

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
بلحاج بوشعيب جامعة عين تموشنت
Université–Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département sciences de la matière



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en: Chimie Macromoléculaire
Domaine: Science de Matière
Filière: Chimie
Spécialité: Chimie Macromoléculaire

Thème

**Encapsulation des médicaments par gélification ionique :
Aperçu bibliographique. Application à la vitamine C.**

Présenté Par :

- 1) Mme Sarah BOUKAMBOUCHE
- 2) Melle Sanaa BERRACHED

Devant le jury composé de:

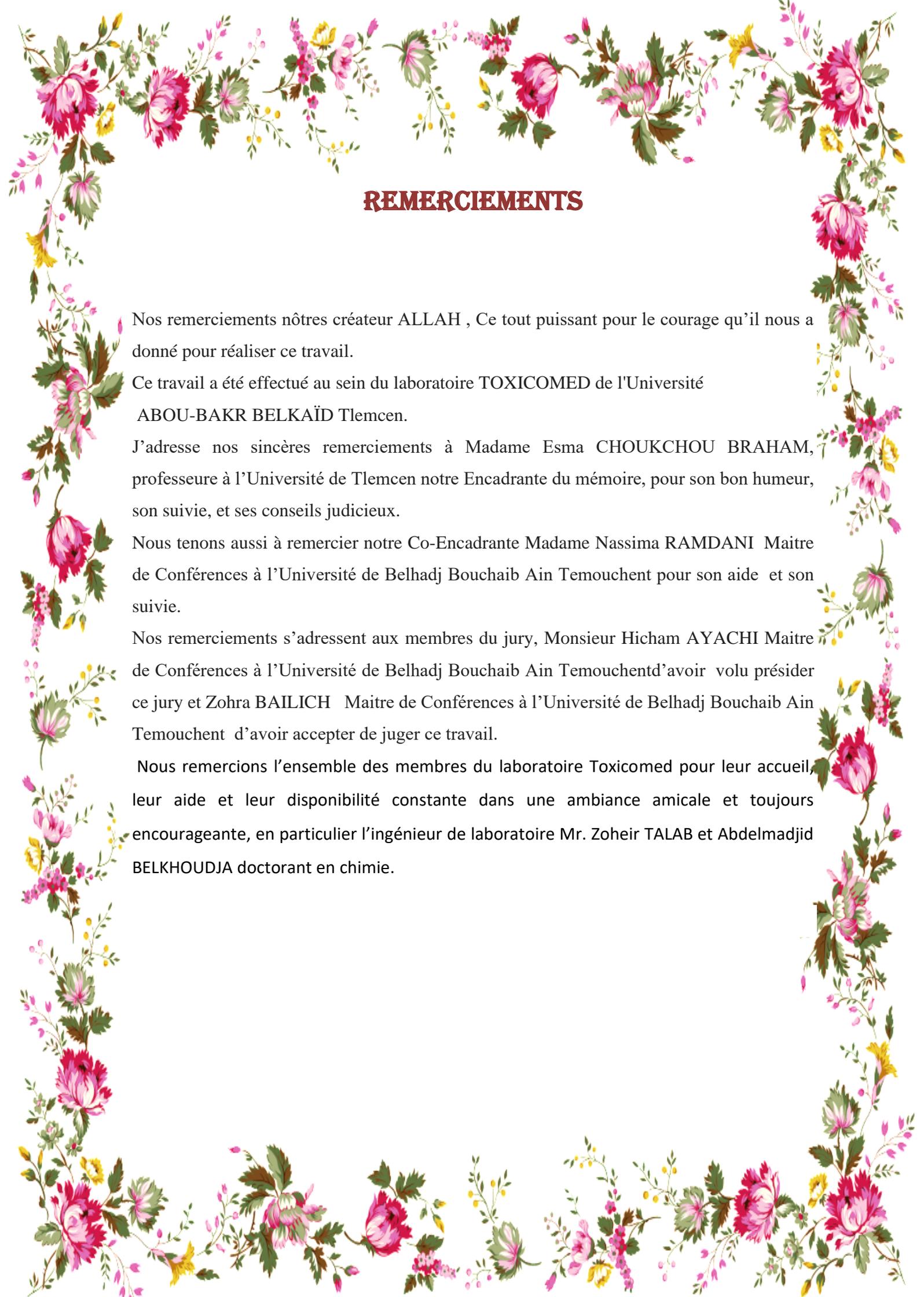
Dr. Hicham AYACHI	M C BUAT.B.B	(Ain Temouchent)	Président
Dr. Zohra BAILICHE	M CAUAT.B.B	(Ain Temouchent)	Examinatrice
Pr. Esmâ CHOUKCHOU BRAHAM Professeur U A B B		(Tlemcen)	Encadrante
Dr. Nassima RAMDANI	MCB UAT.B.B	(Ain Temouchent)	Co-Encadrante

Année universitaire 2021-2022



بِسْمِ
الرَّحْمَنِ
الرَّحِيمِ

*Au nom d'Allah,
Le Tout puissant, le clément
Et le Miséricordieux*



REMERCIEMENTS

Nos remerciements nôtres créateur ALLAH , Ce tout puissant pour le courage qu'il nous a donné pour réaliser ce travail.

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire TOXICOMED de l'Université ABOU-BAKR BELKAÏD Tlemcen.

J'adresse nos sincères remerciements à Madame Esma CHOUKCHOU BRAHAM, professeure à l'Université de Tlemcen notre Encadrante du mémoire, pour son bon humour, son suivie, et ses conseils judicieux.

Nous tenons aussi à remercier notre Co-Encadrante Madame Nassima RAMDANI Maitre de Conférences à l'Université de Belhadj Bouchaib Ain Temouchent pour son aide et son suivie.

Nos remerciements s'adressent aux membres du jury, Monsieur Hicham AYACHI Maitre de Conférences à l'Université de Belhadj Bouchaib Ain Temouchent d'avoir voulu présider ce jury et Zohra BAILICH Maitre de Conférences à l'Université de Belhadj Bouchaib Ain Temouchent d'avoir accepter de juger ce travail.

Nous remercions l'ensemble des membres du laboratoire Toxicomed pour leur accueil, leur aide et leur disponibilité constante dans une ambiance amicale et toujours encourageante, en particulier l'ingénieur de laboratoire Mr. Zoheir TALAB et Abdelmadjid BELKHOUDJA doctorant en chimie.



Dédicaces

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

*A ma très chère mère, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais
cessé de prier pour moi.*

*A mon très cher père, pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son
amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études*

A mon mari Fouad BENFATMA

A mon frère Mohamed Et ma sœur Zahra .



Sarah BOUKAMBOUCHE



Dédicaces

JE DÉDIE CE MÉMOIRE

A mes chers parents ma mère et mon père

Pour leurs patiences, leur Amour, leur soutient et leur encouragement.

A ma sœur Naima.

A ma famille, à mes proches et à ceux qui donne de l'amour et de la vivacité.

*A tous mes amies qui m'ont toujours encouragé, et qui je souhaite plus de
succès.*



Sanaa BERRACHED

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicaces

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale	1
Chapitre I: Aperçu bibliographique	4
I. Micro encapsulation	4
I.1 Historique	4
I.2 Définition	4
I.3 Intérêt de l'encapsulation	5
I.4 Microparticules	6
I.5 Technique d'encapsulation	7
I.6 Domaines d'application	9
I.6.1 En cosmétique	9
I.6.2 Domaine biomédicale	10
I.6.3 Domaine pharmaceutique	10
I.7 Technique d'encapsulation à partir d'angine	11
II. Alginate de sodium	12
II.1 Classification	12
II.2 Structure chimique	13
II.3 Propriétés physico-chimiques	14
II.4 Les applications	15
II.5 Hydrogels d'angine	16
II.5.1 Gel d'alginate ionique	16
II.5.2 Modèle de la boîte à œufs(Egg-box model)	17
II.5.3 Étapes de formation des gels d'alginate de calcium	18
II.5.4 Les méthodes de préparation d'hydrogels d'alginate par réticulation ionique	19
II.6 Application des hydrogènes d'alginate	20
III. Gélification ionique	21
III.1 Avantage de la méthode gélification	22

III.2 Inconvénients de gélification inotropique	22
III.3 Stabilité des nanoparticules /microparticules obtenues par gélification inotropique	22
IV. Billes à base d'alginate	24
IV.1 Diamètre de point de d'extrusion	24
IV.1.1 Le pH	24
IV.1.2 Distance entre l'aiguille et la solution de réticulation	25
IV.1.3 Vitesse d'agitation	25
IV.1.4 Temps de gélification	26
IV.1.5 Concentration de la solution d'alginate	26
IV.1.6 Concentration de la solution réticulation	26
IV.1.7 Mécanisme de gélification	27
IV.1.8 La composition chimique de la chaine d'alginate	27
IV.2 Facteurs influençant la libération du principe actif	28
IV. 3 Évaluation des performances in vitro des billes d'alginate de calcium	30
V. Divers médicaments et excipients utilisés dans le processus de la gélification ionique	32
Chapitre II: Préparation des billes à base d'alginate	33
I. Préparation des billes	34
I.1 présentation des matières premières	34
I.1.1 Le principe actif vitamine C	34
I.1.2 Le polymère alginate	35
I.1.3 les argiles	35
I.2 La Méthode	35
I.3 les photos des billes d'alginate	36
I.4 L'effet de la viscosité	37
I.5 L'influence de l'alginate	37
I.6 L'influence du kaolin	37
I.7morphologie des billes	37
I.8 Tests de gonflement	38
I.9 Tests de libération	39
Conclusion	42
Références bibliographique	43

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classification des techniques d'encapsulation selon la nature des procédés.	8
Tableau 2: Divers médicaments et excipients utilisés dans le processus de la gélification ionique.	32
Tableau 3: Les propriétés physico-chimiques d'alginate.	35
Tableau 4: Les composantes du tampon phosphate.	38
Tableau 5: Pourcentage de gonflement des billes a base d'alginate est argiles.	39

Liste des figures

Figure 1: Morphologie des microparticules.	6
Figure 2: Les différentes applications de la micro-encapsulation.	11
Figure 3: Structure et composition de l'alginate: (a) monomères d'acidesuroniques,(b)conformation des chaînes et (c) distribution des blocs.	13
Figure 4: Gélification de l'alginate par des ions calcium, selon le modèle « boîte à œufs ».	17
Figure 5: Etapes de formation du gel Ca-Alginate.	19
Figure 6: Principe de la préparation de billes par gélification ionotropique.	21
Figure 7: Structure chimique de vitamine C.	34
Figure 8: La courbe d'étalonnage du vitamine c à λ_{\max}= 265 nm.	40

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'encapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive, afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité.

La recherche dans le domaine des polymères naturels a fait l'objet d'une attention considérable au cours des dernières décennies dans le monde, principalement parce que, en plus d'être biodégradables, ces polymères sont renouvelables s'ils sont utilisés à bon escient et, dans la plupart des cas, disponibles en abondance. Les progrès dans le domaine de la technologie chimique et des techniques analytiques avancées ont permis une meilleure compréhension de la nature physicochimique de ces polymères, ce qui a accéléré encore plus la recherche et l'utilisation de ces polymères naturels dans le domaine de l'administration de médicaments et d'autres applications biomédicales.

Les alginates sont devenus l'un des bio polymères les plus étudiés en raison de leurs propriétés uniques et de leur polyvalence. Il est bon marché, abondant dans la nature, biocompatible, soluble dans l'eau.

Nous préciserons plus particulièrement les emplois en pharmacie, l'industrie pharmaceutique est un gros consommateur d'alginate pour sa production de médicaments, que ce soit en tant que principe actif ou pour la réalisation des médicaments en tant qu'excipient ou matériau pour la micro encapsulation Pour qu'un médicament soit efficace, il faut disposer d'une méthode d'administration permettant d'apporter le composé actif jusqu'aux sites visés dans le corps.

Dans notre étude ; nous avons utilisé une méthode de gélification ionique qui consiste à extruder au travers d'une aiguille de seringue ou d'une buse, une solution aqueuse de polymère dans laquelle la matière active est dissoute, dispersée ou émulsionnée. Les gouttelettes formées sont réceptionnées dans une phase liquide dispersante pour se transformer, après réaction chimique, en particules de gel sphériques, En a plusieurs

médicaments encapsulés par cette méthode comme: Ibuprofène-Riboflavine, dans ce travail on va faire des billes à base d'alginate pour l'encapsulation la vitamine C.

Le présent travail est réparti en deux chapitres:

Le premier chapitre est aperçu bibliographique sur l'encapsulation des médicaments a base des billes d'alginate par la méthode de gélification ionique.

Le second chapitre est préparation des billes a base d'alginate utilisée pour l'encapsulation la vitamine C, et nous terminons par une conclusion général.

Chapitre I:
Aperçubibliographique

I. Micro encapsulation

I.1 Historique

Les premières publications sur la micro encapsulation et ses applications dans le domaine pharmaceutique remontent aux années 30 [1]. En 1931, les deux chimistes Bungenburg de Jong et Kass ont découvert la coacervation, un phénomène physique permettant de réaliser des systèmes colloïdaux.

