

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université M'Hamed Bougara – Boumerdes
Faculté de technologie

Département de Génie des procédés industriels



Mémoire de fin d'études

En vue d'obtention du diplôme de master en génie des procédés

Filière : Génie des procédés

Option : Génie Chimique

Thème

Encapsulation d'un principe actif anti-inflammatoire
« Acide Niflumique » dans l'alginate de sodium/pectine et
étude de leur cinétique de diffusion

Présenté par :

FERKAL Sarra

BOUZID Imene

Membres de jury:

Président : Mr. Hammouche Akssas

Examineur : Mme. Touzourte Saida

Examineur : Mr. Hachmi Massaoud

Encadreur : Mme. Mebarki Noudjoub

Promotion 2019-2020

Remerciement :

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

Nous remercions chaleureusement notre promotrice

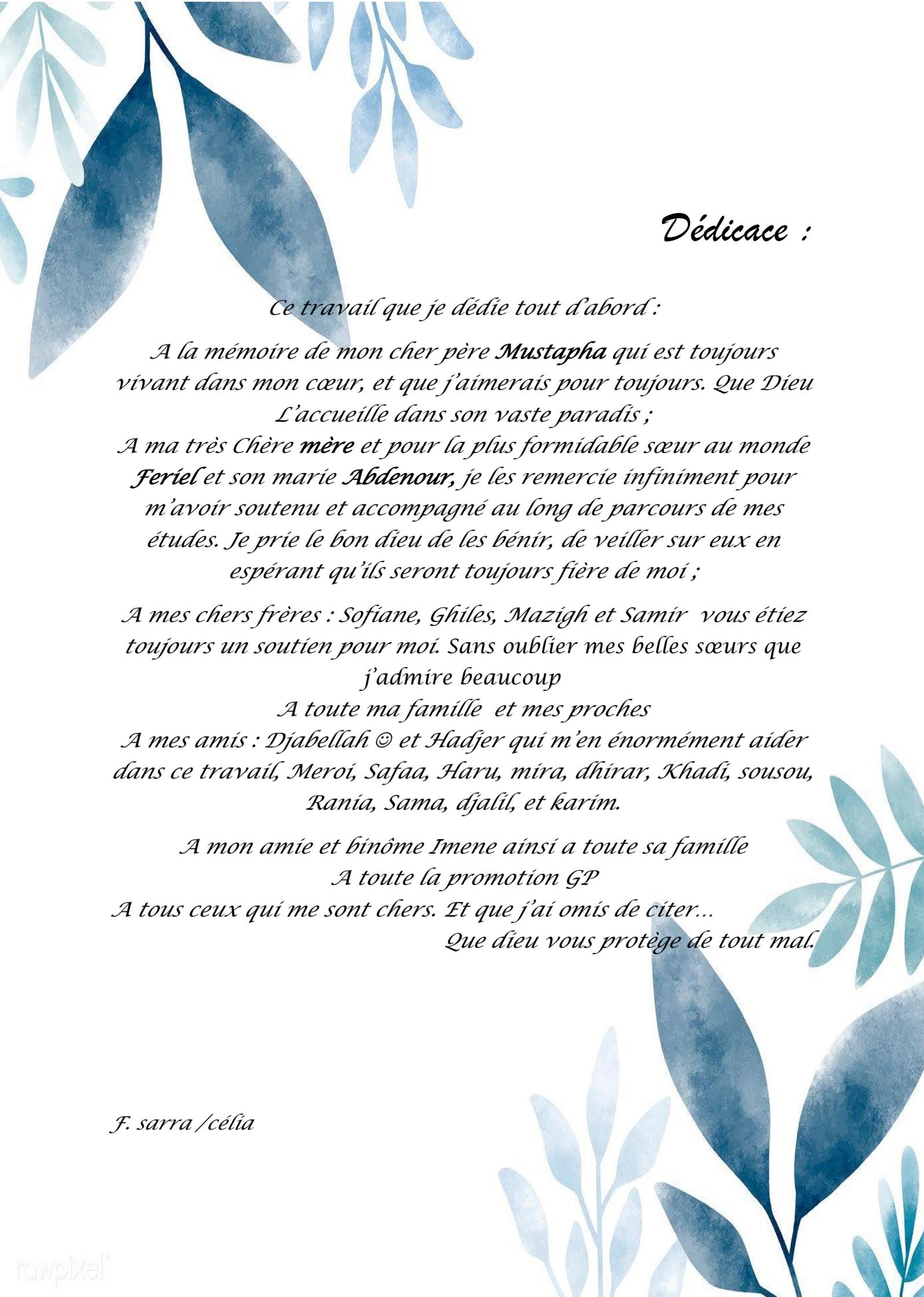
Mme.MEBARKI

*Nos profonds respects vont Aux membres de jury Mr. AKSSAS pour
l'honneur qu'il nous a fait en présidant ce jury.*

*Nous exprimons aussi nos reconnaissances à Mme.TOUZOUIRI et
Mr.HACHMI Pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.*

*Nous remercions également tous les enseignants de cette formation
Génie chimique, pour leur dévouement et leur assistance tout au long
de cette année*

*Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous
Ceux qui ont Contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce
travail*



Dédicace :

Ce travail que je dédie tout d'abord :

*A la mémoire de mon cher père **Mustapha** qui est toujours vivant dans mon cœur, et que j'aimerais pour toujours. Que Dieu*

L'accueille dans son vaste paradis ;

*A ma très Chère mère et pour la plus formidable sœur au monde **Feriel** et son marié **Abdenour**, je les remercie infiniment pour m'avoir soutenu et accompagné au long de parcours de mes études. Je prie le bon dieu de les bénir, de veiller sur eux en espérant qu'ils seront toujours fière de moi ;*

A mes chers frères : Sofiane, Ghiles, Mazigh et Samir vous étiez toujours un soutien pour moi. Sans oublier mes belles sœurs que j'admire beaucoup

A toute ma famille et mes proches

A mes amis : Djabellah ☺ et Hadjer qui m'en énormément aider dans ce travail, Meroi, Safaa, Haru, mira, dhirar, Khadi, sousou, Rania, Sama, djalil, et karim.

A mon amie et binôme Imene ainsi a toute sa famille

A toute la promotion GP

A tous ceux qui me sont chers. Et que j'ai omis de citer...

Que dieu vous protège de tout mal.

F. sarra /célia



Dédicace :

Ce travail que je dédie tout d'abord :

A mes chers parents qui m'ont tout donnés, qui ont toujours été là pour moi, je les remercie infiniment pour m'avoir soutenu et accompagné au long de parcours de mes études. Je prie le bon dieu de les bénir, de veiller sur eux en espérant qu'ils seront toujours fière de moi ;

*A mes chers frères : Youcef, Zinou, Abdenour, et le petit Mouhamed que dieu vous protège et à ma sœur mon âme et ma cousine leena merci d'être toujours présente a mes coté
A toute ma famille et mes proches*

A mes amis : fifi, Yasmine, khoukha, Amina, adlane, Mustapha, Kheiro,

*A mon amie et binôme Célia ainsi a toute sa famille
A toute la promotion GP*

A tous ceux qui me sont chers. Et que j'ai omis de citer...

Que dieu vous protège de tout mal



B. Imene

SOMMAIRE

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale..... 1

Chapitre I : La Microencapsulation

I.1. Définition 3

 I.1.1. Les microparticules 3

I.2. Intérêt de la microencapsulation 5

I.3. Application de la microencapsulation..... 5

I.4. Technique d'encapsulation 7

 I.4.1. Procédé mécanique 9

 I.4.2. Procédés physico-chimiques 12

 I.4.3. Procédés chimique 18

I.5. Principaux matériaux d'encapsulation 19

I.6. La gélation ionotropique 20

 I.6.1. Définition 20

 I.6.2. Avantages et désavantages de la gélation ionotropique 22

 I.6.3. Méthodes de la gélation ionotropique 23

 I.6.4. Facteurs influençant la méthode de gélation ionotropique 24

 I.6.5. Les polymères naturels utilisés dans la méthode de gélation ionotropique 24

 I.6.6. L'alginate de sodium..... 25

 I.6.6.1. Propriétés de l'alginate de sodium..... 26

 I.6.6.2. Exemples d'application d'hydrogel d'alginate 27

 I.6.7. La pectine 28

 A. I.6.7.1. Propriétés physico-chimiques des substances pectiques..... 28

I.7. Cinétique de libération..... 30

I.7.1. Profils et mécanismes régissent la libération des substances actives.....	31
A. Les systèmes à libération déclenchée	31
B. Les Systèmes à libération prolongée	31
I.7.2. Paramètre influençant la libération d'un principe actif.....	33

Chapitre II : les anti-inflammatoires

II.1. Une inflammation	34
a) L'inflammation aiguë	35
b) Inflammation chronique	35
II.2. Les anti-inflammatoires	36
II.2.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	36
II.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	36
II.2.2.1. Classification des AINS	37
II.2.2.2. Propriétés pharmacologiques des AINS	39
II.2.2.3. Propriétés thérapeutiques	41
II.2.2.4. Effets indésirables des AINS	41
II.2.2.5. Indications thérapeutiques des AINS.....	42
II.3. Voies d'administration des médicaments.....	42
II.4. L'acide Niflumique.....	43
II.4.1. Définition	43
II.4.2. Mécanisme d'action	43
II.4.3. Propriété physicochimique de l'AN	44
II.4.4. Synthèse de l'acide Niflumique	44
II.4.5. Effets indésirables d'AN.....	45
II.4.6. Les Propriétés pharmacologiques de l'AN	46

Chapitre III : Quelques études sur des anti-inflammatoires

encapsulés

Conclusion générale	51
---------------------------	----

Liste des figures

Chapitre I : la Microencapsulation

Figure I.1 : Morphologie des microparticules	4
Figure I.2 : Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage Représentant A. microsphère dans laquelle le principe actif est dissout dans le matériau enrobant ; B. microsphère dans laquelle le principe actif est dispersé dans le matériau enrobant ; C. microcapsule.....	4
Figure I.3 : système de microencapsulation mécanique nébulisation/séchage	9
Figure I.4 : Schéma de principe de la gélification de gouttes	10
Figure I.5 : Différentes formes d'enrobage en lit d'air fluidisé:(a) pulvérisation Supérieure, 11	
Figure I.6 : aperçu schématique des étapes d'une sphérisation d'extrusion	12
Figure I.7 : Principe d'encapsulation par coacervation simple.	13
Figure I.8 : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe	14
Figure I.9 : Représentation de différents types d'émulsions.....	15
Figure I.10 : Microsphères obtenues par évaporation de solvant émulsion simple	16
Figure I.11 : Microsphères obtenues par évaporation de solvant émulsion double	17
Figure I.12 : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique.....	18
Figure I.13 : Principe de la microencapsulation par polycondensation interfaciale (a) Obtention d'une émulsion avec un monomère A dans les gouttelettes ; (b) Dilution de L'émulsion avec un monomère B dans la phase continue ; (c) Polycondensation des Monomère B dans la phase continue ; (c) Polycondensation des Monomères A et B à l'interface des gouttelettes pour former la membrane des microcapsules.....	18
Figure I.14 : Processus de gélation de l'alginate. L'alginate est tombé d'un générateur de gouttelettes d'air dans une solution de CaCl ₂ pour former une microcapsule non homogène en formation d'« œuf ».....	21
Figure I.15 : liaisons des ions Ca ²⁺ avec l'alginate les gels sont formés par réticulation d'alginate-polymères avec des ions de calcium entre les blocs G-G et M-G.....	21
Figure I.16 : Gélation ionotrope externe	23
Figure I.17 : Gélation interne/ Emulsification.	24
Figure I.18 : Structure chimique de l'alginate.....	26
Figure I.19 : Molécule de la pectine.....	28
Figure I.20 : Microréacteurs et systèmes à libération déclenchée Et prolongée.....	30
Figure I.21 : Profils de libération par diffusion passive de différents types de microparticules.	32

Chapitre II : Les Anti-Inflammatoires

Figure II.1 : Schéma des symptômes d'une réaction inflammatoire aiguë.	34
Figure II.2 : Un aperçu détaillé de diverses causes phase et type d'une réponse inflammatoire	36
Figure II.3 : Mécanisme d'action des AINS.....	39
Figure II.4: Anatomie du tube digestif humain.	43
Figure II.5: Synthèse de l'acide Niflumique.....	45

Liste Des Tableaux

CHAPITRE I

Tableau I.1 : Exemples d'applications pour l'encapsulation.	6
Tableau I.2 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature de procédé.	8
Tableau I.3 : Principaux matériaux enrobants utilisés dans les différents procédés de la Microencapsulation	19
Tableau I.4 : Les principaux polymères naturels utilisés pour la méthode de gélation ionotropique	24
Tableau I.5 : Propriétés de l'alginate de sodium	26

CHAPITRE II

Tableau II.1 : Représente quelques anti-inflammatoires disponibles dans la pharmacopée	38
Tableau II.2 : Propriété physicochimique de l'AN	44
Tableau II.3 : Les effets indésirables d'AN.	45

CHAPITRE III

Tableau III.1 : Exemples de quelques anti-inflammatoires encapsulés	48
---	----

Liste des abréviations

AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
AIS	:	Anti -inflammatoires stéroïdiens.
AN	:	Acide Niflumique.
Cmax	:	Concentration maximale.
CMC	:	Cellulose carboxyméthyllique.
COX	:	Cyclo-oxygénase.
DA	:	Degré d'Amidation
DE	:	Degré d'estérification
EC	:	Ethylcellulose
GI	:	Gélation ionotropique
H.M	:	High Methoxyl.
HPC	:	Hydroxypropylcellulose
HPMC	:	Hydroxypropylméthylcellulose
IR	:	Infrarouge
L.M	:	Low Methoxyl
PG	:	Prostaglandine
PLGA	:	Poly (lactique-Co-glycolique).
PLA	:	Acides polylactique
PA	:	Principe actif
Tf	:	Température de fusion
Tpp	:	Tripolyphosphate
RESS	:	Rapid expansion of supercritical solution

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des organismes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale [1]. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche et développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des effets toxicologiques très variables [2].

Lors de son administration, un médicament « molécule active » n'est pas destiné uniquement à son lieu d'action mais subit une grande distribution dans l'organisme. De plus, son absorption est régie par ses caractéristiques de solubilité et de dissolution dans les fluides digestifs et sa capacité à traverser les membranes intestinales. Un principe actif doit donc au préalable se dissoudre dans le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbé. Les molécules apolaires, de faibles solubilités dans l'eau, ont souvent une biodisponibilité non suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique recherché [3]. Le développement de systèmes d'administration par voie orale, permettant de formuler des molécules apolaires pour une utilisation en thérapeutique, représente donc un grand défi pour l'industrie pharmaceutique notamment pour l'acide Niflumique qui présente une demi-vie d'élimination courte (de 4 à 6h) et une très faible solubilité dans le milieu physiologique [4].

En effet, le développement et l'optimisation de la formulation galénique et de la distribution des médicaments permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique du médicament, de réduire les effets secondaires indésirables et les intolérances, d'apporter davantage de confort et de sécurité au patient. Parmi les nouvelles technologies innovantes développées dans cette optique, on retrouve l'encapsulation et l'enrobage, la formation de liposomes, l'inclusion dans des complexes de type cyclodextrine (CD), etc... [3].

La microencapsulation est une technique prometteuse qui est utilisée pour réduire les troubles gastro-intestinaux des médicaments acides (AINS), pour permettre une libération contrôlée de composés actifs (libération prolongée ou retardée) ou libération ciblée de matériaux encapsulés et pour améliorer la biodisponibilité des médicaments insolubles dans l'eau. Ces formulations permettent également de masquer le goût désagréable des principes actifs[5].

Introduction générale

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 [6].

C'est sur ce trajectoire que s'inscrit notre travail, où en voulait atteindre l'objectif, qui consiste à utiliser la technique de microencapsulation par gélation ionotropique d'un anti-inflammatoire (l'Acide Niflumique) et faire l'étude de sa cinétique de libération afin de réduire les effets indésirables des AINS au niveau de l'estomac tel que (l'irritation, Nausées, vomissements, diarrhée,...etc) et de modifier la libération du principe actif, utilisant un système matriciel biodégradable constitué de l'alginate de sodium et la pectine.

L'année universitaire 2019/2020 a été interrompue au courant du mois de mars 2020 suite à la crise sanitaire provoquée par le covid 19. Et donc continuer à travailler dans cette nouvelle situation n'est plus une possibilité, ce travail de recherche a été fait dans sa majorité en dehors des lieux du stage pratique, à savoir l'entreprise « SAIDAL » ce qui explique le manque d'une partie expérimentale.

Malgré l'absence et le manque de tout moyen (pédagogique, technique, logistique ...) et en se trouvant confiner dans nos domiciles nous avons tenu à présenter un travail concrétisant et consolidant notre savoir théorique à ce domaine d'études.

Ce travail est divisé en 3 parties

Le premier chapitre s'articule sur la microencapsulation et les méthodes d'encapsulation en mettant l'accent sur la méthode de la gélation ionotropique, ainsi sur le mécanisme de libération des particules.

Le second chapitre concerne les anti-inflammatoires et un aperçu sur l'acide Niflumique.

Dans le dernier chapitre une synthèse des résultats entre différentes études antérieures sera réalisée.

Enfin, une conclusion général.

CHAPITRE I

LA MICROENCAPSULATION

Chapitre I : La Microencapsulation

Ces dernières années, les microcapsules ont fait leur apparition dans de nombreux domaines d'application aussi divers et variés que les cosmétiques, l'industrie pharmaceutique, l'agroalimentaire, les encres ou bien encore les engrais [7,8].

Historiquement, l'une des premières applications de l'encapsulation a été réalisée vers 1950 avec la recherche d'enduits sensibles à la pression pour la fabrication du papier autocopiant sans carbone [9]. La commercialisation de ce produit a débuté en 1968 où 110 000 tonnes de microcapsules ont été utilisées pour cette application aux Etats-Unis [10].

I.1. Définition

La microencapsulation est une technique de protection de matière sensible (à l'état solide, liquide ou gazeux) appelées aussi matière actives à l'aide d'une matière enrobante par formation de particules de taille micrométrique [11]. Ce procédé permet de créer une barrière de protection pour les molécules encapsulées et de contrôler leur libération dans un milieu donné 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 [12].

