UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité :
Chimie Pharmaceutique

Par :

OUITIS Maroua

Thème :

Mise en forme d'une nouvelle forme orale d'un médicament antibiotique par microencapsulation à base d'un biopolymère

Soutenue publiquement le : 05/06/2024, Devant le jury composé de :

Mme. LEFNAOUI Sonia,	Prof.,	U. Médéa,	Présidente
Mme. YAHOUM Madiha Melha,	MCA,	U. Médéa,	Examinatrice
Mme. REBOUH Samia,	Prof.,	U. Médéa,	Encadreur
Mme. GHENNAM Asmaa,	Doctorante,	U. Médéa,	Co-encadreur



Année universitaire : 2023/2024

Remerciements

Avant tout, on remercie, Dieu, le tout puissant…

À mon aimable encadreur Pr. REBOUH, à travers chaque page de ce travail, vos conseils avisés ont été la boussole qui a guidé mes réflexions et mes efforts, votre patience infinie et votre expertise ont illuminé le chemin vers l'accomplissement de ce mémoire, merci pour votre soutien inestimable et votre dévouement sans faille, ce travail est le fruit de notre collaboration et je suis profondément reconnaissante de vous avoir eu comme guide.

Je tiens aussi à adresser mes plus sincères remerciements à Pr. LEFNAOUI et à Dr. YAHOUM pour avoir consacré leurs temps et leurs expertises à l'évaluation de mon mémoire. Vos précieux commentaires et conseils durant mon parcours académique ont été d'une aide inestimable pour mon amélioration. Je suis profondément reconnaissante pour votre contribution à ma réussite.

J'adresse aussi mes remerciements

À ma MERE bien-aimée,

À mon FRÈRE,

À ma SŒUR

Et à toutes les personnes qui ont été présentes à mes côtés durant ce travail en particulier CHOUROUK et MAROUA.

Maroua

Dédicace

À mon père, tu es à jamais gravé dans mon Cœur.

Marona

ملخص

يهدف هذا العمل الى تغليف دقيق لمزيج المضاد الحيوي أموكسيسيلين باستخدام طريقة الغمر في مجمع بوليمري مركب من الجينات الصوديوم والصمغ العربي، والذي تم تحميله مسبقًا بالمضاد الحيوي، في محلول كلوريد الكالسيوم تحت تحريك معتدل. أظهرت نتائج اختبارات الذوبان، في محيطين مختلفين، تحقيق تغليف ناجح مع عائد مرض واستقرار جيد للكبسولات المتكونة. أكدت التحاليل الفيزيائية والكيميائية أن الكبسولات تظهر سمات تساعد على إطلاق المضاد الحيوي بشكل متحكم، مع ترتيب حركي للتفاعل من الدرجة الاولى. سمحت دراسات الانتفاخ بتحديد التركيبة الأمثل لإطلاق الكمية الكاملة من المادة الاولية، في حين كشف التحليل المورفولوجي عن هيكل ثلاثي الأبعاد مناسب للإطلاق المستمر للأموكسيسيلين. أظهرت الدراسات الفارماكولوجية معدل تغليف مرتفع يصل إلى ٩٨٪ ومعدل رطوبة يبلغ ٤,٨٪. وأظهرت الصيغة الأمثل قدرتها على إطلاق الكمية المطلوبة من المادة الاولية بعد ٣ ساعات، مما يبرز إمكانيتها في تشكيل كرات ميكروية مثالية للإفراج المستمر عن طريق الفم

كلمات مفتاحية: حمض الكلافولانيك؛ ألجينات الصوديوم؛ أموكسيسيلين؛ صمغ عربي؛ بروز؛ إطلاق محكم؛ التغليف الميكروي

Abstract

The aim of this work is to achieve the antibiotic Amoxicillin (AMO) microencapsulation using the emersion method of a polymeric complex composed of sodium alginate (ALG) and Arabic gum (GA), previously loaded with AMO, in a 5% $CaCl_2$ solution under moderate agitation. Dissolution tests results in two different media (pH = 1.2 and pH = 7.4) have shown successful encapsulation with satisfactory yields and good stability of the formed capsules. Physicochemical analyses have confirmed that the capsules exhibit characteristics conducive to a controlled release of the antibiotic, with a kinetic order of 1. Swelling studies have identified the optimal composition for complete release of the active principle, while morphological analysis revealed an adequate three-dimensional structure for prolonged diffusion and release of the active principle. Pharmacotechnical studies have shown a high encapsulation rate of 98% and a moisture content of 4.8%. The optimal formula, F2 (ALG = 2% / GA = 2%), has demonstrated its ability to release the desired amount of active principle after 3 hours, thus highlighting its potential for forming ideal microspheres for oral sustained release.

Keywords: Clavulanic acid; Sodium alginate; Amoxicillin; Gum arabic; Emergence; Controlled release; Microencapsulation.

Résumé

L'objectif de ce travail consiste à réaliser une microencapsulation de l’antibiotique Amoxicilline (AMO) en utilisant la méthode d'émersion d’un complexe polymérique composé d'alginate de sodium (ALG) et de gomme arabique (GA), chargé préalablement de l’AMO, dans une solution de $CaCl_2$ à 5 % sous agitation modérée. Les résultats des tests de dissolution, dans deux milieux différents (pH = 1,2 et pH = 7,4), ont montré une encapsulation

réussie avec des rendements satisfaisants et une bonne stabilité des capsules formées. Les analyses physico-chimiques ont confirmé que les capsules présentent des caractéristiques propices à une libération contrôlée de l'antibiotique, avec un ordre cinétique de 1. L'étude de gonflement a permis d'identifier la composition optimale pour une libération complète du principe actif, tandis que l'analyse morphologique a révélé une structure tridimensionnelle adéquate pour une diffusion et une libération prolongée du principe actif. Les études pharmacotechniques ont montré un taux d'encapsulation élevé de 98 % et un taux d'humidité de 4,8 %. La formule optimale, F2 (ALG = 2 % / GA = 2 %), a démontré sa capacité à libérer la quantité désirée de principe actif après 3 heures, soulignant ainsi son potentiel pour la formation de microsphères idéales pour forme orale à libération prolongée.

Mots clé : Acide clavulanique ; Alginate de sodium ; Amoxicilline ; Gomme arabique ; Émersion ; Libération contrôlée ; Microencapsulation.

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS ..... **III**

LISTE DES FIGURES ..... **IV**

LISTE DES TABLEAUX ..... **VII**

INTRODUCTION GÉNÉRALE **1**

CHAPITRE I *LES FORMES PHARMACEUTIQUES* **3**

I.1 Introduction : **3**

I.2 Rappel sur la voie orale **3**

I.2.1 Rappel physiologique : 3

I.3 La biodisponibilité de la forme orale : **5**

I.3.1 Facteurs influancant la biodisponibilité des formes orale 6

I.4 La libération des médicaments **7**

I.4.1 Les formes à libération contrôlée : 7

I.4.2 Les formes à libération modifiée : 13

I.4.3 Les formes à libération ciblée : 18

I.5 Conclusion : **18**

CHAPITRE II *ENCAPSULATION ET BIOPOLYMÈRS* **20**

II.1 La microencapsulation **20**

II.1.1 Généralités : 20

II.1.2 Types de microparticules 22

II.1.3 Différents procédés de microencapsulation : 23

II.1.4 Applications de la microencapsulation: 28

II.1.5 Intérêt de la microencapsulation dans le domaine pharmaceutique : 30

II.2 Les biopolymères utilises en microencapsulation: **30**

II.2.1 Concept générale : 30

II.2.2 Définition des biopolymèrs : 31

II.2.3 Types de biopolymères 32

II.2.4 Biodegradabilité des polymères : 32

II.2.5 Structure et propriétés des polymèrs 35

II.2.6 Méthodes de mesure de la biodégradabilité 35
II.2.7 Procéssus de libération du PA dans les médicament à base d'une matrice biopolymèrique 35
II.2.8 Conclusion : 37

CHAPITRE III *MATÉRIELS ET METHODES* 39

III.1 Introduction 39

III.2 Matériels : 39
III.2.1 Amoxicilline : 39
III.2.2 Alginate de sodium 41
III.3.3 La gomme arabique 43
III.4.4 Le chlorure de calcium 44

III.4 Équipements et appareillage : 44

III.5 Protocol expérimental 45

CHAPITE IV *RÉSULTATS ET DISCUSSION* 47

IV.1 Caractérisation des microparticules 47
IV.1.1 Caracterisation FTIR 47
IV.1.2 Titre en principe actifs : 50
IV.1.3 Cinétique de libération de l'AMO 51
IV.1.4. Étude de la cinétique de libération en utilisant le model de Korsmeyer-Peppas 54
IV.1.5 Taux d'encapsulation 56
IV.1.6 Cinétique de gonflement et d'érosion 57
IV.1.7 Taux d'humidité 60
IV.1.8 Étude microbiologique 61
IV.1.9 Étude morphologique par MEB : 67
IV.1.10 Étude de stabilité : 69
IV.1.11 Analyse granulométrique 71

IV.2 Conclusion 73

CONCLUSION GENERALE 75

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE 77

ABRÉVIATIONS

ABS: Absorbance.

ALG: Alginate de sodium.

AMO: Amoxicilline.

BCS : Système biopharmaceutique de classification.

CH_4 : Méthane.

CMI: Concentration minimale inhibitrice.

CO_2 : Dioxyde de carbone.

COD : Mesure de la quantité du carbone organique dissous.

DBO : Mesure de quantité d'O_2 consommée.

FTIR : Fourier-transform infrared spectroscopy.

F1,F2…F6: Formule.

GA: Gomme arabique.

H_2O : Molécule d'eau.

MEB: Microscope électronique à balayage.

PA : Principes actifs.

PBS: Tampon phosphate salin.

PCL : Polycaprolactone.

PET : Poly éthylène téréphtalate.

PHA_S : Polyhydroalkanoate.

pka : Constante d'acidité.

PLA : Acide poly lactique.

PVA : Alcool poly vinylique.

SDM : Système de délivrance de médicaments.

UV-VISIBLE : Ultraviolet visible.

LISTE DES FIGURES

Figure I. 1: Tube digestif humain **5**
Figure I. 2: Biodisponibilite d'un medicament **7**
Figure I. 3: Systeme reservoir **8**
Figure I. 4: Types de systèmes reservoirs **9**
Figure I. 5: Schéma de la libération à partir d'un système monolithique **9**
Figure I. 6: Types de système monolithique **10**
Figur I. 7: Principe de libération prolongée par diffusion (gauche) et par érosion (droite).....**11**
Figure I. 8: Clivage de squelette polymère.....**11**
Figur I. 9: Système de gonflement **12**
Figure I. 10: Principe de l'osmose **13**
Figure I. 11: Libération à partir d'une matrice inerte. **15**
Figure I. 12: Matrices hydrophiles. **16**
Figur I. 13: Libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion. **16**
Figur I. 14: Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b). **17**
Figur I. 15: Les formes à libération ciblée **18**

Figure II. 1: Libération d'un principe actif encapsule **20**
Figure II. 2: Deux types de morphologie de particules obtenues par procédés d'encapsulations. **21**
Figure II. 3: Morphologie de particules obtenues par microencapsulation (a) microcapsule simple, (b) microsphere simple, (c) microcapsule multienveloppe (d) microsphere avec double Cœur **22**
Figure II. 4: Différence entre microsphère (a) et microparticules (b)par MEB. **23**
Figure II. 5: Principe de l'encapsulation par coacervation **25**
Figure II. 6: Encapsulation par évaporation de solven **26**
Figure II. 7: Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour principe actif solide ou soluble dans la solution de polymère **26**
Figure II. 8: Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interfaciale. **27**
Figure II. 9: Processus de micro-encapsulation par spray drying **28**
Figure II. 10: Intérêt de la microencapsulation. **30**
Figure II. 11: Classification des biopolymers biodegradable **34**
Figure II. 12: Processus seul ou combinaison pour contrôle efficace. **36**
Figure II. 13: Comportement du Gonflement d'un Polymère **37**

Figure IV. 1: Microcapsules chargées en AMO après formulation et avant séchage..... **47**
Figure IV. 2: Spectre FTIR de l'AMO **48**
Figure IV.3: Spectre FTIR d'ALG de sodium **48**
Figure IV. 4: Spectre FTIR de la gomme arabique..... **49**
Figure IV. 5: Spectre FTIR de la formule F2 ..... **49**
Figure IV. 6: Spectre d'absorption d'AMO **50**
Figure IV. 7: Courbe d'étalonnage **50**
Figure IV.8: La libération de l'AMO **51**
Figure IV. 9: Cinétique de libération de l'AMO dans les deux différents milieux (pH=1.2/7.4) **53**
Figure IV. 10: Histogramme représentatifs du taux d'encapsulation..... **57**
Figure IV. 11: L'étude d'érosion et de gonflement des microcapsules **57**
Figure IV. 12: Cinétique du gonflement de l'AMO dans les deux différents milieu (pH=1.2 et 7.4)..... **59**
Figure IV. 13: Histogramme représentant le taux d'humidité..... **61**
Figure IV. 14: Révélation de l'effet antibactérien d**e l'**AM**O** encapsulé sur les Salmonelles..... **62**
Figure IV. 15: Révélation de l'effet antibactérien d**e l'**AM**O** encapsulé sur les Staphylococcus Aureus..... **63**
Figure IV. 16: Révélation de l'effet antibactérien d**e l'**AM**O** encapsulé sur les E. Coli .. **63**
Figure IV. 17: Révélation de l'effet antibactérien d**e l'**AM**O** encapsulé sur le streptocoque B **64**
Figure IV. 18: Révélation de l'effet antibactérien d**e l'**AM**O** encapsulé sur les Pseudomonas (P)..... **65**
Figure IV. 19: Révélation de l'effet antifongique d**e l'**AM**O** encapsulé sur le Candidat Albicans..... **65**
Figure IV. 20: Révélation de l'effet antifongique d**e l'**AM**O** encapsulé sur la Saccharomyce cerevisiae (S.C)..... **66**
Figure IV. 21: Image microscopique d'une microsphère (F2) avec un agrandissement de 50× **68**
Figure IV. 22: Image microscopique d'une microsphère (F2) avec un agrandissement de 500× **68**
Figure IV. 23: Image microscopique d'une microsphère (F2) avec un agrandissement de 10000× **69**
Figure IV. 24: Microcapsules charges en AMO apprès formulation et avant séchage **71**
Figure IV. 25: Distribution granulométrique des microcapsules **72**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II. 1 : Classification des procédés de microencapsulation. **24**
Tableau II. 2: Les domaines d'application de la microencapsulation **29**

Tableau III. 1: Les valeurs de DL50 de l'Amoxicilline, exprimées en mg/Kg du poids corporel **41**
Tableau III. 2: Les propriétés physico-chimiques de l'alginate **42**
Tableau III. 3: Les propriétés physico-chimiques de la gomme arabique.....**43**
Tableau III. 4: Différentes caractéristiques du $CaCl_2$.....**44**
Tableau III. 5: Composition des six formules préparées **46**

Tableau IV. 1: Les paramètres du modèle cinétique Korsmeyer-Peppas à pH=1.2 .....**55**
Tableau IV. 2: Les paramètres du modèle cinétique Korsmeyer-Peppas à pH=7 .....**55**
Tableau IV. 3:Récapitulatifs des calculs de taux d'encapsulation.....**56**
Tableau IV. 4:Évaluation du taux d'humidité.....**60**
Tableau IV. 5: Interprétation des résultats concernant les diamètres d'inhibition dans l'antibiogramme de l'AMO microencapsulé **66**
Tableau IV. 6: Comparaison morphologique faite par le microscope optique **70**
Tableau IV. 7: Analyses granulométrique des microparticules **72**

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'industrie pharmaceutique a pour but d'améliorer les propriétés des médicaments produits. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres, à savoir ; les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques du principe actif candidat. Par conséquent cette molécule doit conserver ses propriétés thérapeutiques depuis sa mise au point jusqu' à la cible **[1].**

L'apport de la microencapsulation dans le domaine de l'administration des médicaments a pris un essor considérable ces dernières années avec un certain nombre de produits mis sur le marché, particulièrement dans le domaine des systèmes à libération prolongée. Cette réussite est essentiellement liée d'une part à l'utilisation de biomatériaux biodégradables et à la meilleure compréhension des mécanismes de libération des principes actifs, et d'autre part à une meilleure connaissance du devenir de ces systèmes dans l'organisme. Les microparticules pour la libération prolongée sont le plus souvent constituées de polymères bioérodibles ou biodégradables. Les produits d'érosion ou de dégradation doivent être éliminés par l'organisme sans induire de toxicité. Dans le cas des systèmes bioérodibles, un phénomène d'hydrolyse intervenant à l'interface entre la particule et le milieu environnant, la libération du principe actif s'accomplit au fur et à mesure que la particule s'érode. Parallèlement à l'érosion, si les conditions le permettent (faible masse moléculaire du principe actif et porosité de la microparticule), certaines molécules peuvent aussi être libérées par diffusion. Dans le cas des systèmes biodégradables, les polymères utilisés sont dégradés dans leur masse au sein de la microparticule et les monomères, les oligomères et les principes actifs encapsulés sont libérés dans le milieu environnant. Comme pour l'érosion, une libération simultanée par diffusion est possible **[2].**

La micro-encapsulation concerne plusieurs voies d'administration, mais la voie orale a fait l'objet du plus grand nombre d'études. Il est ainsi possible d'utiliser des microparticules pH-sensibles pour délivrer de manière spécifique des principes actifs dans l'intestin en échappant au pH acide de l'estomac. Par ailleurs, on pourra envisager des microparticules constituées de polymères thermosensibles pour délivrer spécifiquement des molécules dans des régions inflammatoires du tube digestif où l'on observe des variations de température. Un autre exemple de libération programmée concerne la délivrance colique : des microparticules constituées par des polysaccharides peuvent être dégradées par des enzymes présentes dans le côlon car produites par des bactéries secrétées par la flore colique. La micro encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active **[2].** La terminologie (microcapsules) sous-entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000 µm. Le terme nanocapsules est réservé aux capsules

dont la taille est inférieure au micro-encapsulation (10 nm à 1000 nm), est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédés déterminé un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité **[3], [4].**

Un des buts de l'encapsulation est de masquer le goût amer du principe actif comme par exemple l'Amoxicilline qui est un antibiotique couramment utilisé, afin de rendre sa prise plus agréable, surtout pour les enfants et les patients sensibles aux goûts amers.

Dans cette étude nous avons réalisé une microencapsulation de l'antibiotique Amoxicilline (AMO) en utilisant la méthode d'émersion d'un complexe polymérique composé d'alginate de sodium (ALG) et de gomme arabique (GA). Ainsi, des recherches approfondies et des tests ont été effectués pour trouver les meilleures conditions possibles pour encapsuler parfaitement l'AMO.

Ce manuscrit est présenté en deux parties : théorique et pratique.

Dans la section théorique, nous avons élaboré deux chapitres distincts. Le premier se concentre sur les formes pharmaceutiques et la voie d'administration des médicaments par voie orale. Quant au second chapitre, il se divise en deux parties distinctes : la première est dédiée à la microencapsulation et à ses applications, tandis que la seconde traite des biopolymères, de leurs différentes manifestations et de leur utilité dans le contexte de la microencapsulation pharmaceutique.

Dans la partie pratique, nous avons exploré la formulation de microsphères chargées en principe actif avec le procédés d'émersion du mélange polymérique (Alg/Ga) charges préalablement avec l'AMO dans la solution de $CaCl_2$ a 5% sous agitation modérés et température ambiante, ainsi que la caractérisation des microcapsules obtenus . Cette démarche est développée dans un seul chapitre, composé de deux sections. La première section décrit en détail le matériel employé, tandis que la seconde aborde la discussion des résultats obtenus.

Enfin, une conclusion générale vient clore notre étude, synthétisant les résultats et les implications de notre travail.

I. Chapitre I *LES FORMES PHARMACEUTIQUES*

I.1 Introduction

Le Médicament est un produit complexe dont la partie active ou principe actif ou encore "drogue" sera aménagée à l'aide d'excipients ou substances auxiliaires pour lui permettre une efficacité optimale **[5]**.

L'excipient, bien que souvent défini comme inerte, va parfois avoir un rôle prépondérant : c'est tout l'art de la galénique.

La pharmacie galénique est à la fois la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments et son But est de trouver pour chaque substance active, la présentation la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée.

Un médicament est défini par sa formule galénique qui énumère en qualité et quantité les différents éléments qui entrent dans sa composition. **[5], [6]** On distingue :

- Le principe actif (PA), seul ou en association, qui est le support de l'activité thérapeutique
- Les excipients ou adjuvants ou véhicules ou substances auxiliaires, dépourvus d'activité thérapeutique, qui sont destinés à faciliter la fabrication, l'administration ou la conservation du médicament.

La Formule galénique nous permet d'avoir une meilleure adaptation compromise entre :

- La meilleure efficacité thérapeutique
- La meilleure tolérance clinique
- La meilleure observance
- Le meilleur coût de traitement

I.2 Rappel sur la voie orale

I.2.1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

- La voie d'administration orale **[5-7]** ou per os impose au médicament un passage au travers de la barrière digestive puis le passage de la paroi capillaire (Voir figure I.1). Ce passage peut se faire par simple diffusion passive ou faire intervenir des phénomènes plus complexes avec mise en jeu d'un système de transporteurs favorisant ou au contraire limitant l'absorption **[7].**

Les cellules intestinales (entérocytes) sont pourvues de systèmes enzymatiques et le médicament peut subir à ce niveau des biotransformations, le médicament étant détruit avant même d'atteindre le compartiment sanguin.

Une fois la barrière digestive franchie, pour rejoindre la circulation générale le médicament doit passer par le système porte et le foie où il peut subir des biotransformations par les systèmes enzymatiques des hépatocytes. Le métabolisme des médicaments peut être, dans certains cas, suffisamment important pour que la quantité de médicament atteignant la circulation générale soit réduite de façon significative. On parle alors d'effet de premier passage hépatique

I.2.1.1 La bouche

La muqueuse de la face supérieure de la langue est épaisse, elle supporte les papilles gustatives, la face inferieure est tapissée par une muqueuse très mince. Les ramifications sous-jacentes facilitent l'absorption des principes actifs administrés par voie perlinguale **[7].**

Le sang veineux issu de la région buccale s'achemine par les jugulaire interne et externe vers le Cœur et vers la circulation générale sans passer par le foie.

Tout principe actif absorbe par cette voie, évitera l'effet du premier passage hépatique qui pourrait aboutir à une inactivation de la molécule avant sa distribution

I.2.1.2 L'eusophage

C'est un tube de 25 cm de long et de 2,5 cm de diamètre, qui fait suite au pharynx. Il descend verticalement contre la colonne vertébrale en arrière de la trachée, il traverse le diaphragme et aboutit dans l'estomac. L'ingesta dégluti est entraîné par les ondes péristaltiques qui débutent avec la déglutition et se propagent à une vitesse de 2 à 4 cm par seconde. La gravité ne joue qu'un rôle secondaire dans ce déplacement ce qui permet d'administrer des médicaments au malade couché **[7].**

I.2.1.3 L'estomac

C'est une poche élastique qui se déforme suivant l'importance de l'ingestion. Sa forme et celle d'un J. Il communique avec l'intestin grêle par le pylore qui est un sphincter {muscle circulaire fermant un orifice} puissant. La paroi de l'estomac mesure environ 3 millimètres d'épaisseur, elle comprend des fibres musculaires qui permettent d'expliquer sa motricité. L'estomac est enveloppé dans le péritoine, une tunique à deux feuillets. II comprend également des glandes gastriques **[7].**

Le suc gastrique est un liquide incolore et limpide. Sa densité est de 1,001 à 1,010. II contient de l'acide chlorhydrique, des enzymes, du mucus et d'autres éléments minéraux et organiques.

I.2.1.4 L'intestin

- ***L'intestin grêle*** présente la plus grande surface d'absorption du tube digestif pour les médicaments, et ses membranes sont plus perméables que celles de l'estomac. Pour ces raisons, la plupart des médicaments sont principalement absorbés dans l'intestin grêle, et les acides, malgré leur capacité, en tant que médicaments non ionisés, à traverser facilement les membranes, sont absorbés plus rapidement dans l'intestin que dans l'estomac.
- ***Dans le duodénum***, le pH intraluminal est de 4 à 5, mais devient progressivement plus alcalin le long du tube digestif, approchant 8 dans *l'iléon* inférieur. La flore intestinale du tube digestif peut diminuer l'absorption. Un débit sanguin réduit peut diminuer le gradient de concentration dans la muqueuse intestinale et réduire l'absorption par diffusion passive.

  Le temps de transit intestinal peut influencer l'absorption des médicaments, ce qui est surtout valable pour les médicaments absorbés par un transport actif, pour les médicaments à dissolution lente ou pour les médicaments polaires (c'est-à-dire, faiblement liposolubles ; p. ex., de nombreux antibiotiques) **[7].**

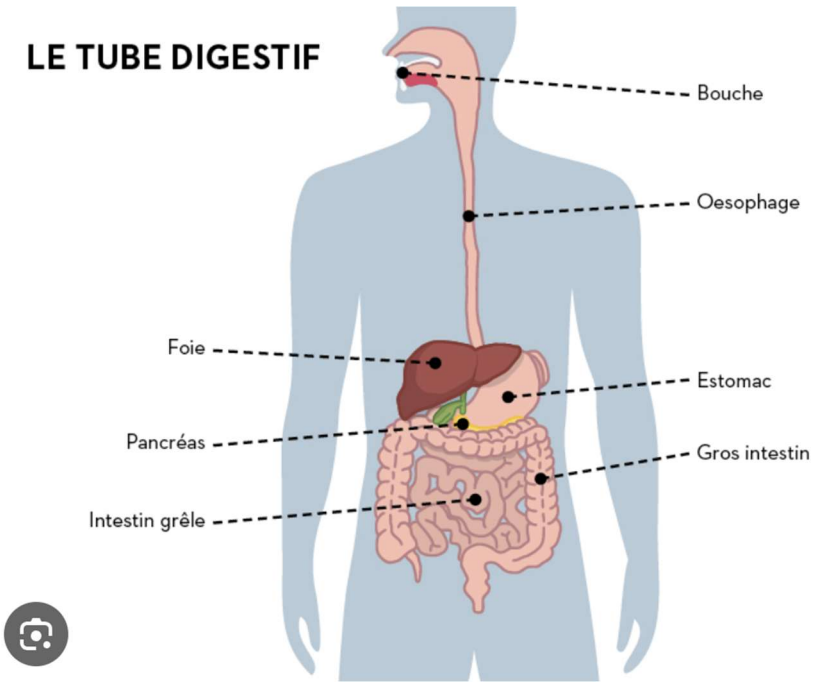


Figure I. 1: Tube digestif humain **[7]**

I.3 La biodisponibilité de la forme orale

L'administration orale d'un nombre important de nouvelles molécules actives issues des étapes de screening pharmacologique révèle une faible biodisponibilité d'après les premières études pharmacocinétiques **[9].** Le potentiel thérapeutique de ces molécules est en fait limité par leurs caractéristiques physicochimiques, peu favorables à leur passage dans la circulation systémique. Certaines sont peu stables en milieu physiologique et sont

rapidement dégradées dans l'environnement acide de l'estomac ainsi que sous l'action des nombreuses enzymes présentes tout au long du tractus digestif (peptides et protéines thérapeutiques). D'autres sont très peu solubles en milieu aqueux et/ou peu perméables vis-à-vis des membranes biologiques et sont donc mal absorbées au niveau de la muqueuse intestinale.

Enfin, la mise en évidence d'un important effet de premier passage hépatique peut stopper le développement d'une nouvelle molécule dès les phases précliniques **[8], [9].**

I.3.1 FACTEURS INFLUANCANT LA BIODISPONIBILITÉ DES FORMES ORALE

La molécule doit posséder des propriétés pharmaceutiques satisfaisantes. Selon le système biopharmaceutique de classification (BCS), le degré d'absorption par voie orale d'un médicament est régi par deux facteurs principaux :**[5]**

La perméabilité effective à travers la muqueuse intestinale et les caractéristiques de solubilité de ce dernier dans le milieu gastro intestinal **[10].**

Il est fondamental de s'assurer qu'un produit soit complètement dissous puisque sa perméabilité est proportionnelle à la concentration initiale précise du médicament à étudier (figure I.2).

