



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



## **Université Amar Thelidji- Laghouat**

**FACULTE : TECHNOLOGIE**

**DEPARTEMENT : GÉNIE DES PROCÉDÉS**

### **MEMOIRE DE MASTER**

**Présenté par : KECIBA Aicha Hayat**

**TEKTAKI Bakhta**

**DOMAINE : Sciences et Technologies**

**FILIERE : Génie des Procédés**

**OPTION : Génie Pharmaceutique**

### **Thème**

**Effet de différents paramètres sur la libération  
d'un PA encapsulé par un biopolymère**

#### **Jury de soutenance :**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Grade</b>	<b>qualité</b>
BENALIA Mokhtar	Pr	Président
BOUKHALKHAL Sarah	MCA	Examinatrice
BATANA Fatima Zohra	MCA	Rapporteur

**Promotion : JUIN 2024**

# Remerciements

Nous souhaitons exprimer notre gratitude envers **Dieu** pour la force et la patience qui nous ont permis de réussir notre travail, les remerciements et la gratitude pour le début et la fin, après cinq années de fatigue et d'épreuves pour le rêve et la connaissance qui portaient en lui les vœux des nuits, nous voici aujourd'hui au seuil de remise des diplômes et lever notre chapeau avec fierté. Dieu merci de nous avoir permis de mener à bien ce projet.

Nous présentons avec tout amour, respect et appréciation les plus distingués nos remerciements à notre enseignante **Dr. BATANA Fatima Zohra** d'avoir accepté de nous encadrer, merci pour toutes les informations et enseignements que vous nous avez apportés, ainsi que pour votre soutien et vos conseils. Sans vous, nous n'aurions pas pu mener à bien cette recherche. Vos encouragements ont été pour nous une source d'inspiration. Nous vous souhaitons du succès dans vos projets futurs et que Dieu vous récompense de tout le meilleur.

Nous tenons également à remercier **Dr. BOUKHALKHAL Sarah** membre de jury de soutenance d'avoir examiné ce travail, merci encore pour son soutien et ses conseils pendant toute cette période.

Nos vifs remerciements vont également à **Pr. BENALIA Mokhtar** chef de département de génie des procédés d'accepter de présider le jury de notre soutenance, son aide et sa disponibilité pour la réalisation de ce mémoire.

Un merci spécial également au **Dr. TAOUTI Mohamed Bachir** de nous avoir aidé dans notre travail et nous avoir fourni des informations qui nous ont été très utiles.

Nos remerciements vont également aux ingénieurs du laboratoire pédagogique du département de génie des procédés chacun par son nom.

Enfin, Merci à tous ceux qui nous ont soutenu tout au long de cette période, avec même un mot de remerciement qui vient du cœur.

## Dédicaces

*C'est avec joie et émotion que je dédie le fruit de mon travail à tous ce qui  
je dois ma réussite :*

*À ma très chère mère, **RAHIMA** quoi que je fasse ou je dise, je ne saurai  
point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance  
me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour  
affronter les déferents obstacles.*

*À mon très cher père, **LAMINE** tu as toujours à mes côtés pour me  
soutenir et m'encourager. Que ce travail traduits mon gratitude et mon  
affection.*

*À ma chère sœur **HADJER** et mes cher frères **AHMED** et **AYMEN**,  
puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.*

*À toute ma famille.*

*À travers ce mémoire, je voudrai également mes vifs remerciements à  
toutes les professeures qui m'ont enseigné tous au long de mon parcours.*

*À ma chère binôme **BAKHTA**, merci pour ton aide et pour tout ce que tu  
apportes à notre équipe.*

*À tous les amis que j'ai pu connaitre depuis mon enfance  
Et la promotion de 2<sup>ème</sup> année master génie pharmaceutique.*

*À tous ceux qui m'aime, et*

*À tous ceux qui j'aime.*

**Aicha Hayat**

# Dédicaces

Nous avons semé le bien et à la fin nous avons récolté le bien. Je dédie ce travail :

À mon deuxième père, le soutien de mon dos et le pilier de mon cœur, celui qui a planté dans mon cœur les graines de l'amour du savoir et de la poursuite du succès, mon premier soutien, **mon cher grand-père.**

À l'étreinte chaleureuse qui élargit l'univers tout entier, mon baume guérisseur dans toutes les douleurs de la vie, à celle dont les prières ont été la raison de ma réussite, **ma chère grand-mère et ma deuxième mère.**

À celui dont je porte le nom avec fierté, à celui qui m'a soutenu sans limites et qui m'a donné gratuitement, à celui qui m'a appris que le monde est un combat et que son arme est la connaissance, la lumière de mes yeux, ma force, à la montagne qui me protège de toutes les tempêtes de la vie, **mon père, le battement de mon cœur.**

À celui que Dieu a fait le ciel sous ses pieds, à mon ange dans la vie, à l'abondance d'amour et de tendresse, à la lampe dont la lumière ne s'éteint jamais, le réconfort de mon cœur et mon refuge, **ma chère mère.**

À mes compagnons d'esprit, à ceux qui m'ont soutenu avec amour quand j'étais faible, les piliers de ma réussite, les étoiles de mon ciel, à l'épaule sur laquelle je m'appuie, ma fierté et les proches de mon cœur, **mon frère Islam et ma sœur Dalila.**

À celui qui ressemble à mon père et qui est plus cher que lui étant oncle, la source de ma fierté et mon modèle, qui a toujours été un mentor et honnête, comme il est comme un père, un ami et un professeur, à celui qui m'a soutenu moi tout au long de mon parcours universitaire, **mon cher oncle**, que Dieu nous le ramène sain et sauf de ses terres étrangères.

À ceux à qui nous nous sommes engagés ensemble à nous tenir la main, aux amis des jours, des années et des situations, aux partenaires à distance qui m'ont tenu la main, à ceux dont les sourires ornent mon cœur, **Rayan, Raghda, Amina, Fatima.**

Et à ceux qui ont contribué à cette réussite et qui l'ont partagé avec moi du début à la fin, **Hayat.**

***Bakhta***

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>1</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>1</b>
<b>Partie bibliographique</b> .....	<b>3</b>
I.1 Définition d'un médicament .....	3
I.2 Classification des médicaments.....	3
I.3 Administration par voie orale.....	3
I.4 Phase biopharmaceutique.....	4
I.4.1 Libération .....	4
I.4.2 Dissolution.....	4
I.5 Phase pharmacocinétique .....	4
I.5.1 Absorption .....	5
I.5.2 Distribution.....	5
I.5.3 Métabolisme .....	5
I.5.4 Elimination .....	5
I.6 Phase pharmacodynamique .....	5
I.7 Antibiotiques .....	5
I.7.1 Classification des ATB.....	6
I.7.2 Mode d'action.....	6
I.7.3 Fluméquine (FLU) .....	6
I.7.4 Ofloxacin (OFL).....	6
I.8 Biopolymère .....	7
I.8.1 Définition.....	7
I.8.2 Classification des biopolymères .....	7
I.8.3 Applications des biopolymères .....	8
I.9 Alginate de sodium.....	9
I.9.1 Définition.....	9
I.9.2 Propriétés physico-chimiques.....	9

I.10	Encapsulation .....	9
I.10.1	Technique d'encapsulation .....	9
I.10.2	Gélification de goutte .....	10
I.10.3	Micro-encapsulation dans le domaine pharmaceutique.....	10
I.11	Capsules .....	11
<b>Partie expérimentale.....</b>		<b>12</b>
II.1	Produits .....	12
II.2	Matériels .....	12
II.3	Analyse par spectrophotomètre d'absorption UV-visible .....	13
II.4	Facteurs influençant les transferts de matière .....	13
II.5	Préparation des matrices de libération de PA .....	14
II.5.1	Billes de PA et alginate de sodium.....	14
II.5.2	Capsules .....	14
II.6	Milieux simulés .....	16
II.6.1	Fluide gastrique simulé SGF (pH=1,2).....	16
II.6.2	Fluide intestinal simulé (pH=8,05).....	16
II.7	Taux d'encapsulation.....	16
II.8	Rendement de libération .....	16
II.9	Modèles de libération des PA.....	16
II.9.1	Modèle de libération d'ordre zéro .....	16
II.9.2	Modèle du premier ordre .....	16
II.9.3	Modèle de Higuchi .....	17
II.9.4	Modèle de Korsmeyer-Peppas .....	17
<b>Résultats et discussions.....</b>		<b>12</b>
III.1	Etablissement des courbes d'étalonnage.....	18
III.1.1	Etude de libération <i>in vitro</i> des PA encapsulé dans l'alginate de sodium.....	18
III.1.2	. Cinétique de libération des PA dans SGF, SIF et H <sub>2</sub> O.....	19
III.2	Modélisation de la libération des ATB dans les milieux SIF, SGF, H <sub>2</sub> O.....	21
III.2.1	Milieu simulé gastrique SGF .....	21
III.2.2	Milieu simulé intestinal SIF.....	23
III.2.3	Milieu neutre .....	25
III.3	Etude de libération <i>in vitro</i> de la FLU encapsulé dans des capsules .....	28
III.4	Synthèse des résultats et étude comparative .....	31
III.4.1	Synthèse des résultats .....	31
III.4.2	Etude comparative .....	31

<b>Conclusion générale.....</b>	<b>34</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>34</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1</b> : Classes thérapeutiques des médicaments.....	3
<b>Tableau I.2</b> : Classification des ATB .....	6
<b>Tableau I.3</b> : Caractéristiques physico-chimiques de l'OFL et FLU .....	7
<b>Tableau I.4</b> : Propriétés physico-chimiques d'alginat de sodium .....	9
<b>Tableau III.1</b> : Caractéristiques de la régression linéaire des deux ATB.....	18
<b>Tableau III.2</b> : Valeurs de SSC des deux ATB dans différents milieux .....	21
<b>Tableau III.3</b> : Constantes de vitesse et coefficients de corrélation des deux ATB dans le SGF .....	23
<b>Tableau III.4</b> : Constantes de vitesse et coefficients de corrélation des deux ATB dans le SIF .....	25
<b>Tableau III.5</b> : Constantes de vitesse et coefficients de corrélation des deux ATB dans le H <sub>2</sub> O .....	27
<b>Tableau III.6</b> : Constantes de vitesse et coefficients de corrélation de la FLU dans le H <sub>2</sub> O .	30
<b>Tableau III.7</b> : Synthèse des résultats obtenus pour la libération de la libération de l'OFL et la FLU dans les différents milieux .....	31
<b>Tableau III.8</b> : Etude comparative de la libération de la FLU (billes/ capsules) dans le milieu neutre .....	32

# Liste des figures

<b>Figure I.1:</b> Avenir du PA après administration. ....	4
<b>Figure I.2 :</b> Mécanismes d'action d'ATB. ....	6
<b>Figure I.3 :</b> Classification des biopolymères .....	8
<b>Figure I.4 :</b> Classification des procédés de la micro-encapsulation .....	10
<b>Figure I.5 :</b> Procédé de gélification de goutte. ....	10
<b>Figure I.6 :</b> Différentes tailles de gélules. ....	11
<b>Figure II.1:</b> Différentes étapes de la préparation des billes PA/ alginate de sodium.....	15
<b>Figure III.1 :</b> Courbes d'étalonnage (a) FLU, (b) OFL.....	18
<b>Figure III.2:</b> Cinétiques de libération du FLU et OFL.....	19
<b>Figure III.3 :</b> Surface sous la courbe du FLU et OFL.....	20
<b>Figure III.4 :</b> Modèles de libération de FLU dans SGF.....	22
<b>Figure III.5:</b> Modèles de libération de l'OFL dans SGF. ....	22
<b>Figure III.6 :</b> Modèles de libération de FLU dans SIF. ....	24
<b>Figure III.7 :</b> Modèles de libération de l'OFL dans SIF .....	24
<b>Figure III.8:</b> Modèles de libération de FLU dans H <sub>2</sub> O.....	26
<b>Figure III.9:</b> Modèles de libération de l'OFL dans H <sub>2</sub> O.....	26
<b>Figure III.10:</b> Cinétique de libération de la FLU à partir des capsules.....	28
<b>Figure III.11:</b> Surface sous la courbe de FLU.....	29
<b>Figure III.12:</b> Modèles de libération de FLU à partir des capsules dans H <sub>2</sub> O.....	29

# Liste des abréviations

<b>ABS</b> : Absorption	
<b>ADME</b> : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination	
<b>ATB</b> : Antibiotique	
<b>C</b> : Concentration du médicament libéré après sa dissolution	(mg. L <sup>-1</sup> )
<b>C<sub>t</sub></b> : Concentration du médicament libéré au cours du temps	(mg. L <sup>-1</sup> )
<b>C<sub>∞</sub></b> : Concentration du médicament libéré à l'infini	(mg. L <sup>-1</sup> )
<b>EX</b> : Excipient	
<b>FLU</b> : Fluméquine	
<b>I<sub>0</sub></b> : Intensité de l'énergie d'irradiation arrivant sur l'échantillon	
<b>I</b> : Intensité de la radiation qui à traverser l'échantillon	
<b>K<sub>0</sub></b> : Constante de libération d'ordre zéro	(min <sup>-1</sup> )
<b>K<sub>1</sub></b> : Constante de vitesse de premier ordre	(min <sup>-1</sup> )
<b>K<sub>H</sub></b> : Constante de Higuchi	(min <sup>-1/2</sup> )
<b>K<sub>K</sub></b> : Constante du modèle de Korsmeyer-Peppas	
<b>l</b> : Epaisseur de la cuve	(cm)
<b>n</b> : Exposant de la libération	
<b>OFX</b> : Ofloxacine	
<b>PA</b> : Principe actif	
<b>SIF</b> : Fluide intestinal simulé (Simulated Intestinal Fluid)	
<b>SGF</b> : Fluide gastrique simulé (Simulated Gastric Fluid)	
<b>SSC</b> : Surface sous la courbe	(mg. min. L <sup>-1</sup> )
<b>TGI</b> : Tractus Gastro Intestinal	
<b>UV-Vis</b> : UV-Visible	

# **Introduction générale**

## Introduction générale

La forme pharmaceutique également appelée forme galénique doit permettre à la substance active qui est un élément important du médicament d'atteindre l'organe visé le mieux possible, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque. La forme galénique conditionne la vitesse de libération du principe actif qui peut être accélérée, ralentie (différée) ou prolongée.