Les particules obtenues se divisent en trois groupes : microparticules, nanoparticules et Liposomes [13].

Les matières actives sont d'origines très variées principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules, ou encore catalyseurs de réaction chimique ...etc. [14].

I.1.1. Les microparticules

Les microparticules obtenues par microencapsulation sont composées d'une matière active enrobée par un matériau constitué de polymère ou de lipides [15] et présentent une taille comprise entre 1 μm et 1000 μm . Le type des particules obtenues par microencapsulation dépend des propriétés physicochimiques de la matière active et de la matière enrobante, de leur composition et de la technique utilisée.

Les microparticules peuvent se présenter sous différentes structures dont Les deux plus simples sont la structure matricielle (microsphère) et la structure réservoir (microcapsule) [16].

A. Les microsphères

Les microsphère sont des particules comportant un réseau polymérique ou lipidique continu constituant une matrice dans laquelle un composé actif finement y est dispersé à l'état de molécules, de particules fines et solides, ou de gouttelettes de solution [17].

B. Les microcapsules

Les microcapsules sont des structures réservoirs et sphériques, elles sont constituées d'un cœur généralement huileux entouré par une mince paroi de polymère dont l'épaisseur n'excède pas quelques nanomètres, le principe actif est généralement dissous dans le cœur huileux, mais peut aussi être adsorbé sur la surface des microcapsules [18].

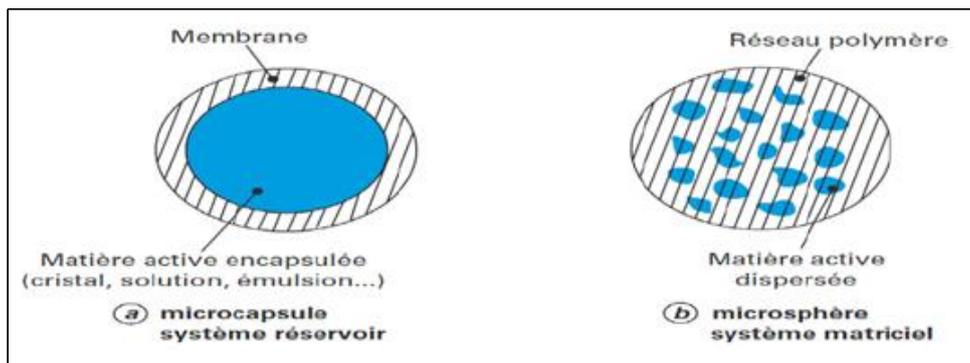


Figure I.1 : Morphologie des microparticules [16]

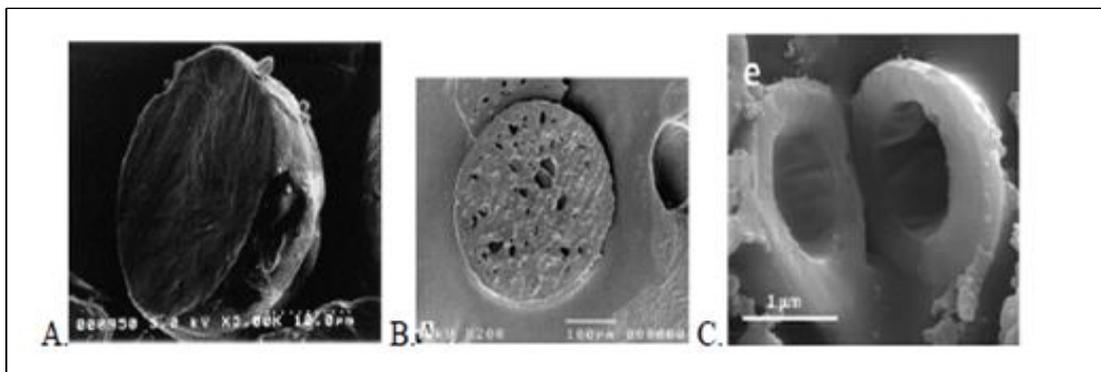


Figure I.2 : Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage Représentant A. microsphère dans laquelle le principe actif est dissout dans le matériau enrobant [19]; B. microsphère dans laquelle le principe actif est dispersé dans le matériau enrobant [20] ; C. microcapsule [21].

La teneur en matière active (taux d'encapsulation) peut être très élevée dans les microcapsules, de l'ordre de 85 % à 90 %. Au contraire, les teneurs habituellement rencontrées dans les microsphères sont plus faibles, de l'ordre de 20 % à 50 %. Par contre les propriétés de relargage de matière active sont souvent plus avantageuses dans le cas des microsphères. La diffusion progressive du principe actif du fait de sa dispersion dans la matrice est particulièrement adaptée à certaines applications, notamment dans les domaines agroalimentaire et pharmaceutique [11].

I.2. Intérêt de la microencapsulation

L'intérêt de la microencapsulation se résume comme suit :

- La principale raison de microencapsulation est d'obtenir une diffusion contrôlée d'un produit actif, ceci est surtout valable dans les formes pharmaceutiques, afin d'obtenir des médicaments à effet retard ;
- Cette technique a été largement utilisée pour le masquage de goût et l'odeur de nombreux médicaments pour améliorer leur conformité aux patients ;
- Cette technique peut être utilisée pour convertir des médicaments liquides en poudre ;
- Les médicaments qui sont sensibles à l'oxygène, l'humidité ou la lumière, peuvent être stabilisés par microencapsulation ;
- L'incompatibilité entre les médicaments peut être évitée par microencapsulation ;
- La vaporisation de nombreux médicaments volatils par exemple méthyle le salicylate et l'huile de menthe poivrée peut être prévenue par microencapsulation ;
- De nombreux médicaments ont été microencapsulés pour réduire la toxicité et l'irritation gastro-intestinale y compris le sulfate ferreux et KCI ;
- L'altération du site d'absorption peut également être réalisée par microencapsulation ;
- Les produits chimiques toxiques tels que les insecticides peuvent être microencapsulés pour réduire la possibilité de la sensibilisation de la personne factorielle [22].

I.3. Application de la microencapsulation

Actuellement, 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 pharmaceutique et médical [12]. Les différents domaines d'application sont représenté dans le tableau I.1 suivant

Tableau I.1 : Exemples d'applications pour l'encapsulation [17].

Domaine d'application	Objectifs	Exemples
Cosmétique	<ul style="list-style-type: none"> -Visuel et marketing avec une libération de l'actif à l'utilisation (milicapsules) -Libération retardée et activités optimisée de l'actif encapsulé (microcapsules) -Optimisation de la solubilité des actifs -Protection d'actifs sensibles (température, aire, incompatibilité avec d'autres actifs...) 	-Encapsulation de vitamines sensibles à l'oxydation
Pharmaceutique	<ul style="list-style-type: none"> -Libération contrôlée et ciblée des principes actifs -Protection des principes actifs instables et libération ciblée -Amélioration de la biodisponibilité 	<ul style="list-style-type: none"> -Encapsulation de la morphine pour réduire sa concentration locale et prolonger son action -Encapsulation de l'aspirine pour masquer le goût et libérer l'actif dans l'environnement intestinal.
Peinture	<ul style="list-style-type: none"> -Amélioration des propriétés des peintures (propriétés adhésives, des pigments) -Augmentation de la durée de vie des peintures 	-Encapsulation de biocides pour prolonger la durée de vie des peintures
Agroalimentaire	-Encapsulation d'ingrédients se libérant au cours de la consommation	-Encapsulation d'arômes dans les chewing-gums, protection du sel et du sucre contre l'humidité
Textile	-Encapsulation d'actifs se libérant lors des frottements entre le vêtement et la peau	-Encapsulation de répulsifs contre les insectes, d'actifs amincissants
Agrochimie	-Amélioration du dépôt et /ou de la pénétration des actifs sur les éléments cibles	-Encapsulation de pesticides et insecticides

	-Protection des actifs contre une dégradation prématurée	
--	--	--

Il est facile de constater que les domaines d'application de l'encapsulation sont très larges et diversifiés. Chaque procédé d'encapsulation répond à des critères bien définis. Ainsi le choix d'une technique se fera en fonction de la nature de l'actif à encapsuler, de la taille de particule souhaitée, de l'application envisagée (cosmétique, pharmaceutique, agroalimentaire, peinture...), de la vitesse et des conditions de libération prévues, des rendements d'encapsulation nécessaires, mais également des contraintes de fabrication et de coût[23].

I.4. Technique d'encapsulation

Les procédés de microencapsulation permettent de préparer des microparticules de type microcapsule ou microsphère (**figure I, 1**).

Les choix du procédé et de la formulation déterminent complètement les caractéristiques finales des microparticules (morphologie, structure, taille, teneur en matière active, stabilité, profil de libération...) [24].

Les techniques de microencapsulation sont variées. Il est nécessaire de les classer pour faire un choix approprié lorsque l'on doit résoudre un problème de formulation dans ce domaine.

- Les procédés peuvent, par exemple, être classés selon l'utilisation ou non de solvant organique les techniques d'évaporation et d'extraction de solvant sont à ranger dans la première catégorie, tandis que la coacervation complexe ou certaines techniques utilisant les fluides supercritiques font partie de la seconde.
- On peut également prendre en compte la nature du milieu dispersant il peut être liquide (polycondensation interfaciale, coacervation...), gazeux (spray-drying, spray-congealing, enrobage en lit d'air fluidisé...) ou à l'état supercritique (procédé RESS, séparation de phases...)
- Les procédés peuvent reposer sur l'utilisation soit de polymères préformés (coacervation...), soit de lipides (spray-congealing...), soit de monomères (polycondensation interfaciale, polymérisation en milieu dispersé...).

- Une classification intéressante peut aussi s’opérer en tenant compte du principe de la microencapsulation, qui permet ainsi de répartir les procédés industriels en trois groupes [24]. Qui sont classifié dans le tableau I.2

Tableau I.2 : classification des techniques d’encapsulation selon la nature de procédé [25].

Type de procédés	Mode d’encapsulation	Gamme de taille de microcapsules obtenues	Type de produits obtenus
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray-drying)	1-200µm	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200-800µm	Microsphères
	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	35-5000µm	Microsphères
	Extrusion/ Sphéronisation	≥200 µm	Microsphères
Procédés physicochimique	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200 µm	Microcapsules Microsphères
	Evaporation – extraction de solvant	0,5 – 200 µm	Microsphères
	Gélification		Microsphères
Procédés chimiques	Polymérisation interfaciale	2 – 2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation en milieu dispersé par voie radicalaire ou anionique		Microsphères

I.4.1. Procédé mécanique

I.4.1.1. Nébulisation/Séchage (spray drying)

Le procédé de nébulisation/séchage est un procédé continu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaire sèche.

Ce procédé comprend les quatre étapes séquentielles suivantes

- nébulisation de la formulation liquide initiale pour former un aérosol ;
- mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée ;
- séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;
- séparation de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé [16].

Le taux d'encapsulation obtenu de cette technique est inférieur à 40% [26,27].

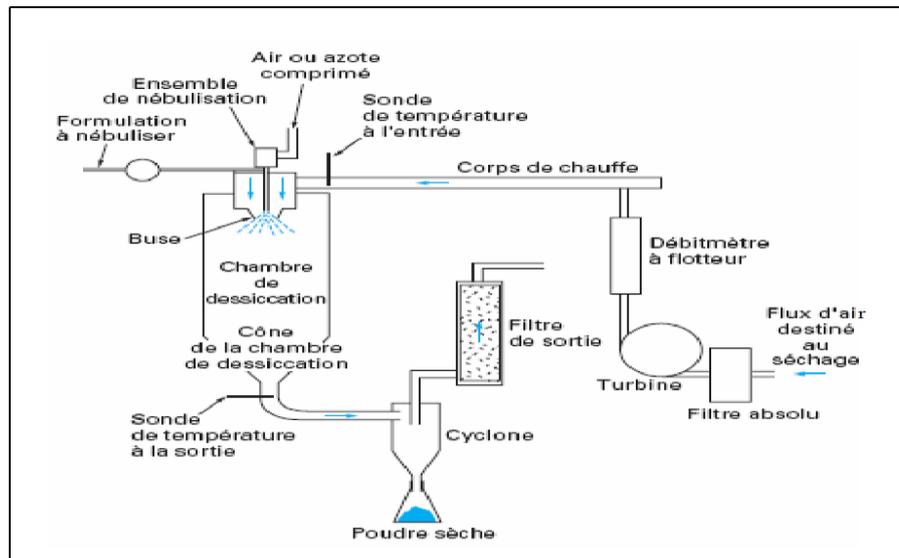


Figure I.3 : Système de microencapsulation mécanique nébulisation/séchage [28].

Ses avantages

- Simple, rapide, économique

Ses inconvénients

- Perte importante d'actifs par adhérence aux parois de la chambre de séchage

- Non applicable à des systèmes de viscosité trop élevée
- Consommation d'énergie importante en raison de l'évaporation de l'eau [23].

I.4.1.2. Gélification ou congélation des gouttes (priling)

La gélification de gouttes est basée sur la formation d'une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des gels sous une action extérieure, physique ou chimique (figure I.4). Les matières actives (protéine, cellule) sont encapsulées dans ce dispositif [29]. Les microsphères obtenues ont une granulométrie qui varie de 100 à 400 μm , avec un taux d'actif pouvant atteindre 40 à 60% [17].

Ses avantages

- Particules non poreuses et denses
- Absence de solvant
- Durée courte des procédés

Ses inconvénients

- Températures des procédés pouvant affecter les actifs
- Agglomération [17].

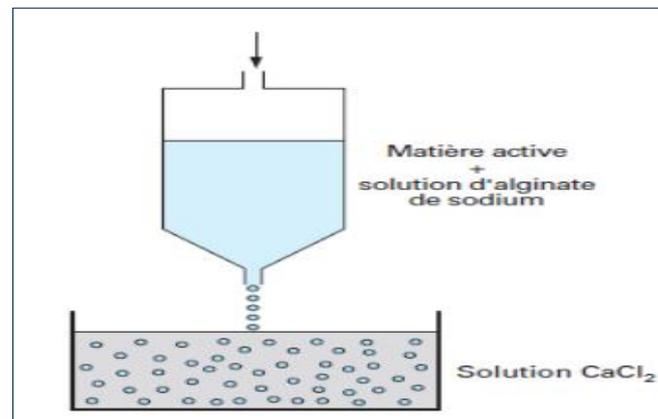


Figure I.4 : Schéma de principe de la gélification de gouttes [16].

I.4.1.3. Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé est une technologie très efficace pour l'enrobage en couche uniforme de particules solides (granulés, cristaux) [30]. Il est également possible

d'enrober des matières actives liquides après absorption par des supports particulaires poreux ou en deçà de leur température de solidification.

Ce procédé d'encapsulation se décompose en trois temps :

- Fluidisation de la poudre de particules ;
- Pulvérisation du matériau d'enrobage sur les particules ;
- Séchage de l'enrobage.

La fluidisation consiste à placer une colonne de particules dans un courant d'air ascendant, jusqu'à obtenir une suspension fluide, sans transport significatif des particules. Ces trois opérations se déroulent dans la chambre cylindrique verticale d'un lit fluidisé [16, 31]. Le taux d'encapsulation est généralement compris entre 60 et 90% [32].

Cette technique est avantageuse car une très grande variété de matériaux de recouvrement sont utilisables tels que des polysaccharides, des protéines, des émulsifiants, des matières grasses, des formulations complexes, des enrobages poudres, etc. Cependant, les possibilités de libération sont plus difficilement contrôlables qu'avec d'autres technologies et les chocs entre les particules en cours de procédé peuvent provoquer une agglomération [30].

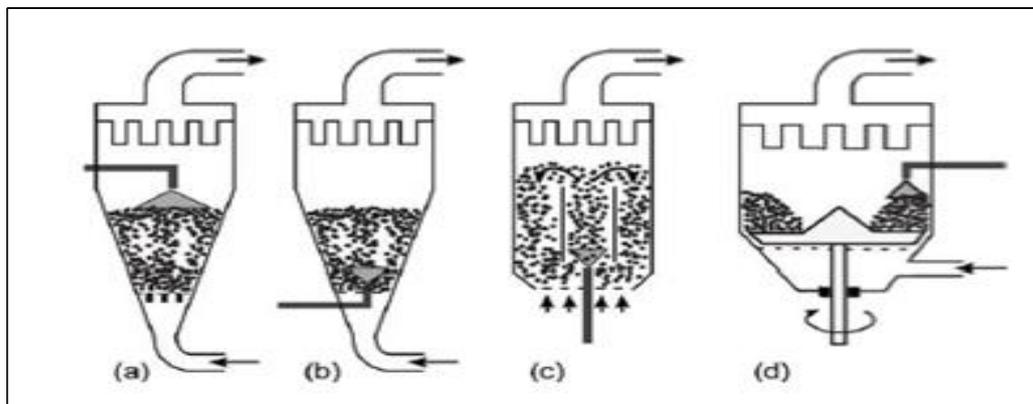


Figure I.5 : Différentes formes d'enrobage en lit d'air fluidisé:(a) pulvérisation Supérieure, (b) de pulvérisation inférieure, (c) le type "Wurster", (d) pulvérisation de Côté avec un disque rotatif [70], [33,34].

I.4.1.4. Extrusion/ sphéronisation

La technique d'extrusion sphéronisation peut être utilisée pour l'encapsulation de poudres de matières actives dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de préparer des microcylindres homogènes et réguliers [16].

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 [35].

Les désavantages

- Il s'agit un processus discontinu a étapes multiples
- Exigeant en main d'œuvre et chronophage
- Chaque étapes du processus a ses propres variables qui ont des effets majeurs sur la qualité du produit final ce qui est nécessaire d'optimiser les paramètres de traitement pour chaque formulation [36].