Ceux-ci ont permis d'effectuer les premiers essais d'encapsulation mais le développement de cette technique de l'échelle du laboratoire à la production industrielle a duré une vingtaine d'années [2].

C'est en 1950 que la première application industrielle des microparticules fut réalisée par Green et Schleicher. Ils ont encapsulé des particules de pigments dans des polymères naturels (protéine/gélatine et polysaccharide/gomme arabique) par coacervation complexe [3].

L'idée était d'insérer de l'encre dans de petites particules qui exploseraient lors d'une petite pression de stylo [4].

Le principe repose sur la préparation d'une dispersion de microcapsules, où la matière encapsulée et composée d'un agent colorant qui couvre le recto des feuilles de papier. Le contenu des capsules se libère grâce à l'action mécanique d'une machine à écrire, il change de couleur quand il réagit avec la colle acide qui couvre l'autre face du papier [3].

Dans les années 60, l'encapsulation de cristaux liquides par la gélatine et la gomme d'acacia pour la production de matériaux pour écrans thermosensibles, a été décrite par Ferguson. Cette méthode d'encapsulation a permis le développement des écrans à cristaux liquides utilisés pour les structures aérospatiales [3].

Au cours des dernières années, la micro encapsulation s'est considérablement développée à l'échelle industrielle et les microparticules ont actuellement des applications très variées.

I.2 Définition

Généralement, L'encapsulation regroupe l'ensemble des techniques qui permettent d'emprisonner des matières actives d'origine variée (liquide, solide, gazeuse ou même une cellule vivante) au sein d'un matériau.

C'est l'exemple des principes actifs pharmaceutiques ou cosmétiques, des additifs alimentaires, des produits phytosanitaires, ou des essences parfumées [3,4], en vue de leur

immobilisation, protection, structuration, fonctionnalisation, ou encore le contrôle de leur transport et de leur libération dans un environnement prédéfini [5].

I.3 Intérêt de l'encapsulation

Les objectifs principaux de l'encapsulation peuvent se résumer comme suit :

- Garantir une bonne protection de la substance encapsulée : La micro encapsulation est un procédé de fabrication de particules fermées dans lesquelles le contenu est enveloppé à l'intérieur d'un film. Elle permet non seulement d'éviter la pollution secondaire du contenu encapsulé [1] mais aussi d'assurer la protection des ingrédients sensibles contre l'oxydation et les effets de l'environnement externe tels que la chaleur, l'humidité ou le pH [3] en vue de maintenir le contenu stable pour une durée de vie plus longue.

- Contrôle de la libération du contenu encapsulé : La micro encapsulation permet le transfert de masse entre l'intérieur et l'extérieur d'une capsule via le contrôle des propriétés physiques et chimiques de la membrane ; Une libération du contenu encapsulé est donc réalisée. Elle peut être soit prolongée par une diffusion à travers la membrane, soit déclenchée par éclatement de la membrane. En cas de diffusion, le contrôle de l'épaisseur de la membrane, de sa porosité et du gradient de concentrations des molécules spécifiques, permet de moduler la délivrance continue des principes encapsulés. En revanche, s'il y'a éclatement, tout le contenu se déverse au même moment [1]. C'est le phénomène du « dose dumping ».

- Faciliter l'utilisation des produits liquides : La micro encapsulation permet de conditionner des produits liquides sous forme solide. Cela facilite le transport de produits d'origine liquide [1] et diminue la déperdition des matières actives volatiles.

- Assurer la protection, la stabilisation d'une matière active dans une formulation et éviter l'incompatibilité entre les médicaments [1], exemple de l'astaxanthine, un principal céto-caroténoïde encapsulé par l'alginate afin d'améliorer sa stabilité [8]. - Réduire la toxicité ainsi que la sensibilité des personnes vis à vis des matières et produits toxiques.

I.4. Microparticules

Les produits obtenus par les procédés de micro encapsulation sont appelés microparticules ; nommées aussi billes ou perles. Elles se différencient par leur taille, leur morphologie et leur structure interne.

I.4.1. Taille

L'encapsulation permet de produire des microparticules dont la taille est comprise entre 1 μm et 1000 μm), en deçà, on parlera de nanoparticules et au-delà il s'agit de mini granules [6].

Cette large gamme de taille ainsi que la diversité des matériaux qui peuvent être utilisés pour former la matrice d'encapsulation (protéines, polysaccharides lipides, matériaux organiques/inorganiques et hybrides), offrent une large gamme d'applications et est en constante évolution dans plusieurs domaines [5].

I.4.2. Structure interne

Selon leur microstructure, les particules ainsi obtenues présentent deux types de morphologies distinctes qui définissent les microsphères et les microcapsules [8]

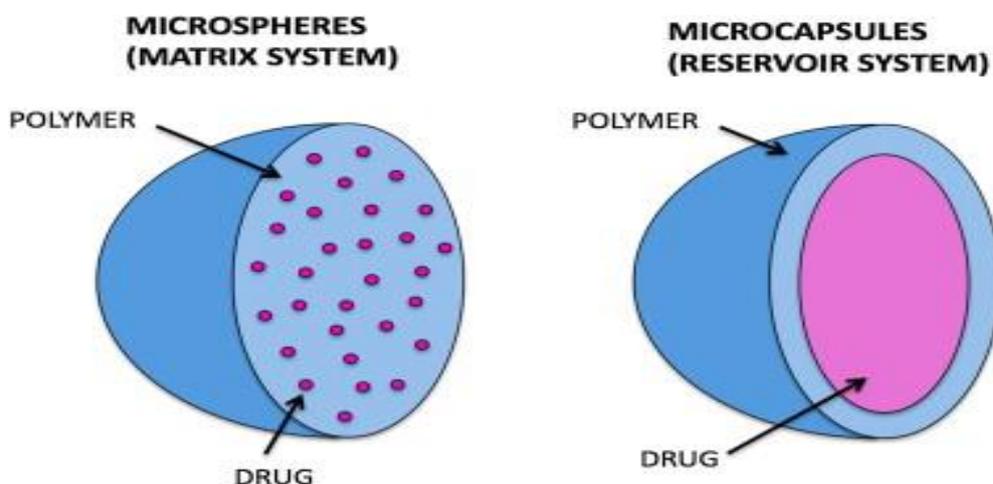


Figure 01 : Morphologie des microparticules

Ces deux types de particules obtenues dépendent des propriétés physicochimiques de la matière active, de la matière enrobant, et de leur composition ainsi que de la technique d'encapsulation utilisée [3]. On distingue (figure N°1) :

- **Les microsphères (structures matricielles)** : constituées d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice, dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active [9].

- **Les microcapsules (particules réservoirs)** : constituées d'une cavité centrale contenant le principe actif entouré d'une enveloppe polymérique [4].

La principale différence entre ces deux types de micro granulés réside dans leur profil de relargage. Les microsphères ont en général des profils de relargage contrôlé par la diffusion, avec un taux de relargage permanent qui est cinétiquement contrôlé par la taille des particules.

Les microcapsules quant à elles expulsent leur contenu par un jaillissement si grand qu'elles finissent par éclater .

En fait, toutes les structures intermédiaires sont possibles et la frontière entre microcapsule et microsphère n'est pas toujours bien définie [9].

I.5. Techniques d'encapsulation

Selon l'application visée de l'encapsulation, la nature du polymère utilisé, les propriétés de la molécule encapsulée et la structure souhaitée des particules ; un procédé d'encapsulation est choisi [9].

Il existe plusieurs méthodes de classification des techniques d'encapsulation et plusieurs dénominations. En effet, les techniques peuvent être classées en fonction du milieu dispersant utilisé ou de la nature du procédé [5].

I.5.1. En fonction de la nature du milieu dispersant utilisé lors de la préparation des capsules

- En milieu liquide : coacervation, émulsification-évaporation, gélification de gouttes, polycondensation inter faciale et la polymérisation en milieu dispersé.

- En milieu gazeux : enrobage en lit d'air fluidisé « Spray-Coating» et la nébulisation /séchage « Spray-Drying ».

- En milieu supercritique : En utilisant le fluide supercritique en tant que non-solvant: procédés « SupercriticalFluidAntisolvent » (SFA) ou en utilisant un solvant type « Rapid Expansion of Supercritical Solutions » (RESS).

- En absence de solvant : sophronisation, et congélation de gouttes « spraycongealing » [5].

I.5.2. En fonction de la nature du procédé

Les microparticules peuvent être obtenues de plusieurs façons, suivant la taille désirée et les propriétés physico-chimiques du principe actif encapsulé [9]. On distingue trois grandes familles de procédés d'encapsulation résumées dans le tableau suivant :

Tableau 01 : Classification des techniques d'encapsulation selon la nature des procédés [3-9].

Type procédé	Mode d'encapsulation	Taille des microcapsules	Types de produits obtenus
Procédés physicochimiques	Coacervation Expansion rapide de fluides supercritiques Evaporation – extraction de solvant Gélification thermique d'émulsions (hot melt) . Gélification ionique.	2 – 1200 µm 0,5 – 100µm 0,5 – 200 µm 30 – 300 µm	(Microcapsules / Microsphères) Microsphères Microsphères Microsphères Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation Inter faciale . Polymérisation en milieu dispersé par voie. radicalaire ou anionique.	2 – 2000 µm 2 – 2000 µm	Microcapsules (Microcapsules / Microsphères)
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray drying) Congélation de gouttes Enrobage en lit fluidisé (spray-coating) Sphéronisation	1 – 200 µm 200 – 800 µm 35 – 5000 µm µm ≥ 200 µm	Microsphères Microsphères Microcapsules Microsphères

➤ **Les procédés physico-chimiques:** basés sur des variations de solubilité des agents enrobant sous l'effet de variations de conditions physiques (température, pH, changement d'état...)

➤ **Les procédés chimiques:** au cours desquels se déroulent de manière simultanée la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et l'encapsulation de la matière active.

➤ **Les procédés mécaniques :** comme l'extrusion ou la formation de gouttes...

Les Avantages

- Masquage du goût, des odeurs
- Conversion huiles ou liquides en solide (manutention)
- Protection du PA encapsulé (humidité, chaleur, lumière, oxydation)
- Retarde la volatilisation
- Séparation de matériaux incompatibles de l'écoulement des poudres
- Manipulation facilitée des PA toxiques
- Aide la dispersion dans l'eau de composés insolubles Sur le plan pharmaceutique
- Protection de l'environnement
- Diminution de la toxicité du PA
- Libération contrôlée (ou prolongée) du PA
- Ciblage notion de « vecteurs ».

I.6. Domaines d'applications

L'encapsulation étant une méthode de protection de différentes matières actives des facteurs extérieurs, ce concept a été largement utilisé dans divers domaines d'applications et reste en constante évolution, on cite :

I.6.1. En cosmétique

L'encapsulation dans le domaine du cosmétique vise à utiliser des microcapsules comme réservoirs pour diverses substances cosmétologiquement actives et susceptibles d'être dégradées trop rapidement dans le milieu externe du produit, à titre d'exemple : la vitamine E (action antiradicalaire), la dihydroxyacétone (action bronzante), ou encore la caféine [3].

Dans ce domaine, des microcapsules ont déjà été intégrées dans différentes crèmes, des shampooings, ou des gels, afin de prolonger la stabilité chimique et microbiologique du principe actif [8].

I.6.2. Domaine biomédical

L'encapsulation dans les hydrogels est l'une des stratégies utilisées dans le domaine médical, essentiellement dans l'immuno-isolation pour séparer les cellules vivantes de leur environnement, en cas de greffe par exemple.

Ces hydrogels sont fabriqués à partir de polymères ayant la capacité de former des structures tridimensionnelles sous forme de gel pouvant absorber de grandes quantités de molécules d'eau.

Comme certains de ces hydrogels peuvent être constitués jusqu'à 99% d'eau, ils créent une structure compatible avec la survie des cellules encapsulées à l'intérieur du gel tout en étant bien tolérés dans le corps humain.

La formation de ces hydrogels offre un support tridimensionnel aux cellules, tout en les isolant de l'extérieur grâce aux réseaux des chaînes de polymères. Ils permettent une perfusion sélective des nutriments, de l'oxygène et de produits protéiques vers l'intérieur du gel, mais empêche les grandes molécules toxiques [3,11] et les molécules physiologiques de haut poids moléculaire (> 150 kDa) et les anticorps ainsi que d'autres substances immunologiques de passer [11].

I.6.3 Domaine pharmaceutique

La micro encapsulation joue un rôle de plus en plus important dans la délivrance des médicaments, les microsphères contenant des médicaments sont utilisées par voie orale ou par injection intramusculaire [3].

Elles sont principalement conçues pour contrôler le taux et la durée de la libération du principe actif, améliorer la biodisponibilité et la stabilité des médicaments et cibler des sites spécifiques du corps.

L'encapsulation des vaccins est aussi visée par les chercheurs scientifiques, ces derniers reconnaissent maintenant l'importance de la vaccination par voie orale ou intranasale.

La délivrance efficace des vaccins par les voies non parentérales peut être réalisée avec succès, à l'aide de cette technique d'encapsulation en raison de l'excellente propriété mucoadhésive des biopolymères et leur capacité protectrice de l'environnement acide.

