

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. : 21/06/2018

Mémoire

Présenté par : ALOUCHENE Hala & BOUAGUEL Manel

Pour obtenir le diplôme de MASTER (LMD)

OPTION : Génie des Procédés et Environnement

Thème

**Biocomposite naturel à base de biopolymère-
montmorillonite appliqués au système de
délivrance des médicaments : Etude de
l'intercalation et de libération in vitro**

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 : 2017 – 2018

« Certes, il y'a des travaux pénibles ; mais la joie de la réussite n'a-t-elle pas à compenser nos douleurs ? »

Jean de la bruyère

Dédicace

Je dédie ce mémoire à ...

À ma mère SAIDA

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

À mon père DJAMEL

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 ma sœur HOUYEM

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À mes frères ABD ESSAMIÄ et MOUHAMED AMINE

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

À la mémoire de mon grand-père paternel DJEBBAR

Mon exemple éternel, source de sagesse, celui qui m'a encouragé à réaliser mes ambitions depuis mon enfance.

« Que la miséricorde de dieu soit sur lui »

Aux gens qui m'ont encouragé en discret

À mon binôme HALA et à toute sa famille, qui a contribué dans la réalisation de ce travail.

À mes amies

AMIRA, AHLEM, DHIKRA, CHAIMA, MERIEM, WARDA, LAMIA et SARAH : En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À tous les étudiants de la promotion 2017 / 2018

BOUAGUEL Manel

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance... aussi, c'est tout simplement que je dédie ce travail...

A ALLAH

Le tout puissant, le miséricordieux, nous te rendons grâce en disant Alhamdoulilah

A mes très chers parents

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect que je vous porte, pour l'amour dont vous m'avez toujours comblé, l'éducation et le bien être que vous m'assurez, pour votre soutien, vos sacrifices et vos prières. Aussi fière d'y appartenir, aussi déterminé à en être digne

A mes chères sœurs

Pour leur affection, compréhension et patience

A ma chère grand-mère

Qui je souhaite une bonne santé

A grande ma famille

A ma chère binôme Manel et mes chères amies qui m'ont soutenu.

ALOUCHENE Hala

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

*En second lieu, nous tenons à remercier est notre 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.*

Nous Tenons 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, nous tenons 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

Figure I.1 : Structure générale des phyllosilicates.

Figure I.2 : Structure générale des feuillets.

Figure I.3 : Assemblages de couches tétraédriques et octaédriques : le feuillet argileux.

Figure I.4 : Structure multi-échelle de la montmorillonite.

Figure I.5 : Les différents types d'empilement dans les argiles.

Figure I.6 : 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.7 : Représentation schématique d'une structure des LDHs.

Figure I.8 : Représentation schématique de la structure d'une montmorillonite.

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

Figure I.10 : Structure 3D simplifiée montrant la forme en cône.

Figure I.11 : Représentation de différents types de complexes « hôte/invité ».

Figure I.12 : Représentation du phénomène d'inclusion.

Figure I.13 : Présentation d'une structure d'alginate.

Figure I.14 : Le chitosane commercial est produit à partir de chitine.

Figure I.15 : Production de la chitine et du chatoyante.

Chapitre II

Figure II.1 : Les différentes voies d'administration des médicaments.

Figure II.2 : Représentation schématique et un micrographe des liposomes en microscopie électronique à transmission

Figure II.3 : Les nanosphères.

Figure II.4 : Les nanocapsules.

Figure II.5 : Vecteurs de 2^{ème} génération : les vecteurs « furtifs ».

Figure II.6 : Génération de vecteurs de médicaments.

Figure II.7 : Schéma de la zone thérapeutique.

Figure II.8 : Concentrations plasmatiques obtenues après administration d'un même principe actif présenté sous trois formes galéniques.

Figure II.9 : Cinétique des différentes formes de libération d'un principe actif.

Chapitre III

Figure III.1 : La formation des billes dans la solution de CaCl₂.

Figure III.2 : Billes du complexe 5-ASA/Alg.

Figure III.3 : Le complexe 5-ASA/Alg/Cs.

Figure III.4 : Le complexe 5-ASA/CD.

Figure III.5 : Billes du complexe 5-ASA/MMT/Alg.

Figure III.6 : Le complexe 5-ASA/MMT.

Figure III.7 : Billes du complexe 5-ASA/MMT/Alg/Cs.

Figure III.8 : Le complexe 5-ASA/MMT/Cs/Alg.

Figure III.9 : Billes du complexe SD/Alg.

Figure III.10 : Le complexe SD/MMT.

Figure III.11 : Le complexe SD/CD.

Figure III.12 : Billes du complexe SD/Alg/Cs.

Figure III.13 : Billes du complexe SD/MMT/Cs.

Figure III.14 : Billes du complexe SD/MMT/Alg/Cs.

Figure III.15 : Le complexe SD/MMT/Alg/Cs.

Figure III.16 : Droite d'étalonnage du 5-ASA.

Figure III.17 : Profil de dissolution du 5-ASA à partir de différentes formulations à base d'Alg.

Figure III.18 : Profil de dissolution du 5-ASA à partir de différentes formulations à base du Cs.

Figure III.19 : Les zones d'inhibition après 2 heures.

Figure III.20 : Les zones d'inhibition après 18 heures.

Liste des tableaux

Tableau I.1. Caractéristiques physico-chimiques et dimensions des principales cyclodextrines.

Tableau I.2 : Domaines d'applications médical et pharmaceutique des cyclodextrines.

Tableau II.1. Classification des vecteurs.

Tableau III.1 : la concentration des solutions fille.

Tableau III.2 : Résultats des tests antibactériens.

Liste d'abréviations

Unités

C	Degré Celsius
Å	Ångström
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)
AS	Acide salicylique
A.sulf	Acide sulfadiazine
Alg	Alginate
MMT	Montmorillonite
CS	Chitosan
AC	Acide citrique
CD	Cyclodextrine
CD_s	Cyclodextrines
α-CD	α-Cyclodextrine

β-CD	β -Cyclodextrine
γ-CD	γ -Cyclodextrine
DMSO	diméthylsulfoxyde
KCl	Chlorure de potassium
HCl	Acide chlorhydrique
pKa	Constant d'acidité
pH	Potentiel hydrogène
C	Carbone
CaCl₂	Chlorure de sodium
C₆H₈O₇	Acide carboxylique
Ca²⁺	Calcium
Mg²⁺	Magnésium
K⁺	Potassium
Na⁺	Sodium
Li⁺	Lithium
Fe³⁺	ion Ferrique
Si⁴⁺	Silicium
OH	Hydroxyde
O²⁻	Superoxyd
AlO₂(OH)₄	Hydroxyde d'aluminium
HDLs	hydroxydes doubles lamellaires
AIPEA	Association Internationale Pour l'Etude des Argiles
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
DD	Degré de désacétylataion
IR	Infrarouge
RMN	Résonance magnétique nucléaire
C_i	Concentration initiale

V_i	Volume initial
T	Température
t	Temps
ε	Coefficient d'extinction molaire.
L	Longueur de la cuve
TAN	Tangente
DRX	Diffraction des rayons X
H₂O	Eau distillée
Na₂HPO₄	Hydrogénophosphate disodique
PA	Principe actif
PAs	Principes actif
R	Rendement
UV-Vis	Ultraviolet Visible
E. coli	Escherichia coli
PEG	Polyéthylène glycol

Sommaire

Remerciement

Liste d'abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale1

Chapitre I : revue sur les argiles et les biopolymères utilisés

I.1. Argiles et minéraux argileux.....	3
I.1.1. Définitions	3
I.1.2. Organisation structurale	3
I.1.2.1. Phyllosilicatés	3
I.1.2.2. Eléments structuraux	4
I.1.2.2.a. Le feuillet	4
I.1.2.2.b. La particule.....	5
I.1.2.2.c. L'agrégat	6
I.1.3. Classification	7
I.1.3.1. Type de feuillet	7
I.1.3.1.a. Famille du Kaolin ou série 1.1 (T.O) minéraux à 7Å	8
I.1.3.1.b. Famille des Smectites et des Micas ou série 2.1 (T.O.T) minéraux à 10 Å...8	
I.1.3.1.c. Famille des Chlorites ou série 2.1.1 (T.O.T.O) minéraux à 14 Å	8
I.1.3.1.d. Famille des polyphillites ou interstratifiés	8
I.1.3.2. Propriété d'échange d'ions	8
I.1.3.2.a. Les argiles « cationiques »	8
I.1.3.2.a. Les argiles « anioniques »	8
I.2. La Montmorillonite	10
I.3. Les Bio polymères.....	11
I.3.1 Généralités.....	11
I.3.1.1. Définition	11
I.3.1.2. Classification	11

I.3.1.2.a Biopolymères issus de la biomasse	11
I.3.1.2.b Biopolymères de synthèse bactérienne	11
I.3.1.2.c Biopolymères obtenus par synthèse chimique	11
I.3.1.3. Propriétés	11
a) Biodégradabilité	11
b) Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères	12
c) Biocompatibilité et biorésorbabilité	12
I.3.2. Applications En médecine et pharmacie.....	12
I.4. Les Cyclodextrines	12
I .4.1. Structure	13
I .4.2. Dimensions et caractéristiques physico-chimiques	14
I .4.3. Propriété de complexation	14
I .4.4. Applications dans le domaine médical et pharmaceutique	15
I.5. Les alginates	16
I.5.1. Source	16
I.5.2. Extraction	17
1. Prétraitement	17
2. Purification.....	17
3. Extraction	17
4. Récupération.....	17
I.5.3. Composition chimique	17
I.5.3.1. Propriétés Physiques	18
1. Solubilité et viscosité	18
2. Stabilité	18
I.5.4. Applications pharmaceutique	19
I .6. Chitine et chitosane	19
I .6.1. Historique	19
I .6.2. Structure.....	19
I .6.3. Procédés de fabrication et composition	20
I .6.4. Propriétés	21
a. Propriétés chimiques	21
b. Propriétés polyélectrolytes (en milieu acide)	22
c. Propriétés Biologiques	22
I .6.5. Applications biomédical.....	22

CHAPITRE II : VECTORISATION ET SYSTEMES DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS

II.1. Pharmacocinétique (parcours du médicament dans le corps humain)	23
II.1.1. Absorption	23
II.1.2. Distribution	23
II.1.3. Métabolisme.....	23
II.1.4. Elimination.....	24
II.2. Différentes voies d'administration d'un médicament	24
II.2.1. par voie générale ou systémique	24
II.2.2. par voie locale ou in situ	24
II.3. Vectorisation des principes actifs	25
II.3.1. Généralités	25
II.3.2. Définition	25
II.3.3. Potentialités d'application des vecteurs	25
II.3.4. Caractéristiques principales des systèmes de vectorisation.....	26
II.3.5. Classification des vecteurs.....	26
II.4. Génération de vecteurs de médicaments	27
II.4.1. Vecteur de première génération : les vecteurs hépato-splénique	27
II.4.2.1. Les liposomes	27
II.4.2.2. Les nanosphères.....	28
II.4.2.3. Les nanocapsules	29
II.4.2. Vecteurs de 2 ^{ème} génération : les vecteurs « furtifs »	29
II.4.3. Vecteurs de 3 ^{ème} génération : les vecteurs à reconnaissance moléculaire	30
II.5. Systèmes d'administration des médicaments	31
II.6. Biodisponibilité et activité thérapeutique des principes actifs	32
II.7. Différentes formes pharmaceutiques à libération modifiée.....	33
II.7.1. Formes à libération retardée ou modifiée	33
II.7.1.1. Formes à libération répétée	33
II.7.1.2. Formes à libération prolongée	34
II.7.1.3. Formes à action soutenue ou constante.....	34

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

III.1. Matériels et méthodes	35
------------------------------------	----

III.1.1. Matériels	35
III.1.1.1. Appareillage	35
III.1.1.2. Méthodes d'identification	35
III.1.1.3. Produits et réactifs utilisés	35
III.1.2. Méthodes	38
III.1.2.1. Préparation des complexes biocomposites.....	38
III.1.2.2. Principe actif : Acide 5-aminosalicylique	38
III.1.2.2.1. Préparation du complexe 5-ASA/Alg	38
III.1.2.2.2. Préparation du complexe 5-ASA/Alg /Cs	39
III.1.2.2.3. Préparation du complexe 5-ASA/CD	40
III.1.2.2.4. Préparation du complexe 5-ASA/MMT/Alg	41
III.1.2.2.5. Préparation du complexe 5-ASA/MMT	42
III.1.2.2.6. Préparation du complexe 5-ASA/MMT/Alg/Cs	42
III.1.2.2.7. Préparation du complexe 5-ASA/MMT/Cs/Alg	43
III.1.2.3. Principe actif : Sulfadiazine	44
III. 1.2.3.1. Préparation du complexe SD/Alg	44
III.1.2.3.2. Préparation du complexe SD/MMT	45
III.1.2.3.3. Préparation du complexe SD/CD.....	45
III.1.2.3.4. Préparation du complexe SD/Alg/Cs	46
III.1.2.3.5. Préparation du complexe SD/MMT/Cs	47
III.1.2.3.6. Préparation du complexe SD/MMT/Alg/Cs	48
III.1.2.3.7. Préparation du complexe SD/MMT/Alg/Cs	49
III.1.2.4. Cinétique et mécanismes de libération d'acide 5-aminosalicylique.....	50
III.1.2.5. Activité antibactérienne des complexes sulfadiazine	52
III.2. Résultats et discussion	53
III.2.1. Interprétation des profils de dissolution.....	53
III.2.2. Interprétation des tests antibactériens	56
Conclusion générale	58
Bibliographie.....	60

Introduction générale

L'adressage ou délivrance spécifique de molécules thérapeutiques vers un organe, un tissu ou une cellule malade constitue actuellement un défi majeur pour le traitement des maladies humaines. En effet, une dose trop faible est inefficace alors qu'une dose excessive présente une toxicité trop dangereuse pour le patient [1].

Dès le début du vingtième siècle, le savant Paul Ehrlich énonça la théorie du *Magic Bullet*; une balle « magique » capable de transporter des molécules chimiques à l'intérieur de l'organisme, à des concentrations biologiquement actives sans danger pour le patient, et présentant une forte affinité pour les sites d'action [2].

Aujourd'hui les enjeux de la pharmacie galénique moderne sont donc la mise au point de systèmes d'administration permettant d'assurer un ciblage de la substance active et un traitement moins agressif, une meilleure biodisponibilité, une mise à disposition progressive, et dans certains cas, d'améliorer le passage de différentes barrières naturelles dans l'organisme tout en protégeant le principe actif, notamment face aux nombreuses enzymes de dégradations.

De nombreuses études, dans ce domaine, montrent l'importance et l'utilité des polymères naturels et argiles, mettant en évidence leurs propriétés de biocompatibilité qui font de ces composés susceptibles de donner lieu à l'élaboration de matrices servant à l'inclusion et à la libération des médicaments [3].

Pour notre part, nous nous sommes intéressés au développement d'un nouveaux biocomposite à base d'argile-biopolymère dans le cadre d'une utilisation de système de délivrance des médicaments.

La première partie consiste en une étude bibliographique, constituée par des Rapports d'étapes documentaires présentant :

- D'une part, l'étude des excipients notamment les argiles et les biopolymères utilisés dans la formulation des complexes.
- D'autre part, le concept de la libération des médicaments, les mécanismes et la description des technologies de systèmes de libération prolongée.

La deuxième partie regroupe les différents résultats expérimentaux :

- La présentation des principes actifs et les excipients utilisés. Ainsi que les différents protocoles expérimentaux, et les différents matériaux utilisés.

- Interprétation des courbes illustrant la cinétique de dissolution à partir des différentes formulations développées.

Une conclusion générale dégagera les principaux résultats issus de ce travail et les perspectives à court et moyen terme.

Chapitre I : Revue sur les argiles et les biopolymères utilisés

Sommaire

- ♦ Argiles et minéraux argileux
- ♦ La montmorillonite
- ♦ Les biopolymères
- ♦ Les cyclodextrines
- ♦ Les alginates
- ♦ Chitine et chitosane

Ce chapitre constitue une synthèse de résultats parue dans la littérature. Il s'articule autour de deux thèmes. Tout d'abord, un aperçu sur les argiles est présenté. Nous décrivons les différentes classes des bio polymères utilisés pour la préparation des bio composites.

I.1. Argiles et minéraux argileux

I.1.1. Définitions :

Jusqu'à maintenant, Il n'existe pas encore de nomenclature uniforme pour l'argile et les minéraux argileux. Georgius Agricola (1494-1555), le fondateur de la géologie, était apparemment la première à formaliser une définition de l'argile. Le dernier effort dans cette direction a été fait près de cinq siècles plus tard par les comités conjoints de nomenclature (JNC) de l'Association Internationale Pour l'Etude des Argiles (AIPEA) et la société des minéraux argileux, qui ont défini «argile» comme Un matériau naturel composé principalement de minéraux fins, qui est généralement en plastique à une teneur en eau appropriée et durcit avec (sic) séché ou tiré [4].

Vient du mot grec « argilos », qui signifie matière blanche. L'argile design un matériau naturel composé principalement de minéraux à cristallites très fines (en général inférieur de 2µm). Issus de la dégradation des roches ignées (volcaniques) dues à des phénomènes d'érosion et d'altération chimique sous l'action des agents atmosphériques [5].

