cas est d'étudier l'effet d'une matrice composée de deux biopolymères; l'alginate de sodium et le chitosane, sur la dissolution des microparticules à base d'un anti-inflammatoire ; le Diclofénac de sodium, préparées par la technique de coacervation complexe. Les résultats expérimentaux de cette étude de cas appartiennent à l'Enseignant Chercheur D^r F. BOUCHAL (Laboratoire de Recherche des Matériaux Organiques).

2. Matières premières

Le principe actif et les excipients utilisés pour la formulation des microparticules sont le diclofénac de sodium, l'alginate de sodium, et le chitosane.

➤ Principe actif

Les propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau IV.1: Propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium

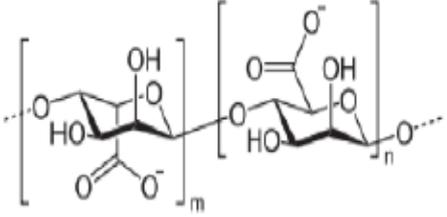
<i>Propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium</i>	
<i>La formule brute</i>	$C_{14}H_{10}NNaO_2$
<i>La solubilité</i>	peu soluble dans l'eau, dans l'acétone et très soluble dans l'alcool
L'absorption maximale dans UV visible	276 ± 2 nm
T de décomposition	280°C
pKa	4.1

➤ Excipients:

Alginate de sodium :

L'alginate de sodium, substance mucilagineuse issue des algues brunes, est un polysaccharide naturel. Les principaux organismes constitués d'alginate sont les algues brunes. En effet ces dernières en sont constituées pour plus de 40 % de leur poids sec et le produit constitue le polysaccharide le plus abondant de ces organismes [47]. Ses propriétés physico-chimiques sont résumées dans le **Tableau IV.2** suivant:

Tableau IV.2 : Propriétés physico-chimiques de l'alginate de sodium

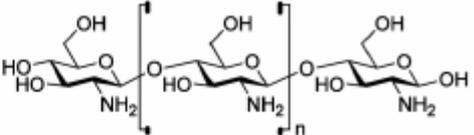
Formule brute	$C_6H_7NaO_6$
Formule développée	
Poids moléculaire	198,10 gr/mol
Température de fusion	> 300°C
Solubilité	Soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol (95%), l'éther et le chloroforme
Gélification	Les sels d'alginate sont capables de gélifier en présence de cations multivalents tels que les ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} ou encore Al^{3+} grâce à la formation d'une jonction impliquant plusieurs chaînes polysaccharidiques.
Viscosité	La viscosité peut varier en fonction de la concentration, du pH, de la température ou de la présence d'ions métalliques. Au-dessus du pH 10, la viscosité diminue

Chitosane :

Le chitosane commercial est obtenu par modification chimique de la chitine, composé principal de l'exosquelette des crustacés. La chitine et le chitosane sont des copolymères linéaires composés d'unités *N*-acetylglucosamine et glucosamine.

Ces propriétés physico-chimiques sont résumées dans le **Tableau IV.3** suivant :

Tableau IV.3 : Propriétés physico-chimiques du chitosane

Nom Chimique	Poly- β -(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose
Formule développée	
Densité	1,35 – 1,40 g/cm ³
Acidité / alcalinité	pH = 4,0 – 6,0
Solubilité	Peu soluble dans l'eau ; pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), dans d'autres solvants organiques et dans des solutions neutres ou alcalines au pH supérieur à 6,5
Caractères organoleptiques	Le chitosane se présente sous la forme d'une poudre blanche ou poudre blanche crémeuse. Il est inodore.

3. Equipements de préparation et de contrôle

Les différents essais de formulation des microparticules ont été réalisés en utilisant une balance analytique et un agitateur magnétique.

Pour la caractérisation des essais préparés, les équipements utilisés sont les suivants :

- Appareil de dissolution *in vitro* ;
- Spectrophotomètre UV-Visible ;
- Spectrophotomètre Infra Rouge.

4. Technique d'encapsulation

Les microparticules à base du diclofénac de sodium ont été préparées à l'aide du procédé de coacervation complexe en utilisant une matrice de deux biopolymères, l'alginate de sodium et le chitosane. Six (06) essais de formulation ont été réalisés selon les ratios (Chitosane / Alginate de sodium) et (Principe actif / Polymères) indiqués au **Tableau VI.4** ci-dessous.

Tableau VI.4: Matrice des essais de formulation

Essais	Ratio Chitosane / Alginate	Ratio Pa / Polymères
E1	1 : 1	1 :1
E2		1 :2
E3	1 : 2	1 :1
E4		1 :2
E5	1 : 4	1 :1
E6		1 :2

La technique d'encapsulation par coacervation complexe a été réalisée selon les étapes suivantes :

- * Faire dissoudre la quantité désirée d'alginate de sodium dans l'eau distillée et laisser sous forte agitation jusqu'à dispersion du polymère ;
- * Ajouter le principe actif à la solution d'alginate de sodium et laisser le mélange sous agitation (Solution 1) ;
- * Faire dissoudre la quantité désirée du chitosane dans l'acide acétique 0,01 N ;
- * Faire dissoudre la quantité de CaCl₂ dans la solution de chitosane préparée (Solution 2) ;
- * A l'aide d'une seringue hypodermique, introduire goutte à goutte la solution 1 à la solution 2 et laisser sous agitation ;
- * Récupérer les microparticules à l'aide d'un tamis puis rincer avec de l'eau distillée;
- * Mettre les microparticules dans des boîtes à pétri et laisser sécher à l'air libre.

5. Méthodes de caractérisation**5.1. Réalisation du test de dissolution**

Le test de dissolution a été réalisé dans un milieu tampon à pH= 6,8 selon la monographie du produit fini comprimé à libération prolongée de l'ouvrage de référence USP 40-NF35 [58]+.