Des rapports antérieurs indiquent que les microcapsules de l'alginate permettent une libération prolongée du vaccin et aide à maintenir son intégrité[11].

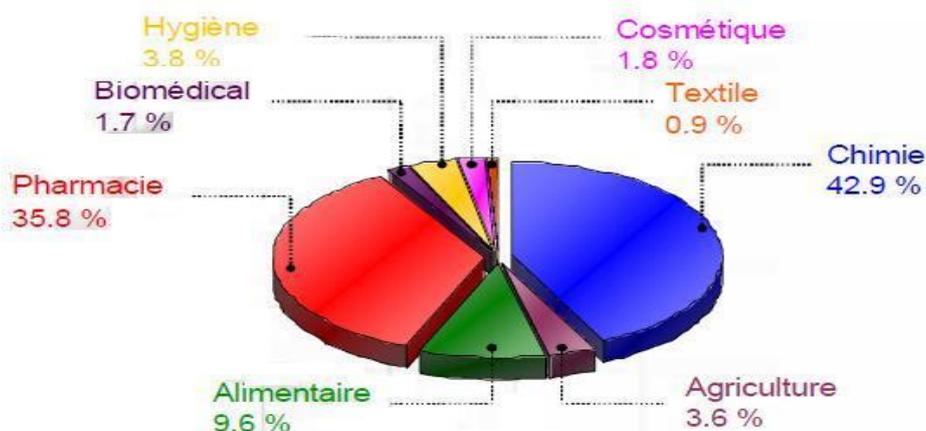


Figure02 : Les différentes applications de la micro-encapsulation

I.7 Techniques d'encapsulation à partir d'alginate

L'alginate de sodium est utilisé pour divers domaines et le procédé de micro encapsulation adapté pour l'alginate de sodium est de deux types :

- la coacervation complexe
- la gélification ionotropique.

I.7.1 La coacervation complexe

Cette technique se définit comme la séparation d'un système colloïdal en deux phases liquides. La phase la plus concentrée est la phase coacervée, l'autre phase étant la solution d'équilibre. La coacervation se produit par interaction direct entre bio polymères. Les interactions sont de nature hydrogène, hydrophobe ou encore électrostatique. Le polymère est comprimé à la surface du colloïde ou de la gouttelette et le dépôt de coacervat à la surface provient de l'abaissement de pH.

II. Alginate de sodium

Les polysaccharides sont des macromolécules synthétisées par des organismes vivants entrant dans la composition de la plupart des cellules (microbiennes, animales et végétales). Ils peuvent être classés en deux grandes catégories selon leur fonction dans la cellule, à savoir les polysaccharides de réserve et les polysaccharides de structure. Parmi les polysaccharides les plus connus citons : l'alginate, l'amidon, la cellulose, la chitine, les hémicelluloses et la pectine [12].

L'alginate est un polysaccharide naturel relativement abondant puisqu'il constitue le composant structurel des algues brunes marines (Phéophycée), représentant plus de 40% en masse sèche. Ces algues peuvent se trouver au bord des littoraux du monde entier. L'alginate est l'un des polysaccharides constituant la capsule entourant certaine bactérie, et peut également être produit par fermentation microbologique. Néanmoins, les alginates commerciaux utilisés pour des applications industrielles sont la plupart du temps issus d'algues marines brunes. Les applications industrielles de l'alginate sont souvent liées à ses propriétés de rétention d'eau, son pouvoir viscosifiant, gélifiant ou encore stabilisant.

II.1. Classification

Les alginates sont classés dans les colloïdes. En effet, le mot colloïde désigne toute substance comportant deux phases distinctes, et dont les particules d'une phase, discontinue, sont très petites, et diffusent dans l'autre phase. On distingue différentes catégories de colloïdes selon la nature des phases en présence.

Dans le cas de l'alginate, la phase dispersée correspond à une phase liquide alors que le milieu correspond à une phase solide afin d'obtenir un gel, tout comme la gélatine.

Pour préciser la classification on peut définir l'alginate et la gélatine comme des hydro colloïdes car ils sont solubles dans l'eau où ils se dissolvent pour former un gel avec des propriétés rhéologiques particulières.

Lorsqu'un colloïde est issu d'algues, on parle de psychocolloïdes. Une des sources majeures de la production d'alginate est une extraction à partir de certaines algues qui seront cités dans les paragraphes suivants. On peut donc également regrouper l'alginate dans les phycocolloïdes.

Les principaux colloïdes extraits des algues sont des polysaccharides qui constituent généralement la matrice extracellulaire de ces organismes [19].

II.2. Structure chimique

L'alginate fait partie de la famille des copolymères : il est composé des deux résidus α -L-guluronique et β -D-mannuronique liés en (1 \rightarrow 4) (voir Figure3(a) et (b)). Ainsi, les possibilités de composition et de séquence sont très larges et varient en fonction du type d'alginate. L'alginate peut être considéré comme un véritable copolymère à blocs composé de régions homopolymériques M et G (dénommées blocs M et blocs G), séparées par des séquences alternées de M et G (appelées blocs MG) (voir Figure1(c)). La quantité relative entre ces différentes séquences dépend de l'origine de l'alginate

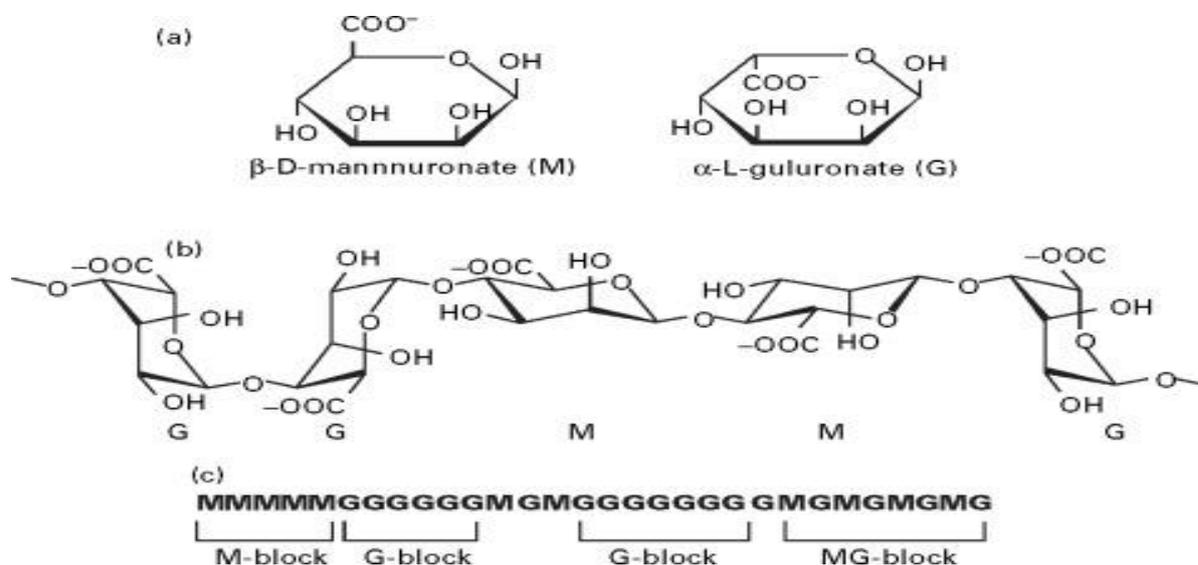


Figure 03 – Structure et composition de l'alginate : (a) monomères d'acides uroniques, (b) conformation des chaînes et (c) distribution des blocs.

Des études sur la conformation des chaînes par des mesures de diffraction aux rayons X, confirmées plus tard par des mesures de RMN, ont montré que l'alginate possède quatre types de liaisons glycosidiques : diéquatoriale (MM), diaxiale (GG), équatoriale-axiale (MG)

et axial-équatoriale (GM) (voir Figure 3(b)). De part leur conformation diaxiale, les blocs G sont beaucoup plus raides que les blocs M et les blocs MG. D'autre part, l'alginate peut être préparé dans une large gamme de masse molaire (entre 50 et 100000 Da).

II.3. Propriétés physico-chimiques

A l'état pur, l'acide alginique est une poudre blanche, inodore et sans saveur. [13] Comme tous les polymères, l'alginate est caractérisé par différents paramètres.

II.3.1. Le poids moléculaire

Le poids moléculaire des alginates de sodium commercialisés varie entre 32 000 et 400 000 g/mol. [14].

II.3.2. La viscosité

La viscosité des solutions d'alginate est presque constante dans un pH compris entre 6 et 8, elle augmente en fait et à mesure que le pH diminue jusqu'à obtention d'une viscosité maximale à pH allant de 3 à 3,5, cela est dû à la protonation des groupes carboxylates dans le squelette d'alginate, formant des liaisons hydrogènes. [15-16].

II.3.3. La stabilité

L'alginate de sodium est hygroscopique ; par conséquent, la teneur en humidité s'équilibre rapidement avec l'humidité relative de l'eau [5] La poudre d'alginate de sodium pur, stockée dans un endroit sec et frais, loin de toute lumière du soleil, peut avoir une stabilité de plusieurs mois. Tandis qu'à basse températures, elle peut être gardée plusieurs années sans réduction significative de son poids moléculaire. [17].

II.3.4. La solubilité

L'alginate de sodium est soluble dans l'eau froide formant une solution colloïdale visqueuse. Il est insoluble dans l'alcool et dans les solutions hydro-alcooliques dans lesquels la teneur en alcool est supérieure à 30% (m/m). Il est également insoluble dans les autres types de solvants organiques (chloroforme, éther...) [5]. La solubilité de l'alginate dépend de deux paramètres principaux:

✓ **pH du solvant:**

Il détermine la présence de charges électrostatiques au niveau des acides uroniques. Les valeurs de pKa déterminées des deux résidus composant l'alginate à savoir l'acide β -D-mannuronique et α -L-guluronique sont de 3,3 et 3,6, respectivement. Le pKa final de l'alginate diffère faiblement du pKa des deux acides uroniques qui le compose [5].

La solubilité des alginates en solution aqueuse dépend donc du degré d'ionisation des groupements carboxyliques ; ainsi, les alginates sont parfaitement solubles dans l'eau lorsqu'ils sont sous forme carboxylates associées à des cations monovalents. Par contre, l'acide alginique est insoluble dans les solutions aqueuses, il précipite à un pH inférieur à 3,5 [3]. La sensibilité des alginates vis-à-vis du pH de la solution dépend de la composition chimique et de la séquence des blocs, c'est ainsi que ceux contenant plus de sections alternées (blocs MG) précipiteront à des valeurs de pH plus faibles que les alginates contenant plus de blocs homogènes (poly-M et poly-G) [18-19].

- ✓ **La force ionique du solvant :** La force ionique du solvant joue un rôle important (effet « salting-out ») sur la solubilité de l'alginate en limitant son hydratation en milieu aqueux. [18]. Elle agit par la présence de groupements anioniques au niveau du polysaccharide et peut modifier la conformation moléculaire [5] De plus, lorsque la force ionique du solvant augmente, la vitesse de solubilisation de l'alginate diminue fortement.

Ainsi, si l'on prévoit d'utiliser les alginates dans un milieu dont la force ionique est non-nulle, alors le polymère devrait être solubilisé dans l'eau pure en premier avant que les espèces ioniques ne soient ajoutées sous agitation. [20].

II.4. Les applications

Les alginates trouvent des applications dans de nombreux domaines et de nombreuses industries. Ils sont utilisés dans l'industrie textile, alimentaire, dans l'imprimerie... etc.

Toutes ces industries y trouvent une propriété commune : la capacité de gélification de ce produit naturel qui est très bien perçue actuellement dans notre société [6] Le milieu médical fait aussi partie des consommateurs d'alginates. Des inserts oculaires ont été mis au point à base d'alginate. Ils sont constitués d'un réservoir central chargé en pilocarpine dans une matrice d'acide alginique : ce sont les Ocusert. Ces implants permettent le traitement du glaucome. Les chirurgiens-dentistes se servent également de l'alginate pour effectuer des

moulages dentaires en vue de la prise d'empreintes. Ces produits à base d'alginate sont faciles à gérer à la fois pour le dentiste et le patient car elles durcissent rapidement à température ambiante et sont rentables. Par ailleurs, les propriétés adoucissantes, filmogènes, hydratantes font des alginate de bons composés pour les produits de beauté. En effet, ils ont la capacité de former des préparations qui s'étalent bien sur la peau et sont agréables au toucher [6-21].

Dans le domaine pharmaceutique, les alginate sont employés pour trois propriétés différentes. Ils constituent d'abord le principe actif de pansements cutanés et gastriques.

Lorsque l'alginate fusionne avec les exsudats de la plaie, un échange d'ions se produit entre les ions calcium de l'alginate et les ions sodium dans le sang conduisant à la formation d'un gel à la surface de la plaie. Ce gel absorbe l'humidité et conserve un environnement humide approprié qui stimule à la fois l'activation des plaquettes et la coagulation sanguine par rapport au simple contact avec de la gaze traditionnelle. Les alginate sont par ailleurs présents dans de nombreux médicaments en tant qu'excipients, où ils agissent comme agents de viscosité et stabilisants. Enfin, des technologies comme la micro encapsulation emploient l'alginate en vue de modifier la cinétique de libération du ou des principes actifs encapsulés [6].

