



Faculté des Sciences de la Matière
كلية علوم المادة
Département de Chimie
قسم الكيمياء

Mémoire

Présenté par :

- BENHENNI Fatiha
- DRICI Amina

Pour obtenir le diplôme de

Master II

Filière : Chimie

Spécialité: Chimie Organique

Sujet :

Encapsulation d'un matériau organique et l'étude cinétique de la libération en vue de son utilisation dans le domaine pharmaceutique

Soutenu le : 03/07/2019

Devant le jury:

HENNI Meriem	Président	UNIV .Tiaret
ABDELMALEK Ilham	Examinatrice	UNIV .Tiaret
BASSAID Salah	Encadreur	UNIV .Tiaret
DEHBI Abdelkader	Co-Encadreur	UNIV .Tiaret

Remerciements

Avant tout, Nous remercions ALLAH tout puissant de nous avoir donné la force et le courage pour terminer ce travail.

Nous tenons à remercier notre Encadreur

Mr S.BASSAID (MCA) et notre

Co-encadreur Mr Aek. DEHBI à

UNIV IBN KHALDOUN TIARET pour son disponibilité ses conseils, son orientation et surtout son aide, elle nous a toujours guidées dans la bonne direction dans notre travail.

Nous tenons à remercier la Présidente

Melle M.HENNI à UNIV IBN

KHALDOUN TIARET pour avoir répondu présente pour présider ce jury et expertiser notre travail.

On tient à montrer notre gratitude à Mme I.ABDELEMALEK (MCB) à UNIV IBN KHALDOUN.TIARET d'avoir bien voulu examiner ce travail.

Un grand remercie pour Mme I.ABDELEMALEK (MCB) et Melle l.BENNABI pour leur participation dans notre travail

Nous adressons aussi nos sincères remerciements aux ingénieures et techniciens de laboratoire de recherche génie physique et de chimie principalement à Melle K. BENZERROUK, Melle A.BOUAAZZA et Mr A.LARBI pour leur disponibilité et leur aide qui ont permis d'apporter des améliorations à la qualité de ce rapport.

Nous n'oublions pas non plus nos enseignants, tout au long du cycle d'études à l'Université de Tiaret.



F.Benhenni et A.Drici

Dédicace

*JE dédié ce mémoire
A ma chère mère lalia et a mes seours Fatima et
Khalidia
A mes chers frères
A tous mes neveux et mes nièces
A toute ma familles
A tous mes amis
Spécialement mon binome Anima ,Hadja,
Khalida,Sbrina,
A tous mes collègues de travaille
Sans exception
A tous les personnes qui ma connaissais*



FATIHA

Dédicace

*JE dédié ce mémoire
À mes chers parents et à toutes mes sœurs
À tous mes chers frères
À tous mes neveux et mes nièces
À toute la famille DRICI, BELHOCINE
À mon binôme , Fatiha
À tous mes amis*

À toutes les personnes qui m'a connaissais

AMINA

Liste des figures

Chapitre I

Figure I -1 : Schéma représentant la morphologie des microparticules	5
Figure I -2 : Images MEB des microcapsules (a) et des microsphères (b).....	6
Figure I -3. Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation (polycondensation) interfaciale.....	11
Figure I -4. Principe du procédé de microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé.....	12
Figure I -5. Principe du procédé de microencapsulation par évaporation du solvant	14
Figure I -6. Représentation schématique de microencapsulation par méthode d'enrobage lit fluidisé.....	16
Figure I -7. Les étapes principales de la microencapsulation par évaporation de solvant.....	23
Figure I -8: les étapes de modélisation pharmacocinétique LADME	29
Figure I-9: Schéma des deux différents types de libération pour les microparticules.....	32
Figure I-10: Profils des cinétiques de dissolution de modèles fickiens et d'ordre zéro.....	36
Figure I-11 : Profils de libération obtenus à partir de différents types de particules.....	37
Figure I-12 : Gélules de paracétamol, l'une des nombreuses formes galéniques proposée en vente dans les pharmacies.....	39
Figure I-13: Formule chimique de l'acétanilide et de la phénacétine	40
Figure I-14: Formule chimique de l'acétaminophène	41
Figure I-15: la forme ionisée de l'acétaminophène.....	42
Figure I-16 : Dessin représentant la plante entière	45
Figure I-17 : Aspect microscopique de la Curcuma longa, L.....	45
Figure I-18: Structure chimique de la curcumine 1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxy-phényl) hepta-1,6-diène-3,5-dione	46
Figure I-19: Structure chimique des curcuminoïdes.....	46
Figure I-20 : Isolement, extraction, structure, usages et changement de couleur en fonction du pH.....	47
Figure I-21 : La forme énol de la curcumine	47

Figure I-22 : La pipérine augmente la biodisponibilité de la curcumine chez l'homme	50
Figure I-23 : A) la curcumine dans l'eau; B) nanoparticules de la curcumine	50

Chapitre II

Figure II-1 : la dissolution complète du para-aminophenol.....	53
Figure II-2 : Schéma général de la réaction de l'obtention du paracétamol.....	53
Figure II-3 : Formation des cristaux blancs de l'acétaminophène.....	54
Figure II-4 : L'acétaminophène sous forme de poudre blanche.....	54
Figure II-5 : Structure chimique des composants organiques utilisés : (a) curcumine, (b) acétaminophène	56
Figure II-6 : Dispositif expérimental de préparation des microparticules.....	56
Figure II-7 : Dispositif expérimental de la libération du principe actif.....	58
Figure II-8 : spectrophotomètre infrarouge Shimadzu.....	59
Figure II -9 : Diffractomètre RX expert prof panalytical (RIGAKU).....	60
Figure II -10 : Spectrophotomètre UV-Visible UV-1650PC Shimadzu.....	61
Figure II -11 : le Microscopie ZEISS.....	62

Chapitre III

Figure III-1 :Photos des microsphères sous microscope optique des lots A et B.....	63-64
Figure III-2 : Spectre DRX de l'éthyle cellulose.....	65
Figure III-3 : Spectre DRX du mélange Cur/Par (principe actif).....	66
Figure III-4 : Spectre DRX des microsphères contenant le PA.....	67
Figure III-5 : Spectre IR de la matrice seule (EC).....	68
Figure III-6 : Spectre IR du mélange Curcumine/Paracétamol (Principe actif seul)	69
Figure III-7 : le spectre IR des microcapsules de EC contenant le principe actif.....	70
Figure III-8 : Spectre d'absorption UV-Visible de la molécule du PA.....	71
Figure III-9 : Courbe d'étalonnage du PA dans le pH =1.2 à $\lambda_{\max} = 416 \text{ nm}$	72

FigureIII-10: Cinétique de diffusion de la microcapsule contenant 50% du PA dans le milieu de pH =1.2 (milieu gastrique).....73

Listes des tableaux

Tableau I.1 : Principaux matériaux enrobant utilisés dans les différents procédés de la microencapsulation.....	01
Tableau I.2: classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé	10
Tableau I.3: application de la microencapsulation dans l'industrie	20
Tableau I.4 : objectif de la microencapsulation.....	21
TableauII.1 : Quantités et Pourcentages de la curcumine et de l'acétaminophène utilisés pour préparer les échantillons mélanges.....	55
Tableau II.2 : Température de fusion des échantillons mélanges.....	55

Symboles

λ_{\max} : longueur d'onde présentant un maximum d'absorption en UV-VIS (nm).

δ : distribution en taille.

% : pourcentage.

Abs : Absorbance .

°C : degré celcius.

DCM: Dichlorométhane.

D% : pourcentage de diffusion.

DRX : diffraction des rayons X.

EC: Ethyl Cellulose.

IR : infrarouge.

M : masse molaire.

mPas : micro pascal .

mi : masse initiale du principe actif (t=0).

mt : masse du principe actif libéré à l'instant «t».

o/w/o : Huile -eau- huile.

o/o : Huile dans huile.

o/w : Huile dans eau.

P.a : principe actif. (Curcumine/Paracétamol)

Pol : polymère.

rpm : rotation par minute.

Solv : solvant.

t : temps.

T : Teneur en principe actif.

Tf : température du fusion

Tween 80 : Polyéthylène Glycol sorbitanmonooléate.

UV : ultra-violet.

Table des matières

Dédicaces	
Remerciements	
Liste des Figures	
Table des Tableaux	
Liste des abréviations	
Liste des symboles	

Introduction Générale

CHAPITRE I

I.1. Microencapsulation.....	4
I.1.1. Définition.....	4
I.1.2. Historique.....	5
I.1.3. Classification des microparticules.....	5
I.1.4. Microparticules et ses composés.....	6
a) Matériaux enrobant utilisé dans la microencapsulation.....	6
b) Les molécules encapsulées – la matière active.....	9
I.1.5. Techniques d'encapsulation.....	9
I.1.5.1. Procédés d'encapsulation chimiques.....	11
I.1.5.1.1. Polymérisation interfaciale.....	11
I.1.5.1.2. Polymérisation en milieu dispersé.....	12
I.1.5.2. Procédés d'encapsulation physico-chimiques.....	13
I.1.5.2.1. Coacervation.....	13
I.1.5.2.2. Evaporation de solvant.....	14
I.1.5.2.3. Gélification.....	15
I.1.5.3. Procédés d'encapsulation physico-mécaniques.....	15
I.1.5.3.1. Enrobage en lit fluidisé.....	15
I.1.5.3.2. Extrusion.....	16
I.1.5.3.3. Procédé basé sur la technologie de CO ₂ supercritique.....	17
I.1.5.3.4. Atomisation.....	17
I.1.6. Techniques de caractérisation des microcapsules.....	17
a. Mesures de taille.....	17
b. Microscopie.....	18
c. Propriétés thermiques et mécaniques.....	18
d. Analyses Microbiologie (bactéries, levures, moisissures).....	18
e. Quantification.....	18
I.1.7. Application de la microencapsulation.....	19
I.1.8. Objectif de la microencapsulation.....	21
I.1.9. Microencapsulation Par Evaporation De Solvant.....	22
I.1.9.1. Généralités Sur La Méthode D'évaporation De Solvant.....	22
I.1.9.2. Les étapes principales de la micro-encapsulation par évaporation De solvan.....	23
I.1.9.2.1. "Simple Emulsion-Evaporation de Solvant (o/w)".....	24
I.1.9.2.2. Double émulsion-évaporation de solvant (w/o/w).....	24
I.1.9.2. Les paramètres influençant la microencapsulation par évaporation de solvant.....	25
a) Effet du polymère.....	25
b) Effet du rapport principe actif/ polymère (PA/Pol.).....	26
c) Effet du solvant organique.....	26
d) Effet de l'interaction entre le principe actif et le polymère.....	26

Table des matières

e) Effet de la vitesse de rotation.....	26
f) Influence de la concentration du tensioactif.....	26
j) Influence de la température.....	27
I.1.10. Technologie du procédé.....	27
I.1.11. L'émulsion.....	27
I.2. Libération Contrôlée.....	28
I.2.1. Concept de libération modifié.....	28
I.2.2. principe de la pharmacocinétique.....	28
I.2.2.1. Qu'est ce que la pharmacocinétique.....	28
I.2.2.2. Etape de modélisation de la pharmacocinétique.....	29
I.2.3. Concept de libération prolongée ou modifiée.....	30
a. Définition.....	30
b. Profil de libération.....	30
I.2.4. Mécanisme de libération du principe actif a partir des microcapsules.....	31
I.2.5. Modèles théorique du mécanisme de libérations de principe actif.....	33
A. Diffusion fickienne.....	33
a. Modèles d'ordre 1 ou de Wegner.....	33
b. b. Modèle d'Higuchi.....	34
c. Modèle de Weibull ou de la fonction RRSBW.....	35
B. Modèle d'ordre zéro (modèle non fickien).....	35
I.2.6. Paramètre influençant la libération d'un principe actif.....	37
I.3. Acetaminophene.....	38
I.3.1. Definition.....	38
I.3.2. Historique.....	39
I.3.3. Structure et proprietes physico-chimique.....	40
I.3.4. Indications.....	41
I.3.5. Toxicite.....	42
I.4. Curcuma.....	43
I.4.1. Introduction.....	43
I.4.2. Etymologie.....	43
I.4.3. Historique.....	43
I.4.4. Description de la plante.....	44
I.4.5. Structure et propriétés chimiques.....	45
I.4.6. Propriétés pharmacologiques.....	47
I.3.7. Etude pharmacocinétiques.....	48
Conclusion.....	50

CHAPITRE II : Partie Expérimentale

II.1. Réactifs utilisés dans la synthèse.....	52
II.1.1 Principe actif.....	52
II.1.2 Polymère matrice utilisé dans la micro-encapsulation.....	52
II.1.3 Agent tensioactif.....	52
II.1.4 Solvants organiques.....	52
II.1.5 Autres produits.....	52
II.2. Préparation des matériaux.....	53
II.2.1. Synthèse de l'acétaminophène (paracétamol).....	53
II.2.1.1 Mode Opérateur.....	53

Table des matières

II.2.1.3 Description.....	54
II.2.2. Préparation des échantillons.....	54
II.3 .Protocoles et conditions expérimentales de formation des microparticules : La Microencapsulation par émulsion - évaporation de solvant.....	56
II.3.1.Dispositif expérimental.....	56
II.3.1.1.Préparation des microparticules.....	57
II.4. Protocole de libération de l'agent actif.....	58
II.4.1. Dispositif de libération.....	58
II.4.2. Simulation in vitro de la dissolution des microsphères.....	58
II.5. Techniques de caractérisations.....	59
II.5.1. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF).....	59
II.5.2. Diffraction des rayons X (DRX).....	60
II.5.3. Spectrophotométrie UV–Visible.....	60
II.5.4 .Caractérisation et observation de la surface et morphologie des Microsphères par microscopie.....	61

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1 Observation sous microscope optique.....	64
III.2. Analyse par diffraction des RX (DRX).....	66
III.2.1.Analyse DRX de l'Éthyle cellulose (la capsule vide).....	66
III.2. 2Analyse DRX du mélange Curcumine/Paracétamol (Principe actif seul).....	67
III.2.3Analyse DRX des microcapsules contenant le principe actif.....	68
III.3. Analyse par spectroscopie Infrarouge.....	69
III.3.1 Analyse IR de l'Éthyle cellulose (la capsule vide).....	69
III.3.2. Analyse IR du mélange Curcumin/Paracétamol (Principe Actif seul).....	70
III.3.3. Analyse IR des microcapsules de EC contenant le principe actif.....	71
III.4.Etude Cinétique de la libération.....	72
III.4.1 Détermination de la longueur d'onde maximale du PA pour un pH=1.2 par UV-Vis.....	72
III.4.2 Courbe d'étalonnage du principe actif dans le milieu pH=1.2.....	73
III.4.3 Test de simulation in vitro de la dissolution des microcapsules contenant le PA à pH=1.2.....	73
Conclusion générale.....	76

Introduction

Générale

Introduction Générale

Introduction Générale

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature comme remède pour traiter et soigner diverses maladies [1]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2003), environ 65-80% de la population mondiale à recours au médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine modern [2]. Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et à l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque les constituants des plantes sont utilisés directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiquement actifs [3].

Le curcuma est une plante vivace appartenant à la famille *Zingiberaceae*. Le rhizome est la partie utilisée de la plante en tant qu'épice alimentaire, conservateur, et comme colorant des aliments et des textiles. Cependant, on l'utilise aussi depuis des siècles en médecine traditionnelle indienne et chinoise [4]. La couleur jaune caractéristique de la poudre de rhizome est donnée par les curcuminoïdes. Parmi ceux-ci, la curcumine est la molécule la plus abondante et la plus étudiée. Elle a été isolée pour la première fois en 1815 et obtenue sous forme cristalline en 1870[5].La curcumine, molécule chef de file de la famille des diarylheptanoïdes, est le principe actif (PA) de plusieurs curcumas, des autres *Zingiberaceae*. La curcumine présente plusieurs propriétés pharmacologiques très remarquables.. Faisant l'objet d'une attention particulière de la communauté scientifique internationale, la curcumine donne lieu à des travaux de pharmacomodulation et de formulation, visant à améliorer son efficacité et sa biodisponibilité. Malgré une faible biodisponibilité, l'activité thérapeutique de la curcumine contre diverses maladies est preuve une grande efficacité [6].

L'acétaminophène, ou plus exactement le Paracétamol, est largement étudié et son emploi est connu. Il est l'antalgique et l'antipyrétique le mieux toléré par l'organisme, qui l'élimine sans aucun danger en cas des doses thérapeutiques recommandées. Ses effets secondaires sont d'ordre digestif et allergique. Toutefois des doses excessives de paracétamol peuvent entraîner une nécrose hépatique, ou même rénale.

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à la micro-encapsulation d'un nouveau matériau composé d'un mélange de deux composés organique la curcumine et le paracétamol, et l'étude de sa libération en vue d'une application dans le domaine de la pharmacie.

Introduction Générale

Ce travail est divisé en trois chapitres :

Dans le premier chapitre de ce travail, nous présentons une synthèse bibliographique sur la microencapsulation, ses techniques d'encapsulation et ses applications. Une grande partie sera consacrée aux différents procédés d'encapsulation physico-chimique et physico-mécanique tels que la coacervation, l'évaporation du solvant, la gélification, l'enrobage en lit fluidisé, ...etc. Nous attacherons plus d'attention à la microencapsulation par l'évaporation du solvant et quelques paramètres influençant cette méthode. La deuxième partie est consacrée à la libération contrôlée du principe actif et les modèles de libération adoptés. La dernière partie de ce premier chapitre est consacrée aux deux composés organiques, la curcumine et le paracétamol. Le deuxième chapitre décrit le matériel et les produits chimiques utilisés dans ce travail, les protocoles de synthèse des microcapsules et les techniques d'analyse qualitative et quantitative de caractérisation utilisées. La deuxième partie est consacrée à l'étude de la libération du principe actif à partir des formulations obtenues.

Le troisième chapitre rassemble tous les résultats expérimentaux obtenus et les différentes interprétations sur la synthèse des microparticules et de leurs caractérisations, sur l'influence des paramètres physico-chimiques de l'encapsulation et sur la libération du principe actif.

Chapitre I

Etude bibliographique

Chapitre I

Etude bibliographique

Introduction

A la fin des années cinquante, la technique de microencapsulation a donné naissance à de nombreux produits pharmaceutiques (médicaments analgésiques à libération prolongée), ainsi que pour d'autres domaines d'application (produits commerciaux : crèmes cosmétiques, les colles et les cristaux liquides...). En fait, le principe de la microencapsulation est très ancien, car, si la biochimie est un principe fondateur de la vie, rien n'aurait été possible sans l'existence des membranes permettant le confinement des molécules vitales au sein des cellules (microcapsule) mais aussi des organites (mitochondries par exemple, microcapsule dans une microcapsule) [7].

Il est possible de trouver de nombreuses définitions, généralement orientées vers les besoins d'une spécialité. Comme une définition relativement générale, la microencapsulation est une méthode de piégeage d'un composé (solide, liquide ou gazeux) au sein d'une membrane en vue de sa protection et du contrôle de sa libération.

Cette définition fait appel aux notions détaillées ci-dessous :

I.1. Microencapsulation

I.1.1. Définition

La microencapsulation est une technique de protection de matières sensibles (à l'état solide, liquide ou gazeux) appelées aussi matières actives à l'aide d'une matière enrobante par formation de particules de taille micrométrique [8]. Ce procédé permet de créer une barrière de protection pour les molécules encapsulées et de contrôler leur relargage dans un milieu donné.

Le contenu d'une capsule individualisée est protégé de l'environnement par la matière enrobante et peut être libéré sous l'action de la température, d'enzymes, du changement de pH du milieu, de l'action mécanique ou simplement par la diffusion à travers la matière enrobante poreuse.

Les principales motivations pour l'encapsulation d'un matériau sont :

- l'augmentation de la stabilité des ingrédients sensibles (protection de la matière encapsulée contre l'oxydation ou des effets de milieu ambiant tels que la chaleur, l'humidité ou le pH) ;
- la conversion des liquides en poudres fluides ;
- le masquage d'odeur, du goût ou d'activité des matériaux encapsulés ;
- la diminution de la vitesse d'évaporation de la matière active volatile ;
- la formulation des principes actifs utilisés en très petites quantités ;
- la libération contrôlée ou ciblée de composants actifs.

I.1.2. Historique

La première application industrielle de microparticules date des années 1950 quand Greenet Schleicher ont encapsulé des particules de pigments dans des polymères naturels (protéine/gélatine et polysaccharide/gomme arabique) par coacervation complexe. Cette stratégie, utilisée pour la production de papier "carbone", permet la duplication d'un texte ou d'une figure sous l'effet d'une faible pression en encapsulant des colorants [9].

I.1.3. Classification des microparticules :

Il existe deux types de microparticules qui diffèrent par leur microstructure

(**Figure I. 1**)[10] : la microcapsule, particule sphérique de type « coeur -membrane » ; le coeur est constitué de la substance active et la membrane de l'agent encapsulant qui forme l'enveloppe solide, et la microsphère, constituée d'un réseau polymère dans lequel la substance active est dispersée à l'état moléculaire ou particulaire (structure dite de type matriciel).

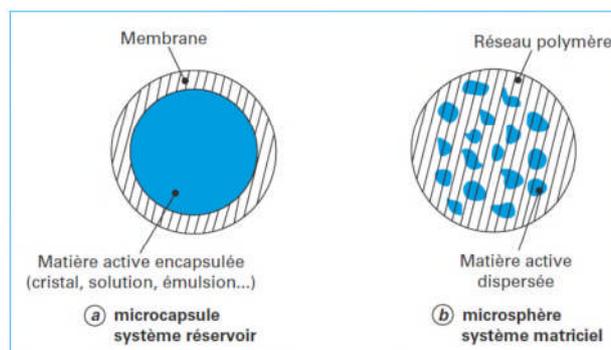


Figure I-1: Schéma représentant la morphologie des microparticules [11].

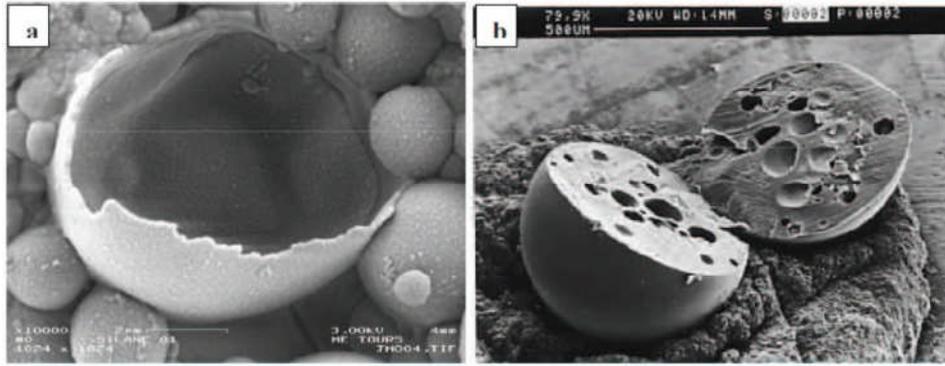


Figure I-2 : Images MEB de microcapsules (a) et de microsphères (b)[11].

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

- Charge électrique de surface ;
- Mouillabilité ;
- Porosité ;
- Tortuosité des pores ;
- Degré de gonflement ;

Le taux d'encapsulation (ou la teneur en matière active) peut être très élevée dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90 % (rapport massique). Comparés à ceux rencontrés dans les microsphères qui sont plus faibles, de l'ordre de 20 à 35 % [11].

I.1.4.Microparticules et ses composés

Les constituants principaux d'une particule obtenue par microencapsulation sont la matière enrobante et la matière active. Afin d'améliorer la stabilité du système et/ou lui apporter des fonctionnalités désirées, des additifs peuvent également être ajoutés.

a) Matériaux enrobant utilisé dans la microencapsulation

Les matériaux enrobant utilisés dans les procédés physico-chimiques et mécaniques sont récapitulés dans le Tableau I.1 suivant [11]:

Tableau I.1: Principaux matériaux enrobant utilisés dans les différents procédés de la microencapsulation.

Principaux matériaux enrobant	Procédés mis en Œuvre	Exemples de domaines d'application
Polymères d'origine naturelle		
Alginate de sodium	Coacervation Complexe Priling	Biomédicale : encapsulation des cellules ? Aromes Cosmétiques Parfums Phytoprotecteur
Chitosane	Coacervation complexe Prilling Spray Drying Spray coating	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Masquage de gout
Amidon	Spray-drying	Alimentaire : encapsulation d'arômes, d'huiles essentielles ou aromatiques, de vitamines et d'épices
Gélatine	Coacervation complexe Coacervation simple	Arômes Parfums Pharmacie Autocopiants
Polymères cellulosiques		
Ethylcellulose (EC)	Coacervation simple	Pharmacie
Hydroxypropylcellulose (HPC)		
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)	Spray coating Spray-drying	Masquage de gout Administration orale
Esters de cellulose entérosolubles	Evaporation-extraction de solvant	Libération prolongée ou déclenchée (entérique)
Phtalate d'Hydroxypropylméthylcellulose		
Polymères synthétiques		
Copolymères acryliques et	Spray-drying	Pharmacie

Méthacryliques	Spray-coating Extraction-Evaporation de solvant	Libération orale Libération gastrique Libération prolongée
Polymères synthétiques		
Copolymères acryliques et Méthacryliques	Spray-drying Spray-coating Evaporation – Extraction de solvant	Pharmacie Administration orale Libération gastrique Libération entérique Libération prolongée Masquage de goût
Polyoléfines	Co- extrusion –	Chimie
Copolymères vinyliques	Sphéronisation Évaporation de solvant	Biomédical Phytoprotecteur Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température
Homopolymères et copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique (PLA, PLGA)	Coacervation simple Spray-drying	Pharmacie Libération prolongée
	Évaporation –Extraction de solvant	Administration parentérale de peptides
Lipides solides		
Corps gras solides (esters, alcools, Acides gras)	Procédé par rupture de jet (prilling)	Cosmétique Chimie
Glycérides	Solidification	Pharmacie
Cires (d'abeilles, de Carnauba, de Candelilla...)	d'émulsion (hot melt) Spray-coating Procédé de coacervation en milieu Supercritique	Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température Stabilisation de matière actives Masquage de goût

b. Les molécules encapsulées – la matière active

La matière active est la partie qui détermine l'utilisation suivante des microparticules produites.

