



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



Université Amar Telidji- Laghouat

FACULTE : TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT : GÉNIE DES PROCÉDÉS

MEMOIRE DE MASTER

Présenté par : BENKATTAS Kheira

BENSAOUALA Ikram

DOMAINE : Sciences et Technologies

FILIERE : GÉNIE DES PROCÉDÉS

OPTION : GÉNIE DES PROCÉDÉS PHARMACEUTIQUES

Thème

**Etude d'une nouvelle forme orale obtenue par
encapsulation par un biopolymère**

Jury de soutenance :

Nom et Prénom	Grade	Qualité
MAHDJOUBI Hadj Aissa	MCB	Président
BOUKHALKHAL Sarah	MCA	Examinatrice
BATANA Fatima Zohra	MCA	Rapporteur

Année Universitaire : 2022-2023

Remerciements

Nous tenons à remercier en premier lieu **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné le souffle et l'aptitude pour mener à terme ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre enseignante **Dr. BATANA Fatima Zohra** qui nous a encadré et orienté, nous la remercions pour tous ses conseils et son aide à progresser dans nos recherches grâce à son esprit critique et son soutien tout le long de la réalisation de ce modeste travail.

Nous vifs à remerciements vont également aux membres de jury, **Dr. MAHDJOUBI Hadj Aïssa** et **Dr. BOUKHALKHAL Sarah** d'avoir accepté d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous remercions également le chef du département **Pr. BENALIA Mokhtar** et tous les enseignants du département Génie des procédés pour tout ce qu'ils ont fourni, de près ou de loin, des études ou des conseils.

Grand merci aux membres du laboratoire pédagogique de département Sciences de la Matière **Mme. BENHAMED BENMOULAI Sarah**, **Mme. BOUAFIA Amina**, **Mr. FIDJEL Brahim** et **Mr. BOUZIDI Hocine** pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A l'être la plus chère de ma vie, ma mère Rebiha.

A celui qui m'a fait de moi une femme, mon père Taher.

A mon cher frère Mansour et chères sœurs.

À mon binôme kheira.

Aux petits enfants "Mohamed, Baker, Tasnim, Shahd, Hasouma et Baraa"

*A mes chères Amies "Aicha, Ahlem, Freiha, Khaoula, Dounia, Sarah et
Nessrine"*

*A toutes mes amies de promotion de 2^{ème} année Master de génie
pharmaceutique et à toute personne qui occupe une place dans mon cœur.*

Ikram

Dédicaces

Je dédie mon travail

A celle qui m'a inséré le gout de la vie et le sens de la responsabilité

Ma mère bien aimée **Mebarka**

Celui qui a été toujours la source inspiratoire et de courage

Mon cher père **Bachir**

À mes chers frères : **Allal, Abdelkader, Ayoub** et **Messaoud**

À mes chères sœurs : **Zohra, Aicha, Hanane** et **Meriem,**

À mon binôme **Ikram**

À mes meilleures amies : **Aicha, Zineb, Bouchra, Naima, Aicha, Soulef, Nadjet,**
Aicha, Amina, Khaoula.

Et la promotion de 2^{émé} année master génie pharmaceutique.

Kheira

Table des matières

Table des matières

Liste des abréviations	
Listes des figures	
Liste des tableaux	10
INTRODUCTION GENERALE	
Introduction générale	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
I.1. Définition d'un médicament.....	3
I.2. Classifications des médicament (classes thérapeutiques).....	3
I.3. Administration par voie orale	3
I.4. Antibiotiques.....	4
I.4.1. Classification des ATB	5
I.4.2. Mode d'action	5
I.4.3. Ofloxacin (OFL)	6
I.4.4. Mode d'action.....	6
I.5. Biopolymères	6
I.5.1. Différentes familles des biopolymères.....	6
I.5.2. Applications des biopolymères.....	7
I.6. Alginates de sodium.....	7
I.6.1. Propriétés physico-chimiques.....	8
I.7. Encapsulation	8
I.7.1. Procédés d'encapsulation.....	9
I.7.2. Gélification de gouttes (procédé mécanique).....	9
PARTIE EXPERIMENTALE	
Objectif de travail	10
II.1. Produits	10
II.2. Matériels.....	10
II.3. Analyse par spectrophotométrie d'absorption UV-visible.....	10
II.4. Méthodes expérimentales.....	11
II.4.1. Préparation in vitro des billes de l'OFL et d'alginate de sodium	11
II.4.2. Détermination de la longueur d'onde maximale λ_{\max}	13
II.4.3. Etablissement de la courbe d'étalonnage	13
II.4.4. Etude de libération contrôlée in vitro de PA encapsulé dans l'alginate de sodium	14

II.4.5. Capacité de libération 15
II.4.6. Cinétique de libération de l'OFL dans SGF et H₂O 15
II.4.7. Modèles cinétiques 17

CONCLUSION GENERALE

Conclusion **23**
Références bibliographiques 24

Liste des abréviations

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AIS : Anti Inflammatoire Stéroïdien

ATB : Antibiotique

OFX : Ofloxacine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

SF : Solutions filles

SGF: Simulated Gastric fluid

SM: Solution mère

TGI: Tractus Gastro Intestinal

UV-Vis : Ultra-Violet-Visible

Listes des Figures

Figure I. 1: Devenir d'un médicament dans l'organisme après administration orale.	4
Figure I. 2: Mécanisme d'action des ATB.	5
Figure I. 3: Grandes familles des bio polymères.	7
Figure I. 4: Sphérification basique, formation des billes d'alginate de sodium.	9
Figure II. 1: Préparation in vitro des billes de l'OFX et d'alginate de sodium.	12
Figure II. 2: Spectre UV-vis relatif au pic de l'OFL.	13
Figure II. 3: Représentation de la courbe d'étalonnage d'OFL.	14
Figure II. 4: Schéma descriptif de l'adsorption de SM en réacteur discontinu.	15
Figure II. 5: Cinétique de libération de l'OFX dans SGF ($V=50$ ml, $C_0=20$ mg. L ⁻¹).	16
Figure II. 6: Cinétique de libération de l'OFX dans H ₂ O ($V=50$ ml, $C_0=20$ mg. L ⁻¹).	16
Figure II. 7: Cinétique de libération du pseudo premier ordre de l'OFX dans SGF (global).	18
Figure II. 8: Cinétique de libération du pseudo premier ordre de l'OFX dans SGF (avant équilibre).	18
Figure II. 9: Cinétique de libération du pseudo premier ordre de l'OFX dans H ₂ O (global).	19
Figure II. 10: Cinétique de libération du pseudo premier ordre de l'OFX dans H ₂ O (avant équilibre).	19
Figure II. 11: Cinétique de libération du pseudo second ordre de l'OFX dans SGF.	20
Figure II. 12: Cinétique de libération du pseudo second ordre de l'OFX dans H ₂ O.	21

Liste des Tableaux

Tableau I. 1: Classes thérapeutiques et leurs pathologies qu'ils traitent.....	3
Tableau I. 2: Différentes familles d'ATB	5
Tableau I. 3: Caractéristiques physico-chimiques de l'OFX.....	6
Tableau I. 4: Propriétés physico-chimiques d'alginate de sodium.	8
Tableau I. 5: Quelques matériaux utilisés pour l'encapsulation	8
Tableau I. 6: Différents procédés et techniques d'encapsulation et principaux matériaux.	9
Tableau II. 1: Caractéristiques de la régression linéaire de l'OFL.....	14
Tableau II. 2: Valeurs des constantes de vitesse et coefficients de corrélation des différents modèles cinétiques.	21

Introduction générale

Introduction générale

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Chaque forme galénique se compose du principe actif et des excipients. Les formes orales et en particulier les comprimés sont les plus fréquemment utilisées. Pour certains médicaments, il existe des formes orales dites à libération modifiée, dont la vitesse de libération du PA est différente de celle d'une forme pharmaceutique conventionnelle destinée à la même voie d'administration. On distingue ainsi les formes à libération accélérée, différée et ralentie ou prolongée.

Les formes à libération différée sont des formes galéniques destinées à libérer le PA à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont par exemple les comprimés ou les capsules gastro-résistants, formulés de façon à résister aux sucs gastriques puis à se désagréger dans l'intestin. Ils ne doivent pas être écrasés. Leur but est la protection du PA contre une dégradation par les acides de l'estomac ainsi que la protection de la muqueuse gastrique contre une irritation par le PA.

La vitesse de libération d'un PA à partir de sa forme galénique peut être modifiée par des procédés technologiques ou de formulation [1].

L'encapsulation est une technologie d'enrobage de petites particules de solides finement broyés, de gouttelettes de liquide ou de composés gazeux, à l'aide d'un système membranaire ou matriciel protecteurs. Les buts de l'encapsulation peuvent être multiples, tels que l'immobilisation du PA, la protection du milieu extérieur, masquer une odeur ou bien encore permettre de contrôler, de déclencher et/ou de cibler sa libération [2].

Les biopolymères sont des polymères issus exclusivement d'organismes vivants ou de polymères synthétiques à partir de ressources renouvelables qui sont largement utilisés comme agents d'encapsulation, on peut citer l'alginate, chitosane et gélatine, grâce à leurs diverses propriétés telles que leurs bio-compatibilité et biodégradabilité ainsi que leur faible toxicité et leur pouvoir gélifiant [3].

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la libération d'une nouvelle forme orale d'un antibiotique (Ofloxacin) encapsulé par un biopolymère (alginate de sodium).

Des études des cinétiques de libération ainsi que différents modèles cinétiques sont utilisées afin de mieux comprendre le mode de libération de cet antibiotique.