Eslinger et Peaver (1988) définissent les argiles comme un minéral qui domine dans la fraction fine (inférieure à deux microns) des roches et des sols. Par contre, Weaver (1989) regroupe tous les minéraux argileux sans connotation de taille et propose pour éviter la confusion d'utiliser le terme de « physil ».

Il y a plusieurs concepts pour définir les argiles, selon le producteur, selon l'utilisateur et selon la discipline considérée de l'ingénieur et du chercheur. La définition des argiles dépend donc de l'intérêt qui est porté à une de ses catégories spécifiques (Talc, Kaolins, Bentonites, etc.) [6].

I.1.2. Organisation structurelle :

I.1.2.1. Phyllosilicates :

Les minéraux argileux sont principalement des phyllosilicates, c'est-à-dire qu'ils sont constitués par un empilement de feuillets. La (**Figure I.1**) 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 [7].

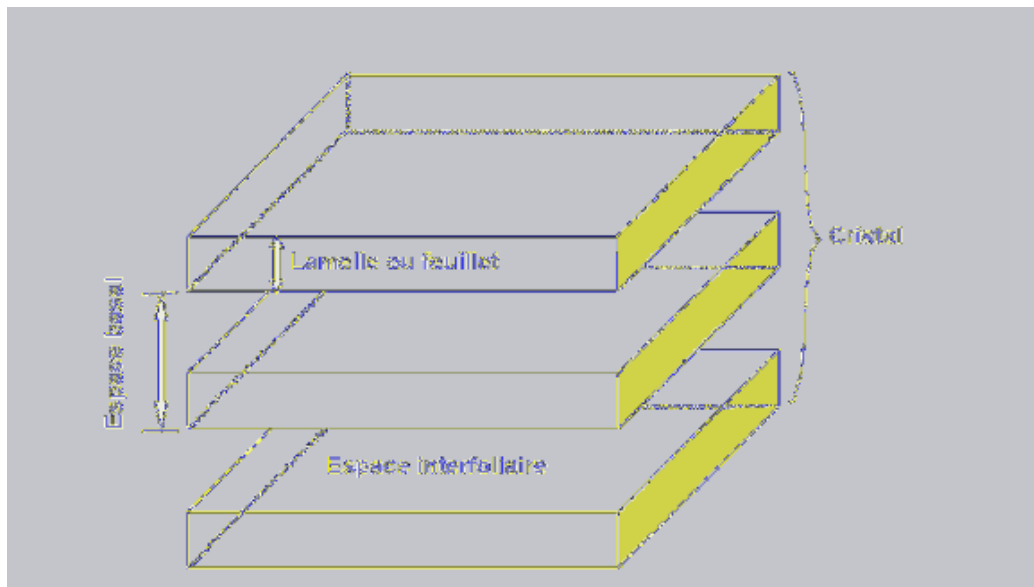


Figure I.1 : Structure générale des phyllosilicates [7].

I.1.2.2.Éléments structuraux :

On distingue 3 niveaux d'organisation :

I.1.2.2.a. 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.2**). 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^+ .

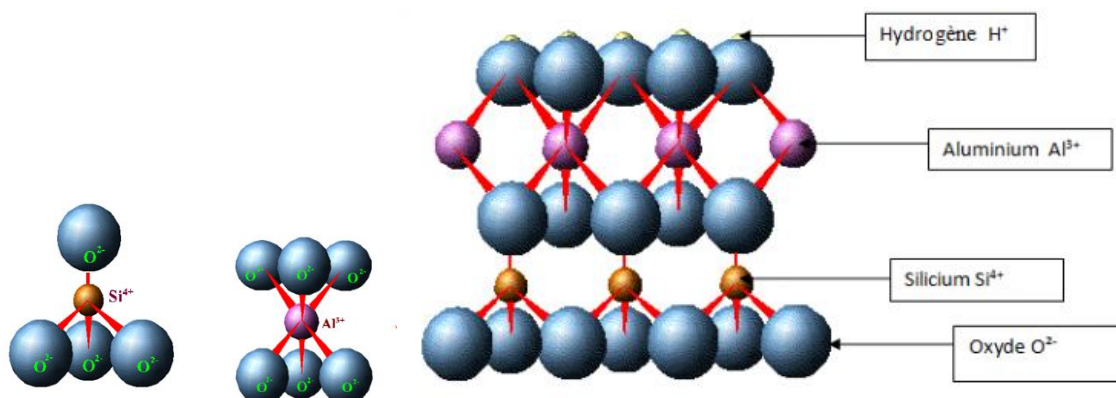


Figure I.2 : Structure générale des feuillets [7].

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.3**), les cations sont entourés de six groupements hydroxyle OH. Les liaisons entre chaque octaèdre aux octaèdres voisins sont réalisées en partageant les bords [8].

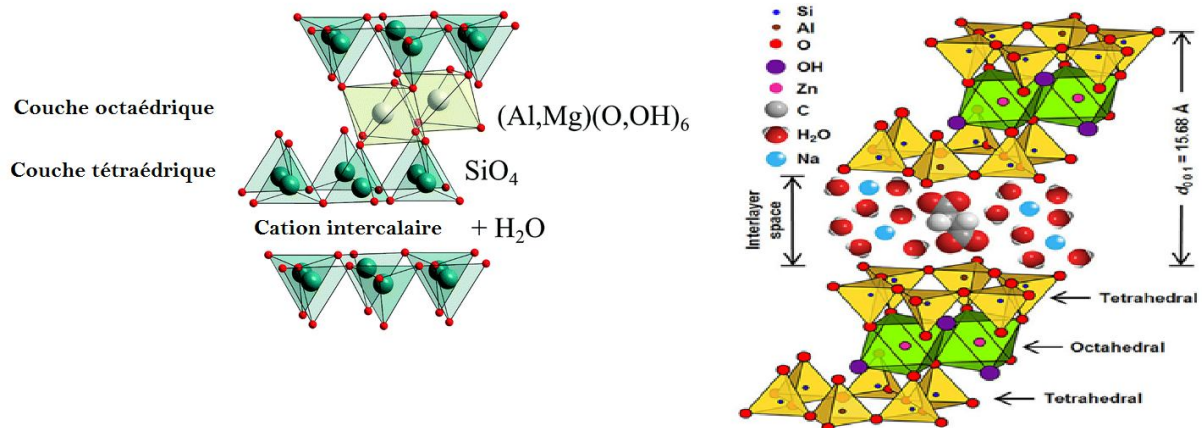


Figure I. 3 : Assemblages de couches tétraédriques et octaédriques : le feuillet argileux [8].

I.1.2.2.b. 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.4**). Le nombre de feuillets par particule ainsi que les distributions de distances séparant les feuillets dépendent à la fois de la nature des ions [9].

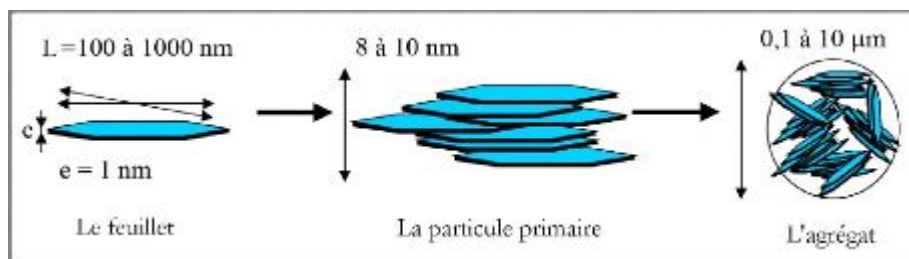


Figure I.4 : Structure multi-échelle de la montmorillonite [9].

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.5**) :

- 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 [10].

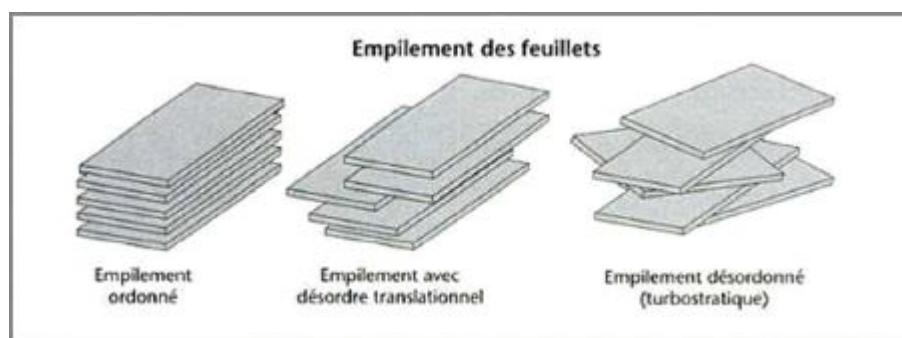


Figure I.5 : Les différents types d'empilement dans les argiles [10].

I.1.2.2.c. 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 [11].

Il existe plusieurs modes d'associations : bord à bord et face à face (**Figure I.6**).



Figure I.6 : 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 [11].

I.1.3. Classification :

Jusqu'à ce jour, la classification des argiles reste un élément assez délicat car les espèces microcristallines qui les constituent sont sujettes à des variations de composition dues aux nombreuses possibilités de substitution (Caillère). Elle se base sur un ensemble de critères. L'une, repose sur la charge du feuillet et sur le nombre d'atomes métalliques en couche octaédrique, adoptée en 1966 par l'AIPEA (Association Internationale Pour l'Etude des Argiles). La deuxième en 1969 par Mering et Pedro, elle s'appuie sur la localisation des substituant, leurs distributions et le type des cations compensateurs [12].

D'autres travaux ont permis d'aboutir à une classification qui se repose sur La Charge globale, et la nature des cations interfolier Mais La plus classique classification est basée sur l'épaisseur et la structure du feuillet [13].

I.1.3.1.Type de feuillet :

Selon l'épaisseur du feuillet ou sa constitution, on distingue trois familles principales des argiles :

I.1.3.1.a Famille du Kaolin ou série 1.1 (T.O) minéraux à 7Å :

Le feuillet est constitué d'une couche tétraédrique et d'une couche octaédrique (T/O ou 1.1). A ce type correspond la kaolinite qui est l'un des minéraux argileux le plus courant.

I.1.3.1.b Famille des Smectites et des Micas ou série 2.1 (T.O.T) minéraux à 10 Å :

Le feuillet est constitué de deux couches tétraédriques et d'une couche octaédrique (T.O.T ou 2/1). L'épaisseur de base du feuillet est de 10Å . Cette épaisseur varie en générale selon la nature du cation interfoliaire et sa sphère d'hydratation. On distingue deux grandes familles pour ce type de minéraux à savoir l'illite et les smectites.

I.1.3.1.c. Famille des Chlorites ou série 2.1.1 (T.O.T.O) minéraux à 14 Å :

Elle comprend en plus de la composition du feuillet de la série 2.1, une couche octaédrique de type brucite qui s'insère dans l'espace interfoliaire (On a présence d'un quatrième feuillet de type octaédrique à base d'aluminium, de magnésium ou de fer) (Caillère et Hénin, 1982). La distance entre deux feuillets consécutifs est de 14 Å.

I.1.3.1.d. Famille des polyphillites ou interstratifiés :

Elles sont composées de l'empilement de plusieurs catégories de feuillets, leurs épaisseur est variable [14].

I.1.3.2. Propriété d'échange d'ions :**I.1.3.2.a. 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 [15].

I.1.3.2.b. Les argiles « anioniques » :

Les argiles anionique, appelés aussi hydroxydes doubles lamellaires (ou LDHs) (**Figure I.7**) ont fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières années ; La diversité des anions incorporés aussi bien dans le feuillet que dans l'espace inter-feuillet la confère à ces matériaux des propriétés physico-chimiques très diverses, par conséquent, leur application

dans différents domaines. Ils sont constitués de feuillets octaédriques, dont la charge peut être modulée par la substitution de cations divalents par des cations trivalents [16].

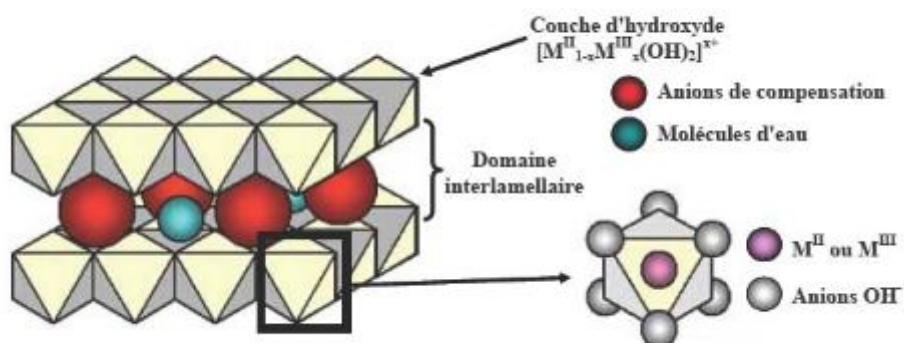


Figure I.7 : Représentation schématique d'une structure des LDHs [16].

I.1.4. Applications des argiles :

Traditionnellement utilisées comme matière première par les potiers, les argiles ont de nombreux débouchés dans l'industrie grâce à leurs caractéristiques chimiques (adsorption et absorption des molécules, composition) et physiques (taille des particules).

Dans l'industrie chimique, elles amorcent certaines réactions (craquage des huiles minérales ou polymérisation de certaines molécules organiques). Elles ont des capacités d'adsorption très poussées et sont de ce fait employées pour filtrer les vins, bières, clarifier les eaux souillées, dégraisser les laines par piégeage des impuretés. Utilisées comme source de silice et d'alumine.

Les argiles forment les minéraux de base de l'industrie des matériaux de construction, des réfractaires, des isolants. Exploitée comme charge minérale, l'argile joue un rôle important dans la papeterie et l'industrie du caoutchouc.

Dans les industries pharmaceutiques et médicales, l'argile trouve aussi un usage. Elle constitue la base des pansements stomacaux et intestinaux. Leurs propriétés absorbantes permettent la fabrication de médicaments à effets retardés. Les smectites en particulier interviennent dans la fabrication de nombreux cosmétiques : savons et shampoings, pommades, crèmes dentifrice où elles remplacent les matières grasses. De tous les minéraux argileux, les argiles kaolinitiques sont sans doute celles dont les usages sont les plus variés et les plus « nobles » [17].

I.2. La Montmorillonite :

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).

En Algérie, les gisements de bentonite les plus importants économiquement se trouvent dans l'Oranie (ouest Algérien). On relève en particulier la carrière de Maghnia (Hammam Bouhrara) dont les réserves sont estimées à un million de tonnes et de celle de Mostaganem (M'zila) avec des réserves de deux millions de tonnes.

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.8)** 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 14\AA , épaisseur qui peut varier selon la teneur en eau (9.8\AA pour une montmorillonite séchée à 110°C) [18].

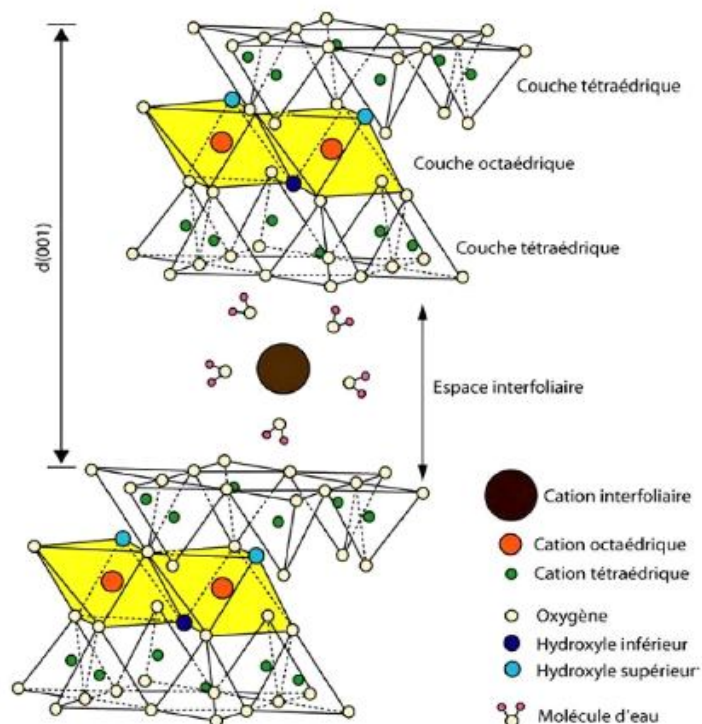


Figure I.8: Représentation schématique de la structure d'une montmorillonite [18].

I.3. Les Bio polymères :

I.3.1. Généralités :

I.3 .1.1. Définition :

Les biopolymères sont des biomolécules polymères qui contiennent des unités monomères covalentes lié pour former des molécules plus grandes. Le préfixe «bio» signifie qu'ils sont des matériaux biodégradables produit par des organismes vivants.

I.3 .1.2. Classification :

Les biopolymères regroupent 3 catégories selon le mode de production :

- Les polymères issus directement de la biomasse.
- Les polymères synthétisés par des micro-organismes ou des bactéries modifiées génétiquement.
- Les polymères produits par synthèse chimique à partir de monomères d'origine naturelle.