Les microparticules sont un type de systèmes d'administration de médicaments qui offrent la possibilité de contrôle de libération des principes actifs, la taille de ces particules varie d'un micron à quelques millimètres.

Les microparticules chargées sont préparées par différents procédés dont la micro-encapsulation afin d'obtenir une particule enfermant l'agent actif, cette technique est largement utilisée dans plusieurs systèmes de délivrance de médicaments. Elle a l'avantage de masquer le goût des principes actifs, protéger les médicaments contre les risques environnementaux et manipuler facilement les substances hygroscopiques et toxiques tels que les herbicides, les insecticides et les pesticides.

L'application des polymères notamment ceux d'origine biologique (biopolymères) dans le domaine pharmaceutique est évoluée avec le temps en raison de leur biocompatibilité et de leurs biodégradabilités connues ; ils contrôlent la vitesse de libération du médicament que ce soit par leur dissolution dans le fluide, par érosion lorsque le biopolymère d'enrobage s'est érodé avec le temps ou par diffusion de fluide à travers la paroi à l'intérieur de la microparticule.

L'étude entreprise dans ce manuscrit comporte le procédé de micro-encapsulation de deux antibiotiques (ofloxacin et fluméquine) en utilisant l'alginate de sodium comme un biopolymère [1].

Des études cinétiques de la libération des deux antibiotiques dans les différents milieux simulés ainsi que différents modèles cinétiques sont utilisés afin de mieux comprendre le mode de libération de ces antibiotiques.

Ce manuscrit se divise en deux parties :

La première partie est une synthèse bibliographique sur les biopolymères dont principalement l'alginate de sodium, les médicaments notamment les deux antibiotiques (ofloxacine et fluméquine), ainsi que les différentes techniques d'encapsulation.

Alors que la partie expérimentale décrit les différents protocoles expérimentaux réalisés suivis par la discussion des résultats obtenus ainsi que leurs interprétations.

Le travail s'achèvera par une conclusion générale suivie par des perspectives.

# **Partie bibliographique**

### I.1 Définition d'un médicament

Un médicament est une substance qui permet de prévenir, traiter ou de déceler une maladie humaine ou animale. Il peut être utilisé aussi pour combattre des bactéries, soulager une douleur, diminuer un symptôme ou pallier une carence. Il est composé d'un ou de plusieurs principes actifs (PA) et excipients. Un médicament se présente sous différentes formes afin de faciliter son utilisation.

### I.2 Classification des médicaments

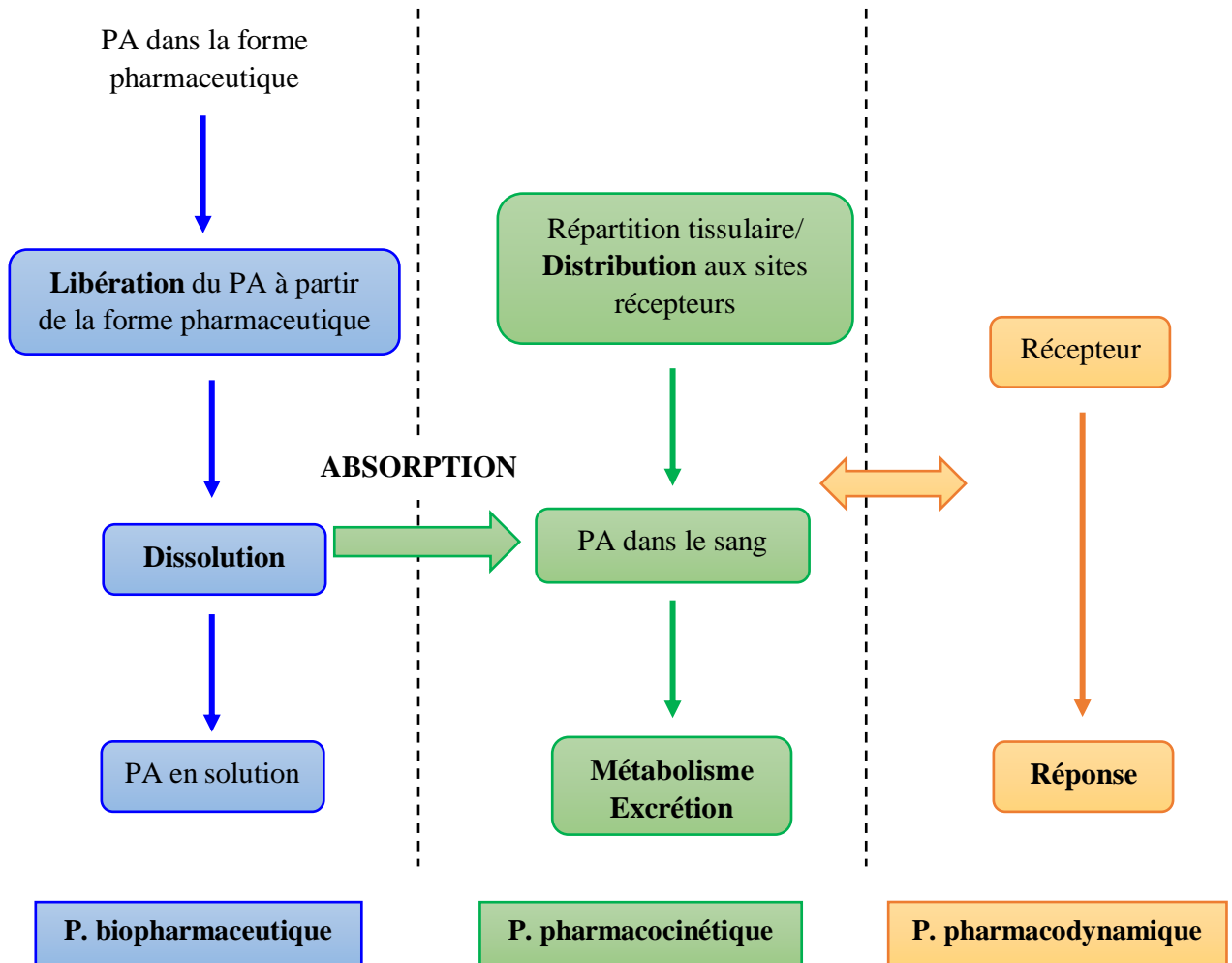
Les médicaments sont classés selon les pathologies qu'ils traitent (classe thérapeutique) ou selon leurs mécanismes d'action (classe pharmacologique) comme résumé dans le tableau suivant :

**Tableau I.1 : Classes thérapeutiques des médicaments [2]**

Classes thérapeutique	Pathologies
Antibiotiques	Bactérie
Antifongiques	Champignon
Anti-inflammatoires	Inflammation
Antipyrétiques	Fièvre
Antihistaminiques	Allergie
Antihypertenseurs	Tension
Antiviraux	Virus
Antiparasitaires	Parasites
Psychotropes	Maladies psychiatriques
Anti-infectieux	Infection

### I.3 Administration par voie orale

Après administration orale du médicament par le patient et grâce aux mouvements particuliers de la langue, il pénètre dans l'œsophage et atteint directement le tractus gastro intestinal (TGI). L'avenir du PA est décrit par les trois aspects suivants (Figure I.1) : phase biopharmaceutique, phase pharmacocinétique et phase pharmacodynamique [3].



**Figure I.1:** Avenir du PA après administration.

#### I.4 Phase biopharmaceutique

C'est une phase importante dans le développement des formes galéniques car elle a un impact sur la biodisponibilité du PA. Elle comprend deux étapes :

##### I.4.1 Libération

Le PA est libéré de sa forme médicamenteuse (forme à libération immédiate, à libération accélérée ou à libération prolongée).

##### I.4.2 Dissolution

Le PA est dissous à l'état moléculaire dans le liquide intestinal au niveau du site d'absorption et qui définit la dissolution

#### I.5 Phase pharmacocinétique

Cette phase peut être considérée comme l'étude du devenir du médicament dans l'organisme ou même l'étude des effets du corps sur les médicaments. L'objectif de la

pharmacocinétique est d'apporter les connaissances nécessaires pour adapter la pharmacothérapie. La dose permettant d'obtenir la concentration plasmatique d'un médicament qui provoque un effet optimum, c'est-à-dire le meilleur effet avec le moins d'effets indésirables.

### **I.5.1 Absorption**

C'est le processus par lequel le PA pénètre dans la circulation systémique à partir du site d'administration. Lorsqu'il est administré par voie orale, le PA doit traverser plusieurs membranes.

### **I.5.2 Distribution**

Elle implique le transfert du PA entre le sang et les différents organes du corps. Dans la circulation systémique, le PA peut se lier de manière plus ou moins réversible aux protéines plasmatiques et diffuser dans certains organes contenant ou non des récepteurs pharmacologiques.

### **I.5.3 Métabolisme**

C'est la conversion du PA en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs. De nombreux organes peuvent être impliqués dans ces transformations (reins, poumons...) et le foie reste le principal organe impliqué dans le métabolisme des PA.

### **I.5.4 Elimination**

Le PA est éliminé de l'organisme dans des proportions variables, soit sous forme inchangée, soit sous forme d'un ou plusieurs métabolites (généralement inactifs). Il existe de nombreuses voies d'élimination : urinaire, biliaire, respiratoire (par l'air expiré), cutanée (par la sueur), salivaire ou dans le lait maternel.

## **I.6 Phase pharmacodynamique**

La phase pharmacodynamique correspond à l'étude des effets biologiques et pharmacologiques des PA et de leur mécanisme d'action, elle résulte de l'interaction du PA avec sa cible.

## **I.7 Antibiotiques**

Le terme antibiotique (ATB) fait référence à une substance d'origine naturelle ou synthétique utilisée contre les infections bactériennes. Il est capable de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'empêcher leur prolifération (effet bactériostatique) [4].

### I.7.1 Classification des ATB

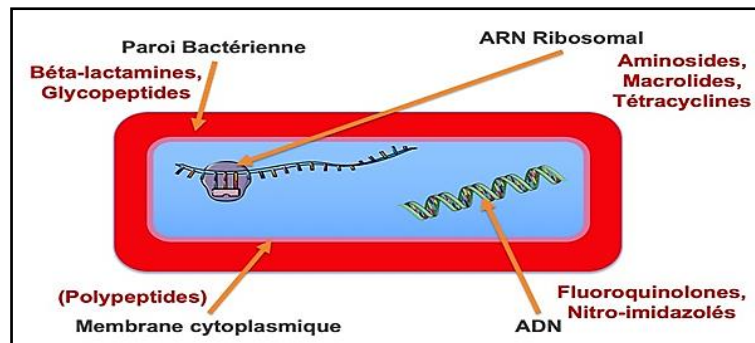
Il existe plusieurs familles d'ATB selon leurs modes d'action ou leurs structures moléculaires qui sont présentées dans le tableau ci-dessous [2] :

**Tableau I.2 : Classification des ATB**

Familles des ATB	Exemples
Glycopeptides	Vancomycine / Teicoplanine
Quinolones	Péfloxacine / Acide oxolinique
Aminosides	Streptomycine / Gentamicine
Oxazolidinones	Linézolide
Sulfamides	Sulfaméthizole / Sulfaguanidine
$\beta$ - lactamines	Amoxicilline / Ampicilline

### I.7.2 Mode d'action

Les ATB peuvent affecter la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique, l'ADN, la synthèse protéique et le métabolisme intermédiaire comme montré ci-dessous [5].



**Figure I.2 : Mécanismes d'action d'ATB.**

### I.7.3 Fluméquine (FLU)

La fluméquine est un agent bactéricide de synthèse de la famille des quinolones. Elle est indiquée dans le cas des cystite (infections urinaires) non compliquées ou celles aiguës récidivantes de l'adulte [6].

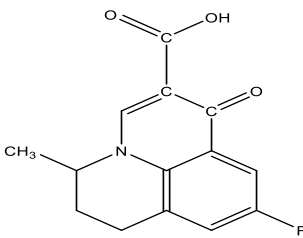
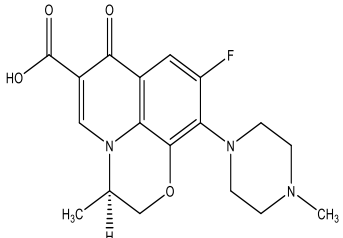
### I.7.4 Ofloxacin (OFL)

Ce médicament est un antibiotique de la famille des quinolones (également appelées fluoroquinolones). Du fait de l'apparition de résistance à cette famille d'antibiotiques et d'un risque d'effets indésirables graves et durables, l'utilisation des fluoroquinolones est

habituellement réservée au traitement des infections sévères pour lesquelles d'autres antibiotiques ne sont pas appropriés ou ne peuvent pas être utilisés [7].