La solubilité constitue un obstacle pour la perméabilité. Pour une meilleure biodisponibilité orale le circuit du médicament est donc conditionné par différentes phases :

- **Phase de mise à disposition**

C'est la phase où le principe actif doit se dissoudre dans le tractus gastro-intestinal. Plusieurs autres facteurs conditionnent cette dissolution et peuvent entraver l'efficacité du produit, tel le pH du milieu, la formulation du produit (forme solide, liquide, effervescente, sel, acide), la taille des particules solides. Une substance ne peut être résorbée que sous forme dissoute, faisant de la phase de dissolution un facteur limitant de la résorption.

- **Phase de passage intestinal**

La molécule peut franchir la barrière intestinale, compte tenu de ses caractéristiques physicochimiques, en empruntant soit la voie paracellulaire, soit la voie la transcellulaire. Elle peut subir un transport passif, actif ou facilité. Des modifications physicochimiques de la substance médicamenteuse peuvent se faire au contact de sécrétions digestives de protéines divers (cytochromes P450, enzymes pancréatiques, enzymes bactériennes, enzymes de la bordure en brosse ou pompe à efflux, point développé plus haut).

- **Phase de circulation systémique**

La quantité de principe actif qui atteint la circulation générale après une administration orale est appelée la biodisponibilité systémique. De l'intestin en passant par la veine porte la substance active subit un premier passage hépatique puis, véhiculée par le sang veineux vers le cœur puis les poumons, elle est propulsée dans la circulation systémique. Par l'intermédiaire du sang périphérique, la molécule est distribuée vers d'autres tissus, organes dont les reins. Suivent les phases, de distribution et d'élimination.

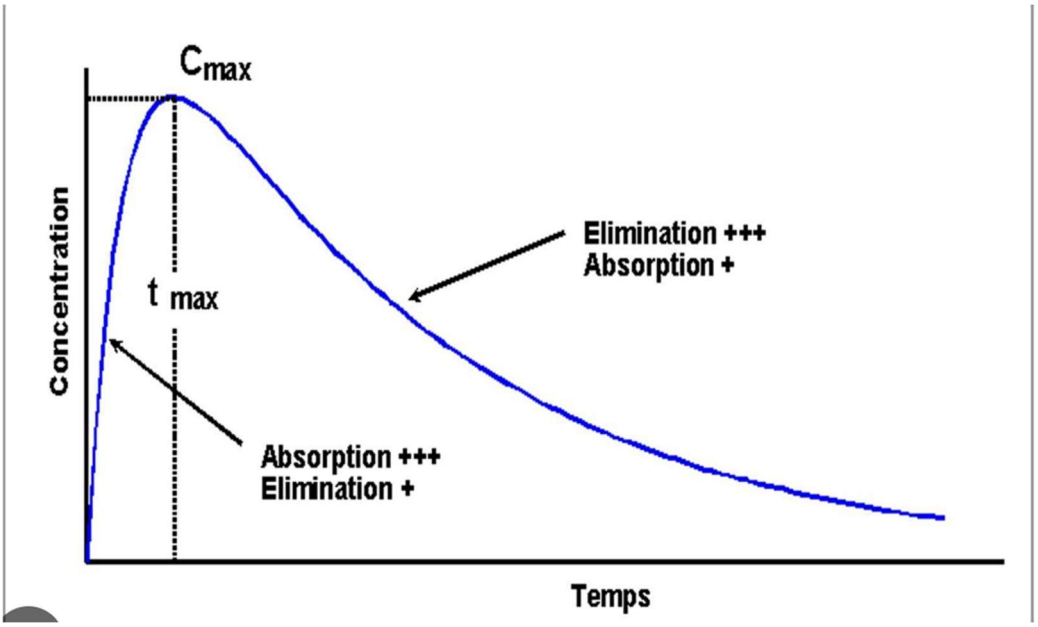


Figure I. 2: Biodisponibilité d'un médicament **[08]**

I.4 La libération des médicaments

Les formes pharmaceutiques à libération contrôlée ont pour but de maitriser la vitesse, la durée, et éventuellement le lieu de libération du principe actif. Il est aujourd'hui possible de formuler des microparticules à partir de polymères biodégradables ou bioérodibles permettant ainsi, après administration, une libération du principe actif sur une très longue période. Le bénéfice de tels systèmes est de pouvoir diminuer la fréquence d'administration des médicaments. A cote de ces systèmes à libération prolongée, il est possible d'obtenir des microparticules permettant de libérer, après administration, le principe actif au niveau d'un site particulier de l'organisme. Cette libération programmée s'effectue sous l'effet de l'environnement biologique du site atteint par les particules. Ces avancées technologiques ont permis d'améliorer l'administration de molécules issues des biotechnologies telles que les acides nucléiques, les peptides et les protéines.

I.4.1 LES FORMES À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

Dans son sens le plus général, le concept de libération soutenue ou contrôlée de principes actifs existe depuis des décennies. Les premières applications commerciales de cette

technologie dans le domaine pharmaceutique ont débuté dans les années cinquante. Le terme "libération soutenue" a été constamment utilisé pour décrire les formes pharmaceutiques formulées pour prolonger la libération d'un agent thérapeutique. D'autre part, le terme "libération contrôlée" implique une prédiction et reproductibilité de la cinétique de libération d'un PA. Le terme "libération contrôlée" a, cependant, été souvent utilisé pour référer à une libération soutenue **[11], [12].**

I.4.1.1 Systèmes à libération contrôlée par diffusion

I.4.1.1.1 Le système réservoir (à membrane)

Un système réservoir typique se compose d'un noyau (réservoir) et d'un revêtement membrane (barrière de diffusion) (figure I.3). Le noyau contient des PAs et des excipients, tandis que la membrane est constituée principalement de polymère régulant la vitesse de diffusion. La géométrie de ce type de systèmes est généralement sphérique, cylindrique ou sous forme d'un disque. Le mécanisme qui régisse la libération du principe actif à travers la membrane est souvent de type solution-diffusion **[13].**

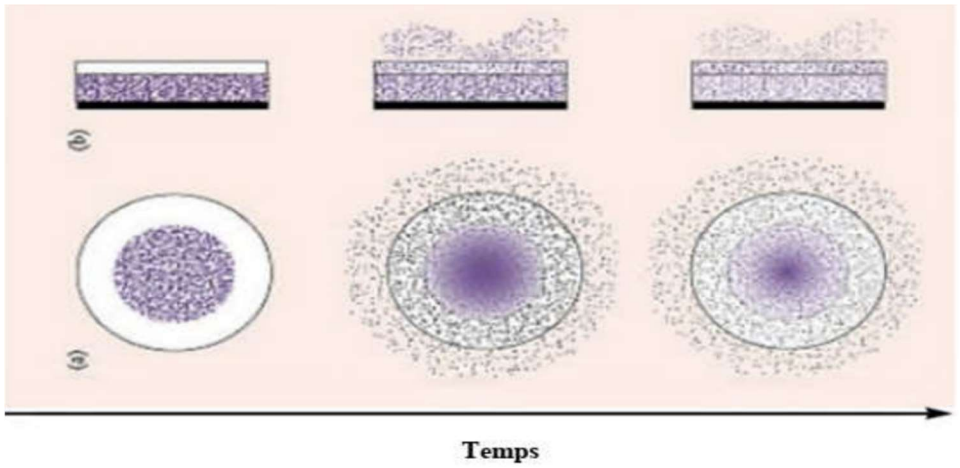


Figure I. 3: Système réservoir **[13]**

Au contact de fluide corporelle aqueux**,** l'eau pénètre dans la forme posologique et dissout le médicament, si tous le médicament dissout rapidement, le système agit comme un réservoir avec une source d'activité non-constante **[12]**. Si seulement une partie du médicament est dissoute à cause de la solubilité, la forme posologique agit comme un dispositif réservoir avec une source d'activité constante. Une fois que le médicament est dissout, les molécules se diffusent à travers la membrane polymères. Ainsi, trois processus de transport de masse se produisent en série : la diffusion de l'eau, la dissolution du médicament et la

diffusion du médicament (figure I.4)

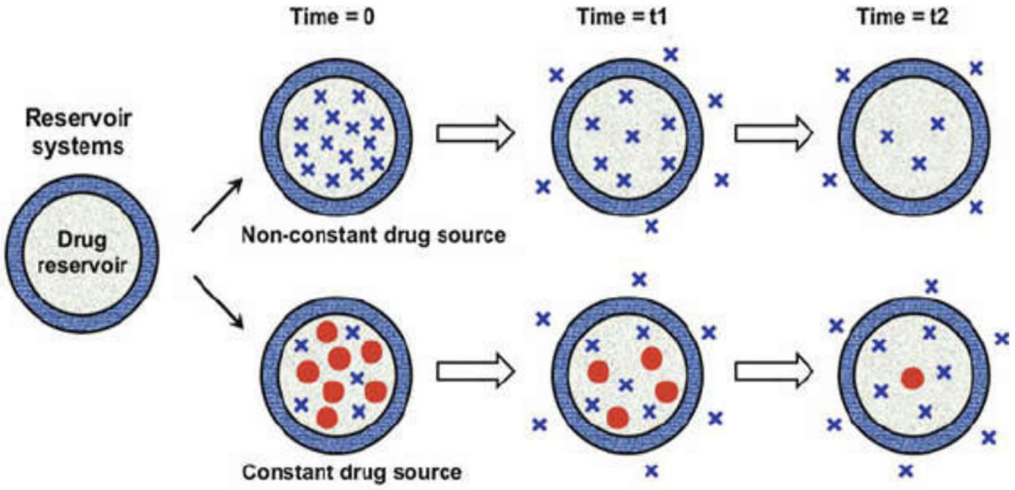


Figure I. 4: Types de systèmes réservoirs **[12]**

I.4.1.1.2 Système monolithique ou matricielle

Dans un système monolithique (figure I.5), les médicaments sont uniformément dispersés et totalement ou partiellement dissout dans une matrice polymère insoluble dans l'eau et libéré du système par une simple diffusion. Dans le cas du système monolithique le PA n'est pas complètement séparé de la membrane polymères et il est difficile d'identifier le noyau **[12], [13].**

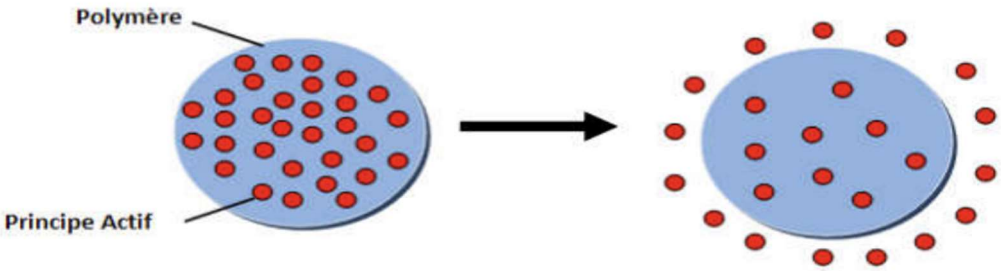


Figure I. 5: Schéma de la libération à partir d'un système monolithique **[13]**

On distingue deux types de systèmes monolithiques **[12]** ; les solutions et les dispersions monolithiques. Si le médicament est moléculairement dispersés dans le formateur de matrice, ou si le médicament se dissous rapidement et complètement lors de la pénétration d'eau dans le système, le dispositif est appelé « solution monolithique » (figure I.6).

Dans le cas de « dispersion monolithique », une fraction du médicament est dissoute dans une matrice et le reste est dispersé sous forme de cristalline et/ou de particule amorphe (médicaments non dissout). Seul le médicament dissous est disponible pour la diffusion, mais il peut être remplacé rapidement par la dissolution du médicament solide voisin **[13].**

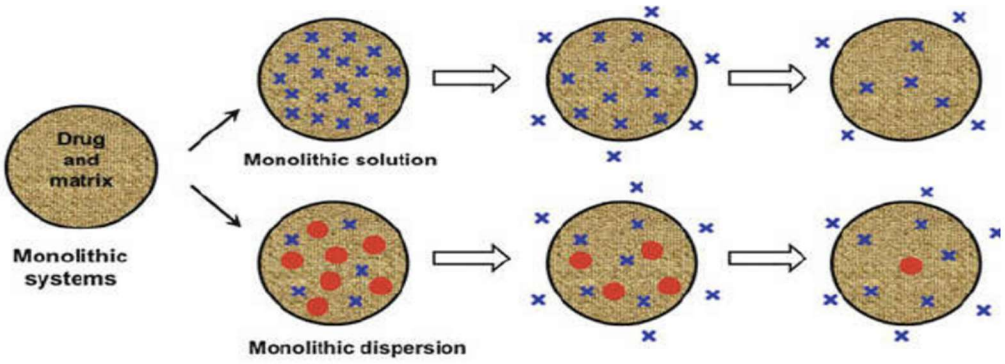


Figure I. 6: Types de système monolithique **[11]**

I.4.1.2 Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique

Dans les systèmes d'administration des médicaments contrôlés chimiquement, la libération des agents actifs se fait généralement dans un milieu aqueux par un ou plusieurs des mécanismes suivants : **[14]**

- Biodégradation progressive du système polymère contenant le principe actif.
- Biodégradation de la liaison instable qui lie le principe actif au polymère.
- Diffusion du principe actif à partir du système polymère.

I.4.1.2.1 Système bioérodible et biodégradable

Les systèmes biodégradables ou bioérodible utilisent souvent une technologie matricielle (figure I.7), mais il existe aussi des systèmes réservoirs biodégradables comme les microcapsules **[15].** Dans ce cas le PA est libéré à la suite de l'érosion des particules lorsque le système de distribution rencontre des conditions spécifiques. L'érosion se produit en raison de la dégradation chimique des molécules au sein de la matrice, qui peut se produire dans toute la particule (érosion massique) ou seulement à l'extérieure de la particule (érosion de surface)

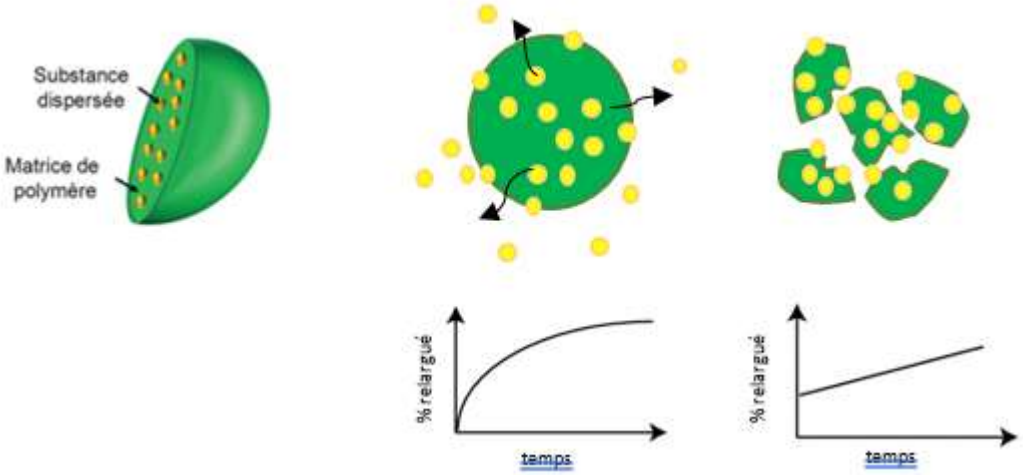


Figure I. 7: Principe de libération prolongée par diffusion (gauche) et par érosion (droite) **[16]**

I.4.1.2.2 Le système à chaînes polymères greffées

Dans ces systèmes les molécules de médicament sont chimiquement liées à un squelette polymérique (figure I.8) et le médicament est libéré par clivage enzymatique ou hydrolytique. L'avantage principal est l'importante proportion de substance médicamenteuse que l'on peut y incorporer (jusqu'à 80%). On peut donc envisager une action thérapeutique à très long terme **[15].**

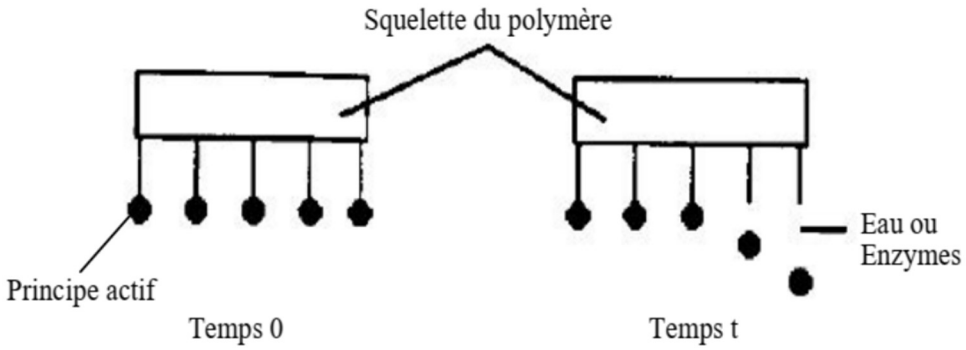


Figure I. 8: Clivage de squelette polymère **[16]**

I.4.1.3 Systèmes à libération contrôlée par activation par le SOLVENT

I.4.1.3.1 Le système à gonflement

Le gonflement peut être défini comme l'augmentation du volume provoqué par l'absorption de liquide ou de vapeur. C'est la propriété caractéristique du système d'administration de médicament qui contient un polymère hydrophile qui passe d'un état vitreux à

un état caoutchouteux lors de l'hydratation. L'exemple typique de cette catégorie de systèmes est l'hydrogel (figure I.9)

Dans ce cas, le principe actif pourrait initialement être piégé dans une particule d'hydrogel avec une taille de pore suffisamment petite pour empêcher son mouvement. Une fois que le système de distribution rencontre des conditions particulières de solution ou d'environnement, les particules d'hydrogel absorbent les molécules de solvant de l'environnement et se gonfle, augmentant ainsi la taille des pores interne. La libération aura lieu lorsque la taille des pores augmente jusqu'à une valeur similaire à la taille moléculaire de principe actif. Dans ce cas, la vitesse de libération de l'ingrédient actif dépendra de taux de gonflement et le temps nécessaire pour que les ingrédients actifs se diffusent à travers la matrice de particule gonflée **[17]**

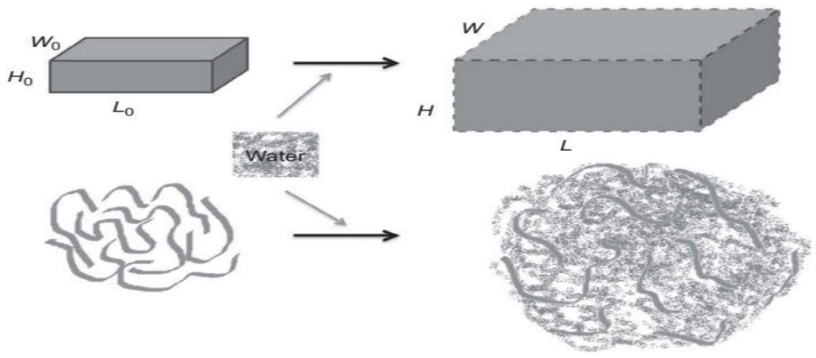


Figure I. 9: Système de gonflement **[17]**

I.4.1.3.2 Le système à pression osmotique

L'osmose peut être définie comme l'action dans laquelle le solvant est transféré par une membrane semi-perméable pour diluer une solution contenant du soluté et du solvant. Quand deux solutions de concentrations différentes sont séparées par une membrane semiperméable, qui est perméable uniquement aux molécules les plus petites du solvant mais imperméable aux solutés, le solvant aura tendance à s'écouler à travers la membrane semiperméable du moins concentré à la solution la plus concentrée. La libération des médicaments par l'osmose est basée sur la pression osmotique, lorsque l'eau pénètre la membrane semi-perméable, la pression dans le dispositif augmente et pousse le médicament dissous vers le milieu extérieur à travers des pores ou des orifices. Les systèmes osmotiquement contrôlés sont des appareilles constituées essentiellement d'un réservoir de médicament liquide entouré par une enveloppe polymère osmotiquement actif, qui a son tour entouré par une membrane semi-perméable à l'eau (figure I.10). Ce revêtement possède un ou plusieurs orifices par lesquelles les médicaments se libèrent au fil du temps **[15].**

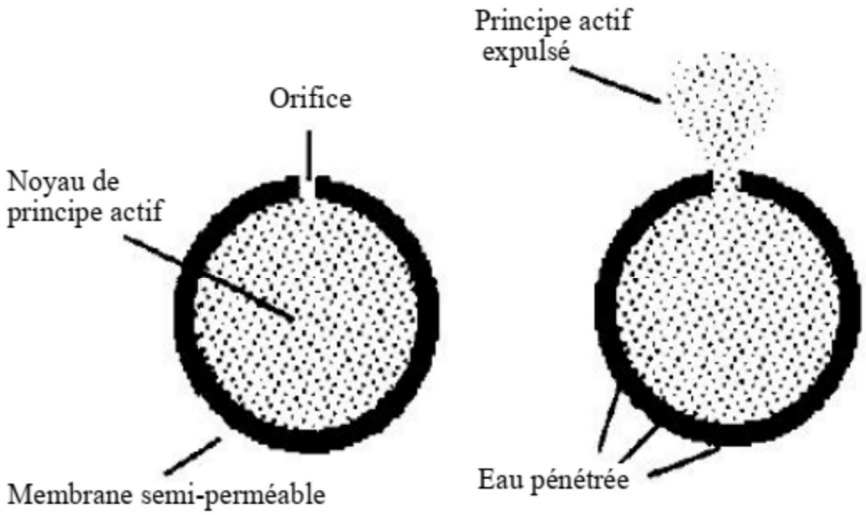


Figure I. 10: Principe de l'osmose **[16]**

La vitesse de dissolution de ce système est donnée par la loi suivante :

$$dv/dt = (A/h)\ Ph\ (\Delta\pi - \Delta p)\ldots(I.1)$$

- **dv/dt** = vitesse de diffusion d'un solvant à travers une membrane semi-perméable (m^3/s) ;
- **A** = surface de la membrane où s'effectue le transport de fluide (m^2) ;
- **h** = épaisseur de la membrane (m) ;
- **Ph** = perméabilité hydraulique de la membrane ($m^2/s.Pa$) ;
- **Δπ** = gradient osmotique (Pa);
- **Δp** = gradient hydrostatique (Pa).

Les facteurs qui déterminent la vitesse de libération avec une pompe osmotique sont la solubilité du principe actif, les propriétés osmotiques du noyau, la surface et l'épaisseur de la membrane ainsi que sa perméabilité à l'eau. Une libération constante peut être obtenue à partir de tels systèmes tant que la concentration de PA dans le noyau est supérieure à sa concentration de saturation.

I.4.2 LES FORMES À LIBÉRATION MODIFIÉE :

Elles font partie des systèmes de délivrance des médicaments (SDM) qui englobent toute forme ou dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme de la substance pharmacologiquement active. Toutes ces formes sont rendues possibles grâce aux progrès réalisés dans la granulation et à la disponibilité d'une gamme de polymères ayant différentes propriétés physico-chimiques **[18]**

I.4.2.1 Les formes à libération accélérée

Quand on souhaite une action aussi rapide que possible par exemple pour les antalgiques, les comprimés à libération accélérée, bien que d'aspect classique, doivent être

dissous ou dispersés dans de l'eau avant administration ou en présence de salive. Ils présentent donc, en complément des avantages des comprimés conventionnels, une biodisponibilité comparable à celle des formes liquides. La première solution est venue des comprimés effervescents dans les années soixante **[19-20].**

I.4.2.1.1 Les lyophilisats oraux

Ce sont des comprimés caractérisés par une masse compacte ou granuleuse lyophile, de structure généralement poreuse obtenus par sublimation de l'eau après congélation de préparations aqueuses, liquides ou pâteuses, qui contiennent un ou plusieurs principes actifs. De formulation et d'obtention délicate, ils se dissolvent ou se dispersent très rapidement au contact de l'eau. De plus, ils peuvent être utilisés par voie sublinguale (contact immédiat avec la salive sans apport d'eau extérieur). C'est un procédé français des années 80 ; on les nomme « lyocs » **[20].**

I.4.2.1.2 Les comprimés solubles

Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence de substances auxiliaire ajoutées lors de la fabrication de comprimés**. [20].**

I.4.2.1.3 Les comprimés dispersibles

Comprimés destinés à être dispersés dans l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène. L'essai de désagrégation se fait dans l'eau à 15-25 C0 en moins de 3 minutes. Les particules dispersées doivent être assez fines pour passer à travers un tamis de maille maximale de710 µm **[19].**

I.4.2.1.4 Les comprimés orodispersibles

Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. Leur formulation basée sur l'introduction de « superdésintégrants » $dérivés amylacé, cellulosique ou de PVP réticulés) qui accélèrent la dissolution ou la dispersion du principe actif par éclatement du comprimé lors de son contact avec l'eau ou avec la salive **[19].**

I.4.2.2 Les formes à libération différée

I.4.2.2.1 Les comprimés gastro-résistants :

En galénique, une gélule gastro-résistante, également appelée gélule à enrobage gastro-résistant est un type de gélule qui ne se délite pas au passage de l'estomac où le milieu

possède un pH acide, ou bien qui contient des granules dispersibles en milieu post-gastrique **[21], [22].**

I.4.2.3 Les formes à libération prolongée

I.4.2.3.1 Les matrices

Ce sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés**,** plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament **[23]**. La matrice comporte des canalicules où se trouve emprisonné le principe actif. La libération du principe actif hors de la matrice se déroule en trois phases :

- Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice,
- Dissolution du principe actif par les liquides digestifs,
- Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux **[24].**

I.4.2.3.2 Les matrices inertes

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles **[25].** Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques. (Voir Figure I.11)

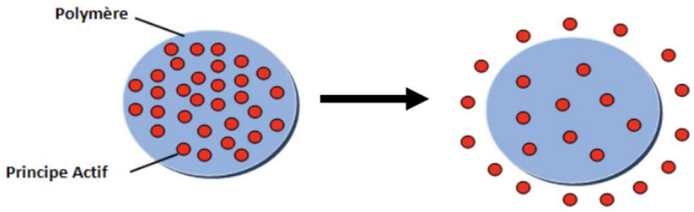


Figure I. 11: Libération à partir d'une matrice inerte **[26]**

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue :

- Les matrices minérales : composées d'un excipient minéral
- Les matrices plastiques : composées d'un polymère thermoplastique

I.4.2.3.3 Les matrices hydrophiles

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs **[26].** L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifiée qui s'oppose à la libération rapide du principe actif (Voir Figure I.12).

