

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR
KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES & DE LA
TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE
INDUSTRIEL



جامعة عباس لغرور خنشلة

كلية العلوم و التكنولوجيا

قسم: الهندسة الصناعية

No. Réf. : / /

Mémoire

Présenté par : KHINECHE Nor ElHouda

Pour obtenir le diplôme de MASTER (LMD)

OPTION : Génie des Procédés et Environnement

Thème

**Élaboration et développement de nouveaux
biomatériaux pour les systèmes de délivrances
de médicaments**

Devant le jury :

Mr. MAKHLOUF. A
Mr. MAKHLOUFI. A
Mr. BAHLOULI. S

Président
Rapporteur
Examineur

U.A.L.K
U.A.L.K
U.A.L.K

Année universitaire : 2018 – 2019



Je dédie ce mémoire à ...

A la mémoire de ma mère BENSAGESLI Farida Amina

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

À mon père LAKHDER

A l'homme de ma vie, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.

À mon frère MOUHAMED AMINE

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Aux gens qui m'ont encouragé en discret

À tous les étudiants de la promotion 2018 / 2019

KHINECHE Nor ElHouda




« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Mais Si la pratique et la théorie sont réunies: rien ne fonctionne et personne ne sait pourquoi »

-Albert Einstein-



Remerciements




Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

*En second lieu, je tiens à remercier mon encadrant **Dr. MAKHLOUFI ABDESSELAM** pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.*

Je Tiens aussi à remercier les personnels de laboratoire pour avoir mis gracieusement ses équipements à notre disposition et tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Un grand merci aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

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



Liste des figures

Chapitre I : Aperçu sur les biopolymères et argiles utilisés

- Figure I.1** : Structure générale des cyclodextrines (vue de haut).....
- Figure I.2** : Caractéristiques des cyclodextrines naturelle.....
- Figure I.3** : a) Schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon b) structure chimique et c) structure tridimensionnelle des cyclodextrines.
- Figure I.4** : Représentation de différents types de complexes « hôte/invité ».
- Figure I.5** : Représentation du phénomène d'inclusion.....
- Figure I.6** : Structure de chitine et chitosane.
- Figure I.7** : Production de la chitine et du chitosane.....
- Figure I.8** : Structure de l'acide guluronique.....
- Figure I.9** : Structure de l'acide mannuronique.
- Figure I.10** : Présentation d'une structure d'alginate.....
- Figure I.11** : Représentation de la structure minéralogique d'une particule argileuse.....
- Figure I.12** : Structure générale des phyllosilicates.
- Figure I.13** : Structure générale des feuillets.....
- Figure I.14** : Assemblages de couches tétraédriques et octaédriques : le feuillet argileux
- Figure I.15** : Structure multi-échelle de la montmorillonite.....
- Figure I.16** : Les différents types d'empilement dans les argiles.....
- Figure I.17** : Modes d'associations supposés des feuillets de montmorillonite en suspension selon la théorie de Van Olphen(1964) : (a) dispersion, (b) agrégation face- face, (c) association bord-face, (d) association bord-bord.
- Figure I.18** : Représentation schématique de la structure d'une montmorillonite.

Chapitre II : *Encapsulation et vectorisation des médicaments*

- Figure II.1** : Principes de base de miroencapsulation par évaporation de solvant.....
- Figure II.2** : Schéma de la formulation de capsule par polymérisation multicouches.....
- Figure II.3** : Schématisation de l'interaction entre polymères de charges opposés et formulation de complexe polyélectrolytes (PEC).
- Figure II.4** : Différentes voies d'administration des médicaments.
- Figure II.5** : Les différents profils de libération des PAS.
- Figure II.6** : Les différents types de nanoparticules utilisées pour la vectorisation de principes actifs.....
- Figure II.7** : Structure de liposome.
- Figure II.8** : Structure de nanosphère.....
- Figure II.9** : Représentation schématique de dendrimères utilisés pour la co-délivrance de principes actifs.
- Figure II.10** : Photographie représentant des nanoparticules d'hydrogel.
- Figure II.11** : Structure de nanocapsule.
- Figure II.12** : Représentation schématique des nanocapsules lipidiques.
- Figure II.13** : Nanoparticules d'or fonctionnalisées par TNF-alpha et des molécules PEGylées.....
- Figure II.14** : Nanoparticule magnétique avec son cœur (en magnétite par exemple), sa couche de polymère et quelques exemples de fonctionnalisation.....
- Figure II.15** : Schéma d'un nanocristal semi-conducteur avec ses ligands de surface.
- Figure II.16** : Nanotube de carbone.
- Figure II.17** : Phénomène d'opsonisation, où les opsonines sont ici représentées en jaune. Elles reconnaissent le liposome, et s'y fixent.....
- Figure II.18** : Schéma d'un nanovecteur de 3e génération ciblant une tumeur.

Chapitre III : *Partie expérimentale*

| | |
|---|-------|
| Figure III.1 : Billes du complexe AS/MMT/Alg..... | |
| Figure III.2 : Billes du complexe AS/MMT..... | |
| Figure III.3 : Billes du complexe AS/Alg/CD..... | |
| Figure III.4 : Billes du complexe AS/Alg. | |
| Figure III.5 : Droite d'étalonnage de l'A.S milieu acide. | |
| Figure III.6 : Droite d'étalonnage de l'A.S milieu basique..... | |
| Figure III.7: Profil de dissolution de l'AS à partir de différentes formulations au milieu acide..... | |
| Figure III.8: Profil de dissolution de l'AS à partir de différentes formulations au milieu basique. | |
| Figure III.9 : Diffractogrammes de a) Acide salicylique et b) Montmorillonite..... | |
| Figure III.10 : Diffractogramme de composite AS/MMT. | |
| Figure III.11 : Diffractogrammes de a) Acide salicylique et c) Alginate. | |
| Figure III.12 : Diffractogramme de composite AS/Alg..... | |
| Figure III.13 : Diffractogrammes de a) Acide salicylique, b) Montmorillonite et c) Alginate. | |
| Figure III.14 : Diffractogramme de composite AS/MMT/Alg. | |
| Figure III.15 : Diffractogrammes de a) Acide salicylique, c) Alginate et d) Cyclodextrine. | |
| Figure III.16 : Diffractogramme de composite AS /Alg / CD. | |
| Figure III.17 : Spectres FTIR des biocomposites AS/Alg, AS/MMT et AS/MMT/Alg | |
| Figure III.18 : Spectre FTIR de biocomposite AS/CD..... | |

Liste des tableaux

| |
|---|
| Tableau I.1 : Propriétés physicochimiques des cyclodextrines natives. |
| Tableau I.2 : Domaine d'application des CDs..... |
| Tableau II.1 : Principaux matériaux, et procédés utilisables et quelques exemples de domaines d'application de la microencapsulation. |
| Tableau II.2 : Voies et formes d'administration..... |
| Tableau III.1 : Les concentrations des solutions fille..... |
| Tableau III.2 : Attribution des principales bandes observées sur le spectre infrarouge de la - CD..... |

Liste d'abréviations

Unités

| | |
|-------------|----------------|
| C | Degré Celsius |
| Å | Angström |
| G | Gramme |
| L | Litre |
| Cm | Centimètre |
| M | Mole par litre |
| Mg | Milligramme |
| ml | Millilitre |
| Mmol | Millimole |
| Nm | Nanomètre |
| μ | Micro |

Autres

| | |
|--|---------------------------------|
| A | Absorbance ou (densité optique) |
| AC | Acide citrique |
| Alg | Alginate |
| ADN | Acide DésoxyriboNucléique |
| AS | Acide salicylique |
| Ca²⁺ | Calcium |
| CaCl₂ | Chlorure de sodium |
| C₆H₈O₇ | Acide carboxylique |
| CD | Cyclodextrine |
| CD_s | Cyclodextrines |

| | |
|-------------------------------|---|
| α-CD | α -Cyclodextrine |
| β-CD | β -Cyclodextrine |
| γ-CD | γ -Cyclodextrine |
| CS | Chitosan |
| DA | Degré d'acétylation |
| DD | Degré de désacétylation |
| DM | Degré de méthylation |
| DRX | Diffraction des rayons X |
| E. coli | Escherichia coli |
| GG | Polyguluronate |
| GulA | Proportion en acide guluronique |
| GUV | Giant unilamellar vesicle |
| H₂O | Eau distillée |
| HCl | Acide chlorhydrique |
| HPLC | Chromatographie en phase liquide de haute performance |
| IM | Intramusculaire |
| IR | Infrarouge |
| IV | Intraveineuse |
| KCl | Chlorure de potassium |
| L | Longueur de la cuve |
| LUV | Large unilamellar vesicle |
| Mg²⁺ | Magnésium |
| MM | Poly mannuronate |
| MMT | Montmorillonite |
| ManA | Proportion en acide mannuronique |
| MLV | Multilamellar vesicle |
| M_w | Masse molaire moyenne en poids |

| | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| M_n | Masse molaire moyenne en nombre |
| MVU | Multi vesicular vesicles |
| Na₂HPO₄ | Hydrogénophosphate disodique |
| OH | Hydroxyde |
| PA | Principe actif |
| PAs | Principes actifs |
| PACA | Poly alkyl cyanoacrylate |
| PAMAM | Poly amidoamine |
| PEG | Polyéthylène glycol |
| PEPE | Poly éther copolyester |
| PPI | Polypropylène imine |
| pH | Potentiel hydrogène |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| SC | Sous-cutanée |
| Si⁴⁺ | Silicium |
| SUV | Small unilamellar vesicle |
| E | Coefficient d'extinction molaire. |
| UV-Vis | Ultraviolet Visible |

Sommaire

| | |
|-----------------------------|---|
| Dédicaces | |
| Remerciement | |
| Liste des figures | |
| Liste des tableaux | |
| Liste des abréviations | |
| Introduction générale | 1 |

CHAPITRE I : *Aperçu sur les biopolymères et argiles utilisés*

| | |
|---|----|
| I.1. Les biomatériaux | 2 |
| I.1.1. Les cyclodextrines | 3 |
| I.1.1.1. Historique | 3 |
| I.1.1.2. Définition | 3 |
| I.1.1.3. Structure | 3 |
| I.1.1.4. Dimensions et caractéristiques physico-chimiques | 4 |
| I.1.1.5. Complexe d'inclusion | 5 |
| I.1.1.6. Domaines d'application | 6 |
| I.1.2. Chitine et chitosane | 8 |
| I.1.2.1. Historique | 8 |
| I.1.2.2. Définition | 9 |
| I.1.2.3. Structure | 9 |
| I.1.2.4. Propriétés | 10 |
| I.1.2.5. Procédés de fabrication | 10 |
| I.1.2.6. Domaines d'application | 11 |
| I.1.3. Les alginates | 12 |
| I.1.3.1. Historique | 12 |

| | |
|--|----|
| I.1.3.2.Source | 12 |
| I.1.3.3.Extraction..... | 13 |
| I.1.3.4.Composition chimique..... | 13 |
| I.1.3.5.Propriétés | 14 |
| I.1.3.6.Domaines d’application | 15 |
| I.2.Les argiles | 16 |
| I.2.1.Définition..... | 16 |
| I.2.2.Minéralogie des argiles..... | 16 |
| I.2.3.Organisation structurale..... | 17 |
| I.2.3.1.Phyllosilicates..... | 17 |
| I.2.3.2.Eléments structuraux..... | 17 |
| I.2.4.Classification..... | 20 |
| I.2.4.1.Type de feuillet | 20 |
| I.2.4.2.Propriétés d’échange d’ions | 21 |
| I.2.5.Domaines d’application..... | 21 |
| I.3.Montmorillonite..... | 22 |
| I.3.1.Définition..... | 22 |
| I.3.2.Utilisations | 23 |
| CHAPITRE II : <i>Encapsulation et vectorisation des médicaments</i> | |
| II.1.Encapsulation..... | 24 |
| II.1.1.Définition | 24 |
| II.1.2.Technique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant | 24 |
| II.1.3.Etapes de l’encapsulation..... | 25 |
| II.1.4.Matériaux «encapsulant» | 25 |
| II.2.Pharmacocinétique | 28 |
| II.2.1.Définition | 28 |

| | |
|---|----|
| II.2.2.Le circuit du médicament..... | 28 |
| II.3.Voie d'administration..... | 29 |
| II.3.1.Différentes voies d'administration | 29 |
| II.4.Formes galéniques | 29 |
| II.5.La libération du PAs..... | 31 |
| II.5.1.La libération immédiate | 31 |
| II.5.2.La libération accélérée | 31 |
| II.5.3.La libération prolongée | 31 |
| II.5.4.La libération retardée..... | 32 |
| II.5.5.La libération séquentielle | 32 |
| II.6.Vectorisation des médicaments | 33 |
| II.6.1.Définition | 33 |
| II.6.2.Principaux vecteurs..... | 33 |
| II.6.2.1.Liposomes | 34 |
| II.6.2.1.1.Définition..... | 34 |
| II.6.2.1.2.Classification..... | 34 |
| II.6.2.1.3.Synthèse..... | 35 |
| II.6.2.1.4.Avantages | 35 |
| II.6.2.2.Nanoparticules polymériques..... | 36 |
| II.6.2.2.1.Les nanosphères | 36 |
| II.6.2.2.2.Les dendrimères | 37 |
| II.6.2.2.3.Les nanogels..... | 37 |
| II.6.2.2.4.Les nanocapsules..... | 38 |
| II.6.2.3.Nanoparticules inorganiques..... | 39 |
| II.6.2.3.1.Nanoparticules d'or | 39 |
| II.6.2.3.2.Nanoparticules magnétiques..... | 40 |

| | |
|---|----|
| II.6.2.3.3.Nano cristaux semi-conducteurs | 41 |
| II.7.Génération de vecteurs médicamenteux | 42 |
| II.7.1.Nanovecteurs de première génération | 42 |
| II.7.2.Nanovecteurs de deuxième génération | 43 |
| II.7.3.Nanovecteurs de troisième génération..... | 43 |
| CHAPITRE III : <i>Partie expérimentale</i> | |
| III.1.Matériels et méthodes | 45 |
| III.1.1.Matériels | 45 |
| III.1.1.1.Appareillage | 45 |
| III.1.1.2.Méthodes d'identification | 45 |
| III.1.1.3.Produits et réactifs utilisés | 45 |
| III.1.2.Méthodes..... | 47 |
| III.1.2.1.Préparation des complexes biocomposites | 47 |
| III.1.2.1.1.Préparation du complexe AS/MMT/Alg | 47 |
| III.1.2.1.2.Préparation du complexe AS/MMT | 48 |
| III.1.2.1.3.Préparation du complexe AS/Alg/CD | 49 |
| III.1.2.1.4.Préparation du complexe AS/Alg | 49 |
| III.2.Résultats et discussion | 50 |
| III.2.1.Cinétique et mécanismes de libération d'acide salicylique | 50 |
| III.2.1.1.Interprétation des profils de dissolution..... | 53 |
| III.2.2. Interprétation des résultats DRX..... | 55 |
| III.2.3. Interprétation des résultats FTIR..... | 60 |
| Conclusion générale | 64 |
| Bibliographie..... | 65 |



Introduction générale

L'élaboration des systèmes complexes de libération nécessitent l'utilisation de matériaux avec des propriétés favorables au contact avec le tissu humain. De nombreuses études dans le domaine montrent l'importance et l'utilité des biopolymères et les argiles, mettant en évidence leurs propriétés de biocompatibilité et d'antigénicité, qui font des composés macromoléculaires des candidats idéaux à l'élaboration des matrices pour l'inclusion et la libération des médicaments. Le rôle du biopolymère n'est pas seulement celui de support pour l'inclusion du médicament, il assure dans le même temps la libération contrôlée/soutenue du principe actif, le maintien constant de sa concentration dans l'organisme à un niveau thérapeutique pour une durée plus longue et dans la majorité des cas il réalise le transport et la protection du principe actif jusqu'à la "cible". Parce que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments sont influencées significativement par la nature du "transporteur", le choix du système transporteur est d'une importance capitale pour l'efficacité du traitement [1]. Les polymères naturels, comme le chitosane et l'alginate sont parmi les plus abondants dans la nature, et le prix pour leur obtention est réduit. En outre, le chitosane présente des propriétés muco-adhésives et une activité hémostatique, avec des possibilités variées en ce qui concerne les modifications chimiques qui peuvent avoir lieu sur ce biopolymère, en générant ainsi de nouvelles propriétés, fonctions et applications, exploitées en particulier dans le domaine biomédical [2].

Ce mémoire est divisé en trois chapitres précédés d'une introduction générale.

Le premier chapitre fait l'objet à l'étude bibliographique:

- Etude des biopolymères et argiles utilisés.

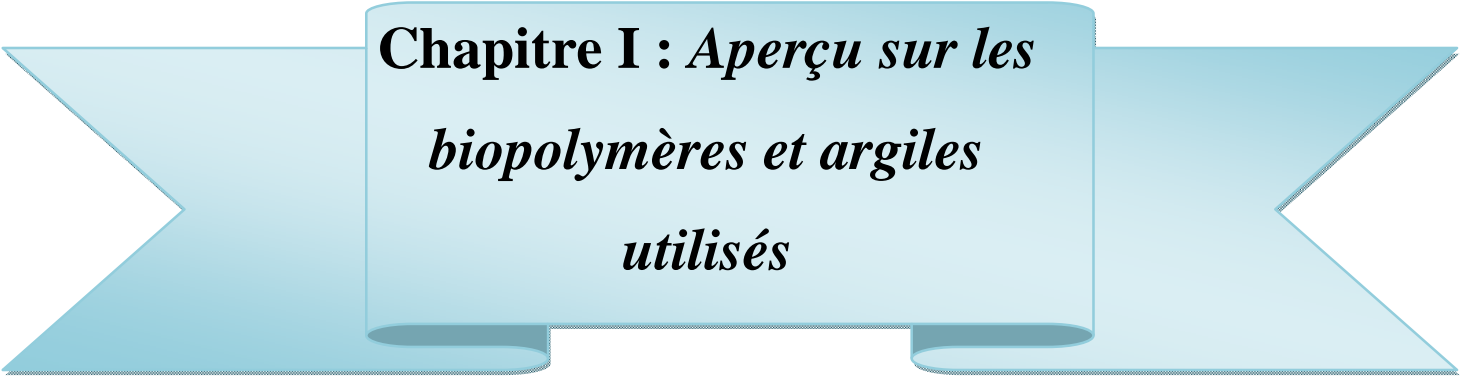
Le deuxième chapitre concerne l'encapsulation et la vectorisation des médicaments :

- Méthodes de la micro encapsulation.
- Utilisation des biopolymères et argiles dans l'encapsulation.
- Le concept de la libération des médicaments, et connaître les principaux vecteurs médicamenteux.

Le troisième chapitre est consacré à :

- La présentation des différents protocoles et matériaux utilisés.
- Interprétation des courbes illustrant la cinétique de dissolution à partir des différentes formulations développées.

En fin on termine par une conclusion générale.



Chapitre I : *Aperçu sur les biopolymères et argiles utilisés*

Sommaire

- Les biopolymères :
 - ◆ Les cyclodextrines
 - ◆ Chitine et chitosane
 - ◆ Les alginates.....
- Les argiles :
 - ◆ La montmorillonite.....

Ce chapitre présente une première partie consistera une description générale des biopolymères utilisés ayant déjà trouvé de nombreuses applications dans le domaine biomédical. Une seconde partie s'intéressera aux argiles qui sont actuellement en cours de développement et qui sont très prometteurs pour des utilisations dans le domaine de la libération des principes actifs des médicaments.

I.1. Les biomatériaux :

L'ingénierie des biomatériaux est un domaine passionnant et multidisciplinaire. Il s'agit de matériaux conçus et développés pour des applications biomédicales destinées à l'amélioration de la santé et de la qualité de la vie humaine. Un biomatériau est une substance qui est utilisée dans les prothèses ou dans des dispositifs médicaux conçus pour une application bien déterminée pendant une durée de temps bien précise dans l'organisme

Les biomatériaux ont été définis en 1982 par The National Institutes of Health Consensus Development Conférences comme « toute substance (autre qu'un médicament) ou combinaison de substances, d'origine synthétique ou naturelle, pouvant être utilisée sur une durée variable, en tant que système ou partie de système traitant, accroissant ou remplaçant tout tissu, organe ou fonction du corps » [3].

L'utilisation des biomatériaux dépend de divers paramètres :

- La réponse de l'hôte, définie comme la réponse locale ou systémique de l'organisme d'accueil au matériau implanté ;
- La biocompatibilité, correspondant à la capacité du matériau à exister au contact des tissus biologiques humains sans causer de dommage intolérable à l'organisme ;
- La biofonctionnalité, c'est-à-dire le fait d'occuper des fonctions physique et mécanique spécifiques ;
- La non-toxicité, exceptée dans les cas spécifiques où la toxicité est souhaitée (le ciblage de cellules cancéreuses par exemple) ;
- La facilité de mise en forme ;

Ces biomatériaux émergent de quatre grandes familles de matériaux : les métaux, les céramiques, les polymères et les composites [4].

- **Les biomatériaux composites :**

Par définition, un composite forme un système constitué de deux, ou plus, matériaux qui diffèrent au niveau de leurs propriétés chimiques et physiques et qui ne sont pas solubles les uns dans les autres. Le constituant primaire de ce type de matériau, appelé la matrice, fournit notamment l'intégrité structurale de l'ensemble. Les autres constituants, appelés les renforts, ont pour rôle principal de renforcer les propriétés mécaniques et tribologiques du système. Les différents constituants d'un matériau composite peuvent être organiques (polymères), inorganiques (céramiques et verres) ou métalliques [5].

I.1.1. Les Cyclodextrines :

I.1.1.1. Historique :

La cyclodextrine a été fabriquée pour la première fois par erreur en 1891 par Villiers. Celui-ci désirait réduire des dextrines grâce au bacillus amylobacter. Il découvrit, qu'en plus du produit qu'il voulait obtenir, quelques beaux cristaux se formaient. Après les avoir analysés, Villiers découvrit que ce cristal était composé de plusieurs unités $(C_6H_{10}O_5)_n$ et l'appela « cellulose ». Apparemment, sa formation était due à l'impureté des cultures utilisées par Villiers qui devaient contenir des traces de bacillus macerans.

Début XX^{ème} S. Schardinger réussit à isoler plusieurs cyclodextrines mais n'en connaissait pas la structure. Il fallut attendre l'apparition des analyses au rayon X pour qu'en 1948 la structure macrocyclique des cyclodextrines soit déterminée [6].

I.1.1.2. Définition :

Une cyclodextrine (dite parfois cycloamylose) est une molécule-cage ou cage moléculaire d'origine naturelle qui permet d'encapsuler diverses molécules.

Elles se rencontrent aujourd'hui dans un grand nombre de produits agroalimentaires et pharmaceutiques et sont donc l'objet de nombreuses recherches scientifiques [7].

Elle est un oligomère (oligosaccharide) cyclique composé de n chaînons glucopyranose $C_6H_{10}O_5$ liés en α -(1,4), d'où la formule brute $(C_6H_{10}O_5)_n$.

I.1.1.3. Structure :

Les cyclodextrines forment une famille de macromolécules composées de 6 à 12 unités de D-glucose liées par liaison entre le carbone en position 4 d'une unité et le carbone en position 1 d'une autre comme présenté sur le schéma suivant [8] :

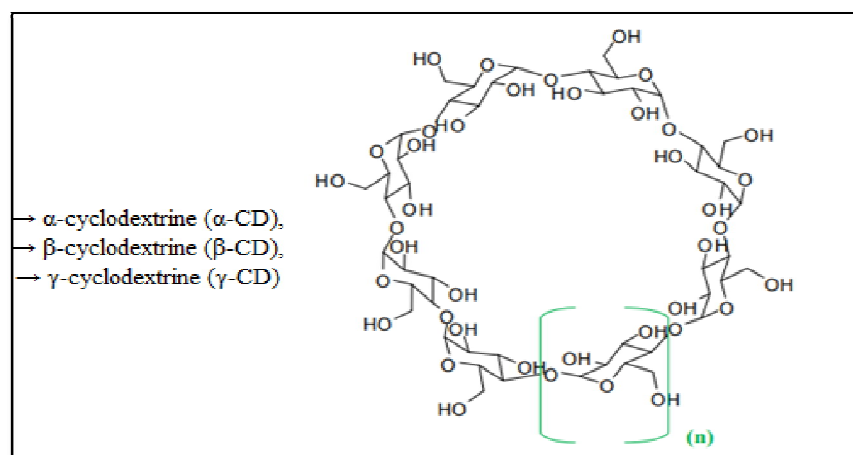


Figure I.1: Structure générale des cyclodextrines (vue de haut) [9].