I.3.1.2.a Biopolymères issus de la biomasse :

Cette catégorie comprend les polysaccharides (amidon, chitosan, lignine, cellulose...), les protéines (animales comme le collagène ou la caséine ou végétales telles que le gluten) et les résines naturelles. Les biopolymères issus de la biomasse sont présents naturellement dans l'environnement.

I.3.1.2.b Biopolymères de synthèse bactérienne :

Ce sont en général des polyesters et ils sont utilisables en l'état. On trouve par exemple les polyhydroalkanoates (PHA), le polyhydroxybutyrate (PHB), l'hydroxyl-valérate (PHV), mais aussi la cellulose bactérienne ou le xanthane.

I.3.1.2.c Biopolymères obtenus par synthèse chimique :

Ils sont obtenus par synthèse chimique à partir de monomères d'origine naturelle renouvelable. L'exemple le plus connu est le Poly Lactic Acid (PLA), qui, comme son nom l'indique, est un polymère d'unités d'acide lactique [19].

I.3.1.3. Propriétés :

a) Biodégradabilité :

Les biopolymères sont synthétisés dans les plantes ou les animaux par voie enzymatique et sont de ce fait dégradés rapidement dans un milieu biologique. La biodégradabilité de la

plupart des biopolymères est due à la présence de liaisons facilement clivables comme les liaisons esters ou amides.

b) Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères :

La plupart des biopolymères, sont hydrophiles, ce qui leur confère des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau. Ces propriétés sont dues notamment à la présence de fonctions polaires hydroxyle et/ou amine qui ont une forte réactivité avec l'eau par formation de ponts hydrogènes.

c) Biocompatibilité et biorésorbabilité :

Un matériau biocompatible est un matériau qui est capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner. La réponse biologique d'un matériau dépend de 3 facteurs : ses propriétés, la caractéristique de l'hôte et la demande fonctionnelle pour le matériau.

Les biopolymères sont dégradés naturellement dans l'organisme humain par hydrolyse (enzymatique) et libèrent des molécules assimilables et non toxiques.

En pharmacie, les médicaments à libération contrôlée sont des exemples d'application où la biorésorbabilité des polymères joue un rôle important.

I.3.2. Applications en médecine et pharmacie :

Les principales applications des biopolymères dans le domaine médical sont :

- Encapsulation de médicament.
- Vêtement et accessoire médicaux.
- Tendon et vaisseau artificiel [20].

I.4. Les Cyclodextrines :

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes dans le domaine de la technologie pharmaceutique vu leur capacité à former des complexes avec des molécules peu hydrosolubles.

Elles sont notamment utilisées pour favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, pour augmenter leur biodisponibilité, pour améliorer dans certains cas la stabilité (de molécules ou de formulations), pour diminuer des effets indésirables ainsi que pour leurs propriétés promotrices d'absorption [21].

I.4.1. Structure :

Ce sont des oligosaccharides cycliques composés de 6 (α -CD) 7 (β -CD) ou 8 (γ -CD) unités glucopyranoses. Qui sont liées entre elles par des liaisons osidiques du type α (1 \rightarrow 4) ou les formes les plus abondantes sont α , β et γ -cyclodextrine. La différence réside dans le nombre des unités D-glucopyranose (**Figure I.9**) [22].

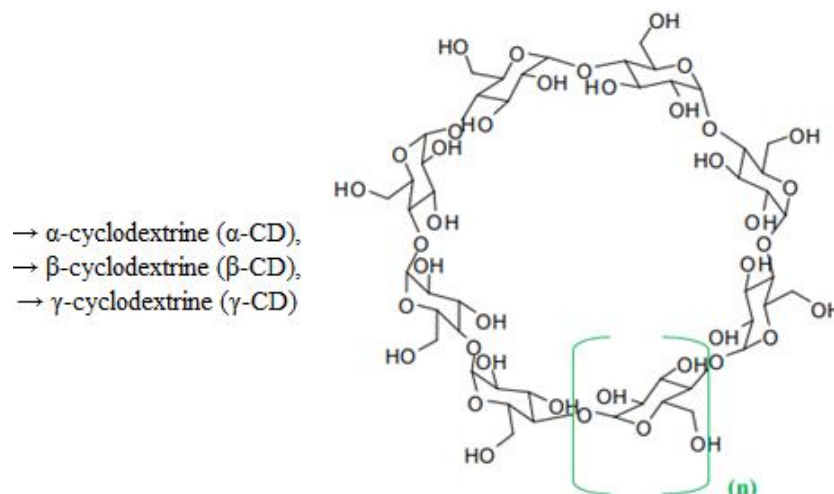


Figure I.9: Structure générale des cyclodextrines (vue de haut) [23].

Donc, ce sont des macrocyclique dont l'extérieur est hydrophile et l'intérieur hydrophobe (**Figure I.10**). Ces caractéristiques structurales sont à l'origine des propriétés très particulières [24].

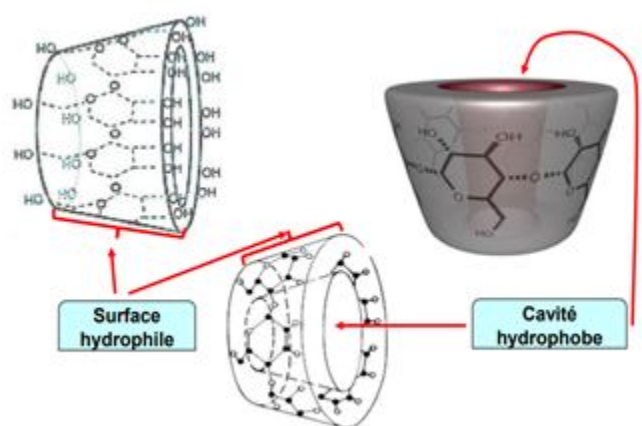


Figure I.10 : Structure 3D simplifiée montrant la forme en cône [24].

I.4.2. Dimensions et caractéristiques physico-chimiques:

Les trois principales CDs natives sont des composés cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Leurs principales caractéristiques physicochimiques sont rassemblées dans le (Tableau 1) [25] :

Tableau I.1. Caractéristiques physico-chimiques et dimensions des principales cyclodextrines

	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucopyranose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Caractéristiques Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)	145	18.5	232
pKa à 25°C	12.3	12.2	12.1
$[a]_D$ à 25°C	$15150 \pm 0,5$	$162 \pm 0,5$	$177,4 \pm 0,5$
Dimensions Diamètre externe (nm)	$1,46 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,04$
Hauteur (nm)	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$
Diamètre de la cavité (nm)	0,47-0,53	0,60-0,65	0,75-0,83
Volume de la cavité (nm ³)	0,174	0,262	0,472

I.4.3. Propriété de complexation :

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles (Figure I.11) :

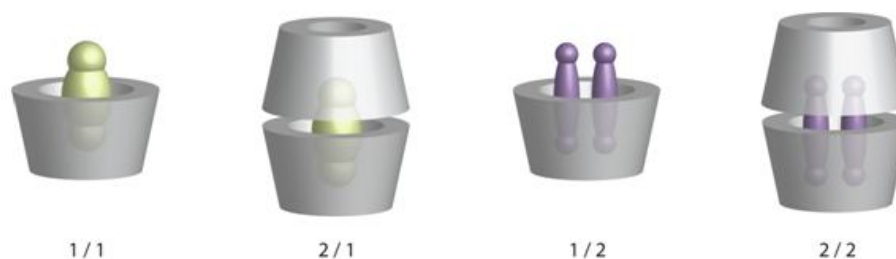


Figure I.11 : Représentation de différents types de complexes « hôte/invité » [25].

Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Les CDs, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes, les calixarènes, etc. peuvent jouer le rôle de molécule hôte [26].

Les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion avec de nombreux composés (**Figure I.12**), tels que des sels inorganiques, des gaz, des molécules organiques, des molécules organométalliques, des polypeptides... [27].

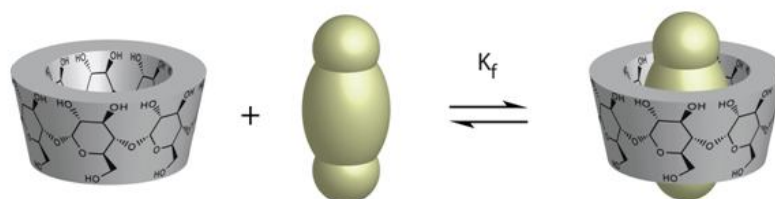


Figure I.12 : Représentation du phénomène d'inclusion [27].

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 [28, 29].

I.4.4. Applications dans Le domaine médicale et pharmaceutique :

Grâce à leur propriétés, les cyclodextrines sont impliquées dans différents domaines tels que les domaines agroalimentaire, alimentaire, environnementale, cosmétologie, catalyse, médicale et pharmaceutique [30].

Les CDs 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 [31].

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 [32].

Tableau I. 2 : Domaines d'applications médical et pharmaceutique des cyclodextrines.

Propriétés liées à l'utilisation de la cyclodextrine	Principes actifs
Amélioration de la biodisponibilité Augmentation de la solubilité	- Piroxicam, indométacine -Stéroïdes : spironolactone -Anti-inflammatoires non stéroïdiens : ibuprofène, indométacine -Benzodiazépines : diazépam -Vitamines : vitamine K Barbituriques : phénobarbital
Amélioration de la stabilité de Molécules volatiles	- Camphre
Amélioration de la stabilité de molécules Oxydables	- Vitamine A
Amélioration de la stabilité de molécules hydrolysables	-Acide acétyle salicylique

I.5. Les algines :

I.5.1. 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. Cependant, certaines bactéries telles que *Azotobacter vinelandii* et plusieurs espèces de *Pseudomonas* sont susceptibles de produire l'alginate par des processus de fermentation microbienne suivis d'une polymérisation [33].

I.5.2. Extraction :

L'extraction de l'alginate des algues repose sur la solubilité dans l'eau de ce polymère, L'acide alginique est insoluble dans l'eau, mais les sels de cations monovalents tels que le sodium Na^+ ou le potassium K^+ sont solubles. Ainsi, des changements de pH permettent sa purification et la séparation d'avec les autres composants. Les principales étapes du processus d'extraction de l'alginate sont :

1. **Prétraitement** : les algues sont lavées plusieurs fois à l'eau puis rincées à l'eau distillée, de façon à retirer d'éventuelles impuretés. Les algues sont ensuite séchées et broyées finement.
2. **Purification** : la poudre d'algue est traitée avec une solution diluée d'acide, capable de dissoudre les sucres autres que l'alginate.
3. **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.
4. **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.5.3. Composition chimique :

L'acide alginique est un polymère naturel, linéaire, de structure hétérogène, constitué de deux unités monosaccharidiques : l'acide β -D-mannuronique et l'acide α -L-guluronique.

Ces acides sont liés entre eux par des liaisons glycosidiques du type β -(1-4). Il est important de noter que la proportion en acide mannuronique (Man A) et en acide guluronique (Gul A) varie d'une espèce à l'autre. L'acide alginique comporte une fraction riche en Man A appelée bloc M, une fraction riche en Gul A appelée G, et une fraction où les deux unités d'acides uroniques sont liées alternativement entre elles, appelée bloc MG ou GM (**Figure I.15**).

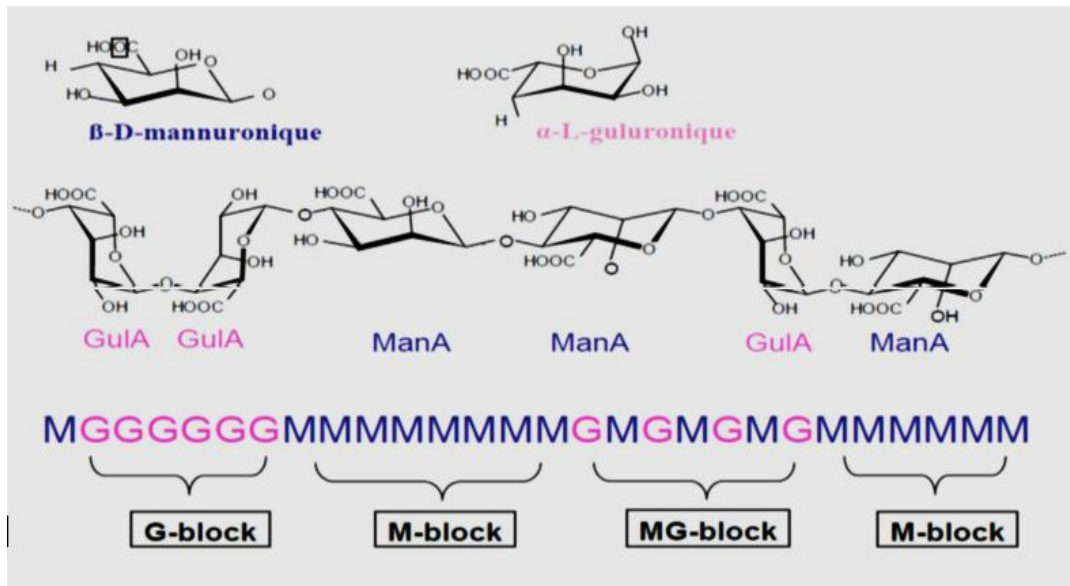


Figure I.13 : Présentation d'une structure d'alginate [33].

I.5.3.1. Propriétés Physiques :

1. 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. Exemple: pour une dilution de 1% d'alginate à 20°C, la viscosité est de 1.500 à 3.000 centipoises, alors que la gomme arabique à la même dilution donne moins de 30 centipoises. Les sels de cations polyvalents, tel le Ca^{2+} sont insolubles en solution aqueuse, à l'exception de celui de Mg^{2+} [34].

2. 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].

Vu leurs usages multiples, il est important de se rendre compte des facteurs qui déterminent et limitent la stabilité des solutions aqueuses d'alginate et des réactions chimiques responsables de la dégradation.

La viscosité relative d'une solution d'alginate peut être sévèrement réduite sur une courte période dans des conditions favorisant la dégradation [36].

I.5.4. Applications pharmaceutique :

Il y a différentes façons d'utiliser l'alginate dans des industries, aussi diverses que celles du textile, des produits alimentaires et pharmaceutiques, ainsi que toutes industries produisant des substances gélifiantes [37].

L'emploi de l'alginate à des fins médicales n'est pas nouveau, les chinois connaissent déjà des algues comme médicament, il y a 5000 ans. Aujourd'hui, l'alginate est utilisé dans un large éventail de produits concernant toutes les parties du corps humain. Ses propriétés émulsifiantes 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 [38].

I.6. Chitine et chitosane :

I.6.1. Historique :

La découverte de la chitine par le professeur Français H. Braconn, spécialisé en Histoire de la nature, date du 18^{ème} siècle. Les premiers brevets d'invention en Chitine furent obtenus en 1935 par Ricardo. A sous le titre, « Chitine ». Ce n'est que dans les années 1970 que ces polymères ont suscitées un réel intérêt, quand les gouvernements américain et japonais ont cherché à valoriser ces déchets et ont lancé les premiers programmes de recherche. Actuellement, il est connu que la chitine et le chitosane (collectivement appelés les substances chitineuses), sont des sources renouvelables que l'on peut trouver en abondance dans la nature [39].

I.6.2. Structure :

Le chitosane [Poly (N-acétyle-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-acétyle-D-glucosamine. Le chitosane est dérivé de la chitine, le deuxième composant très abondant dans la nature après la cellulose (**Figure I.14**). Ce polymère se trouve également dans la paroi de la plupart des champignons et dans certaines algues chlorophycées, levures et bactéries [40].

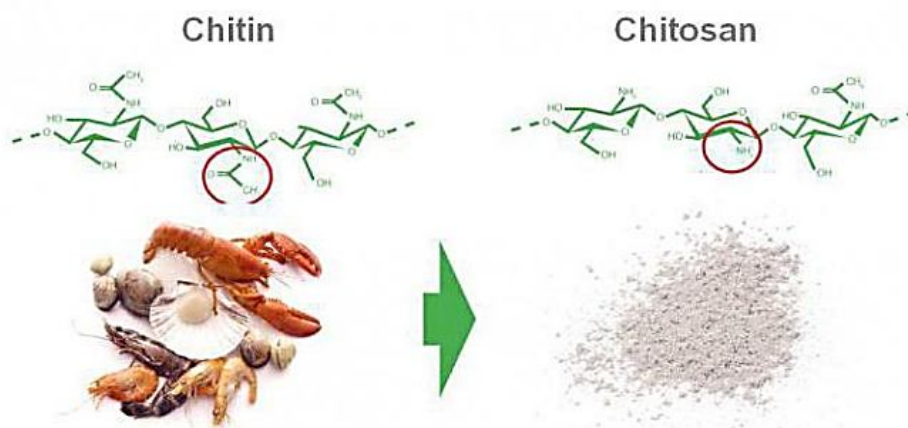


Figure I.14 : Le chitosane commercial est produit à partir de chitine [40].

I.6.3. Procédés de fabrication et composition :

La chitine n'a pas une structure chimique unique mais plusieurs ; elle englobe plusieurs polysaccharides composés d'unités de N-acétyle- β -D-glucosamine (de 50 à 100 %) et d'unités D-glucosamine (de 0 à 50 %).

La chitine est présente dans les co-produits sous forme de complexe chitine-protéines-minéraux (principalement du carbonate de calcium).