Ce mémoire est divisé en deux grandes parties :

La première partie consiste à une recherche bibliographique qui comporte des :

- ✓ Informations générales sur les médicaments, les antibiotiques, notamment l'ofloxacin ;
- ✓ Généralités sur les biopolymères plus précisément l'alginate de sodium ;
- ✓ Définitions et différents procédés d'encapsulation. ;
- ✓ Rappels sur le phénomène de libération, étude cinétique et différents modèles.

Deuxième partie comporte :

- Décrire le protocole expérimental et l'exploitation des produits et des matériaux.
- Comprendre les résultats obtenus ainsi que leur discussion.

Enfin, l'étude est terminée par une conclusion générale.

Partie bibliographique

I.1. Définition d'un médicament

Tout produit destiné à modifier ou étudier un système physiologique ou état pathologique dans l'intérêt du sujet à qui on l'administre c'est un médicament selon l'OMS. Les principes actifs médicamenteux ont des origines diverses (biologique, minérale, synthétique ou biotechnologique).

I.2. Classifications des médicament (Classes thérapeutiques)

Les médicaments ne traitent pas les mêmes maladies et n'agissent pas de la même manière, d'où leur appartenance à des classes thérapeutiques différentes en fonction de (l'effet pharmacologique, la structure chimique, la cible et le site d'action).

Le tableau I.1 résume quelques classes thérapeutiques les plus utilisées selon les pathologies qu'ils traitent [4] :

Tableau I. 1: Classes thérapeutiques et leurs pathologies qu'ils traitent

Classes thérapeutiques	Pathologies
Antalgiques	Douleur
Antipyrétiques	Fièvre
Anti-inflammatoires	Rhumatologie et traumatologie
Anti-Infectieux	Infection
Antiépileptiques	Epilepsie
Antiallergiques	Allergie
Médicaments de l'appareil respiratoire	Asthme
Médicaments du système digestif	Diarrhée, constipation, fécalome...

I.3. Administration par voie orale

L'administration de la plupart des principes actifs médicamenteux se fait par le tractus gastro-intestinal (TGI) qui est une voie de choix, aisée ; bien acceptée par le patient et des doses élevées peuvent être prises en une seule fois.

Ci-dessous un schéma qui récapitule le devenir d'un médicament dans l'organisme après administration orale [5].

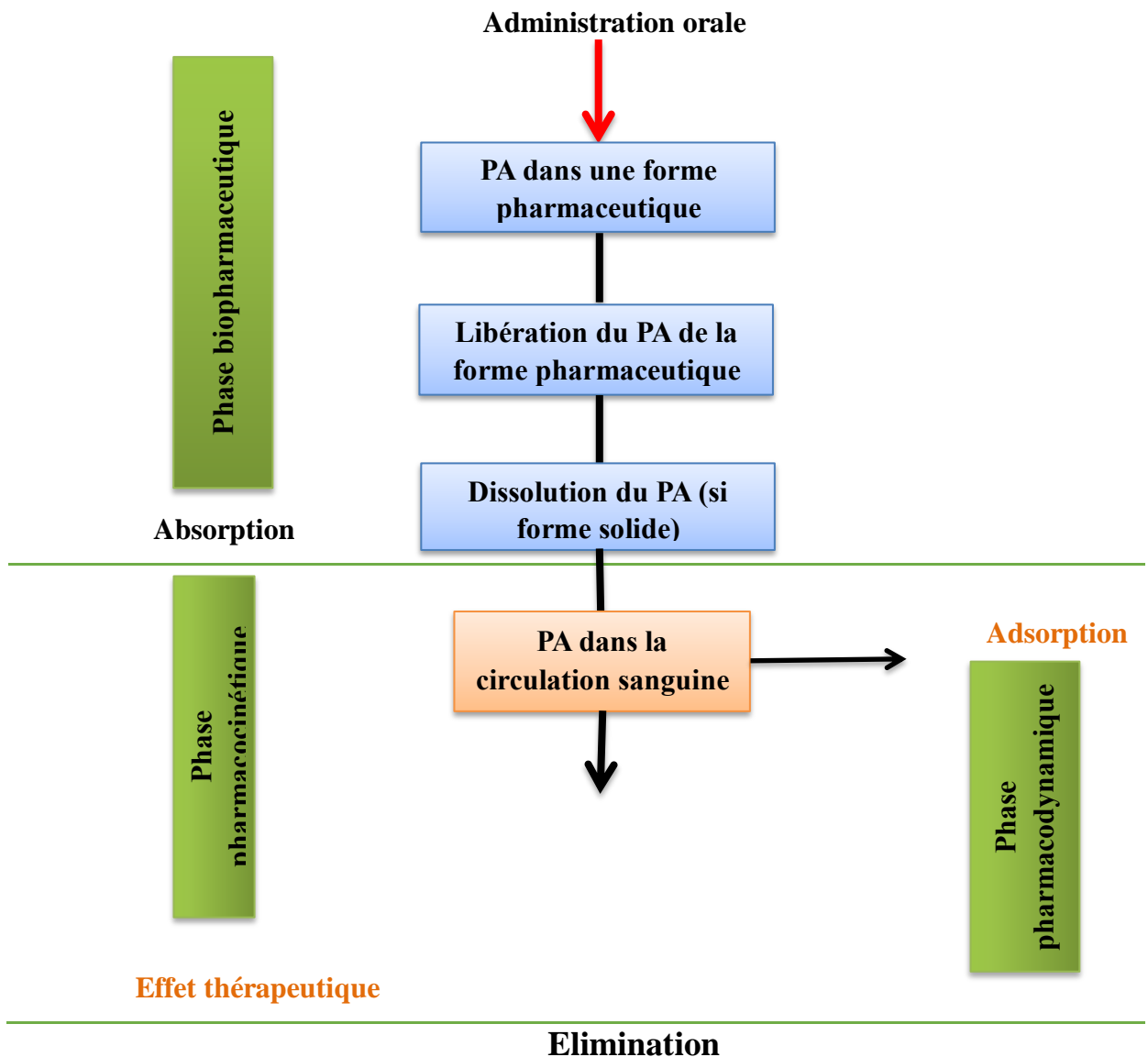


Figure I. 1: Devenir d'un médicament dans l'organisme après administration orale.

I.4. Antibiotiques

Le mot antibiotique vient du grec anti : contre et bios : la vie. On appelle antibiotique (ATB) toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant (champignon ou bactérie) ou substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique ou naturelle.

I.4.1. Classification des ATB

Il existe plusieurs familles d'ATB selon leurs modes d'action ou leurs structures moléculaires qui sont présentées dans le tableau 2.

Tableau I. 2: Différentes familles d'ATB

Familles des ATB	Exemples
β-lactamines	Pénicillines et céphalosporines
Aminosides	Gentamicine, streptomycine, néomycine
Macrolides	Erythromycine, spiramycine, josamycine
Quinolones	Ciprofloxacine et lévofloxacine
Phénicols	Chloramphénicol et thiamphénicol
Tétracyclines	Chlorotétracycline, doxycycline, oxytétracycline

I.4.2. Mode d'action

Selon leur nature et leur concentration, les ATB agissent selon deux principes différents, les bactériostases et les bactéricides. Le mécanisme d'action des ATB n'est pas toujours parfaitement élucidé mais on distingue deux grands modes d'actions (figure 2) [6].

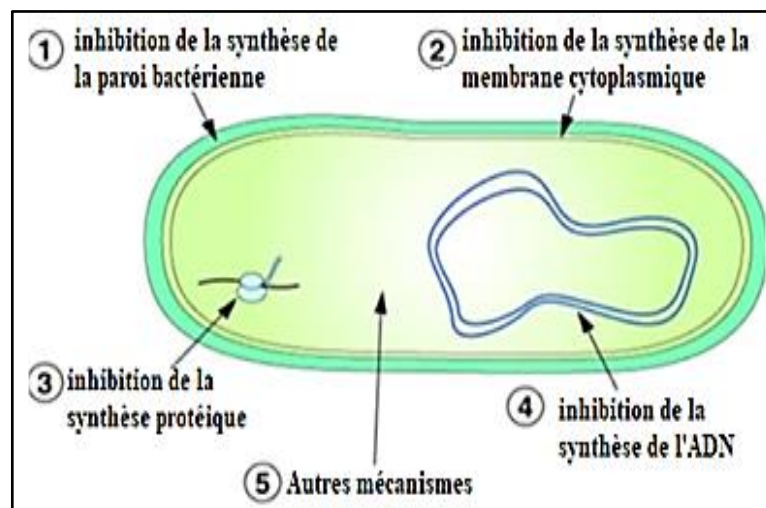


Figure 2: Mécanismes d'action des ATB.

Un antibiotique peut exercer son action selon deux modes :

- Bactériostatique : inhibition de la multiplication bactérienne
- Bactéricide : destruction avec mort accélérée des bactéries en fonction des concentrations et du temps de contact.

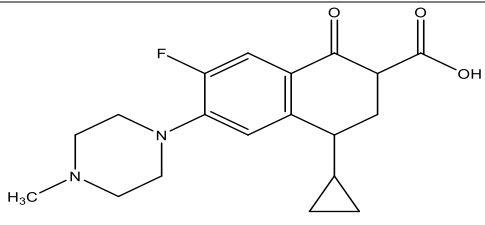
I.4.3. Ofloxacin (OFX)

L'ofloxacin est un antibiotique chimio-thérapeutique synthétique du médicament fluoroquinolone considérée de deuxième génération avec un large spectre d'activité contre les bactéries gram-positives et gram-négatives, peu actif contre les anaérobies.

Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN (acide désoxyribonucléique)-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien [7].

Les différentes caractéristiques physico-chimiques de l'Ofloxacin sont récapitulées dans le tableau ci-dessous.

Tableau I. 3: Caractéristiques physico-chimiques de l'OFX.