Le protocole opératoire du test de dissolution est comme suit :

- Allumer le dissolu test ;
- Remplir chaque bac de dissolu-test par 900 ml du milieu de dissolution préalablement préparé ;
- Régler la température à $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}$ puis mettre en marche le système de chauffage et laisser stabiliser ;
- Régler l'agitation à 100 tr/min ;
- Quand la température atteint 37°C , introduire dans chaque bac les microcapsules (préalablement pesées) et déclencher immédiatement l'agitation ;
- A l'aide d'une pipette de 5 ml munie d'un filtre seringue ($0,45\mu\text{m}$), effectuer des prélèvements après 15 minutes, 30 minutes, 01 heure, 02 heures, 03 heures, 04 heures et 05 heures ;
- Remettre après chaque prélèvement, le volume prélevé (5ml) par un même volume du milieu de dissolution;
- Réaliser le dosage du principe actif à l'aide d'un spectrophotomètre UV Visible à 276 nm.

5.2. Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible

Pour réaliser le dosage du principe actif par UV-Visible, une courbe d'étalonnage à l'aide de dix (10) standards de diclofénac de sodium a été établie. Le dosage du principe actif dans chaque échantillon a été réalisé à une longueur d'onde de valeur égale à 276 nm.

5.3. Analyse par Spectroscopie Infrarouge

L'analyse par spectroscopie IR-TF a été réalisée sur les matières premières et tous les essais de formulation des microparticules solides.

Les microparticules solides ont été broyées à l'aide d'un pilon dans un mortier en verre. La matière broyée a été mélangée avec du bromure de potassium pour préparer des pastilles. Ces dernières sont analysées à l'aide d'un spectrophotomètre IR dans la plage de 4000 – 400 cm^{-1} .

6. Résultats et discussions**6.1. Caractérisation biopharmaceutique**

La concentration du Diclofénac de sodium a été déterminée à l'aide de l'équation de la courbe d'étalonnage. Les solutions étalons sont dosées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 276 nm. La **Figure VI.1** montre la courbe d'étalonnage du diclofénac de sodium dans le milieu de dissolution étudié.

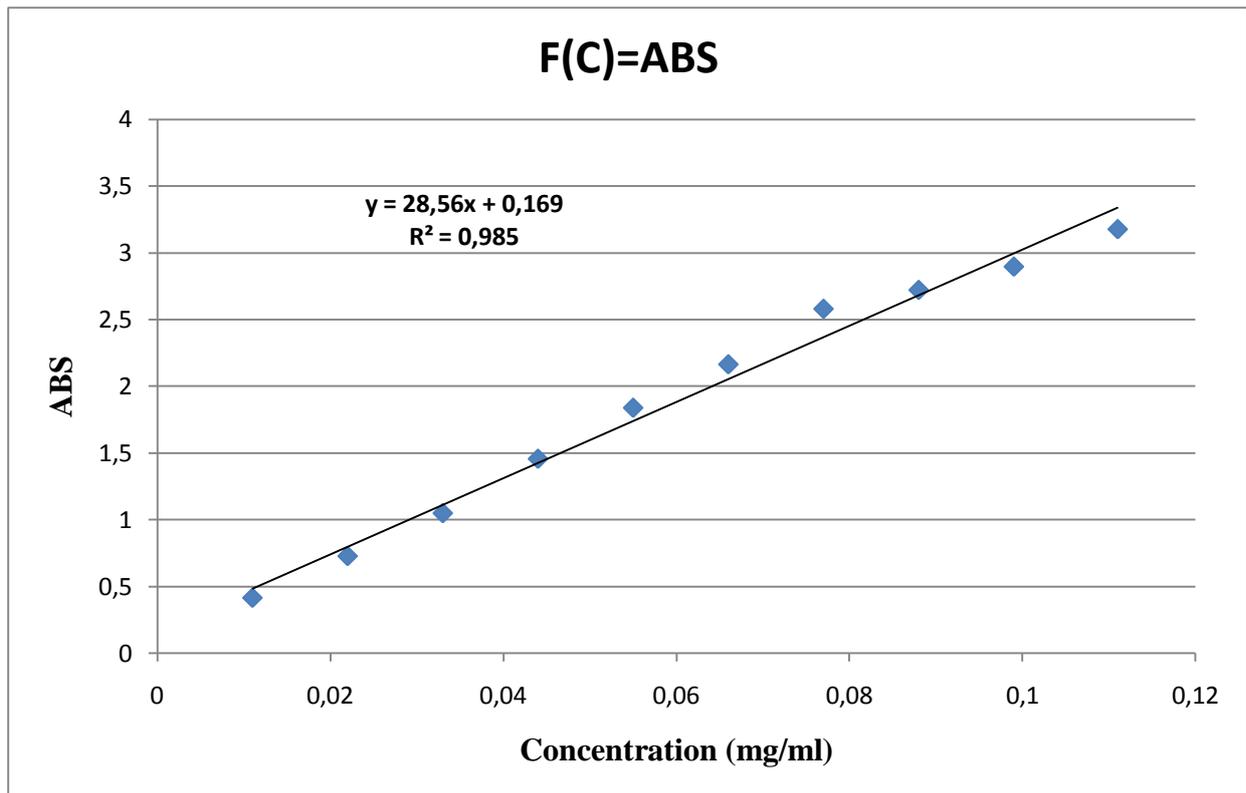


Figure VI.1: Courbe d'étalonnage du Diclofénac de sodium (pH = 6,8)

Les profils de dissolution du principe actif à pH=6,8 des essais de formulation préparés sont représentés sous forme graphique (**Figure VI.2**).