Elle est extraite en trois étapes (**Figure I.15**) :

- 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.

La frontière entre chitosane et chitine correspond à un degré de désacétylation (DD) de 60-70 % : en deçà le composé est nommé chitine, au-delà, chitosan.

Le chitosane est soluble en milieu acide (à $\text{pH} < 6,5$) contrairement à la chitine qui est insoluble.

De très nombreux dérivés bioactifs peuvent être obtenus à partir de la chitine et du chitosan par diverses réactions chimiques ou enzymatiques [41].

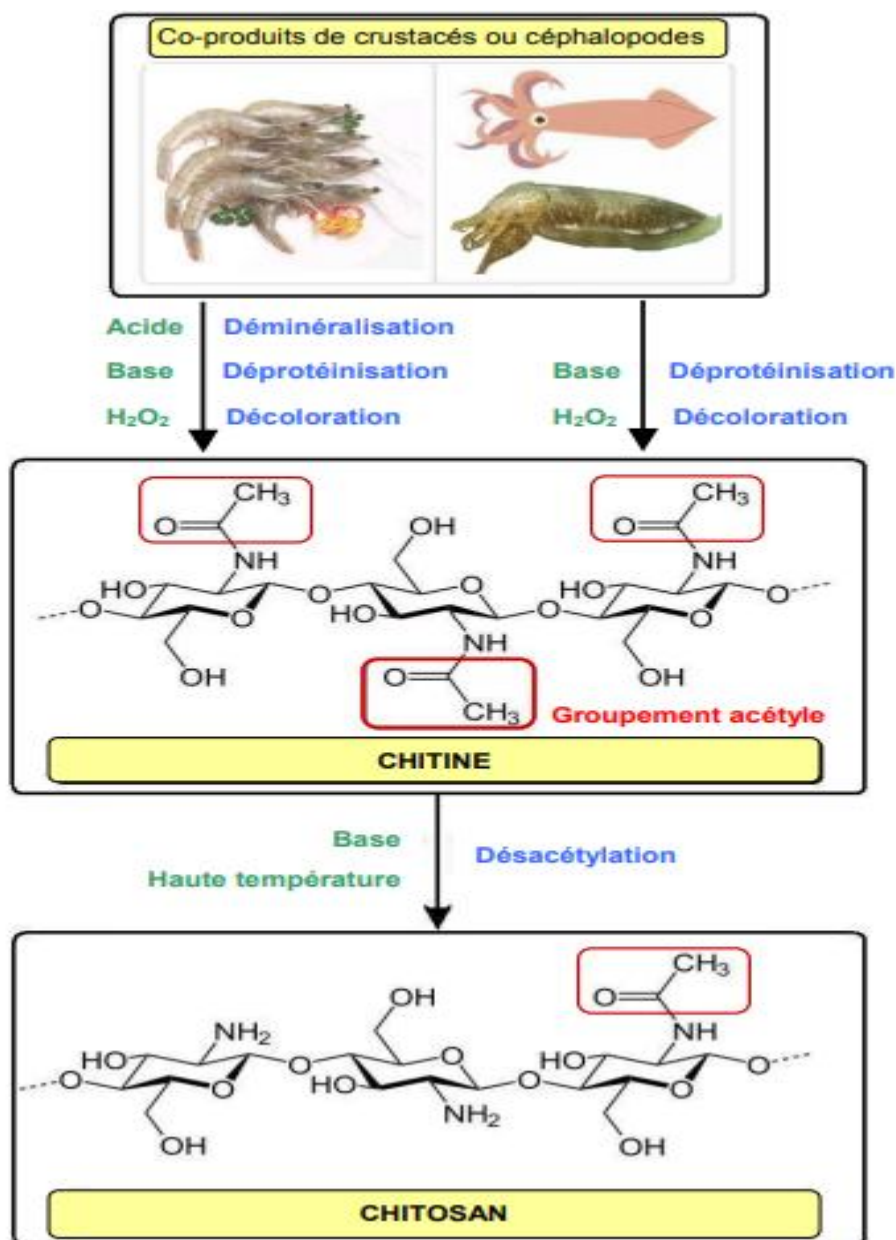


Figure I.15 : Production de la chitine et du chitosane [41].

Généralement, le chitosane a trois types de groupes fonctionnels réactifs : les groupes amines sur le carbone C(2), les groupes hydroxyles primaires et secondaires sur le carbone C(3) et le carbone C(6). La nature chimique du chitosane fournit beaucoup de possibilités alternatives pour des modifications covalentes et ioniques qui permettent l'ajustement étendu des propriétés mécaniques et biologiques [42].

I.6.4. Propriétés:

a. Propriétés chimiques :

- Polyamine linéaire.
- Réactivité des groupements amino.

- Réactivité des groupements hydroxyle.

b. Propriétés polyélectrolytes (en milieu acide) :

- Polymère cationique.
- Forte densité de charge.
- Excellent flocculant.
- Adhésion à des surfaces chargées négativement.

c. Propriétés Biologiques :

- Biocompatibilité :
 - Non toxique.
 - Biodégradable.
- Bio-activité :
 - Accélère la cicatrisation des plaies.
 - Réduit le niveau de cholestérol.
 - Stimule le système immunitaire [43].

I.6.5. Applications biomédical :

- Bactériostatique.
- Anticoagulant.
- Vaisseaux sanguins artificiels.
- Gel dentaire.
- Lentille cristalline (ophtalmologie).
- Membrane pour dialyse.
- Capsules pour le relargage des médicaments.
- Peaux artificielles.
- Pansements [44].

Chapitre II : *Vectorisation et systèmes de délivrance des médicaments*

Sommaire

- ◆ Pharmacocinétique (parcours du médicament dans le corps humain)
- ◆ Différentes voies d'administration d'un médicament
- ◆ Vectorisation des principes actifs
- ◆ Génération de vecteurs de médicaments
- ◆ Systèmes d'administration des médicaments
- ◆ Biodisponibilité et activité thérapeutique des principes actifs
- ◆ Différentes formes pharmaceutiques à libération modifiée

Cette deuxième partie bibliographique contient des notions de systèmes de vectorisations des médicaments. Ainsi que des définitions de différentes formes pharmaceutiques de libération.

II.1. Pharmacocinétique (parcours du médicament dans le corps humain) :

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- Son absorption.
- Sa diffusion dans l'organisme.
- Son métabolisme.
- Son élimination de l'organisme.

II.1.1. Absorption :

C'est le passage du médicament dans le sang. Elle est très importante et détermine la quantité de substance pénétrant dans l'organisme. Elle dépend du mode d'administration et du type du médicament. Il y a deux grandes voies d'administration : la voie digestive et toutes les autres.

II.1.2. Distribution :

Une fois dans le sang, le médicament se répartit de manière uniforme dans tout l'organisme (comme du sirop qui se répartit dans un verre d'eau). Le médicament touche les différentes parties du corps, mais pas toujours de manière uniforme. La cible une fois atteinte exerce son action. Cette cible peut être un type particulier de cellules, le foyer d'une infection...

II.1.3. Métabolisme :

C'est l'épuration de l'organisme c'est à dire les phases durant lesquelles le médicament est dégradé afin d'être plus facilement éliminer. Certains principes actifs sont naturellement éliminables et ne nécessitent pas cette étape. Principalement elle a lieu au niveau du foie, mais parfois aussi dans les reins ou les poumons. Les produits de modifications sont des métabolites et ont parfois une activité thérapeutique.

II.1.4. Elimination :

Le principe actif et ses métabolites sont supprimés par voie urinaire, par voie biliaire, et parfois dans la voie pulmonaire [45].

II.2. Différentes voies d'administration d'un médicament :

Plusieurs voies d'administration sont possibles (**Figure II.1**) :

Le choix de la voie d'administration dépend de l'objectif thérapeutique (rapidité d'effet, limitation des effets systémiques), des possibilités d'administration chez le malade, des propriétés physico-chimiques et de la taille des molécules (résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives, facilité à passer les barrières capillaires ou digestives ...) et des processus d'élimination de ces médicaments (biotransformation intestinale, hépatique).

II.2.1. Par voie générale ou systémique :

- Intraveineuse et intra-artérielle.
- Sous-cutanée et intramusculaire.
- Nasale, sublinguale, orale (ou per os), rectale.

II.2.2. par voie locale ou in situ :

- Inhalée, oculaire et intra-oculaire, cutanée ou transdermique.
- Intra-articulaire et intra-thécale.

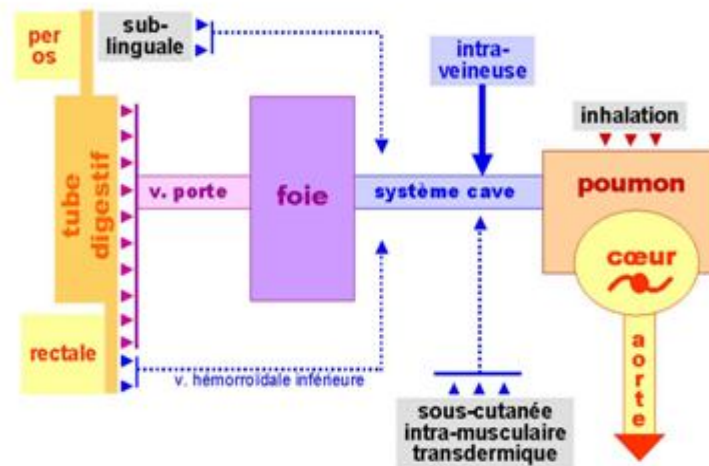


Figure II.1 : Les différentes voies d'administration des médicaments [46].

II .3. Vectorisation des principes actifs :

II .3.1. Généralités :

Bien que des progrès significatifs dans la pharmacologie moderne aient été réalisés, il ya encore des domaines où des améliorations substantielles doivent être apportées, pour atteindre un niveau supérieur d'efficacité thérapeutique.

En particulier, une faible biodisponibilité et de mauvaises caractéristiques pharmacocinétiques sont toujours au cœur des principales causes d'échec du développement de nouveaux médicaments. Au fil des ans, beaucoup de principes actifs (PA) prometteurs ont ainsi vu leur mise sur le marché compromise en raison de problèmes au niveau de la solubilité, la taille, la sélectivité d'action et de la sensibilité à la dégradation. Par exemple, le premier obstacle majeur à contourner – une solubilité faible dans l'eau, est une propriété distinctive de plus de 60% des PA issus des laboratoires de recherche, et de plus de 40% de ceux qui sont sur le marché. En fin de compte, cela limite l'efficacité de traitement de plusieurs maladies et pathologies [46].

II .3.2. Définition :

Le concept de vectorisation des médicaments consiste donc à transporter un principe actif vers la cible à atteindre au moyen d'un vecteur, lequel est inactif du point de vue thérapeutique, tout en contrôlant sa libération dans le temps et l'espace. Cela permet d'éviter l'administration directe du médicament dans le corps humain qui engendre de nombreux effets secondaires.

Les enjeux de la pharmacie galénique moderne sont donc la mise au point de systèmes d'administration permettant d'assurer un ciblage de la substance active et un traitement moins agressif, une meilleure biodisponibilité, une mise à disposition progressive, et dans certains cas, d'améliorer le passage de différentes barrières naturelles dans l'organisme tout en protégeant le principe actif, notamment face aux nombreuses enzymes de dégradations.

II .3.3. Potentialités d'application des vecteurs :

- Protéger la molécule active depuis le site d'administration jusqu'au site d'action.
- Améliorer le transport des PAs jusqu'à certains sites difficiles à atteindre et de leur pénétration dans les cellules visées.
- Accroître la spécificité d'action par concentration sélective, efficace et régulière des PAs au niveau de la cible.

- Diminuer la toxicité pour certains organes par modification de la distribution tissulaire des PAs.

II .3.4. Caractéristiques principales des systèmes de vectorisation :

Dans un système de vectorisation, le vecteur est l'élément clé. C'est un objet conçu pour transporter une grande quantité de principes actifs tout en les protégeant et en limitant son activité pendant le trajet vers les zones ciblées. Pour être efficace et utilisable en clinique, le vecteur idéal doit présenter certaines caractéristiques :

- Sa composition doit faire intervenir des composés relativement stables en milieu physiologique, non toxiques pour l'organisme, biocompatibles et biodégradables, de manière à faciliter leur élimination ultérieure.
- Sa taille doit permettre à la fois le transport d'une quantité suffisante de principe actif et sa diffusion à travers certaines barrières physiologiques (organe, tissu, cellule, noyau cellulaire, etc.) pour atteindre la cible.
- Il doit garder le principe encapsulé de façon stable et active, posséder une grande spécificité vis-à-vis des cellules ciblées et rester le plus longtemps possible dans la circulation sanguine pour pouvoir atteindre sa cible.
- Le vecteur doit être suffisamment stable face à toutes les dégradations et interactions avec les biomolécules pendant son transport (notamment les protéines plasmatiques dans le cas d'une administration intraveineuse) et éviter les interactions en dehors de la zone visée.
- Une fois arrivé au niveau de la zone à traiter, il doit délivrer le médicament à proximité ou à l'intérieur des cellules ciblées. Ce processus de libération contrôlée est envisageable grâce aux propriétés de composés associés au vecteur (rupture enzymatique, liaison réversible, sensibilité à une variation du milieu comme le pH, la température, la force ionique, l'état d'oxydo-réduction).

Enfin, il doit résister à la stérilisation et être aisément stocké et administré [47].

II .3.5. Classification des vecteurs :

Selon la structure : macromolécules, vésicules, particules.

Selon les potentialités : 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} génération.

Tableau.II.1 : Classification des vecteurs.

Génération	1 ^{ère}	2 ^{ème}		3 ^{ème}
Cible	Tissus	Tissus		Cellules
Diamètre	>1µm	< 1µm		<1µm
		Passifs	Actifs	
Exemple	Microsphères Microcapsules Pour chimio- Embolisation	Liposomes Nanosphères Nanocapsules	Nanoparticules Magnétiques. Liposomes Thermo- sensibles ou pH Sensible	Liposomes, Nanocapsules, Nanosphères Pilotés par des anticorps monoclonaux

II.4. Génération de vecteurs de médicaments :

Il existe plusieurs classifications des vecteurs. Il y a vingt ans, une étude a permis de les classer en trois générations selon leur taille et l'application recherchée. Actuellement, les vecteurs sont toujours classés en trois générations, mais en fonction de leur biodisponibilité in vivo.

II.4.1. Vecteur de première génération : les vecteurs hépato-splénique :

Les vecteurs de la première génération sont des systèmes colloïdaux développés spécialement en vue de leur utilisation thérapeutique. Ces systèmes sont classés selon la nature des éléments qui les constituent et leur structure. On distingue ainsi les liposomes, les nanosphères, et les nanocapsules.

II.4.2.1. Les liposomes :

Les liposomes sont nés il y a plus de quarante ans où ils étaient conçus comme des modèles membranaires artificiels intéressants et les premières recherches sur l'utilisation des liposomes pour l'encapsulation de principes actifs datent de plus de trente ans. Ils diffèrent des autres systèmes vecteurs (micro- ou nanoparticules) par leur taille, leur composition et leur architecture moléculaire.

Le terme de liposome ne s'applique qu'à l'entité comprenant une vésicule et une composition à base de phospholipides. En effet, il s'agit des vésicules constituées d'une ou plusieurs bicouches de nature phospholipidique entourant un espace interne aqueux.

Une variété étendue des principes actifs peuvent être incorporée dans des liposomes. Les lieux d'incorporation d'un principe actif au sein des liposomes dépendent essentiellement de ses propriétés physicochimiques : les molécules hydrosolubles seront localisées dans la phase interne aqueuse des liposomes ; les molécules amphiphiles seront insérées dans la bicouche phospholipidique, et les molécules liposolubles seront enchâssées dans la matrice hydrophobe de la paroi liposomale (**Figure II.2**).

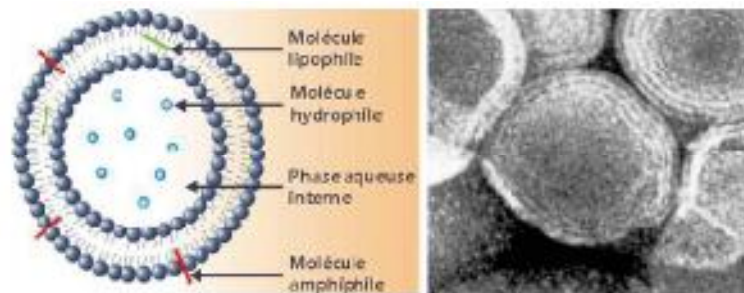


Figure II.2 : Représentation schématique et un micrographe des liposomes en microscopie électronique à transmission [48].

II.4.2.2. Les nanosphères :

Les premières nanosphères ont été obtenues en 1976. Elles étaient composées de polyacrylamide réticulé, un polymère non biodégradable. Par la suite d'autres travaux ont permis de développer des systèmes biodégradables à base de PACA.

Les nanosphères ressemblent plus à une pelote de laine. Elles sont constituées d'un système matriciel : le médicament est disséminé dans un enchevêtrement de chaînes de polymères ou de macromolécules amphiphiles qui en se biodégradant va libérer le médicament. Les nanosphères sont des structures matricielles, de forme sphérique (**Figure II.3**).