Les étapes de la sphérisation d'extrusion sont schématisées dans la figure I.6

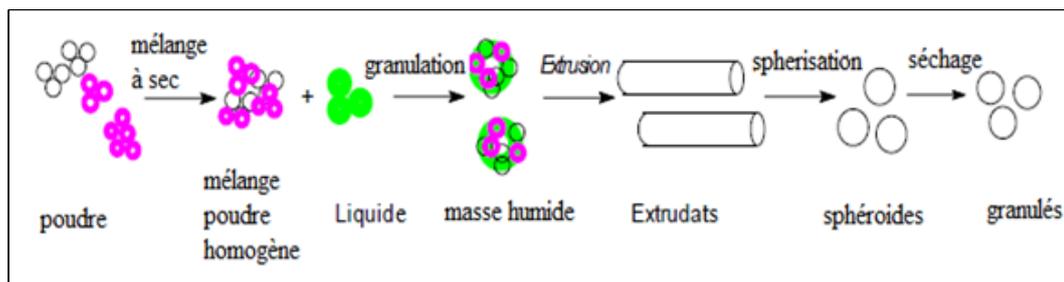


Figure I.6 : Aperçu schématique des étapes d'une sphérisation d'extrusion [37].

I.4.2. Procédés physico-chimiques

I.4.2.1. Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)

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 [14].

❖ La coacervation simple

La coacervation simple se rapporte aux procédés faisant intervenir la désolvatation d'un seul polymère par l'un des facteurs suivants : abaissement de température, addition d'un nonsolvant, addition d'électrolytes, addition d'un deuxième polymère incompatible. Ce phénomène peut se dérouler en milieu aqueux ou organique. Les étapes du procédé sont en tous points identiques à celles décrites pour la coacervation complexe.

Les particules obtenues sont généralement des microcapsules. Toutefois, dans certains cas, le procédé par coacervation simple permet d'obtenir des microsphères. C'est le cas lorsque la proportion de substance active est faible par rapport au volume du coacervat.

La taille des microparticules obtenues ainsi que la teneur en matière active sont semblables à celles résultant du procédé par coacervation complexe [16].

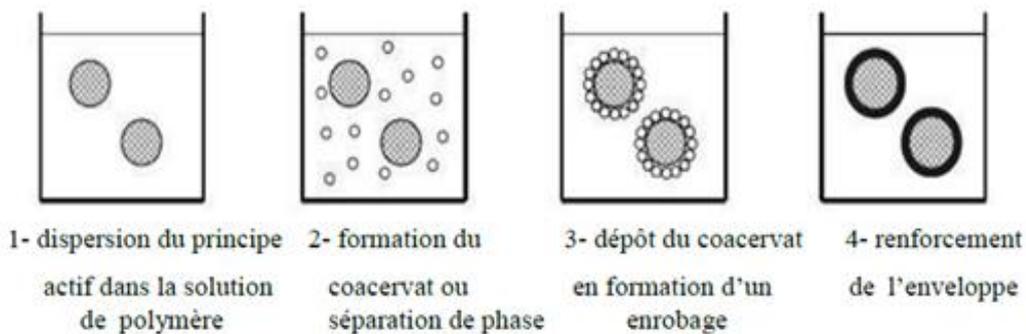


Figure I.7 : Principe d'encapsulation par coacervation simple [38].

❖ La coacervation complexe

La coacervation complexe est une désolvatation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées en provoquant par une modification de pH du

milieu aqueux. En effet, la structure du coacervat est complexe puisqu'elle comprend deux polymères.

Le procédé de microencapsulation par coacervation complexe se déroule de la façon suivante (figure.I.8)

1. Dans un premier temps, le produit à encapsuler (sous forme liquide ou solide) est dispersé dans une solution aqueuse contenant les deux polymères (phase a).
2. Dans un deuxième temps, la coacervation est induite par un ajustement du pH de la solution, de façon que les charges positives du premier polymère équilibrent les charges négatives du second (phase b). L'attraction électrostatique des deux polyélectrolytes provoque l'apparition d'un coacervat mixte.
3. Dans un troisième temps, les gouttelettes de coacervat formé viennent s'adsorber (phase c) à la surface de la matière active à encapsuler et former un enrobage continu (phase d). Finalement, cet enrobage est consolidé par réticulation (phase e) des macromolécules constitutives du coacervat [16].

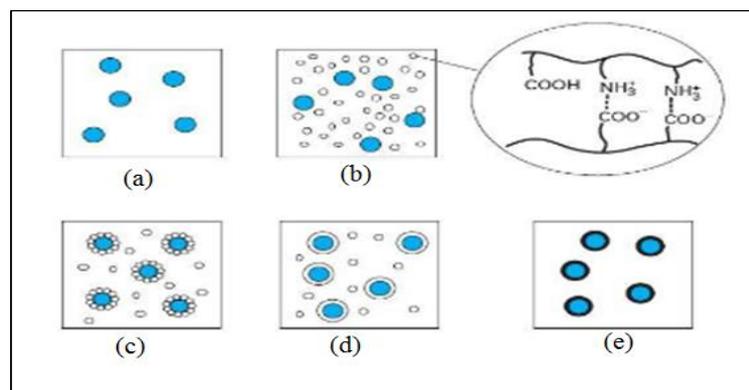


Figure I.8 : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe [16].

Le polyélectrolyte chargé positivement qui est généralement utilisé est la gélatine de haut point isoélectrique (gélatine de type a telle que la gélatine de peau de porc). Les polyanions les plus souvent utilisés sont la gomme arabique, les alginates, les carraghénanes. La carboxyméthylcellulose, les polyphosphates et d'autres [39].

Les processus de coacervation s'opèrent dans des conditions douces (pas de solvant agressif, organique,...); par conséquent, ces méthodes sont un bon potentiel pour la microencapsulation de cellules vivantes et de molécules labiles, lesquelles ne peuvent

pas résister aux conditions dures (chaleur, solvants organiques) qui accompagnent les autres procédés de microencapsulation [40].

I.4.2.2. Evaporation/extraction de solvant

Cette méthode est très utilisée pour préparer des microsphères chargées d'actifs variés et est basée sur l'emploi d'émulsion simple ou double selon le caractère hydrophile ou hydrophobe du principe actif [41].

Les avantages

- Encapsulation de petites molécules
- Possibilité de contrôle de la cinétique de relargage grâce au PLGA

Les inconvénients

- Utilisation de solvants organiques toxiques
- Présence de solvants résiduels [17].

+ les émulsions

Une émulsion est le mélange de deux fluides non miscibles. L'une des phases est dite continue et l'autre phase est dispersée dans la première sous forme de gouttelettes. Les émulsions sont souvent composées d'une phase aqueuse et d'une phase huileuse. On parle d'émulsion directe lorsque la phase dispersée est la phase huileuse (H/E). Dans le cas contraire on parle d'émulsion inverse (E/H). On peut également trouver des émulsions multiples (H/E/H ou E/H/E) ou des émulsions d'huile dans huile (H/H ou O/O) [42].

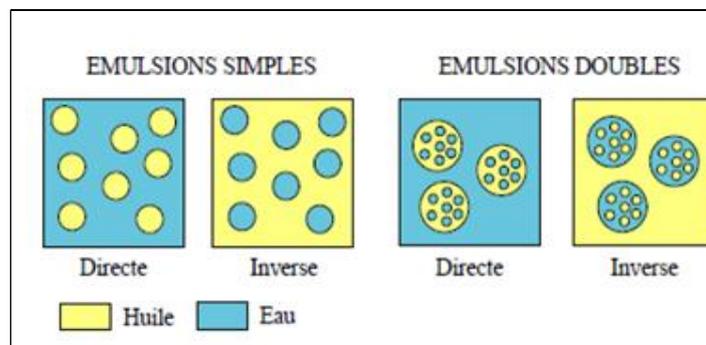


Figure I.9 : Représentation de différents types d'émulsions [10].

A. Emulsion simple (H/H ou H/E)

Le principe actif est dissous dans la phase dispersée constituée le plus souvent d'une solution de polymère dans un solvant organique tel que du dichlorométhane ou de l'acétate d'éthyle. Les polymères synthétiques biodégradables les plus utilisés sont les acides polylactique (PLA) et poly (lactique-co-glycolique). Selon leur poids moléculaire Et/ou le ratio copolymérique des polymères, la cinétique de relargage de l'actif sera affectée. Cette solution organique est alors ajoutée à la phase continue qui peut être une huile minérale (huile/huile), ou une solution aqueuse (huile/eau) contenant un émulsifiant. L'ensemble est émulsifié par agitation, homogénéisation ou sonication. Enfin, le solvant organique est éliminé par évaporation ou extraction. Dans le cas de l'évaporation, le solvant organique volatile pénètre lentement la phase continue puis s'évapore de cette phase à pression atmosphérique, provoquant ainsi un durcissement de l'émulsion formée par précipitation du polymère. Il est possible d'accélérer l'évaporation en faisant le vide ou en augmentant légèrement la température.

L'extraction du solvant organique (plus rapide que l'évaporation) nécessite, quant à lui, le transfert de l'émulsion dans de l'eau ou un autre milieu. Les microsphères obtenues Par extraction sont plus poreuses que celles récupérées par évaporation. La porosité accrue implique une libération plus rapide du principe actif. Les microsphères sont récupérées par centrifugation ou filtration puis lyophilisées [43, 44,45].

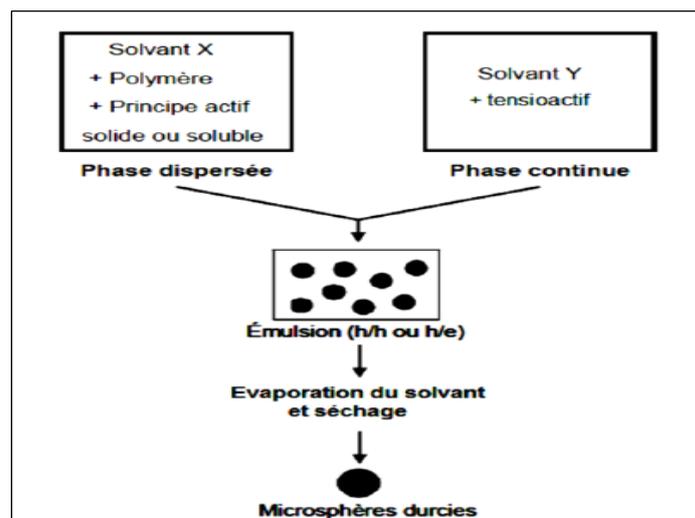


Figure I.10 : Microsphères obtenues par évaporation de solvant émulsion simple [46].

B. Emulsion double (E/H/E)

Une solution aqueuse du principe actif est tout d'abord émulsifiée dans une solution de polymère dissous dans un solvant organique. Cette émulsion eau/huile est ensuite ajoutée dans une phase aqueuse contenant un émulsifiant afin de former l'émulsion eau/huile/eau. Enfin, le solvant organique est éliminé par extraction dans la phase aqueuse externe puis évaporé [43].

L'encapsulation par évaporation/extraction de solvant permet d'obtenir des particules de taille contrôlée allant du nano au micromètre. Les rendements sont très variables en fonction de la nature des actifs, des polymères utilisés et du protocole appliqué [44,45].

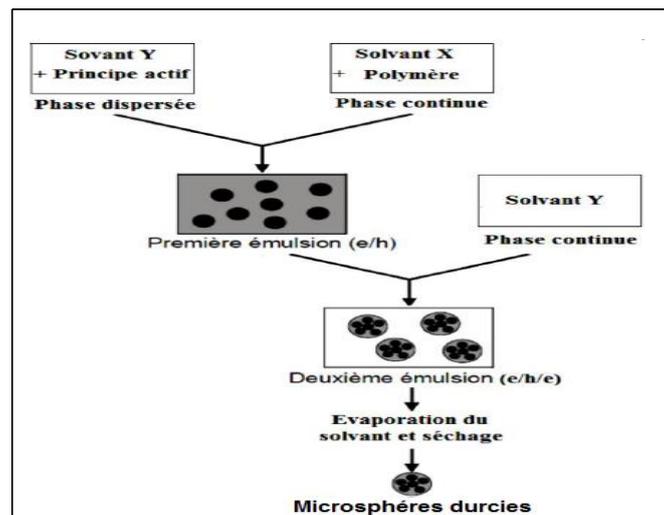


Figure I.11 : Microsphères obtenues par évaporation de solvant émulsion double [47].

I.4.2.3. Gélification thermique « hot melt »

Ce procédé repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante, dont la température est maintenue supérieure à la température de fusion de l'enrobage (T_f) et pour laquelle la matière active n'a aucune affinité il s'agit d'eau distillée lorsque la substance à encapsuler est lipophile, et d'huile de silicone, par exemple, lorsqu'elle est hydrosoluble. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu (figure I.7) [16].

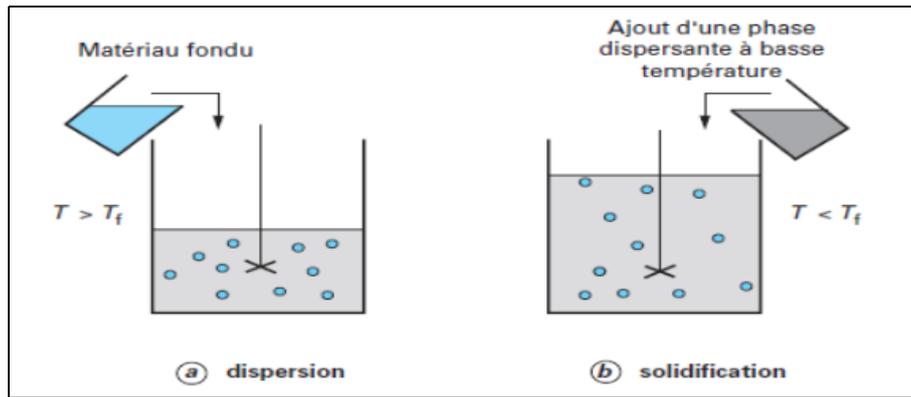


Figure I.12 : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique [16].

I.4.3. Procédés chimique

I.4.3.1. La polycondensation interfaciale

La polycondensation interfaciale met en jeu 2 monomères ayant des groupements fonctionnels complémentaires (A et B), chacun soluble dans une des phases d'un système diphasique. L'encapsulation de principes actifs peut être réalisée par cette méthode via un protocole en deux étapes (figure I.13) :

Dans un premier temps une émulsion est préparée, la phase dispersée contenant l'espèce à encapsuler ainsi qu'un monomère. Puis cette émulsion est diluée afin d'apporter le second monomère en phase continue. La réaction démarre alors à l'interface des gouttelettes. On obtient en fin de réaction une membrane qui renferme l'espèce à encapsuler [48].

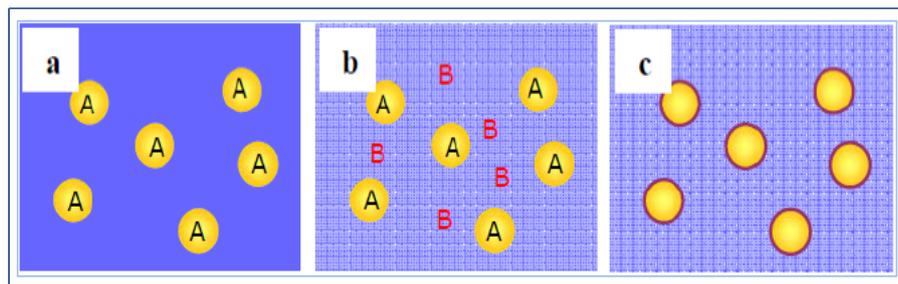


Figure I.13 : Principe de la microencapsulation par polycondensation interfaciale [48] (a) obtention d'une émulsion avec un monomère A dans les gouttelettes ; (b) dilution de l'émulsion avec un monomère B dans la phase continue ; (c) polycondensation des Monomère B dans la phase continue ; (c) polycondensation des monomères A et B à l'interface des gouttelettes pour former la membrane des microcapsules

I.4.3.2. Polymérisation en milieu dispersé

Dans le cas de la polymérisation en milieu dispersé les microparticules se font à partir d'une phase homogène initiale comprenant les monomères et les matières actives solubilisées. Il se produit une nucléation en phase homogène qui résulte en la formation d'oligomères en croissance dans la phase continue. Lorsqu'ils ont atteint une longueur critique, les oligomères précipitent pour donner des agrégats qui sont stabilisés par des molécules tensioactives. Ces agrégats constituent les nucléus qui adsorbent le monomère et qui seront donc le lieu de croissance des particules finales de polymère [49].

La taille des microsphères obtenues varie entre 1µm et 15µm et le taux d'encapsulation est inférieur à 50% [13].

I.5. Principaux matériaux d'encapsulation

Depuis de nombreuses années, les polymères sont utilisés dans les domaines pharmaceutique et médical. L'utilisation de polymères reste l'approche la plus simple pour délivrer directement la molécule dans un compartiment ou au niveau d'un site spécifique du corps. Ces polymères servent de « vecteurs » pour la délivrance contrôlée et localisée de molécules. Le polymère peut jouer un rôle fonctionnel (vectorisation, amélioration de la biocompatibilité) et/ou structurel [50].

Tableau I.3 : Principaux matériaux enrobants utilisés dans les différents procédés de la microencapsulation [13, 51]

Principaux matériaux enrobant	Procédés mis en œuvre	Exemples de domaines d'application
Polymères d'origine naturelle		
Gélatine	-Coacervation complexe -Coacervation simple	Arômes Parfums Pharmacie
Alginate de sodium	-Coacervation complexe -Priling	Biomédicale encapsulation des cellules Aromes Cosmétiques

		Parfums 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.
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 Méthacryliques	-Spray-drying -Spray-coating -Extraction / Evaporation de solvant	Pharmacie Libération orale Libération gastrique Libération prolongée

I.6. La gélification ionotropique

I.6.1. Définition

La gélification ionotropique est basée sur la capacité de réticulation de polyélectrolytes en présence de certains ions pour former des hydrogels. La gélification de l'alginate en présence de calcium est le cas le plus connu. L'alginate est le polyanion le plus utilisé dans le domaine de

l'encapsulation. Il est composé d'un enchaînement d'unités d'acides β -D-mannuronique et α -D-guluronique liées en 1,4. Les cations divalents et trivalents induisent une gélification par liaison des blocs d'unités guluroniques de l'alginate. Les micro- ou macro-sphères sont formées par ajout, goutte à goutte, d'une solution d'alginate et du principe actif dans une solution de chlorure de calcium. Les ions calcium diffusent à l'intérieur des gouttes d'alginate, formant ainsi un réseau tridimensionnel du polyélectrolyte ioniquement réticulé. Il est possible de renforcer la membrane des capsules d'alginate par ajout d'un polyélectrolyte de charge opposée. Par exemple, le chitosane et le poly-L-lysine sont utilisés à cet effet [42,52].