Les différentes caractéristiques physico-chimiques des deux ATB sont récapitulés dans le tableau suivant :

**Tableau I.3 : Caractéristiques physico-chimiques de l'OFL et FLU**

	Fluméquine	Ofloxacin
<b>Structure chimique</b>		
<b>Formule chimique</b>	$C_{14}H_{12}FNO_3$	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$
<b>Masse molaire (g. mol<sup>-1</sup>)</b>	261,2	361,37
<b>pKa</b>	7,7	8.11
<b>Solubilité</b>	Solvant organique	Eau
<b>Longueurs d'onde (nm)</b>	325	289
<b>Métabolisme</b>	Hépatique	Hépatique
<b>Demi vie d'élimination</b>	2 heures	9 heures
<b>Mode d'action</b>	Inhibition enzymatique	Tue les bactéries

## I.8 Biopolymère

### I.8.1 Définition

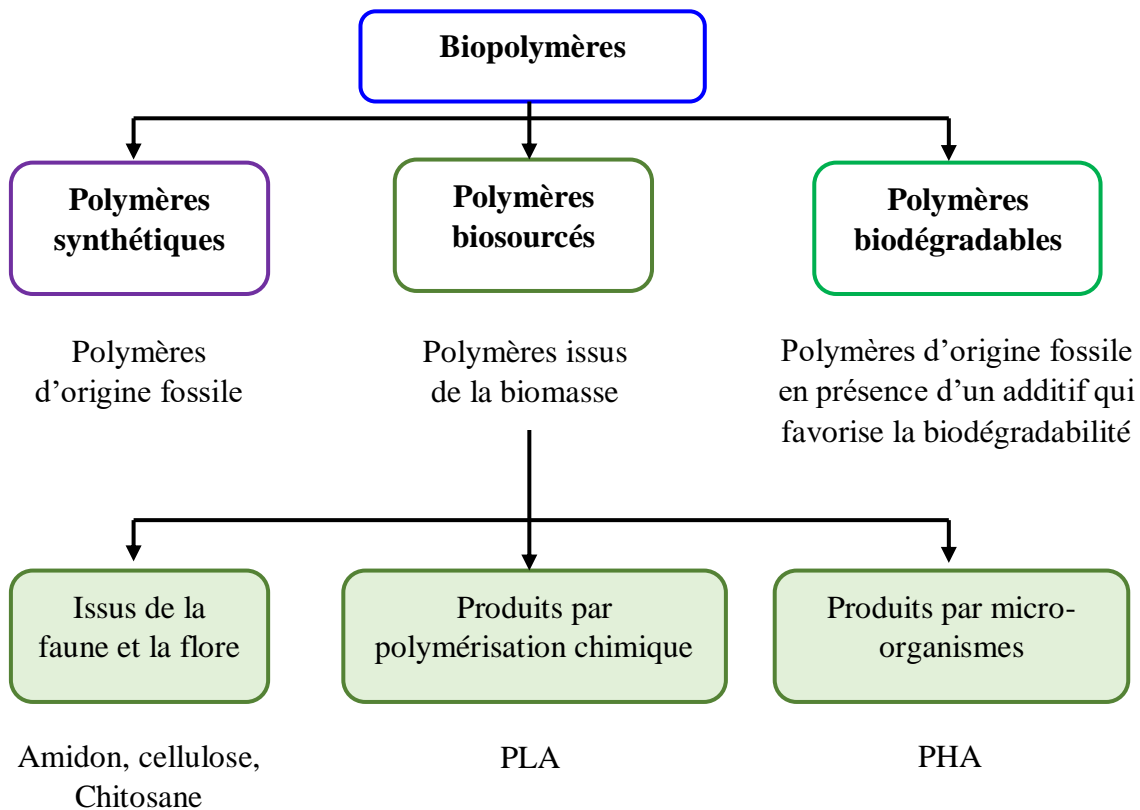
Les biopolymères, selon l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (UIPAC), se définissent comme étant des bio-macromolécules synthétisées par des organismes vivants et selon l'Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME), ce sont des polymères naturels issus de ressources renouvelables : plantes, algues ou animaux. Ils peuvent être obtenus également par des procédés industriels et/ou de synthèse (polymérisation), à partir de monomères naturels ou identiques aux naturels [8].

### I.8.2 Classification des biopolymères

Les biopolymères peuvent être classés selon leurs origines en trois familles :

- Biopolymères synthétisés à partir de bio-monomères issus de ressources renouvelables.
- Biopolymères produits par des micro-organismes.
- Biopolymères extraits de la biomasse comme les polysaccharides et les protéines.

Cette classification est illustrée dans la figure :



**Figure I.3** : Classification des biopolymères [9].

### I.8.3 Applications des biopolymères

Ils sont utilisés dans différentes applications tels que :

- **Emballages alimentaires et biodégradables** : Les biopolymères peuvent être utilisés pour fabriquer des emballages alimentaires biodégradables et compostables, réduisant ainsi la dépendance aux plastiques traditionnels.
- **Produits pharmaceutiques** : Les biopolymères sont utilisés dans la formulation de médicaments, notamment comme excipients dans les comprimés et les gélules, ainsi que dans les systèmes de libération contrôlée de médicaments.
- **Produits cosmétiques** : Les biopolymères peuvent être utilisés dans les produits cosmétiques, tels que les crèmes et les lotions, pour fournir des propriétés de texture et de viscosité, ainsi que pour encapsuler des ingrédients actifs.

## I.9 Alginate de sodium

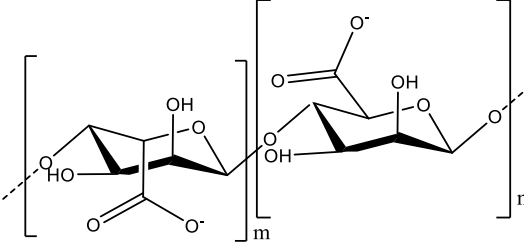
### I.9.1 Définition

L'alginate est un polysaccharide naturel extrait des algues brunes et de certaines bactéries et plusieurs espèces du genre *Pseudomonas*. L'alginate a été utilisé avec succès depuis de nombreuses années, sous forme d'alginate de sodium, dans l'industrie alimentaire comme agent épaississant, gélifiant et aussi comme stabilisateur colloïdale. Il est bon marché, non-toxique et biocompatible [10].

### I.9.2 Propriétés physico-chimiques

L'alginate de sodium est une poudre blanche ou brun-jaune pâle possédant les caractéristiques physico-chimiques qui sont regroupées dans le tableau I.4 :

**Tableau I.4 : Propriétés physico-chimiques d'alginate de sodium**

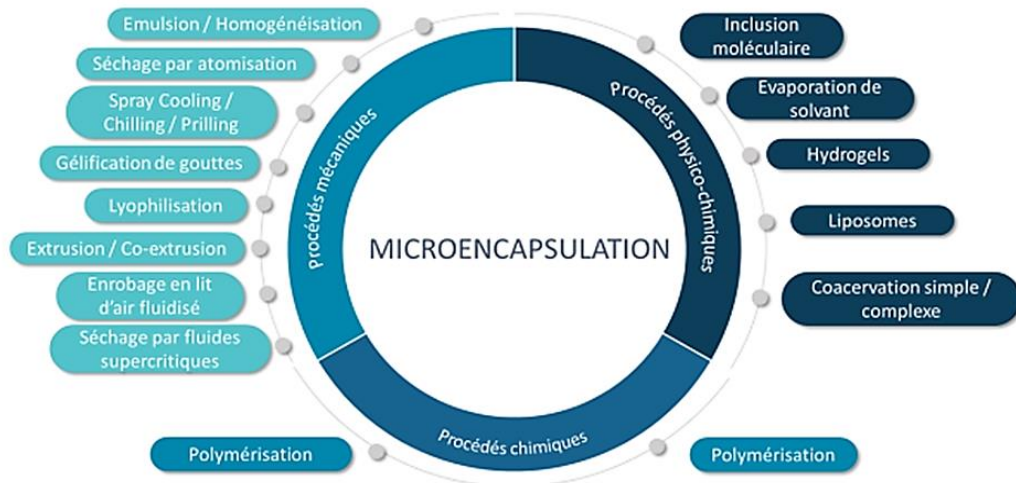
<b>Structure chimique</b>	
<b>Formule chimique</b>	$(C_6H_7NaO_6)_n$
<b>Masse molaire (g. mol<sup>-1</sup>)</b>	198,11

## I.10 Encapsulation

L'encapsulation est une technique qui consiste à piéger ou enrober une substance ou un mélange de substances spécifiques à l'aide de matériaux adaptés. Les substances à encapsuler peuvent être liquides, solides ou gazeuses. Ce sont souvent des principes actifs sensibles ou instables à certains facteurs environnementaux ayant une action ciblée (vectorisation), ou bien des substances dont on souhaite modifier l'état (transformation d'un liquide en solide) [11].

### I.10.1 Technique d'encapsulation

Plusieurs classifications ont permis de rassembler les différentes techniques d'encapsulation en fonction de leur application, de leur rendement énergétique ou de l'utilisation de solvants organiques. La classification des techniques d'encapsulation la plus répandue distingue trois procédés différents : les procédés mécaniques, chimiques et physico-chimiques (Figure I.4)

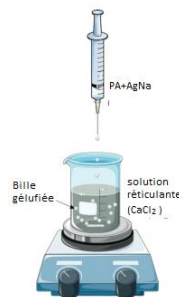


**Figure I.4** : Classification des procédés de la micro-encapsulation [12].

### I.10.2 Gélification de goutte

La gélification de gouttes est basée sur la formulation d'une solution aqueuse, émulsion ou dispersion contenant une substance active et un biopolymère capable de former un gel sous l'effet de la température, d'une modification du pH ou par l'addition d'ions chélateurs.

La gélation ionique permet la réticulation de poly électrolyte en présence d'ions multivalents comme  $\text{Ca}^{2+}$ . Cette méthode peut être appliquée pour des procédés d'extrusion ou d'émulsification/gélation. Dans le cas de l'extrusion, la méthode consiste à produire des billes d'alginate dans un bain de chlorure de calcium. Ces gouttes se gélifient pour former des microparticules de gel sphériques (Figure I.5) [9].



**Figure I.5** : Procédé de gélification de goutte.

### I.10.3 Micro-encapsulation dans le domaine pharmaceutique

Dans le domaine pharmaceutique, des microcapsules contenant des médicaments sont utilisées par voie orale ou par injection interne dans le muscle. Les microcapsules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du PA. Les microcapsules sont véhiculées dans le corps. Puis la dispersion et l'infiltration du médicament vers l'endroit ciblé,

une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement des effets de médicament.

### I.11 Capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacités variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif destinée à la forme orale.

Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou pâteux. Il est constitué d'un ou de plusieurs principes actifs additionnés ou non d'excipients. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs ; il en résulte la libération du contenu.

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées : les capsules à enveloppe dure ou gélules, les capsules à enveloppe molle, les capsules gastro-résistantes, les capsules à libération modifiée, les cachets ou capsules amylacées.

Des fabricants spécialisés fournissent aux pharmaciens et chercheurs des capsules vides de 8 calibres différents dont la contenance va de 1,36 ml à 0,13 ml selon la figure I.6 [13].

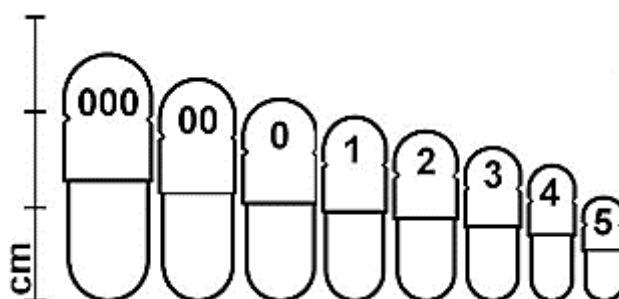


Figure I.6 : Différentes tailles de gélules.

# **Partie expérimentale**

## II Objectif de travail

Cette étude a été réalisée au laboratoire pédagogique de génie des procédés à l'université Amar Telidji de Laghouat dont l'objectif principal est d'encapsuler deux antibiotiques (ofloxacin et fluméquine) qui sont des principes actifs dans des microsphères à base d'un biopolymère utilisé dans l'industrie pharmaceutique appelé Alginate de sodium.

Les recherches réalisées visent à atteindre les objectifs suivants :

- Application de la synthèse par extrusion suivie par gélification externe.
- Étude de la cinétique de libération de l'ofloxacin et le fluméquine à partir de billes d'alginate ainsi que les différents modèles cinétiques.

A cet effet nous décrivons les produits et matériels utilisés ainsi que les méthodes suivies lors du processus expérimental.

### II.1 Produits

- Fluméquine > 95% (**Gerda**)
- Ofloxacin 98,8% (**Sanofi-Aventis**)
- Alginate de sodium pur (**Sigma-Aldrich**)
- Di-sodium tétraborate deca-hydraté  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$  (**Biochem Chemopharma**)
- Silice
- Méthanol 98,5% (**VWR Chemicals**)
- Chlorure de calcium  $\text{CaCl}_2$  > 99% (**Sigma-Aldrich**)
- Acide chlorhydrique HCl 37% (**Fluka**)
- Chlorure de sodium NaCl > 99% (**Fluka**)
- Capsules commerciales.