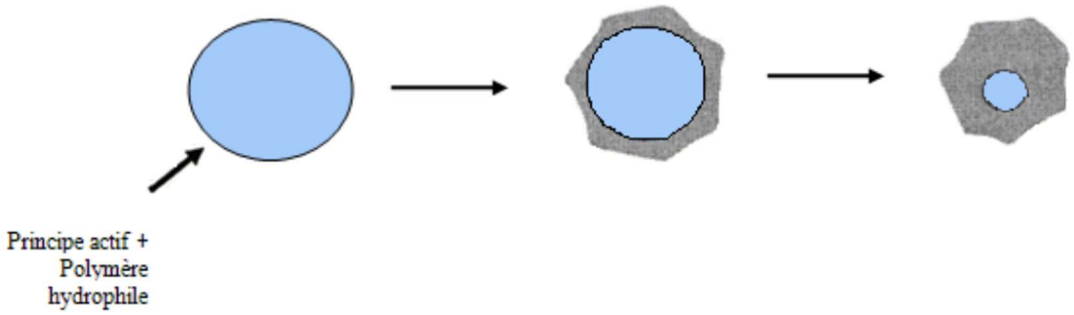


Figure I. 12: Matrices hydrophiles **[26]**

I.4.2.3.4 Les matrices érodables

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastrointestinal sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue **[27], [28]** :

- Les matrices lipidiques ou hydrophobes : constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.
- Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité pH dépendante (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice. (Voir Figure I.13)

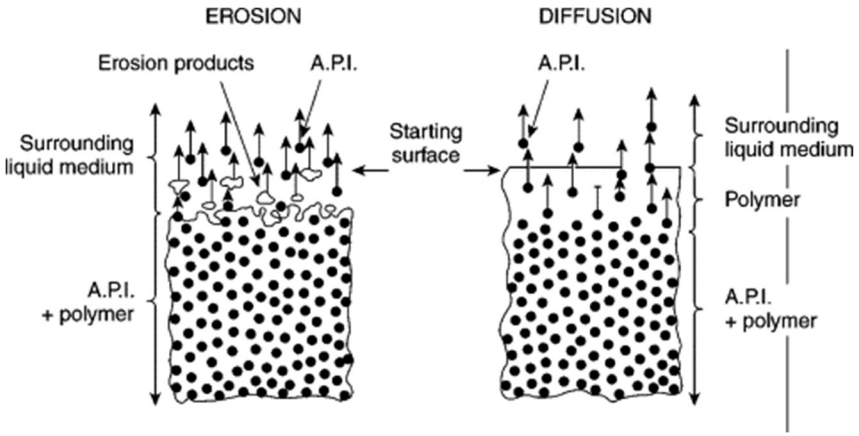


Figure I. 13: Libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion**.[29]**

I.4.2.4 Facteurs à prendre en compte pour la formulation d'une forme à libération modifiée

Le choix d'une formulation ne se fera donc qu'après avoir pris connaissance des principales propriétés intrinsèques du principe actif considéré pouvant être classés de la façon suivante **[7] :**

- Propriétés physico-chimiques : solubilité dans l'eau, coefficient de partage, stabilité, pKa, poids moléculaire, polymorphisme
- Paramètres biologiques : liaison aux protéines, dose active, absorption, métabolisme, distribution, durée d'action (laquelle est fonction de la vitesse d'élimination), effets secondaires.
- L'état physiologique et pathologique des patients tout comme le rythme circadien devra également être pris en considération.

I.4.2.4.1 Propriétés physico-chimiques modulant la cinétique de libération prolongée :

- Solubilité dans l'eau
- Coefficient de partage
- Stabilité du principe actif
- Constante d'acidité (pKa) **[8]**

I.4.2.4.2 Paramètres biologiques du principe actif :

- Liaison aux proteins
- Dose active/administrée
- Absorption
- Distribution
- Durée d'action **[30]**

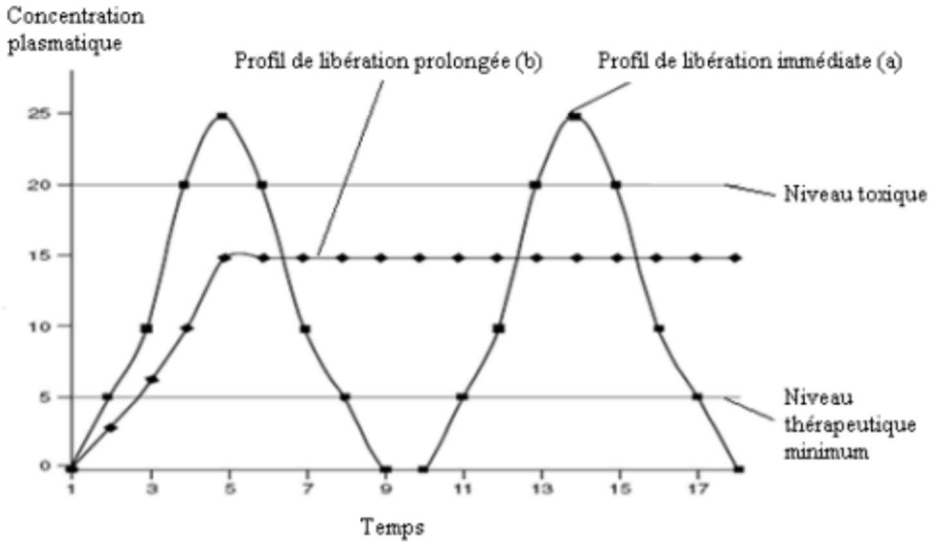


Figure I. 14: Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b) **[11]**

I.4.3 LES FORMES À LIBÉRATION CIBLÉE

Colonique: L'intestin grêle est le site principal pour l'absorption du médicament mais on peut avoir intérêt à provoquer cette absorption au niveau du colon (Voir Figure I.15), parce que**:**

- Au niveau du colon, l'activité protéolytique est réduite, cela épargne les principes actifs qui y sont sensibles, le traitement topique des carcinomes et des maladies inflammatoires de l'intestin nécessite une grande concentration de principe actif à ce niveau-là **[31]**. On y arrive de deux manières :

1. En utilisant des enrobages à dissolution pH dépendante (acétophtalate de cellulose, Eudragit L).

2. En utilisant des enrobages à dissolution dépendante du temps (pompe osmotique). Les avantages des formes à libération modifiée sont nombreux :

- Avantage thérapeutique : maintien d'un niveau plasmatique stable du principe actif pendant une période prolongé.
- Réduction des effets secondaires et amélioration de la tolérance (pas de pics de concentration aigus).
- Confort et compliance du patient (diminution de la fréquence des prises) .
- Réduction du coût des soins médicaux.

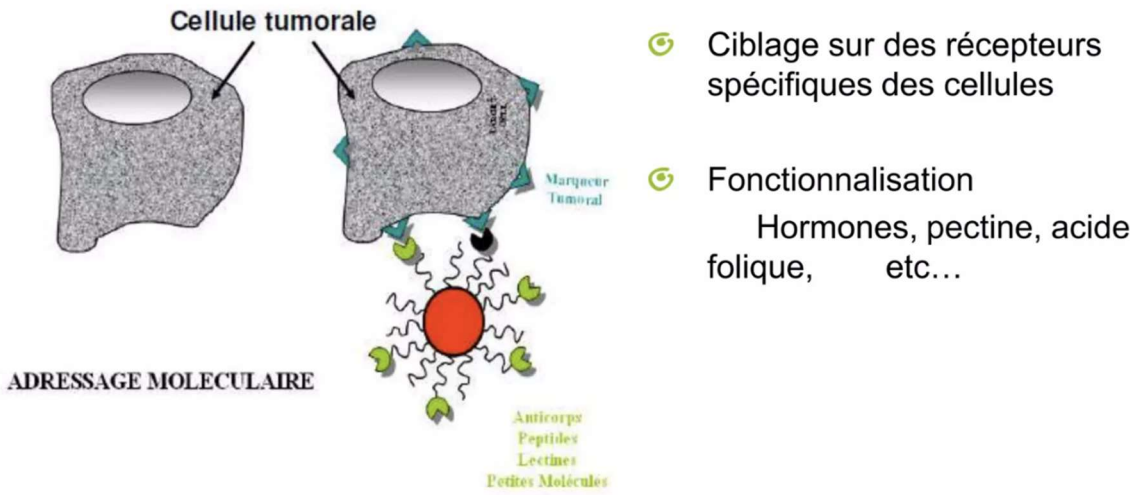


Figure I. 15: Les formes à libération ciblée **[32]**

I.5 Conclusion

Dans ce chapitre on a abordé qu'il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré

de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration **[33].**

L'intensité et la vitesse de libération ainsi que l'intensité et la vitesse de dissolution peuvent constituer à eux, des facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption. Donc pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitants :

- ✓ L'absorption et la dissolution, Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc.…, c'est-à-dire des propriétés qui dépendent essentiellement des caractéristiques propres à la molécule **[34], [35].**

Nous avons discuté les systèmes de vectorisation des médicaments, les mécanismes utilisés pour obtenir une libération contrôlée des principes actifs ainsi que leurs voies d'administration et on a pu découvrir les systèmes dans lequel la diffusion est la seule étape limitant le processus. Dans le prochain chapitre, nous allons voir le système encapsulant le principe actif a base des biopolymères biologique.

II. CHAPITRE II ENCAPSULATION ET BIOPOLYMERS

II.1 La microencapsulation

II.1.1 GÉNÉRALITÉS

La microencapsulation est une technique qui permet d'emprisonner des fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux dans une enveloppe qui les isole dans le but de les protéger de l'environnement extérieur **[20]**, ou de maitriser leur libération dans un environnement choisi. (Voir Figure II.1)

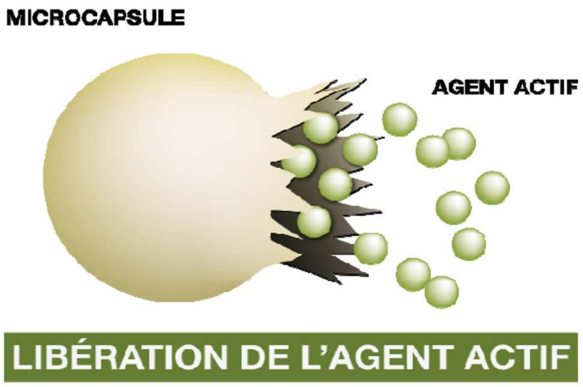


Figure II 1: Libération d'un principe actif encapsule **[20]**

II.1.1.1 Structure

La microencapsulation regroupe l'ensemble des techniques permettant l'obtention de particules dont la taille s'échelonne entre un micron et un millimètre contenant une substance active solide, liquide ou gazeuse **[36]**. Les microparticules ainsi obtenues peuvent être classées en deux catégories selon leur microstructure (figure II.2) :

- Les microcapsules, particules sphériques du type cœur-couronne ; le cœur étant constitué de la substance active à encapsuler, et la couronne, enveloppe solide formée par l'agent encapsulant. Chaque microcapsule constitue un système réservoir proprement dit.
- Les microsphères, sont constituées d'un réseau polymère dans lequel est dispersée la substance active à l'état moléculaire ou particulaire. Cette structure est dite système matriciel.

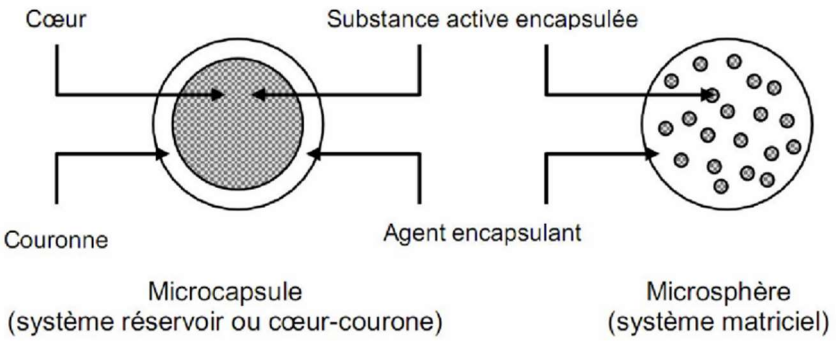


Figure II 2: Deux types de morphologie de particules obtenues par procédés d'encapsulations **[37]**

II.1.1.2 Fonction

La nature des produits encapsulés peut être hydrophile ou lipophile et avoir des propriétés diverses. On peut citer parmi, des propriétés anti oxydantes, odorantes, colorantes, pharmacologiques… Les microparticules peuvent avoir différents rôles selon l'application pour laquelle elles sont conçues **[36], [37] :**

- Préserver un principe actif ou une substance du milieu extérieur lors de la fabrication d'un produit. La substance encapsulée peut alors sans dégradation subir divers procédés de fabrication comme des cuissons, des extrusions, des stérilisations ….
- Transformer un liquide en solide. En effet, lors de l'encapsulation d'un produit liquide, celui-ci est transformé en poudre de granulométrie plus ou moins fine ; on obtient alors un pseudo-solide.
- Faire varier la masse volumique d'un liquide en l'encapsulant. Ce faisant, on peut obtenir qu'un produit dense flotte ou bien qu'un produit léger coule.
- Diminuer la volatilité d'un produit possédant une forte tension de vapeur. Ceci est valable par exemple pour les arômes dans les préparations culinaires.
- Obtenir une diffusion contrôlée d'un produit actif. Ceci est surtout valable dans les formes pharmaceutiques, afin d'obtenir des médicaments à effet retard.
- Séparer deux produits incompatibles devant se trouver dans un même mélange. De cette façon, on peut faire coexister deux produits réactifs.

II.1.1.3 Mode d'action

La libération du produit encapsulé peut être obtenue de plusieurs façons, on distingue trois grands types de systèmes **[38-40]** :

- *Les systèmes à libération provoquée* : le contenu de la capsule est obtenu après la rupture de la paroi sous l'effet d'une contrainte mécanique ou thermique.

- *Les systèmes à libération contrôlée et prolongée*, la libération du produit actif peut être contrôlée soit par diffusion à travers la paroi (l'épaisseur et la porosité de la membrane influencent le temps de relargage), soit par la dégradation enzymatique ou chimique de la couche polymère qui devient poreuse et permet la diffusion à travers la paroi.
- *Les systèmes piégés* dits micro-réacteurs sont constitués par des microcapsules qui ne relarguent pas leur contenu. La microencapsulation des enzymes ou des catalyseurs sont des exemples classiques de ce type de capsule. Celle-ci se présente sous la forme d'un noyau d'adsorbat à l'intérieur duquel se trouve piégé l'enzyme ou le catalyseur. Le noyau est enrobé par une membrane polymère semi-perméable permettant les échanges avec les réactifs intervenant dans la réaction. On peut facilement, par filtration par exemple, séparer ces microréacteurs du reste du milieu dans lequel ils se trouvent.

II.1.2 TYPES DE MICROPARTICULES

Selon leur microstructure, les microparticules ainsi obtenus peuvent être classés en deux grandes catégories de morphologies, les microsphères et les microcapsules. (Figure II.3)

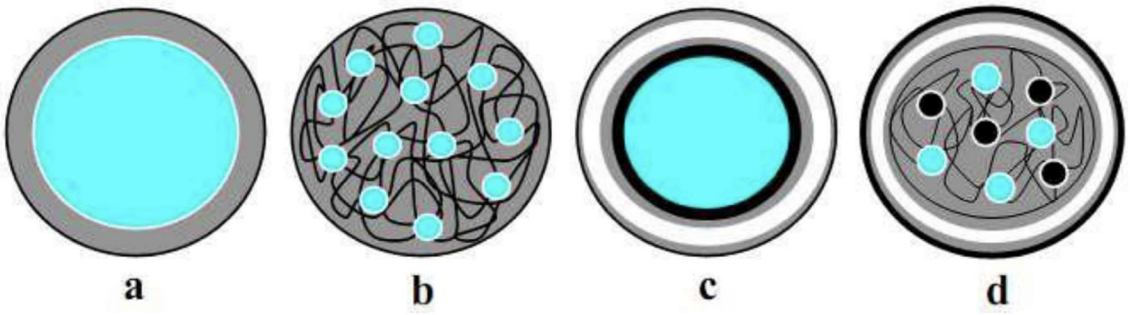


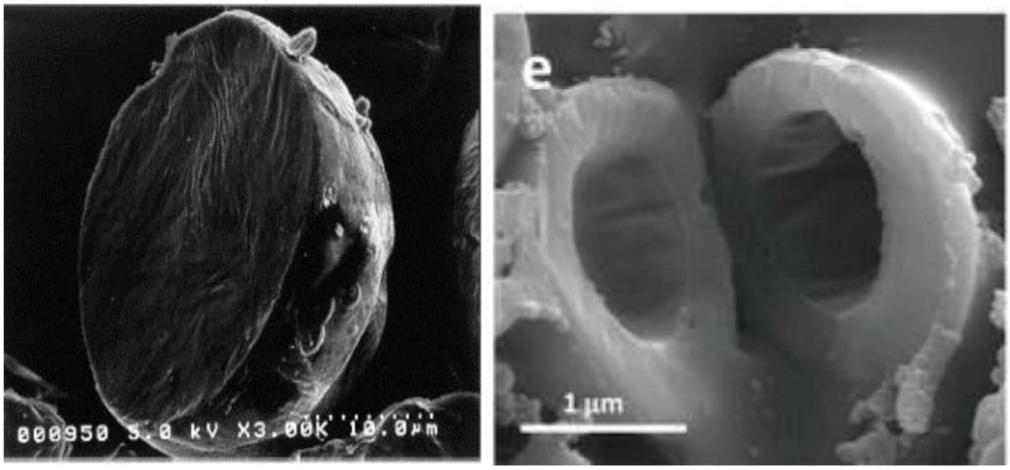
Figure II 3: Morphologie de particules obtenues par microencapsulation (a) microcapsule simple, (b) microsphère simple, (c) microcapsule multienveloppe (d) microsphère avec double Cœur **[42]**

II.1.2.1 Microcapsules

La particule réservoir est constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entourée d'une écorce solide continue de matériau enrobant **[41].** Les microcapsules ne sont pas nécessairement sphériques (Figure II.4).

II.1.2.2 Microsphères

Un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve la matière active finement dispersée, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore gouttelettes de solution **[43].** (Voir Figure II.19)



a **b**

11

Figure II 4: Différence entre microsphère (a) et microparticules (b) par MEB. **[43]**

II.1.3 DIFFÉRENTS PROCÉDÉS DE MICROENCAPSULATION

Les microparticules peuvent être obtenues de plusieurs façons, suivant la taille désirée et les propriétés physico-chimiques du principe actif encapsulé. On distinguera trois grandes familles de procédés d'obtention **[44] :**

- Procédés physico-chimiques,
- Procédés chimiques,
- Procédés mécaniques

Tableau II. 1: Classification des procédés de microencapsulation. **[44]**

Procédés	Techniques d'encapsulation	Quelques exemples de polymères
Physico-chimiques	Coacervation simple	Gélatine; méthylcellulose; pectine; alcool polyvinylique; acétophtalate de sodium.
	Coacervation complexe	Gélatine/gomme arabique; gélatine/acide polyacrylique; gélatine/alginate de sodium…
	Hot-melt ou fusion du matériau support	Cire de carnauba.
	Evaporation de solvant	Poly (acide lactique); poly (acide glycolique); polystyrène; poly (méthacrylate de méthyle); éthylcellulose; copolymère (acide lactique/acide glycolique).
Chimiques	Polymérisation interfaciale	Polyamide; polyesters; polyuréthanes; polyurée.
	Polymérisation in situ	Dérivés acryliques; poly(méthacrylate de méthyle); dérivés du polystyrène…
Mécaniques	Lit d'air fluidisé	Alginates; dérivés cellulosiques; dérivés méthacryliques; sucres (application dans l'industrie alimentaire).
	Nébulisation (spray-drying)	Colloïdes hydrophiles; gomme arabique; dérivés cellulosiques; gélatine.

II.1.3.1 Procédés physico-chimiques

II.1.3.1.1 Technique de coacervation :

Les techniques de coacervation s'appliquent à des solutions colloïdales de substances macromoléculaires ; le terme coacervation décrivant un changement de solubilité des solutions de colloïdes. (Figure II.5) la première étape consiste à disperser le produit à encapsuler dans une solution colloïdale (étape1). Puis, on modifie la solubilité du colloïde (étape2). Il existe différentes façons de modifier la solubilité des substances macromoléculaires comme **[45] :**

- La variation de pH,
- La variation de concentration,
- La variation de température,
- L'addition d'un polymère incompatible. Les substances macromoléculaires devenant moins solubles se regroupent pour former des gouttelettes appelées coacervats.

Ces gouttelettes riches en polymère se regroupent autour de la substance à encapsuler pour former un enrobage continu (étape3). Elles coalescent pour former un film solide continu. Puis, il y a un renforcement de la membrane par réticulation du polymère (étape4).

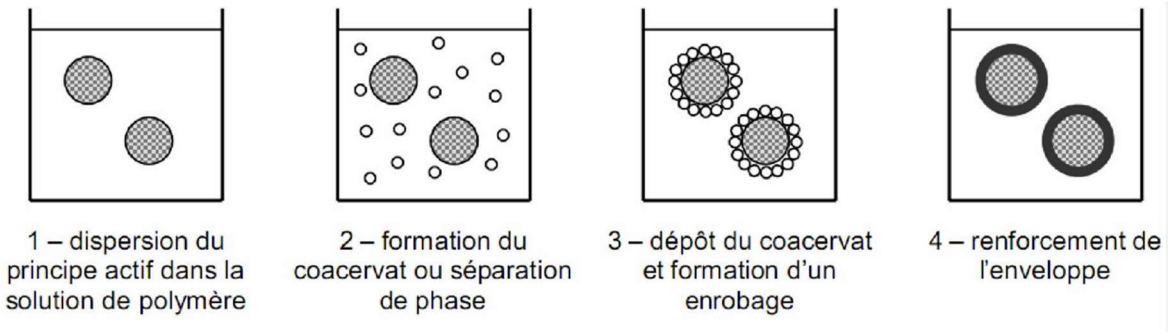


Figure II 5: Principe de l'encapsulation par coacervation **[46]**

Il est possible de mettre en œuvre la coacervation avec un seul colloïde, coacervation simple, ou bien avec deux colloïdes, on parle alors de coacervation complexe. Cette technique permet d'encapsuler des produits lipophiles ou hydrophiles. Selon la nature du produit à encapsuler, on peut définir un procédé en choisissant judicieusement le polymère, le solvant et l'agent de coacervation.

II.1.3.1.2 Technique par évaporation de solvant

Le procédé d'évaporation du solvant permet d'encapsuler une grande variété du principe actif solide ou liquide, hydrophile ou lipophile (figure II.7). Dans le cas d'un principe actif lipophile, cette technique se focalise sur l'utilisation d'un solvant non miscible à l'eau (dichlorométhane, chloroforme, ou acétate d'éthyle), à travers lequel le polymère et le principe actif sont solubilisés, puis émulsionnés dans une phase aqueuse contenant un tensioactif, poly (alcool vinylique) afin de rendre la formation des émulsions plus facile et améliorer leurs stabilités **[47]**. La formation des microsphères est obtenue après évaporation du solvant, le principe actif étant incorporé dans la matrice. Cette technique est fréquemment appliquée dans les industries pharmaceutiques afin d'obtenir la libération contrôlée des principes actifs (figure II.6).

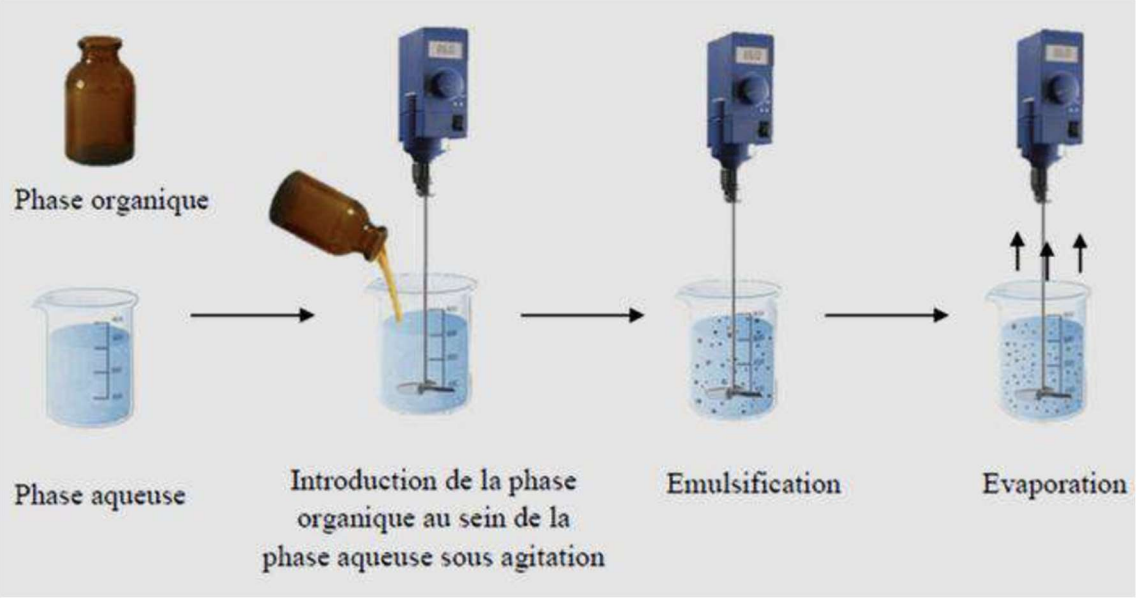


Figure II 6: Encapsulation par évaporation de solvent **[47]**

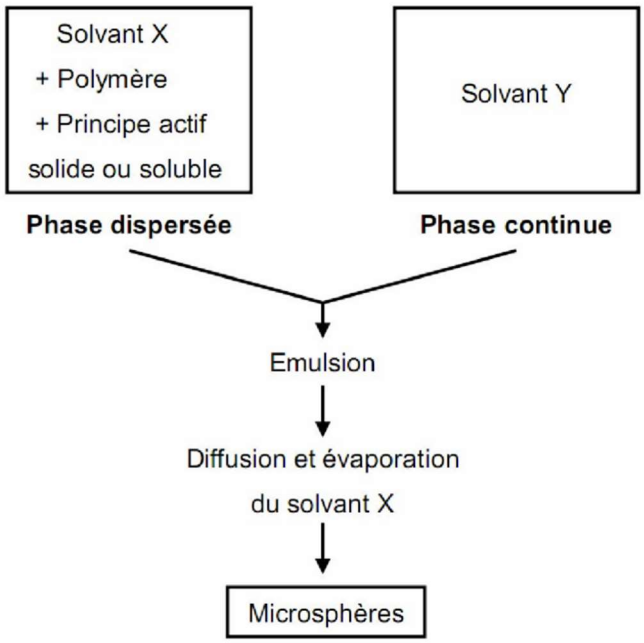


Figure II 7: Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour principe actif solide ou soluble dans la solution de polymère **[48]**

II.1.3.2 Procédés chimiques

II.1.3.2.1 Encapsulation par polymérisation interfaciale :

Cette technique, qui est la plus récente, combine une émulsion eau dans huile (E/H) ou huile dans l'eau (H/E) et une réaction chimique entre deux réactifs à l'interface de la phase continue et de la phase dispersée **[49]**. (Voir Figure II.8)

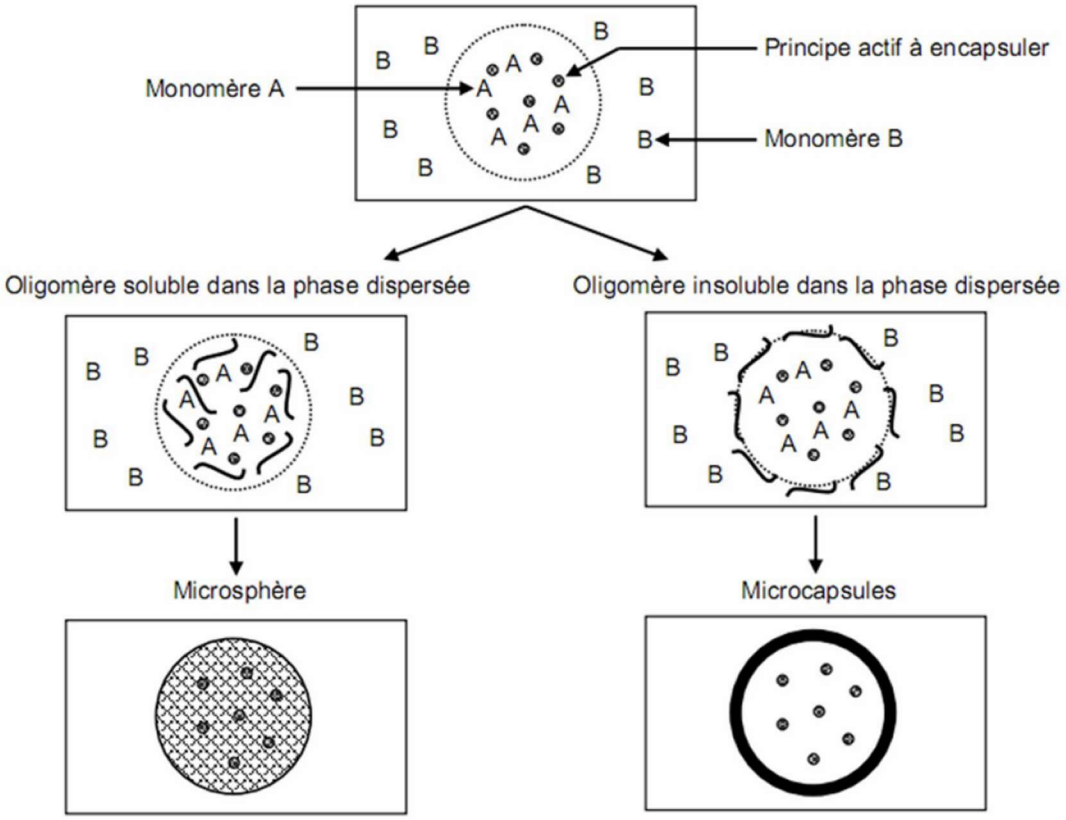


Figure II 8: Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interfaciale **[49]**

II.1.3.2.2 Microencapsulation par polymérisation in situ

Un monomère, le plus souvent vinylique ou acrylique tel le styrène ou le méthacrylate de méthyle, est solubilisé dans la substance à encapsuler en présence d'un amorceur organosoluble **[50].**

Cette solution est émulsifiée dans l'eau à l'aide d'un tensioactif approprié. La polymérisation étant amorcée, le polymère résultant, qui doit être incompatible avec l'eau et plus hydrophile que la substance à encapsuler, peut alors se déposer à l'interface phase organique-eau pour former la couronne de la particule. Pour la consolider, un réticulant tel le divinyl benzène peut être utilisé avec le styrène comme co-monomère. Il faut noter que par cette technique, on obtient très souvent la formation de microsphères.