Structure chimique	
Formule chimique	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$
Masse molaire (g. mol⁻¹)	361,37
Propriétés acides bases	pKa ₁ =6.05
	pKa ₂ =8.11
Solubilité dans l'eau (mg/ml)	4 à pH=7

I.4.4. Mode d'action

Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien. L'ofloxacin a un spectre d'action large, ce qui justifie son indication dans de nombreuses infections.

I.5. Biopolymères

Ce sont des polymères présents dans des organismes vivants ou synthétisés par ceux-ci. Ils possèdent des propriétés importantes tels que la biodégradabilité, biocompatibilité et bi-résorbabilité [8].

I.5.1. Différentes familles des biopolymères

Ils peuvent être classés en trois familles

- Biopolymères issus directement des ressources végétales et animales comme polysaccharides, protéines et polynucléotides.
- Biopolymères issus d'origine bactérienne comme les polyhydroxyalcanoates (PHA).
- Biopolymères obtenus indirectement par polymérisation de monomères eux-mêmes issus de ressources végétales (acide lactique et huile végétale).

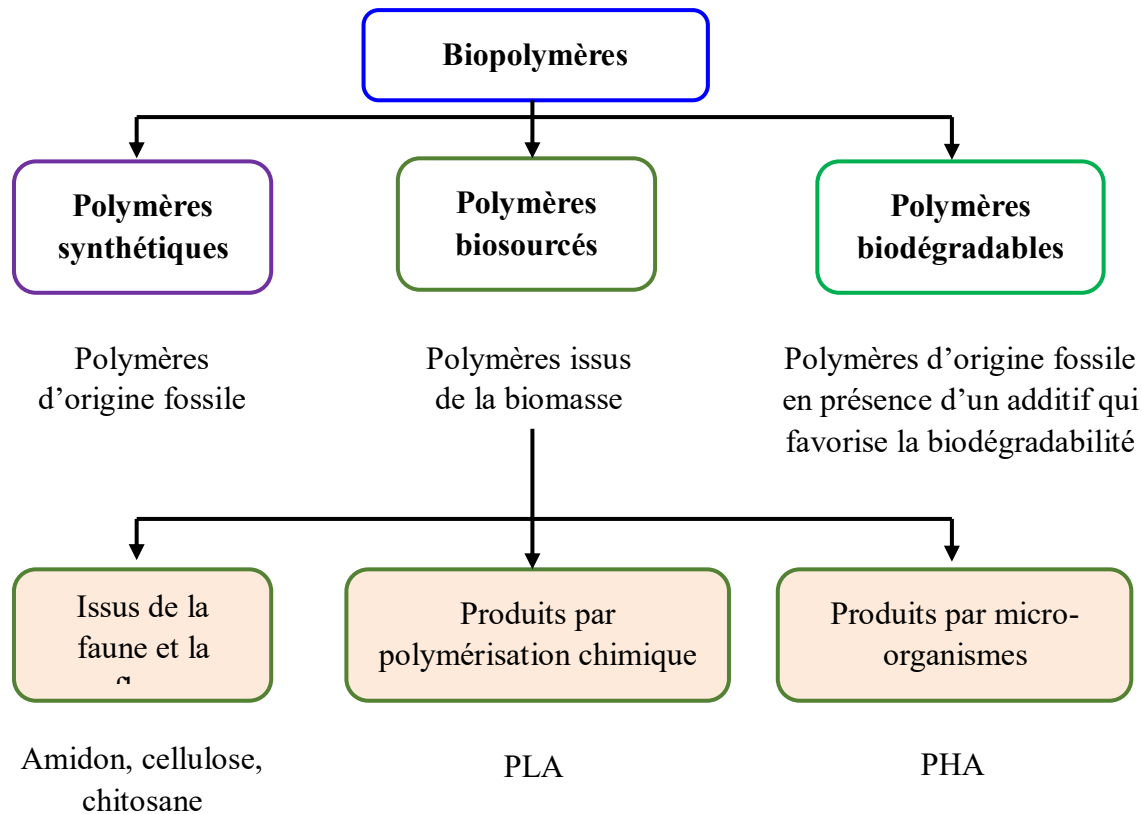


Figure I. 3: Grandes familles des bio polymères.

I.5.2. Applications des biopolymères

Ils sont utilisés dans différentes applications tels que :

- Emballages et alimentation : sacs à déchets et emballage, sacs pour résidus verts et matières putrescibles, divers produits pour le service de préparation alimentaire et la restauration.
- Domaine médecine : encapsulation de médicaments à libération contrôlée, fils de suture, vêtements et accessoires médicaux, peau artificielle, vis et ligaments artificiels.
- Agriculture et horticulture : films de paillage au sol, pots et ficelles, libération contrôlée de pesticides et nutriments, conditionnement de sols.

I.6. Alginates de sodium

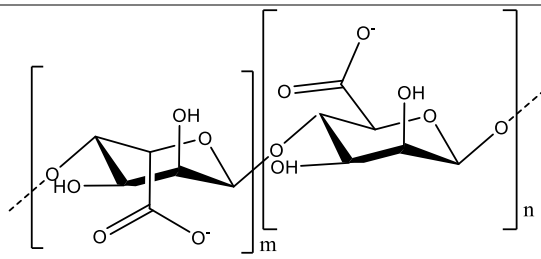
L'alginate est un polysaccharide produit par les algues et les bactéries, utilisée dans le secteur agroalimentaire et l'industrie pharmaceutique (épaississant, stabilisant et gélifiant).

Les alginates de sodium se dissolvent dans l'eau en formant des solutions colloïdales visqueuses à comportement pseudo-élastique et ce pour de faibles concentrations [9].

I.6.1. 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 ci-dessous

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

Structure chimique	
Formule chimique	$(C_6H_7NaO_6)_n$
Masse molaire (g. mol⁻¹)	198,11
Solubilité dans l'eau	Très Soluble

I.7. Encapsulation

L'encapsulation regroupe un ensemble de techniques qui permettent d'incorporer ou piéger un principe actif au sien d'un matériau support, généralement un biopolymère en vue de son immobilisation, protection, contrôle de son transfert, sa structure et sa fonctionnalisation.

Les matériaux utilisés pour obtenir ces structures en tant que supports sont nombreux et variés et sont cités dans le tableau ci-dessous :

Tableau I. 5: Quelques matériaux utilisés pour l'encapsulation [10]

Matériaux	Exemples
Polymères d'origine naturelle	Gélatine, alginate de sodium, chitosane, amidon.
Polymères cellulosiques	Ethylcellulose, hydroxypropylcellulose,
Polymères de synthèse	Copolymères acryliques, polyoléfines, polymères d'acides lactiques et glycoliques.
Lipides et cires minérales	Corps gras solides, glycérides, cires (d'abeille, de carnauba ...), cires minérales.

I.7.1. Procédés d'encapsulation

Il existe plusieurs procédés et techniques d'encapsulation.

Le tableau suivant présente les différents procédés et techniques d'encapsulation et principaux matériaux.

Tableau I. 6: Différents procédés et techniques d'encapsulation et principaux matériaux [11].

Procédés	Techniques	Matériaux
Physico-chimiques	Coacervation (simple ou complexe)	Gélatine, Alginate de sodium
	Nébulisation / Séchage	Chitosane
Mécaniques	Gélification des gouttes	Alginate de sodium
	Enrobage en lit fluidisé	Chitosane
	Extrusion	Amidon

Le procédé d'encapsulation adapté pour l'alginate de sodium est de deux types :

Coacervation complexe.

Gélification gouttes.

I.7.2. Gélification de gouttes (procédé mécanique)

Également appelé procédé d'extrusion, la solution de bio polymère tombe goutte à goutte dans un bain contenant le milieu séquestrant, conduisant à la gélification des gouttes ou à la formulation d'une membrane autour de ces gouttes sphériques (Figure I.4) [12].

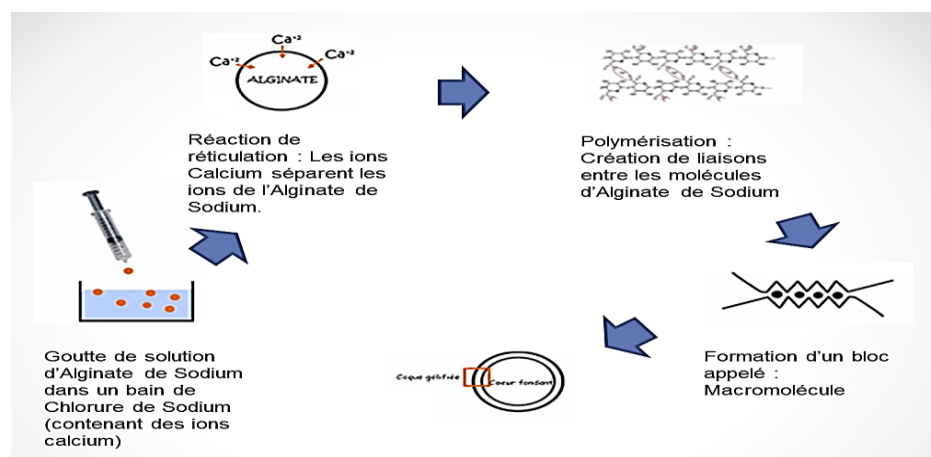


Figure I. 4: Sphérification basique, formation des billes d'alginate de sodium.