La nature des substances actives utilisées dans la microencapsulation est très variable. Parmi les ingrédients que l'on peut protéger et isoler se trouvent :

- Des arômes, des huiles essentielles et des substances aromatisantes volatiles ;
- Des vitamines, comme l'acide ascorbique (vitamine C), le β -carotène (vitamine A)-tocophérol (vitamine E) ;
- Des lipides sensibles à l'oxydation tels que des acides gras polyinsaturés ;
- Des acides et bases alimentaires (acide citrique, bicarbonate de sodium) ;
- Des additifs alimentaires (colorants, conservateurs) ;
- Des bactéries et des enzymes ;
- Des principes actifs pour l'industrie pharmaceutique ;
- Des principes actifs cosmétiques ;
- Des minéraux (sels du calcium ou du fer)[12].

I.1.5. Techniques d'encapsulation

Les différentes méthodes de microencapsulation peuvent être classifiées selon différents critères [12]. Richard et Benoit (2000) proposent quatre manières différentes de classer les méthodes d'encapsulation :

- Les procédés peuvent être classés selon l'emploi ou non de solvant organique, certaines techniques telles que la coacervation complexe utilisant des fluides supercritiques.
- La nature du milieu dispersant peut également servir de base à une classification: il peut être liquide (polycondensation interfaciale, coacervation, ...), gazeux (spray drying, enrobage en lit fluidisé, ...), ou encore à l'état supercritique (séparation de phase, ...).
- La famille à laquelle appartient le composé employé pour obtenir la capsule peut également permettre de classer les modes d'encapsulation : peuvent être utilisés des polymères préformés (coacervation, ...), des lipides (spray congealing, ...), ou encore des monomères (polycondensation interfaciale, polymérisation en milieu dispersé, ...).

➤ Enfin, une dernière classification repose sur la nature du principe selon lequellest réalisée la microencapsulation : on distingue les procédés physico-chimiques, des procédés chimiques et mécaniques.

Ces méthodes, sont récapitulées dans le tableau présenté ci-dessous selon la dernière classification présentée précédemment [12-34].

Tableau I.2: classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé [12-34].

Types de Procédé	Mode d'encapsulation	Gamme de tailles de microparticules obtenue	Type de produit Obtenu
Procédés Chimique	Polycondensation Interfaciale	2-2000 μm	- Microcapsules
	Polymérisation en milieu dispersé par voie radicalaire ou anionique		- Microsphères
Procédés Physicochimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2-1200 μm	- Microcapsules - Microsphères
	Evaporation /extraction de solvant	0.5-200 μm	- Microsphères
	Gélification thermique d'émulsion (hotmelt)		- Microsphères
Procédés Mécanique	Nébulisation/séchages(spray drying)	1-200 μm	- Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200-800 μm	- Microsphères
	Enrobage en lit fluidisé (spray coating)	35-500 μm	- Microcapsuls
	Extrusion/sphéronisation	$\geq 200 \mu\text{m}$	- Microsphères

I.1.5.1. Procédés d'encapsulation chimiques

L'encapsulation par voie chimique consiste en la polymérisation autour de la matière active (pure ou en solution) d'un ou plusieurs monomères conduisant à la formation in situ d'une membrane de protection. Plusieurs types de polymérisation peuvent être envisagés : polycondensation, polymérisation radicalaire ou anionique.

I.1.5.1.1. Polymérisation interfaciale

L'encapsulation par polymérisation interfaciale nécessite la formation d'une émulsion, dans laquelle deux monomères réactifs sont solubles respectivement dans chacune des phases de l'émulsion et où la matière active se trouve dans la phase dispersée [35]. La réaction de polymérisation se déroule alors à l'interface des gouttelettes contenant la matière active (pure, en solution ou en dispersion) créant ainsi la paroi des microcapsules (Figure I.3) [36].

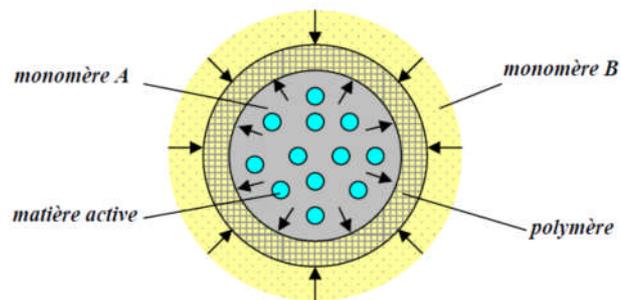


Figure I-3 : Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation (polycondensation) interfaciale.

Ce procédé s'applique à des solutions de matières actives aussi bien liposolubles [37,38] que hydrosolubles [39]. La voie de polymérisation majoritairement utilisée est la polycondensation, permettant notamment la formation de membranes polyuréthanes et polyamides. Les particules obtenues par cette technique ont des tailles comprises entre quelques μm et une centaine de μm .

Les principales limitations du procédé de polymérisation interfaciale sont liées aux possibilités de réaction chimique incontrôlée entre la matière active et les monomères utilisés pour former la membrane, ainsi que la solubilité de la matière active dans le solvant de la phase continue qui peut entraîner sa migration et limiter le taux d'encapsulation. Les

solvants organiques utilisés dans ce procédé sont principalement le cyclohexane, le chloroforme, l'éthylène diamine ou encore le dichlorométhane [37-39].

I.1.5.1.2. Polymérisation en milieu dispersé

Le procédé chimique de microencapsulation en milieu dispersé peut avoir lieu en dispersion, émulsion ou encore en microsuspension [11]. La voie de polymérisation peut être soit anionique soit radicalaire.

De façon générale, le monomère est solubilisé dans la phase continue d'une dispersion (émulsion, suspension), alors que le principe actif se trouve dans la phase dispersée (Figure I.4a). Après amorçage de la réaction de la polymérisation, les polymères formés précipitent à partir d'une longueur de chaînes critique formant ce que l'on appelle les noyaux primaires (Figure I.4b). La précipitation des chaînes polymériques autour du principe actif permet la formation d'une particule finale de type microcapsule (Figure I.4c). Pendant le procédé d'encapsulation par polymérisation en milieu dispersé, un tensioactif peut être utilisé dans la phase continue pour stabiliser les agrégats de polymères et aider à leur précipitation autour des gouttelettes contenant le principe actif.

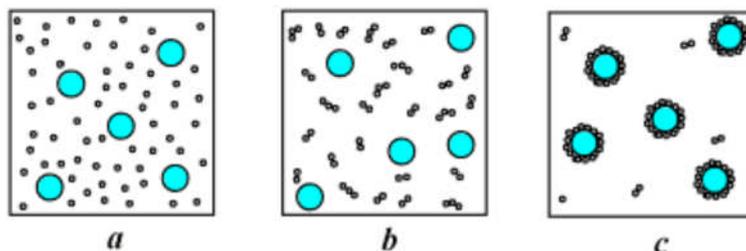


Figure I-4 : Principe du procédé de microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé : (a) matière active dispersée dans la solution de polymères, (b) formation des noyaux du polymère et (c) formation de microcapsule.

Il est important de préciser que pour que la microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé soit efficace, les conditions d'étalement entre les différentes phases doivent être respectées. Pour assurer des conditions d'encapsulation efficaces, il suffit que la tension interfaciale entre la matière active et la phase continue soit supérieure à celle entre la matière active et le coacervat. Les principaux paramètres du procédé déterminant les caractéristiques finales des microcapsules sont :

- l'agitation (mode d'agitation, vitesse, temps) qui conditionne le diamètre moyen et la distribution en taille des particules ;

- la concentration de la solution de polymère qui détermine l'homogénéité de la membrane d'enrobage et la distribution des masses moléculaires de cette membrane ;
- dans le cas de l'utilisation d'un tensioactif, sa nature et la concentration dans le milieu ont une influence sur le diamètre des microcapsules ;

Le plus souvent, cette technique d'encapsulation est utilisée pour enrober les nanoparticules solides, notamment le dioxyde de titane, la silice, l'oxyde de fer (oxyde magnétique) ou encore l'argent [40-43]. Les polymères formés au cours de l'encapsulation sont le polyacrylate, le polystyrène et le polyacrylamide. Les solvants utilisés dans la réaction de polymérisation peuvent être l'éthanol/eau, le méthanol et le cyclohexane. Les tailles des particules obtenues par microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé varient entre quelques dizaines de nm et quelques μm .

Les procédés d'encapsulation chimiques sont largement utilisés dans le domaine phytosanitaire pour la production de microcapsules d'insecticides, d'herbicides et de fongicides avec des membranes de polyamide, polyurée ou polyuréthane et dans le domaine de la biologie pour encapsuler des molécules actives telles que l'hémoglobine, des enzymes et des anticorps [11].

I.1.5.2. Procédés d'encapsulation physico-chimiques

Les procédés physico-chimiques sont basés sur les variations de solubilité et les conditions de précipitation des agents enrobants. Il s'agit par exemple de la précipitation contrôlée d'un polymère en solution, par ajout d'un non-solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation).

Les autres méthodes se basent sur la variation de température de la solution (évaporation du solvant) ou sur le changement d'état, comme solidification, des agents enrobants (gélification thermique d'émulsions).

I.1.5.2.1. Coacervation

Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvatation de macromolécules conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. A l'issue de la coacervation, deux phases seront en présence dans le milieu :

- Le coacervat – riche en polymère et pauvre en solvant ;
- Le surnageant – pauvre en polymère et riche en solvant.

La microencapsulation par coacervation consiste à provoquer la précipitation de la matière enrobante par séparation de phase autour de la matière active. Une particule de type microcapsule est alors formée. Cependant, quand la quantité de matière active dans le milieu est très faible par rapport au coacervat, les particules peuvent s'agréger et donc former une microsphère. Deux types de coacervation sont connus : la coacervation complexe quand la structure du coacervat comprend plusieurs polymères et la coacervation simple quand la matrice est formée d'un seul polymère.

I.1.5.2.2. Evaporation de solvant

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvant [44] repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Cette technique est le plus souvent utilisée dans le domaine de la pharmacie pour la production et la libération contrôlée de médicaments [8].

Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissout dans le solvant organique volatil. Ensuite, la substance active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans une solution organique avec le polymère qui formera la matrice (Figure I.6a).

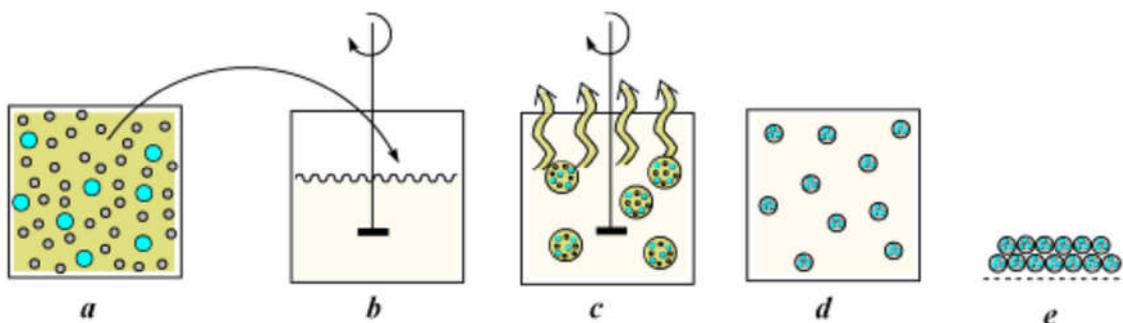


Figure I-5 : Principe du procédé de microencapsulation par évaporation du solvant :

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

I.1.5.2.3. Gélification

Plusieurs matières (polysaccharides, protéines, polymères synthétiques, lipides) en solution peuvent former des gels soit par refroidissement [45], soit par contact avec certains ions chélateurs [46]. Le procédé de gélification se base sur l'encapsulation d'une matière active dissoute ou dispersée dans une solution de matière enrobante ou dans un matériau fondu.

L'ensemble est émulsionné soit dans une phase dispersante où la température est maintenue supérieure à la température de fusion d'enrobage (gélification thermique), soit dans une solution contenant des ions qui provoquent la gélification. Les microparticules de gel formées peuvent être ensuite récupérées par filtration et séchées.

Les avantages que peut apporter ce procédé sont les suivants :

- La possibilité d'obtenir une distribution granulométrique des particules très étroite
- Lorsque des polymères hydrosolubles sont utilisés (par exemple, alginate de sodium [47]), l'encapsulation peut être réalisée à des températures égales ou inférieures à la température ambiante, ce qui est intéressant lorsque la matière à encapsuler est particulièrement fragile ou volatile.

I.1.5.3. Procédés d'encapsulation physico-mécaniques

I.1.5.3.1. Enrobage en lit fluidisé

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives sous forme solide (granules, cristaux). Durant le procédé d'enrobage, il y a formation d'une couche de matrice homogène autour du principe actif donnant aux microparticules obtenues une structure de type capsule [48].

Ensuite, le matériau enrobant est pulvérisé sur cette suspension fluide de particules.

Les gouttelettes de la solution de polymère entrent en contact avec la surface de particules du principe actif et si les conditions d'étalement sont respectées, le polymère s'adsorbe à la surface des particules (Figure I.6b). La couche d'enrobage se forme après plusieurs passages successifs par les zones de pulvérisation et séchage permettant de couvrir la totalité de la surface de la particule par une couche continue et homogène (Figure I.6c).

L'épaisseur de la couche de polymère formée peut être variable de quelques μm à une vingtaine de μm [11].

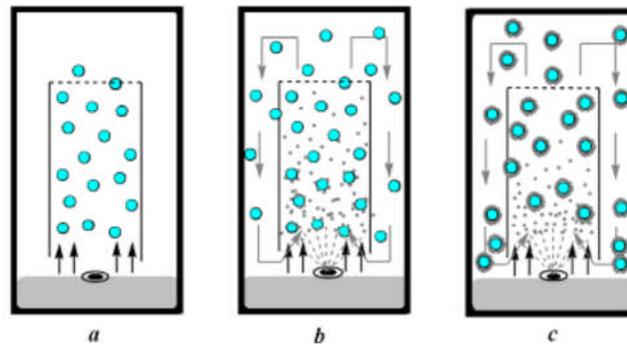


Figure I - 6. Représentation schématique de microencapsulation par méthode d'enrobage en lit fluidisé : (a) matière active "fluidisée", (b) pulvérisation de la solution de matière enrobante et (c) formation des microparticules.

I.1.5.3.2. Extrusion

La technique d'extrusion peut être utilisée pour l'encapsulation de matière active dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de préparer des microcylindres homogènes et réguliers [11,49]. Le produit à encapsuler et le matériau enrobant sont préalablement mélangés. Ensuite, ce mélange est passé à travers une extrudeuse dans laquelle il subit un certain nombre d'opérations: mélange, malaxage, mise en pression, échauffement, détente. La séquence de ces opérations est établie de manière à obtenir une transition d'état de la matière (solide/liquide). Après extrusion, la matière obtenue est découpée en microparticules cylindriques, qui sont ensuite érodées mécaniquement pour rendre leur forme voisine de celle de microsphères [50].

Les principaux avantages de cette méthode sont les suivants:

- Des coûts de transformation faibles et des rendements élevés sans production d'effluents ;
- Les poudres obtenues ont une morphologie dense et sont peu poreuses ;
- Les composés actifs sont protégés par la matrice contre l'oxydation grâce à la formation d'une microsphère dense [51].

I.1.5.3.3. Procédé basé sur la technologie de CO₂ supercritique

Actuellement, de nombreux chercheurs étudient le procédé d'encapsulation basé sur la technologie de dioxyde de carbone supercritique [52-54]. A l'état supercritique, le fluide a des propriétés intermédiaires entre un gaz et un liquide. Selon cette technique d'encapsulation, le principe actif est dispersé dans une solution de matière enrobante dans le fluide supercritique.

L'élimination du dioxyde du carbone permet alors de précipiter les polymères de leur solution et donc de créer un enrobage continu [55].

I.1.5.3.4. Atomisation

Le procédé d'atomisation (ou spray-drying) est un procédé mécanique continu de déshydratation qui permet la transformation de préparations liquides en poudres sèches.

Différentes formes liquides initiales peuvent permettre la microencapsulation de la matière active par atomisation [56,57] :

- l'émulsion – la matière active est émulsionnée dans une solution contenant le matériau enrobant ;
- la solution – la matière active et le matériau enrobant sont solubilisés dans le même solvant;
- la dispersion – des particules solides de matière active sont dispersées dans la solution de matière enrobante ;

I.1.6. Techniques de caractérisation des microcapsules

a. Mesures de taille

Il s'agit de diamètre moyen et dispersion de taille :

- Diffraction Laser (à sec ou en solution) : de 1 μm à plusieurs millimètres ;
- Diffusion dynamique de la lumière / potentiel zêta : de 1 nm à 10 μm [58] .

b. Microscopie

Il s'agit des observations structurales et de surface à savoir :

- Microscopie Electronique à Balayage (MEB) : observations de surface ;
- Binoculaire, microscopie optique, fluorescence [58].

c. Propriétés thermiques et mécaniques

Il s'agit des analyses suivantes :

- Analyse mécanique dynamique (DMA) : Propriétés élastiques, force de rupture, libération induite par la pression (ex. écrasement) ;
- Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) : Profils de libération induite par la température [59].

d. Analyses Microbiologie (bactéries, levures, moisissures)

- Culture des microorganismes (immobilisés ou en suspension)
- Concentration cellulaire, viabilité et taux de survie : au procédé d'encapsulation, en conditions spécifiques (milieu gastrique simulé)
- Etudes de stabilité (températures et humidités contrôlées) [59].

e. Quantification

Le principe actif présent au sein des microparticules est caractérisé par plusieurs grandeurs [60, 61]. La plus commune est le rendement d'encapsulation (*yield* en anglais) qui a pour formule :

$$\text{rendement d'encapsulation} = \frac{m(\text{microsphères obtenues})(g)}{m(\text{polymère + principe actif introduits})(g)} \times 100$$

Il est aussi utilisé la teneur en principe actif (*loading* en anglais) ou taux d'encapsulation, qui est défini comme :

$$\text{teneur en principe actif} = \text{taux d'encapsulation} = \frac{m(\text{actif encapsulé}) (g)}{m(\text{particules}) (g)} \times 100$$

Enfin, l'efficacité d'encapsulation (*encapsulation efficiency* en anglais) est également un paramètre utilisé lors de la réalisation de microparticules :

$$\text{efficacité d'encapsulation} = \frac{\text{masse d'actif encapsulé} (g)}{\text{masse d'actif introduit} (g)} \times 100$$

Du fait de leur structuration, la teneur en principe actif encapsulé peut être très élevée dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90 % (rapport massique). Celles rencontrées dans les microsphères sont plus faibles, de l'ordre de 20 à 35 % au maximum [62].

Il s'agit du dosage, des profils de libération et d'autres analyses ; à savoir :

- Chromatographie / Spectrométrie ;
- Spectroscopies, RMN ;
- Conductivité, pH [59].

I.1.7. Application de la microencapsulation :

La fabrication de capsules renfermant des colorants pour la préparation de papiers permettant la duplication sous faible pression, à la fin des années 1950, est la première application industrielle de la microencapsulation. Puis les recherches dans le domaine de l'encapsulation se sont intensifiées, afin de développer de nouvelles technologies d'encapsulation, d'encapsuler de nouveaux composés, et de proposer de nouveaux matériaux enveloppants, comme par exemple des polymères biocompatibles pour le domaine médical [63].

On trouve désormais des applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines industriels, listés dans le tableau suivant, dans lequel sont également précisés des exemples de composés encapsulés [63-66].

Tableau I.3: application de la microencapsulation dans l'industrie [63-66].

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composés nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...
Détegent	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques
Graphisme et impression	Colorants, pigments, parfums, révélateurs, cristaux liquides, toners, composés photosensibles...
Photographie	Halogénures d'argent, pigments, colorants, composés photopolymérisables, révélateurs pour photographies couleurs, plastifiants...
Electronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs...

I.1.8. Objectif de la microencapsulation

L'objectif de l'encapsulation est de confiner des matériaux ; principes actifs dans un objet particulaire, soit pour les immobiliser, soit pour les protéger, ou soit pour les libérer ou soit pour les fonctionnaliser. Le tableau présente quelques exemples de motivations d'utilisation de l'encapsulation [67].

Tableau I.4 : objectif de la microencapsulation.

Type d'encapsulation	PA	Motivation spécifique
Immobilisation	-Cellules, enzymes -Substances volatiles	-Procédé continu ou accélération du procédé -Allongement de leur durée de vie
Protection	-Cellule, enzymes -Vitamines, huiles insaturées -Aliments, environnement	-Protection contre le lessivage, le cisaillement -Protection contre l'oxygène, la lumière, la chaleur -Élimination du goût, des acides, des enzymes
Relargage	-Matière active ou un de ses sous-produits formés en présence d'un des matériaux encapsulants	-Libération au moyen de la température, d'une force -Libération au cours du temps, -Libération dans certains environnements (acide, basique, hydratés...)
Fonctionnalisation	-Liquides/ gaz -Solides/liquides/gaz -Enzyme et un des matériaux encapsulants	-Les formuler sous formes solides -Les disperser dans des formulations liquides ou sèches -Formulation d'un biocapteur

I.1.8. Choix de la technique appropriée à la Microencapsulation des principes actifs étudiés

Le choix du procédé approprié se base alors sur les propriétés physico-chimiques des principes actifs étudiés et les caractéristiques finales des microparticules souhaitées (le type de microparticule, la taille moyenne, le taux d'encapsulation, la forme finale, les conditions de libération et la cinétique de libération).

Les microparticules désirées doivent assurer la protection de la substance active et d'assurer ainsi sa libération prolongée au contact de la solution d'étude choisie.

En se basant sur les propriétés physico-chimiques des principes actifs sélectionnés dans ce travail, en particulier, leur solubilité dans l'eau et leurs états physiques, nous avons choisi le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant. Le choix du type d'émulsion adapté est fait principalement sur les propriétés de l'agent actif à encapsuler (solubilité). Ce procédé physico-chimique est simple à utiliser et de faible coût.

La faible solubilité de principe actif "Paracétamol /Curcumine" dans l'eau permet de l'encapsuler selon la méthode "Simple Emulsion-Evaporation de Solvant (o/w)".

Le but de ce travail est d'étudier les paramètres clés permettant de maîtriser la microencapsulation de ce principe actif via le procédé d'évaporation de solvant et l'obtention de systèmes de type "Microsphères" à libération prolongée.

Il est nécessaire de passer par un rappel bibliographique détaillé sur ces deux procédés d'encapsulation de la Simple -Evaporation de Solvant.

I.1.9. Microencapsulation Par Evaporation De Solvant

I.1.9. 1. Généralités Sur La Méthode D'évaporation De Solvant :

La technique d'encapsulation par évaporation de solvant est largement utilisée dans des applications pharmaceutiques pour la libération contrôlée du principe actif (médicament) [91-114]. Cette méthode a été développée pour toutes sortes d'applications [88-111]. Elle permet de contrôler la vitesse de libération, d'éviter l'évaporation et la dégradation du principe actif encapsulé, de limiter les pertes.

La phase de solvant organique volatil contenant le polymère matriciel et le principe actif est dispersée dans la phase aqueuse contenant le tensioactif. Le solvant organique en diffusant dans l'émulsion agitée s'évapore et conduit à la formation des microsphères solides constituées du polymère matriciel au quel est mélangé le principe actif.

I.1.9.2. Les étapes principales de la micro-encapsulation par évaporation de solvant

Le procédé de cette méthode repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation.

I.1.9.2.1. "Simple Emulsion-Evaporation de Solvant (o/w)" :

Initialement, le matériau matriciel est généralement un polymère hydrophobe, dissout dans un solvant organique volatil. Ensuite la substance active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans la solution organique, Cette dernière est dispersée dans le milieu aqueux contenant un agent tensioactif sous agitation. Dès que le solvant organique entre en contact avec la phase aqueuse externe, il migre à la surface de l'émulsion où il s'évapore par diffusion. La concentration du solvant organique dans la phase intermédiaire diminue au cours du temps et le polymère commence à précipiter en encapsulant le principe actif (Figure I-7) [93].

Les microparticules sont séparées par filtration et desséchées.

Les microparticules obtenues sont généralement de type matriciel (microsphères). Ce procédé présente quelques limites, car les microsphères fabriquées peuvent contenir des traces du solvant organique.

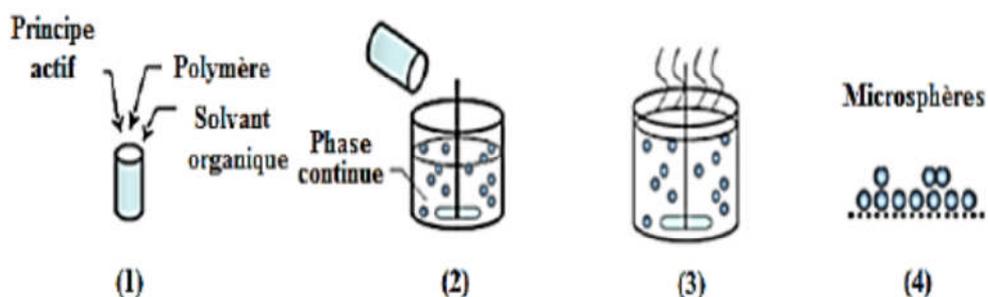


Figure 1-7. Les étapes principales de la microencapsulation par évaporation de solvant.

