

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. MIRA – BEJAIA

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



En vue de l'obtention du diplôme de

## **MASTER**

En Génie des Procédés

Option : Science et technologie du médicament

### **Thème**

Formulation et caractérisation des microparticules

à base de biopolymères

#### **Etudiants**

Hadher GUENDOUZEN

Mahdi BOUSNANE

#### **Encadreur**

Fatiha BOUCHAL

Nabila AYACHI

#### **Membres de jury**

**Président de jury :** M<sup>r</sup> Ahcène SOUALAH

**Examinatrice :** M<sup>me</sup> Sabiha ACHAT

**Promotion 2016-2017**

# *Remerciements*

*Nous remercions Dieu pour nous avoir donné le courage et la volonté de réaliser ce travail.*

*Nous remercions chaleureusement notre promotrice Mme BOUCHAL.F pour l'aide qu'elle nous a apporté et pour son encouragement à finir notre travail.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre Co-promotrice Mme AYACHI.N maître assistante à la faculté de médecine à Blida d'avoir encadré ce travail et pour son exigence intellectuelle, ses encouragements et surtout sa patience et sa disponibilité.*

*Nos vifs remerciements s'adressent à M. Soualah A. d'avoir bien accepté de présider le jury.*

*Nos remerciements vont également à M<sup>me</sup> Achat S. d'avoir bien accepté d'examiner notre travail.*

*Un grand remerciement à tous les membres du laboratoire de pharmacie galénique du centre de recherche et de développement (CRD) du groupe Saïdal*

*Nos remerciements vont également au directeur d'Antibiotical Saïdal. Médéa qui nous a permis d'effectuer notre stage; Sans oublier Mme Guemana. N, et Mme Boukarra. K*

*Nos remerciements vont également au chef du département Mr KETRANE.R, ainsi à tous ceux qui nous ont aidés pour atteindre notre objectif.*

# *Dédicaces*

*C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :*

## *A ma très chère mère*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

## *A mon très cher père*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands*

*A tous mes ami(e)s*

*A mon ami et binôme mahdi*

*A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation*

*G. Hadher*

# *Dédicaces*

*J'ai le grand honneur de dédier ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers :*

*Je remercie le bon dieu de nous avoir donnée la volonté pour accomplir ce travail que je dédie tout d'abord.*

*A mes très chers parents qui m'ont toujours soutenu durant toutes mes longues années des études et leurs sacrifices pour mon bien être, que dieu me les garde.*

*A celle qui a donné sa vie pour nous et m'a soutenue dans toutes les épreuves de ma vie, ma très chère mère que Dieu me la garde.*

*A mes chers frères: Yacer ; Mokhtar*

*A mes très chères soeurs :Amira ; Khadidja..*

*A mes oncles, mes tantes et mes cousines, mes cousins et à toute ma grande famille paternelle et maternelle*

*A tous mes amis (es) surtout: Mounir; Kouceïla; Hakim; Cécilia; Assia; Dassine ; Wassila*

*A mon binôme et ami ainsi à toute sa famille*

*B. Mahdi*

# ***Sommaire***

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des abréviations**

<b>Introduction Générale.....</b>	<b>01</b>
-----------------------------------	-----------

## ***Partie théorique***

### ***Chapitre I : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée***

I.1. Introduction.....	02
I.2. Définition .....	03
I.3. Formes galéniques à libération prolongée.....	03
I.4. Concept de la libération prolongée.....	03
I.5. Conception des systèmes à libération prolongée.....	03
I.5.1. Propriété physico-chimiques modulant la cinétique de la libération prolongée.....	04
I.5.2. Mécanisme de la libération prolongée.....	04
I.6. Systèmes à libération prolongée.....	04
I.6.1. Systèmes matriciels .....	04
I.6.2. Résines anioniques des échangeuses d'ions .....	07
I.6.3. Systèmes osmotiques .....	07
I.7. Avantages et désavantages des formes à libération prolongée .....	08
I.8. Les biopolymères .....	09
I.8.1. Classification des biopolymères.....	09
I.8.2. Domaine d'application.....	09

### ***Chapitre II : La microencapsulation***

II.1. Introduction.....	12
II.2. L'objectif de la microencapsulation .....	12
II.3. Définition.....	12

II.3.1. Microparticules .....	13
II.3.2. Nanoparticules .....	14
II.3.3. Liposomes .....	14
II.4. Propriétés physico-chimiques.....	15
II.5. Les différents procédés de la microencapsulation.....	16
II.5.1. Procédés physico-chimiques.....	17
II.5.2. Procédés chimiques.....	19
II.5.3. Procédés mécaniques .....	19
II.6. Matériaux enrobant utilisés dans la microencapsulation.....	21
II.7. Application de la microencapsulation.....	23

### ***Chapitre III : Les anti-inflammatoires***

III.1. Introduction.....	24
III.2. L'inflammation.....	24
III.2.1. L'inflammation aiguë .....	24
III.2.2. L'inflammation chronique.....	24
III.3. Les anti-inflammatoires.....	24
III.3.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) .....	25
III.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....	25
III.3.2.1. Propriétés pharmacologiques des AINS.....	25
III.3.2.2. Indications thérapeutiques des AINS .....	28
III.4. Classification des AINS.....	28
III.5. Effet indésirables des AINS.....	30
III.6. Diclofenac de sodium.....	30

## ***Partie expérimentale***

### ***Chapitre IV : Matériels et méthodes***

Objectif.....	32
IV.1. Matières premières et matériels utilisés.....	32
IV.1.1. Matières premières .....	32

IV.1.2. Appareillage .....	37
IV.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire .....	38
IV.2. Méthode de préparation des microcapsules.....	38
IV.3. Méthode de caractérisation.....	40
IV.3.1. Aspect macroscopique.....	41
IV.3.2. Aspect microscopique .....	41
IV.3.3. Analyse par spectroscopie Infra-Rouge .....	41
IV.3.4. Caractérisation biopharmaceutique des microcapsules.....	41

### *Chapitre V : Résultats et discussion*

V.1. Caractérisation macroscopique.....	43
V.2. Caractérisation microscopique.....	46
V.3. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge.....	49
V.4. Caractérisation biopharmaceutique des microparticules.....	53
V.4.1. Etablissement de la courbe d'étalonnage.....	53
V.4.2. Etude de la cinétique de la dissolution des microparticules .....	56
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>62</b>

## **Références bibliographiques**

### **Annexes**

#### **Annexe 1 : Matériels et verrerie**

#### **Annexe 2 : Résultats du test de dissolution**





## ***Liste des figures***

### ***Chapitre I : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée***

<b>Figure I.1:</b> Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte .....	05
<b>Figure I.2:</b> Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile .....	06
<b>Figure I.3:</b> Matrice érodable (libération par érosion du principe actif).....	06
<b>Figure I.4:</b> Pompe osmotique sans membrane de séparation .....	07

### ***Chapitre II : La microencapsulation***

<b>Figure II.1:</b> Morphologies d'une microsphère et d'une microcapsule obtenues par la microscopie électronique à balayage (MEB) .....	13
<b>Figure II.2:</b> Représentation schématique de nanoparticules .....	14
<b>Figure II.3:</b> Structure d'un liposome .....	15
<b>Figure II.4:</b> Les différentes techniques d'encapsulation.....	16
<b>Figure II.5:</b> Principe d'encapsulation par coacervation simple .....	17
<b>Figure II.5:</b> Différentes étapes de fluidisation .....	20
<b>Figure II.6:</b> Schéma de congélation de gouttes .....	21

### ***Chapitre III : Les anti-inflammatoires***

<b>Figure III.1:</b> Formation des eicosanoides .....	26
<b>Figure III.2:</b> Structure chimique du diclofenac de sodium.....	31

### ***Chapitre V : Résultats et discussion***

<b>Figure V.1:</b> Spectre Infra-rouge du diclofenac sodique .....	49
<b>Figure V.2:</b> Spectre Infra-rouge de l'alginate de sodium.....	50
<b>Figure V.3:</b> Spectre Infra-rouge du chitosane .....	50
<b>Figure V.4:</b> Spectre Infra-rouge de l'essai F <sub>2</sub> par gélification ionotropique .....	51
<b>Figure V.5:</b> Spectre Infra-rouge de l'essai F <sub>2</sub> par émulsification/séchage .....	51
<b>Figure V.6:</b> Courbe d'étalonnage du diclofenac sodique dans une solution tampon pH 6.8....	54
<b>Figure V.7:</b> Profils de dissolution des microparticules préparées par gélification ionotropique....	58
<b>Figure V.8:</b> Profils de dissolution des microparticules préparées par émulsification/séchage..	58



## ***Liste des tableaux***

### ***Chapitre I : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée***

<b>Tableau I.1 :</b> Les grandes classes des biopolymères.....	09
<b>Tableau I.2:</b> Application médicales des biopolymères.....	10
<b>Tableau I.2:</b> Application médicales des biopolymères.....	10
<b>Tableau I.3:</b> Les applications des biopolymères en emballage.....	11

### ***Chapitre II : La microencapsulation***

<b>Tableau II.1:</b> Principaux matériaux enrobants utilisés dans les différents procédés de la microencapsulation .....	22
--	----

### ***Chapitre IV : Matériels et méthodes***

<b>Tableau IV.1 :</b> Propriétés physico-chimiques du diclofenac sodique .....	33
<b>Tableau IV.2 :</b> Propriétés de l'alginate de sodium .....	34
<b>Tableau IV.3 :</b> Propriétés physico-chimiques de chitosane.....	35
<b>Tableau IV.4 :</b> Propriétés physico-chimique de l'huile de vaseline .....	35
<b>Tableau IV.5 :</b> Propriétés typiques de l'eau .....	36
<b>Tableau IV.6 :</b> Propriétés physico-chimiques de chlorure de calcium .....	36
<b>Tableau IV.7 :</b> Propriétés physico-chimiques de l'acide acétique.....	37
<b>Tableau IV.8 :</b> Composition qualitative et quantitative des essais de formulation .....	39

### ***Chapitre V : Résultats et discussion***

<b>Tableau V.1 :</b> Aspect macroscopique des microparticules obtenues par gélation ionotropique....	43
<b>Tableau V.2 :</b> Aspect macroscopique des microparticules obtenues par émulsification/séchage..	44
<b>Tableau V.3 :</b> Aspect microscopique des microparticules obtenues par gélation ionotropique.....	46
<b>Tableau V.4 :</b> Aspect microscopique des microparticules obtenues par émulsification/séchage...	47
<b>Tableau V.5 :</b> Pics caractéristiques du diclofenac de sodium.....	52

<b>Tableau V.6 :</b> Pics caractéristiques de l'alginate de sodium.....	52
<b>Tableau V.7 :</b> Pics caractéristiques du chitosane.....	52
<b>Tableau V.8 :</b> Absorbance des étalons en fonction de la concentration.....	54
<b>Tableau V.9 :</b> Présentation des taux d'encapsulation obtenus par procédé de la gélation ionotropique.....	55
<b>Tableau V.10:</b> Présentation des taux d'encapsulation obtenus par procédé d'émulsification/séchage.....	55
<b>Tableau V.11 :</b> Pourcentage cumulé du diclofenac à pH=6,8 (tampon phosphate) à 4 h.....	57
<b>Tableau V.12 :</b> Pourcentage de dissolution cumulé du produit de référence Voltarene®, comprimé LP à 100 mg .....	57



## *Liste des abréviations*

<b>PA</b>	: Principe actif
<b>PHA</b>	: Polyhydroxyalcanoïtes
<b>PLA</b>	: Polyacides
<b>µm</b>	: Micromètre
<b>mm</b>	: Millimètre
<b>NS</b>	: Nanosphère
<b>NC</b>	: Nanocapsule
<b>T (%)</b>	: Taux d'encapsulation
<b>PVA</b>	: Polyalcool vinylique
<b>H/E</b>	: Huile / Eau
<b>AI</b>	: Anti-inflammatoires
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non Stéroïdien
<b>AIS</b>	: Anti-inflammatoires Stéroïdien
<b>COX</b>	: Cyclo-oxygénase
<b>COXIBS</b>	: Inhibiteurs COX-2 sélectifs
<b>PG<sub>s</sub></b>	: Prostaglandine
<b>%</b>	: Pourcentage
<b>ASS</b>	: Acétyl salicylate de lysine
<b>mg/j</b>	: Milligramme/jour
<b>DCFNa</b>	: Diclofénac sodique
<b>mg/L</b>	: Milligramme/litre
<b>g/cm<sup>3</sup></b>	: Gramme/centimètre cube
<b>tr/min</b>	: Tours/minute
<b>R</b>	: Médicament de référence



# *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. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération [1].

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie., celui-ci est formulé de façon à être, encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré [2].

Dans notre étude, nous avons utilisé des polymères d'origine naturelle comme excipients. Ces derniers ont un intérêt majeur pour l'administration par voie orale d'agents actifs. En effet, l'alginate, un polymère naturel, est un excipient fortement utilisé, car il est simple, peu coûteux, biodégradable et biocompatible. De plus, l'alginate n'est pas toxique lorsqu'il est administré oralement et montre aussi des effets protecteurs sur la muqueuse de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Un autre polymère naturel, le chitosane largement utilisé dans différentes formes pharmaceutiques [2].

L'objectif principal de ce travail est de prolonger la libération d'un principe actif ; le diclofénac sodique et ce en utilisant la technique d'encapsulation par deux (02) procédés différents : la gélation ionotropique et l'émulsification/séchage.



## *Partie théorique*



## *Chapitre I*

### *Les formes pharmaceutiques à libération prolongée*

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

---

## **I.1. Introduction :**

Durant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée .[2]

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prise en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "transporteur de drogue", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré [2].

Les polymères ont été employés pendant plusieurs années comme excipients dans les formes conventionnelles à libération immédiate par la voie orale, jouant un rôle dans le processus de fabrication ou pour protéger le médicament contre la dégradation pendant le stockage. Aujourd'hui, ils jouent un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers systèmes de libération prolongée des médicaments. Les matériaux polymériques sont synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. Le rôle joué par les polymères varie en fonction du mécanisme de libération de la forme médicamenteuse [2].

## **I.2. Définition :**

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

La libération de la dose se fait à une vitesse qui compense l'élimination du principe actif. Plusieurs formes galéniques permettent une libération prolongée du principe actif comme les comprimés ou capsules à pellets et les comprimés multicouches [4].

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

---

## **I.3. Formes galéniques à libération prolongée :**

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. La vitesse de libération d'un principe actif à partir de sa forme galénique peut être modifiée par des procédés technologiques ou de formulation [4].

Aussi, plusieurs formes galéniques permettent une libération prolongée du principe actif tels que le système osmotique (Oros®), les comprimés ou les capsules à pellets et les comprimés multicouches. Ces formes galéniques ne doivent pas être écrasées [4].

## **I.4. Concept de la libération prolongée**

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales : formes à libération immédiate, et les technologies des formes (non immédiates) à libération modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée [5].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4 – 12 heures suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement. Ce type de système libère le principe actif de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée [6].

## **I.5. Conception des systèmes à libération prolongée :**

Un système à libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée. Avant de concevoir un système de libération prolongée, on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques de la drogue, les doses de principe actif, la voie d'administration, le type du système de la libération, l'effet thérapeutique désiré, le dégagement physiologique de la drogue du système de la livraison, la biodisponibilité de drogue au site d'absorption, et la pharmacocinétique des drogues [2].

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

---

## **I.5.1. Propriétés physicochimiques :**

Les propriétés physicochimiques des drogues affectent les performances de libération dans l'organisme. Elles peuvent être déterminées à partir des expériences *in vitro*. Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, la stabilité de drogue, la taille moléculaire, le coefficient de partage, et la liaison moléculaire aux protéines, peuvent empêcher/réduire l'emploi des drogues dans la libération contrôlée, limitent la voie d'administration de drogue, et limite de manière significative les performances de dégagement [2].

## **I.5.2. Mécanismes de la libération prolongée :**

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée. La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association de ceux-ci [2].

## **I.6. Systèmes de libération prolongée :**

Il existe de nombreux types de systèmes à libération prolongée, chacun ayant ses exigences particulières au matériau impliqué. Ce phénomène provient notamment des progrès faits à la fois dans la synthèse des matériaux aux propriétés toujours plus performantes et dans la connaissance d'un traitement plus adapté à une pathologie spécifique. A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du principe actif à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale : les systèmes matriciels, les systèmes réservoirs (enrobés), les résines échangeuses d'ions et les pompes osmotiques [2].

### **I.6.1. Systèmes matriciels**

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de principe actif dans un support matriciel (polymère solide) [7]. 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 [8]. Plus la concentration initiale du 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 [9] :

- 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.

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

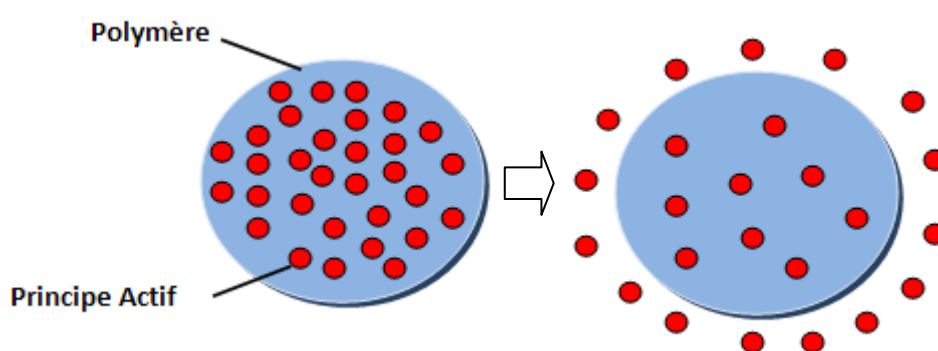
La vitesse de dissolution du principe actif est influencée par la vitesse de pénétration de l'eau à travers la matrice. La libération du principe actif dépendra essentiellement de la diffusion.

[2]. 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 [2].

## a. Les matrices inertes :

Elles sont aussi appelées matrices plastiques. Le polymère qui constitue la matrice est inerte, insoluble et reste intact dans le milieu de dissolution ainsi que dans le fluide du tractus gastro-intestinal. Elles fournissent une libération prolongée pour une durée raisonnable grâce à leur structure poreuse et le mécanisme de libération est peu influencé par les variables physiologiques [10]. La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif. La libération peut être schématisée en trois étapes (cf. **figure I.3**) [11] :

- Pénétration par capillarité du fluide environnant ou des liquides digestifs à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le réseau poreux de la matrice ;
- Dissolution progressive du principe actif ;
- Diffusion lente de la solution vers l'extérieur le long des canalicules de la matrice poreuse.