La quantité de blocs détermine le degré de réticulation, et donc aussi la rigidité et la résistance de la capsule. De plus, la perméabilité et, par conséquent, les propriétés immunoprotectrices sont déterminées par le type et la concentration de l'alginate avec le type de cation [53].

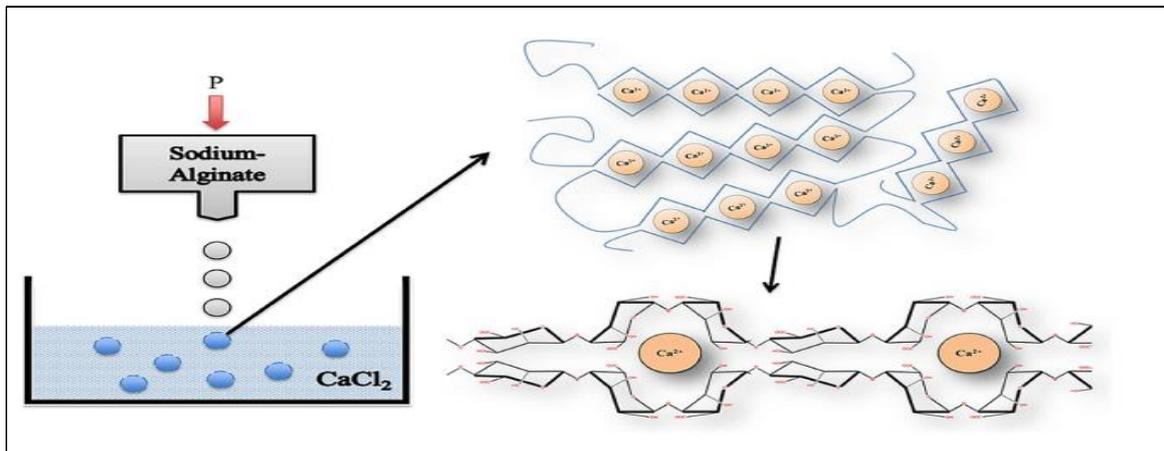


Figure I.14 : Processus de gélification de l'alginate. L'alginate est tombé d'un générateur de gouttelettes d'air dans une solution de CaCl_2 pour former une microcapsule non homogène en formation d'« œuf » [53].

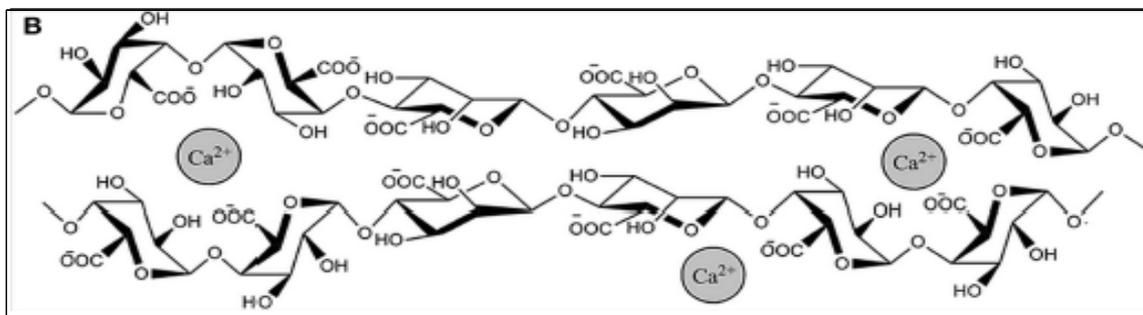


Figure I.15 : liaisons des ions Ca^{2+} avec l'alginate les gels sont formés par réticulation d'alginate-polymères avec des ions de calcium entre les blocs G-G et M-G [53].

Ce procédé (gélation ionotropique) conduit à des microparticules de distribution granulométrique très étroite, dans une gamme de diamètre compris entre 200 μm et 800 μm . Ces diamètres peuvent être diminués (1-500 μm) en utilisant un système de pulvérisation ou encore en passant par un procédé d'émulsion puis de réticulation de la solution d'alginate [43,54,55]. Le taux d'encapsulation reste généralement faible (entre 10 % et 30 % en poids) [16].

I.6.2. Avantages et désavantages de la gélation ionotropique

Les avantages

- La méthode est très économique et simple
- La méthode nécessite moins d'équipement et de temps
- En outre, la réticulation physique réversible par l'interaction électrostatique, au lieu de la réticulation chimique, a été appliquée pour éviter la toxicité possible des réactifs et autres effets indésirables.
- Pas d'utilisation de solvant organique [56,57,58].

Les désavantages

- Mauvaise stabilité dans des conditions acides
- Difficulté à piéger des médicaments de poids moléculaire élevé
- Les nanoparticules TPP/CS possèdent généralement une faible résistance mécanique
- Le transfert de technologie à l'échelle de la production commerciale est très difficile [59,60,61].

NB

✚ **Un polyélectrolyte** est un polymère ionique comportant un grand nombre de sites ioniques et ayant une continuité des régions d'interactions ioniques. Une fois dissous dans un solvant polaire comme l'eau, le polymère se dissocie [62].

✚ **Réticulation** La réticulation consiste en la formation de liaisons covalentes entre les chaînes polymères grâce à un agent de réticulation (chimique ou enzymatique) ou sous action de différents facteurs pH, température, rayonnement UV [63].

I.6.3. Méthodes de la gélation ionotropique

Il existe deux méthodes par lesquelles les billes d'hydrogel peuvent être générées en utilisant la technique de gélation ionotropique. Ces méthodes diffèrent les unes des autres dans la source de l'ion de réticulation. Dans l'une des méthodes, l'ion réticulé est positionné à l'extérieur, comme le montre la figure I.16 [64], tandis que dans l'autre méthode, l'ion réticulé est incorporé dans la solution polymère sous une forme inactive, comme le montre la figure I.17 [65]. La réticulation externe a produit des films plus minces avec une surface plus lisse, une plus grande résistance, rigidité et perméabilité à la matrice que les films réticulés internes. Les micropellets réticulés externes étaient également capables d'améliorer l'efficacité de l'encapsulation des médicaments et de ralentir le taux de libération des médicaments. Il existe une variété de systèmes polymériques naturels et synthétiques qui ont été étudiés pour la libération contrôlée du médicament. Les glucides polyioniques hydrophiles tels que l'alginate et le chitosane ont fait l'objet de beaucoup d'attention ces dernières années [66,67].

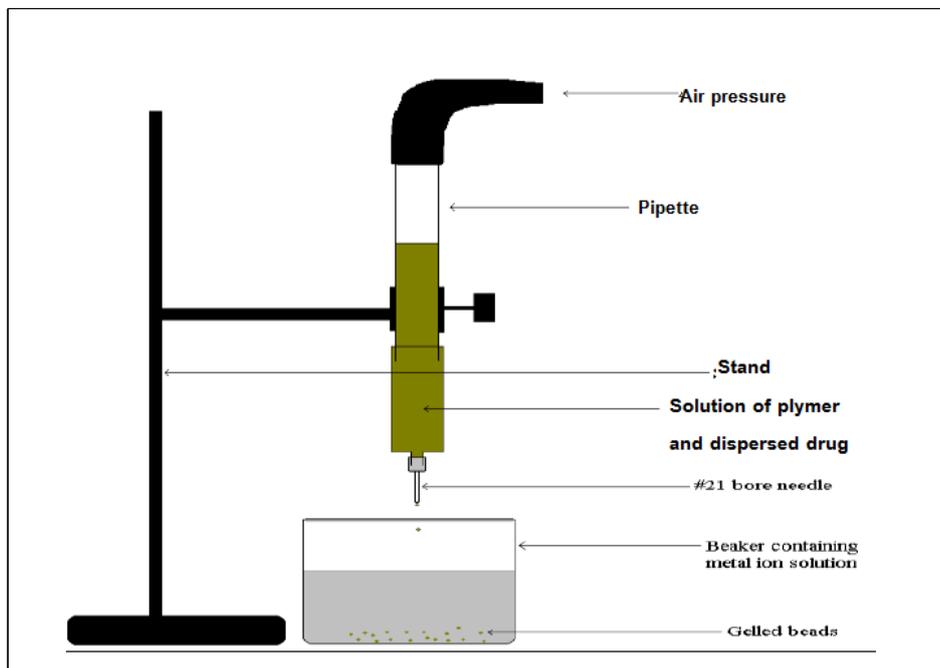


Figure I.16 : Gélation ionotropique externe [68].

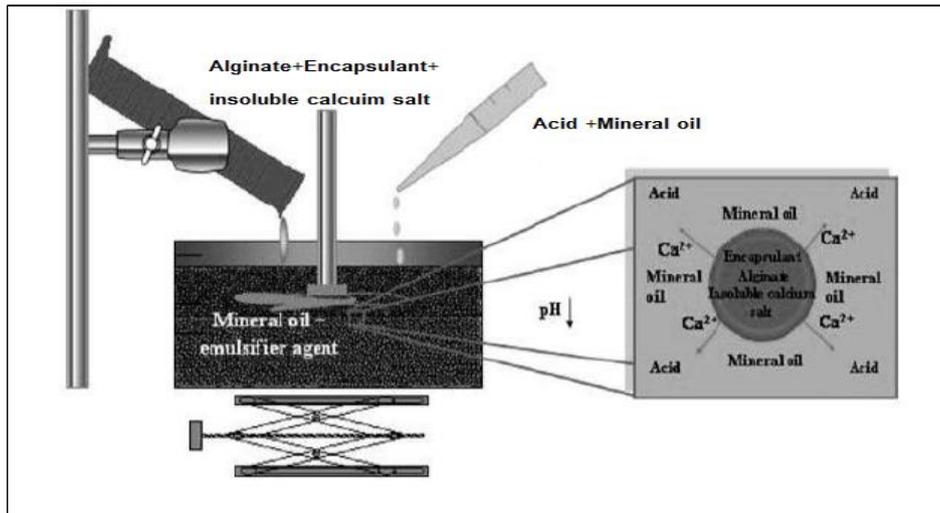


Figure I.17 : Gélation interne/ Emulsification [68].

I.6.4. Facteurs influençant la méthode de gélation ionotropique

Les facteurs principaux pouvant influencé le procédé de gélation ionotropique sont comme suit

- ❖ Concentration du polymère et de l'électrolyte,
- ❖ Température
- ❖ pH de la solution
- ❖ Concentration du principe actif;
- ❖ Concentration de l'agent de formation du gaz (carbonate de calcium, bicarbonate de Soude) [69]

I.6.5. Les polymères naturels utilisés dans la méthode de gélation ionotropique

Tableau I.4 : Les principaux polymères naturels utilisés pour la méthode de gélation ionotropique

Polymère naturel	Définition
Alginate (détaillé par la suite)	L'alginate est un polysaccharide non-toxique, biodégradable, naturel, obtenu à partir des algues brunes marines, constitués des sels de deux acides uroniques dérivant du mannose l'acide

	D-mannuronique et son épimère l'acide L-guluronique[69].
Gomme de Gellan	La gomme de gellan est un exo polysaccharide bactérien préparé commercialement par la fermentation aérobie de Sphingomonas Elodea[69].
cellulose carboxyméthylque(CMC)	Les interactions des groupes carboxyliques du CMC avec les ions polyvalents du métal peuvent être employées pour former les gels ionotropiques, principalement stabilisés par les interactions électrostatiques [69].
Pectine (détaillé par la suite)	La pectine est un polysaccharide non-toxique, employée comme additive alimentaire, agent épaississant et gélifiant [69].
Chitosane	Le chitosane est un polysaccharide de structure linéaire. C'est un biopolymère cationique de glucosamine partiellement acétylé.

I.6.6. L'alginate de sodium

En 1881, Stanford est le premier à décrire l'alginate [70]. L'alginate est un copolymère binaire non ramifié de l'acide β -D-dmannuronicique (M) et de l'acide α -L-guluronicique (G) (Figure I.18), liés entre 1 et 4, qui peuvent être isolés d'algues comme *Laminaria hyperborea*, *Macrocystis pyrifera* et *Laminaria digitata*, il peut également être trouvé sous forme de polysaccharide dans des bactéries telles que *Azotobacter vinelandii* et *Pseudomonas* [70,71]. En principe, l'alginate est constitué de blocs G-G, de blocs G-M blocs et de blocs M-M, ces blocs peuvent être trouvés dans différents rapports et dans différents poids moléculaires dans les préparations d'alginate, ce qui leur donne différentes caractéristiques physiques et chimiques [72,73].

Il existe de nombreux types d'alginate en conséquence. Dans le champ d'encapsulation, les alginate sont classés comme alginate à G élevé, alginate à G intermédiaire et alginate à G faible. Pour la formation de microcapsules, les alginate sont

habituellement recueillis dans une solution contenant de fortes concentrations de cations, ce qui conduit à la formation de gel [73].

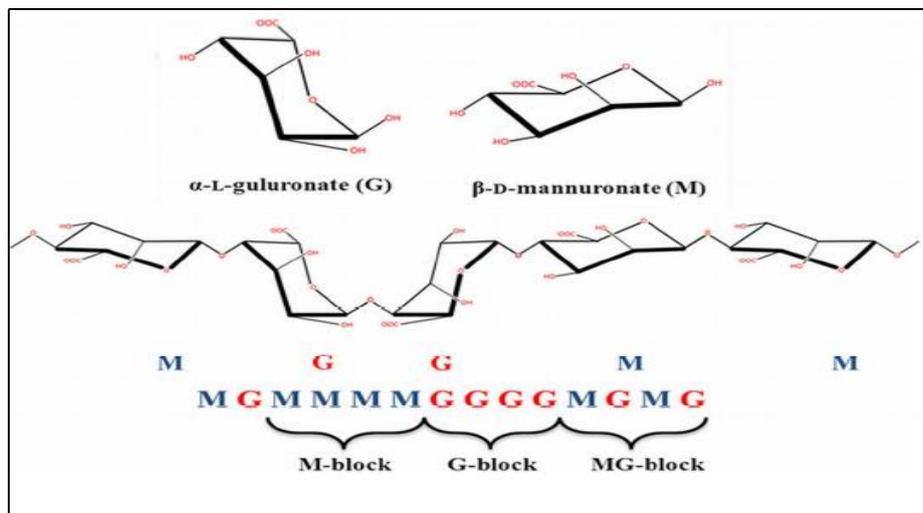


Figure I.18 : Structure chimique de l’alginate [73].

L’alginate de sodium est un biopolymère qui est largement utilisé comme matrice d’encapsulation en raison de sa capacité à former des hydrogels lors de la réticulation. Sa capacité à geler dans des conditions douces fait alginate le polymère de choix dans les applications alimentaires, pharmaceutiques et biotechnologiques. Sa propriété unique de former du gel d’alginate de calcium insoluble dans l’eau par gélation ionotropique avec des ions de calcium est une condition simple, douce et écologique qui a permis d’encapsuler des agents bio-actifs macromoléculaires comme les cellules, les enzymes, les protéines et les vaccins [68].

I.6.6.1. Propriétés de l’alginate de sodium

Tableau I.5 : Propriétés de l’alginate de sodium [74].

Formule brute	C ₆ H ₇ NaO ₆
Formule développée	
Poids moléculaire	198,10 gr/mol

Solubilité	Soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol (95%), l'éther, le chloroforme
Viscosité	La viscosité peut varier en fonction de la concentration, du PH, de la température ou de présence d'ions métalliques. Au-dessus du PH 10, la viscosité diminue

Une autre propriété importante des perles d'alginate est leur capacité de re-gonflement. Cette propriété est sensible au pH de l'environnement. Par conséquent, les médicaments sensibles à l'acide incorporés dans les billes peuvent être protégés contre le jus gastrique [75].

I.6.6.2. Exemples d'application d'hydrogel d'alginate [76]

Les hydrogels d'alginate ont une place de choix en ingénierie tissulaire en tant que matériau de comblement temporaire puisqu'ils peuvent être obtenus simplement par gélification du polysaccharide en présence d'ions calcium.

Les hydrogels d'alginate de calcium ont été très largement étudiés dans le domaine de l'ingénierie du cartilage. Chang et son équipe ont enrichi un hydrogel d'alginate de calcium avec des chondrocytes et ont injecté cet hydrogel au niveau de la lésion. Les résultats des tests In vivo montrent que les chondrocytes sont viables et produisent des protéines après quelques Semaines [77,78,79,80].

Ainsi, Emerich et Coll. ont montré la possibilité d'encapsuler des cellules du plexus choroïde qui régule une partie de la production et la composition du liquide céphalorachidien, de façon durable dans des billes d'alginate pour permettre la libération de facteurs neurotrophiques, dans le cadre de la maladie de Huntington, affection cérébrale héréditaire [81].

Les exemples de la littérature concernant les systèmes permettant l'encapsulation de molécules dans des hydrogels d'alginate sont très nombreux. Citons par exemple l'administration orale de vitamines hydrosolubles [82], de nicardipine [83], de protéines [84].

Les microsphères d'alginate peuvent être également utilisées pour la vaccination orale. Différents antigènes comme l'ovalbumine ont été encapsulés et ainsi protégés des acides et

enzymes de l'estomac une fois les vecteurs ingérés. De plus, ces microsphères présentent l'avantage d'être capturées par les plaques de Peyer où les réponses immunitaires sont induites [85,86]

I.6.7. La pectine

Les pectines sont des polysides complexes entrant dans la composition des parois cellulaires de la plupart des végétaux supérieurs. Elles sont majoritairement présentes dans la lamelle moyenne et la paroi primaire. Elles participent à la cohésion de la cellule et au maintien des parois par le biais d'interactions mécaniques et chimiques avec les autres constituants de la paroi [87].