I.1.9.2.2. Double émulsion-évaporation de solvant (w/o/w) :

Les principales étapes de préparation des Microsphères utilisant des émulsions eau dans huile dans eau (w/o/w) sont montrées :

- ✓ le principe actif est soit dispersé ou dissout dans la phase aqueuse interne ;
- ✓ cette dernière est émulsifiée dans une solution organique du polymère qui formera la matrice. La formation des gouttelettes est causée par une agitation mécanique, par exemple au moyen d'un agitateur à pales ;
- ✓ l'émulsion eau dans huile (w/o) ainsi obtenue est ensuite dispersée dans une phase aqueuse externe résultante en une émulsion eau dans huile dans eau (w/o/w). A nouveau, la formation des gouttelettes est provoquée par agitation mécanique, par exemple au moyen d'un agitateur à pales. Dès-que le solvant organique entre en contact avec la phase aqueuse externe, il diffuse dans cette dernière. Le solvant organique migre ensuite à la surface d'émulsion (w/o/w) par convection et diffusion, où il s'évapore. Ainsi, la concentration du solvant organique dans la phase intermédiaire diminue au cours du temps. Le polymère commence à précipiter, encapsulant alors le principe actif. Les Microsphères sont formées.
- ✓ Par la suite, les Microsphères sont séparées par filtration et séchées.

Le taux de la matière active dans les microparticules obtenues par évaporation de solvant est compris entre 30% et 40% [93] et le rendement d'encapsulation peut atteindre plus de 90%. La taille des Microsphères produites est de 1 à 400 μm .

La méthode d'encapsulation par évaporation de solvant utilise des solvants organiques volatils, tels que le dichlorométhane, l'acétone, le chloroforme, et des couples de solvants comme l'éthanol/toluène (1/4) et l'isopropanol/toluène (1/3). La phase continue est généralement une solution aqueuse de tensioactif ou plus rarement des huiles minérales insolubles dans le solvant de la phase organique.

Le dichlorométhane malgré sa toxicité est le solvant le plus utilisé, car il présente une température d'ébullition faible (39,8 °C). Ce solvant a une solubilité importante dans l'eau (1-3% en masse à 20-25°C) mais la solubilité de l'eau dans le dichlorométhane est de 0,2 % en masse à 20-25°C, ce qui limite la diffusion de l'eau dans les microparticules pendant la formulation.

L'évaporation du solvant a été étudiée pour de différentes conditions (rapport principe actif : paracétamol /curcumine, vitesse d'agitation).

Les propriétés des Microsphères obtenues (taille, surface et structure interne) ont été examinées. L'analyse de la structure et la morphologie des Microsphères par la Microscopie a montré l'effet des différents paramètres sur la taille ,la porosité et la structure des Microsphères obtenues.

I.1.9.3. Les paramètres influençant la microencapsulation par évaporation de solvant:

Plusieurs paramètres influençant les caractéristiques des microparticules (la taille e tla distribution en tailles, la porosité, la teneur en principe actif) préparées par évaporation de solvant ont été déterminés. L'efficacité de ce processus dépend de ces paramètres utilisés, on donnera ci-dessous quelques exemples décrits dans la littérature [104-119] :

a)Effet du polymère:

Différents polymères ont été utilisés pour ce type d'encapsulation. En effet, le polymère choisi dépend du domaine d'utilisation des microparticules. Les polymères utilisés dans la microencapsulation dans le domaine pharmaceutique sont :

- Les protéines naturelles [101] comme l'albumine, le collagène, la gélatine, la fibrine, le fibrinogène, et la caséine.
- Les polysaccharides naturels [65-68] comme la dextrine, l'acide alginique, la chitine et le chitosan.
- Les dérivés cellulosiques [68-79,99]: l'éthylcellulose (EC), Cellulose acétate butyrate (CAB),l'hydroxyléthylcellulose (HEC), l'hydroxylpropylméthylcellulose (HPMC), la méthylcellulose (MC).
- Les polymères synthétiques comme : le poly acide lactide [69], le poly acide(lactide-co-glycolide) [83], le poly (ε-caprolactone) [81,82], et l'Eudragit [58].
- La masse moléculaire des polymères utilisés dans la microencapsulation par évaporation de solvant est un paramètre très important. En effet, l'augmentation de la masse molaire du polymère conduit à l'accroissement de la viscosité de la phase dispersée et de la taille des microsphères, comme montré dans quelques travaux [93-97].

L'Ethylcellulose a été utilisée par plusieurs chercheurs pour l'encapsulation de différents principes actifs par évaporation de solvant tels que la Procaine [105], l'acide Méfenamique [116], l'Ampicilline et l'Amoxicilline [98], l'acide *p*-aminobenzoïque [99].

b) Effet du rapport principe actif/ polymère (PA/Pol.)

Le rapport principe actif/ polymère (PA/Pol) peut influencer la qualité des microparticules préparées par évaporation de solvant. La littérature montre l'augmentation du taux d'encapsulation avec celle du rapport (PA/Pol) [99-108].

c) Effet du solvant organique

Des travaux de recherche réalisés pour étudier l'effet du solvant sur le taux d'encapsulation montrent que les meilleurs rendements sont obtenus avec la précipitation rapide du polymère et la concentration élevée du polymère dans la phase organique [97].

d) Effet de l'interaction entre le principe actif et le polymère

L'interaction entre le principe actif encapsulé et le polymère peut changer le taux d'encapsulation. L'interaction entre le polymère et le principe actif peut être due à des interactions hydrophobes ou hydrophiles. Dans le cas où il existe des interactions ioniques ou hydrophiles, le principe actif sera encapsulé avec un taux important dans les polymères contenant des groupements carboxyliques libres. Dans le cas des interactions hydrophobes, les polymères utilisés donnent des taux d'encapsulation très élevés [113].

e) Effet de la vitesse de rotation

Durant la formation des gouttelettes, la vitesse de rotation des pales influe sur la taille des microparticules. Généralement, en augmentant la vitesse de rotation, la taille des microparticules diminue. Cela peut être expliqué par l'énergie dissipée pour la rupture des gouttelettes qui conduisent à la diminution de la taille des gouttelettes [103-111]

f) Influence de la concentration du tensioactif

L'augmentation de la concentration du tensioactif conduit à la diminution de la taille des microparticules, dû au fait de l'affaiblissement de la tension interfaciale "gouttelettes organiques / phase aqueuse continue" et à la stabilisation de l'émulsion [99-106].

j) Influence de la température

La viscosité de la phase organique et l'évaporation de solvant dépendent de la température. En augmentant la température, la viscosité diminue et la taille des gouttelettes tend à diminuer. A partir d'une certaine température, le solvant s'évapore plus rapidement en entraînant, à l'inverse, l'augmentation de la viscosité de la phase dispersée [102].

I.1.10. Technologie du procédé

Un récent article sur l'état actuel de l'art de préparation des microparticules par extraction/évaporation de solvant a été publié par Hwisa et al [108], soulignant les principaux avantages et désavantages des méthodes utilisées. La microencapsulation par évaporation de solvant est largement utilisée pour l'encapsulation de différents produits pharmaceutiques [99]. L'efficacité de ce processus dépend de plusieurs paramètres dont les solvants utilisés, le rapport principe actif/polymère, la vitesse d'agitation, la solubilité du principe actif et la masse molaire du polymère. Ces paramètres doivent être pris en considération pour développer des systèmes polymériques chargés de principe actif.

I.7.4.5. L'émulsion

L'émulsion signifie un système contenant au moins deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé dans l'autre. On distingue donc une phase dispersée et une phase continue. Si la phase continue est une phase huileuse, c'est une émulsion eau dans huile (W/O, type inverse). Si la phase continue est constituée d'un liquide polaire associé, c'est une émulsion huile dans eau (O/W, type directe) [117].

En général pour préparer une émulsion, il est nécessaire d'avoir au moins : une phase aqueuse, une phase huileuse et un tensioactif et un apport d'énergie mécanique. Le tensioactif ralentit les mécanismes physiques qui conduisent à la séparation de phases et permet une « stabilité » cinétique du système.

Le rôle du tensioactif dans la préparation d'une émulsion est de diminuer la tension interfaciale, et par conséquent de diminuer l'énergie nécessaire pour rompre les gouttes. L'adsorption du tensioactif à l'interface des gouttes permet d'augmenter la « stabilité » du système

I.2. Libération Contrôlée

La libération contrôlée peut être définie comme une méthode par laquelle un ou plusieurs principes actifs ou ingrédients se rendent disponibles sur un site à un moment désiré avec une teneur spécifique [118].

Beaucoup d'études ont essayé de mieux comprendre les effets qui contrôlent la libération des arômes à travers des matrices alimentaires complexes [119]. La physico-chimie de la libération des molécules aromatiques a été étudiée par Taylor (1998).

Ces techniques de libération contrôlée sont surtout utilisées en pharmacie, en cosmétique et en industrie alimentaire.

I.2.1. Concept de libération modifié

Le rapport entre la quantité de principe actif administrée et celle qui est effectivement utilisée au niveau de la zone à traiter définit la biodisponibilité du principe actif.

Cette notion a toujours constitué une préoccupation majeure pour le domaine biomédical. Une partie des recherches menées pour améliorer cette biodisponibilité réside dans l'étude de la vectorisation de principes thérapeutiques [120]. Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (drugdelivery system des anglosaxons) qui suit les étapes classiques du système LADME [121].

I.2.2. principe de la pharmacocinétique

I.2.2.1. Qu'est ce que la pharmacocinétique

La pharmacocinétique est une modélisation qui, à partir de données expérimentales et de paramètres tels que la clairance et le volume de distribution, permet d'étudier le devenir du médicament dans le corps [123].

Elle permet d'orienter :

- le choix des voies d'administration ;
- l'adaptation des posologies ;
- le choix de l'intervalle thérapeutique [124].

I.2.2.2. Etape de modélisation de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie la distribution dans le temps d'un médicament et de ses métabolites dans les différents compartiments du corps (sang, liquide interstitiel, cellule) ainsi que son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination [124].

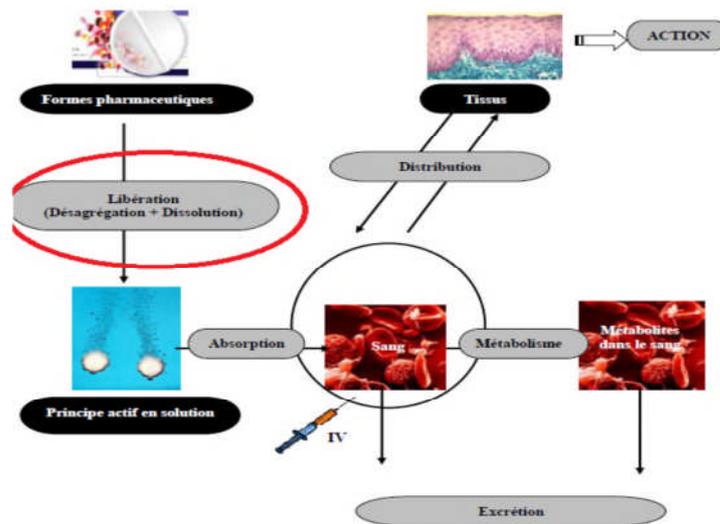


Figure I-8: étapes de modélisation pharmacocinétique LADME [123].

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (drug delivery system des anglo-saxons) qui suit les étapes classiques du système LADME [124].

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et soulager le malade rapidement.

Pour se faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées [124].

I.2.3. Concept de libération prolongée ou modifiée

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de

l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement. La libération prolongée est basée sur deux principes [125] :

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

a. 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 [126].

Généralement, une libération modifiée permet d'avoir une action modifiée. Ceci n'est pas toujours vérifié surtout pour la voie orale : un principe actif libéré par petites fractions peut être soumis à une dégradation intense par le foie [127].

b. Profil de libération

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique à un temps de demi-vie plasmatique court (inférieur à 2h), ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée. Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non-respect de la posologie. Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [128].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12hsuivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement [128].

I.2.4. Mécanisme de libération du principe actif à partir des microcapsules

Une particule se caractérise par sa taille et sa distribution de taille, sa forme, sa porosité, ses propriétés mécaniques et thermiques, sa tension de surface, sa mouillabilité, son potentiel zêta, son degré de gonflement de la surface [129].

Les propriétés dépendent du procédé d'encapsulation. Nous reviendrons sur l'influence de ces différents paramètres un peu plus loin.

Les principaux paramètres gouvernant les propriétés de ces systèmes sont :

- les paramètres du milieu extérieur : la température [130], le pH [131], l'humidité,
- les paramètres intrinsèques à la phase encapsulée : la solubilité, la température d'ébullition et de fusion.
- les paramètres intrinsèques à la membrane (ou matrice) : la structure chimique du polymère, sa masse molaire [132] et sa cristallinité ainsi que l'épaisseur et la porosité de la membrane [133].

D'autre part, selon le procédé d'encapsulation et la morphologie de la particule, le taux d'encapsulation varie entre 20 et 35% pour les sphères et peut être supérieure à 85% dans le cas de capsules [134]

Le taux d'encapsulation (loading) est défini comme ci-dessous :

$$L(\%) = \frac{m_{\text{principe actif encapsulé}}}{m_{\text{particule}}}$$

En fonction de leur application, il est possible de classer les particules en deux catégories : les systèmes à libération provoquée et les systèmes à libération contrôlée et prolongée (figure I.9).

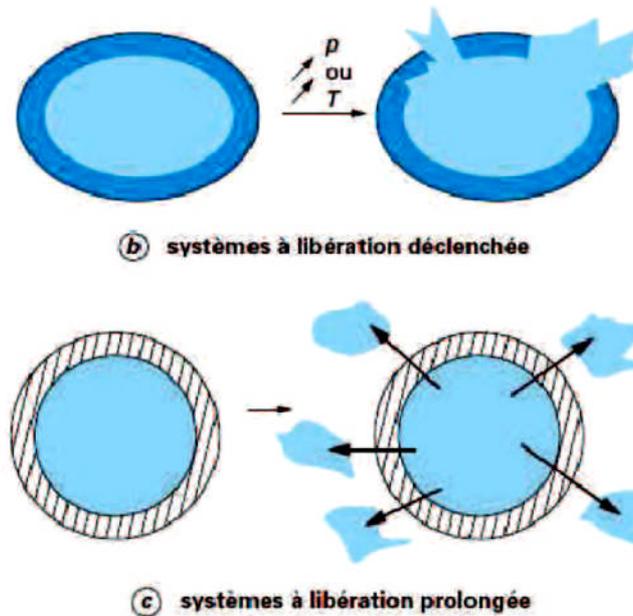


Figure I-9: Schéma des deux différents types de libération pour les microparticules [135].

- **Les systèmes à libération provoquée** : ce sont généralement des capsules dont le contenu est libéré brutalement par rupture de la membrane ayant une faible perméabilité. La rupture est déclenchée par une variation de température, de pH, une dégradation enzymatique de la membrane ou une pression mécanique ou osmotique [136].
- **Les systèmes à libération contrôlée et prolongée**, dans lesquels le principe actif est libéré par diffusion à travers la membrane en suivant les lois de Fick. Dans ce cas-la, la matrice ou la membrane est perméable [137] ou elle se dégrade, se dissout au cours du temps [138] (érosion, gonflement).

Les profils de libération peuvent être très différents selon les caractéristiques de la particule telles que la morphologie (capsule ou sphère), la taille, la structure et l'épaisseur de la membrane ou de la matrice, la localisation du principe actif. Ils dépendent aussi du milieu environnant.

I.2.5. Modèles théorique du mécanisme de libérations de principe actif

La libération du principe actif a travers une matrice polymérique est généralement régit par trois mécanismes. Ils sont fortement dépendants de la nature de principe actif, et plus particulièrement des propriétés structurales du polymère tel que son taux de gonflement, vitesse de gélification et son comportement dans les fluides physiologique.

A. Diffusion Fickienne

Où le principe actif diffuse à travers les chaînes macromoléculaires du polymère, due à l'existence d'un gradient de concentration du PA entre la matrice et le milieu dans lequel elle se trouve. Les modèles d'ordre 0 et 1 sont ceux qui représentent le mieux les profils de la cinétique de libération du principe actif en fonction du temps pour les formes conventionnelles. L'équation qui régit cette libération est fondée essentiellement sur le modèle de diffusion de Fick décrit par l'égalité qui suit entre le terme de variable temps et le terme de variable spatiale:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_c \frac{\partial C}{\partial x} \right] \quad \text{2ème Loi de Fick}$$

Les solutions de l'équation correspondent aux modèles qui suivent :

a. Modèles d'ordre 1 ou de Wegner

Le modèles d'ordre 1 (le rapport de concentration varie exponentiellement en fonction de N temps) est celui qui représente le mieux les profils de la cinétique de la libération de PA en fonction de temps, exprimés respectivement par les deux équations suivantes :

Tel que : **M0**, **C0** et **Q0** : sont la quantité ou la concentration ou le pourcentage massique du PA initialement à **t0** dans la forme, ou bien à t_{∞} (maximales), ordre 1 (le rapport de concentrations varie exponentiellement en fonction du temps , équation de Wagner)

$$\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = (1 - e^{-kt}), \text{ ou bien}$$

$$Q_t = 100 (1 - e^{-kt})$$

La forme logarithmique linéaire en fonction du temps :

$$\ln\left(1 - \frac{C_t}{C_\infty}\right) = \ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln(100 - Q_t) = -kt$$

$$Q_\infty = Q_{\max} \rightarrow 100\%$$

b. Modèle d'Higuchi

Higuchi a développé des modèles décrivant la libération des PAS solubles et peu solubles incorporés dans des matrices solides. Le PA est libéré par diffusion à travers le réseau poreux créé par le solvant, qui est la seule étape limitante du mécanisme. Pour celui-ci, le rapport des concentrations varie linéairement en fonction de $t^{1/2}$. L'équation du modèle cinétique peut s'écrire globalement ainsi :

k_H : est la constante cinétique d'Higuchi

$$\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = k_H t^{1/2} \text{ ou bien}$$

$$Q_t = k_H t^{1/2}$$

Avec la linéarisation à l'échelle logarithmique ;

$$\ln\left(\frac{C_t}{C_\infty}\right) = \ln\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln k + 1/2 \ln t ; \text{ ou bien } \ln(Q_t) = \ln k' + 1/2 \ln t$$

c. Modèle de Weibull ou de la fonction RRSBW

Lorsque le profil s'écarte sensiblement du cas idéal d'ordre 1 aux temps faibles, du à un ralentissement au départ du relargage du PA. Ainsi, l'équation varie exponentiellement en fonction du temps, mais elle comporte aussi un coefficient de forme ou de sigmoïcité β . Elle peut s'écrire de la manière suivante :

$$\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta} \right); \text{ ou bien}$$

$$Q_t = Q_\infty \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^\beta} \right)$$

Où,

t_0 : temps initial ; t_D : temps correspondant à un pourcentage de 63,2% de PA dissout. .

β : est le facteur de sigmoïcité. Il est compris dans l'intervalle 0.42-0.59. Pour nos calculs, on

peut prendre soit la valeur minimale (0,42), ou maximale (0,59), ou bien la moyenne c-à-d 0,50.

La valeur retenue est celle qui vérifie le plus le modèle après linéarisation de l'équation en mettant deux fois au logarithme la précédente équation, tel que :

$$\ln \left[-\ln \left(1 - \frac{C_t}{C_\infty} \right) \right] = \ln \left(\frac{t-t_0}{t_D} \right)^\beta = +\beta \ln (t - t_0) - \beta \ln t_D = f(\ln t) ;$$

est linéaire en fonction de t (si $t_0 \rightarrow 0$). β est la pente de la droite et $\beta \ln t_D$ est l'intersection de la droite avec l'axe des ordonnées.

B. Modèle d'ordre zéro (modèle non fickien)

Il est appliqué aux formes à libération modifiée de type matriciel inerte avec des PAs peu solubles qui ne se désagrègent pas (la surface du comprimé ne change pas). Ces formes libèrent le produit sur une grande période de temps à quantités égales. L'équation du modèle :

Ordre zéro (le rapport de concentrations est proportionnel au temps et linéaire en fonction de (t)

$$\frac{C_t}{C_\infty} = \frac{M_t}{M_\infty} = k_0 t, \text{ ou bien}$$

$$Q_t(\%) = k_0 t$$

C_t et C_∞ , sont respectivement les concentrations du PA libéré au temps t et à saturation (équilibre), M_t et M_∞ leurs masses ou quantités en mg correspondantes. Q_t , est le taux de PA dissous à t ; K_0 et k_0 : les constantes cinétiques

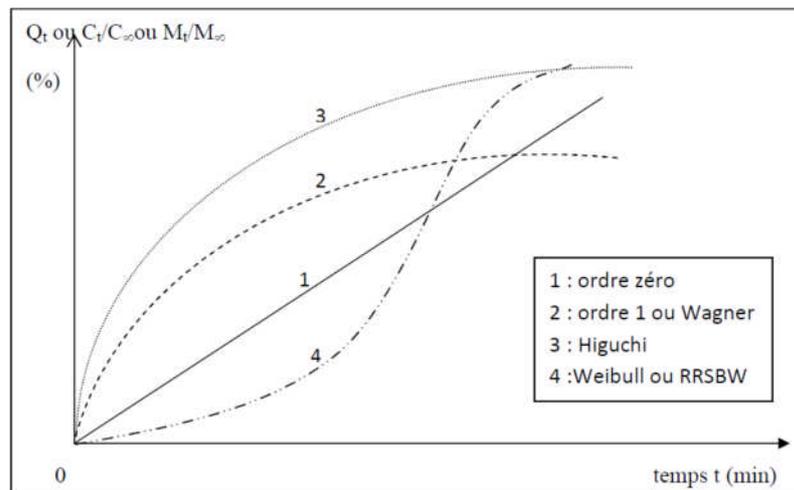


Figure I-10: Profils des cinétiques de dissolution de modèles fickiens et d'ordre zéro.

La (figure I.10) donne les allures générales des modes de relargage dans l'eau pour les systèmes à libération prolongée. Ceux-ci sont avant tout gouvernés par les caractéristiques physico-chimiques du système : type de polymère utilisé et processus de fabrication.

Ainsi, les profils de libération par diffusion passive à travers la membrane ou la matrice polymère (loi de Fick) peuvent être différents.

Pour les capsules (Figure I.11), on peut obtenir des cinétiques de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 (profils A et D de la figure) selon la solubilité du principe actif dans l'eau. La cinétique d'ordre 0 peut être modifiée au tout début de la libération :

- soit par un effet de «burst» qui, à cause de la présence de principe actif dans la membrane, augmente la vitesse de libération aux temps courts (profil B).
- soit par un temps de latence correspondant au temps nécessaire pour que le principe actif diffuse à travers la membrane avant d'atteindre le milieu extérieur (profil C).

Pour les microsphères, la cinétique de diffusion du principe actif à travers la matrice obéit à la loi d'Higuchi (profil E). Il montre, en utilisant le modèle planaire sous sa forme simplifiée, que la quantité de principe actif libère est directement proportionnelle à la racine carrée du temps.

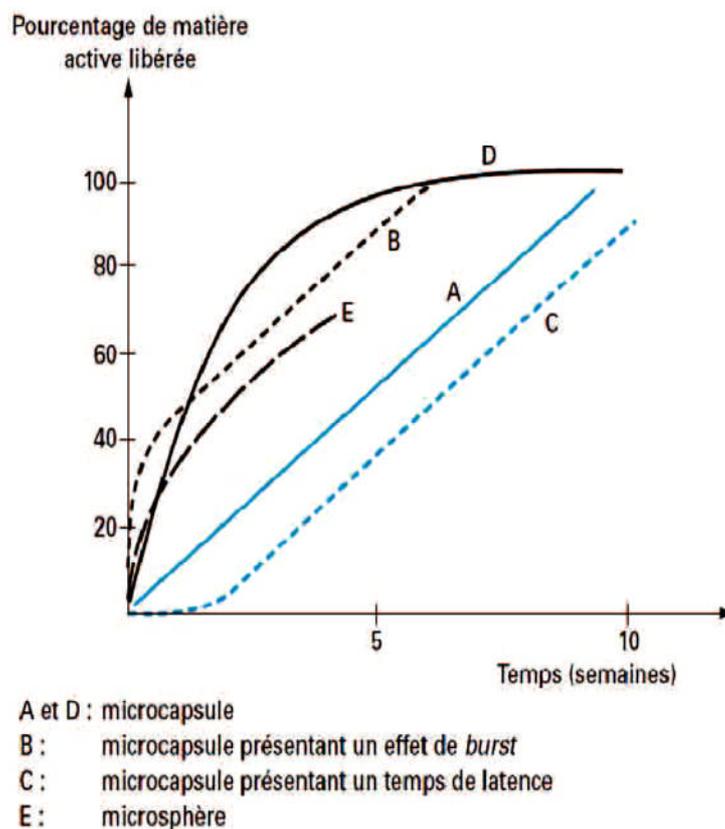


Figure I-11: Profils de libération obtenus à partir de différents types de particules

I.2.6. Paramètre influençant la libération d'un principe actif

Il est à noter que les paramètres influençant la libération d'un PA encapsulé sont :

- Solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la membrane polymérique ;
- Taux d'encapsulation ;
- Interaction chimique entre le PA et polymère (qui doivent être minimisées) ;

- Caractéristique morphologiques du système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme) ;
- Caractéristique du polymère telles que le poids moléculaire présentent une porosité plus élevée que celles des polymères) a haut poids moléculaire, d'où une cinétique de libération plus rapide et plus élevée.