### II.2 Matériels

- Balance électrique (**SCALTEC**)
- Agitateur magnétique (**JK-LABORTECHNIK**)
- Spectrophotomètre UV-Visible (**OPTIZEN 2120 UV**)
- Thermomètre (**UNI-T A61**)
- Micropipette (**C. LABO**)
- pH mètre (**ADWA AD1030**)
- Gélulier
- Verrerie courante de laboratoire.

### II.3 Analyse par spectrophotomètre d'absorption UV-visible

Le spectrophotomètre est un appareil permettant de mesurer l'absorbance d'une solution pour différentes longueurs d'ondes, en faisant passer un rayon d'une longueur d'onde choisie à travers une cuve contenant la solution à étudier.

La solution absorbe plus ou moins le rayon lumineux et on définit alors l'absorbance pour cette longueur d'onde. La loi de Beer-Lambert sert à établir une relation entre l'absorbance, l'épaisseur de la cuve et la concentration des espèces absorbantes :

$$A = \varepsilon \cdot l \cdot C = \frac{I}{I_0} \quad \text{Equation II. 1}$$

Avec :

**A** : Absorbance

**$\varepsilon$**  : Coefficient d'extinction ( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$ )

**C** : Concentration ( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )

**l** : Epaisseur de la cuve (cm)

**$I_0$**  : Intensité de l'énergie d'irradiation arrivant sur l'échantillon (lumière incidente)

**I** : Intensité de la radiation qui à traverser l'échantillon (lumière transmise)

### II.4 Facteurs influençant les transferts de matière

L'agitation magnétique est l'un des paramètres importants pour obtenir l'homogénéité de la température et de la composition du milieu d'étude. Elle est maintenue constante à 250  $\text{tr} \cdot \text{min}^{-1}$  pendant toute la durée de la manipulation.

La température du milieu intervient dans la solubilité du PA et lui facilite la diffusion. Elle est maintenue à 37°C pour simuler la température du corps humain.

La nature du milieu et l'existence de plusieurs pH le long du tractus digestif à une influence très importante et directe sur la diffusion et sur la solubilité du PA.

Nous avons envisagé de suivre la méthode « non sink », c'est-à-dire le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience donc la concentration du principe actif croit au cours du temps.

---

## II.5 Préparation des matrices de libération de PA

### II.5.1 Billes de PA et alginate de sodium

Des microparticules d'alginate de sodium ont été préparées par la méthode de gélification de gouttes. Elles résultent de la réticulation de l'alginate de sodium par des ions de calcium. Les paramètres de formulation des billes ont été déterminés, à savoir la concentration en polymère, la concentration de l'agent réticulant, la distance entre la pointe de l'aiguille et la surface du bain gélifiant, le temps de maturation et le mode de séchage.

- **Préparation de la solution (S1) d'alginate de sodium et le PA**

Dans cette étape, 0.4g d'alginate de sodium en poudre est ajouté à 20 ml eau distillée, le tout est mis sous agitation, ensuite nous ajoutons 0.2g du principe actif et on continue à agiter pendant 2 heures à une température de 40°C jusqu'à obtenir un gel bien homogène.

- **Préparation des billes de PA encapsulées par l'alginate de sodium**

La solution (S1) est introduite goutte à goutte à l'aide d'une seringue dans une solution de chlorure de calcium  $\text{CaCl}_2$  à 4% sous agitation et de 25cm de hauteur de chute, la réaction entre les billes et la solution de  $\text{CaCl}_2$  permet de figer de forme sphérique au sein de solution.

Le mélange (billes alginate de Na/ PA et solution de  $\text{CaCl}_2$ ) est laissé en repos pour un temps de maturation de 2 heures (gélification complète). Les billes sont ensuite filtrées et lavées à l'eau distillée et enfin séchées à l'air.

Le schéma cité dans la figure II.1 récapitule les différentes étapes de la préparation des billes PA/ alginate de sodium [14].

### II.5.2 Capsules

Nous avons utilisé des capsules commerciales vides de taille 0 (volume 0,68 ml) et afin de les remplir, nous avons mélangé le PA (FLU) et l'excipient (Silice) dans un mortier avec un léger broyage pour avoir un mélange homogène.

Le corps de la capsule est placé dans le gélulier manuel -que nous avons réalisé- rempli du mélange (PA + excipient), ensuite on met la tête pour fermer les capsules [15].

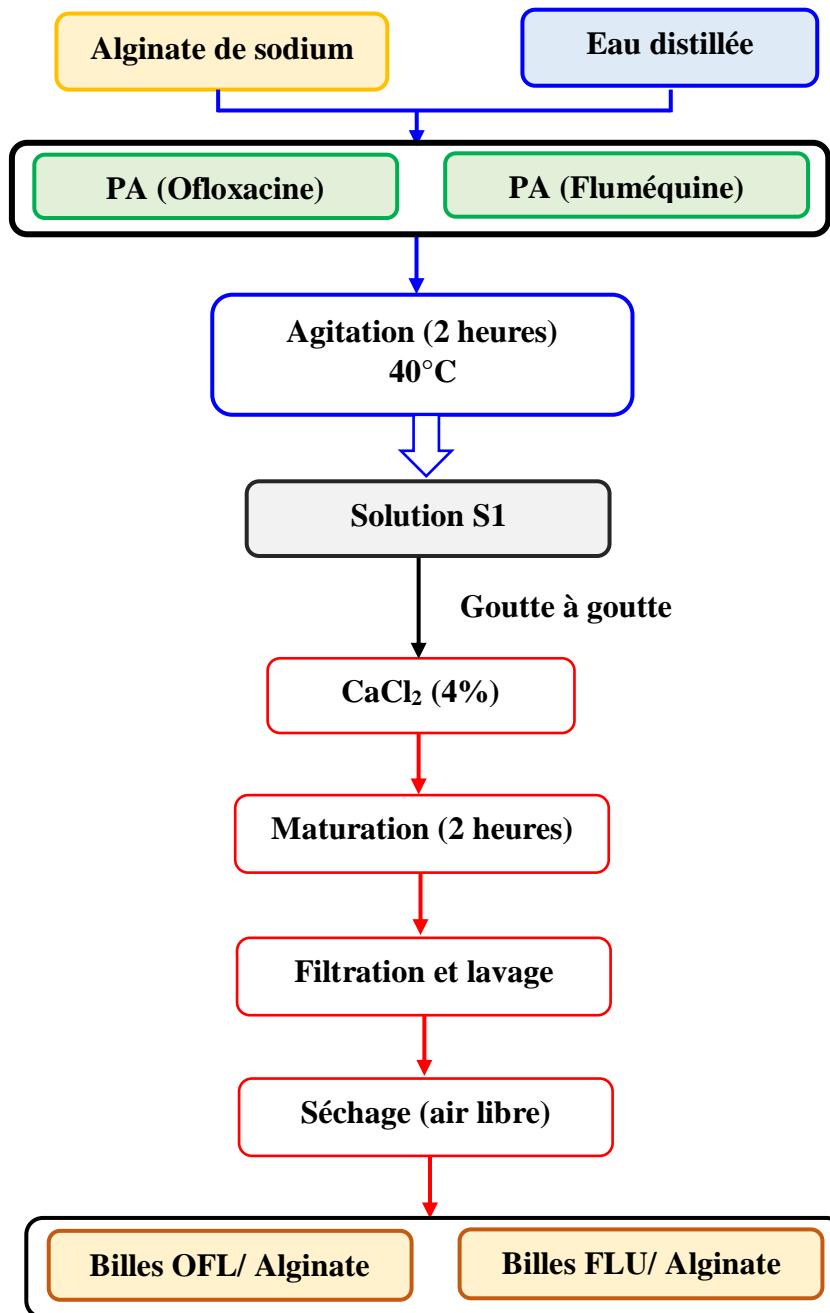


Figure II.1 : Différentes étapes de la préparation des billes PA/ alginate de sodium.

## II.6 Milieux simulés

### II.6.1 Fluide gastrique simulé SGF (pH=1,2)

Pour simuler la sécrétion gastrique de HCl arrivant dans l'estomac au cours de la digestion, nous avons préparé le fluide gastrique simulé (SGF) en mélangeant 2g de chlorure de sodium NaCl et 7 ml d'acide chlorhydrique HCl dans 1000 ml d'eau distillée [13].

### II.6.2 Fluide intestinal simulé (pH=8,05)

Le liquide intestinal simulé a été préparé par une méthode similaire, 200 ml de HCl (0,1N) et 500 ml de borax (0,025M) ont été dissous dans 1 000 ml d'eau distillée [13].

## II.7 Taux d'encapsulation

Le taux d'encapsulation (ou la teneur en matière active) peut être très élevée dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90 % (rapport massique). Comparés à ceux rencontrés dans les microsphères qui sont plus faibles, de l'ordre de 20 à 35 % [16].

$$\text{Taux d'encapsulation} = \frac{\text{masse de PA (g)}}{\text{masse de microcapsules}} \cdot 100 \quad \text{Equation II. 2}$$

## II.8 Rendement de libération

Le rendement de libération peut être calculé en utilisant l'équation suivante :

$$R(\%) = \frac{(C_0 - C_e)}{C_0} \cdot 100 \quad \text{Equation II. 3}$$

$C_0$  et  $C_e$  sont les concentrations initiales et à l'équilibre respectivement ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

## II.9 Modèles de libération des PA

### II.9.1 Modèle de libération d'ordre zéro

En forme simple, la libération d'ordre zéro est mathématiquement représentée comme [17] :

$$C = C_0 + K_0 t \quad \text{Equation II. 4}$$

$C$  = Concentration de médicament libéré après la dissolution de médicament ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

$K_0$  = Constante de libération d'ordre zéro ( $\text{min}^{-1}$ ).

### II.9.2 Modèle du premier ordre

La cinétique de libération des médicaments selon le premier ordre est exprimée par la relation suivante [18] :

$$\text{Ln } C = K_1 \cdot t \quad \text{Equation II. 5}$$

$K_1$  : Constante de vitesse du premier ordre ( $\text{min}^{-1}$ ).

### II.9.3 Modèle de Higuchi

Le modèle de Higuchi est applicable en considérant que le gonflement ou la dissolution du polymère est négligeable au cours de l'essai ainsi que la diffusion des PA de la matrice vers le milieu de dissolution est constante et dominante. Le taux de libération est exprimé par l'équation suivante [19]:

$$\frac{C_t}{C_\infty} = K_H \cdot t^{1/2} \quad \text{Equation II. 6}$$

$C_t / C_\infty$  : Fraction de médicament libéré à l'instant t.

$K_H$  : Constante de Higuchi ( $\text{min}^{-1/2}$ ).

### II.9.4 Modèle de Korsmeyer-Peppas

Pour décrire la libération des médicaments à partir du biopolymère, Korsmeyer a développé une équation semi-empirique tel que [20] :

$$\text{Ln} \frac{C_t}{C_\infty} = n \text{Ln} t + \text{Ln} K_K \quad \text{Equation II. 7}$$

$n$  : Exposant de la libération.

$K_K$  : Constante structurelle et géométrique caractéristique du système d'incorporation.

# **Résultats et discussions**

### III Etablissement des courbes d'étalonnage

Dans le but de déterminer le domaine de linéarité et tracer les courbes d'étalonnage des deux principes actifs et qui obéissent à la loi de Beer-Lambert, nous avons préparé plusieurs solutions filles de concentrations différentes variant de 0,1 mg. L<sup>-1</sup> à 1 mg. L<sup>-1</sup>.

Les absorbances des solutions sont mesurées à des longueurs d'onde égales à 325 nm et 289 nm pour la fluméquine et ofloxacin respectivement. Les courbes d'étalonnage représentant les absorbances en fonction des concentrations initiales des deux principes actifs sont établis et les résultats obtenus sont représentés sur la figure suivante :

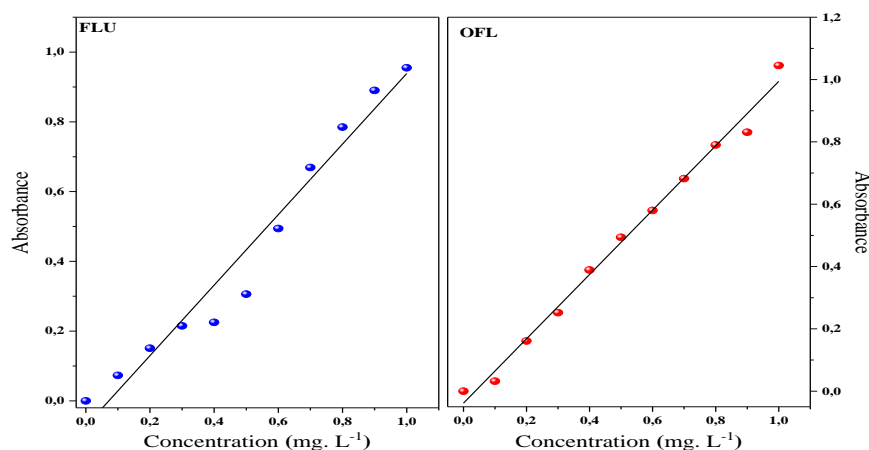


Figure III.1 : Courbes d'étalonnage (a) FLU, (b) OFL

Selon la figure III.1, on observe une corrélation positive entre les absorbances de ces deux antibiotiques et leurs concentrations initiales avec des coefficients de corrélation R<sup>2</sup> égaux à 0,963 et 0,992 pour FLU et OFL respectivement. Cela suggère que le domaine de travail sélectionné respecte les limites relatives à la loi de Beer-Lambert. Les caractéristiques de la régression linéaire des deux ATB sont résumées dans le tableau III.1 :

Tableau III.1 : Caractéristiques de la régression linéaire des deux ATB

ATB	Equation	Coefficient de corrélation
Fluméquine	y=1,011x-0,0725	0,963
Ofloxacin	y=1,033x-0,0385	0,992

#### III.1.1 Etude de libération *in vitro* des PA encapsulé dans l'alginate de sodium

Cette expérience consiste à étudier la vitesse de libération de fluméquine et d'ofloxacin enrobés dans des billes d'alginate de sodium en tant qu'agent protecteur dans des conditions biomimétiques (imitant les conditions physiologiques gastriques). La libération a été effectuée

en réacteur discontinu (des flacons fermés avec du para film) dans trois milieux de pH différentes : SGF (simulant le fluide gastrique), SIF (simulant le fluide intestinal) et H<sub>2</sub>O (comme milieu neutre).