I .1.1.4. Dimensions et caractéristiques physico-chimiques :

Les trois principales CDs natives sont des composés cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Leurs principales propriétés physicochimiques sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau I.1 : Propriétés physicochimiques des cyclodextrines natives [10].

| Propriétés | α - CD | β -CD | γ - CD |
|---|---|---|---|
| Unités de glucose | 6 | 7 | 8 |
| Formule brute | C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀ | C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅ | C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀ |
| Carbone asymétrique | 30 | 35 | 40 |
| Masse moléculaire | 972 | 1135 | 1297 |
| Diamètre de la cavité(Å) | 5.7 | 7.8 | 9.5 |
| Diamètre du périphérique (Å) | 14.6-15 | 15.4-15.8 | 17.5-17.9 |
| Volume de la cavité (Å ³) | 173 | 262 | 427 |
| Solubilité dans l'eau à 25°C (g/100 mL) | 14.5 | 1.85 | 23.2 |
| Hauteur du cône (Å) | 7.8 | 7.8 | 7.8 |
| Molécules d'eau retenues dans la cavité | 6-8 | 11-12 | 13-17 |
| Température de fusion (°C) | 275 | 280 | 275 |
| pKa à 25°C | 12.3 | 12.2 | 12.1 |
| LogP à 25°C | -13 | -14 | -17 |
| Pouvoir rotatoire à 25°C | +150.5 | +162.5 | +177.4 |
| Hydrolyse par les amylases digestives | Négligeable | Lent | Rapide |

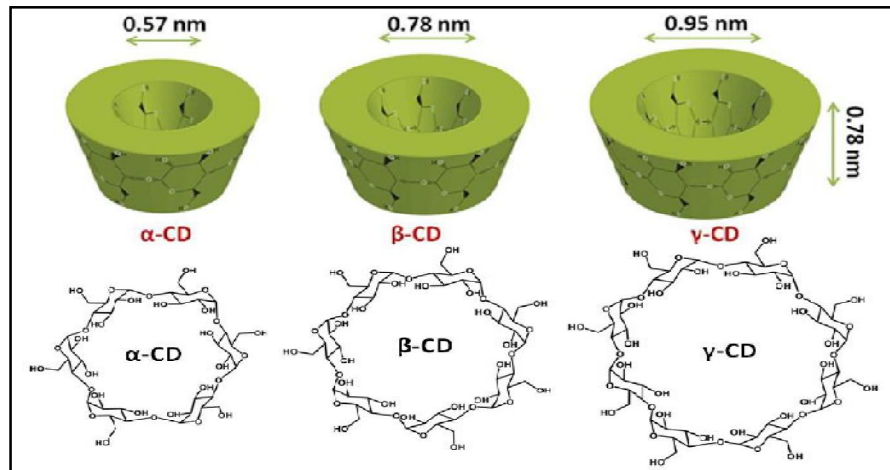


Figure I.2 : Caractéristiques des cyclodextrines naturelles.

La hauteur de ces trois molécules est la même mais les autres dimensions varient avec le nombre d'unités glucopyranose. Ainsi, le diamètre externe et le volume de la cavité augmentent de l' α -CD à la γ -CD. De par la taille de sa cavité, la β -CD est celle qui complexe le plus grand nombre de composés et elle et ses dérivés sont les plus utilisées de toutes les CDs.

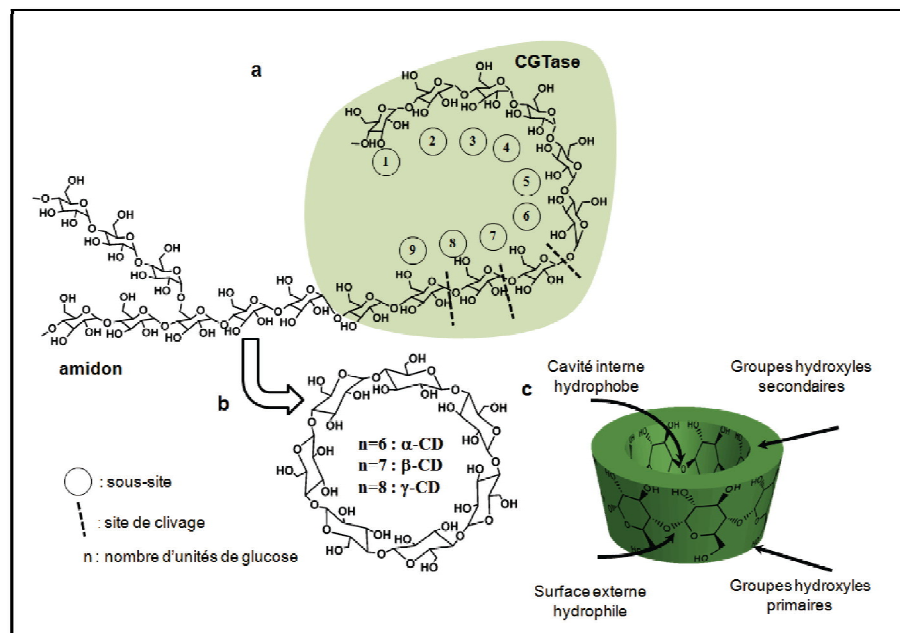


Figure I.3 : a) Schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon b) structure chimique et c) structure tridimensionnelle des cyclodextrines.

I .1.1.5.Complexe d'inclusion :

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule «invitée» est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de

molécule « hôte ». Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce [11].

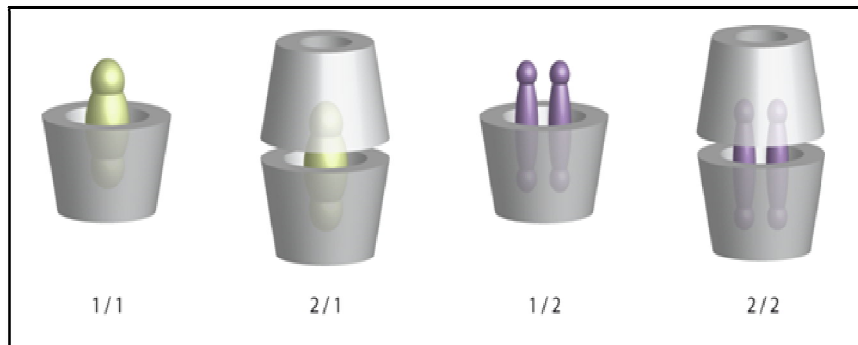


Figure I.4 : Représentation de différents types de complexes « hôte/invité » [12].

La formation du complexe d'inclusion est le résultat de plusieurs effets agissant simultanément ; ces effets comprennent :

- Des interactions hydrophobes entre l'hôte et l'invité.
- Des interactions de Van Der Waals (interactions dipôle/dipôle).
- Des liaisons hydrogène entre les groupements hydroxyle des CDs et certaines molécules invitées.

L'importance de la contribution de chacune de ces forces dépend de la nature de l'invité. Le rôle primordial tenu par l'eau dans le processus d'association peut toutefois être souligné [13,14].

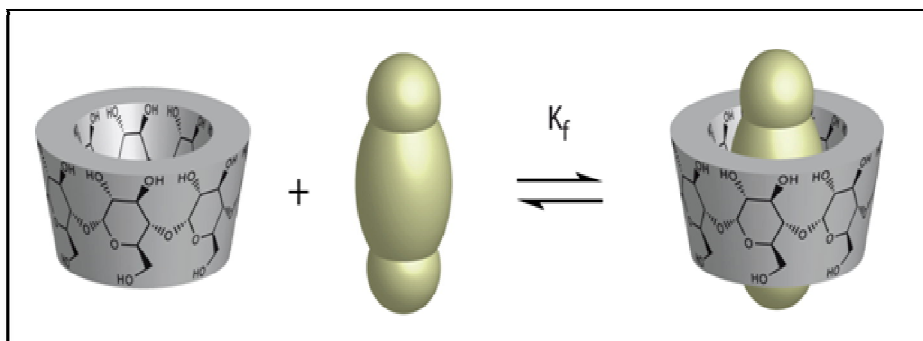


Figure I.5 : Représentation du phénomène d'inclusion [15].

I .1.1.6. Domaines d'application :

Les CDs trouvent des applications dans de nombreux secteurs notamment dans le domaine pharmaceutique et cosmétique, agroalimentaire ainsi que le domaine du textile et de l'environnement.

Elles agissent en tant que système de transport des médicaments, en raison de leur capacité de changer les propriétés des molécules invitées, par la formation des complexes d'inclusion [16].

Elles sont couramment utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments, Elles permettent notamment de transformer des composés liquides en solides (poudres, comprimés) par précipitation des complexes d'inclusion. Elles permettent parfois d'augmenter la stabilité, de diminuer la perception du mauvais goût voire les effets indésirables de certains principes actifs [17].

❖ **Pharmaceutique :**

- Les cyclodextrines sont couramment utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments. Elles permettent notamment de transformer des composés liquides en solides (poudres, comprimés) par précipitation des complexes d'inclusion.
- De nombreux médicaments sont composés de molécules hydrophobes, ce qui ne permet pas de les utiliser en solution injectable, et peut poser des problèmes d'assimilation par voie orale lors de la digestion.
- La complexation des principes actifs permet de mieux contrôler leur passage dans le système sanguin ou la progressivité de leur diffusion.

❖ **Agro-alimentaire :**

- L'industrie agroalimentaire se sert communément des cyclodextrines comme exhausteur de goût en permettant un ajout facile de composés gustatifs ou pour fixer des molécules trop volatiles et prolonger par exemple la durée gustative des chewing-gums. Elles sont aussi employées pour stabiliser des émulsions comme la mayonnaise ou même les margarines, elles sont considérées comme des additifs alimentaires et leurs conditions d'utilisations sont réglementées.

Elles possèdent donc leur numéro SIN : α -cyclodextrine : E457, β -cyclodextrine : E459, γ -cyclodextrine : E458.

❖ **Chimie analytique :**

- Les cyclodextrines sont utilisées en chimie analytique, notamment en HPLC comme greffe sur la phase stationnaire (silice en général). L'emploi de cyclodextrine permet de changer l'affinité des composés à analyser pour la phase stationnaire, et donc de modifier leur temps de rétention.
- Elles permettent aussi la séparation d'énantiomères grâce à leurs propriétés de sélecteur chiral. Une propriété remarquable des cyclodextrines est qu'en complexant

certaines molécules photosensibles, elles exaltent leur capacité de réponse à l'excitation (fluorimétriquement) [18].

❖ **Cosmétologie :**

- Les CDs sont utilisés pour diminuer la volatilité des parfums et ainsi les relarguer instantanément en se reposant sur le phénomène de relargage contrôlé, ce qui permet la stabilité, la protection et la diffusion de senteurs [19].

❖ **Textile :**

- Elles sont utilisées pour fixer au tissu des composés actifs (parfums, antibactériens).
- Utilisées au cours de lavage de textiles à la place d'agents tensioactifs.
- Utilisées pour l'augmentation du caractère hydrophile.

Tableau I.1 : Domaine d'application des CDs.

| Domaines d'application | Exemples de propriétés | Substances concernées |
|------------------------|--|---|
| Pharmaceutique | Augmentation de solubilité. Amélioration de la biodisponibilité. Diminution des secondaires. | Prostaglandine, vitamines A, D, E, K. Indométacine, Piroxicam, Diazépam. |
| Alimentaire | Stabilité des produits volatils. Extraction des composants indésirables. | Menthol, moutarde, confiserie, lait, beurre... |
| Cosmétique | Masquage des odeurs désagréables Stabilité des parfums. | Mercaptans, Essence de citron |
| Agrochimique | Diminution de la toxicité. | Herbicides, fongicides. |

I.1.2. Chitosane et chitine :

I.1.2.1. Historique :

La chitine a été découverte après isolement à partir de champignons supérieurs en 1811 par BRACONNOT. Le chitosane a été évoqué pour la première fois en 1859 par ROUGET lorsqu'il a porté à ébullition une solution de chitine avec de l'hydroxyde de potassium concentré. Mais ce n'est qu'en 1970 que ces polymères ont suscité un réel intérêt [20].

I.1.2.2. Définition :

Le chitosane ou chitosan est un polyoside composé de la distribution aléatoire de D-glucosamine liée en β -(1-4) (unité désacétylée) et de N-acétyl-D-glucosamine (unité acétylée). Il est produit par désacétylation chimique (en milieu alcalin) ou enzymatique de la chitine, le composant de l'exosquelette des arthropodes (crustacés) ou de l'endosquelette des céphalopodes (calmars...) ou encore de la paroi des champignons. Cette matière première est déminéralisée par traitement à l'acide chlorhydrique, puis déprotéinée en présence de soude ou de potasse et enfin décolorée grâce à un agent oxydant.

Le degré d'acétylation (DA) est le pourcentage d'unités acétylées par rapport au nombre d'unités totales. La frontière entre chitosane et chitine correspond à un DA de 50 % : en deçà le composé est nommé chitosane, au-delà, chitine. Le chitosane est soluble en milieu acide contrairement à la chitine qui est insoluble [21].

I.1.2.3. Structure :

Le chitosane [Poly (N-acétyl-D-glucosamine)- ou poly (D-glucose)] est un polysaccharide linéaire formé d'unités D-glucosamines liées entre elles par des liens glycosidiques et de N-acétyl-D-glucosamine, le deuxième composant très abondant dans la nature après la cellulose (Figure I.6). Ce polymère se trouve également dans la paroi de la plupart des champignons et dans certaines algues chlorophycées, levures et bactéries [22].

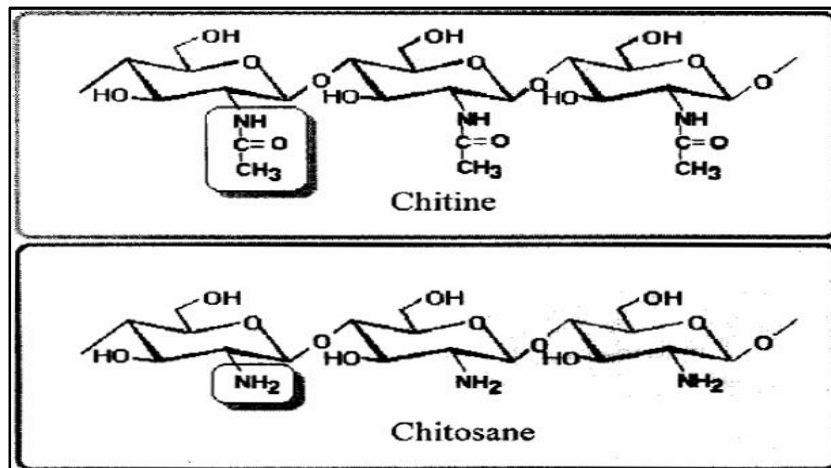


Figure I.6 : Structure de chitine et chitosane [23].

I.1.2.4. Propriétés :**❖ Physico-chimique :**

- Polyamine linéaire, hydrophile, Structure semi-rigide, réactive.
- Matériau brut non poreux, très stable en phase solide.
- Aptitude à interagir avec d'autres substances chimiques.

❖ Biologique :

- Matériau non toxique.
- Substance biocompatible, biorésorbable, biodégradable et surtout bioactif.
- Activité antibactérienne et antifongique, il a des propriétés anti-tumorales ainsi que des propriétés cicatrisantes remarquables.
- Agent hypocholestérolémiant.

❖ Filmogènes :

- Propriétés de coagulation/floculation et adsorption.
- Propriétés de rétention d'eau.
- Propriétés d'adhésion [24].

❖ Viscosité :

La viscosité du chitosane dépend : de son degré d'acétylation : plus il est désacétylé, plus il y a de groupements amine libres, plus le chitosane est soluble, et plus sa viscosité est importante; de sa concentration, de la température, et le pH [25].

❖ Poids moléculaire :

Le chitosane commercial a un poids moléculaire variant entre 10 0.000 et 1.200.000 DA.

❖ Solubilité :

La chitine native est insoluble dans l'eau et dans la presque totalité des solvants organiques. Le chitosane est soluble sous sa forme saline dans les milieux aqueux pour des pH inférieurs à 6 - 6.5. Il est également remarquablement soluble dans les milieux hydro organiques ce qui en accroît l'intérêt et favorise sa réactivité.

I.1.2.5. Procédé de fabrication de chitosane :

En effet le chitosane est obtenu industriellement selon le procédé de déacétylation de la chitine selon ces étapes :

- Déminéralisation par hydrolyse acide pour éliminer les minéraux.
- Déprotéinisation par hydrolyse basique pour éliminer les protéines.

- Décoloration (ou blanchiment) : étape facultative pour éliminer les pigments.

Entre ces différentes étapes, des opérations de lavage sont nécessaires.

La chitine peut ensuite être désacétylée pour obtenir le chitosane:

- Par voie chimique : à haute température par une base concentrée (soude par exemple)
- Par voie enzymatique avec la chitine désacétylase.

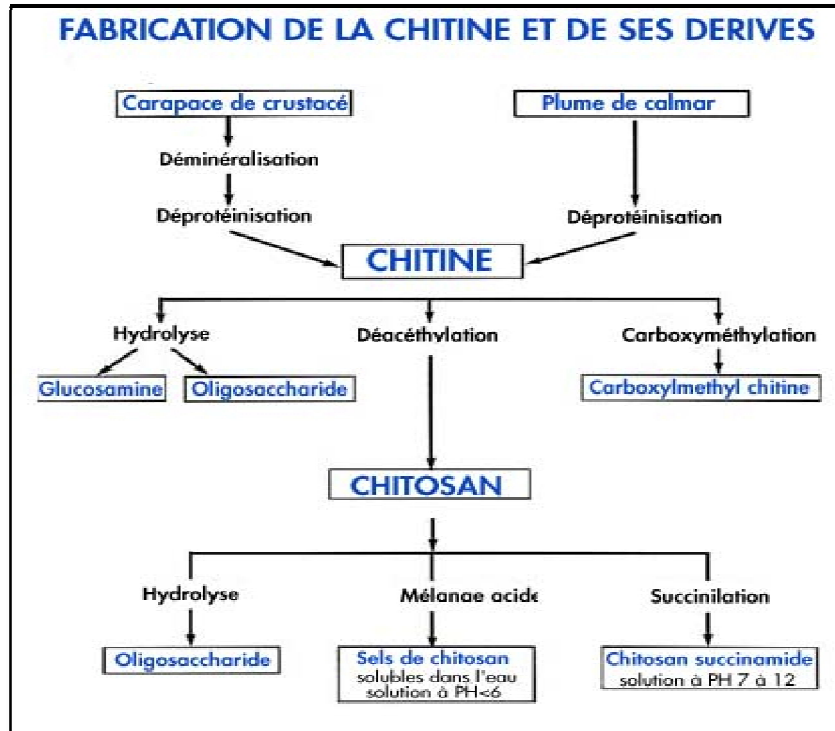


Figure I.7 : Production de la chitine et du chitosane [26].

I.1.2.6. Domaines d'application :

❖ Biomédical :

- Anticoagulant, excipient, encapsulation et relargage (médicaments...).
- Produits dermatologique, fils de structures chirurgicaux biorésorbables.
- Prothèses vasculaires et valves cardiaques, membranes de dialyse.
- Produits diététiques, amaigrissants.
- Gel dentaire, implants dentaires.

❖ Cosmétique :

- Ingrédients dans les formulations (stabilisants...).
- Lotions, shampooing, et démêlants.
- Crèmes : hydratantes, anti-âge.
- Vernis à ongle, déodorants.

❖ Agriculture :

- Fongicides, vaccination animale.
- Traitement des sols.
- Fertilisants, revêtement de semences.

❖ Agroalimentaire :

- Additifs (liant, émulsifiant, stabilisant...).
- Emballage biodégradable.
- Antibactérien, antioxydant.
- Stabilisant de couleurs et des arômes, contrôle d'acidité des jus

❖ Traitement des eaux :

La plus large utilisation du chitosane est dans la clarification des eaux usées et des effluents. La prise de conscience des problèmes écologiques et sanitaires liés aux métaux lourds et les pesticides, et leur accumulation dans la chaîne alimentaire a incité la nécessité d'une purification rigoureuse de l'eau industrielle avant sa décharge pour l'utilisation [27, 28].

Son pouvoir chélatant et adsorbant lui permet d'éliminer des effluents industriels différents tels que les métaux, les molécules phénoliques aromatiques et les colorants mêmes à l'état de traces [29, 30].

I.1.3. Les Alginates :**I.1.3.1. Historique :**

Les alginates sont connus et utilisés depuis plus de cinquante ans dans les applications alimentaires, mais c'est en 1883 que l'anglais Stanford isola ce qu'il appela "algine" de *Laminariadigita* ; il ajouta de la soude à un résidu d'algues, filtra le liquide, le concentra puis passa en milieu acide et obtint un précipité gélatineux blanchâtre.

La substance prit le nom d'acide alginique en 1907 quand on s'aperçut qu'elle libérait des ions H⁺ (comme les acides).

Les premiers brevets concernant l'acide alginique ont été déposés par la Kelco Production et l'Algine Corporation of America.

I.1.3.2. Source :

L'alginate naturel est produit presque uniquement par les algues brunes des espèces *Laminaria*, *Macrocystis*, *Fucus*, *Phaeophyceae*, *Ascophyllum*, *Ecklonie*, *Nereocystis*, *Durvillia*, *Chnoospora*, *Cystoseira* et *Turbinaria*. Celles-ci sont récoltées dans quelques unes

des eaux les plus froides et les plus claires du monde : les mers arctiques au large des côtes norvégiennes et canadiennes et dans l'atlantique nord principalement : aux U.S.A, en Grande Bretagne, France et en Norvège [31].

I.1.3.3.Extraction :

L'extraction de l'alginate des algues repose sur:

- **Prétraitement** : les algues sont lavées plusieurs fois à l'eau puis rincées à l'eau distillée, de façon à retirer d'éventuelles impuretés. Elles sont ensuite séchées et broyées finement.
- **Purification** : la poudre d'algue est traitée avec une solution diluée d'acide, capable de dissoudre les sucres autres que l'alginate.
- **Extraction** : l'acide alginique est redissous dans une solution légèrement basique de NaHCO_3 sous forme d'alginate de sodium alors que les protéines encore présentes en solution sont hydrolysées.
- **Récupération** : la solution est alors filtrée et un ajout d'éthanol permet de précipiter spécifiquement l'alginate, celui-ci étant insoluble dans ce solvant contrairement aux acides aminés issus des protéines précédemment hydrolysées.

I.1.3.4.Composition chimique :

L'alginate est un polymère formé de deux monomères liés ensemble : le mannuronate ou acide mannuronique dont certains sont acétylés et le guluronate ou acide guluronique. Sa composition chimique varie selon les diverses espèces d'algues, les différentes parties de la même plante et est sujette aux changements saisonniers. Néanmoins par sélection de matières premières aux différentes propriétés, il est possible de fabriquer une variété d'alginate aux caractéristiques constantes [32].

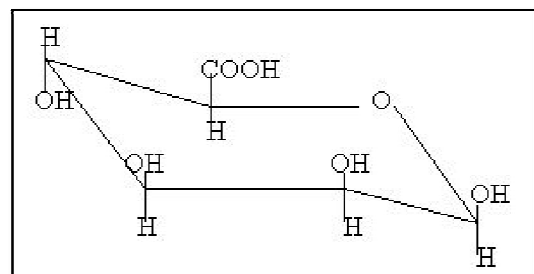
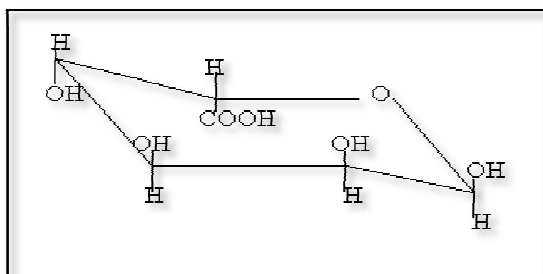


Figure I.8 : Structure de l'acide guluronique **Figure I.9** : Structure de l'acide mannuronique

L'organisation des groupements carboxyles est différente au sein de ces deux monomères, l'acide mannuronique et l'acide guluronique. Ces deux monomères n'ont donc pas les mêmes propriétés. Deux molécules ornées des mêmes atomes et comportant des liaisons identiques, mais dans lesquelles la position relative des atomes est changée sont dites stéréoisomères, c'est le cas de ces deux acides. Ces acides sont liés entre eux par des liaisons glycosidiques du type β -(1-4). La proportion en acide mannuronique (ManA) et en acide guluronique (GulA) varie d'une espèce à l'autre. L'acide alginique comporte une fraction riche en ManA appelée bloc M, une fraction riche en GulA appelée bloc G, et une fraction où les deux unités d'acides uroniques sont liées alternativement entre elles, appelée bloc MG ou GM. Selon la provenance de l'alginate, les molécules peuvent être composées de trois types de blocs : polymannuronate (MM), polyguluronate (GG) ou les deux monomères (MG).