**Figure I-1** : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte [12]

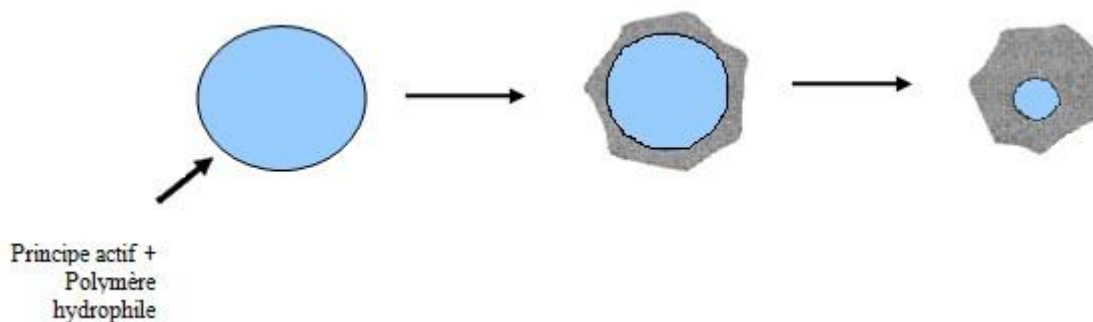
Selon la nature de l'excipient, on distingue :

- Les matrices minérales : composées d'un excipient minéral ;
- Les matrices plastiques : composées d'un polymère thermoplastique [12].

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

## b. Les matrices hydrophiles :

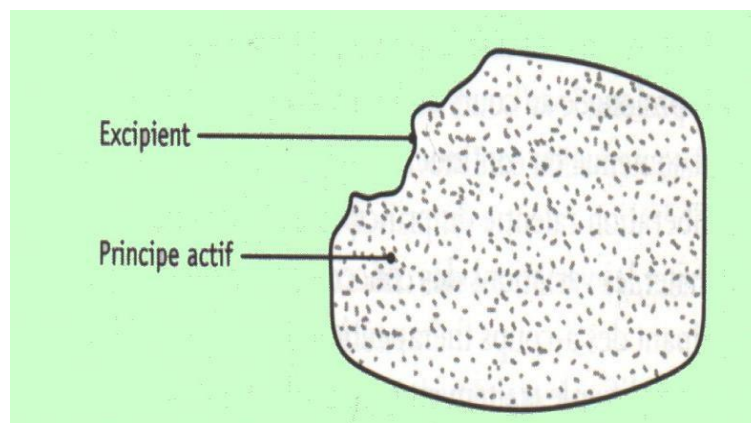
Les matrices hydrophiles sont des comprimés à libération prolongée constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Elles se distinguent donc des précédentes par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Le principe actif est libéré par diffusion après sa dissolution (cf. **figure I.4**) [11].



**Figure I-2 :** Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile [12]

## c. Les Matrices érodables :

Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs. En fonction de la nature de celui-ci on distingue deux catégories de matrices à érosion lente, ce sont les matrices lipidiques et les matrices polymériques (cf. **figure I.5**) [11].



**Figure I-3 :** Matrice érodable (libération par érosion du principe actif) [11]

## CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

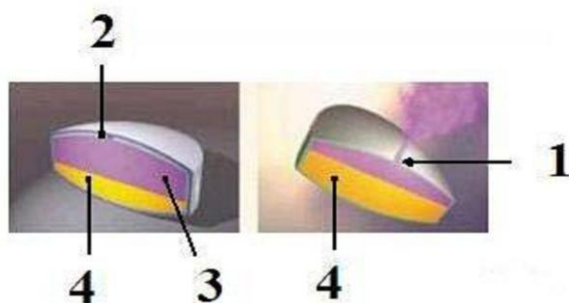
- **Les matrices lipidiques** : la libération du principe actif à partir de la matrice dépend de la composition enzymatique des liquides digestifs. La nature des corps gras constituant la matrice, peut aussi avoir une influence sur la vitesse et le lieu de l'érosion.
- **Les matrices polymériques** : la libération du principe actif à partir de la matrice érodable résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice.

### I.6.2. Résines anioniques échangeuses d'ions :

Ces systèmes libèrent le PA par échange ionique. La résine, insoluble dans l'eau, est chargée en groupements anioniques – *ex.*  $\text{COO}^-$ ,  $\text{SO}_3^-$  – capables de retenir le principe actif. Lorsqu'elle entre en contact avec une solution ionique de nature et de concentration adéquate, le PA est échangé et libéré [2].

### I.6.3. Systèmes osmotiques

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif. Dans le cas le plus simple, la pompe osmotique est un système réservoir constitué d'un noyau solide comportant le principe actif souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl). Les facteurs qui déterminent la vitesse de libération avec une pompe osmotique sont la solubilité du principe actif, les propriétés osmotiques du noyau, la surface et l'épaisseur de la membrane ainsi que sa perméabilité à l'eau. Une libération constante peut être obtenue à partir de tels systèmes tant que la concentration du principe actif dans le noyau est supérieure à sa concentration de saturation (cf. **figure I.6**) [2].



**Figure I-4** : Pompe osmotique sans membrane de séparation [2]

- 1 : Orifice ; 2 : Membrane semi-perméable ; 3 : Couche renfermant PA ;  
4 : Couche refermant un hydrocolloïde contenant le mélange osmotique

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

---

## **I.7. Avantages et désavantages des formes à libération prolongée :**

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages [2] :

- diminution de la fréquence d'administration ; par exemple la suppression d'éventuelle prise nocturne.
- réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées.
- effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administration répétée d'une forme à libération immédiate.
- diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires.
- meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.

Toutefois, l'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que [12] :

- Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
- Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
- Efficacité faible ou nulle si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
- Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.
- Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

## I.8. Les biopolymères :

Les biopolymères sont des polymères naturels issus de ressources renouvelables des plantes, d'algues ou d'animaux [13]. Ce sont des polymères produit par des organismes vivants [14].

### I.8.1. Classification des biopolymères :

Les grandes classes des biopolymères sont récapitulées dans le tableau I.1 suivant (Holy Nadia Rebtafika et *al.*) [15] :

**Tableau I.1 : Les grandes classes des biopolymères [15]**

Les biopolymères	Exemple de biopolymère
<b>Polysaccharides (plantes/algues)</b>	Amidon, Cellulose, Agar, Alginate Carraghénane, Pectine, Gommès, Konjac
<b>Polysaccharides (par fermentation bactérienne)</b>	Xanthane, Dextrane, Gellane, Curdlan Pullulane, Elsinane
<b>Protéines</b>	Zéine, Gluten, Polyacides aminés
<b>Polyphénols</b>	Lignines, Tannins et autres
<b>Polyesters</b>	Polymères d'acides lactiques (PLA) Polyhydroxyalcanoates (PHA)
<b>Autres polymères</b>	Polymères synthétisés à partir d'huile (nylon) Polyisoprènes : caoutchouc

### I.8.2. Domaine d'application :

Trois grands créneaux d'applications sont identifiés par rapport aux propriétés des biopolymères : la médecine- pharmacie, l'agriculture et les emballages [15].

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

---

- **Médecine et pharmacie :**

Les premières applications des biopolymères sont médicales d'autant plus que leurs coûts élevés de départ se justifient dans ces applications à haute valeur ajoutée. Leurs propriétés de biocompatibilité et de biorésorbabilité associées à leur résistance mécanique sont très importantes pour assurer les fonctions attendues dans ce domaine [15]. Les propriétés de quelques biopolymères typiques utilisés dans des applications médicales sont données dans le **tableau I.2** (Holy Nadia Rebtafika et *al.*)

**Tableau I.2 :** Applications médicales des biopolymères [15]

Biopolymères	Application médicales
Alginates	Encapsulation de médicaments, implantation Cellulaire
Cellulose	Encapsulation de médicaments, membrane d'hémodialyse
Poly-lysine	Encapsulation des médicaments,
Polyhydroxyalcanoates (PHA)	Fil de suture, galénique, implant vasculaire, vêtement et accessoires médicaux, ostéosyntyntèse
Poly lactides (PLA)	Fixation orthopédique, attache, vis et broche, Ligament et tendon artificiels, matrice de régénération de tissu, galénique.

- **Agriculture :**

En agriculture, la propriété de biodégradabilité des biopolymères est essentielle dans les applications. Dans ce domaine, les films de paillage à base de biopolymères s'imposent progressivement aux paillis en polymère conventionnels. Leur fonction principale est de réduire l'évaporation de l'eau et d'accroître la température du sol pour favoriser la croissance des jeunes plantes au printemps. En agriculture marine, les biopolymères sont employés pour confectionner les cordes et les filets de pêche. Ils sont également utilisés comme supports pour les cultures marines [15].

# CHAPITRE I LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

---

- **Emballage :**

Dans le domaine de la vie courante, le secteur de l'emballage est un autre créneau important pour le marché des polymères biodégradables. Ces derniers apportent une solution aux problèmes de déchets mais nécessitent toutefois la mise en place d'une filière de gestion de déchets adéquate à ce type de produits. Ainsi l'organisation d'une filière de compostage est indispensable pour assurer une valorisation optimale de ces emballages biodégradables [15].

Quelques applications actuelles des biopolymères dans le domaine des emballages sont données dans le tableau I.3 (Holy Nadia Rebtafika et *al.*)

**Tableau I.3 :** Les applications des biopolymères en emballages [15]

Polymères	Applications
Amidon	Emballages films alimentaires et produits d'hygiène, sacs de pomme de terre, couverts jetables, emballages de calage, plateaux de légumes, filets.
Cellulose	Emballages films alimentaires, emballages films divers
Polylactide (PLA)	Raviers et pots, bouteilles d'eau et de lait, gobelets jetables, divers emballages alimentaires, fenêtres transparentes d'emballage de pain, emballage film divers, blisters, etc.

- **Autres applications :**

Les biopolymères sont également utilisés pour des applications plus spécifiques et plus pointues comme dans le secteur de l'industrie automobile, l'électronique ou encore dans la construction [15].



## *Chapitre II*

### *La microencapsulation*

### II.1. Introduction :

La microencapsulation regroupe l'ensemble des procédés conduisant à l'obtention de microcapsules. Les microcapsules sont généralement sphériques, creuses (réservoir) ou solides (matrice) et servent à contenir de nombreux types de produits solides ou liquides. Historiquement, l'une des premières et plus importantes applications a été la fabrication de microcapsules colorants pour le papier autocopiant qui a permis de remplacer l'ancienne feuille de carbone en 1950. Depuis, la microencapsulation a intéressé de nombreuses industries parmi lesquelles on peut citer la pharmacie, les cosmétiques, l'agro-alimentaire, l'agrochimie, le textile...etc. [16]. Dans ce chapitre, nous présenterons des généralités sur la microencapsulation, les types de microparticules et les différentes techniques d'encapsulation.

### II.2. Objectifs de la microencapsulation :

Les objectifs de la microencapsulation se résume comme suit [17, 18] :

- Obtention d'une diffusion contrôlée d'un produit, ceci est surtout valable dans les formes pharmaceutiques, afin d'obtenir des médicaments à effet retard ;
- Masquage de goût et d'odeur de nombreux médicaments pour améliorer leur conformité aux patients ;
- Conversion des médicaments liquides en poudres ;
- Stabilisation des médicaments sensibles à l'oxygène, à l'humidité ou à la lumière ;
- Eviter l'incompatibilité entre les médicaments ;
- Réduction de la toxicité et de l'irritation gastro-intestinale ;
- Les produits chimiques toxiques tels que les insecticides peuvent être microencapsulés pour réduire la possibilité de la sensibilisation de la personne.

### II.3. Définition :

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation des particules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. Les microparticules présentent une taille comprise entre 1  $\mu\text{m}$  et 1000  $\mu\text{m}$  (1 mm) et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active. Les matières actives sont d'origines très variées : principe actif pharmaceutique, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules ...etc. Les particules obtenues se divisent en trois groupes : microparticules, nanoparticules et liposomes [19].

#### II.3.1. Microparticules :

Les microparticules obtenues par microencapsulation peuvent se présenter sous deux types de morphologies distinctes (**figure II.1**) [19, 20] :

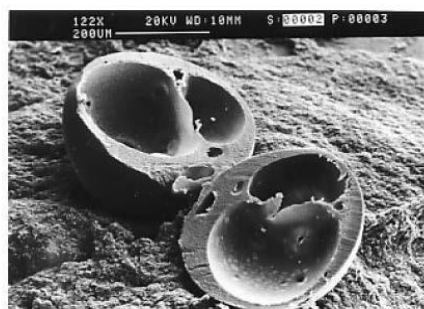
##### - Les microsphères :

Ce sont des particules constituées d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active. Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.

##### - Les microcapsules :

Ce sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant.

#### **Microsphère :** Système matriciel



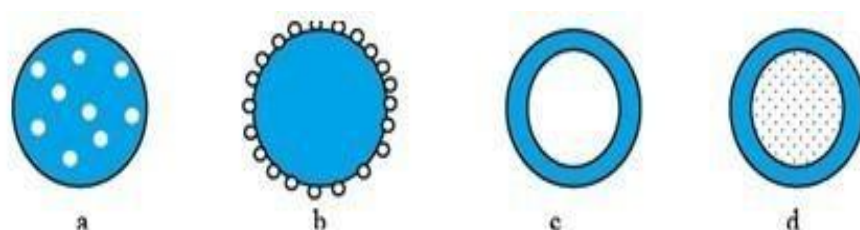
#### **Microcapsule :** Système réservoir

**Figure II.1 :** Morphologies d'une microsphère et d'une microcapsule obtenues par la microscopie électronique à balayage (MEB) [20]

La principale différence entre ces deux types de microparticules réside dans leurs profils de relargage. Les microsphères ont en général des profils de relargage contrôlé par la diffusion avec un taux de relargage permanent qui est cinétiquement contrôlé par la taille des particules. Les microcapsules expulsent leur contenu par un jaillissement si grand que la coquille se casse. En fait, toutes les structures intermédiaires sont possibles et la frontière entre microcapsule et microsphère n'est pas toujours bien définie. Pour ce qui concerne le facteur forme, les microcapsules ne sont pas nécessairement sphériques. Lorsqu'une particule solide est encapsulée, la membrane de la microcapsule épouse généralement les contours de la particule, ce qui conduit à une grande variété de formes. En revanche, la taille est un dénominateur commun à ces systèmes : elle est comprise entre 1 et 1000  $\mu\text{m}$  [21].

### II.3.2. Nanoparticules :

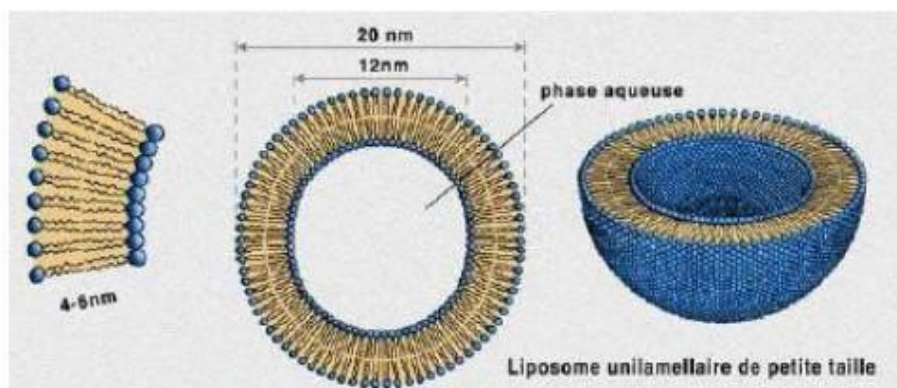
Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm, à base de polymères généralement biodégradables, ou de lipides capables de retenir une ou des molécules actives par séquestration et/ou adsorption. Les nanoparticules d'oxyde de fer sont quant à elles commercialisées dans le domaine du diagnostic (Edorem<sup>®</sup>, Sinerm<sup>®</sup>). Les nanoparticules peuvent être de type matriciel, le principe actif est dispersé ou dissous dans la matrice de polymère, ou de lipides, on parle alors de nanosphères (NS). Les nanoparticules peuvent aussi être de type réservoir, il s'agit alors de nanocapsules (NC), constituées d'un cœur généralement liquide entouré d'une fine membrane de polymère généralement dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres. La **figure II.2** représente les différentes structures de nanoparticules [22].



**Figure II.2 :** Représentation schématique de nanoparticules. a : nanosphères, b : nanosphères+ principe actif adsorbé, c, d : nanocapsules+ principe actif dissous (c) ou dispersé (d) [22]

### II.3.3. Liposomes :

Les liposomes (**figure II.3**) sont des petites vésicules sphériques dont la paroi est constituée par une ou plusieurs bicouches phospholipidiques délimitant une cavité centrale contenant une phase aqueuse. Ils peuvent véhiculer des principes actifs de nature hydrophile, sous forme dissoute dans la phase aqueuse centrale, ou de nature lipophile par insertion dans la bicouche [23, 24].



**Figure II.3 :** Structure d'un liposome [24]

### II.4. Propriétés physico-chimiques des microcapsules :

Sur le plan physico-chimique, un certain nombre de facteurs permettent de caractériser la membrane d'une capsule tels que l'épaisseur, la charge électrique, la mouillabilité, la porosité, la tortuosité des pores, le degré de gonflement...etc. La production des microcapsules s'accompagne fréquemment d'une polydispersité en taille (distribution gaussienne, apparition de deux ou plusieurs populations). Seules les techniques basées sur la formation de gouttelettes ou sur la polymérisation en milieu dispersé permettent l'obtention de microcapsules de taille très proche. La taille est un paramètre important à contrôler car elle a une influence sur la libération du principe actif dans le milieu environnant [19, 21, 25].

Le contenu des microcapsules ne doit pas toujours être libéré mais lorsque c'est le cas, on distingue deux types de libérations : La libération déclenchée qui aura lieu lors de l'éclatement brutal de la membrane sous l'effet de la température ou d'une pression et la libération prolongée quant à elle, aura lieu, essentiellement par dégradation de la membrane ou par diffusion à travers celle-ci [25].