II.5. Hydrogels d'alginate

Le phénomène de gélification est la conséquence de l'association intermoléculaire de polymères. L'hydrogel est un type particulier de gel formé par un réseau tridimensionnel de polymères hydrophiles dans lequel le solvant de gonflement est l'eau. Sa principale caractéristique est sa capacité à se gonfler en présence d'eau et à se contracter lorsque celle-ci s'évapore [22, 23]. Les polymères qui composent la structure sont d'origine naturelle ou synthétique. Ils peuvent être réticulés par des liaisons pouvant être physiques ou chimiques. Ces formes ont la capacité d'absorber et de retenir de grandes quantités d'eau, allant de 10 à 20 % jusqu'à des milliers de fois leur poids sec sans subir de dissolution du polymère [24-25]. Cette capacité d'absorption rend les hydrogels flexibles et similaires aux tissus mous biologiques.

Les propriétés de gélification des alginate sont basées sur leur affinité pour certains ions et leur capacité à se lier à ces ions de façon sélective et coopérative. Comparé à d'autres polysaccharides tels que la gélatine ou l'agar, l'alginate est capable de former un gel indépendamment de la température [26-27]. La formation de gels d'alginate peut être obtenue

par deux méthodes : la réticulation ionique avec des cations (gels ioniques) ou la précipitation acide (gels acides) [27].

II .5.1. Gels d'alginate ioniques

La principale caractéristique de l'alginate est sa gélification avec des cations bivalents ou trivalents, dite gélification ionotropique.

Le sel de cation divalent généralement utilisé pour la gélification de l'alginate est le chlorure de calcium, en raison de sa bonne solubilité en milieu aqueux et de la forte disponibilité en ions calcium qu'il apporte.

Il a été montré que 90% des ions sodium contenus dans une solution d'alginate de sodium peuvent être facilement déplacés par les ions calciques [38, 39, 40]. Mais on obtient aussi des gels avec les cations divalents Ba^{2+} , Co^{2+} et Cu^{2+} ou les cations trivalents Al^{3+} et Fe^{3+} . Ces derniers permettent de préparer in situ des oxydes de fer magnétiques. L'affinité de l'alginate vis-à-vis des ions divalents diminue selon l'ordre suivant : $Pb^{2+} > Cu^{2+} > Cd^{2+} > Ba^{2+} > Sr^{2+} > Ca^{2+} > Co^{2+}$, Ni^{2+} , $Zn^{2+} > Mn^{2+}$ [5-15-22]. Un travail relativement récent a démontré que les ions Mg^{2+} , longtemps considérés comme des ions non gélifiants ou ayant une faible affinité pour l'alginate, forment un hydrogel mais avec une cinétique de gélification relativement lente (2-3 heures) et dépendant fortement de la structure chimique de l'alginate [5].

II.5.2. Modèle de la boîte à œufs (Egg-box model)

Pour former un gel ionotropique d'alginate, les cations se logent dans les cavités des blocs G de deux chaînes d'alginate voisines. Cette association de blocs G, appelée structure en « boîte à œufs », donne lieu à la formation d'un réseau à trois dimensions, et donc d'un hydrogel physique. Dans cette structure, les segments M-G ne participent pas directement au phénomène de gélification, mais servent simplement de lien entre les chaînes [22]. Un schéma de la gélification ionotropique de l'alginate est représenté sur la figure 4.

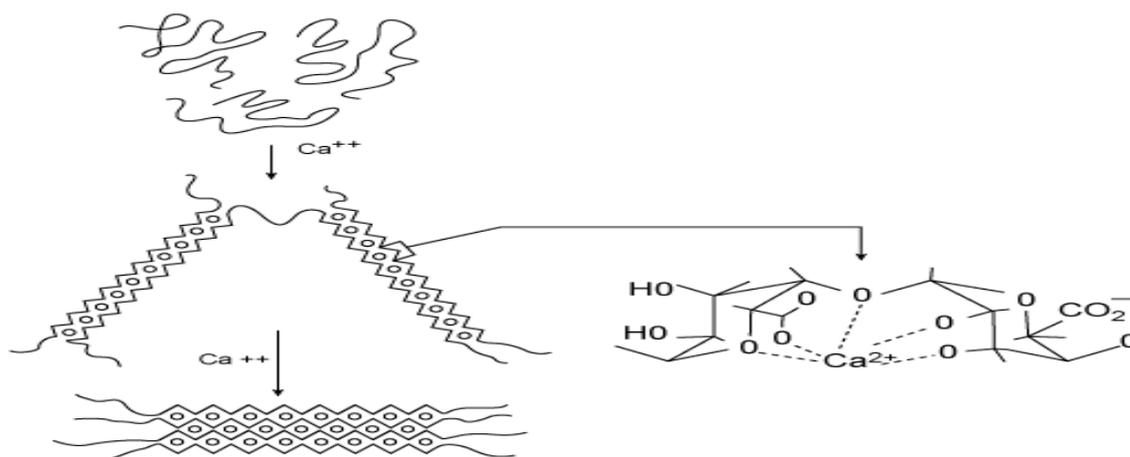


Figure 04: Gélification de l'alginate par des ions calcium, selon le modèle « boîte à œufs ».

Selon le modèle, deux unités G de deux chaînes d'alginate différentes se lient au même cation divalent et forment une jonction. La sélectivité du phénomène tient à la géométrie particulière de la liaison diaxiale entre les unités G qui forment une cavité permettant une chélation efficace du cation. Les autres types de liaison sur la chaîne (diéquatorial et équatorial-axial), ne permettent pas une telle affinité avec les cations [20, 28].

Les ions calcium sont alors retenus dans une sorte de cavité et interagissent avec les fonctions carboxylates et les atomes d'oxygène des fonctions hydroxyles [29].

La formation d'une zone de jonction entre les chaînes d'alginate, via le contre-ion calcium, aboutit à la formation d'un hydrogel. La formation de ces zones de jonction « multimères » entre les chaînes est un procédé coopératif avec [29]:

- Une liaison instable entre le premier ion et la chaîne d'alginate.
- Des liaisons plus stables pour les ions suivants.

Ce phénomène aboutit à une jonction stable pour un minimum de 8 à 20 unités G consécutives [27-29].

II.5.3. Etapes de formation des gels d'alginate de calcium

Il existe trois étapes consécutives qui mènent à l'association du calcium à l'alginate. La première étape est l'interaction des ions calcium avec les résidus Mannuroniques et guluroniques pour former un mono complexe. La deuxième étape consiste en la propagation

et la formation de dimères de type « boîte à œufs » via l'association des mono complexes, impliquant préférentiellement les résidus guluroniques. La troisième et dernière étape est l'association latérale des dimères « boîte à œufs », qui forment ainsi des multimères. [20-29].

- Etape 1 : Coordination des ions Ca^{2+} au sein d'une cavité créée par une paire de séquences guluronates le long des chaînes d'alginate ;
- Etape 2 : Dimère « boîte à œufs » ;
- Etape 3 : Multimères « boîte à œufs » associés latéralement

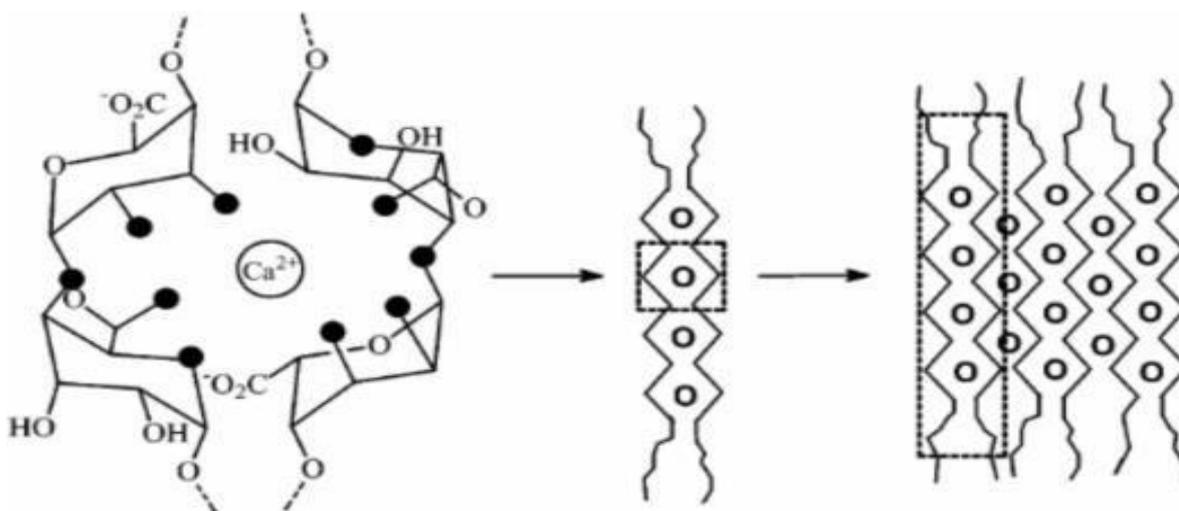


Figure 05:Etapes de formation du gel Ca-Alginate.

Les propriétés mécaniques de l'hydrogel obtenu dépendent du ratio entre les blocs M et les blocs G (ratio M/G) qui compose l'alginate. En effet, les alginates composés d'un ratio (M/G) élevé forment des gels mous et élastiques, alors que les alginates avec un ratio (M/G) faible donnent des gels durs et cassants [5].

II.5.4. Les méthodes de préparation d'hydrogel d'alginate par réticulation ionique

La formation de particules de gel peut se faire par gélification externe ou interne. Les méthodes diffèrent dans la manière dont les ions de réticulation sont introduits dans le polymère d'alginate.

✓ Gélification externe ou par diffusion

C'est la technique la plus simple, le procédé consiste à verser goutte à goutte une solution d'alginate dans une solution contenant de calcium libre. La gélification de l'alginate

est immédiate à la périphérie de la goutte. Des échanges peuvent ensuite se produire entre l'intérieur et l'extérieur de la goutte [2, 30].

La méthode de diffusion produit un gel d'alginate inhomogène avec un gradient élevé de cations et d'alginate près de la surface du gel, qui diminue à mesure qu'il s'approche du noyau. Lorsque la formation du gel commence à partir de la surface extérieure, les cations diffusent continuellement de la périphérie vers le centre de la particule. [27].

✓ **Gélification interne ou in situ**

Dans cette méthode, l'exposition de l'alginate aux cations est contrôlée pour obtenir une distribution homogène de l'alginate du calcium dans l'hydrogel. La gélification se produit simultanément à plusieurs endroits (à l'intérieur et à l'extérieur des particules d'hydrogel), pour donner une structure d'hydrogel homogène.

Les formes inactives de calcium, telles que le carbonate de calcium (CaCO_3) ou le sulfate de calcium (CaSO_4), sont mélangées à une solution d'alginate de sodium et extrudées dans de l'huile.

Le mélange est ensuite acidifié pour libérer le calcium de ces composés. L'acidification peut être obtenue soit immédiatement, par addition directe d'un acide minéral tel que l'acide acétique glacial, soit de manière contrôlée en utilisant une lactone à hydrolyse lente telle que la D-glucono-d-lactone GDL [27-31].

II.6. Applications des hydrogels d'alginate

Les hydrogels d'alginate constituent une classe de biomatériaux avec un large spectre d'applications dans plusieurs domaines: L'alimentaire [27-31] ou encore l'environnement et traitement des eaux [22].

Les hydrogels d'alginate connaissent un intérêt grandissant dans le domaine biomédical. Cette dernière catégorie regroupe différents domaines d'applications tels que l'ingénierie tissulaire, l'administration de médicaments et la microfluidique.

L'intérêt des hydrogels à base d'alginate a également donné naissance au développement d'une large gamme de biomatériaux avec différentes architectures tels que des hydrogels plans ou sphériques (billes et capsules), de fibres et des structures anisotropes à l'échelle milli-, micro et nanométriques [5].

L'alginate présente de nombreuses caractéristiques favorables pour des applications d'encapsulation, à savoir une bonne biocompatibilité, une grande disponibilité, un faible coût, et une procédure de gélification simple dans des conditions relativement douces [5].

III. Gélification ionique

La gélification inotrope est basée sur la capacité des poly électrolytes à se réticuler en présence de contre-ions pour former des hydrogels. Depuis l'utilisation d'alginate, de gomme gellane, de chitosane et de carboxyméthylcellulose pour l'encapsulation de médicaments et même de cellules, la technique de gélification ionotrope a été largement utilisée à cette fin [32].

Bien que les poly électrolytes naturels, ayant une propriété d'enrobage sur le noyau du médicament et agissant comme des retardateurs de vitesse de libération, contiennent certains anions sur leur structure chimique.

Ces anions forment une structure de maillage en se combinant avec les cations polyvalents et induisent une gélification en se liant principalement aux blocs anioniques.

Les billes d'hydrogel sont produites en laissant tomber une solution polymère chargée de médicament dans la solution aqueuse de cations polyvalents.

Les cations se diffusent dans les gouttes polymères chargées de médicament, formant un réseau tridimensionnel de fragments liés ioniquement croisés.