Il est essentiel d'analyser la cinétique de libération afin de déterminer le temps requis pour atteindre l'équilibre et évaluer le pourcentage d'antibiotique libéré à partir des billes en fonction du temps. Nous avons étudié la vitesse de libération de (FLU et OFL) pour une masse de billes de 0,5 g dans une solution de 50 ml.

### III.1.2 . Cinétique de libération des PA dans SGF, SIF et H<sub>2</sub>O

L'analyse de l'impact du temps de contact ou de la cinétique de libération permet d'évaluer le temps requis pour rétablir l'équilibre à température ambiante et au pH de la solution. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure III.2 :

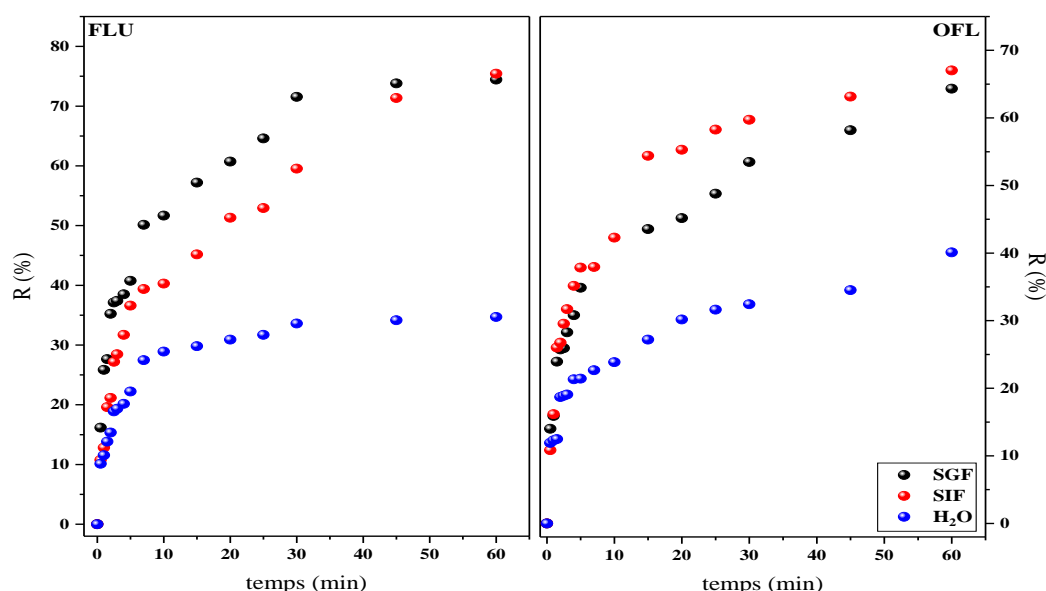


Figure III.2: Cinétiques de libération du FLU et OFL.

Les courbes représentent l'évolution du pourcentage de libération des deux antibiotiques en fonction du temps au différents milieux simulés.

- Pour la fluméquine

En milieu SGF et à la première minute de l'expérience, on remarque que le pourcentage de libération était de l'ordre de **25,84%**, en revanche, dans le SIF et H<sub>2</sub>O, les pourcentages étaient faibles de l'ordre de **12,83 %** et **11,56 %** respectivement.

Au bout de 5 minutes, les pourcentages d'élimination augmentent encore dans les trois milieux pour atteindre **40,74%**, **36,59%** et **22,22%** pour SGF, SIF et H<sub>2</sub>O respectivement.

Au fil du temps et après 30 minutes, nous constatons que les pourcentages ont augmenté de manière significative, surtout dans le milieu SGF, où il était égal à **71,55%**, tandis que dans le milieu SIF, était de l'ordre de **59,54%**, par contre un faible pourcentage est remarqué dans le milieu neutre (H<sub>2</sub>O) qui ne dépasse pas **33,61%**.

- Pour l'ofloxacine

De la même façon, l'évolution du pourcentage de libération de l'ofloxacine dans divers pH est illustrée par la figure ci-dessus. Dans le système gastrique, le pourcentage était égal à **15,90%** à la première minute de la manipulation, il était pratiquement équivalent à **16,17 %** pour le milieu intestinal mais pour le milieu neutre, il était seulement de l'ordre de **12,29 %**. Une légère augmentation des pourcentages est observée après 5 minutes dans les trois milieux. Avec le temps et après 30 minutes, nous remarquons que les pourcentages ont augmenté considérablement, en particulier dans le milieu intestinal et gastrique, où ils étaient de l'ordre de **59,72%**, et **53,48%** de suite, mais ce n'est pas le cas dans le milieu neutre, étant donné que le taux atteint seulement **32,43%**.

Pour confirmer les résultats obtenus précédemment, nous avons procédé au calcul de la surface sous la courbe (SSC) de la libération des deux ATB dans les différents milieux, les résultats obtenus sont présentés sur la figure III.3.

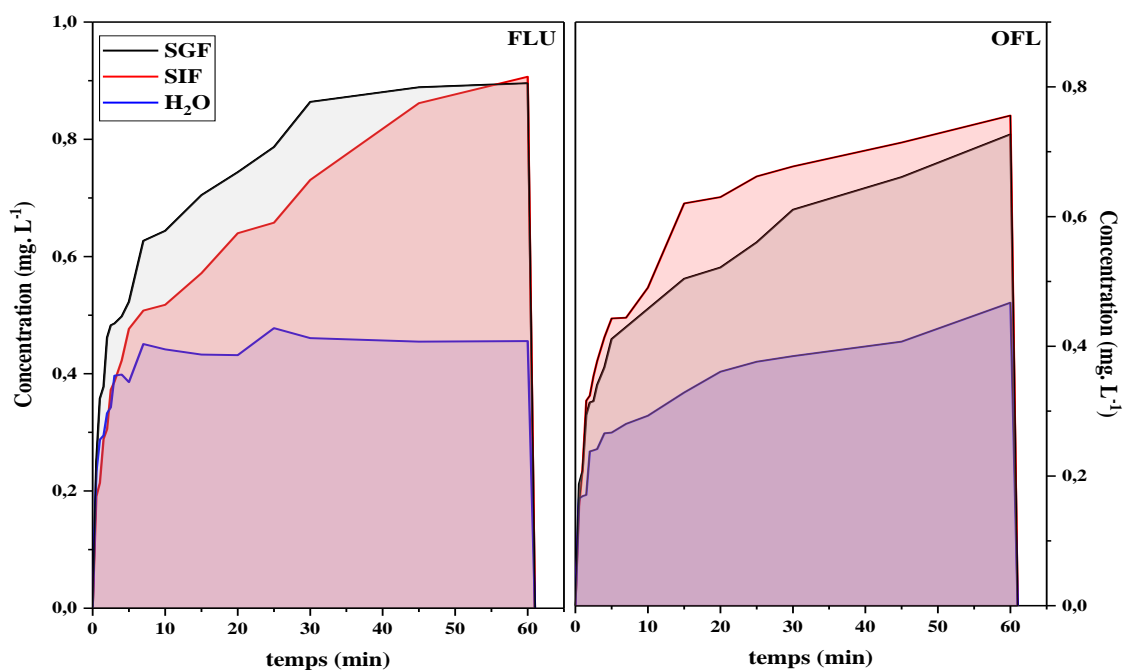


Figure III.3 : Surface sous la courbe du FLU et OFL.

A partir des graphiques précédents, où nous avons tracé la concentration libérée en fonction du temps, nous avons pu regrouper les valeurs de SSC des deux ATB dans chaque milieu dans le Tableau III.2.

**Tableau III.2 : Valeurs de SSC des deux ATB dans différents milieux**

SSC (mg. min. L <sup>-1</sup> )	H <sub>2</sub> O	SGF	SIF
<b>FLU</b>	26,469	46,614	41,832
<b>OFL</b>	22,002	34,203	37,380

D'après la figure III.3 et le tableau III.2, nous observons que la SSC dans le cas de la fluméquine augmente en passant du milieu neutre avec une valeur de 26,469 mg. min. L<sup>-1</sup> au SIF (41,832 mg. min. L<sup>-1</sup>) en arrivant au SGF avec un maximum de libération de l'ordre de 46,614 mg. min. L<sup>-1</sup>.

Pour le 2<sup>e</sup> antibiotique (OFL), toujours le minimum de libération est observé avec la plus petite SSC en milieu neutre qui est égale à 22,002 mg. min. L<sup>-1</sup> en passant au milieu acide avec une valeur de 34,203 mg. min. L<sup>-1</sup> et le maximum est observé au SIF (37,380 mg. min. L<sup>-1</sup>).

On peut remarquer aussi que la fluméquine se libère beaucoup plus que l'ofloxacine et ceci dans les trois milieux étudiés, ceci confirme les résultats obtenus précédemment dans le cas de la cinétique de libération.

### III.2 Modélisation de la libération des ATB dans les milieux SIF, SGF, H<sub>2</sub>O

Dans la littérature, de nombreux modèles empiriques sont décrits pour expliquer le processus de transfert de masse. Dans notre étude et pour décrire, identifier et interpréter le mécanisme de libération du (FLU, OFL) à partir des formulations réalisées, quatre modèles empiriques sont choisis à savoir : **ordre zéro**, **premier ordre**, modèle de **Higuchi** et modèle de **Korsmeyer-Peppas**. Ainsi, le choix du meilleur modèle est basé sur la valeur de R<sup>2</sup>, coefficient de régression obtenu après traçage des résultats expérimentaux.

#### III.2.1 Milieu simulé gastrique SGF

Les différents modèles de la libération de la fluméquine et l'ofloxacine respectivement à partir des billes d'alginate de sodium dans le milieu gastrique sont représentés sur les figures III.4 et III.5.

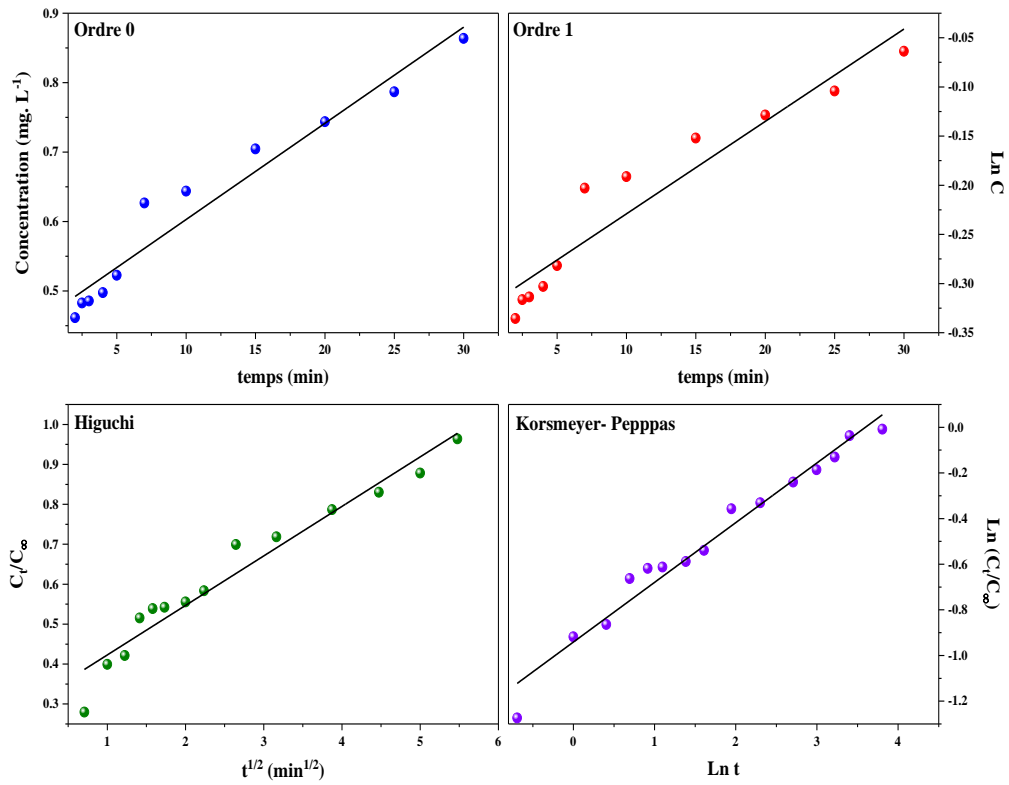


Figure III.4 : Modèles de libération de FLU dans SGF.