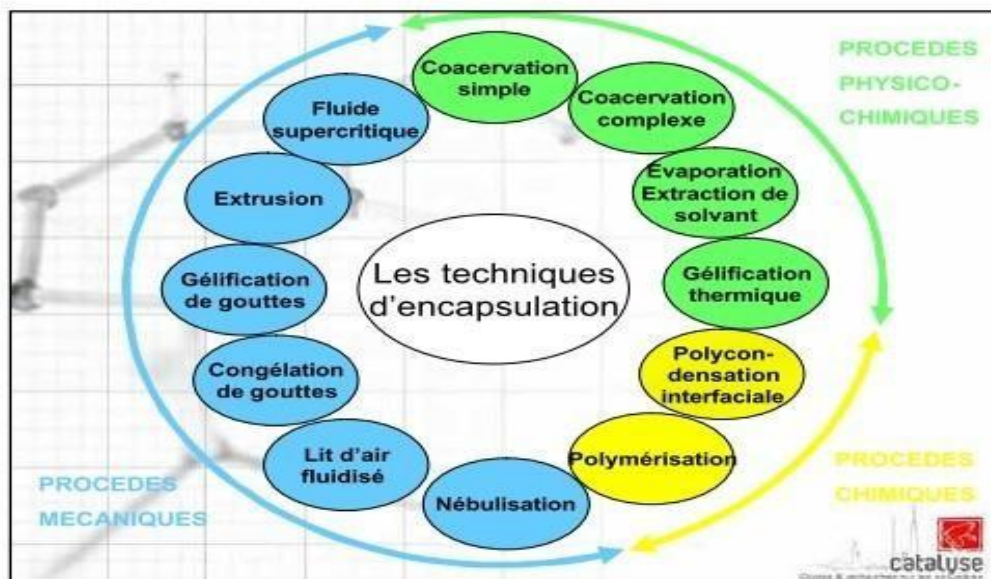
### II.5. Les différentes techniques de la microencapsulation :

Les procédés industriels d'encapsulation peuvent être classés selon deux critères principaux [24] :

- L'utilisation ou non de solvant organique ;
- La nature du milieu dispersant : liquide, gazeux ou à l'état supercritique ;

Nous distinguons, comme le résume la **figure II.4** :

- Les procédés physico-chimiques basés sur la maîtrise de paramètres tels que la solubilité et la précipitation des polymères en fonction de l'ajout d'un non- solvant, du pH ou de la température mais aussi sur la maîtrise des changements d'état (fusion, solidification) des polymères ;
- Les procédés chimiques, basés sur la formation in situ du matériau enrobant par polycondensation, polymérisation radicale, ou polymérisation anionique d'unité monomères. De ce que fait, ils se distinguent des méthodes physico-chimiques et mécaniques qui utilisent des matériaux enrobants performé (polymères, lipides) ;
- Les procédés mécaniques qui mettent en œuvre des techniques de pulvérisation de formation de gouttes ou de gouttelettes et d'extrusion



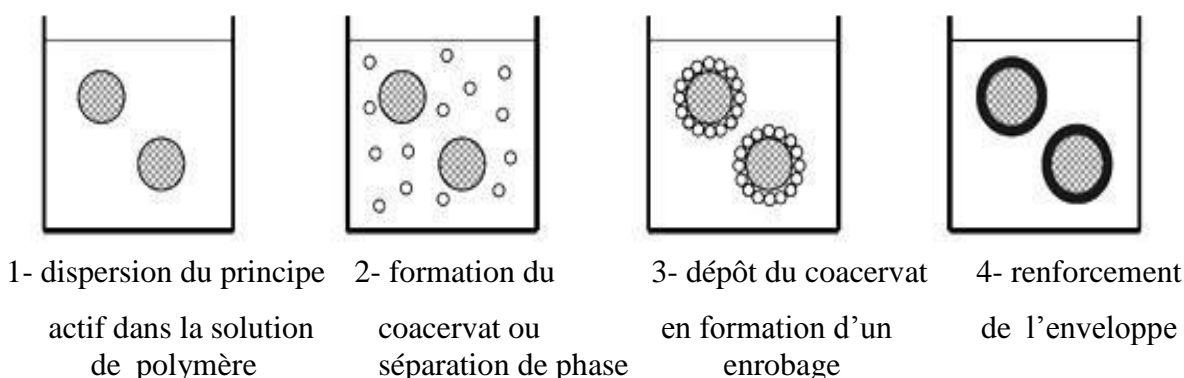
**Figure II.4 :** Les différentes techniques d'encapsulation [24]

### II.5.1. Procédés physico-chimiques :

Quelques procédés d'encapsulation physico-chimiques sont détaillés ci-dessous.

#### ➤ Coacervation :

Le procédé de coacervation consiste à abaisser la solubilité d'un polymère (coacervation simple) initialement solubilisé dans un solvant organique ou en milieu aqueux, en variant la température ou par ajout d'un électrolyte, d'un non-solvant ou d'un deuxième polymère (agent de coacervation). Il se formera deux phases liquides : l'une riche en polymère appelée Coacervat et l'autre pauvre en polymère. Mais, l'encapsulation d'un PA ne s'opérera que dans des conditions strictes de coacervation pouvant être déterminées en établissant un diagramme ternaire. Sur ce diagramme apparaîtra le solvant, le polymère et l'agent de coacervation. Seule une surface déterminée appelée fenêtre de stabilité matérialise l'obtention de gouttelettes de coacervat suffisamment stables pour permettre l'encapsulation d'un PA. Dans les bonnes conditions d'encapsulation gouvernées par des tensions interfaciales optimales entre les différentes phases en présence, un PA dispersé dans la solution initiale de polymère se trouvera au sein des gouttelettes de coacervat (**figure II.5**). De nombreux paramètres influencent la stabilité de ces gouttelettes qui ont tendance à être très collantes (type de polymère, concentration, vitesse d'agitation du système, vitesse d'ajout et viscosité de l'agent de coacervation...). Ces dernières, une fois obtenues, sont durcies ou réticulées par un agent de solidification et les microparticules (sphères ou capsules) sont lavées, filtrées ou centrifugées puis séchées. Ce procédé permet l'encapsulation de molécules hydrophiles et lipophiles [22].



**Figure II.5 :** Principe d'encapsulation par coacervation simple [16]

La coacervation est dite complexe lorsque la désolvatation simultanée de deux polymères de type polyélectrolytes hydrosolubles de charge opposée, est provoquée, suite à une modification du pH du milieu réactionnel et à l'attraction électrostatique induite des deux Polymères. La macromolécule chargée positivement est le plus souvent la gélatine de type A qui ne se dissout dans l'eau qu'à partir de 50°C et la molécule chargée négativement, un polysaccharide acide. Une fois le coacervat formé et déposé autour du PA lipophile (huiles végétales, minérales ou essentielles...), la température est abaissée à 5°C afin d'obtenir une gélification de l'enrobage. La réticulation des microcapsules obtenues se fait par ajout de glutaraldéhyde ou l'acide tannique, ce qui permet de solidifier les particules [22].

### ➤ **Gélification de gouttes :**

Il existe deux procédés de gélification de gouttes : la gélification thermique (hot melt) et la gélification ionotropique.

#### • **Gélification thermique :**

Le principe de ce procédé consiste à dissoudre ou disperser la matière active à encapsuler dans le matériau d'enrobage en fusion puis à émulsionner l'ensemble dans une phase dispersante à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant. On utilise en général, pour le matériau d'enrobage, des lipides de bas point de fusion (cire de carnauba, alcool cétylique). Le milieu est ensuite refroidi brutalement afin de solidifier les particules obtenues. Ce procédé permet la microencapsulation de molécules hydrophiles si on choisit une phase dispersante pour laquelle ces molécules ont peu d'affinité (huile de silicone et eau respectivement). Une technique similaire consiste à utiliser des polymères hydrophiles capables de former des gels lors du refroidissement (gélatine, agarose...) [22].

#### • **Gélification ionotropique :**

Ce procédé consiste à extruder, au travers d'une aiguille de seringue ou d'une buse, une solution aqueuse de polymère dans laquelle la matière active est dissoute, dispersée ou émulsionnée. Les gouttelettes formées sont réceptionnées dans une phase liquide dispersante pour se transformer, après réaction chimique, en particules de gel sphérique. C'est le cas par exemple lorsque l'on utilise de l'alginate de sodium avec une phase dispersante de chlorure de calcium ou du chitosane et une solution réceptrice alcaline [22].

### II.5.2. Procédés chimiques :

La polymérisation interfaciale sera détaillée ci-dessous.

#### ➤ Polymérisation interfaciale :

IL s'agit essentiellement de la réaction de divers monomères à l'interface entre deux phases liquides non miscibles pour former un film de polymère qui enveloppe essentiellement la phase dispersée. Deux monomères réactifs sont employés dans celui-ci dissous en phase continue tandis que l'autre est dispersé en phase continue. La phase continue est généralement de nature aqueuse dans laquelle le second monomère est émulsifié. Le monomère présent dans l'une ou l'autre phase se diffuse rapidement et polymérise rapidement à l'interface. Deux conditions surviennent en fonction de la solubilité du monomère formé dans la goutte d'émulsion. D'une part, si le polymère est soluble dans la gouttelette, il conduira à la formation du type de support monolithique, d'une autre part, si le polymère est soluble dans une gouttelette de monomère, le support formé est de type capsulaire (réservoir) [26].

### II.5.3. Procédés mécaniques :

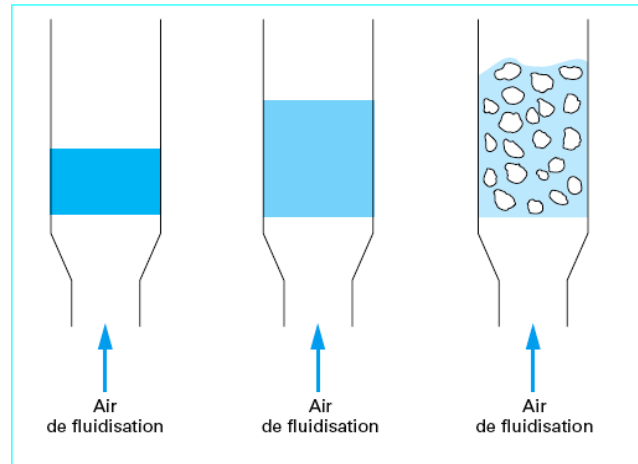
Deux techniques d'encapsulation mécaniques sont détaillées ci-dessous.

#### ➤ Séchage en lit fluidisé :

Le séchage en lit fluidisé s'applique à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particuliers poreux.

Le procédé permet de réaliser un enrobage continu de particules qui conduit donc à la production de microcapsules. Elle comporte trois étapes. D'abord, les particules à enrober sont fluidisées dans l'atmosphère chaude dans la chambre cylindrique verticale d'un lit fluidisé. Ensuite le matériau d'enrobage est pulvérisé par une buse sur les particules du principe actif (**figure II.6**) [16].

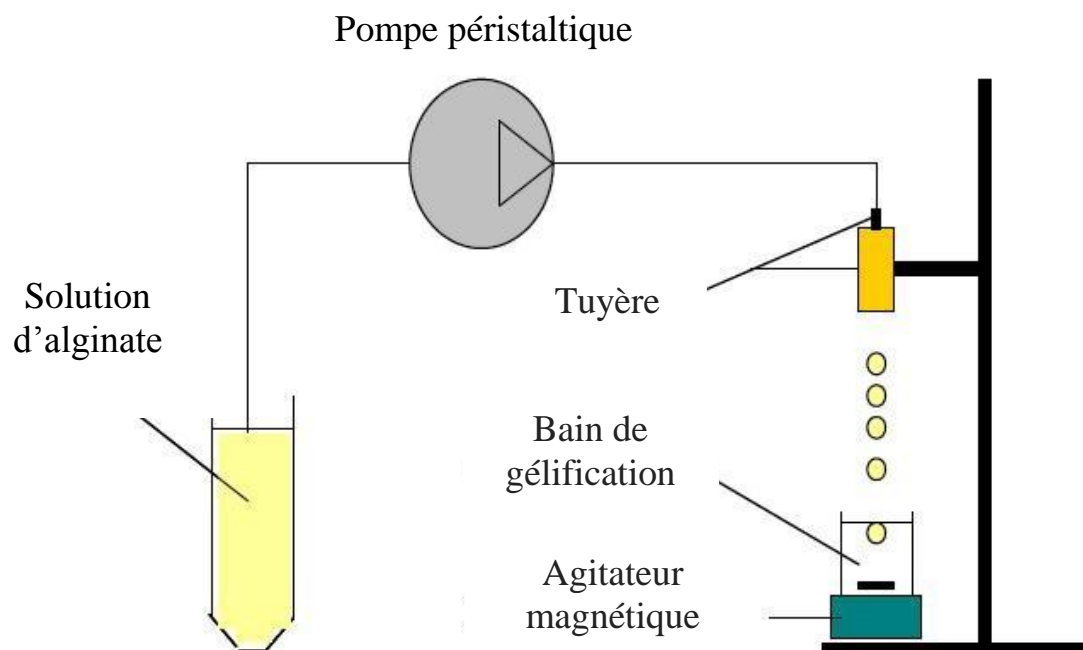
Les petites gouttelettes du liquide pulvérisé rentrent en contact avec la surface des particules et se coalescent entre elles. Le solvant ou le mélange est alors évaporé par un air chaud et le matériau enduisant adhère sur les particules. La taille des capsules varie de 0.3 à 10 mm [16].



**Figure II.6 :** Différentes étapes de fluidisation [16]

### ➤ Congélation de gouttes :

Les matériaux utilisés dans ce procédé sont généralement des cires, lipides ou corps gras de bas point de fusion permettant de solubiliser la matière active lorsqu'ils sont à l'état fondu. Ce mélange fondu extrudé à une température supérieure à celle du point de fusion à travers une buse vibrante. Le jet de sortie est sectionné sous l'effet de la vibration et les gouttelettes obtenues sont refroidies par de l'air froid ou de l'azote (**figure II.7**). Les microparticules obtenues ont généralement un diamètre compris entre 200 et 800  $\mu\text{m}$  et leur distribution granulométrique est très étroite. Ce procédé est une variante de la méthode de microencapsulation gélification thermique [22].



**Figure II.7 :** Schéma de congélation de gouttes [27]

### II.6. Matériaux enrobant utilisés dans la microencapsulation :

Les matériaux enrobants utilisés dans les procédés physico-chimiques et mécaniques sont données dans le **tableau II.1** (Joël Richard et *al*; peiyuan et *al*):

## CHAPITRE II LA MICROENCAPSULATION

**Tableau II.1** : Principaux matériaux enrobants utilisés dans les différents procédés de la microencapsulation [19, 27]

Principaux matériaux enrobant	Procédés mis en œuvre	Exemples de domaines d'application
Polymères d'origine naturelle		
Gélatine	Coacervation complexe Coacervation simple	Arômes Parfums Pharmacie
Alginate de sodium	Coacervation complexe Priling	Biomédicale : encapsulation des cellules Aromes Cosmétiques Parfums Phytopharmaceutique
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.
Polymères cellulosiques		
Ethylcellulose (EC)	Coacervation simple	Pharmacie
Hydroxypropylcellulose (HPC)		
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)	Spray coating Spray-drying Evaporation-extraction de solvant	Masquage de goût Administration orale Libération prolongée ou déclenchée (entérique)
Esters de cellulose entérosolubles		
Phtalate d'Hydroxypropylméthylcellulose		
Polymères synthétiques		
Copolymères acryliques et Méthacryliques	Spray-drying Spray-coating Extraction-Evaporation de solvant	Pharmacie Libération orale Libération gastrique Libération prolongée

### II.7. Applications de la microencapsulation:

La microencapsulation est une technique utilisée dans de nombreuses applications industrielles et dans des domaines très variés.

- **Domaine pharmaceutique :**

Les microcapsules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du principe actif. Elles sont véhiculées dans le corps, puis par la dispersion et l'infiltration du médicament vers l'endroit ciblé, une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement les effets du médicament [16].

- **Domaine textile :**

Les microcapsules peuvent rendre des textiles hydratants, désinfectants, parfumés...etc. Récemment des tissus contenant des microcapsules à base de paraffine permettent d'ajuster automatiquement la température en fonction de la chaleur du corps humain [16].

- **Domaine biomédical :**

Dans le domaine biomédical, la technologie de microencapsulation a été mise en pratique pour l'immobilisation des cellules, la culture de cellules animales ou végétale et de micro-organismes. La membrane permet la perfusion sélective des milieux nutritionnels vers l'intérieur des microcapsules pour cultiver les cellules encapsulées mais empêche de grandes molécules toxiques de passer. Des cellules peuvent vivre normalement dans un environnement micrométrique. D'un autre côté, les sécrétions des cellules peuvent traverser cette membrane semi-perméable. Les cellules microencapsulées fonctionnent comme un petit bioréacteur [27].

- **Domaine cosmétique :**

Dans le domaine cosmétique, des microcapsules ont déjà été intégrées dans différentes crèmes, des shampooings, ou des gels, afin de prolonger la stabilité chimique et microbiologique du principe actif [27].

- **Domaine agro-alimentaire :**

Dans le domaine agro-alimentaire, la microencapsulation est principalement utilisée pour des additifs alimentaires, tels que les arômes, les édulcorants...etc. La microencapsulation permettra de garder le parfum, de prolonger la durée de conservation et d'ajuster la saveur alimentaire [27].



## *Chapitre III*

### *Les anti-inflammatoires*

### III.1. Introduction :

Les médicaments anti-inflammatoires (AI) sont considérés comme la classe thérapeutique la plus prescrite au monde [28]. Son utilisation est très fréquente chez l'homme dans de nombreux domaines de la pathologie puisqu'ils sont indiqués dans les affections les plus bénignes [29]. Ils forment une classe de médicaments hétérogènes du point de vue chimique et homogènes du point de vue effets indésirables [28]. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [28].

### III.2. L'inflammation :

L'inflammation est une réaction de l'organisme à une irritation d'origine diverse : infection, traumatisme mécanique, traumatisme chimique, trouble métabolique, brûlure, irradiation. C'est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux dans laquelle on distingue plusieurs phases successives : congestive, exsudative, proliférative et nécrotique [30].

#### III.2.1. L'inflammation aiguë :

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante [31].

#### III.2.2. L'inflammation chronique :

Morphologiquement, l'inflammation chronique est définie par la présence de lymphocytes, macrophages, et plasmocytes dans les tissus. Dans de nombreux cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pendant de longues périodes (plusieurs mois ou années). Elle est considérée comme être causée par l'engagement persistant des réponses de l'immunité innée et acquise, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, rejet de l'allogreffe chronique, dans la beryllose, et dans l'inflammation granulomateuse [31].

### III.3. Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires (AI) sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. Ce sont des médicaments à action anti-inflammatoire plus spécifique. Les anti-inflammatoires sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoires sont exagérés par rapport à la cause initiale : maladie rhumatismale, les réactions immunitaires exagérées, les dégénérescences cartilagineuses des articulations [29].

On distingue généralement deux catégories d'anti-inflammatoires :

- les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### III.3.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou (gluco) corticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoires plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéral corticoïde [32]. Elles empêchent l'activation de la phospholipase A2, qui libère l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane cellulaire [30].

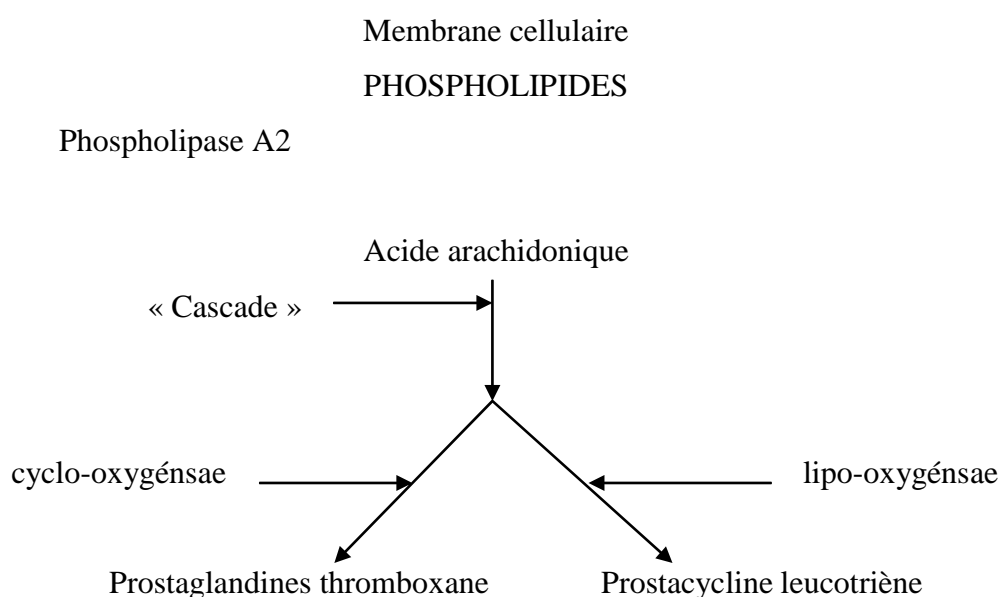
### III.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les AINS regroupent un ensemble de molécules présentant des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques, mais qui peuvent également engendrer des effets secondaires parfois graves. Leur efficacité, comme leurs principaux effets secondaires sont liés à leur mécanisme d'action principal qui est une inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), enzyme responsable de la biosynthèse des prostaglandines et du thromboxane. Les AINS classique, c'est-à-dire non sélectifs, inhibent les deux isoformes de la COX (COX-1 et COX-2), contrairement aux AINS sélectifs de la COX-2 (Coxib) [33].