Le principe actif est soit incorporé à l'intérieur du réseau polymère durant la formation des nanosphères, soit adsorbé à leur surface par l'intermédiaire de liaison de type hydrophobe, électrostatique ou covalente. Il est libéré par simple diffusion ou à la suite de la (bio) dégradation du polymère dans l'organisme [48].

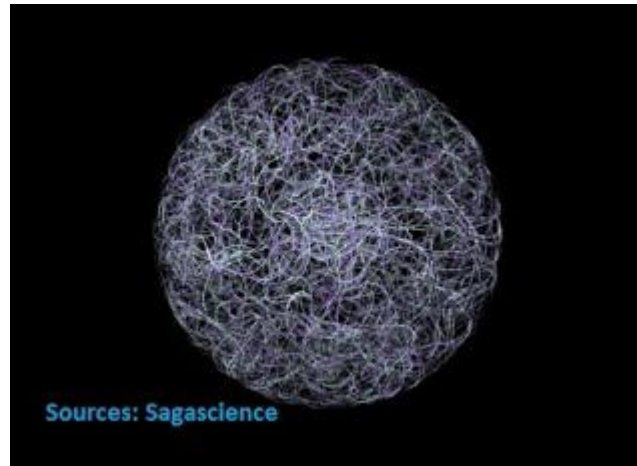


Figure II.3 : Les nanosphères [48].

II.4.2.3. Les nanocapsules :

Les nanocapsules sont des structures réservoirs sphériques (**Figure II.4**). Elles sont constituées d'un cœur généralement huileux entouré par une mince paroi de polymère dont l'épaisseur n'excède pas quelques nanomètres. Comme dans le cas précédent, le principe actif est généralement dissous dans le cœur huileux, ou adsorbé à la surface des nanocapsules.



Figure II.4 : Les nanocapsules [48].

II.4.2. Vecteurs de 2^{ème} génération : les vecteurs « furtifs » :

Pour moduler la réponse immunitaire et donc moduler la cible des liposomes, les scientifiques ont ajouté aux liposomes un polymère hydrophile : le Polyéthylène glycol

(PEG). Ainsi lorsqu'ils sont injectés dans l'organisme, ils ne sont pas reconnus par les opsonines. Ils sont alors qualifiés de vecteurs « furtifs » (**Figure II.5**).

Pour avoir une bonne répartition du principe actif dans l'organisme, et non une accumulation dans la sphère hépatique, une modification de surface de ces vecteurs s'impose.

Cette étape est importante et consiste en une hydrophilisation de la surface de nanoparticules, par un polymère amphiphile. Ceci se fait le plus souvent par adsorption physique (interactions hydrophobes, liaison hydrogène ou interaction ionique). La fixation chimique de polymères hydrophiles consiste en un greffage de chaînes hydrophiles par liaisons covalentes à la surface des particules [49].

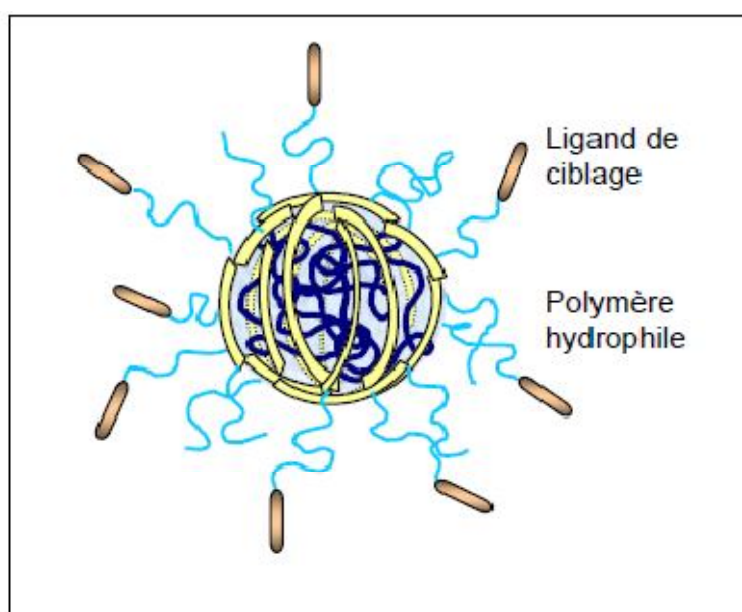


Figure II.5 : Vecteurs de 2^{ème} génération : les vecteurs « furtifs » [49].

II.4.3. Vecteurs de 3^{ème} génération : les vecteurs à reconnaissance moléculaire :

Les vecteurs de 3^{ème} génération ont été développés dans l'optique de mettre au point de nanoparticules capables de véhiculer le principe actif jusqu'au site d'action désiré.

Ce concept permet de mettre en place un traitement ciblé avec les notions combinées de furtivité et de ciblage. Ces vecteurs se divisent en deux types : vecteurs de ciblage tissulaire ou cellulaire. A la différence des vecteurs de 2^{ème} génération, ces vecteurs possèdent une structure supramoléculaire : des ligands (anticorps, peptides, sucres, acide folique) sont fixés à la surface des vecteurs « furtifs » (**Figure II.6**). Ces ligands sont capables de reconnaître de manière sélective des marqueurs spécifiques (antigènes ou récepteur) qui sont sur-exprimés à la surface de cellules cibles (cellules cancéreuses, cellules infectées, etc.) [50].

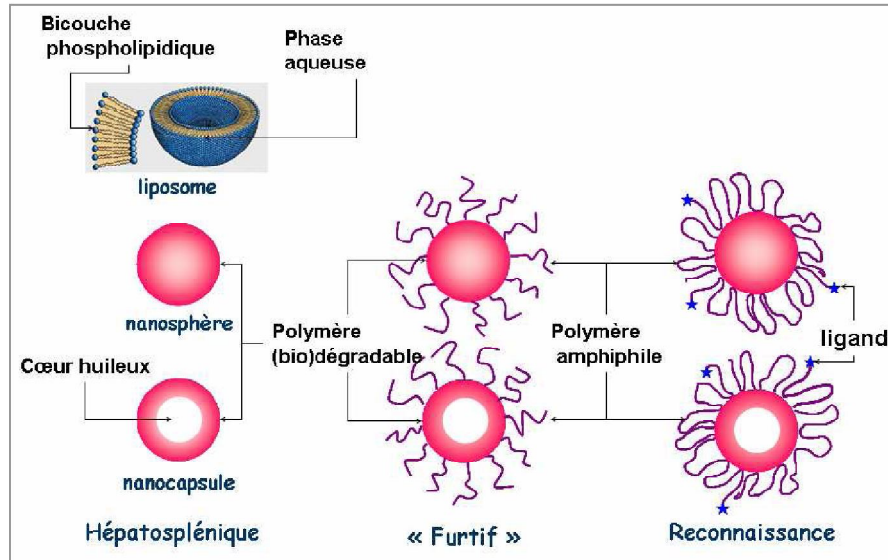


Figure II.6 : Génération de vecteurs de médicaments [50].

II .5. Systèmes d'administration des médicaments :

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (drug delivery system des anglosaxons) qui suit les étapes classiques du système LADMER.

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement.

Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées [51].

Libération immédiate, retardée, prolongée et séquentielle sont toutes des formes galéniques à libération modifiée. Le but est de contrôler la vitesse et le lieu de la libération du principe actif par rapport à la forme conventionnelle destinée à la même voie d'administration.

II .5.1. Définitions des systèmes d'administration des médicaments :

Il existe de nombreuses voies d'administration de principes actifs (PA) : locale (transmucosale), entérale (orale, rectale, sublinguale) et parentérale (injectable). Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, la voie orale est la voie d'administration des PAs la plus utilisée : 84% des cinquante médicaments les plus distribués pour les marchés américains

et européens sont administrés par cette voie .Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux.

Pour que le PA exerce de façon efficace son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité. Cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique (**Figure II.7**).

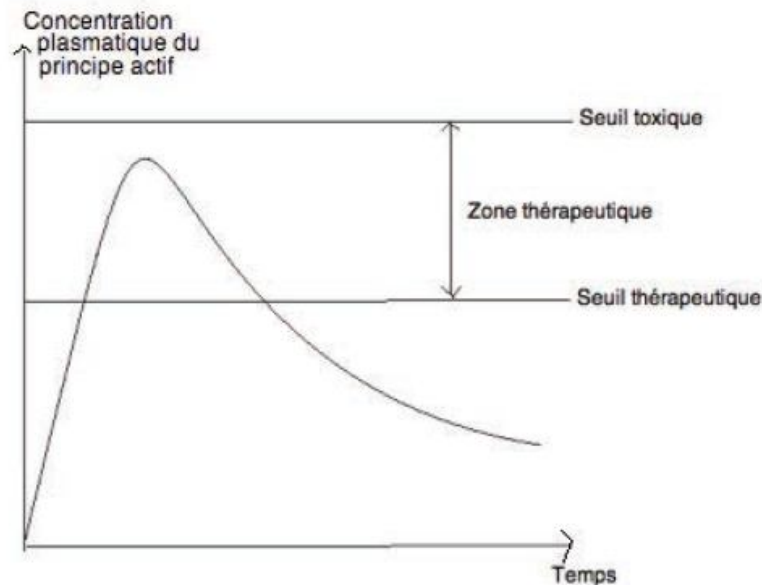


Figure II.7 : Schéma de la zone thérapeutique [52].

Ainsi, pour satisfaire ces exigences d'absorption et de concentration sanguine, l'administration orale requiert certaines exigences telles que :

- La solubilité du PA dans le tube digestif.
- L'absorption du PA à travers la barrière gastro-intestinale.
- La distribution du PA à travers l'organisme jusqu'à sa cible [52].

II .6. Biodisponibilité et activité thérapeutique des principes actifs :

La biodisponibilité se définit simultanément par :

- La quantité de principe actif inchangé qui, administré à un organisme vivant intact, atteint la circulation générale.
- La vitesse à laquelle cette quantité y parvient (**Figure II.8**).

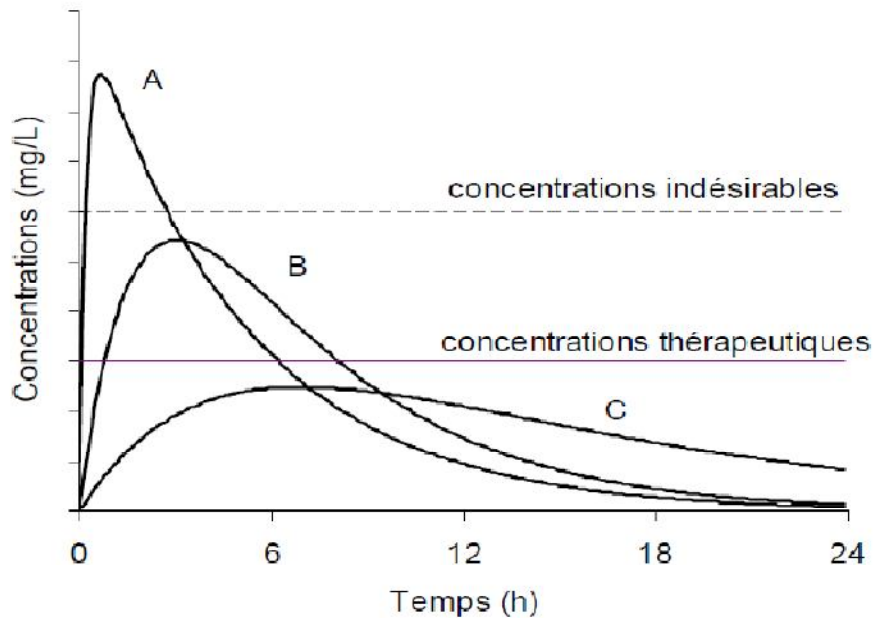


Figure II.8 : Concentrations plasmatiques obtenues après administration d'un même principe Actif présenté sous trois formes galéniques [53].

- **Forme A :** le principe actif passe très rapidement dans la circulation générale provoquant une concentration plasmatique supérieure au seuil de toxicité et des troubles liés au surdosage.
- **Forme B :** présente une vitesse de mise à disposition correcte, la concentration plasmatique en principe actif restant située dans la zone.
- **Forme C :** le principe actif ne passe que très lentement dans le sang et les concentrations plasmatiques n'atteignent pas le seuil d'efficacité.

II.7. Différentes formes pharmaceutiques à libération modifiée :

Différents types de formes à libération modifiée ont été classées selon plusieurs catégories. Ces derniers se distinguent par leur cinétique qui est représentée dans la (**Figure II.9**).

II.7.1. Formes à libération retardée ou modifiée :

La libération du principe actif prend place après un temps de latence par rapport à la forme conventionnelle, ce qui permet de contrôler le lieu de la libération (ex : formes entériques ou gastro-résistantes). Dans ce cas, l'action du principe actif ne peut être prolongée.

II.7.1.1. Formes à libération répétée :

Elles permettent l'obtention, avec une prise unique, des concentrations identiques dans le temps, à celles correspondant à des administrations répétées d'une forme conventionnelle (ex.comprimé à double noyau).

II.7.1.2. Formes à libération prolongée :

Elles assurent une concentration plasmatique efficace pendant une période beaucoup plus longue que celle obtenue avec une forme conventionnelle. Dans ce cas, on observe une lente diminution de la concentration plasmatique en principe actif, après passage par un maximum (ex : libération contrôlée du principe actif comprimé à matrice ou gélule contenant des microgranules).

II.7.1.3. Formes à action soutenue ou constante :

Appelées libération suivant une cinétique d'ordre zéro, indépendante de la concentration, La concentration plasmatique efficace est maintenue constante pendant un temps plus long [53].

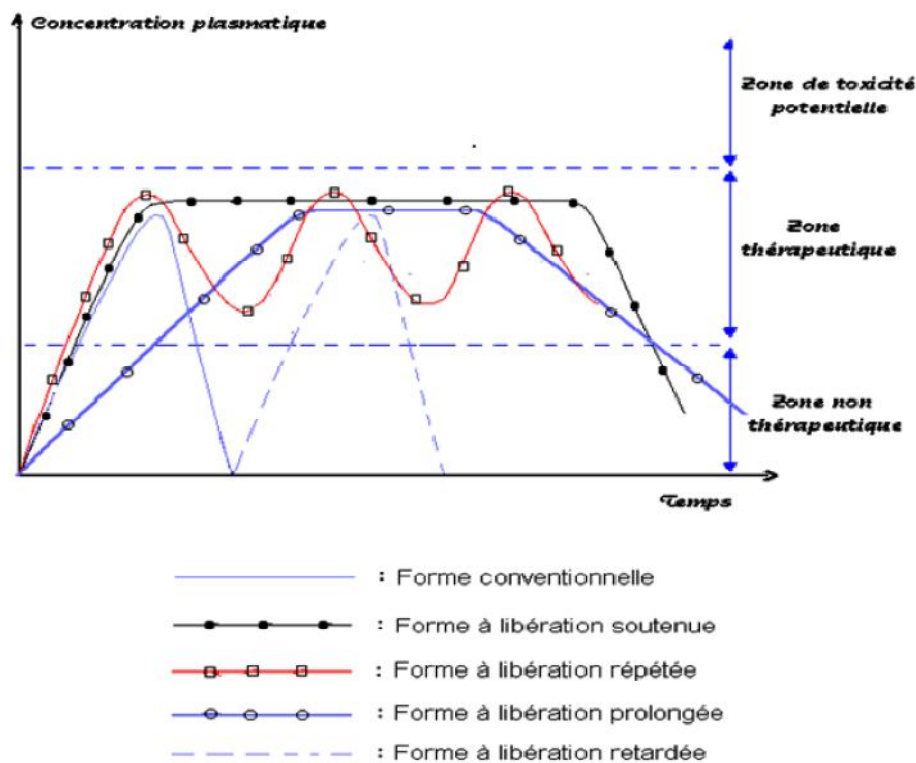


Figure II.9 : Cinétique des différentes formes de libération d'un principe actif [53].

Chapitre III : *Partie expérimentale*

Sommaire

- ◆ Matériels et méthodes
- ◆ Cinétique et mécanismes de libération d'acide 5-aminosalicylique
- ◆ Activité antibactérienne des complexes sulfadiazine en fonction du temps
- ◆ 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.

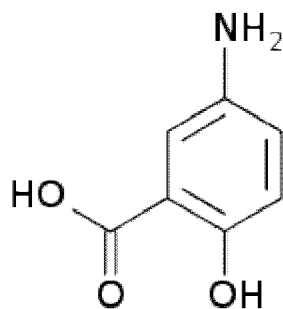
III.1.1.2. Méthodes d'identification :

- **Spectrométrie UV-Vis** : les analyses en UV-Vis sont réalisés sur un appareil de type JENWAY 6305 à doubles faisceaux.

