

République Algérienne Démocratique Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة ابن خلدون - تيارت
Université Ibn Khaldoun – Tiaret



Faculté des Sciences de la Matière
كلية علوم المادة
Département de Chimie
قسم الكيمياء

Mémoire

Présenté par :

M^{lle}. BOUALAM SABRINE
M^{lle}. MANSOUR KHAOULA

Pour obtenir le diplôme de
Master et de start up

Filière : Chimie
Spécialité: Chimie Organique

Sujet :

**Préparation des formes galéniques à base de Gélatine
Modifiée**

Soutenu le : 30/06/2024
Devant le jury:

M ^r . BADAOUI Mohamed	Président	MCA à UNIV -Tiaret
M ^{lle} . HENNI Meriem	Examinatrice	MCA à UNIV -Tiaret
M ^{me} . ABDELMALEK Ilham	Promotrice	MCA à UNIV -Tiaret
Mr. MOUMEN Taquieddine	Représentant de l'incubateur	MCA à UNIV -Tiaret
Mme Daif Nahidha	Pharmacienne	

Année universitaire : 2023/2024

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie, Département de Chimie de l'*Université IBN Khaldoun* de Tiaret, sous la direction de **Mme I. ABDELMALEK**.

Nous tenons tout d'abord à remercier *Allah* tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'Il nous a accordées tout au long de ces années d'études.

Ensuite, Nous ne saurons passer sous silence notre reconnaissance émue et profonde à notre directrice de recherche, **Mme. Ilham ABDELMALEK** pour sa disponibilité, sa patience, ses conseils précieux, son soutien inconditionnel, son aide et son support permanent tout au long de la préparation de notre mémoire et ses soins pour faire en permanence notre travail dans les meilleures conditions de professionnalisme, de tempérer et de compréhension. Que DIEU le tout-puissant la garde et nous donne la possibilité de lui exprimer un jour de manière plus directive et encore plus explicite notre reconnaissance et nos remerciements.

Nous remercions infiniment le directeur de laboratoire du synthèse et catalyse d'*Université Ibn Khaldoun* tiaret **Mr. Belarbi Hbib**, qui nous a permis de faire une partie de ce travail dans son laboratoire.

Nous tenions, enfin, à remercier le président **Mr. BADAOUI Mohamed**, et l'examinatrice **Mlle. HENNI Meriem** pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail.

Nous exprimons également toute notre gratitude à l'ensemble du personnel du laboratoire de chimie, notamment à **Mr. LARBI**, **Mme. KOUADRIA Soumaia** et **Mme. BEBOU Fatiha** ainsi qu'à **Mlle. SAHNOUN Nadia** pour leur disponibilité et leur appui tout au long de la période de l'expérimentation.

Tenons à remercier également Mr. **H. AGGAD** de nous avoir aidés à réaliser une partie de ce travail dans son Laboratoire.

Nous adressons nos vifs remerciements à **Mr. DOUCENE Radouane** et à l'ensemble des techniciens du laboratoire de l'*hygiène et pathologie animale de l'Université IBN Khaldoun* pour leur accueil chaleureux et leur précieuse assistance.

Nous tenons à remercier tous les responsables de l'incubateur d'entreprises de l'Université de Tiaret (*Techno Foster Incubator-Tiaret University*), à commencer par son directeur Mr **Anwar Sekiou** et Mme **Saji Fatima** directrice du centre d'Entreprenariat de l'Université de Tiaret et tous les clubs scientifiques, qui ont contribué aux formations dispensées par l'incubateur afin d'accompagner et de former les étudiants propriétaires d'entreprises émergentes.

Un grand merci à **Mr. Moumen** représentant de l'*Incubateur TechnoFoster,-Université Ibn Khaldun*, Département de Sciences de la Matière, pour son soutien constant dans l'inscription à l'incubateur et son intérêt pour que nous obtenions une bonne formation tout au long de cette période.

Nous n'oublions pas de remercier la pharmacienne **Daif Nahidah** pour son soutien et sa présence à notre discussion afin d'apporter son expertise dans ce domaine.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous nos collègues du *Département de chimie Organique* pour leur soutien et leur assistance continus tout au long de la préparation du mémoire. Et en particulier mes cher amies le *Groupe de Chimistes (Imene, Chahinaz Hiba, Chaima, Amina, Ahmed, Amine, Aziz)*.

Nous remercions beaucoup **Nacira** de nous avoir aidé et guidé à de nombreuses reprises, car elle nous a toujours accueilli et répondu à nos questions.

Dédicace

À mes très chers parents, à qui je suis redevable de ce que je suis aujourd'hui, et pour qui je ressens une gratitude si profonde qu'aucun mot ne la saurait exprimer. Je vous suis infiniment redevable à jamais de vos sacrifices. Qu'Allah vous accorde santé, joie et longévité.

À mes frères et sœurs pour leur appui moral et leurs incessantes encouragements.

À mon cher binôme Sabrina pour sa patience et sa contribution dans la rédaction de ce mémoire, en vous remerciant très vivement pour tous les moments passés à vos côtés, pour votre prudence, votre soutien.

À mes chères amies et à tous mes chers collègues.

KHAOULA

Dédicace

A l'attention de mes parents dévoués, sans lesquels je ne serais pas arrivé là où je suis aujourd'hui. Nulle parole, nul acte ne saurait rendre pleinement compte de la reconnaissance, de l'amour et de l'affection que vous inspirez. Que Dieu vous bénisse de santé, réjouissance, douceur de la vie et bonheur éternel.

A tous mes frères et sœurs, pour leurs soutiens et leurs encouragements constants.

A mon binôme exceptionnel, Khaoula, pour la bienveillance et la patience qu'elle a su m'adresser tout du long de la rédaction de ce mémoire.

A tous mes chers amis, à tous mes chers collègues.

SABRINE

ملخص:

أثناء هذا العمل، من خلال تعديل الجيلاتين بالغلوتارالدهيد مع نسب مختلفة، يتم تصنيع الجسيمات الدقيقة المشحونة بالكورامفينيكول (CAP) من مزيج من البولييمرات «الجيلاتين المعدل والإيثيل سيليلوز» عن طريق تبخر المذيبات. يتم تمييز الجسيمات المعدة بواسطة الأشعة فوق البنفسجية المرئية و FTIR و DRX والمجهر البصري. تم إعادة تكوين تحليل سينمائي لتحرير CAP في بيئة غير متجانسة مع درجة حموضة تبلغ 1,2 ساعة للتحرير الفوري. وتؤدي الاختبارات المعملية التي أجريت على أنواع مختلفة إلى جعل التغليف باستخدام مصفوفات تكبير مختلفة قد يؤثر على النشاط المضاد للبكتيريا.

الكلمات المفتاحية: الكورامفينيكول، الجسيمات الدقيقة، الاختبار المعملية

Résumé :

Dans ce travail, on a effectué la modification de gélatine par glutaraldéhyde avec des différents pourcentages ensuite, des microparticules chargées de Chloramphénicol (CAP) sont fabriquées à partir d'un mélange de polymères « gélatine modifiée, et ethylcellulose » par évaporation de solvant. Les particules préparées ont été caractérisés par UV-visible, FTIR, DRX et microscope optique. Une analyse cinétique de la libération de CAP dans le milieu hétérogène reconstitué avec un pH de 1,2 montre que la libération immédiate. Et des tests in-vitro sur différentes souches ont montré que l'encapsulation avec différentes matrices d'enrobage peut affecter l'activité antibactérienne.

Mot clés : Chloramphénicol, microparticules, test in-vitro.

Abstract:

In this work, we carried out the modification of gelatin with glutaraldehyde with different rate, in addition, Chloramphenicol (CAP) loaded- microparticles were prepared with blend polymers “modified gelatin and ethylcellulose” by the solvent evaporation method and the obtained particles were characterized by UV-visible, FTIR, XRD and optical microscope. The drug release of CAP in the reconstituted heterogeneous medium of pH 1.2 showed that the release is immediate. In vitro tests on different strains showed that encapsulation with different coating matrices can affect antibacterial activity.

Key words: Chloramphenicol, microparticles, in vitro test.

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

SOMMAIRE

Introduction Générale.....	01
Références Introduction Générale	
I.1. Introduction.....	03
I.2. Microencapsulation.....	03
I.2.1. Définition de microencapsulation.....	03
I.2.2. Les techniques de la microencapsulation.....	04
I.2.2.1. Procédés chimiques.....	04
I.2.2.2. Les procédés mécaniques.....	06
I.2.2.3. Les procédés physico-chimiques.....	10
I.2.3. Les différents domaines d'applications de la microencapsulation.....	13
I.3. L'utilisation des biopolymères dans l'encapsulation.....	14
I.4. Le chloramphenicol.....	17
I.5. Ethylcellulose (EC).....	18
Références Etude Bibliographique	
II.1. Introduction.....	20
II.2. Produits et matériels utilisés.....	20
II.3. Modification de gélatine.....	20
II.4. Préparation des microsphères.....	21
II.5. Techniques de caractérisation.....	22
II.6. L'étude cinétique de libération de principe actif.....	24
II.7. Tests biologiques.....	28
Références partie expérimentale	
III.1. Introduction.....	31
III.2. Caractérisation des gélatines modifiées.....	31
III.3. Caractérisation des microsphères préparées.....	35
III.4. Etude de la libération de cap à partir des formulations préparées.....	46
III.5. Observation par microscope optique des microsphères après la libération.....	48
III.6. Etude bactériologie.....	48
III.7. Conclusion.....	52
Références résultats et discussions	
Conclusion générale.....	53

Liste des abréviations

A	Absorbance
ATB	Antibiotique
ADN	Désoxyribonucléique acide
C	Concentration de principe actif
C°	Degré celcius
CAP	Chloramphénicol
CaCl₂	Chlorure de calcium
CO₂	Dioxyde de carbone
Cm	Centimètre
D	Coefficient de diffusion
DCM	Dichlorométhane
D.O	Densité Optique
DRX	Diffusion des rayons X
D10	Le diamètre moyen en nombre
D32	Le diamètre moyen en surface
d43	Le diamètre moyen en masse
di	Centre de classe
EC	éthyle cellulose
FTIR	Fourier Transform Infrared (l'Infra Rouge a Transformée de Fourier)
G0	Gélatine
G1	Gélatine modifiée par 0,5% glutaraldehyde
G2	Gélatine modifiée par 1% glutaraldehyde
G3	Gélatine modifiée par 1,5 % glutaraldehyde
G4	Gélatine modifiée par 2% glutaraldehyde
g	Gramme
H	Heure
i	La classe des particules
Kg/j	kilogramme par jour
L	Litre
l	la longueur de la cellule en quartz
Ln	Log népérien
m_{cap}	Masse de principe actif extrait
mi	Masse de principe actif initiale
mg	Milligramme
min	Minute
m_μ	Masse de microparticule
mi	Masse initiale de principe actif
mt	Masse de principe actif à l'instant t
M	Masse Molaire du principe actif.
M0	Les microparticules préparer par gélatine
M1	Les microparticules préparer par gélatine modifiée de 0,5%
M2	Les microparticules préparer par gélatine modifiée de 1%
M3	Les microparticules préparer par gélatine modifiée de 1,5%
M4	Les microparticules préparer par gélatine modifiée de 2%
ml	Millilitre
mm	Millimètre

Liste des abréviations

NaCl	Chlorure de sodium
N	Normalité
n	Nombre de particules de la classe
nm	Nano mètre
P.A	Principe actif
Pa%	Le pourcentage du principe actif libéré
pH	Potentiel Hydrogène
Rdt	Rendement
T	Température °c
t	Temps
tr	Tour
UV	Ultra-Violet
UV-Vis	Ultra-Violet-Visible.
UFC	Unité formant colonie
Vp	Volume du prélèvement
Vf	Volume de la solution après dilution
VF	Volume de la solution restante dans le flacon après chaque prélèvement
ϵ	Le coefficient d'absorption spécifique
μm	Micromètre
λ max	Longueur d'onde maximal
%	Pourcentage

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I.1	Applications de la microencapsulation dans les domaines industriels....	13
Tableau II.1	Conditions opératoires pour la modification de gélatine	21
Tableau II.2	Conditions opératoires pour la préparation des microsphères	22
Tableau III.1	les Bandes FTIR des polymères G0, G1, G2, G3 et G4.	33
Tableau III.2	Rendement et taux d'encapsulation	36
Tableau III.3	Les diamètres moyens des microsphères préparées.	37
Tableau III.4	Résultats granulométriques des microsphères M4.	38
Tableau III.5	Résultats des essais de la micro encapsulation par évaporation de solvant.	39
Tableau III.6	Bandes Caractéristique en FTIR des formulations.	43

N°	Légende	Page
Figure I.1	Présentation des structures des particules.	4
Figure I.2	Caractérisation de la méthode de microencapsulation par polymérisation inter faciale.	5
Figure I.3	La méthode de microencapsulation de la Polymérisation dans un milieu dispersé. (a) : dispersion de la matière active dans la solution de polymère, (b) : création des noyaux du polymère, (c) : création des microcapsules.	6
Figure I.4	La microencapsulation par la méthode d'enrobage en lit fluidisé est représentée de la manière suivante : (a) la matière active "fluidisée", (b) la pulvérisation de la solution de matière polymérique, (c) la formation des microparticules.	7
Figure I.5	Illustration de la microencapsulation à l'aide de la méthode d'extrusion.	8
Figure I.6	Le schéma de microencapsulation utilisant la technologie de CO2 supercritique est présenté.	9
Figure I.7	Présentation schématique de la technique d'Atomisation.	10
Figure I.8	Démonstration d'une méthode de coacervation complexe	11
Figure I.9	Principe d'encapsulation par évaporation de solvant.	12
Figure I.10	La structure de gélatine.	15
Figure I.11	Présentation de structure de chloramphénicol.	17
Figure I.12	présentatin de la formule structurale chimique de l'EC.	18
Figure II.1	Modification de gélatine.	20
Figure II.2	Le dispositif 4expérimental utilisé pour l'encapsulation.	21
Figure II.3	La turbine utilisée pour l'agitation mécanique.	21
Figure II.4	Dispositif expérimentale utilisé pour la libération de l'antibiotique encapsulé.	25
Figure II.5	Spectre d'absorption de CAP	26
Figure II.6	La courbe d'étalonnage de CAP à $\lambda=280,5$ nm.	27
Figure II.7	(a) : vortex, (b) : spectrophotomètre UV.	29
Figure II.8	Ensemencement du milieu de culture.	29
Figure II.9	L'évaluation des boîtes pétries.	30
Figure III.1	Réaction de réticulation de la gélatine par le glutaraldehyde	31
Figure III.2	Spectre IR de G0.	32
Figure III.3	Spectre IR G1.	32

Liste des figures

Figure III.4	Diffractionogramme de G0.	34
Figure III.5	Diffractionogramme de G1.	35
Figure III.6	La distribution de taille de M4.	38
Figure III.7	Observation par microscope optique des microsphères préparées.	40
Figure III.8	Spectre IR de CAP.	41
Figure III.9	Spectre IR de M1.	41
Figure III.10	Spectre IR de M2.	42
Figure III.11	Diffractionogramme de CAP.	44
Figure III.12	Diffractionogramme de M0.	45
Figure III.13	Diffractionogramme de M1.	45
Figure III.14	Pourcentage de CAP% libéré par M0 en fonction du temps dans un pH=1,2 et T=37°C.	46
Figure III.15	Pourcentage de CAP% libéré par M1, M2, M3 et M4 en fonction du temps dans un pH=1,2 et T=37°C.	47
Figure III.16	%CAP libéré en fonction du temps à partir des échantillons « M1, M2, M3 et M4» (le long de la libération au premier temps de libération.	47
Figure III.17	observation par microscope optique des microsphères après la libération.	48
Figure III.18	Les résultats des tests bactériologie.	49
Figure III.19	Histogramme de résultats obtenue sur la souche E .Coli .	49
Figure III.20	Histogramme de résultat obtenue sur la souche Staph .	50
Figure III.21	Histogramme de résultat obtenue sur la souche Condidat.	51

Introduction Générale

En raison de l'étendue de ses recherches dans divers domaines, la chimie est une discipline très vaste où l'étude des différentes interactions entre les molécules permet de créer de nouvelles formes galéniques de libération contrôlée ce qui constitue le principal intérêt de la chimie thérapeutique [1-4].