#### III.3.2.1. Propriétés pharmacologiques des AINS :

##### a. Mécanisme d'action des AINS :

L'unité de la famille repose sur son mécanisme d'action responsable des quatre effets pharmacodynamiques majeurs. Les eicosanoides se forment à partir des phospholipides de la membrane cellulaire (**figure III.1**). Une enzyme, la phospholipase A2, provoque la formation d'acide arachidonique, suivie de réactions « en cascade ». Dans ce processus complexe, interviennent in fine deux enzymes clés, la cyclo-oxygénase (COX) et la lipo-oxygénase. La première est à l'origine de la formation des prostaglandines et du thromboxane A2, la seconde des leucotriènes et de la prostacycline. Les AINS sont des inhibiteurs de la COX et par là de la formation des prostaglandines PG et du thromboxane. L'inhibition de la COX est réversible sauf dans le cas de l'aspirine (il faut attendre la synthèse de novo de l'enzyme, d'où l'effet rémanent de l'aspirine) [34].



**Figure III.1 :** formation des eicosanoides [34].

Il existe deux isoformes de la COX [34] :

- La COX1 constitutive (reins, estomac, vaisseaux, etc.) a un rôle physiologique. Son inhibition est responsable des effets indésirables des AINS, elle est immédiate.
- La COX2 inductible par des autacoides en cas d'inflammation. Son inhibition est responsable des effets pharmacodynamiques des AINS ; elle augmente avec la durée de l'administration.

La sélectivité des AINS par rapport aux isoformes de la COX est toujours relative et très variable. On peut schématiquement les répartir en trois classes en fonction de leur pouvoir inhibiteur in vitro [34] :

- inhibiteurs préférentiels de la COX1 : flubiprofène, kétoprofène, indométactine, aspirine...
- inhibiteurs préférentiels de la COX2 : acide niflurique, salicylate desodium, diflunisal, piroxicam, diclofenac...
- inhibiteur prépondérants de la COX2 : coxib.

### **b. Pharmacocinétiques des AINS :**

Les AINS sont en général des acides faibles et de pKa compris entre 2 et 5. Ce sont des molécules relativement liposolubles. Les étapes pharmacocinétiques des AINS se résument comme suit [29] :

- **Absorption :**

Comme sont en général, des acides faibles, les AINS sont complètement et rapidement absorbés par le tractus digestif après administration peros (bonne résorption digestive). Ils apparaissent très rapidement dans le plasma, et leur concentration maximale (C<sub>max</sub>) est atteinte au bout de 2 à 6 heures en moyenne. Pour les formes à délitement retardé, le temps pour une concentration maximale est environ 6 heures [29].

- **Distribution :**

Les AINS ont un faible volume apparent de distribution (0,11/kg de poids corporel). La distribution dans les différents compartiments de l'organisme est rapide en général, elle est due à leur forte fixation à l'albumine plasmatique environ 50 à 90 %. Ainsi leur fraction libre pharmacologiquement active est faible (souvent moins d'1 %). Cette forte fixation aux protéines plasmatiques rend compte également de leurs interactions avec d'autres substances qui partagent les mêmes sites de fixation anticoagulants oraux dont la fraction libre est augmentée. Leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques heures sauf pour les oxicams où elle est d'environ 48 heures [29].

- **Métabolisme :**

Le métabolisme est hépatique pour tous les AINS sauf l'acide salicylique éliminé sous forme active par le rein aux doses anti-inflammatoires et toxiques. Ce métabolisme est un ensemble de réactions d'oxydo-réduction aboutissant à la formation de métabolites le plus souvent inactifs, mais quelques fois actifs, c'est-à-dire doués d'activité anti-inflammatoires ; (exemple : Phénylbutazone qui donne l'Oxyphènebutazone après métabolisme) [29].

- **Élimination :**

L'élimination est pour l'essentiel rénale pour la plus part des AINS, cela sous forme actives ou de métabolites inactifs ou actifs. Les AINS qui ont un pKa relativement élevé sont excrétés par les urines du fait de la réabsorption tubulaire distale de la partie non ionisée et de la faible excrétion tubulaire proximale. Ces composés peuvent ainsi avoir leurs métabolites accumulés dans l'organisme s'ils sont administrés à long terme. Certains AINS ont une élimination biliaire et sont retrouvés dans les fèces (Indométacine, Diclofenac, Piroxicam) [29].

### III.3.2.2. Indication thérapeutiques des AINS :

Trois effets résultent la diminution de la formation de prostaglandines [34] :

- **Effet anti-inflammatoires** : atténuation des phénomènes inflammatoires impliquant aux phases précoces, les prostaglandines (PG) (vasodilatation, œdème, douleur), sans effets

Sur les autres phases, en particulier les processus entraînant des lésions tissulaires chroniques.

- **Effet antalgique** : atténuation de la douleur d'origine périphérique, au départ des influx nociceptifs (les PG sensibilisent les terminaisons nerveuses centripète aux hormones locales algogènes, notamment la bradykinine, libérées lors de l'inflammation).

- **Effet antipyrétiques** : diminution de la fièvre et retour à la normale de la température corporelle par abaissement du seuil du thermostat hypothalamique (la fièvre est due à l'action sur l'hypothalamus des prostaglandines (PG) ; les pyrogènes provoquent la sécrétion par les macrophages d'interleukine 1 qui provoquent leurs formations.

### III.4. Classification des AINS :

Les AINS se regroupent en plusieurs classes ; à savoir les salicylés, les pyrazolés, les dérivés indoliques, dérivés propioniques, les dérivés anthraniliques, les dérivés de l'acide phénylacétique et les oxicams [35].

- **Les salicylés :**

L'acide acétyl salicylique est un antalgique anti-inflammatoire. L'action ne s'exerce que sur les douleurs peu intenses. L'action anti-inflammatoire ne s'observe qu'à des doses fortes supérieures aux doses analgésiques usuelles. L'acide acétyl salicylique possède aussi une action antiagrégant plaquettaire [35].

- **Les pyrazolés :**

Les pyrazolés sont représentés par la phényl butazone et le paracétamol. Il se présente sous forme de comprimé, de suppositoire et d'ampoule injectable [35].

- **Dérivés indoliques :**

Ils sont représentés par l'indométacine. Ce sont des anti-inflammatoires puissants. Ils se présentent sous forme de gélules, de suppositoires ou de comprimés. L'indométacine possède des activités analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Il est souvent utile dans le traitement des douleurs dues aux métastases osseuses des cancers [35].

- **Dérivés propioniques :**

Ce vaste groupe comprend : l'ibuprofène, ketrofène, Naproxène, l'acide tiaprofène, piroprofène...etc. Comme tous les AINS, ces médicaments sont susceptibles d'avoir une action sur le tractus digestif, l'appareil rénal. Leurs propriétés inflammatoires sont supérieures à celles des pyrazolés et indoliques [29].

L'Ibuprofène, le Ketrofène et le Naproxène ont des activités très voisines sauf que le Ketoprofène et le Naproxène sont plus anti-inflammatoires que l'Ibuprofène. Leur action antipyrétique n'est pas utilisée en thérapeutique [29].

- **Les dérivés Anthraniliques :**

Les dérivés anthraniliques sont constitués de deux fenamates : Acide nilfumique et Acide mefénamique. Les actions anti- inflammatoires sont nettement inférieures à celle des pyrazolés, indoliques et propionique. Leurs actions antalgiques sont utilisées en thérapeutique, mais l'action antipyrétique n'est pas utilisée [29].

- **Les dérivés de l'acide phénylacétique :**

Ils sont représentés par le Diclofénac et le Fentiazac. Ils se présentent sous forme de comprimé, de gel, de suppositoires, d'injectables et de collyres [35]. Ils possèdent une activité et une efficacité anti-inflammatoire dans les arthrites chroniques similaire à celle de l'aspirine ou de l'indométacine avec une tolérance digestive meilleure. Des rares cas d'hépatites, d'apparition tardive on été décrites [29].

- **Les Oxicams :**

Le Piroxicam et le Tenoxicam sont des oxicams. Ce sont des anti-inflammatoires efficaces, à demi-vie longue (1 à 3 jours), c'est-à-dire que plusieurs jours sont nécessaires, à posologies constantes pour atteindre le plateau des concentrations plasmatiques moyennes. Ils sont donc indiqués dans le traitement des pathologies inflammatoires chroniques et ne constituent pas le traitement de première intention des affections douloureuse et/ou inflammatoires aiguës. Chez les personnes âgées, les AINS à demi-vie plus courte sont préférés aux Oxicams [29].

### III.5. Effets indésirables des AINS :

Les effets indésirables liés aux AINS sont :

**-Toxicité digestive :** cet effet indésirable est le plus fréquent. Il se traduit par des gastralgies, des nausées, des ulcères gastroduodénaux qui peuvent se compliquer d'hémorragie digestive. Pour réduire la sévérité de ces complications digestives, il peut être nécessaire de prescrire un médicament réduisant l'acidité gastrique (comme par exemple un médicament inhibiteur de la pompe à protons : Oméprazole comprimé 20 mg/j) [36] ;

**-Toxicité rénale :** insuffisance rénale aiguë, hypertension artérielle par rétention hydrosodée dans le compartiment vasculaire [36] ;

**-Toxicité allergique :** prurit, éruption cutanées (dont certaines potentiellement mortelles comme le syndrome de Lyell), œdème de Quincke, crise d'asthme, voire un choc anaphylactique [36] ;

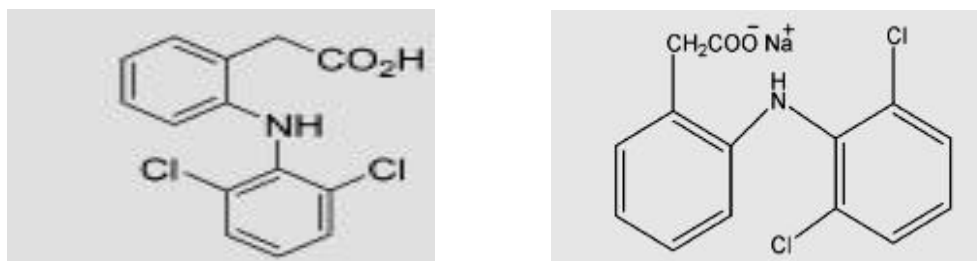
**-Toxicité hépatique :** élévation des transaminases, et plus exceptionnellement survenue d'hépatites [36] ;

**- Toxicité gynéco-obstétricale :** les AINS exposent le fœtus à une fermeture du canal artériel et une insuffisance rénale au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Ils sont donc contre-indiqués à ce moment [36] ;

**- Toxicité neuropsychique :** céphalées, vertiges, acouphènes, etc. [36].

### III.6. Le diclofénac de sodium :

Le diclofénac de sodium est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), qui a été utilisé en pharmacothérapie humaine pendant de nombreuses années [37]. C'est un inhibiteur de la cyclooxygénase (COX). Il a été rapporté qu'il possède une affinité un peu plus grande pour la COX-1 que la COX-2. Le diclofénac de sodium inhibe la biosynthèse des prostaglandines, mais il réduit également la formation de leucotriènes, ce qui peut contribuer à son activité anti-inflammatoire [37]. Le diclofénac de sodium est contre indiqué dans l'ulcère gastrique et chez les sujets allergiques sensibilisés par l'aspirine ou d'autre inhibiteurs de la prostaglandine (PG) [38].



**Figure III.2 :** Structure chimique du diclofénac de sodium [38]

Les propriétés pharmacologiques du diclofenac de sodium se résument comme suit :

- **Absorption :**

Le diclofénac comprimé est rapidement et totalement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à environ 2 heures après administration et se situent autour de 1,5 mg/L pour un comprimé à 50 mg et 0,8 mg/L pour un comprimé à 25 mg. L'aire sous courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est approximativement le double de celle obtenue après une dose équivalente administrée par voie intraveineuse, ceci étant dû à un effet de premier passage. Pour les suppositoires à 100 mg, le pic de concentration est atteint au bout de 30 min [38].

- **Distribution :**

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99%). Dans le plasma, la décroissance des concentrations de diclofénac est bi-phasique. Elle correspond à une phase rapide de distribution tissulaire et à une phase plus lente d'élimination. Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Le diclofénac de sodium passe en faible quantité dans le lait maternel [11].

- **Métabolisme :**

Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie. Les principales voies de métabolisations sont l'hydroxylation et la glycuconjugaion. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique [11].

- **Excrétion :**

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1% du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60% de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 mL/min [11].



## *Partie expérimentale*



## *Chapitre IV*

### *Matériel et méthodes*

**Objectif**

L'objectif de notre étude est de modifier la libération d'un principe actif par la microencapsulation en utilisant deux (02) procédés : congélation de goutte et émulsion / évaporation de solvant. Pour cela, nous avons opté pour un système matriciel biodégradable constitué de l'alginate de sodium et du chitosane.

Le principe actif choisi est le diclofénac de sodium, un anti-inflammatoire non stéroïdien, analgésique et antipyrétique qui nécessite pour certaines pathologies chroniques une durée d'action prolongée sans atteindre des pics plasmatiques à l'origine de beaucoup d'effets indésirables.

**IV.1. Matières premières et matériels utilisés :****IV.1.1. Matières premières :**

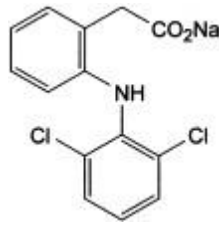
Les matières premières utilisées sont comme suit :

- Diclofénac sodique ;
- Alginate de sodium ;
- Chitosane ;
- Huile de vaseline ;
- Eau distillée.

**Principe actif :**

Les propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique sont résumées dans le tableau **IV.1** [39, 40] :

**Tableau IV.1 : Propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique [39, 40]**

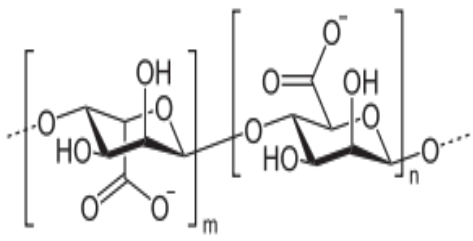
<b>Formule Brute</b>	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
<b>Formule Chimique</b>	2 - [(2,6-dichlorophényl) amino] phényl] acétate de sodium
<b>Formule développée</b>	
<b>Poids Moléculaire</b>	318,13 g/mol
<b>Point de fusion</b>	278,14
<b>Classe thérapeutique</b>	Anti inflammatoire
<b>Apparence</b>	Poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre, légèrement hygroscopique.
<b>Solubilité</b>	Insoluble dans l'eau, Librement soluble dans le méthanol ; Soluble dans l'éthanol ; pratiquement insoluble dans le chloroforme et dans l'éther.

**Excipients :****1. Alginate de sodium :**

L'alginate de sodium est principalement constitué par le sel sodique de l'acide alginique, lequel est un mélange d'acides polyuroniques  $[(C_6H_8O_6)_n]$  constitués par des résidus de l'acide D-mannuronique et de l'acide L-guluronique. L'alginate de sodium est obtenu principalement à partir d'algues appartenant à la famille des Phéophycées [41].

Quelques propriétés de l'alginate de sodium sont représentées dans le tableau **IV.2** (Raymond C Rowe et al) [42]

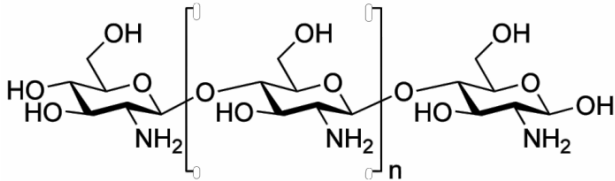
**Tableau IV.2 :** Propriétés de l'alginate de sodium [42]

<b>Formule brute</b>	$C_6H_7NaO_6$
<b>Formule développée</b>	
<b>Poids moléculaire</b>	198,10 gr/mol
<b>Solubilité</b>	Soluble dans l'eau, insolubles dans l'éthanol (95%), l'éther, le chloroforme
<b>Viscosité</b>	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

## 2. Chitosane :

Le chitosane est un polysaccharide provenant de la désacétylation de la chitine, un composé grandement similaire à la cellulose [43]. C'est un copolymère linéaire flexible de 2 acétamido-2-déoxy-β-D-glucopyranose et 2-amino-2-déoxy-β-D-glucopyranose liés en β (1-4). Cette macromolécule est obtenue par N déacétylation d'un des polymères naturels les plus abondants, la chitine, extraite des carapaces de crustacés tels que les crabes et les crevettes [44]. Ses propriétés sont résumées dans le tableau **IV.3** (Raymond C Rowe et al) [42] :

**Tableau IV.3 :** Propriétés physico-chimiques du chitosane [42]

<b>Nom Chimique</b>	Poly-b-(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose
<b>Formule développée</b>	
<b>Densité</b>	1,35 – 1,40 g/cm <sup>3</sup>
<b>Acidité / alcalinité</b>	pH = 4,0 – 6,0
<b>Solubilité</b>	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.
<b>Caractères organoleptiques</b>	Le chitosane se présente sous la forme d'une poudre blanche ou poudre blanche crémeuse. Il est inodore.

### 3. Huile de vaseline :

L'huile de vaseline provient de la distillation, après purification de la partie terminale (huiles lourdes) du distillat du pétrole. Elle est utilisée comme laxatif mécanique et lubrifiant [45].

**Tableau IV.4 :** Propriétés physico-chimiques de l'huile de vaseline [46]

<b>T° fusion</b>	30 à 60 °C
<b>T° ébullition</b>	302 °C
<b>Solubilité</b>	Insoluble dans l'eau
<b>Masse volumique</b>	0,9 g.cm <sup>-1</sup>

#### 4. Eau :

L'eau est l'excipient ou le véhicule le plus utilisé en pharmacie [47]. Pour notre part nous avons utilisé de l'eau distillée. Quelques propriétés typiques sont représentées dans le tableau IV.5. (Raymond C Rowe et *al*)

**Tableau IV.5 :** Propriétés physico-chimiques de l'eau [42]

<b>Point d'ébullition</b>	105 °C
<b>Température critique</b>	374,28 °C
<b>Pression critique</b>	22,1 MPa (218,3 atm)
<b>Point de fusion</b>	0 °C
<b>Densité</b>	0,9971 à 25 °C.
<b>Solubilité</b>	Miscible avec la plupart des solvants polaires
<b>Viscosité (dynamique)</b>	0,89 mPa s (0,89 cP) à 25 °C.