III.1.1.3. Produits et réactifs utilisés :

i. Acide 5-Amino-salicylique (acide 2-hydroxybenzoïque) :

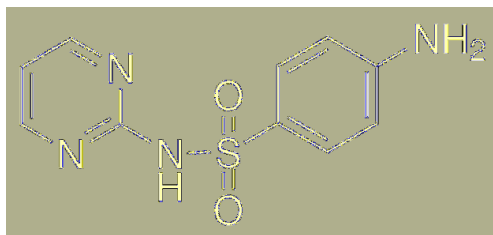
- **Structure d'acide salicylique**



- **Masse molaire** : 138,12 g/mole.
- **Température d'ébullition** : 211°C.
- **Température de fusion** : 158-161°C.
- **Solubilité** :
 - Eau : 1,8 g/l à 20°C, 66,6 g/l à 100°C.
 - Ethanol : 370,4 g/l.
 - Acétone : 333,3 g/l.
 - Chloroforme : 23,8 g/l.
 - Ether éthylique : 333,3 g/l.
- **Apparence** : Poudre cristalline incolore ou cristaux en forme d'aiguille.
- **Longueur d'onde** : 235 nm.

ii. Sulfadiazine (4-amino-N-(pyrimidin-2-yl)benzènesulfonamide) :

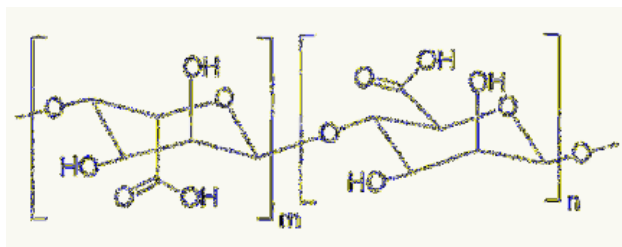
- Structure de sulfadiazine



- **Etat** : Solide.
- **Forme pharmaceutique** : crème.
- **Formule brute** : $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.
- **Masse moléculaire** : 250,278g/mole.
- **Point de fusion** : 252 à 256°C (486 to 493°F).
- **Forme physique** : poudre blanche.
- **PKa** = 6,99.
- **Solubilité** : 77 mg/l à 25 °C.
- **Longueur d'onde** : 458nm.

iii. Alginate (acide alginique) :

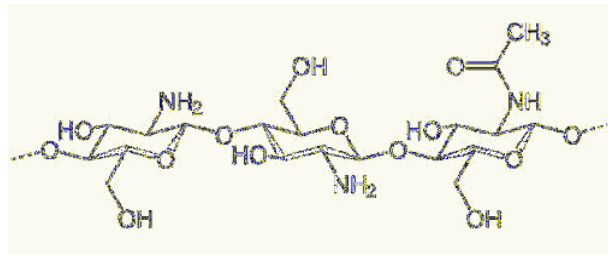
- Structure d'Alginate



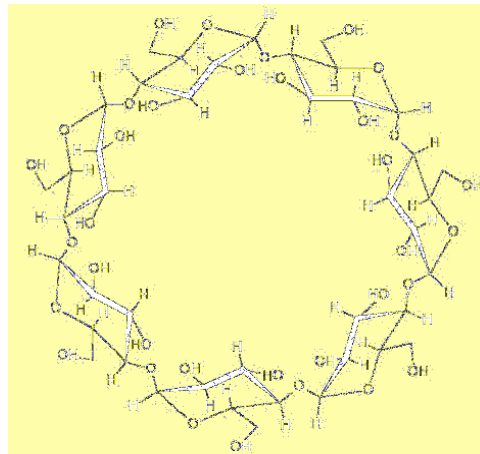
- **Formule brute** : $(C_6H_8O_6)_n$.
- **Masse molaire** : 20000 à 240000 g.mole⁻¹.
- **Masse volumique** : 1,601 g.cm⁻³.
- **Solubilité** : soluble dans les hydroxydes alcalins, pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%) et les autres solvants organiques.
- **Forme physique** : poudre fibreuse blanche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

iv. Chitosane (β 1,4 poly D glucosamine) :

- Structure de chitosane



- **Masse moléculaire :** $(C_{18}H_{31}NO_5)_n$; $n > 20000$.
 - **Forme physique :** solide blanc amorphe.
 - **Solubilité :**
 - Insoluble dans l'eau.
 - Peu soluble à insoluble dans les solvants organiques.
 - Stable en milieu neutre, se décompose en milieu acide.
- v. **Cyclodextrine :**
- **Structure de cyclodextrine**



- **Masse moléculaire :** $M = 1135$ g/mole.
 - **Nombre d'unités de glucose :** 7.
 - **Forme physique :** Poudre cristalline, hydrosoluble.
 - **Point de fusion :** 106°C .
 - **Solubilité dans l'eau (g/100ml, 25°C) :** 1,85.
- vi. **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 :** 20m^2 - $90\text{m}^2/\text{g}$.

- **Surface interne** : 700 m²-800m²/g.
- Espace interfoliaire (entre les feuillets) avec une distance (variable) entre les feuillets.
- **Autres produits** :
 - Chlorure de potassium KCl [M=74,55g/mole] ; [Riedel-deHaën].
 - Acide chlorhydrique HCl [M=36,46g/mole] ; [Riedel-deHaën].
 - Chlorure de calcium CaCl₂ [M=110,98g/mole] ; [Sigma Aldrich].
 - Acide citrique C₆H₈O₇ [M=192,43g/mole].
 - Acide acétique CH₃COOH [M=60,05 g/mole] ; [Sigma Aldrich].
 - Hydrogénophosphate de sodium Na₂HPO₄ [M=141,9588 g/mole] ; [Riedel-deHaën].

III.1.2.Méthodes :

III.1.2.1. Préparation des complexes biocomposites :

Dans ce travail, deux molécules ont été sélectionnées : l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et le sulfadiazine (SD).

L'acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA est également connu sous les noms de mésalazine, mésalamine et est un anti-inflammatoire utilisé pour traiter certaines maladies inflammatoires du côlon et de l'intestin (MICI) telles que la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn lorsqu'elle est légère et modérée.

La sulfadiazine est un antibiotique sulfamidé agissant en bloquant la production d'acide folique des bactéries. Elle est couramment utilisée pour traiter les infections urinaires.

La sulfadiazine argentine est un dérivé typiquement utilisé en pommade pour désinfecter les brûlures. Elle fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (liste mise à jour en avril 2013).

III.1.2.2. Principe actif : Acide 5-aminosalicylique

III.1.2.2.1.Préparation du complexe 5-ASA/Alg :

Pour préparer le complexe 5-ASA/Alg, nous avons adopté le mode opératoire suivant :

Nous avons solubilisé 1 g d'Alg sous forme poudre dans 50 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 5-ASA dans 50 ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution de 5-ASA est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

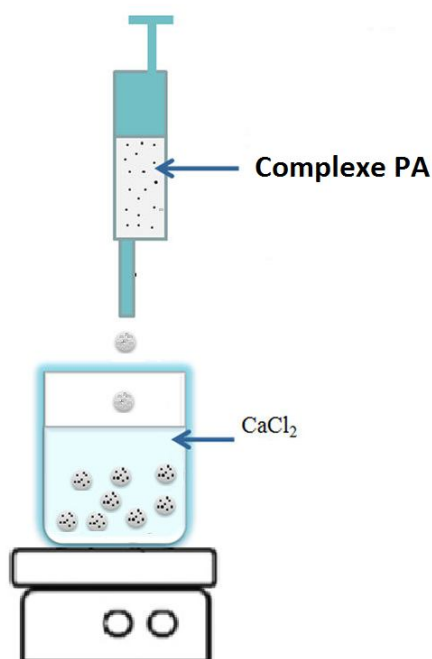


Figure III.1 : La formation des billes dans la solution de CaCl_2 .

Après, on verse le mélange obtenu 5-ASA/Alg à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans 50 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.2**).

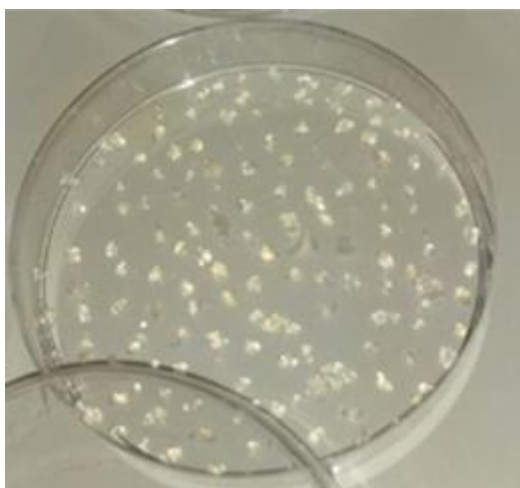


Figure III.2 : Billes du complexe 5-ASA/Alg.

III.1.2.2.2. Préparation du complexe 5-ASA/Alg /Cs :

Nous avons solubilisé 1g de Cs dans 50 ml d'eau distillé la suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène et à température entre 30 et 40 °C pour solubiliser le Cs puis ajouter quelque gouttes d'acide acétique à la suspension sous

agitation 1 heure de temps et 1 g d'Alg dans 50 ml d'eau, ensuite 0,5 g de 5-ASA dans 50 ml de la solution de Cs et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure.

La solution de 5-ASA/Cs est alors ajoutée dans la solution d'Alg qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

Après, on verse le mélange obtenu 5-ASA/Cs/Alg à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans 50 ml de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue.

Le complexe ainsi obtenu est filtré, lavé avec l'eau distillée puis laisser sécher à l'air libre (**Figure III.3**).

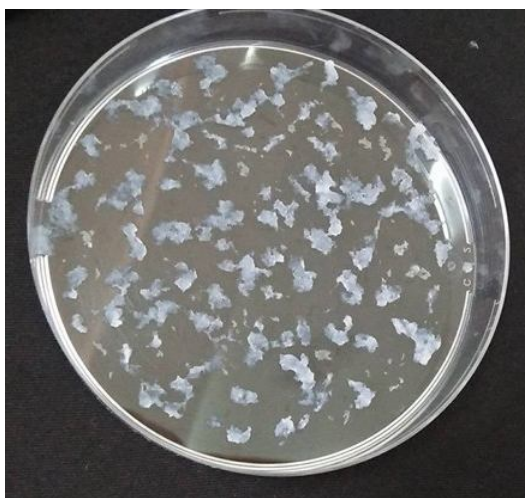


Figure III.3 : Le complexe 5-ASA/Alg/Cs.

III.1.2.2.3. Préparation du complexe 5-ASA/CD :

Nous avons solubilisé 1g de CD poudre dans 50 ml d'eau distillé. Cette suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,5g de 5-ASA dans 50 ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution de 5-ASA est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 24 heures. Le complexe ainsi obtenu est filtré puis séché (**Figure III.4**).

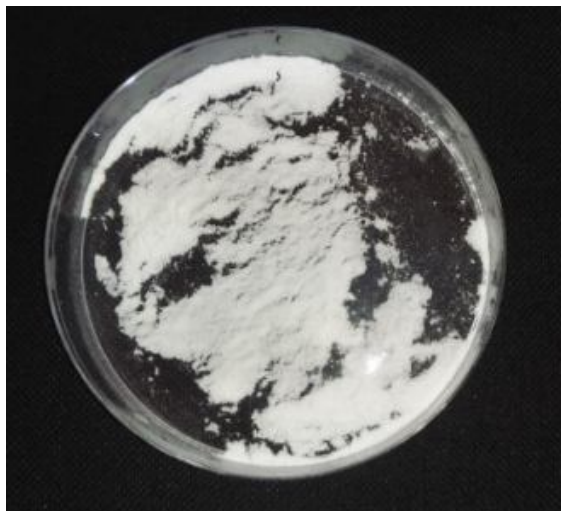


Figure III.4 : Le complexe 5-ASA/CD.

III.1.2.2.4. Préparation du complexe 5-ASA/MMT/Alg :

Nous avons solubilisé 0,5 g d'Alg dans 25 ml d'eau distillé et 0,5g de MMT dans 25 ml d'eau distillé. Les deux solutions sont agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,25 g de principe actif dans 25 ml de la solution de MMT et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution de 5-ASA /MMT est alors ajoutée dans la solution d'Alg qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

Après, on verse le mélange obtenu 5-ASA/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.5**).



Figure III.5 : Billes du complexe 5-ASA/MMT/Alg.

III.1.2.2.5. Préparation du complexe 5-ASA/MMT :

Nous avons solubilisé 0,25g de MMT poudre dans 25 ml d'eau distillé. Cette suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,125g de 5-ASA dans 25 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. Puis, on verse le mélange obtenu 5-ASA/MMT dans 50 ml de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue. Le complexe ainsi obtenu est filtré puis séchés à l'air libre (**Figure III.6**).



Figure III.6 : Le complexe 5-ASA/MMT.

III.1.2.2.6. Préparation du complexe 5-ASA/MMT/Alg/Cs :

Nous avons solubilisé 0,25 g de Cs dans 25 ml d'eau distillé la suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène et à température entre 30 et 40°C pour solubiliser le Cs puis ajouter quelque goutte d'acide acétique à la suspension sous agitation 1 heure de temps.

On dissout ensuite 0,25g d'Alg dans 25 ml d'eau distillé et 0,25g de MMT dans 25 ml d'eau distillé. Les deux solutions sont agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,25 g de principe actif dans 25 ml de la solution de MMT et on laisse sous agitation magnétique pendant 24 heure.

La solution 5-ASA/MMT est alors ajoutée dans la solution d'Alg qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure. Après cela la solution de 5-ASA/MMT/Alg est ajoutée dans la solution de Cs qui est maintenue sous agitation pendant 24 heures.

Après, on verse le mélange obtenu 5-ASA/MMT/Alg/Cs 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, lavées avec l'eau distillée et séchées à l'air libre (**Figure III.7**).

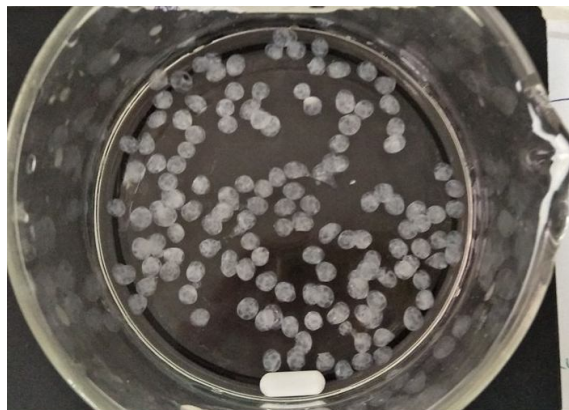


Figure III.7 : Billes du complexe 5-ASA/MMT/Alg/Cs.

III.1.2.2.7. Préparation du complexe 5-ASA/MMT/Cs/Alg :

Nous avons solubilisé 0,25g de MMT dans 25 ml d'eau distillé et 0,125g de 5-ASA dans 25ml d'eau distillé. Les deux solutions sont agitées pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène. La solution de MMT est alors ajoutée dans la solution de 5-ASA qui est maintenue sous agitation pendant 24 heures.

On dissout ensuite 0,25g de Cs dans 25 ml d'eau distillé la suspension est agitée pendant 1 heure, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène et à température entre 30 et 40 °C pour solubiliser le Cs puis ajouter quelques gouttes d'acide acétique à la suspension sous agitation 1heure de temps. La solution de 5-ASA/MMT est alors ajoutée dans la Solution de Cs qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

D'autre part nous avons solubilisé 0,5g de CaCl_2 dans 50 ml d'eau distillé. La solution de 5-ASA/MMT/Cs est alors ajoutée dans la Solution de CaCl_2 qui est maintenue sous agitation pendant 24 heures.

Aussi, nous avons solubilisé 0,25 g d'Alg dans 25 ml d'eau distillé. la suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène. Puis, on verse le mélange obtenus 5-ASA/MMT/Cs à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans la solution d'Alg sous agitation moyenne et continue.

Le complexe ainsi obtenu est filtré, lavé avec l'eau distillée puis laisser sécher à l'air libre (**Figure III.8**).



Figure III.8 : Le complexe 5-ASA/MMT/Cs/Alg.

III.1.2.3. Principe actif : Sulfadiazine

III. 1.2.3.1. Préparation du complexe SD/Alg :

Pour préparer le composite SD/Alg, nous avons adopté le mode opératoire suivant : Nous avons solubilisé 0,25g d'Alg poudre dans 25 ml d'eau distillé. Cette suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,125 g de principe actif dans 25 ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution de SD est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

Après, on verse le mélange obtenu SD/Alg à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans 50 ml de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue. Les billes de composite ainsi obtenue est filtrées et lavées avec l'eau distillée et laisser sécher à l'air libre (**Figure III.9**).

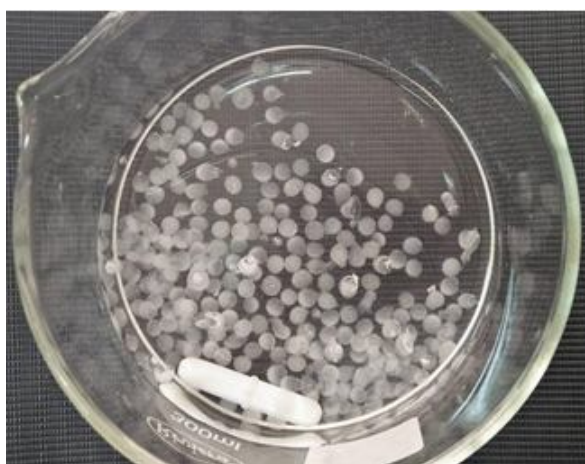


Figure III.9 : Billes du complexe SD/Alg.

III.1.2.3.2. Préparation du complexe SD/MMT :

Nous avons solubilisé 0,25g de MMT poudre dans 25 ml d'eau distillé. Cette suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,125 g SD dans 25ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution de SD est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 2 heures.