I.3. Acétaminophène

I.3.1. Définition

L'acétaminophène ou le paracétamol est un produit pharmaceutique largement utilisé comme analgésique (traitement de la douleur) et antipyrétique (traitement de la Fièvre). Plusieurs médicaments commercialisés sont à base de paracétamol tels que : Doliprane, Efferalgan, Expandol, Paralgan, ...etc. Il est généralement disponible en comprimés de 500 mg, et également disponible sous forme soluble (sachets, comprimés effervescents).



Figure I-12 : Gélules de paracétamol, l'une des nombreuses formes galéniques proposée en vente dans les pharmacies.

Le paracétamol est désigné par l'acétamidophénol, l'acétyl-aminophénol, l'hydroxy-4-acétamilide, le parahydroxy-acétanilide ou encore le N-acétyl-paraaminophénol. La dénomination recommandée par l'organisation mondiale de la Santé (O.M.S) est le «PARACETAMOL », mais au National Formulary 13 (U.S.A), Figure l'appellation :

l' « Acétaminophén ».

Le nom paracétamol vient de la contraction de **para-acetyl-amino-phénol**.

L'acétaminophén quant à lui provient de N-**acetyl-para-aminophenol**.

Sa disponibilité sans ordonnance en pharmacie, son efficacité, ainsi son coût, font de lui l'antalgique et l'antipyrétique le plus utilisé.

Cependant, des effets secondaires toxiques ont été observés avec des doses supérieures ou égales à 4 g.

Récemment, l'Administration américaine pour la santé et l'alimentation, la FDA, a émis un avis mettant en garde contre la toxicité potentielle du paracétamol sur le foie. Lorsque la molécule est administrée sur de longues périodes, les doses efficaces (quatre grammes par jour) se rapprochent des doses toxiques. Ces doses sont susceptibles de provoquer des lésions hépatiques permanentes pouvant être fatales, surtout pour les sujets dont les fonctions hépatiques sont altérées, comme l'alcoolisme). Ainsi, dans les traitements de longue durée, la différence pourrait être tenue entre les doses efficaces et les doses toxiques. [139]

I.3.2. Historique

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule appelée acétylaminophénol. Ce composé reconnu pour ses propriétés antipyrétiques. En 1886, le professeur Adolf Kussmaul de l'université de Strasbourg étudie l'effet antiparasitaire du naphthalène. Ses deux jeunes assistants Arnold Cahn et Paul Hepp, à court de produit pour les expériences, décident de se ravitailler auprès d'un pharmacien de Strasbourg qui leur donne par erreur de l'acétanilide à la place du naphthalène [140]. En reprenant leur étude, ils sont intrigués par les effets antipyrétiques obtenus par ce nouveau produit.

C'est donc grâce à une erreur providentielle que les propriétés de l'acétanilide contre la fièvre sont découvertes [141]; ses propriétés antalgiques seront découvertes un peu plus tard, l'acétanilide est l'ancêtre de la phénacétine [142].

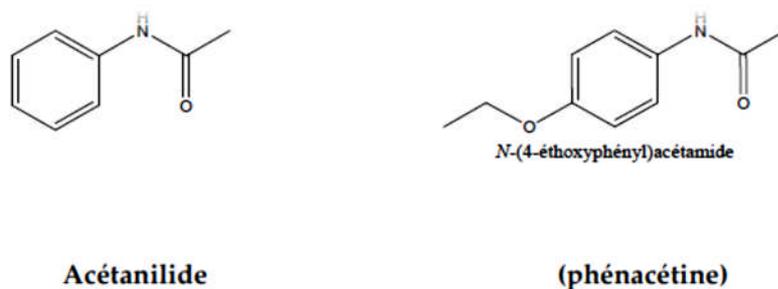


Figure I.13: Formule chimique de l'acétanilide et de la phénacétine [142].

De nombreux médicaments ont été synthétisés pour essayer d'améliorer le phénacétine et dès 1893 Joseph Von Mering fait le paracétamol [143], qui était moins toxique [144-147].

Néanmoins, ce n'est qu'en 1930 que la molécule fut commercialisée sous le nom de **paracétamol**. Ce dernier a été un temps abandonné par crainte de toxicité rénale.

En 1953, le paracétamol a été commercialisé par Sterling-Winthrop, et promu comme préférable à l'aspirine, car il était sûr de prendre pour les enfants et les personnes souffrant d'ulcères.

Au fil des années, le paracétamol devient le médicament antalgique et antipyrétique le plus utilisé et le plus populaire dans le monde entier et ouvre la voie de l'automédication dès 1970 du fait de sa grande innocuité.

I.3.3. Structure et propriétés physico-chimiques

Le paracétamol se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche- inodore, de saveur amère [148]. Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène, abrégé NAPAP (Figure I.14).

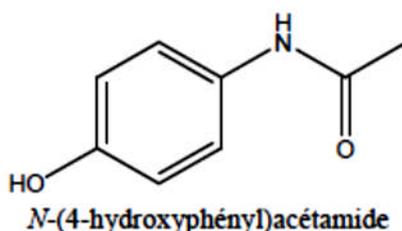


Figure I-14: Formule chimique de l'acétaminophène [149].

C'est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques. Elle est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para. Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, le cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote et l'orbitale p du carbone du carbonyle forment un système conjugué (possibilité de mésomérie) [149].

Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomères.

- La Formule brute du paracétamol est $C_8H_9NO_2$, sa masse molaire est de 151,2 g/mol, son Point de fusion est à 168-172°C.

- Sa solubilité dans l'eau froide est de 1,43 g/100cm³ mais il est beaucoup plus soluble dans l'eau chaude (5 g/100 cm³) et dans l'éthanol (14g/100cm³) [150]. Il est très peu soluble dans des solvants organiques tels que l'éther et le chloroforme [151].
- Il possède une longueur d'onde maximum d'absorption dans l'U.V à 257nm [152].
- Le paracétamol est peu liposoluble (peu solubles dans les corps gras) et reste stable jusqu'à 5 ans dans les conditions normales de stockage, (15°C à 25°C) à l'abri de la lumière [153-154].
- C'est un acide faible par son pKa est de 9,5 à 25°C; ainsi, le paracétamol se retrouve sous sa forme ionisée (Figure I.15) dans l'estomac et l'intestin grêle ce qui facilitera son absorption à ce niveau.

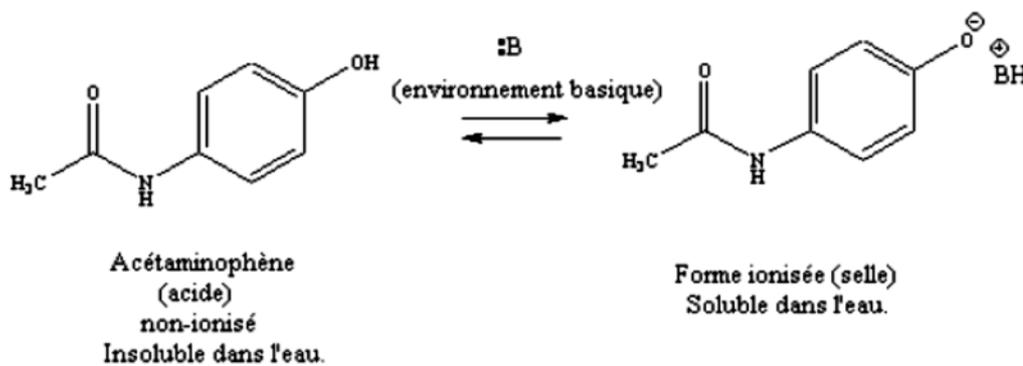


Figure I-15: la forme ionisée de l'acétaminophène [155].

I.3.4. Indications

Le paracétamol est le substitut par excellence de l'aspirine. En thérapeutique, il est utilisé principalement pour ses deux propriétés, antalgique et antipyrétique, comparables à celles de l'aspirine. Mais, contrairement à l'aspirine, le paracétamol est dénué d'activité anti-inflammatoire.

➤ Traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique

Le paracétamol est utilisé principalement dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée [156]. Il est très efficace dans les douleurs postopératoires, dentaires, d'origine gynécologiques, de céphalées y compris pendant la grossesse [157].

➤ **Traitement symptomatique de la fièvre**

Le paracétamol constitue le premier et le meilleur antipyrétique, en particulier chez les enfants. Il agit sur la fièvre qui peut provoquer, dans certains cas, des convulsions hyperthermiques [158].

I.3.5. Toxicité

➤ **La toxicité Hépatique**

L'hépatotoxicité du paracétamol apparaît lorsqu'il y a un surdosage. Le foie subit alors des dommages plus ou moins importants selon la quantité de paracétamol absorbée.

L'intoxication au paracétamol peut entraîner une hépatite avec de graves lésions du foie (cytolyse hépatique), qui peut conduire à une nécrose dans les cas les plus graves [159].

Une transplantation du foie est souvent nécessaire si les dommages sont sévères [160].

➤ **La toxicité rénale**

Le surdosage du paracétamol, peut entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal [161-162].

➤ **Allergiques**

L'allergie au paracétamol peut se manifester par des troubles respiratoires, de l'hypotension associée à des troubles digestifs [163].

Il a déjà été reporté dans la littérature quelques rares cas d'éruption cutanée, localisée au niveau du cou ; sans gravité, et cesse dès l'interruption du traitement [164].

4. Curcuma

I.4.1. Introduction

Le curcuma, *Curcuma longa* L, est une plante appartenant à la famille des Zingiberaceae. Il est cultivé sous les tropiques, précisément en Inde et en Asie du Sud-est.

Les racines du curcuma (rhizome) sont la partie utilisée de la plante en tant qu'épice alimentaire pour renforcer la saveur des aliments et les conserver, et comme colorant des aliments et des textiles. On l'utilise depuis des siècles en médecine traditionnelle Indienne et Chinoise.

Le constituant le plus important et la plus étudiée du curcuma est la curcumine. Elle a été isolée en 1815, cristallisée en 1870 [144], et synthétisée en 1910 par Lampe [165].

I.4.2. Etymologie

Le terme « CURCUMA » est d'origine Irano-Indienne. Il dérive du sans critkartouma qui a donné kurkum en Perse, kourkoum en arabe et curcuma en latin.

langue française C'est le « Curcuma » et en anglais il est connu sous le nom de turmeric. Notons que sa couleur jaune intense le nomme safran des Indes [166]. De même, son nom chinois jianghuang, signifie gingembre jaune [167].

I.4.3. Historique

Le curcuma fait l'objet d'échanges commerciaux depuis tellement longtemps [168].

Son emploi, en Asie, en Afrique et au Proche et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans. Dès cette époque, le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent décoloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde. De même cette substance a servi dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicaments [169].

Vers 2600 av J-C, Sheng Nung mentionne le Curcuma dans le traitement des douleurs rhumatoïdes [170].

Du monde asiatique, il passe par la voie commerciale en Grèce. Au cours du Moyen Age, les marchands arabes introduisent largement ce curieux produit.

I.4.4. Description de la plante

Curcuma longa L. est une plante vivace atteignant un mètre de longueur (figure I.16).

Les rhizomes principaux de forme ovoïde fournissent le curcuma rond et les secondaires fournissent le curcuma long. Ces derniers sont d'une couleur jaune orangé en section, gris brunâtre en surface [171].



Figure I-16 : Dessin représentant la plante entière [172].

Une odeur aromatique se dégage après section du rhizome.

Le rhizome moulu est constitué de grandes cellules teintées en jaune, contenant des grains d'amidon et des masses granuleuses jaunes [173] (Figure I.17).



Figure I-17 : Aspect microscopique de la *Curcuma longa*, L. [174].

I.4 .5. Structure et propriétés chimiques

Le curcuma renferme 2 à 6% d'huile essentielle et 45 à 55% d'amidon, ces huiles lui confèrent son arôme [175].

Les constituants actifs du curcuma sont les curcumanoides qui lui donnent la couleur jaune vif. Ces derniers sont la curcumine (70-75%), la deméthoxycurcumine (15-20%) et le bisdeméthoxy-curcumine (3%)[176] (Figure I.18); ces composés forment 3 à 6% de la poudre du curcuma.

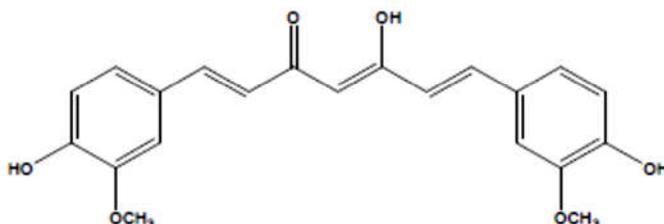


Figure I-18: Structure chimique de la curcumine :

1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxy-phényl) hepta-1,6-diène-3,5-dione [177].

Curcuminodes	R1	R2
Curcumine	OMe	OMe
Deméthoxycurcumine	OMe	H
Bis-deméthoxycurcumine	H	H

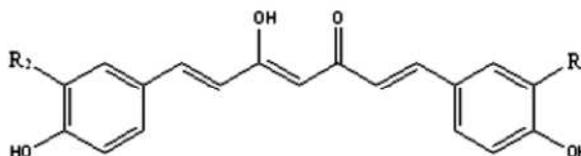


Figure I-19 : Structure chimique des curcuminoides [178].

La curcumine est insoluble dans l'eau et l'éther mais soluble dans l'éthanol, le diméthylsulfoxyde et l'acétone. Elle a une formule moléculaire $C_{21}H_{20}O_6$, un poids moléculaire de 368,37 g/mol, et un point de fusion de 183°C.

En spectroscopie UV-Visible, la curcumine présente une longueur d'onde maximum dans le méthanol à 430 nm et dans l'acétone entre 415 à 420 nm [179].

À pH acide, la curcumine est jaune brillante et à pH basique, elle est rouge (Figure I-20).

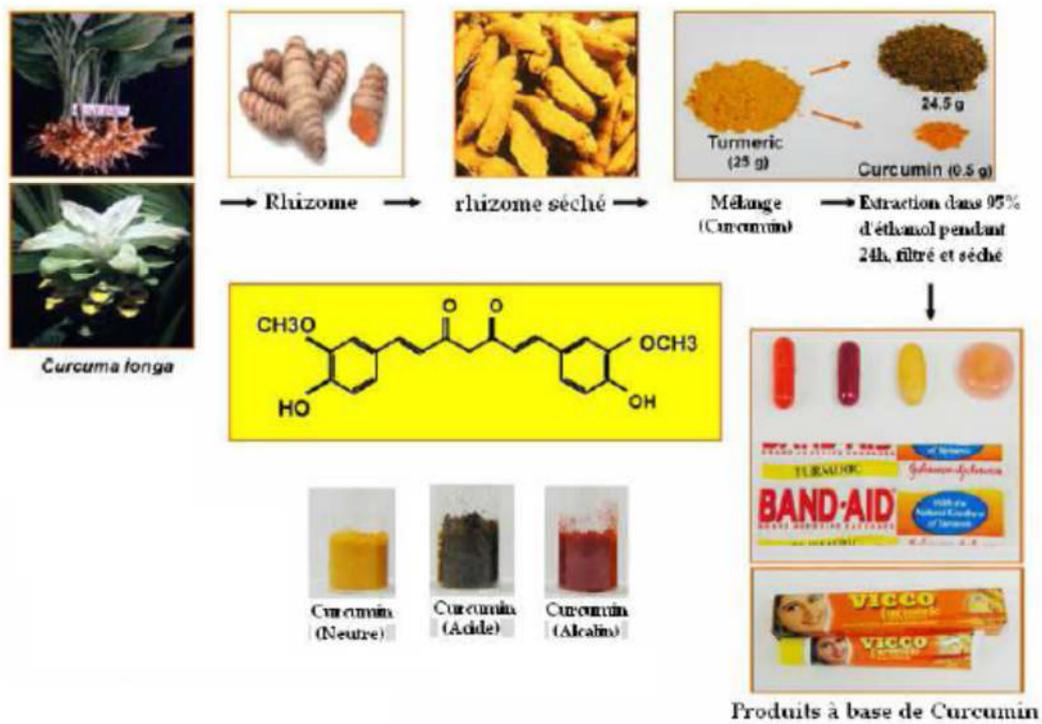


Figure I-20: Isolement, extraction, structure, usages et changement de couleur en fonction du pH [180].

La forme énolique de la curcumine (Figure I-21), lui donne une importante capacité à capter les radicaux libres [181].

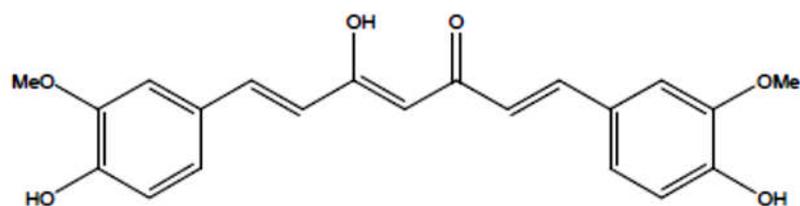


Figure I-21 : La forme énol de la curcumine [182].

I.3.6. Propriétés pharmacologiques

Puisque la curcumine est la molécule la plus active du Curcuma, la plus part des recherches étudient son efficacité et son potentiel thérapeutique.

➤ **Activité anti-inflammatoire**

La curcumine démontre des activités anti-inflammatoires directes [183-187].

Les propriétés anti-inflammatoires aiguës de la curcumine sont plus importantes que celles de la Cortisone et le phénylbutazone [188], avec l'avantage qu'elle n'est pas toxique.

Pour une inflammation chronique, son efficacité est de 50% [189].

➤ **Activité anticancéreuse**

La curcumine est un agent anticancéreux important [190-191], en inhibant la croissance des cellules tumorales [192] et neutralisant les radicaux libres [193-194].

Garcea G et son équipe [195] ont démontrés que la curcumine apporte une protection efficace contre les lésions par les radicaux libres.

➤ **Activité contre les lésions hépatiques**

La curcumine améliore les lésions hépatiques aiguës et subaiguës [196-197], ainsi que l'hépatotoxicité due au paracétamol [198].

Une étude récente [199], montre que la consommation alimentaire diminue la progression des maladies du foie.

➤ **Activité contre la maladie d'Alzheimer**

La curcumine, protège le cerveau contre des dommages neuronaux [200].

➤ **Baisse du niveau de cholestérol**

La curcumine a démontré in vivo sa capacité à diminuer les taux de cholestérol total [201-202].

➤ **Activité anti-parasiteuse**

La curcumine a un effet cytotoxique sur les infections intestinales par inhibition la croissance du parasite [203], tel que *Leishmania amazonensis* [204], *Toxocaracanis* [205], *Candida albicans* [206], *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *Fusariummoniliforme* et *Penicilliumdigitatum* [207].

➤ **Activité antivirale**

La curcumine a une certaine activité anti-virale contre le virus HIV [208].

➤ **Activité antibactérienne**

Araujo [209] rapporte que la fraction huileuse de **Curcuma longa** et la curcumine suppriment la croissance de plusieurs bactéries comme **Streptococcus, Staphilococcus, Lactobacillus...**

Quelques signes positifs face à des mycobactéries non tuberculeuses, telles que *M. smegmatis*, *M. terrae*, *M. simiae*, *M. kansasii*, *M. szulgai* [210].

➤ **Action sur le système cardiovasculaire**

Le curcuma a un bon effet cardio-protecteur [211].

I.4.7. Etude pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la curcumine ont été largement étudiées [212-216]. Ils ont montré que la plus grande partie a été excrétée dans les selles, ce qui suggère une absorption pauvre.

Une étude de PERKINS S et son groupe a permis de conclure qu'une dose de 1,6 gde curcumine est nécessaire pour être efficace chez l'homme [217].

Comme le montrent toutes ces études, la curcumine possède une pauvre biodisponibilité, ce qui pose problème lors de l'absorption.

Pour améliorer cette biodisponibilité les chercheurs ont testés de nombreuses techniques, nous n'en citerons que quelques-unes :

➤ **L'usage de la chaleur**

Kurien et Scofield ont démontré que la solubilité de la curcumine peut être améliorée 12 fois en faisant bouillir pendant 10 min dans de l'eau [218].

➤ **L'usage de la pipérine**

Shoba et al, et Anand et al, ont démontrés que l'utilisation de la pipérine (trouvé dans le poivre noir) augmente la biodisponibilité de la curcumine chez les rats de 154%, et de 2000% chez l'Homme [219], aucun effet indésirable n'aurait été noté (Figure I.22).

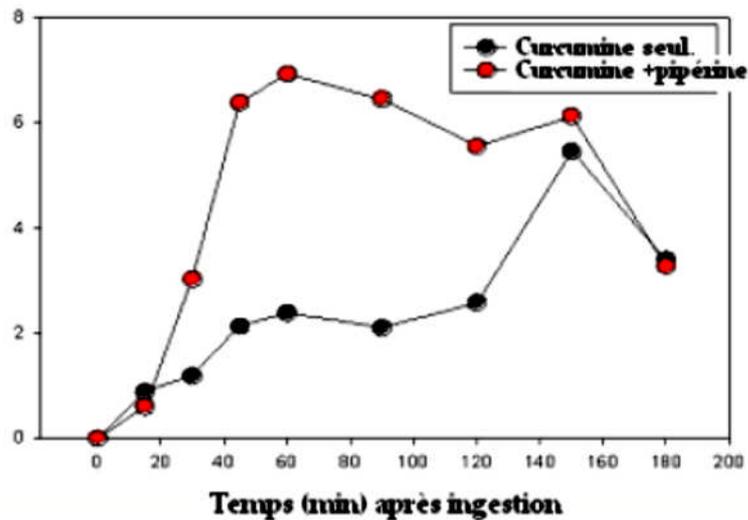


Figure I-22 : La pipérine augmente la biodisponibilité de la curcumine chez l'homme [220].

➤ **Solubilité par formation des complexes, nanoparticules**

Manju, et Sreenivasan [221] ont conjugués du curcumine avec des nanoparticules d'or solubles dans l'eau. La curcumine a été conjugué à l'acide hyaluronique (HA) pour obtenir un conjugué soluble dans l'eau (HA-Cur).

Bisht et son groupe [222] ont montrés que la nano-encapsulation de la curcumine rend complètement soluble dans l'eau (figure I.23).

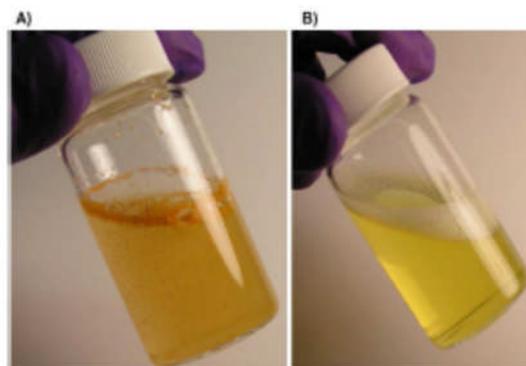


Figure I-23 : A) la curcumine dans l'eau; B) nanoparticules de la curcumine dans l'eau [223].

Conclusion

Parmi les techniques de microencapsulation existantes la microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple reste l'une des plus utilisée pour les principes actifs hydrophobes car elle ne nécessite pas de matériel spécifique et utilise des conditions opératoires douces (température et pression ambiante généralement). Cet état de la littérature démontre que chaque paramètre de formulation et du procédé impacte les propriétés des microparticules résultantes modifiant ainsi le profil de la cinétique de libération. La maîtrise du procédé de microencapsulation est notamment dépendante de plusieurs facteurs incluant les natures chimiques du principe actif et du polymère enrobant, la viscosité de la phase organique, le ratio principe actif/polymère, la vitesse d'agitation, la cinétique d'évaporation du solvant et l'utilisation d'agents stabilisants. La réalisation de particules suivant le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple nécessite donc de prendre en considération de nombreux facteurs afin d'obtenir des particules conformes.

Par conséquent, nous avons pensé à travailler avec un produit naturel disponible, le curcuma et l'ajouter au paracétamol.

Des mesures, de photométrie l'UV-Visible, ont montrées que cet amalgame peut constituer un bon matériau organique ayant des propriétés d'un semiconducteur.

L'acétaminophène est largement étudié et son emploi est connu. Il est l'antalgique et l'antipyrétique le mieux toléré par l'organisme, qui l'élimine sans aucun danger en cas des doses thérapeutiques recommandées.

Les effets secondaires sont d'ordre digestif et allergique. Toutefois des doses excessives de paracétamol peuvent entraîner une nécrose hépatique, ou même rénale.

Malgré une faible biodisponibilité, l'activité thérapeutique de la curcumine contre diverses maladies est prouvée une grande efficacité [128].

Nous avons fait une étude caractéristique de ce nouveau matériau organique acétaminophène/curcumine.

Mais avant de faire cette étude expérimentale, on doit d'abord avoir une idée sur les techniques de caractérisation que nous avons utilisées durant ce travail, ce que nous avons présentés dans le deuxième chapitre.

Chapitre II

Partie expérimentale

II.1 RÉACTIFS UTILISÉS DANS LA SYNTHÈSE

II.1.1 Principe actif

- Acide acétique glacial : 99-100% CH_3COOH ; CHEM6-LAB.
- Acide anhydride : $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$; $d : 1,08 \text{ g/mol}$; SIGMA-ALORICH .
- 4- Aminophenol : $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$; $M : 109,13$; BIOCHEM.CHEMOPHARMA.
- Curcumine : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$; $M : 368,38 \text{ g/mol}$; Pureté: $\geq 65\%$, Sigma-Aldrich.

II.1.2 Polymère matrice utilisé dans la micro-encapsulation

- Éthyle Cellulose ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$)_n (EC10): éthoxylé à 48 %. Viscosité : 10 mPas à 5% dans une solution de Toluène/Éthanol (80:20), Fluka analytical (USA).

II.1.3 Agent tensioactif

- Polyéthylène Glycol sorbitan monooléate (Tween 80%), Aldrich.