Le chloramphénicol, un antibiotique isolé du *Streptomyces venezuelae* en 1947, a été introduit en médecine clinique dans les années 1950 [5]. Sa structure moléculaire est simple et est produite industriellement par synthèse chimique. Malgré son potentiel de traitement systémique, il est principalement utilisé à des fins externes.

La voie orale est la plus utilisée et adoptée pour la plupart des principes actifs car c'est la voie la plus pratique, la moins coûteuse et elle ne provoque pas de douleurs à l'administration. Cependant, elle présente des limites liées à la façon dont le médicament traverse le tube digestif [4].

Dans le cas des médicaments administrés par voie orale, la phase d'absorption peut débuter au niveau de la bouche ou de l'estomac mais, habituellement, la plupart des médicaments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Le médicament passe par la paroi intestinale et le foie avant d'être transporté jusqu'au site cible par la circulation sanguine. La paroi intestinale et le foie modifient chimiquement de nombreux médicaments en diminuant la quantité du produit actif qui gagne la circulation sanguine. C'est pourquoi ces médicaments sont souvent utilisés par voie intraveineuse à des doses réduites, pour un même effet [4], ou fabriqués par de nouvelles techniques permettant le contrôle de la vitesse et de la quantité de médicament qui atteindra la circulation systémique après administration. Parmi ces techniques, la microencapsulation.

La microparticule est une forme galénique qui désigne les systèmes utilisés pour l'enrobage d'un ou plusieurs principes actifs. Les formes particulières individualisées possèdent une géométrie et des propriétés particulières. Elle a comme objectif d'améliorer quelques propriétés du principe actif, le protéger vis-à-vis son environnement, l'amélioration de conservation du médicament et réduire quelques effets secondaires lors de l'administration orale [6-8].

Ce travail de mémoire se situe à l'interface entre la chimie et la biologie, il concerne initialement la préparation des microparticules par évaporation de solvant. Le but de cette

Introduction Générale

étude consiste à créer une forme galénique appelée "microsphère" en utilisant une composition de polymères innovante : gélatine modifiée, et ethylcellulose. La décision a été prise pour évaluer l'impact du mélange polymérique sur la transmission du principe actif utilisé. Ainsi, on a procédé à la microencapsulation par évaporation de solvant afin d'envelopper le Chloramphénicol avec diverses matrices. Les particules microscopiques obtenues seront donc analysées à l'aide de microscopes optiques, de FTIR et de DRX. On prévoit de mener des études in vitro sur la libération de Chloramphénicol dans un milieu hétérogène (pH=1,2). Après avoir confirmé la libération de Chloramphénicol, des tests bactériologiques seront effectués afin de vérifier sa présence.

- [1]. Kaloustian J., and Hadji-Minaglou F., Pharmacie galénique, 2012, 9^{ème} édition, Elsevier Masson, pp.129-153.
- [2]. Li M., Rouaud O., Poncelet D., Int. J. Pharm., 2008, 363(1–2), 26–39.
- [3]. Boulanger T., “Les Formes Pharmaceutiques et les voies d’administration, 2014, 1–97.
- [4] Le J., Administration des médicaments, 2019, 1^{ere} édition, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, 1-6.
- [5]. George P., Constantinois M., Dionissia A., Panagiota C., Ioannis A., Georgios E., Dionissios P., antibiotics, 2016, 5(2), 20-36.
- [6]. Jyothi N. V. N., Prasanna P. M., Sakarkar S. N., Prabha K. S., Ramaiah P. S., and G. Y., Journal of Microencapsulation, 2010, 27(3), 187–197.
- [7]. Akdim L., Agro-Bio Tech, 2017, 4(2), 25-36.
- [8]. Lengyel M., Kállai-Szabó N., Antal V., Laki A. J., and Antal I., Sci. Pharm., 2019, 87, 1–31.

Étude bibliographique

I.1. INTRODUCTION :

Les formulations de médicaments constituent la méthode privilégiée d'administration des médicaments, plutôt que la simple utilisation de produits chimiques. Ils contiennent une variété d'ingrédients, compris des excipients qui remplissent des fonctions spécifiques dans le domaine pharmaceutique. Ces additifs de formulation ont la capacité de solubiliser, suspendre, épaissir, conserver, émulsionner, modifier la dissolution, améliorer la compressibilité et améliorer la saveur des substances médicinales [1].

I.2. MICROENCAPSULATION :

À la fin des années 1930, Barry Green, chercheur en chimie, commença à explorer comment le principe de la microencapsulation pourrait éventuellement être utilisé dans la copie de documents. Il a découvert que théoriquement que la microencapsulation était simple, mais en fin, il était extrêmement difficile d'obtenir les conditions idéales [2]. Les microsphères sont des constituants courants des systèmes multiparticulaires d'administration de médicaments offrant de nombreux avantages basés sur leurs capacités structurelles et fonctionnelles, et leur application convient à une administration de médicaments pratique et tolérable via plusieurs voies. Selon la formulation, ils peuvent être incorporés dans différentes formes pharmaceutiques telles que des formes solides (gélules, comprimés, sachets), semi-solides (gels, crèmes, pâtes) ou liquides (solutions, suspensions et même parentérales) [3].

I.2.1. Définition de microencapsulation :

La microencapsulation est considérée comme un processus dans lequel de très fines particules ou des gouttelettes de matière solide, liquide ou gaz sont piégées dans un polymère afin de protéger le matériau du noyau interne des risques environnementaux externes [4].

C'est l'une des méthodes les plus courantes pour conserver les composés bioactifs des divers facteurs tels que l'évaporation, l'oxydation, la dégradation de la température, de l'humidité. Pour cela, il peut prolonger la durée de conservation du produit et éviter les dommages afin qu'il puisse durer longtemps et être utilisé correctement par le corps [5].

La morphologie des microparticules se différencie principalement par le procédé d'encapsulation, elle est observée par microscopie électronique à balayage. Deux structures peuvent exister : **(Figure I.1) :**

- **Les systèmes matriciels (microcapsules)** : est une particule réservoir composée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant.
- **Les systèmes réservoirs (microsphères)** : est une particule composée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu qui forme une matrice où la matière active est dispersée de manière fine, qu'elle soit sous forme de molécules, de particules solides fines ou de gouttelettes de solutions [6].

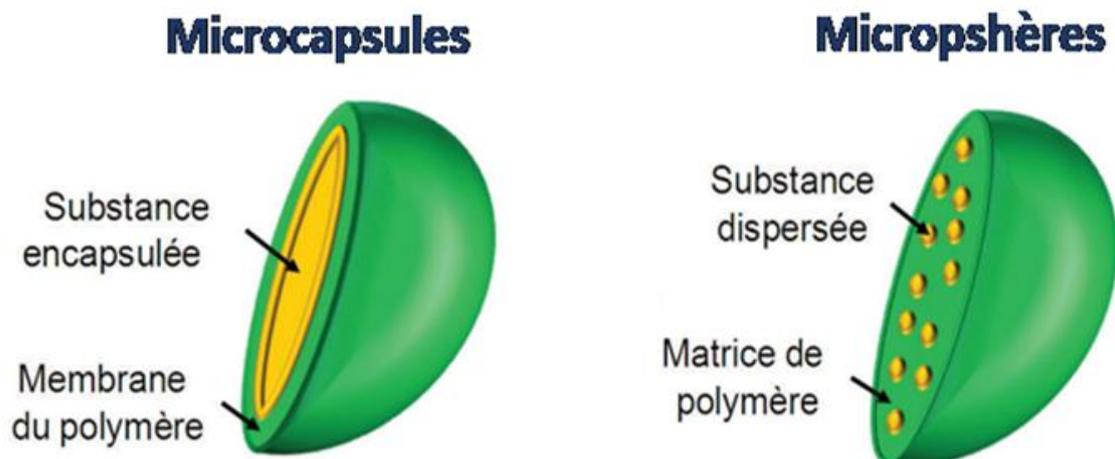


Figure I.1 : Présentation des structures des particules.

1.2.2. Les techniques de la microencapsulation : Différentes classifications ont été suggérées, mais selon la plus appropriée, il y a trois catégories :

1.2.2.1. Procédés chimiques : Il implique l'assemblage autour de la matière active d'un ou de plusieurs monomères, ce qui entraîne la création d'une membrane de protection sur place. Il existe différentes formes de polymérisation à envisager : la polycondensation, la polymérisation radicalaire ou la polymérisation anionique [7].

- **Polymérisation inter faciale** : implique la création d'une émulsion où deux monomères sont solubles dans les différentes phases de l'émulsion. On retrouve le principe actif dans la phase dispersée. La polymérisation se produit à l'interface des

particules contenant la matière active, formant ainsi les parois des microcapsules, parmi les principes actifs encapsulés par cette technique est le cinnamaldehyde [8].

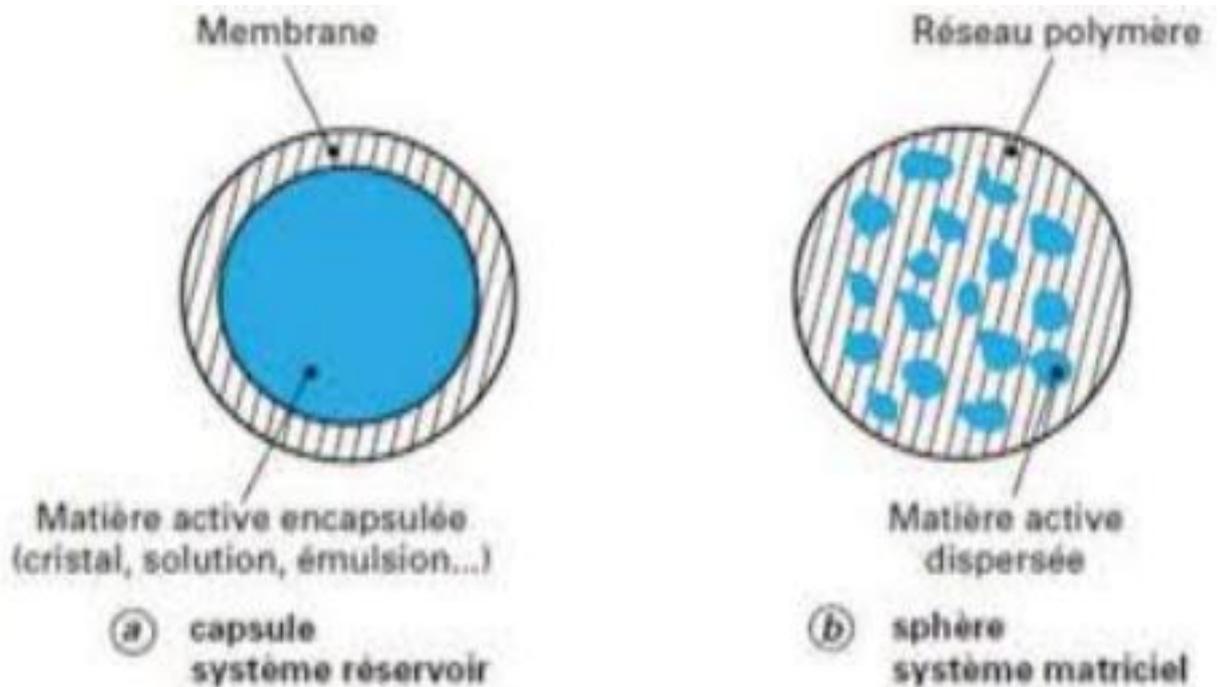


Figure I.2 : Caractérisation de la méthode de microencapsulation par polymérisation inter faciale.

Cette méthode s'applique aux principes actifs liposolubles qu'aux hydrosolubles. Généralement, la polycondensation est la méthode de polymérisation utilisée qui permet d'obtenir des particules avec des tailles variant de quelques micromètres à une centaine des micromètres [9].

- **Polymérisation en milieu dispersé :** Le processus chimique de microencapsulation en milieu dispersé peut se réaliser de différentes manières : en dispersion, en émulsion ou en microsuspension. Il est possible que la voie de polymérisation soit anionique ou radicalaire. Dans cette méthode, un agent de tensioactif peut être utilisé en phase continue afin de stabiliser les agrégats de polymères et d'aider à leur dispersion autour des gouttelettes contenant le principe actif [10].

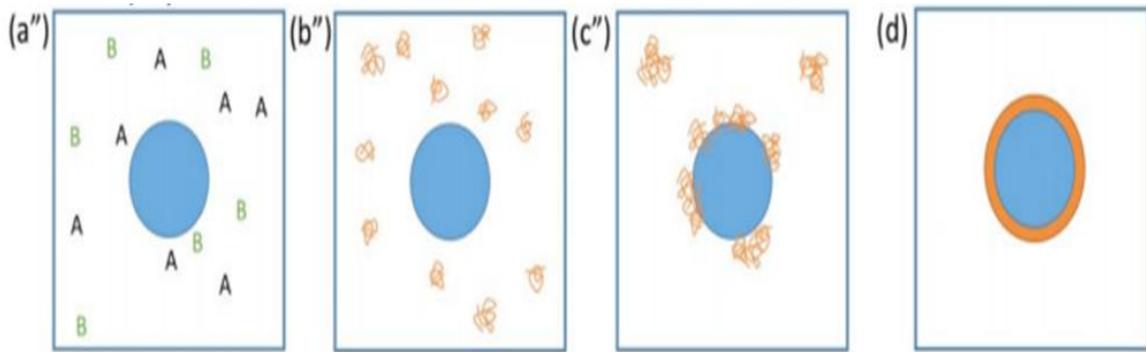


Figure I.3 : La méthode de microencapsulation de la Polymérisation dans un milieu dispersé.
(a) : dispersion de la matière active dans la solution de polymère, (b) : création des noyaux du polymère, (c),(d) : création des microcapsules.

Cette technique est utilisée pour enrober les nanoparticules solides, notamment le dioxyde de titane, la silice, l'oxyde de fer et l'argent [11]. Particules qui sont obtenues par microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé ont une taille qui oscille entre quelques dizaines de nm et quelques μm .

I.2.2.2. Les procédés mécaniques : En utilisant des méthodes telles que la pulvérisation, la formation de gouttes ou de gouttelettes et l'extrusion. Les méthodes suivantes seront mentionnées dans ce groupe :

- **En lit fluidisé :** Les matières actives sous forme solide peuvent être enrobées en utilisant le procédé d'enrobage en lit fluidisé. Lors de l'enrobage, une couche de matrice homogène se forme autour du principe actif, ce qui donne aux microparticules obtenues une structure similaire à une capsule.

On effectue l'encapsulation dans une chambre cylindrique verticale d'un lit fluidisé. Au départ, les particules nécessaires à encapsuler sont "agitées" grâce à un flux d'air. Par la suite, le revêtement est appliqué sur cette suspension fluide de particules. Si les critères d'étalement sont respectés, les particules du principe actif sont touchées par les gouttelettes de la solution de polymère, ce qui entraîne leur adsorption à la surface. La couche d'enrobage se forme après avoir traversé plusieurs zones de pulvérisation et de séchage, ce qui permet d'envelopper la

particule d'une couche continue et homogène. Cette méthode est largement utilisée en industrie surtout pour encapsuler les antibiotiques [12].

Pour la curcumine thermosensible, l'enrobage en lit fluidisé permet un enrobage uniforme des microcapsules dans des conditions douces qui préservent la bioactivité. Le fonctionnement en continu et l'évolutivité sont également bénéfiques pour la production à grande échelle. Toutefois, les restrictions relatives à la taille et au type de particules peuvent limiter les options d'encapsulation, et les collisions entre particules peuvent endommager la curcumine. Une sélection appropriée des polymères et des paramètres de fonctionnement pourrait atténuer ces problèmes. Par exemple, l'utilisation d'un polymère aux propriétés amortissantes pourrait protéger la curcumine des dommages causés par les collisions. L'enrobage en lit fluidisé constitue une approche douce et évolutive pour la microencapsulation de la curcumine, bien qu'il faille tenir compte des restrictions en matière de particules et du risque de collisions [13].

Le diamètre des microparticules fabriquées par le processus d'enrobage en lit fluidisé peut varier de quelques dizaines de μm à $600\mu\text{m}$, tandis que le taux d'encapsulation varie de 60% à 90%.