Partie expérimentale

Objectif de travail

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire pédagogique du département Sciences de la Matière à l'Université Amar Telidji- Laghouat dont l'objectif principal consiste à encapsuler un antibiotique (Ofloxacin) qui est un principe actif dans des microsphères à base de biopolymère très impliquée en industrie pharmaceutique (Alginate de sodium) en vue de préparer un système à libération modifiée. L'étude menée vise à atteindre les objectifs suivants :

- Application de l'encapsulation par la synthèse d'extrusion puis gélification externe.
- Etude de la cinétique de libération de l'ofloxacin à partir des billes d'alginate

Pour ce faire, nous allons décrire les produits et matériels utilisés ainsi que les méthodes suivies lors des procédés expérimentaux :

II.1. Produits

- Alginate de sodium pur
- Ofloxacin
- Chlorure de calcium CaCl_2
- Acide chlorhydrique HCl (37%)
- Chlorure de sodium NaCl
- Eau distillée préparée au laboratoire

II.2. Matériels

- Agitateurs magnétiques (WISESTIL)
- Balance électrique (OHAUS)
- Spectrophotomètre UV-visible (SP-3000 nano OPTIMA)
- pH mètre (HANNA instruments)

II.3. Analyse par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible

La spectrophotométrie est une technique relativement récente, elle permet d'identifier une substance chimique et de déterminer la concentration d'un soluté dans une solution, par l'interaction des électrons des molécules du soluté (appelé chromophore) avec la lumière.

Lorsqu'un faisceau de lumière blanche d'intensité I_0 traverse une solution d'un chromophore, ce dernier absorbe plus que d'autre certaines longueurs d'onde (la solution apparaît) et restitue une intensité I du faisceau initial.

La détermination de la concentration des solutions est effectuée par dosage spectrophotométrique en utilisant la loi de Beer-Lambert :

$$A = \varepsilon.l.C = \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad \text{Equation 1}$$

Avec :

A : Absorbance ou densité optique.

C : Concentration massique du composé dosé (mg. L⁻¹).

I, I₀ : Intensités du faisceau émergent et incident.

ε : Coefficient d'extinction moléculaire (L. mg⁻¹. cm⁻¹).

l : Epaisseur de la cuve (cm).

II.4. Méthodes expérimentales

II.4.1. Préparation in vitro des billes de l'OFX et d'alginate de sodium

L'encapsulation, permet aux principes actifs d'atteindre dans les meilleures conditions possibles les points cibles où leur efficacité sera maximale. Elle se fait par piégeage à l'intérieur d'une enveloppe le contenu que l'on souhaite protéger et dont on veut maîtriser la libération.

L'alginate de sodium est un biopolymère potentiellement utilisable dans le domaine pharmaceutique grâce à ses caractéristiques.

Le présent travail décrit la préparation et l'évaluation in vitro de systèmes pharmaceutiques micro-particulaires à base d'alginate de sodium. Des microsphères d'alginate de sodium chargées de PA ont été préparées par la méthode de la gélification des gouttes [13;14].

a. Préparation de la solution (S1) d'alginate de sodium et de PA (OFX)

Cette étape consiste à dissoudre une masse d'alginate de sodium en poudre (0,4 g) est ajoutée à 20 ml d'eau distillée, ce gel est agité jusqu'à ce qu'il soit homogène (2 h), puis une masse de 0,2 g de PA (OFX) est alors ajoutée lentement dans la suspension qui est maintenue sous agitation à 40 °C afin d'obtenir un gel bien homogène.

b. 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 de 25 ml ; les gouttes tombent dans 100 ml d'une solution de chlorure de calcium CaCl₂ à 4% sous agitation mécanique et de 25 cm de hauteur de chute, la réaction rapide entre l'alginate et le réticulant à la surface permet de figer la forme sphérique de la goutte au sien de la solution.

Le mélange (billes d'alginate de sodium/PA et solution de chlorure de calcium) est laissé en repos pour un temps de maturation de 2h, durée largement suffisante pour une gélification

complète. Après maturation, les billes sont filtrées et lavées plusieurs fois à l'eau distillée. Après lavage, les billes sont dites "humides", après séchage à l'air ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) les billes sont dites "sèches".

Les billes n'ont pas été séchées à l'étuve afin d'éviter la fermeture du volume poreux et la forte réduction de la taille des pores et de la matrice d'alginate [14 ; 13].

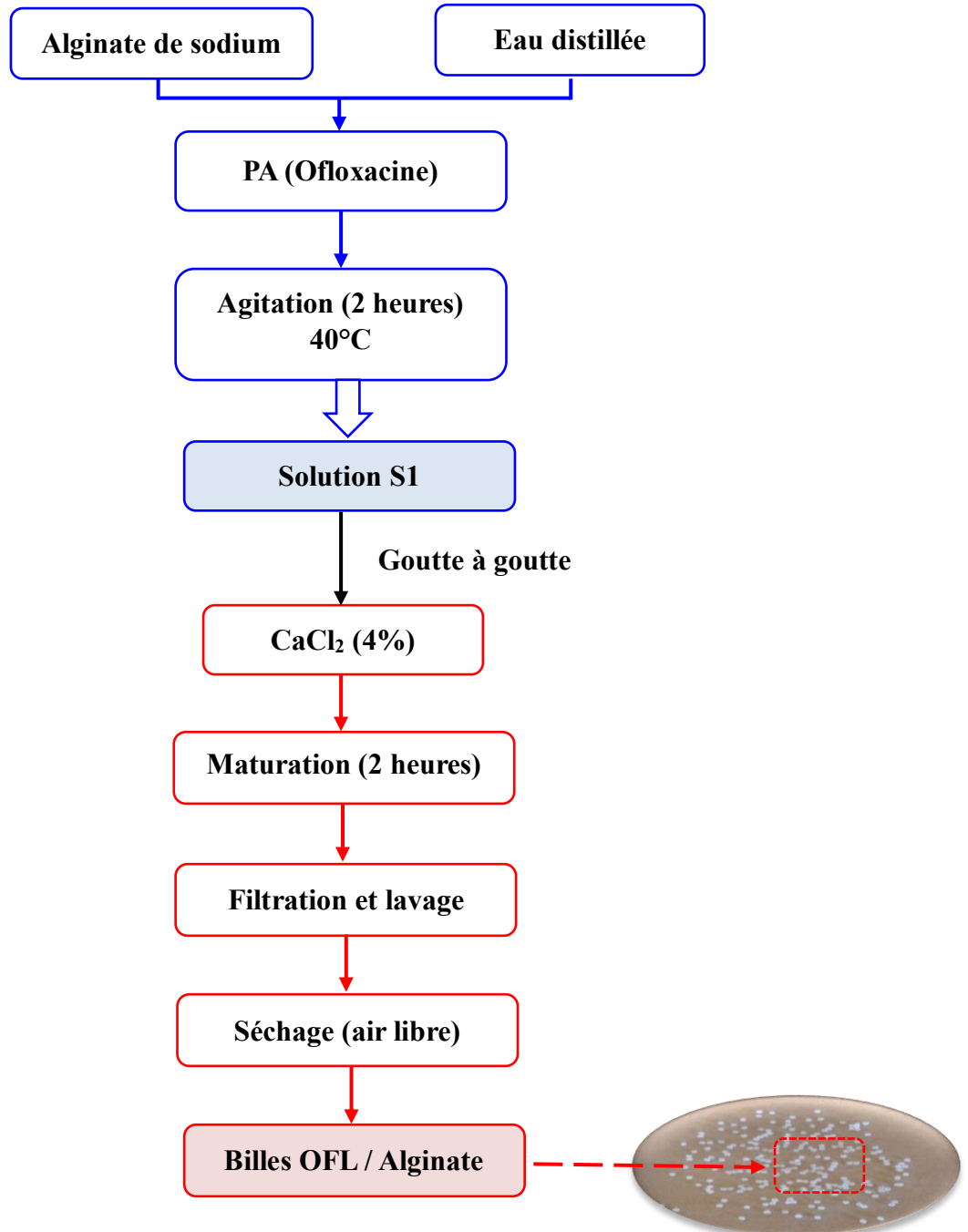


Figure II. 1: Préparation in vitro des billes de l'OFX et d'alginate de sodium.

II.4.2. Détermination de la longueur d'onde maximale λ_{\max}

Le spectrophotomètre UV-Visible utilisé est un appareil (SP-3000n nano OPTIMA), possédant une gamme spectrale de 190 nm à 800 nm. Une cellule en quartz a été employée.

Le spectre UV relatif à la molécule de l'ofloxacin est représenté sur la figure suivante :

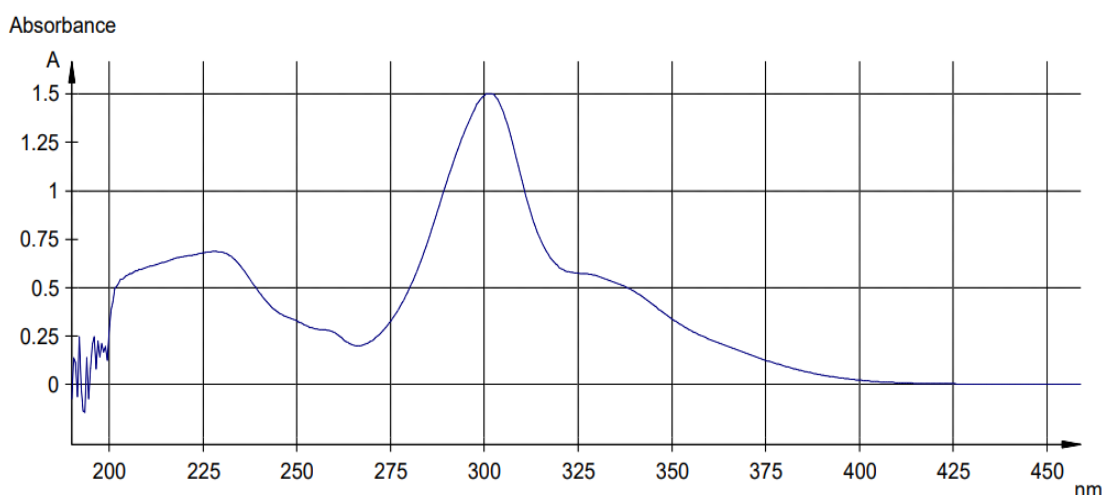


Figure II. 2: Spectre UV-vis relatif au pic de l'OFL.