Des systèmes particuliers, le plus souvent classées parmi les procédés d'encapsulation in situ, sont les méthodes d'encapsulation basées sur l'utilisation de pré-polymères solubles dans l'eau. Ces systèmes font intervenir des pré-condensats de formaldéhyde et d'urée ou de formaldéhyde et de mélamine. La précipitation de ces pré-condensats soluble dans l'eau est induite par chauffage en milieu acide **[51].**

II.1.3.3 Procédés mécaniques

II.1.3.3.1 Enrobage en lit fluidisé

L'enrobage en lit fluidisé, aussi appelé spray-coating, permet d'enrober de manière continue des matières actives constituées de particules solides afin d'obtenir des micro-capsules. Ce procédé nécessite trois étapes **[52] :**

- Introduction des particules à enrober dans une chambre cylindrique verticale, à l'aide d'un courant d'air, afin d'être fluidisées ;
- Le matériau enrobant est ensuite pulvérisé sur la suspension, à travers la buse de pulvérisation, pour former une membrane. Ce processus est répété plusieurs fois pour recouvrir entièrement la surface de particule ;
- Séchage ou refroidissement de l'enrobage selon la nature du matériau enrobant.

II.1.3.3.2 Nébulisation/séchage « Spray-drying »

Ce procédé consiste à la dispersion de la substance active dans un matériau d'enrobage **[53].** Ce mélange est ensuite pulvérisé dans une chambre de dessiccation. La pulvérisation est effectuée soit par passage à travers une buse d'atomisation ou bien par un système de type disque tournant ou buse rotative. Après séparation du flux d'air par passage dans un cyclone ; les capsules générées sont récupérées à la base de la chambre de dessication. (Voir Figure II.9)

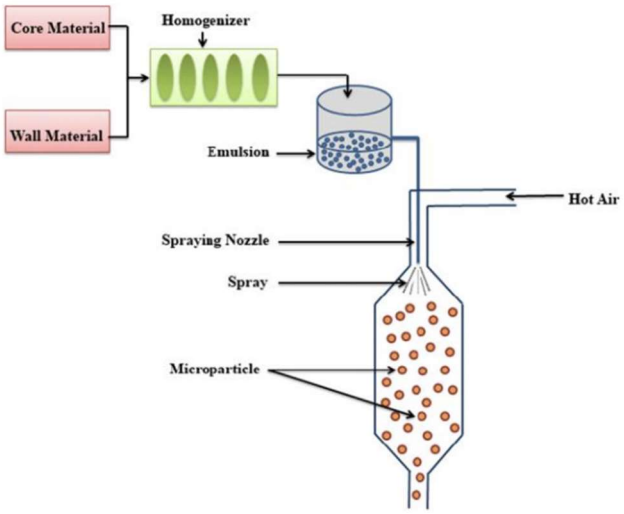


Figure II 9: Processus de micro-encapsulation par spray drying **[53]**

II.1.4 APPLICATIONS DE LA MICROENCAPSULATION

On trouve l'application de la microencapsulation dans de nombreux domaine industriels, listes dans le tableau II.2 qui suit :

Tableau II.2: Les domaines d'application de la microencapsulation **[44]**

Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants…
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques
Graphismes et impression	Colorants, pigments, parfums, révélateurs, cristaux liquides, toners, composés photosensibles…
Photographie	Halogénures d'argent, pigments, colorants, composes photopolymérisables, révélateurs pour photographies couleurs, plastifiants…
Electronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques…
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs…

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps …
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser …
Alimentaire	huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro-organismes…
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales…
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composes nutritionnels…
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants…

II.1.5 INTÉRÊT DE LA MICROENCAPSULATION DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE

- Masquer un gout ou une odeur
- Protéger le principe actif jusqu'au moment de son absorption
- Modifier et maitriser le profil de libération d'une matière active pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou déclenché. (Voir Figure II.10).

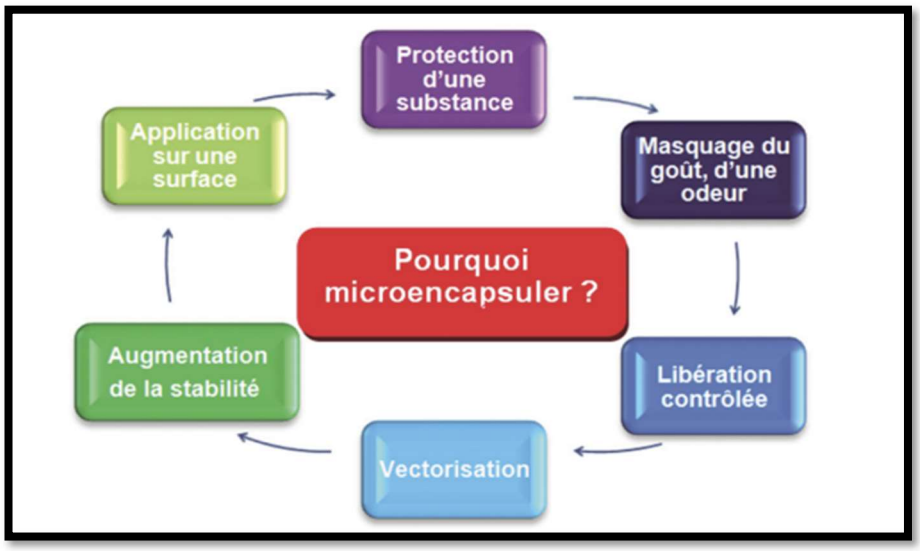


Figure II 10: Intérêt de la microencapsulation **[47]**

II.2 Les biopolymères utilises en microencapsulation

II.2.1 CONCEPT GÉNÉRALE

Le terme de polymère est très ancien (1866, Berthelot avec le styrolène), sa définition actuelle nous vient des travaux de Staudinger (prix Nobel 1953) et sa théorie « macromoléculaire ». La définition la plus généralement acceptée est celle d'un système formé par ensemble de motifs, c'est à dire d'entités moléculaires de grande dimensions, issues de l'assemblage covalent d'un grand nombre d'unités répétitives plus communément appelées unités (ou motifs) monomères, et le processus de formation du polymère s'appelle la polymérisation **[54], [55].**

L'utilisation d'un polymère pour la libération des médicaments est guidée par ses propriétés moléculaires et en vrac. Les variables moléculaires qui contrôlent leurs fonctions inclus : la nature des monomères et liaisons entre monomères, distribution d'ordre de monomère le long des chaînes, le poids moléculaire moyen et distribution de poids moléculaire, conformation moléculaire, et architecture moléculaire.

Pour les systèmes de libération des médicaments, les propriétés importantes en vrac de polymère, qui dérive en effet des propriétés moléculaires du polymère, sont la solubilité, la biocompatibilité, la biodégradabilité, et la stabilité.

Les polymères ont des propriétés coopératives uniques qui ne sont pas trouvé qu'avec les composés de faible poids moléculaire, ce qui a fait leur succès. L'influence chimique d'une molécule peut se prolonger non pas à quelques angströms mais aux dizaines d'angströms, leur permettant de contrôler des événements comparativement, à un continuum tridimensionnel large (ou quadridimensionnel y compris le temps). Avec la coopérativité intermoléculaire de certains polymères, l'influence spatiale des polymères est prolongée. Un simple exemple de cette possibilité est la capacité des polymères à limiter la diffusion des composés de faible poids moléculaire dans des arrangements de matrice ou de nano particule. Les matériaux polymères sont capables d'augmenter la variété des fonctions de drogue.

Les polymères peuvent en mesure :

- Prolonger la biodisponibilité des drogues si des médicaments sont formulées comme hydrogels ou microparticules ;
- Changer favorablement la bio distribution si formulée dans les nanoparticules denses
- Permettre l'administration hydrophobe de drogue si formulé comme micelles
- Transporter une drogue à son emplacement habituellement inaccessible d'action si formulé comme gène médicamenteux
- Rendre les drogues disponibles en réponse au stimulus

II.2.2 DÉFINITION DES BIOPOLYMÈRS

Les biopolymères sont des polymères issus exclusivement d'organismes vivants ou de polymères synthétisés à partir de ressources renouvelables. la définition de biopolymère fait référence aux polymères de la famille des bioproduits, le terme bio indiquant l'utilisation de ressources biologiques renouvelables et non la biotechnologie. Les bioproduits désignent des produits non alimentaires tirés de la biomasse (plantes, algues, cultures, arbres, organismes marins et déchets biologiques produits par les ménages, la production alimentaire et la production animale) .

Les biopolymères présentent la propriété d'être biodégradable, ce terme porte parfois à confusion, en particulier car il existe des polymères issus de ressources fossiles qui sont biodégradables **[55].**

II.2.3 TYPES DE BIOPOLYMÈRES

Il existe trois catégories majeures de biopolymères, distinguées par leur origine et leur méthode de production :

- Catégorie A : les polymères naturels obtenus directement à partir de la biomasse, comme l'amidon, la cellulose, les protéines, les acides aminés et leurs dérivés
- Catégorie B : les polymères biosynthétisés à partir de micro-organismes et de plantes, ou préparés directement à partir de monomères principalement issus de la biosynthèse, comme les polyhydroxyalkanoates (PHAs) et l'acide polylactique (PLA)
- Catégorie C : les polymères classiques à base de pétrole, préparés à partir de monomères biosourcés, comme le polyéthylène et le polyéthylène téréphtalate (PET)

Chaque catégorie de biopolymère est adaptée à différentes applications commerciales, qu'il s'agisse de matériaux d'emballage, de l'agriculture ou de biomatériaux destinés à la chirurgie[57] :

Les polymères de catégories A et B sont tous biodégradables et pratiquement tous d'origine biologique, mais leurs propriétés sont inférieures à celles des plastiques à base de pétrole ; c'est pourquoi ils sont souvent associés à des charges renforçantes ou à des modificateurs d'impact

Les polymères de catégorie C sont structurellement similaires aux plastiques à base de pétrole, mais ne sont généralement pas biodégradables et, par conséquent, partagent les mêmes problèmes d'élimination et de recyclage

II.2.4 BIODEGRADABILITÉ DES POLYMÈRES

II.2.4.1 Polymères biodégradables

Les polymères biodégradables peuvent être issus de ressources fossiles comme le poly (alcool vinylique (PVA), la polycaprolactone (PCL) ou encore le poly (butylène (PBS) ou de ressources biomassiques telles que (les polysaccharides, protéines, polymères d'origine bactérienne ...) Ces derniers répondent parfaitement aux préoccupations environnementales actuelles et ont fait l'objet de nombreux développements ces dernières années **[58].**

II.2.4.2 Biodégradation

La biodégradation c'est décomposition de matières organiques par l'action des microorganismes (bactéries, enzymes, champignons). Il s'agit d'une fragmentation avec modification chimique et perte des propriétés mécaniques. Le matériau est converti en

dioxyde de carbone (CO_2), en eau (H_2O), et/ou en méthane (CH_4) et éventuellement en une nouvelle biomasse et des résidus **[58]**. (Voir Figure II.11)**.**

Les micro-organismes

En tant qu'élément principal du processus de biodégradation, sont le premier facteur important qui doit assurer la décomposition de la structure moléculaire des plastiques, et ensuite le plastique pourrait être entièrement assimilé par l'environnement. À cet égard, les autres facteurs, comme la température, l'humidité et l'oxygène, sont essentiels pour soutenir la bio-activité des microorganismes. En général, une température plus élevée peut accélérer le processus de réaction. Cependant, des températures supérieures à 60°C peuvent tuer certaines bactéries et réduire l'humidité, ce qui affecte le taux de biodégradation. Il est recommandé qu'une température comprise entre 54 ~ 60°C est un bon moyen de stimuler le processus de biodégradation

L'humidité

Est un autre facteur essentiel pour le processus de biodégradation car elle est l'un des éléments de base de la vie des microorganismes. Un pourcentage adéquat d'humidité (50 ~ 60%) aide au développement microbien et à l'activité métabolique et renforce la biodégradation ultérieure des plastiques. En même temps, l'excès d'eau doit être évité dans un processus de biodégradation aérobie car il peut influencer la circulation de l'air et réduire la disponibilité de l'oxygène

L'oxygène

Pour la biodégradation aérobie, la quantité adéquate d'oxygène est utile pour l'action respiratoire des microorganismes. Il est donc important de contrôler le débit d'air. Un faible débit d'air peut entraver la respiration microbienne et affecter leur activité biologique. A l'inverse, un débit d'air trop important peut diminuer l'humidité et la température du milieu de dégradation et ralentir la dégradation, ce qui ralentit la vitesse de dégradation.

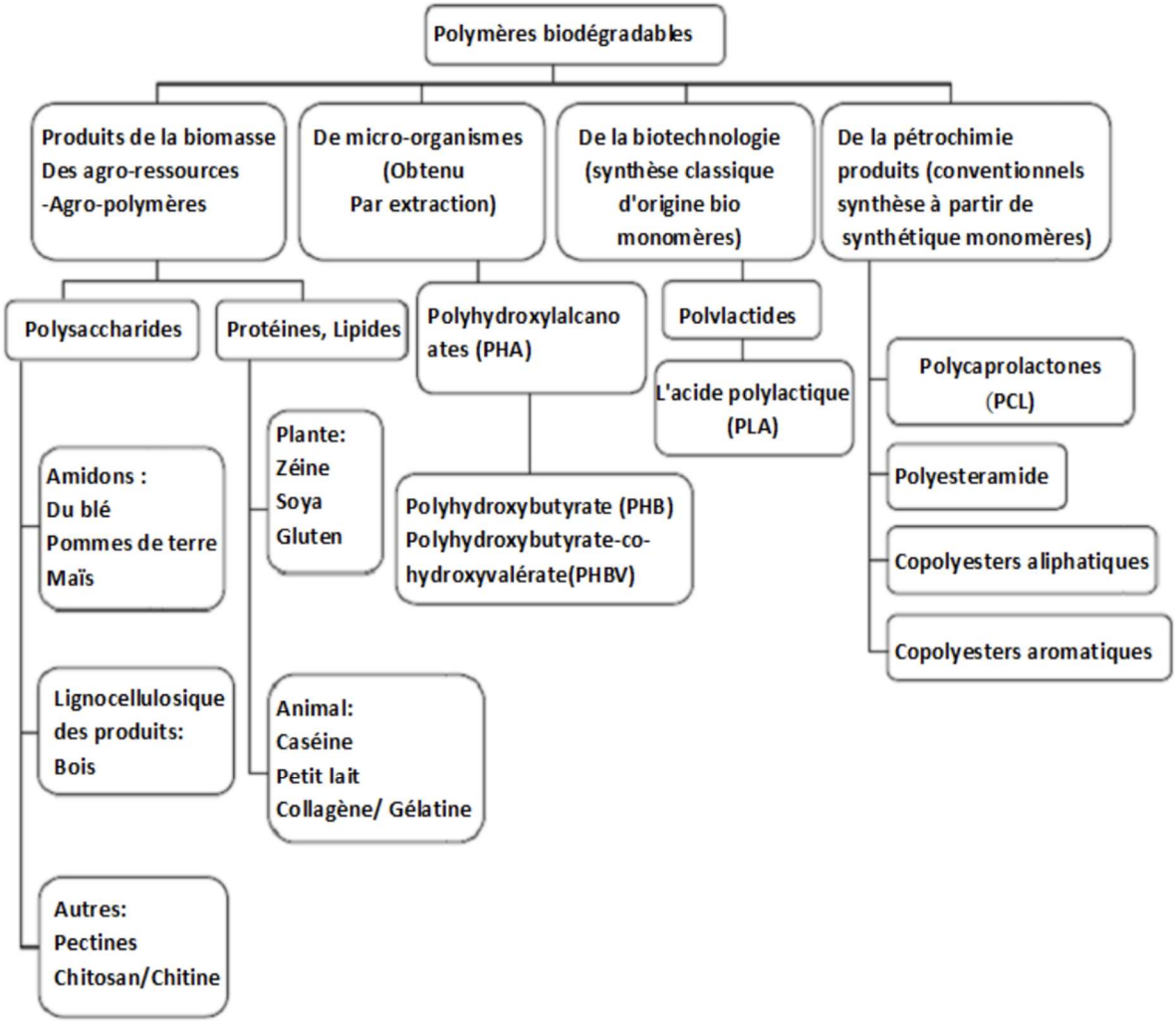


Figure II 11: Classification des biopolymères biodégradable **[59]**

II.2.4.3 Paramètres intervenant dans la biodégradation

II.2.4.3.1 Paramètres physico-chimiques du milieu de dégradation

Ces paramètres dépendent selon **[60], [61] :**

- du milieu : enfoui dans la terre, surface du sol, eau douce, mer, composteur…
- de la teneur en eau (pour les sols) qui doit être suffisante pour permettre l'action efficace des micro-organismes
- de la température
- du pH du milieu
- de la teneur en agents nutritifs (azote, phosphore)
- de la teneur en oxygène
- des conditions de mélange et de turbulence
- de la salinité.

II.2.4.3.2 Paramètres microbiologiques du milieu de dégradation
Il s'agit de:

- la densité de la population (concentration)
- le conditionnement antérieur (adaptation et acclimatation)
- la distribution dans l'espace
- la diversité microbienne et des métabolismes.

II.2.5 STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS DES POLYMÈRS

La nature des polymères constituant le produit est aussi un élément déterminant dans la biodégradation ; citons :

- la constitution chimique et le degré de linéarité des chaînes de polymères
- le degré de polymérisation ; une faible masse moléculaire du polymère favorise la biodégradation
- le caractère hydrophile ou hydrophobe du matériau
- le taux de cristallinité du polymère ; plus il est élevé, plus la biodégradation est lente
- l'épaisseur du matériau qui intervient sur la vitesse de dégradation.

II.2.6 MÉTHODES DE MESURE DE LA BIODÉGRADABILITÉ

Les méthodes de mesure de la biodégradabilité sont variées et peuvent être comme suit **[61] :**

- Mesure de quantité d'O_2 consommée DBO
- Mesure de la quantité du carbone organique dissous (COD)
- Mesure de la quantité de CO_2 émis (tests de biodégradabilité)
- Analyse spectroscopique IR, UV, RMN
- Chromatographie par perméation de gel GPC

II.2.7 PROCÉSSUS DE LIBÉRATION DU PA DANS LES MÉDICAMENT À BASE D'UNE MATRICE BIOPOLYMÈRIQUE

- ✓ Pénétration de l'eau dans la matrice du fait des gradients de concentration.
- ✓ Dissolution des cristaux et des agrégats de polymorphes de PA, dissolution des excipients.
- ✓ Diffusion des ions/molécules de PA et/ou des excipients dissous du fait du gradient de concentration.
- ✓ Gonflement et/ou dissolution du polymère.

Ces phénomènes peuvent être utilisés pour contrôler de manière efficace les cinétiques de libération : augmentation ou diminution. Trois types de processus de transport

de masse sont impliqués dans le contrôle de la libération de PA à partir de comprimés matriciels polymériques **[62]** : (Voir Figure II.12)

- Processus diffusionnel
- Gonflement du polymère
- Dissolution du polymère.

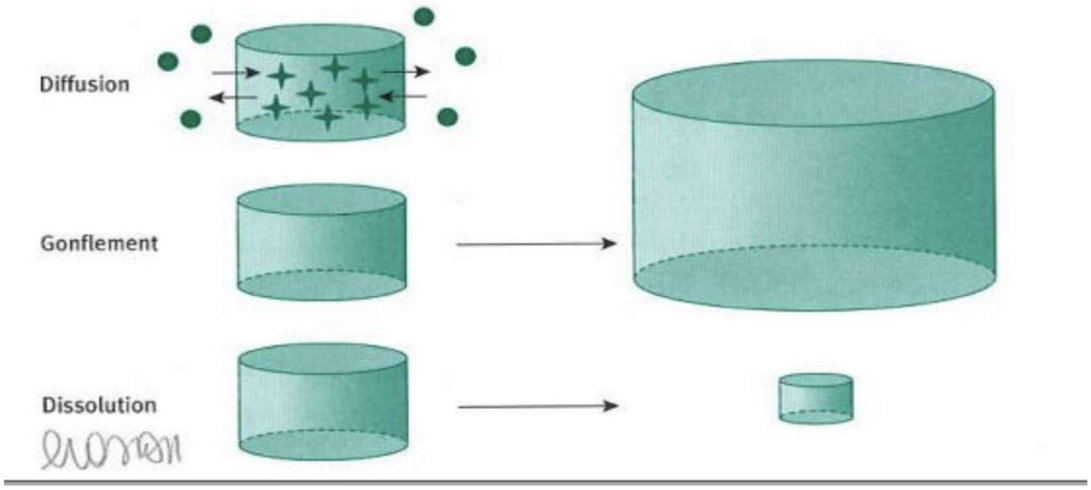


Figure II 12: Processus seul ou combinaison pour contrôle efficace **[62]**

II.2.7.1 Processus diffusionnels

Trois espèces peuvent diffuser :

- L'eau dans le comprimé ;
- Le PA hors du système ;
- Les molécules de polymère désenchevêtrées dans le milieu de libération.

Vitesse de diffusion d'une espèce suivant **la loi de Fick** :

$$dM/dt = -ADdc/dx \quad \ldots(II.1)$$

La vitesse des processus diffusionnels de transport de masse (dM/dt) augmente proportionnellement à une augmentation :

- De la surface disponible pour la diffusion (A) ;
- De la mobilité de l'espèce diffusant (D) ;
- De la différence de concentration (dc) ;
- Une diminution des chemins de diffusion (dx).

II.2.7.2 Gonflement du polymère

Grande importance suivant les propriétés du polymère Conséquences du gonflement du polymère :(Voir Figure II.13)

- ✓ Augmentation des chemins de diffusion pour le PA → **diminution de la vitesse de libération ;**
- ✓ Augmentation de la mobilité des macromolécules ;
- ✓ Augmentation mobilité des molécules/ions PA incorporés → **augmentation de la vitesse de libération ;**
- ✓ Diffusion du PA limitée dans la partie sèche (non gonflée).
- ✓ **Gonflement = Relaxation des chaines polymériques** : Atteinte de la concentration d'eau critique (sp du polymère), augmentation de la mobilité des macromolécules. Apparition d'un « front de gonflement » : séparation partie non gonflée (mobilité réduite) /partie gonflée (mobilité accrue)

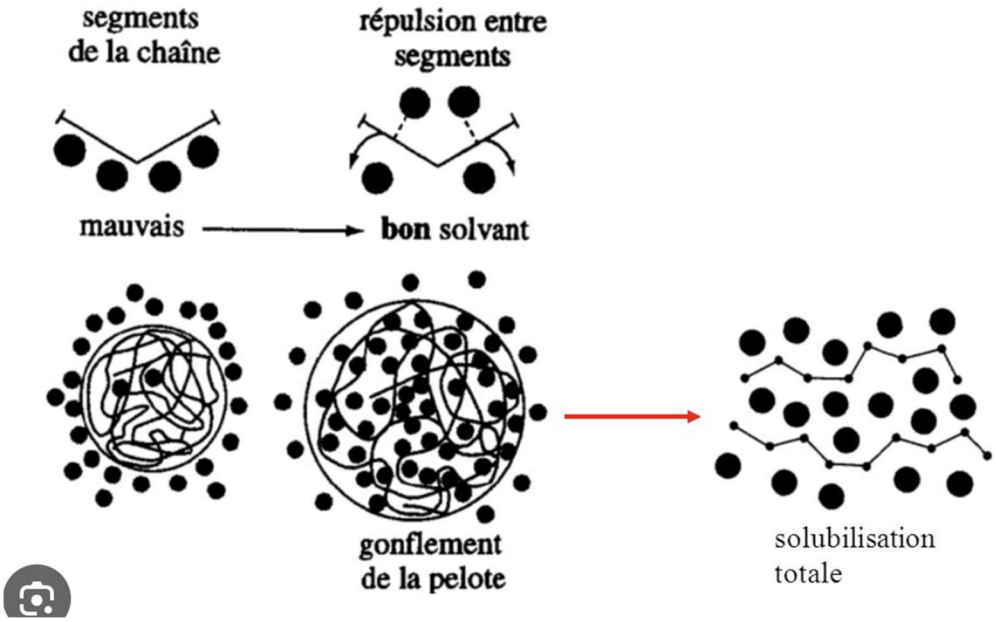


Figure II 13: Comportement du Gonflement d'un Polymère **[59]**

II.2.7.3 Dissolution du polymère

En fonction des propriétés des polymères : dissolution ± rapide :

- ✓ Diminution des chemins de diffusion ;
- ✓ Augmentation de la vitesse de libération des PA.
- ✓

II.2.8 CONCLUSION

Dans ce chapitre on a montré que L'apport de la microencapsulation dans le domaine de l'administration des médicaments a pris un essor considérable ces dernières années avec un certain nombre de produits mis sur le marché, particulièrement dans le domaine des systèmes à libération prolongée. Cette réussite est essentiellement liée d'une part à l'utilisation de biomatériaux biodégradables intelligents et à la meilleure compréhension des mécanismes de libération des principes actifs, et d'autre part à une meilleure connaissance du devenir de ces systèmes dans l'organisme **[63].** On a aussi mentionné l'importance des

biopolymères et leurs utilités dans le système d'encapsulation ainsi que leur vaste diversité selon chaque systèmes et domaine de la microencapsulation.

III. CHAPITRE III *MATÉRIELS ET METHODES*

III.1 Introduction

Dans cette section, nous avons exploré la micro-encapsulation en utilisant la méthode d'émersion, consistant à immerger le mélange polymérique Alginate/Gomme arabique (ALG/GA) dans une solution de $CaCl_2$. Nous avons mené plusieurs expériences pour déterminer les conditions optimales permettant une encapsulation complète de l'AMO. Cette partie est dédiée à la description détaillée du matériel utilisé, des méthodes employées et des techniques d'analyse qualitative et quantitative appliquées dans cette étude. Nous présentons également le protocole opératoire complet pour la synthèse et la caractérisation des microparticules, offrant ainsi une vue exhaustive du processus de fabrication et de validation des particules encapsulées. Chaque résultat obtenu sera soigneusement interprété et discuté afin de dégager les implications pertinentes pour la conception et l'optimisation des systèmes de micro-encapsulation.