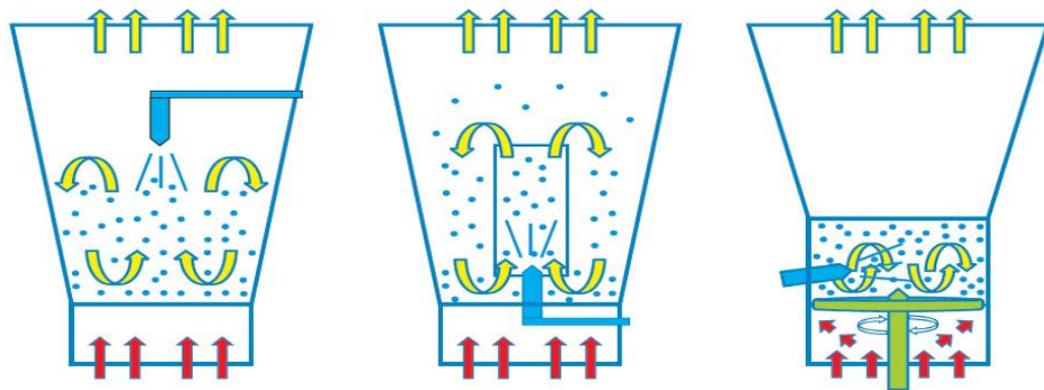


Figure I.4 : La microencapsulation par la méthode d'enrobage en lit fluidisé est représentée de la manière suivante : (a) la matière active "fluidisée", (b) la pulvérisation de la solution de matière polymérique, (c) la formation des microparticules.

- **Extrusion :** On peut recourir à la méthode d'extrusion pour encapsuler la matière active dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de créer des microcylindres uniformes et réguliers. Il faut préalablement mélanger le produit à encapsuler et le matériau enrobant. Par la suite, ce mélange a été soumis à

une extrudeuse où il a été soumis à plusieurs étapes : mélange, malaxage, pression, échauffement et détente. Après avoir été extrudée, la matière est divisée en microparticules cylindriques, qui sont ensuite érodées mécaniquement afin de donner leur forme similaire à celle des microsphères.

Les microsphères fabriquées selon cette méthode ont une taille dépassant les 200 μm et le taux d'encapsulation peut atteindre les 50%.

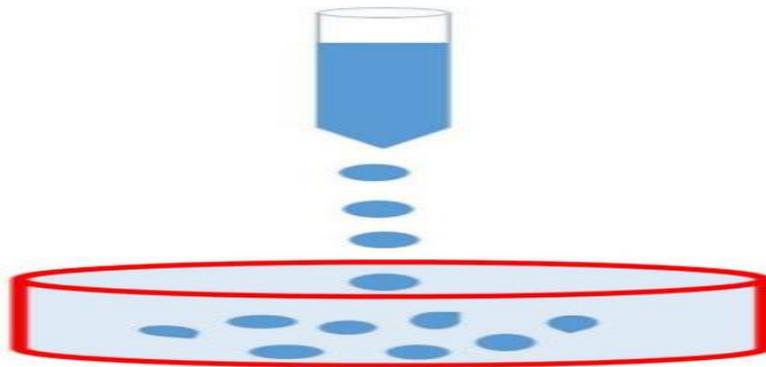


Figure I.5 : Illustration de la microencapsulation à l'aide de la méthode d'extrusion.

- **Procédé basé sur la technologie de CO₂ supercritique :**

Il existe des caractéristiques intermédiaires entre un gaz et un liquide dans le fluide. Dans cette approche, on disperse le principe actif dans une solution de matière enrobant dans le fluide supercritique. Une fois que le dioxyde de carbone est éliminé, les polymères de leur solution se précipitent et se forment un enrobage continu.

Cette méthode présente une limite en raison de la solubilité de la matière enrobant dans le CO₂ fluidisé, dont la polarité est similaire à celle de l'hexane. La plupart des polymères utilisés sont des polymères fabriqués tels que les polyacides, les polyacrylates et les polyéthers. Les particules collectées sont habituellement des microsphères mesurant entre 1 et 100 μm et avec un taux d'encapsulation de 10 à 40%.

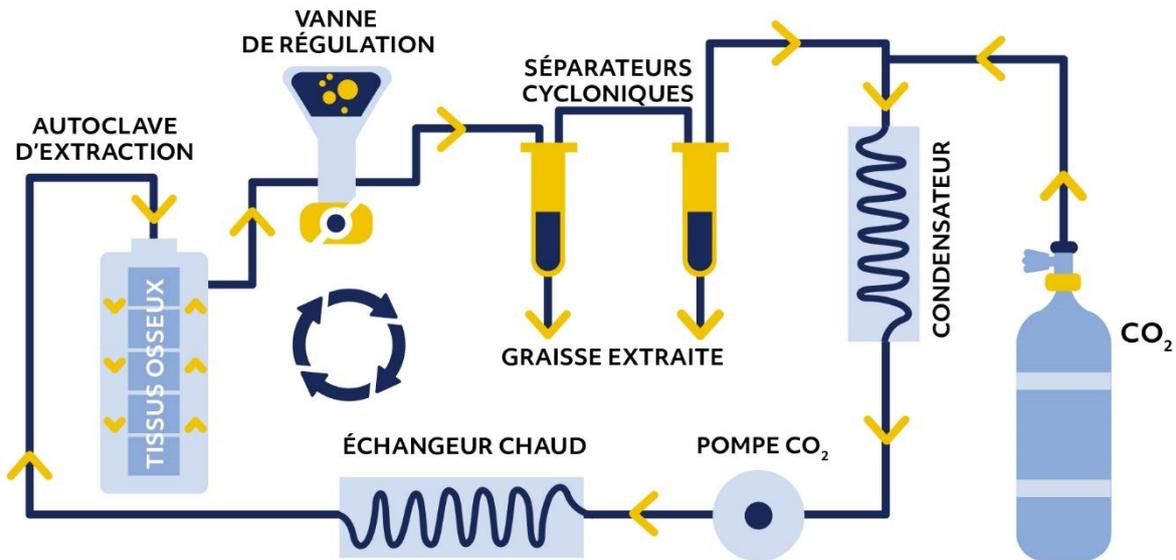


Figure I.6 : Le schéma de microencapsulation utilisant la technologie de CO₂ supercritique est présenté.

- **Atomisation (spray-drying) :**

Ce procédé a été appliqué à la création de microparticules par pulvérisation mélanges liquides complexes contenant un principe actif dissous/dispersé dans une solution polymère organique ou aqueuse. La production de microsphères ou microcapsules par séchage par pulvérisation dépend du fait que la formulation initiale ait été ou non que ce soit sous forme de solution, de suspension ou d'émulsion.

L'utilisation de cette méthode permet de convertir des préparations liquides en poudres sèches. Il est possible d'utiliser différentes formes de liquides initiales lors de la microencapsulation par atomisation :

- L'émulsion consiste à émulsionner la matière active dans une solution contenant le matériau enrobant.
- La solution consiste à dissoudre la matière active et le matériau enrobant dans le même solvant.
- La dispersion consiste à disperser des particules solides de matière active dans la solution de la matière enrobant.

Pour les composés sensibles à la chaleur, comme la curcumine, les températures élevées impliquées dans le séchage par atomisation peuvent entraîner une perte d'activité. Toutefois, des mesures peuvent être prises pour atténuer ce phénomène, comme l'utilisation d'eau froide dans le processus d'atomisation ou l'ajout d'antioxydants. Le coût abordable, l'extensibilité et

l'adaptation aux substances fragiles font du séchage par pulvérisation une méthode de microencapsulation intéressante pour la curcumine. L'optimisation adéquate des paramètres de fonctionnement pourrait conduire à la production d'une poudre de curcumine encapsulée présentant une stabilité et une biodisponibilité accrues par rapport à la curcumine non encapsulée [14]. La première étape de cette méthode consiste à préparer une solution liquide appelée solution d'alimentation, qui doit être homogène et stable dans le solvant approprié. La méthode repose sur la pulvérisation et le séchage de cette solution en utilisant un atomiseur.

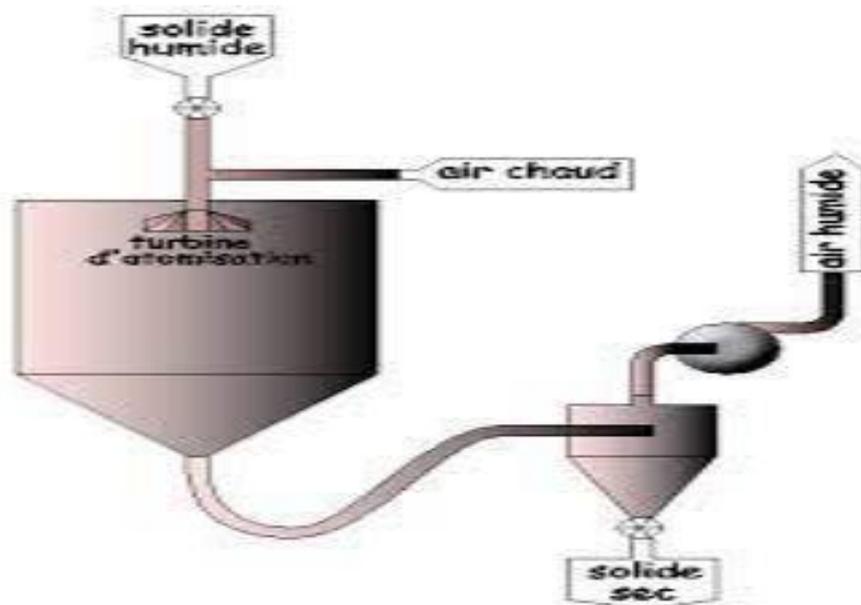


Figure I.7 : Présentation schématique de la technique d'Atomisation.

I.2.2.3. Les procédés physico-chimiques : On les établit en fonction des fluctuations de solubilité et des conditions de précipitation des agents enrobant.

- **Coacervation :** Le phénomène de coacervation est caractérisé par la désolvatation de macromolécules, ce qui entraîne une séparation de phase au sein d'un liquide. On peut causer ce phénomène en modifiant l'environnement (température, pH, ajout de non-solvant, ajout d'électrolyte ou d'un polymère incompatible).

Après cette séparation, on peut distinguer deux phases : le coacervat (qui est riche en polymère et faible en solvant) et le surnageant (qui est riche en solvant et faible en polymère).

La microencapsulation par coacervation consiste à provoquer la précipitation de la matière enrobante par séparation de phase autour de la matière active. Une microcapsule est alors formée. Quand la quantité de matière active dans le milieu est très faible par rapport au coacervat, les particules peuvent s'agréger et donc former une microsphère.

On retrouve deux catégories de coacervation :

- **Coacervation complexe** : est un processus qui implique deux polymères, un polymère chargé négativement et un polymère chargé positivement, qui sont neutralisés par une variation de pH. Le matériau est dispersé dans un polyélectrolyte chargé négativement, puis une solution aqueuse de charge opposée est introduite dans l'émulsion.

Le coacervat se dépose à la surface des gouttelettes lorsque les charges sont neutralisées. Ce processus de microencapsulation est largement utilisé dans les produits pharmaceutiques, médicaux et alimentaires en raison de sa biodégradabilité, permettant une libération contrôlée. Les agents d'enrobage courants comprennent des protéines animales comme la gélatine, des protéines végétales comme la gliadine et des dérivés de cellulose comme l'alginate [15].

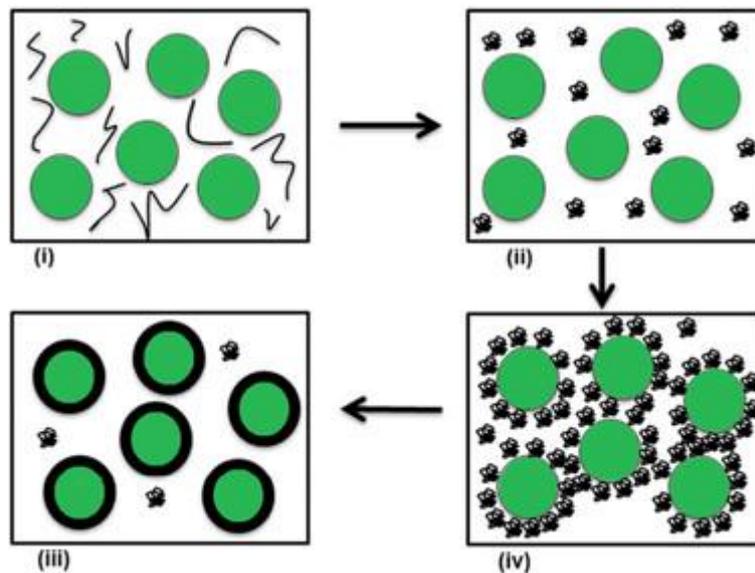


Figure I.8 : Démonstration d'une méthode de coacervation complexe.

- **Coacervation simple** : Dans le processus d'encapsulation, la coacervation simple ne nécessite qu'un seul polymère, qui peut être hydrosoluble ou organosoluble.

En règle générale, cette méthode permet de créer des microcapsules, même si des microsphères peuvent être obtenues lorsque la proportion de substances à encapsuler est très

faible par rapport au coacervat. Les particules qu'on obtient par coacervation varient de quelques μm à quelques centaines de μm .

- **Evaporation de solvant :** Le principe s'appuie sur la phase interne d'une émulsion qui s'évapore pendant l'agitation. La solution à encapsuler peut-être dissoute ou dispersée dans une phase organique composée d'un polymère (généralement hydrophobe) solubilisé dans un solvant organique volatil (1).

La solution organique, composée de solvant, de matière encapsulée et de polymère, est émulsionnée en agitation dans une phase dispersante aqueuse qui ne convient pas au polymère. En ajoutant des tensio-actifs, l'émulsion est stabilisée (2). Après l'établissement de l'émulsion stable, le solvant se diffuse progressivement dans la phase dispersante en agitation, puis se dissipe (3). Finalement, l'actif est encapsulé soit par la présence du polymère dans les gouttelettes, créant ainsi des microsphères, soit par la migration des chaînes de polymère à l'interface des gouttelettes, créant ainsi des particules "core-shell" (4) [16].

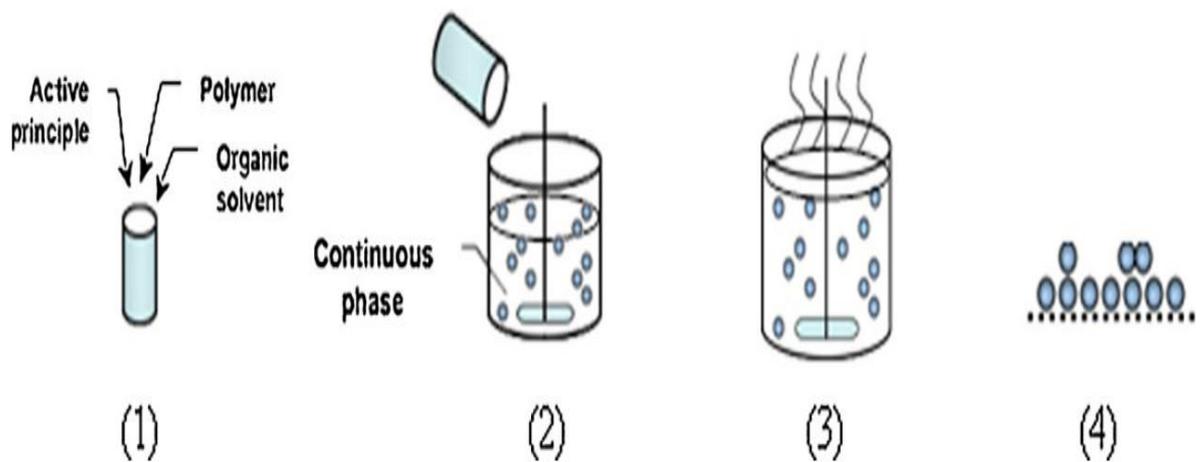


Figure I.9 : Principe d'encapsulation par évaporation de solvant.

Plusieurs travaux ont été effectués utilisant cette technique pour encapsuler l'amoxicilline [17], 2-aminopyrimidine [18], Erythromycin [19], dans tous ces travaux l'encapsulation a été effectuée, confirmée par les techniques de caractérisation. Des études in-vitro de libération sur milieux physiologiques et milieux bactériennes ont été aussi réalisées, les résultats obtenus rend cette technique très omniprésente dans le domaine de recherche.