La quantification et la qualification de la molécule ont été réalisées à la longueur d'onde correspondante au maximum d'absorption dans ce domaine à 289 nm.

II.4.3. Etablissement de la courbe d'étalonnage

Dans le but de déterminer le domaine de linéarité et tracer la courbe d'étalonnage qui obéit à la loi de Beer-Lambert, nous avons préparé plusieurs solutions filles de concentrations différentes variant de $0,1 \text{ mg. L}^{-1}$ à 1 mg. L^{-1} .

La courbe d'étalonnage représentant l'absorbance en fonction de la concentration initiale en ofloxacin, $ABS = f(C_0)$ est établit et les résultats obtenus sont représentés sur la figure suivante :

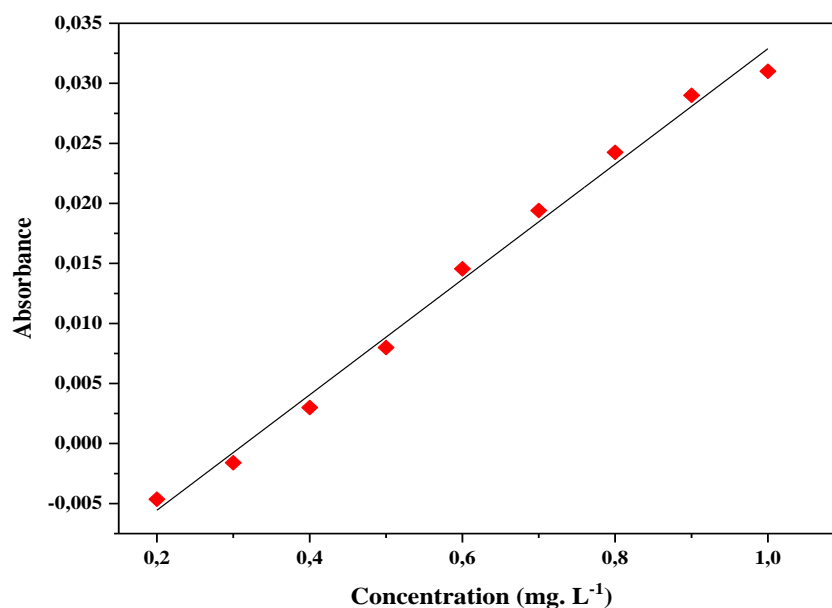


Figure II. 3: Représentation de la courbe d'étalonnage d'OFL.

D'après la figure II.3, la courbe d'étalonnage de cet antibiotique présente une bonne corrélation à la longueur d'onde caractéristique avec un coefficient de corrélation égale à $R^2 = 0.993$, on peut conclure que le domaine de travail choisi satisfait les limites relatives à la loi de Beer-Lambert. Le tableau II.1 récapitule les caractéristiques de la régression linéaire de l'OFL

Tableau II. 1: Caractéristiques de la régression linéaire de l'OFL.

Composé	Equation	Coefficient de corrélation R^2
Ofloxacin (OFL)	$Y = 0,04804 X - 0,01516$	0,993

II.4.4. Etude de libération contrôlée in vitro de PA encapsulé dans l'alginate de sodium

Le but de ce test est d'étudier la cinétique de la libération de l'OFX encapsulé par l'alginate de sodium comme agent protecteur dans les conditions biomimétiques (simulant les conditions physiologiques gastriques).

L'étude de la libération d'OFX enrobé dans des billes d'alginate de sodium dans deux solutions de pH différents SGF (simulant le fluide gastrique) et H₂O (comme milieu neutre) a été réalisé en réaction discontinu dans des flacons fermées avec du para film.

L'étude cinétique de la libération est indispensable pour la détermination du temps nécessaire pour atteindre l'équilibre, c'est-à-dire un état de saturation. Elle permet également de déterminer, de façon comparative, la quantité de l'antibiotique libéré à partir des billes en fonction de temps.

Les concentrations des solutions de l'OFX sont mesurées par la spectroscopie UV-Visible.

Nous avons suivi la cinétique de libération de l'OFL pour une masse de billes égale 0,5 g dans un volume de 50 ml de solution. La figure illustre la variation de la quantité de l'OFL libérée en fonction du temps de contact $q_t=f(t)$.

La figure ci-dessous représente un schéma récapitulatif des différentes étapes de processus de libération de l'OFX :

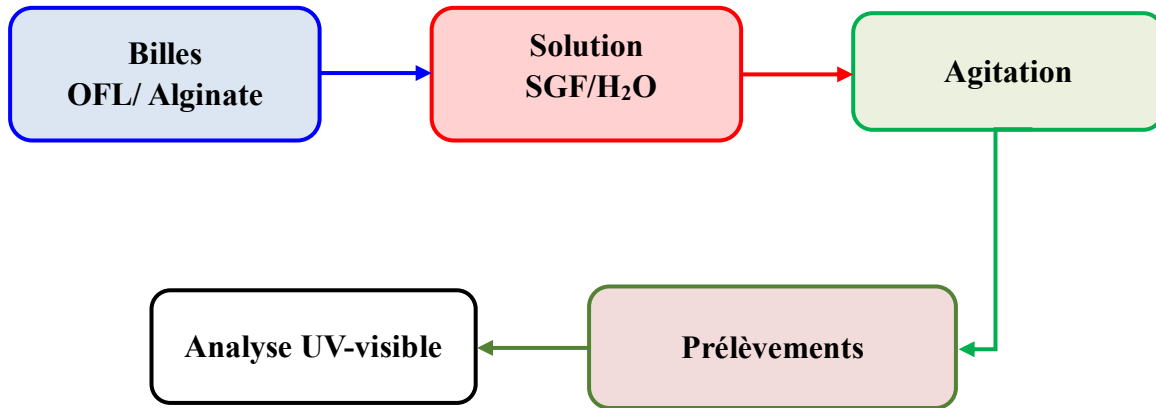


Figure II. 4: Schéma descriptif de l'élimination de l'ofloxacine.

II.4.5. Capacité de libération

La capacité de libération dépend de plusieurs paramètres tels que la concentration initiale de la solution, le volume de la solution, la solubilité, la taille des billes et le pH de la solution.

On peut calculer aussi le rendement d'élimination à l'aide de l'équation suivante :

On mesure la concentration résiduelle libérée à l'aide de l'équation suivante :

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e) \cdot V}{m} \quad \text{Equation 2}$$

Où

C_0 : Concentration initiale de soluté (mg. L⁻¹).

C_e : Concentration de soluté à l'équilibre (mg. L⁻¹).

q_e : Quantité de soluté libérée à l'équilibre (mg. g⁻¹).

V : Volume de la solution (L).

m : Masse des billes (g).

On peut calculer aussi le rendement d'élimination à l'aide de l'équation suivante :

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

II.4.6. Cinétique de libération de l'OFL dans SGF et H₂O

L'étude de l'effet du temps de contact ou la cinétique de libération permet de déterminer le temps nécessaire à la mise en équilibre à température ambiante et au pH de la solution.

Les résultats obtenus sont exposés sur la figure II.5 et II.6:

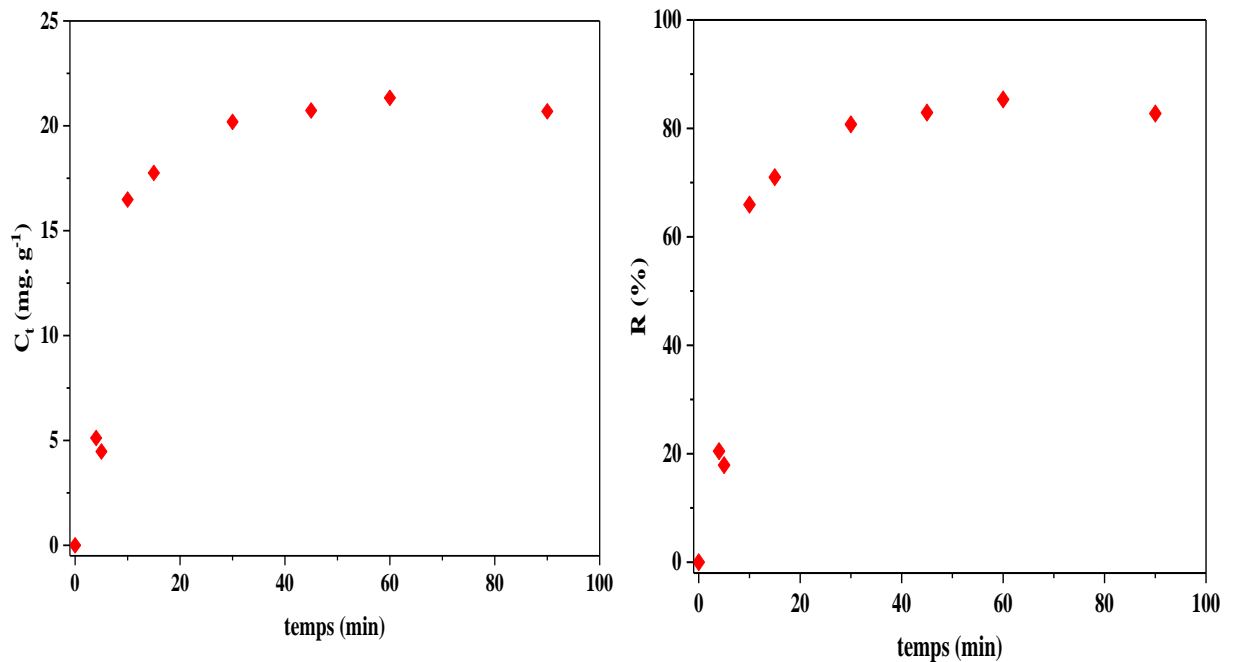


Figure II. 5: Cinétique de libération de l'OFX dans SGF.