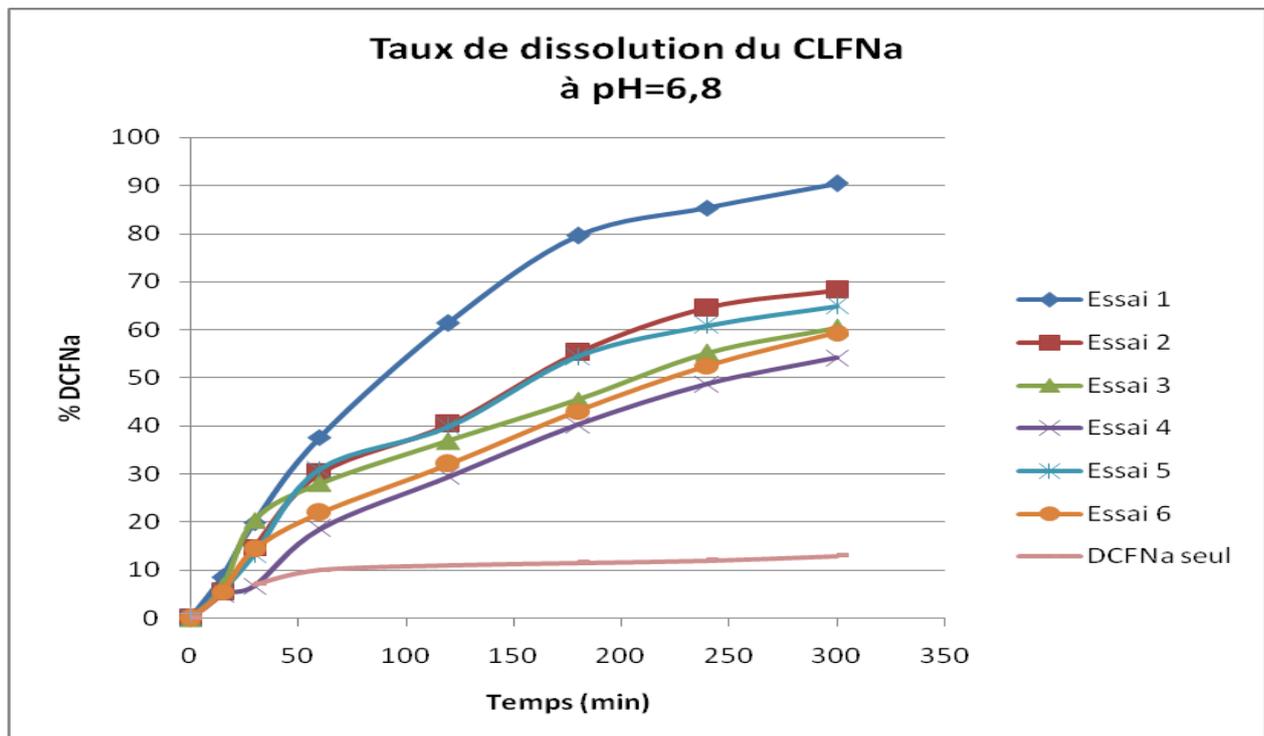


Figure VI.2 : Profils de dissolution à pH= 6,8 microparticules préparées

Observations et interprétation des résultats du test de dissolution *in vitro* à pH= 6,8

La comparaison entre les profils de dissolution des différents essais préparés et le profil de dissolution du DCLFNa seul (**Figure VI.2**) permet de déduire que les deux biopolymères utilisés ; l'alginate de sodium et le chitosane ont un effet significatif sur la dissolution du principe actif.

L'étude cinétique réalisée sur les microparticules du DCLFNa montre ce qui suit :

- Pour le même ratio massique Chitosane/Alginate, plus le ratio massique Pa/Polymères augmente, plus le taux de dissolution diminue.
- Pour le même ratio massique Pa/Polymère, le taux de dissolution du principe actif évolue différemment :

Taux diss. (Chit./Alg. 1 : 2) < Taux diss. (Chit./Alg.= 1 : 4) < Taux diss. (Chit./Alg.= 1 : 1)

Les résultats obtenus montrent bien l'influence des ratios massiques Chit./Alg. et Pa/Polymères sur la libération du diclofénac de sodium dans le milieu intestinal.

Aussi, la **Figure VI.2** montre que les microparticules des essais préparés présentent une libération prolongée sur les cinq heures du test réalisé avec un taux de dissolution maximal variant entre 59,37 et 90,41 %.

Les travaux de recherche B. Umamahesh et al. (2011) [59] réalisés sur l'encapsulation du même principe actif par la technique de coacervation complexe à l'aide de la gélatine et de la HPMC, ont aussi montré une libération prolongée du diclofénac de sodium dans le milieu de dissolution à pH 7,4.

6.2. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge

Les **Figures VI.3, VI.4** et **VI.5** donnent les spectres IR des matières premières utilisées (Diclofénac de sodium, Alginate de sodium et Chitosane) respectivement. Les **Figures VI.6** et **VI.7** montrent les spectres IR des essais de formulation réalisés.