Selon l'âge des tissus, on rencontre la pectine sous deux formes [88]

- la protopectine : insoluble car liée aux autres composants.
- L'acide pectique : soluble dans l'eau à froid

L'extraction industrielle de la pectine se fait à partir des sous-produits de l'industrie des jus de fruits. Marcs de pommes et écorces d'agrumes sont les sources principales et abondantes de pectine en raison de leur richesse en protopectine et en acide pectique

Selon Leroux et Schubert (1983), les pectines sont divisées en référence à leur degré de méthylation en deux catégories

- Les pectines hautement méthylées ou H.M (High Methoxyl), ce sont les pectines dont plus de 50% des groupements carboxyles sont estérifiés avec le méthanol.
- Les pectines faiblement méthylées ou L.M (Low Methoxyl), ce sont les pectines dont moins de 50% de groupements carboxyles sont estérifiés [89].

A. I.6.7.1. Propriétés physico-chimiques des substances pectiques

Les pectines sont des polymères composés de plusieurs chaînes d'acide galacturonique (AG), voir (figure I.19), ramifiés en position α -(1-4) [90].

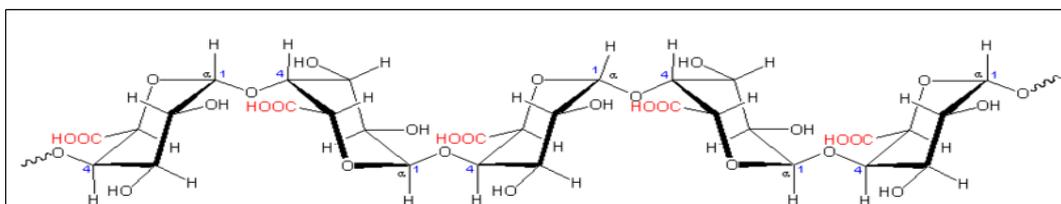


Figure I.19 : molécule de la pectine [91].

❖ Solubilité et précipitation

La pectine est soluble dans l'eau, formant une solution colloïdale, opalescente et insoluble dans l'éthanol. La solubilité des pectines est conditionnée par un certain nombre de facteurs : température, masse moléculaire, taux de ramification, degré de méthylestérification et répartition des groupements méthylesters. Ainsi, une pectine sera d'autant plus soluble que sa masse moléculaire est faible, que sa structure est fortement ramifiée et que ces fonctions carboxyliques sont engagées dans une estérification avec le méthanol (taux de méthylestérification fort) [92].

Les pectines peuvent être aisément précipitées en présence de solvants organiques (acétone, éthanol, isopropanol) et de cations mono et multivalents (Na^+ , Ca^{2+} , H^+ , Al^{3+}).

❖ Stabilité et dégradation

Les pectines en solution dans un milieu acide sont stables en revanche, des réactions de désestérification et de dépolymérisation (hydrolyse ou β -élimination) peuvent se produire sous des conditions données de pH et de température. Aux températures inférieures à 10°C , la désestérification prédomine alors qu'à des températures plus élevées, la dépolymérisation a lieu plus rapidement et peut conduire à la dégradation totale de la pectine [93].

❖ Viscosité

Le pouvoir épaississant des pectines peut être évalué grâce à leur viscosité intrinsèque qui reflète le volume hydrodynamique occupé par le polymère à des conditions données. La viscosité intrinsèque des pectines est influencée par le DM (lié à la masse molaire) [94]. Le pouvoir d'épaississement dépend, aussi, des conditions extrinsèques (température, nature de solvant, pH) [95,96]. Citons comme exemple les pectines de la betterave sucrière qui ont une faible viscosité par rapport à celles issues du citron ou de la pomme [97].

❖ Emulsification

Le rôle d'un agent émulsifiant est de réduire la tension interfaciale d'une émulsion (eau dans l'huile, huile dans l'eau...) pour lui permettre de se diviser en fines gouttelettes et d'être stable. La plupart des polysaccharides ne sont pas considérés comme des émulsifiants. Néanmoins, les pectines peuvent être utilisées comme agents émulsifiants à condition de réduire leurs interactions avec les ions divalents [98].

❖ Gélification

Les pectines sont capables de former des gels par différents mécanismes, quel que soit leur degré de méthylation. Pour le cas des pectines HM, le degré d'estérification (DE) conditionne la rapidité de la prise du gel, plus il est élevé, plus la formation du gel est rapide. Les pectines faiblement méthylées (LM) sont capables de fixer fortement les ions divalents tels que le calcium. Pour les pectines LM amidées, la cinétique de gélification est proche de celle des pectines LM classiques, néanmoins, la présence des groupements amides permet la gélification des pectines LM à pH acide inférieur à 3 [99].

❖ Masse moléculaire

La masse moléculaire des pectines est relativement difficile à évaluer notamment à cause de leur hétérogénéité et leur caractère polyanionique. La masse moléculaire des pectines est comprise entre une dizaine et une centaine de KDa. Elle dépend à la fois de l'origine des pectines et de leur mode d'extraction [100].

I.7. Cinétique de libération

Lorsqu'on considère les interactions matière active/milieu extérieur, les microparticules peuvent être classées en deux catégories [13].

- ❖ celles qui ne doivent pas libérer leur contenu telles que les microréacteurs contenant des enzymes ou des bactéries
- ❖ celles qui sont formulées de façon à libérer la matière active encapsulée.

Dans ce dernier cas, il faut distinguer (Figure I.20)

- Systèmes à libération déclenchée
- Systèmes à libération prolongée

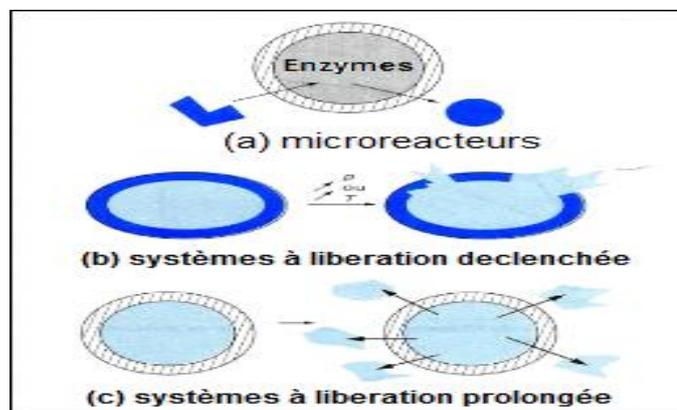


Figure I.20 : Microréacteurs et systèmes à libération déclenchée et prolongée [13].

Les cinétiques de libération de l'espèce encapsulée sont avant tout déterminées par les caractéristiques physicochimiques du système. Ces caractéristiques physicochimiques sont fonction du type de polymère ou de lipide utilisé mais aussi du processus de fabrication [10].

I.7.1. Profils et mécanismes régissent la libération des substances actives

A. Les systèmes à libération déclenchée

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

- a) **Mécanismes de libération par éclatement** : sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique)
- b) **Mécanismes de libération par fusion** : sous l'effet de la température [10].

B. Les Systèmes à libération prolongée

Ce sont majoritairement des microsphères et les mécanismes mis en jeu sont :

a) Mécanismes de libération par dégradation

La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables, dans certains métabolique. La dégradation peut s'effectuer selon une hydrolyse en masse, il est uniforme dans toute la matrice polymère ou bien se produire uniquement sur la surface du polymère.

b) Mécanisme de libération par diffusion uniquement

La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération .La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique à travers les pores dans la matrice ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères.

c) Mécanismes de libération par gonflement suivi d'une diffusion

La compréhension des mécanismes de gonflement des polymères est importante pour permettre de concevoir le système particulier de libération contrôlée qui permet d'expliquer les comportements cinétiques de libération. Le PA est dissout ou dispersé au sein d'une matrice polymérique capable d'en sortir.

En premier lieu, le polymère ne subit aucune modification chimique, il n'est pas dégradé, l'eau diffuse simplement à l'intérieur du réseau polymère, le gonfle, ce qui permet aux PA piégés à l'intérieur de se libérer.

La capacité du gonflement de polymère se manifeste quand le gonflement peut être déclenché par un changement de l'environnement entourant le système de la libération.

Dépendant du polymère, le changement environnement peut impliquer le pH, la température, ou la force ionique, et le système peut se rétrécir ou gonfler sur un changement de n'importe lequel de ces facteurs environnementaux [13].

La libération dépendra donc de la structure des systèmes étudiés (microcapsules ou microsphères) [101].

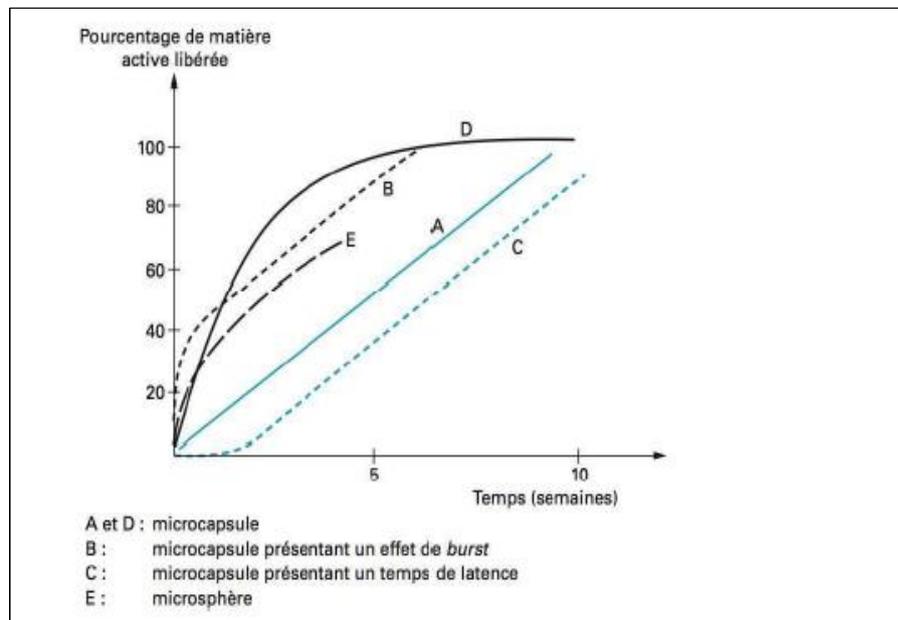


Figure I.21 : Profils de libération par diffusion passive de différents types de microparticules [16].

La figure I.21 illustre différents profils de libération par diffusion passive à travers le matériau enrobant. A partir de microcapsules, il est possible d'obtenir des cinétiques de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 (profil A et D), en fonction de la solubilité dans l'eau de la matière active. Les cinétiques d'ordre 0 peuvent être modifiées dans leur phase initiale

- Soit la vitesse de libération est exagérément marquée (*bursteffect*) en raison de la présence d'un excès de matière active dans la membrane (profil B),

- Soit un temps de latence précède la libération, temps nécessaire par exemple pour que le principe actif diffuse à travers la membrane, avant d'atteindre le milieu extérieur (profil C). A partir de microsphères, le phénomène de diffusion de la molécule active à travers une matrice sera décrit par une cinétique obéissant à la loi d'Higuchi (profil E). Dans sa forme simplifiée, cette loi montre que la quantité libérée de matière active est directement proportionnelle à la racine carrée du temps [18].

I.7.2. 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 [63].

CHAPITRE II

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

Chapitre II : les anti-inflammatoires

Les médicaments anti-inflammatoires sont considérés comme la classe thérapeutique la plus prescrite au monde. Son utilisation est très fréquente chez l'homme dans de nombreux domaines de la pathologie puisqu'ils sont indiqués dans les affections les plus bénignes. Ils forment une classe de médicaments hétérogènes du point de vue chimique et homogènes du point de vue effets indésirables. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [102].

II.1. Une inflammation

C'est l'ensemble des phénomènes réactionnels se produisant au sein du tissu conjonctif ou on parle de la Réaction des tissus vivants vascularisés à une agression local [103,104], par des signes cardinaux, rougeur et gonflement, chaleur et douleur, qui pour but limite l'extension des lésion tissulaire, détruire l'agent causal et activer le processus de réparation. [105,106].

L'inflammation est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies, telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, le cancer et d'autres maladies mortelles [107].

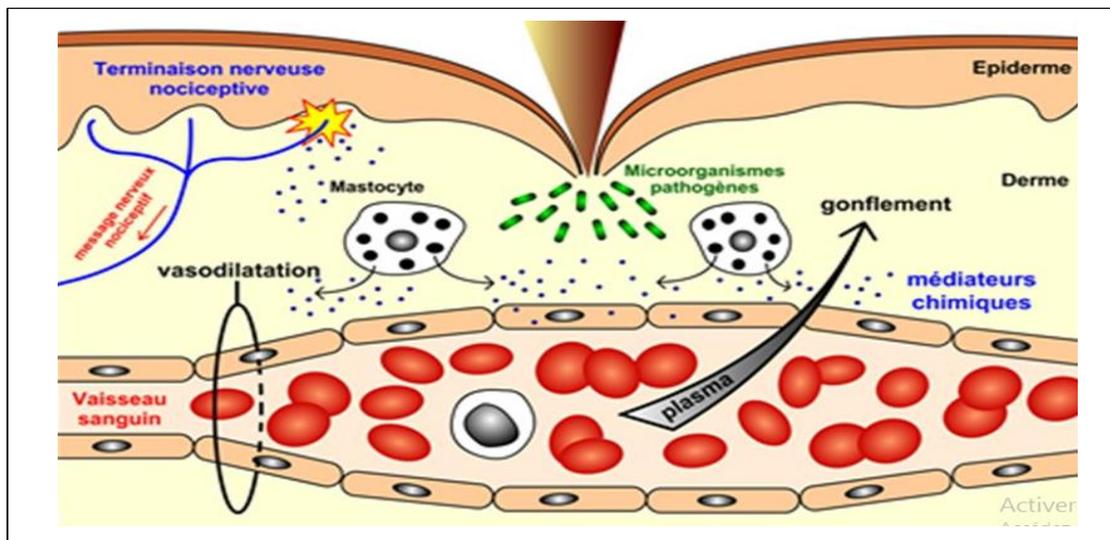


Figure II.1 : schéma des symptômes d'une réaction inflammatoire aiguë [108].

a) L'inflammation aiguë

C'est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle est caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses et par une forte présence des polymorphonucléaires au niveau du foyer inflammatoire [109,110]. L'inflammation aiguë est caractérisée par quatre phénomènes typiques l'œdème, la chaleur, la douleur et la rougeur [103] et se déroule toujours avec les mêmes étapes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé qui se présente par des modifications vasculaires, telles que l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé qui permet au liquide plasmatique de s'échapper vers le milieu extravasculaire, phénomène connu sous le terme d'exsudation plasmatique ce qui permettent le recrutement des leucocytes dans le milieu extravasculaire qui se déplacent en suite vers le site inflammatoire. Ces leucocytes détruisent et éliminent les stimuli nocifs qui s'y présentent, laissant place à la réparation du tissu endommagé [104].

L'inflammation aiguë se constitue en trois grandes phases

- Une phase vasculaire immédiate (de l'ordre de minute).
- Une phase cellulaire consécutive.
- Une phase résolution et de cicatrisation [111].

Les inflammations aiguë guéri spontanément ou avec un traitement mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante [112].

b) Inflammation chronique

L'inflammation chronique est une affection pathologique caractérisée par une inflammation active concomitante, une destruction tissulaire et des tentatives de réparation [113], elle est caractérisée par une durée étalée sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu [114].

Les signes de début de l'inflammation chroniques sont identiques à ceux d'une inflammation aigue, mais les destructions tissulaires sont plus graves et ont des conséquences fonctionnelles profondes, Elle laisse des séquelles anatomiques et fonctionnelles [111].

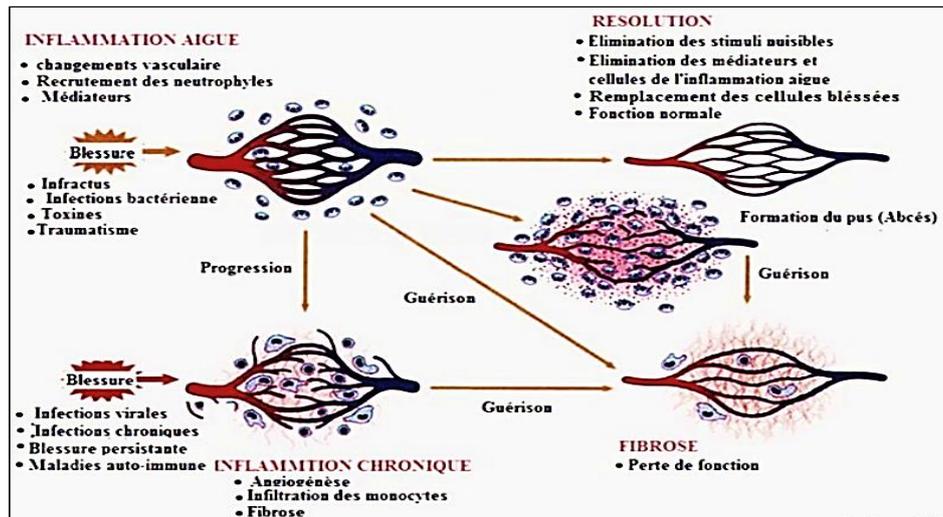


Figure II.2 : Un aperçu détaillé de diverses causes phase et type d'une réponse inflammatoire [115].

II.2. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur l'étiologie de l'inflammation, ils sont indiqués quand ce processus physiologique devient gênant, notamment à cause de la douleur qu'il provoque [116].

On distingue généralement deux catégories d'anti-inflammatoires

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

II.2.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes, sont des dérivés des hormones stéroïdes de la corticosurrénale. Ils agissent sur toutes les composantes de l'inflammation en s'opposant à l'action de la phospholipase A2 qui est l'enzyme catalysant la libération de l'acide arachidonique, à partir de la membrane cellulaire. Ils bloquent donc, la libération de l'acide arachidonique et exercent une action globale et rapide sur l'inflammation [117].

II.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de

l'automédication prescrits, en particulier dans les cas où la douleur est associée à un état inflammatoire [118,119].