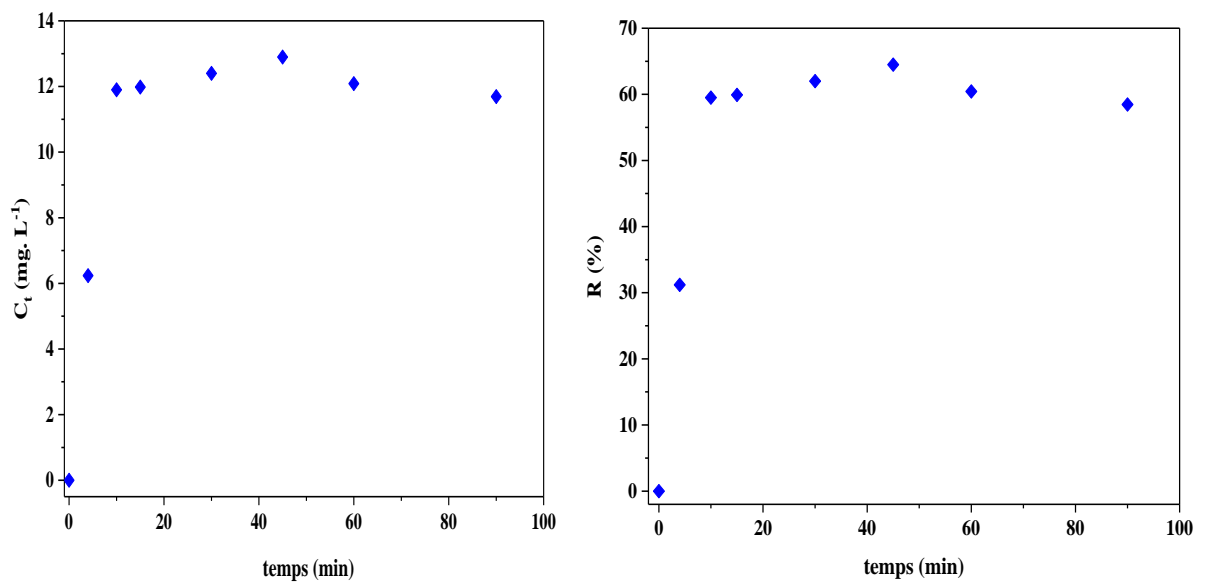


Figure II. 6: Cinétique de libération de l'OFX dans H₂O.

D'après les figures II.5 et II.6, on distingue deux étapes de libération de l'OFL à partir des billes d'alginate de sodium, nous remarquons aussi que la concentration libérée augmente en fonction du temps jusqu'à l'obtention d'un palier après 30 minutes dans le cas de SGF et un équilibre atteint au bout de 10 minutes pour la libération dans H₂O, au-delà de ce temps, la concentration reste presque constante.

- Dans la première étape, la libération était très rapide pour les premières minutes de contact, environ 0,45 mg. L⁻¹ libérée au bout de 5 minutes (ce qui correspond à 18%) dans le SGF, et une quantité libérée dans le H₂O de l'ordre de (0,62 mg. L⁻¹ qui convient à un pourcentage de 31%).
- En revanche, pour la deuxième étape, la libération devient lente avec une concentration maximale égale à 2,01 mg. L⁻¹ et 1,2 mg. L⁻¹ pour le SGF et H₂O respectivement, et ceci, après 30 minutes de contact qui correspond à l'équilibre.

Le maximum du rendement de libération obtenu pour le SGF et H₂O est de 80,75 % et 59,5 successivement.

II.4.7. Modèles cinétiques

Plusieurs modèles cinétiques peuvent être utilisés pour modéliser le mécanisme de libération d'un PA à partir des billes d'alginate de sodium.

Pour notre étude, nous avons adopté deux modèles de cinétique à savoir le pseudo premier ordre PPO et le pseudo second ordre PSO.

a. Modèle cinétique du pseudo premier ordre (Lagergren)

Il a été supposé dans ce modèle que la vitesse d'élimination à l'instant **t** est proportionnelle à la différence entre la quantité libérée à l'équilibre **q_e** et la quantité **q_t** libérée à cet instant et que ce modèle permet de décrire les phénomènes ayant lieu lors des premières minutes du processus étudié et est donné par l'expression suivante :

$$\frac{dq_t}{dt} = K_1(q_e - q_t) \quad \text{Equation 4}$$

K₁ : Constante de vitesse de libération du pseudo premier ordre (min⁻¹).

q_t : Quantité libérée à l'instant t (mg. g⁻¹).

t : Temps de contact (min).

Après intégration, l'équation s'écrit :

$$\text{Ln}(q_e - q_t) = \text{Ln}q_e - k_1 t \quad \text{Equation 5}$$

a.1. Modèle PPO pour la libération de l'OFL dans SGF

La constante de vitesse de libération du modèle de Lagergren est déduite à partir du graphique de la représentation linéaire Ln (q_e-q_t) en fonction de t, représentée sur la figure ci-dessous :

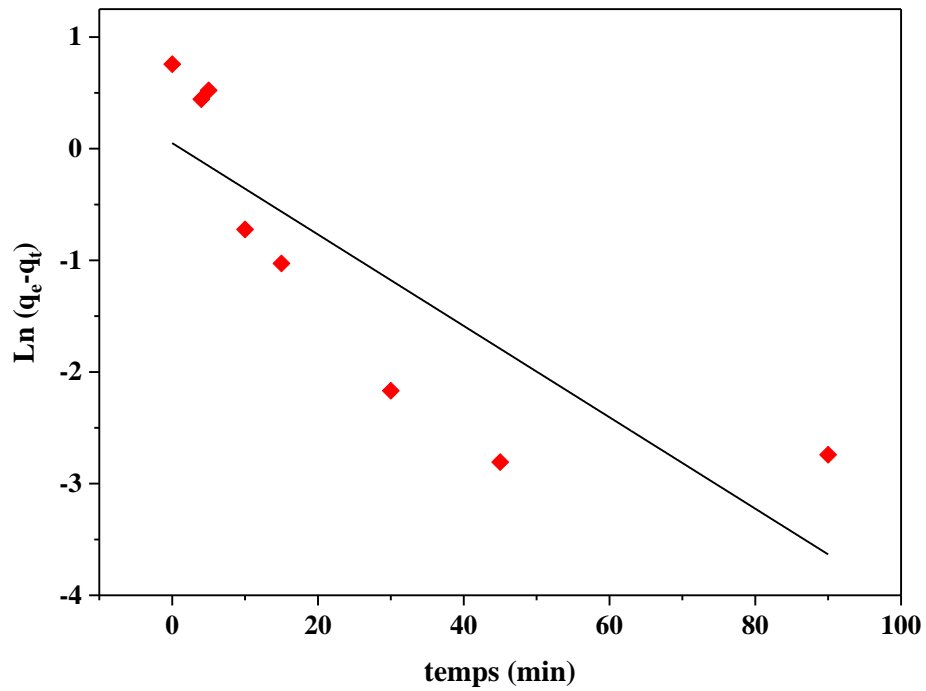


Figure II. 7: Cinétique de libération du pseudo premier ordre de l'OFX dans SGF (global).

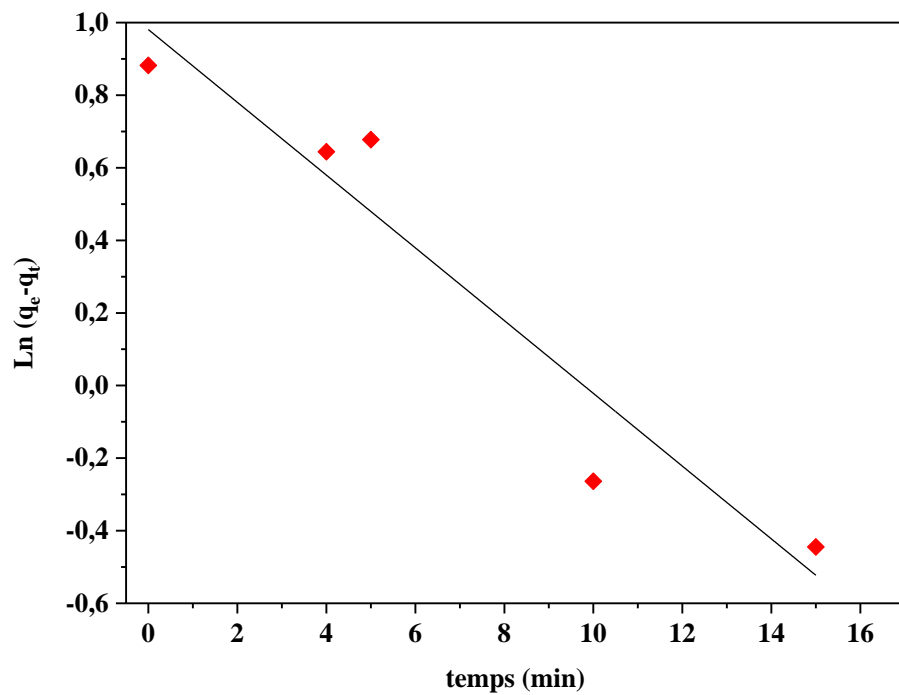


Figure II. 8: Cinétique de libération du pseudo premier ordre de l'OFX dans SGF (avant équilibre).