1.2.3. Les différents domaines d'applications de la microencapsulation :

On utilise les méthodes de microencapsulation dans divers secteurs tels que la cosmétique, l'agronomie, le textile, la pharmacie et le domaine médical, entre autres.

Le tableau ci-dessous expose les diverses utilisations de la microencapsulation dans les secteurs industriels :

Tableau I.1 : Applications de la microencapsulation dans les domaines industriels [20-24]

Domaine industriel	Exemple de composés encapsulés
Pharmacie et Médical	Elle est employée de façon à assurer la libération graduelle des médicaments, la protection des principes actifs sensibles ainsi que masquer le goût désagréable de certains médicaments [20].
Cosmétique	Pour protéger le contenu iodé des soins de beauté et de la peau et assurer leur stabilité et leur efficacité.
Agriculture	Employée dans le cadre d'une libération contrôlée des pesticides et des engrais, elle permet alors de sécuriser l'environnement en réduisant les risques et d'accroître l'efficacité des traitements.
Alimentaire	Utilisée pour conserver les arômes, vitamines, antioxydants et probiotiques des aliments, elle intervient à la fois dans la stabilité et la durée de vie des derniers.
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents Imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques.
Graphismes et Impression	Colorants, pigments, parfums, révélateurs, cristaux liquides, toners, composés photosensibles.
Photographie	Halogénures d'argent, pigment, colorants, composés photopolymérisables révélateurs pour photographies couleurs.
Electronique	Cristaux liquide, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage ; retardateurs de flammes, antistatiques.
Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, Silicones, cires ; détachants. [24]

I.3. L'UTILISATION DES BIOPOLYMERES DANS L'ENCAPSULATION :

Nous sommes d'accord sur le fait que les sources de biopolymères sont la biomasse, impliquant certains polymères agricoles ou naturels ou encore des plastiques d'origine végétale :

Le terme « biopolymère » désigne des polymères biologiquement dérivés et biodégradables. On les appelle aussi les polymères naturels ; ils viennent de source végétale tels que l'amidon, la protéine de soja et la cellulose ; polymères animaux- matières premières telles que le chitosan, la chératine, la soie, etc. Les polymères naturels n'ont été étudiés que dans les années 1830 ; En 1866 Berthelot a employé le terme polymère pour la première fois dans une de ses observations [25].

Il existe plusieurs catégories de polymères naturels qui sont présents dans la nature. Dans la suite de cette partie le polymère employé dans notre travail va être décrit.

La gélatine est un biomatériau à base de protéines animales, c'est un ingrédient alimentaire protéinurie pur préparé par la dénaturation thermique du collagène. Ce polymère naturel a été utilisé depuis de nombreuses années dans la formulation pharmaceutique, la culture cellulaire et l'ingénierie tissulaire en raison de son excellente biocompatibilité, de la facilité de traitement et de la disponibilité à faible coût [26].

La gélatine est un terme générique pour un mélange de fractions de protéines purifiées obtenu soit par hydrolyse partielle de l'acide (gélatine de type A), soit par hydrolyse partielle alcaline (gélatine de type B) du collagène animal obtenus à partir d'os de bœuf et de porc, de peau de bétail, de peau de poisson. Il peut également être un mélange des deux types. Les fractions de protéines se composent presque entièrement d'acides aminés joints ensemble par des liaisons amides pour former des polymères linéaires, variant en poids moléculaire de 20 000 à 200 000 (g/mol). C'est un agent qui peut être utilisé dans divers domaines tels que la création d'un revêtement, la création d'un film, le gel, la suspendre, la comprimer et l'augmentation de la viscosité [27].

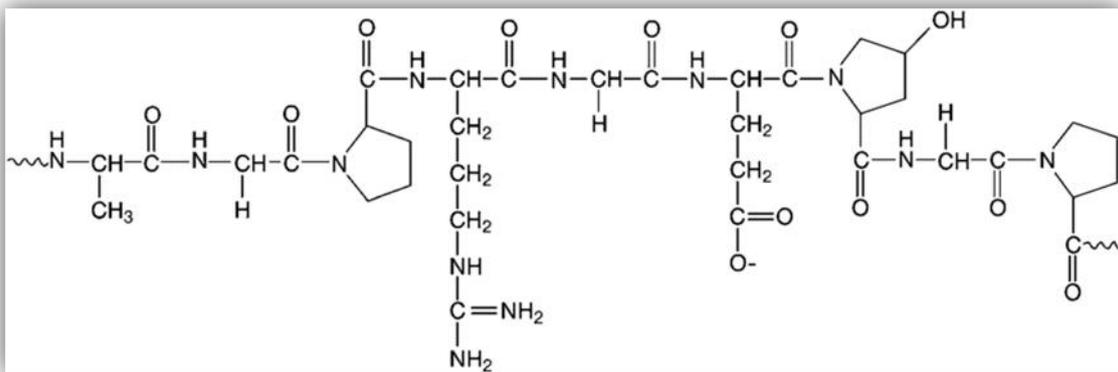


Figure I.10 : La structure de gélatine.

La gélatine peut être modifiée de manière physico-chimique afin d'améliorer la capacité d'impression 3D des hydrogels d'alginate-gélatine oxydés vers le cartilage. Une version modifiée a été ajoutée avec une plus grande quantité de gélatine modifiée thermiquement, ce qui permet d'obtenir des caractéristiques d'imprimabilité personnalisables [28].

Les gels de gélatines sont employés dans des domaines biomédicaux en raison de leur capacité à être ajustés et de leur activité antibactérienne. La création de ces hydrogels a été réalisée avec des modifications à des groupes ammonium quaternaire. Le gel préparé par cette technique a démontré des propriétés antibactériennes efficaces et des propriétés de biocompatibilité et de régénération exceptionnelle [29].

La viscosité de la résistance du gel de la gélatine industrielle peut être altérée en utilisant de la subtilisine immobilisée liée de manière covalente sur des supports de billes de verre. Selon la limite d'exclusion et la durée d'incubation, les produits de digestion par protéase immobilisée présentent des caractéristiques distinctes. Il est possible de préparer des gélatines à faible viscosité en conservant une force minimale du gel, et vice versa [30].

La gélatine de poisson a des propriétés fonctionnelles similaires à celles de la gélatine de mammifère. Il existe de nombreuses méthodes pour améliorer les qualités de gélification de la gélatine de poisson, ainsi que les possibilités de modifications futures. Diverses méthodes ont été proposées pour améliorer les propriétés de gélification et rhéologiques parmi eux : changements enzymatiques, modifications chimiques causée par (phosphorylation, modification aldéhyde, modification phénolique), modifications physiques (ajout de

substances électrolytes ou non électrolytiques, traitement mécanique), modifications complexes par (catalyse enzymatique, réticulation des aldéhydes, réticulation des polyphénols, traitement par irradiation) [31].

La gélatine de poisson est un choix populaire pour la consommation religieuse en raison de sa compatibilité avec la gélatine de bœuf commerciale. Un gel modifié avec du CaCl_2 et de la gélatine de poisson induit à la réduction du diamètre des agrégats et induit à des structures amorphes. L'étude a validé la liaison hydrogène [32].

Des gels de gélatine modifiés avec de la pâte à papier hydratée, de l'amidon extrudé broyé et des billes d'hydrogel ont été utilisés pour créer des plaques d'une certaine épaisseur. Ceux-ci ont été lyophilisés et testés pour leur flexion et leur conductivité thermique. Les matériaux avaient une conductivité thermique moyenne et ressemblaient à de la mousse de polystyrène en termes d'isolation thermique. Ils peuvent être utilisés comme alternative à l'emballage de produits agricoles surgelés en raison de leur résistance à la flexion plus élevée [33].

La gélatine est soluble dans l'eau chaude et gonfle dans l'eau froide, tandis que le collagène nécessite une basse température pour être préparé et conservé. Les chercheurs ont broyé la gélatine en poudre et l'ont gonflée dans une solution neutre de collagène. Les résultats ont montré que l'hydrogel composite présentait des caractéristiques d'assemblage et une cinétique d'assemblage similaires à celles du collagène, avec des modules d'élasticité augmentant avec le temps et un effet de vieillissement significatif de la résistance structurelle. La résistance mécanique de l'hydrogel composite était également régulée par la température, le gel devenant plus élastique à basse température [34].

Pour améliorer la stabilité et la flexibilité de la gélatine, l'éther triglycidyle de glycérol a été utilisé comme agent de réticulation et plastifiant synergique. L'étude a révélé que l'éther triglycidyle de glycérol améliore considérablement la stabilité dimensionnelle des films de gélatine. L'ajout de l'éther triglycidyle de glycérol réduit l'absorption d'humidité et le gonflement de la gélatine, améliorant ainsi sa stabilité à l'humidité. De plus, l'éther triglycidyle de glycérol améliore la résistance mécanique et la flexibilité des films de gélatine. Cette modification du film de gélatine par l'éther triglycidyle de glycérol fournit des preuves expérimentales pour de futures recherches sur la restauration et la conservation des photographies sur papier gélatine [35].

La gélatine peut être fonctionnalisée pour la réticulation et la modification. Des nanoparticules de gélatine ont été formulées et modifiées avec différents poids moléculaires. Cela a amélioré le potentiel des nanoparticules et l'effet tampon. Les effets de la taille des particules et du potentiel sur l'efficacité de la protection de l'ADN/plasmide ont été évalués, et la cytotoxicité cellulaire et l'efficacité de la transfection a été testées in vitro et in vivo [36].

I.4. LE CHLORAMPHENICOL :

Les antibiotiques sont essentiels au contrôle des infections bactériennes, une norme de santé largement acceptée. Ces agents antibactériens, qui diffèrent des cellules, agissent sélectivement sur les bactéries, leur permettant d'inhiber leur croissance et de les tuer sans interférer avec les cellules [37].

Depuis soixante ans, des recherches biochimiques et des études cristallographiques plus récentes ont mis en évidence la structure moléculaire du chloramphénicol du fait qu'il est un antibiotique à large spectre et ses utilisations médicales et vétérinaires en tant qu'antibactérien présentent de nombreux avantages et inconvénients [38]. Le chloramphénicol est un antibiotique puissant qui exerce une action bactériostatique sur les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Bien que ses effets secondaires soient présents, le chloramphénicol demeure l'un des inhibiteurs de la synthèse des protéines les plus étudiés. Les recherches sur le développement de ses dérivés se sont poursuivies pour développer une nouvelle génération de composés ayant une meilleure activité antibactérienne et des effets secondaires restreints [39].

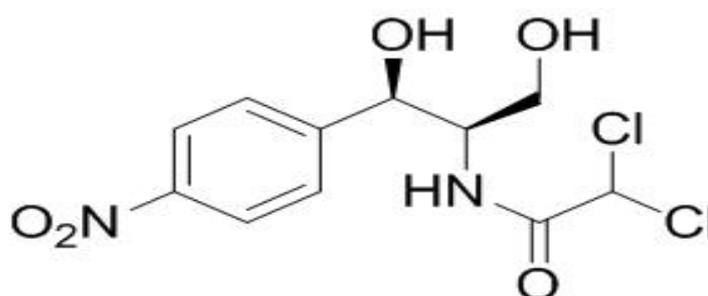


Figure I.11 : Structure de chloramphénicol.

Dans notre travail, on se concentre sur la préparation des formes galéniques microparticulaires à base de matrices polymériques composés de gélatines modifiées et d'ethyl cellulose. Pour cela, on a vu une nécessité de citer quelques travaux sur l'utilisation d'ethylcellulose.

I.5. ETHYLCELLULOSE (EC) :

Les dérivés celluloses se caractérisent par différentes propriétés physicochimiques, telles que le gonflement, la viscosité, la biodégradabilité, la dépendance au pH ou la mucoadhésion, qui déterminent leur utilisation dans l'industrie. L'éthylcellulose est un dérivé de la cellulose largement utilisé dans la technologie pharmaceutique comme agent d'enrobage, fixateur d'arôme, liant, charge, filmogène, support de médicament ou stabilisant. Le polymère est créé par éthérisation, où les groupes hydroxyle de la cellulose sont remplacés par des groupes éthoxyle [40].

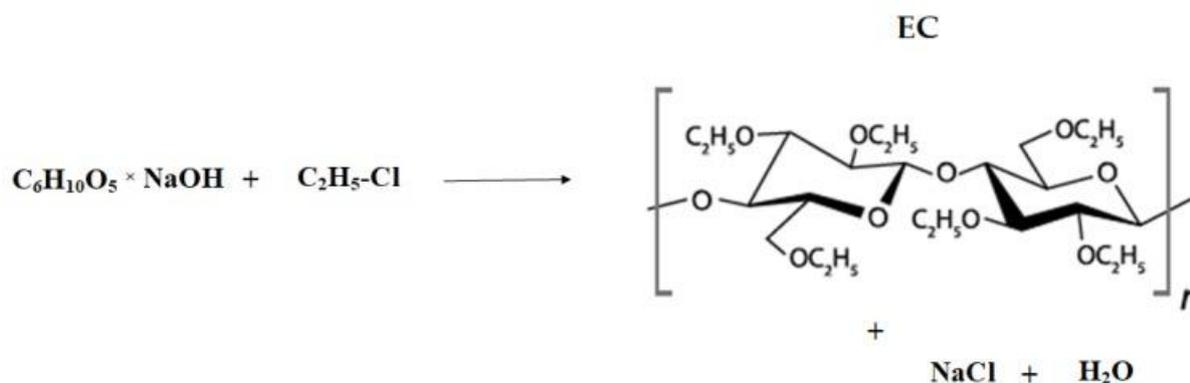


Figure I.12 :Formule structurale chimique de l'EC

L'éthylcellulose est un polymère biocompatible et non-biodégradable, elle est utilisée pour libérer des principes actifs à partir des formes orales par la formation d'une matrice ou film perméable. Elle est largement utilisée dans la préparation des microparticules pour contrôler les odeurs, protéger les médicaments contre l'oxydation et la volatilité, modifier la solubilité, et suivre la libération des principes actifs [41].

En raison du potentiel de l'éthylcellulose à modifier la libération des médicaments, il est largement étudié en tant qu'une matrice d'enrobage. L'EC en tant qu'agent retardateur de libération a été utilisé dans un système à libération prolongée une fois par jour d'amoxicilline. [42]. La libération du médicament a été nettement ralentie par la couche de revêtement externe à base d'EC, affichant environ 60 % de libération du médicament après 8 heures, indépendamment de l'acidité du milieu.

Shankar et al. ont formulé des microparticules d'éthylcellulose pour la livraison vaginale de métronidazole par la méthode de changement thermique [43]. L'éthylcellulose a également été utilisé dans le développement de nanoparticules pour la livraison topique de corticostéroïdes ou pour moduler la libération et réduire l'ulcérogénicité du piroxicam après

administration orale [44]. Une réduction de 66 % de l'indice moyen d'ulcération a été observée, ce qui indique que les particules obtenues avaient un potentiel significatif de contrebalancer les effets secondaires délétères courants de l'utilisation du piroxicam.

De même, étant donné que l'étoricoxib présente de nombreux effets secondaires lorsqu'il est pris par voie orale, des nanoparticules d'éthylcellulose produites par une technique de nanopréciipitation ont été conçues [45]. Les nanoparticules d'étoricoxib chargées d'éthylcellulose pour la livraison locale de médicaments dans l'arthrite ont fourni une libération de médicaments soutenue, améliorant ainsi l'observance du traitement par le patient [46].

De manière intéressante, des nanocapsules de béclo méthasone ont été préparées pour une administration pulmonaire en utilisant de l'éthylcellulose comme polymère protecteur. Elles se caractérisaient par une photo dégradation retardée du médicament, une libération prolongée du médicament sans effet de pic, et un effet cytotoxique insignifiant [47]. Les microparticules d'éthylcellulose peuvent être formulées en utilisant une variété de techniques : la polymérisation interfaciale et in situ, la séparation de phase par coacervation, la pulvérisation par atomisation, la pulvérisation par congélation, ou par la méthode de granulation en lit fluidisé rotatif [48].