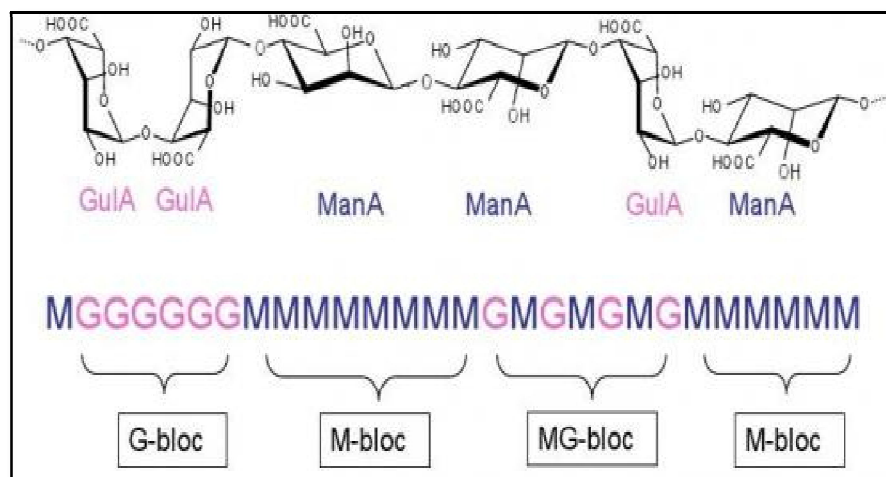


Figure I.10 : Présentation d'une structure d'alginate [33].

I.1.3.5. Propriétés :

❖ Propriétés Physiques :

➤ Solubilité et viscosité :

L'acide alginique pur est insoluble dans l'eau. Sa solubilité ou non dans l'eau dépend du type de sels qui lui sont associés. Les sels de sodium, d'ammonium, de potassium et d'autres métaux alcalins se dissolvent parfaitement en solution aqueuse, en donnant des solutions à haute viscosité. Les sels de cations polyvalents, tel le Ca^{2+} sont insolubles en solution aqueuse, à l'exception de celui de Mg^{2+} [34].

➤ **Stabilité :**

L'alginate de sodium sec, en poudre et pur peut avoir une stabilité de plusieurs mois et peut être stocké dans un endroit sec et frais loin de toute lumière du soleil. A basse température, l'alginate de sodium peut être gardé pendant plusieurs années sans réduction significative de son poids moléculaire. En revanche, l'acide alginique sec a une stabilité très limitée aux températures ordinaires dues à la dégradation intramoléculaire [35,36].

❖ **Propriétés Chimiques :**

Comme tous les polymères, il est caractérisé par différents paramètres tels que les masses molaires moyennes en poids (M_w) et les masses molaires moyennes en nombre (M_n), d'autres facteurs sont propres à l'alginate donc utiles pour l'appréciation de ses propriétés.

I.1.3.6. Domaines d'application :

❖ **Pharmaceutique :**

- Les propriétés émulsifiantes d'alginate, le font également participer à la fabrication de produits cosmétiques : crèmes, savon, shampoing...
- Il aide à épaissir les crèmes pour la peau et joue un rôle clé pour la prévention des brûlures d'estomac et dans les additifs dentaires [37], pansements, compresses, biomatériaux et implants.

❖ **Alimentaire :**

- Un additif largement utilisé pour gélifier, épaissir et stabiliser.
- Offre une solubilité à froid et une stabilité à chaud pour les crèmes préparées.
- Sert à la fabrication des sauces, sirops, de conserves de viandes et des pâtes de fruits.

❖ **Application dans les techniques de moulage :**

- Grace à ses caractéristiques utilisées dans l'art dentaire pour la prise d'empreintes ont fait de l'alginate un matériau de moulage, à la fois d'une grande souplesse, facile à utiliser et particulièrement efficace et performant.

❖ **Textile :**

- Il renforce la brillance, la netteté des dessins et la pureté des couleurs.

Autres utilisations : incorporation dans le latex, les peintures, les plâtres de moulure, les céramiques, les colles, les résines, les mines de crayon, certains produits horticoles, certaines bombes aérosols, traitements des eaux de surface: élimination des matières en suspension (coloration, turbidité).

I.2. Les argiles :

I.2.1. Définition :

Le terme argile vient du mot grec « argilos », dont la racine Argos signifie blanc, ce sont des aluminosilicates dont la structure est formée d'un empilement de feuillets [38].

Elles sont des roches sédimentaires de la couche superficielle de l'écorce terrestre, obtenus par dégradation physique (gel, cristallisation de sels...) et altération par l'hydrolyse des minéraux des roches éruptives et magmatiques (granites et basaltes) sous l'action physique et chimique des eaux de surface [39].

I.2.2. Minéralogie des argiles :

Les argiles appartiennent à la famille des phyllosilicates à structure en feuillets très étendus. Ces feuillets sont formés par la juxtaposition des couches structurales [40]. Leur structure est composée de deux unités :

- La couche tétraédrique ;
- La couche octaédrique.

Les différents groupes de minéraux argileux se différencient par l'arrangement de ces deux couches [41]. Les couches structurales sont à leur tour formées d'unités structurales de base, par empilement d'ions d'oxygènes et/ou d'hydroxyles en disposition hexagonale ou compacte. Les particules argileuses ont un diamètre inférieur à $2\mu\text{m}$.

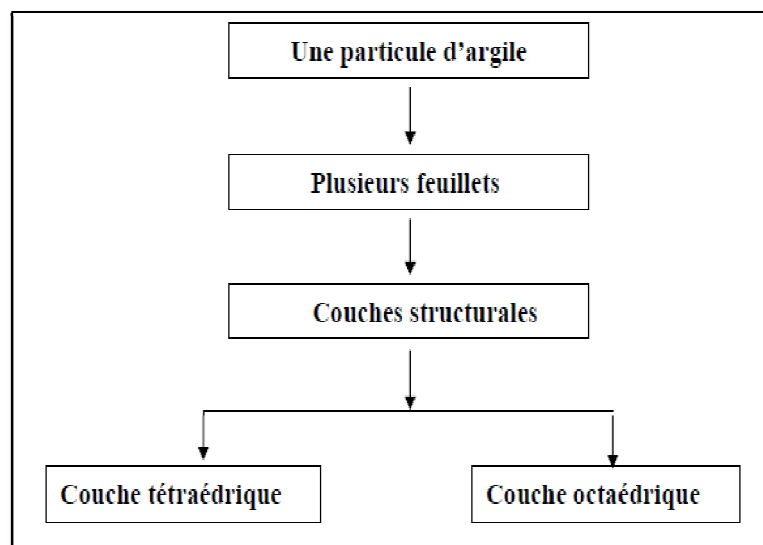


Figure I.11 : Représentation de la structure minéralogique d'une particule argileuse [39].

I.2.3.Organisation structurale :

I.2.3.1.Phyllosilicates :

Les minéraux argileux sont principalement des phyllosilicates, c'est-à-dire qu'ils sont constitués par un empilement de feuillets. La (**Figure I.12**) explicite la terminologie utilisée pour définir la structure des phyllosilicates. On distingue quatre niveaux d'organisation :

- Les plans sont constitués par les atomes.
- Les feuillets, tétraédriques ou octaédriques, sont formés par une combinaison de plans
- Les couches correspondent à des combinaisons de feuillets.
- Le cristal résulte de l'empilement de plusieurs couches [40].

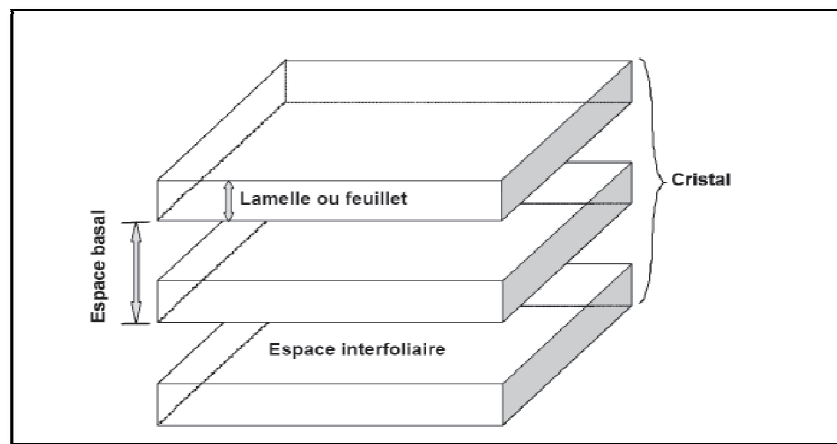


Figure I.12 : Structure générale des phyllosilicates [42].

I.2.3.2.Eléments structuraux :

On distingue 3 niveaux d'organisation :

➤ **Le feuillet :**

Constitue le motif de base des matériaux argileux, est formé par l'empilement des couches une ou deux de tétraèdres de silice et une d'octaèdres d'aluminium (**Figure I.13**). Dont la cohésion est assurée grâce aux interactions électromagnétiques entre les différents ions qui le composent. La formule générale des tétraèdres est T_2O_5 , Où T est principalement Si^{4+} Mais Al^{3+} fréquemment (et Fe^{3+} moins fréquemment) les substitue. Les cations les plus fréquents sont Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ , Li^+ .

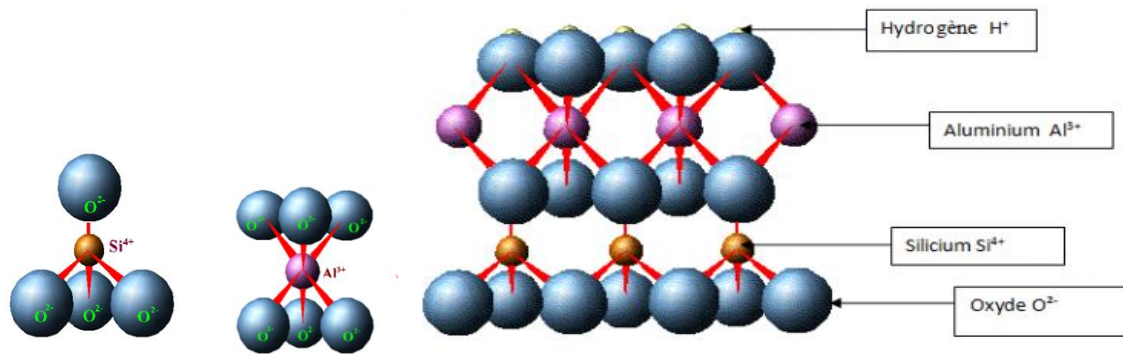


Figure I.13: Structure générale des feuillets [42].

Chaque tétraèdre se compose d'un cation Si^{4+} entouré de quatre anions O^{2-} et lié à des tétraèdres adjacents en partageant trois sommets pour former réseau hexagonal bidimensionnelle infinie qui forme la base de la couche.

Dans la feuille octaédrique (**Figure I.14**), les cations sont entourés de six groupements hydroxyle OH. Les liaisons entre chaque octaèdre aux octaèdres voisins sont réalisées en partageant les bords [43].

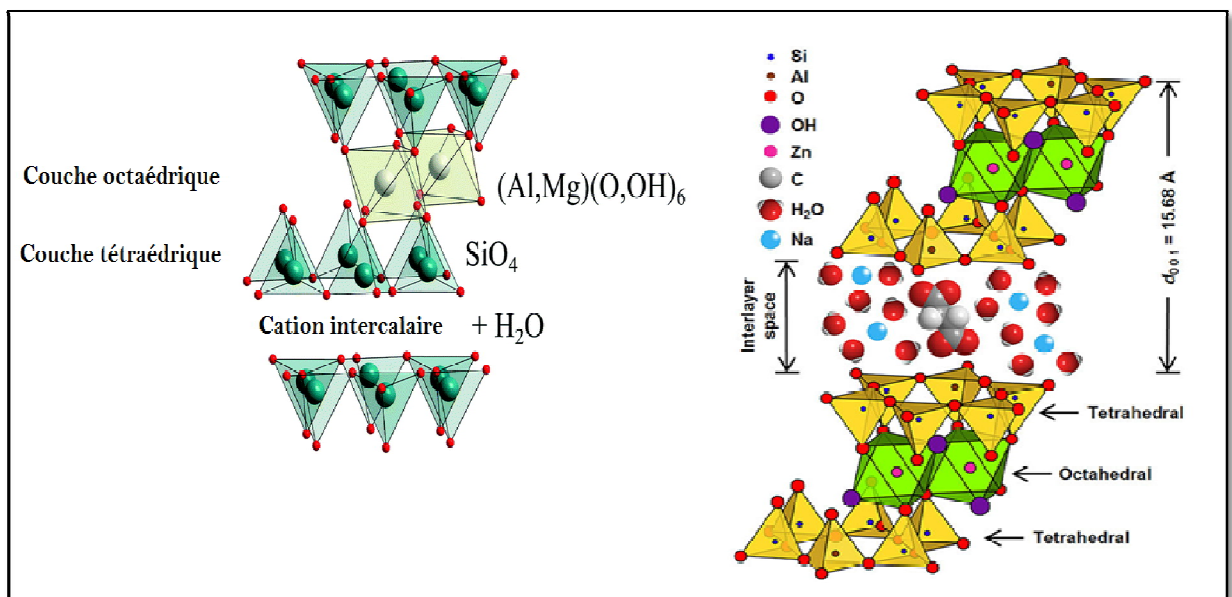


Figure I.14: Assemblages de couches tétraédriques et octaédriques : le feuillet argileux [43].

➤ La particule :

La seconde unité est la particule qui résulte de l'empilement de feuillets. Elle constitue le premier niveau d'organisation. Elle est constituée de l'association régulière de cinq à dix feuillets, maintenus par les forces électrostatiques attractives entre les ions interfoliaires. Elle fait généralement 8 à 10 nanomètres d'épaisseur.

Selon la composition des feuillets et la nature de l'ion compensateur, la force de cohésion entre feuillets varie ainsi que l'ordre au sein de l'empilement. Les forces de cohésion entre feuillets sont plus faibles que celles existant au sein même du feuillet (**Figure I.15**). Le nombre de feuillets par particule ainsi que les distributions de distances séparant les feuillets dépendent à la fois de la nature des ions [44].

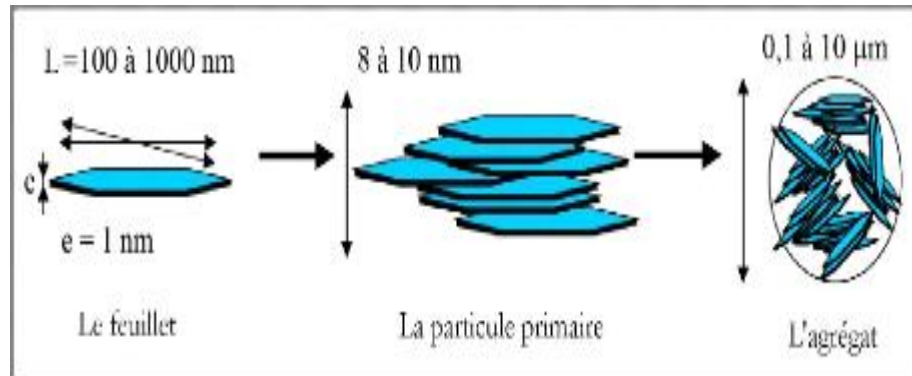


Figure I.15: Structure multi-échelle de la montmorillonite [45].

La structure de la particule observée dans un plan perpendiculaire au plan des feuillets peut se présenter suivant trois grands types d'empilement (**Figure I.16**) :

- i. Empilement ordonné où les feuillets sont empilés les uns sur les autres dans un ordre parfait.
- ii. Empilement semi-ordonné (ou désordre translationnel) : Dans ce cas, les feuillets successifs présentent des translations "semi-définies". Ils sont séparés par quelques molécules d'eau, l'épaisseur de la particule est variable et dépend du degré d'hydratation. Ils peuvent glisser latéralement les uns sur les autres.
- iii. Empilement désordonné (ou désordre turbostratique) : Dans ce cas, des feuillets successifs présentent des translations et/ou des rotations quelconques dans tout l'édifice. Les feuillets sont séparés par un film d'eau permettant une libre rotation autour d'un axe perpendiculaire au plan de la particule [45].

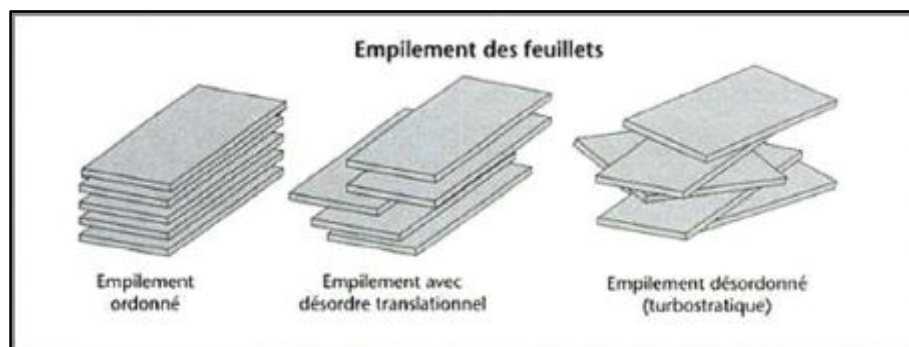


Figure I.16: Les différents types d'empilement dans les argiles [45].

➤ **L'agrégat :**

C'est un groupement désordonné de particules primaires dont l'arrangement est gouverné par le type de forces résultant des interactions entre particules (et du degré de compaction). La forme et les dimensions peuvent être variées. En effet, chaque niveau d'organisation structurale est caractérisé par des énergies de liaisons différentes qui lui confèrent des propriétés physiques particulières.

Lorsque les forces répulsives sont dominantes, les particules s'orientent parallèlement et la structure est dite dispersée. Ces particules s'assemblent au sein d'agrégats, plus au moins denses selon la texture et le nombre des particules, ainsi que les distances entre celles-ci [46].

Il existe plusieurs modes d'associations : bord à bord et face à face (**Figure I.17**).

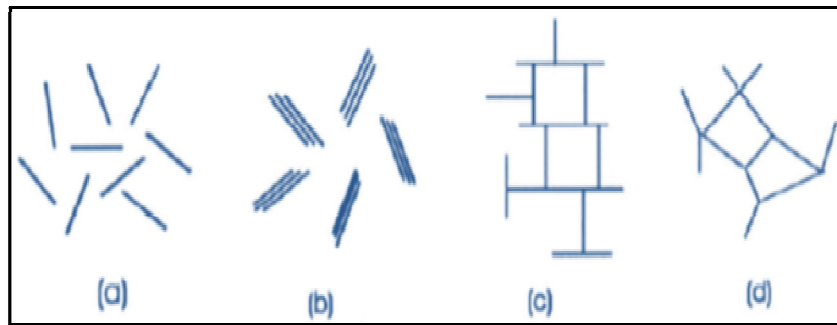


Figure I.17 : Modes d'associations supposés des feuillets de montmorillonite en suspension selon la théorie de Van Olphen(1964) : (a) dispersion, (b) agrégation face- face, (c) association bord-face, (d) association bord-bord [46].

I.2.4. Classification :

I.2.4.1. Type de feuillet :

Il existe différentes classifications des argiles. La plus classique est basée sur l'épaisseur et la structure du feuillet. On distingue ainsi quatre groupes [47] :

➤ **Minéraux à 7 Å :**

Le feuillet est constitué d'une couche tétraédrique et d'une couche octaédrique. Il est qualifié de T:O ou de type 1:1. Son épaisseur est d'environ 7 Å.

➤ **Minéraux à 10 Å :**

Le feuillet est constitué de deux couches tétraédriques et d'une couche octaédrique. Il est qualifié de T:O:T ou de type 2:1. Son épaisseur est d'environ 10 Å.

➤ **Minéraux à 14 Å :**

Le feuillet est constitué par l'alternance de feuillets T:O:T et de couches octaédriques interfoliaires. Son épaisseur est d'environ 14 Å.

➤ **Minéraux Interstratifiés :**

L'épaisseur du feuillet est variable. Ces minéraux résultent du mélange régulier ou irrégulier d'argiles.

I.2.4.2. Propriétés d'échange d'ions :

➤ **Les argiles « cationiques » :**

Ce sont des minéraux très abondants dans l'environnement. Ils sont constitués de combinaison de feuillets octaédriques $\text{AlO}_2(\text{OH})_4$ ou $\text{AlO}_4(\text{OH})_2$ et tétraédriques $\text{Si}_2\text{O}_3(\text{OH})_2$. La charge de ces feuillets peut être modulée par le taux de substitution des cations dans les feuillets (octaédriques ou tétraédriques). L'électroneutralité du matériau est assurée par la présence de cations dans l'espace interfoliaire.

➤ **Les argiles « anioniques » :**

Ce sont des minéraux peu abondants dans la nature, mais ils sont néanmoins facilement synthétisables en laboratoire. Qui ont fait l'objet d'un vif intérêt depuis quelques années en raison de leurs propriétés électrochimiques ou d'échange anionique. La plupart des applications de ces matériaux sont dans le domaine de la catalyse hétérogène dû à la production. Ils sont constitués de feuillets octaédriques, dont la charge peut être modulée par la substitution de cations divalents par des cations trivalents. Ces hydroxydes doubles sont appelés « hydroxydes doubles lamellaires ». Le domaine interfoliaire comprend des espèces anionique s'accompagnées par des molécules d'eau [48].

I.2.5. Domaines d'application :

❖ **Pharmaceutique :**

- L'argile constitue la base des pansements gastriques (stomacaux et intestinaux).
- Grace aux propriétés absorbantes des argiles qui permettent la fabrication des médicaments à effets retardés.

❖ **Cosmétique :**

- Les smectites en particulier interviennent dans la fabrication des : savons, shampoing, pommades, crèmes dentifrices (remplacent la matière grasse).

❖ **Chimique :**

- Les argiles amorcent certaines réactions chimiques telles que le craquage des huiles minérales ou la polymérisation de certaines molécules organique.
- Grace aux capacités d'adsorption, les argiles employées pour filtrer les vins, bières.
- Clarifier les eaux souillées et dégraisser les laines par piégeage des impuretés.
- Source de silice et alumine.

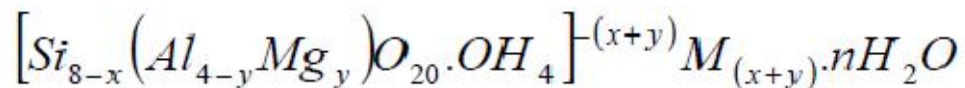
❖ **Autres utilisations :**

- Utilisées dans la construction des réfractaires, des isolants.
- Aussi dans l'industrie de caoutchouc et les papèteries [49].

I.3.Montmorillonite :**I.3.1.Définition :**

Parmi toutes les phyllosilicates existantes, la montmorillonite est l'une des plus répandue à la surface du globe et de ce fait également très utilisée. Elle fut découverte pour la première fois en 1847 près de Montmorillon, dans le département de la Vienne(France)[50].

La formule idéalisée d'une maille unitaire de la montmorillonite peut décrire: [51].



Le complexe entre crochets indique : la macro anion qui compose le feuillet.

M (x+y) : Est le cation échangeable dans l'espace interfoliaire.

y/8: Est la proportion d'atome de Si substitué par Al tétraédrique.

x/4: Est la proportion d'Al dans la couche octaédrique substitué par Mg.

La structure de la montmorillonite a été définitivement établie à partir des travaux de Hofmant. Endel et Wilm. Marchal, le feuillet représenté dans la (**Figure I.18**) est constitué de deux couches de tétraèdres centrées sur le silicium entre les quelles se trouve une couche octaédrique centrée sur l'aluminium. Deux couches sont séparées par l'espace interfoliaire dont l'épaisseur est de l'ordre de 14Å, épaisseur qui peut varier selon la teneur en eau (9.8Å pour une montmorillonite séchée à 110°C) [52].

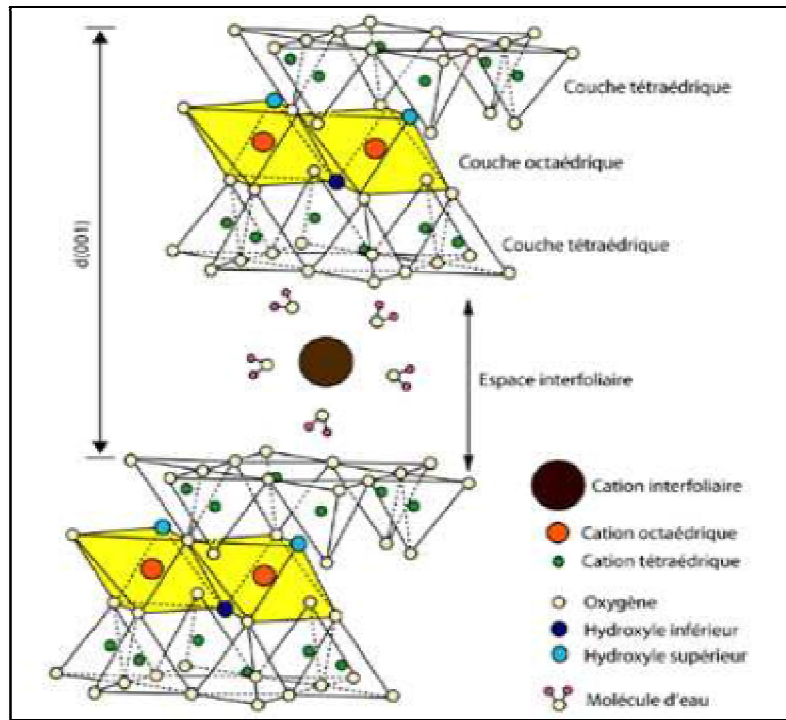


Figure I.18 : Représentation schématique de la structure d'une montmorillonite [53].