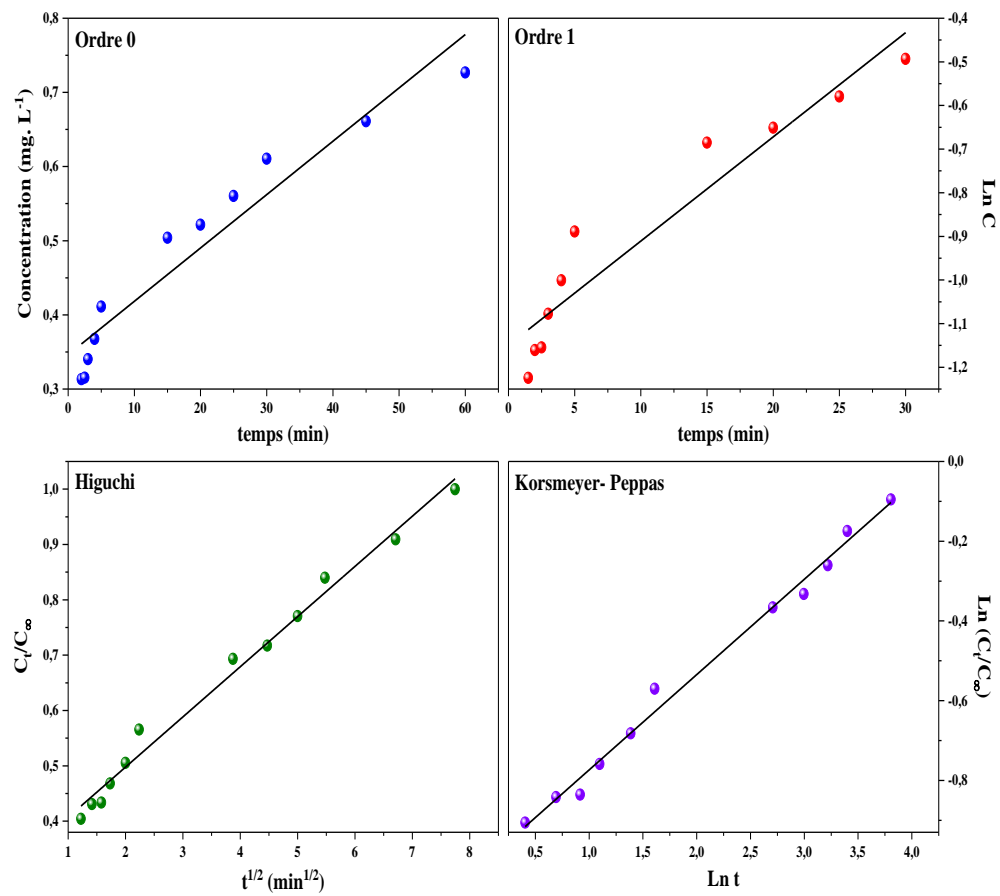


Figure III.5: Modèles de libération de l'OFL dans SGF.

A partir des graphiques tracés précédemment, nous avons regroupé les coefficients de régression ainsi que les constantes des vitesses des modèles dans le tableau III.3.

**Tableau III.3:** Constantes de vitesse et coefficients de corrélation des deux ATB dans le SGF

Modèles cinétiques		FLU	OFL
Ordre 0	$K_0$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0,0139	0,007
	$R^2$	<b>0,940</b>	<b>0,924</b>
Ordre 1	$K_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0,0094	0,0239
	$R^2$	<b>0,914</b>	<b>0,910</b>
Higuchi	$K_H$ ( $\text{min}^{-1/2}$ )	0,124	0,091
	$R^2$	<b>0,950</b>	<b>0,988</b>
Korsmeyer- Peppas	$K_K$	0,3902	0,3632
	n	0,262	0,239
	$R^2$	<b>0,969</b>	<b>0,991</b>

D'après le tableau III.3, on peut conclure que la libération de FLU et OFL à partir des billes d'alginate de sodium dans le pH=1,2 est représentée par les modèles de Higuchi et Korsmeyer- Peppas, ces derniers montrent des coefficients de régression supérieurs par rapport aux autres modèles ( $0,950 > R^2 > 0,988$ ) pour Higuchi et ( $0,969 > R^2 > 0,991$ ) pour K-P. Donc on peut dire que la libération des deux PA est gouvernée par un mécanisme diffusionnel.

Les constantes de dissolution extraites à partir des tracés des droites concernant les résultats de modèle de Higuchi pour le pH =1,2 sont  $0,124 \text{ min}^{-1/2}$  et  $0,091 \text{ min}^{-1/2}$  pour FLU et OFL respectivement. Ces résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux montrés dans les Figure III.4 et Figure III.5.

En appliquant le modèle Korsmeyer-Peppas, le type de diffusion a pu être identifié sur la base de la valeur de l'exposant « n ». À partir des résultats cinétiques, cet exposant varie de 0,239 à 0,262 (Tableau III.3). Donc la diffusion des deux PA se fait selon un mécanisme quasi-Fickien puisque la valeur de n est inférieure à 0,5 [21].

### III.2.2 Milieu simulé intestinal SIF

Les figures III.6 et III.7 représentent les différents modèles de la libération de la fluméquine et l'ofloxacin respectivement à partir des billes d'alginate de sodium dans le milieu intestinal.

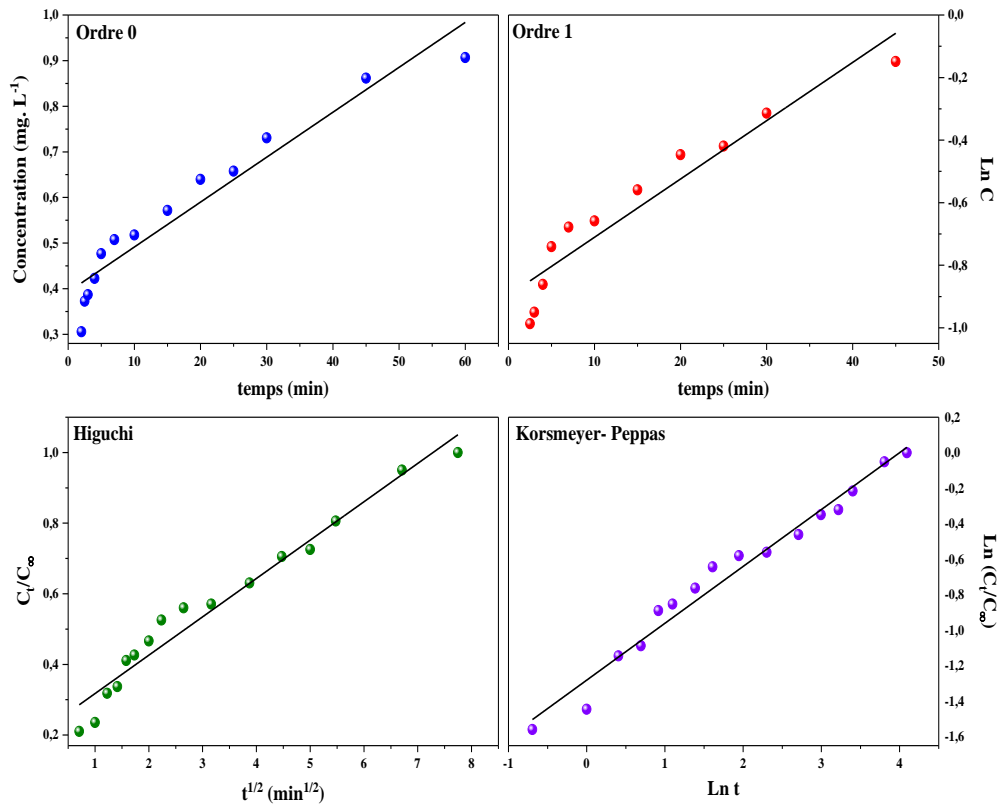


Figure III.6 : Modèles de libération de FLU dans SIF.

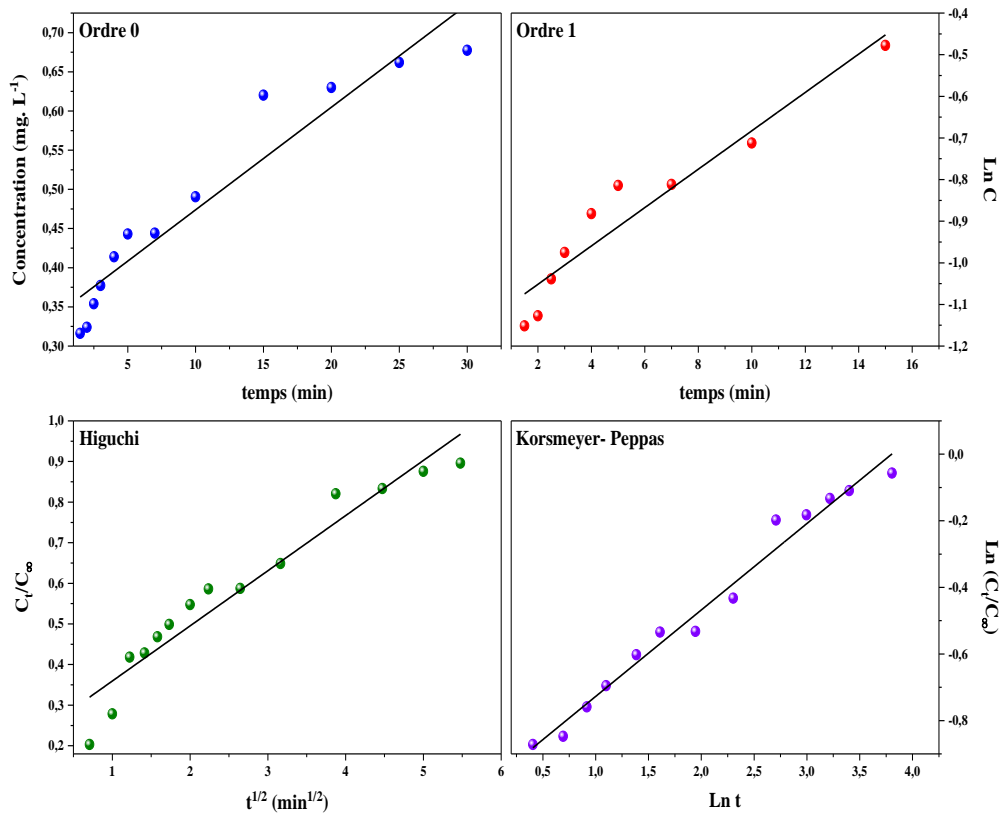


Figure III.7 : Modèles de libération de l'OFL dans SIF

Les coefficients de régression ainsi que les constantes des vitesses des modèles déduits à partir des graphiques des représentations linéaires sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.4:** Constantes de vitesse et coefficients de corrélation des deux ATB dans le SIF

Modèles cinétiques		FLU	OFL
Ordre 0	$K_0$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0,0099	0,0131
	$R^2$	<b>0,926</b>	<b>0,913</b>
Ordre 1	$K_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0,0186	0,0461
	$R^2$	<b>0,909</b>	<b>0,918</b>
Higuchi	$K_H$ ( $\text{min}^{-1/2}$ )	0,1086	0,1358
	$R^2$	<b>0,964</b>	<b>0,934</b>
Korsmeyer- Peppas	$K_K$	0,2777	0,3727
	$n$	0,3203	0,2596
	$R^2$	<b>0,974</b>	<b>0,981</b>

Les valeurs des constantes de libération de Higuchi  $K_H$  égales à 0,1086  $\text{min}^{-1/2}$  et 0,1358  $\text{min}^{-1/2}$  confirment les remarques antérieures sur la libération des principes actifs à partir des billes d'alginate de sodium.

Les résultats obtenus sont aussi tracés selon le modèle de Korsmeyer-Peppas afin de trouver la valeur de « n », qui détermine le mécanisme de la libération des deux ATB dans le milieu intestinal.

Pour les valeurs données par l'équation de Korsmeyer-Peppas, les constantes cinétiques  $K_K$  ne peuvent pas être comparées parce qu'elles dépendent de l'exposant « n ». Par ailleurs, selon la valeur de ce dernier qui est inférieure à 0,5 dans les deux cas, en conséquence, on peut spécifier le mécanisme de diffusion qu'il est du type diffusion Fickienne [22].

### III.2.3 Milieu neutre

Les figures III.8 et III.9 illustrent les différents modèles de la libération de la FLU et l'OFL respectivement à partir des billes d'alginate de sodium dans le milieu neutre.