- [1]. Aulton M.E., «Pharmaceutics the sciences of dosage from design», second edition, Churchill Livingstone, 2001, chap1, p9.
- [2]. Priyanka C., Praveen S., Theories and concepts of nano materials, 2024, 86(01033), 1-15.
- [3]. Milena L., Nikolett K.S., Vince A., István A., Scienta pharmaceutica, 2019, 87(20), 1-4.
- [4]. Salah U.A., Bing L., Jichao S., Safia A., Zhen D., Fusheng C., Xuzheng Z., Shad M., Jiyu Z., journal of veterinary pharmacologie and terapeutics, 2020, 47(3) ,1-2.
- [5]. Sintia A. A., Indra M., RidhoAsra1, Salman U., Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, 2020, 8(6), 73-76.
- [6]. Jean-Pierre B., Joël R., Marie V-J., «Microencapsulation des sciences aux technologies », technique de l'ingénieur, Paris, p335, 2018,2(2210).
- [7]. Abdelmalek I., « Cours : Chimie Pharmaceutique et Polymère », 2023, Université IbnKhalidoun-Tiaret-.
- [8]. Rodrigues da Silva G., Armando da Silva Cunha CJr., Ayres E et Oréface R L., J Mater Sci : Mater Med, 2019, 20, 481-487.
- [9]. Vandamme T., Poncelet D., Subra-Paternault P., «Micro encapsulation» 2007, Ed Lavoisier, Paris.
- [10]. Richard J., Benoît J-P., J of Microencapsulation, 2000, 2, 201-210.
- [11]. Yu DG., An J H., Colloid surface, 2021, 237, 87-93.
- [12]. Ianjun F., Yun Z., Shifeng Y., Zhiwen L., Shiming H., Lei C., Jingbo Y., Acta Biomaterialia, 2014, 10, 276-288.
- [13]. Azad A. K., Lai J., Azizi Wan Sulaiman W. M., Almoustafa H., Alshehade S. A., Kumarasamy V., Subramaniyan V., Pharmaceutics 2024, 16, 125- 160.
- [14]. Choudhury N., Meghwal M., Das K., Food Front. 2021, 2, 426–442.
- [15]. Ilham Abdelmalek, Abderrezzak Mesli, Isabelle Svahn, Gérard Simonneaux, biointerface reseach in applied chemistry, 7(1),2017, 1939-1944.
- [16]. Li M., Rouaud O., Poncelet D., Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches, 2008, 363(1-2), 26-39.

- [17]. Abdelmalek I., Mouffok M., Bennabi L., Mesli A., Guemra K., Belarbi E., Rev. Roum. Chim., 2021, 66(6), 527–536.
- [18]. Mouffok M., Abdelmalek I., Mesli A., Moulay A.A., Chemistry Africa, 2022,6(13), 1-9 .
- [19]. Bennabi L., Abdelmalek I., Ammari A., Sediri K., Bennabi F., Guemra K., Microbial Biosystems, 2022, 6(2), 43-52.
- [20]. Date A. A., Nagarsenker, M. S., an overview. International Journal of Pharmaceutics, (2008), 355(1-2), 19-30.
- [21]. Schmidts T., et al, International Journal of Cosmetic Science, (2018), 40(1), 31-49.
- [22]. López-Rubio A., Gavara R., Food Hydrocolloids, (2006), 20(3), 421-426.
- [23]. Salvia-Trujillo L., et al, Food Hydrocolloids, (2015), 49, 42-51.
- [24]. Wang B., Adhikari B., Barrow C J, Food chemistry, 2014; 158.
- [25]. Shakeel A., Suvardhan K., Gopalakrishnan K., “Handbook of Advances and Multifaceted Applications Biopolymers”, 2019, Pan Stanford Publishing, British Library Cataloguing-in-Publication Data, chap1,p2.
- [26]. BENABID F.Z., F. ZOUAI, Algerian Journal of Natural Products, 2016, 4(3), 348-357.
- [27] Raymond C-Rowe., Paul J Sheskey., Marian E Quinn., Handbook of Pharmaceutical Excipients, SIXTH EDITION, 2009, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association ,p307
- [28]. Kreller T., Distler T. , Heid S., Gerth S., Detsch R., Boccaccini A.R., Materials & Design, 2021 , 208(109877), 1-12.
- [29]. Nelson V., Marta M., Joana M., Marta M.,Gels., 2022, 8,(630),1-17.
- [30]. Toshikazu N., Rikimaru H., journal of food science, 1987, 52(2), 464-465.
- [31]. Tao H ., Zong C., Xinchen S., Xiaomei S., Hui W., Lu Z., Nidhi ., Trends in Food Science & Technology, 2019, 85, 6-23.
- [32]. Li Cheng S., Yi R., Bernadette N., Caili F., Nidhi B.,Hongshun Y., LWT - Food Science and Technology, 2017,85 ,137-143.

- [33]. Katarzyna K., Franciszek K., Dariusz G., Piotr N., Maciej C., *BIO Web of Conferences*, 2018, 10(02012) ,1-3.
- [34]. Lang H.,Sheng L., Chengzhi X., Benmei W., Juntao Z., Yuling X., Beirong Z., Yang C.,Xilin W., Zhijin X., Rongrui H., Jian Y., Haibo W., *Macromolecular Research*, 2020,
- [35]. Jiaojiao L., Junchang Y., Yuhu L., Daodao H.,Ran C., *Heritage Science*, (2023), 11(49), 2-6.
- [36]. Wei-Ti K., Hong-Y., Min-Ju C., Meng-Chao W., Yi-You H., *Journal of Nanomaterials*, 2011, 646538, 1-2.
- [37]. Ola Skold, M.D., Ph.D., *Antibiotics and Antibiotics Resistance*, First Edition, 2011, Published simultaneously in Canada.
- [38]. George P., Constantinois M., Dionissia A.,Panagiota C., Ioannis A .,Georgios E.,Dionissios P ;Dimitrios L.,*antibiotics*, 2016, 5(2),20,1-4.
- [39]. Panagiota C., Dionissia A., Georgia G., Eleni S,Georgios E., Dionissios P, George P.,Constantinos M., Dimitrios L. , *antibiotics*, 2019, 8(9),1-3.
- [40]. Katarzyna W., Katarzyna W., *materials* , 2019, 12 (3386),1-2.
- [41]. Carvalho R. A., Grosso C. R. F., *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 2020, 23(1), 45-53.
- [42]. Tsunashima D., Yamashita K., Ogawara K., Sako K., Higaki K., *J. Pharm. Pharmacol*, 2016, 68, 316–323.
- [43]. Shankar N.B., Kumar R.P., Kumar N., Brata B., *Iran J. Pharm. Res*, 2010, 9, 209–219.
- [44]. Balzus B., Sahle F., Hönzke S., Gerecke C., Schumacher F., Hedtrich S., Kleuser S., Bodmeier R., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2017, 115, 122–130.
- [45]. Begum N., Sailaja A., *Nano. Biomed. Eng.* 2018, 10, 1–9.
- [46]. El-Habashy S., Allam A., El-Kamel A, *Int. J. Nanomed.* 2016, 11, 2369–2380.
- [47]. Chassot J.M., Ribas D., Silveira E., Grünspan L., Pires C.C., Farago P.V., Braganhol E., Tasso., Cruz L., *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2015, 15, 855–864].
- [48]. Murtaza G., *Acta Pol. Pharm.* 2022, 69, 11–22.

Partie expérimentale

II.1.INTRODUCTION

Cette partie, consiste la synthèse des microsphères à base de la gélatine modifiée. Pour cela, la technique de la micro encapsulation par évaporation de solvant a été utilisée, et les produits formées (gélatines modifiées et microparticules) seront caractérisées par les différentes techniques d'analyses (UV-Visible, IR, DRX, Microscopie Optique). A la fin de cette partie, les tests bactériologiques seront réalisés et analysés.

II .2.PRODUITS ET MATERIELS UTILISES

- Gélatine fournit par Bolab GmbH
- Glutaraldehyde fournit par Sigma Aldrich
- Dichlorométhane fournit par Biochem Chemopharma
- Tween 80: polyéthylène glycol Sorbitan monooleate produit fournit par Sigma-Aldrich, France.
- HCl: Acide chlorhydrique fournit par Biochem Chemopharma
- L'éthyle de cellulose est fourni par Sigma Aldrich, USA.
- Chloramphénicol est fourni par New Jersey USA.
- NaCl : chlorure de sodium Biochem Chemopharma.

II.3.MODIFICATION DE GELATINE

On a effectué la modification de gélatine avec le glutaraldéhyde à différents pourcentages (0,5%, 1%, 1,5 et 2%). Pour cela, 2g la gélatine a été solubilisée dans 10mL d'eau distillé à 40°C. à chaque expérience, un volume de glutaraldéhyde et quelques gouttes de HCl ont été ajoutés. Une fois le polymère modifié est formé, on effectue un lavage avec l'eau suivi par un séchage à l'étuve à 80°C pendant trois heures.



Figure II.1. Modification de gélatine

Tableau II 1 : Conditions opératoires pour la modification de gélatine

Code	Les volumes de glutaraldéhyde (mL)	Les masses des polymères(g) Obtenues
G1	0,05	0,5
G2	0,1	1,44
G3	0,15	1,08
G4	0,2	1,31

II.4. PREPARATION DES MICROSPHERES

L'encapsulation par évaporation de solvant est une technique utilisée pour la préparation des microsphères. Cette technique se base sur l'émulsion de deux phases organique et aqueuse dans lequel le solvant organique d'abord diffuser dans la phase aqueuse puis s'évaporer à l'interface eau/ air ; au fur et à mesure de l'évaporation du solvant, les microsphères se durcissent et écoulent librement après une filtration et un séchage [1-3].

Dans notre expérience la phase continue (aqueuse) a été préparée en dissolvant le tween80 dans 50mL d'eau distillé. D'autre part, la phase organique (dispersée) contenant la gélatine, l'éthylcellulose et le dichlorométhane a été préparée et émulsionnée avec la phase aqueuse dans l'agitateur mécanique à une vitesse de 750 tour /min. Après une évaporation complète du solvant, les microsphères formées ont été récupérées par filtration sous vide, lavées avec l'eau distillé et séchées à l'étuve à 40°C. Les conditions opératoires sont classées dans le tableau suivant :



Figure II.2 : Le dispositif expérimental utilisé pour l'encapsulation.

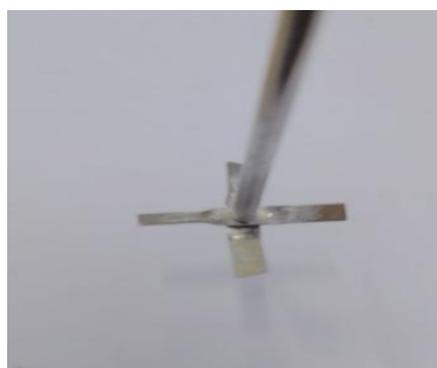


Figure II.3 : La turbine utilisée pour l'agitation mécanique.

Tableau II. 2 : Conditions opératoires pour la préparation des microsphères.

Code	Phase dispersée				Phase contenue	
M0	0, 3g G	0,6g EC	0,3g CAP	50mL DCM	1% T80	50mL H ₂ O
M1	0, 3g G1	0,6g EC	0, 3g CAP	50mL DCM	1% T80	50mL H ₂ O
M2	0, 3g G2	0,6g EC	0, 3g CAP	50mL DCM	1% T80	50mL H ₂ O
M3	0, 3g G3	0,6g EC	0, 3g CAP	50mL DCM	1% T80	50mL H ₂ O
M4	0, 3g G4	0,6g EC	0, 3g CAP	50mL DCM	1% T80	50mL H ₂ O

II.5. TECHNIQUES DE CARACTERISATION

Les différentes méthodes de caractérisation suivantes seront utilisées pour caractériser nos polymères et microparticules préparées :

- **Analyse par UV-Visible** : Le spectrophotomètre UV-vis (UV1650PC–SHIMADZU) a été utilisé. Cette analyse a été effectuée au Laboratoire de Synthèse et Catalyse de l'Université IBN Khaldoun –Tiaret.
- **Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé** : La quantité du principe actif encapsulé dans les microsphères a été déterminée par la méthode d'extraction dans un solvant adéquat pendant un temps suffisant pour la solubilisation (0,1 g de microsphères est introduits dans 100 mL de pH=1,2 sous agitation pendant 24 heures. Après, la solution obtenue est analysée par spectrophotomètre UV-VIS pour calculer la masse du principe actif extrait des microcapsules. Le rendement (Rdt%) et la teneur% de la microencapsulation sont définis par les équations suivantes :

$$\text{Rdt}\% = (\text{m}_{\text{CAP extrait}} / \text{m}_{\text{CAP initial}}) * 100 \quad (1)$$

$$\text{Teneur}\% = (\text{m}_{\text{CAP extrait}} / \text{m}_{\mu \text{ capsules}}) * 100 \quad (2)$$

- **Distribution de taille** : La connaissance de la taille et la distribution en taille des particules sont essentielle pour la description des systèmes d'émulsion, les suspensions, et les poudres. Cette caractéristique physique du système dépendante des conditions opératoires de fabrication qui peut affecter les propriétés chimiques, physiques et mécaniques du système de particules.

Si le système est constitué de particules de même taille, on parle d'un système monodisperse. Dans le cas contraire, il s'agit d'un système polydispersé s'il est constitué de particules de différentes tailles.

La taille des particules de forme sphérique est représentée par un diamètre moyen. La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètres calculés de différentes manières selon les techniques utilisées.

Dans ce travail et pour caractériser la taille des microparticules, on a utilisé trois diamètres moyens : en nombre, en surface et en masse. Ces diamètres seront calculés comme suit [4]:

Si :

- "i" est la classe des particules.
- "ni" nombre de particules de la classe

Le diamètre moyen en nombre : est calculé à partir du dénombrement des particules de même diamètre, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i} \quad (3)$$

Le diamètre moyen en surface (diamètre de Sauter) : est calculé à partir du dénombrement des particules de même surface, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2} \quad (4)$$

Le diamètre moyen en masse : est calculé à partir du dénombrement des particules de même masse, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3} \quad (5)$$

La polydispersité d'un système de microparticules est définie par le rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre :

$$\text{Dispersion} = d_{43}/d_{10} \quad (6)$$

Un système monodisperse correspond à une dispersion égale à 1 ; plus s'éloigne de l'unité, plus le système devient polydispersé.

- **Analyse par l'infrarouge** : Les bandes caractéristiques en FTIR de nos produits ont été déterminées dans le laboratoire de l'Université d'Oran à l'aide d'un spectromètre infrarouge (FTIR-8400)
- **Analyse par DRX** : est un moyen de caractériser les matériaux et d'obtenir de nombreuses informations. Les analyses ont été réalisées dans le Laboratoire de Synthèse et Catalyse de l'Université IBN Khaldoun - Tiaret à l'aide d'un appareil appelé Rigaku-Mini Flex 600.
- **L'analyse par microscope optique** : dans Le Laboratoire d'Hygiène et Pathologie Animale a utilisé un microscope optique (type OPTICA Axiome 7000) pour prendre des photos de nos échantillons. Un programme est connecté à ce microscope pour déterminer la taille des microsphères.

II.6. L'ETUDE CINETIQUE DE LIBERATION DE PRINCIPE ACTIF

❖ Préparation des environnements reconstitués :

Dans notre étude, le milieu gastrique a été choisi et le milieu reconstitué correspondant de pH=1,2 a été préparé selon le protocole déjà décrit suivant [5] :

Une solution de 80 mL d'acide chloridrique (1N) et 2 g de chlorure de sodium ont été mélangés et ajusté à 1000 mL d'eau distillée.

Une quantité de 5litre a été préparée pour toutes les expériences réalisées et le pH final obtenue a été confirmé par un pH-mètre.

❖ Etude cinétique de la libération :

L'étude cinétique de la libération de principe actif à partir de différentes formulations a été mené dans le dispositif suivant :



Figure II.4 : Dispositif expérimental utilisé pour la libération de l'antibiotique encapsulé.

Le dispositif spécial utilisé est un réacteur plongé dans un bain régulé à la température de l'étude de 37°C. Un tube en verre du réacteur possède une extrémité en verre fritté immergée dans la solution pour éviter le passage des microsphères pendant les prélèvements [6].

Initialement, 100 mL de milieu d'étude ont été introduits dans le réacteur et chauffés jusqu'à la température souhaitée. Ensuite, 0,1 g de microsphères ont été immergées dans le milieu et agitées à une vitesse de rotation de 250 tr/min à l'aide d'un agitateur magnétique à 37°C pour maintenir l'uniformité du mélange. Le système était bien fermé pour éviter que le milieu ne s'évapore pas.