La montmorillonite est une argile blanche, généralement sa densité est égale à 2.04. Elle est partiellement soluble dans l'acide chlorhydrique mais totalement détruite par l'acide sulfurique. La propriété la plus importante est sa capacité d'échange de cations qui varie de 100 à 150 milliéquivalents pour 100g d'argile.

Différents auteurs ont mis en évidence trois niveaux d'organisation dans les systèmes argileux, particulièrement les montmorillonites.


I.3.2. Utilisations :

❖ **Domaine pharmaceutique :**

- La montmorillonite utilisée pour traiter la diarrhée, ballonnements et douleurs abdominales, aussi utilisé comme anti-acide (ex : BEDELIX, SMECTA).
- Aussi comme complément alimentaire pour femme enceinte et pour traiter les douleurs rhumatismales ou l'arthrite.

❖ **Traitement des eaux :**

La montmorillonite peut être utilisée comme adjuvant pour accélérer la floculation ou améliorer la consistance et la densité de flocons. Les eaux de faible turbidité sont difficiles à traiter par coagulation même quand les paramètres physicochimiques (pH, dosages, etc.) sont à des niveaux optimaux [54, 56].



Chapitre II : ***Encapsulation et vectorisation des médicaments***

Sommaire

- ◆ Encapsulation
- ◆ Pharmacocinétique
- ◆ Différentes voies d'administration d'un médicament
- ◆ Formes galéniques
- ◆ La libération des PAs.....
- ◆ Vectorisation des médicaments.....
- ◆ Génération de vecteurs de médicaments

Le but de ce chapitre est de donner un aperçu général sur la pharmacocinétique et des définitions de différentes formes galéniques, types de libération, et des notions de systèmes de vectorisations des médicaments.

II.1.Encapsulation :

II.1.1.Définition :

Généralement, l'encapsulation est définie comme un procédé physicochimique ou mécanique de piégeage d'un ou plusieurs objets au sein d'un matériau dans le but de les protéger de l'environnement extérieur, ou de maîtriser leur libération dans un environnement choisi.

L'élaboration de systèmes d'encapsulation permet de protéger les ingrédients actifs à la fois contre la dégradation physique (précipitation, cristallisation), la dégradation chimique (oxydation) induite par l'exposition à l'oxygène, la lumière, l'humidité, la température ou les changements de force ionique ou de contrôler leur libération dans des conditions souhaitées [57].

II.1.2.Technique de micro encapsulation par émulsion-évaporation de solvant :

La sélection de la méthode d'encapsulation par évaporation du solvant dépend de la nature hydrophile ou hydrophobe du médicament. Dans le cas des médicaments hydrophobes, la méthode utilisée fait appel à une émulsion type huile dans l'eau (H/E) ou O/W (oil/water).

Cette méthode est assez simple, elle consiste en :

- 1) La dissolution du médicament hydrophobe dans un solvant organique contenant un polymère ;
- 2) L'émulsification de la phase organique, appelée phase dispersée dans la phase aqueuse appelée la phase continue ;
- 3) L'extraction et l'évaporation du solvant de la phase dispersée à travers la phase continue accompagnée d'un changement d'état des gouttelettes de la phase dispersée en particules solides ;
- 4) La récupération et le séchage des microsphères pour éliminer le solvant résiduel.

Ce procédé est illustré dans la Figure II.1 ;

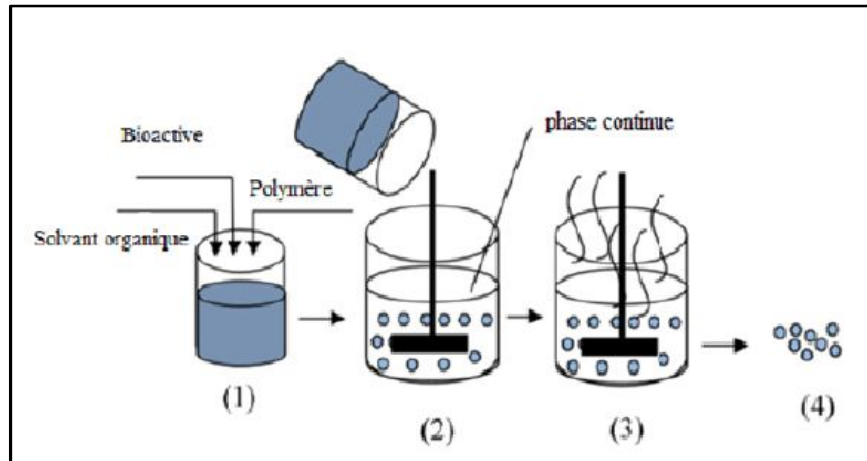


Figure II.1 : Principes de base de miroencapsulation par évaporation de solvant.

La méthode d'évaporation du solvant peut également être effectuée avec des émulsions multiples telles que l'eau dans l'huile dans l'eau (W / O / W), l'huile dans l'eau dans l'huile (O / W / O), l'eau dans l'huile dans l'huile (W / O / O) et peut également être de l'eau dans l'huile dans l'huile dans l'huile (W / O / O / O) [58].

II.1.3. Etapes de l'encapsulation :

D'une manière générale, l'encapsulation se réalise en trois grandes étapes : La première étape consiste à incorporer le principe actif dans le matériau d'encapsulation par dissolution ou dispersion (cas de liquide) ou par agglomération ou adsorption (cas de poudre). S'ensuit une étape de dispersion ou de pulvérisation des particules contenant le matériau d'encapsulation et le principe actif. Enfin, les microcapsules (microparticules) sont stabilisées par différents types de procédés : chimiques (polymérisation), physicochimiques (gélification), ou physiques (évaporation, solidification) [59].

II.1.4. Matériaux « encapsulant » :

➤ Minérales :

Les matrices minérales d'emploi assez rare, sont généralement constituées d'un excipient pulvérulent d'origine minérale en forte proportion,

➤ Polymériques :

Les matrices érodables polymériques sont en général composées de polymères de solubilité pH dépendante tels que les polymères gastro-résistants utilisés en enrobage par film. Ils permettent d'obtenir des matrices à érosion lente et peu sensibles aux variations de pH des liquides digestifs.

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 [60].

➤ **Polymères synthétiques :**

- Non-biodégradable
- Biodégradable

➤ **Matériaux naturels :**

De nombreux polymères d'origine biologique sont utilisés pour la microencapsulation : les polysaccharides, les protéines et lipides.

Cinq critères spécifiques aux biopolymères peuvent être recherchés pour la conception de microcapsules :

- Perméabilité aux gaz,
- Caractéristiques chimiques et fonctionnelles, émulsifiant naturel,
- Nombreuses possibilités de modification et de réticulation chimiques.

Selon l'utilisation souhaitée, chaque biopolymère, possédant des indications différentes, va posséder une indication précise.

Les principaux matériaux d'origine biologique utilisés pour la microencapsulation sont présentés dans le **tableau II.1**.

Tableau II.1 : Principaux matériaux, et procédés utilisables et quelques exemples de domaines d'application de la microencapsulation.

| Matériaux d'encapsulation | Procédés utilisables | Domaines d'application |
|---------------------------|---|--|
| Gélatine | Coacervation simple, ou complexe. | Aromes, parfum, pharmacie papeterie... |
| Alginate de sodium | Coacervation complexe, gélification des gouttes | Médecine, aromes, cosmétiques, parfum... |
| Chitosane | Coacervation complexe, gélification des gouttes, Nébulisation, Lit d'air fluidisé | Pharmacie (Libération gastrique). |
| Amidon | Nébulisation, Extrusion | Alimentaire. |

Exemples de matériaux encapsulés :

L'alginate a été utilisé en tant que polymère anionique lors de la préparation des microcapsules à cœur liquide par polymérisation multicouche en l'alternant avec des polymères cationiques d'origine naturelle (chitosane) ou synthétique (poly-L-lysine, polyornithine...) [61].

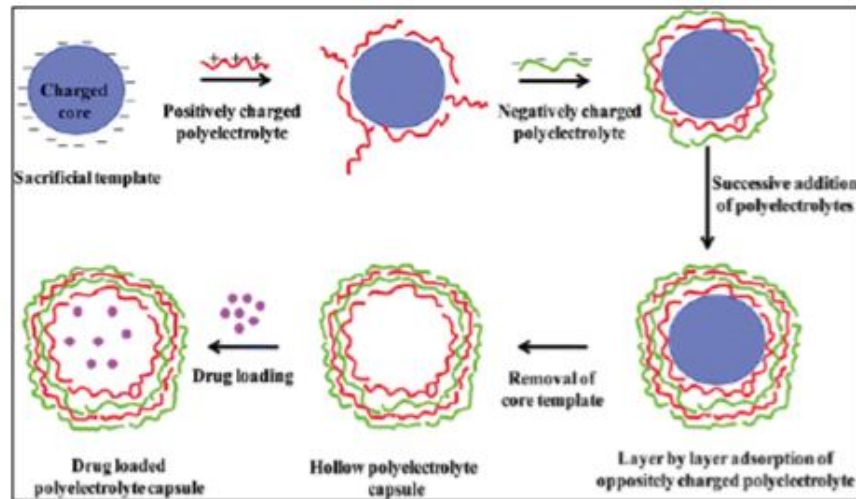


Figure II.2. : Schéma de la formulation de capsule par polymérisation multicouche.

Des couches successives sont déposées sur la surface d'un colloïde exposé alternativement à des polymères de charges opposés. La matrice de colloïde est ensuite dissoute pour former une capsule à cœur liquide.

Mélanges de biopolymères binaires de charges opposées :

Les mélanges de biopolymères sont généralement liés par des liaisons physiques, contrairement aux copolymères où les liaisons sont chimiques. L'association de deux biopolymères de charges opposées (l'un poly anionique et l'autre poly cationique) crée des complexes poly électrolytes (PEC) [62], telles complexe alginate/chitosane, deux polysaccharides qui possèdent des propriétés complémentaires.

Le premier dispose en effet de propriétés absorbantes, tandis que le second présente des résistances mécaniques, physico-chimiques et biochimiques intéressantes. En outre, ces deux polymères naturels sont déjà utilisés pour des applications biomédicales pour lesquelles ils ont déjà montré une bonne biocompatibilité. Leur caractère anionique (alginate) et cationique (chitosane) permet de les combiner sous forme de PEC via la formation d'un réseau physique assurant une bonne cohésion du matériau [63].

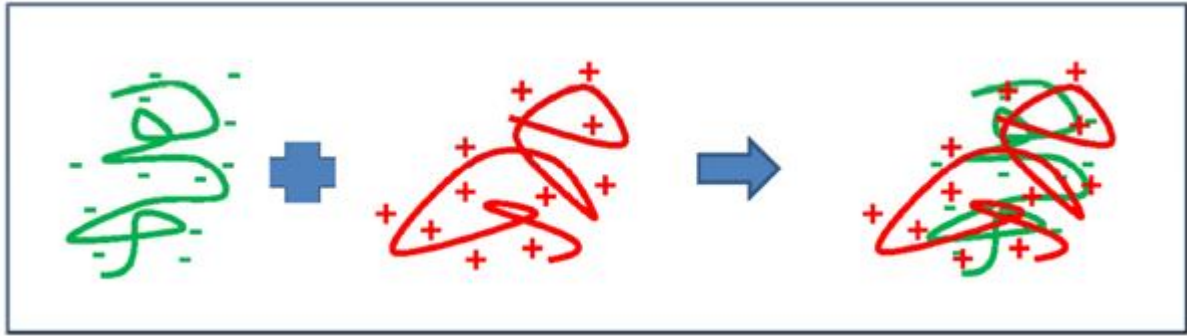


Figure II.3. : Schématisation de l'interaction entre polymères de charges opposés et formulation de complexe polyélectrolytes (PEC).

II.2.Pharmacocinétique :

II.2.1.Définition :

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme, depuis son absorption jusqu'à son élimination. Cette discipline permet de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées et de décrire leur évolution en fonction du temps.

II.2.2.Le circuit du médicament :

Le circuit de médicament dans l'organisme se décompose en quatre phases :

- Une phase de résorption ou d'absorption qui correspond au passage du médicament de son site d'administration vers la circulation systémique ;
- Une phase de distribution qui correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme ;
- Une phase de métabolisme qui correspond à la transformation du médicament par l'organisme
- Une phase d'élimination qui correspond aux processus d'élimination du médicament par l'organisme.

Certains auteurs élargissent le concept en incluant une phase de libération du principe actif depuis la forme galénique administrée, et une phase de réponse au principe actif. Le circuit se décompose alors en six phases : libération - absorption - distribution - métabolisme - élimination – réponse.

II.3.Voie d'administration :

Il dépend :

- De critères cliniques : urgence (voie IV, perlinguale, pulmonaire locale), pathologie chronique (voie orale), affection psychiatrique (injection IM de neuroleptique retard).
- De critères pharmacologiques : si le PA est détruit par les sucs digestifs ou non résorbé par le tractus digestif, on utilisera la voie parentérale...

II.3.1.Différentes voies d'administration :

➤ Voie générale :

Dans la voie générale ou voie systémique, le principe actif (PA) emprunte la circulation sanguine pour atteindre son site d'action. On distingue :

- Intraveineuse (IV), intramusculaire (IM).
- Sous-cutanée (SC), rectale.

➤ Voie locale :

- Cutanée, nasale et respiratoire.
- Oculaire, auriculaire [64].

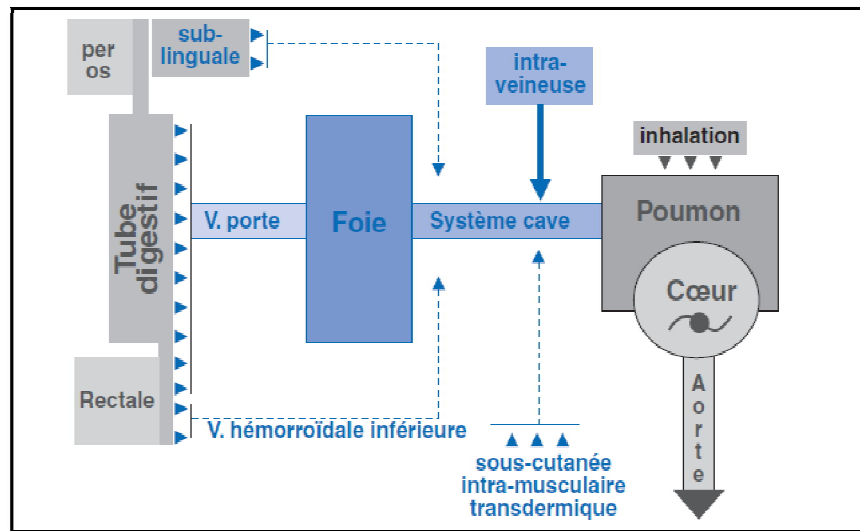


Figure II.4 : Différentes voies d'administration des médicaments [65].

II.4. Formes galéniques :

Un médicament est défini par sa formule galénique qui énumère en qualité et quantité les différents éléments qui y entrent dans sa composition. On distingue :

- Principe actif, qui est le support de l'activité thérapeutique.

- Les excipients ou adjuvants ou substances auxiliaires, dépourvus d'activité thérapeutique, qui sont destinés à faciliter la fabrication.

On trouve comme excipient : des liants ou émulsifiants, lubrifiants, délitants, gélifiants... des colorants : aspect et identification, des édulcorants et aromatisants : goût et acceptabilité, des conservateurs...

Tableau II.2 : Voies et formes d'administration.

| | |
|--|---|
| Voie orale | Solides : Comprimés, Gélules, Poudres... |
| | Liquides : Sirops, Ampoules, Suspensions et solutions buvables, Huiles |
| Voie parentérale IV, IM, SC | Solutions et suspensions injectables : <ul style="list-style-type: none"> • En ampoules • En flacons Implants, Préparations.. |
| Voie rectale | Suppositoires, Pommades rectales, Lavements |
| Voie ophtalmique | Collyres, Pommades ophtalmiques Solutés d'irrigation |
| Voie ORL | Collutoires, Aérosols Gouttes nasales |
| Voie cutanée | Pommades, Crèmes, Lotions... |
| Voie respiratoire | Inhalations, Aérosols |
| Voie transdermique | Patchs transdermiques |

II.5.La libération des PAs :

L'absorption des PAs est liée à sa forme galénique et la dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Ainsi la libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée.

La vitesse de libération du PA de la forme galénique peut être accélérée, retardée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents.

II.5.1.La libération immédiate :

Elle permet une absorption rapide du principe actif et ainsi un délai d'action réduit. Les formes galéniques utilisées sont des comprimés dispersibles, orodispersibles, effervescents et les lyophilisats oraux [66].

II.5.2.La libération accélérée :

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples.

Cette libération permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie), et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique.

II.5.3.La libération prolongée :

La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue.

Cette forme de libération présente :

- Réduction des prises journalières.
- Accroissement de confort de malade.
- Amélioration de l'observance du traitement.
- Diminution des effets secondaires.

II.5.4. La libération retardée :

La libération du PA est retardée dans le temps ou l'espace par rapport à la libération immédiate. Ces formes sont appelées « formes retard ».

Ces « formes retards » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que :

- Le pH.
- Les enzymes du haut tractus gastro-intestinal.
- Protéger les muqueuses intestinales du PA.

Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaire ou d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif.

II.5.5. La libération séquentielle :

La libération du PA est séquentielle ou répétée. Ces systèmes comprennent les comprimés multi-couches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multi-couches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des minigranules enrobés par exemple [67].

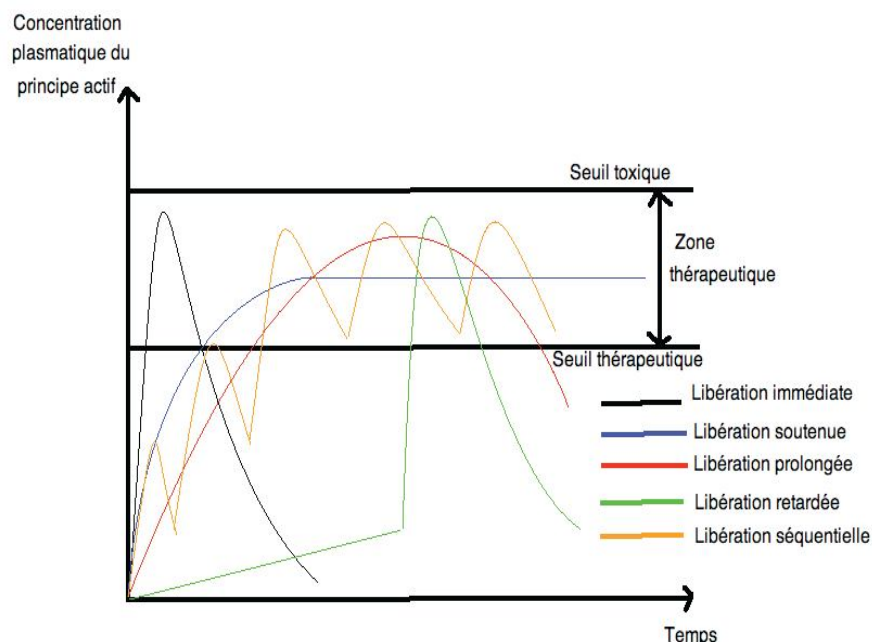


Figure II.5 : Les différents profils de libération des PAs.

II.6. Vectorisation des médicaments :

La vectorisation est une opération qui module, au sein de l'organisme, la distribution d'une substance médicamenteuse au moyen d'un système transporteur, appelé vecteur.

II.6.1. Définition :

La vectorisation consiste à administrer des médicaments directement au site malade afin d'éviter que ce médicament n'agisse sur toutes les cellules du corps humain.

Un vecteur est l'élément clé, il a pour :

- L'encapsulation des molécules actives sans altération des caractéristiques intrinsèques.
- Le transport de la molécule médicamenteuse et le ciblage de l'endroit où cette molécule ira se fixer, pour éviter la distribution du médicament vers des tissus où sa libération peut induire des effets secondaires toxiques.
- La libération contrôlée c'est-à-dire à un moment et à un endroit désiré.

II.6.2. Principaux vecteurs :

Afin d'améliorer le confort des malades ; plusieurs vecteurs de médicaments ont été élaborés avec plus ou moins de succès [68, 69].

Il existe 3 types de vecteurs : les liposomes, les nanoparticules et les vecteurs inorganiques.

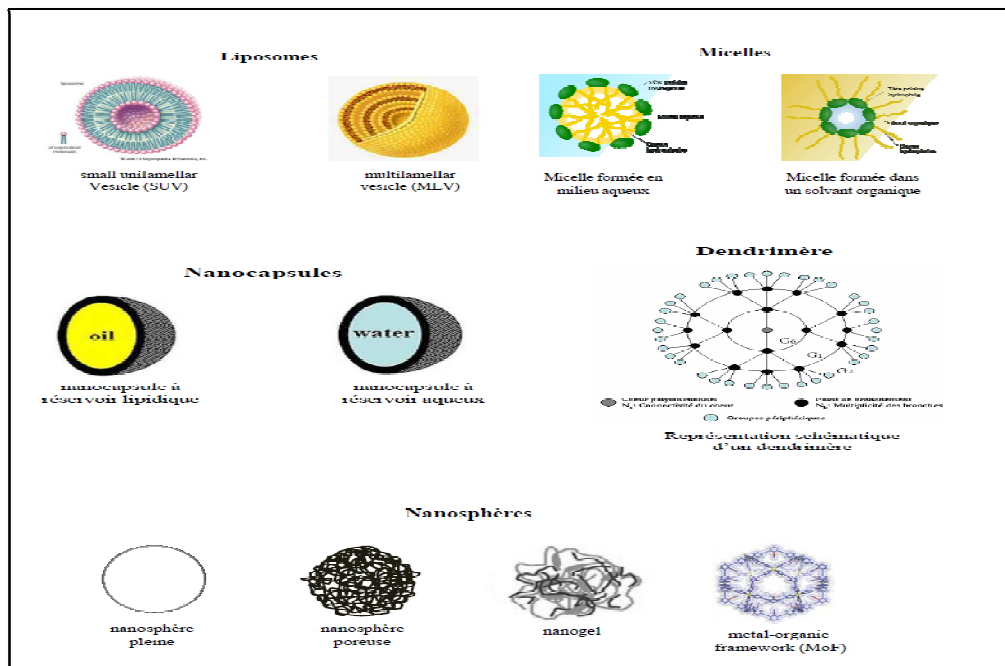


Figure II.6 : Les différents types de nanoparticules utilisées pour la vectorisation de principes actifs.

II.6.2.1.Liposomes :

II.6.2.1.1.Définition :

Les liposomes sont des systèmes lipidiques vésiculaires constitués d'une ou de plusieurs doubles couches concentriques de phospholipides (surtout du phosphatidylcholine) encapsulant un ou plusieurs compartiments aqueux. Des composants additionnels peuvent être utilisés tel que le cholestérol (jusqu'à 20 à 30%) [70].

L'adjonction de ce dernier stabilise le liposome et prolonge sa durée de vie *in vitro* [71, 72]. Un liposome est environ 70 fois plus petit qu'un globule rouge.

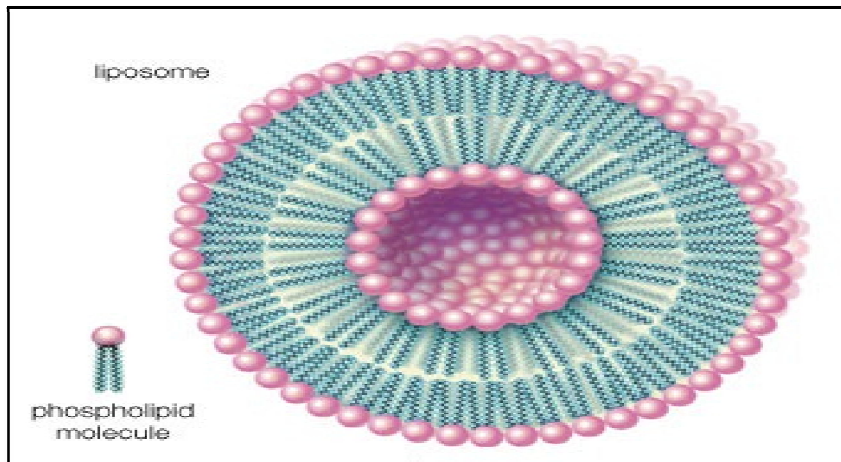


Figure II.7 : Structure de liposome [73].

II.6.2.1.2.Classification :

On les classe selon leur taille et le nombre de compartiments :

- Les liposomes multilamellaires ou MLV (multilamellar Vesicle) : formés par plusieurs bicouches lipidiques, dont le diamètre est supérieur à 0,5 μm
- Les petits liposomes unilamellaires ou SUV (small unilamellar Vesicle) : dont le diamètre varie de 20 à 100 nm.
- Les gros liposomes unilamellaires ou LUV (large unilamellar Vesicle) : présentant un diamètre supérieur à 100 nm.
- Les liposomes unilamellaires géants ou GUV (giant unilamellar Vesicle) : dont le diamètre est supérieur à 1 μm .
- Les liposomes multivésiculaires ou MVV (MultiVesicular Vesicles) : constitués de plusieurs vésicules et dont le diamètre est supérieur à 1 μm .