#### Réactifs :

Les réactifs utilisés dans notre étude sont le chlorure de calcium et l'acide acétique. Les propriétés de ces derniers sont résumées dans les tableaux IV.6 et IV.7 (Raymond C Rowe et *al*)

**Tableau IV.6 : Propriétés physico-chimiques du chlorure de calcium [42]**

<b>Formule brute</b>	CaCl <sub>2</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	147 g/mol
<b>Solubilité</b>	Librement soluble dans l'eau et l'éthanol (95%) ; Insoluble dans l'éther diéthylique
<b>Rôle</b>	Agent de complexation de l'alginate de sodium
<b>Température de solidification</b>	28,5 – 30 °C (hexahydrate)
<b>Caractères organoleptiques</b>	Le chlorure de calcium se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou incolore,

**Tableau IV.7 : Propriétés physico-chimiques de l'acide acétique [42]**

<b>Formule brute</b>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	60,05 g/mol
<b>Solubilité</b>	Miscible à l'éthanol, à l'éther, à la glycérine, et à l'eau
<b>Point d'ébullition</b>	118°C
<b>Caractères organoleptiques</b>	Se présente sous la forme d'une masse cristalline ou d'une solution volatile clair ; incolore avec une odeur piquante
<b>Rôle</b>	Acidifiant et solubilisant

**IV.1.2. Appareillage :**

- Balances analytique;
- Plaque chauffante agitatrice;
- Agitateur à hélice;
- Dissolutest;
- pH-mètre;
- Spectrophotomètre UV-visible;
- Microscope optique;
- Spectrophotomètre Infra Rouge.

**IV.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire :**

La liste de la verrerie et des accessoires utilisés est la suivante :

- Bêchers de capacité : 30 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml ;
- Epprouvettes de 50 ml, 100 ml, 1000 ml ;
- Fioles jaugées de 10 ml, 20 ml ;
- Pipettes de 5ml, 10ml ;
- Tubes à essais et boîtes de pétri ;
- Lames et lamelles;
- Tamis ;
- Seringues de 5 ml, spatules, pissettes, filtre-seringues, barreaux magnétiques, para film et papier absorbant.

**IV.2. Méthodes de préparation des microcapsules :**

Les microcapsules à base du diclofénac sodique ont été préparées selon deux procédés :

- Procédé de gélification ionotropique ;
- Procédé d'émulsification / séchage.

Nous avons réalisé 12 essais répartis en :

- Six (06) essais pour le procédé de gélification ionotropique ;
- Six (06) essais pour le procédé d'émulsification.

Pour lesquels nous avons fait varier les facteurs de formulations suivants :

- Le pourcentage de l'Alginate de sodium qui est le polymère matriciel : 1%, 2%, 3%
- Le pourcentage du Chitosane qui est le polymère d'enrobage ; 0,5%, 1%
- Le chlorure de calcium : 0.4%
- Le PA Diclofenac de sodium : 0.5%

La composition qualitative et quantitative des essais de formulation réalisés par le procédé de gélification ionotropique et le procédé d'émulsification est donnée dans le tableau **IV.8** :

**Tableau IV.8** : Composition qualitative et quantitative des essais de formulation

<b>Formulation</b>	<b>Alginate de sodium %(m/V)</b>	<b>Chitosane % (m/V)</b>	<b>Chlorure de calcium %(m/V)</b>	<b>Diclofénac Sodique (g)</b>	<b>Huile de vaseline (mL)</b>
<b>F<sub>1</sub></b>	1	0,5	0,4	0,5	60
<b>F<sub>2</sub></b>	1	1	0,4	0,5	60
<b>F<sub>3</sub></b>	2	0,5	0,4	0,5	60
<b>F<sub>4</sub></b>	2	1	0,4	0,5	60
<b>F<sub>5</sub></b>	3	0,5	0,4	0,5	60
<b>F<sub>6</sub></b>	3	1	0,4	0,5	60

Les protocoles opératoires de chaque procédé sont détaillés ci-dessous.

**a. Protocole opératoire du procédé « gélification ionotropique » :**

1. Préparer une solution aqueuse d'alginate de sodium (1% à 3%) :

- Peser la quantité d'alginate de sodium ;
- Faire dissoudre la quantité d'alginate de sodium dans 80 ml d'eau distillée ;
- Laisser la solution obtenue sous forte agitation jusqu'à dispersion totale du polymère.

2. Ajouter 500 mg de principe actif (diclofénac sodique) à la solution du 1<sup>er</sup> polymère (alginate de sodium) :

3. Préparer une solution à base du chitosane (0,5% à 1%)

- Peser la quantité du chitosane ;
- Faire dissoudre le chitosane dans 20 ml d'acide acétique (0,1 N).

4. Ajouter 400mg de chlorure de calcium à la solution du 2<sup>ème</sup> polymère (chitosane) puis mettre sous agitation jusqu'à la dispersion totale du chlorure de calcium dans le mélange ;
5. A l'aide d'une seringue, introduire goutte à goutte la solution du 1<sup>er</sup> polymère contenant le principe actif à la solution du 2<sup>ème</sup> polymère contenant le chlorure de calcium. Les gouttelettes formées dans la phase liquide dispersante se transforment en particules de gel sphériques ;
6. Récupérer l'échantillon dans un tamis puis rincer avec de l'eau distillée;
7. Mettre les microparticules dans des boîtes pétries et laisser sécher à l'air libre.

**b. Protocole opératoire du procédé « émulsification / séchage » :**

1. Verser 60 ml d'huile de vaseline dans un bécher;
2. Faire dissoudre la quantité d'alginate de sodium (1% à 3%) dans 40 ml d'eau distillée puis ajouter 500mg de principe actif;
3. Faire dissoudre la quantité de chitosane (0,5% à 1%) dans 10 ml d'acide acétique;
4. Faire dissoudre la quantité de chlorure de calcium dans 10 ml d'eau distillé et mettre sous agitation jusqu'à dissolution totale;
5. Ajouter sous agitation à hélice la solution d'alginate de sodium puis la solution de chlorure de calcium dans l'huile de vaseline;
6. Verser la solution de chitosane sur la préparation obtenue en maintenant l'agitation du mélange;
7. Poursuivre l'agitation pendant 5 mn puis récupérer les microparticules dans un tamis;
8. Procéder au rinçage des microparticules à l'aide de l'eau distillée;
9. Mettre les microparticules récupérées dans des boîtes pétries;
10. Réaliser le séchage à l'air libre des microparticules récupérées.

**IV.3.Méthodes de caractérisation :**

Les essais formulés ont été caractérisés par plusieurs techniques d'analyse, à savoir:

- \*Aspect macroscopique;
- \* Microscopie optique;
- \* Infra-Rouge;
- \* Dissolution *in vitro*.

**IV.3.1. Aspect macroscopique :**

Pour les différents essais de formulation réalisés, l'aspect macroscopique des microparticules obtenues a été observé visuellement pour vérifier la taille, la forme et la couleur des échantillons préparés.

**IV.3.2. Aspect microscopique :**

Pour cette analyse, nous avons étalé avec précaution les microparticules sur une lame de verre. Des observations au microscope binoculaire muni d'une échelle micrométrique ont été réalisés pour l'ensemble des essais de formulation et ce en utilisant un grossissement de 10 x 40.

**IV.3.3. Analyse par spectroscopie Infra-Rouge :**

Les microparticules 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. Les pastilles de KBr préparées sont analysées à l'aide d'un spectrophotomètre IR dans la plage de  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ . Cette analyse a été aussi réalisée pour les matières premières (principe actif et polymères).

**IV.3.4. Caractérisation biopharmaceutique des microcapsules :****a. Préparation du milieu de dissolution : Méthode USP 34 Edition :**

Selon l'USP Le milieu de dissolution est un Milieu tampon phosphate pH 6.8 :

- Faire dissoudre 6,8 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans un litre d'eau distillée ;
- Ajuster le pH de la solution préparée à 6,8 à l'aide d'une solution NaOH 1M.

**b. Réalisation du test de dissolution :**

Le protocole opératoire pour la réalisation du test de dissolution est le suivant :

- Allumer le dissolu test ;
- Régler la température à  $37^\circ\text{C}$  puis mettre en marche le système de chauffage et laisser stabiliser ;
- Régler l'agitation à 75 tr/min ;

- Remplir chaque bac de dissolu-test par 500ml du milieu de dissolution préalablement préparé ;
- Quand la température atteint 37°C, introduire dans chaque bac les microparticules (préalablement pesées) et déclencher immédiatement l'agitation ;
- A l'aide d'une seringue de 5ml munie d'un filtre seringue (0,45µm), effectuer des prélèvements toutes les 30 minutes pendant la 1<sup>ère</sup> heure de dissolution puis chaque heure pour le reste du test de dissolution.
- Réaliser le dosage de principe actif à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible à 276 nm;
- Remettre après chaque prélèvement, le volume prélevé (5ml) par un même volume du milieu de dissolution.

**c. Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible :**

Selon l'USP34-NF29, la longueur d'onde maximale du diclofénac sodique est fixée à 276 nm. Le milieu de dissolution est pris comme le blanc pour l'analyse UV-Visible des échantillons.

**d. Préparation des solutions standards :**

La solution mère a été préparée comme suit :

- Peser 10 mg de diclofenac sodique ;
- Faire dissoudre la pesée du PA dans 90 ml d'eau distillée sous agitation dans une fiole de 100 ml jusqu'à la dissolution totale du diclofenac sodique ;
- À partir de cette solution mère, préparer des dilutions de façon à obtenir des solutions filles de 20%; 40%; 60%; 80%, et 100% en principe actif.

**IV.3.5. Caractérisation biopharmaceutique du produit de référence :**

Afin de comparer nos essais de formulation, nous avons caractérisé le produit de référence Voltarène®, comprimé LP à 100 mg (fabriquant : Novartis Pharma) par un test de dissolution dans les mêmes conditions opératoires que les microparticules préparées à l'aide des deux procédés d'encapsulation.







## *Chapitre V*

### *Résultats et discussion*

**V.1. Caractérisation macroscopique :**




Les résultats obtenus lors de la caractérisation macroscopique des microcapsules préparées par les deux (02) procédés (gélification ionotrope et émulsification/séchage) sont présentées dans les tableaux **V.1** et **V.2** respectivement.



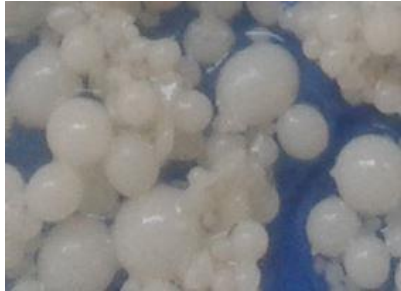
**Tableau V.1 :** Aspect macroscopique des microparticules obtenues par gélification ionotrope

Formulation	Illustrations
F <sub>1</sub>	
F <sub>2</sub>	
F <sub>3</sub>	
F <sub>4</sub>	

<b>F<sub>5</sub></b>	
<b>F<sub>6</sub></b>	

**Tableau V.2 :** Aspect macroscopique des microparticules obtenues  
par émulsification/séchage

<b>Formulation</b>	<b>Illustrations</b>
<b>F<sub>1</sub></b>	
<b>F<sub>2</sub></b>	
<b>F<sub>3</sub></b>	

<b>F<sub>4</sub></b>	
<b>F<sub>5</sub></b>	
<b>F<sub>6</sub></b>	

#### Observations et interprétation des résultats de l'aspect macroscopique :

A l'œil nu, on remarque que :

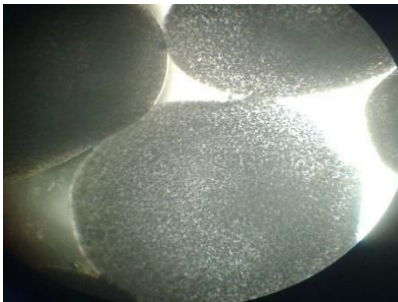
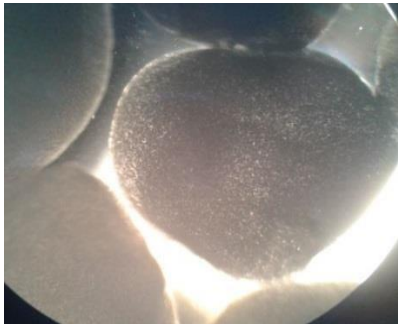
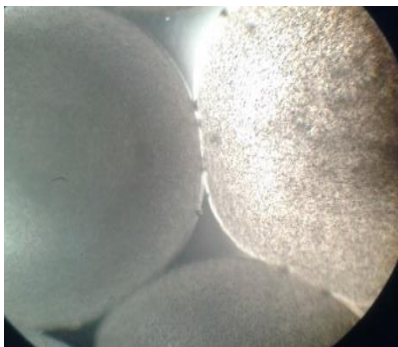
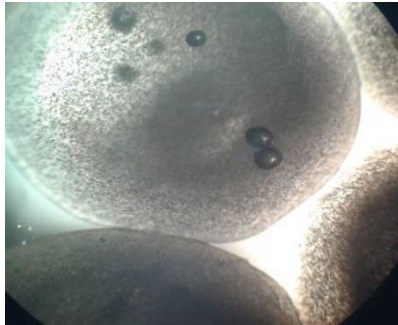
- Les microparticules obtenues ont une forme sphérique, de couleur blanche et brillante ;
- Les microparticules formulées à base d'une grande quantité d'alginate de sodium (**F<sub>5</sub>** et **F<sub>6</sub>**) ont une taille plus importante que celles obtenues avec des quantités inférieures d'alginate de sodium, et cela pour les deux (02) procédés utilisés.
- Les microparticules obtenues par le procédé de gélification ionotrope apparaissent plus homogènes que celle obtenues par le procédé d'émulsification/séchage


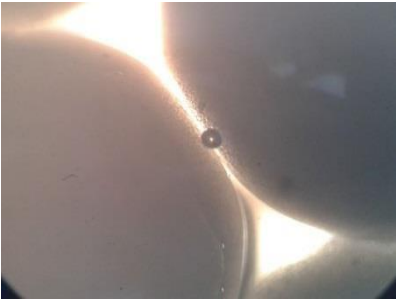
D'après les résultats obtenus, on déduit que la concentration de l'alginate de sodium a une influence sur la taille des microparticules: plus la concentration d'alginate de sodium augmente, plus on aura des microparticules de taille plus grande.

**V.2. Caractérisation microscopique :**

Les observations microscopiques des microcapsules obtenues par procédé gélation ionotrope sont montrées dans le tableau **V.3** :

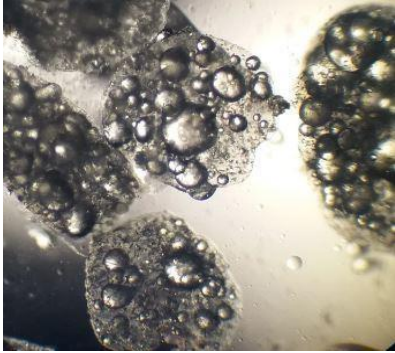
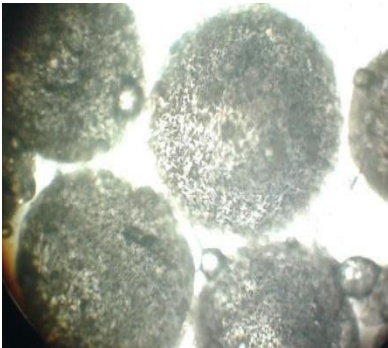
**Tableau V.3** : Aspect microscopique des microparticules obtenues par gélation ionotrope

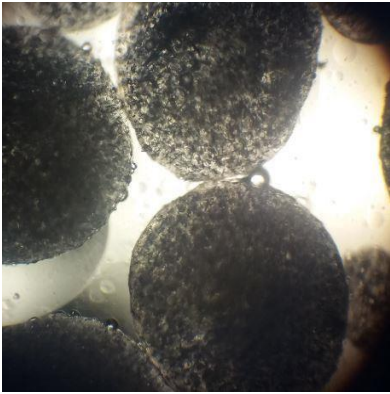
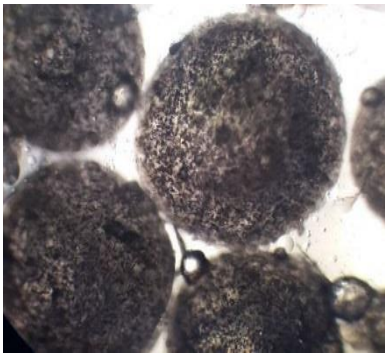
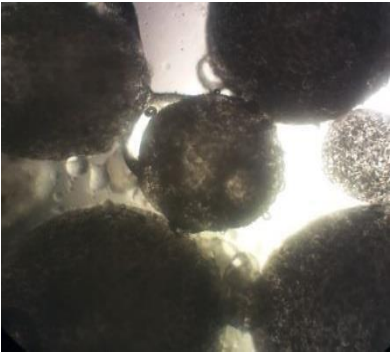
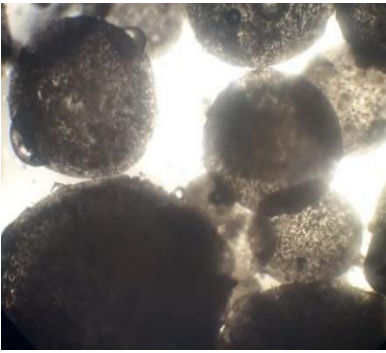
Formulation	Illustrations
<b>F<sub>1</sub></b>	
<b>F<sub>2</sub></b>	
<b>F<sub>3</sub></b>	
<b>F<sub>4</sub></b>	

<b>F<sub>5</sub></b>	
<b>F<sub>6</sub></b>	

Les observations microscopiques des microcapsules obtenues par procédé émulsification/séchage sont montrées dans le tableau **V.4** :

**Tableau V.4:** Aspect microscopique des microparticules obtenues par émulsification/séchage

<b>Formulation</b>	<b>Illustrations</b>
<b>F<sub>1</sub></b>	
<b>F<sub>2</sub></b>	

<b>F<sub>3</sub></b>	
<b>F<sub>4</sub></b>	
<b>F<sub>5</sub></b>	
<b>F<sub>6</sub></b>	

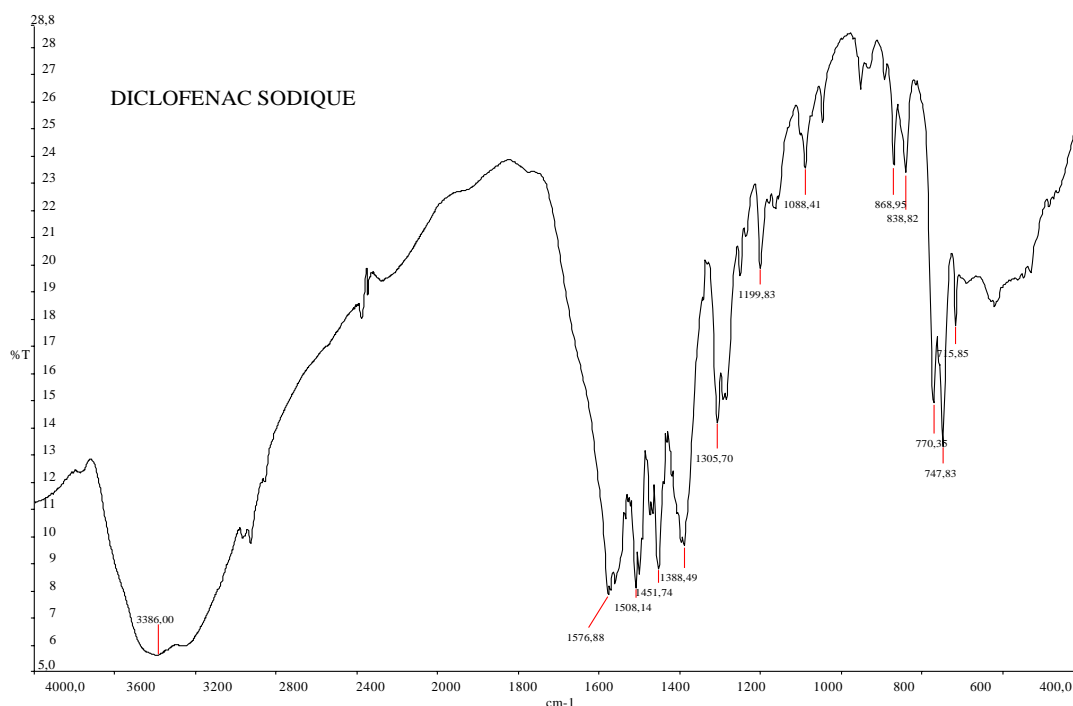
**Observations et interprétation des résultats de l'aspect macroscopique :**

A l'aide d'un microscope optique, on remarque que :

- Les microparticules sont de forme sphérique et plus ou moins régulière et cela pour les 02 procédés de préparation ;
- Les microparticules formulées à base de forte quantité d'alginate de sodium (**F5** et **F6**) dissimule la présence du PA dans les microparticules obtenues et ce pour les 02 procédés (Tableaux **V.3** et **V.4.**) ;
- En ce qui concerne la taille et la morphologie, les microparticules obtenues par le procédé émulsification/ séchage sont plus homogènes que celles préparées à l'aide du procédé de la gélation ionotropique.