Le dosage de l'agent actif libéré par spectrophotométrie UV-Vis a été effectué en prenant des prélèvements de 1 mL à des intervalles donnés sur une période de 24 heures à l'aide d'une seringue. Enfin, les microsphères qui restaient ont été récupérées, séchées et examinées à l'aide d'un microscope optique.

❖ Recherche de λ_{max} de Chloramphénicol :

Le spectre UV d'une solution de principe actif (CAP) dans un milieu (pH=1,2) à une concentration de 10^{-4} mol/L a été réalisé et enregistré pour déterminer la valeur de la longueur d'onde λ_{max} .

■

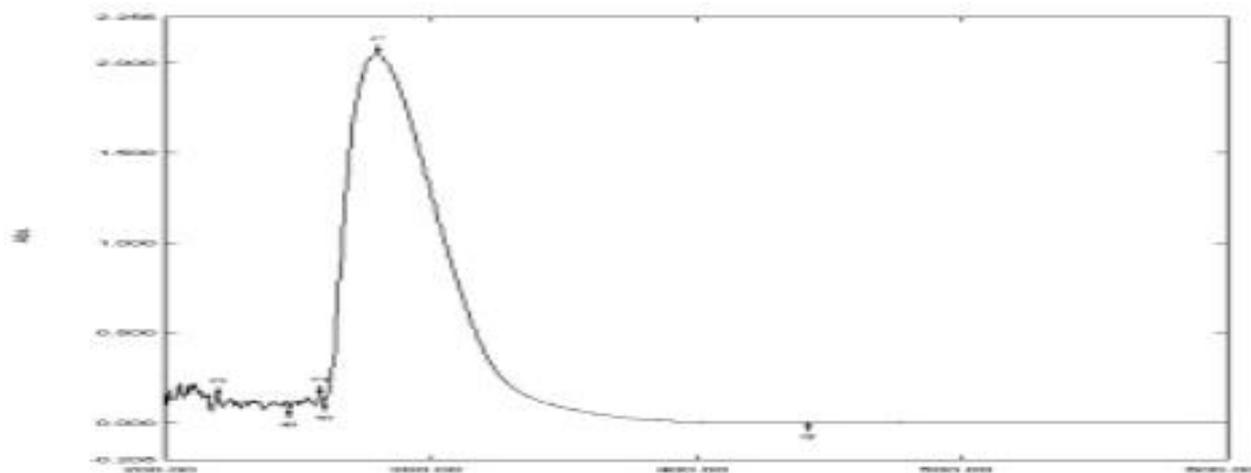


Figure II .5: Spectre d'absorption de CAP.

La valeur d'absorption maximale a été déterminé ($\lambda_{\max} = 280,5\text{nm}$). Elle sera maintenue constante lors du tracé de la courbe d'étalonnage et l'étude cinétique de la libération du CAP.

❖ **La courbe d'étalonnage de (CAP) :**

La loi de Béeer-Lambert relie l'absorbance (Abs) à la concentration (mole/L) par l'équation :

$$\text{Abs} = \epsilon \cdot l \cdot C$$

- ϵ : le coefficient d'absorption spécifique ($\text{L} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mole}^{-1}$).
- C : la concentration en mole/l de la solution.
- l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

La droite d'étalonnage, qui permet de calculer la valeur de ϵ de CAP, peut être tracée à partir de sept solutions de concentrations connues.

La valeur de ϵ est égale à la valeur de la tangente de la droite $\text{Abs} = f(C)$, Le coefficient d'absorption spécifique a été déterminé à $20968 \text{ L} \cdot \text{cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. La courbe d'étalonnage de Chloramphénicol tracée est présentée dans la figure ci-dessous :

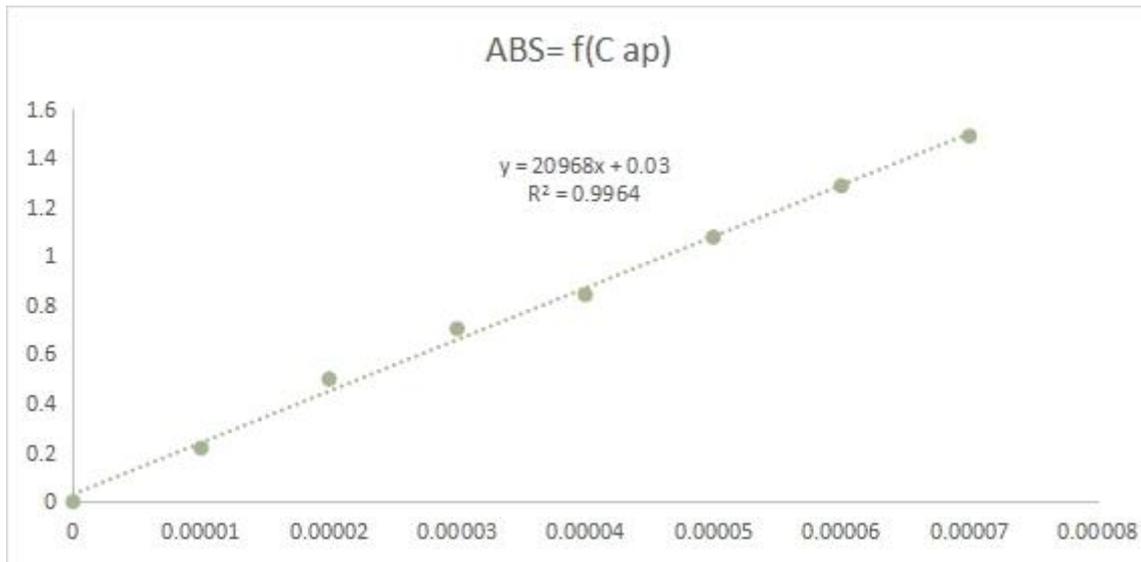


Figure II.6 : La courbe d'étalonnage de CAP à $\lambda=280,5$ nm.

• **Détermination de la masse et le pourcentage du PA libéré :**

La masse du principe actif libérée (m_t) à chaque instant t est calculée en utilisant l'équation suivante :

$$m_t = DO \cdot V_p \cdot V_f \cdot M / \epsilon \cdot V_F \cdot l$$

Avec :

- ❖ V_p : volume du prélèvement (1mL) ;
- ❖ V_f : volume de la solution après dilution (10mL) ;
- ❖ V_F : volume de la solution restante dans le flacon après chaque prélèvement ;
- ❖ M : masse molaire du PA.

Le pourcentage du PA libéré (% Pa) est déterminé en appliquant cette loi :

$$\% Pa = (m_t/m_i) \cdot 100$$

Avec m_i est la masse initiale en PA contenu dans la masse des microsphères choisies pour l'étude de la cinétique du relargage (0,1g).

II.7. TESTS BIOLOGIQUES :

Avant de présenter les expériences biologiques effectuées, il est important de mentionner quelques définitions [7-10]:

- **L'antibiogramme** : C'est une sorte d'examen effectué en laboratoire pour tester la sensibilité d'une bactérie vis-à-vis d'un certain nombre d'antibiotiques.
- **Milieux de culture** : c'est une préparation, contenant des substances (biologiques ou chimiques) qui reproduit un environnement (nutriments, pH, pression osmotique) permettant à certains types de micro-organismes de se multiplier.
- **Etude de l'activité antimicrobienne** : La méthode de diffusion sur le Muller-Hinton agar est utilisée pour évaluer l'activité antimicrobienne de CAP.
- **Préparation de milieu de culture** : Dans notre travail, nous utilisons l'Agar Muller-Hintone qui est préparé en dessoûlant 38 g de ce dernier dans 1 litre d'eau distillée à une température bien déterminée et en agitant magnétiquement.
- **Préparation des suspensions bactériennes** : Il est nécessaire de préparer les antibiogrammes à partir d'une culture jeune (18 heures de culture sur un milieu solide), avec une suspension bactérienne qui doit contenir un nombre précis de bactéries ($1,5.10^8$ cellules/mL).

Les microorganismes employés lors de nos études sont : La bactérie utilisée est *Escherichia coli ATCC 25922*, tandis qu'une autre bactérie est *Staphylococcus aureus ATCC 43300*. et *candidas Albicans pathogène*.

Pour étudier l'activité antibactérienne des gélatines modifiées et des microsphères préparées, la méthode de diffusion en milieu solide a été utilisée et réalisée au niveau du laboratoire hygiène et pathologie animale (institut des sciences vétérinaires), Tiaret, suivant le protocole décrit par Benabdallah et al [7].

Le milieu choisi est la gélose Muller-Hinton, il a été préparé en mélangeant 19g de la poudre de cette gélose dans 500mL d'eau distillée (selon les instructions mentionnées sur le flacon). Le tout est maintenu sous agitation magnétique à $T=100-150^{\circ}\text{C}$ jusqu'à l'ébullition. Le mélange est ensuite versé dans des bouteilles propres et stérilisées dans l'autoclave 121°C pendant 20 minutes. Les faces inférieures des boîtes de pétri sont coulées à peu près à moitié dans un environnement stérile (à côté de la flamme) et elles ont été laissées entrouvertes jusqu'à ce qu'elles soient solidifiées.

A partir des cultures pures, une ou deux colonies de chaque souche sont prélevées et mises dans des tubes contenant de l'eau physiologique (0,9% NaCl) puis bien homogénéisées à l'aide d'un Vortex à fin de préparer des suspensions ayant une turbidité équivalente au standard McFarland 0,5 ce qui correspond à 108 unité formant colonie par millilitre (UFC/ml) ($DO = 0,08-0,13 / \lambda = 625\text{nm}$) puis elle a été diluée à 106UFC/ml [10].

La suspension est ajustée en ajoutant soit de la culture si elle est très claire soit de l'eau physiologique si elle est trop opaque. L'ensemencement doit se faire au bout des 15min qui suivent la préparation de l'inoculum.



Figure II.7 : (a) : vortex, (b) : spectrophotomètre UV.

L'ensemencement se fait, en utilisant un écouvillon stérile trempé dans la suspension bactérienne standardisée, sur la totalité de la surface gélosée de haut en bas, en stries serrées. Cette opération doit être répétée deux fois en tournant à chaque fois la boîte pétrie de 60° et terminée en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.



Figure II.8 : Ensemencement du milieu de culture.

Des disques préparés à l'aide d'un moule à base de gélatines modifiées et les microsphères ont été déposés délicatement à la surface du milieuensemencé. Ces disques sont identifiés en marquant leurs noms sur la face de la boîte. Les tests ont été répétés trois fois pour chaque souche. L'opération doit être effectuée rapidement dans un milieu stérile pour éviter toute sorte de contamination.

Pendant 18-24 heures, les boîtes ont été placées dans l'incubateur à une température de 37°C. Une fois que les boîtes pétries ont été libérées de l'incubateur, on évalue la zone d'inhibition dans chaque boîte en utilisant un pied coulissant.



Figure II.9 : L'évaluation des boites pétries.

- [1]. Mouffok M., Abdelmalek I., Mesli A., Moulay A-A., *Chemistry Africa*, 2023, 6, 163–173.
- [2]. Abdelmalek I., Svahn I., Mesli S., Simonneaux G., and Mesli A., *J. Mater. Environ. Sci.*, 2014, 5(6), 1799–1807.
- [3]. Boukhouya I., Bakouri H., Abdelmalek I., M. I. Amrane, 2018, 4(2), 120–129.
- [4]. Yea S D., Kirana E., *J Supercrit Fluid*, 2005; 34; 287-308.
- [5]. Jovanovic S. V., Steenken S., Boone C. W., Simic M. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121(41), 9677–9681.
- [6]. Barclay L. R. C., *Org. Lett.*, 2000, 2(18), 2841–2843.
- [7]. Benabdallah R., Frikha D., Maalej S., and Sassi S., “Evaluation in Vitro de l’activité antibacterienne et antifongique de quatre especes algales marines,” no. 31, pp. 38–44, 2019.
- [8]. Schwalbe R., Steele-Moore L., Goodwin A. C., « *Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols* », 2007, CRC Press, pp. 56-62.
- [9]. Sandikci Altunatmaz S., Yilmaz Aksu F., Issa G., Basaran Kahraman B., Dulger Altiner D., Buyukunal S. K., *Vet. Med.*, 2016, 61(5), 256–262.
- [10]. Khaerunnisa S., Kurniawan H., Awaluddin R., Suhartati S., *Molecular Docking Study*, 2020, 4(2), 1–14.

Résultat et discussion

III.1. INTRODUCTION

Dans cette partie, on entamera initialement la caractérisation des gélatines modifiées, des microparticules préparées par les différentes méthodes caractéristiques tels que : FTIR, Microscopie Optique, DRX, Dans une deuxième partie, les résultats obtenus par l'étude cinétiques les tests bactériologiques seront présentés et interprétés.

III.2. CARACTERISATION DES GELATINES MODIFIEES :

- **Caractérisation par Spectroscopie FTIR :** Les spectres IR des échantillons, G0, G1, G2, G3 et G4, mettent en évidence la présence de divers groupements fonctionnels qui caractérisent les liaisons chimiques polymérique. Les polymères modifiés seront utilisés comme matrice d'enrobage dans l'encapsulation de Chloramphénicol. Les figures suivantes (III.2, III.3) correspondent aux G0 et G1, Les autres spectres FTIR sont classés en annexe :

La réticulation entre les chaînes gélatine se fait par la réaction citée dans le **Schéma III.1 [1]**, on note l'absence de la fonction NH_2 et l'apparition d'une nouvelle liaison $\text{N}=\text{C}$ dans la gélatine modifiée, ces bandes caractéristiques doivent être confirmées par FTIR. Dans le spectre FTIR de G1, on note la disparition de la déformation vibrationnelle de N-H de l'amine primaire qui apparaisse dans le spectre FTIR de G0 alentours de 1538cm^{-1} . L'apparition d'une nouvelle bande dans le spectre FTIR de G1 alentour $1623,38\text{ cm}^{-1}$ correspond à la liaison $\text{C}=\text{N}$ du pont de réticulation.

Un décalage et une différence d'intensité des bandes caractéristiques de gélatine a été notés dans les spectres FTIR de G1, G2, G3 et G4 dû à la réticulation formée, ces résultats sont comparés à un travail de recherche effectué par Mohd et al [2]. Les bandes caractéristiques des polymères étudiés sont classées dans le tableau ci-dessous.