II.6.2.1.3.Synthèse :

Les liposomes sont préparés à partir de phospholipides. Il y a une organisation de ces phospholipides dans un état thermodynamiquement stable tel que les têtes polaires se regroupent entre elles et permettent l'établissement d'une bicouche. Cette bicouche peut être constituée d'un seul ou plusieurs types de phospholipides naturels ou de synthèse.

La façon la plus classique de préparer des liposomes est celle dite de l'hydratation d'un film lipidique. Ce film est souvent obtenu par évaporation d'un solvant organique dans lequel les lipides étaient dissous. L'hydratation de ce film conduit alors à une séparation de morceaux de bicouche. Ils ne se forment qu'à une température supérieure à celle de leur transition de phase, donc cette étape doit être faite à une température supérieure ou égale à la température de transition de phase (T_c).

Les morceaux forment ce que l'on appelle des MLV (multi lamellar vesicle) qui peuvent ensuite être transformés (calibrage à une certaine taille ou élimination de couches multiples) par une extrusion. Souvent les étapes supplémentaires ci-dessous sont accomplies pour obtenir des vésicules unilamellaires :

Ils sont soniqués à basse fréquence durant un temps court sous atmosphère d'azote ou d'argon. Ensuite, ils sont centrifugés pour séparer par le poids les MLV des SUV et des LUV. Puis des cycles de congélation et décongélation sont utilisés pour fragiliser la membrane et pour créer les liposomes unilamellaires. Finalement, les MLV résiduels et les LUV de trop grande taille peuvent être séparés par filtration avec un pore de 100 nm [74].

II.6.2.1.4.Avantages :

- **Protection du principe actif** : L'encapsulation permet la protection des substances contenues dans la membrane lipidique contre l'attaque de certaines enzymes mais aussi contre l'oxydation probable. De ce fait, le liposome aura une durée de vie plus importante et une fragilité moindre.
- **L'assimilation parfaite** : La similitude structurelle entre le liposome et la membrane cellulaire permet une assimilation parfaite par celle-ci, sans rejet ni lésion. Cette ressemblance parfaite permettra alors à la substance de se lier à la membrane cellulaire pour pénétrer au cœur de la cellule. De plus, le liposome a la facilité de se déformer et de passer dans des espaces intracellulaires sans dégradation.

- **La réduction des effets secondaires** : Les produits liposomés empêchent la toxicité des substances vis-à-vis du patient malade et dès lors une diminution considérable des effets secondaires pourra être remarquée [75].

II.6.2.2. Nanoparticules polymériques :

Les nanoparticules polymériques les plus courantes sont : les nanosphères, les nanocapsules, les dendrimères et les nanogels.

II.6.2.2.1. Les nanosphères :

Les nanosphères sont des nanoparticules polymériques colloïdales matricielles; c'est-à-dire dont la structure est entièrement solide. Elles peuvent être pleines ou poreuses. Les nanosphères pleines sont des structures nanométriques compactes, de formes généralement sphériques, synthétisées à base de polymères ou de copolymères. Parmi les plus connues, on trouve par exemple les nanoparticules de poly-(alkyl cyanoacrylate) (PACA) qui sont des particules biocompatibles et biodégradables [76].

Dans le cas d'une nanosphère pleine, la molécule à vectoriser peut être associée à la surface de la nanoparticule déjà formée, ou bien incorporée à l'intérieur de la structure polymérique pendant la fabrication de la nanoparticule.

Contrairement aux nanosphères pleines, les nanosphères poreuses ont une structure de mailles plus ou moins serrées dont l'architecture est formée d'une matrice polymérique. Dans ce cas, la molécule d'intérêt peut être insérée dans les structures poreuses, adsorbée en surface, ou bien associée chimiquement au polymère formant la matrice

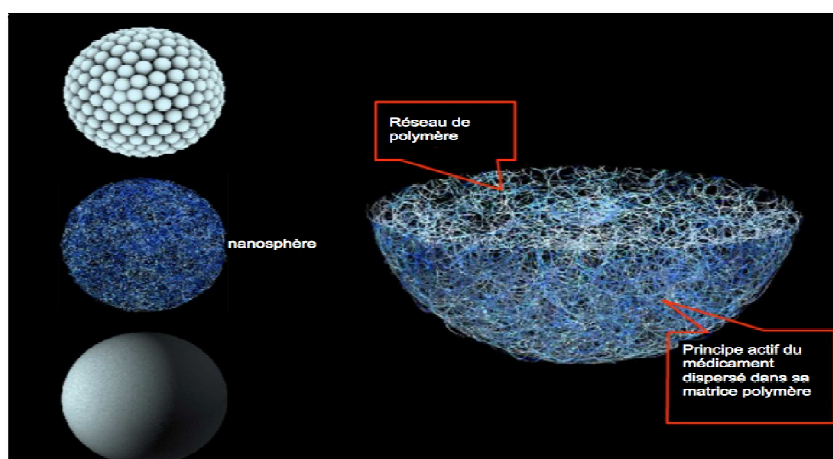


Figure II.8 : Structure de nanosphère [77].

II.6.2.2.2. Les dendrimères :

Les dendrimères sont une catégorie émergente de nanoparticules synthétisées pour la première fois au début des années 1980. Ces sont des macromolécules nanométriques formées de plusieurs séries de branchements organisés, reliés par un cœur moléculaire [78].

Ils sont des nanovecteurs très intéressants, peu polydispersés, dont le système de branchement permet de faire plusieurs types d'association chimique sur les différents groupes terminaux. Les molécules transportées sont insérées entre les branchements ou associées chimiquement à ceux-ci. Les propriétés des dendrimères dépendent de la nature chimique du cœur moléculaire et des branchements. Parmi les dendrimères les plus étudiés, on trouve les dendrimères poly-(amidoamine) (PAMAM), les poly-(propylène imine) (PPI) et les polyether-copolyester (PEPE) [79].

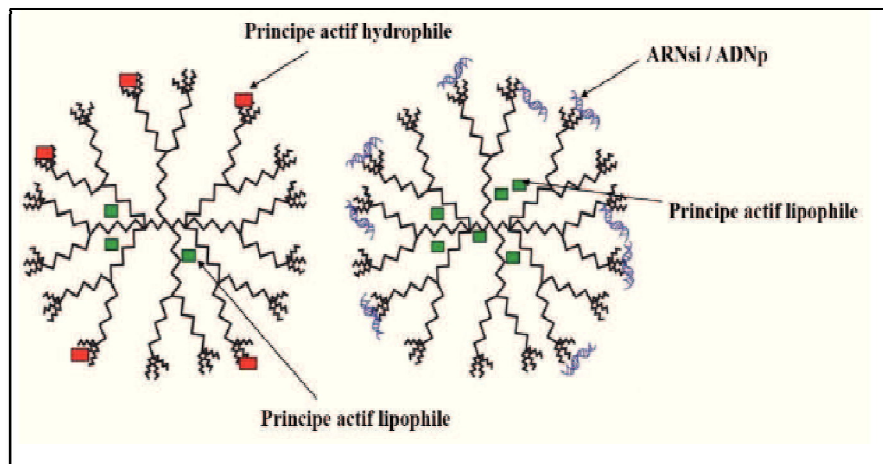


Figure II.9 : Représentation schématique de dendrimères utilisés pour la co-délivrance de principes actifs [80].

II.6.2.2.3. Les nanogels :

Grâce à leurs propriétés naturelles et à leur capacité à répondre à l'environnement qui les entoure, les hydrogels constituent des biomatériaux très utilisés et faisant l'objet de nombreuses études de la part des chercheurs et notamment des galénistes. En effet, il existe plusieurs domaines qui vouent un intérêt particulier à ces formes atypiques tels que la croissance cellulaire, l'ingénierie tissulaire ou la synthèse de nouvelles formes d'administration des médicaments [81].

Les nanogels sont formés par l'affaissement de molécules polymériques (composant les hydrogels) à l'état gonflé ; des différences de taille et de forme peuvent être obtenues selon les formulations et les méthodes de fabrication mises en application [82].

Les molécules thérapeutiques d'intérêt peuvent être incorporées dans ces NP ou adsorbées à la surface de celles-ci [82]. La compatibilité nanogel – PA est assurée par des liaisons faibles telles que les interactions électrostatiques, les liaisons hydrogène ou les interactions hydrophobes, ou par des liaisons covalentes formées à la surface du gel [83]. Les nanogels peuvent avoir des formulations diverses et variées qui dépendent de la finalité thérapeutique. L'utilisation des nanogels est intéressante pour l'administration de molécules telles que les protéines ou l'ADN qui se retrouvent piégées dans des réseaux polymériques et libérées au niveau cellulaire et à des concentrations contrôlées.

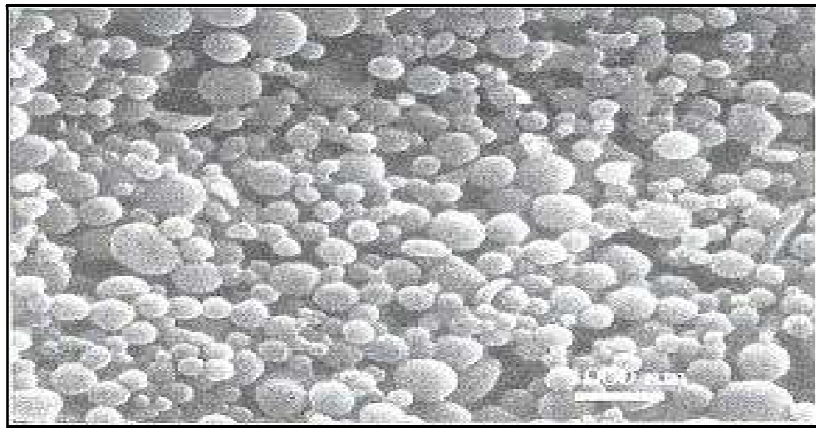


Figure II.10 : Photographie représentant des nanoparticules d'hydrogel [82].

II.6.2.2.4. Les nanocapsules :

Fonctionnent comme un réservoir. Elles sont constituées d'une mince paroi de polymère généralement biodégradable dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres, contenant le principe actif. Une nanocapsule varie entre 100 et 200 nanomètres. Mille fois plus fine qu'un cheveu humain, cette nanocapsule serait délivrée au patient en intraveineuse.

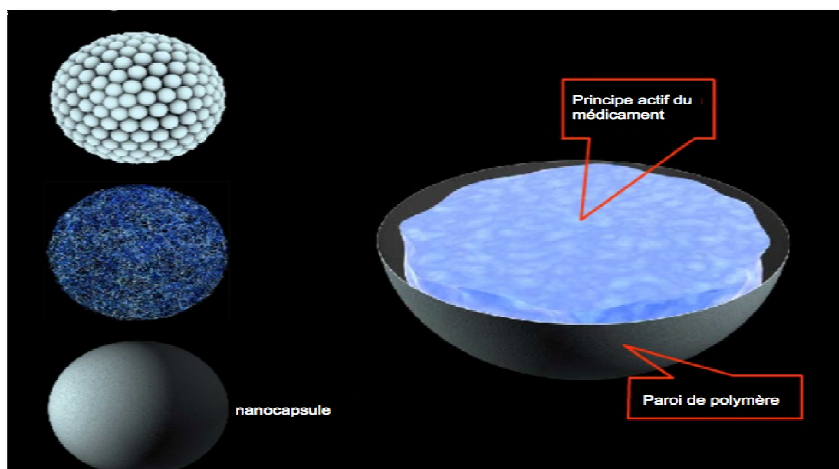


Figure II.11 : Structure de nanocapsule [77].

Une nanocapsule est une sorte de ballon qui contient un cœur aqueux dans lequel on va dissoudre le médicament. Lors de son arrivée dans la zone à traiter, la paroi qui entoure le cœur liquide se détruit et le libère dans l'organisme, les polymères utilisés sont :

- Polymères synthétiques biodégradables: Poly alkyl cyanoacrylate, Poly butyl cyanoacrylate.
- Polymères naturelles: Albumine, gélatine

Les caractéristiques physico-chimiques de nanocapsules présentent de nombreux avantages pour la vectorisation de divers principes actifs et leur relargage in vitro et in vivo.

D'une part, le cœur hydrophobe est un atout intéressant pour l'encapsulation de molécules thérapeutiques sachant que la majorité de ces médicaments est peu soluble dans l'eau. D'autre part, les chaînes PEG en surface confèrent à ces nano-objets des propriétés de furtivité leur permettant d'échapper à l'élimination rapide de la circulation sanguine et augmentent ainsi leur temps de demi-vie in vivo [84].

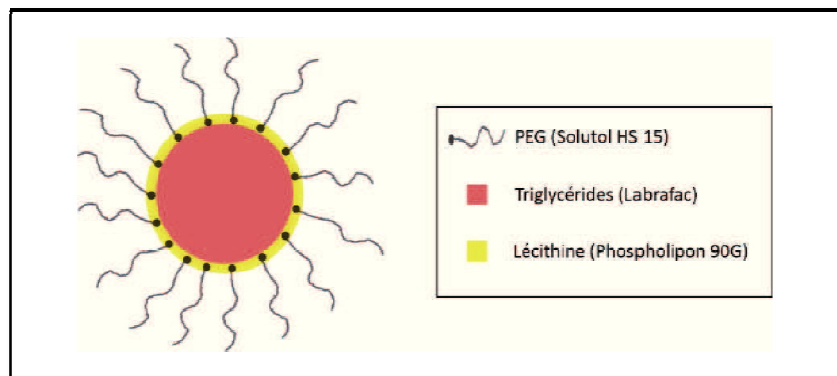


Figure II.12 : Représentation schématique des nanocapsules lipidiques.

II.6.2.3. Nanoparticules inorganiques :

D'autres nanoparticules de nature inorganiques ont été développées comme : les nanoparticules d'or, nanoparticules magnétiques et les nano cristaux semi-conducteurs.

II.6.2.3.1. Nanoparticules d'or :

Les nanoparticules d'or (« gold nanoshells » en anglais) sont des nanoparticules de silice recouvertes d'une fine couche d'or. L'or est un métal qui présente de nombreux avantages. Tout d'abord, l'or est le métal le plus électronégatif, il est aussi très inerte chimiquement, inaltérable, inoxydable et enfin biocompatible, ce qui fait de lui une matière noble, modelable à volonté et très résistante.

Le plus étonnant est qu'à l'échelle nanométrique, l'or perd sa couleur d'origine au profit du vert, du bleu ou du rouge, ce qui permet de répondre à une longueur d'onde spécifique de lumière [85].

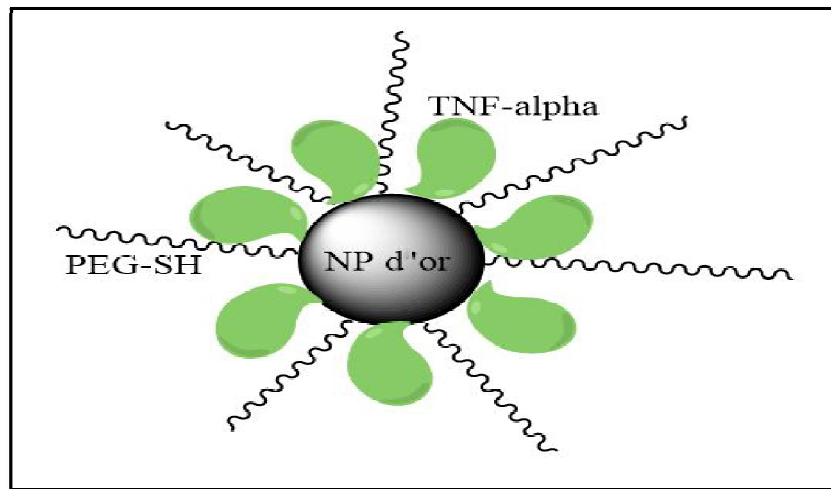


Figure II.13: Nanoparticules d'or fonctionnalisées par TNF-alpha et des molécules PEGylées [86].

II.6.2.3.2. Nanoparticules magnétiques :

Les nanoparticules magnétiques sont des nanoparticules, peu toxiques et biocompatibles (elles peuvent s'adapter aux conditions du corps humain), composées d'un cœur en fer dur et créées pour se fixer sélectivement sur une tumeur (en particulier sur des zones qui ont résisté à la radiothérapie). Leurs propriétés magnétiques sont d'une grande utilité. En effet, elles peuvent être utilisées comme agents contrastants en imagerie par résonance magnétique [85].

Elles sont généralement basées sur l'utilisation d'oxydes de fer super-paramagnétiques de quelques nanomètres de diamètre comme la maghémite (Fe_2O_4) ou la magnétite (Fe_3O_4). Malheureusement, ces nanoparticules seules présentent quelques limitations au niveau du contrôle des quantités de principe actif transporté ainsi que sa vitesse de libération. Il sera donc bénéfique de les encapsuler dans une matrice de silice, de polymère ou même de polysaccharide [87].

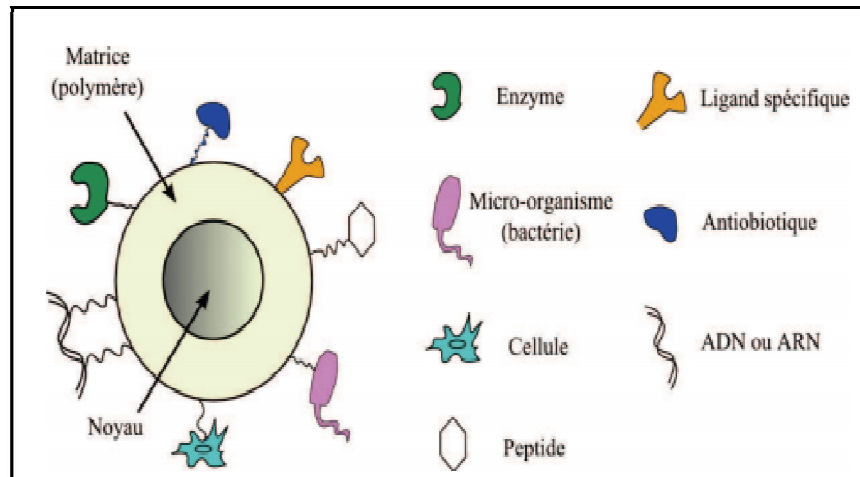


Figure II.14 : Nanoparticule magnétique avec son cœur (en magnétite par exemple), sa couche de polymère et quelques exemples de fonctionnalisation [88].

II.6.2.3.3. Nano cristaux semi-conducteurs :

Ils sont plus connus sous leur dénomination anglaise : Quantum dots (points quantiques). Composés d'un cœur cristallin semi-conducteur généralement recouvert d'une coque de sulfure de zinc, ils mesurent entre 2 et 10 nm de diamètre. Du fait de leur caractère fluorescent, ces assemblages artificiels d'atomes sont en train de révolutionner beaucoup de domaines, incluant la biologie, la médecine, l'informatique, la production d'électricité, mais surtout la nanoscopie. Cette dernière regroupe toutes les techniques de microscopie mais avec une résolution spatiale de l'ordre de quelques dizaines de nanomètres.

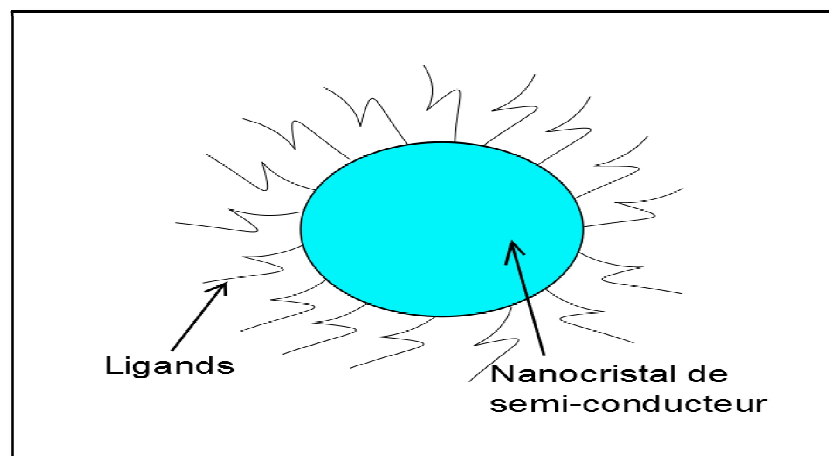


Figure II.15 : Schéma d'un nanocristal semi-conducteur avec ses ligands de surface.

Les nanotubes de carbone, outre leur utilisation dans l'industrie, peuvent également servir de nanovecteurs efficaces dans le domaine de la médecine. La structure des fullerènes

et des nanotubes de carbone présente un espace interne pouvant contenir de très nombreuses molécules de taille relativement importante.

Ainsi il a été imaginé d'utiliser les nanotubes comme des « boîtes » permettant d'assurer le transport de médicaments. Par ailleurs, sur sa structure externe peuvent être accrochées différentes molécules ou corps physiques qui interagiraient avec d'autres cellules comme, par exemple, des cellules malades. Ceci permet alors de transporter sur un lieu précis les produits contenus dans le nanotube, par inclusion moléculaire dans le nanotube.

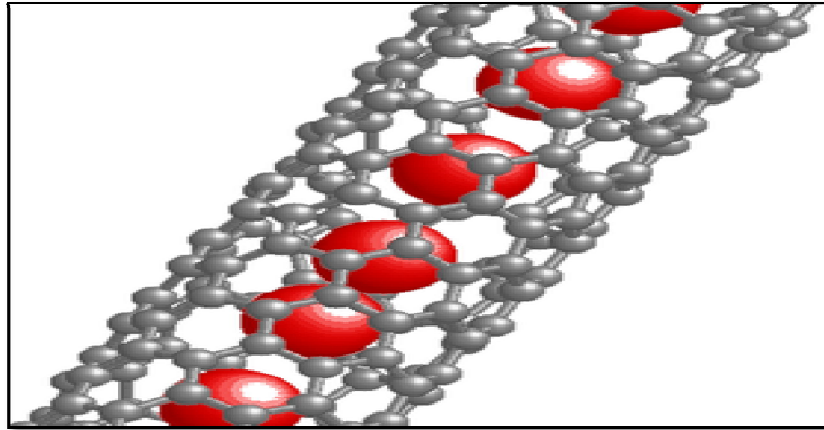


Figure II.16 : Nanotube de carbone [89].

II.7.Génération de vecteurs médicamenteux :

Aucun médicament ne peut exercer une activité thérapeutique si le vecteur qui le transporte n'est pas capable de franchir les barrières biologiques qui séparent le site d'administration du site d'action. Les barrières à traverser sont des systèmes très complexes faisant intervenir plusieurs éléments (épithélium, endothélium, membrane cellulaire) et plusieurs composantes (barrières mécaniques ou physico-chimiques et barrières enzymatiques).

Au fil du temps, de nombreuses recherches ont été dédiées à la vectorisation de principes actifs par, avec comme objectif principal le contrôle de tous les paramètres régissant le parcours d'un médicament de son adsorption jusqu'à sa cible. A ce titre, les vecteurs ont subi des modifications de propriétés de leurs surfaces, conduisant ainsi à trois générations de vecteurs.

II.7.1.Nanovecteurs de première génération :

Les nanovecteurs de première génération sont de véritables navettes pour les médicaments au niveau des tissus hépatiques. Ils permettent de traiter plus facilement les pathologies sévères du foie.

Dans la circulation sanguine, la surface des liposomes se couvre d'opsonines, anticorps reconnus par les macrophages, c'est-à-dire les cellules du système immunitaire dont le rôle est d'éliminer les éléments détectés comme étrangers à l'organisme. Arrivés dans le foie, les liposomes opsonisés sont donc détruits par les macrophages. Les molécules thérapeutiques, ainsi libérées, peuvent atteindre les cellules du foie.

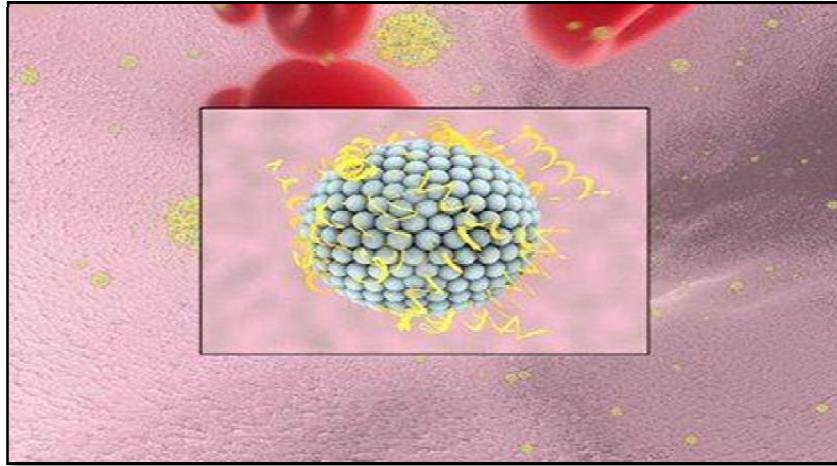


Figure II.17 : Phénomène d'opsonisation, où les opsonines sont ici représentées en jaune. Elles reconnaissent le liposome, et s'y fixent.