Des biomolécules peuvent également être chargées dans ces billes d'hydrogel dans des conditions douces pour conserver leur structure tridimensionnelle.

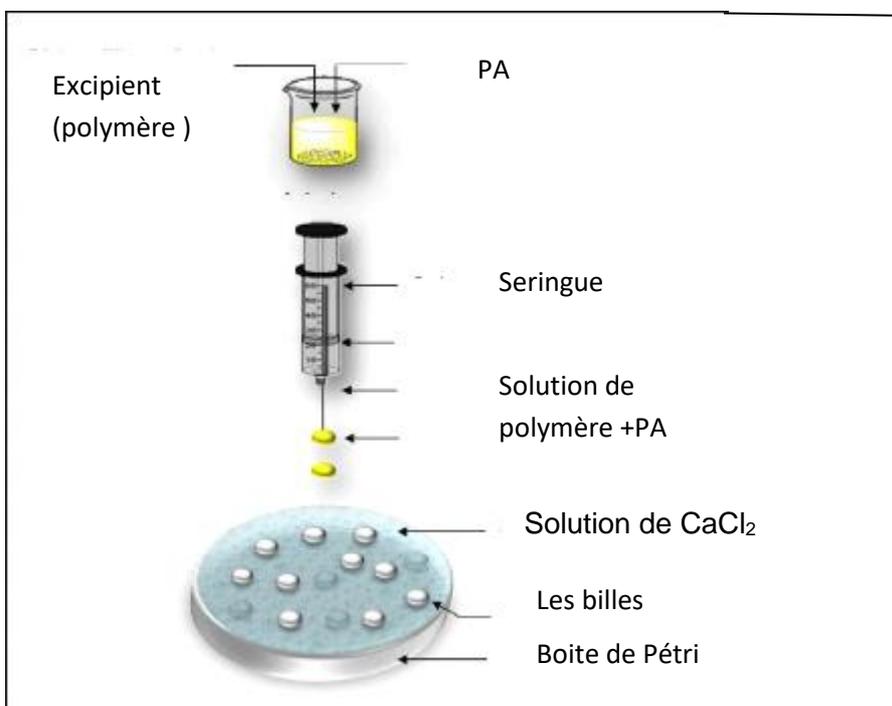


Figure 06: principe de la préparation de billes par gélification ionotropique.

III.1. Avantages de la méthode Gélification Ionotropique

Au-delà des améliorations significatives de l'encapsulation pour les formulations médicamenteuses en termes de biodisponibilité, la méthode IG présente d'autres avantages.

Une efficacité d'encapsulation élevée, proche de 100 %, est obtenue lorsque les interactions entre le polymère et le médicament sont optimales. [33] L'utilisation de polymères biocompatibles naturels et biodégradables confère à la formulation une muco-adhésion et d'autres propriétés biologiques pertinentes.

La procédure gélification ionique ne nécessite pas d'équipement coûteux ou de réactifs coûteux, et la technique est relativement bon marché et rapide (peut être réalisée en moins de 10h) [34].

III.2. Inconvénient de Gélification Ionotropique

D'autres techniques d'encapsulation, comme l'électrospraying, sont connues pour obtenir une distribution granulométrique étroite [35] ; ce n'est pas toujours le cas avec la gélification ionotropique.

Les indices de poly dispersion (PDI) sont généralement supérieurs à 0,1, atteignant des valeurs allant jusqu'à 0,5[36-37] Cela indique une hétérogénéité de la taille des particules qui non seulement pourrait affecter la quantité de médicament chargée, mais pourrait également limiter l'interaction de la formulation avec les structures biologiques.

Un autre inconvénient de cette méthode est le nombre limité d'études avec différents polymères. Cela peut être transformé en potentiel : trouver de nouvelles alternatives, de nouvelles paires ioniques peuvent être décrites et de nouvelles réactions avec des résultats intéressants pourraient être produites.

Cela développera encore plus les capacités de la technique. Certains autres inconvénients pourraient être la production de particules toujours en dispersion aqueuse, en particulier lorsqu'une technique de séchage ultérieure n'est pas recommandée, et certaines exigences critiques telles que le goutte à goutte de solutions à une vitesse constante et la nécessité d'une agitation contrôlée. Lissée en moins de 10h). La recherche de protocoles de biosécurité.

III.3. Stabilité des nanoparticules /microparticule obtenues par gélification ionotropique

Les applications de délivrance de médicaments sont la principale destination des particules obtenues par gélification ionotropique. Cette méthode produit des nanoparticules/microparticules en dispersion aqueuse, qui peuvent également être séchées pour obtenir des formulations en poudre. Les deux présentations nécessitent la stabilité du support, qui dépend de facteurs tels que la charge électrostatique de surface et le pH de la solution, qui peuvent être modifiés pendant un stockage de longue durée.

La force ionique, les concentrations de réactifs et le rapport des espèces anioniques-cationiques utilisés dans la préparation des particules affectent directement la stabilité des particules.

L'utilisation de stabilisants non ioniques lors de la synthèse des particules, ajoutés à l'une des espèces ioniques de la réaction, ainsi que la lyophilisation sous vide des nanoparticules/microparticules, sont considérées comme des facteurs efficaces contre la variabilité de charge et de potentiel zêta due à la longue -terme stockage. [38]

Pour la préparation en dispersion, les températures des stockages autour de 4°C et de préférence plus de 25°C. Cela pourrait conduire à une stabilité réduite et à la perte d'autres propriétés importantes, par ex. le caractère antimicrobien.

Facteurs influençant la technique de la gélation ionotropique [39] :

Les facteurs principaux sont comme suivis :

- 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)

IV. Billes à base d'alginate

Influence des paramètres opératoires et de formulation sur la forme et la taille des billes
La forme est l'un des critères d'appréciation de la qualité des billes lors de leur préparation.

L'idéal serait d'obtenir une sphéricité, permettant d'assurer un bon contact avec les liquides biologiques et de manière reproductible, elle est tributaire de plusieurs paramètres, à savoir la viscosité de la solution d'alginate, la concentration en agent réticulant et la distance de travail.

En outre, ce dernier critère permettrait de faciliter la mise en forme pharmaceutique du médicament offrant alors au patient une meilleure observance.

IV.1. Diamètre de pointe d'extrusion

Le diamètre de la pointe d'extrusion conditionne le diamètre de la goutte formée et donc la taille de bille résultante. Une conclusion confirmée par F. Chen et al. [40] qui ont formulé des micro gels de bio polymère, en injectant les mélanges de polysaccharides dans une solution de chlorure de calcium et en utilisant un instrument d'encapsulation commercial avec une buse vibrante de 120, 150 et 300 μm avec une simple seringue à main d'une pointe de 0,6 mm de diamètre.

La taille des billes produites était d'environ 2,75 fois plus grande que celle du diamètre interne de la buse, les diamètres moyens étaient de 300, 400, 800 et 1600 μm respectivement.

Les résultats montrent que la taille, la surface et le périmètre des billes obtenues augmentent avec l'augmentation du diamètre interne de la pointe d'aiguille d'extrusion en accord avec les résultats de l'étude rapportés par Zazzali et al. [41], qui ont fait couler des solutions d'alginate avec quatre aiguilles de pointes différentes de diamètres internes allant de 0,25 à 0,50 mm. Il existe une relation linéaire entre le diamètre du microgel obtenu (billes) (D_m) et le diamètre de la buse (D_b), selon l'équation suivante [40] :

$$D_b / D_m = [2,75 D_b + 18] \mu\text{m} \quad \text{Eq. 1}$$

Par contre, il n'existe aucune relation directe entre la forme sphérique et le diamètre interne de la pointe de l'aiguille.

IV.1.1. pH

Les billes d'alginate de calcium ont tendance à rétrécir à faible pH, un résultat confirmé par une étude [42] où on a encapsulé des protéines dans des billes d'hydrogel d'alginate. Cela est expliqué par la perte de charge négative sur les molécules d'alginate avec la diminution du pH lorsque les groupes carboxyle deviennent protonés ($-COOH$, $pK_a \approx 3,5$); ce qui peut réduire le nombre de groupes anioniques sur les molécules d'alginate disponibles pour la réticulation avec les ions calcium. Inversement, ils ont tendance à gonfler lorsqu'ils sont placés dans des solutions à pH plus élevé en raison du fait que les molécules d'alginate deviennent fortement chargées et se repoussent.

IV.1.2 Distance entre l'aiguille et la solution de réticulation

La forme des billes humides est directement influencée par la distance entre la tête d'une aiguille et la surface du bain réticulant. Smrdel et al [58] . ont démontré que les billes s'aplatissent au contact du milieu de durcissement si la dispersion d'alginate tombe d'une hauteur supérieure à 6 cm. Alors que, Blandino et al. (1999)[59] ont affirmé qu'à une distance de 7 à 10 cm, la gouttelette liquide est capable de surmonter les forces d'impact et de traînée, pour former des particules de gel sphériques.

Une autre étude menée par l'équipe Abang et al. (2012)[44], dont la production de capsules est réalisée par gélification inverse à l'aide de simples séries d'extrusion-égouttement, montre que les billes sphériques n'ont été obtenues que lorsqu'une distance idéale entre 8 et 10 cm est respectée ; au-delà de cet intervalle, la goutte d'émulsion se casse à l'impact, alors qu'en dessous de 8 cm, les gouttes n'avaient pas une énergie cinétique suffisante pour pénétrer la surface de la solution d'alginate.

En conclusion, quand les gouttelettes rencontrent la surface du bain réticulant, les billes obtenues peuvent être déformées si la viscosité des gouttelettes et les forces de tension superficielle sont incapables de surmonter la tension superficielle exercée par la solution de réticulation. Donc, cette distance doit être adaptée à la viscosité des différentes solutions d'alginate pour obtenir une forme sphérique [44].

IV.1.3 Vitesse d'agitation

Une étude menée par Dey S. et al. se rapportant à la préparation de microsphères d'amidon de tapioca contenant le métoprolol, montre que le diamètre moyen des microsphères préparées est influencé par la vitesse d'agitation.

En effet, en augmentant la vitesse d'agitation de 200 à 600 trs/min, le diamètre des microsphères diminue de 974,00 à 938,14 μm et ceci s'explique par les forces de cisaillement qui augmentent et conduisent à la formation de gouttelettes de tailles réduites. Par ailleurs, les billes s'allongent lorsque la vitesse d'agitation supérieure à 600 trs/min et finissent par se déformer. [8]

IV.1.4. Temps de gélification

Généralement, le temps de réticulation n'a pas d'influence significative sur la morphologie des perles ou billes. Cependant, il a été démontré que l'augmentation du temps de gélification et la concentration de calcium augmenteraient l'épaisseur de la membrane des billes d'alginate [44].

Cela peut être dû à l'étendue de la réticulation entre les ions Ca^{2+} et les unités d'acide guluronique de l'alginate de sodium, conduisant à la formation de plus grosses particules d'alginate. Par contre, une étude menée par Lin et al. [8] a signalé que le temps de réticulation ne révélait aucune différence significative en termes de taille moyenne pour des traitements variant de 15, 30 et 60 min.

Cette dernière était de 1029,2 μm et 1112,9 μm , lorsque le temps de réticulation est passé de 15 à 60 min, respectivement. Différents temps de maturation ont été utilisés dans plusieurs protocoles de synthèse de billes d'alginate à usage pharmaceutique selon des études antérieures.

IV.1.5. Concentration de la solution d'alginate

La concentration en alginate est considérée comme le facteur le plus important qui affecte les caractéristiques des billes. Hu et al. [45] ont montré que des concentrations basses de la solution d'alginate produisaient des billes rugueuses de formes irrégulières.

D'autre part, Lin et al. [8] ont étudié l'effet de la concentration d'alginate sur la taille des particules formées par la méthode d'extrusion, il s'est avéré que l'augmentation de la concentration en alginate de 1 % à 3 % a entraîné une augmentation de la taille des particules microsphères de 728,7 μm à 1053,4 μm ; donc, plus la concentration en alginate est élevée, plus la dispersion devient visqueuse, ce qui forme de plus grandes gouttelettes d'alginate et par conséquent, de plus grandes microsphères.

Par contre, une autre étude a démontré que l'augmentation de la concentration d'alginate entraîne une diminution de l'épaisseur de la membrane des billes d'alginate à un temps de gélification donné. En effet, l'augmentation de la concentration d'alginate

augmente les sites de liaison avec le calcium, un gel plus dense est probablement formé avec une épaisseur plus faible

IV.1.6. Concentration de la solution de réticulation

Les microsphères s'agglomèrent en présence d'une faible concentration en Ca^{2+} quand la concentration de réticulation n'est pas suffisante pour durcir les microsphères.

Il a été aussi démontré que la taille des microbilles diminuait légèrement avec l'augmentation de la concentration de CaCl_2 . Cela peut s'expliquer par la forte réticulation qui conduit à un gonflement plus faible de la goutte d'alginate pendant le processus de gélification. En augmentant la concentration d'ions divalents, plus de séquences polyguluronates sont réticulés, formant un hydrogel poreux.