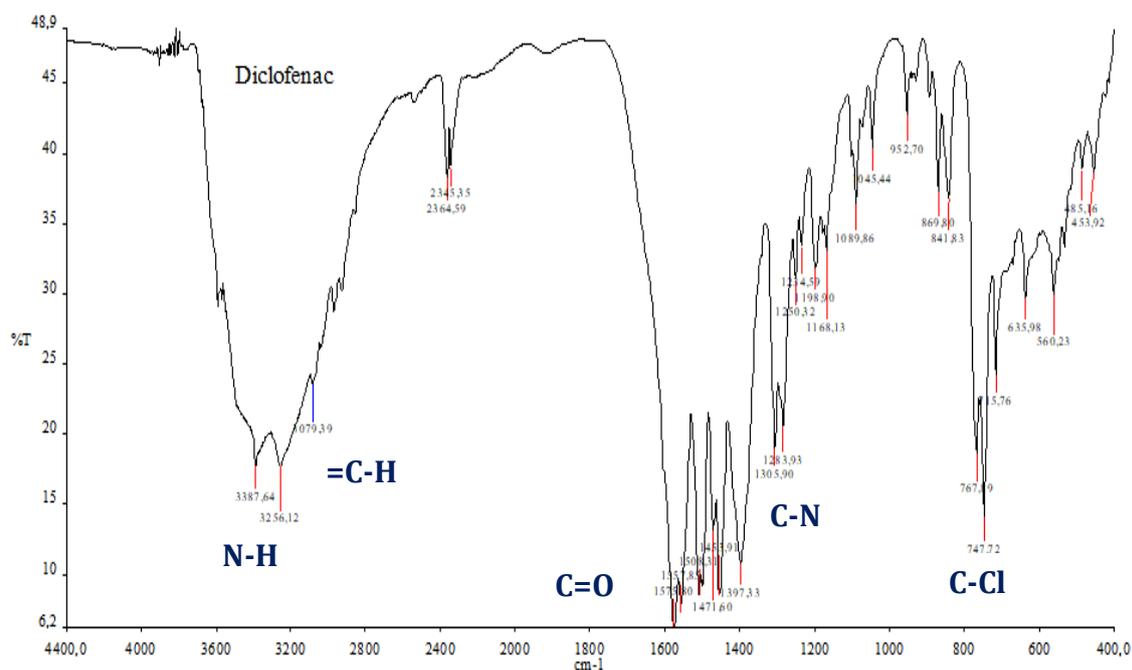


Figure VI.3: Spectre infrarouge du diclofénac de sodium

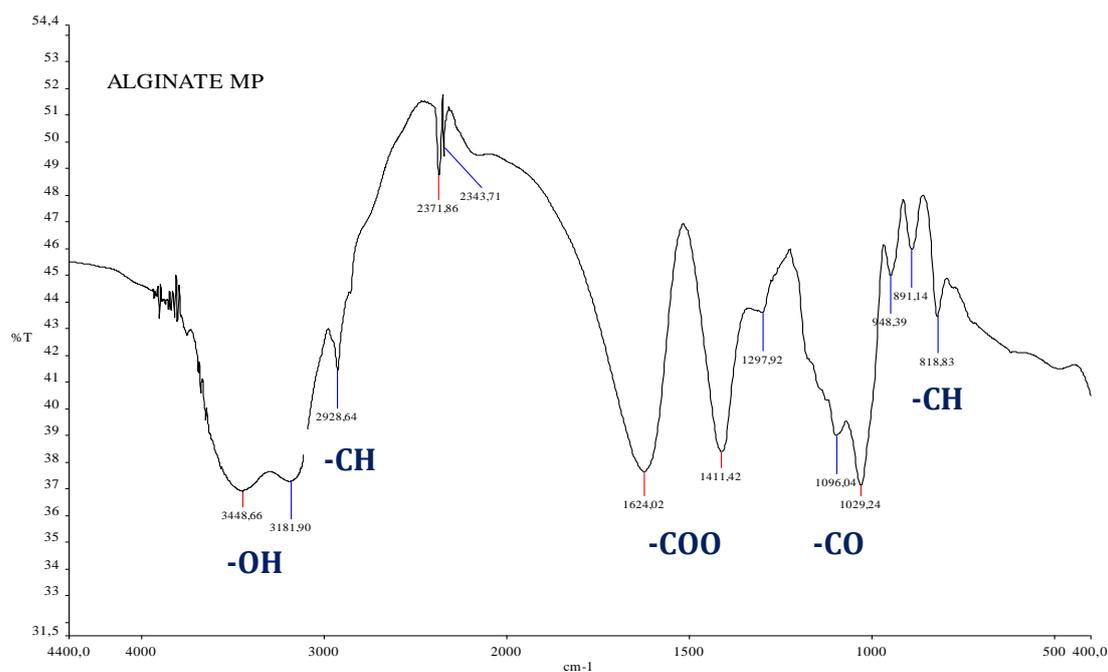


Figure VI.4: Spectre infrarouge de l'alginate de sodium

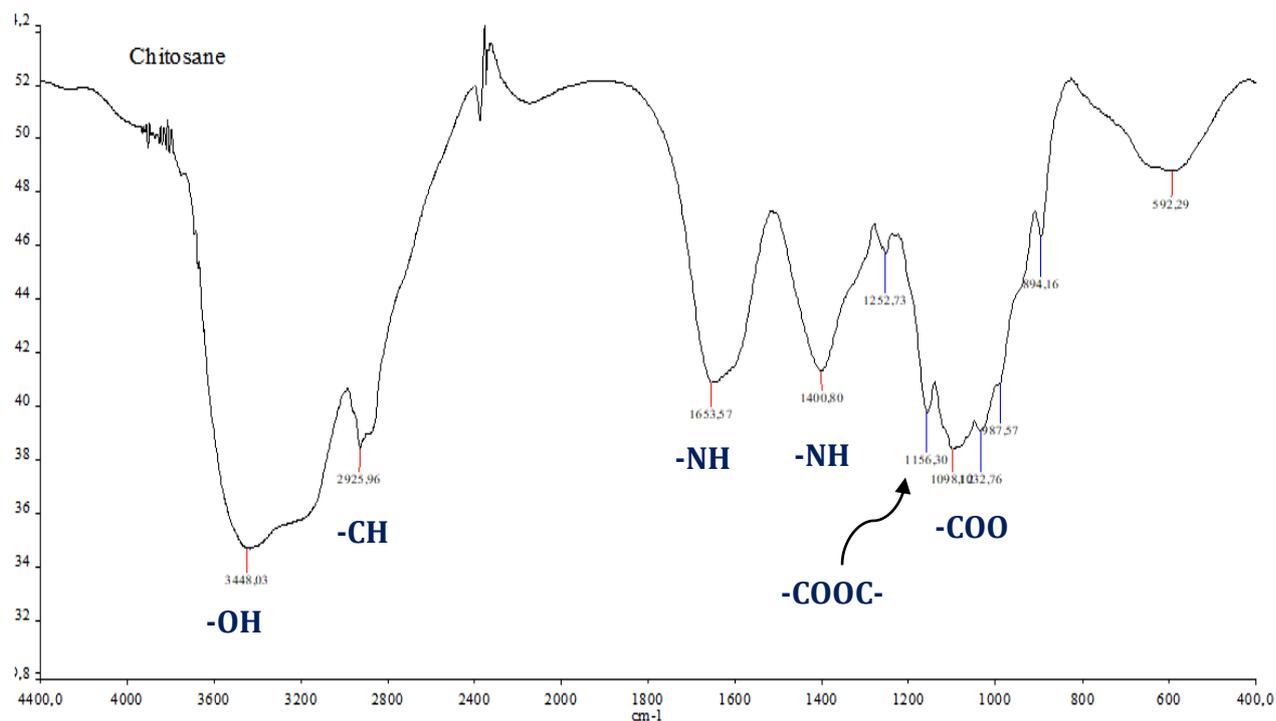


Figure. VI.5 : Spectre infrarouge du chitosane

Observations et interprétation des spectres infrarouge des matières premières

La **Figure VI.3:** montre le spectre IRTF du dicloénac de sodium pur. Le **Tableau IV.5** résume les principales bandes d'absorption ainsi que leurs liaisons correspondantes de ce principe actif.

Tableau VI.5 : Principales bandes d'absorption du Diclofénac de sodium

Substance analysée	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Type de liaison
Diclofénac de sodium	3387,64 - 3256,12	N-H
	3079,39	=C-H
	1575,80	C=O
	1305,90 - 1283,93	C-N
	747,72	C-Cl

Les **Figures VI.4** et **VI.5** présentent les spectres IR des excipients (alginate de sodium et chitosane). Leurs principales bandes d'absorption ainsi que leurs liaisons correspondantes pour chaque excipient analysé sont résumées dans les tableaux **IV.6** et **IV.7** suivants:

Tableau VI.6 : Principales bandes d'absorption de l'alginate de sodium

Substance analysée	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Type de liaison
Alginate de sodium	3448,06 3200,00	-OH
	2927,29	-CH
	1623,73 1411,88	-COO
	1096,04 1031,62	C-O
	948,39 891,87 821,78	-CH

Tableau VI.7 : Principales bandes d'absorption du chitosane

Substance analysée	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Type de liaison
Chitosane	3448,03	-OH
	2925,96	-CH
	1653,57	N-H Amide I
	1400,80	N-H Amide III
	1156,30	-COOC-
	1098,1	-COO

Les **Figures VI.6** et **VI.7** montrent les spectres IR des microparticules de l'essai 1 et de l'essai 3 respectivement.