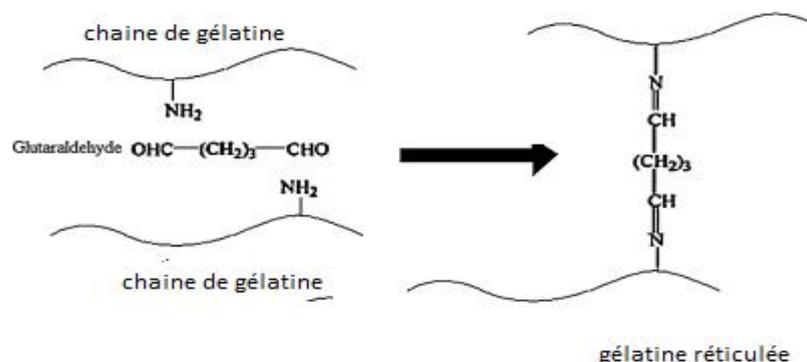
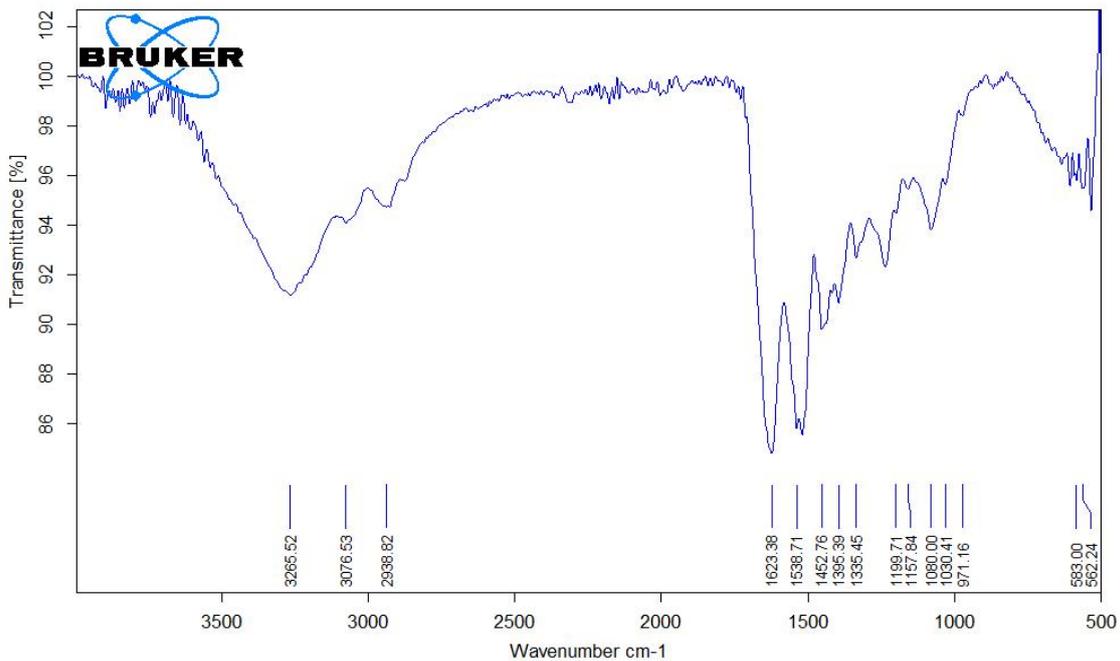


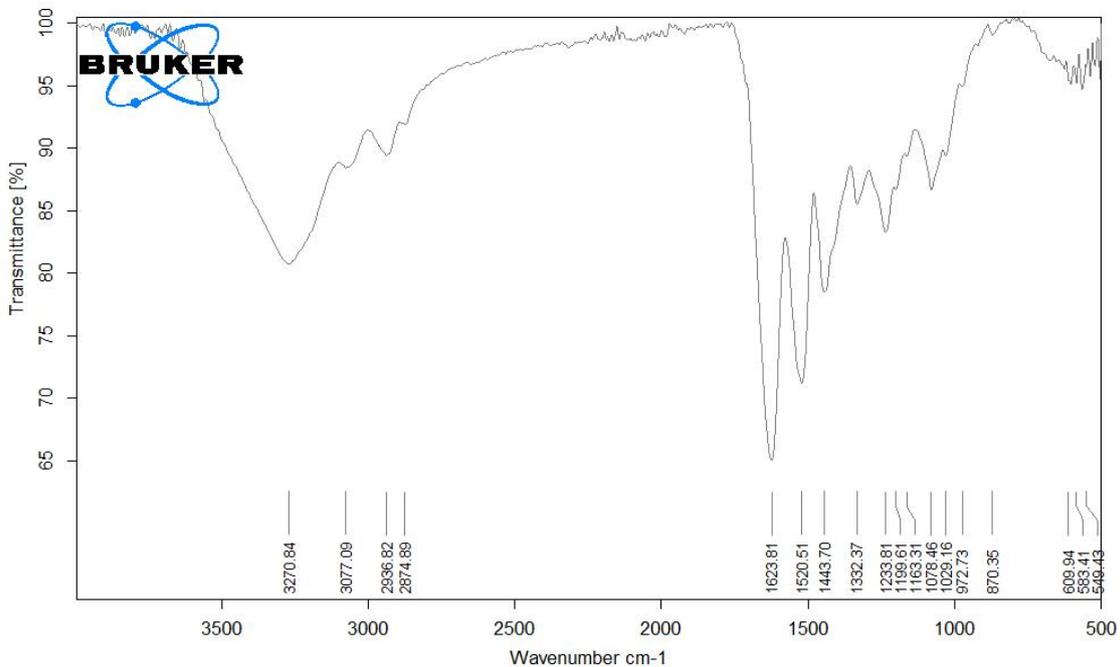
Schéma III.1 : Réaction de réticulation de la gélatine par le glutaraldéhyde.



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4845	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure III.2 : Spectre IR de G0



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4837	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure III.3 : Spectre IR G1

Tableau III.1 : les Bandes FTIR des polymères G0, G1, G2, G3 et G4.

Code	Bandes caractéristiques des polymères d'enrobages (cm ⁻¹)
G0	(3265) cm ⁻¹ dans les groupes fonctionnels des alcools, acides carboxyliques ou phénols, (2938) cm ⁻¹ une double liaison (C=C) cm ⁻¹ d'un alcène ou cycle aromatique, (1623) cm ⁻¹ liaison d'un groupe carbonyle (C=O) comme dans les cétones, (1538) cm ⁻¹ une double liaison (C=C) dans les alcènes, (1395) cm ⁻¹ (C-H) dans les alcènes, et (1199) cm ⁻¹ le groupe des esters (C=O).
G1	(3270) cm ⁻¹ (O-H) dans les alcools, (1623) cm ⁻¹ (C=O) dans les cétones, (1520) cm ⁻¹ (C=C) dans les alcènes, (1443) cm ⁻¹ (C-H) dans les alcènes, les alcanes ou les cycles aromatiques, (1199) cm ⁻¹ C-O dans les esters, éthers ou alcools ,et (1078) cm ⁻¹ C-O alcool naturel ou cétones .
G2	(3236) cm ⁻¹ (O-H) alcool ou (N-H) amine, (2932) cm ⁻¹ (C-H) groupes alkyle , (1624) cm ⁻¹ (C=O) groupe carbonyle dans cétones, (1445) cm ⁻¹ (C-H ₃) dans le méthyl , (1333) cm ⁻¹ la liaison (C-N) dans l'amide ou l'amine, (1159) cm ⁻¹ (C-O) dans l'éther , et (870)cm ⁻¹ (C-H) liaison aromatique .
G3	(3269) cm ⁻¹ la fonction alcool (O-H), (2932) cm ⁻¹ le groupes alkyle (C-H), (1624) cm ⁻¹ (C=O) le groupe carbonyle dans le cétones , et (866) cm ⁻¹ dû à la présence d'une liaison aromatique (C-H) .
G4	(3269) cm ⁻¹ (O-H) la fonction alcool, (2941) cm ⁻¹ (C-H) le groupe d'alkyle, (1632) cm ⁻¹ C=O le groupe des carbonyles dans un cétones, (1519) cm ⁻¹ (C=C) double liaison des alcynes , (1078) cm ⁻¹ (C-O) d'un éther , et (927) cm ⁻¹ (C-H) dans les groupements aromatiques .

• **Caractérisation DRX des polymères** : l'analyse DRX a été effectuée pour déterminer la morphologie des polymères modifiés. Selon les diffractogrammes de gélatine G0 et des gélatines modifiées (G1, G2, G3 et G4), on peut dire que ces polymères présentent une structure amorphe caractérisée par l'absence des pics fins.

Dans les figures III.4 et III.5, on donne les diffractogrammes de G0 et G1, les autres sont classés en annexe.

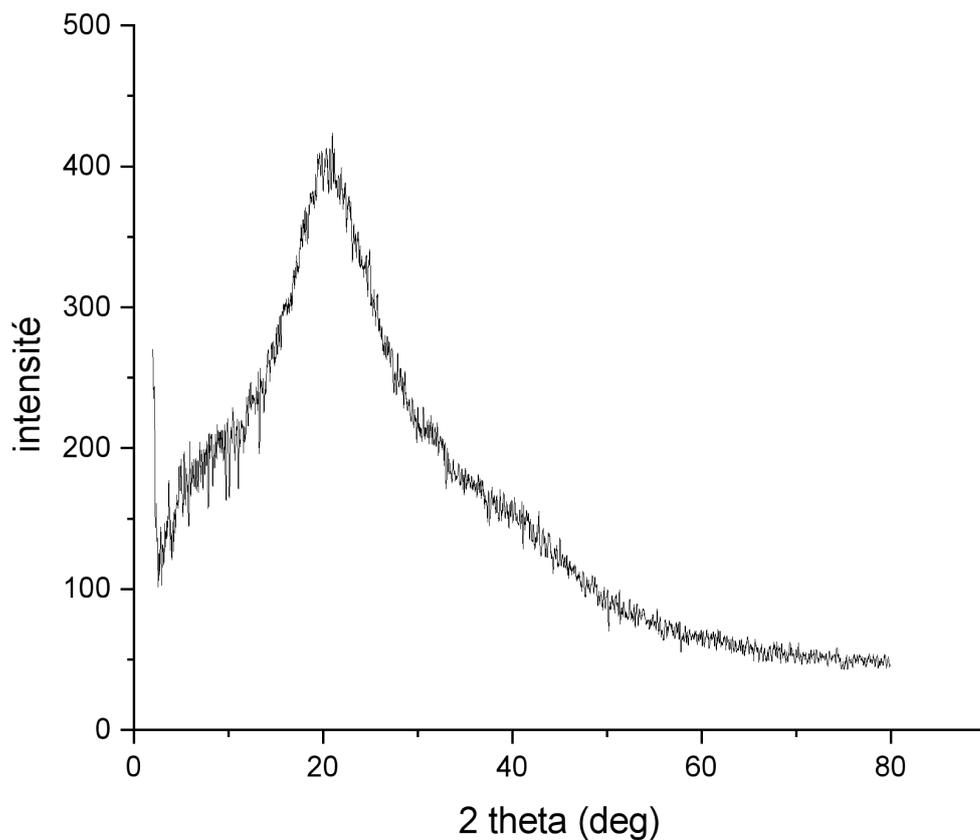


Figure III.4 : Diffractogramme de G0

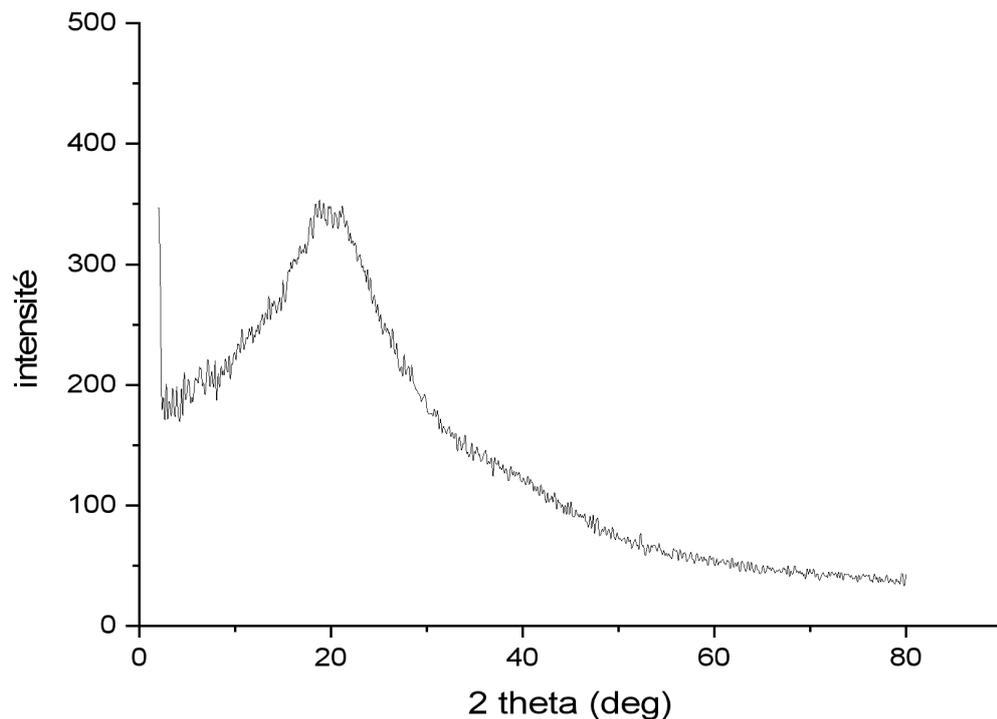


Figure III.5 : Diffractogramme de G1

III.3. CARACTERISATION DES MICROSPHERES PREPAREES :

Au cours de cette section, nous allons exposer les résultats obtenus lors de la caractérisation des microsphères préparées à l'aide de l'IR, du DRX, de l'UV-VIS et du Microscope Optique, et les interpréter.

- **Rendement et taux** : (la teneur en matière active et rendement) Le taux d'encapsulation mesure le pourcentage de principe actif (CAP) encapsulé par rapport à la quantité totale de microsphères utilisée, tandis que le rendement d'encapsulation évalue le pourcentage de principe actif réellement encapsulé par rapport à la quantité initiale utilisée [3].

Les valeurs trouvées sont déterminées par l'analyse UV-VIS du principe actif extrait à partir de 0,1mg de microsphères broyées et agitées pendant 24h. Ces valeurs sont classées dans le tableau III.2.

Sachant que le principe actif se place dans la partie amorphe des polymères et comme il est soluble dans l'eau, il y a la possibilité qu'il déplace vers la phase aqueuse tout dépend la

morphologie et la dispersion des particules polymériques dans la microgouttelette lors de l'agitation mécanique, le rendement et le taux d'encapsulation ne suit pas un ordre précis.

Tableau III.2 : Rendement et taux d'encapsulation

Code	Taux d'encapsulation %	Rendement d'encapsulation %
M0	11	44
M1	11,43	45,72
M2	20	80
M3	16,84	67,36
M4	20,4	81,6

• **Distribution de la taille :** Les diamètres des microsphères sont déterminés par l'analyse des images obtenues par microscope optique et la dispersion des systèmes étudiés est déduite.

Ces microparticules sont séparées et classées selon des intervalles précis. Les fréquences et les diamètres moyens de chaque classe sont obtenus en utilisant un tableur Excel en utilisant les équations (3-6) présentées dans le chapitre II.

Les diamètres moyens de tous les échantillons préparés sont présentés dans le **tableau III.3**, on note que les systèmes préparés sont polydispersés car l'indice de dispersion est différent de 1. Le tracé des fréquences en fonction des diamètres présente des courbes aléatoires, ce qui confirme la polydispersité des microparticules car pour les systèmes idéaux, des courbes superposés seront trouvés.

Tableau III.3 : Les diamètres moyens des microsphères préparées.

Code	d10 (µm)	d32 (µm)	d43 (µm)	Dispersion
M0	108	254	286	2.64
M1	787	424	482	0.61
M2	253	588	743	2.93
M3	73	181	220	2.93
M4	143	285	352	2.46

La répartition des tailles des "microsphères M4 est illustrée dans le tableau III.4. Les résultats supplémentaires sont répertoriés en annexe

Tableau III.4 : Résultats granulométriques des microsphères M4.

Classe	centre de classe di	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre%	ni*di ²	fréquence en surface %	ni*di ³	fréquence en masse%	ni*di ⁴
0-200	100	585	58500	80,9128631	5850000	27,8704145	585000000	9,78751882	5,85E+10
200-400	300	121	36300	16,735823	10890000	51,8818485	3267000000	54,6595282	9,80E+11
400-600	500	17	8500	2,35131397	4250000	20,247737	2,13E+09	35,552953	1,06E+12
Somme	900	723	103300	100	20990000	100	5,98E+09	100	2,10E+12

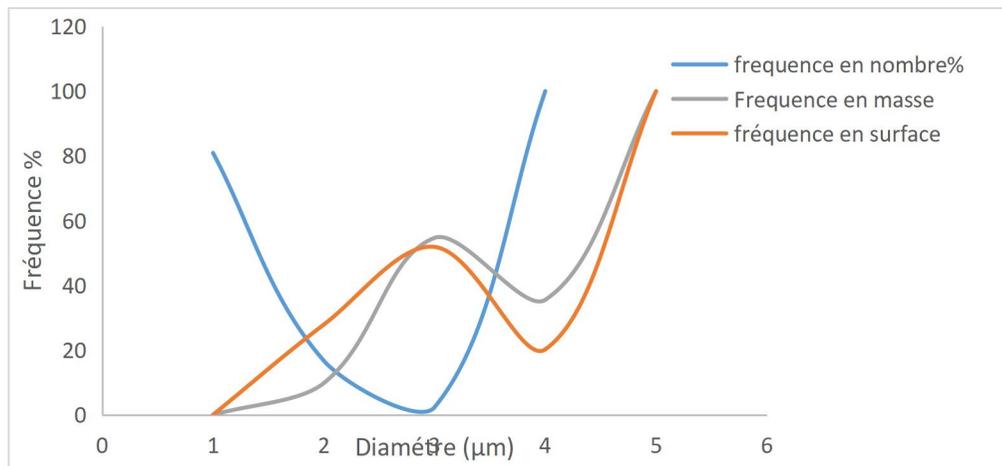


Figure III.6 La distribution de taille de M4.