**V.3. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge :**

Les **figures V.1, V.2, V.3 et V.4** donnent les spectres IR des matières premières utilisées (Diclofénac de sodium, Alginate de sodium et Chitosane) et les **figures V.5 et V.6** montrent les spectres IR des microparticules obtenues à base de diclofenac sodique pour les formulations **3** et **4**.



**Figure V.1 :** Spectre infra-rouge du diclofénac sodique

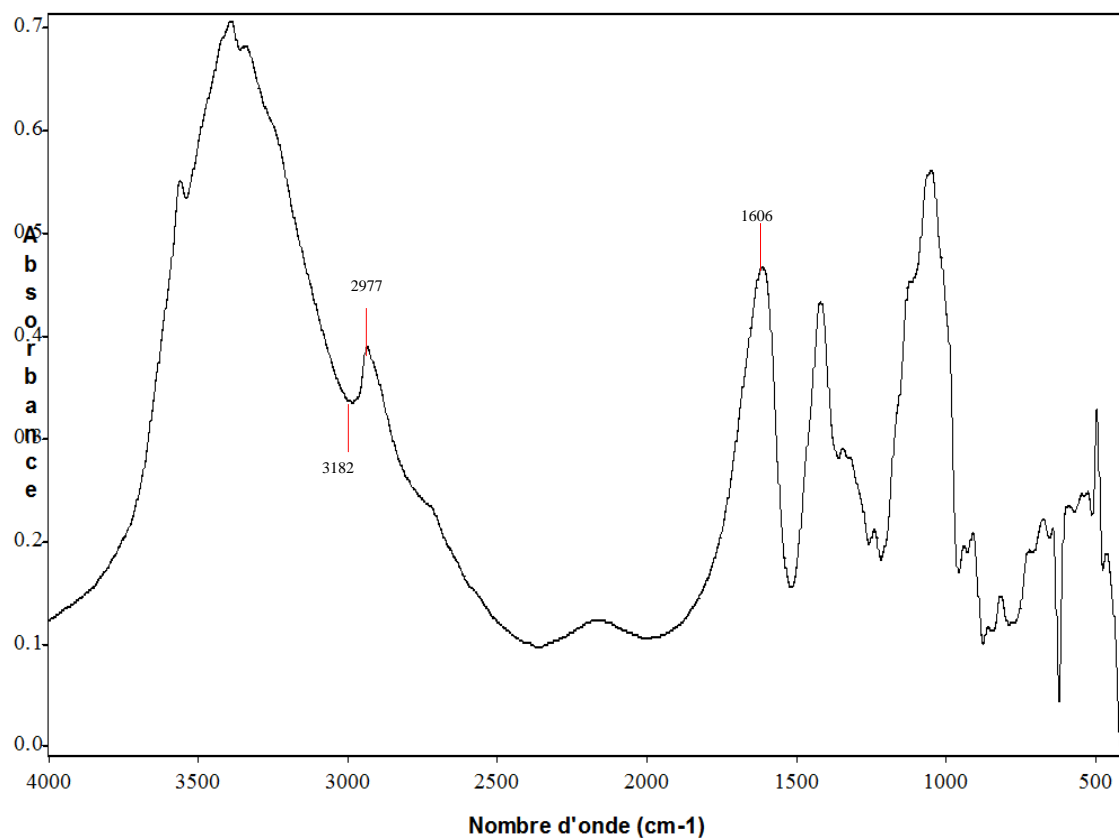


Figure V.2 : Spectre infra-rouge de l'alginate de sodium

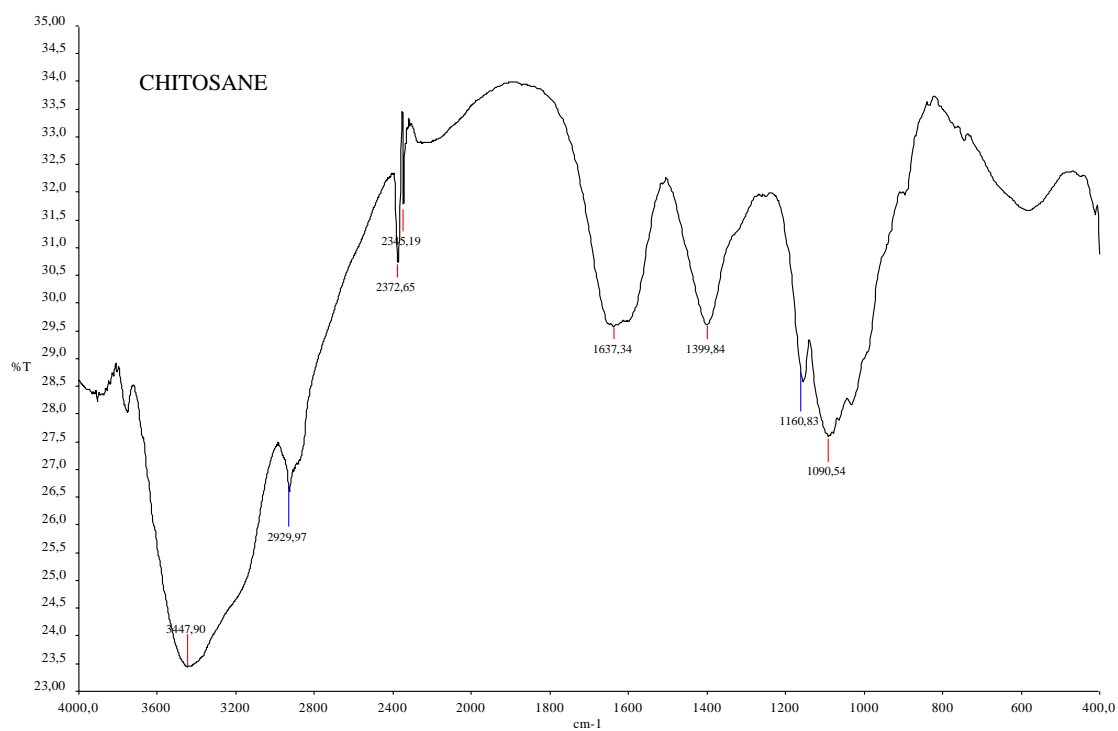
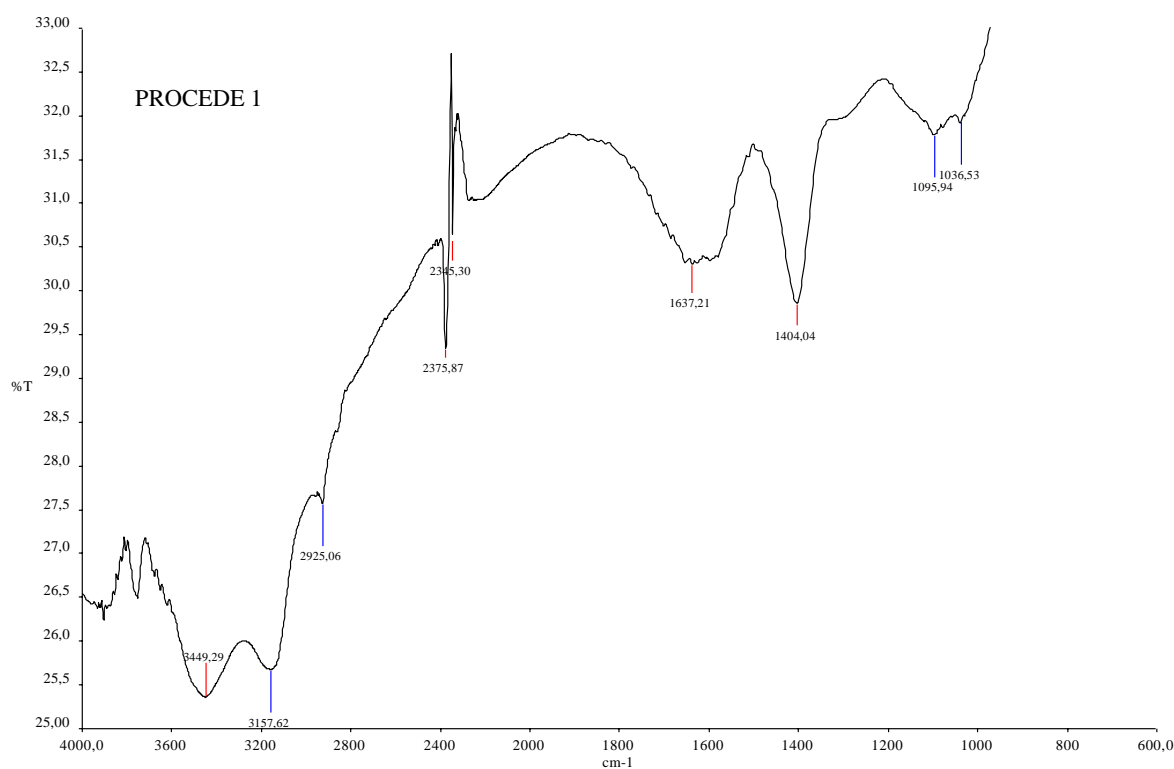
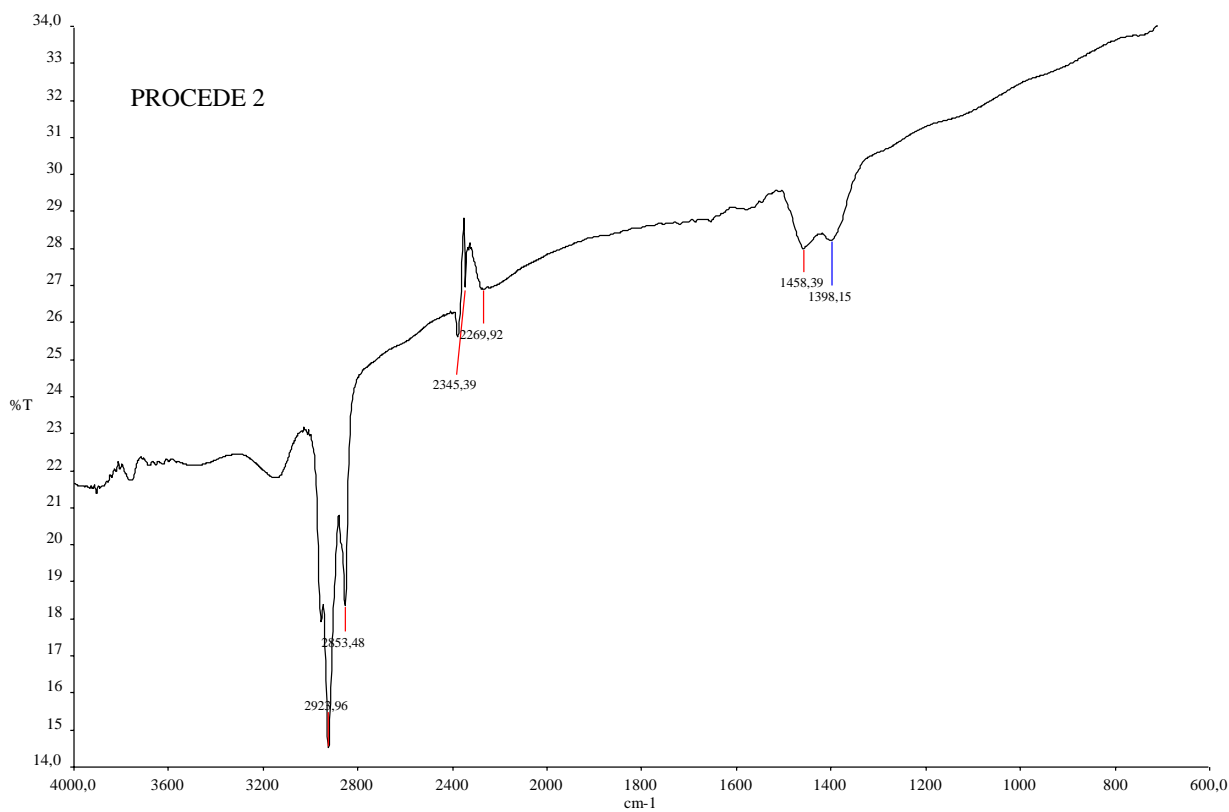


Figure V.3 : Spectre infra-rouge du chitosane



**Figure V.4 :** Spectre infra-rouge de l'essai F<sub>2</sub> par gélation ionotropique



**Figure V.5 :** Spectre infra-rouge de l'essai F<sub>2</sub> par émulsification/séchage

**Observations et interprétation des résultats obtenus par spectroscopie Infra-Rouge :**

Le spectre IR du principe actif pur (**Figure V.1**) montre des pics caractéristiques du diclofenac de sodium (Tableau V.5)

**Tableau V.5 : Pics caractéristiques du diclofenac de sodium**

Nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )	Liaison
3386	N-H
1577	C=O
1306	C-N
748	C-Cl

Le spectre IR de l'excipient **l'alginate de sodium** (**figure V.2**) montre des pics caractéristiques de l'alginate de sodium (Tableau V.6):

**Tableau V.6 : Pics caractéristiques de l'alginate de sodium**

Nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )	liaison
3182	-OH
2977	-CH
1606	-COO

Le spectre IR de l'excipient **chitosane** (**figure V.3**) montre des pics caractéristiques du chitosane (Tableau V.7):

**Tableau V.7 : Pics caractéristiques du chitosane**

Nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )	Liaison
3448	-OH
2930	-CH
1637	N-H
1400	N-H
1161	-COOC-
1090	COO

La caractérisation par la spectroscopie FTIR des microparticules **Diclofenac sodique – Alginate de sodium - Chitosane** (**figures V.4 et V.5**) préparées à l'aide de deux procédés d'encapsulation (gélification ionotropique et émulsification/séchage) permet de tirer les informations suivantes :

➤ **Procédé de la gélation ionotropique :**

- Présence de deux pics caractéristiques du chitosane :  $3449\text{ cm}^{-1}$  et  $2925\text{ cm}^{-1}$ ;
- Présence d'un pic à  $3158\text{ cm}^{-1}$ . Ce pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel -OH observé sur le spectre FTIR de l'alginate de sodium à  $3182\text{ cm}^{-1}$  avec un décalage de fréquence égale à  $24\text{ cm}^{-1}$ ;
- Présence d'un pic à  $1404\text{ cm}^{-1}$ . Ce pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel -NH (Amide III) observé sur le spectre FTIR du chitosane à  $1400\text{ cm}^{-1}$  avec un léger décalage de fréquence ( $4\text{ cm}^{-1}$ );
- Disparition totale des vibrations des liaisons N-H et C-N du diclofenac sodique ( $3386\text{ cm}^{-1}$ ,  $1306\text{ cm}^{-1}$ ).

➤ **Procédé d'émulsification/séchage :**

- Présence d'un pic caractéristique du chitosane :  $1398\text{ cm}^{-1}$  ( $1400\text{ cm}^{-1}$  sur le spectre de la matière première du chitosane) ;
- Présence d'un pic à  $2924\text{ cm}^{-1}$ . Ce pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel -CH observé sur le spectre FTIR du chitosane à  $2930\text{ cm}^{-1}$  avec un léger décalage de fréquence ( $6\text{ cm}^{-1}$ );
- Disparition totale des vibrations des liaisons N-H et C-N du diclofenac sodique ( $3386\text{ cm}^{-1}$ ,  $1306\text{ cm}^{-1}$ )

D'après les informations observées sur les spectres FTIR des échantillons des essais de formulation préparés à l'aide des deux procédés d'encapsulation, nous déduisons que le principe actif a été probablement encapsulé par le système polymérique Alginate de sodium-Chitosane.