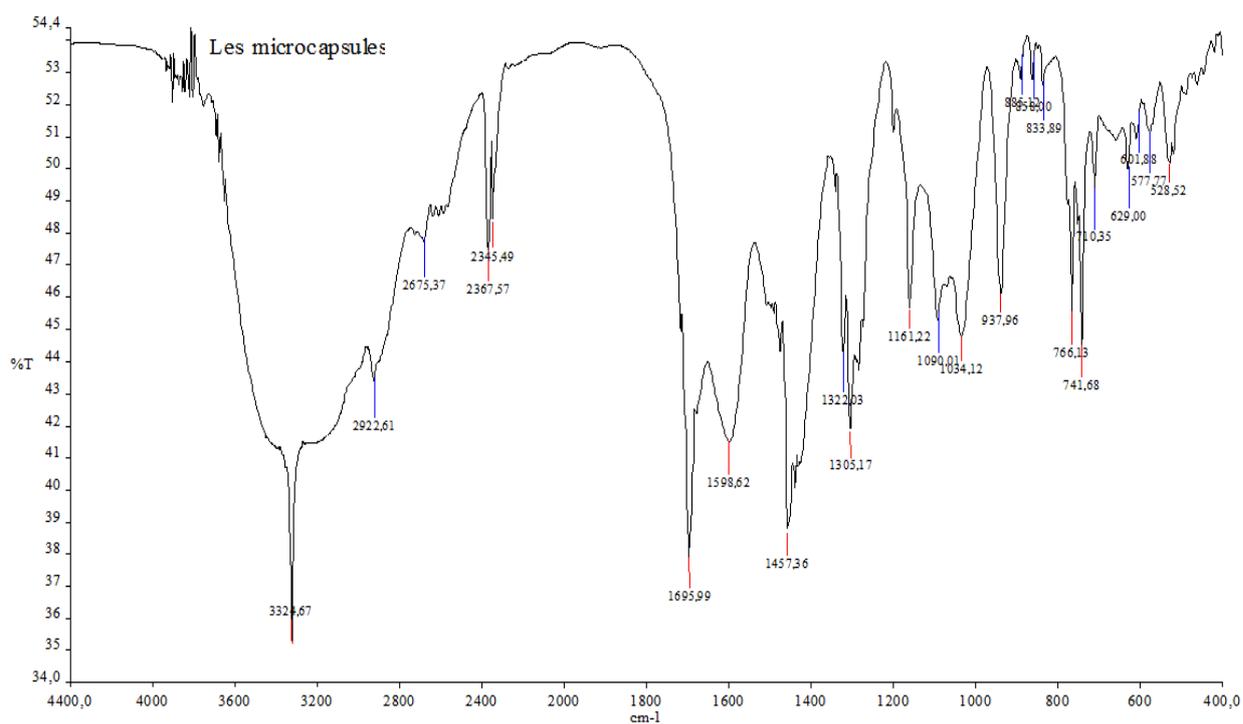


Figure. VI.6 : Spectre infrarouge de l'essai 1

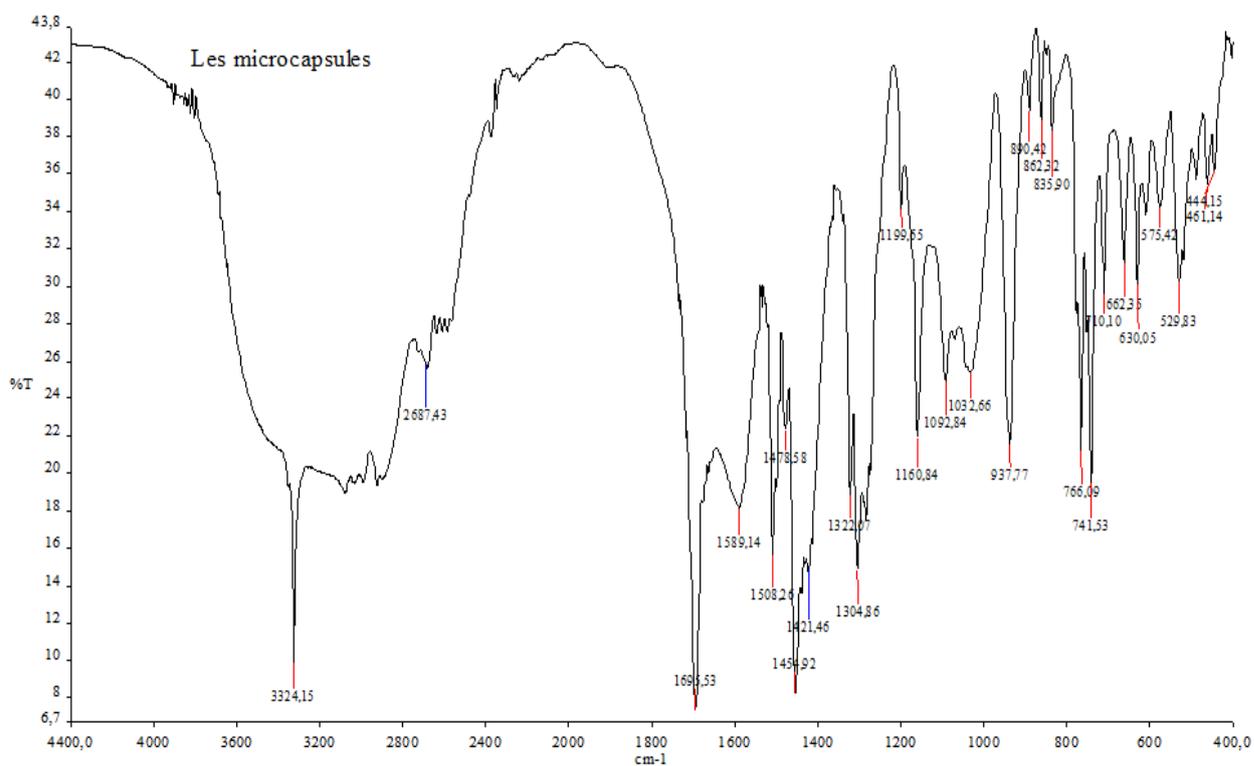


Figure. VI.7 : Spectre infrarouge de l'essai 3

Observations et interprétation des spectres infrarouges des essais de formulations

Sur le spectre de l'essai 1 (**Figure VI.6**), nous remarquons la disparition des pics correspondant au groupement N-H ($3387,64\text{ cm}^{-1}$ et $3256,12\text{ cm}^{-1}$) du principe actif ainsi que le décalage quelques pics des groupements –NH du chitosane, –COO et C-H de l'alginate et C-N et C-Cl du principe actif. Ceci permet de supposer la présence d'interactions électrostatiques entre les constituants de la formulation; l'alginate de sodium le chitosane et le diclofénac de sodium.

Le spectre de l'essai 3 (**Figure VI.7**) est presque similaire à celui de l'essai 1 à l'exception du pic à $3079,39\text{ cm}^{-1}$ correspondant au groupement =CH du diclofénac de sodium qui n'apparaît pas sur le spectre l'essai 1. Nous remarquons également que l'intensité du pic de l'essai 1 est presque réduite de moitié par rapport à celle du pic de l'essai 3 qui est formulé avec une quantité double en alginate.

Conclusion de l'étude

L'étude cinétique réalisée sur les microparticules (Diclofénac de sodium – Alginate de sodium - Chitosane) préparées par le procédé de coacervation complexe permet de déduire que la libération du diclofénac de sodium dans le milieu intestinal présente un comportement prolongé dans le temps en comparaison avec le profil de dissolution du diclofénac de sodium non encapsulé.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail avait pour objectif l'étude de l'encapsulation du diclofénac de sodium par la technique de la coacervation complexe. Ceci afin d'aboutir à une forme galénique à libération prolongée dans le temps grâce à un système matriciel à base de deux biopolymères l'alginate de sodium et le chitosane

A travers cette étude, nous avons constaté lors de la caractérisation IR-TF la présence probable d'interactions électrostatiques entre les constituants mis en jeu dans le procédé d'encapsulation du diclofénac de sodium à l'aide du chitosane et de l'alginate de sodium.

Les résultats de la dissolution *in vitro* à pH=6,8 des microparticules préparées par le procédé de la coacervation complexe montrent une libération prolongée pour toutes les formulations préparées en comparaison avec le profil de dissolution du diclofénac de sodium non encapsulé.

Notre recherche bibliographique approfondie nous a permis d'une part ; de connaître les principaux biopolymères utilisés pour l'encapsulation d'un médicament et d'autre part ; de comprendre le principe de la technique de coacervation complexe et de mettre en relief ses avantages ainsi que ses applications dans le domaine pharmaceutique.

En plus, notre étude de cas réalisée sur un AINS ; le Diclofénac de sodium, nous a permis de simuler un protocole opératoire de micro encapsulation par la technique de coacervation complexe et d'apprendre à interpréter les résultats expérimentaux obtenus à savoir les courbes de dissolution *in vitro* et les spectres infrarouge des différents essais de formulation.

