



**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Constantine 3**  
**Faculté de Génie de procédés pharmaceutiques**  
**Département de Génie pharmaceutique**

**Mémoire de fin d'études**  
**En vue de l'obtention du diplôme de master en Génie des procédés**  
**Option : Génie pharmaceutique**

**Thème**  
**Encapsulation de l'insuline par émulsification dans des vecteurs**  
**polymériques naturels**  
**« Optimisation des plans d'expériences par le logiciel MODDE-6 »**

**Réalisée et soutenue par : Melle CHEIKH karima**

**Melle YOUNESS CHAUCHE Nour el houda**

**Encadré par Mr BOUZID Djallel**

**et Mme Feghmous Naima**

**ANNEE UNIVERSITAIRE: 2013/2014**

**Sommaire**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction générale** .....1

**CHAPITRE I : LES EMULSIONS**

Introduction.....3

I.1. Définition.....3

I.2. Composition .....5

    I.2.1. Phase hydrophile et lipophile .....5

    I.2.2 Emulsifiant (tensioactif) .....6

I.3. Les divers types d'émulsion.....8

    I.3.1. Emulsion simples .....8

    I.3.2. Emulsion multiples.....10

    I.3.3. Microémulsion ou émulsionsoïdes.....11

I.4. Stabilité .....13

    I.4.1. Sédimentation et crémage.....13

    I.4.2. Flocculation .....14

    I.4.3. Coalescence .....15

    I.4.4. Mûrissement d'Ostwald ou diffusion moléculaire .....15

    I.4.5. Inversion de phase .....16

I.5. Interactions entre gouttelettes d'une émulsion .....17

I.6. Caractérisation des émulsions .....17

    I.6.1. Sens d'émulsion .....17

    I.6.2. Taille des gouttes.....18

    I.6.3. Stabilité physique .....19

I.7. Emulsification .....20

I.7.1. Emulsification par agitation mécanique .....	21
I.7.2. Procédé ultrasonore.....	21
I.8. Etapes de fabrication d'une émulsion .....	22
I.9. Applications pharmaceutiques des émulsions .....	22
I.9. 1. Les émulsions orales .....	22
I.9.2. Biodisponibilité des émulsions.....	22

## **CHAPITRE II : ENCAPSULATION ET ADMINISTRATION ORALE DE L'INSULINE**

II.1. L'insuline.....	24
II.2. Structure de l'insuline .....	24
II.3. Administration de l'insuline par voie orale.....	25
II.4. Vectorisation des médicaments .....	26
II.4.1. Définition.....	26
II.4.2. Principaux vecteurs médicamenteux existants.....	27
II.4.2.1. Les liposomes.....	27
II.4.2.2. Micelles .....	28
II.4.2.3. Les nanoparticules polymériques.....	29
II.5. Généralité sur l'encapsulation.....	31
II.5.1. Définition.....	31
II.5.2. Les avantages de l'encapsulation.....	31
II.5.3. Les différentes techniques d'encapsulation.....	31
II.5.3.1. La gélation ionotropique. ....	32
II.5.3.2. Spray- dring.....	32
II.5.3.3. Polymérisation interfacial (polycondensation)....	32
II.5.3.4. Séparation de phase ou coacervation.....	33
II.5.3.5. Evaporation/extraction de solvants.....	34

II.6. Les différents polymères utilisés en encapsulation.....	35
II.6.1. Polymères synthétiques.....	35
II.6.2. Protéines.....	36
II.6.3.Lipides.....	36
II.6.4. Polysaccharides.....	37

### **CHAPITRE III : PLAN D'EXPERIENCES**

III.1. Définition.....	40
III.2.Vocabulaire utilisé.....	41
III.3.Vocabulaire de base des plans d'expériences .....	41
III.4. Objectifs du plan d'expériences.....	43
III.5. Notion d'espace expérimental.....	43
III.6. Domaine d'étude .....	45
III.7.Notion de surface de réponse.....	45
III.8.Système d'équations.....	46
III.9.Modèle mathématique.....	47
III.10.Types de plans d'expériences.....	47
III.11.Plan factoriels complets.....	48
III.12.Les plans pour surfaces de réponse.....	49
III.13.La définition du plan de D-optimaux.....	50

**CHAPITRE IV : PARTIE PRATIQUE**

IV.1. Matériels et méthodes.....	51
IV.1.1. Produits utilisés .....	51
IV.1.2. Matériels utilisés.....	52
IV.1.3. Méthodologie expérimentale.....	53
IV.1.4. Caractérisations.....	56
IV.1.4.1. Morphologie et taille des particules.....	56
IV.1.4.2. Efficacité d'encapsulation de l'insuline.....	63
IV.1.4.3. Potentiel Zêta.....	63
IV.1.5. Analyse statistique des modèles par PLS.....	65
IV. 1.6. Etude d'effet des facteurs sur les réponses .....	67
IV.1.7. Détermination et validation de l'optimum.....	75
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>76</b>

**Références**

**Annexes**

## ***Résumé***

L'objectif de cette étude est la mise au point de microparticules à base de polysaccharides- (Alginate de Sodium/ Sulfate Dextran) ayant pour but l'encapsulation de l'insuline par la méthode d'émulsification/ internal gélation. La caractérisation des propriétés des particules obtenues à savoir : la morphologie, la taille des particules, la charge de surface, la stabilité et le taux d'encapsulation a également été étudiée par microscopie optique en lumière transmise, Zetamétrie et spectroscopie UV-Visible respectivement. En outre. Les résultats indiquent que l'encapsulation de l'insuline dans des nanoparticules mucoadhésives a été un facteur clé dans l'amélioration de son absorption par voie orale.

**Mots clés:** Alginates; émulsification; nanoparticules; insuline; voie orale.

## ***Abstract***

The objective of the present study is the development of polysaccharides microparticles for entrapment the insulin by emulsification/ internal gélation method. The characterization of properties for a given nanoparticles, such as morphology, particle size, surface charge, stability, drug loading , by optical microscope in transmitted light microscopy, zetametry, spectroscopy UV-Visible respectively is also studied. The results indicate that the encapsulation of insulin into mucoadhesive nanoparticles was a key factor in the improvement of its oral absorption.

**Keywords:** Alginates; emulsification; nanoparticles; insulin ; oral administration.

## **ملخص**

الهدف من هذه الدراسة هو تحضير نانو حبيبات مكونة من الالجينات و السيلفات ديكستري لتغليف الأنسولين بواسطة طريقة الاستحلاب /التهليم الداخلية وتم تحديد الخصائص المختلفة المحصل عليها مع للنانو مثل: قطر الحبيبات ،الشاردة السطحية، الاستقرار، قدرة التغليف بواسطة المجهر الضوئي ، زيتماتر ، التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية المرئية على التوالي تشير النتائج الى ان تغليف الأنسولين بالنانو حبيبات كان عاملا اساسيا في تحسين الاستيعاب الشفوي عن طريق الفم.

**الكلمات الرئيسية :** الالجينات ؛ استحلاب ؛ النانو حبيبات ؛ الأنسولين ؛التناول عن طريق الفم