II.1.4 Solvants organiques

- Dichlorométhane (DCM): CH_2Cl_2 ; $M = 84,93 \text{ g/Mol}$; densité: 1,32 ; Pureté : 99% ;
Température d'ébullition ($T_{\text{éb}}$) : 39-40 °C, Sigma-Aldrich.
- Acétone absolu : $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$; $M = 58 \text{ g/mol}$; Pureté : 99,9 % ,Sigma-Aldrich
- Éthanol absolu : $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$; $M = 46 \text{ g/mol}$; Pureté : 99,9 % , SDS, Honeywell.

II.1.5 Autres produits

- Eau distillée (pH~ 5,5 \pm 0,5).
- Solution d'acide chlorhydrique HCl à 1 N.
- NaCl $M = 58,44 \text{ g/Mol}$; $d = 2,2$

II.2 PRÉPARATION DES MATÉRIAUX

II.2.1. Synthèse de l'acétaminophène (paracétamol)

II.2.1.1 Mode Opérateur

L'acétaminophène (ou le paracétamol) a été préparé en mélangeant 2,7 g (24,7 mmol) de *p*-aminophénol et 25 ml d'eau distillée dans un erlenmeyer en verre équipé d'un réfrigérant. La solution obtenue a été maintenue à une température de 80°C dans un bain-marie sous agitation magnétique jusqu'à dissolution complète (Figure II-1). Après refroidissement à la température ambiante, un volume de 3,5 ml (37 mmol) d'anhydride acétique a été ajouté goutte à goutte et avec précaution sous la hotte. Le mélange réactionnel a été laissé à une température de 60°C

avec agitation magnétique pendant encore 10 minutes. Après refroidissement dans un bain de glace, les cristaux d'acétaminophène obtenus (Figure II-3) ont été filtrés, lavés et séchés à l'air dans un four pendant une nuit. La figure II-2 donne le schéma général de la réaction de l'obtention de l'acétaminophène. Le produit final est sous forme de poudre de couleur blanche (Figure II-4).



Figure II-1 : Dissolution complète du para-aminophenol.

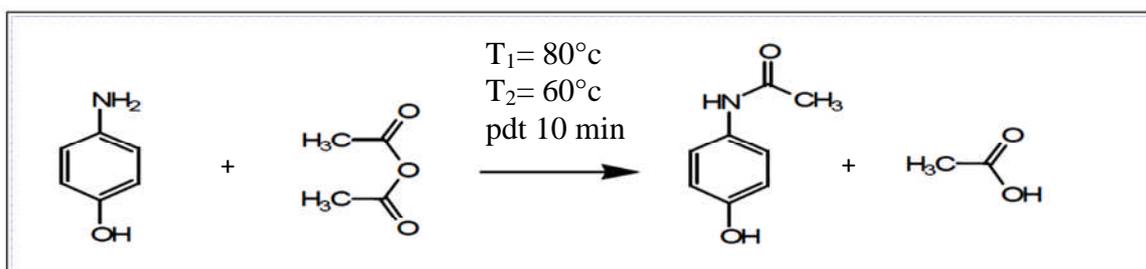


Figure II-2 : Schéma général de la réaction de l'obtention du paracétamol

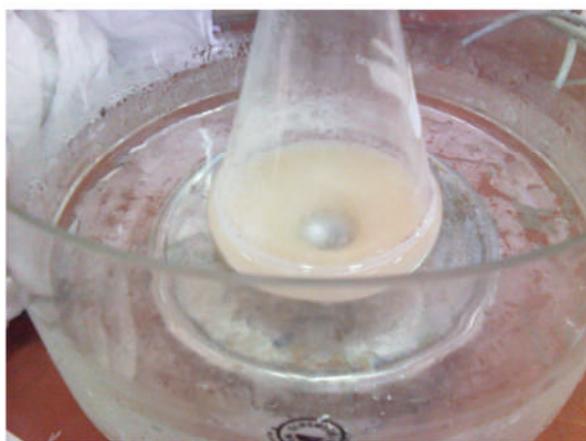


Figure II-3 : Formation des cristaux blancs de l'acétaminophène



Figure II-4 : L'acétaminophène sous forme de poudre blanche

II.2.1.2 Description

- Nomenclature : *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide, (paracétamol).
- Formule brute : $C_8H_9NO_2$.
- Aspect du produit final: *Poudre blanche très fine* .
- Rendement de la réaction : **80 %**
- Température de fusion (T_f) : **174°C**

II.2.2. Préparation des échantillons mélanges Paracétamol/Curcumine

Les échantillons mélanges Paracétamol/Curcumine ont été préparés en mélangeant des quantités appropriées de curcumine en poudre (produit commercial) et d'acétaminophène (synthétisé). Le tableau II.1 donne les quantités et les pourcentages de la curcumine et de l'acétaminophène utilisés pour préparer ces mélanges. Lors du mélange, une quantité de 7 ml d'eau distillée a été ajoutée à chaque échantillon et soigneusement mélangé. Celui-ci a été placé dans un four à micro-ondes à 300 W pendant 10 min pour obtenir un matériau homogène. Finalement, en utilisant un mortier, le mélange a été broyé jusqu'à obtention d'une poudre fine et homogène. Les températures de fusion des mélanges obtenus, données dans le tableau II-3, ont été mesurées à l'aide d'un banc à Kofler. La figure II-5 présente les structures chimiques de la curcumine et de l'acétaminophène.

Tableau II.1 : Quantités et Pourcentages de la curcumine et de l'acétaminophène utilisés pour préparer les échantillons mélanges

Echantillon	Masse de curcumine ajoutée (g)	Pourcentage de Curcumine dans le mélange (%)	Masse de Paracétamol ajouté (g)	Pourcentage du paracétamol dans le mélange (%)
A	/	00	1	100
B	1	100	/	00
C	0.10	10	0.90	90
D	0.20	20	0.80	80
E	0.30	30	0.70	70
F	0.50	50	0.50	50

Tableau II.2 : Température de fusion des échantillons mélanges

Echantillon	Aspect	Température de fusion T_f (C°)
A	Poudre blanche	174
B	Poudre orange	188
C	Poudre orange	219
D	Poudre orange	217
E	Poudre orange	218
F	Poudre orange	220

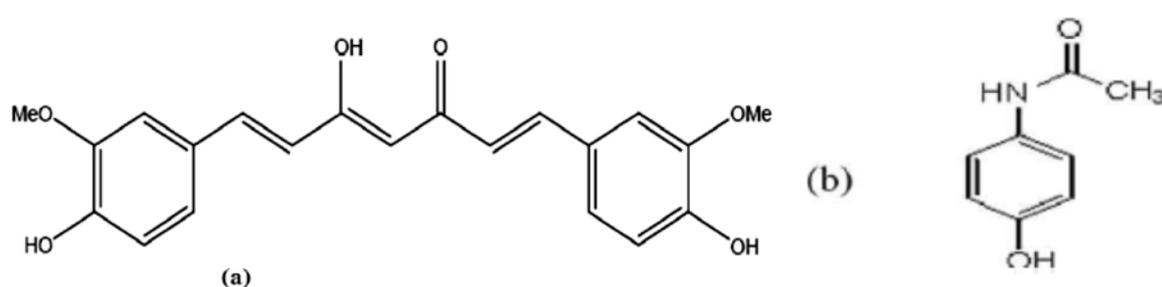


Figure II-5: Structure chimique des composants organiques utilisés : (a) curcumine, (b) acétaminophène [149] [178].

II.3. Protocoles et conditions expérimentales de formation des microparticules : Microencapsulation par émulsion - évaporation de solvant.

II.3.1. Dispositif expérimental

La microencapsulation de l'agent actif par évaporation de solvant a été conduite dans un réacteur cylindrique de capacité 600 mL, d'un diamètre de 80 mm et d'une hauteur de 150 mm sans couvercle. L'agitation est assurée par un agitateur mécanique type (Heidolph RZR1) (0-2000 rpm), muni d'un mobile d'agitation avec un pas à 4 pales. La figure II-6 schématise d'une façon simple le montage adopté.

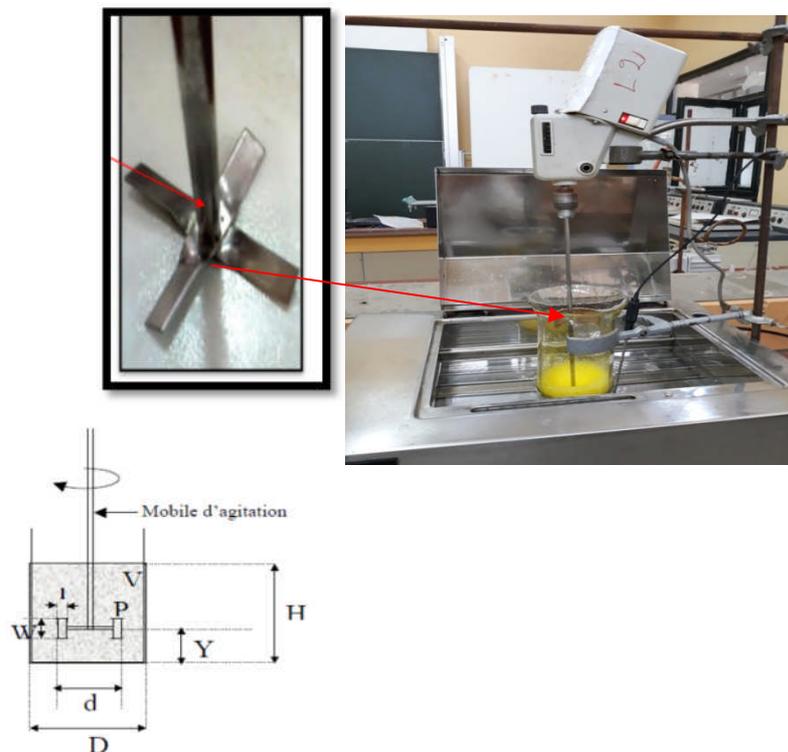


Figure II-6 : Dispositif expérimental de préparation des microparticules

II.3.2 Préparation des microparticules

Le mode opératoire suivi pour la fabrication des microsphères chargées en principe actif se déroule selon les étapes suivantes :

- Une quantité de tween 80% est dissoute dans 50ml d'eau distillée, sous forte agitation et chauffage. Cette solution aqueuse constitue la phase continue de l'émulsion.
- En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (30-35°C) et agitation du polymère matrice et du principe actif pur ou modifiée, dans le solvant organique.

- La solution organique est émulsionnée dans la solution aqueuse préalablement introduite dans le réacteur d'encapsulation et agitée mécaniquement, le dispositif étant placé sous hotte aspirante.
- L'agitation est maintenue tout au long de l'évaporation du solvant afin de maintenir les microparticules en suspension et activer l'évaporation du solvant.
- Le temps de ce processus est contrôlé par l'évolution de la taille et de la dureté des microsphères observées sous microscope optique.
- Cette durée varie selon la composition du milieu et le type du polymère matrice.
- Les microsphères sont alors récupérées par filtration sous vide à l'aide de la trompe à eau et séchées à l'air libre et à l'abri de la lumière pendant 24 heures, jusqu'à poids constant.

IL est à signaler que les conditions opératoires d'encapsulation dépendent des paramètres suivants :

✓ **Paramètres liés à la phase organique**

- 1- Le taux initial de principe actif par rapport au polymère (**%P.A./Pol.**) = 30%.
- 2- Le pourcentage du polymère dans la phase organique (**%Pol./solv.**)= 5%.
- 3- Nature du polymère matrice : Le polymère utilisé comme matrices d'enrobage dans cette technique est : l'Ethyle Cellulose (**EC**)

✓ **Paramètre lié à la phase aqueuse**

Le pourcentage en tensioactif dans la phase externe (**%tween 80 /Eau**) = 0,7%.

✓ **Paramètre physique**

Les microsphères sont préparées à deux vitesses d'agitation (750 et 1300 rpm).

On a utilisée plusieurs techniques pour avoir des microcapsules parfaitement sphériques, pour cela on a jouée sur les paramètres suivants pour deux lots :

a) Les paramètres des microcapsules de lot A

Les paramètres	Les valeurs
Température	30 à 35°C
Agitation	750 rpm
Solvant	DCM
Eau	100 ml
Temps	2h

b) Les paramètres des microcapsules lot B

Les paramètres	Les valeurs
Température	40 à 45°C
Agitation	1300 rpm
Solvant	DCM+Acétone
Eau	50 ml
Temps	4h

II.4. Protocole de libération du Principe Actif (PA)

II.4.1. Dispositif de libération

Les cinétiques de libération du principe actif (PA) à partir des formulations obtenues ont été effectuées dans un réacteur de capacité de 100 ml, conçu spécialement de façon à pouvoir prélever la solution en évitant les microparticules qui peuvent perturber l'analyse spectrophotométrique. Ce réacteur est composé d'un erlenmeyer muni d'une sortie équipée d'un tube. Ce dernier possède une extrémité en verre fritté immergée dans la solution. Ceci permet l'ascension seulement de la solution sans le passage des microparticules. Ce réacteur est plongé dans un bain thermostaté à 37°C (Figure II-7).

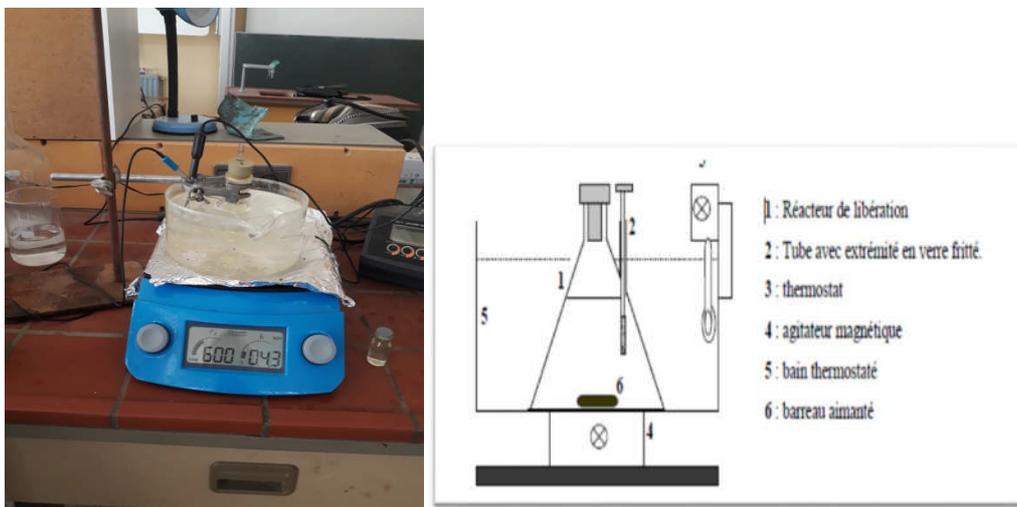


Figure II-7: Dispositif expérimental de la libération du principe actif

II.4.2. Simulation in vitro de la dissolution des microsphères

Une simulation du pH du fluide gastrique (pH = 1.2) est faite sur l'échantillon F (50% curcumine/50% Paracétamol). Pour cela, nous avons préparé un milieu de pH=1,2 où on a fixé la température à 37°C.

De 0 à 2h : 0,1 g de microcapsules sont dispersées dans 100ml de la solution de HCl et maintenu, sous agitation à 600 rpm, à une température de 37°C (conditions du fluide gastrique). Il est préférable d'utiliser un thermocouple pour stabiliser la température. Ensuite, on effectue des prélèvements de 6 à 8 ml de surnageant à l'aide des seringues à intervalle de temps de 30min, lequel est centrifugé à 10000 rpm pendant 20 min pour éliminer les particules en suspension. Après filtration sur filtres seringues en nylon de diamètre 0,45µm, on réalise une lecture spectrale à 412 nm (λ_{\max} du PA déterminée auparavant).

Les résultats sont représentés sous forme de courbe cinétique des pourcentages de diffusion en fonction du temps. Le pourcentage de diffusion est calculé comme suit :

Pour un prélèvement au temps t_x :

$$D\% = \left(\frac{D.O.de \mu S.à t_x}{D.O.du P.A.à t_x} \right) \cdot 100 \quad (II.1)$$

Avec :

D. O. : Densité Optique lue sur le spectrophotomètre.

µS. : Microsphère

P. A. : Principe Actif

II.5. Techniques de caractérisations :

II.5.1. Spectroscopie infrarouge à transformer de Fourier (IR-TF)

La spectrophotométrie IR est une méthode physique d'analyse à la fois qualitative et quantitative. Elle est fondée sur l'absorption des photons « $h\nu$ » émis par une radiation très peu énergétique permettant de modifier l'énergie de vibration des molécules. Cette technique permet, à partir de la détection des modes de vibration caractéristiques des groupements, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans l'échantillon.

Dans notre travail, nous avons utilisé un spectrophotomètre infrarouge à transformé de Fourier de type IRRED-8400 CE Shimadzu, du Laboratoire Génie Physique de l'Université Ibn-Khaldoun de Tiaret (Figure II.8). L'analyse par spectroscopie IR a été effectuée sur des pastilles obtenues en mélangeant notre échantillon avec du KBr. Les spectres ainsi obtenus sont enregistrés dans une gamme allant de 400 à 4000 cm^{-1} à la température ambiante.



Figure II-8 : spectrophotomètre infrarouge Shimadzu

II.5.2. Diffraction des rayons X (DRX)

Les analyses de diffraction des rayons X ont été réalisées avec un diffractomètre *expert prof analytical (RIGAKU)* du Laboratoire Synthèse et Catalyse de l'Université Ibn-Khaldoun de Tiaret (Figure II.9). La longueur d'onde de la radiation utilisée est celle du $K_{\alpha 1} = 1,5406 \text{ \AA}$, elle est générée par une anode en cuivre, sous une tension de 45 kV et un courant de 30 mA et un monochromateur constitué par un monocristal de NO. Les échantillons sont préparés par pressage manuel dans des petits cylindres plats. L'acquisition du diffractogramme est effectuée à des angles 2θ compris entre 5 et 90 °. Le type de balayage est continu avec un pas de 0,02 ° et une vitesse de 7 °/min.



Figure II-9 : Diffractomètre RX expert prof analytical (RIGAKU)

II.5.3. Spectrophotométrie UV–Visible

Le principe de la spectrophotométrie UV–Visible repose sur la transition d'un état Fondamentale vers un état excité d'un électron d'une molécule excité par une onde électromagnétique. Le passage d'un état électronique à un autre état électronique d'énergie plus élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photon. Un spectromètre consiste en une source constituée de deux lampes qui permettent un continuum d'émission sur toute la gamme de longueur d'onde UV-Visible :

- Lampe au deutérium qui émet des longueurs d'ondes de 180 à 400 nm (UV).
- Lampe au tungstène qui émet des longueurs d'ondes de 400 à 800 nm (Visible).

Dans notre travail, nous avons utilisé un spectrophotomètre UV–Visible type UV 1650PC Shimadzu, du Laboratoire Génie Physique de l'Université Ibn-Lhaldoun de Tiaret (Figure II.10). Pour le dosage du principe actif durant les tests de dissolution en utilisant la loi de Beer–Lambert–Bouguer suivante :

$$A = \varepsilon \times l \times C \quad (II.2)$$

Où

A : Absorbance

ε : Coefficient d'absorption ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)

l : Longueur de la cuve (cm)

C : Concentration de l'échantillon (mol.l^{-1}).



Figure II-10 : Spectrophotomètre UV–Visible UV-1650PC Shimadzu

II.4.4 .Caractérisation et observation de la surface et morphologie des Microsphères par Microscopie

Les échantillons à analyser sont déposés en verre de façon à La morphologie des microparticules est visualisée à l'aide d'un microscope ZEISS (1 ,25). Le microscope est connecté à une caméra vidéo numérique DXM1200 Nikon, l'ensemble étant contrôlé par un ordinateur en utilisant le logiciel Lucia G, permettant de récupérer les images.

Les images n'ont pas subi de modification majeure, mis à part le réajustement de la couleur, de la luminosité et l'ajout de la barre d'échelle.

- Les images obtenues ont permis d'observer la morphologie et l'homogénéité des Microsphères.

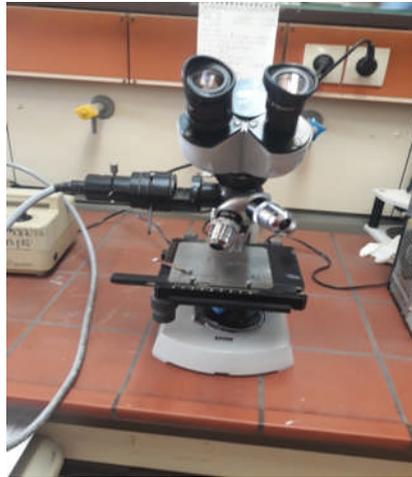


Figure II-11 : le Microscopie ZEISS .

Chapitre III

Résultats et discussion

Chapitre III

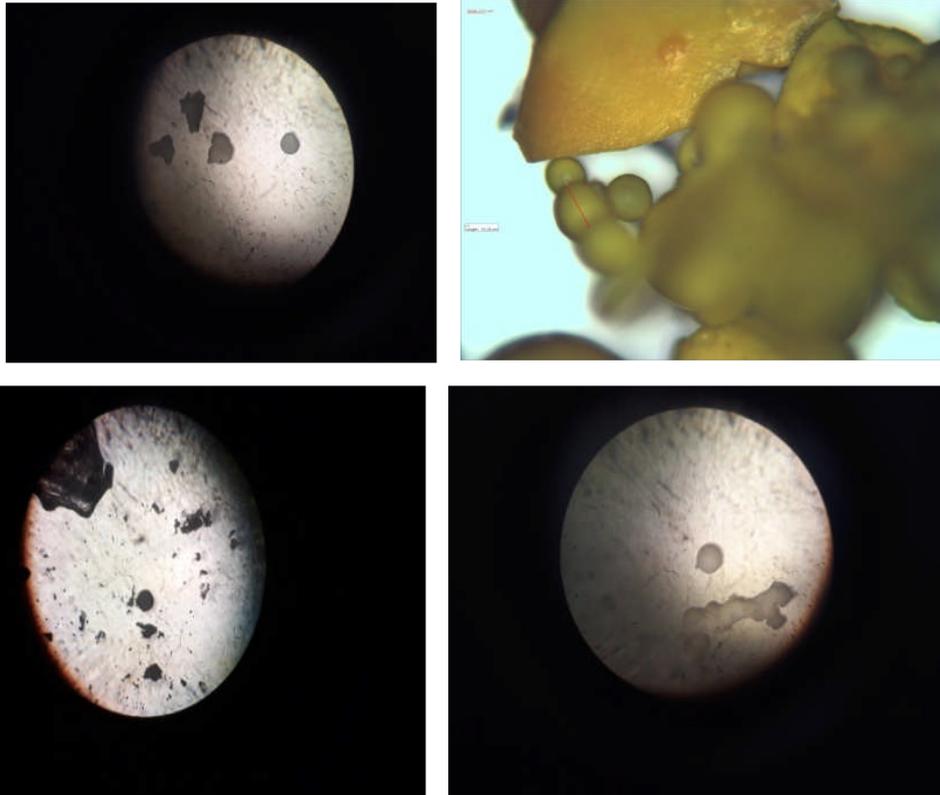
Résultats et discussion

Cette partie regroupe les résultats obtenus concernant les caractérisations des différentes formulations des microsphères préparées par les différentes techniques d'analyse, telles que l'IR, DRX, l'UV-VIS, Microscope Optique, ainsi que l'étude de la cinétique de libération du Principe Actif.

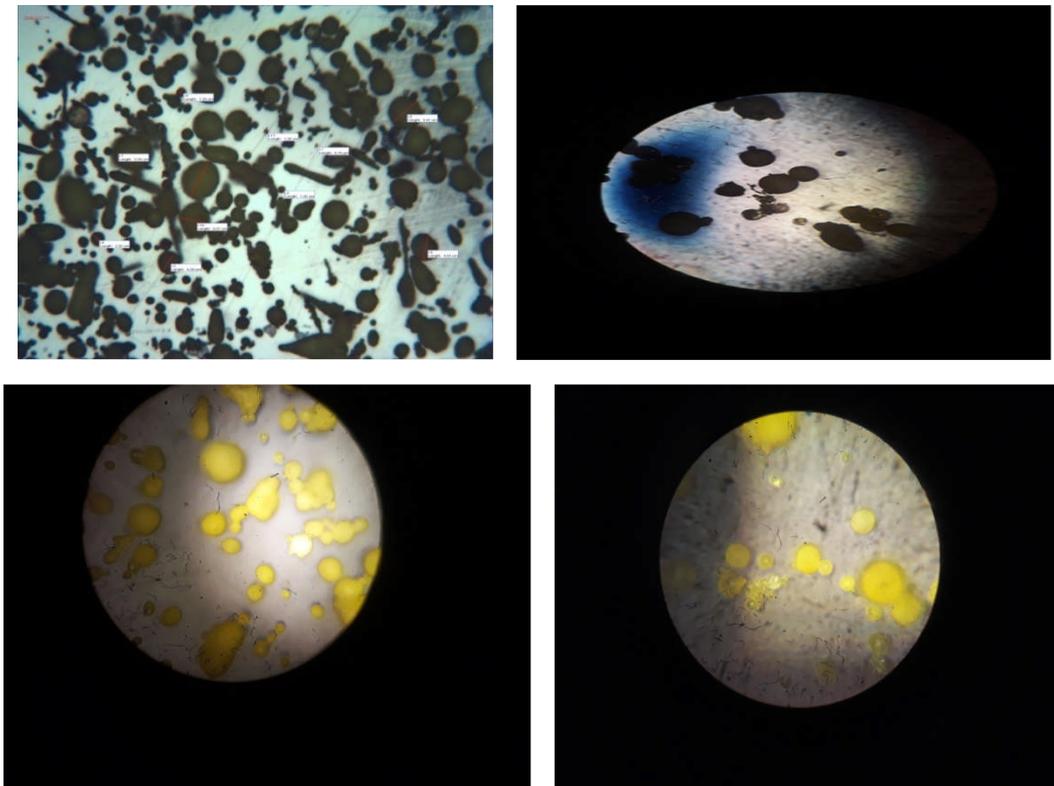
III.1 OBSERVATION SOUS MICROSCOPE OPTIQUE

Les microsphères préparées ont été observées sous microscope optique. Les photos enregistrées (figure III-1) montrent que les microparticules du **lot (A)** sont flétries et de surface rugueuse, par contre les microsphères du **lot (B)** sont parfaitement sphériques et de surface peu rugueuse.