Actuellement, il y a plus de 50 différents AINSs sur le marché mondial, le choix thérapeutique entre eux se base, comme pour tout médicament, sur un rapport de deux critères l'efficacité analgésique et l'incidence des effets secondaires, qui dépendent essentiellement du mécanisme d'action de ces molécules [120]. Leur utilisation est due à leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques ou antalgiques, ce qui explique leur large utilisation à visée symptomatique [118,121]. Ces trois propriétés résultent pour l'essentiel de leur mécanisme d'action commun l'inhibition de l'iso-enzyme COX-2 de cyclo-oxygène [122].

Cependant, ces drogues ont été souvent associées à des effets secondaires défavorables graves, tels que le saignement gastro-intestinal et ulcères peptiques souvent dues à leur utilisation clinique à long terme [123,124]. Il est estimé que 30 à 40 % des patients sous traitement prolongé par AINS auront ces effets indésirables [118].

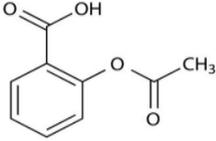
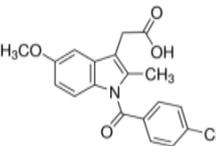
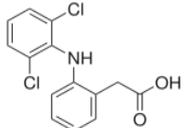
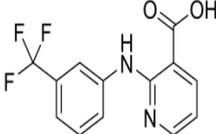
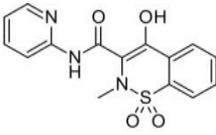
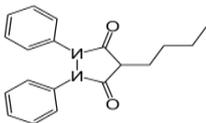
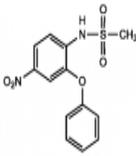
II.2.2.1. Classification des AINS

a) Classification chimique des AINS

Les AINS peuvent être classés en plusieurs groupes selon leur sélectivité ou non pour les COX (4–6)

- Les anti-COX non sélectifs (la plupart des AINS et l'aspirine à dose anti-inflammatoire)
- Les anti-COX 1 préférentiels (indométacine, piroxicam et l'aspirine à faible dose)
- Les anti-COX 2 préférentiels (essentiellement méloxicam) qui perdent leur sélectivité s'ils sont utilisés au-delà des doses thérapeutiques.
- Les anti-COX 2 sélectifs appelés « coxibs » (célécoxib, parécoxib, étoricoxib) [125]

Tableau II.1 : Représente quelques anti-inflammatoires disponibles dans la pharmacopée [125].

Famille chimique des AINS	Dénomination commune internationale	Structure
AI salicylés et dérivés	- Acide acétylsalicylique (aspirine) - Acétylsalicylate de sodium (aspégic)	
AINS indoliques et dérivés	-Indométacine -sulindac	
AINS arylcarboxyliques	-Diclofénac	
AINS fénamates	-Acide niflumique - Acide méfénamique	
AINS dérivés oxicams	- Méloxicam - Piroxicam	
AINS pyrazolés	-Phénylbutazone	
Autres AINS	-Nimésulide	

II.2.2.2. Propriétés pharmacologiques des AINS

a) Mécanisme d'action des AINS

La dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase permet la production des prostaglandines et du thromboxane A2 [126].

Cependant, la production exagérée des prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire [118]. Les AINS s'opposent donc à la production des prostaglandines et du thromboxane A2 en inhibant les enzymes cyclooxygénases, responsables de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique [127]. Ils inhibent ainsi la biotransformation en prostaglandine H2 (PGH2) de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires, ce qui rend impossible la transformation de PGH2 en prostanoides par les isomérases spécifiques à la cellule (thromboxane B2 dans la plaquette sanguine, PGE2 dans les monocytes, prostacycline dans l'endothélium) [118]. Les AINS agissent également sur la composante cellulaire de l'inflammation en bloquant la mobilité de cellules notamment les macrophages [126]. La migration, agrégation et la fonction des macrophages et neutrophiles sont aussi inhibés [127].

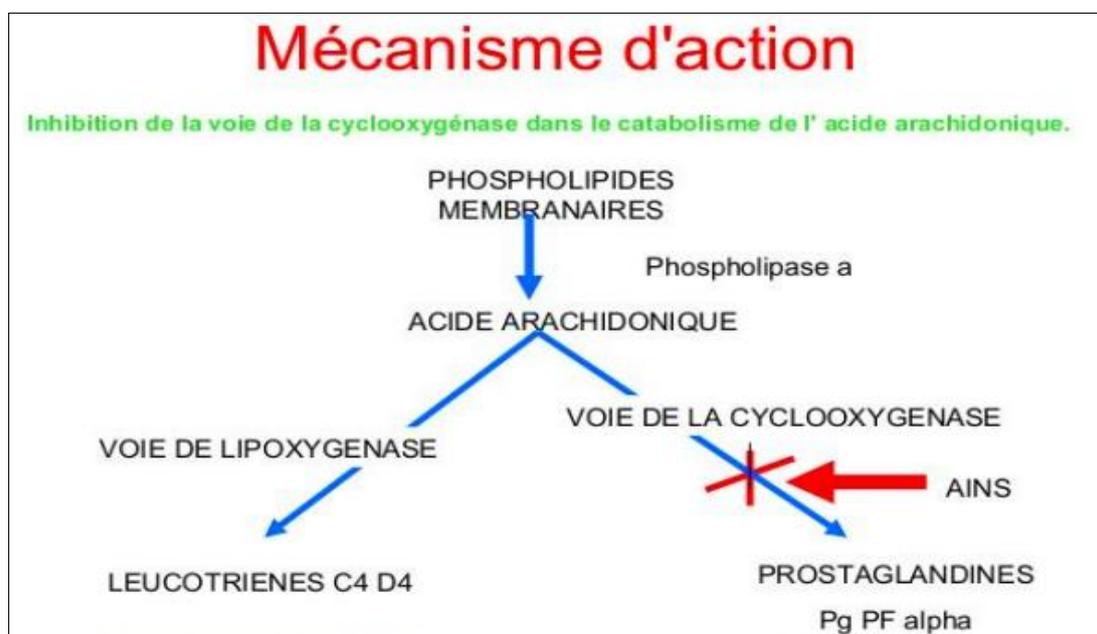


Figure II.3 : Mécanisme d'action des AINS [128]

b) Pharmacocinétiques des AINS

Les AINS sont en général des acides faibles et de pKa compris entre 2 et 5. Ce sont des molécules relativement liposolubles. Les étapes pharmacocinétiques des AINS se résument comme suit [129].

- **Absorption**

Comme sont en général, des acides faibles, les AINS sont complètement et rapidement absorbés par le tractus digestif après administration. Ils apparaissent très rapidement dans le plasma, et leur concentration maximale (Cmax) est atteinte au bout de 2 à 6 heures en moyenne. Pour les formes à délitement retardé, le temps pour une concentration maximale est environ 6 heures [129].

- **Distribution**

Les AINS ont un faible volume apparent de distribution (0,11/kg de poids corporel). La distribution dans les différents compartiments de l'organisme est rapide en général, elle est due à leur forte fixation à l'albumine plasmatique environ 50 à 90 %. Ainsi leur fraction libre pharmacologiquement active est faible (souvent moins d'1 %). Cette forte fixation aux protéines plasmatiques rend compte également de leurs interactions avec d'autres substances qui partagent les mêmes sites de fixation anticoagulants oraux dont la fraction libre est augmentée. Leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques heures sauf pour les oxicams ou elle est d'environ 48 heures [129].

- **Métabolisme**

Le métabolisme est hépatique pour tous les AINS sauf l'acide salicylique éliminé sous forme active par le rein aux doses anti-inflammatoires et toxiques. Ce métabolisme est un ensemble de réactions d'oxydo-réduction aboutissant à la formation de métabolites le plus souvent inactifs, mais quelques fois actifs, c'est-à-dire doués d'activité anti-inflammatoires ;(Exemple Phénylbutazone qui donne l'Oxyphénebutazone après métabolisme) [129].

- **Élimination**

L'élimination est pour l'essentiel rénale pour la plus part des AINS, cela sous forme actives ou de métabolites inactifs ou actifs. Les AINS qui ont un pKa relativement élevé sont

excrétés par les urines du fait de la réabsorption tubulaire distale de la partie non ionisée et de la faible excrétion tubulaire proximale. Ces composés peuvent ainsi avoir leurs métabolites accumulés dans l'organisme s'ils sont administrés à long terme. Certains AINS ont une élimination biliaire et sont retrouvés dans les fèces (Indométacine, Diclofenac, Piroxicam) [129].

II.2.2.3. Propriétés thérapeutiques

- **Action antipyrétique** Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.
- **action antalgique** Cette action est surtout marquée pour les douleurs de l'appareil locomoteur (ostéoarticulaires, musculaires, tendino-ligamentaires), les douleurs postopératoires, dentaires, les céphalées, les dysménorrhées, les coliques hépatiques ou néphrétiques.
- **Action anti- inflammatoire** Cette action, très intriquée avec les deux précédentes, requiert des posologies plus élevées notamment avec l'aspirine et les dérivés propénoïques.
- **Action antiagrégant** L'aspirine est le produit qui allonge le plus nettement le temps de saignement en inhibant de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire et de ce fait la synthèse de thromboxane (TXA₂).
- **Action sur le métabolisme de l'acide urique** La plupart des AINS ne modifient pas le métabolisme de l'acide urique, seule la phénylbutazone et l'aspirine à des doses supérieures à 4g /j sont uricosuriques [130].

II.2.2.4. Effets indésirables des AINS

Les AINS présentent, à des degrés divers, les mêmes risques d'effets indésirables, quelle que soit la voie d'administration [133]

- Troubles gastroduodénaux
 - Nausées, diarrhée, douleurs épigastriques.
 - Ulcère gastroduodéal.
 - Hémorragie digestive.
- Réaction d'hypersensibilité
 - Cutanées rash, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.

- Générales anaphylaxie (notamment chez les sujets présentant une allergie à l'aspirine), oedème de Quincke, vascularité [133].
- Troubles du SNC Céphalées, insomnie, vertiges, malaise [133].
- Troubles cutanés Rares cas de photosensibilisation, érythème polymorphe, dermatoses bulleuses, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell [133].
- Complications hématologiques Neutropénie, thrombopénie et plus rarement agranulocytose aigüe, poncytopéne [130].
- Troubles rénaux Insuffisance rénale fonctionnelle, néphrites interstitielles aiguës [130].
- Réactions hépatiques Une simple élévation transaminases peut être constatée [134].

II.2.2.5. Indications thérapeutiques des AINS

Les AINS sont utilisés :

- En traitement de longue durée dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde) et les arthroses douloureuses [135].
- En traitement de courte durée
 - Poussées douloureuses de l'arthrose.
 - Affections abarticulaires (tendinites, lombalgies, périarthrite).
 - Arthrites microcristallines (goutte) [134].
 - En traumatologie.
 - En urologie (colique néphrétique).
 - En gynécologie (dysménorrhée) [135].
- Traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en ORL et en stomatologie [130].
 - Cancérologie douleur, hypercalcémies.
 - Cardiovasculaire prévention d'accidents ischémiques [134].

II.3. Voies d'administration des médicaments

Le choix de la voie d'administration du médicament dépend de plusieurs facteurs à savoir les propriétés du PA, l'accès à l'endroit de la maladie.

L'administration du médicament par la voie orale est la plus commode et la plus utilisée. Cette voie consiste au passage du PA à travers la partie gastro-intestinale (figure II.4).

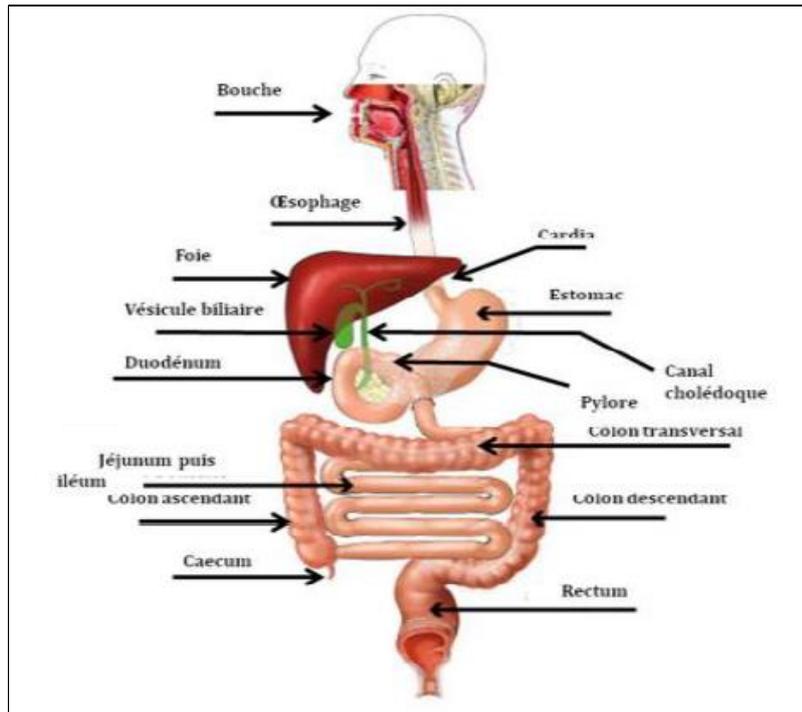


Figure II.4: Anatomie du tube digestif humain [131].

Une fois administré par la bouche le principe actif parvient rapidement à la partie gastro-intestinale. Il est absorbé au niveau de l'iléon mais sa biodisponibilité peut être réduite à cause du premier passage hépatique. Ce dernier désigne toute transformation du PA au niveau du foie. Enfin il passe dans la circulation générale à travers la veine [132].

II.4. L'acide Niflumique

II.4.1. Définition

L'acide niflumique est un anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), également connu sous le nom de niflugel, appartient à la classe des composés organiques appelés trifluorométhylbenzènes. Ce sont des composés organofluorés qui contiennent un cycle benzène substitué par un ou plusieurs groupes trifluorométhyle. L'acide niflumique est un médicament utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des douleurs articulaires et musculaires [136].

II.4.2. Mécanisme d'action

L'acide Niflumique réduit la douleur par, Inhibition de l'enzyme COX-2 Inhibition de la phospholipase. Qui entraîne des effets antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires. Nicotinique [137].

II.4.3. Propriété physicochimique de l'AN

Tableau II.2 : Propriété physicochimique de l'AN [136]

Poids moléculaire	282,22 g/mol
Aspect physique	Solide
Point de fusion	203°C
Solubilité	19 mg/L
Coefficient de partage octanol /eau	4,43
Présence d'un cycle pyridine, phényl.	
Nombre de centres chiraux Absence.	

II.4.4. Synthèse de l'acide Niflumique

La matière première est l'acide pyridine-3-carboxylique. la présence de l'atome d'azote rend très difficiles les substitutions électrophiles sur le cycle.

- 1^{er} temps oxydation de l'azote par l'eau oxygénée → activation du sommet 2
- 2^e temps action du trichlorure de phosphore → permet l'halogénéation en 2, mais transforme aussi le COOH en chlorure d'acide.
- 3^e temps hydrolyse du chlorure d'acide, puis déplacement de l'halogène par une amine aromatique [138].

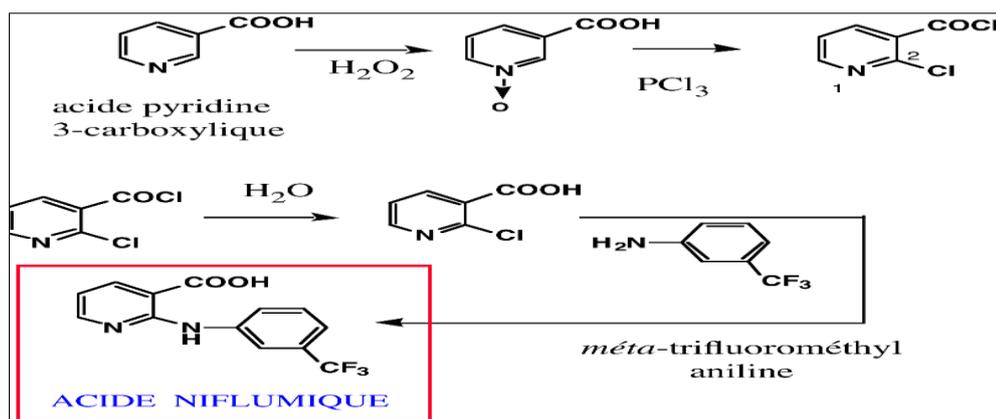


Figure II.5: Synthèse de l'acide Niflumique [138].

II.4.5. Effets indésirables d'AN

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) [139].

Tableau II.3 : Les effets indésirables d'AN [139].

Classe de systèmes d'organe	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastrique, gastrite, hémorragie gastrique, hématomèse, méléna, nausée, vomissements.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit, urticaire, œdème de Quincke, érythème, réactions bulleuses incluant syndrome Stevens-Johnson et necrolyse, pidermique toxique
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale
Investigation	Augmentation des valeurs des tests de fonction hépatique

Affections cardiovasculaires	élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque.
------------------------------	--

II.4.6. Les Propriétés pharmacologiques de l'AN

1) Propriétés pharmacodynamiques

L'acide Niflumique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, de la famille des fénamates. Il possède les propriétés suivantes

- Propriété antalgique,
- Propriété antipyrétique,
- Propriété anti-inflammatoire,
- Propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

2) Propriétés pharmacocinétiques

➤ Absorption

L'acide Niflumique est rapidement absorbé. Le pic plasmatique est atteint en 2 heures environ. La biodisponibilité est légèrement réduite si la prise du médicament a lieu pendant le repas; son absorption n'est pas modifiée par l'association à un agent anti-acide, seul un retard à l'absorption a été observé avec une baisse significative du C_{max} .

➤ Distribution

La demi-vie d'élimination est courte, de l'ordre de 4 à 6 heures; Le passage dans le lait maternel est faible, les concentrations d'acide Niflumique représentent environ 1 pour cent des concentrations plasmatiques; la liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 pour cent.

➤ Métabolisme

L'acide Niflumique se transforme essentiellement en deux métabolites l'acide 5-hydroxyniflumique et l'acide 4-hydroxyniflumique. Ces métabolites sont inactifs.