a.2. Modèle PPO pour la libération de l'OFL dans H₂O

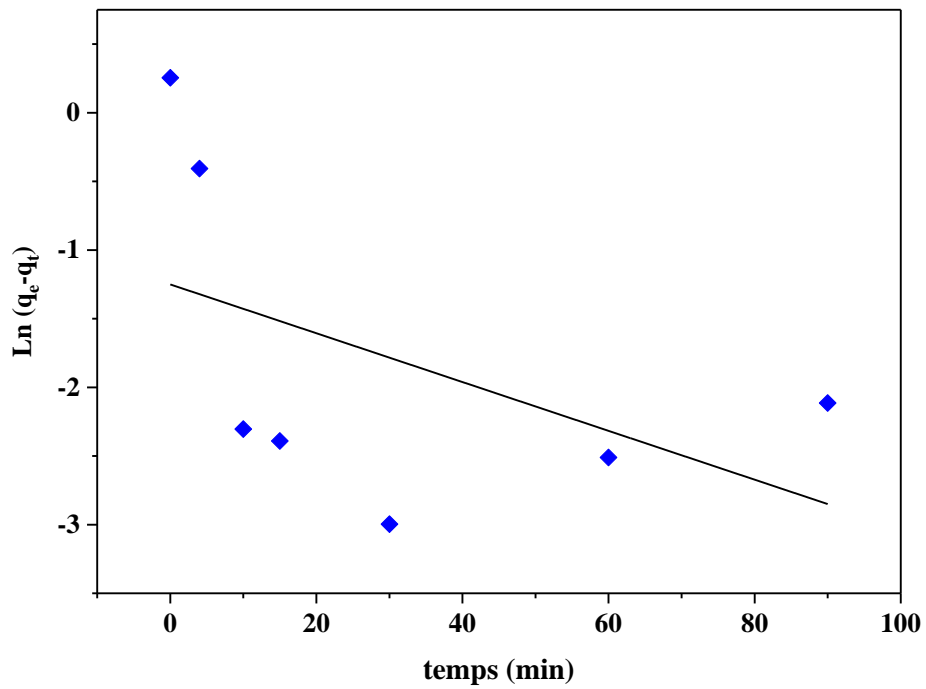


Figure II. 9: Cinétique de libération du pseudo premier ordre de l'OFX dans H₂O (global).

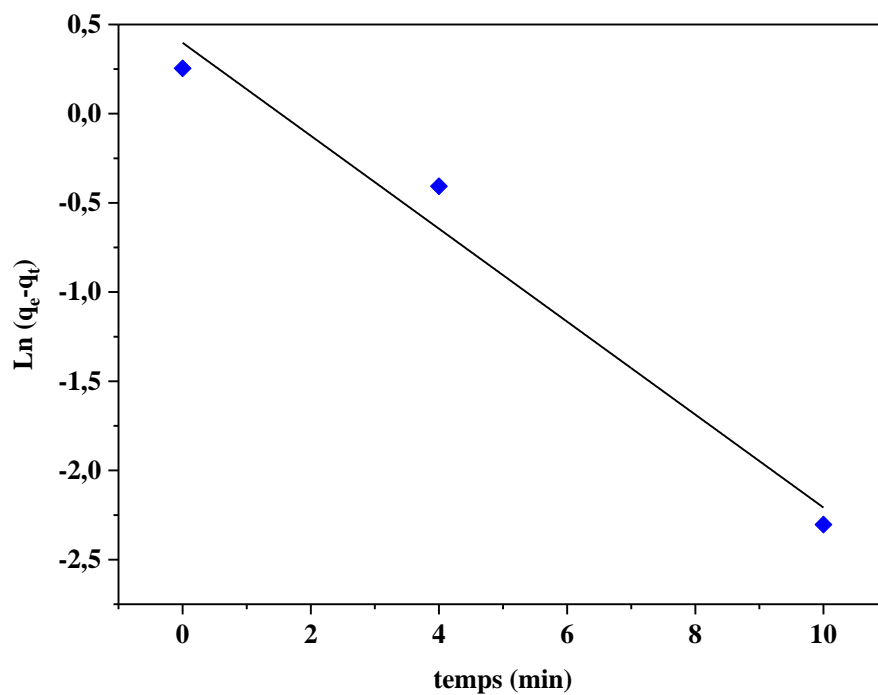


Figure II. 10: Cinétique de libération du pseudo premier ordre de l'OFX dans H₂O (avant équilibre).

D'après les figures précédentes, on constate que ce modèle n'est pas adéquat pour modéliser la libération de notre principe actif en raison des faibles coefficients de corrélation R^2 qui sont de l'ordre de 0,709 et 0,241 dans le SGF et H₂O respectivement.

b. Modèle cinétique du pseudo second ordre (Blanchard)

Le modèle du pseudo-second ordre permet de caractériser la cinétique de libération en prenant en compte à la fois le cas d'une libération rapide des solutés (avant l'équilibre) et celui d'une libération lente (à l'équilibre).

Le modèle pseudo-second-ordre (PSO) est donné par l'expression suivante :

$$\frac{dq_t}{dt} = K_2(q_e - q_t)^2 \quad \text{Equation 6}$$

Où :

K_2 : Constante cinétique de pseudo-second-ordre ($\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$).

Après intégration on obtient :

$$\frac{1}{q_t} = \frac{1}{K_2 \cdot q_e^2} + \frac{1}{q_e} \cdot t \quad \text{Equation 7}$$

Le graphique de représentation linéaire du t/q_t en fonction de t est représenté sur la figure suivante :

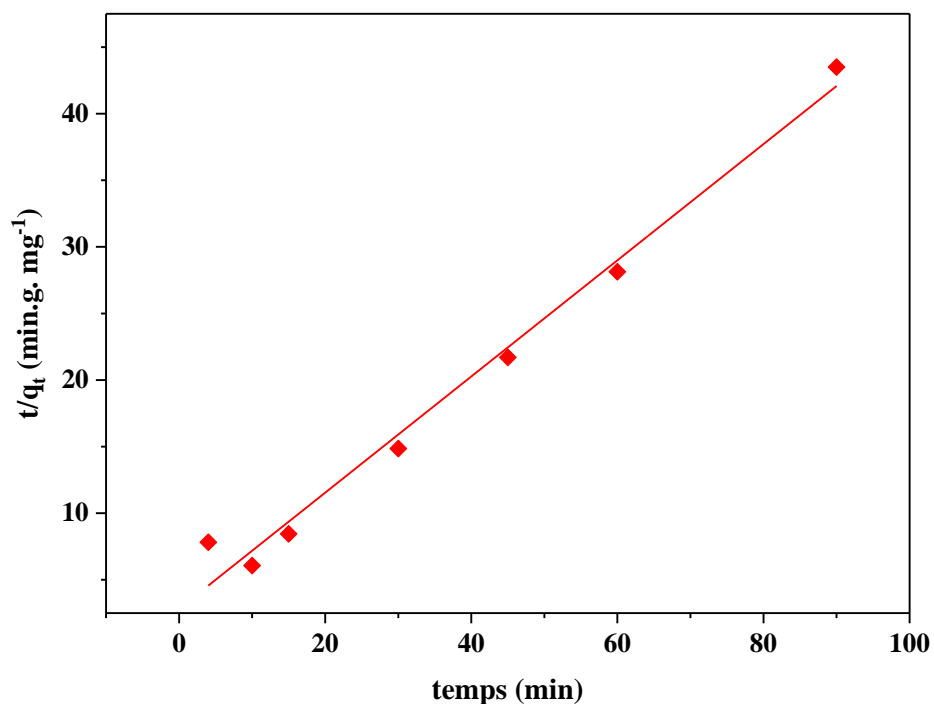


Figure II. 11: Cinétique de libération du pseudo second ordre de l'OFX dans SGF.

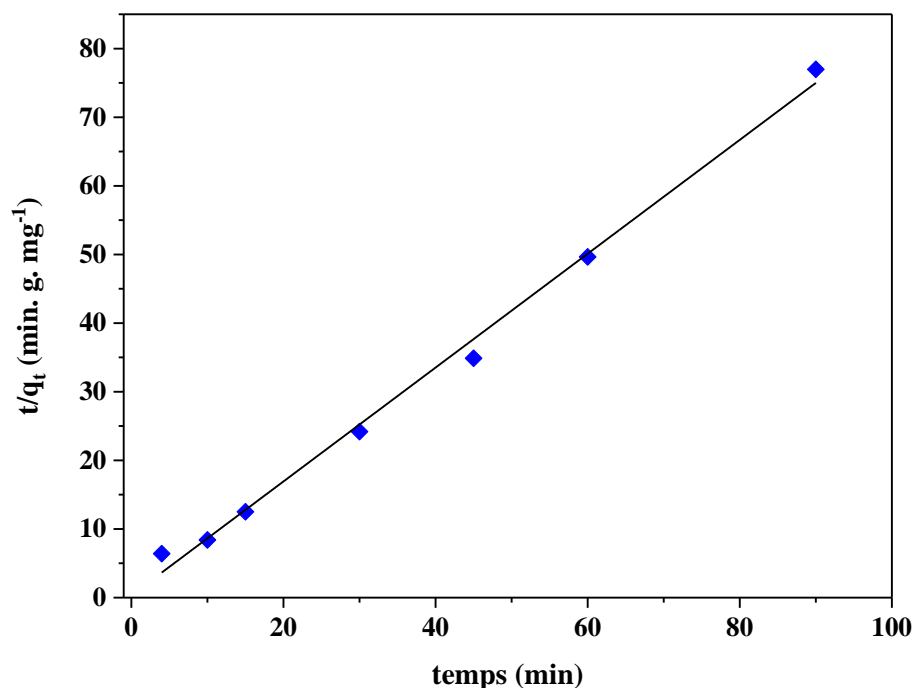


Figure II. 12: Cinétique de libération du pseudo second ordre de l'OFX dans H₂O.

A partir des figures II. 11 et II.12, nous avons obtenu des droites avec des coefficients de régression linéaires très élevés et proches de l'unité, 0,985 dans le cas de SGF et 0,995 pour la libération dans H₂O.

A partir des graphiques tracés précédemment, nous avons pu regrouper les différentes constantes de chaque modèle dans le tableau II.2.

Tableau II. 2: Valeurs des constantes de vitesse et coefficients de corrélation des différents modèles cinétiques.