III.2 Matériels

III.2.1 AMOXICILLINE

Le principe actif à encapsuler ou enrobé dans une membrane qui l'isole du milieu extérieur. Dans un tel système, le principe actif peut être entouré par une membrane d'épaisseur uniforme ou non uniforme

C'est alpha-amino-p-hydroxybenzyl-pencilline de formule brute **$C_{16}H_{19}N_3O_5S$ [61]** (Voir Figure III.1) : MM=365, g. mol-1, d=origine : Sigma (USA). Ce principe actif se présente sous forme d'une poudre fine de couleur blanche, d'après l'étude bibliographique l'amoxicilline a trois **pKs** : (Amoxicilline : pka1=3.39 ; pka2=6 .71 ; pka3= 9.41). **[64]**

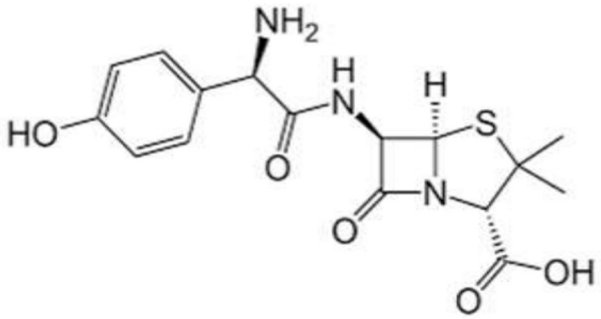


Figure III. 1: Structure de l'Amoxicilline **[64]**

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

- S <= 4 mg/l et R > 16 mg/l ;

- CMI (concentration minimale inhibitrice) pneumocoque : S <= 0,5 mg/l et R > 2 mg/l.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram$^+$: *Corynebacterium diphteriae, Enterococcus faecalis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, streptococcus, Streptococcus bovis, Streptococcus pneumoniae*;
- Aérobies à Gram$^-$: *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bordetella pertussis, capnocytophaga, eikenella, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Helicobacter pylori, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, salmonella, shigella, Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae;*
- Anaérobies : *actinomyces, clostridium, eubacterium, fusobacterium, peptostreptococcus, porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes, veillonella*;
- Autres : *bartonella, borrelia, leptospira, treponema.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram$^+$: *Enterococcus faecium*.

Espèces résistantes :

- Aérobie à Gram$^+$: *Staphylococcus* ;
- Aérobies à Gram$^-$: *Acinetobacter, alcaligenes, Branhamella catarrhalis, campylobacter, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, enterobacter, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris, providencia, pseudomonas, serratia, Yersinia enterocolitica.*
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis*;
- Autres : *chlamydia*, *mycobacterium*, *mycoplasma*, *rickettsia*.

En association avec l'acide clavulanique : l'acide clavulanique inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des bêtalactamases produites par des bactéries à Gram+ et à Gram-. De ce fait, cette association se montrent active sur un nombre important de bactéries, y compris les bactéries résistantes par sécrétion de bêtalactamases de type essentiellement pénicillinases, que cette résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille, *Proteus mirabilis*) ou naturelle (klebsielles,*Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*).

III.2.1.1 Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques

L'amoxicilline est un antibiotique β-lactamine bactéricide de la famille des aminopénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. L'amoxicilline est l'antibiotique le plus couramment utilisé, notamment chez les enfants, car elle présente une bonne absorption par voie orale, un spectre d'action antimicrobien large et un coût faible. Elle fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé

Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses, notamment celles des poumons, des bronches, du nez, de la gorge ou des oreilles, du sang, de l'appareil digestif ou urinaire, des voies génitales, des gencives et des dents. Il est également utilisé dans le cadre de l'éradication d'Helicobacter pylori (responsable d'ulcères gastro-duodénaux récidivants), dans la maladie de Lyme et dans la prévention de l'endocardite bactérienne.

III.2.1.2 Mécanismes d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique de la famille des bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaire.

L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.

III.2.1.3 Mécanismes de résistance

Les deux principaux mécanismes de résistance à l'AMO sont :

- Inactivation par les bêta-lactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique,
- Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

III.2.1.4 Toxicité

La toxicité de l'amoxicilline a été déterminé par des expériences précliniques dont les résultats sont donnés par le tableau III.3.

Tableau III. 1: Les valeurs de DL50 de l'Amoxicilline, exprimées en mg/Kg du poids corporel

Espèce	Voie d'administration		
	Orale	**Intrapéritonéale**	**Sous-cutanée**
Souris	> 10 000	4 350	> 6 000
Rat	> 8 000	4900	> 6 000
Chien	> 3 000		

III.2.2 ALGINATE DE SODIUM

L'alginate de sodium, calginate ou polymannuronate sodique, de formule $(C_6H_7Na_{1/2}O_6)_n$(Figure III.2) , est un additive alimentaire (E401), constitue d'alginate et de sodium. Il se présente sous forme de poudre blanche a blanc crème, inodore et sans saveur, très soluble dans l'eau. Il s'agit d'une longue molécule synthétisée à partir de

l'acide alginique, extraite d'algue brunes, constituée d'unités glucidique formant une chaine **[64].**

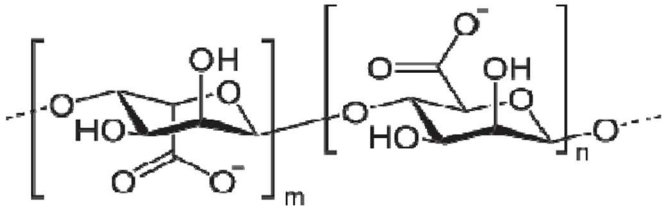
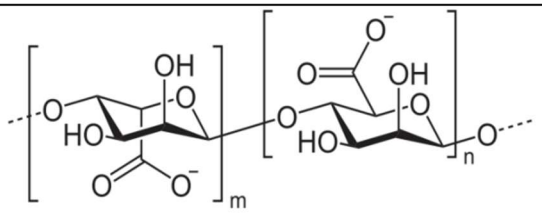


Figure III. 2: Formule chimique de l'alginate de sodium **[65]**

III.2.2.1 Les propriétés physico-chimiques de l'alginate

Dans le tableau III.2, on a récapitulé les propriétés physico chimiques de l'ALG :

Tableau III. 2: Les propriétés physico-chimiques de l'alginate

Formule brute	$C_6H_7NaO_6$
formule développée	
Poids moléculaire	198,1 g.mol-1
Point de fusion	>300°C
Solubilité	Pratiquement insoluble en éthanol (95%), éther, chloroforme et mélange méthanol (eau dans lesquels le contenu d'éthanol est plus considérablement que 30%
Conditions de stabilité et de stockage	L'alginate de sodium est un matériel hygroscopique, bien qu'il soit stable si stocké à de basses humidités relative et à une température fraiche les solutés de l'alginate de sodium sont les plus stables au PH 4 - 10

III.2.2.2 Alginate comme système d'encapsulation des principes actifs

Elle existe sous forme de gels, de matrices, de membranes, de nano sphères, de micros-phères, etc… des systèmes tels que **[65] :**

- Les microsphères : elles possèdent une bonne sphéricité, une bonne taille et une efficacité de piégeage adéquate. L'étude in vitro montre une libération de médicament prolongée, de

sorte que l'utilisation de microsphères offre potentiellement un profil de libération prolongée ainsi qu'une meilleure administration de TP.

- Les microcapsules : elles servent de réservoir, et constituent un support très bien étudié aujourd'hui puisqu'on sait contrôler leur production et leur reproductibilité au niveau des dimensions

III.2.2.3 Inconvénients des alginates

En raison de divers types d'inconvénients, ce polymère a une utilisation limitée dans les industries. L'alginate de sodium est utilisé dans divers médicaments, mais après utilisation, il a tendance à provoquer des troubles gastro-intestinaux. Effets indésirables, tels que ballonnements, diarrhée et nausées **[65].**

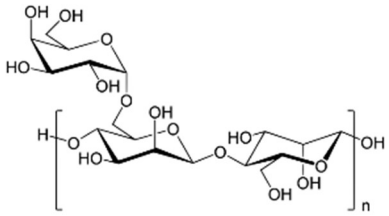
III.2.3 LA GOMME ARABIQUE

La gomme arabique est un exsudat de sève élaborée solidifié, produite naturellement ou à la suite d'une incision sur le tronc et au pied d'arbres du genre Acacia sensu lato (famille des Fabaceae). Ce polysaccharide acide fortement ramifié est comestible et récolté principalement en Afrique saharienne (Maghreb, Mali, Sénégal, Tchad, Égypte, Soudan, Niger, etc.). La gomme arabique est une matière première essentielle pour l'industrie agroalimentaire et sert principalement d'émulsifiant, spécialement pour les huiles d'agrumes, de colloïde protecteur dans les émulsions et de supports pour les arômes. Son code ingrédient européen est E414 **[64].**

III.2.3.1 Propriétés physico-chimiques de la gomme arabique

Les principales propriétés sont données par le tableau III.5 ci-après.

Tableau III. 3: Les propriétés physico-chimiques de la gomme arabique

Propriétés chimiques	
Masse molaire	240000
Structure Chimique	
Propriétés physiques	
Solubilité	➢ À peu près complètement soluble dans deux fois sa masse d'eau. ➢ Insoluble dans l'alcool. ➢ Soluble dans le glycerol et le propylène glycol avec chauffage prolongé
Masse volumique	1,35 $g \cdot cm^{-3}$

III.2.4 LE CHLORURE DE CALCIUM

Le chlorure de calcium est un sel de calcium. Il est très soluble dans l'eau. C'est un produit anhydre recherché pour ses qualités exothermiques. Sa formule chimique est $CaCl_2$ **[24].**

III.2.4.1 Les propriétés physico-chimiques du $CaCl_2$.

Dans le tableau suivant (tableau III.4) on va récapituler toutes les informations qui concerne les propriétés du $CaCl_2$.

Tableau III. 4: Différentes caractéristiques du $CaCl_2$

Formule brute	$CaCl_2$
Poids moléculaire	147.02 g.mol -1
Point de fusion	176°c (di hydrate)
Point d'ébullition	1935 °c
Densité	2.15 g/cm3
Température de solidification	28.5-30 c (hexa hydrate)
Solubilité	Librement soluble dans l'eau et dans l'éthanol (95 %); insoluble dans éther di éthylique.
Condition de stabilité et de stockage	Il doit être stocké dans des récipients hermétiques dans un endroit frais et sec.

III.3 Équipements et appareillage

- Béchers (Pyrex)
- Seringues (El hikma para)
- Agitateur (Scientificia)

- Plaque chauffante (Selecta)
- Barreau magnétique
- Balance (Radwag)
- pH mètre (Starter 3100)
- Appareils UV-VISIBLE (PerkinElmer)
- Appareil FTIR (Shimadzu FTIR-8400)

III.4 Protocol expérimental

Après avoir décrire en détail le matériel et les réactifs utilisés dans le processus de micro-encapsulation, mettant en évidence leur importance dans la manipulation et la production de microparticules de haute qualité. Nous allons présenter le protocole opératoire étape par étape, en détaillant les conditions expérimentales spécifiques utilisées pour chaque phase du processus, depuis la préparation des solutions jusqu'à la caractérisation des particules obtenues.

Par la suite, nous aborderons les différentes méthodes d'analyse qualitative et quantitative utilisées pour évaluer l'efficacité de l'encapsulation, ainsi que pour caractériser les propriétés physico-chimiques des microparticules synthétisées. Enfin, nous soulignerons l'importance de l'interprétation des résultats obtenus et de la discussion des implications pour la conception et l'optimisation des systèmes de micro-encapsulation.

Mode opératoire

Le mode opératoire générale suivi pour la fabrication des microsphères chargées en principe actif se déroule selon les étapes suivantes :

- Une quantité de $CaCl_2$=5g est dissoute dans 100g d'eau fraichement permutée, sous forte agitation. Cette solution aqueuse constitue la phase continue. En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution sous léger chauffage et agitation du polymère matrice dans contenant le principe actif à encapsuler à un pourcentage connu. Les deux solutions sont refroidies à température ambiante.
- Pour la formation des microcapsules, une synthèse par extrusion a été mise en œuvre (Figure III.3). Un pousse-seringue a été effectué par l'opérateur pour préparer les microcapsules de façon continue
- Les gouttes tombent dans 100 mL d'une solution de chlorure de calcium $CaCl_2$ à 5% sous agitation mécanique (400, 600, 800 tr/min).
- La réaction rapide entre l'alginate et le réticulant à la surface permet de figer la forme sphérique de la goutte au sein de la solution. Le volume interne de la goutte gélifie par la suite au fur et à mesure de la diffusion du réticulant à travers la surface de la bille en formation (figure III.3).

- Cette méthode conduit à la formation des microcapsules de taille millimétrique ce qui permettra d'encapsuler facilement l'antibiotique.

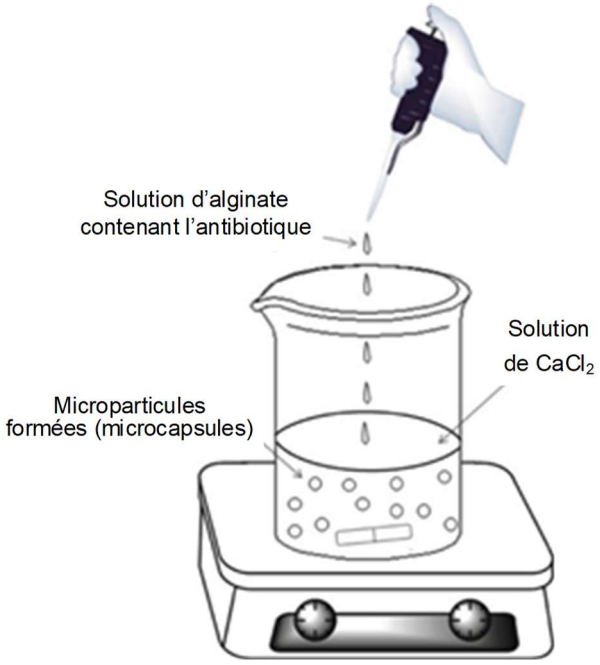


Figure III. 3: Technique expérimental pour la synthèse des microcapsules d'alginate par extrusion

Plusieurs formules ont été préparées en faisant varier la proportion en alginate, de la gomme arabique et de l'antibiotique dont les compositions des six principales formules sont données par le tableau III.5 ci-après.

Tableau III. 5: Composition des six formules préparées

Les formules	AMO	ALG	G A	$CaCl_2$
F 1	0.3%	2%	2%	5%
F 2	0.6%	2%	2%	5%
F 3	0.3%	2%	1%	5%
F 4	0.6%	2%	1%	5%
F 5	0.3%	3%	0%	5%
F 6	0.6%	3%	0%	5%

Rapport p/v exprimé en pourcentage

IV **CHAPITE IV** *RÉSULTATS ET DISCUSSION*

IV.1 Caractérisation des microparticules

Il est important de caractériser les microparticules elles-mêmes, y compris la stabilité chimique et structurale des matériaux mis en jeu, la taille des microparticules, leur morphologie, leur capacité d'encapsulation et la qualité thérapeutique de l'AMO encapsulé. Ces caractéristiques peuvent influencer la cinétique de libération de l'amoxicilline.

- Dans la photo suivante (figure IV.1) on voit les billles dans leurs forme apres formulation /avant sechage

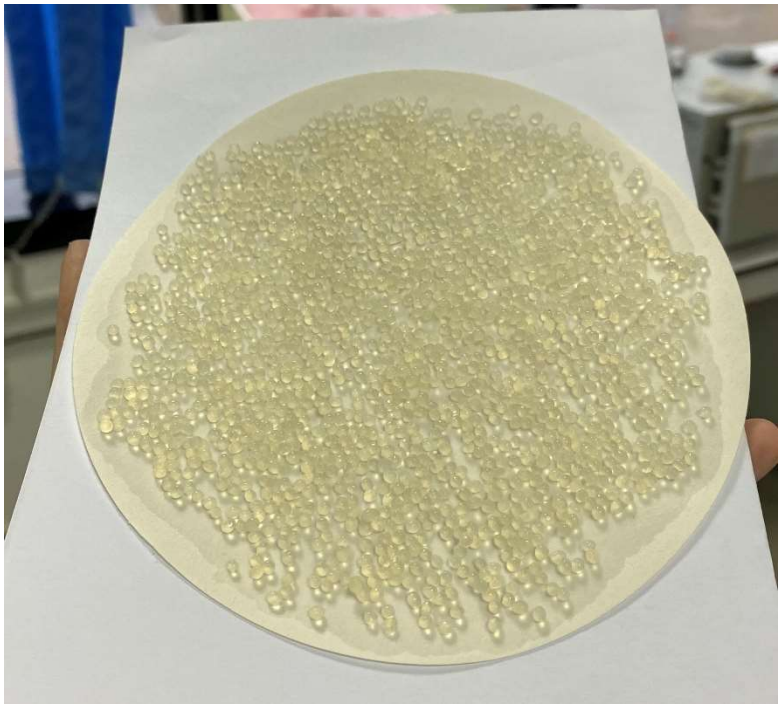


Figure IV 1: Microcapsules chargées en AMO après formulation et avant séchage

IV.1.1 CARACTERISATION FTIR

La spectroscopie FTIR est une technique établie de contrôle qualité lors de l'évaluation de matériaux fabriqués industriellement et peut souvent servir de première étape dans le processus d'analyse des matériaux. Un changement dans le motif caractéristique des bandes d'absorption indique clairement un changement dans la composition du matériau ou la présence d'une contamination. Si des problèmes avec le produit sont identifiés par inspection visuelle, l'origine est généralement déterminée par microanalyse FTIR. Cette technique est utile pour analyser la composition chimique de particules plus petites, généralement de 10 à 50 microns, ainsi que de zones plus grandes à la surface.

L'analyse FTIR est utilisée pour :

- Identifier et caractériser les matériaux inconnus (par exemple, films, solides, poudres ou liquides)
- Identifier la contamination sur ou dans un matériau (par exemple, particules, fibres, poudres ou liquides)
- Identifier les additifs après extraction d'une matrice polymère
- Identifier l'oxydation, la décomposition ou les monomères non durcis dans les enquêtes d'analyse des défaillances

L'interaction possible entre le médicament et les polymères peut être évaluée en utilisant la Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).voir (figure IV.2,IV.3,IV.4,IV.5)

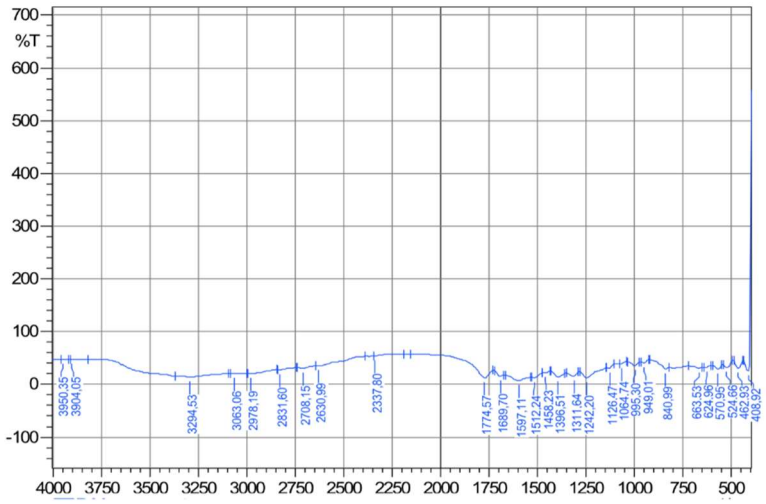


Figure IV 2: Spectre FTIR de l'AMO

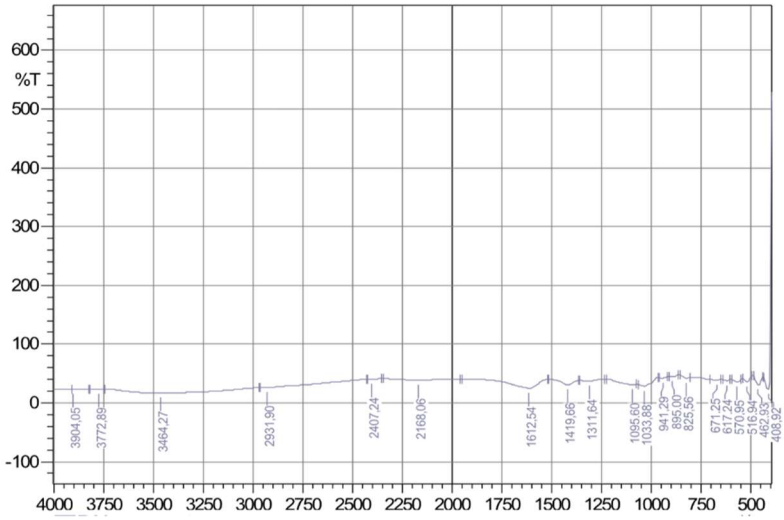


Figure IV.3: Spectre FTIR d'ALG de sodium

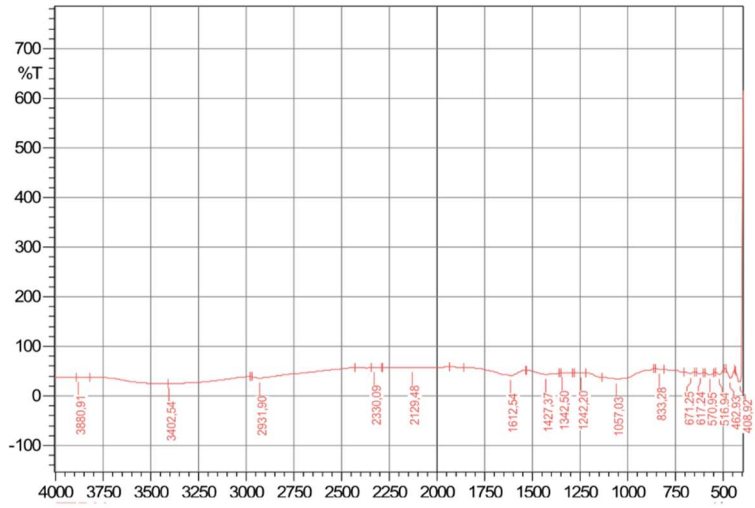


Figure IV 4: Spectre FTIR de la gomme arabique

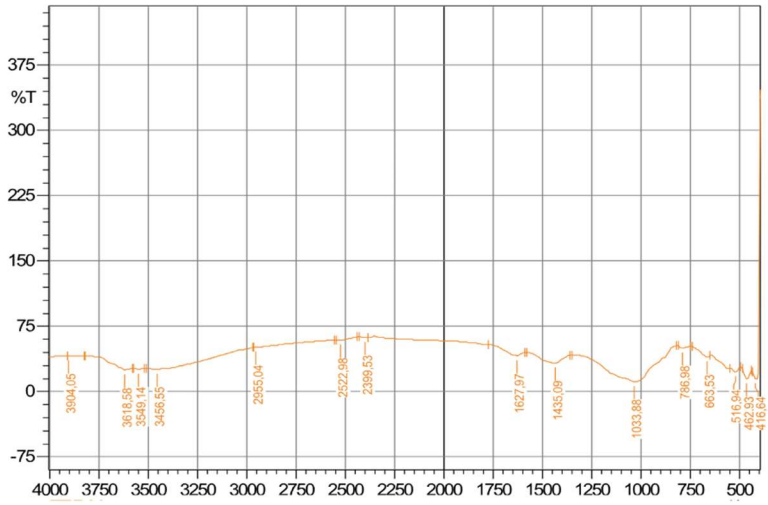


Figure IV 5: Spectre FTIR de la formule F2

Interprétation

Suite à l'analyse du dernier spectre (voir Figure IV.5), plusieurs caractéristiques importantes du principe actif sont observables en présence de deux polymères. Premièrement, la bande caractéristique du groupe amide (C=O) est clairement identifiable, se manifestant par un pic à 1627,97 cm-1. Ensuite, la présence du groupe amine (N-H) est confirmée par une bande d'absorption à environ 3549,14 cm-1. Les groupes hydroxyles (O-H), souvent présents dans les dérivés de l'amoxicilline, sont également détectables, formant une large bande centrée autour de 3456,55 cm-1. Enfin, les groupes alkyles (C-H) présentent des bandes d'absorption à 2955,04 cm-1, ce qui témoigne de la préservation de la qualité du principe actif après le processus de microencapsulation. Ces observations suggèrent l'absence d'interactions entre le principe actif et les polymères pendant ou après la formation des microsphères, démontrant ainsi l'efficacité du procédé de microencapsulation dans la préservation de l'intégrité du principe actif.

IV.1.2 TITRE EN PRINCIPE ACTIFS

Les valeurs des longueurs d'ondes sont déterminées en faisant les spectres U.V des solutions à concentrations connues (0%,0,2%,0,4%,0,5%) de principe actif. On donne ci-dessous les spectres UV-Vis et la courbe d'étalonnage (figure IV.6 et IV.7)) d'AMO dans les milieux d'étude ($CaCl_2$ %) :

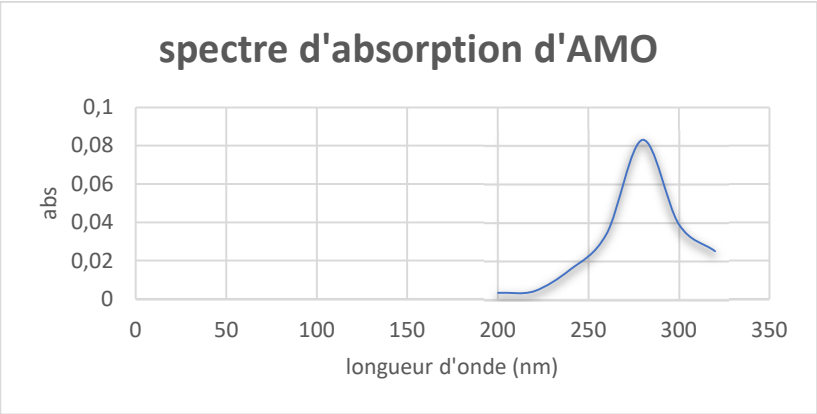


Figure IV 6: Spectre d'absorption d'AMO

- La valeur de λ max=280 nm ainsi trouvée est maintenue constante pour suivre.

Le relargage du principe actif étudié. (Voir Figure IV.6)

La courbe d'étalonnage

La linéarité a été obtenue dans l'intervalle de concentration de (0, 0.2, 0.4, 0.5%) dans le $CaCl_2$, qui obéit à la loi de Beer-Lambert.

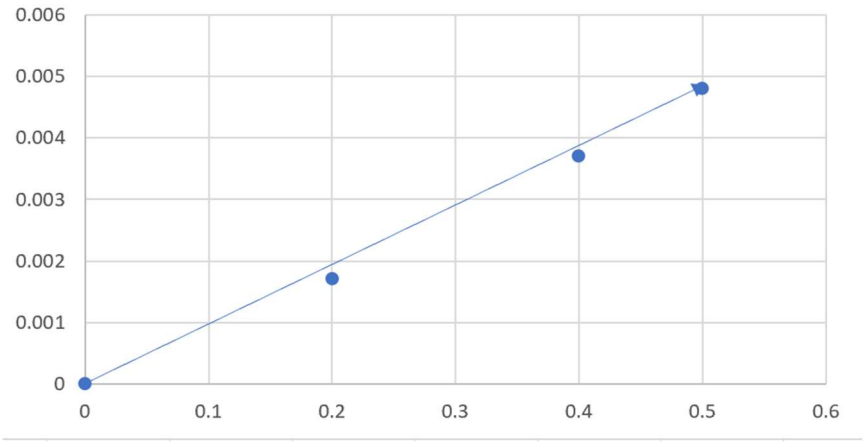


Figure IV 7: Courbe d'étalonnage

IV.1.3 CINÉTIQUE DE LIBÉRATION DE L'AMO

Pour étudier la libération de l'AMO à partir de ces microparticules, une analyse in vitro de la libération du médicament implique la mise en contact des microparticules contenant de l'AMO avec un milieu simulant les conditions physiologiques, tel qu'un tampon phosphate salin (PBS) à un pH approprié (à pH=1.2 et pH=7.4) à intervalles de temps réguliers, des échantillons de milieu sont prélevés et analysés pour déterminer la quantité d'AMO libérée en utilisant la courbe d'étalonnage établie précédemment. Une étude a été menée pour évaluer l'impact de différents facteurs sur la libération de l'AMO, tels que la concentration en AMO dans les microparticules, la composition de la matrice d'alginate comme indiquant dans la figure IV.9.