En fonction des caractéristiques souhaitées pour les microparticules, le solvant DCM/acétone semble être le solvant le plus adéquat pour l'encapsulation de notre principe actif (curcumine/paracétamol) au sein la matrice polymère utilisée.

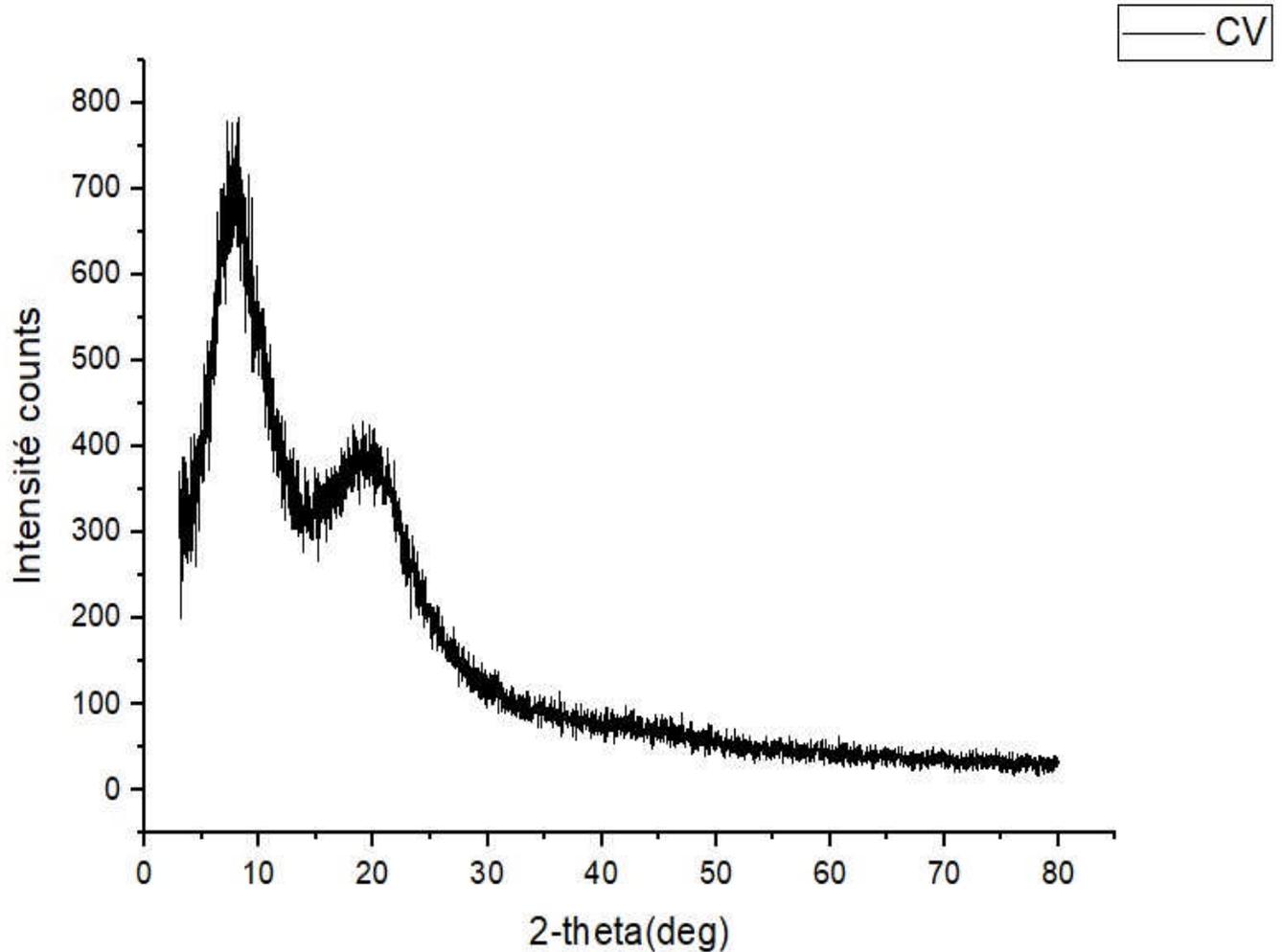


Lot (A)



Lot (B)

Figure III-1 :Photos des microsphères sous microscope optique des lots A et B

III.2. ANALYSE PAR DIFFRACTION DES RX (DRX)**III.2.1. Analyse DRX de l'Éthyle cellulose (la capsule vide)****Figure III-2 :** Spectre DRX de l'éthyle cellulose

Le spectre DRX de l'éthyle cellulose (capsule vide), donné dans la figure III-2, ne présente aucun pic distinct, seulement deux principales bandes centrées à $2\theta = 8^\circ$ et à $2\theta = 20^\circ$, ce qui veut dire que notre polymère utilisé dans l'encapsulation est dans un état amorphe avec une faible cristallinité. Ce résultat est en bon accord avec celui obtenu par R. Djerfiet et al [231].

III.2. 2Analyse DRX du mélange Curcumine/Paracétamol (Principe actif seul)

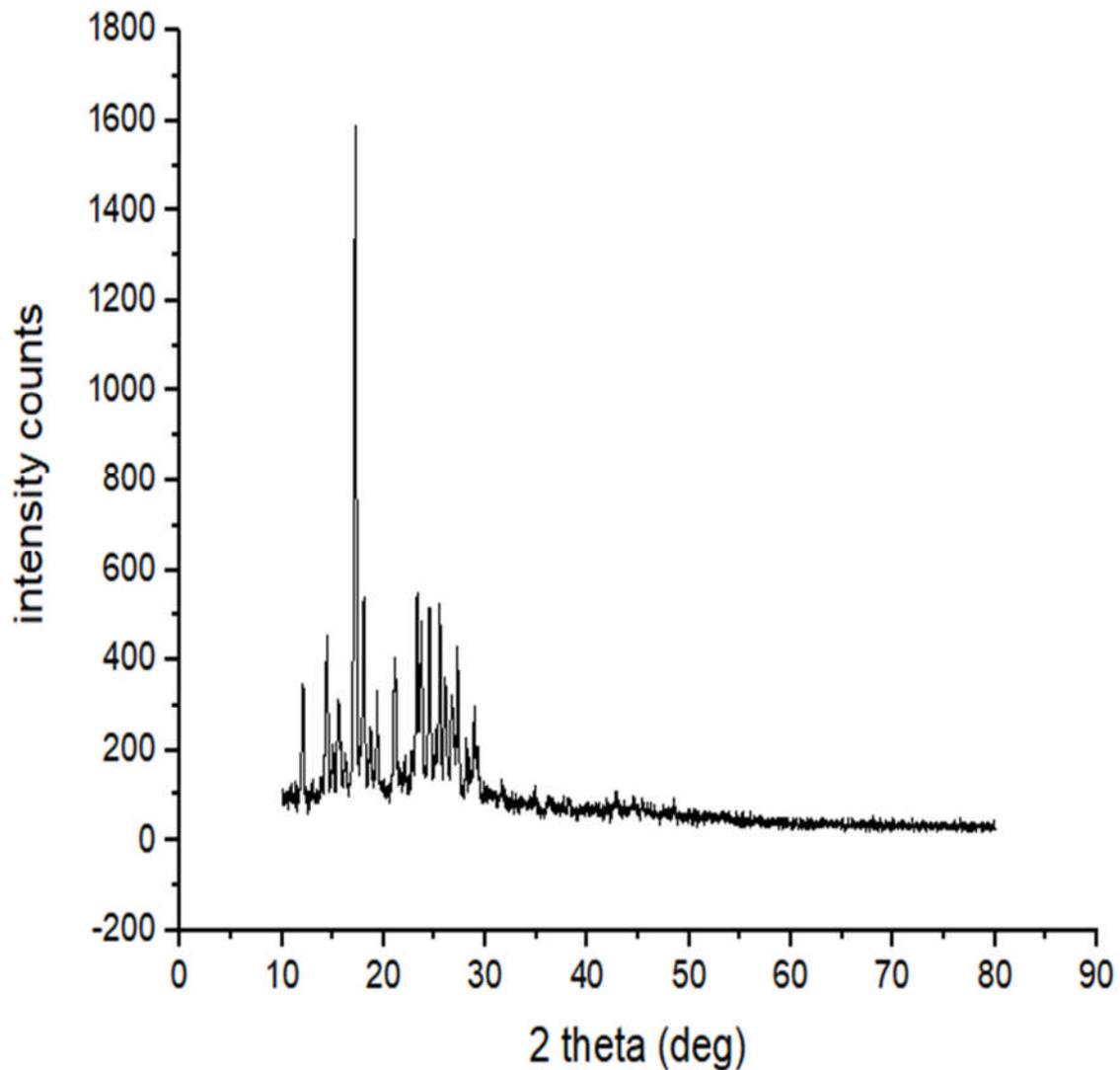


Figure III-3: Spectre DRX du mélange Cur/Par (50%).

Le spectre DRX du principe actif pur (le mélange Cur/Par) est représenté sur la figure III-3. Ce spectre montre des pics très fins et bien définies, situés aux angles $2\theta = 12^\circ - 31^\circ$; ce domaine contenant un pic intense à $2\theta = 18^\circ$, et qui reflète une bonne cristallinité de la structure [232].

III.2.3 Analyse DRX des microcapsules contenant le principe actif

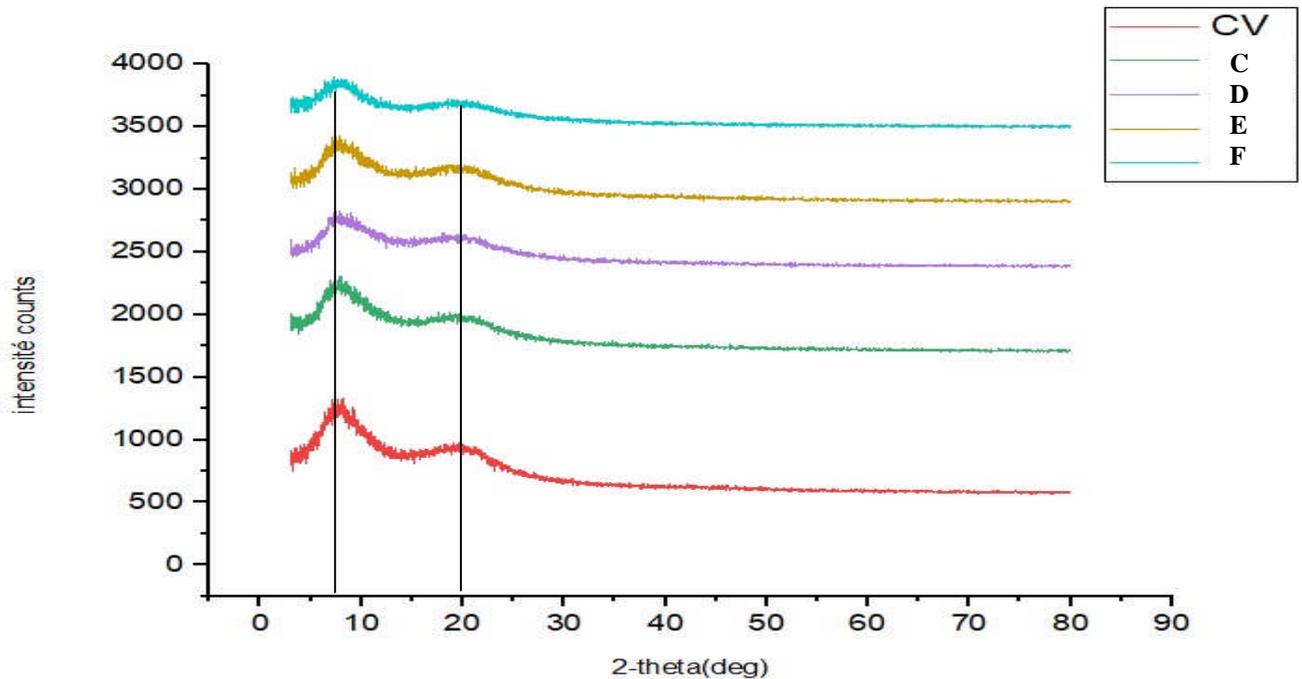
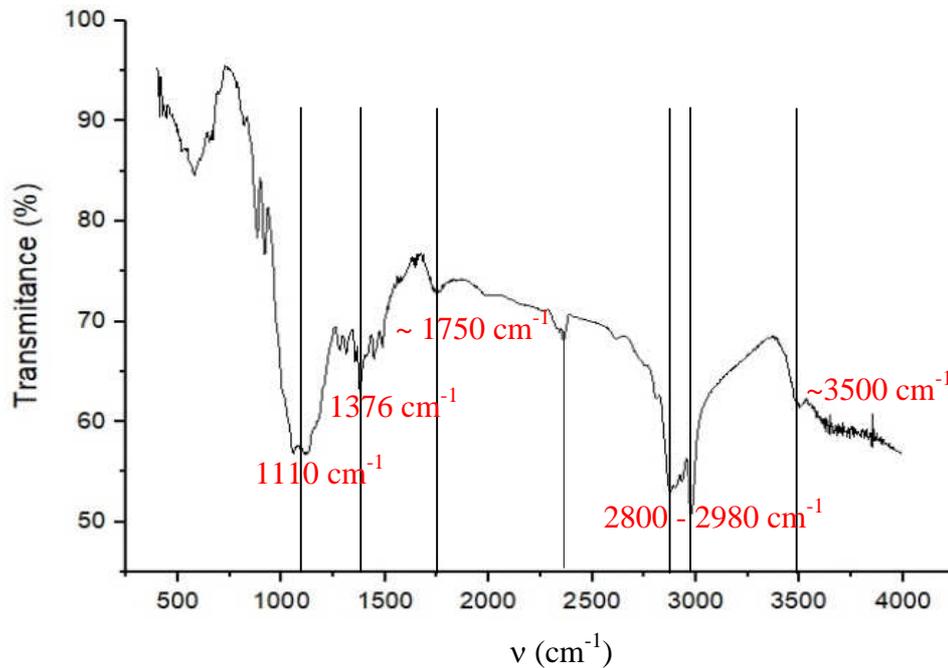


Figure III-4 : Spectre DRX des microsphères contenant le PA

L'analyse DRX a été aussi effectuée sur les microsphères de l'EC contenant le PA. La figure III-4 donne les spectres DRX des microsphères contenant le PA à différents pourcentages. D'après ces résultats, aucun pic caractéristique du PA n'apparaît sur ces spectres. On a toujours la présence des deux bandes larges centrées à $2\theta = 8^\circ$ et à $2\theta = 20^\circ$ de la capsule vide, ce qui veut dire que notre PA, lorsqu'il est mélangé avec la matrice EC, perd sa cristallinité et il se présente sous la forme amorphe. Ce qui confirme l'étude réalisée par C. Pi et al [233]. Donc la structure amorphe de l'EC l'emporte sur la structure cristalline du PA.

III.3. ANALYSE PAR SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

III.3.1 Analyse IR de l'Éthyle cellulose (la capsule vide)

**Figure III-5:** Spectre IR de la matrice seule (EC)

Le spectre IR de l'EC pure (Figure III-5) montre les bandes à $\sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ qui caractérise le pic d'absorption du groupement $-\text{OH}$, le pic bimodal apparaissant dans la région 2800 à 2980 cm^{-1} est dû à la vibration d'élongation du groupement $-\text{CH}_2-$ [234]. Le pic à 1750 cm^{-1} est provoqué par les vibrations d'élongation du groupement $\text{C}=\text{O}$ [235]. Les pics à 1376 et à 1110 cm^{-1} appartiennent respectivement au pic d'absorption des vibrations de flexion du groupe $-\text{CH}_3$ et au pic d'absorption des vibrations du groupe $-\text{C}-\text{OH}$.

III.3.2. Analyse IR du mélange Curcumin/Paracétamol (Principe Actif seul).

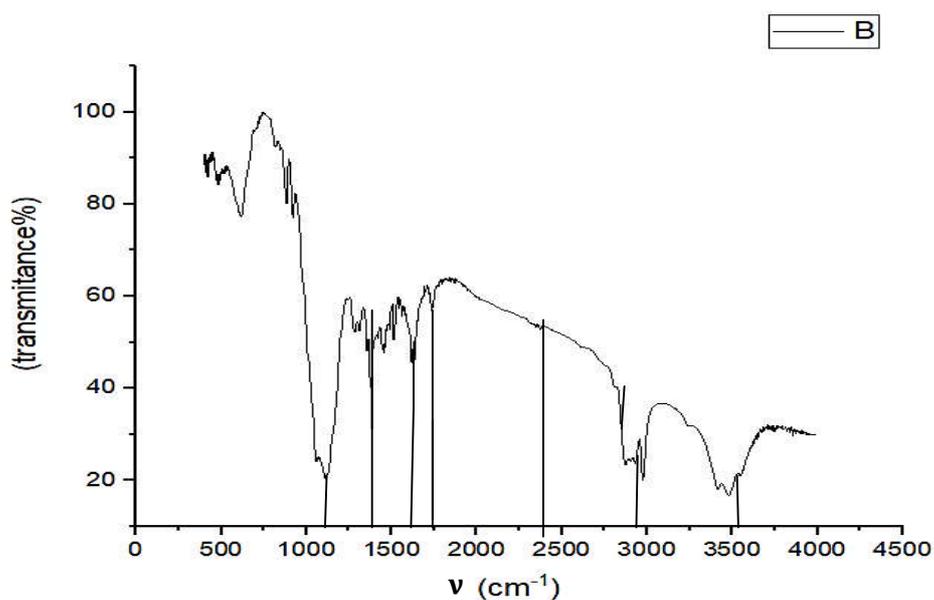


Figure III-6: Spectre IR du mélange Curcumine/Paracétamol (Principe actif seul) .

Le spectre IR du mélange Curcumine/Paracétamol (Principe actif seul) (Figure III-6) montre les bandes à 3667 cm^{-1} qui caractérise le pic d'absorption du groupement Ar-OH , une bande qui apparaissant dans la région 3540 caractérise le pic d'absorption $-\text{OH}$. ; et une bande à 2927 cm^{-1} est dû à la vibration d'élongation du groupement $-\text{CH}$; une bande à 1832 qui caractérise le pic d'absorption $=\text{CH}$.

Le pic à 1739 cm^{-1} est provoqué par les vibrations d'élongation du groupement C=O .Le pic à 1110 cm^{-1} appartient au pic d'absorption des vibrations du groupe $-\text{C}-\text{OH}$.

Une nouvelle bande à 1456 cm^{-1} apparait dans ce spectre est lié au vibration de déformation en flexion prédominante des groupes de liaisons $-\text{CH}$ et aux groupe CH_3 .

III.3.3. Analyse IR des microcapsules de EC contenant le principe actif

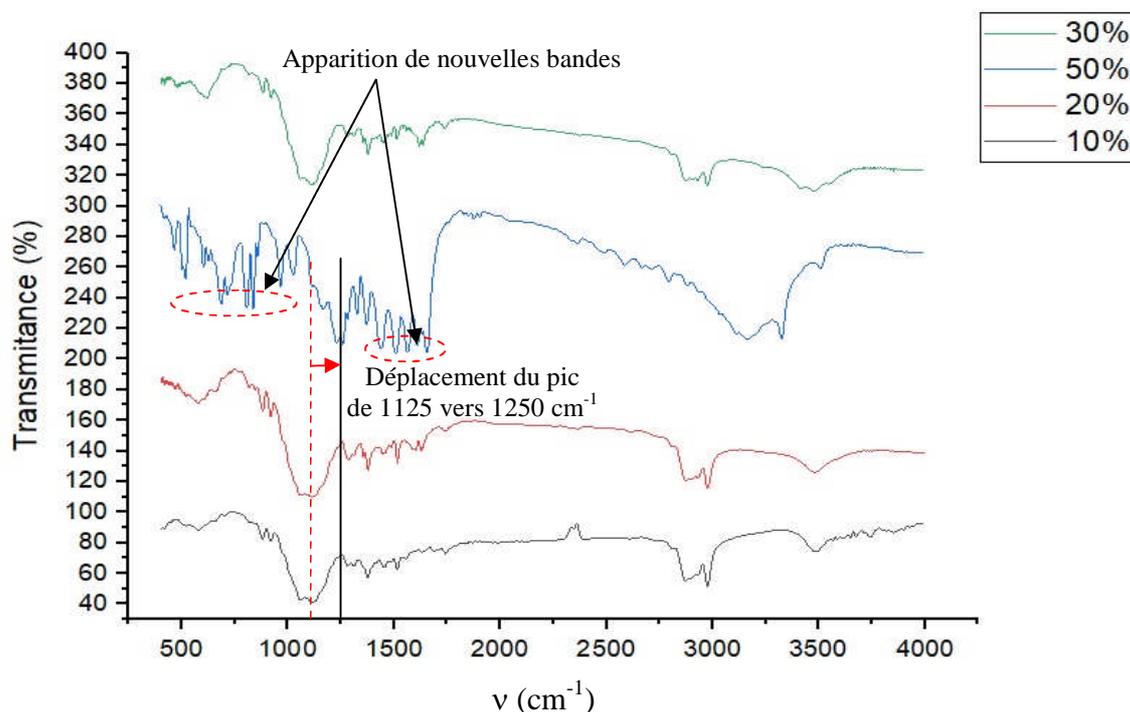


Figure III-7 : Spectre IR des microcapsules de EC contenant le principe actif

De la figure III-7, il ressort que les spectres IR des microcapsules des mélanges 10, 20 et 30% sont semblables à celui du polymère seul (capsule vide d'EC). Ce qui indique qu'aucune interaction entre le PA et la matrice n'est observée. En comparant le spectre IR de la microcapsule contenant 50% du PA à celui de la capsule vide, on remarque que la bande située vers 1125 cm^{-1} s'est décalée vers des nombres d'ondes plus élevés (1250 cm^{-1}), et que de nouvelles bandes apparaissent entre 500 et 1000 cm^{-1} et entre 1300 et 1600 cm^{-1} . Ceci peut être expliqué par la rupture des liaisons hydrogènes intermoléculaires et/ou intramoléculaires du PA et formation des liaisons hydrogènes entre le PA et l'EC après encapsulation.

III.4.ETUDE CINÉTIQUE DE LA LIBÉRATION

III.4.1 Détermination de la longueur d'onde maximale du PA pour un pH=1.2 par UV-Vis

La détermination de la longueur d'onde max. pour le principe actif (PA) étudié (Curcumine/Paracétamol) est une étape primordiale. Dans ce but, une solution du principe actif dans le milieu considéré (pH=1.2) a été préparée et un balayage en longueurs d'onde a été effectué entre 200 et 800 nm pour montrer les bandes d'absorption du PA. La **Figure III.8** donne le spectre d'absorption UV-Visible de la molécule du PA.

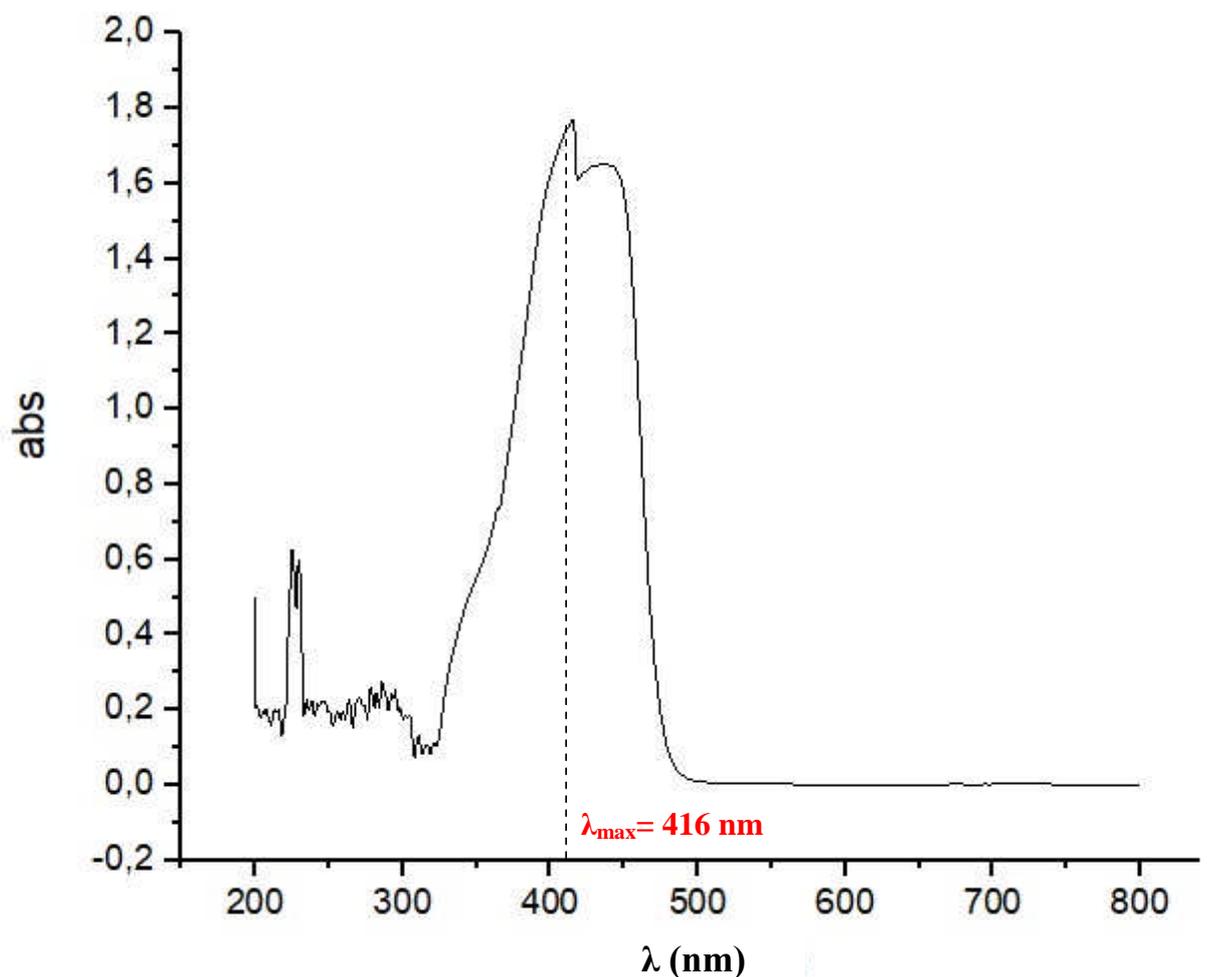


Figure III-8: Spectre d'absorption UV-Visible de la molécule du PA

L'analyse spectrale obtenue du PA montre une longueur d'onde d'absorbance maximale située à 416 nm, laquelle sera utilisée pour l'étude de la cinétique de libération du PA.