Cependant, dans le cas où les ions calcium sont rares, plus de deux groupements carboxylates chélatent un seul ion, conduisant par conséquent à la formation de structures métastables, connue sous le nom de « motifs imparfaits de boîte à œufs ». Ces motifs peuvent influencer les propriétés de l'hydrogel utilisé pour l'encapsulation (taille des pores, résistance mécanique et libération des actifs) [44].

IV.1.7. Mécanisme de gélification

Le mécanisme de gélification (externe ou interne) influe sur la taille des pores à l'intérieur des billes. Il a été démontré que la gélification externe donnait un gel inhomogène plus resserré à la surface conduisant à une taille de pore de 12 à 16nm. Cependant, la structure du gel homogène obtenue par gélification interne entraîne la formation de pores plus grands. Cette différence de taille pourrait conduire à une différence significative dans le profil de libération (Thu et al. 1996) [46].

Pour la méthode d'extrusion, l'uniformité des particules de gel est influencée par le débit de la solution d'alginate, l'extrusion à la main produit des particules de gel de faible uniformité, tandis que l'extrusion par une pompe produira généralement un gel de particules uniforme. Cette uniformité peut être améliorée en réduisant la tension superficielle du bain gélifiant par addition de composés tensioactifs. Dans ce contexte, Chan et al. (2006) [42] ont démontré que les capsules obtenues par gélification externe ont une épaisseur plus faible, une résistance, une rigidité et une perméabilité plus grandes que celles fabriquées par une gélification interne.

IV.1.8. La composition chimique de la chaîne d'alginate

La taille des pores est également déterminée par la composition en monomère de l'alginate. La porosité des particules de gel augmente lorsque l'alginate à forte teneur en bloc G est utilisée, car le gel à bloc G élevé adopte une structure à pores plus ouverts et moins sensibles au rétrécissement (Martinsen et al. 1991; Thu et al., 1996) [47-48].

IV.2. Facteurs influençant la libération du principe actif

La cinétique de libération du PA par les billes qui l'encapsulent, présente l'un des critères cruciaux de caractérisation de ces billes permettant de valider leurs formulations, à savoir leur aptitude à laisser passer le PA à travers la structure polymérique qui le véhicule dans les milieux biologiques. Cependant, cette libération est influencée par les paramètres suivants:

IV.2.1. Le pH

Une étude menée sur l'encapsulation des protéines dans des billes d'alginate [43], montre que la quantité finale de protéines libérée à la fin de la période d'incubation dépend fortement du pH : à pH = 3 (24%) < pH = 5 (78,9%) < pH = 7 (95,3%). Cet effet peut être attribué à des différences dans les interactions électrostatiques des molécules d'alginate et de protéine à différentes valeurs de pH. À pH acide, la protéine et l'alginate ont des charges opposées et sont fortement attirés l'une vers l'autre, de sorte que la protéine soit mieux retenue dans les billes d'hydrogel. Inversement, à pH 5 et 7, la protéine et l'alginate ont des charges similaires et ont donc tendance à se repousser électro statiquement et finit par sortir de son emballage polymérique (billes d'hydrogel).

Cela est aussi confirmé par S.-J. Hwang et al, qui ont réalisé une autre étude sur l'encapsulation de l'ibuprofène[49] où sa libération à partir de billes d'alginate à un pH de 6,8 était plus rapide que celle à un pH de 1,2. On note qu'une valeur de 10 à 15% de l'ibuprofène a été libéré à un pH de 1,2, tandis que presque 100% de l'ibuprofène a été libéré à un pH de 6,8 au bout de 8 h.

Le mécanisme de libération à travers les billes d'alginate passe par deux étapes :

- À un pH = 1,2, il y'a diffusion de l'ibuprofène à travers la composante des billes d'alginate qui ne gonflent pas et ne s'érodent pas.
- À pH = 6,8, les billes d'alginate gonflent et finissent par s'éroder.

IV.2.2. Taille des billes

Les billes plus petites conduisent généralement à une libération plus rapide], car plus la taille est petite plus la surface de contact avec les liquides biologiques est grande. Inversement, la vitesse de dissolution du principe actif peut être retardée en augmentant la taille des microgels utilisés [44],

Autrement dit, en contrôlant la taille des microcapsules au cours du processus de fabrication, il est possible de déterminer la cinétique de libération du principe actif

IV.2.3. Utilisation d'un copolymère ou adjuvant

L'ajout d'un copolymère contribue à l'augmentation de la densité de la matrice d'alginate et du parcours de diffusion que la matière active encapsulée doit empreinter. Cela est démontré par Mokale et al. [50] qui ont constaté que le taux et l'étendue de la libération du Diltiazam à partir des billes ont considérablement diminué avec l'utilisation de copolymères comme la pectine, la méthyl cellulose et la gomme de caroube.

Ceci a également été confirmé par Anal et al. [51] ,qui ont prouvé que les perles d'alginate seules avaient une libération plus rapide par rapport aux perles enrobées par plusieurs autres copolymères comme le chitosan. Une autre recherche a également montré que la diffusion de l'hémoglobine à partir de particules de gel d'alginate a été retardée par l'ajout de polycations comme la couche de poly-L-lysine, cette dernière se lie électrostatiquement à la surface anionique du gel d'alginate engendrant la diminution de la porosité à la surface des billes (Thu et al. 1996)[46].

Par ailleurs, Lopez et al. (2012) [52] ont signalé que la libération complète de composé encapsulé volatil (linalol) dans les membranes sèches de Ca- alginate, est survenue en 24 h ; alors qu'en y ajoutant du glycérol et l'amidon à l'alginate, une moindre porosité est responsable alors d'une libération plus lente de linalol (> 1700 h).

IV.2.4. La concentration de la solution de réticulation

La densité de réticulation du gel d'alginate est également essentielle pour la libération du principe actif. Il a été démontré que la perméabilité de la matrice du gel dépend de la concentration du cation gélifiant [27] .Hariyadi et al. (2012) [53], ont signalé que la libération du principe actif à partir des microgels d'alginate pourrait être contrôlée en utilisant différentes concentrations de cations gélifiants. Citons l'exemple de la libération de l'ibuprofène à partir de microgels réticulés avec une concentration faible de Ca^{2+} (0,1 M),

dans un environnement gastrique simulé, la libération du PA était plus rapide que dans le cas de microgels fabriqués avec une concentration de Ca^{2+} (0,5 M).

Cette différence de libération pourrait s'expliquer par une densité de gel plus élevée lorsque la concentration en agents gélifiants augmente, entraînant ainsi une réduction de la perméabilité (Hariyadi, 2011) [54]. Ces données sont également confirmées par Aslani et Kennedy (1996) [55], qui ont montré qu'en augmentant la concentration des cations gélifiants (Ca^{2+} et Zn^{2+}) de 0,1 M à 0,7 M, la perméabilité du gel d'alginate à l'acétaminophen est cinq fois plus réduite.

D'un autre côté, Hariyadi et al. (2012)[53], ont constaté une diminution du taux de libération du lysozyme à partir des microgels d'alginate, lorsque la concentration de calcium gélifiant passe de 0,1 M à 0.5 M.

IV.2.5. La nature de l'agent réticulant

Le cation utilisé pour la réticulation peut influencer la diffusion du matériau encapsulé. Par exemple, Al-Musa et al. (1999)[56], ont montré que le gel d'alginate formé avec le Ba^{2+} ou l' Al^{3+} a des pores plus petits par rapport à l'alginate réticulée en présence du Ca^{2+} ; cela est dû à l'affinité ionique élevée responsable de la formation d'un gel dense et résistant, les pores formés in situ sont donc plus petits et retardent la libération de principe actif hydrosoluble.

IV.2.6. Mécanisme de gélification

La technique utilisée détermine également les mécanismes de diffusion du matériau encapsulé à partir des particules de gel d'alginate. La structure homogène des particules de gel obtenu par une gélification interne permet un taux de diffusion plus élevé en raison d'une porosité uniforme dans toute la structure du gel. Cependant, le gel inhomogène fabriqué par une gélification externe présente une densité de réticulation plus élevée sur la surface externe et retarde la diffusion de la molécule active du noyau vers la surface [27].

D'ailleurs, Liu et al. (2002)[57] ont démontré que l'hémoglobine était capable de diffuser dans des particules de gel d'alginate gélifiées en interne plus rapidement que les particules de gel gélifiées en externe.

IV.3. Evaluation des performances in vitro des billes d'alginate de calcium

L'étude de la libération du principe actif à partir des billes d'alginate dans des milieux physiologiques simulés est indispensable afin de valider ou non la formulation. Il s'agit d'étudier le comportement des billes et évaluer leur pouvoir de véhiculer et libérer le PA et donc apprécier la cinétique de libération.

Pour cela un test de dissolution est effectué dans deux milieux, un milieu acide de pH=1.2, simulant le milieu gastrique physiologique et un autre basique de pH=6.8 simulant le milieu intestinal, à une température de $37 \pm 0,5$ °C. Les billes sont donc mises dans le milieu acide, puis passées en milieu basique. Des prélèvements d'échantillons sont réalisés sur toute la période du test à des intervalles de temps bien définis et remplacés par des volumes égaux du milieu de dissolution après chaque prélèvement. Chaque échantillon est caractérisé par spectrophotométrie UV-Visible ou par HPLC (Chromatographie liquide à haute performance), pour déterminer le pourcentage du PA dissous.

Ce principe ci-dessus a été d'ailleurs décrit dans différentes études [13-49] qui ont confirmé la libération progressive du principe actif à partir des perles d'alginate dans le milieu alcalin, avec une possibilité d'atteinte de 100% de libération, par dissolution complète des billes, à des temps différents d'une étude à une autre selon l'influence de plusieurs facteurs.

La libération dans le milieu acide est presque nulle, en raison de l'absence de gonflement de ces billes dans un pH acide. En revanche, la libération de l'acide folique était observée même à pH 1,2 par diffusion de ce dernier à travers les billes à cause de son caractère acide donc sa grande solubilité dans ce milieu, Cette observation est parallèle à l'étude rapportée par S.J. Hwang et al [13] où 10 à 15% de l'ibuprofène a été libéré à un pH de 1,2 tandis que presque 100% de l'ibuprofène été libéré à un pH de 6,8 au bout de

8 h.

V. Divers médicaments et excipients utilisés dans le processus de la gélification ionique [60].

Tableau 02: Divers médicaments et excipients utilisés dans le processus de la gélification ionique.

Médicament	Polymère réticulant	Système de délivrance du médicament
Gliclazide	Alginate de sodium chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Nicardipinehydrochloride	Alginate de sodium chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Ibuprofène	Chitosanetriphosphate	Billes à libération contrôlée
Céfadroxil	Alginate de sodiumchlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Riboflavine	Alginate de sodiumchlorure de calcium	Billes à libération prolongée et à maintien gastro-intestinal
EUPHYLLINE	Alginate de sodiumchlorure de calcium	Microbilles à libération prolongée et à maintien gastro-intestinal
Captopril	Alginate de sodiumchlorure de calcium	Microbilles à libération prolongée et à maintien gastro-intestinal
Propranolol	Gomme de gellan - chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Albumine de sérum bovin	Alginate de sodium, chitosane-chlorure de calcium	Billes à libération contrôlée
Ampicilline Chitosane,	alginate de sodium-polyphosphate	Billes à libération contrôlée

Le tableau suivant montre quelques médicaments encapsulés par méthode de gélification ionique, en a choisi pour notre travail une étude des tests de la préparation des billes à base d'alginate est matériau naturel pour encapsules la vitamine C..

Chapitre II :
Préparation des billes à
base d'alginate

I. Préparation des billes à base d'alginate

On a fait des tests des préparations des billes à base d'alginate est produit naturel argile.

I.1. Présentations des matières premières

I.1.1 Le Principe actif «vitamine C»

Formule chimique : $C_6H_8O_6$.

Structure chimique :

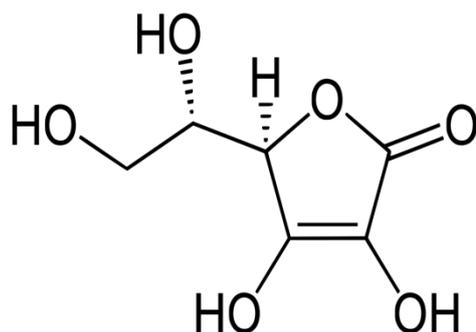


Figure 7 : structure chimique de vitamine C.

Nomenclature : La molécule vitamine C est connue par le nom chimique suivant: l'acide ascorbique de (5R)-5-((1S)-1,2-dihydroxyéthyl))-3,4-dihydroxy-5-hydrofuran-2-one.

Solubilité : Elle est soluble dans l'eau, facilement soluble dans le éthanol ; est insoluble dans Éther diéthylique, benzène, chloroforme, éther de pétrole.

Aspect : acide ascorbique est une poudre fine blanche.

Point de fusion : 190° à 192°C.

Poids moléculaire : 176,1241 g/mol.

pKa : 4,70.

Pureté : 99,0 %.

I.1.2 Le polymère «Alginate »

Tableau 03 : Les propriétés physico-chimique d'alginate.