#### **V.4. Caractérisation biopharmaceutique des microparticules :**

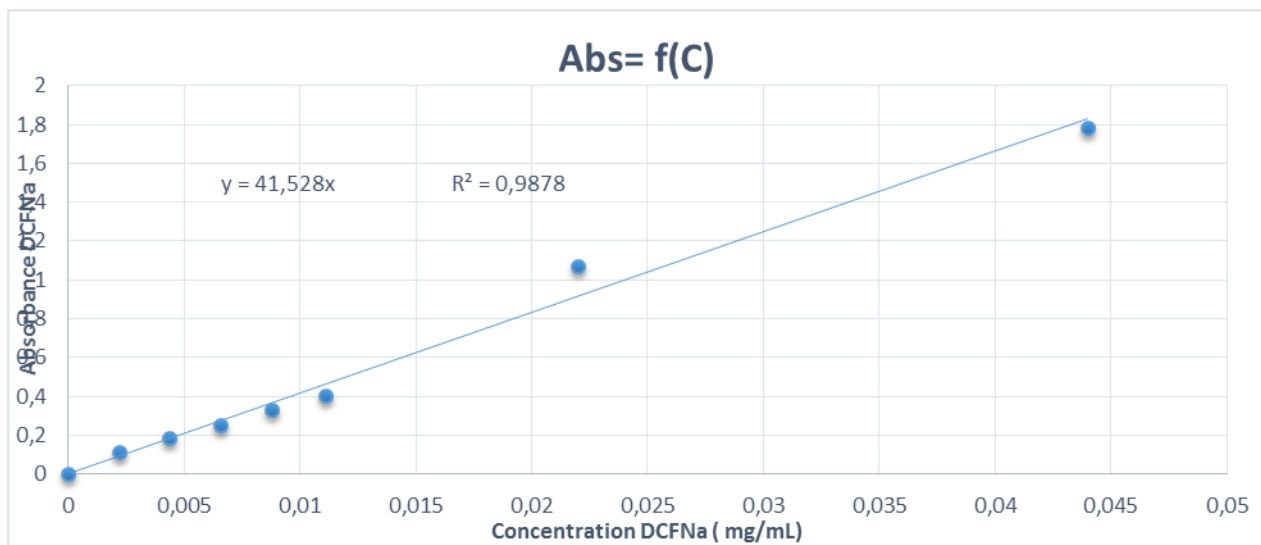
##### **4.1. Etablissement de la courbe d'étalonnage :**

Les valeurs de l'absorbance des étalons des solutions filles qui ont été dosées en utilisant à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à  $276\text{ nm}$  sont présentées dans le tableau **V.5**

**Tableau V.8 :** Absorbance des étalons en fonction de la concentration

Concentration (mg/mL)	0	0,0022	0,0044	0,0066	0,0088	0,0111	0,022	0,044
Absorbance	0	0,108	0,180	0,247	0,325	0,400	1,064	1,779

La courbe d'étalonnage obtenue est présentée dans la **figure V.6** ci-après :

**Figure V.6 :** Courbe d'étalonnage du diclofenac sodique dans une solution tampon pH 6,8

D'après la courbe d'étalonnage, l'équation de la droite s'écrit : **Abs = 41,528 \* C**

#### Calcul du rendement d'encapsulation :

- Calcul des concentrations expérimentales :

Pour calculer les concentrations expérimentales on utilise l'équation de la droite :

$$\text{Abs} = 41,528 * C_{\text{exp}} \longrightarrow C_{\text{exp}} = \text{Abs}/41,528$$

Pour chaque essai, on a pris l'absorbance maximale au cours de dissolution du PA. Les valeurs sont présentées dans le tableau **V.7**. Les concentrations sont converties en quantités en les multipliant par 500 mL le volume de dissolution

Pour calculer le taux d'encapsulation de chaque essai on utilise la formule suivante :

$$T (\%) = (m_{\text{PA encapsulé}} / m_{\text{PA à encapsuler}}) * 100$$

Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau **V.9** et **V.10** ci-dessous:

**Tableau V.9:** Présentation des taux d'encapsulation obtenus par gélation ionotropique

Essais	1	2	3	4	5	6
Abs	0,354	0,482	0,232	2,481	0,204	0,201
C <sub>exp</sub> (mg/ml)	0,085	0,116	0,055	0,0597	0,051	0,048
m pa encapsulé (mg)	42,5	58	27,5	29,85	25,5	24
m pa à encapsulé (mg)	500	500	500	500	500	500
T % (m/m)	8,5	11,6	5,5	5,97	5,1	4,8

**Tableau V.10:** Présentation des taux d'encapsulation obtenus par émulsification/ séchage

Essais	1	2	3	4	5	6
Abs	0,112	0,114	0,150	0,147	0,194	0,092
C <sub>exp</sub> (mg/ml)	0,026	0,027	0,036	0,035	0,046	0,022
m pa encapsulé (g)	13	13,5	18	17,5	23	11
m pa à encapsulé (g)	500	500	500	500	500	500
T % (m/m)	2,6	2,7	3,6	3,5	4,6	2,2

#### Observations et interprétation des résultats relatifs au taux d'encapsulation du PA :

D'après les résultats obtenus, nous remarquons que le taux d'encapsulation varie de **4,8%** à **11,6%** pour le procédé de gélation ionotropique et de **2,2%** à **4,6%** pour le procédé émulsification/séchage.

Le meilleur taux d'encapsulation (**11,6 % massique**) est obtenu pour la formulation **F2** (1% d'alginate de sodium et 1% de chitosane) préparée par la technique de la **gélation ionotropique**.

Le taux d'encapsulation obtenu par le procédé d'**émulsification/séchage** ne dépasse pas **4,6 %** (m/m). Il correspond à la formulation **F<sub>5</sub>** (3% d'alginate de sodium et 0,5% de chitosane).

En comparant les taux d'encapsulation obtenus par les deux (02) procédés, nous observons que ceux obtenus par le procédé de gélation ionotropique sont supérieurs à ceux obtenus par le procédé d'émulsification/séchage. Nous déduisons que le type de procédé utilisé joue un rôle majeur pour l'encapsulation. Cette différence a été aussi mise en évidence par la caractérisation FTIR (V.3. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge) qui montre une différence dans la répartition des bandes d'absorption des pics repérés sur les spectres IR des essais de formulations (**F<sub>2</sub>**) de chaque procédé.

#### **4.2. Etude cinétique de la dissolution des microparticules:**

Pour l'ensemble des essais, les prélèvements des échantillons sont réalisés sur une période de temps de 240 min à partir du milieu de dissolution (pH= 6,8) simulé au milieu intestinal, puis caractérisés par spectrophotométrie UV-Visible pour déterminer le pourcentage du diclofenac sodique dissous.

Pour la représentation graphique du profil de dissolution en fonction du temps, les absorbances sont converties en pourcentage massique du diclofenac sodique dissous.

D'après la loi de Beer Lambert  $Abs = \epsilon * L * C$

Avec :

$\epsilon$  : Coefficient d'absorption relatif ;

L : Longueur de la cellule utilisée (cm) ;

C : Concentration de l'élément à doser.

La concentration du diclofénac sodique a été déterminée à l'aide de l'équation de la courbe d'étalonnage (**figures V.6**).

Le pourcentage de dissolution cumulé du diclofenac sodique à pH= 6,8 au bout de 04 heures est donné sur le **tableau V.11**.

**Tableau V.11** : Pourcentage de dissolution cumulé du diclofenac sodique à pH=6,8 au bout de 04 heures

Formulation	% cumulé du diclofenac sodique à pH=6,8 (Tampon phosphate) à 4 H	
	Gélation ionotropique	Emulsification / séchage
<b>F<sub>1</sub></b>	60,09	24,30
<b>F<sub>2</sub></b>	100	24,73
<b>F<sub>3</sub></b>	50,32	32,54
<b>F<sub>4</sub></b>	47,60	31,88
<b>F<sub>5</sub></b>	41,21	39,69*
<b>F<sub>6</sub></b>	43,60	19,95

\* : 42% à 3H

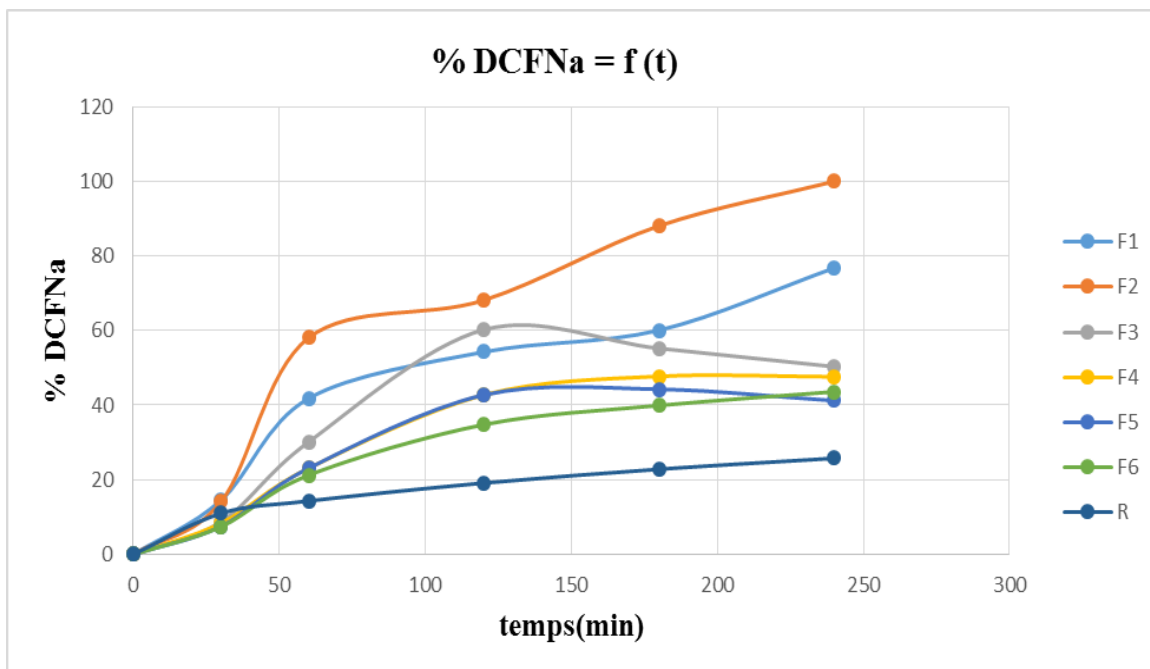
Le pourcentage de dissolution du produit de référence Voltarene®, comprimé LP à 100 mg est donné dans le **tableau V.12**.

**Tableau V.12** : Pourcentage de dissolution cumulé du produit de référence Voltarene®, comprimé LP à 100 mg

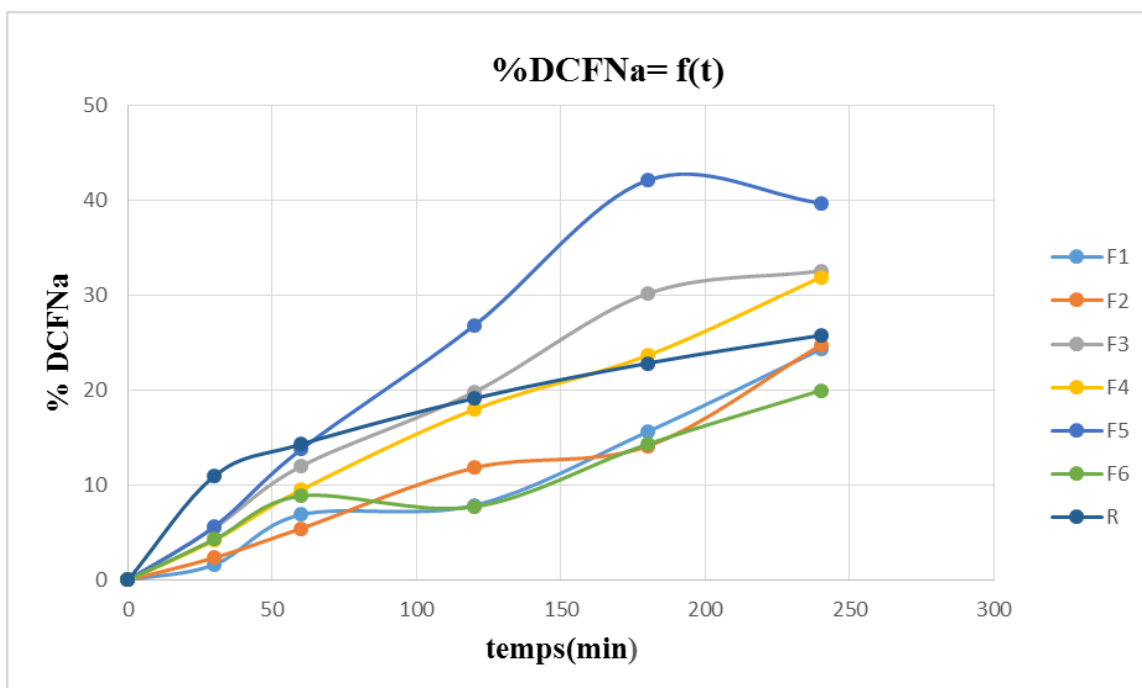
Voltarene® %	30min	1h	2h	3h	4h
	10,97	14,30	19,13	22,82	25,76

**Profil de dissolution des essais de formulation :**

L'ensemble des valeurs obtenues pour le pourcentage cumulé du DCFNa dissout est présenté sous forme graphique (**Figures V.7 et V.8**).



**Figure V.7 :** Profils de dissolution des microparticules préparées par gélification ionotropique



**Figure V.8 :** Profils de dissolution des microparticules préparées par émulsification/séchage

**Observations et interprétation des résultats du test de dissolution *in vitro* :**

La libération *in vitro* du diclofenac sodique à partir de ses microparticules à base d'alginate de sodium – chitosane a été évaluée en mesurant la libération du pourcentage cumulé du principe actif. Les profils de dissolution des microparticules (beads) a été déterminé dans un milieu tampon phosphate à pH=6,8 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) pendant quatre (04) heures.

Les figures **V.7** et **V.8** montrent que la libération du diclofenac sodique à partir des microparticules (microbeads) présente un comportement de libération plus ralentie avec l'augmentation de la concentration de l'alginate de sodium (cf. annexe), particulièrement pour le procédé de la gélation ionotropique.

Lors de l'essai de dissolution, pour toutes les formulations préparées (**F<sub>1</sub>** à **F<sub>6</sub>**) et pour les deux procédés d'encapsulation, un gonflement des microparticules a été observé visuellement. Ce phénomène s'accroît à chaque fois que pourcentage (%) d'alginate de sodium s'élève (1% à 3%). Ceci est probablement dû à l'alginate de sodium; polyélectrolyte provoquant un maximum de gonflement [**48, 49**].

Les travaux antérieurs de Mahmoud M. Ahmed et al. (2013) [**49**] montrent que le gonflement de ce polymère peut être amélioré en présence des ions phosphate, milieu de dissolution de nos expériences. L'échange du calcium divalent impliqué dans des liaisons électrostatiques entre divers fragments de carboxylate de la chaîne d'alginate, avec le sodium monovalent conduit à une pression osmotique accrue à l'intérieur du gel, ce qui l'amène à gonfler. Le gonflement de l'alginate imprégné dans les microparticules fait augmenter leur porosité, ce qui a permis la libération rapide [**49, 50**].

En effet, d'une manière détaillée, la gélation ionotropique de l'alginate de sodium contenant le principe actif est atteinte par un échange d'ions de sodium provenant des blocs de guluronate (GG-blocks) et du cation bivalent Ca<sup>2+</sup>, suivi d'un empilement des groupements guluronate pour former un réseau de gel de structure étanche.

La comparaison des résultats de la dissolution *in vitro* obtenus par les deux procédés d'encapsulation montre que le comportement des microparticules préparées par le procédé de la gélation ionotrope est différent de celui des microparticules préparés par le procédé d'émulsification/séchage. Cette différence est mise en évidence; d'une part, par l'allure du profil de la cinétique de libération du principe actif des formulations étudiées et d'autre part, par le maximum de libération du principe actif observé pour chaque formulation.

Le pourcentage (%) cumulé du diclofenac sodique libéré après quatre (04) heures de dissolution à partir des formulations préparées à l'aide du procédé de la gélation ionotrope se situe entre **41** et **60%** pour **F1, F3, F4, F5** et **F6** et égale à **100%** pour **F2** (Tableau **V.11**). Par contre dans le cas du procédé d'émulsification/séchage, le taux de dissolution ne dépasse pas **40%** pour toutes les formulations (Tableau **V.12**). Concernant le produit de référence Voltarene®, comprimé LP à 100 mg, sa dissolution maximale ne dépasse pas 26% (Tableau **V.12**) au bout de 04 heures.

Sur la base des données expérimentales de l'étude de dissolution *in vitro*, nous constatons que la présence du 2<sup>ème</sup> polymère chitosane à concentration élevée (**1%** m/V pour notre cas) dans les différentes formulations influe sur la libération du diclofénac sodique qui se traduit par une légère augmentation observée dans le ralentissement de la cinétique de dissolution des différentes formulations. Ce phénomène apparaît aussi bien dans le procédé de la gélation ionotrope que dans le procédé d'émulsification/ séchage à l'exception des formulations **F1** et **F2**. Ceci permet de conclure que la concentration du chitosane (**0,5%** ou **1%** m/V) n'a pas eu d'effet significatif sur le profil de dissolution des formulations contenant la plus faible concentration en alginate de sodium (**1%** m/V).

Les travaux de recherche P. S.Goudanavar et al. (2010) [48] et de Mahmoud M. Ahmed et al. (2013) [49] réalisés sur l'encapsulation du diclofenac sodique par la technique de la gélation ionotrope montrent une libération très lente du principe actif dans un milieu de dissolution acide (pH 1,2) et ce pendant deux (02) heures. Toutes les microparticules sont presque maintenues intactes sans aucun gonflement. Le taux de dissolution maximum du principe actif n'excède pas 5% et 16% pour les études de Goudanavar et al. (2010) et de Mahmoud. M Ahmed et al. (2013) respectivement.

En effet, la faible solubilité du diclofenac sodique dans un milieu acide joue un rôle important sur l'effet retard de la libération du principe actif à partir des microparticules [49]. De plus les ions calcium dans les billes d'alginate sont totalement déchargés dans un environnement acide et les groupes carboxyle sont déplacés vers une forme non ionisée [48].

Néanmoins, d'après les mêmes chercheurs cités ci-dessus, la présence du chitosane avec l'alginate de sodium dans la même formulation permet d'améliorer un peu la libération du diclofenac de sodium dans un milieu acide. Ceci peut s'expliquer par la protonation des groupes amine qui améliore la solubilité et permet la formation d'un gel à faible pH dû à la complexation interpolymérique entre l'alginate et le chitosane [48].

La comparaison de nos résultats expérimentaux obtenus pour le test de dissolution *in vitro* effectué dans un milieu intestinal (pH= 6,8) à ceux des travaux antérieurs réalisés par P. S.Goudanavar et al. (2010) [48] et de Mahmoud M. Ahmed et al. (2013) [49] dans un milieu gastrique (pH=1,2) pour le même principe actif, le diclofenac de sodium permet de conclure que le taux de dissolution est plus élevé dans le milieu intestinal sachant que nous avons atteint dans notre étude un maximum de pourcentage cumulé de 100 % avec le procédé de la gélation ionotrope et de 42 % avec le procédé d'émulsification/séchage.

L'amélioration prononcée du taux de dissolution en libération prolongée dans le cas du pH = 6,8 est probablement dû à la désintégration rapide des billes (beads) d'alginate de sodium dans un milieu intestinal. Cette propriété d'alginate donne une porosité élevée conduisant à une libération rapide du principe actif [49, 51]. Aussi, l'augmentation du taux de dissolution en milieu alcalin résulte éventuellement du gonflement des microparticules et/ ou de l'accroissement de la solubilité du principe actif.

Enfin, nous pouvons conclure que les résultats de la caractérisation biopharmaceutique des essais de formulations préparées à l'aide des deux procédés d'encapsulation (gélation ionotrope et émulsification/séchage) sont en accord avec les caractérisations macroscopique et physico-chimiques sachant que les meilleurs résultats sont obtenus pour la formulation F<sub>2</sub>.







## *Conclusion générale*

## CONCLUSION GENERALE

---

Dans notre travail, nous avons réalisé une encapsulation du diclofenac de sodium par deux procédés l'un est la gélification ionotrope l'autre est l'émulsification/séchage. Ceci afin d'aboutir à une forme galénique avec une libération prolongée dans le temps grâce à un système matriciel à base de deux polymères ; l'alginate de sodium et le chitosane.

A travers cette étude nous avons constaté lors de la caractérisation macroscopique des microparticules préparées, que la concentration d'alginate de sodium influe sur la taille des microparticules, c'est-à-dire plus la concentration d'alginate augmente, plus on aura des microparticules de taille plus grande et cela pour les deux procédés d'encapsulation utilisés.

Aussi, lors de la caractérisation microscopique, nous constatons que les microparticules obtenues sont de forme sphérique et plus ou moins régulières et cela pour les deux procédés utilisés.

Les résultats de la dissolution *in vitro* des microparticules préparées montrent une libération prolongée jusqu'à quatre (04) heures pour toutes les formulations préparées. La libération prolongée des microparticules permet de réduire les effets secondaires et de réduire la fréquence journalière de prise du médicament, ce qui est plus pratique pour le patient.