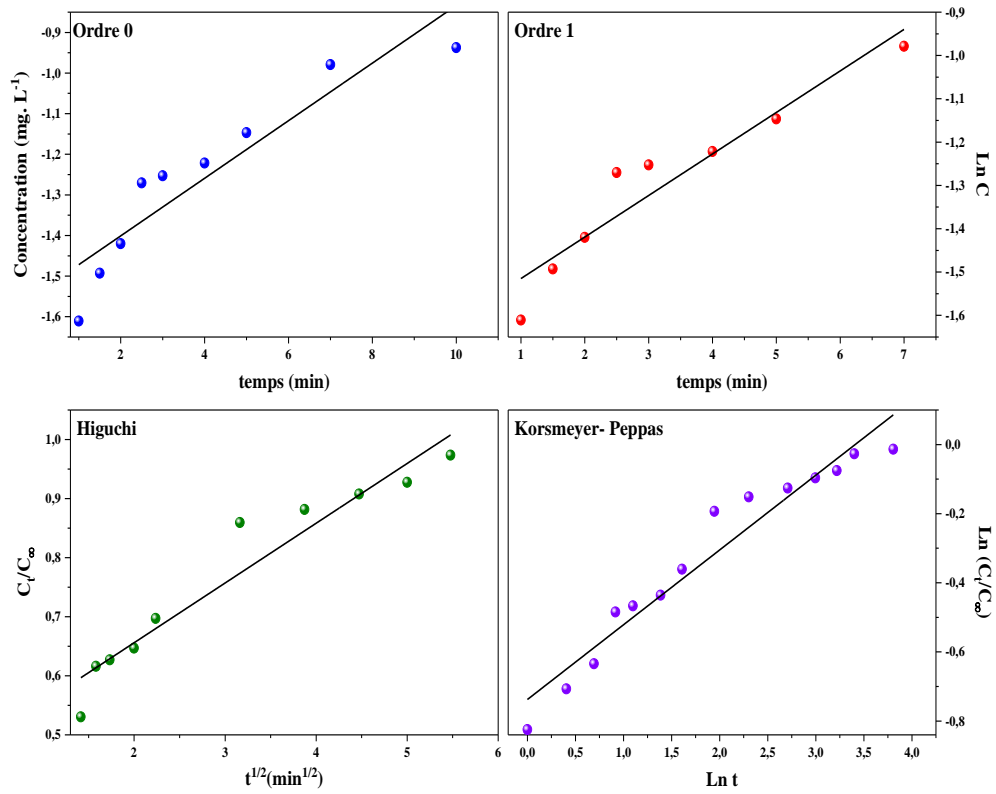


Figure III.8: Modèles de libération de FLU dans H<sub>2</sub>O.

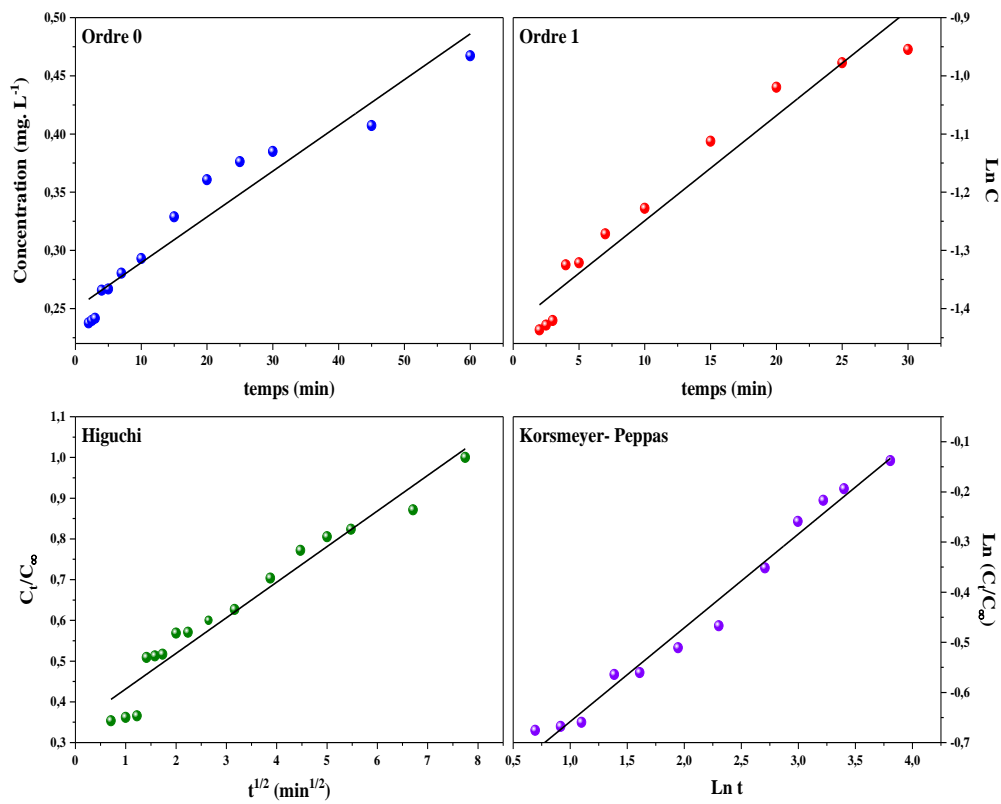


Figure III.9: Modèles de libération de l'OFL dans H<sub>2</sub>O.

A partir des représentations linéaires obtenues (Figure III.8 et III.9), nous avons pu calculer les constantes des vitesses de chaque modèle et déduire les coefficients de corrélation  $R^2$  qui sont récapitulé dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.5:** Constantes de vitesse et coefficients de corrélation des deux ATB dans le H<sub>2</sub>O

Modèles cinétiques		FLU	OFL
Ordre 0	$K_0$ (min <sup>-1</sup> )	0,0709	0,0039
	$R^2$	<b>0,859</b>	<b>0,932</b>
Ordre 1	$K_1$ (min <sup>-1</sup> )	0,0959	0,0181
	$R^2$	<b>0,906</b>	<b>0,947</b>
Higuchi	$K_H$ (min <sup>-1/2</sup> )	0,1012	0,0874
	$R^2$	<b>0,931</b>	<b>0,949</b>
Korsmeyer- Peppas	$K_K$	0,4782	0,4294
	n	0,2164	0,1871
	$R^2$	<b>0,943</b>	<b>0,981</b>

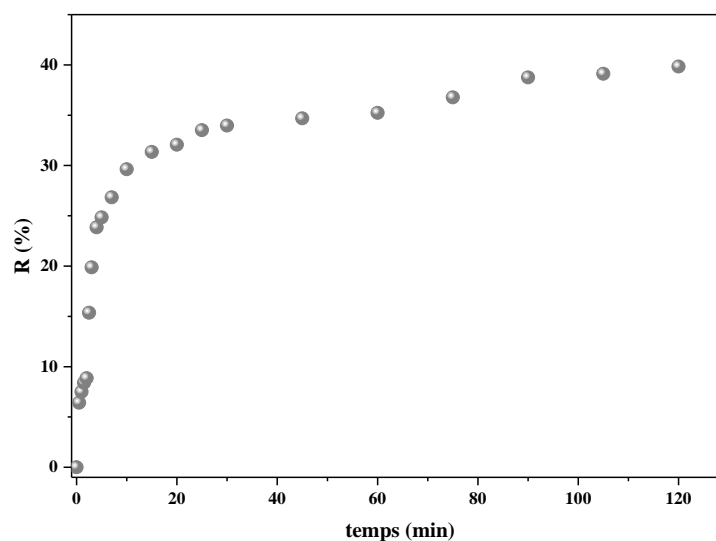
D'après le tableau III.5 et de la même façon, nous avons obtenus de bonnes corrélations comme l'indique les coefficients de régression regroupés ci-dessus et qui varient entre 0,931 et 0,949 pour ceux de Higuchi et de 0,943 à 0,981 pour ceux de Korsmeyer-Peppas

A partir des résultats de la modélisation selon Higuchi, les valeurs des constantes de dissolution varient comme suit : 0,1012 min<sup>-1/2</sup> pour la fluméquine et 0,0874 min<sup>-1/2</sup> pour celle en ofloxacin. L'effet du PA sur la dissolution est donc bien net.

Les résultats obtenus en appliquant le modèle Korsmeyer-Peppas ont permis de trouver la valeur de de l'exposant « n », ce dernier vari de 0,1871 à 0, 2164 (Tableau II.5). Donc la diffusion des deux PA se fait selon un mécanisme quasi-Fickien puisque la valeur de n est inférieure à 0,5 [23].

### III.3 Etude de libération *in vitro* de la FLU encapsulé dans des capsules

Il est important d'évaluer le taux de libération de la fluméquine libérée à partir des capsules en fonction du temps comme montré sur la figure III.10.



**Figure III.10:** Cinétique de libération de la FLU à partir des capsules.

D'après la Figure III.10, on observe que le pourcentage de la fluméquine libéré à partir des capsules dans le milieu neutre augmente en fonction du temps jusqu'à l'obtention d'un palier après 45 minutes de contact, au-delà de ce temps, le rendement de libération reste presque constant. Aussi la présence de deux étapes de libération du PA :

- Une première étape où la libération est très rapide pour les premières minutes de contact, environ **30%** au bout de **10** minutes.
- Une seconde étape, la libération du PA piégé devient lente avec un pourcentage maximal de l'ordre de **34,693 %** qui correspond à l'équilibre.

Pour pouvoir comparer les résultats obtenus précédemment lors de la libération de la fluméquine à partir des billes avec la libération à partir des capsules, nous avons procédé au calcul de la surface sous la courbe (SSC) dans le milieu neutre, les résultats obtenus sont présentés sur la figure III.11.

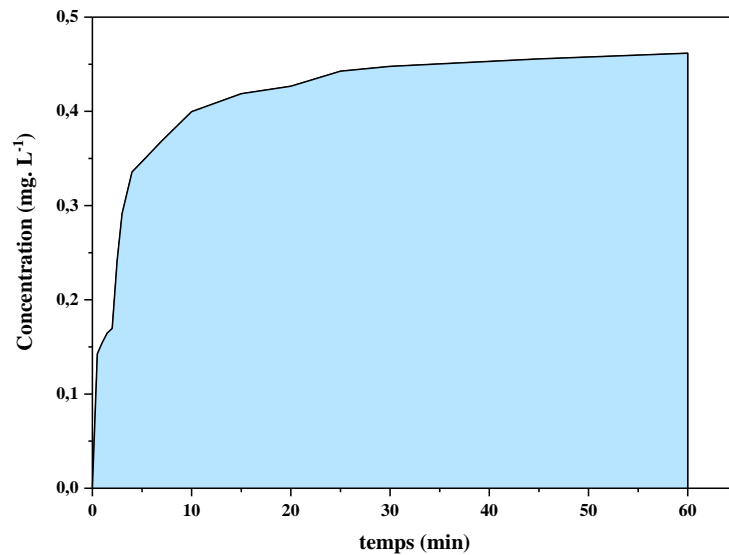


Figure III.11: Surface sous la courbe de FLU.

D'après la figure III.11, on observe que la SSC dans le cas de la fluméquine libérée à partir des capsules dans le milieu est égale à 25,248 mg. min. L<sup>-1</sup> ce qui n'est pas loin de la valeur obtenue pour la fluméquine libérée dans le même milieu mais à partir des billes.

La figure III.12 illustre les différents modèles de la libération de la FLU à partir des capsules dans le milieu neutre.

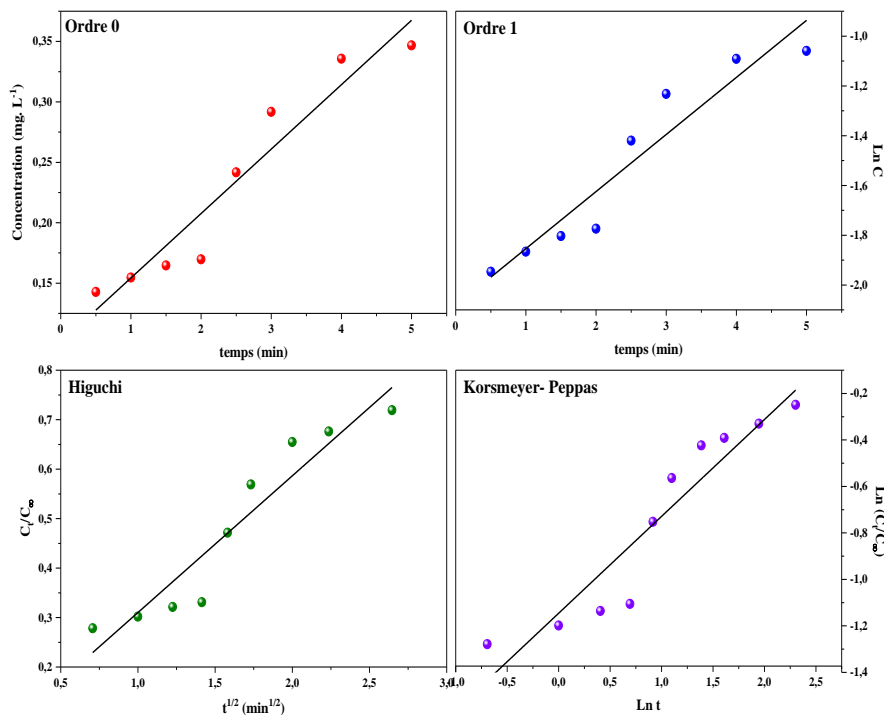


Figure III.12: Modèles de libération de FLU à partir des capsules dans H<sub>2</sub>O.

A partir des représentations linéaires obtenues ci-dessus, nous avons pu déduire les constantes des vitesses de chaque modèle ainsi que les coefficients de corrélation  $R^2$  qui sont récapitulé dans tableau ci-dessous :

**Tableau III.6:** Constantes de vitesse et coefficients de corrélation de la FLU dans le H<sub>2</sub>O

Modèles cinétiques		Capsules
Ordre 0	$K_0$ (min <sup>-1</sup> )	0,0533
	$R^2$	<b>0,923</b>
Ordre 1	$K_1$ (min <sup>-1</sup> )	0,2294
	$R^2$	<b>0,912</b>
Higuchi	$K_H$ (min <sup>-1/2</sup> )	0,2764
	$R^2$	<b>0,904</b>
Korsmeyer- Peppas	$K_K$	0,3180
	$n$	0,4169
	$R^2$	<b>0,889</b>

D'après les coefficients de régression linéaires  $R^2$ , le modèle d'ordre zéro est le meilleur modèle à appliquer par rapport aux autres et par conséquent, nous constatons que la cinétique de libération de la FLU à partir des capsules commerciales est mieux traduite par ce modèle avec un coefficient de corrélation de **0,923**.