Apparence	poudre fibreuse blanche à jaune pâle, sans goût, pratiquement inodore
Formule	$(C_6H_8O_6)_n$
Masse molaire	20 000 à 240 000 g/mol
Solubilité	sol. dans les hydroxydes alcalins, pratiquement insol. dans l'éthanol (95 %) et les autres solvants organiques
Masse volumique	1,601 g cm ⁻³

I.1.3. Les argiles

Les particules argileuses sont des phyllosilicates ou des silicates en feuillets sous forme de grains ayant une taille inférieure à 2 µm. Les argiles proviennent de la dégradation des roches silicatées comme les granites et l'érosion de l'écorce terrestre qui sont transportées par les cours d'eau. Il y a plusieurs groupes ou classe de matériaux argileux. Les plus connus sont : les kaolinites, Lamontmorillonite, bentonite [73].

- Nous avons utilisé trois types d'argile :
 - la bentonite de la région de Maghnia ,leur formule chimique $(Na,Ca)_{0,33}(Al,Mg)_2Si_4O_{10}(OH)_2(H_2O)_n$,
 - le deuxième argile c'est le kaolinargile naturel algérien nommé DD3 de couleur noire, situé dans la région de DjbelDbagh à GuelmaLa formule théorique pour la DD3 est $Si_2Al_2O_5(OH)_4$ (39,8 % d'alumine, 46,3 % de silice, 13,9 % d'eau) avec une masse moléculaire de 258,071 g/mol. ,
 - le K10 bentonite commercialFormule moléculaire : $H_2Al_2(SiO_3)_4 \cdot nH_2O$, Poudre ou granulés blancs ou beiges de caractère inodore, insipide, non toxique solubilité.

I.2 Méthode

Pour préparer les billes, nous avons procédé comme suit :Nous avons pesé à 0,2 g d'alginate de sodium avec 10 mL d'eau

- Ajouter 2 g de CaCl₂, (le chlorure de calcium) avec 4 mL d'eau distillé (l'alginate ne dissolvent pas facilement dans la solution, il faut donc

soit attendre un peu en fouettant légèrement la solution de temps en temps soit utilisée un agitateur magnétique).

- Puis nous avons ajouté 0,2 g de vitamine C avec 0,2 g d'argile (en varions trois types d'argiles) sous agitation pour l'homogénéisation complète.
- Nous avons introduite la solution formées dans une pipette en vue de former des gouttes
- Nous avons placé un bêcher de 20mL de solution CaCl_2 5% au-dessous de la pipette.
- Nous avons filtrons les billes avec une passoire
- Nous avons lavons avec l'eau distillée 3 fois, et nous avons mettons dans l'étuve pour séchage.

1.3 Les photos des billes à base d'alginate et matériaux naturel pour l'encapsulation de vitamine C



Les billes à base bentonite.



Les billes à base k10.



Les billes à base DD3.

L'examen de ces billes gélifiées préparées permet de tirer les conclusions suivantes :

- Elles sont toutes sphériques et de taille millimétrique.
- Elles sont de couleur blanche sauf les billes de kaolin sont gris.
- Elles ne s'agglomèrent pas entre elles.

I.4 L'effet de la viscosité

Les billes formulées par toutes les préparations sont de taille homogène sauf les billes de bentonite ayant une queue à l'une de leurs extrémités, cela pourrait être dû au fait que les suspensions formées contenant plusieurs matériaux étaient collantes et visqueuses.

Lorsque les suspensions visqueuses sont sorties à travers l'aiguille, les têtes des billes ont quitté la pointe de la seringue, mais les extrémités des billes y étaient toujours adhérentes. Cependant, en raison de la gravité, les billes ont quitté la seringue avec une queue.

Donc la viscosité est un paramètre que l'on doit prendre en considération pour formuler des billes.

I.5 L'influence de l'alginate

L'alginate a amélioré la consistance des billes grâce à leur capacité de former des réseaux solides considérés comme des supports pour les billes.

I.6 L'influence du kaolin

L'argile joue un rôle mécanique dans le maintien de la forme des billes, Plus sa concentration est élevée, plus les billes sont homogènes et solides.

I.7. morphologie des billes

➤ Aspect macroscopique

Pour les différents essais de formulation réalisés, l'aspect macroscopique des microparticules (billes) obtenues est observé visuellement pour vérifier la taille, la forme, l'état de surface et la couleur des échantillons préparés (opaque ou transparent). Elles sont analysées à l'état humide et après séchage.

I.8. Test de gonflement des billes

Préparation du tampon phosphate (PBS) (pH=6,8):

Tableau04: Les composantes du tampon phosphate.

Composantes	Quantité
Na ₂ HPO ₄	3,12 g
KH ₂ PO ₄	2,8392 g
Eau distillée	100MI

Le tampon PBS a été préparé selon la pharmacopée Européenne 6^{ème} édition.

Nous avons suivi les étapes décrites ci-dessous :

- Nous avons Dissolvons chaque composant dans de l'eau distillée séparément à l'aide d'un agitateur magnétique.
- Nous avons Mélangeons ensuite les deux solutions ensemble et complétons le volume a 100 mL avec l'eau distillée.

- ♣ Nous avons testées le comportement des billes dans le PBS à pH=6,8 en a suivie les étapes suivant :

- Nous avons pesé 50 mg de billes de chaque formulation.

- Nous avons mis la quantité pesée dans 10 mL de PBS et l'avons laissée à T° ambiante.

- Nous avons pesé les billes après chaque 24 heures jusqu'à la désintégration complète des billes. Pour chaque formulation nous avons réalisé le test deux fois.

➤ Les billes ont totalement désintégré dans le PBS après 48 h donc nous avons arrêté le test de gonflement après 48 h. Par conséquent, nous n'avons pas pu peser les billes après 48h vu leur désintégration complète.

Nous avons calculé le pourcentage de gonflement suit l'équation2 :

$$G \% = (m_g - m_i) \times 100 / m_i \quad \text{Eq. 2}$$

Ou les paramètres suivant représentent :

m_i: la masse initiale des billes séchées en gramme.

m_g: la masse des billes a l'état de gonflement en gramme.

- Pour toutes les formules, les billes se sont bien gonflées dans un tampon alcalin (pH 6,8) par rapport à l'eau distillée. Ce phénomène peut être expliqué par la sensibilité de l'alginate à un pH alcalin, donc il se gonfle facilement à un pH alcalin, ce qui conduit à une dissolution complète des billes d'alginate réticulées avec Ca^{2+} n'étaient pas stables à un pH basique, en raison de l'action chélatante des ions phosphate qui ont plus d'affinité pour le calcium que pour celle de l'alginate.

♣ Les Pourcentages de gonflement :

Tableau 05: pourcentage de gonflement des billes à base d'alginate et argiles.

Les billes		Pourcentage de gonflement				
		1H	3H	4H	24H	48H
Alginate	Bentonite	108	166,66	319,3	488,027	528,16
Alginate	DD3	120	358,71	563,04	567,89	573,21
Alginate	K10	183,33	356,41	655,73	660	670,93

- Le tableau 5 décrit le taux de gonflement des billes à base d'alginate et l'argile en fonction du temps. Trois types d'argile ont été testés à savoir la bentonite, DD3 et le K10. Le taux de gonflement augmente avec le temps pour toutes les formulations étudiées.
- On remarque que le pourcentage de gonflement est plus important pour le K10 que le DD3 que la bentonite. Ce qui explique qu'il y a une forte interaction entre le polymère Alginate et la bentonite.

I.9 Test de libération

La détermination de quantité de la vitamine C libérée par les billes a été réalisée par le dosage de la vitamine c dans le milieu de libération le PBS, par spectroscopie ultraviolet-visible.

La spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie qui met en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (100 nm - 400 nm), du visible (400 nm - 750 nm).

Cette technique d'analyse est souvent utilisée dans un mode quantitatif pour déterminer la concentration d'une entité chimique en solution, en utilisant la Loi de Beer Lambert.

La loi de Beer Lambert : $A = \epsilon \times l \times C$, dont :

A : l'absorbance ou densité optique.

ϵ : le coefficient d'extinction molaire (l.mol/cm), il dépend de la longueur d'onde, de la nature chimique de l'entité et de la température.

l : la longueur du trajet optique ou l'épaisseur de la cuvette utilisée (cm).

C : la concentration molaire de la solution (mol/mL).

I.9.1 La courbe d'étalonnage de la vitamine c

Avant de vérifier la linéarité de la courbe d'étalonnage, nous avons déterminé la longueur d'onde maximale de vitamine C à partir d'une solution aqueuse de vitamine c de concentration 5mol/mL, en utilisant comme blanc PBS. Ensuite, nous avons préparé 6 concentrations différentes de solution aqueuse de vitamine c. L'absorbance de chaque dilution est déterminée par spectrophotométrie UV/Vis à $\lambda_{max}=265$ nm.

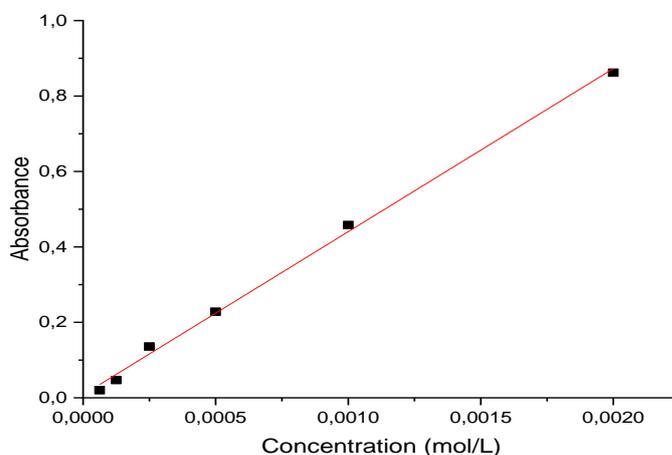


Figure10 : La courbe d'étalonnage de la vitamine C à $\lambda_{max}= 265$ nm

➤ Afin de déterminer les quantités de la vitamine c libéré dans le milieu nous avons procédé comme suit :

- Nous avons pesé 50 mg de billes de chaque formulation
- Nous avons mis les billes pesées dans 10 mL de PBS et les avons laissées à T° ambiante.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'objectif de ce travail était d'étudier l'encapsulation des médicaments qui signifie isolation d'un solide ou un liquide pour un temps déterminé dans un vecteur qui le protégerait des attaques extérieures par la gélification ionique dans des billes à base d'alginate.

La technique la gélification ionique basée sur la propriété qu'ont les groupes carboxyles de certains polysaccharides, en l'occurrence l'alginate, de chélater les ions divalents (Ca^{2+} , Ba^{2+}), portant à la formation de réticules tridimensionnels rigides.

On a préparés des billes à base de polymère alginate est matériau naturel argile, trois type d'argile ont été étudiés (bentonite , K10, DD3) pour l'encapsulation de principe actif vitamine C.

Les pourcentages de la vitamine C et de CaCl_2 ont été fixés à 0.2% et %5 respectivement.

Suite aux observations macroscopiques, des études de caractérisation par UV – Visible des tests de gonflement et des libérations dans le PBS, nous avons conclu que :

Pour la forme des billes on constant que avec l'augmentation des pourcentages d'alginate et de l'argile on obtient une meilleure forme sphérique des billes.

Le meilleur pourcentage de gonflement des billes obtenu avec la formulation (2% alginate -2% K10).

La formule (2% K10, 2 % d'alginate) ayant le pourcentage de gonflement le plus élevé a présenté la vitesse de libération la plus rapide.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] Zahaf M. Formulation de microcapsules à libération prolongée à base de principe actif très peu soluble ou insoluble et caractérisation biopharmaceutique [Mémoire]. Blida : Université Blida1 ; département de chimie industrielle ; 2014.
- [2] Lakrid K. Adsorption du cadmium en système continu sur la montmorillonite pontée à l'aluminium encapsulée par l'alginate de sodium [mémoire]. Blida : université Saad Dhlab ; 2012.
- [3] Benyahia S ; Abdallah Bouamrane.A. Encapsulation de la doxycycline et de l'aspirine : étude de l'effet des paramètres physicochimiques de préparation sur la stabilité des microcapsules d'alginate. [Mémoire]. Khemis Miliana : Université Djilali Bounaâma ; 2017.
- [4] Merakchi A. Etude de la formulation d'un principe actif (la metformine) dans des polymères biodégradables [mémoire]. Bejaia : Université A.mira ; 2012.
- [5] Ben Messaoud G. Structuration et contrôle de l'architecture de capsules à cœur liquide à base d'hydrogel d'alginate par association de biopolymères. [Thèse]. Université de Lorraine ; 2015.
- [6] Vincent E. Les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingénierie, application à la construction d'un biomatériau [Thèse]. Université HENRI POINCARÉ - NANCY 1; 2010.
- [7] Guendouzen H. Bousnan M. Formulation et caractérisation des microparticules à base de biopolymères [Mémoire]. Bejaia : Université Abderrahmane Mira; 2017.
- [8] S.-F. Lin, Y.-C. Chen, R.-N. Chen, L.-C. Chen, H.-O. Ho, Y.-H. Tsung, M.-T. Sheu, D.Z. Liu, Improving the stability of astaxanthin by microencapsulation in calcium alginate beads, PloSone. 11 (2016) e015368.
- [9] Arrouj.CB.Hanane, Etude d'un procédé de microencapsulation par émulsification d'un principe actif anti-inflammatoire et caractérisation biopharmaceutique. [Mémoire]. Bejaïa. Université A. Mira ; 2016.