		SGF		H ₂ O	
	q_{e,exp} (mg. g⁻¹)	2,13		1,29	
		Global	A. équilibre	Global	A. équilibre
PPO	K₁ (min⁻¹)	4,09. 10 ⁻²	0,1	1,78. 10 ⁻²	0,26
	q_{e, calc} (mg. g⁻¹)	1,052	2,67	3,492	1,08
	R²	0,709	0,92	0,241	0,98
PSO	K₂	0,06747		2,074	
	q_{e,calc} (mg. g⁻¹)	2,29		1,21	
	R²	0,985		0,995	

D'après les résultats obtenus et indiqués sur le tableau II.2 :

Dans le cas de pseudo premier ordre, il existe deux cas :

- Le premier cas consiste à étudier tous les points (de 0 à 90 minutes) ou bien l'intervalle global ; nous avons obtenu des coefficients de corrélation faible, de l'ordre de 0.709 pour le SGF et 0,241 pour le H₂O avec des quantités libérées à l'équilibre calculée de l'ordre de 1,052 mg. g⁻¹ et 3,492 mg. g⁻¹ pour le SGF et H₂O respectivement, ce qui est vraiment différent par rapport à celle obtenue expérimentalement.
- Le deuxième cas, nous n'avons identifié que les premières minutes (de 0 minutes à avant l'équilibre), on note une différence entre les courbes, où il est possible que nous préférions appliquer le pseudo premier ordre uniquement avant l'équilibre dont les coefficients de régression linéaires obtenus sont supérieurs à 0,92 ainsi, les quantités libérées à l'équilibre +calculées égales à 2,67 mg. g⁻¹ pour le SGF et 1,08 mg. g⁻¹ pour le H₂O qui ne sont pas vraiment différentes de la quantité expérimentale.
- On remarque aussi que la vitesse de libération de l'ofloxacin est plus rapide dans le cas premières minutes contrairement au cas global
- Si on compare entre les modèles cinétiques du pseudo premier ordre et pseudo second ordre, il semble que le second cas est plus adéquat pour modéliser la cinétique de libération de l'ofloxacin piégé dans les billes d'alginate de sodium, car les valeurs des quantités libérées à l'équilibre calculées sont égales à 2,29 mg. g⁻¹ et 1,21 mg. g⁻¹ pour le SGF et le H₂O respectivement, ce qui coïncide avec celles déterminées expérimentalement et les coefficients de régression linéaire sont très proches de l'unité pour les deux cas.

Conclusion générale

Conclusion générale

Cette présente étude avait pour objectifs, l'encapsulation par un biopolymère (alginate de sodium) et la protection d'un principe actif sous forme d'antibiotique (ofloxacin) du milieu extérieur, conférer une libération contrôlée dans les différents milieux biologiques et contrôler la vitesse de la libération de ce principe actif par rapport à la forme conventionnelle destinée à la même voie d'administration.

Cette étude montre que notre biopolymère peut protéger l'antibiotique utilisé. Les résultats expérimentaux ont prouvé que :

- La cinétique de libération de l'ofloxacin était rapide avec un équilibre atteint au bout de 10 minutes de contact avec le milieu neutre représenté par H₂O, par contre, un temps d'équilibre un peu plus long de l'ordre de 30 minutes pour la libération dans le SGF qui simule le milieu acide.
- Les deux cinétiques de libération semblent bien ajustées par le modèle de pseudo premier ordre seulement pour les premières minutes avant d'atteindre l'équilibre.
- Les deux cinétiques sont très bien modélisées par le modèle du pseudo second ordre.

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 l'ofloxacin qui est un antibiotique largement utilisé dans le domaine pharmaceutique.

Ce travail mérite d'être complété et poursuivi par :

- Utilisation d'autres familles de médicaments (anti-inflammatoire, barbiturique...).
- Utilisation d'un autre biopolymère (Chitosane par exemple).
- Procéder à une autre technique d'encapsulation.
- Procéder à une caractérisation des billes avant et après libération de l'ofloxacin.
- Tentative de faire une libération dans le milieu intestinal (pH basique).

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Bengharez, Z., et al., *Synthèse et caractérisation de copolymères imines supports. Etude cinétique de la libération contrôlée d'un principe actif* Journal de la Société Chimique de Tunisie, 2011. **13**: p. 107-116.
2. Ganbold, S. and O. Otgonzul, *Microencapsulation for food and pharmaceutical applications*. Matrix, 2016. **10**: p. 400.
3. Hajifathaliha, F., et al., *Comparison of different cationic polymers efficacy in fabrication of alginate multilayer microcapsules*. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020. **15**(1): p. 95-103.
4. El Bouazzi, O., *Les effets indésirables: définition, classification, diagnostique et facteurs*. Eur Sci J, 2020. **16**(18): p. 255-272.
5. Giuri, D., N. Zanna, and C. Tomasini, *Low molecular weight gelators based on functionalized l-dopa promote organogels formation*. Gels, 2019. **5**(2): p. 27.
6. Bouyahya, A., et al., *Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries*. Phytothérapie, 2018. **16**(S1): p. S173-S183.
7. N'guettia, K.R., et al., *Dégradation photochimique de l'ofloxacin: effet des concentrations de catalyseur et des matrices de dilution*. Afrique SCIENCE, 2019. **15**(1): p. 274-288.
8. Lors, C., P. Leleux, and C.-H. Park, *Biodégradabilité des plastiques biosourcés: revue bibliographique sur l'acide polylactique*. Matériaux et Techniques, 2022. **110**(6).
9. Mirani, B., S.P. Nejad, and C.A. Simmons, *Recent progress toward clinical translation of tissue-engineered heart valves*. Canadian Journal of Cardiology, 2021. **37**(7): p. 1064-1077.
10. Zongo, L. and H. Lange, *Lignins and their potential for use as biopolymers in pharmaceutical engineering-a review*. Journal Africain de Technologie Pharmaceutique et Biopharmacie (JATPB), 2022. **1**(1): p. 37-62.
11. Aichour, A., H.D. Khodja, and H. Zaghouane-Boudiaf, *Textile dyes removal from wastewater using recent promising composites: A review*. Algerian Journal of Chemical Engineering AJCE, 2021. **1**(2): p. 49-65.
12. Kedir, W.M., et al., *Pharmaceutical and drug delivery applications of chitosan biopolymer and its modified nanocomposite: A review*. Heliyon, 2022: p. e10196.

13. Thakur, S., *An overview on alginate based bio-composite materials for wastewater remedial*. Materials Today: Proceedings, 2021. **37**: p. 3305-3309.
14. Wang, B., et al., *Alginate-based composites for environmental applications: a critical review*. Critical reviews in environmental science and technology, 2019. **49**(4): p. 318-356.

عنوان المذكرة: دراسة الشكل الفموي الجديد الذي تم الحصول عليه بالتغليف ببوليمر حيوي

المؤطر: بطانة فاطمة الزهراء

الاسم: خيرة

اللقب: بن قطاص

الاسم: اكرام

اللقب: بن سائلة

ملخص: في هذه الأطروحة، كنا مهتمين بدراسة عملية تحرير العنصر النشط الذي تم تغليفه في كرات الجينات الصوديوم، ولهذا قمنا بتنفيذ سلسلة من التجارب حيث قمنا بتحليل محلول الأوفلوكساسين باستخدام مقياس الطيف للأشعة فوق البنفسجية. في الجزء الأول، قمنا بتغليف المضاد الحيوي عن طريق التجميد في البوليمر الحيوي. في الجزء الثاني، درسنا حركية تحرير الأوفلوكساسين في وسطين مختلفين حيث تم الحصول على التوازن بعد 30 دقيقة في الوسط الحمضي بينما يكون حوالي 10 دقائق في الوسط المعتدل، مما يعني أن هناك معادلات التحرير السريعة من الدرجة الثانية.

الكلمات المفتاحية: الجينات الصوديوم، أوفلوكساسين، التغليف، تجميد، حركية التحرير.

Memory title : Study of a new oral form obtained by encapsulation with a biopolymer

Name: BENKATTAS

First name: Kheira

Directed by: BATANA Fatima Zohra

Name: BENSOUALA

First name: Ikram

Abstract: In this memory, we were interested in the study of the process of release of an active ingredient ofloxacin encapsulated in beads of sodium alginate, and for this we carried out a series of experiments where we analyzed the OFL solution using a UV-VIS spectrophotometer. In the first part, we carried out the encapsulation of the antibiotic by gelation in the biopolymer. In the second part, we studied the kinetics of release of OFL in two different media where equilibrium was obtained after 30 minutes in the acid medium while it is around 10 minutes in the neutral medium, which means that these are pseudo second-order rapid release reactions.

Key words : Alginate of sodium, Ofloxacin, Encapsulation, gelation, Kinetic of release.

Titre du mémoire : Etude d'une nouvelle forme orale obtenue par encapsulation par un biopolymère

Nom : BENKATTAS

Prénom : Kheira

Encadreur : BATANA Fatima Zohra

Nom : BENSOUALA

Prénom : Ikram

Résumé : Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressés à l'étude du processus de libération d'un principe actif l'ofloxacine encapsulé dans des billes d'alginate de sodium, et pour cela nous avons réalisé une série d'expériences où nous avons analysé la solution de l'OFL à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS. Dans la première partie, nous avons procédé à l'encapsulation de l'antibiotique par gélification dans le biopolymère. Dans la seconde partie, nous avons étudié la cinétique de libération de l'OFL dans deux milieux différentes où l'équilibre a été obtenu au bout de 30 minutes dans le milieu acide alors qu'il est de l'ordre de 10 minutes dans le milieu neutre, ce qui signifie qu'il s'agit des réactions de libération rapides du pseudo second-ordre.

Mots clés : Alginate de sodium, Ofloxacine, Encapsulation, gélification, Cinétique de libération.

Le résumé doit être rédigé en deux langues différentes au moins