II.7.2. Nanovecteurs de deuxième génération :

Les nanovecteurs de 2^{ème} génération sont qualifiés de "vecteurs furtifs". En effet, sur les nanoparticules, on greffe du polyéthylène glycol, appelé PEG, qui est un polymère très hydrophile, ce qui limite leur opsonisation. On appelle alors ces vecteurs PEGylés. Lorsque les vecteurs sont injectés dans le sang, les opsonines ne s'accrochent plus sur la paroi de ces derniers. L'organisme ne les reconnaît donc plus comme étrangers et ils ne sont pas captés par les macrophages du foie. Cela prolonge notablement leur persistance dans le sang.

Au niveau des tumeurs, la paroi vasculaire est plus perméable, les nanovecteurs parviennent donc à se glisser à cet endroit. Le principe actif est libéré en passant par les pores du vecteur.

II.7.3. Nanovecteurs de troisième génération :

Les nanoparticules de 3^{ème} génération sont eux aussi recouverts de PEG, mais en plus des ligands sont fixés à la surface des vecteurs furtifs. Les ligands sont des molécules capables de reconnaître des marqueurs présents sur certaines cellules. Les nanoparticules sont alors attirées par une seule sorte de marqueur en fonction du ligand greffé.

Dans le cas des cancers, les cellules cibles malades sont porteuses du récepteur à l'acide folique. Sur les nanovecteurs va donc être greffé de l'acide folique et ils seront donc attirés par les cellules cancéreuses : cela s'appelle l'adressage moléculaire. En arrivant à proximité d'une tumeur, les nanovecteurs ornés d'acide folique se fixent sélectivement sur les cellules ciblées porteuses du récepteur à l'acide folique. Ils sont ensuite transportés à l'intérieur de la cellule par endocytose [90].

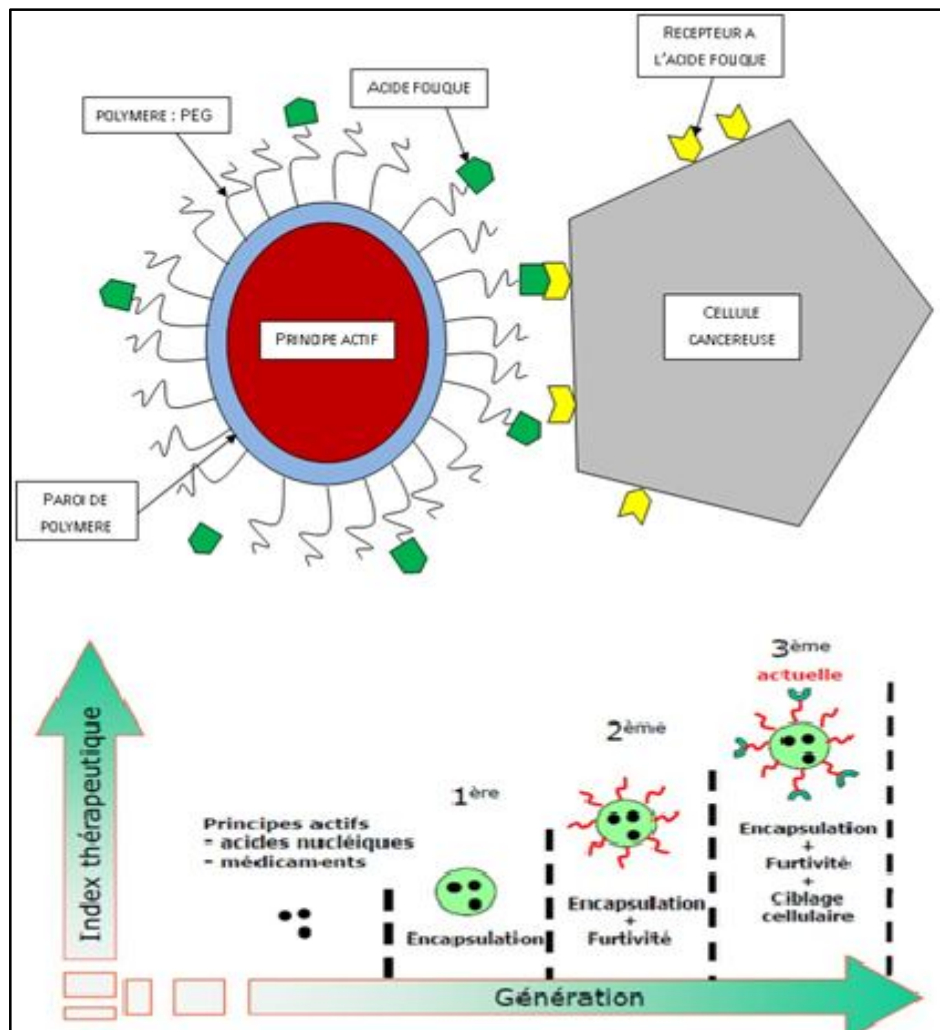


Figure II.18 : Schéma d'un nanovecteur de 3e génération ciblant une tumeur.



Chapitre III : *Partie expérimentale*

Sommaire

- ♦ Matériels et méthodes
- ♦ Cinétique et mécanismes de libération d'acide salicylique.....
- ♦ Interprétation des profils de dissolution

Enfin, la partie expérimentale qui représente l'essentiel de notre travail, les matériels et méthodes ainsi que les résultats expérimentaux concernant les manipulations effectuées.

III.1. Matériels et méthodes :

III.1.1. Matériels :

III.1.1.1. Appareillage :

- Balance analytique, de marque KERN.
- Bain-marie avec plateau d'agitation.
- Agitateur magnétique chauffant, de marque Ika, laboratechnik, modèle D79219.

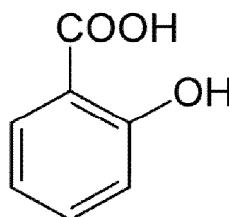
III.1.1.2. Méthodes d'identification :

- **Spectrométrie UV-Vis:** Les analyses en UV-Vis sont réalisées sur un appareil de type Shimadzu 1800 à doubles faisceaux.
- **Infrarouge :** Les analyses sont réalisées sur un appareil de type Perkin Elmer.
- **DRX :** Les analyses sont réalisées sur un appareil de type BURKER.

III.1.1.3. Produits et réactifs utilisés :

i. Acide salicylique :

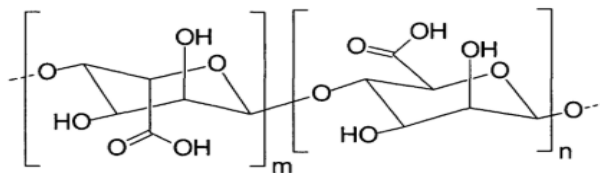
- **Structure d'acide salicylique**



- **Masse molaire :** 138,12 g/mole.
- **Température d'ébullition :** 211 °C à 20 Torr.
- **Température de fusion :** 158-161°C.
- **Solubilité :**
 - Eau : 2 g/l à 20°C, 22,1 g/l à 80°C.
 - Ethanol : 348,6 g/l.
 - Acétone : 369,3 g/l.
- **Apparence :** Poudre cristalline incolore ou cristaux en forme d'aiguille.
- **Longueur d'onde :** 230 nm.

ii. Alginate (acide alginique) :

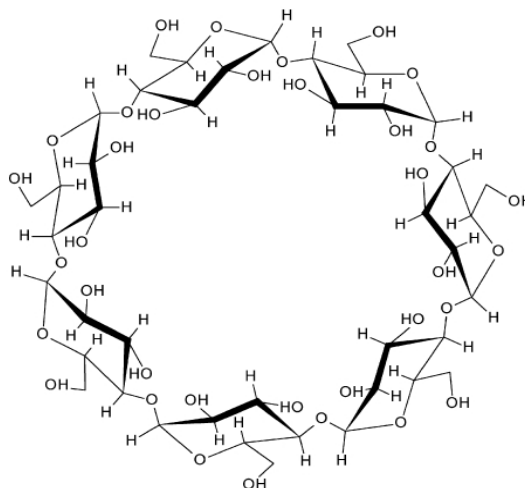
- **Structure d'Alginate**



- **Formule brute** : $(C_6H_8O_6)_n$.
- **Masse molaire** : 20000 à 240000 $g \cdot mole^{-1}$.
- **Masse volumique** : 1,601 $g \cdot cm^{-3}$.
- **Solubilité** : soluble dans les hydroxydes alcalins, pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%) et les autres solvants organiques.
- **Forme physique** : poudre fibreuse blanche à jaune pâle, sans goût, pratiquement inodore.

iii. Cyclodextrine :

- **Structure de cyclodextrine**



- **Masse moléculaire** : $M = 1135 \text{ g/mole}$.
- **Nombre d'unités de glucose** : 7.
- **Forme physique** : Poudre cristalline, hydrosoluble.
- **Point de fusion** : $106^\circ C$.
- **Solubilité dans l'eau (g/100ml, $25^\circ C$)** : 1,85.

iv. Montmorillonite :

- **Formule chimique :** $(\text{Na,Ca})_{0,3}(\text{Al,Mg})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2n\text{H}_2\text{O}$.
- **Système cristallin :** monoclinique.
- **Densité :** 1,5-2.
- **Surface externe :** $20\text{m}^2\text{-}90\text{m}^2/\text{g}$.
- **Surface interne :** $700\text{ m}^2\text{-}800\text{m}^2/\text{g}$.
- **Autres produits :**
 - Chlorure de potassium KCl [M=74,55g/mole] ; [Riedel-deHaën].
 - Acide chlorhydrique HCl [M=36,46g/mole] ; [Riedel-deHaën].
 - Chlorure de calcium CaCl_2 [M=110,98g/mole] ; [Sigma Aldrich].
 - Acide citrique $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ [M=192,43g/mole].
 - Acide acétique CH_3COOH [M=60,05 g/mole] ; [Sigma Aldrich].
 - Hydrogénophosphate de sodium Na_2HPO_4 [M=141,9588 g/mole] ; [Riedel-de Haën].

III.1.2.Méthodes :**III.1.2.1.Préparation des complexes biocomposites :**

Dans ce travail, une molécule a été sélectionnée : l'acide salicylique. Les propriétés médicales de l'acide salicylique sont connues depuis longtemps, en particulier pour son action contre la fièvre. On l'extrayait essentiellement du saule, salix en latin dont il tire son nom. Dans la lutte contre la fièvre, il est désormais supplanté par d'autres médicaments plus efficaces comme l'aspirine (qui en est un dérivé), ou le paracétamol. Il est désormais plus utilisé pour son action apaisante (analgésique) et on le retrouve dans de nombreux produits en dermatologie en complément d'un autre principe actif. Il est par exemple utilisé dans le traitement de l'acné, des verrues ou de l'hyperhidrose.

➤ Principe actif : Acide salicylique**III.1.2.1.1.Préparation du complexe AS/MMT/Alg :**

Nous avons solubilisé 1 g d'Alg dans 50 ml d'eau distillé et 1g de MMT dans 50 ml d'eau distillé. Les deux solutions sont agitées pendant 30 minutes, le temps nécessaire pour

qu'elle soit homogène, mélanger les deux solutions et les agiter pendant 2 heures ensuite on dissout ensuite 0,5 g de principe actif dans le mélange MMT/Alg on laisse sous agitation magnétique pendant 3 heures. Après, on verse le mélange obtenu AS/MMT/Alg à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans 50 ml de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue. Les billes du complexe ainsi obtenues sont filtrées et lavées avec l'eau distillée. (**Figure III.1**).

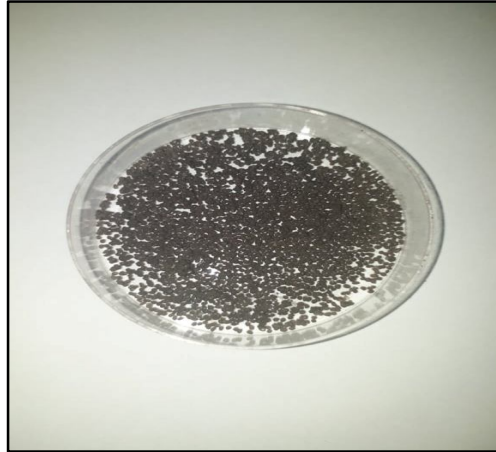


Figure III.1 : Billes du complexe AS/MMT/Alg.

III.1.2.1.2. Préparation du complexe AS/MMT :

Nous avons solubilisé 1g de MMT poudre dans 50 ml d'eau distillé. Cette suspension est agitée pendant 2 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,5g de AS dans 50 ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure.

La solution de principe actif est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 3 heures. Filtrer et laisser à l'air libre (**Figure III.2**).



Figure III.2 : Billes du complexe AS/MMT.

III.1.2.1.3. Préparation du complexe AS/Alg/CD :

Nous avons mélangés 0.5g d'AS avec 1 g de CaCl_2 dans 100 ml d'eau distillée. Cette solution est agitée jusqu'à dissolution. On prépare 1g d'alginate dans 50 ml d'eau distillée sous agitation on verse le mélange AS/ CaCl_2 gtte à gtte dans la solution d'alginate puis agiter 30 minutes. On prépare 1g de CD dans 50 ml d'eau distillée et agitée jusqu'à dissolution, puis verser le mélange AS/ CaCl_2 /Alg gtte à gtte dans la solution de CD (**Figure III.3**) .



Figure III.3 : Billes du complexe AS/Alg/CD.

III.1.2.1.4. Préparation du complexe AS/Alg :

Nous avons solubilisé 1 g d'Alg sous forme poudre dans 100 ml d'eau distillé. Cette suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène. On dissout ensuite 0,5 g de AS dans 50 ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution d'AS est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 3 heures.

Après, on verse le mélange obtenu AS/Alg à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans 100 ml de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue. Les billes de composite ainsi obtenues sont filtrées et lavées à l'eau distillée (L'opération de lavage est répétée 3 fois) puis séchées à l'air libre pendant 24 h (**Figure III.4**).

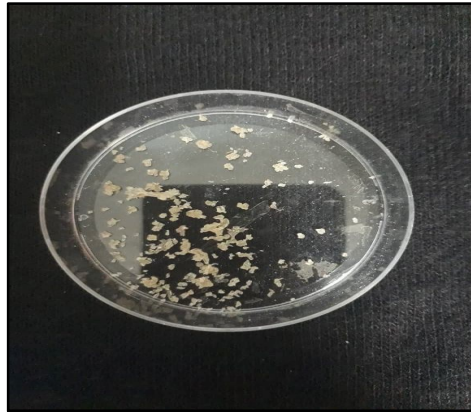


Figure III.4 : Billes du complexe AS/Alg.

III.2.Résultats et discussion :

III.2.1.Cinétique et mécanismes de libération d'acide salicylique :

L'étude cinétique des médicaments solides destinés à la voie orale, est fondée sur le principe de Wagner, qui montre que leur principe actif ne peut être absorbé et apparaître dans la circulation sanguine que s'il est dissout dans les liquides du tractus gastro-intestinal.

La connaissance de la cinétique de dissolution est donc indispensable pour évaluer sa capacité d'absorption, comme cela est démontré dans la représentation de Wagner [54].

La dissolution est une réaction hétérogène qui consiste en un transfert de matières d'un solide vers une phase liquide. L'essai de dissolution des principes actifs solides dans la majorité des pharmacopées, consiste à mesurer avec précision, dans des conditions standardisées en fonction du temps, la quantité de substance active libérée par la forme médicamenteuse, passant en solution après immersion dans un milieu liquide approprié.

L'ensemble des valeurs obtenues dans cet essai conduit à l'établissement d'une courbe de dissolution en portant en ordonnées les quantités dissoutes et en abscisse le temps.

Cet essai est d'autant plus intéressant dans le cadre d'une étude comparative entre plusieurs médicaments génériques, car il peut faire ressortir des différences significatives qui pourraient être la source de variabilité de biodisponibilité *in vivo*, donc de bio-inéquivalence.

➤ **Droite d'étalonnage :**

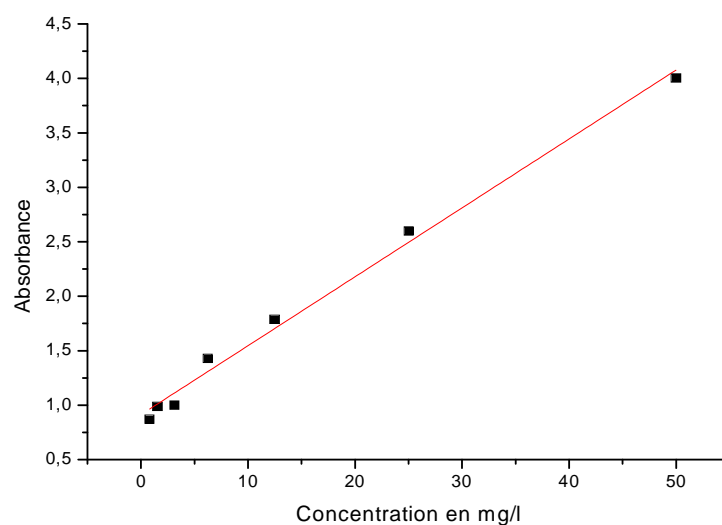


Figure III.1.5 : Droite d'étalonnage de l'A.S milieu acide

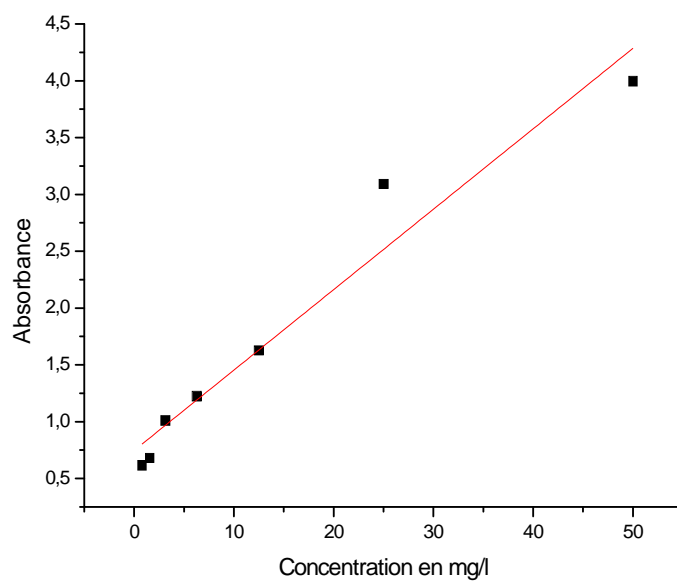


Figure III.1.6 : Droite d'étalonnage de l'A.S milieu basique.

▪ **Préparation de la solution mère :**

Dans une fiole de 100 ml, 0,05g d'acide salicylique est mis et complété jusqu'au trait de jauge avec la solution tampon de pH=1,2. La solution obtenue est maintenue à une température constante à 37°C.

▪ **Préparation des solutions diluées (solutions filles) :**

12,5 ml de la solution mère sont mis dans une fiole de 25 ml puis complétés jusqu'au trait de jauge avec la solution tampon. Cette dilution est répétée 6 fois.

Tableau III.1 : Les concentrations des solutions fille.

| solution | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 |
|----------|-----|------|-------|--------|--------|--------|
| C (mg/l) | 0,5 | 0,25 | 0,125 | 0,0625 | 0,0312 | 0,0156 |

- Le même protocole est utilisé pour préparer la solution mère et les solutions filles du milieu à pH=6,8.

➤ **Etude cinétique de la libération d'acide salicylique :**

La libération du principe actif s'effectue selon le protocole suivant :

Deux types de milieux de dissolution sont proposés pour bien simuler les conditions physiologiques. Nous avons utilisé un bain marie avec agitation et 4 fioles de 250 ml contiennent de la solution tampon avec une quantité précise de principe actif pour chaque une. La température à 37°C. La vitesse d'agitation est fixée à 100 tours/min. Les volumes prélevés varient de 10 ml. Le volume initial est réajusté avec la solution de pH correspondant et les prélevés sont pris en compte dans les calculs.

Pour chaque libération dans chacun des deux milieux, nous avons pris la moyenne de deux valeurs pour les gélules testées à la longueur d'onde égale à 230 nm (longueur d'onde d'acide salicylique).

On distingue deux milieux de dissolution :

- **Milieu de dissolution à pH=1,2:** Il est réalisé à partir de deux solutions mères dont les compositions sont les suivantes :
 - * Solution A: chlorure de potassium 0,2M soit 7,45g KCl /500ml de H₂O.
 - * Solution B: acide chlorhydrique 0,2M soit 3 ml HCl /500ml de H₂O.

Pour 100 ml de solution pH=1.2, on mélange 25 ml de A et 42,5 ml de B puis on complète avec de l'eau distillée.

- **Milieu de dissolution à pH=6,8:** Il est réalisé à partir de deux solutions :

* Solution C: acide citrique 0,5 M soit 105,06 g $C_6H_8O_7$ /litre de H_2O .

* Solution D: hydrogène phosphate disodique 0,5M soit 71,07 g de Na_2HPO_4 /litre de H_2O .

Pour 200 ml de solution pH=6.8, on mélange 9,10 ml de C et 61,80 ml de D puis on complète avec de l'eau distillée.

Les conditions de pH sont maintenues jusqu'à la fin du test de dissolution.

III.2.1.1. Interprétation des profils de dissolution :

L'étude des cinétiques de libération, est un phénomène important dans le domaine de libération des médicaments.

Les systèmes de libération de médicaments ont été développés dans le souci d'augmenter l'activité thérapeutique, de minimiser les effets secondaires négatifs, de maintenir la concentration du médicament pour une période assez longue et de réduire la fréquence d'administration du médicament. Durant les dernières années, le challenge le plus important dans le domaine de la libération des médicaments a été de désigner de nouveaux systèmes qui peuvent délivrer les médicaments par voie orale. Différents biomatériaux ont été adoptés pour la libération des médicaments à cause de leurs excellentes propriétés comme la biocompatibilité, la biodégradabilité et une longue période de conservation de médicament.

La libération in vitro du médicament à partir des différents matériaux est influencée par les conditions d'essai, tel que l'appareil, la vitesse d'agitation, le volume, la composition et la température du fluide de dissolution. Les profils de dissolution des molécules pharmaceutiques à partir des différents composites, sont représentés sur les **figures III.7 et III.8.**

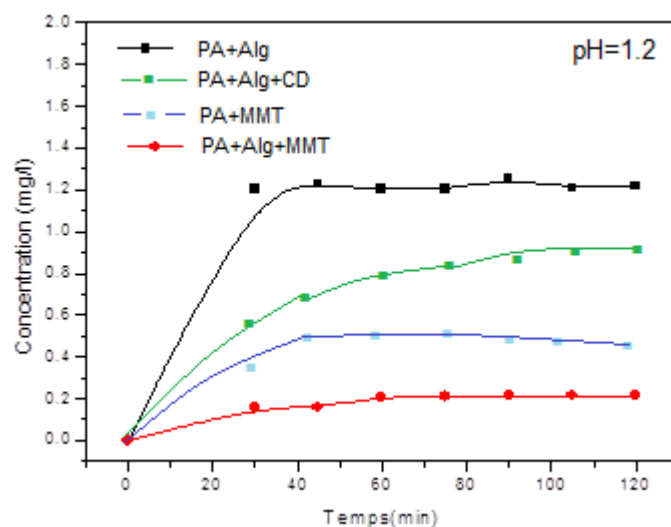


Figure III.7. : Profil de dissolution de l'AS à partir de différentes formulations au milieu acide.

Après avoir analysé les résultats de libération en milieu simulé gastrique, nous pouvons marquer :

En milieu acide, la quantité du AS totale égale à 1.2 mg/l, a été libéré au bout de 120 minutes à partir du composite (PA+Alginate), une quantité libérée de 0.8 mg/l, du AS, a été observée dans le cas du (PA+ Alg+CD).

Les profils de libération sont caractérisés par une phase de libération rapide suivie par une libération retardée. Produite principalement par la dissolution et la diffusion des molécules médicamenteuses situées à la surface des systèmes.

L'effet retard causé par les matrices (PA+ Alg+CD) dans la libération du PA est bien clair.

En ce qui concerne les enchantions (PA+MMT) et (PA+Alg+MMT) présente une dissolution très faible a été observée de 0.4 et 0.2 mg/l respectivement.

L'effet de la MMT sur la libération du PA à partir des composites. Cela peut être dû au fait que les molécules sont, non seulement intercalées dans l'espace inter lamellaire.

En milieu simulé intestinal, nous remarquons une libération du PA un peu plus rapide. Dès les premières minutes jusqu'à 60 minutes (PA+Alg).