- La figure suivante (figure IV.8) montre le comportement des microcapsules dans la solution approprie.

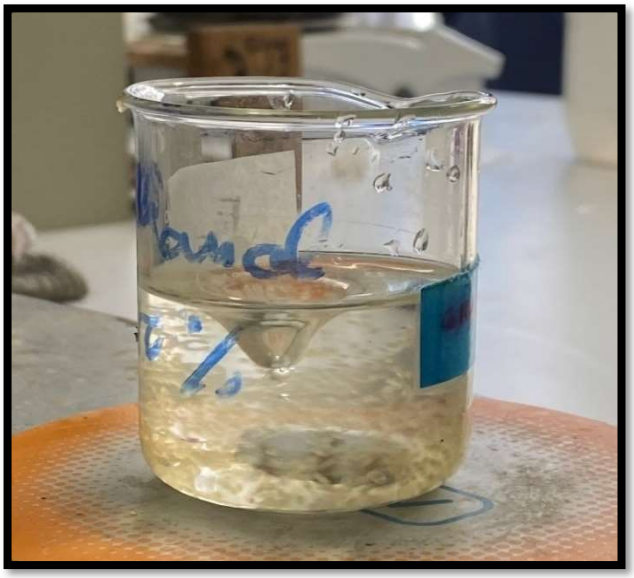
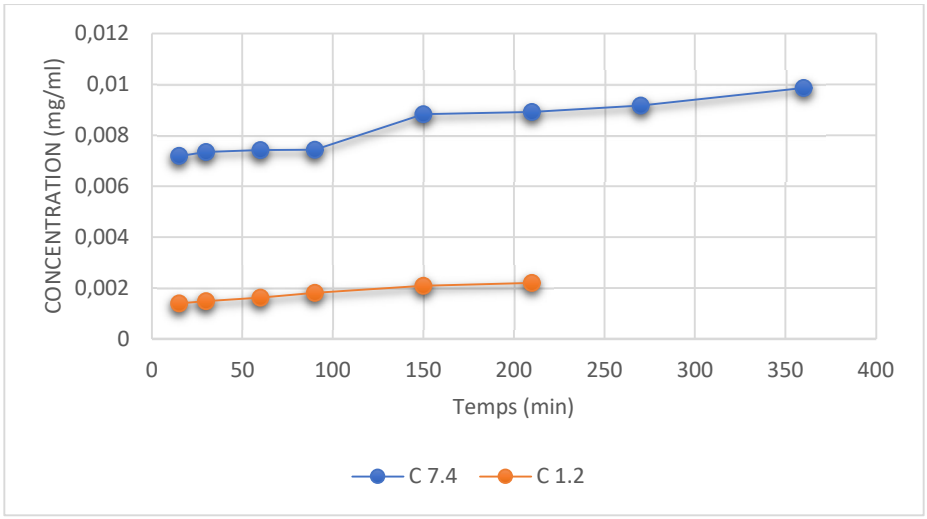
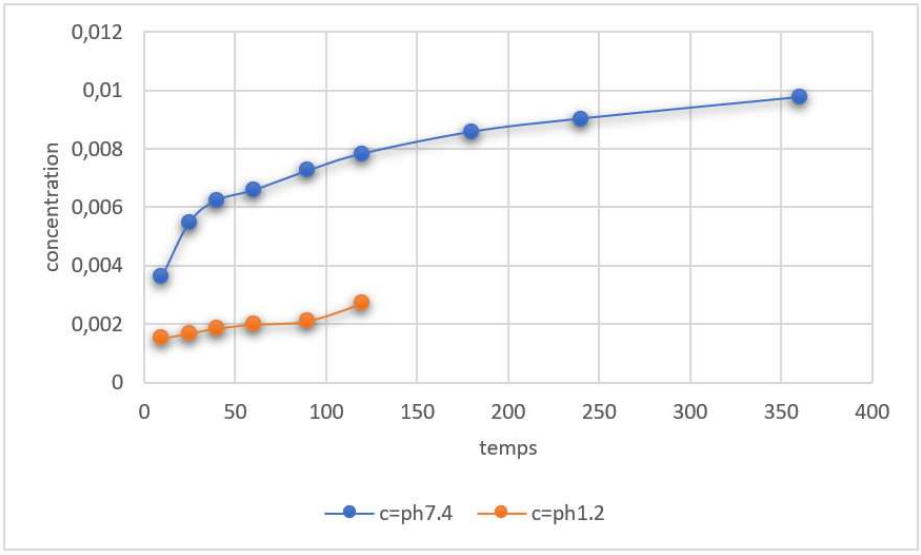


Figure IV.8: La libération de l'AMO

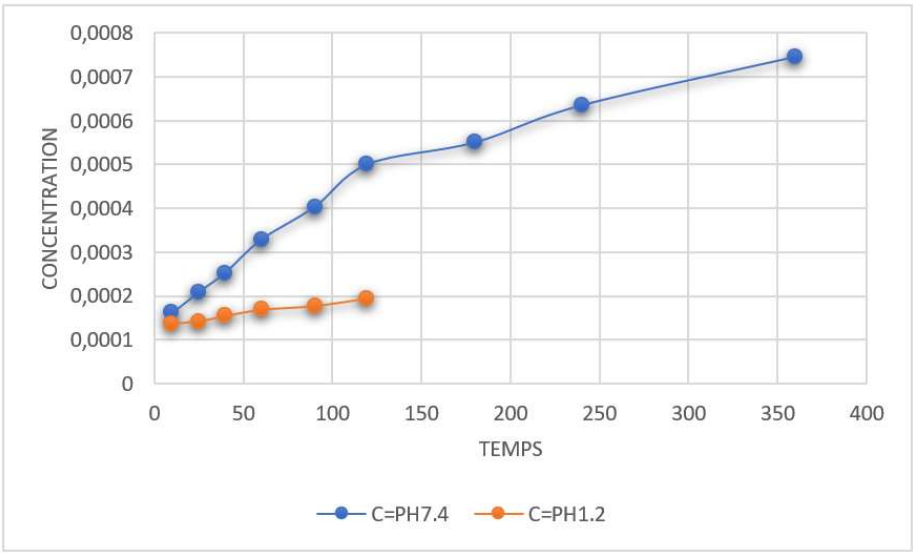
1. **Étude des facteurs influençant la libération :** Des études peuvent être menées pour évaluer l'impact de différents facteurs sur la libération de l'AMO, tels que la concentration en AMO dans les microparticules, la composition de la matrice d'alginate, la taille des microparticules, et les conditions de pH et de température.


0,012
0,01
0,008
0,006
0,004
0,002
0
CONCENTRATION (mg/ml)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
Temps (min)
C 7.4
C 1.2

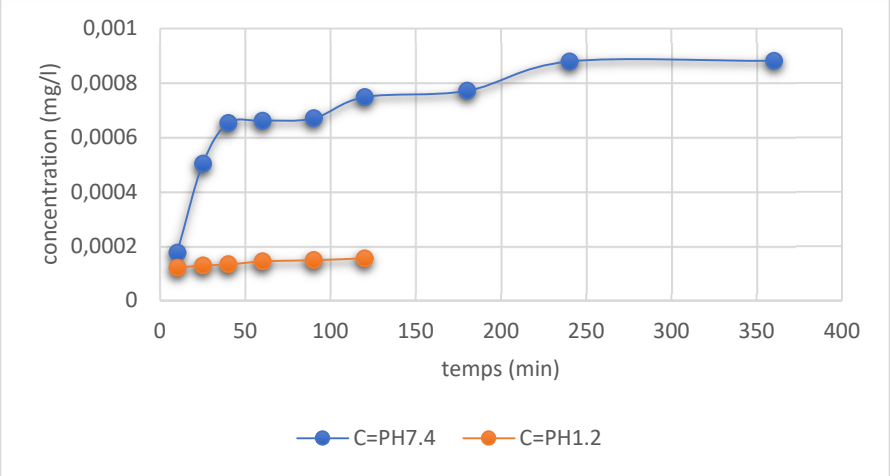
F1


0,012
0,01
0,008
0,006
0,004
0,002
0
concentration
0
50
100
150
200
250
300
350
400
temps
c=ph7.4
c=ph1.2

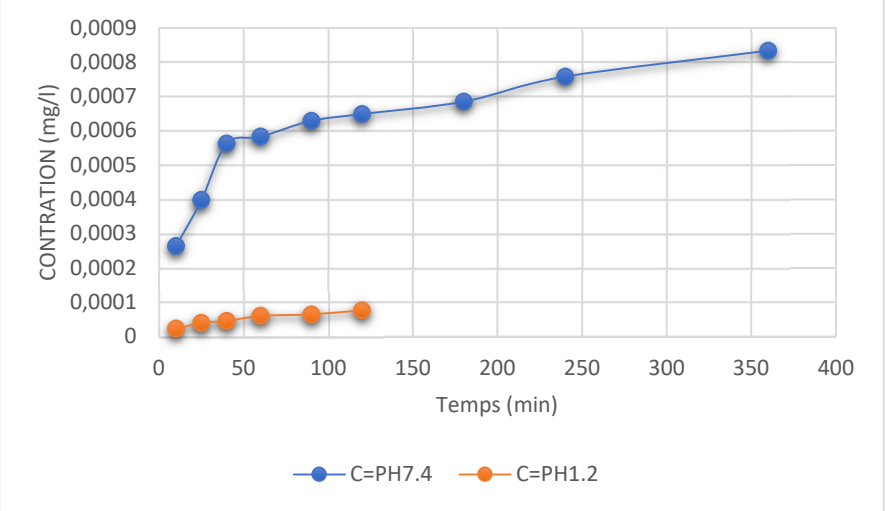
F2


0,0008
0,0007
0,0006
0,0005
0,0004
0,0003
0,0002
0,0001
0
CONCENTRATION
0
50
100
150
200
250
300
350
400
TEMPS
C=PH7.4
C=PH1.2

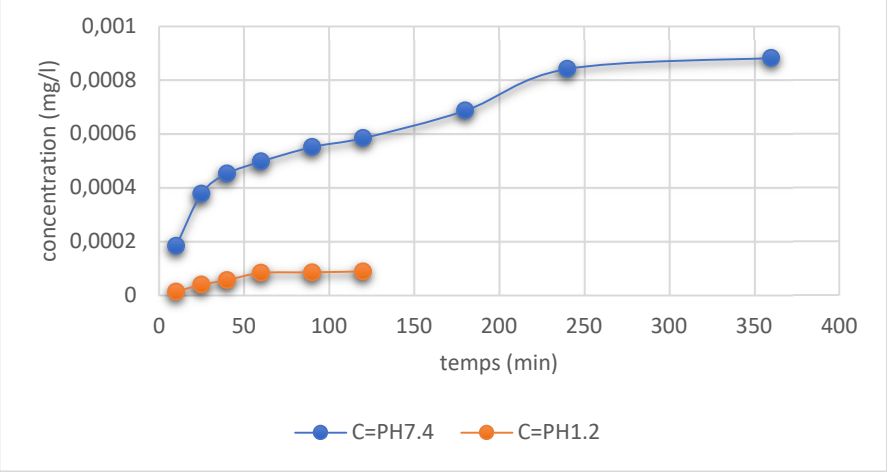
F3



F4



F5



F6

Figure IV 9: Cinétique de libération de l'AMO dans les deux différents milieux (pH=1.2/7.4)

L'analyse et la comparaison des profils de libération de l'AMO en fonction du temps pour chaque pH montre la présence de deux phases de libération dans chaque courbe :

- Une phase de burst release (libération initiale rapide) : Souvent observée dans les premières minutes. Elle est due à l'AMO adsorbé à la surface des microsphères.
- Une phase de libération contrôlée : Après la phase initiale, la libération devient plus lente et est généralement contrôlée par la diffusion du médicament à travers la matrice d'alginate.

L'influence du pH sur la libération est aussi observée, où à pH=1.2 la matrice d'alginate peut se rétracter ou se gélifier différemment en milieu acide, ce qui peut ralentir la libération de l'AMO. En milieu acide, l'alginate peut également se protoner, ce qui modifie sa perméabilité. En revanche à pH 7.4 (milieu neutre/similaire aux conditions physiologiques), l'alginate a tendance à être plus stable, formant un gel plus homogène qui permet une libération plus contrôlée et prévisible de l'AMO.

IV.1.4. ÉTUDE DE LA CINÉTIQUE DE LIBÉRATION EN UTILISANT LE MODEL DE KORSMEYER-PEPPAS

Pour mieux comprendre la cinétique de libération, les données expérimentales peuvent être ajustés à différents modèles de libération. Cette méthode consiste à modéliser mathématiquement la cinétique de libération de l'AMO à partir des microparticules d'alginate. Cependant, différents modèles cinétiques, tels que le modèle de libération de médicament de Korsmeyer-Peppas, de Higuchi ou le modèle de Weibull, peuvent être utilisés pour décrire la cinétique de libération et estimer les paramètres cinétiques associés **[66].**

Le modèle cinétique Korsmeyer-Peppas est une équation largement utilisée pour décrire la libération de médicaments à partir de systèmes de libération contrôlée tels que les formulations pharmaceutiques à libération prolongée. Cette équation est une extension du modèle de libération de médicaments de Higuchi, et elle est souvent utilisée pour caractériser la libération non-Fickienne de médicaments à partir de matrices polymériques.

L'équation de Korsmeyer-Peppas est généralement exprimée comme suit **[67] :**

$$Q=Ktn\mathbf{Q=Ktn\ldots(IV.1)}$$

Où :

- Q représente la quantité de médicament libérée à un moment donné,
- t est le temps écoulé depuis le début de la libération,
- K est une constante de vitesse, et

- n est un paramètre d'ordre qui caractérise le mécanisme de libération.

  La valeur de nn est souvent utilisée pour déterminer le type de mécanisme de libération. Par exemple :

- Si n=0.5, cela indique une diffusion de type Fickienne (ou diffusion en masse).
- Si 0.1<n<1, cela indique une diffusion anormale ou une diffusion non-Fickienne.
- Si n=1, cela correspond à un processus de relaxation de la matrice.
- Si n>1.0, cela peut indiquer un processus de libération de type superdiffusion ou un gonflement du polymère.

Le modèle de Korsmeyer-Peppas est largement utilisé dans la conception et la formulation de médicaments à libération prolongée, ainsi que dans d'autres domaines de la science des matériaux pour caractériser la libération de substances actives à partir de matrices polymériques. Les paramètres du modèle Korsmeyer-Peppas tel que calculés sont donnés par les tableaux IV.1 et IV.2 suivants :

Tableau IV. 1: Les paramètres du modèle cinétique Korsmeyer-Peppas à pH=1.2

N° Formule	Modèle cinétique de Korsmeyer Peppas			Mécanisme de libération de l'antibiotique
	k	n	R^2	
F1	0.000844	0.1712	0.97	Diffusion anormale
F2	0.000884	0.2079	0.93	Diffusion anormale
F3	0.000093	0.1446	0.96	Diffusion anormale
F4	0.000094	0.1017	0.98	Diffusion anormale
F5	0.000008	0.4699	0.99	Diffusion anormale
F6	0.000003	0.7764	0.96	Diffusion anormale

Tableau IV. 2: Les paramètres du modèle cinétique Korsmeyer-Peppas à pH=7

N° Formule	Modèle cinétique de Korsmeyer Peppas			Mécanisme de libération de l'antibiotique
	k	n	R^2	
F1	0.005152	0.1020	0.91	Diffusion anormale
F2	0.002223	0.2600	0.98	Diffusion anormale
F3	0.000052	0.4562	0.99	Diffusion anormale
F4	0.000118	0.3775	0.87	Diffusion anormale
F5	0.000157	0.2959	0.96	Diffusion anormale
F6	0.000089	0.4039	0.97	Diffusion anormale

La cinétique de libération de toutes les formulations adhère au modèle de Korsmeyer-Peppas avec un coefficient de corrélation compris entre 0,91 et 0,99, Cela indique que le mécanisme de libération est primaire contrôlé par la diffusion et la relaxation.

IV.1.5 TAUX D'ENCAPSULATION

Le taux d'encapsulation est un paramètre important pour évaluer l'efficacité et l'homogénéité du processus d'encapsulation, ainsi que pour déterminer la quantité de principe actif réellement disponible dans le matériau encapsulé.

Ce taux peut être calculé en mesurant la quantité de substance encapsulée par rapport à la quantité totale de matériau encapsulant, et en exprimant ce rapport en pourcentage. Un taux d'encapsulation élevé indique une bonne efficacité du processus d'encapsulation, tandis qu'un taux plus faible peut indiquer des pertes de substance ou une inefficacité du processus.

✓ Le taux d'encapsulation du PA est calculé par la formule suivante tel que **:**

$$X\% = (DO_{ECH}/DO_{ET}) * (C/m) * V * T \ldots (IV.2)$$

- X: taux d'encapsulation
- DO éch: densité optique de l'échantillon
- DO ét: densité optique de l'étalon.
- Cet: concentration de l'étalon.
- mcp: poids des microcapsules.
- V: volume (500 ml).
- T: : titre de PA

Les résultats sont donnes dans le tableau IV.3 suivants :

Tableau IV. 3:Récapitulatifs des calculs de taux d'encapsulation

ABS	C finale	C initiale	TAUX %
0.24	0.00264	0.003	88
0.49	0.00539	0.006	89.83333
0.25	0.00275	0.003	91.66667
0.53	0.00583	0.006	97.16667
0.27	0.00297	0.003	99
0.51	0.00561	0.006	93.5

- Dans la figure IV.10 suivantes nous allons présenter les histogrammes du taux d'encapsulation :

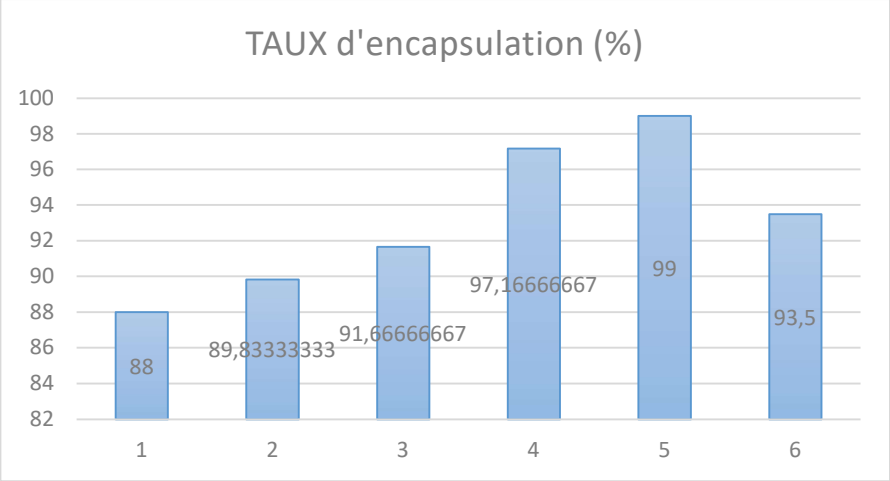


Figure IV 10: Histogramme représentatifs du taux d'encapsulation

IV.1.6 LA CINÉTIQUE DE GONFLEMENT ET D'ÉROSION

La cinétique de gonflement des microsphères d'alginate et de gomme arabique se réfère à la capacité de ces microsphères à absorber de l'eau ou d'autres liquides et à augmenter de volume. Cette propriété est importante car elle peut influencer la vitesse et le profil de libération des substances encapsulées. Par exemple, un gonflement rapide des microsphères peut entraîner une libération rapide du médicament encapsulé, tandis qu'un gonflement plus lent peut conduire à une libération prolongée.

L'érosion des microsphères se produit lorsque les polymères qui les composent se dégradent ou se désagrègent en réponse à des facteurs environnementaux tels que le pH, la température ou l'action d'enzymes. Cette érosion peut également affecter la libération des substances encapsulées en modifiant la perméabilité des microsphères.

La figure IV.11 nous montre le processus de gonflement et d'érosion :

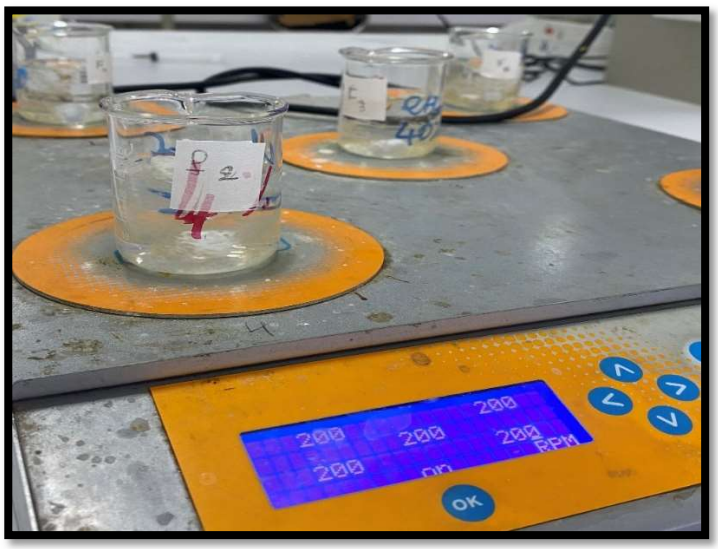
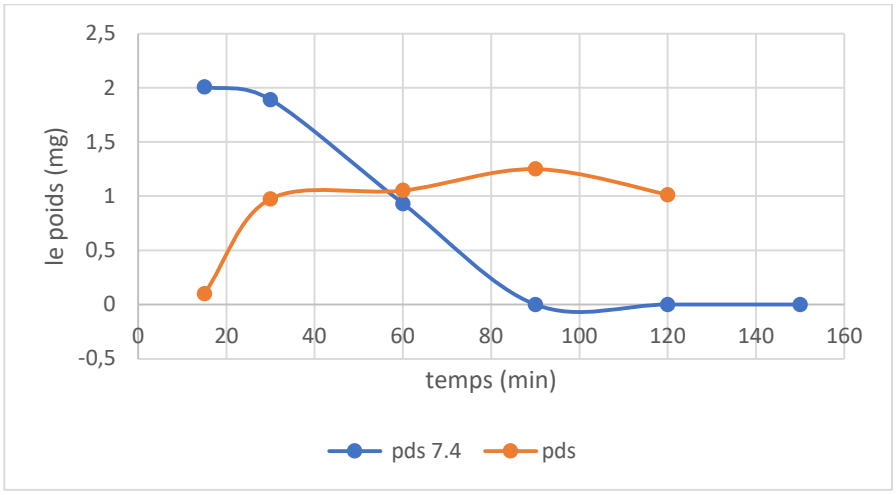
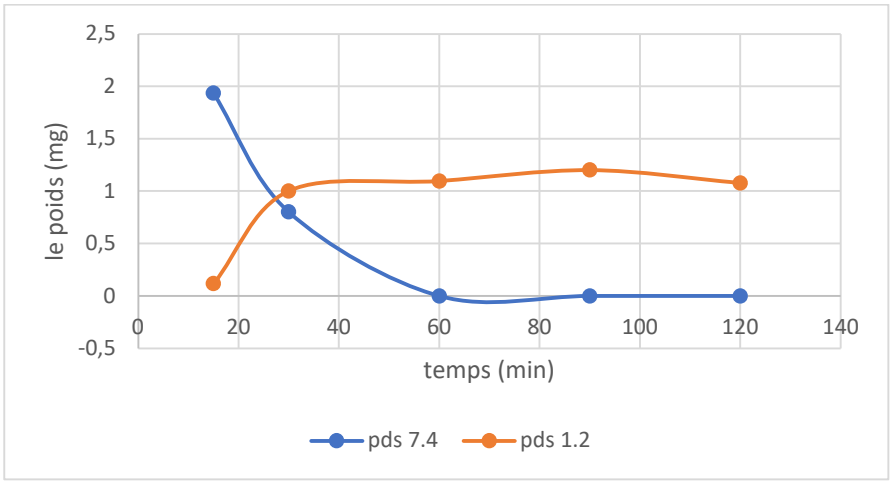


Figure IV 11: L'étude d'érosion et de gonflement des microcapsules

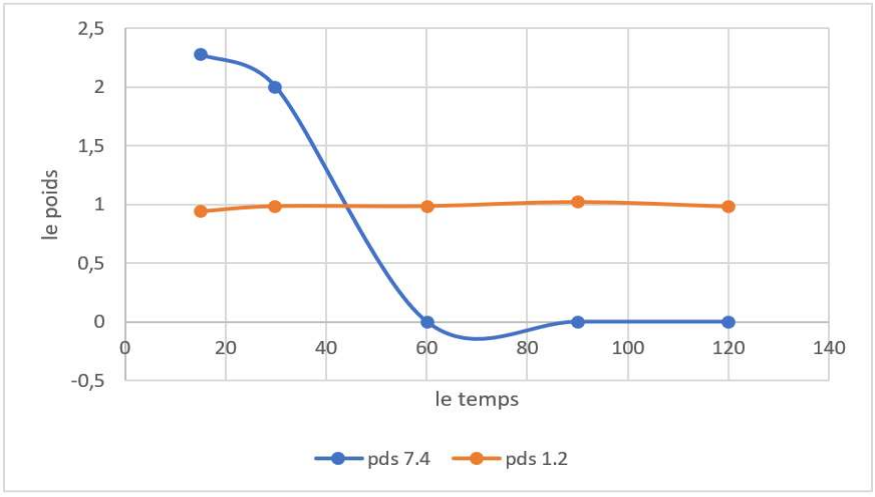
- Dans la figure suivante (Voir Figure IV.12) nous allons voir les courbes représentant la variation du poids en fonction du temps



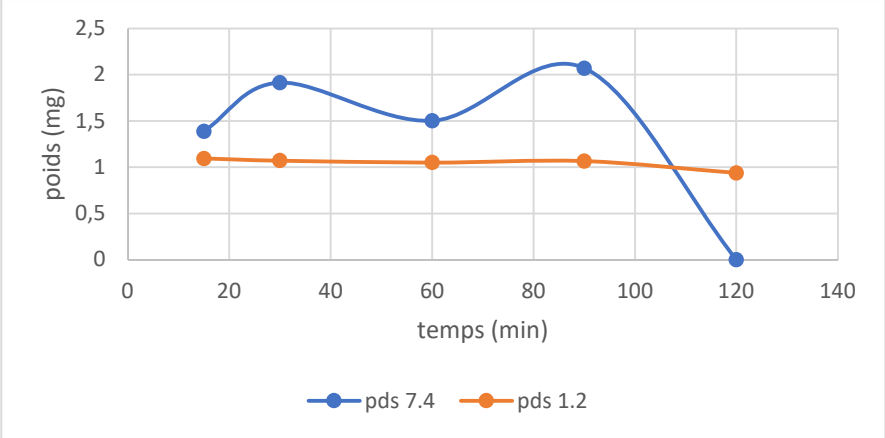
F1



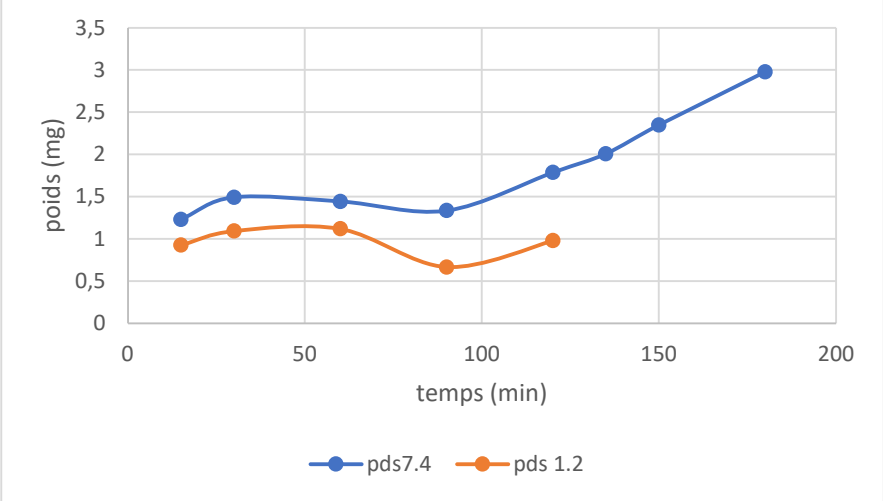
F2



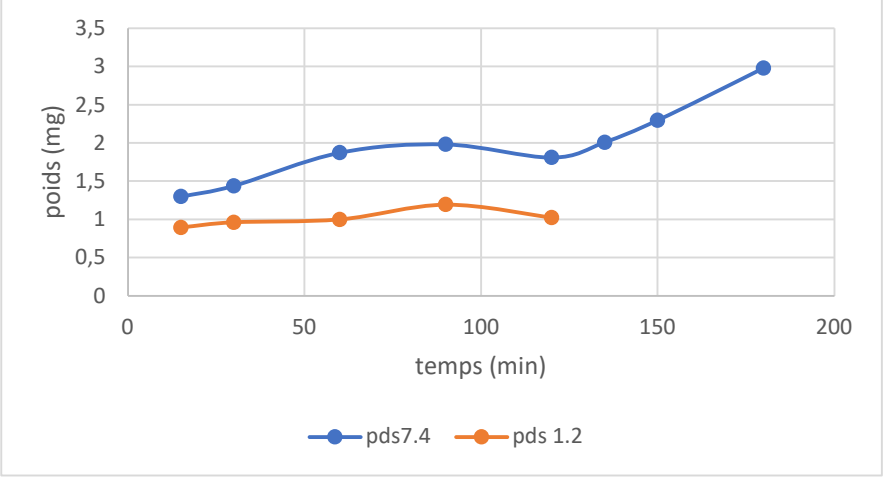
F3



F4



F5



F6

Figure IV 12: Cinétique du gonflement de l'AMO dans les deux différents milieu (pH=1.2 et 7.4)

Interprétation

- L'augmentation du poids des microcapsules (milieu acide ph=1.2) correspond au gonflement des microcapsules (F1, F2, F3, F4, F5, F6) par étalement des chaines macromoléculaire constituant le réseau des matrices polymérique par adsorption des molécules d'eau ce qui induit à l'ouverture des pores.
- Deuxième partie (milieu basique ph=7.4) qui correspond pratiquement à la partie descendante de l'évolution du poids (F1, F2, F3, F4) celle-ci représente le phénomène d'érosion due à l'hydrolyse partielle des chaines macromoléculaire constituant le réseau matriciel des microcapsules.
- Sauf dans (F5, F6), on peut constater la continuité d'augmentation du poids a cause de la forte rigidité du polymère qui est seul dans ces deux formules, donc il va prendre plus de temps que les autres

IV.1.7 LE TAUX D'HUMIDITÉ

En règle générale, les microparticules d'alginate peuvent contenir une certaine quantité d'eau, car l'alginate est un polymère hydrophile qui a tendance à retenir l'eau. Le taux d'humidité peut être mesuré en termes de pourcentage de poids d'eau par rapport au poids total des microparticules.