III.4.2 Courbe d'étalonnage du principe actif dans le milieu pH=1.2

La courbe d'étalonnage du PA dans le milieu pH=1.2 a été tracée en préparant une solution mère, des dilutions sont ensuite effectuées pour obtenir des solutions filles de différentes concentrations. Les absorbances des solutions sont mesurées à une longueur d'onde $\lambda_{\max} = 416$ nm.

La figure III-9 donne la courbe d'étalonnage du PA en mesurant l'absorbance en fonction de la concentration.

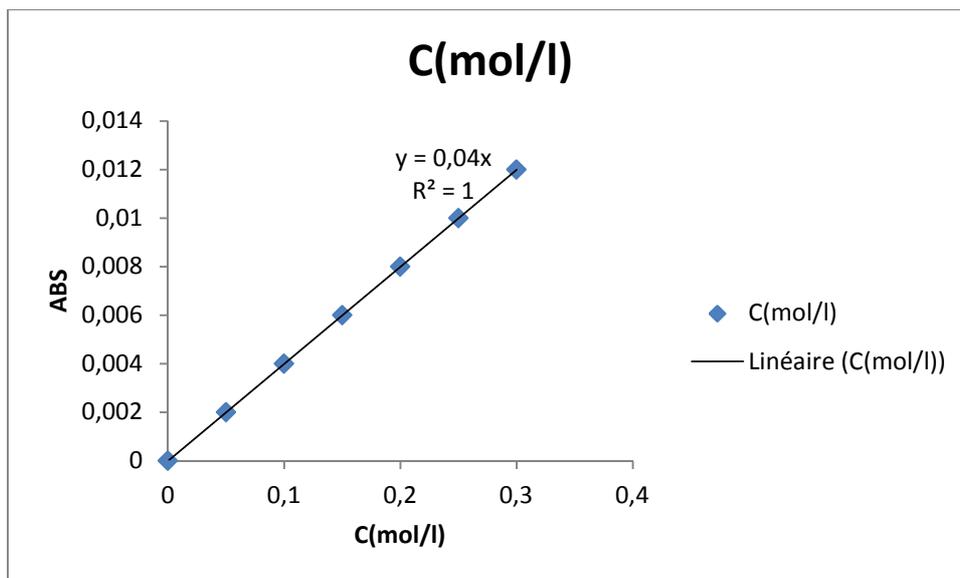
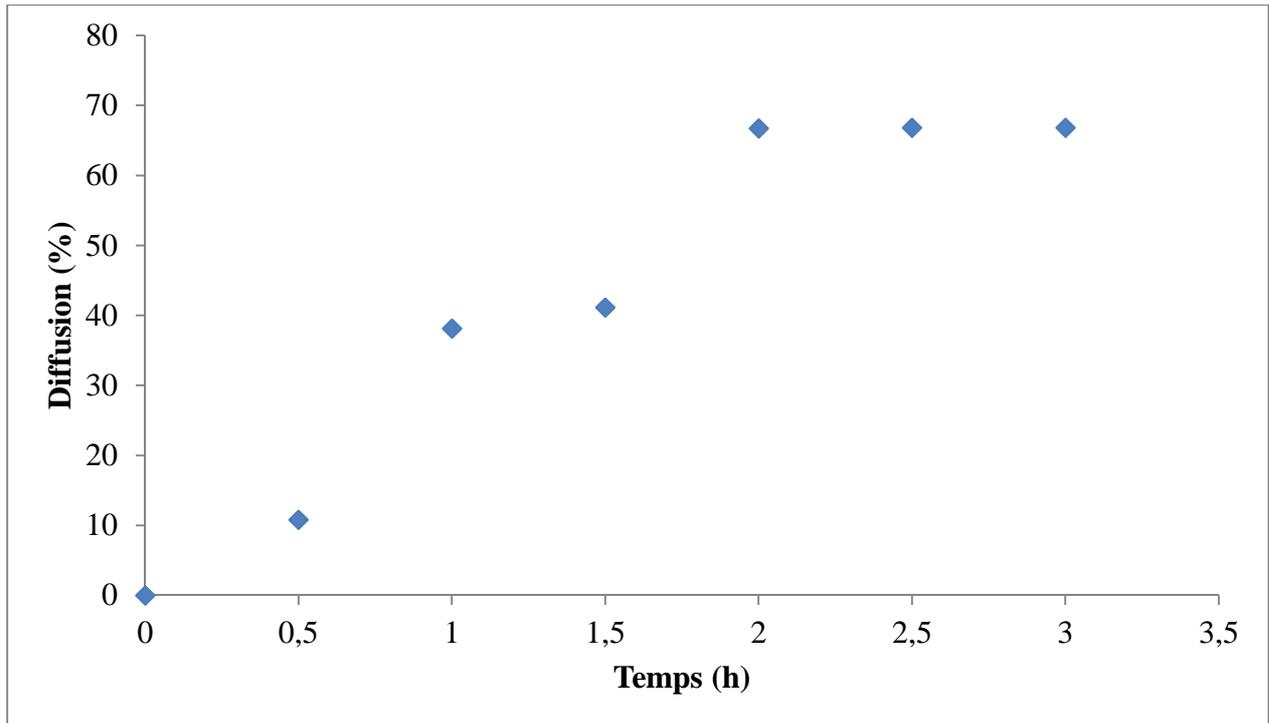


Figure III-9 : Courbe d'étalonnage du PA dans le pH =1.2 à $\lambda_{\max} = 416$ nm

III.4.3 Test de simulation in vitro de la dissolution des microcapsules contenant le PA à pH=1.2

L'estimation de la solubilité des microcapsules dans le pH gastrique nous permet de suivre la cinétique de libération du PA des microcapsules préparées.



FigureIII-10: Cinétique de diffusion de la microcapsule contenant 50% du PA dans le milieu de pH =1.2 (milieu gastrique)

La Figure III-10 donne le profil de la cinétique de diffusion du PA (microcapsule contenant 50% du PA) dans le milieu gastrique (pH=1,2). Les résultats obtenus montrent une diffusion très rapide dès les premières minutes, qui tend vers un équilibre à environ 60 mn en formant un premier palier de saturation entre 60 et 90 mn (avec un taux de diffusion d'environ 40%). Au-delà, on remarque une augmentation sensible de la vitesse de libération avec formation d'un deuxième palier d'équilibre à 120 mn qui reste constant jusqu'à 180 mn. Ce qui montre que la libération du PA est différée dans le temps. Ce phénomène peut être attribué à la création d'une porosité au sein de la matrice. Laquelle est provoquée par le milieu qui diffuse dans la microcapsule, au fur et à mesure que le PA se dissout dans le milieu et diffuse à son tour vers la solution, pour atteindre un taux de libération maximale de 66.7 % au bout de 180mn [236].

Conclusion Générale

Conclusion

Conclusion

La microencapsulation offre des solutions technologiques industrielles, lorsqu'on a pour objectif de protéger le principe actif, améliorer sa présentation et étudier la cinétique de libération.

La microencapsulation par évaporation du solvant est une technique d'encapsulation très utilisée dans le domaine pharmaceutique car cette dernière utilise de solvant organique ce qui permet d'aboutir à des produits pharmaceutiques seins à l'utilisation.

Dans ce travail nous avons tenté de mettre au point une nouvelle approche, qui pourrait simplifier le procédé d'encapsulation et de permettre la formulation d'un médicament pour l'administration par voie orale à libération contrôlée. Notre principal objectif est la préparation des microparticules d'un nouveau matériau. L'étude a été consacrée à évaluer l'effet de l'association de deux molécules paracétamol et curcumine dans un polymère biodégradable et biocompatible l'EC et étudié sa libération dans un milieu gastrique pH= 1,2.

A fin de développer la meilleure formulation, une étude d'optimisation est préalablement effectuée, pour rechercher les meilleures conditions de microencapsulation, telle que la quantité de polymère et celle de P.A, la température ; la vitesse d'agitation, le taux de tensioactif. Ces derniers demeurent les paramètres primordiaux ou clés déterminant les caractéristiques des microparticules obtenues.

L'encapsulation de notre principe actif para / cur par émulsion simple E/H, en optimisant plusieurs paramètres physicochimiques la vitesse d'agitation, la température, la quantité de tensioactif dans la phase continue, la masse de EC qu'on a fixé à 150 mg, et la variation de ratio (para /cur),ont abouti aux résultats suivants :

A l'échelle morphologie La préparation des microparticules sous les conditions de :

- **Lot(A)** : les microparticules sont flétries et de surface rugueuse,
- **Lot (B)** : les microsphères sont parfaitement sphériques et de surface peu rugueuse.

L'amélioration du taux d'encapsulation, de l'aspect et de la quantité des microparticules (poudre) par l'utilisation de solvant DCM/Acétone.

- Le meilleur taux d'encapsulation a été obtenu avec une vitesse d'agitation de 1300 rmp quantité de 5 mg de tensioactif, 50 ml de l'eau distillée).

- L'influence de la température a montré que le taux d'encapsulation optimal a été obtenu à 40°C.

En conclusion, pour valider la formulation des microsphères en vue de les appliquer pour la délivrance de la substance active, nous avons étudié la cinétique de libération par

Conclusion

dissolution dans un milieu physiologique (gastrique). Le P.A (paracétamol /curcumine) encapsulé dans EC relargagé dans ce milieu gastrique, le taux de la libération maximale est 66.7 % au bout de 180mn

Comme perspectives pour ce travail, il serait souhaitable de réaliser la dissolution in vitro dans les milieux physiologiques simulés à un milieu gastrique et à un milieu intestinal afin de confirmer les résultats de la cinétique de libération de PA encapsulé dans l'EC et de réaliser une test in-vivo.

Références

- [1]. Jiofack T., Fokunang C., Guedje N., Kemeuze V., Fongnzossie E., Nkongmeneck BA., Mapongmetsem PM., Tsabang N. Ethnobotanical uses of medicinal plants of two ethnoecological regions of Cameroon. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2 (3): 60-79,2010.
- [2]. Ma W. G., Tan R. X., Fuzzati N., Li Q. S., Wolfender J. L., Hostettmann K. Natural occurring and synthetic polyene glycosides. *Phytochemistry*, 45(2): 411- 415, 1997.
- [3]. Ameenah G. F., Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow *Molecular Aspects of Medicine*, 27:1-93,2006.
- [4]. Sikha A., Harini A., Hegde Prakash L. Pharmacological activities of wild turmeric (*Curcuma aromatica* Salisb). A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* ; 3(5): 01-04, 2015.
- [5]. Huet M., Fleurentin J. Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter En prévention du cancer ou en complément des traitements? *Hegel* ; 3 (4): 268-b281, 2013.
- [6]. Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.*, 2007; 4(6): 807-818.
- [7]. T. Vandamme, D. Poncelet, Subra-Paternault, "Microencapsulation", Ed. Lavoisier, Paris, 2007,188.
- [8]. Augustin M.A. and Hemar Y., Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients. *Chem Soc Rev*, 2009, 38, 902-912.(la définition de microencapsulation)
- HISTORIQUE + CLASSIFICATION**
- [9]. Yong Y.H., Yamaguchi S. and Matsumura Y, (2006) : Effects of enzymatic deamidation by proteinglutaminase on structure and functional properties of wheat
- [10]. Giraud S., (2002) : Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium - Application : élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, Thèse de doctorat, Université Lille 1.
- [11]. Richard J., Benoit J.P.,(2000), Microencapsulation, *Technique de l'Ingenieur* . J 2210,p1–20. *Techniques de l'ingénieur*, J2210,1-22.
- [12]. Nesterenko A., (2012) : Étude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en microencapsulation. thèse de doctorat, Université de Toulouse.
- [13]. Boutahiri N,(2009) : OMS/Maladies Cardiovasculaires. Aide Mémoire.
- [14]. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires , (2012): insuffisance cardiaque de l'adulte, Université Médicale Virtuelle Francophone,. Item 250.
- [15]. Galzin A, (2010) : Prise En Charge De L'HTA en Pratique Courante de Médecine Générale. Exploitation D'une Série de 2045 Sujets (Etude Epimil). Thèse de doctorat, Créteil, Paris XII.
- [16]. Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et Chirurgie vasculaire., (2011) : Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 133.
- [17]. Dassier P., (2009) : infarctus du myocarde.
- [18]. Dassier P., (2013): Anatomie Du Coeur Et Des Vaisseaux .
- [19]. Bessoud C. M ,(2011) : LOG SVT Collège, académie de GRENOBLE.
- [20]. Vallet M. , (2011) : chap 4, la circulation sanguine. collège.ac-Rouen.
- [21]. Boutahiri N.,(2011) : Estimation du risque cardiovasculaire chez le personnel de l'hôpital régional Mohammed V de Meknes : A propos de 512 cas, thèse de Doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Fes

- [22]. Sbia Yassine M., (2013) : Estimation du Risque Cardiovasculaire chez Les Diabétiques de l'hôpital Régional Alfarab Oujda : A propos de 100 cas), Thèse de Doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Fes.
- [23]. Luscher T.F., Cosentino F., (1998): The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. A Reappraisal. *Drug*.
- [24]. Laurent S., Boutouyrie P., Lillo-Le Louet A., (2001) : Antagonistes du calcium. *Encycl. Méd. Chir. ; Cardiologie*; [11-906-A-10].
- [25]. Legalery P., (2001) : cours, les inhibiteurs calciques, Université de Besancon. *cardio.Com.pole coeur poumon*.
- [26]. Abernethy D.R., Gutkowska J., Lambert M.D, (1988) : Amlodipine in Elderly Hypertensive Patients: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*.
- [27]. Kaoui H., (2010) : Étude comparative de la validation d'une méthode de dosage d'amlodipine bésylate dans une spécialité pharmaceutique par HPLC/UV, thèse de doctorat, Université Mohammed V, Faculté de médecine et de Pharmacie, Rabat.
- [28]. Wan Y., (2012) : Développement de nanovecteurs polymériques et lipidiques fonctionnalisés par des anticorps pour cibler des cellules cancéreuses. Thèse de doctorat, Université Bordeaux 1.
- [29]. Couvreur P., (2007) : conception de nouveaux nano-médicaments. *La Recherche Sur Le Médicament*. Paris.
- [30]. Boh, B., Sumiga, B., (2008) : Microencapsulation Technology and its applications in building construction materials, *RMZ Materials and Geoenvironment*, Vol. 55, N°3, 329-344.
- [31]. Yong Y.H., Yamaguchi S. and Matsumura Y, (2006) : Effects of enzymatic deamidation by proteinglutaminase on structure and functional properties of wheat gluten. *J. Agric. Food Chem.*, 54, 6034-6040.
- [32]. Giraud S., (2002) : Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium - Application : élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, Thèse de doctorat, Université Lille 1.
- [33]. Nesterenko A., (2012) : Étude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en microencapsulation. thèse de doctorat, Université de Toulouse.
- [34]. Finch C.A, Bodmeier R.: (2000): Microencapsulation, in: *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Electronic Release, 6th ed, Wiley-VCH, Weinheim 7.
- [35]. Pitaksuteepong T., Davies N.M., Tucker L.G. and Rades T., Factors influencing the entrapment of hydrophilic compounds in nanocapsules prepared by interfacial polymerisation of water-in-oil microemulsions. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 53, 335-342.
- [36]. Janssen L.J.J.M. and Nijenhuis K., Encapsulation by interfacial polycondensation. *J Membrane Sci*, 1992, 65, 59-75.
- [37]. Bouchemal K., Briancon S., Fessi H., Chevalier Y., Bonnet I. et al., Simultaneous emulsification and interfacial polycondensation for the preparation of colloidal suspensions of nanocapsules. *Material Sci Eng*, 2006, 26, 472-480.
- [38]. Liang C., Lingling X., Hongbo S. and Zhibin Z., Microencapsulation of butyl stearate as a phase change material by interfacial polycondensation in a polyurea system. *Energ Convers Manage*, 2009, 50, 723-723.
- [39]. Zydowicz N., Chaumont P. and Soto-Portas M.L., Formation of aqueous core polyamide microcapsules obtained via interfacial polycondensation: Optimization of the membrane formation through pH control. *J Membrane Sci*, 2001, 189, 41-58.
- [40]. Yu D.G. and An J.H., Titanium dioxide core/polymer shell hybrid composite particles prepared by

- Two-step dispersion polymerization. *Colloid Surface*, 2004, 237, 87-93.
- [41]. Bourgeat-Lami E. and Lang J., Encapsulation of inorganic particles by dispersion polymerization in polar media. *J Colloid Interf Sci*, 1999, 210, 281-289.
- [42]. Xu Z.Z., Wang C.C., Yang W.L., Deng Y.H. and Fu S.K., Encapsulation of nanosized magnetic iron oxide by polyacrylamide via inverse miniemulsion polymerization. *J Magn Mater*, 2004, 277, 136-143.
- [43]. Kai Z., Qiang F., Jinghui F. and Dehui Z., Preparation of Ag/PS composite particles by dispersion polymerization under ultrasonic irradiation. *Mater Lett*, 2005, 59, 3682-3686.
- [44]. Freitas S., Merkle H.P. and Gander B., Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *J Control Release*, 2005, 102, 313-332.
- [45]. Silva C.M., Ribeiro A.J., Figueiredo I.V., Goncalves A.R. and Veiga F., Alginate microspheres prepared by internal gelation: Development and effect on insulin stability. *Int J Pharm*, 311, 1-10. 2006.
- [46]. Yufera M., Fernandez-Díaz C. and Pascual E., Food microparticles for larval fish prepared by internal gelation. *Aquaculture*, 248, 253-262. 2005.
- [47]. Dewettinck K. and Huyghebaert A., Fluidized bed coating in food technology. *Trends Food Sci Tech*, 10, 163-168. 1999.
- [48]. Yuliani S., Torley P.J., D'Arcy B., Nicholson T. and Bhandari B., Extrusion of mixtures of starch and D-limonene encapsulated with-cyclodextrin: Flavour retention and physical properties. *Food Res Int*, 39, 318-331. 2006.
- [49]. Yuliani S., Torley P.J., D'Arcy B., Nicholson T. and Bhandari B., Extrusion of mixtures of starch and D-limonene encapsulated with -cyclodextrin: Flavour retention and physical properties. *Food Res Int*, 2006, 39, 318-331.
- [50]. Bocquel D., Microencapsulation d'arômes par extrusion. <http://itv.hevs.ch/switzerland/microencapsulation-aromes-extrusion.html>.
- [51]. Kröber H. and Teipel U., Microencapsulation of particles using supercritical carbon dioxide. *Chem Engineer Proces*, 44, 215-219. 2005.
- [52]. Chen A.Z., Li Y., Chau F.T., Lau T.Y., Hua J.Y. et al., Microencapsulation of puerarin nanoparticles by Poly(L-lactide) in a supercritical CO₂ process. *Acta Biomaterialia*, 5, 2913-2919. 2009.
- [53]. Garay I., Pocheville A. and Madariaga L., Polymeric microparticles prepared by supercritical antisolvent precipitation. *Powder Tech* 197, 211-217. , 2010.
- [54]. Augustin M.A. and Hemar Y., Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients. *Chem Soc Rev* 38, 902-912. , 2009.
- [55]. Gharsallaoui A., Roudaut G., Chambin O., Voilley A. and Saurel R., Applications of Spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res Int*, 40, 1107-1121. 2007.
- [56]. Wan L.S.C., Heng P.W.S. and Chia C.G.H., Preparation of coated particles using a spray drying process with an aqueous system. *Int J Pharm*, 77, 183-191. 1991.
- [57]. Finch et Bodmeier (2005), Madene et al. (2006), Vandamme et al. 2007 213 Chapitre 4 : micoencapsulation et relargage de la procaine HCl
- [58]. P. Buri, Définition et classification des systèmes matriciels. In S. T. P. PHARMA. p. 193-199. 1987.
- [59]. Arroudj C., benameur H.,(2006) : Etude d'un procédé de microencapsulation par émulsification d'un principe actif anti-inflammatoire et caractérisation biopharmaceutique. Mémoire de master.Université A.Mira. Béjaia .
- [60]. Gupta K.C., Ravi Kumar M.N.V.,2001. pHdependent hydrolysis and drug release behavior of chitosan/poly(ethylene glycol) polymer network microspheres, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 12,753-759.

- [61]. Shu B., Yu W., Zhao Y., Liu X., 2006. Study on microencapsulation of lycopene by spray-drying. *J. Food Eng.*, 76,664-669.
- [62]. Benoit J.P., Richard J., Venier-Julienne M.C., 2013. *Microencapsulation*.
- [63]. Finch C.A, Bodmeier R.: (2000): *Microencapsulation*, in: *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Electronic Release, 6th ed, Wiley-VCH, Weinheim 7.
- [64]. Vandamme T., Poncelet D., Subra-Paternault, (2007) : *Microencapsulation : des sciences aux technologies*, Tech et Doc, Paris.
- [65]. Bernard F.G., Selim K., Intez A., et al, (1999): *Encapsulation in the food industry: a review*. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 50, 213-217.
- [66]. Madene A., Jacquot M., Scher J., Desorby S., (2006) : *Flavour encapsulation and controlled release – a review*, *International Journal of Food Science and Technology*, Vol. 41,1 - 21
- [67]. Poncelet D., (2000) : *Pourquoi s'intéresser à la micro- et nanoencapsulation*, actes du séminaire Euroforum micro- et nanoencapsulation, 22 et 23 mars , Paris ; séminaire organisé par Euroforum, 35, Paris. <http://www.euroforum.fr>.
- [68]. I. Abdelmalek, A. Mesli, I. Svahn, G. Simonneaux, *Biointer. Res. Appl. Chem.*, 2017, 7(1), 1939.
- [69]. T. Vandamme, D. Poncelet, Subra-Paternault, "*Microencapsulation*", Ed. Lavoisier, Paris, 2007, 188.
- [70]. F. Jianjun, Z. Yun, Y. Shifeng, L. Zhiwen, H. Shiming, C. Lei, Y. Jingbo, *Acta Biomater.*, 2014, 10, 276.
- [71]. M. Abdel Mouez, N. M. Zaki, S. Mansour, A. S., Geneidi, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2014, 51, 59.
- [72]. Y. Han Felicity, J. Thurecht Kristofer, K. Whittaker Andrew, T. Smith Maree, *Front. Pharmacol.*, 2016, 7, 185.
- [73]. M. Jelvehgari, S. H. Montazam, Jundishapur *J. Nat. Pharm. Prod.*, 2012, 7(4), 144.
- [74]. F. Y. Han, K. J. Thurecht, A. L. Lam, A. K. Whittaker, M. T. Smith, *J Pharm Sci.*, 2015, 104(7), 2334.
- [75]. J. P. Benoît, J. Richard, M. C. Venier-Julienne, *Technique de l'Ingénieur*, 2013.
- [76]. N. Islam, V. Ferro, *Nanoscal.*, 2016, 8(30), 341.
- [77]. C. D. Spadari, L. B. Lopes, K. Ishida, *Front. Microbiol.*, 2017, 8, 97.
- [68]. D. Lio, D. Yeo, C. Xu, *Nanoscale Res Lett.*, 2016, 11(1), 9.
- [79]. M. J. Cardoso, R. R. Costa, J. F. Mano, *Mar Drugs*, 2016, 14(2), 101.
- [80]. L. Lamoudi, J. C. Chaumeil, K. Daoud, *Ann Pharm Fr*, 2015, 73(1), 37.
- [81]. L. Bennabi, H. Abiras, L. Belarbi, F. Bennabi, W. Chaibi, K. Guemra, *Biointer. Res. Appl. Chem.*, 2016, 6(5), 1483.
- [82]. M. Iqbal, N. Zafar, H. Fessi, A. Elaissari, *Inter. J. Pharmaceu*, 2015,1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.057>
- [83]. C. Wang, J. Yang, H. Han, J. Chen, Y. Wang, Q. Li, Y. Wang, *Inter. J. Nanomed.*, 2017, 12, 827.
- [84]. S. Shirani, O. Lebig, S. Bouameur, M. Mouffok, N. Shirani, N. Chafi, K. Guemra, *Ind. J. Pharm. Educ. Res.*, 2017, 51(1),1.
- [85]. A-M. A. Rokstad, I. Lacik, P. D. Vos, B. L. Strand, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2014, 67-68, 111.
- [86]. F. Wan, M. Yang, *Int. J. Pharm.*, 2016, 498, 82.