D'autre part, l'effet du pH influant sur le comportement de libération. Ce qui est apparait pour formulations de la MMT+Alginate+Cs, elles présentent des taux de libération très faible,

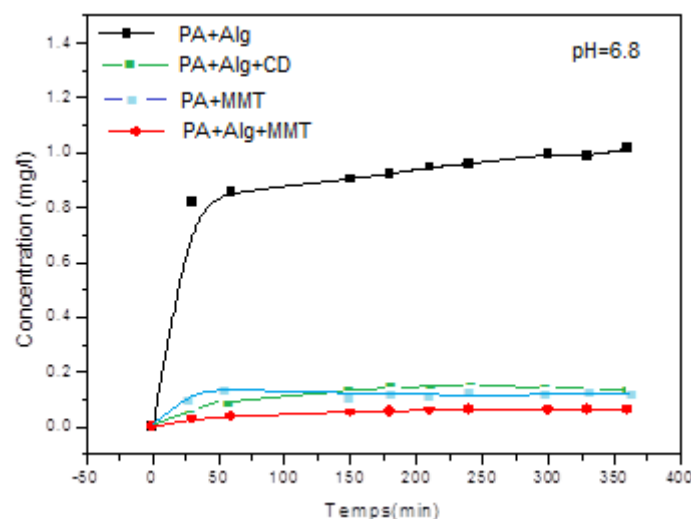


Figure III.8 : Profil de dissolution de l'AS à partir de différentes formulations au milieu basique.

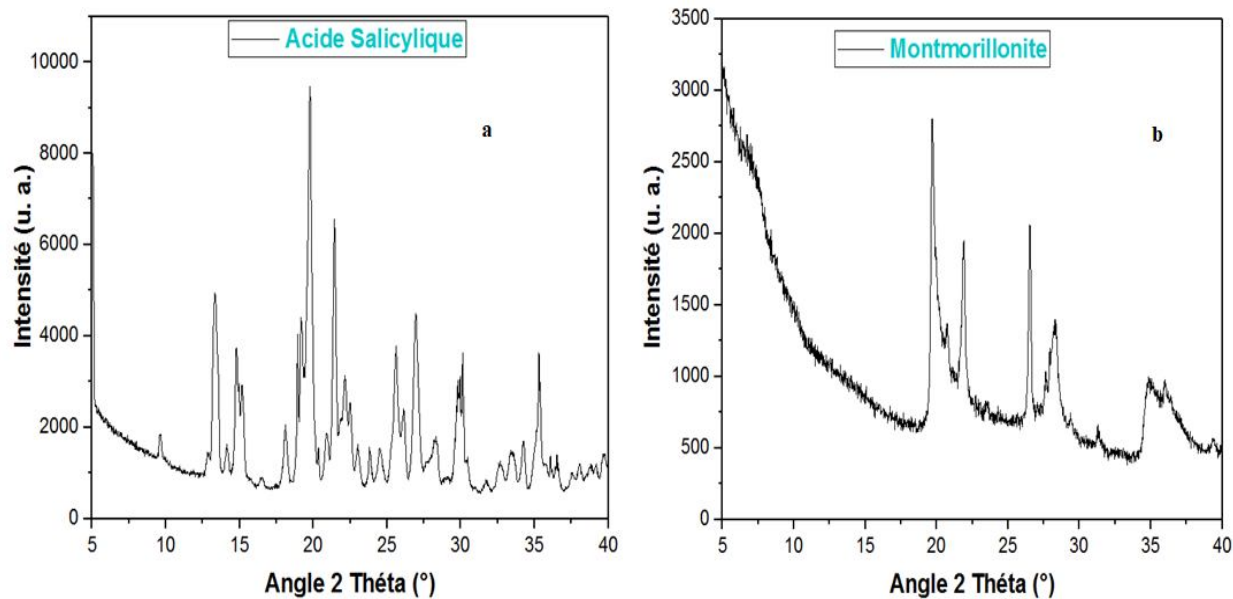
III.2.1.2. Interprétation des résultats de DRX :

Figure III.9 : Diffractogrammes de a) Acide salicylique et b) Montmorillonite.

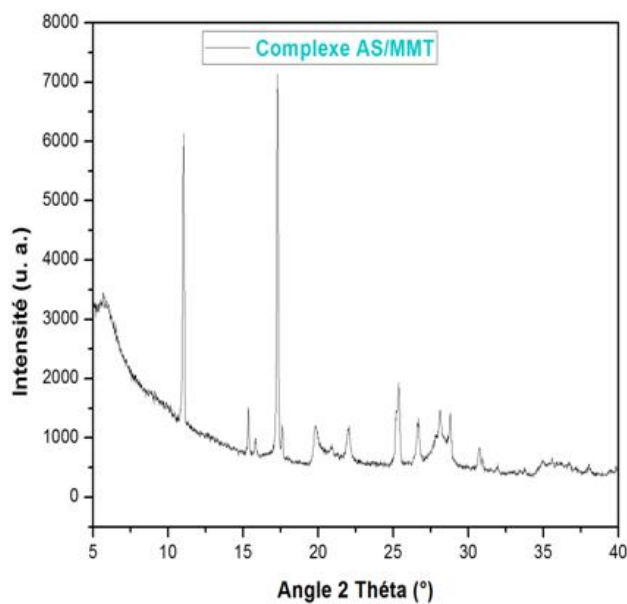


Figure III.10 : Diffractogramme de composite AS/MMT.

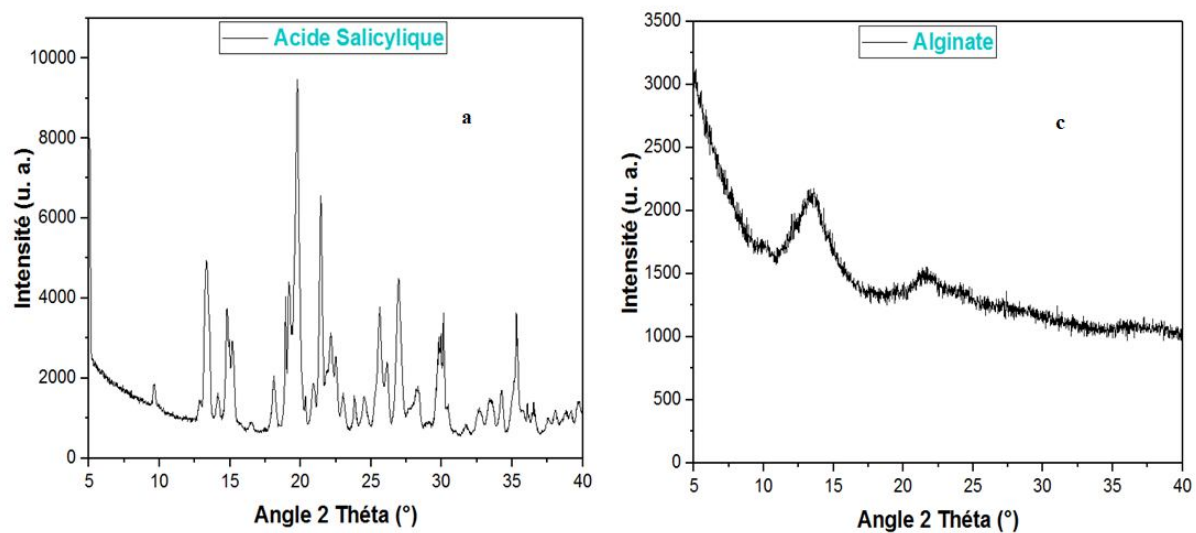


Figure III.11 : Diffractogrammes de a) Acide salicylique et c) Alginate.

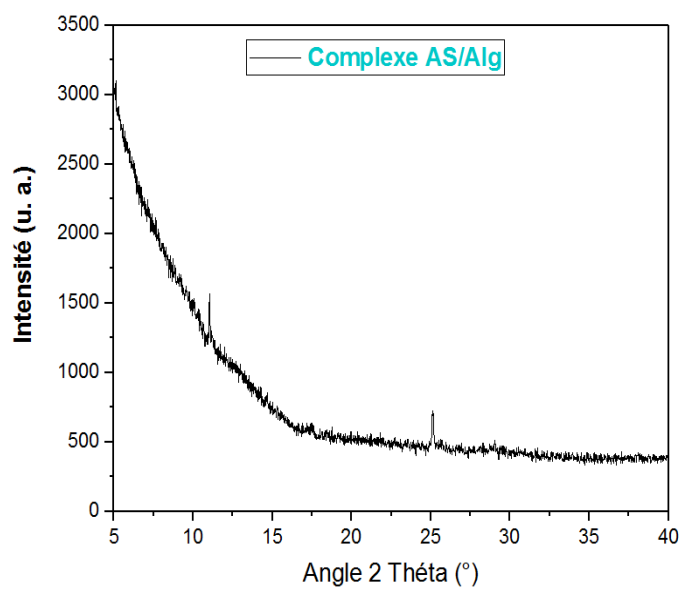


Figure III.12 : Diffractogramme de composite AS/Alg.

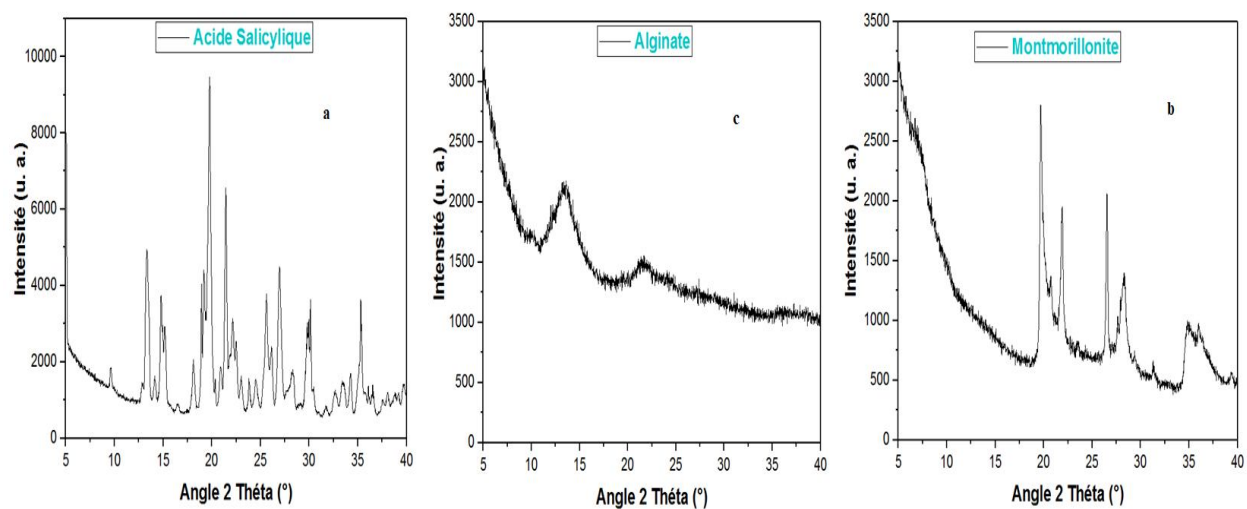


Figure III.13 : Diffractogrammes de a) Acide salicylique, b) Montmorillonite et c) Alginate.

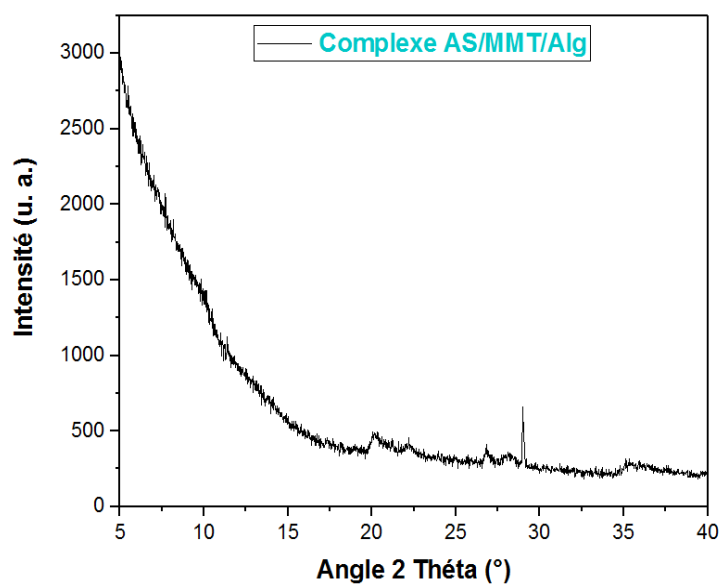


Figure III.14 : Diffractogramme de composite AS/MMT/Alg.

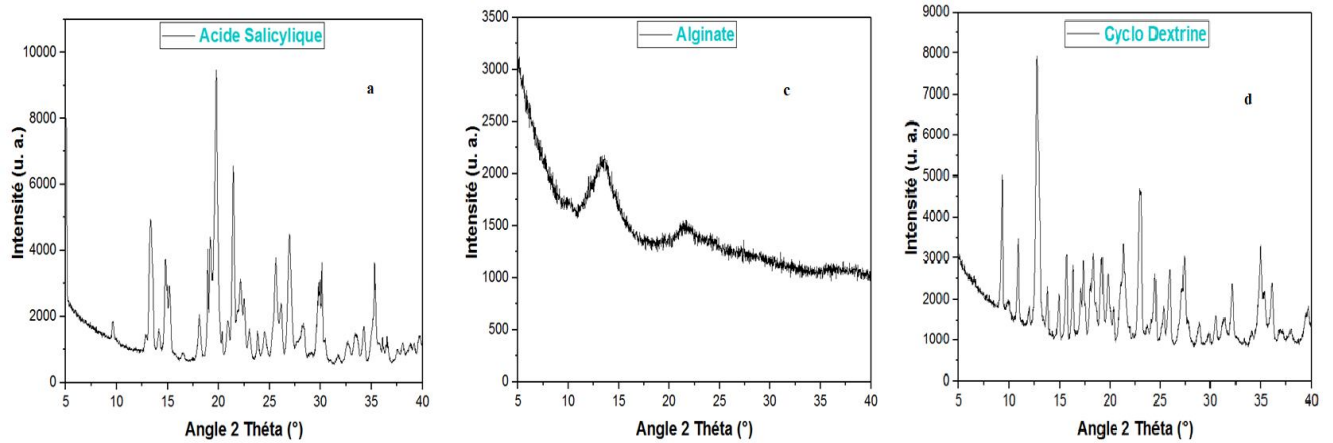


Figure III.15 : Diffractogrammes de a) Acide salicylique, c) Alginate et d) Cyclodextrine.

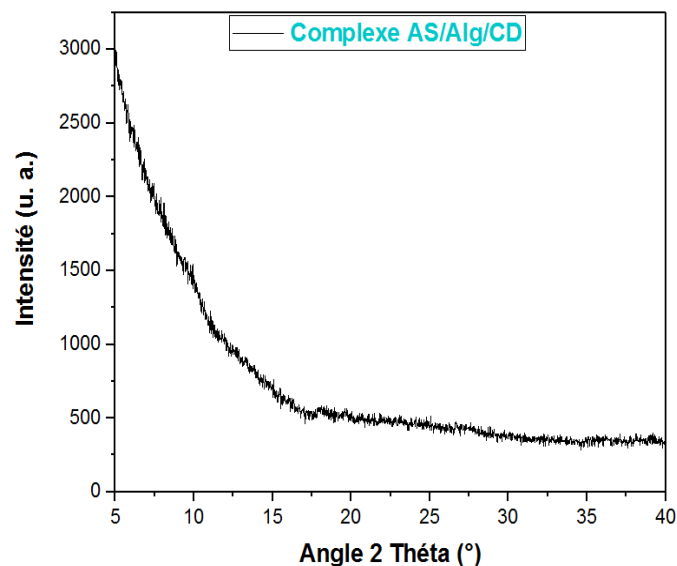


Figure III.16 : Diffractogramme de composite AS /Alg / CD.

La diffraction des rayons X constitue aujourd'hui l'une des techniques les plus utiles et les plus répandues, elle est utilisée de façon préférentielle dans la caractérisation minéralogique d'un matériau argileux [91,92] à l'échelle de la maille cristalline avant et après divers traitements physiques et chimiques.

Cette technique d'analyse est fondée sur la diffraction des rayons X sur la matière, la loi de Bragg établit la condition essentielle à la diffraction :

$$n\lambda = 2d_{(hkl)} \sin\theta$$

où n est l'ordre de diffraction (nombre entier), λ est la longueur d'onde du faisceau des rayons X incidents, $d_{(hkl)}$ est la distance inter-réticulaire ou distance entre deux plans

cristallographique, θ est le demi-angle de déviation (moitié de l'angle entre le faisceau incident la direction du détecteur).

La diffractométrie de rayons X (DRX) permet de caractériser les modifications des phases minérales avant et après interaction avec les produits pharmaceutiques. Cette méthode est basée sur le postulat qu'une poudre d'une phase cristalline donnée va toujours donner des pics de diffractions dans les mêmes directions.

En conséquence, chaque espèce cristalline donne un diagramme de rayon X spécifique, appelé diffractogramme. Les pics de diffraction, obéissent à la loi de Bragg.

Comme les plans cristallographiques peuvent être repérés par les indices de Miller (hkl), on peut indexer les pics de diffraction selon ces indices.

La diffraction des rayons X permet d'observer un changement du réseau cristallin lors de la formation d'un complexe. En général, on observe la disparition ou la diminution des raies de diffraction du substrat synonyme, d'une perte de cristallinité et donc d'une possible complexation.

Les **figure III.12** et **figure III.16** montrent le spectre obtenu par diffraction des rayons X des mélanges physiques : AS/Alg et AS/CD/Alg.

Les spectres obtenus pour les mélanges physiques comportent des raies caractéristiques :

- pour le mélange **AS/MMT (Figure III.10)**, le diffractogramme comporte les raies du principe actif et de la MMT avec une prédominance de cette dernière avec la remarque que les pics sont plus intenses pour l'essai 2 et la structure est semi-cristalline;
- pour le mélange **AS/Alg (Figure III.12)**, le diffractogramme comporte seulement deux petits pics à $2\theta = 10.99$ et 25.12 indiquant que la structure est presque totalement amorphe ;
- pour le mélange **AS/MMT/Alg (Figure III.14)**, le diffractogramme comporte de petits pics pour l'angle 2θ comprise entre 20 et 30° marquant la domination de la phase amorphe mais avec présence de petite portion de la phase cristalline.
- pour le mélange **AS/CD/Alg (Figure III.16)**, le diffractogramme n'affiche aucun pic ce qui veut dire que la structure est purement amorphe ;

A partir des essais de DRX on peut conclure que l'ajout de l'Alginate a modifié la structure des complexes formés en diminuant sa cristallinité d'une façon remarquable ce qui rend sa digestion facile au niveau de l'estomac.

La structure du complexe est complètement différente dû à la perte de cristallinité qui est généralement associée à la formation d'un complexe d'inclusion [93].

III.2.1.3. Interprétation des résultats FTIR :

La spectroscopie infrarouge par transformée de Fourier est l'une des méthodes spectrales, qui utilise un rayonnement dans la gamme infrarouge des radiations électromagnétiques. C'est une méthode qui permet de donner des informations sur la nature d'un composé et sur ses propriétés superficielles à partir de leurs propriétés vibrationnelles.

La méthode consiste à irradier l'échantillon par un rayonnement électromagnétique.

Quand la fréquence du rayonnement correspond à une fréquence de vibration des molécules exposées, il se produit un phénomène d'absorption. Ceci se traduit par un pic d'absorption sur le spectre en absorbance.

Le spectre infrarouge est donc porteur d'information sur la nature des liaisons chimiques caractéristiques du matériau, il permet d'identifier des composés organiques, d'analyser la présence d'espèces adsorbées ou greffées, ou encore d'étudier l'évolution d'un matériau en fonction d'un paramètre expérimental.

Les bandes d'absorption infrarouges correspondent à des transitions d'énergie de rotation de vibration moléculaire. Les modes vibrationnels sont de deux types :

- L'élongation (avec variation de la distance interatomique.
- La déformation angulaire (avec variation de l'angle entre deux liaisons adjacentes.

L'analyse des spectres montre les principales bandes d'absorption des modes de vibration des différents groupements fonctionnels :

Les principales bandes caractéristiques de du principe actif ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes sont :

2287.28 cm⁻¹ : Carboxyl OH, **1754.52 cm⁻¹** : Vinyl ester C=O, **1690.70 cm⁻¹** : Aromatic acid C=O, **1605.89 cm⁻¹**, **1575.71 cm⁻¹**, **1484.07 cm⁻¹** : aromatic C=C stretch, **1220.57 cm⁻¹**, **1189.61 cm⁻¹** : C-O (acid and ester), **755.36 cm⁻¹** : ortho subst. Phenyl C-H bending

L'analyse FTIR met en évidence pour alginate (**Figure III.17**) deux bandes d'absorption caractéristiques à 1608 cm^{-1} et 1416 cm^{-1} , dues à la vibration dissymétrique et symétrique respectivement du groupe $-\text{COO}-$, et une bande d'absorption à 3425 cm^{-1} qui est due à la vibration des groupes $-\text{OH}$.

Le spectre infrarouge de la montmorillonite est représenté dans la figure III.17.

L'absorption à 3620 cm^{-1} correspond à la vibration de valence de groupements hydroxyles et les cations Al de feuillets octaédriques.

Une bande d'absorption centrée sur 3620 cm^{-1} est due aux vibrations de valence des groupements OH liés aux cations octaédriques Al (Al-OH-Al), et la bande à 3440 cm^{-1} est due aux vibrations de valence OH-Fe^{+3} ..

La bande centrée à 1642 cm^{-1} est attribuée aux vibrations de déformation H-O-H des molécules d'eaux.

Le spectre FTIR de l'hybride AS-Alg-MMT fait apparaître un ensemble de bandes à 1623 cm^{-1} , 1428 cm^{-1} caractérisant la liaison carboxylate asymétrique/symétrique et à 1118 cm^{-1} caractérisant la vibration de liaison $-\text{C}-\text{O}$ du groupe éther ; ces bandes sont attribuées à l'alginate. Les bandes à 1034 cm^{-1} (vibration de liaison Si-O-Si), 525 cm^{-1} et 465 cm^{-1} (liaison Si-O) peuvent être associées à la structure de la montmorillonite.

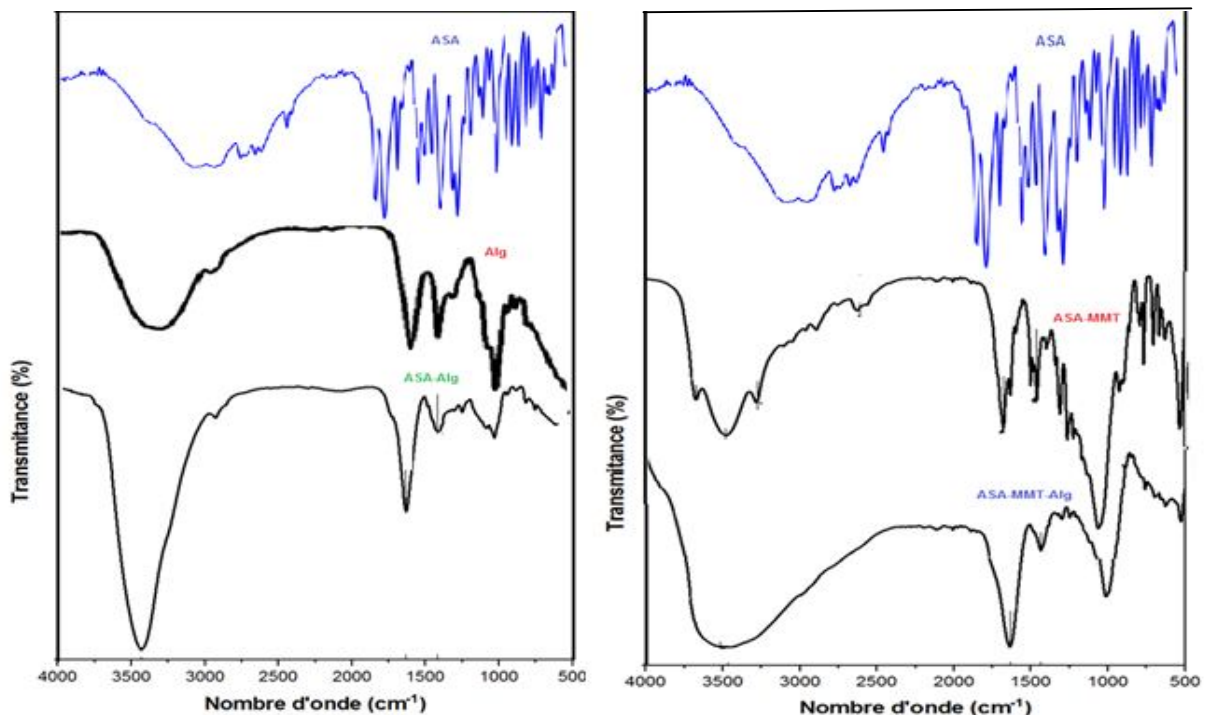


Figure III.17 : Spectres FTIR des biocomposites AS/Alg, AS/MMT et AS/MMT/Alg.

Les principales bandes caractéristiques de la -CD ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes sont rassemblés dans sur dans le tableau III.