Tableau IV. 4:Évaluation du taux d'humidité

Les formules	Pds humide (mg)	Pds sèche (mg)	Taux d'humidité %
F1	23.094	0.7185	3.11%
F2	23.178	0.6874	2.96%
F3	22.534	0.794	3.52%
F4	21.874	0.8151	3.72%
F5	22.823	0.8312	3.64%
F6	20.432	0.9908	4.8%

Taux d'humidité %= (poids sèches/poids initiale) *100

Dans la figure IV.13 suivante on va aborde les histogrammes représentant le taux d'humidité :

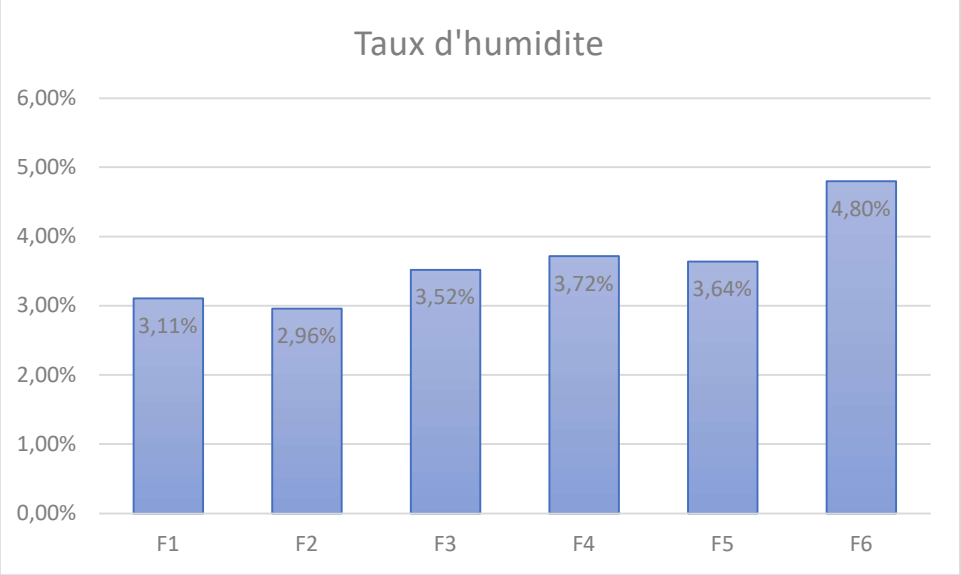


Figure IV 13: Histogramme représentant le taux d'humidité

Le taux d'humidité des microparticules d'alginate contenant l'AMO (Voir Figure IV.13) peut varier en fonction de plusieurs facteurs, notamment le processus de fabrication des microparticules, les conditions de stockage et la nature du principe actif lui-même.

IV.1.8 ÉTUDE MICROBIOLOGIQUE

Le premier défi à relever lorsque l'on veut administrer des principes actifs via des microparticules est celui de la stabilité de ces agents actifs pendant l'encapsulation. En effet, les macromolécules sont très fragiles et elles peuvent s'agréger ou subir des dégradations chimiques. Si l'agent actif est modifié chimiquement lors de la préparation des microsphères, il ne pourra pas être reconnu dans l'organisme. Son activité biologique sera altérée, et pourra même présenter des effets inattendus. Enfin sa libération à travers les pores créés dans les microsphères sera difficile. Les tests biologiques réalisés nous permettent de vérifier l'efficacité des agents antibiotique après leur encapsulation **[68].**

Pour ce faire nous allons procéder à l'étude de l'activité microbiologique l'antibiotique encapsulé sur différentes souches bactériennes selon les démarches expliquées comme suit :

Préparation des milieux de culture

Dans notre étude, deux milieux de culture ont été choisis :

- **Muller-Hinton (MH)** : c'est un milieu liquide standard pour les tests sensibilisés aux antibiotiques ; il est préparé avec les composants suivants : Extrait de bœuf 2 g, hydrolyse acide de caséine 17.5 g, amidon 1.5 g pour un volume de 1 L.
- **Luria Bertani (LB)** : c'est un milieu de culture nutritif liquide permet la multiplication des bactéries transformées lors du clonage moléculaire in vitro. Il est composé de bacto-tryptone 10g, bacto-yeast extract 10g, NaCl 5g et on complète jusqu'à 1L.

Préparation des souches bactériennes

Salmonelle, Staphylococcus (S), Escherichia coli (E.C) et Pseudomonas (P) Sacaromice servisaie (S.C)

Une colonie a été prélevée, mise en suspension dans 10 mL de chaque milieu de culture (MH et LB), les précultures sont bien agitées et mis à 37°C pendant 24heures.

- Après 24h on prend des disques en tissue, on les imbibe dans les solutions préparées puis on les dépose dans des boite Petrie préremplie avec les milieux de culture
- On les incube pendant 24h puis on retire l'intervalle d'inhibition et on compare avec les normes de CMI de l'antibiotique

Dans la partie suivante (figure IV.14, IV.15, IV.16, et IV.17) nous allons révéler les résultats de la caractérisation microbiologique :

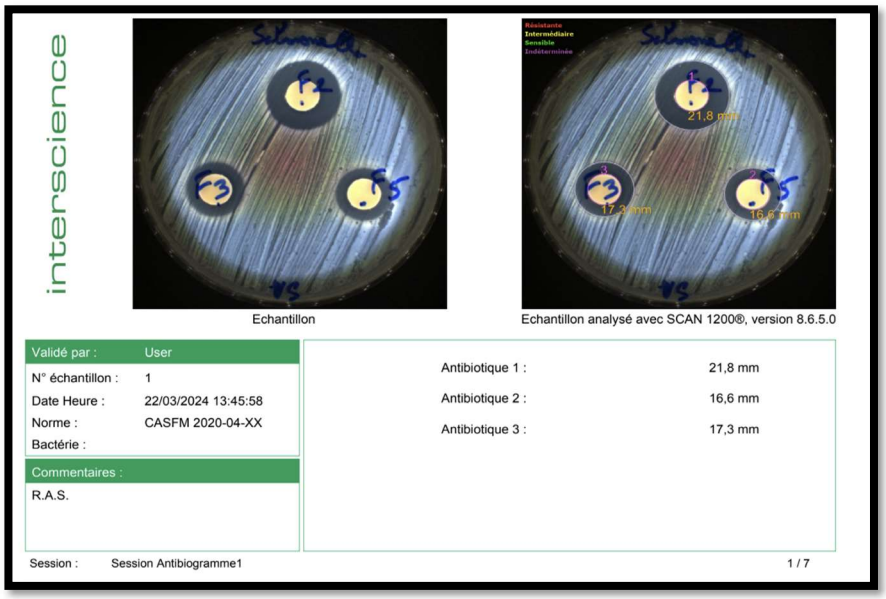


Figure IV 14: Révélation de l'effet antibactérien de l'AMO encapsulé sur les Salmonelles

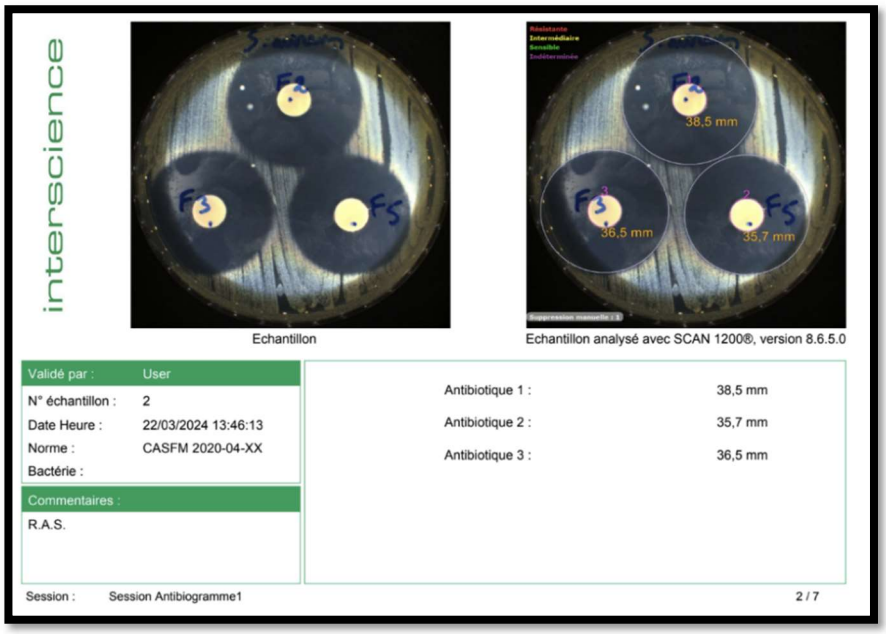


Figure IV 15: Révélation de l'effet antibactérien de l'AMO encapsulés sur les Staphylococcus Aureus

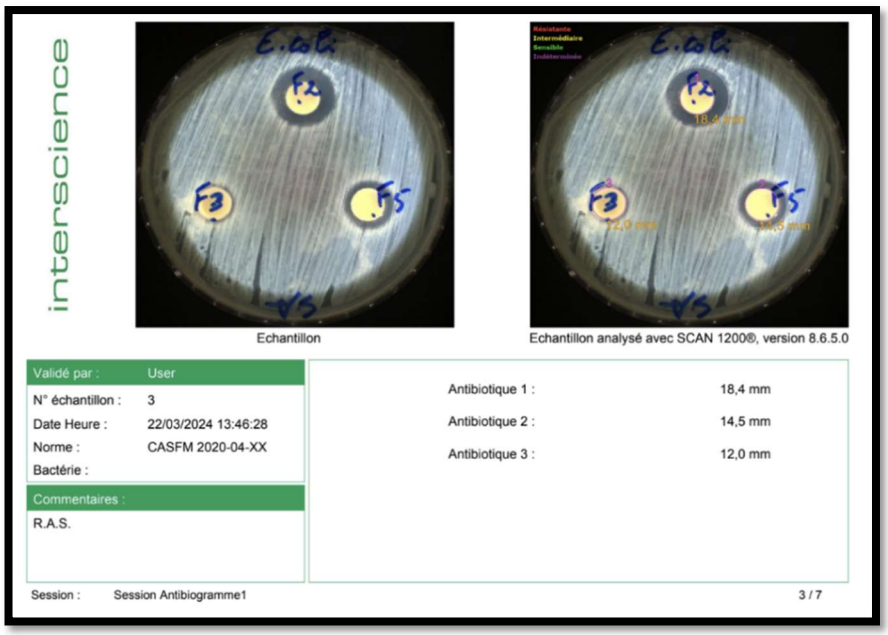


Figure IV 16: Révélation de l'effet antibactérien de l'AMO encapsulé sur les E. Coli

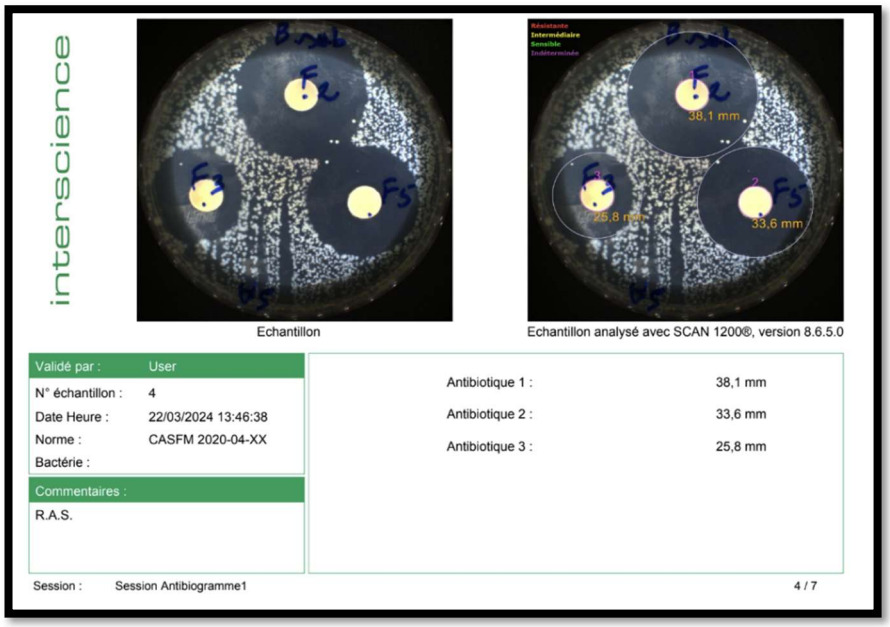


Figure IV 17: Révélation de l'effet antibactérien de l'AMO encapsulé sur le streptocoque B

Interprétation

Dans une démarche similaire à l'utilisation de l'antibiotique AMO sous sa forme pure, les échantillons issus de la forme encapsulée (après la réalisation d'une étape de libération à partir des microsphères préparées précédemment) ont démontré des résultats identiques, révélant la sensibilité habituelle des microorganismes correspondants.

Les observations révèlent des dynamiques fascinantes concernant les diamètres des zones d'inhibition de la croissance des E. Coli, du Streptocoque et des B Salmonelles en présence de différentes concentrations de principe actif dans les formulations testées. Plus précisément, il est noté que ces diamètres augmentent proportionnellement à la concentration du principe actif, variant de 0.3% dans la formulation F3 à moins de 0. 6% dans la formulation F2. Une subtilité remarquée est que la zone d'inhibition de croissance peut parfois être légèrement plus grande dans le cas de la formule F3 dépourvue de gomme arabique par rapport à la formule F5 malgré qu'elle contienne une concentration identique. Cette observation est attribuée à la libération plus rapide du principe actif à partir des microsphères qui ne contiennent que de l'alginate, présentant ainsi une porosité accrue. Par ailleurs, cette corrélation entre l'augmentation de la zone d'inhibition de croissance et la concentration du principe actif est également observée chez ces trois microorganismes (E. Coli, Streptocoque et B Salmonelles). Ce phénomène est expliqué par le fait que l'activité de l'amoxicilline est dépendante de sa concentration, ce qui signifie que son efficacité sur ces microorganismes est d'autant plus significative lorsque sa concentration est plus élevée.

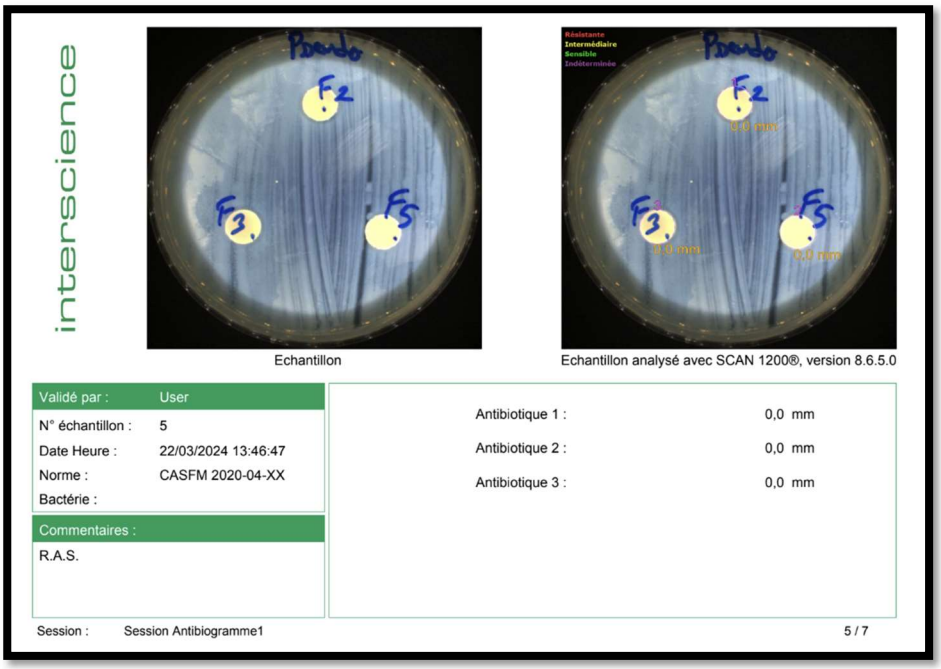


Figure IV 18: Révélation de l'effet antibactérien de l'AMO encapsulé sur les Pseudomonas (P)

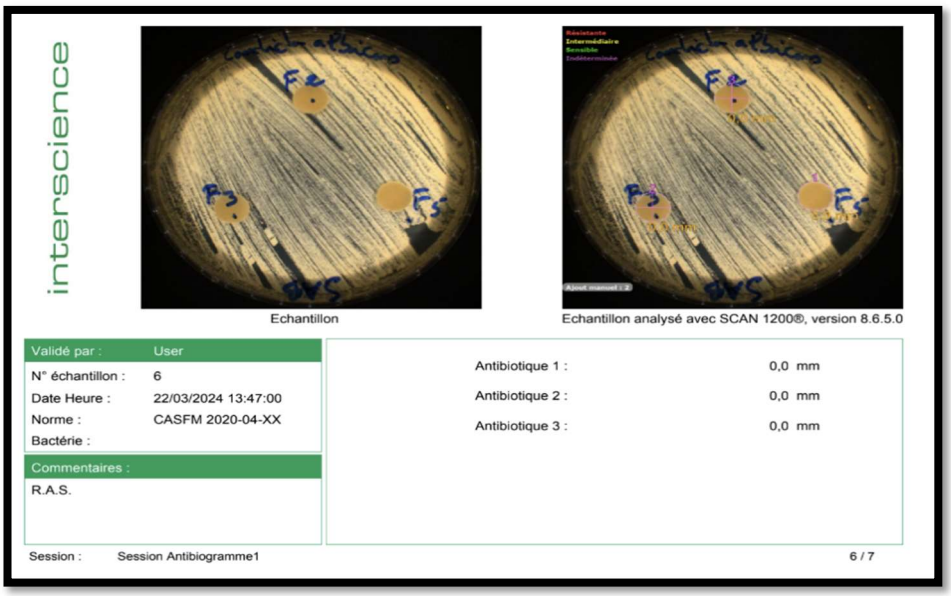


Figure IV 19: Révélation de l'effet antifongique de l'AMO encapsulé sur le Candidat Albicans

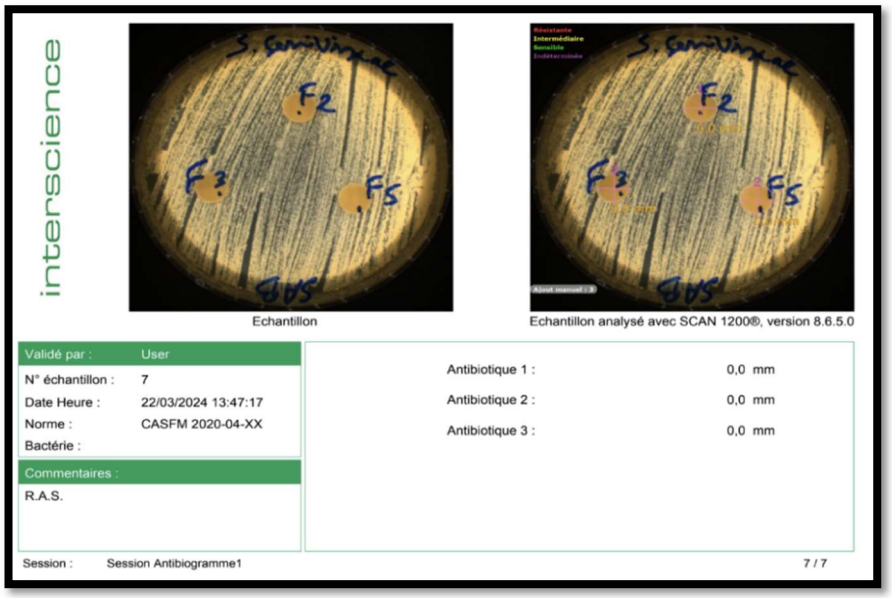


Figure IV 20: Révélation de l'effet antifongique de l'AMO encapsulé sur la Saccharomyce cerevisiae (S.C)

Cependant, lors des tests (figure IV.18, IV.19 et IV.20), il a été observé que les souches de Pseudomonas, Candida albicans et Saccharomyces cerevisiae ont présenté une résistance complète face au principe actif encapsulé. Cette résistance ne surprend guère, étant donné que l'AMO pure ne montre aucune efficacité antibiotique contre ces types spécifiques de micro-organismes.

Le tableau IV.11 résume les diamètres des zones d'inhibition considérés comme indiquant une sensibilité des microorganismes à l'AMO. Les valeurs peuvent varier légèrement selon les recommandations spécifiques des organismes de normalisation.

Tableau IV. 5: Interprétation des résultats concernant les diamètres d'inhibition dans l'antibiogramme de l'AMO microencapsulé

Microorganisme	F3	F2	F5	Standard	Résultats
Salmonella	16.6 (mm)	21.8 (mm)	17.3 (mm)	≥ 18 mm	Conforme
Staphylococcus	36.5 (mm)	38.5 (mm)	35.7 (mm)	≥ 20 mm	Conforme
Escherichia coli	14.5 (mm)	18.4 (mm)	12 (mm)	≥ 18 mm	Conforme
Bacillus subtilis	25.8 (mm)	38.1 (mm)	33.6 (mm)	Généralement sensible (valeurs spécifiques peuvent varier)	Conforme
Pseudomonas	0	0	0	≥ 18 mm	Conforme
Saccharomyces cerevisiae	0	0	0	Non applicable (levures généralement testées avec des antifongiques)	Conforme

Selon les résultats donnés par le tableau IV.5, la concentration de l'AMO influence directement le diamètre de la zone d'inhibition dans un le test d'antibiogramme. Lors de l'antibiogramme, les disques imprégnés de concentrations spécifiques d'AMO (correspondantes aux concentrations de l'AMO libéré des trois formule F2, F3 e F5) sont placés sur une plaque de gélose ensemencée avec le microorganisme à tester. L'AMO diffuse à partir du disque dans la gélose environnante. Cette diffusion crée un gradient de concentration d'AMO autour du disque, avec la plus forte concentration près du disque et des concentrations décroissantes à mesure que l'on s'en éloigne.

Les bactéries sensibles à l'AMO ne peuvent pas croître là où la concentration de l'antibiotique est suffisante pour inhiber leur croissance. Plus la concentration initiale d'AMO est élevée, plus cette zone où les bactéries ne peuvent pas croître sera grande.

Une concentration plus élevée d'AMO dans le disque imprégné par l'AMO libéré de la formule F2 contenant la plus forte concentration initiale (0,6%) conduit à une diffusion plus étendue dans la gélose, créant une plus grande zone traduite par un diamètre plus grand de la zone d'inhibition (38,5 mm contre la croissance des Staphilococus à titre d'exemple).

IV.1.9 ÉTUDE MORPHOLOGIQUE PAR MEB

L'analyse des images microscopiques par Microscopie Électronique à Balayage (MEB) à différents niveaux d'agrandissement permet une caractérisation approfondie des microsphères contenant de l'AMO et préparées par microencapsulation à base d'alginate et de gomme arabique. Ces informations sont essentielles pour comprendre la structure, la morphologie et la distribution des composants dans les microsphères, ce qui est crucial pour optimiser les processus de fabrication et améliorer les performances des formulations pharmaceutiques.

Les images microscopiques obtenues d'agrandissements différents (50x, 500x et 10000x) des microsphères fournissent des informations précieuses sur la structure, la taille et la distribution des microsphères ainsi que sur la morphologie des matériaux utilisés dans le processus de microencapsulation. Voici une interprétation détaillée de chaque agrandissement :

Agrandissement 50x

À ce niveau de grossissement, les microsphères apparaissent d'une façon distincte et leur forme et taille sont très claires (Voir Figure IV.21). On peut distinguer les contours de chaque microsphère avec de précision. On peut observer une certaine uniformité dans la taille des microsphères, mais les variations sont encore assez subtiles à ce niveau de

grossissement (les images microscopiques effectuées ultérieurement sont plus aptes à montrer cette variation). La distribution spatiale des microsphères peut être évaluée pour avoir une idée générale de la répartition des particules dans la matrice de l'encapsulation.

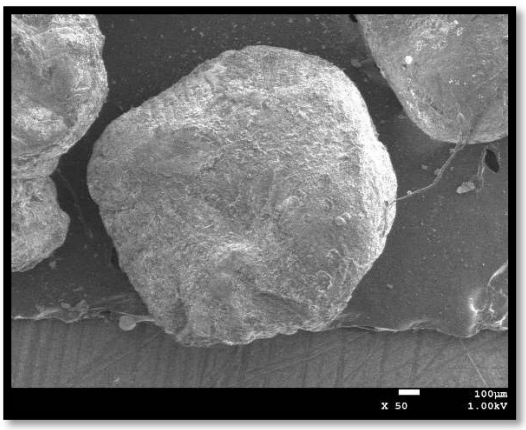


Figure IV 21: Image microscopique d'une microsphère (F2) avec un agrandissement de 50×

Agrandissement 500x

Comme indiqué par la Figure IV.22 la texture de surface des microsphères peut être évaluée plus précisément, l'image montre une rugosité de la surface avec quelques zones régulières et assez lisses. Les détails internes des microsphères peuvent commencer à devenir visibles, permettant de détecter d'éventuelles inhomogénéités dans la distribution de l'AMO ou dans la structure des matériaux d'encapsulation.