➤ Elimination

Si la voie dominante d'élimination de l'acide Niflumique et de ses métabolites sous forme libre ou glycuco et sulfuro conjuguée est urinaire, l'excrétion fécale intervient également pour une part non négligeable (30 pour cent environ); il n'y a pas d'accumulation après administrations répétées.

➤ Variations physiopathologiques

L'insuffisance rénale ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide Niflumique; La cinétique chez le sujet âgé n'a pas été étudiée, ni la variation des concentrations plasmatiques en fonction des doses administrées [140].

CHAPITRE III

Quelque étude sur des anti-
inflammatoires encapsulés

Chapitre III : Quelques études sur des anti-inflammatoires encapsulés

Les recherches dans le domaine de l'encapsulation se sont intensifiées depuis les années 1950, afin de développer de nouvelles technologies d'encapsulation, encapsuler de nouveaux composés, et de proposer de nouveaux matériaux d'enrobages. Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail est l'encapsulation d'un PA anti-inflammatoire non stéroïdien; l'acide Niflumique par le procédé de gélification ionotropique utilisant deux (02) biopolymères biodégradables, alginate de sodium et la pectine afin de le protéger, contrôler sa libération et améliorer sa biodisponibilité. Dans la littérature récente, des microcapsules ont été élaborées par plusieurs auteurs pour protéger les principes actifs des fluides gastro-intestinaux, améliorer leur biodisponibilité orale et prolonger leur durée de la libération. Le tableau suivant regroupe quelques exemples d'anti-inflammatoires encapsulés par différentes techniques afin d'évaluer l'efficacité et l'utilité de la microencapsulation.

Tableau III.1 : Exemples de quelques anti-inflammatoires encapsulés

	Etude 1		Etude 2		Etude 3
Nom PA	Diclofenac de sodium (hydrophile)				Bésylate d'amoldipine (hydrophobe)
Matériaux d'enrobage	Alginate de sodium et chitosane		Alginate de sodium seul	Alginate de sodium + gélatine	Chitosane /HMPC
Technique d'encapsulation	Gélification ionotropique (GI) (6 essai)	Emulsification /séchage (6 essai)	Emulsion/gélification ionotropique		Double émulsion H/E/H avec réticulation par TPP
Taux d'encapsulation	varie entre [4.8 -11.6%]	varie entre [2.2% - 4.6%]	Max = 27,8%	Max = 22,5%	avec variation de HPMC = 91%
					avec variation tension actif = 80%
					avec variation du TPP = 0%
					variation TPP avec tween 5 Valeur

					optimal = 85%
					avec variation de pH a pH=7 85%
					avec variation température à 20°C = 85%
Taux de dissolution A PH=6.8 au milieu intestinal	varie entre 41 à 100% dans l'essai 2 pendent 4h	Depasse pas 42% pendent 4h	une dissolution complète (100%) pendent 2H		54,005%
Taux de dissolution a PH=1,2	n'excède pas 5% et 16%		-		la valeur maximale de 32,943% d'amoldipine.

Concernant la première étude, où ils ont utilisé deux (02) procédés différents pour encapsuler le Diclofenac de sodium, nous observons que les taux d'encapsulation obtenus par le procédé de gélification ionotropique, compris entre [4.8 - 11.6%], sont supérieurs à ceux obtenus par le procédé d'émulsification /séchage [2.2% - 4.6%], avec un taux de libération élevé obtenu au milieu intestinal (pH= 6,8) varie entre 41 à 100%. Ce qui indique que le procédé d'encapsulation influe sur le taux d'encapsulation de principe actif.

Dans la deuxième étude, ils ont opté d'encapsuler le Diclofenac de sodium par la technique d'émulsion/gélification ionotropique soit avec un seul polymère (alginate de sodium) ou avec un mélange de deux polymères (alginate de sodium et la gélatine). Nous observons que le taux d'encapsulation est plus élevé lorsqu'ils ont utilisé l'alginate de sodium seul avec un taux maximal de 27,8% et une libération complète (100%) de Diclofenac de sodium encapsulé après 2h de contact au milieu intestinal. cela signifie que la nature du matériau de paroi joue un rôle vraiment important dans la microencapsulation de substance active.

Ainsi, dans la troisième étude, afin de développer la meilleure formulation pour encapsuler le Bésylate d'amoldipine qui est un anti-inflammatoire hydrophobe, une étude d'optimisation est préalablement effectuée pour rechercher les meilleures conditions de microencapsulation, telles que le pH, la quantité de polymères et celle de Tripolyphosphate (TPP) (agent de réticulation), la température, le taux de tensioactif. Nous avons constaté que

Chapitre III **Quelque étude sur des anti-inflammatoires encapsulés**

le taux d'encapsulation de ce composé dépend des conditions de préparation de microcapsules. Le meilleur résultat de relargage d'amlodipine encapsulé dans Chit/HPMC est obtenu au milieu intestinal (54,005%) qu'au milieu gastrique (32,943%).

D'après tous ces travaux, nous avons constaté que le taux d'encapsulation et de libération d'un principe actif varie avec la variation de la nature et la concentration de matériaux d'enrobage ou de molécule active, le type de procédé utilisé et les conditions de préparation des microcapsules.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Conclusion générale

La microencapsulation est l'une des techniques de préservation de la qualité des substances sensibles et une méthode de production de médicament ayant de nouvelles propriétés pharmaceutiques. Elle consiste à enfermer le PA dans une enveloppe de polymère ce qui s'avère très intéressant pour prolonger la libération du médicament dans le tractus gastro-intestinal tout en réduisant ses effets secondaires et en augmentant sa solubilité. En résulte de cette étude que tout changement dans le PA, le polymère ou les paramètres de formulation influe sur la microencapsulation ainsi la libération de molécule encapsulée, et que le type de procédé utilisé joue un rôle majeur dans l'encapsulation, c'est pour cette raison qu'il est important de préciser qu'avant d'encapsuler un ingrédient, il est nécessaire de connaître l'application et les propriétés désirées, notamment la morphologie de la particule obtenue. Ces informations, ainsi que la nature de la matière active, permettront de choisir le matériau enrobant et le procédé d'encapsulation adaptés.

Enfin, cette étude bibliographique permet de prédire que la microencapsulation est un moyen efficace pour préserver l'acide Niflumique et augmenter sa solubilité qui va influencer par la suite sur sa libération et réduira ainsi ses effets secondaires, pour cela nous avons choisi la méthode de gélification ionotropique afin d'encapsuler ce principe actif car elle n'utilise pas de solvant organique, conduisant au développement de produits pharmaceutiques écologiquement sains.

Références bibliographiques

- [1]. Gennaro A., (1990): Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company).
- [2]. Reynolds J , (1989): Martindale's: The Extra Pharmacopoeias , 29e édition (Londres, Pharmaceutical Press).
- [3]. Khoukhi O.,2017-2018. «Modification physico-chimique de matrices polymeriques par les procedes de microencapsulation pour la liberation controlee du piroxicam » .université djillali liabes, sidi bel abbes .
- [4]. Assas N., 5/11/2019. Élaboration et caractérisation par encapsulation. Optimisation et modélisation des transferts de matières. Université ferhat abbas setif 1 faculté technologie.
- [5]. Mradul R., Gupta Rahul Kapoor., Sudheesh M. S., Umesh K. patil. (2010) An applauded novel drug delivery system for arthritis using NSAIDS by microencapsulation technique -A review Der Pharmacia Lettre,2(4): 335-354.
- [6]. Soltani El-Khamssa, « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'antiinflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique », mémoire de magister, Université Ferhat Abbas de Sétif, 03 Juillet 2011.
- [7]. B. F. Gibbs, S. Kermasha, I. Alli et C. N. Mulligan. Encapsulation in the food industry: a review. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 50:213–224, 1999.
- [8]. C.S. Brazel. Microencapsulation: offering solutions for the food industry. Cereal Food World, 44:388–393, 1999.
- [9]. Green, B.K. & Scheicher, L. (1955). Pressure Sensitive Record Materials. US Patent no. 2, 217, 507, Ncr C.
- [10]. Guery j., 10 Novembre 2006. « Emulsions doubles cristallisables : stabilité, encapsulation et relargage», thèse de doctorat, Université de Paris VI .
- [11]. Benyahia H., HADBI F., Juin 2016. « Microencapsulation de la poudre de l'écorce de grenade(PEG) par coacervation complexe (pectine/caséine): Essai d'incorporation dans le yaourt ».
- [12]. Alla Nesterenko, « Étude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en microencapsulation », Université de Toulouse, 2012.

- [13]. Joël Richard, Jean-Pierre Benoît, Marie-Claire Venir Julienne « Microencapsulation », référence Internet J2210, Juin 2013.
- [14]. DIBENE K., FOURAR S., Juin 2015/2016 « Effet du chitosane sur les propriétés des microparticules à base d'un anti-inflammatoire stéroïdien «la prednisone» ».
- [15]. Yannick L., 2007. « Déformation et convection d'une ou plusieurs capsules en écoulement dans un tube cylindrique », Thèse de Doctorat en Biomécanique, université de Technologie Compiègne.
- [16]. Richard J. and Benoit J.P., « Microencapsulation. Techniques d'Ingénieur », 2000, J 2210, 1-20.
- [17]. Kerdudo A., Kerdudo A., De O., Kerdudo A., Antipolis N.S. & Directeur C., 2015. Optimisation de la conservation des cosmétiques : impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels , encapsulation. Thèse.
- [18]. S.Rabeau(2009), Etude d'un procédé continu d'une microencapsulation basée sur un micromélangeur, Mémoire de Doctorat, Université Nancy(France).
- [19]. Jeong J.C., Lee J., Cho K., 2003. Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly(ϵ -caprolactone) microspheres, *J. Control. Release* 92, 249–258.
- [20]. Yang Y.Y., Chung T.S., 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, 231–241.
- [21]. Sanna V., Roggio A.M., Pala N., Marceddu S., Lubinu G., Mariani A., Sechi M., 2015. Effect of chitosan concentration on PLGA microcapsules for controlled release and stability of resveratrol, *Int. J. Biol. Macromol.*, 72, 531–536.
- [22]. S. S. Bansode, S.K. Banarjee, D.D. Gaikwad, S.L. Jadhav, R.M. Thorat, « Microencapsulation: A review », revue, Vishal Institute of Pharmaceutical Education and Research, Avril 2010.
- [23]. LOUBNA A., 2016-2017. Comparaison de méthodes d'absorption et d'encapsulation de l'huile essentielle de *Copaifera Officinalis* L. en vue d'une application en cosmétique.
- [24]. « cosmétiques : procédés de formulation ti453 - formulation réf. internet : 42634 | 2nde édition procédés chimie - bio - agro actualisation permanente sur www.techniques-ingenieur.com. » EXTRAIT.
- [25]. Theron Félicie; « Conception et mise en oeuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », l'Institut National Polytechnique de Toulouse, 2009

- [26]. Gharsallaoui A., Roudaut G., Chambin O., Voilley A., Saurel R., 2007. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res. Int.*, 40, 1107–1121.
- [27]. Ré M., 1998. Microencapsulation by spray drying. *Drying technol.*, 16, 1195–1236.
- [28]. L'article L 115 du Code de Santé Publique.
- [29]. Gautier A., 2008. « Etude des écoulements et des transferts de masse dans différentes géométries de foie bio-artificiel », Thèse, UTC.
- [30]. Gouin, S., Micro-encapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends in Food & Technology*, 15, (2004), 330-347.
- [31]. Madene, A., Jacquot, M., Scher, J., & Desobry, S., Flavour encapsulation and controlled release – a review. *International Journal of Food Science and Technology*, 41 (2006), 1-21.
- [32]. M. Jacquot, M. Pernetti, 2003. Spray coating and drying processes. Department of chemical engineering university of Rome.
- [33]. E. Teunou Et D. Poncelet, « Batch And Continuous Fluid Bed Coating – Review And State Of The Art », *J. Food Eng.*, Vol. 53, No 4, P. 325-340, Août 2002.
- [34]. G. Toschkoff Et J. G. Khinast, « Mathematical Modeling Of The Coating Process », *Int. J. Pharm.*, Vol. 457, No 2, P. 407-422, Déc. 2013.
- [35]. Gouin S., « Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends ». *Trends Food Sci Tech*, 2004, 15, 330-347.
- [36]. Trivedi; Mahanta, S. K. ; Kundu, S. S., 2007. Evaluation of protein rich feed resources with different levels of tannin for their in vitro utilization. *Range Manage. Agrofor.*, 28 (2B): 233-235.
- [37]. thi trinh lan nguyen., 28/6/2017 . extrusion-spheronization of pharmaceutical products: system for the delivery of active ingredients which are poorly soluble by oral route. université de strasbourg.
- [38]. Guirous Houria, « Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone », Mémoire de magister, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, 14 Avril 2011.
- [39]. Yahia Nafti, « Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif: oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Université Zian Achour de Djelfa, 2008.

[40]. C.Onesippe(2005),Etude des systèmespolyelectrolyte/ Tensionsactif en phase aqueuse et a l'interface liquide /gaz, Mémoire de Doctorat,Université Montpellier II Sciences et techniques du Languedoc

[41]. Yeo, Y., Baek Namjin, and Park, K., Microencapsulation methods for delivery of protein drugs. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 6(4), (2001), 213-230.

[42]. Bouchemal K., Briancon S., Chaumont P., Fessi H., and Zydowicz N., (2003) :Microencapsulation of dehydroepiandrosterone (DHEA) with poly(ortho ester)

polymers by interfacial polycondensation. *Journal of Microencapsulation*, 20(5): p.

637-651.

[43]. Yeo, Y., Baek Namjin, and Park, K., Microencapsulation methods for delivery of protein drugs. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 6(4), (2001), 213-230.

[44]. Freitas, S., Merkle, H.P., et Gander, B., Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *Journal of Controlled Release*, 102 (2005), 313-332.

[45]. Elkharraz, K., Ahmed, A.R., Dashevsky, A., et Bodmeier, R., Encapsulation of watersoluble drugs by an o/o/o-solvent extraction microencapsulation method. *International Journal of Pharmaceutics*, 409 (2011), 89-95.

[46]. Kabara, J.J., Principles for Product Preservation. *Preservative-Free and SelfPreserving Cosmetics and Drugs: Principles and Practice*, Kabara J.J. & Orth D.S., Ed., Marcel Dekker. (1996), p. 1-14.

[47]. Faiveley M., L'eau et la conservation des aliments. *Notions de biochimie alimentaire et alimentation humaine. Techniques de l'ingénieur*, F1011, (2003).

[48]. Gülçin, İ., Oktay, M., Kireççi, E., K"frevioğlu, Ö.İ., Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food Chemistry*, 83, (2003), p. 371-382.

[49]. Charleux, 2000] Charleux B., 2000. Theoretical aspects of controlled radical polymerization in a dispersed medium. *Macromolecules*, 33, 5358–5365.

[50]. A. Gaignaux, « Développement et évaluation de nouvelles formulations à libération prolongée à base de microparticules de PLGA en vue d'une administration intra-articulaire dans le traitement de pathologies inflammatoires », Thèse doctorat, Université Libre de Bruxelles (2013).

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

- [52]. Vanderberg, G.W., Drolet, C., Scott, S.L., and De La Noüe, J., Factor affecting protein release from alginate-chitosan coacervate microcapsules during production and gastric/intestinal simulation. *Journal of Controlled Release*, 77 (2001), 297-307.
- [53]. FBOIE] Fboie de Vos P., Fass, M. M., Spasojevic M., Genaro, A, P, J., 2014. Immunological and Technical Considerations in Application of Alginate- Based Microencapsulation Systems. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2 : p.15.
- [54]. Burgess, D.J., and Hickey A.J., Microspheres technology and applications. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, J. Swarbrick & J.C. Boylan, Ed. MarcelDekker, Vol. 10, (1994), 1-29.
- [55]. Mofidi, N., Aghai-Moghadam, M., Sarbolouki, M.N., Mass preparation and characterization of alginate microspheres. *Process Biochemistry*, 35 (2000), 885-888.
- [56]. Ana Grenha, Seijo.B, Lopez.C.R, Microencapsulated chitosan nanoparticles for lung protein delivery. *Eur.J. Pharm Sci.*2005;25: 427-437.
- [57]. Bodmeier, Park.J.S, Han.T.H, Lee.K.Y, Han.S.S, Hwang.J.J, Moon.D.H, Kim.S.Y, N.acetyl histidine-conjugated glycolchitosan self-assembled nanoparticles for intracytoplasmic delivery of drugs: Endocytosis, exocytosis and drug release, *j.control.rel.* 2006;115: 37-45
- [58]. Ana Vila, Sanchez.A, Jsabel.k, Kisse.T, Jato.J.L.V, Alonso.M.J, Low molecular weight chitosan nanoparticles as new carriers for nasal vaccine delivery in mice. *Eur.J.Pharm and Biopharm.* 2003;57: 123-131.
- [59]. Nagpal, K. et al. Chitosan nanoparticles: a promising system in novel drug delivery. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2010 Nov;58(11):1423-30.
- [60]. Gonçalves, IC et al. The potential utility of chitosan micro/nanoparticles in the treatment of gastric infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Aug;12(8):981-92.
- [61]. Vila, A. et al. Low molecular weight chitosan nanoparticles as new carriers for nasal vaccine delivery in mice. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004 Jan;57(1):123-31.
- [62]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Poly%C3%A9lectrolyte>
- [63]. Hachemaoui W., Amirouche K., 2016-2017. Microencapsulation d'un principe actif (Amlodipine) dans lamatrice Chitosane/HPMC réticulé par le TPP par le procédé de double émulsion H/E/H. Université A. MIRA – BEJAIA Faculté de Technologie Département de Génie des Procédés.
- [64]. Siddalingam P, Mishra B. Preparation and in vitro characterization of gellan based floating beads of acetohydroxamic acid for eradication of H. pylori. *Acta Pharm.* 2007; 57:413–427.