La libération d'ordre cinétique zéro signifie que la vitesse de libération du principe actif est indépendante de sa concentration dissoute.

Ce profil de libération contrôlée avec une vitesse de libération qui compenserait l'élimination, correspond au cas « profil idéal » recherché, servant à réduire les prises journalières et diminuer les effets indésirables du médicament.

### III.4 Synthèse des résultats et étude comparative

#### III.4.1 Synthèse des résultats

Les résultats obtenus précédemment sont résumés dans le tableau III.7

**Tableau III.7:** Synthèse des résultats obtenus pour la libération de la libération de l'OFL et la FLU dans les différents milieux

ATB	Milieux simulés	$t_{eq}$ (min)	R (%)
FLU	SGF	30	71,55
	SIF	45	71,37
	H <sub>2</sub> O	30	33,61
OFL	SGF	30	53,48
	SIF	30	59,72
	H <sub>2</sub> O	20	30,17

On peut y voir que le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre pour les deux ATB et dans les différents milieux est presque le même de l'ordre de 30 minutes sauf pour la FLU dans le milieu intestinal qui a pris plus de temps (45 minutes) et l'OFL libérée dans le milieu neutre (20 minutes). Aussi les rendements de dissolution des deux ATB bien qu'ils soient élevés dans les deux milieux gastrique et intestinal mais ils présentent également une différence.

Par ailleurs, pour le milieu neutre, le taux de libération observé est beaucoup plus faible pour les deux cas étudiés.

#### III.4.2 Etude comparative

Il nous a paru intéressant de comparer les résultats que nous avons obtenus dans l'étude de la libération de la FLU libérée dans le milieu neutre, à partir des billes d'alginate de sodium synthétisées et les capsules commerciales.

Cette étude comparative est présentée dans le tableau III.8.

**Tableau III.8 :** Etude comparative de la libération de la FLU (billes/ capsules) dans le milieu neutre

	FLU	Billes	Capsules
	$t_{eq}$ (min)	30	45
	R%	33,61	34,692
	C (mg. L <sup>-1</sup> )	0,444	0,456
	SSC	26,469	25,248
Ordre O	$K_0$	0,0709	0,0533
	$R^2$	<b>0,859</b>	<b>0,923</b>
Ordre 1	$K_1$ (min <sup>-1</sup> )	0,0959	0,2294
	$R^2$	<b>0,906</b>	<b>0,912</b>
Higuchi	$K_H$ (min <sup>-1/2</sup> )	0,1012	0,2764
	$R^2$	<b>0,931</b>	<b>0,904</b>
Korsmeyer- Peppas	$K_K$	0,4782	0,3180
	n	0,2164	0,4169
	$R^2$	<b>0,946</b>	<b>0,889</b>

D'après le tableau III.8, la comparaison des deux profils de libération de la fluméquine est faite à partir de deux produits « billes à base d'alginate de sodium » et « capsules commerciales » qui sont analysés dans les mêmes conditions.

On peut déduire à partir des résultats obtenus que les cinétiques de dissolution de la fluméquine présente la même allure pour la bille d'alginate et la capsule commerciale qui est croissante dans le premier temps puis se stabilise décrivant un palier au-delà de 30 minutes. Donc on pourra dire que c'est une dissolution rapide allant de 33,61% à 34,692% dans le milieu neutre avec une surface sous la courbe presque identique dans les deux cas étudiés.

Il faut noter aussi que ces deux profils de libération ne suivent pas les mêmes modèles cinétiques ; vu que la libération à partir des billes suit les modèles de Higuchi et Korsmeyer et Peppas alors la libération à partir des capsules commerciales est bien ajustée par l'ordre zéro.

Pour une approche réelle, c'est seulement l'étude *in vivo* qui permet de confirmer les résultats. Toutefois, les tests *in vitro* ont l'avantage d'être répétés aisément pour affiner les

résultats ou pour les recontrôler, particulièrement pour les formes orales solides dont le succès galénique est délicatement acquis et ne peut être affirmé qu'à la suite des essais de dissolution.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

Cette présente étude avait pour objectif, l'encapsulation par un biopolymère (alginate de sodium) et la protection des principes actifs sous forme d'antibiotique (fluméquine/ofloxacine) du milieu extérieur, conférer une libération contrôlée dans les différents milieux biologiques et contrôler la vitesse de la libération de ces principes actifs par rapport à la forme conventionnelle destinée à la même voie d'administration.

Cette étude montre que notre biopolymère peut protéger les antibiotiques utilisés. Les résultats expérimentaux ont prouvé que :

- Les rendements de libération de l'ofloxacine et fluméquine étaient forts et importants dans les milieux simulés SGF et SIF. Par contre, dans le milieu neutre, le taux de libération était un peu plus faible.
- La libération de FLU et OFL à partir des billes d'alginate de sodium dans les milieux SGF, SIF et le milieu neutre semblent bien ajustées par les modèles de Higuchi et Korsmeyer-Peppas.
- La diffusion des deux PA dans les trois milieux simulés d'après le modèle Korsmeyer-Peppas se fait selon un mécanisme quasi-Fickien.
- L'étude comparative de libération de la fluméquine à partir des capsules et à partir des billes montre qu'il n'y a pas vraiment une différence entre les deux formes de protection
- Le PA est bien protégé par les billes d'alginate de sodium comme par la capsule.

Il ressort de ces résultats expérimentaux que l'alginate de sodium utilisé dans ce travail est un biomatériau efficace pour l'encapsulation par gélification de la fluméquine et l'ofloxacine.

Ce travail mérite d'être complété et poursuivi par :

- Utilisation d'autres familles de médicaments (AINS, AIS, barbituriques).
- Utilisation d'un autre biopolymère.
- Procéder à une autre technique d'encapsulation.
- Procéder à un autre type de libération (prolongée, accélérée...).
- Procéder à une caractérisation des billes avant et après libération (DRX, FTIR, MEB...)
- Comparer la libération des deux ATB avec des médicaments commerciaux.

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

1. LARBI, O.C., *Microencapsulation et libération des principes actifs: l'huile essentielle de Tetraclinis Articulata (VAHL)(Thuya de Berberie) et l'Hydrochlorothiazide à partir des polymères biodégradables et biocompatibles*. 2019.
2. EL BOUAZZI, O., *Les effets indésirables: définition, classification, diagnostique et facteurs*. Eur Sci J, 2020. **16**(18): p. 255-272.
3. BEGAG, M.A., *Application de la classification biopharmaceutique des médicaments au développement de compléments nutritionnels et évaluation de l'impact de la qualité des ingrédients sur la biodisponibilité*. 2020, Université Clermont Auvergne [2017-2020].
4. HENG, N.C., et al., *The diversity of bacteriocins in Gram-positive bacteria, in Bacteriocins: ecology and evolution*. 2007, Springer. p. 45-92.
5. PEREZ, M.H., et al., *The preparation and evaluation of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and a hydrophilic drug*. Journal of controlled release, 2000. **65**(3): p. 429-438.
6. BOUKHOUYA, I., *Elaboration de microparticules chargées d'Amoxicilline et de Théophylline à partir de polymères biodégradables; Etude cinétique de leur libération*. 2019.
7. JARROUX, N., *Les biopolymères: différentes familles, propriétés et applications*. 2008: Ed. Techniques Ingénieur.
8. KERDUDO, A., *Optimisation de la conservation des cosmétiques: impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation*. 2014, Université Nice Sophia Antipolis.
9. CARPENTIER, J., *Etude de la coacervation complexe de biopolymères d'origine végétale pour l'élaboration de systèmes d'encapsulation à libération contrôlée d'actifs lipophiles*. 2021, Université de La Rochelle.
10. CHIRANI, S., *elaboration de différentes formes a liberation prolongee du" 2-aminothiazole" par copolymerisation, microencapsulation et formulation de gelules*. 2018.
11. THAKUR, S., *An overview on alginate based bio-composite materials for wastewater remedial*. Materials Today: Proceedings, 2021. **37**: p. 3305-3309.
12. BRIANCON, M.S., M.C. TAILLANDIER, and D. en Pharmacie, *Validation d'une méthode de fabrication de gélules*.
13. AKDIM, L., *Comparaison de méthodes d'absorption et d'encapsulation de l'huile essentielle de Copaifera Officinalis L. en vue d'une application en cosmétique*. 2017.
14. COSTA, P. and J.M.S. Lobo, *Modeling and comparison of dissolution profiles*. European journal of pharmaceutical sciences, 2001. **13**(2): p. 123-133.

15. DASH, S., et al., *Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems*. Acta Pol Pharm, 2010. **67**(3): p. 217-223.
16. HIGUCHI, T., *Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices*. Journal of pharmaceutical sciences, 1963. **52**(12): p. 1145-1149.
17. KORSMEYER, R.W. and N.A. Peppas, *Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. III. Drug release from glassy poly (HEMA-co-NVP) copolymers*. Journal of Controlled Release, 1984. **1**(2): p. 89-98.
18. CAMELO, S.R.P., *Encapsulation de molécules hydrophobes par des structures bi-gels générées par prilling: relation structure-propriétés*. 2015, Ecole des Mines d'Albi-Carmaux.
19. ESSIFI, K., et al., *Influence of sodium alginate concentration on microcapsules properties foreseeing the protection and controlled release of bioactive substances*. Journal of Chemistry, 2021. **2021**: p. 1-13.
20. BENSOUIKI, S. and F. Belaïb, *Développement des systèmes de délivrance des médicaments en vue de l'application à la libération prolongée d'un principe actif*. Université Constantine 3, 2022.

## عنوان المذكرة: تأثير المعايير المختلفة على تحرير العنصر النشط المغلف بواسطة بوليمر حيوي

المؤطر: بطانة فاطمة الزهراء

الإسم: عائشة حياة

اللقب: قصبية

الإسم: بختة

اللقب: تكتاكي

**ملخص:** في هذا العمل، اهتمنا بدراسة عملية تحرير المكونات النشطة (الأفلوكساسين والفلوميكين) المغلفين في حبات ألجينات الصوديوم، ولهذا قمنا بإجراء تجارب حيث قمنا بتحليل المحاليل بواسطة مقياس الطيف الضوئي. في الجزء الأول، قمنا بتغليف المضادات الحيوية عن طريق الجيل في البوليمر الحيوي. أما الجزء الثاني فقد خصص لدراسة حركية إطلاق الأفلوكساسين و الفلوميكين في الأوساط المحاكية حيث تم الحصول على التوازن بعد 30 دقيقة في جميع الأوساط، وتتبع حركية التحرير كورسمير-بيباس للتحرر من الخزرات ذات الانتشار الفيكي والترتيب الصفري. في حالة الكبسولات.

**كلمات مفتاحية:** تحرير، تغليف، ألجينات الصوديوم، فلوميكين، أوفلوكساسين

**Memory title: Effect of different parameters on the release of a PA encapsulated by a biopolymer**

**Name: KECIBA**

**First name: Aicha Hayat**

**Directed by: BATANA Fatima Zahra**

**Name :TEKTAKI**

**First name : Bakhta**

**Abstract:** In this work, we studied the release process of two active pharmaceutical ingredients (ofloxacin and flumequine) encapsulated in sodium alginate beads, and to this end we carried out experiments in which we analyzed the solutions using UV-VIS spectrophotometers. In the first part, we proceeded to encapsulate the antibiotics by gelation in the biopolymer. The second part is devoted to studying the release kinetics of OFL and FLU in simulated medium, where equilibrium was achieved after 30 minutes in practically all medium. The kinetics follow the Korsmeyer-Peppas model for release from beads, with Fickien diffusion and zero-order in the case of capsules.

**Key words:** release, encapsulation, sodium alginate, flumequine, ofloxacin

**Titre du mémoire : Effet de différents paramètres sur la libération d'un PA encapsulé par un biopolymère**

**Nom : KECIBA**

**Prénom : Aicha Hayat**

**Encadreur : BATANA Fatima Zahra**

**Nom : TEKTAI**

**Prénom : Bakhta**

**Résumé :** Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude du processus de libération de deux principes actifs (ofloxacin et fluméquine) encapsulé dans des billes d'alginate de sodium, et pour cela nous avons réalisé des expériences où nous avons analysé les solutions par spectrophotomètre UV-VIS. Dans la première partie, nous avons procéder à l'encapsulation des antibiotiques par gélification dans le biopolymère. La seconde partie est consacrée à l'étude de la cinétique de libération de l'OFL et FLU dans les milieux simulés ou l'équilibre a été obtenu au bout de 30 minutes pratiquement dans tous les milieux, la cinétique suit le modèle de Korsmeyer-Peppas pour la libération à partir des billes avec une diffusion Fickienne et d'ordre zéro dans le cas des capsules.

**Mots clés :** libération, encapsulation, alginate de sodium, fluméquine, ofloxacin

*Le résumé doit être rédigé en deux langues différentes au moins*