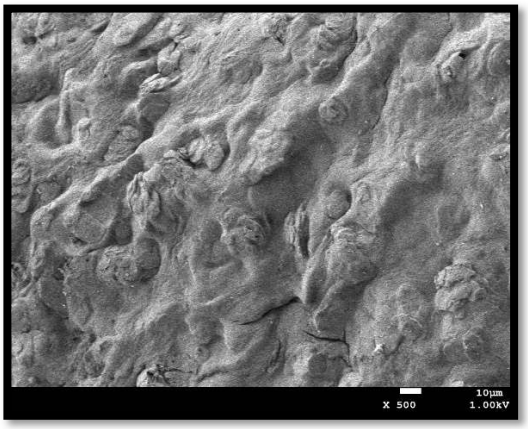


Figure IV 22: Image microscopique d'une microsphère (F2) avec un agrandissement de 500×

Agrandissement 10000x

À cet agrandissement élevé, les détails les plus fins des microsphères et de leur contenu deviennent clairement visibles (Voir Figure IV.23). On peut observer les structures internes des microsphères ainsi que les caractéristiques de la surface à une échelle microscopique. Les interactions entre les composants de l'encapsulation, tels que l'alginate, la gomme arabique et l'AMO apparait en détail. Par exemple, on peut être observée. La formation de couches concentriques de gomme arabique à la surface des microsphères constituée principalement de gel d'alginate et qui apparait lisse et continue. Des informations sur la porosité, la densité et l'homogénéité des microsphères peuvent être constatées aussi à partir de cet agrandissement, ces paramètres sont cruciaux pour évaluer la qualité et l'efficacité de l'encapsulation.

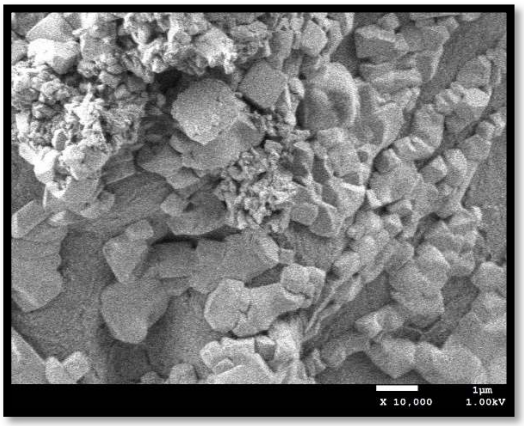


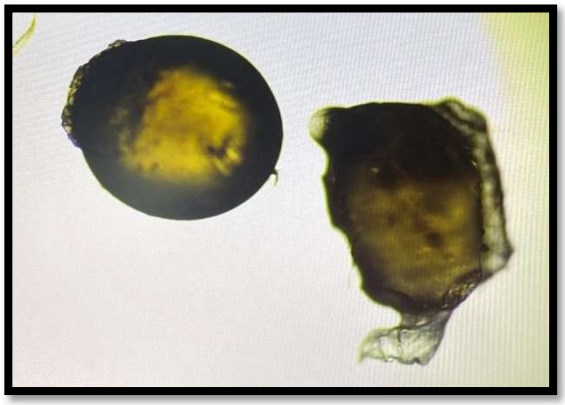
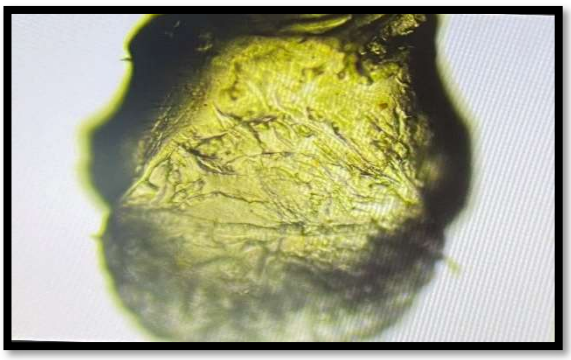
Figure IV 23: Image microscopique d'une microsphère (F2) avec un agrandissement de 10000×

IV.1.10 Étude de stabilité

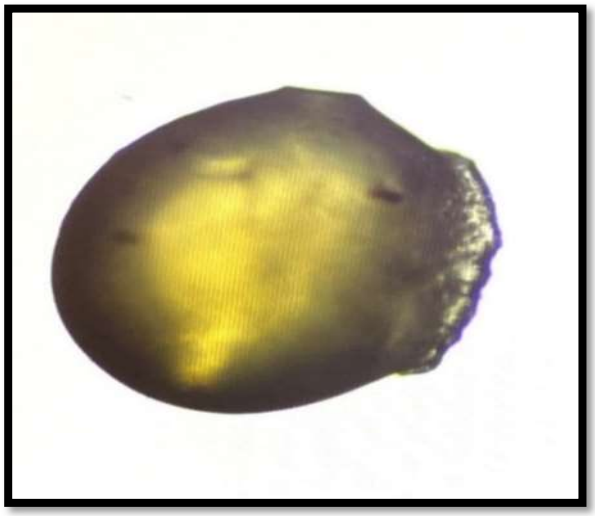
Enfin, il est important d'évaluer la stabilité des microparticules lorsqu'elles sont exposées à des conditions de stockage appropriées.

Le tableau suivant (tableaux IV.6) contient une comparaison morphologique par le microscope optique :

Tableau IV. 6: Comparaison morphologique faite par le microscope optique

Description :	**Image :**
Cette photo représente deux formes différentes. La forme sphérique à gauche est celle de la F2 ; on observe une homogénéité de taille et de surface car c'est la forme optimale. En revanche, celle à droite qui représente la F3 est moins ronde et se manifeste par une queue, ce qui est attribuable au pourcentage de la GA qui est moins présent dans cette formule	
Cette photo présente la F5. Par rapport à la formule optimale, elle est plus déformée et on peut observer la rigidité de la paroi due à la présence uniquement d'alginate de sodium.	
Dans cette photo, on voit une autre bille sphérique de la composition optimale (ALG=2%/GA=2%), mais avec une concentration différente par rapport à la première photo	

L'analyse des images capturées à des intervalles réguliers et jusqu'à deux mois de la préparation d'un échantillon de microparticules n'a révélé aucun changement significatif dans la forme, la taille ou la position des microsphères pendant la durée de l'expérience. Les microsphères sont restées uniformes et bien définies, conservant leurs caractéristiques morphologiques initiales tout au long de l'observation.



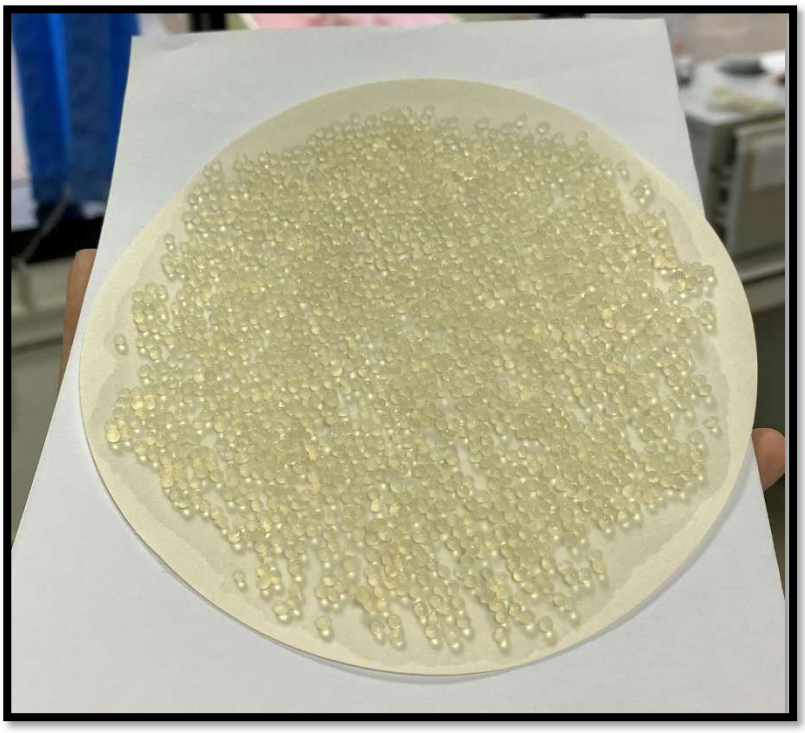


Figure IV 24: Microcapsules charges en AMO apprès formulation et avant séchage

IV.1.11 ANALYSE GRANULOMÉTRIQUE

Les techniques d'analyse granulométrique sont utiles dans l'industrie pharmaceutique pour caractériser les médicaments, notamment sous forme de poudres ou de granulés, et ainsi garantir leur qualité. En contrôlant la taille des particules, l'analyse granulométrique aide à garantir une distribution homogène des composants actifs, ce qui assure une efficacité optimale du médicament. Les paramètres de granulométrie sont des facteurs clés pour la qualité et l'efficacité des produits **[69].**

Le tableau ci-dessous représente tous les résultats de l'analyse granulométrique :

Tableau IV. 7: Analyses granulométrique des microparticules

Le diamètre (mm)	Le nombre	La moyenne (mm)	La variance	L'écart type	C.V	La dispersion
0,48597	1	0,552371	0,0006673655	0,0259581	4,7%	0.139927
0,53793	1					
0,54987	1					
0,56385	1					
0,57014	1					
0,57494	1					
0,61034	1					
0,6259	1					

L'analyse granulométrique est une méthode utilisée pour déterminer la distribution des tailles de particules dans un échantillon. Les histogrammes de l'analyse granulométrique représentent graphiquement cette distribution en montrant le nombre ou la proportion de particules dans différentes classes de taille. La figure suivante IV.24 représente les histogrammes de l'analyse granulométrique :

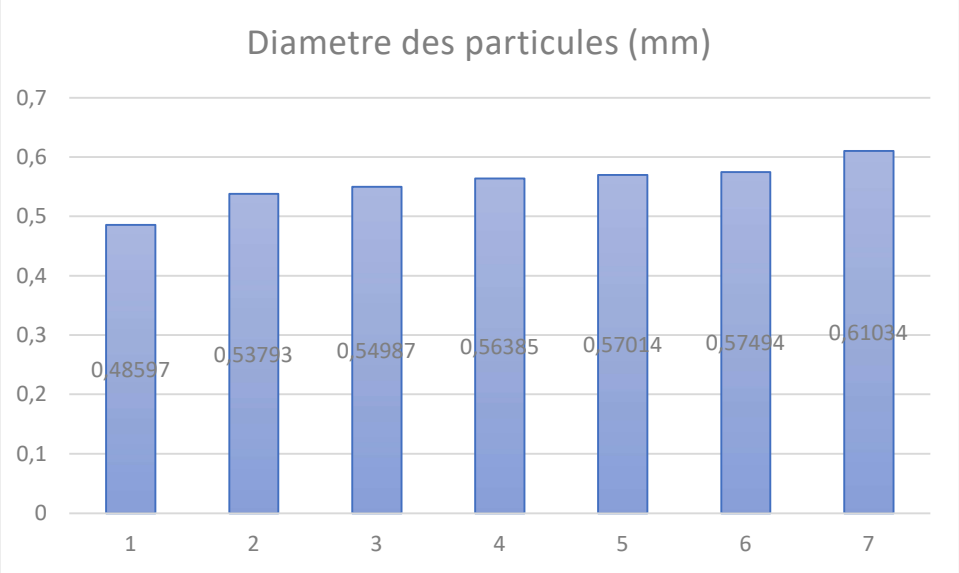


Figure IV 25: Distribution granulométrique des microcapsules

Interprétation

L'histogramme obtenu présente une forme symétrique, ce qui suggère que la distribution des tailles des microcapsules dans l'échantillon est relativement uniforme autour d'une taille médiane ou moyenne

La présence de plusieurs pics indique la présence de différentes populations de particules dans l'échantillon.

Le diamètre moyen est une mesure calculée qui représente la taille moyenne des particules dans l'échantillon. Il est calculé en pondérant chaque classe de taille par le nombre de particules qu'elle contient.

La variance mesure la dispersion des tailles de particules par rapport à la moyenne. Dans ce cas, une valeur de variance de 0,0006673655 suggère une dispersion significative des tailles de particules dans l'échantillon. Plus la variance est élevée, plus les tailles de particules sont dispersées autour de la moyenne.

L'écart type est la racine carrée de la variance et est exprimé dans les mêmes unités que la moyenne. Avec une valeur d'écart type de 0,0259581**,** cela confirme la dispersion importante des tailles de particules dans l'échantillon. Un écart type élevé indique une grande variabilité des tailles par rapport à la moyenne.

Le coefficient de variation est le rapport de l'écart-type à la moyenne. Plus la valeur du coefficient de variation est élevée, plus la dispersion autour de la moyenne est grande la valeur trouver ainsi 4,7% révèle le taux de dispersion de taille

La dispersion est une mesure globale de la répartition des tailles de particules dans l'échantillon. Dans ce cas, une valeur de dispersion de 0.139927 indique une dispersion relativement élevée des tailles de particules. Cette valeur est souvent interprétée comme le rapport de l'écart type sur la moyenne, ce qui signifie que les tailles de particules sont dispersées par rapport à la taille moyenne.

IV.2 Conclusion

Cette étude a été réalisée en deux étapes :

- La première consistait en la formulation de microcapsules chargées en AMO. Nous avons réalisé plusieurs formules (six au total) à différentes concentrations d'AMO (0,3 % et 0,6 %).
- La deuxième partie présente la caractérisation physico-chimique, microbiologique et pharmacotechnique des microcapsules obtenues, avec des résultats concrets.

En effet, les microcapsules préparées reposent sur l'encapsulation des principes actifs dans une matrice polymérique permettant de contrôler leur libération dans un temps spécifique et dans un milieu ciblé et adapté (le tractus gastro-intestinal).

Selon cette étude, nous avons constaté d'une part que le développement d'une microencapsulation par ce procédé permet d'obtenir des microcapsules où le PA est uniformément dispersé, avec un taux d'encapsulation atteignant jusqu'à 99 % dans la formule

F5 et un taux d'humidité de l'ensemble des formules atteignant 4,8 %. D'autre part, la cinétique de libération a été déterminée comme étant de l'ordre 1, ce qui confirme les concentrations idéales après dissolution du PA dans les deux solutions différentes (pH = 1,2/pH = 7,4). De plus, l'étude du gonflement et de l'érosion des microcapsules a révélé la composition idéale permettant de déterminer quelle formule parmi les six est optimale grâce à la décomposition totale des microcapsules. Par ailleurs, l'étude microbiologique a clairement montré la présence d'activité antibiotique après la formulation et la dissolution. En outre, cette étude nous a permis de réaliser une étude morphologique des microcapsules sèches, mettant en évidence les différences entre chaque formule lorsque la composition diffère.

En conclusion, nous pouvons dire que notre étude de formulation des microcapsules et leur caractérisation ont été réussies.

CONCLUSION GENERALE

La micro-encapsulation est une technique prometteuse dans le domaine pharmaceutique, offrant de multiples avantages tels que la protection des principes actifs, l'amélioration de leur stabilité et de leur biodisponibilité, ainsi que la possibilité de contrôler leur libération. Notre étude s'est concentrée sur la micro-encapsulation de l'Amoxicilline (AMO), un traitement largement prescrit pour une variété d'infections bactériennes.**[69]**

Les résultats de cette recherche ont démontré que la méthode d'émersion avec le polymère ALG/GA dans la solution de $CaCl_2$ était efficace pour encapsuler l'antibiotique. Nous avons pu observer une encapsulation réussie avec des rendements satisfaisants, ainsi qu'une bonne stabilité des capsules formées. De plus, plusieurs analyses ont révélé que les capsules obtenues présentaient des caractéristiques physico-chimiques appropriées pour assurer une libération contrôlée des antibiotiques.

Les résultats des caractérisations, incluant des tests de dissolution dans deux milieux différents, ont permis de déduire un ordre cinétique de 1, soulignant ainsi la fiabilité de la méthode employée. L'étude de gonflement a conduit à l'identification de la composition optimale pour une libération complète du principe actif, tandis que l'analyse morphologique a mis en évidence des variations entre les différentes formules préparées. Les études pharmacotechniques ont révélé un taux d'encapsulation élevé de 99 % et un taux d'humidité de 4,8 %. La formule optimale, F2 (ALG = 2 % / GA = 2 %), s'est avérée capable de libérer la quantité désirée de principe actif après un temps spécifique de 3 heures, démontrant ainsi son potentiel pour la formation de microsphères idéales.

Cette étude revêt une importance significative dans le domaine de la pharmacotechnie, offrant une nouvelle approche pour améliorer la formulation et l'administration des antibiotiques. La micro-encapsulation de l'AMO pourrait potentiellement résoudre certains défis associés à son utilisation, tels que la sensibilité à l'acidité gastrique et la dégradation prématurée dans le tractus gastro-intestinal ainsi que son goût amer surtout inapprécié par les enfants.

En outre, les implications cliniques de cette recherche sont prometteuses. Une meilleure stabilité et une libération contrôlée des antibiotiques pourraient conduire à une augmentation de leur efficacité thérapeutique, réduisant ainsi le risque de résistance bactérienne et améliorant les résultats cliniques pour les patients.

Cependant, malgré les résultats encourageants, il reste encore des défis à relever. Des études supplémentaires sont nécessaires pour optimiser tous les paramètres de la micro-encapsulation, tels que la concentration des polymères, la concentration de l'agent

réticulant et la vitesse d'agitation lors de la formation des microsphères. De plus, des évaluations in vivo sont nécessaires pour valider l'efficacité et la sécurité des microcapsules d'AMO.

En conclusion, cette recherche ouvre de nouvelles perspectives pour l'utilisation de la micro-encapsulation dans la formulation des antibiotiques. Les résultats obtenus soutiennent l'idée que la méthode d'émersion avec le polymère ALG/GA et la solution de $CaCl_2$ est une approche prometteuse pour encapsuler l'AMO avec le potentiel d'améliorer significativement son efficacité thérapeutique. Cette étude constitue une contribution importante à la pharmacotechnie et pourrait avoir un impact positif sur la gestion des infections bactériennes et la santé publique dans son ensemble.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[1] Meryem Mouffok, « Étude de la libération de diverses amines primaires aromatiques et hétérocycliques actives libres et engagées via la fonction azométhine dans des formes galéniques type microsphères. Effets retard. », Thèse de doctorat, Université DjillaliLiabes – Sidi Bel Abbes, 21 janvier 2018.

[2] Meddah Ouassila et RAMDANI Souhila « Étude d'un procédé de micro-encapsulation d'un principe actif par évaporation du solvant », Mémoire de Master, Université Abderrahmane Mira-Bejaia,2019/2020

[3] Boh & Kardos D, "Microencapsulation technology and its applications in building construction materials", Microcapsules patent and product, 6, 47-83, (2003)

[4] Deasy PB, "Micro-encapsulation and drug processus", Drugs and the pharmaceutical sciences, 1-19, (1984)

[5] UMR 5253 - Influence de la forme pharmaceutique sur la pharmacocinétique du PA IJP Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux de Montpellier Vol 274,65-73, 2004.

[6] Thomas Boulanger Pharmacien IFSI – Mercredi 24 septembre 2014

[7] Lahnine A, « Les formes galéniques orales à libération modifiée », thèse de Doctorat en pharmacie, université de cheikh antadiop de Dakar, juillet

[8] Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, https://pharmacomedicale.org/

[9] Inserm ERIT-M 0104, Ingénierie de la Vectorisation Particulaire, Immeuble IBT, Université d'Angers, 10, rue André Boquel, 49100 Angers, France

[10] Jennifer Le et al., Optimizing Antibiotic Drug Therapy in Pediatrics: Current State and Future Needs. J Clin Pharmacol 2018 ;58 Suppl 10: S108-S122.

[11] Bérengère. D, 2015. « La libération modifiée des principes actifs, développement de deux approches ». Thèse de doctorat. Université Lille 2.

[12] Siepmann. J & all, « Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery », hand book 2012.

[13] Azouz. L, 2011. « Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables /principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations ». Magister en chimie, Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa, 2011.

[14] Gilbert. S & all, « Modern pharmaceuticals ». Drug and the pharmaceutical sciences. Volume 72, 2002.

[15] R. Langer, N.A. Peppas, « Present and futures applications of biomaterials in controlled drug delivery systems ». Biomaterials, 2 pp. 201-214, 1981.

[16] Kreeger. T. J, « Overview of delivery systems for the administration of contraceptives to wildlife ». University of Nebraska-Lincoln. 1993.

[17] Bruschi, M. L, « Strategies to Modify the Drug Release from pharmaceutical Systems », Woodhead Publishing Limited is an imprint of Elsevier. 2015.

[18] Les différentes formes pharmaceutiques, Ordre des pharmaciens du Québec, 01/2019

[19] Les formes pharmaceutiques, Dr Liguori, 10/2016

[20] L'innovation PRONEEM® , technologie brevetée dans le monde entier, 2001

[21] A Le Hir. Pharmacie galénique. 7ème édition. Paris : Masson 1997.

[22] JM Aiache et al. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. 2ème édition. Montréal : éditions Vigot 1990.

[23] AM Sautter. Journée de formation continue 19.11.05. Médicament : de la commande à l'administration

[24] Danckwerts Met Fassihi A., Implantablecontrolled release drug Delivery systems: areviews. Drug Development and IndustrialPharmacy 17: 1465- 1502, (1991).

[25] Hui H-W., Robinson J.R. Lee V.H.,In: Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker,New York, 373-432, (1987).

[26] Schierholz J.M., Drug deliverydevices toenhance performance and improveoutcome. Drug Delivery Systems& Sciences 1: 52-56, (2001).

[27] DenineR, "Cours de pharmacie galénique", OPU, pp.233, Alger, (2008).

[28] Lawrence K, Fung W et Saltzman M, "Polymeric implants for cancer chemotherapy", Drug Delivery Reviews, 26 pp.209-233, (1997).

[29] Kiil S., Dam- Johansen K., 2003, Controlled drug delivery from snalysis of observed radial front movements, J. Control. Release 90, 1-21.

[30] Van Nha Phuong Lê. Influence des propriétés physicochimiques du principe actif et du transporteur sur la performance aérodynamique des mélanges de poudre pour inhalation. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. Français.

[31] Domitille darnis, Le Moniteur des Pharmacies n° 3119 du 12/03/2016

[32] Hervé HUILIER, Directeur, Belfort, France, CREATHES Réalisé lors du 5ème Atelier Microtechniques & Innovation de Minnovarc, les 7 et 8 février 2013

[33] Serge Ferry.,. L'usage du médicament, Edition technique et documentation, 68- 76, 2000.

[34] E. FATTAL, C.Vauthier, ' Drug Delivery : Napoarticles»,Encylopedia of pharmacetical technology,3émé edition, Volume1, pp.1183-1200, Editinos james Swarbrick,2007

[35] Maroni A. M.E., Zema L., Busetti C., Giordano F., Gazzaniga A., 2001. In vitro and in vivo evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery, J. Control. Release, 103-110.

[36] Thies C, How to make microcapsules, Séminaire sur l'encapsulation, Chatenay-Malabry, 1993.

[37] Kondo A, Microencapsules processing and technology, Van Valkenburg JW Ed., Dekker M, inc., New York and Basel, 1982.

[48] Deasy PB, Microencapsulation and related drug processes, Hardcover Ed., Dekker M. inc., New York and Basel, 1984.

[39] Morançais P, Étude de la formation des émulsions dans des mélangeurs statiques. Application aux procédés de microencapsulation par polymérisation interfaciale, Thèse de doctorat, Université de Nantes, 1997.

[40] Pousse C, Encapsulation de cristaux liquides en vue de leur incorporation dans une matrice polymère, Thèse de doctorat, Université de Haute-Alsace, 1995.

[41] Bile Jessica, « Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés », Thèse de doctorat, Université Claude BernardLyon 1, 21 octobre 2015.

[42] Mme Kadri & Abiras Hadjer Wilaa, « Préparation des poly (ester-amide) s à partir des diols, des anhydrides et des différents coupleurs chaines. Étude de dégradation », Thèse de doctorat, Université DjillaliLiabes de Sidi Bel Abbes, 3 juillet 2018.

[43] Thron F, « Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale » thèse de doctorat, université de Toulouse, (2009).

[44] Ferdenache Hadria, « Étude de la microencapsulation et caractérisation d'une peinture » mémoire de Master, Faculté des Sciences et de l'Ingénierie, 2021 Université 08 mai 1945 Guelma.

[45] Arshaday R, Polymer engineering and science, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices, 1990.

[46] Chemtob C, Labo Pharma, Problèmes et techniques, 1984.

[47] Giraud S, Micro-encapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium-Application : élaboration d'un système polyuréthane mono-composant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, thèse de doctorat, université Lille 1, (2002).

[48] Dubernet C, Benoit JP, L'actualité chimique, 1986.

[49] Arshady R, Polymer engineering and science, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices,1990.

[50] Arshady R, Journal of microencapsulation, Microcapsules for food,1989.

[51] Hantz A, Contribution à l'étude de charges organiques hydrocarbonnées pour matériaux composites, Modification de surface de particules styréniques et encapsulation d'hydrocarbures polycycliques, Thèse de doctorat, Université de Haute-Alsace, 1989.

[52] Mohammed Chenni, « Etude comparative de la composition chimique et de l'activité biologique de l'huile essentielle des feuilles du basilic" Ocimum basilicum L. " Extraite par hydro-distillation et par micro-onde. », Thèse de doctorat, Université d'Oran 1 Ahmed Benbella, 04 décembre 2016.

[53] AmrM. Bakry., Shabbar Abbas., Barkat Ali., Hamid Majeed., Mohamed Y. Abouelwafa., Ahmed Mousa., and Li Liang., « Microencapsulation of Oils: A Comprehensive Review of Benefits, Techniques, and Applications».2017

[54] Giraud S, Micro-encapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium-Application : élaboration d'un système polyuréthane mono-composant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, thèse de doctorat, université Lille 1, (2002).

[55] Fiche technique : Les polymères biodégradables, http://version2.eco-conceptionprediag.fr/documents/Polymeresbiodegradables.pdf.

[56] Alain Copinet, « L'éco-conception et les matières premières renouvelables La biodégradabilité : l'exemple des polymères », réalités industrielles Novembre 2008

[57] Antoine Aubret – Mickael Gipon, « la biodégradation » Licence professionnelle Polymer Engineering – 2015-2016.

[58] Chen, G.-Q., & Patel, M. K., Plastics Derived from Biological Sources : Present and Future : A Technical and Environmental Review. Chemical Reviews, (2012). 112(4), 2082-2099.

[59] Holy Nadia Rabetafika, Michel Paquot& Philippe Dubois « Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique » Biotechnol. Agron. Soc. Environ.2006 10 (3), 185 – 196.

[60] Guilbert, P. Feuilloley, H. Bewa and V. Bellon-Maurel, Biodegradable polymers in agricultural applications. S. In Biodegradablepolymers for industrial applications. Edited by Ray Smith. Woodhedpublishinglimited. Cambridge England. 2005

[61] Dr. Radja Megherbi, « Polycopie de cours sur les biopolymeres », Université des Sciences et de la Technologie d'Oran « Mohamed BOUDIAF » 2016/2017

[62] E. Fattal, C.Vauthier, ' Drug Delivery : Napoarticles»,Encylopedia of pharmacetical technology,3émé edition, Volume1, pp.1183-1200, Editinos james Swarbrick,2007

[63] Elias Fattal, AmÈlie Bochot et Nicolas Tsapis, Microtechnologies pour la libération contrôlée des molécules fragiles, l'actualité chimique - juillet 2007 - n° 310

[64] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, and P. Wothers, Organic Chemistry, Oxford, UK: Oxford University Press, 2012.

[65] Nikhil K**.** Sachan, Seema Pushkar,Antesh JhaA. Bhattcharya**,**Alginate de sodium,Hand book,janvier 2009

[66] R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, and N. A. Peppas, "Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers," Int J Pharm, vol. 15, no. 1, pp. 25–35, 1983.

[67] J. Siepmann and N. A. Peppas, "Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)," Adv Drug Deliv Rev, vol. 64, pp. 163–174, 2012.

[68] Mme Abdelmalek Ilham, Étude de la libération de principes actifs aux pH physiologiques à partir de microparticules préparées et caractérisées. Tests biologiques. Le 18/12/2017. Université Djilali liables de sidi bel-abbes faculté des sciences exactes département de chimie.

[69] FILAB, laboratoire de chimie organique, minérale, matériaux, https://www.ui-investissement.com/