- [65]. Reis C P, Neufeld R J. Design of insulin loaded alginate Nanoparticles: Influence of calcium ion on polymer gel matrix properties. *CI&CEQ*. 2006;2:47-52.
- [66]. Wayne RG, Siow F W. Protein release from alginate matrices. *Adv Drug Delivery Rev*. 1998;1:267-285.
- [67]. Thanou M et al. Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives. *Adv Drug Delivery Rev* 2001; 52: 117-126.
- [68]. sapana p a., paraag s g., shrivastav b., pankaj s., 13/11/2013. ionotropic gelation: a promising cross linking technique for hydrogels. *research and reviews: journal of pharmaceuticals and nanotechnology*.
- [69]. Poonam Patil, Daksha Chavanke, Milind Wach, « Ionotropic gelation method: Novel approach for controlled gastroretentive gels », *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 2012.
- [70]. Draget, K.I. (2000). "Alginates," in *Hand book of Hydrocolloids*, eds G.O. Phillips, and P.A. Williams (Cambridge, UK: Woodhead Publishing Limited), 379–395.
- [71]. Wee, S., and Gombotz, W. (1998). Protein release from alginate matrices. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 31, 267–285. doi:10.1016/S0169-409X(97)00124-5
- [72]. Ostgaard, K., Knutsen, S.H., Dyrset, N., and Aasen, I.M. (1993). Production and characterization of guluronatelyase from *Klebsiella pneumoniae* for applications in sea weed biotechnology. *Enzyme Microb. Technol.* 15, 756–763. doi:10.1016/0141-0229(93)90006-N
- [73]. de Vos, P., Lazarjani, H.A., Poncelet, D., and Faas, M.M. (2014). Polymers in cell encapsulation from an enveloped cell perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 67-68, 15–34. doi:10.1016/j.addr.2013
- [74]. Ouvrage de référence pharmaceutique « Hand book of pharmaceutical excipients », 6^{ème} édition, (2009), page 159-624
- [75]. j.s. patil., m.v. kamalapur., s.c. marapur., d.v. kadam ., march 2010. ionotropic gelation and polyelectrolyte complexation: the novel techniques to design hydrogel particulate sustained, modulated drug delivery system: a review. department of pharmaceuticals, b.l.d.e.a's, college of pharmacy, blde university campus, bijapur-586103, karnataka, india .
- [76]. Vallée, I., Macé, P., Forbes, L., Scandrett, B., Durand, B., Gajadhar, A., and Boireau, P. (2007). Use of Proficiency Samples To Assess Diagnostic Laboratories in France Performing a *Trichinella* D AMIROUCHE ingestion Assay. *Int. Assoc. Food Prot.* 1556–1769
- [77]. Chang, S.C.N., Rowley, J.A., Tobias, G., Genes, N.G., Roy, A.K., Mooney, D.J., Vacanti, C.A., Bonassar, L.J. Injection molding of chondrocyte/ alginate constructs in the shape of facial implants *Journal of Biomedical Materials Research* 55 (4), pp. 503-511, 2001

- [78]. Mierisch, C.M., Wilson, H.A., Turner, M.A., Milbrandt, T.A., Berthoux, L., Hammarskjöld, M.-L., Rekosh, D., (...), Diduch, D.R. Chondrocyte transplantation into articular cartilage defects with use of calcium alginate: the fate of the cells *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 85 (9), pp. 1757-1767, 2003
- [79]. Park, J. K. and Chang, H. N. (2000). Microencapsulation of microbial cells. *Biotechnology Advances*, 18(4) :303–319.
- [80]. Fragonas, E., Valente, M., Pozzi-Mucelli, M., Toffanin, R., Rizzo, R., Silvestri, F., Vittur, F. Articular cartilage repair in rabbits by using suspensions of allogenic chondrocytes in alginate *Biomaterials* 21 (8), pp. 795-801, 2000
- [81]. Emerich, D.F, Thanos, C.G. In vitro culture duration does not choroid plexus transplant to prevent neurological deficits in an excitotoxin lesioned rat model of Huntington's disease *Cell Transplantation*, Volume 15, Issue 7, pp 595-602, 2006
- [82]. Murata, Y., Kontani, Y., Ohmae, H., Kawashima, S. Behavior of alginate gel beads containing chitosan salt prepared with water-soluble vitamins *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 53 (2), pp. 249-251, 2002
- [83]. Takka, S., Ocak, O.H., Acartürk, F. Formulation and investigation of nicardipine HCl-alginate gel beads with factorial design based studies *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 6 (3), pp. 241-246, 1998
- [84]. Vandenberg, G.W, Drolet, C., Scott, S.L, De la Noüe, J. Factors affecting protein release from alginate-chitosan coacervate microcapsules during production and gastric/intestinal simulation *Journal of Controlled Release* 77 (3), pp. 297-307, 2001
- [85]. Bowersock, T.L., HogenEsch, H., Torregrosa, S., Borie, D., Wang, B., Park, H., Park, K. Induction of pulmonary immunity in cattle by oral administration of ovalbumin in alginate microspheres *Immunology Letters* 60 (1), pp. 37-43, 1998
- [86]. Bowersock, T.L., HogenEsch, H., Wang, B., Torregrosa, S., Borie, D.L., Park, H., Park, K. Induction of pulmonary immunity in cattle by the oral administration of antigen encapsulated in alginate microspheres *S.T.P. Pharma Sciences* 8 (1), pp. 53-57, 1998
- [87]. Donato L., (2004). Gélification et séparation de phase dans les mélanges protéine globulaires/pectines faiblement méthylées selon les conditions ioniques. Thèse Doctorat de l'École Nationale Supérieure des Industries Agricoles et Alimentaires.
- [88]. Kirk, Othmen, Eneyel. (1967). Pectic substances, *Chem. Technol.* 14, 636 - 651.
- [89]. Iekbir a., 2007 -2008 .extraction et appréciation université el hadj lakhder – batna faculté des sciences département d'agronomie .
- [90]. thakur , b.r., singh, r.k. handa, a.k. (1997). chemistry and uses of pectin : a review. *crit.rev. food sci. nutr.* 37 (1), 47 - 73.

- [91]. Fishman, M.L., Jen, J.J. (1986). *Chemistry and Function of Pectins*. American Chemical Society. Washington.
- [92]. Thibault, J.F., Saulnier, L., Axelos, M.A.V., Renard, C.M.G.C. (1991). Difficultés expérimentales de l'étude des macromolécules pectiques. *Bull. Soc. bot. Fr.*, 138, Actual. bot. 138, 319 – 33
- [93]. Voragen, A.G.J., Pilnik, W., Thibault, J-F., Axelos, M.A.V. & Renard, C.M.G.C. Pectins. In: *Food polysaccharides and their applications*. A.M. Stephen (ed), New York: Dekker (1995) 287-339.
- [94]. Yoo, S.H., Fishman, M.L., Hotchkiss, J., Arland, T., Lee, H.G. (2006). Viscometric behavior of high-methoxy and low-methoxy pectin solutions. *Food Hydrocolloids*. 20 (1), 62 - 67.
- [95]. Hotchkiss, A.T., Savary, B.J., Cameron, R.G., Chau, H.K., Brouillette, J., Luzio, G.A., Fishman, M.L. (2002). Enzymatic Modification of Pectin To Increase Its Calcium Sensitivity while Preserving Its Molecular Weight. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (10), 2931 - 2937.
- [96]. Mesbahi, G., Jamalian, J., Farahnaky, A., (2005). A comparative study on functional properties of beet and citrus pectins in food systems. *Food Hydrocolloids*. 19, 731 - 738.
- [97]. Oosterveld, A., Beldman, G.B., Schols, H.A., Voragen, A.J. (1996). Arabinose and ferulic acid rich pectic polysaccharides extracted from sugar beet pulp. *Carbohydrate Research*. 288(19), 143 - 153.
- [98]. Akhtar, M., Dickinson, E., Mazoyer, J., Langendorff, V. (2002). Emulsion stabilizing properties of depolymerized pectin. *Food Hydrocolloids*. 16, 249 - 256.
- [99]. Capel, F., Nicolai, T., Durand, D., Boulenguer, P., Langendorff, V. (2006). Calcium and acid induced gelation of (amidated) low methoxy pectin. *Food Hydrocolloids*. 20, 901 – 907.
- [100]. Ralet, M.C., Bonin, E., Thibault, J.F. (2002). Pectins, dans : *Biopolymers Polysaccharides II*, Steinbüchel A. (Ed.), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim. 8 (12), 345 - 380.
- [101]. K.L. Smith et S.M. Herbig. *Controlled Released*, chapitre 47, 915–935. Van Nostrand Reinhold, 1992.
- [102]. Wadiou Diakité, « Prescription des anti-inflammatoires dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Toure (HGT) », Thèse de doctorat, Université de Bamako, 2004/2005
- [103]. Botting RM and Botting JH (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. *Clin Drug Investig*. 19, 1 -7.

- [104]. Rankin JA(2004).Biological mediators of acute inflammation. AACN Clin Issues, 15, 3-17.
- [105]. Regnault JP (1992). Reactions immunitaires. In Agression et défense du corps humain. Vigot,(Paris), pp: 202 -225.
- [106]. Blake DR, Bodamyali T, Stevens CR and Winyard PG (2000). Inflammation. In Free radicals and inflammation. Winyard PG, Blake DR and Evans CH Eds, Birkhauser (Berlin), pp: 11 -17.
- [107]. Yukui M, Yue L, Xiufeng L, Yingliang W. (2013). Anti-Inflammatory Effects of 4-Methylcyclopentadecanone on Edema Models in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*.14 (12): 23980–23992
- [108]. Le fonctionnement du système immunitaire humain : <https://www.qcm-svt.fr/QCM/public-affichage.php?niveau=1ere-Spe-SVT&id=961>.
- [109]. Dallegri F and Ottonello L (1997). Tissu injury in neutrophilic inflammation. *Inflamm Res*. 10,382-391
- [110]. Whyte M (2000). Neutrophils. In Cellular mechanisms in airways inflammation. Page CP, Banner KH, Spina D Eds, Birkhäuser (Berlin), pp: 125 -146
- [111]. Weill B, Batteux F and Dhainaut J (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), 12-23.
- [112]. Charles N Serhan, Peter A Ward and Derek W Gilroy (2010). Fundamentals of Inflammation.*Cambridge University Press*, 2-3.
- [113]. Stevens A, Lowe J, Young B. (2004). Anatomie pathologique atlas the wheater. (éd. 4). Bruxelles-Belgique. De Boeck Supérieur : 10-25.
- [114]. Fauve R M, Hevin M (1998). Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. In: inflammation. Russo-Marie F, Peltier A, Polla B S. Eds, John Libbey Eurotext (France), pp: 10-19.
- [115]. Sharma A K, Shaik A, Babu G C, Afroze M K H, Agarwal P. (2016). To study of anti-inflammatory effect of calcium channel blockers in rat paw edema model. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*.3 (14): 493-500.
- [116]. Moussaoui A, Dahman M. Contrôle physico-chimique, microbiologique et pharmacotoxicologique d'un anti-inflammatoire Kétoprofène [Mémoire]. Blida : Université Saad Dahlab ; 2012.
- [117]. Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Latry K, Haramburu F, TitierK, et al. Pharmacologie générale. Bordeaux: Université Victor Segalen ; 2006.

- [118]. Blain, H ; Boileau, C ; Lopicque, F ; Nedelec, E ; Loeuille, D ; Guillaume, C. (2002). Limitation of the *in vitro* whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. *Br J Clin Pharmacol*; 53:255-65.
- [119]. Dayer J.M. (1994), Cytokines et anti-cytokines dans les rhumatismes inflammatoires. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic* ; 61: 173S-180S.
- [120]. Langlade, A ; Bonnet, F. (1997). Efficacite Comparee des Anti-Inflammatoires NonSteroidiens. *Mapar*.
- [121]. Jouzeau, J-Y ; Daouphars, M ; Benani, A ; Netter , P. (2004). Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol*, 28, C7-C17.
- [122]. Bannwarth, B ; Berenbaum, F.(1999). Nouveaux anti-inflammatoires nonsteroidiens : donneurs de NO et inhibiteurs selectifs de COX-2. *Rev Med Interne*; 20 :3, 341-5
- [123]. Li , Y-F ; Xian , Y-C; Ip , S-P; Su , Z-R; Su , J-Y; He , J-J ; Xie , Q-F ; Lai , X-P ;Lin, ZX (2011). Anti-inflammatory activity of patchouli alcohol isolated from *Pogostemonis Herba* in animal models. *Fitoterapia*. 82, 1295–1301.
- [124]. Su, S; Wang, T; Duan, J-A ; Zhou, W ; Hua, Y-Q ; Tang, Y-P ; Yu, L ; Qian, DW. (2011). Anti-inflammatory and analgesic activity of different extracts of *Commiphora myrrha*. *Journal of Ethnopharmacology*, 134, 251–258.
- [125]. Philippe Cuvillon., Éric Viel, « Anti-inflammatoires non stéroïdiens anti-COX-2. Une nouvelle approche thérapeutique de la douleur aiguë ? », Département d’anesthésie et Centre de la douleur, CHU de Nîmes, *Le Courrier de l’algologie* (1), n°1 Octobre/Novembre/Décembre 2002.
- [126]. Souaga, K ; Crezoit, G. E ; Kouame, P.A ; Amantchi, D ; Gadegbeku, S ; Angoh, Y. (1996). Approche étiologique des accidents hémorragiques dans les suites d’extractions dentaires. A propos de 60 cas. *Rev.Col. Odonto-stomatol. Maxillofac. Afr.* 3, 1, 50-55.
- [127]. M.elle Tayeb Cherif Aldjia., 2011/2012. Evaluation *in vivo* de l’activité anti inflammatoire de l’extrait éthanolique d’écorce de *Fraxinus angustifolia* (Oleaceae). Université Abderrahmane MIRA –Bejaia Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biologie Physico-Chimique.
- [128]. Immunologie_Chap_8_inf_2eme_dent20_MEBIROUK :<http://facmed.univconstantine3.dz/wpcontent/uploads/2020/04>
- [129]. Cisse Mohamed Ibrahim, , 2004/2005. « Utilisation des associations anti-inflammatoires antalgiques dans le service de chirurgie orthopédiques et de traumatologie à l’Hôpital Gabriel Touré », Thèse de doctorat, Université de Bamako.
- [130]. TALBERT M.,(1998). Guide pharmacologique, LAMMARIE ,3éd, Paris, 49-61

- [131]. É. Harmel, rôle et régulation de la protéine kinase AMPK au niveau intestinal. Médecine humaine et pathologie, Thèse de doctorat, université Claude Bernard, Lyon, Français, (2012).
- [132]. J-F. Jacques, « Synthèse et évaluation in-vivo de microparticules d'hydrogel », thèse de doctorat, université du Québec, (2004).
- [133]. BAUMLOH A. ,(2000).Encyclopédie du médicament, Vidal, Paris, 166-167
- [134]. <http://www.nova-pharma/L3V.PRI.rf> Consulté le 12-02-2009
- [135]. MARIE J. (2001).Le préparateur en pharmacie, Tec&doc, Paris, 50-54.
- [136]. National Library of Medicine.National Center for Biotechnology Information: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Niflumic>
- [137]. A. Savaser et al., "Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium", II Farmaco, (2005), 60 pp. 171–177
- [138]. Antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS)Alain NUHRICH (UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université Victor-Segalen BORDEAUX 2)25/09/2009
- [139]. <https://www.docavenue.com/info-medicament/nifluril-250mg-gelule-30>
- [140]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213556.htm>
- [141]. 36. 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 .
- [142]. Guendouzen h.,Bousnane M., « Formulation et caractérisation des microparticules à base de biopolymères »Promotion 2016-2017. Université A.Mira. Béjaia .

Résumé :

Les maladies inflammatoires chroniques nécessitent des prises répétées de médicaments anti inflammatoires durant toute une vie par différentes voies, y compris par voie orale, ce qui peut causer des effets secondaires par la suite. Afin de surmonter les problèmes des formes conventionnelles, et de réduire la fréquence journalière de prise du médicament, ce qui est plus pratique pour le patient, des progrès importants ont été réalisés dans la technologie de délivrance de médicaments. Dans ce travail nous focalisons sur la microencapsulation pour ce qu'elle offre d'avantages technologiques industrielles, ainsi, l'utilisation des polymères biocompatibles et biodégradables comme revêtement pour la protection de l'acide Niflumique, un anti-inflammatoire non stéroïdien, et de contrôler sa libération et donc une diminution subséquente des effets indésirables liés à ce médicament, aussi l'augmentation de sa biodisponibilité.

Mot clé : anti-inflammatoires, microencapsulation, polymères biocompatibles et biodégradables, biodisponibilité.

Chronic inflammatory diseases require repeated use of anti-inflammatory drugs over a lifetime through a variety of routes, including the oral route, which may cause side effects in the future. In order to overcome the problems of conventional forms, and to reduce the daily frequency of taking the drug, which is more convenient for the patient, significant advances have been made in drug delivery technology. In this work we focus on microencapsulation for what it offers industrial technological advantages, thus, the use of biocompatible and biodegradable polymers as coating for the protection of Niflumique acid, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, and control its release and therefore a subsequent decrease in adverse effects associated with this drug, also increasing its bioavailability.

Keywords : anti-inflammatory, microencapsulation, biocompatible and biodegradable polymers, bioavailability.

تتطلب الأمراض التهابية المزمنة الاستخدام المتكرر للعقاقير المضادة للالتهابات على مدى العمر من خلال مجموعة ومن أجل التغلب على مشاكل متنوعة من الطرق، بما في ذلك الطريق الفموي، الذي قد يسبب تأثيرات جانبية في المستقبل الأشكال التقليدية، والحد من تواتر تناول الدواء يوميا، وهو أمر أكثر ملاءمة للمريض، أحرز تقدم كبير في تكنولوجيا وفي هذا العمل نركز على التضمين الدقيق لما تقدمه من مزايا تكنولوجية صناعية، وبالتالي استخدام توصيل المخدرات البوليمرات المتوافقة بيولوجياً والقابلة للتحلل البيولوجي كطلاء لحماية حمض الفالوريك، وهو عقار مضاد للالتهاب غير الستيرويدي ، ومراقبة إطلاق هذا العقار وبالتالي انخفاض الآثار الضارة المرتبطة به، وزيادة توافره البيولوجي

الكلمات الأساسية: البوليمرات المضادة للالتهابات، والتغليف الدقيق، والمتوافقة مع المواد البيولوجية والقابلة للتحلل البيولوجي، والتوافر البيولوجي.