Références bibliographiques

[1]: Mme: soltani el-k thème (Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires cas de l'amidon et de l'acide niflumique) 03 /07/ **2011**

[2] :Touguit yasmina (Encapsulation d'un antihypertenseur (valsartan) par une matrice poly (acide lactique)) 16 juin **2015**

[3]: Amamra. s thème (Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules). Soutenu le: 06/07/**2009**

[4] : Mme tuccio giusti, «Automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens étude de terrain en officine et évaluation des risques», thèse de doctorat en pharmacie université de lille, (france), soutenue le 20 février **2018**.

[5] : Mélina zerbato., «intérêt du dosage par microméthode de la protéine c-réactive au cabinet de pédiatrie», thèse de doctorat en pharmacie université henri poincaré- nancy 1, soutenue le 28 janvier **2010**.

[6] : Dahmani mohammed mahdi., «évaluation de l'activité biologique des polyphénols de carthamus caeruleus l (asteraceae)» thèse de doctorat en biochimie et microbiologie appliquées université de m'hamed bouguera-boumerdes **2019**

[7] : Mansour sadia «évaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : artemisia absinthium l , artemisia herba alba asso et hypericum scarboides»,thèse de doctorat en science université des sciences et de la technologie d'oran mohamed boudiaf soutenu le 02 Juin **2015**.

[8] : Wauquier thérèse., «étude de l'impact de l'utilisation d'anti-inflammatoires lors d'évènements douloureux en peripartum sur les paramètres de production laitière et de reproduction chez la vache», thèse de docteur vétérinaire campus veterinaire de lyon soutenue le 7 novembre **2019**.

Références bibliographiques

[9] : Raphaël neant.,« effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens et automédication : quel est l'impact dans le temps d'un outil d'information écrite sur les connaissances des patients ?», université de bourgogne soutenue publiquement le 23 juin **2017**.

[10] : Gungormez ertugrul., «évaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé», thèse de docteur en médecine, université paris diderot, présentée et soutenue le 07/10/**2015**.

[11] : Grandin matthieu., les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale thèse de docteur en pharmacie, soutenue le 20 novembre **2013**.

[12] : Mongraphie de produit pour solution topique de diclofinac 8 février **2016**

[13]: Amamra S., « synthèse et caractérisation d'espèce nano confiné hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. application à des biomolécules. », mémoire de magister, université ferhat abbas-sétif, **2009**.

[14]: Dekyndt bérengè, «la libération modifiée de principes actifs, Développement de deux approches»,thèse du doctorat en pharmacie sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé ,< université de Lille 2 ;janvier **2015**.

[15] : Mme maria antonieta anaya castro, « optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs destinés à la voie orale », thèse du doctorat en sciences des agroressources , l'université ' de toulouse , février **2018**.

[16]: Jonnathan goole. «développement et évaluation de mini comprimé flottants à-libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de-bruxelles, **2008**.

[17] : Capp-info-n°36 ;sept. **2005**.

Références bibliographiques

[18] : M. dedjaoui-faris, «étude-de-la-cinétique de la libération du paracétamol-greffe-sur -le-poly-(acide-lactique)», magister -en -génie des –polymères, **2013**.

[19] : Cécilia principe, « développement de mini-comprimés matriciels à-libération prolongée destinés à un usage pédiatre » thèse de doctorat en pharmacie, université d'aix-marseille, **2017**.

[20] : Mme boukhouya -imène (ép. bellebna) ; « élaboration de microparticules chargées d'amoxicilline et de théophylline à partir de polymères biodégradables-étude cinétique de leur libération» these de-doctorat polymères fonctionnels et environnement, 21-04-**2019**.

[21]: Khaber azi mouna, « développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile: hydroxy propyl methyl cellulose et gomme guar », mémoire de magister, université ferhat abbas – sétif, 26 Mais **2011**.

[22]: Boudendouna abdel hakim, « méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse de doctorat de l'université de toulouse, 05 novembre **2010**

[23]: Mr Adade casimir, «bioéquivalence des médicaments générique: excipients réglementaire et revue des pratiques», thèse de doctorat en pharmacie, **2019**

[24]: Jessica bile. «microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés», these de doctorat en chimie université –Claude –bernard– lyon 1, 21 octobre **2015**.

[25]: Nguyen-thi thu, « éco-extraction et encapsulation de pigments caroténoïdes et anthocyanes à partir de plantes tropicales ». thèse de doctorat en biochimie alimentaire, génie des procédés, l'université de bourgogne - franche-comté soutenance le 18/04/**2018**

[26]: Larbi Oum cheikh., « microencapsulation et libération des principes actifs : l'huile essentielle de tetraclinis articulata (vahl) (thuya de berberie) et l'hydrochlorothiazide à partir des polymères biodégradables et biocompatibles», thèse de doctorat en Chimie université djillali liabes soutenue le: 02/07/**2019**.

Références bibliographiques

[27]: Loubna akdim. « comparaison-des méthodes d'adsorption et d'encapsulation de l'huile essentielle de copaifera officinalis l-en-vue-d'une application en cosmétique »,master bioingénieur ensiences agronomiques **2017**.

[28]: Delphine A., «micro-encapsulation par coacervation complexe des protéines du lactosérum et de la gomme d'acacia»,thèse doctorat de l'université clude bernard , (france), **2014**.

[29]:Boukhouya imène., « élaboration de microparticules chargées d'amoxicilline et de théophylline à partir de polymères biodégradables ; etude cinétique de leur libération», these de doctorat en chimie- université djillali liabes de sidi-bel-abbes soutenue le 21-04-**2019**.

[30]: Richard J., benoit J.P., (2000), microencapsulation, technique de l'ingénieur. J 2210, p1-20.

[31]: A.,suganya V., anuradha V., review «microencapsulation and nanoencapsulation», international journal of pharmaceutical and clinical research; 9(3): 233-239, **2017**.

[32]: Article « polymérisation interracial »

[33] : Sarah regina pereira-camelo, « encapsulation de molécules hydrophobes par des structures bi-gels générées par prilling : relation structure-propriétés », thèse doctorat Génie des procédés et de l'environnement, l'université de toulouse , **2015**.