Après, on verse le mélange SD/MMT dans 50 ml de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue. Le complexe ainsi obtenu est filtré, lavé avec l'eau distillée puis laisser sécher à l'air libre (**Figure III.10**).

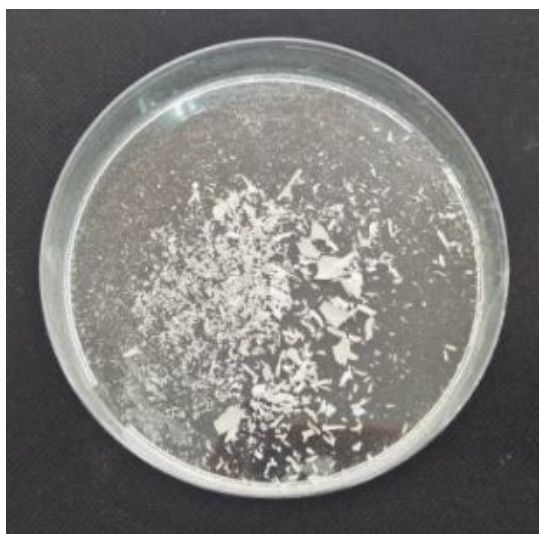


Figure III.10 : Le complexe SD/MMT.

III.1.2.3.3. Préparation du complexe SD/CD :

Nous avons solubilisé 0,25g de CD poudre dans 25 ml d'eau distillé. Cette suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,125g de principe actif dans 25ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution de SD est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 24 heures.

La poudre ainsi obtenue est filtrée, lavée avec l'eau distillée puis laisser sécher à l'air libre (**Figure III.11**).



Figure III.11 : Le complexe SD/CD.

III.1.2.3.4. Préparation du complexe SD/Alg/Cs :

Nous avons solubilisé 0,25g d'Alg poudre dans 25 ml d'eau distillé et quelque gouttes d'un colorant alimentaire rouge. Cette suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,125 g de SD dans 25 ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution de SD est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

On dissout ensuite 0,25g de Cs dans 25 ml d'eau distillé la suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène et à température entre 30 et 40 °C pour solubiliser le Cs puis ajouter quelque gouttes d'acide acétique à la suspension sous agitation 1heure de temps.

La solution d'Alg/SD est alors ajoutée dans la solution de Cs qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

Après, on verse le mélange obtenu SD/Alg/Cs à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans 50 ml de CaCl₂ sous agitation moyenne et continue. Les billes du complexe ainsi obtenues sont filtrées et lavées avec l'eau distillée puis laisser sécher à l'air libre (**Figure III.12**).

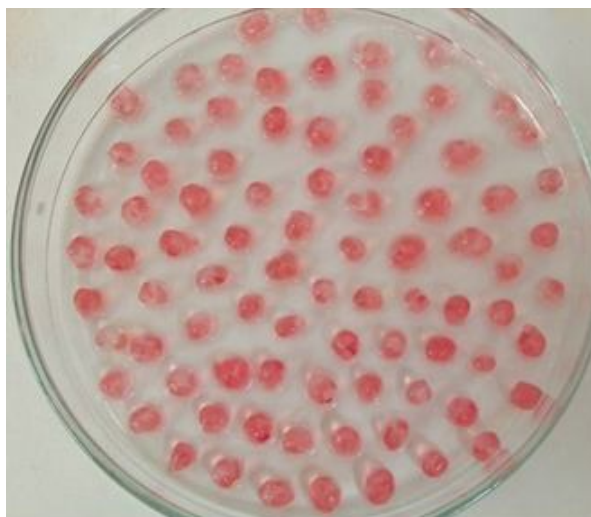


Figure III.12 : Billes du complexe SD/Alg/Cs.

III.1.2.3.5. Préparation du complexe SD/MMT/Cs :

Nous avons solubilisé 0,25g de MMT dans 25 ml d'eau distillé, Cette suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,125 g de SD dans 25 ml d'eau distillé et on laisse sous agitation magnétique pendant 1 heure. La solution de SD est alors ajoutée dans la suspension qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

On dissout ensuite 0,25g de Cs dans 25 ml d'eau distillé et quelques gouttes d'un colorant alimentaire rouge, la suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène et à température entre 30 et 40 °C pour solubiliser le Cs puis ajouter quelque gouttes d'acide acétique à la suspension sous agitation 1heure de temps.

La solution de MMT/SD est alors ajoutée dans la Solution de Cs qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

Après, on verse le mélange le mélange obtenu SD/MMT/Cs à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans 50 ml de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue. Les billes de complexe ainsi obtenues sont filtrées et lavées avec l'eau distillée (**Figure III.13**).

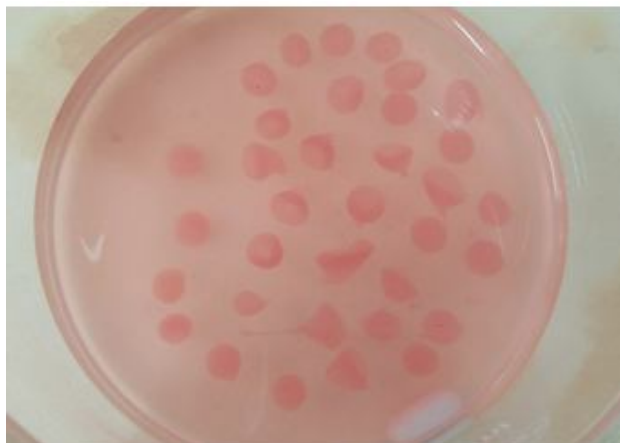


Figure III.13 : Billes du complexe SD/MMT/Cs.

III.1.2.3.6. Préparation du complexe SD/MMT/Alg/Cs :

Nous avons solubilisé 0,25 g de Cs dans 25 ml d'eau distillé la suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène et à température entre 30 et 40°C pour solubiliser le Cs puis ajouter quelque goutte d'acide acétique à la suspension sous agitation 1heure de temps.

On dissout ensuite 0,25 g d'Alg dans 25 ml d'eau distillé et quelques gouttes d'un colorant rouge ; 0,25g de MMT dans 25 ml d'eau distillé. Les deux solutions sont agitées pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène on dissout ensuite 0,125 g de SD dans 25 ml de la solution de MMT et on laisse sous agitation magnétique pendant 24 heures.

La solution de MMT/SD est alors ajoutée dans la solution d'Alg qui est maintenue sous agitation pendant 2-3 heures. Après cela la solution de MMT/SD/Alg est ajoutée dans la solution de Cs qui est maintenue sous agitation pendant 2 heures.

Après, on verse le mélange obtenu SD/MMT/Alg/Cs à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans 50 ml de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue.

Les billes de composite ainsi obtenues sont filtrées, lavées à l'eau distillée et séchées à l'air libre. (**Figure III.14**).

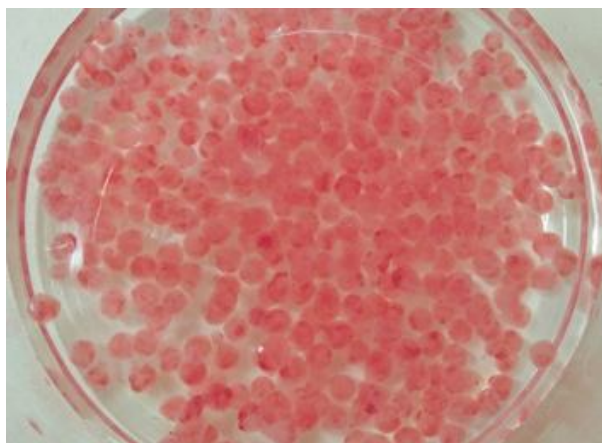


Figure III.14 : Billes du complexe SD/MMT/Alg/Cs.

III.1.2.3.7. Préparation du complexe SD/MMT/Alg/Cs :

Nous avons solubilisé 0,25g de MMT dans 25 ml d'eau distillé et 0,125g de SD dans 25ml d'eau distillé. Les deux solutions sont agitées pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène. La solution de MMT est alors ajoutée dans la Solution de PA qui est maintenue sous agitation pendant 24 heures.

Aussi, nous avons solubilisé 0,25 g d'Alg dans 25 ml d'eau distillé. la suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène. La solution de MMT/SD est alors ajoutée dans la Solution d'Alg qui est maintenue sous agitation pendant 2-3 heures. D'autre part, nous avons solubilisé 0,5g de CaCl_2 dans 50 ml d'eau distillé.

Pour la formation des billes, verser Le mélange obtenu SD/MMT/Alg à l'aide d'une seringue goutte à goutte dans la solution de CaCl_2 sous agitation moyenne et continue.

On dissout ensuite 0,25g de Cs dans 25 ml d'eau distillé la suspension est agitée pendant 1 heures, le temps nécessaire pour qu'elle soit homogène et à température entre 30 et 40 °C pour solubiliser le Cs puis ajouter quelques gouttes d'acide acétique à la suspension sous agitation 1 heure de temps. La solution de SD/MMT est alors ajoutée dans la solution de Cs qui est maintenue sous agitation pendant 1 heure.

Les billes du complexe préparé précédemment sont ajoutées à la solution de Cs sous une agitation lente pendant 2 heures (**Figure III.15**).



Figure III.15 : Billes du complexe SD/MMT/Alg/Cs.

III.1.2.4. Cinétique et mécanismes de libération d'acide 5-aminosalicylique :

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 :

Avant de commencer la cinétique de libération une droite d'étalonnage doit être préparée pour les deux milieux de libération pH=1,2 et pH=6,8.

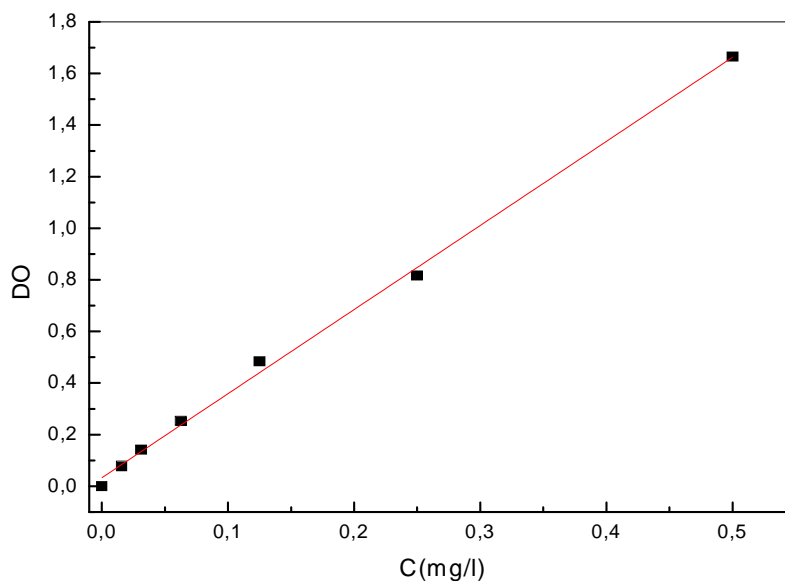


Figure III.16 : droite d'étalonnage du 5-ASA.

▪ **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 : la concentration 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 5-aminosalicylique :**

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 235 nm (longueur d'onde d'acide 5-aminosalicylique).

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 0,2 M soit 7,45g KCl /500 ml de H₂O.

- * Solution B : acide chlorhydrique 0,2 M soit 3 ml HCl /500 ml 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 C₆H₈O₇ /litre de H₂O.

- * Solution D : hydrogénophosphate disodique 0,5M soit 71,07 g de Na₂HPO₄ /litre de H₂O.

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.1.2.5. Activité antibactérienne des complexes sulfadiazine:

A. Cultures bactériennes :

Les études d'inhibition de croissance bactérienne ont été faites sur la souche E. coli. Les cultures ont été faites dans un milieu BHI (Brain Heart Infusion), en aérobose, à 37°C pendant 18 à 24 heures.

B. Préparation de la gamme de concentration de la substance :

5 mg de chaque complexe à étudier ont été dissous dans 1000 μ l diméthylsulfoxyde (DMSO).

C. Méthode des disques en milieu solide :

C'est une méthode qui consiste à déposer à la surface d'une gélose spécifique (Muller Hinton) coulée en boîte de pétri uniformémentensemencée d'une suspension de 100 ml de la bactérie étudiée. Des disques de papier filtre de diamètre 20 mm sont imprégnés avec 500 μ l d'une solution à une concentration de 5 mg/ml des produits à tester. Les boîtes de pétri sont mises au réfrigérateur pendant 30 min pour assurer une bonne diffusion.

Dès l'application des disques, les produits diffusent de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque. Après incubation à 37 °C pendant 18 h, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture, les diamètres des zones d'inhibition dépendent uniquement de la sensibilité du germe.

III.2.Résultats et discussion

III.2.1.Interprétation des profils de dissolution :

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 la (**Figure III.17**).

En milieu acide, la quantité du 5-ASA totale égale à 1.3 mg/l, a été libéré au bout de 120 minutes à partir du composite (PA+Alginate), une quantité libérée de 0.2mg/l, du 5-ASA, a été observée dans le cas du (PA+ MMT+Alginate).

Après avoir analysé les résultats de libération en milieu simulé intestinal, nous pouvons marquer l'effet de la MMT sur la libération de 5-ASA à partir des composites. Pour tous les deux systèmes, nous remarquons une libération, moins rapide, produite principalement par la dissolution et la diffusion des molécules médicamenteuses situées à la surface des systèmes.

L'alginate avec des groupes carboxylates se dissout à des valeurs de pH élevées. En conséquence, une libération de médicament plus importante de la matrice d'alginate apparaît à un pH plus élevé.

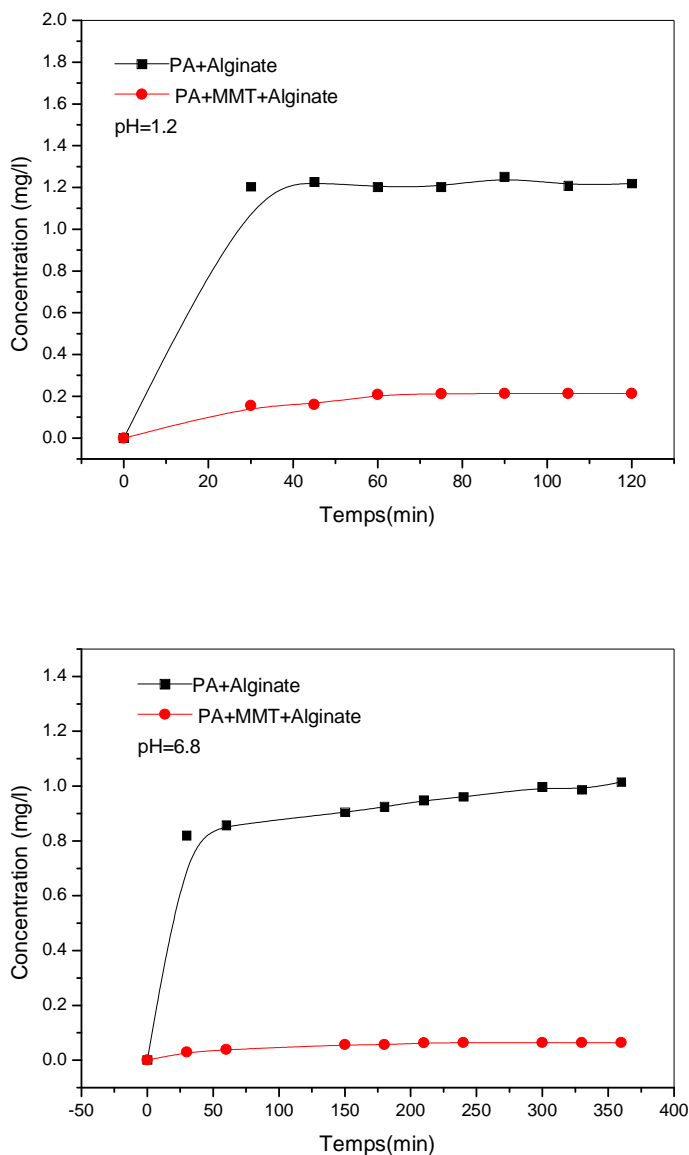


Figure III.17 : Profil de dissolution du 5-ASA à partir de différentes formulations à base d'Alg.

A partir des profils de dissolution (**Figure III.18**), on remarque pour les deux formulations et une certaine proportionnalité dans la variation de la concentration au cours du temps. En effet, on observe que la (PA+Alginate+Cs) présente une vitesse de libération du principe actif supérieure à celle de la (PA+MMT+Alginate+Cs) pour les deux milieux acide et neutre. Nous remarquons des quantités libérées plus faibles après l'introduction du Cs.