Tableau III.2 : Attribution des principales bandes observées sur le spectre infrarouge de la -CD.

| Nombre d'onde (cm ⁻¹) | Attribution |
|-----------------------------------|--|
| 3410 | ν_s vibration d'élongation des O-H liés. |
| 2926 | ν_s CH ₂ d'un alcool primaire. |
| 1654 | δ dans le plan O-H de l'eau de la cristallisation de la CD. |
| 1158 | ν_s de la liaison C-O (dans C-O-C). |
| 1025 | ν_s de la liaison C-O (dans C-O-H). |
| 939-854 | δ déformation de C-H secondaire de cycle. |
| 762-530 | ν_s C-C de squelette du cycle glucoside. |

Pour le complexe -CD/AS préparé, Nous remarquons que presque toutes les bandes de la cyclodextrine apparaissent dans le spectre du complexe, certaines d'entre elles sont néanmoins décalées par rapport aux bandes de

La cyclodextrine native, aussi que le pic d'aspirine à 2287, est disparu dans le cas du complexe d'inclusion ce qui confirme la formation du complexe d'inclusion avec la -CD.

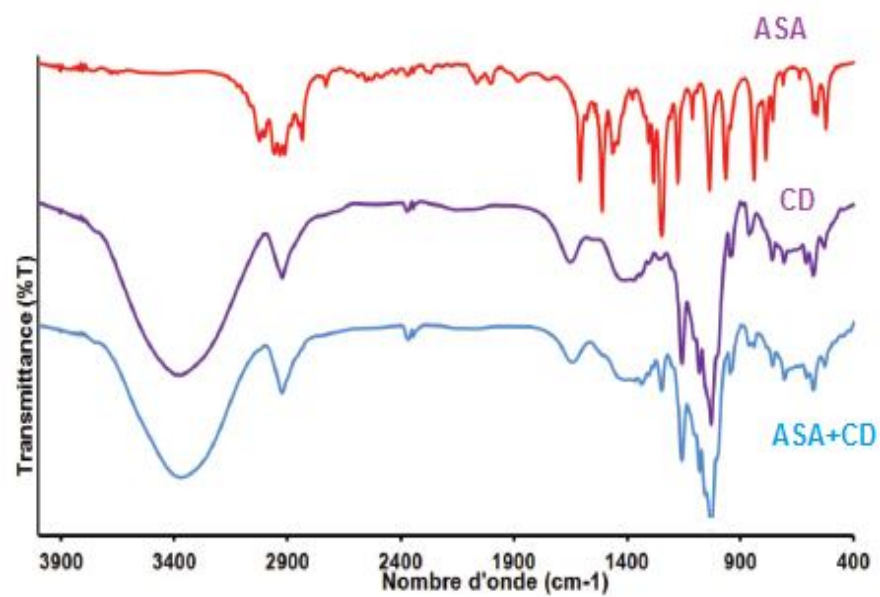


Figure III.18 : Spectre FTIR de biocomposite AS/CD.



Conclusion générale

L'industrie pharmaceutique s'est intéressée très tôt à ces molécules afin de développer de nouveaux médicaments. Un médicament possède toujours un ou plusieurs principes actifs ;

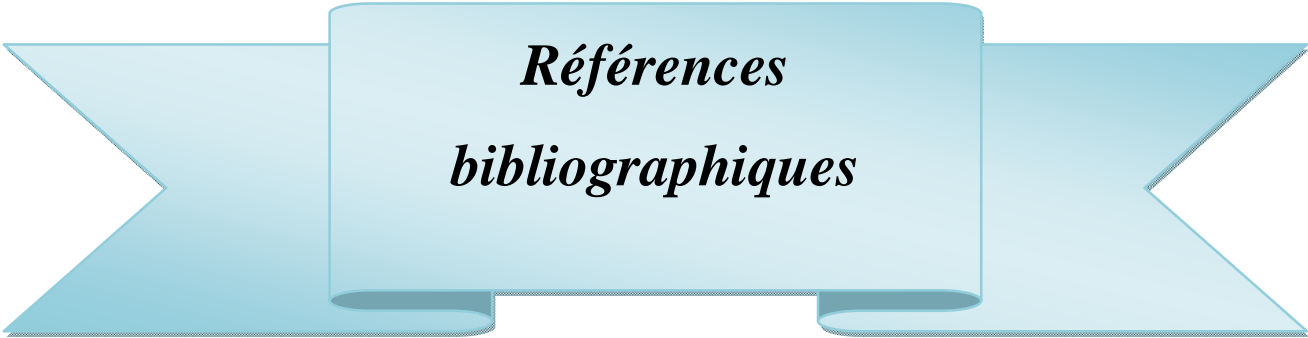
Les systèmes à libération de principe actif constituent un enjeu thérapeutique dans le domaine pharmaceutique et vétérinaire. Ces systèmes présentent différents avantages comme une réduction de la fréquence d'administration permettant une meilleure observance du traitement ainsi qu'un apport optimisé de la dose thérapeutique.

En plus, il est préférable que l'excipient soit gastro-résistant, inattaquable par le pH acide de l'estomac. Une fois dans l'intestin l'excipient soutient la molécule active qui va se libérer à une vitesse contrôlée.

Il existe une très grande diversité de biomatériaux à applications médicale, parmi lesquels on trouve la famille des polysaccharides et la famille des phyllosilicates....

Notre objectif a été d'élaborer des complexes à base des deux biopolymères (l'alginate, cyclodextrine) et une argile qui est (la montmorillonite) dans l'optique d'obtenir des biomatériaux biosourcés capables de contenir et relarguer des substances actives.

Une étude comparative des cinétiques de dissolution obtenues avec les formes développées a été réalisée. Elle nous a permis de mettre au point des formes orales à libération prolongée, et nous a fait ressortir les avantages comme excipient de la libération de l'acide acétylsalicylique un anti-inflammatoire non stéroïdien.



***Références
bibliographiques***

- [1]- Jayakumar R., Nwe N., Tokura S. et Tamura H., Sulfated chitin and chitosan as novel biomaterials International Journal of Biological Macromolecules, 2007, 40, 175–181.
- [2]- Young S., Wong M., Tabata Y. et Mikos A.G., Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release, Journal of Controlled Release, 2005, 109, 256– 274.
- [3]- Miramond T, « Développement des matrices céramiques et composites pour l'ingénierie tissulaire osseuse », Thèse de Doctorat, Université de Nantes, France, 2012
- [4]- Désévaux C , Développement d'un implant solide biodégradable à base d'amidon réticulé à teneur élevée en amylose, pour la libération contrôlée d'un principe actif, Université de Montréal ,2002.
- [5]- Laissani N, «Influence du renforcement sur les propriétés mécaniques des matériaux», Thèse de doctorat, universite ferhat Abbas-SETIF, 2010.
- [6]-«<http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-cyclodextrine-la-chimiesupramol%C3%A9culaire-dans-la-vie-de-tous-les-jours#Histoire>», consultée le 25/04/2019.
- [7]- Manuel, S.; Joly, J.-P.; Courcot, B.; Élysée, J.; Ghermani, N.-E.; Marsua, A. "Synthesis and inclusion ability of a bis- β -cyclodextrin pseudo-cryptand towards Busulfan anticancer agent " Tetrahedron, 67, 7, 1706-1714, 2006.
- [8]-«<http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-cyclodextrine-la-chimie-supramol%C3%A9culaire-dans-la-vie-de-tous-les-jours#Histoire>», consultée le 10/04/2019.
- [9]- Leila. N., « Etude des processus associatifs des complexes d'Inclusion de la β -cyclodextrine par des méthodes Quanto chimiques et de Spectroscopie Raman », Thèse de doctorat, Université d'Oran, Algérie, 2012.
- [10]- Brewtser & Loftsson, 2007; Kurkov & loftsson, 2013; Loftsson & Brewtser, 2010; Loftsson & Brewtser,2011; Stella & He, 2008
- [11]- Lehn J.-M., *La Recherche*, 12, p. 1213
- [12]- Deunf. E., « Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines », Thèse de doctorat, Universite Pierre et Marie Curie, Paris, France, 2010.
- [13]- Galant. C., « Nouveaux complexes polyelectrolytes impliquant un polymère de β -Cyclodextrine, un tensioactif cationique et un poly anion », Thèse de doctorat, Université paris xii, France, 2003.

- [14]- Moutard. S., « Relation entre la structure et les propriétés d'organisation de nouvelles cyclodextrines amphiphiles », Thèse de doctorat, Université de Picardie Jules Verne, France, 2003.
- [15]- Serp, D., Cantana E., Heinzen C., Von Stockar U. and Marison I. W., « Characterization of an Encapsulation Device for the Production of Monodisperse Alginate Beads for Cell Immobilization », *Biotechnology and Bioengineering* 70(1):41-53, 2000.
- [16]- K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* 1998, 98, 2045
- [17]- <http://www.univbejaia.dz/dspace/bitstream/handle/123456789/9677/Fonctionnalisation%20s%C3%A9lective%20de%20la%20BCyclodextrine%20en%20vue%20de%20la%20complexation%20de%20l'amlodipine?sequence=1&isAllowed=y>», consultée le 10/04/2019.
- [18]- https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclodextrine#En_m%C3%9decine_et_pharmacologie», consultée le 25/04/2019.
- [19]- Bushmann. H.J, Schollmeyer, E. *Cosmetic J, Sci.*2002,53,185.191.
- [20]- Rauchf.M, Dornish. «Chitosan in : An introduction to biomaterials». SA. Guelcher, JO. Hollinger, Eds CRC press. 14,2006,203.
- [21]- <https://fr.wikipedia.org/wiki/Chitosane>», consultée le 01/05/2019.
- [22]- Tolaimate A., Desbrieres J., Rhazi M., Alagui A., « Contribution to the preparation of chitins and chitosans with controlled physico-chemical properties », *Polymers*, (44) 7939-7952. 2003.
- [23]- <https://www.erudit.org/fr/revues/rseau/2007-v20-n3-rseau1812/016170ar/>», consultée le 01/05/2019.
- [24]- Crini G, Badot P.M, Morin-Crini N , «Traitement des eaux par du chitosane: interets, methodes et perspectives», *re126,2*,(2009).
- [25]- Onesippe C. «Etude des systèmes polyélectrolytes/Tensioactif en phase aqueuse et l'interface liquide/gaz, Application à l'élaboration de microcapsules», Thèse de doctorat, Ecole Doctorale : Science chimiques et physique, Université de Montpellier II, France, 2005.
- [26]- <http://cerig.pagora.grenoble-inp.fr/memoire2010chitosane-papier-antimicrobien.htm>», consultée le 02/05/2019.

- [27]- Knorr D.« Use of Chitinous Polymers in Food — a Challenge for Food Research and Development. Food Technol», 38, 85–97.
- [28]- Jeuniaux C. «Chitosan as a Tool for the Purification of Water. In : Chitin in Nature and Technology»; Muzzarelli, R.A.A.; Jeuniaux, C.; Gooday, G.W.; Eds.; Plenum Press: New York,551–567.
- [29]- Gérente.C, Lee.VKC, Cloires.P, Mckay.G.Critical Rev Environ Sci Technol. 37, 1984, 41.
- [30]- No.HK,Meyers.SP.Rev Environ Contam Toxicol.163,2000 ,126
- [31]- Rocher. V., « synthèse et caractérisation de billes d’alginate magnétiques pour l’élimination de polluants organiques dans les effluents par séparation magnétique », Thèse de doctorat Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, 2008
- [32]- «<https://fr.wikipedia.org/wiki/Alginate#Origine>», consultée le 01/04/2019.
- [33]- «<http://top-tpe.e-monsite.com/pages/spherifications/page.html>», consultée le 01/04/2019.
- [34]- Rocher. V., Siaugue. J. M., Cabuil. V., and Bee. A., « Removal of organic dyes by magnetic alginate beads», Water Research 42(4-5): 1290-1298. 2008.
- [35]- Zhao, Y., Carvajal M. T., Won Y. Y. and Harris M. T., « Preparation of calcium alginate microgel beads in an electrodispersion reactor using an internal source of calcium carbonate nanoparticles." Langmuir 23(25): 12489-12496. 2007.
- [36]- Abu Al-Rub. F. A., El-Naas. M. H., Benyahia. F. and Ashour. I., « Biosorption of nickel on blank alginate beads, free and immobilized algal cells », Process Biochemistry, (11) 1767-1773. 2004.
- [37]- Bouderga. M., «Adsorption du vert malachite par des composites alginate/bentonite », Mémoire de Master ; Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie, 2015.
- [38]- Harrat M. "Contribution A l’amélioration Du Procédé De Fabrication De La Céramique Etude Sur Site : Unité Maghreb Céramique De Touggourt ".Thèse de magister de l’université de KasdiMerbah Ouargla. P 5,9.
- [39]- Bouaziz A.«Contribution A L’étude Géologique Des Argiles Maestrichtiennes Le Long De La Limite Nord Ouest De l’Oued Bou Sellem, Sétif, Algérie». Mémoire de magister de l’université de Badji Mokhtar Annaba 2-10-11.2012.

- [40]- Kateb L. « Production Des Epoxydes A Partir Des Alcènes En Utilisant Un Support D'argile». Mémoire de magister de l'université d'Ouargla 66-67-68-69, 2004.
- [41]- El Ouahabi M. « Valorisation industrielle et artisanale des argiles du MAROC». Thèse de doctorat de l'université de Liege.p6, 7.2013.
- [42]- Bouzid. S., « Adsorption des différents polluants sur des argiles », Thèse de magistère, Université Mohamed Boudiaf, Oran, Algérie, 2010.
- [43]- Bouazza. F., « Elimination des polluants organiques par des argiles naturelles et modifiées », Thèse de magistère, Université Abou BakrBelkaid, Tlemcen, Algérie, 2012.
- [44]- El hachemi. A., « Argile et minéraux argileux: propriétés physico-chimiques et propriétés colloïdes », Mémoire de master, Université Abdelmalek Essaadi, Tétouan, Maroc, 2013.
- [45]- Jozja. N., « Étude de matériaux argileux albanais. Caractérisation "Multi-échelle" d'une bentonite magnésienne », Thèse de doctorat, Université d'Orléans, France, 2003.
- [46]- Boutarfa. M., « Caractérisation physique et rhéologique de la bentonite de Maghnia», Mémoire de magister, Université Abderrahmane Mira, Bejaia, Algérie, 2011.
- [47]- Messersmith P.B., Giannelis E.P., Synthesis and barrierproperties of poly (ε-caprolactone) -layered silicate nanocomposites. J. Polym. Sci., Part A, 33, 1047–1057 (1995).
- [48]- Y. You, H. Zhao, G. F. Vance, Surfactant-enhanced adsorption of organiccompounds bylayered double hydroxides, Coll and Surf A: Physicochemical and Engineering Aspects 205, (2002),p: 161-172.
- [49]- Konan. K L., « Interactions entre des matériaux argileux et un milieu basique riche en calcium », Thèse de doctorat, Université de limoges, France, 2006.
- [50]- Karaoglu H, Dogan M, Alkan M. 2010 «Kineticanalysis of reactive blue 221 adsorption on kaolinite, desalination, 256, 154-165 ».
- [51]- Zohra B, Aicha K, Fatima K S, Nourredine B, Zoubir D. 2008 «Adsorption of Direct Red 2 on bentonite modified by cetyltrimethylammoniumbromide, Chemical Engineering Journal 136, 295–305 ».

- [52]- L. Wang, A. Wang. 2008 « Adsorption properties of Congo Red from aqueous solution onto surfactant-modified montmorillonite, *Journal of Hazardous Materials* 160, 173–180 ».
- [53]- Purkait M.K, Gusain D.S, DasGupta S, De S. 2004 « Adsorption behavior of chrysoidinedye on activatedcharcoal and its regeneration characteristics using different surfactants. *Sep. Sien. Technol* 39 (10) 2419-2440 ».
- [54]- Beaudry, J.-P. 1984. *Traitement des eaux*. Québec, Le Griffon d'argile, 231 p.
- [55]- Abollino, O., M. Aceto, M. Malandrino, C. Sarzanini et E. Mentastia. 2003. « Adsorption of Heavy Metals on Na-montmorillonite. Effect of pH and Organic Substances ». *Water Research*, vol. 37, p. 1619-1627.
- [56]- Jiang, J-Q., Z. Zeng et P. Pearce. 2004. « Evaluation of Modified Clay Coagulant for Sewage Treatment ». *Chemosphere*, vol. 56, p. 181-185.
- [57]- Rolland L, « Propriétés physico-chimiques de capsules d'hydrogel à cœur liquide », Thèse de Doctorat, Université Pierre Marie Curie, France, 2013.
- [58]- Khoukhi O, « Modification physico-chimique de matrices polymériques par les procédés de microencapsulation pour la libération contrôlée du Piroxicam », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes, Sidi Bel Abbes Algérie, 2017.
- [59]- Ben Messaoud G, « Structuration et contrôle de l'architecture de capsules à cœur liquide à base d'hydrogel d'alginate par association de biopolymères », Thèse de Doctorat, l'Université de Lorraine, France, 2015.
- [60]- Boudendouna A, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. », Thèse de Doctorat, université de TOULOUSE, France, 2010.
- [61]- Vincent E, « Les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingénierie. Application à la construction d'un biomatériau », 2010.
- [62]- Mokrani N, « Préparation et étude du comportement de membranes biopolymères alginate de Sodium/Chitosane », Mémoire de Magister, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, 2013.
- [63]- Conzatti G, « Biomatériaux pour application chirurgicale : Elaboration et fonctionnalisation pour une bioadhésion thermorégulée », Thèse de Doctorat, Université Toulouse 3 Paul Sabatier, France, 2017.
- [64]- Boulanger T, Pharmacien IFSI – Mardi 13 décembre 2016 doc Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration Pharmacie galénique.

- [65]- Elkin. I., « Conception, synthèse et caractérisation de nouvelles macromolécules branchées biocompatibles pour encapsuler des principes actifs hydrophobes », Thèse de doctorat, Université de Montréal, Canada, 2013.
- [66]- «<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3119/les-medicaments-a-liberation-modifiee.html>», consultée le 20/04/2019.
- [67]- Dekyndt B, «La libération modifiée de principes actifs, Développement de deux approches», Thèse de Doctorat Université de Lille 2 – droit et santé école doctorale – Biologie santé France 2015.
- [68]- Maestro A., Solè I., González C., Solans C. et Gutiérrez J.M. «Influence of the phase behavior on the properties of ionic nanoemulsions prepared by the phase inversion composition method». *Journal of Colloid and Interface Science*. 2008, 327, pp. 433-439
- [69]- Tadros T., Izquierdo P. , Esquena J. et Solans C. «Formation and stability of nano-emulsions». *Advances in Colloid and Interface Science*. 2004, (108,109), pp. 303–318.
- [70]- Solé I., Maestro A., Pey C.M., Gonzalez C., Solans C. et Gutiérrez J.M. «Nano-emulsions preparation by low energy methods in an ionic surfactant system». *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. 2006, 288, pp. 138–143.
- [71]- Pey C.M., Maestro A. ,Solé I., Gonzalez C., Solans C. et Gutiérrez J.M. «Optimization of nanoemulsions prepared by low-energy emulsification methods at constant temperature using a factorial design study». *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. 2006, 288, pp.144–150.
- [72]- Cheng S, Guo Y. et Zetterlund P.B. «Mini emulsion polymerization based on low energy emulsification with preservation of initial droplet identity». *Macromolecules*. 2010, 43, pp. 7905-7907.
- [73]-«<https://www.britannica.com/science/phospholipid/images-videos/media/457489/73016>», consultée le 25/05/2019.
- [74]- Lorin A, Christelle Flore, Annick Thomas et Robert Brasseur, « Les liposomes : description, fabrication et applications », *Biotechnol. Aeron. Soc. Environ*, no 8, 14 mai 2004, p. 163-176.
- [75]- Schmitz T, Colant V, «LES LIPOSOMES Vecteurs de principes actifs au cœur même des cellules». 2010, pp.8-9.

- [76]- Nicolas, J., and Couvreur, P. «Synthesis of poly (alkyl cyanoacrylate)-based colloidal nanomedicines». Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 111-127, 2009.
- [77]-«<http://tpe-nanotechnologies-fenelon.e-monsite.com/pages/iii-avantage-des-nanotechnologies/b-1.html>», consultée le 01/06/2019.
- [78]- Sahoo, S.K., and Labhasetwar, V, «Nanotech approaches to drug delivery and imaging», Drug DiscovToday8, 1112-1120, 2003.
- [79]- Wijagkanalan, W., Kawakami, S., and Hashida, M, «Designing dendrimers for drugdelivery and imaging: pharmacokinetic considerations». PharmRes28, 1500-1519, 2011.
- [80]- Gresch O and Altrogge L, Methods Mol. Biol., 2012, 801, 65.
- [81]- Sahiner N, Macromolecular Nanotechnology «Hydrogel nanonetworks with functional core – shell structure», Eur. Poly. J. 43, 1709 – 1717, 2007.
- [82]- Chawla J. S., Amiji M. M. «Biodegradable poly (ϵ – caprolactone) nanoparticles for tumor targeted delivery of tamoxifen», Intl. J. Pharmaceutics 249, 127 – 138, 2002.
- [83]- Wen X., Shi D., Zhang N. «Applications of Nanotechnology in Tissue Engineering in Handbook of Nanostructured Biomaterials and Their Applications in Nano biotechnology», Edited by Nalwa H. S, Volume 1 (Chapter U), 1 – 23, 2005.
- [84]- P. Li, D. Liu, L. Miao, C. Liu, X. Sun, Y. Liu and N. Zhang, Int. J. Nanomed., 2012, 7, 925.
- [85]-«<http://nanotechnologie-contre-cancer.e-monsite.com/pages/b-les-nanoparticules-d-or.html#OfOudVfQhK9MezvE.99>», consultée le 05/06/2019.
- [86]-«<https://www.lactualitechimique.org/L-or-nanometrique-un-agent-therapeutique>», consultée le 12/06/2019.
- [87]- Arias J. L., Gallardo V., Gomez-Lopera S. A., Plaza R. C., Delgado L. V. «Synthesis and characterization of poly(ethyl-2-cyanoacrylate) nanoparticles with a magnetic core».Journal of Controlled Release. 2001, 77, pp. 309-321.
- [88]- Fodil K, Thèse de l'université Caen Basse-Normandie (2014).
- [89]-«<https://tpeanomedecine.weebly.com/utilisations-du-nanotube-de-carbone.html>», consultée le 21/06/2019.
- [90]- «<https://onconano.webnode.fr/generations-de-nanovecteurs/>», consultée le 21/06/2019.

- [91]- Mane V S., Babu P V V, « A Studies on the adsorption of Brilliant Green dye from aqueous solution onto low-cost NaOH treated saw dust». *Desalination* 273, 321–329, 2011.
- [92]- Tavlieva M.P et al. 2013 « Kinetic study of brilliant green adsorption from aqueous solution onto white rice husk ash. *Journal of Colloid and Interface Science* 409, 112–122».
- [93]- Al Omari M., DaraghmeH N H, El-Barghouthi M I, Chowdhry, «Leharne, Novel inclusion complex of ibuprofen tromethamine with cyclodextrins: Physicochemical characterization», *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 50 449–458, 2009.

ملخص:

لقي تطوير تقنية النانو في المجال الطبي اهتمامًا كبيرًا فيا لسنوات الأخيرة، بما في ذلك استخدام الجسيمات النانوية لتكريس المكونات النشطة .
تقدم الجسيمات النانوية منظورات فريدة من نوعها لتتجه وتوصيل المبادئ الفعالة، سواء كانت جينات (العلاج الجيني) يتناول هذا العم لتركيب وتوصيف المواد الحيوية الجديدة القائمة على البوليمرات الحيوية والطين، مثل سيكلوديكتريز، مونتوموريلونيت والجينات، للتطبيق الصيدلاني.
تمت دراسة حركية تحرير الدواء من المركبات الحيوية المحضرة باستخدام القياس الطيفي للأشعة فوق البنفسجية، وللتوصيف الأشعة تحت الحمراء والأشعة X.
الكلمات المفتاحية: نقل الدواء، تكنولوجيا النانو، مونتوموريلونيت، الالجينات.

Abstract:

The development of nanotechnology in the medical field has attracted considerable interest in recent years, including the use of nanoparticles for drug delivery. Nanoparticles offer unique opportunities for delivery of active drugs such as genes (gene therapy). This work deals with the synthesis and characterization of new biomaterials based on biopolymers and clays, such as cyclodextrins, montmorillonite and alginate, for pharmaceutical application. The study of drug release kinetics and the formation of prepared biocomposites was performed with UV-Vis, FTIR and DRX.

Keywords : Drug vectorization, nanotechnology, montmorillonite, alginate.

Résumé :

Le développement des nanotechnologies dans le domaine médical a suscité un engouement considérable ces dernières années, notamment l'utilisation de nanoparticules pour la vectorisation de principes actifs. Les nanoparticules offrent des perspectives uniques pour la vectorisation et la délivrance de principes actifs qu'ils soient des gènes (thérapie génique). Ce travail porte sur la synthèse et la caractérisation des nouveaux biomatériaux à base de biopolymères et argiles comme les cyclodextrines, la montmorillonite et l'alginate, pour application pharmaceutique. L'étude de la cinétique de libération de médicament des et la caractérisation des biocomposites préparé sa été réalisée avec l'UV-Vis, FTIR et DRX.

Mots clés : Vectorisation des médicaments, nanotechnologie, montmorillonite, alginate.