Comme perspectives pour ce travail, il serait souhaitable de poursuivre la dissolution *in vitro* dans le milieu intestinal (pH= 6,8) au-delà de quatre heures particulièrement pour le procédé d'émulsification /séchage où le maximum de pourcentage de dissolution n'a pas dépassé 42%.

Enfin, sur la base de l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus dans cette étude, nous recommandons de choisir le procédé de la gélification ionotrope pour la préparation des microparticules à base du diclofenac sodique car c'est un procédé faisable à l'échelle industrielle et n'utilisant pas de solvant organique (aspect environnemental).



## *Références bibliographiques*

## Référence bibliographique :

[1] : Soltani El-Khamsa, « 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 », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas - Sétif, 03 juillet (2011).

[2]: 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 Mai 2011

[3] : Auteur RI, « formes galéniques orales particulières » Journal, pharmacie des HUG, Hôpitaux Universitaires de Genève, Novembre (2005)

[4] : CAPP-INFO N° 36, Bulletins d'infos - Pharmacie à Genève aux HUG

[5] : A. Richard Kendall, W. Basit Abdul, « The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms, (2000).

[6] : Judith Pommay, Hélène Bouvrais, « Formation, administration et libération des antidouleurs », Article, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, le midifabs, (2006), vol 5, 59-79 page

[7] : Jonnath Goole, « Développement de mini comprimé flottants à libération prolongée », Thèse de doctorat en science pharmaceutique, Université de Bruxelles, (2008).

[8] : AK Dash, GC Cudworth, « Therapeutic applications of implantable drug delivery system », Journal of pharmaceutical and Toxicological Methods, Jul 1998; vol 40, page 1-12

[9] : M. Danckwerts, A. Fassihi, « Implantable controlled release drug delivery systems : a review », revue, Drug Development and Industrial Pharmacy (1991), vol 17, issue 11, page 1465-1502.

[10] : Salma Abdelaziz AbdelGayed, « Optimisation de la concentration en électrolytes au sein des matrices à base de HASCA pour la libération prolongée », Mémoire de Maîtrise en Sciences Pharmaceutiques, Université de Montréal, Juillet (2011).

[11] : 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).

[12] : Soltani El-Khamsa, « 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 », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas – Sétif, 03 Juillet (2011).

[13] : Nathalie Jarroux, « les bipolymères : différentes familles, propriétés et application », Techniques de l'ingénieur référence AM 3580 (Octobre 2008).

[14] : Abu bakar, Ujjwal Nautiyal, M.Senthil Kumar, Bharat Bhusan, « Polymeric systems as controlled release drug products : A review », revue, International Journal of Pharmaceutical and Medicinal Research, (2014).

[15] : Holy Nadia Rebtafika, Michel paquot, Philippe Dubois, « les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique », Article, Faculté universitaire des Sciences agronomiques de Gembloux, 28 Mars 2006, vol 10, page 185-196.

[16] : Guirous Houria, « Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone », Mémoire de magister, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, 14 Avril 2011.

[17] : K. P. Sampath Kumar, Tejbe.SK, Shameem Banu, p. Naga Lakshmi, D. Bhowmik, « Microencapsulation Technologie », revue, Indian Journal of Research in Pharmacy and biotechnology, Mai, Juin 2013.

[18] : S. S. Bansode, S.K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S .L. Jadhav, R .M. Thorat, « Microencapsulation : A review », revue, Vishal Institute of Pharmaceutical Education and Research, Avril 2011.

[19] : Joël Richard, Jean-Pierre Benoît, Marie-Claire Venir Julienne « Microencapsulation », référence Internet J2210, Juin 2013.

[20] : Theron Félicie, « Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », Thèse de doctorat de l'université de Toulouse, 10 Décembre 2009.

[21] : Cristal Onesippe, « Etude des systèmes poly électrolytes / tensioactif en phase aqueuse et à l'interface liquide / gaz : Application à l'élaboration de microcapsules », Thèse de doctorat, Université Montpellier II-13 Science et Techniques du Languedoc, 13 Avril **2010**.

[22] : Philippe Legrand, Jean-Pierre Benoit, Stephanie Briançon, Elias Fattal, Htem Fessi, Catherine Passirani « sphéroïdes et formes vectorisées », Pharmacie Galénique : Formulation et Technologie pharmaceutique, Maloine, 19 May **2009**, page 224-229.

[23] : Marie Socha, « Apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines : Application à l'absorption par voie orale et à la furtivité », Thèse de doctorat de l'Université de Henry Poincare – Nancy 1, 15 Octobre **2008**.

[24] : Sophi Rabeau, « Etude d'un procédé continu de microencapsulation basé sur un micromélangeur », Thèse de doctorat, Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques, 9 Décembre **2009**.

[25] : Yannick Lefebvre, « Déformation et convection d'une ou plusieurs capsules en écoulement dans un cylindrique », Thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne, 20 Décembre **2007**.

[26] : Azagheswari, Binil Kuriokase, Sathireddy Padma and S. Padma Priya, « A review on Microcapsules », revue, Departement of Pharmaceutics, College of Pharmacy, (**2015**).

[27] : Peiyuan HE, « Conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation », Thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne, 19 Octobre **2009**.

[28] : Wadiou Diakité, « Prescription des anti-inflammatoires dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Toure (HGT) », Thèse de doctorat, Université de Bamako, **2004/2005**.

[29] : Cisse Mohamed Ibrahim, « Utilisation des associations anti-inflammatoires antalgiques dans le service de chirurgie orthopédiques et de traumatologie à l'Hôpital Gabriel Touré », Thèse de doctorat, Université de Bamako, **2004/2005**.

[30] : Cohen Y. ; Jacquot C. abrèges pharmacologie.6eme édition (**2008**) page 331.

[31] : Ferradji Ayoub, « Activité antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies Pistacia lentisques », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas-Sétif, **2010/2011**.

[32] : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens», Support de cours, Université Médicale Virtuelle Francophone, **2010-2011**.

[33] : Gilles Orliaguet, Olivier Gall, Fatema Benabess-Lamber. Nouveautés concernant Les Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, (**2013**).

[34] : Jacques Dangoumau, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Fourier-Reglat, Karin Latry, Françoise Haramburu, Ghada Miremont-Salame, Karine Titier. Pharmacologie Generale. Eddition **2006**, page 314-318.

[35] : Boubacar Diamountene, « Etude de la qualité de la prescription et de la dispensation des anti-inflammatoires a la Pharmacie Hospitaliere du chu du Point G », Thèse de doctorat, Université de Bamako **2009/2010**.

[36] : Thibaut Caruba, Emmanuel Jaccoulet. « Pharmacologie et thérapeutique », 2<sup>é</sup> édition. septembre **2015**. Page 107-108.

[37] : Pejic Zorica, Pokrajac Milena and Jezdimirovic Milanka, « Pharmacokinetics of Diclofenac in Pig After Intramuscular Administration of a single dose », Faculty of Pharmcy, Belgrade. 12 Décembre **2005**.

[38] : Amamra Samra, « 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, 06 Juillet **2009**.

[39] : Ouvrage de référence pharmaceutique « USP34NF29 »

[40] : Ouvrage de référence pharmaceutique «Pharmacopée Britannique » (**2009**) page 1893

[41] : Ouvrage de référence pharmaceutique « Pharmacopée Européenne », 6<sup>éme</sup> édition, Tome2, **2008**.

[42] : Ouvrage de référence pharmaceutique « Hand book of pharmaceutical excipients », 6<sup>ème</sup> édition, (2009), page 159-624

[43] : Colin Lafleur, Julien Fortier, Lynda Kharoune, Mourad Kharoune, « Evaluation d'un procédé de coagulation-floculation au chitosane pour l'enlèvement du phosphore des les effluents piscicoles », Rapport Final, Février 2008.

[44] : Linda Payet, « Viscoelasticite et structure de gels a base de chitosane-relation avec les propriétés diffuionnelle de macromolecule dans ces biogels », Thèse de doctorat, Université de Paris 7, 17 Juin 2005.

[45] : Jean Hamburger, Michel Leporrier, Jean-Philippe Mery, « Petite Encyclopédie Médicale », 17<sup>ème</sup> édition ; France, publié en (2009).

[46] : Encyclopédie Wikipédia, « Vasline ».

[47] : Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, « Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », Edition Elsevier masson, 9<sup>ème</sup> édition, (2009), page 38

[48] : P. S. Goundanavar, R. S. Bagali, S. Chandrashekhara, S. M. Patli, « Desing and characterization of diclofenac sodium microbeads by ionotrope gelation », International Journal of Pharma and Bio Science, V1(2), (2010).

[49] : M. Mahmoud Ahmed, Saleh abd El-Rasoul, H. Sayed Auda, « Emulsification/internal gelation as a method for preparation of diclofenac sodium-sodium alginate microparticles », Saudi Pharmaceutical Journal, (2013).

[50] : Al-Kassas, Al-Gohary, Al-faadhel, « Controlling of systemic absorption of gliclazide through incorporation into alginate beads », Int. J. Pharm. (2007).

[51] : E. E. Zien El-Deen, M. M. Ghorab, Gad Shadeed, H. A, Yassin, « Design and Characterization of diclofenac sodium Microspheres Prepared by Ionotropic Gelation Technique for Controlled Drug Delivery », International Journal Of Advances In Pharmacy, Biology And Chemistry, Apr- jun, (2015)





# *Annexes*

## ANNEXE 1 MATERIEL ET VERRERIE

---

Equipement de préparation :



**Balance analytique, marque « Sartorius LP6205 »**



**Plaque chauffante agitatrice, marque « IKA WERK »**

## ANNEXE 1 MATERIEL ET VERRERIE

---



**Agitateur à hélice, marque « IKA WERK »**



**Tamis**

## ANNEXE 1    MATERIEL ET VERRERIE

---

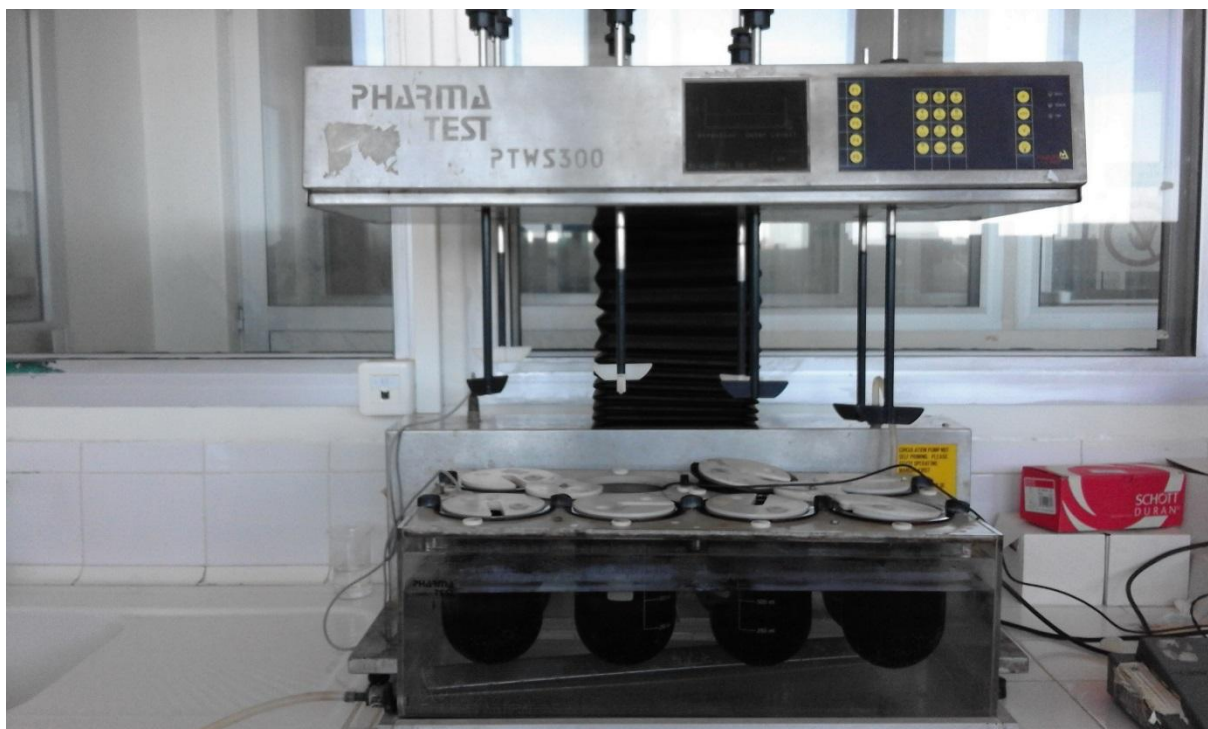
**Equipements de contrôle :**



**Microscope binoculaire, marque « Novex Holland »**



**Spectrophotomètre UV-visible, marque « Perkin Elmer »**



Dissolu test, marque « Pharma test »



Spectroscopie Infrarouge

## ANNEXE 1 MATERIEL ET VERRERIE

---



**pH – mètre, marque « Meltier Toledo »**

**1. Valeur absorbance du diclofenac sodique****1.1. Absorbances du diclofenac sodique (procédé de la gélification ionotropique)**

<b>ABS temps</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>30mn</b>	0,668	0,649	0,402	0,385	0,346	0,341
<b>60mn</b>	1,927	2,677	1,389	1,337	1,064	0,978
<b>120mn</b>	2,502	3,141	2,777	2,481	1,970	1,604
<b>180mn (Dilué)</b>	0,354	0,406	0,227	0,220	0,204	0,184
<b>240mn (dilué)</b>	0,277	0,482	0,232	0,218	0,190	0,201

**1.2. Absorbances du diclofenac sodique (procédé d'émulsification/séchage)**

<b>ABS temps</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>30mn</b>	0,076	0,109	0,254	0,194	0,261	0,198
<b>60mn</b>	0,318	0,251	0,553	0,438	0,635	0,408
<b>120mn</b>	0,363	0,545	0,913	0,828	1,236	0,356
<b>180mn (Dilué)</b>	0,072	0,065	0,139	0,109	0,194	0,066
<b>240mn (dilué)</b>	0,112	0,114	0,150	0,147	0,183	0,092

**2. Valeur de la concentration du diclofenac sodique****2.1. Concentration du diclofenac sodique (procédé de la gélification ionotropique)**

<b>%DFNa Temps</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>30mn</b>	0,016	0,015	0,009	0,009	0,008	0,008
<b>60mn</b>	0,046	0,023	0,033	0,032	0,025	0,023
<b>120mn</b>	0,053	0,030	0,043	0,039	0,047	0,038
<b>180mn (Dilué)</b>	0,08	0,09	0,05	0,05	0,05	0,044
<b>240mn (dilué)</b>	0,06	0,11	0,05	0,05	0,045	0,05

**2.2. Concentration du diclofenac sodique (procédé d'emulsification/séchage)**

<b>%DCFNa Temps</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>30mn</b>	0,002	0,002	0,006	0,004	0,006	0,004
<b>60mn</b>	0,007	0,006	0,013	0,011	0,015	0,010
<b>120mn</b>	0,008	0,013	0,022	0,019	0,029	0,008
<b>180mn (Dilué)</b>	0,02	0,015	0,03	0,026	0,046	0,015
<b>240mn (dilué)</b>	0,02	0,02	0,03	0,035	0,044	0,022

**3. Valeur du pourcentage du diclofenac sodique dissout en fonction du temps****3.1. Pourcentage du diclofenac sodique dissout en fonction du temps (procédé de la gélation ionotropique)**

<b>%DCFN Temps</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>30mn</b>	14,49	14,07	8,72	8,34	7,50	7,39
<b>60mn</b>	41,80	58,07	30,13	23,08	23,08	21,21
<b>120mn</b>	54,27	68,14	60,24	42,73	42,73	34,79
<b>180mn</b>	60,09	88,08	49,24	47,72	44,25	39,91
<b>240mn</b>	76,79	100	50,32	47,60	41,21	43,60

**3.2. Pourcentage du diclofenac sodique dissout en fonction du temps (procédé d'émulsification/ séchage)**

<b>%DCFNa Temps</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>30mn</b>	1,64	2,36	5,51	4,20	5,66	4,29
<b>60mn</b>	6,89	5,44	11,99	9,50	13,77	8,85
<b>120mn</b>	7,87	11,82	19,80	17,96	26,81	7,72
<b>180mn</b>	15,61	14,10	30,15	23,64	42,08	14,31
<b>240mn</b>	24,30	24,73	32,54	31,88	39,69	19,95

**4. Pourcentage de dissolution cumulé du produit de référence Voltarene®, comprimé LP**  
**à 100 mg**

% dissout	30min	1h	2h	3h	4h
<b>Cp1</b>	11,0201	13,2575	17,6766	21,9664	25,1282
<b>Cp2</b>	11,0201	14,3299	19,9694	22,7060	25,3686
<b>Cp3</b>	10,5890	14,3523	19,1303	22,5616	25,6977
<b>Cp4</b>	10,5209	14,0895	18,8230	22,2622	24,9988
<b>Cp5</b>	10,9613	14,5834	19,1538	22,9087	26,1326
<b>Cp6</b>	11,1509	14,6403	19,1728	23,3828	26,1137
<b>Cp7</b>	9,98564	14,8734	19,0548	22,9879	26,1383
<b>Cp8</b>	11,2986	14,6051	19,2720	22,8240	25,4503
<b>Cp9</b>	10,7521	14,2488	19,3351	23,0562	26,2538
<b>Cp10</b>	12,5311	14,1046	18,9009	22,8441	25,9911
<b>Cp11</b>	11,0233	14,3783	19,5737	23,2929	25,9193
<b>Cp12</b>	10,8132	14,2089	19,5207	23,1251	25,9897

## **Résumé :**

Les maladies inflammatoires nécessitent des prises répétées de médicaments anti inflammatoires par différentes voies, dont par voie orale peuvent causés des effets secondaire. Afin de diminué les effets et de réduire la fréquence journalière de prise du médicament, ce qui est plus pratique pour le patient, nous avons envisagé le développement d'une forme à libération prolongée des microparticules.

Ces microparticules sont préparées suivant deux techniques de microencapsulation : gélation ionotropique et émulsification/séchage, pour cela, nous avons utilisé le diclofénac de sodium comme principe actif et deux biopolymères comme excipient : Alginate de sodium, Chitosane, associés à d'autre composés pouvant jouer un rôle important dans la formulation de ces microparticules.

L'étude de la libération de diclofenac de sodium en milieu alcalin pH 6,8 a montré des profils de libération prolongée.

**Mots clés :** Microencapsulation, Gélification ionotropique, Emulsification/séchage, Libération prolongée, Diclofenac de sodium

## **Abstract :**

Inflammatory diseases require repeated intakes of anti-inflammatory drugs by various routes, including oral, can cause side effects. In order to decrease the effects and reduce the daily frequency of drug intake, which is more practical for the patient, we have considered the development of a sustained release form of the microparticles.

These microparticles are prepared according to two techniques of microencapsulation: ionotropic gelation and emulsification / drying, for this purpose we used sodium diclofenac as active ingredient and two biopolymers as excipient: sodium alginate, Chitosane, associated with other compounds that can play an important role in the formulation of these microparticles.

The study of the release of sodium diclofenac in alkaline medium pH 6.8 showed sustained release profiles.

**Keywords:** Microencapsulation, Ionotropic gelation, Emulsification / drying, sustained release, Diclofenac sodium