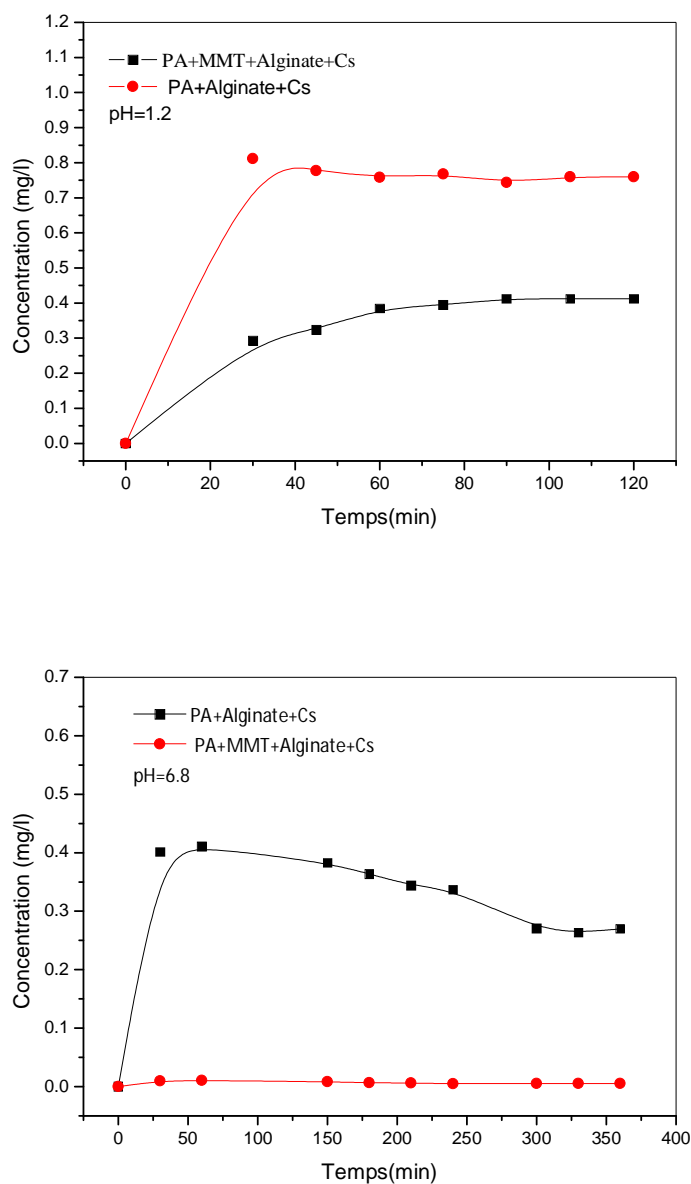


Figure III.18 : profil de dissolution du 5-ASA à partir de différentes formulations à base du Cs.

La libération du médicament est contrôlée par l'interaction entre l'eau, le polymère et le principe actif, qui cause le gonflement du polymère. L'hydratation du polymère conduit à la formation d'une couche de gel qui contrôle le taux de libération de médicament. Lorsque la pénétration de l'eau dans le gel de la matrice est supérieure à une concentration critique, les chaînes de polymère commencent à se séparer, il y a extension des espaces où se produit la distribution du principe actif.

En conséquence, les formulations de la MMT+Alginate+Cs, présentent des taux de libération du médicament inférieurs et, que la vitesse de libération du principe actif a diminué avec l'introduction de l'argile dans la formulation.

Enfin de toutes ces observations, on peut conclure que le meilleur système à libération prolongée et contrôlée est celui de PA+MMT+Alginate+Cs.

III.2.2. Interprétation des tests antibactériens :

Avant de passer à l'interprétation des résultats il faut noter que *Escherichia coli*, également appelé colibacille ou *E. coli* est une bactérie intestinale très commune chez l'être humain. En général, elle est inoffensive et fait partie de notre flore intestinale, mais certaines souches d'*E. coli* peuvent entraîner des gastro-entérites (des infections urinaires). Certaines sont pathogènes, elle cause principalement des infections du tractus digestif, la plus connue étant la diarrhée du voyageur, en raison de la contamination de l'eau ou des aliments par la flore fécale des malades ou des porteurs [55].

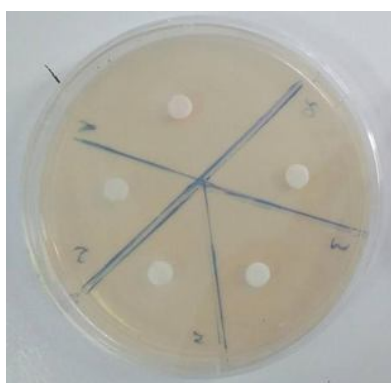


Figure III.19 : Les zones d'inhibition après 2 heures



Figure III.20 : Les zones d'inhibition après 18 heures.

Tableau III.2 : Résultats des tests antibactérien.

Complexe	SD	SD/Alg	SD/MMT	SD/MMT/Alg	SD/MMT/Alg/Cs
Zone d'inhibition (mm)	24	17	10	10	10

L'action antibactérienne des complexes testés se traduit par l'apparition de zones d'inhibition autour des puits ou des disques. Le diamètre de ces dernières diffère d'une bactérie à une autre et va de 10 mm à 24 mm.

En premier lieu, il faut noter que seulement le sulfadiazine et le complexe sulfadiazine/alginate ont montré des diamètres d'inhibition contre la bactérie *E. coli*.

Le complexe SD/Alg présent une activité très modérée par rapport au SD seul avec des zones d'inhibition de 17 et 24 mm respectivement.

D'autre part, les complexes SD/MMT, SD/MMT/Alg et SD/MMT/CS/Alg ne s'avèrent aucune activité, ceci peut être nécessite une prolongation du temps (plus de 18 heures).

Conclusion générale

La recherche d'excipients ayant les propriétés d'allonger le temps de libération des médicaments et donc de prolonger leur biodisponibilité dans l'organisme, est actuellement le souci majeur d'un grand nombre de laboratoires de recherche à travers le monde.

La mise au point de nouveaux systèmes thérapeutiques formés par l'association (Argile et/ ou polymère-principe actif) offrent des avantages importants, notamment lorsqu'il est nécessaire d'assurer une concentration constante du médicament dans l'organisme ou une durée d'action élevée. Ainsi, de nos jours, ces types de systèmes appelés forme à libération contrôlée constituent un domaine majeur et une véritable industrie. Le développement d'une formulation à libération prolongée ou contrôlée permet ainsi d'atténuer les effets secondaires et indésirables et étaler dans le temps l'efficacité de cette molécule (diminuer le nombre de prises quotidienne).

L'objectif ce travail était de déterminer une formule idéale permettant une libération prolongée tout en respectant les spécifications sur les propriétés pharmaceutiques.

Nous avons montré qu'avec l'utilisation de ces différents excipients argile/polymère, on a obtenu des profils pharmacocinétique adéquat à une libération prolongée (courbe étalée sur un intervalle de temps).

L'étude des cinétiques de dissolution obtenues avec les complexes développées, permet de ranger les excipients assurant une libération prolongée du 5-aminosalicylique.

L'étude comparative des différentes formulations développées a fait ressortir les avantages du MMT/Alg/Cs comme excipient prolongateur de la libération du 5-aminosalicylique.

Les perspectives pour la création de nouvelles combinaisons de molécules thérapeutiques ou le développement de nouvelles formulations à base de argiles/ polysaccharides sont réalisables relativement avec nouveau test de dissolution, mais des tests in vivo sont encore nécessaires afin de prouver la corrélation avec les résultats in vitro, l'efficacité et l'innocuité de ces nouvelles formulations.

Références bibliographiques

- [1]- Brighet. A., « Stratégies d'adressage des nanoparticules a base de dextrane dirigées contre les récepteurs au vegf », Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy 1, 2010.
- [2]- Winau. F., Westphal. O., and Winau. R., Ehrlich. P., « in search of the magic bullet- Microbes and Infect », 786-789, 2004.
- [3]- Lígia. R., Mota M, « Bioinspired Materials for Medical Applications », 2016.
- [4]- Bergaya. F., Lagaly. G., Theng B.K.G., « Hand book of clay science », 2006.
- [5]- Harrat. M., « Contribution à l'amélioration du procédé de fabrication de la céramique Etude sur site : unité Maghreb céramique de Touggourt », Thèse de magistère, Université Kasdi Merbah , Ouargla, Algérie, 2007.
- [6]- Michot. A., « Caractéristiques thermo-physiques de matériaux à base d'argile : évolution avec des traitements thermiques jusqu'à 1400°C », Thèse de doctorat, Université de Limoges, 2008.
- [7]- Bouzid. S., « Adsorption des différents polluants sur des argiles », Thèse de magistère, Université Mohamed Boudiaf, Oran, Algérie, 2010.
- [8]- Bouazza. F., « Elimination des polluants organiques par des argiles naturelles et modifiées », Thèse de magistère, Université Abou Bakr Belkaid, Tlemcen, Algérie, 2012.
- [9]- El hachemi. A., « Argile et minéraux argileux: propriétés physico-chimiques et propriétés colloïdes », Mémoire de master, Université Abdelmalek Essaadi, Tétouan, Maroc, 2013.
- [10]- Jozja. N., « Étude de matériaux argileux albanais. Caractérisation "Multi-échelle" d'une bentonite magnésienne », Thèse de doctorat, Université d'Orléans, France, 2003.
- [11]- Boutarfa. M., « Caractérisation physique et rhéologique de la bentonite de Maghnia », Mémoire de magister, Université Abderrahmane Mira, Bejaia, Algérie, 2011.
- [12]- Ramdani. N., « Préparation des Copolymères Poly (4-vinylpyridine) (s) Greffés par des Groupes Alkyles, Application à la Modification des Argiles et à la Rétention des Molécules Organiques », Thèse de doctorat, Université Abou Bakr Belkaid , Tlemcen, Algérie, 2014.

- [13]- Mansri. A., « Composites à base de copolymères et de bentonite pour la coagulation /floculation, rétention des polluants et pour l'inhibition de la corrosion », Thèse de doctorat, Université Mohamed Boudiaf, Oran, Algérie, 2016.
- [14]- Gomri. F., « Synthèses et caractérisations d'argiles cationiques et anioniques organophiles. Elimination des chlorophénols », Mémoire de magistère, Université Ferhat Abbas, Sétif, Algérie 2010.
- [15]- Khenifi. A., « Elaboration de matériaux a base d'argiles, caractérisation, et application a l'élimination des polluants organiques », Thèse de doctorat, Université Mohamed Boudiaf, Oran, Algérie, 2010.
- [16]- Setti. D N., « hydroxydes doubles lamellaires, synthèse, caractérisation, et propriétés », thèse de doctorat, Université Mohamed Boudiaf, Oran, Algérie, 2014.
- [17]-Konan. K L., « Interactions entre des matériaux argileux et un milieu basique riche en calcium », Thèse de doctorat, Université de limoges, France, 2006.
- [18]- Derafa. G., « Synthèse et caractérisation de montmorillonite modifiée : Application à l'adsorption des colorants cationiques », Thèse de magister, Université de Ferhat Abbes, Sétif, Algérie, 2014.
- [19]- Sneha M., Oluwatobi. S O., Songca. P., « Biopolymers – Application in Nanoscience and Nanotechnology », 2016.
- [20]- Landolsi. M.W., « matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique », l'université de Liège ,2016.
- [21]- Litim. K., « Etude théorique d'une activité anti-cancer », Mémoire de master, Université Dr Moulay Tahar, Saïda, Algérie, 2016.
- [22]- Charbonnier. F., « Synthèses, Etudes Structurales et Propriétés de Complexation d'Uréido-Oligosaccharides Supramoléculaires », Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré - Nancy 1, France, 1999.
- [23]- 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.

- [24]- Jacquet. R., « Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énanti sélective et complexante, Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse », Thèse de doctorat, Université d'Orléans, France, 2006.
- [25]- Deunf. E., « Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines », Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, 2010.
- [26]- Jacquet. R., « Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énanti sélective et complexante, Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse », Thèse de doctorat, Université d'Orléans, France, 2006.
- [27]- 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.
- [28]- 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.
- [29]- 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.
- [30]- Bakkour. Y., « Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées », Thèse de doctorat, Université Lille 1, 2005.
- [31]- Chekirou. N. L., « Etude des Processus Associatifs des Complexes d'Inclusion de la β -Cyclodextrine par des Méthodes Quantochimiques et de Spectroscopie Raman » Université d'Oran Es-Sénia, 2012.
- [32]- Ludovic. J., « Elaboration de systèmes polymères pour relargage contrôlé de principes actifs avec application dans le domaine textile », Mémoire pour l'obtention du diplôme d'habilitation à diriger des recherches ; Université de Lille, France, 2003.
- [33]- 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.
- [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]- Fiol, N., Poch. J., and Villaescusa. I., « Chromium (VI) uptake by grape stalks wastes encapsulated in calcium alginate beads: Equilibrium and kinetics studies», *Chemical Speciation and Bioavailability*, (16) 25-33. 2004.
- [38]- Bouderga. M., « Adsorption du vert malachite par des composites alginate/bentonite », Mémoire de Master ; Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie, 2015.
- [39]- Mekahlia. S., « Le complexe chitosane-cuivre (II) : Synthèse, caractérisation et étude de l'effet de sa structure sur son activité antibactérienne », Mémoire de Magister, 2007.
- [40]- 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.
- [41]- Payet. L., «Viscoélasticité et structure de gels à base de chitosane - Relations avec les propriétés diffusionnelles de macromolécules dans ces biogels », Université Paris VII, 2005.
- [42]- Ararem. F., « synthèse et caractérisation de biopolymères Application au piégeage de colorants », Mémoire de magister, Université d'Oran ,2011.
- [43]- Desbrières. J., « l'actualité chimique, La chimie des substances renouvelables », 2002.
- [44]- Dupasquier. F., « Hydrogels physiques de chitosane pour la régénération in vivo du tissu cutané après brûlures du troisième degré troisième degré », Université Lyon 1, 2011.
- [45]- Nafti. Y., « Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Thèse de magister, Université Ziane Achour, Djelfa, Algérie, 2008.
- [46]- 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.

- [47]- Wan. Y., « Développement de nanovecteurs polymériques et lipidiques fonctionnalisés par des anticorps pour cibler des cellules cancéreuses », Thèse de doctorat, Université Bordeaux 1, France, 2012.
- [48]- Diab. R., « Vectorisation des analogues de nucléosides pour le traitement des métastases », Thèse de doctorat, Université Claude Bernard, Lyon 1, France, 2009.
- [49]- Bertrand. L. B., « Nouveaux vecteurs synthétiques fonctionnels pour le transfert de gènes », Thèse de doctorat, Université de Nice- Sophia Antipolis- UFR Sciences, France, 2003.
- [50]- Brighet. A., « Stratégies d'adressage des nanoparticules a base de dextrane dirigées contre les récepteurs au vegf », Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy 1, 2010.
- [51]- Soltani. E. K., « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique », Thèse de doctorat, Université de Sétif, Algérie, 2011.
- [52]- Dekyndt. B., « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches », Thèse de doctorat, Université de Lille 2, France, 2015.
- [53]- Dehar. M., « Synthèse et caractérisation de monomère hétérocyclique azotés et de leurs polymères correspondants. Etude de leurs activités biologiques », Thèse de doctorat, Université Ahmed Ben Bela , Oran, Algérie, 2017.
- [54]- Dalton. J., Yates Charles. T.R., « Bioavailability of Drugs and Bioequivalence, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology », Third Edition. p. 164-175.
- [55]- Ramos. G. C., « Effets génotoxiques des souches de Escherichia coli produisant la Colibactine », Thèse de doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, France, 2010.

ملخص:

فديكونتطويرنظمجديدة لإيصالالموادالنشطةخللالدويةالتيستهدفمواقع معينة في جسم الانسانعدةاهداف:زيادةالتوفرالبيولوجيللدواء،السماحبدخولمادةنشطةيصعبصياغتها،الحصولعلىتركيزانتأبثةومستمر ةمعتعجب الاثارالجانبية.

هذهالأطروحةتتدرجضمنهذهالاستراتيجيةالتيتهدفالىابتكارنظام لإفراز مضادالالتهابومضادحيوي،لهذاأتماستخدامالطين (Montmorillonite) والبوليمراتالحيوية(الالجيناتسيكلوديكتسترينكيتوزان).

الكلمات المفتاحية:نقلالدواء،مونتوريونيت،الالجينات،كيتوزان.

Abstract:

The development of new systems to deliver active products «drug delivery systems »to target previous segments, this may have many interests:Increase the bioavailability of a medicine, allow the penetration of an active product difficult to formulate, obtain constant and prolonged concentrations of an active product in the tissues, and deliver high local concentrations while avoiding systemic side effects. This thesis work is part of this strategy, and aims to design sustained-release formulations of an anti-inflammatory and an antibiotic. For this, clays (Montmorillonite) and biopolymers (alginate, chitosan and cyclodextrin) were used for the development of a new drug release

Keywords : Drug vectorization, montmorillonite, alginate, chitosan.

Résumé :

Le développement de nouveaux systèmes de délivrance des principes actifs « drugdeliverysystems » pour cibler les segments antérieurs peut avoir plusieurs intérêts : augmenter la biodisponibilité d'un médicament, permettre la pénétration d'un produit actif difficilement formulable, obtenir des concentrations constantes et prolongées de produit actif dans les tissus, délivrer de fortes concentrations locales tout en évitant les effets secondaires systémiques.

Ce travail de mémoire s'inscrit dans cette stratégie, et a pour but concevoir des formulations à libération prolongée d'un antiinflammatoire et un antibiotique. Pour cela, des argiles (Montmorillonite) et des biopolymères (Alginate, chitosane et cyclodextrine) ont été utilisés pour le développement d'un nouveau de libération de médicaments

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