- [10] Dusseault J. Biocompatibilité des Microcapsules d'Alginate : Purification d'Alginate, Réaction Immunitaire de l'Hôte et Protection du Receveur [Thèse]. Université de Montréal ; 2009.
- [11] D. Dhamecha, et al. Applications of alginate microspheres in therapeutics delivery and cell culture: Past, present and future. *International Journal of Pharmaceutics* 569 (2019) 118627.
- [12] Zarrad I. Valorisation des sédiments marins dans une matrice agrosourcée : Caractérisation expérimentale des biocomposites et modélisation du comportement mécanique. Université de Picardie Jules Verne ; 2016.
- [13] Goujon I. les alginates, excipients d'origine marine utilisés dans l'industrie pharmaceutique : application a la synthèse d'un gel chimique [Thèse]. Nancy: Université Henri Poincaré ; 2004.
- [14] Agarwa A, Abbott NL. Polymeric materials for chronic wound and burn dressings. In : Farrar D. *Advanced Wound Repair Therapies*. Woodhead Publishing; 2011.p. 186-208.
- [15] Kuen YL, Mooney DJ. Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science* 37 (2012) 106– 126.
- [16] Rinaudo M. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. Centre de recherches sur les Macromolécules Végétales (CNRS), affiliated with Joseph Fourier University; 2008.
- [17] BOUDERGA M. Adsorption du vert malachite par des composite « alginate/bentonite » [mémoire]. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid ; 2015.
- [18] MOKRANI N. Préparation et étude du comportement de membranes biopolymères alginate de sodium/chitosane [Mémoire]. Boumerdes : Université M'hamed Bougara ; 2013.
- [19] Aissa H. Conception de nouveaux biomatériaux à base d'alginate modifiée chimiquement par oxydation et/ou par la gélatine suite à la réaction de Maillard [Mémoire]. Sétif : Université Sétif 1 ; 2014.
- [20] Hamimed F. Élaboration de billes à base d'alginate, étude rhéologique et de comportement [Thèse]. Boumerdes : Université M'hamed Bougara ; 2016.

- [21] Abhilash P, Thomas D. Biopolymers for biocomposites and Chemical Sensor Applications. In: Sadasivuni KK, Ponnamma D, Kim J, Cabibihan JJ, Almaadeed MA. Biopolymer Composites in Electronics. Elsevier; 2017. p. 405-435.
- [22] Obeid L. Synthèse et caractérisation de matériaux magnétiques pour l'adsorption de polluants présents dans les eaux [Thèse]. Paris:Université Pierre et Marie Curie; 2014.
- [23] Ni ZENG. Formulation et caractérisation d'une forme buccale mucoadhésivethermogélifiante pour administration de sulfate de salbutamol [thèse]. Paris : Université Paris Descartes ; 2015.
- [24] Vermonden T, Censi R, Wim EH. Hydrogels for Protein Delivery. Chemical reviews. 2012 ; 112 :2853–2888.
- [25] Jayakrishnan A. Injectable Hydrogels for Biomedical Applications. American Journal of Polymer Science. 2014; 4(2): 25-31.
- [26] Gounjon I. Les Alginates : excipients d'origine marine utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Application à la synthèse d'un gel chimique.Nancy : Université Henri Poincaré - Nancy I ; 2004.
- [27] Su Hung C, Nidhi B, Bhesh B. Alginate gel particles—A review of production techniques and physical properties. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2017, VOL. 57, NO. 6, 1133–1152.
- [28] Vincent P. Nouveaux traitements de surface respectueux de l'environnement par des gels polymères réticulables Application à la préparation des surfaces d'usage dans le secteur aéronautique [Thèse]. Bordeaux : Université de Bordeaux I ; 2010.
- [29] Dumont M. Élaboration et caractérisation de fibres mixtes Alginate/ Chitosane [T[51] Abbas S. Préparation et caractérisation d'un composite blende à base d'une montmorillonite pontée à l'aluminium et alginate /PVA, application à l'étude cinétique de la décoloration des eaux usée. [Mémoire de Master] Blida. Université Saad Dahlab ; 2011. hèse]. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1 ; 2017.
- [30] Abbas S. Préparation et caractérisation d'un composite blende à base d'une montmorillonite pontée à l'aluminium et alginate /PVA, application à l'étude cinétique de la décoloration des eaux usée. [Mémoire de Master] Blida. Université Saad Dahlab ; 2011.

- [31] Oerther S. Conception et évaluation de biomatériaux polysaccharidiques pour le comblement de lésions ostéocondrales : Intérêt de l'association alginate-hyaluronate [Thèse]. Nancy :Université Henri Poincaré – Nancy ; 2018.
- [32] F. Lim, A. M. Sun, *Pancreas. Sci.* 210, 908, (1980).
- [33] Hoo CM, Starostin N, West P and Mecartney ML, *J Nanopart Res* 10: 89–96 (2008).
- [34] Koukaras EN, Papadimitriou SA, Bikiaris DN and Froudakis GE, *Mol Pharm* 9:2856–2862 (2012).
- [35] Asadi J, Ferguson S, Raja H, Hacker C, Marius P, Ward R et al., *Micron* 99: 40–48 (2017).
- [36] Masarudin MJ, Cutts SM, Evison BJ, Phillips DR and Pigram PJ, *Nanotechnol Sci Appl* 8:67–80 (2015).
- [37] Cánepa C, Imperiale JC, Berini CA, Lewicki M, Sosnik A and Biglione MM, *Biomacromolecules* 18:3302–3309 (2017) .
- [38] Liu, X. D., Yu, W. Y., Zhang, Y., Xue, W. M., Yu, W. T., Xiong, Y., Ma, X. J., Chen, Y. and Yuan, Q. (2002). Characterization of structure and diffusion behaviour of calcium-alginate beads prepared with external or internal calcium sources. *J. Microencapsul.* 19:775–782.351 (2005) .
- [39]] S. Pedroso-Santana and N. Fleitas-Salazar, *Polymer International*, 2020, 69, 443-447.
- [40] F. Chen et al. Controlled-release of antacids from biopolymer microgels under simulated gastric conditions: Impact of bead dimensions, pore size, and alginate/pectin ratio. *Food Research International* 106 (2018) 745–751.
- [41] Ignacio Z, Tatiana RAC, Víctor M P, Ruiz-H, Patricio RS, Perullini M EFFECTS OF pH, EXTRUSION TIP SIZE AND STORAGE PROTOCOL ON THE STRUCTURAL PROPERTIES OF Ca(II)-ALGINATE BEADS ;2018.
- [42] Zhang, Z., Zhang, R., Zou, L., McClements, D.J., Protein encapsulation in alginate hydrogel beads: Effect of pH on microgel stability, protein retention and protein release, *Food Hydrocolloids* (2016), doi: 10.1016/j.foodhyd.2016.03.015.
- [43] Ouwerx C, Velings N, Mestdagh MM, Axelos MAV. Physico-chemical properties and rheology of alginate gel beads formed with various divalent cations, 1998.

- [44] Evandro M, Denis P, Ramila C R, Denis R. Oil encapsulation techniques using alginate as encapsulating agent: applications and drawbacks, *Journal of Microencapsulation*;2017.
- [45] L. Hu, D. Kong, Q. Hu, X. Yang, H. Xu. Preparation and optimization of a novel microbead formulation to improve solubility and stability of curcumin. *Particulate Science and Technology* 35 (2017) 448-454.
- [46] Thu, B., Smidsrød, O. and Skjåk-Bræk, G. (1996). Alginate gels— some structurefunction correlations relevant to their use as immobilization matrix for cells. *Progr. Biotechnol.* 11:19–30.
- [47] Martinsen, A., Skjåk-Bræk, G., Smidsrød, O., Zanetti, F. and Paoletti, S. (1991). Comparison of different methods for determination of molecular weight and molecular weight distribution of alginates. *Carbohydr. Polym.* 15:171–193.
- [48] Thu, B., Bruheim, P., Espevik, T., Smidsrød, O., Soon-Shiong, P. and Skjåk-Bræk, G. (1996). Alginate polycation microcapsules: II. Some functional properties. *Biomaterials.* 17:1069–1079.
- [49] S.-J. Hwang et al. Release characteristics of ibuprofen from excipient-loaded alginate gel beads, *International journal of pharmaceutics* 116 (1995) 125-128.
- [50] Mokale V, Naik J, Khairnar G, Khairnar G. Formulation and development of diltiazem hydrochloride sustained release alginate beads by ionotropic external gelation technique. *Advances in pharmacology and pharmacy* 1(3): 139-143, 2013.
- [51] A.K. Anal, W.F. Stevens. chitosane-alginate multilayer beads for controlled release of ampicilline. *International journal of pharmaceutics* 290 (2005) 45–54.
- [52] Lopez MD, Maudhuit A, Pascual-Villalobos MJ, Poncelet D. Development of formulations to improve the controlled release of linalool to be applied as an insecticide. *J Agric Food Chem*, 2012;60(5):1187–92.
- [53] Hariyadi, D. M., Wang, Y. W., Lin, S. C. Y., Bostrom, T., Bhandari, B. and Coombes, A. G. A. (2012). Novel alginate gel microspheres produced by impinging aerosols for oral delivery of proteins. *J. Microencapsul.* 29:250–261.

- [54] Hariyadi, D. M. (2011). Investigations of nano and microparticles for drug and protein delivery produced by atomisation of biopolymer solutions. PhD Thesis, School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, Australia.
- [55] Aslani, P. and Kennedy, R. A. (1996). Studies on diffusion in alginate gels. I. Effect of crosslinking with calcium or zinc ions on diffusion of acetaminophen. *J. Control. Rel.* 42:75–82.
- [56] Al-Musa, S., Abu Fara, D. and Badwan, A. A. (1999). Evaluation of parameters involved in preparation and release of drug loaded in crosslinked matrices of alginate. *J. Control. Rel.* 57:223–232.
- [57] Liu, X. D., Yu, W. Y., Zhang, Y., Xue, W. M., Yu, W. T., Xiong, Y., Ma, X. J., Chen, Y. and Yuan, Q. (2002). Characterization of structure and diffusion behaviour of ca-alginate beads prepared with external or internal calcium sources. *J. Microencapsul.* 19:775–782.
- [58] P. Smrdel, M. Bogataj, and A. Mrhar: The influence of selected parameters on the size and shape of alginate beads prepared by ionotropic gelation (2008) 77-89.
- [59] Blandino, A., Macias, M. and Cantero, D. (1999). Formation of calcium alginate gel capsules: Influence of sodium alginate and $CaCl_2$ concentration on gelation kinetics. *J. Biosci. Bioeng.* 88:686–689.
- [60] Wassila HACHEMAOUI, Lydia AMIROUCHE, MASTER En Génie des Procédés, Microencapsulation d'un principe actif (Amlodipine) dans la matrice Chitosane/HPMC réticulé par le TPP par le procédé de double émulsion H/E/H, Promotion 2016-2017.

Résumé

Dans ce travail on a parlé de la microencapsulation qui permet d'emprisonner des matières actives. Il existe plusieurs méthodes d'encapsulation, nous avons choisi la méthode de la gélification ionique. Le polymère utilisé dans cette méthode est l'alginate de sodium avec un produit naturel l'argile (sur un utilisé trois types d'argiles : bentonite, K10, DD3). de vitamine C. Le pourcentage de gonflement a été calculé suite à la pesée des factures à des intervalles du temps réguliers. Le meilleur taux de gonflement a été obtenu avec la formule (2 % K10-2 % alginate). 2 %/2 %) a donné une vitesse de libération la plus rapide.

Mots clés : Encapsulation- Les billes – -Gélification Ionique – Gonflement –Libération.

Abstract

In this work we talked about microencapsulation which allows to imprison active materials. There are several encapsulation methods, we have chosen the ionic gelation method. The polymer used in this method is sodium alginate with a natural clay (on one used three types of clays: bentonite, K10, DD3). of vitamin C. The percentage of swelling was calculated by weighing the bills at regular time intervals. The best swelling rate was obtained with the formula (2% K10-2% alginate). 2%/2%) gave the fastest release rate.

Key words: Encapsulation- Beads – - Ionic Gelling – Swelling – Release.

ملخص

تحدثنا في هذا العمل عن الكبسلة الدقيقة التي تسمح بحبس المواد الفعالة. هناك عدة طرق تغليف ، اخترنا طريقة التكوّن الأيوني. البوليمر المستخدم في هذه الطريقة هو ألجينات الصوديوم مع الطين الطبيعي (على واحد يستخدم ثلاثة أنواع من فيتامين ج تم حساب النسبة المئوية للتورم بوزن الفواتير على فترات (K10 ، DD3 من الطين: البنتونيت ، الجينات). 2 % / 2 %) أعطت K10-2% زمنية منتظمة. تم الحصول على أفضل معدل انتفاخ باستخدام الصيغة (2 % / 2) معدل إطلاق. أسرع

الكلمات المفتاحية: تغليف - خرز - - تبلور أيوني - تورم - تحرير.