- [87]. A. E. C. Antunes, A. M. Liserre, Coelho A L A, C. R. Menezes, I. Moreno, K. Yotsuyanagi, N. C. Azambuja, *Food Sci. Tech.*, 2013, 54,125.
- [88]. V. Bakshi, *Asian J. Pharmac.*, 2016, 10(4), 541.
- [89]. F. Salaun, G. Creach, F. Rault, S. Giraud, *Polym. Degrad. Stab.*, 2013, 98, 2663.
- [90]. J. Richard, J-P. Benoît, *J. Microencapsul.*, 2000, 2, 210.
- [91]. Y. Y. Yang, H. H. Chia, T. S. Chung, *J. Control. Rel.*, 2000, 69 (1), 251.
- [92]. Z. El Bahri, J-L. Taverdet, *Pow. Tech.*, 2007, 172, 30.
- [93]. M. Li, O. Rouaud, D. Poncelet, *Int. J. Pharm.*, 2008, 363, 26.
- [94]. R. K. Deshmukh, J. B. Naik, *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol.*, 2015, 48, 197.
- [95]. R. Dinarvand, N. Sepehri, S. Manoochehri, H. Rouhani, F. Atyabi, *Int. J. Nanomed.*, 2011, 6, 877.
- [96]. Y. Y. Yang, T-S Chung, N-P. Ng, *Biomater.*, 22, 2001, 231.
- [97]. N. T. Hwisa, P. Katakam, B. Chandu, S. K. Adiki, *Biol. Med. Chem.*, 2013, 1, 8.
- [98]. I. Abdelmalek, I. Svahn, S. Mesli, G. Simonneaux, A. Mesli, *J. Mater. Environ. Sci.*, 2014, 5,1799.
- [99]. M. Mouffok, A. Mesli, I. Abdelmalek, E. Gontier, *J. Serb. Chem. Soc.*, 2016, 81(10), 1183.
- [100]. J. Vysloužil, P. Doležel, M. Kejdušová, E. Mašková, J. Mašek, R. Lukáč, V. Košťál, D. Vetchý, K. Dvořáčková, *Acta Pharm.*, 2014, 64, 403.
- [101]. D. Araratha, S. Velmurugan, *Int. J. Pharm. and Pharmac. Sci.*, 2015, 7, 151.
- [102]. C. Y. Yang, S. Y. Tsay, R. C. Tsiang, *J. Microencapsul.*, 2000,17, 269.
- [103]. A. André-Abrant, J.L. Taverdet, J. Jay, *Eur. Polym. J.*, 2001, 37, 955.
- [104]. R. C. Mehta, B. C. Thanoo, P. P. DeLuca, *J. Control. Rel.*, 1996, 41, 249.
- [105]. E. Schlicher, N. S. Postma, J. Zuidema, H. Talsma, W. Hennink, *Int. J. Pharm.*, 1997, 153, 235.
- [106]. H. Jeffery, S. Davis, D. T. O'Hagan, *Pharm. Res.*, 1993, 10, 362.
- [107]. C. T. Şengel-Turk , C. Haşçiçek, N. Gönül, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2011, 12,1127.
- [108]. M. K. Das, K. Rama Rao, *Acta Polo. Pharm-Drug Res.*, 2006, 63,141.
- [109]. T. Kemala, E. Budianto Soegiyono, *Arab. J. Chem.*, 2012, 5, 103.
- [110]. Y. Zhang, Y. Li, X. Zhao, Y. Zu, W. Wang, W. Wu, C. Zhong, Z. Li, *RSC Adv.*, 2016, 1. DOI: 10.1039/C6RA08413C.
- [111]. Z. Urbán-Morlán, S. E. Mendoza-Elvira, R. S. Hernández-Cerón, S. Alcalá –Alcalá, H. Ramírez-Mendoza, A. Ciprián-Carrasco, E. Piñón-Segundo, D. Quintanar-Guerrero, *J. Mex. Chem. Soc.*, 2015, 59, 173.
- [112]. S. Salatin, M. Jelvehgari, S. Maleki-Dizaj, K. Adibkia, *Therapeu. deliv.*, 2015, 6(8), 1.
- [113]. R. K. Sethi, B. B. Barik, S. K. Sahoo, *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 2013, 5(2), 341.
- [114]. M. Kılıçarslan, T. Baykara, *Inter. J. Pharm.*, 2003, 252, 99.
- [115]. M. K. Shahzad , M. Ubaid , M. Raza , G. Murtaza , *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2013; 22(2),177.
- [116]. F. Sevgi, A. Yurdasiper, B. Kaynarsoy, E. Turunç, T. Guneri, A. Yalçin, *AAPS Pharm. Sci.Tech.*,2009, 10(1), 104.
- [117]. J. Sjoblom, "Emulsions and Emulsion Stability ", Taylor & Francis 2nd Ed., New York, 2005.
- [118]. Pothakamury et Barbosa-Canonas, 1995
- [119]. Guichard, 2000
- [120]. Le Hir A., Chaumei J.C. I., Brossard D, (2009) : pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments , 9éme édition, Masson, Paris.

- [121]. Peppas N. A., Wright S.L, (2000): Hydrogels in pharmaceutical formulations, *Eur. J.Pharm. Biopharm.*, 50, 27-46.
- [123]. Besson M, (2008) : principe de la pharmacocinétique appliquée à la clinique. *Servicede pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de Genève.*
- [124]. Mendoume-NZE J.S, (2008) : Les hydrogels et les nanogels : des formes galéniques innovantes pour une libération ciblée des principes actifs. *Faculté de pharmacie, Université de Nantes.*
- [125]. Boudenouna A., (2010) : Méthodologie de la formulation dune forme orale solide à libération prolongée, thèse de doctorat, Université de Toulouse.
- [126]. Raumel R., (2015) : Les différentes formes galéniques et voies d'administration. *ue2.11.s1. pharmacologie et therapeutiques.*
- [127]. Lahnin A., (2002) : Les formes galéniques orales à libération modifiée, thèse de doctorat, Université Cheikh Anta Diop de Dakar.
- [128]. Khaber Azi M., (2011) : Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : HydroxyPropylMethyl Cellulose et Gomme Guar, Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas – Sétif.
- [129]. Guo H.L., Zhao X.P., and Wang J.P., (2005) : Synthesis of functional microcapsules containing suspensions responsive to electric fields. *Journal of Colloid and Interface Science*, 284 (2): p. 646-651.
- [130]. Gao C.Y., Mohwald H. and Shen J.C, (2005) : Thermosensitive poly (allylamine)-g-poly (Nisopropylacrylamide): synthesis, phase separation and particle formation. *Polymer*. 46(12): p. 4088-4097.
- [131]. Lamprecht A., Yamamoto H., Takeuchi H., and Kawashima Y., (2004) : pH-sensitive microsphere delivery increases oral bioavailability of calcitonin. *Journal of Controlled Release*. 98(1): p. 1-9.
- [132]. Braunecker J., Baba M., Milroy G.E. and Cameron R.E., (2004) : The effects of molecular weight and porosity on the degradation and drug release from polyglycolide, *International Journal of Pharmaceutics*. 282: p. 19-34.
- [133]. Klose D., Siepmann F., Elkharraz K., Krenzlin S., and Siepmann J., (2006) : How porosity and size affect the drug release mechanisms from PLGA-based microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 314(2): p. 198-206.
- [134]. Pinto Reis C., Neufeld R.J., Ribeiro A.J. and Veiga F., (2006): Nanoencapsulation Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine : nanotechnology, biology and medicine*. 2(1): p. 8-21.
- [135]. Richard J., Benoit J.P.,(2000), *Microencapsulation, Technique de l'Ingenieur . J 2210*, p1 –20.
- [136]. Bartkowiak A., and Hunkeler D., (1999) : Alginate-oligochitosan microcapsules: A mechanistic study relating membrane and capsule properties to reaction conditions. *Chemistry of Materials*, 11(9): p. 2486-2492.
- [137]. Yang Y.Y., Chung T.S. and Ng N.P., (2001): Morphology, drug distribution, and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method. *Biomaterials*, .22(3): p. 231-241.
- [138]. Shah S.S., Cha Y., and Pitt C.G, (1992) :Poly(Glycolic Acid-Co-Dl-Lactic Acid) – Diffusion or Degradation Controlled Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*. 18(3): p. 261-270.
- [139]. Calvino B ; Paracétamol : ne pas dépasser la dose prescrite ; *Pour la Science N°385-novembre 2009.*
- [140]. Chan A, Hepp P; Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel; *Centralbl Klein Med* 1886;7:561–564.

- [141]. Pain relief: from coal tar to paracetamol. RSC, article de juillet 2005. En ligne (<http://www.rsc.org/Education/EiC/issues/2005July/painrelief.asp>), page consultée le 15 janvier 2008.
- [142]. Patrice Queneau, La Saga du paracétamol. Médecine, volume 2, numéro 4, pp 158-9, avril 2006, Thérapeutiques. En ligne (<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/med/e-docs/00/04/18/20/article.md>), page consultée le 15 janvier 2008.
- [143]. Von Mering J; Beitrage zur Kenntniss der Antipyretica; Ther Monatsch 1893;7:577–587.] Bowman WC, Rand MJ; Textbook of Pharmacology. Oxford:Blackwell Scientific Publications, 1980.
- [144]. Flower RJ, Moncada S, Vane JR; Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Edition. New York: Macmillan, 1980;706.
- [145]. Greenberg LA; Antipyrine: A critical bibliographic review. New Haven, Connecticut: Hillhouse Press, 1950.
- [146]. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. Drugs 1986; 32(Suppl 4):46–59.
- [147]. Pharmacopée Française 10^{ème} édition. Monographie : Paracetamol.
- [148]. Paracetamol. Pharmacopée Européenne. 5^{ème} ed. 2004.
- [149]. DRIAD Yacine ; Stabilité du paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique ; thèse de doctorat en pharmacie, université Nancy1.2009.
- [150]. Frank Ellis ; Paracetamol - a curriculum resource ; 2002Royal Society Of Chemistry page 1.
- [151]. Pharmacopée Française 10^{ème} édition. Monographie : Paracetamol.
- [152]. Murtaza G et al; development of a uv-spectrophotometric method for the simultaneous determination of aspirin and paracetamol in tablets; Scientific Research and Essays Vol. 6(2), pp. 417-421, 18 January, 2011
- [153]. Lechat P., Lagier G. and Boiteau J. Le paracétamol. Thérapie, 1978, 33 (5), pp. 551-585.
- [154]. Antoine T. Suivi de lancement d'un nouvel antalgique de palier 2 : association fixe de Paracétamol-Tramadol. Th : Docteur en pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie Besançon ; 2005 ; n° 25-05-17, 158 p.
- [155]. www.organicchem.org/oc1web/exp/lpacidbase.html
- [156]. Prescott L.F. Paracetamol: past, present, and future. Am. J. Ther., 2000, 7, pp. 143-147.
- [157]. Skelbred P., Album B. and Lokken P. Acetylsalicylic acid vs paracetamol : effects on post-operative cours. Europ. j. clin. Pharmacol., 1977, 12, pp. 257-264.
- [158]. Tjolsen A., Lund A. and Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent of spinal serotonergic systems. Eur. J. Pharmacol., 1991, 193, pp. 193-201.
- [159]. Moling O., Cairon E., Rimenti G., Rizza F., Pristerá R. and Mian P. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. Clin. Ther., 2006, 28 (5),pp. 755-760.
- [160]. Aronoff D.M., Oates J.A. and Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin. Pharmacol. Ther., 2006, 79 (1), pp. 9-19.
- [161]. Aronoff D.M., Oates J.A. and Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin. Pharmacol. Ther., 2006, 79 (1), pp. 9-19.
- [162]. Lawrence J; Paracetamol as a risk factor for allergic disorders The Lancet 2009, 373, pp.119–121.
- [163]. Le van D, Marciniak R, Wach P. and Grillat J.P ; Choc anaphylactoïde au paracétamol ; Annales médicales de Nancy et de l'Est 1989, 28, pp. 221-222.

- [164]. Cummings A.J, King M.L. and Martin B.K; A kinetic study of drug elimination : the excretion of paracetamol and its metabolites in man; Br. J. Pharm. Chem 1967, 29, pp. 150-157.
- [165]. Aggarwal BB, et al. Curcumin–biological and medicinal properties. Turmeric: the genus *Curcuma*. Taylor and Francis Group; 2006. p. 297–368.
- [166]. Lampe V., Milobedzka. J. Studien fiber Curcumin. Ber Deutsch Chem Ges 1913;46:2235.
- [167]. Delaveau P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris : Albin Michel, 1987, p.130-136.
- [168]. <http://www.passeportsante.net>, consulté le 10 juillet 2009.
- [169]. Penso G ; Les plantes médicinales dans l’art et l’histoire. Paris : Roger DaCosta ed., 1986.
- [170]. PERRY M.-C. Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales. Mémoire : Chimie : Montréal : 2008.
- [171]. Penso G. Les plantes médicinales dans l’art et l’histoire. Paris : Roger Da Costa ed., 1986.
- [172]. Delaveau P ; Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris : Albin Michel, 1987, p.130-136.
- [173]. http://www.plantcultures.org/plants/turmeric_landing.html, consulté le 12 juillet 2009.
- [174]. Guldner S. Les Zingiberacées, une famille à épices.-116f. Th : Pharm : Nancy I:1986 ; 86/102.
- [175]. www.archive.org/stream/compendiumoffood00clayrich#page/310/mode/2up, consulté le 6 avril 2010.
- [175]. Jansen P.C.M., et al ; Ressources végétales de l’Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen , Pays-Bas : PROTA, 2005.-238p.
- [176]. Anand et al, Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises; Molecular Pharmaceutics VOL. 4, NO. 6, 807–818.
- [177]. Kowluru R. et al; Effects of curcumin on retinal oxidative stress. Nutr Metab (Lond). 2007; 4: 8.
- [178]. Jayaprakasha G.K. et al. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Food Chemistry 98. 2006; 720-724.
- [179]. Aggarwal BB, et al; Anticancer potential of curcumin : preclinical and clinical studies. Anticancer Res 2003; 23:363-98.
- [180]. Anand P, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. Biochem Pharmacol. 2008 Dec 1;76(11):1590-611.
- [181]. Shen L, Ji HF. Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2007;67:619–23.
- [182]. Itokawa H. et al; Recent advances in the investigation of curcuminoids; Chinese Medicine 2008, 3:11.
- [183]. Ammon HP, Wahl MA (1991) Pharmacology of *Curcuma longa*. Planta Med 57: 1-7.
- [184]. Flynn DL, Rafferty MF, Boctor AM (1986) Inhibition of 5- hydroxyeicosatetraenoic acid (5-HETE) formation in intact human neutrophils by naturally-occurring diarylheptanoids. Inhibitory activities of curcuminoids and yakuchinones. Prostaglandins Leukot Med 22: 357-60.
- [185]. Mukhopadhyay A, Basu N, Ghatak N, et al. (1982) Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. Agents Actions 12: 508-15.

- [186]. Srimal R, Dhawan B (1973) Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol* 25: 447-52.
- [187]. Srivastava R, Srimal RC (1985) Modification of certain inflammation-induced biochemical changes by curcumin. *Indian J Med Res* 81: 215-23.
- [188]. Mukhopadhyay A, Basu N, Ghatak N, et al. (1982) Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents Actions* 12: 508-15. Ghatak N,
- [189]. Basu N (1972) Sodium curcumin as an effective anti-inflammatory agent. *Indian J Exp Biol* 10: 235-6.
- [190]. Surh Y-J, et al. (2000) Inhibitory effects of curcumin and capsaicin on phenol ester-induced activation of eukaryotic transcription factor, NF- κ B and AP-1. *Biofactors* 2:107-112.
- [191]. Sumanont Y, Murakami Y, Tohda M, et al. (2004) Evaluation of the nitric oxide radical scavenging activity of manganese complexes of curcumin and its derivative. *Biol Pharm Bull* 27(2): 170-3.
- [192]. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, et al. (2002) The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use (A review). *Arch Gerontol Geriatr* 34(1): 37-46.
- [193]. Garcea G, Jones DJ, Singh R, et al. (2004) Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *Br J Cancer* 90(5): 10H-5.
- [194]. Soni KB, Kuttan R (1992) Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol* 36(4): 273-5.
- [195]. Garcea G, et al. (2004) Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *Br J Cancer* 90(5): 10H-5.
- [196]. PARK E.-J., JEON C.H., KO G., KIM J., SOHN D.H. Protective effect of curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2000; 52(4): 437 – 440.
- [197]. AGGARWAL B.B., SUNDARAM C., MALANI N., ICHIKAWA H. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007; 595: 1 – 75.
- [198]. DONATUS I.A., SARDJOKO S., VERMEULEN N.P. Cytotoxic and cytoprotective activities of curcumin. Effects on paracetamol-induced cytotoxicity, lipid peroxidation and glutathione depletion in rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 1990; 39(12): 1869 – 1875.
- [199]. Aline Cuchet; Le curcuma protégerait aussi le foie de l'inflammation; 2010 *Alternatif Bien-Etre* N°71.
- [200]. Daniel S et al; (2004) Through metal binding, curcumin protects against lead and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *J Inorg Biochem* 98(2): 266-75.
- [201]. Jagetia GC, Rajanikant GK (2005) Curcumin treatment enhances the repair and regeneration of wounds in mice exposed to hemibody gamma-irradiation. *Plast Reconstr Surg* 115(2): 515-28.
- [202]. Wang S, Chen B, Sun C (2000) Regulation effect of curcumin on blood lipids and antioxidation in hyperlipidemia rats. *Wei Sheng Yan Jiu* 29(4): 240-2.
- [203]. GOMES de C., ALEGRIO LV., DE LIMA M.E., LEON L.L., ARAUJO C.A. Synthetic derivatives of curcumin and their activity against *Leishmania amazonensis*. *Arznei-forschung*, 2002; 52(2):120 -124.

- [204]. PEREZ-ARRIAGA L. et al; Cytotoxic effect of curcumin on Giardia lamblia trophozoites. *Acta Trop.*, 2006; 98(2):152 – 61.
- [205]. ARAUJO C.A.C., LEON L.L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem. I. Oswaldo Cruz*, 2001; 96(5): 723 – 728.
- [206]. CIKRICI S., MOZIOGLU E., YILMAZ H. Biological activity of curcuminoids isolated from *Curcuma longa*. *Rec. Nat. Prod.*, 2008; 2(1):19 – 24.
- [207]. CHATTOPADHYAY I. et al; Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr. Sci. India*, 2004; 87(1): 44 – 53.
- [208]. CHATTOPADHYAY I. et al; Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr. Sci. India*, 2004; 87(1): 44 – 53.
- [209]. ARAUJO C.A.C., LEON L.L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem. I. Oswaldo Cruz*, 2001; 96(5): 723 – 728.
- [210]. CIKRICI S., MOZIOGLU E., YILMAZ H. Biological activity of curcuminoids isolated from *Curcuma longa*. *Rec. Nat. Prod.*, 2008; 2(1):19 – 24.
- [211]. CHATTOPADHYAY I. et al; Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr. Sci. India*, 2004; 87(1): 44 – 53.
- [212]. WAHLSTROM B, BLENNOW G. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1978;43:86–92.
- [213]. HOLDER GM, PLUMMER JL, RYAN AJ. The metabolism and excretion of curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the rat. *Xenobiotica* 1978;8:761–8.
- [214]. PAN MH, HUANG TM, LIN JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos* 1999;27:486–94.
- [215]. SHARMA RA, MCLELLAND HR, HILL KA, ET AL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral *Curcuma* extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1894–900.
- [216]. GARCEA G and al, Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:120–5.
- [217]. PERKINS S, VERSCHOYLE RD, HILL K, ET AL. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:535–40.
- [218]. Kurien, B.T. et al. (2007) Improving the solubility and pharmacological efficacy of curcumin by heat treatment. *Assay Drug Dev. Technol.* 5, 567– 576.
- [219]. Shoba G, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64:353–6.
- [220]. Anand P et al; Bioavailability of curcumin: problems and promises; *Mol Pharm* 2007, 4(6):807-18.
- [221]. S. Manju, K. Sreenivasan ; *Journal of Colloid and Interface Science* 368 (2012) 144–151.
- [222]. Bisht S, et al; Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (nanocurcumin): à novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobiotechnol* 2007;5:3.
- [223]. ANAND P., KUNNUMAKKARA A.B., NEWMAN R.A., AGGARWAL B.B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.*, 2007; 4(6): 807- 818.
- [224]. Marcela, M., Baracat, A. M., Nakagawa, R. C. , Sandra, R., Georgetti, W.A., Verri Jr., and Oswaldo F. 2012.
- [225]. M. Li, O. Rouaud, D. Poncelet, *Int. J. Pharm.*, **2008**, 363, 26.
- [226]. N. T. Hwisa, P. Katakam, B. Chandu, S. K. Adiki, *Biol. Med. Chem.*, **2013**, 1, 8.
- [227]. I. Abdelmalek, I. Svahn, S. Mesli, G. Simonneaux, A. Mesli, *J. Mater. Environ. Sci.*, **2014**, 5,1799.

- [228]. M. Mouffok, A. Mesli, I. Abdelmalek, E. Gontier, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2016**, 81(10), 1183.
- [229]. J. Vysloužil, P. Doležel, M. Kejdušová, E. Mašková, J. Mašek, R. Lukáč, V. Košťál,
- [230]. M. K. Das, K. Rama Rao, *Acta Polo. Pharm-Drug Res.*, 2006, 63,141.
- [231]. R.Djerafia, A.Swanepoel, C.Crampon, L.Kalombo, P.Labuschagne, E.Badensa, Y.Masmoudi, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 102 (2017) 161–171.
- [232]. I. Tiffour et al. / *Materials Chemistry and Physics* 178 (2016) 49-56.
- [233]. C.Pi, J.Yuan, H.Liu, Y.Zuo, T.Feng, C.Zhan, J.Wu, Y.Ye, L.Zhao, Y.Wei, *International Journal of Biological Macromolecules* 115 (2018) 1046–105].

في هذا العمل تم اعداد صياغة جديدة تحتوي على البراسيتامول و الكركمين، جزيء العنصر النشط الغير قابل للذوبان في الماء من خلال عملية الكبسولة الدقيقة بواسطة تبخير المذيب. تم تطوير المجهريه استنادا إلى مصفوفة شبه نقيه مصفوفة بوليميرية (السليلولوز) بمختلف التراكيب و معدلات التحريك و بالإضافة الى ذلك، يتمثل الهدف في تحسين قابلية الذوبان للعنصر النشط وبالتالي تحريره في البيئة الخارجية، للقيام بذلك تم تحضير المكونات الفعالة عن طريق المزج البسيط بين الكركمين البسيط والبراسيتامول ومعالجتها بواسطة الميكروويف وتم كبسلتها لاحقا بواسطة إيثيل سيليلوز. و قمنا بدراستها بتقنيات مختلفة (التحليل الطيفي واشعة أكس والاشعة فوق البنفسجية ، تم دراسة الية التحرير في الوسط المعوي بمحاضرة 1.2، النتائج واعدة للغاية وبالإضافة إلى ذلك ، مع منهجية الخطط التجريبية ، تم تأكيد تأثير بعض المعاملات مثل تركيز البوليمر وسرعة التحريك ، والنتائج المتحصل عليها مشجعة .

الكلمات المفتاحية: كركمين، براسيتامول، الكبسولة المجهريه، كبسولة مجهرية، كريات مجهرية، التحرير المضبوط، إيثيل سيليلوز.

Intitulé : Encapsulation d'un matériau organique et l'étude de la libération en vue de son utilisation dans le domaine pharmaceutique .

Résumé

Dans ce travail , de nouvelle formulation contenant le (paracétamol /curcumine), principe actif à molécule très faiblement soluble dans l'eau ont été préparées par le procédé de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant. Les microsphères ont été élaborées à base de para /curc pur et de matrice polymérique (EC) à différentes compositions et vitesses d'agitation. De plus, l'objectif est d'améliorer la solubilité du principe actif et par conséquent sa biodisponibilité en même temps que de contrôler sa libération dans le milieu extérieur. Pour ce faire, des principes actifs ont été préparés par simple mélange des molécules pure du curcumine et paracétamol dans et traiter par micro-onde et encapsulés par la suite dans l'EC . Ces différents supports du principe actif pur ou modifié ont été caractérisés par différentes techniques (DRX, FTIR, spectroscopie optique et UV-VIS). La cinétique de la libération a été étudiée dans un milieu gastrique (PH=1,2). Les résultats sont très prometteurs et en plus, avec la méthodologie des plans d'expériences, l'influence de certains paramètres comme la concentration en polymère et la vitesse d'agitation a été confirmer .

Les résultats obtenus sont très encourageants.

Mot clés : Curcumine, Paracétamol, micro-encapsulation ,microcapsule ,Microsphère, libération contrôlée, Ethylcellulose.

Title: Encapsulation of organic material and the dang release study for its use in pharmaceutical domaine.

Summary:

In the present work, new formulation based on paracetamol/ curcumin, active ingredient with poorly water soluble molecule, have been prepared by the microencapsulation by evaporation solvent process. Microspheres were elaborated using pure para /curc and polymeric matrice (EC), at different compositions and stirring speeds. In addition, the main objective was to enhance the active ingredient solubility and at once to control the drug release. So, inclusion the active ingredient were prepared by simple mixture of pure molecules of curcumin and paracetamol by micro-wave and therefore encapsulated in EC. The obtained formulations of pure or modified active ingredient were characterized using different techniques (XRD, FTIR, optical microscopy,UV-vis). The kinetics of release was study in the gastric (pH=1,2).

The results obtained are remarkably promising and in addition, using the methodology of design of experiments, the effect of some process variables such as the polymer matrix and stirring speed was confirm .

Key words: paracetamol,curcumin, microencapsulation, microcapsule, microisphère, controlled release, ethylcellulose,.