[34] : Yahia nafti, « contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », université ziane achour de djelfa - ingénieur d'état en biologie, **2008**.

[35]: European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics 89 ; 9-17.**2015**

[36]: Amélie desire « extrusion-sophronisation de produits pharmaceutiques : comparaison et transposition à échelle industrielle de procédés d'extrusion par plans d'expériences », thèse de doctorat discipline-pharmacotechnie et biopharmacieuniversité paris-sud 11 ,**2011**.

Références bibliographiques

[37] : Nesterenko, **2012**

[38] : Truong-Le et al., **2015**

[39] : Louiza hilmed ép. merniz, « évaluation des activités biologiques des huiles essentielles du citron (Citrus limon): encapsulation et application, comme agent conservateur à la margarine allégée », thèse de doctorat- en sciences alimentaires, université frères mentouri-Constantine 1, **2018**

[40]: Christophe schmitt, « étude de la coacervation complexe entre la bêta-lactoglobuline et la gomme d'acacia en solution aqueuse », thèse doctorat en alimentation et nutrition, institut national polytechnique de Lorraine, submitted on 29 Mar **2018**.

[41]: Mr. Abdallaoui-rachid, « la micoencapsulation des huiles meilleure approche pour la valorisation des produit alimentaires», thèse de doctorat, **2018**.

[42]: Adeline callet, « administration orale d'insuline par double encapsulation : développement du système nanoparticulaire par coacervation complexe insuline /chitosane », thèse-doctorat en chimie-physique, de l'université Strasbourg, **2010**.

[43]: Jyothi et al., **2012**

[44] : Review article- anne ammala-commonwealth scientific and industrial research organisation (CSIRO), materials science and engineering, private bag 33, clayton south mdc,victoria, 3169, australia- **2013**.

[45]: Saliha chaouil, « élaboration et caractérisation de nanocomposite à matrice polymère: approche expérimentale », thèse de doctorat en génie des polymères, université Ferhat abbas setif.

[46]: Richard J, et Benoit J.P., «micro-encapsulation, technique de l'ingénieur, traité de génie des procede»,**2013**

Références bibliographiques

[47]: Emilie vincent, « les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingénierie. Application à la construction d'un biomatériau », thèse de doctorat en pharmacie, université henri poincare -nancy 1, présentée le 02 juillet 2010 et submitted on 14 Mar **2018**.

[48] : Bousalem najdat, « synthèse verte, caractérisation et activité antibacterinne de films composites alginate–nanoparticules. D'argent-chitosane»,thèse doctorat-en sciences ;spécialité chimie, université abou-beker-belkaid –tlemcen, **2017**.

[49] : Hafirassou anissa zohra, «évaluation, in vitro, du potentiel du chitosane pour la lutte contre les champignons responsables des onychomycoses à Constantine », thèse- de-doctorat en bioprocédés et biotechnologie applications-mycologiques, **2017**

[50] : Fatima essabti, « mise en œuvre de nan-composites à matrice chitosane pour renforcer l'imperméabilité aux gaz de films d'emballage alimentaire », thèse-doctorat en mécanique et matériaux, arts et métiers paristech - Campus de paris, **2018**.

[51] : Mr marchner - niklas, « encapsulation d'une principe –actif-dans des –nanofibres-produite-par –electrofilage », thèse -en -docteur- en- pharmacie, **2018**.

[52] : Gervaise mosser, « biomatériaux collagène / gélatine : des phases cristal-liquides aux matériaux hybrides », thèse de doctorat- de physique et chimie des matériaux, université pierre et marie curie, **2017**.

[53] : EL kollihayet, « étude de la réticulation par le glutaraldéhyde de deux gélatines de nature et de Blooms différents et son effet sur certaines propriétés », magister -en -génie des procédés pharmaceutiques, /**2009**.

[54] : Seyed amir bahrani, « modification des propriétés physico-chimiques de l'amidon par procédés hydrothermiques : contribution à l'étude des transferts couplés chaleur-masse », thèse doctorat en génie procède, de l'université de la rochelle , **2012**.

Références bibliographiques

[55] : Sihem ben haj, «nanoparticules d'amidon : préparation, pouvoir renforçant et utilisation comme agent de stabilisation», thèse en cotutelle ;de l'université grenoble alpes spécialité : mécanique des fluides, procédés, énergétique, et de l'université de sfax , Spécialité : Chimie, **2015**.

[56] : Mlle boudjema hayet latifa, «élaboration de matériaux composites biodégradables issus de ressources renouvelables », thèse de doctorat en Sécurité industrielle et environnement, université d'oran 2, **2016**.

[57] : Kouamé stéphane alexis koffi, « étude sur l'industrie de l'amidon », mémoire online ingénieur des techniques agricoles, institut nationale félix houphouet-biogny de yamoussoukro ,**2009**.

[58] : Ouvrage de référence USP 40-NF35

[59] : B. Umamahesh et al. "Design and evaluation of gelatin microspheres containing diclofenac sodium", International Journal of Pharmaceutical Development & Technology, Volume 1, Issue 1 2011 pp 20-24

La libération prolongée d'un médicament se produit quand un polymère est judicieusement combiné à un principe actif de façon que ce dernier soit libéré dans certaines conditions; C'est dans cet objectif qu'elle est née l'idée d'incorporer le diclofénac de sodium dans une matrice à base de deux biopolymères l'alginate de sodium et le chitosane. Notre travail a pour objectif principal d'étudier l'encapsulation de diclofénac de sodium (AINS)

Nous avons réalisé une encapsulation du diclofénac de sodium par la coacervation complexe; ceci afin d'obtenir une forme galénique avec une libération prolongée dans le temps. Les résultats obtenus sont très satisfaisants. Les résultats de la caractérisation biopharmaceutique des essais de formulations préparées à l'aide du procédé de coacervation complexe sont en accord avec ceux de la caractérisation physicochimique.

Mots clés : Encapsulation ; diclofénac de sodium; libération prolongée