- **Caractérisation par Microscope Optique :**

La microencapsulations du principe actif a été effectuée avec divers polymères d'enrobage pour but de savoir l'effet de la matrice choisie sur la morphologie des particules obtenues. Les observations tirées par microscope optique (x40 OPTICA Axiom 7000) et les photos de nos échantillons sont répertoriées dans le tableau III.5. et la figures ci-dessous :

Tableau III.5 : Résultats des essais de la micro encapsulation par évaporation de solvant.

Code	Résultats
M0	Microsphère sphérique
M1	Microparticule irrégulière
M2	Microsphère sphérique bien séparée
M3	Microparticule irrégulière
M4	Microparticule moyennement régulière

En général, on observe que les microsphères (M0, M2 et M4) présentent une forme sphérique. Leurs surfaces apparaissent lisses et poreuses. La polydispersité des microparticules est clairement notée par microscope optique.

Pour M1, l'observation par microscope optique ne donne pas information sur la totalité des petites particules alors que les grandes apparaissent lisses avec absence de pores visibles par M.O.

Pour M3, les particules sont très petites et coagulées pour cela l'observation par microscope optique ne donne pas lieu à discuter leur morphologie.

On note que le microscope optique ne permet pas de voir clairement la porosité des particules étudiées.

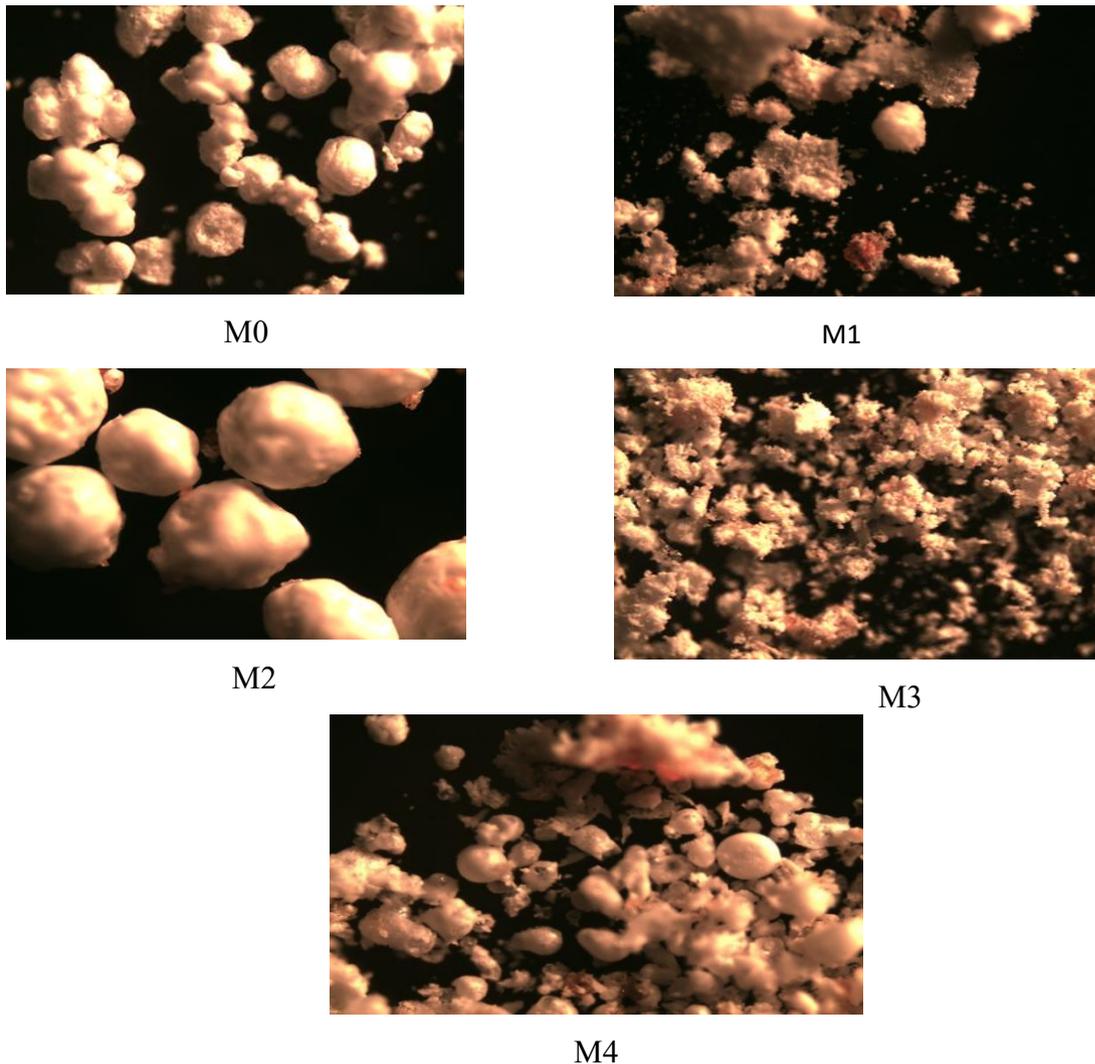
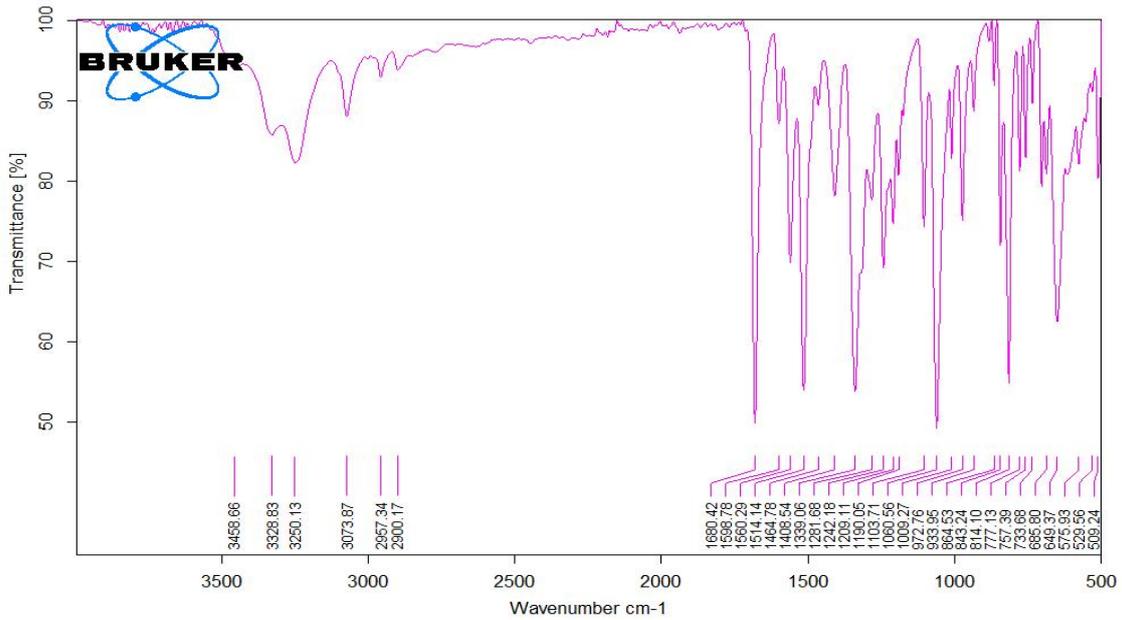


Figure III.7 : Observation par microscope optique des microsphères préparées

- **Caractérisation par FTIR :**

Sur les spectres FTIR des microsphères (III.8, III.9, III.10) présentés ci-dessous, les bandes distinctives des polymères d'enrobage utilisés ont été notées avec un léger déplacement des fréquences du principalement à la présence des groupements fonctionnels du principe actif [4], qui est incluse dans la partie amorphe du polymère.

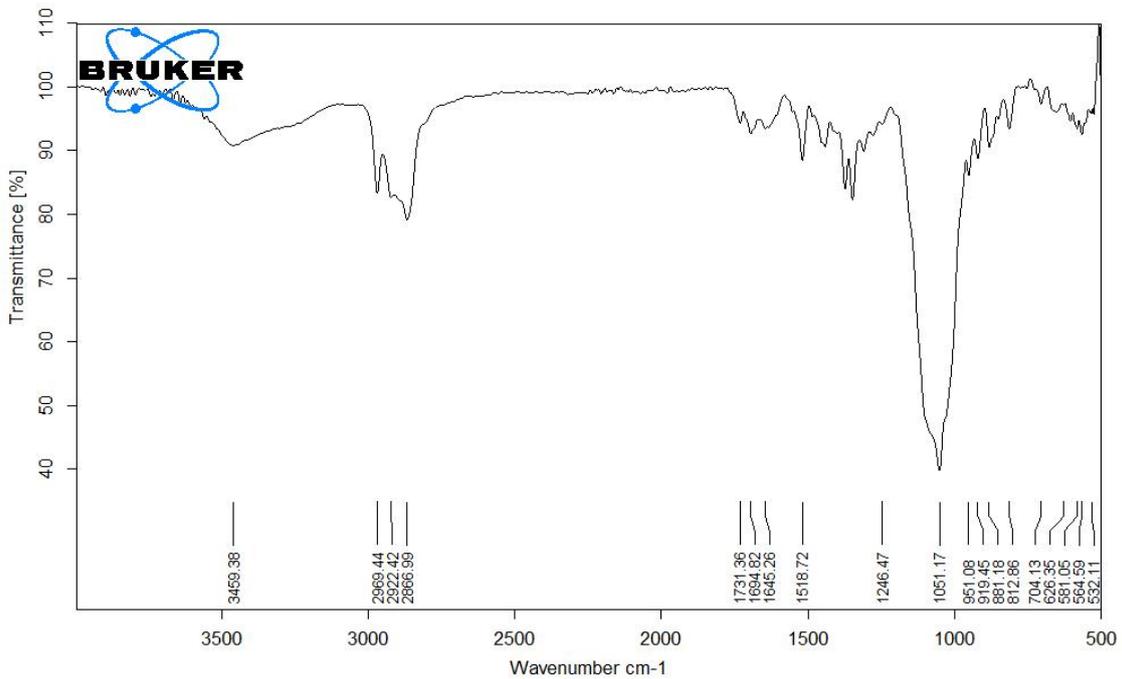
Dans le tableau III.6, nous avons regroupés les principales bandes d'absorption IR caractéristiques des différentes microparticules préparées.



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4848	Sample description	Instrument type and / or accessory	21/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

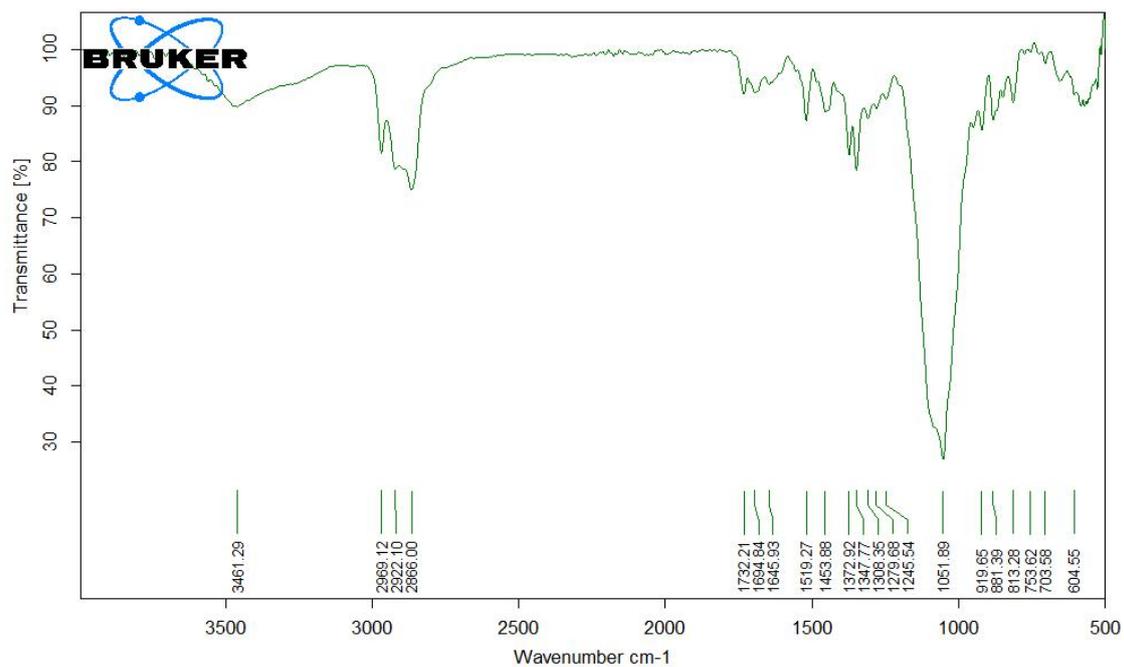
Figure III.8: Spectre IR de CAP



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4843	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure III.9 : Spectre IR de M1



C:\OPUS_7.2.139\MEAS\Sample description.4841	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
--	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure III.10 : Spectre IR de M2

Tableau III.6 ; Bandes Caractéristique en FTIR des formulations.

Code	Bandes caractéristiques de la microsphère (cm ⁻¹)
PA	(3328) cm ⁻¹ (N-H) Bande (O-H), (3250) cm ⁻¹ élongation de (N-H), (3037) cm ⁻¹ pic élongation (C-H) aromatique, (1680) cm ⁻¹ vibration de (C=O), (1598) cm ⁻¹ (C=C) de L'alcène aromatique, (1514) cm ⁻¹ (C-O) élongation de NO ₂ et (649) bande C-Cl.
M1	(3459) cm ⁻¹ (N-H) dans les amines, (2968) cm ⁻¹ (C-H) dans les hydrocarbures aliphatiques dans les groupes méthyle (CH ₃) ou méthylène (CH ₂), (1731) cm ⁻¹ (C=O) dans les cétones ou les aldéhydes, (1645) cm ⁻¹ (C=C) dans les alcènes, (1518) cm ⁻¹ (C=C) dans les cycles aromatiques, (1246) cm ⁻¹ (C-O) dans les éthers, (961) cm ⁻¹ (C-H) dans les aromatiques substituées.
M2	(3461) cm ⁻¹ (N-H) dans les amines, (2969) cm ⁻¹ (C-H) dans les hydrocarbures aliphatiques, (1645) cm ⁻¹ (C=C) dans les alcènes, (1453)cm ⁻¹ (C-H) dans les cycles aromatiques,(1279) cm ⁻¹ (C-O) dans les esters ,et (918) cm ⁻¹ (C-H) dans les aromatiques substitués .
M3	(3263) cm ⁻¹ (N-H) dans les amines , (1624) cm ⁻¹ (C=O) dans un groupe cétone ,(1519) cm ⁻¹ (C=C) dans un alcène,(1445) cm ⁻¹ (C-H) dans les alcènes, (1333) cm ⁻¹ (C-N) dans les amines ,et (1159) cm ⁻¹ (C-O) dans les éthers .
M4	(3269) cm ⁻¹ (N-H) dans les amines, (2932) cm ⁻¹ (C-H) dans les alcènes, (1624) cm ⁻¹ (C=O) dans les cétones,(1520) cm ⁻¹ (C=C) dans les alcènes (1445) cm ⁻¹ (C-H) dans les alcènes aromatiques ,(1334) cm ⁻¹ (C-N) dans les amines ,et (1234) cm ⁻¹ (C-O) dans les esters.

•Caractérisation DRX des microsphères :

L'analyse par diffraction des rayons X (DRX) a été effectuée pour déterminer la composition structurale des microsphères (M0, M1, M2, M3 et M4) ainsi que celle du principe actif, le chloramphénicol.

Le diffractogramme du chloramphénicol révèle une structure cristalline, identifiable par la présence de pics nets et intenses aux angles de diffraction suivants : $2\theta = 10,77^\circ, 12,97^\circ, 15,63^\circ, 17,69^\circ, 19,87^\circ$.

En revanche, les diffractogrammes des microsphères M0-M4 ne présentent pas ces pics nets, suggérant ainsi une absence de structure cristalline. Cette observation nous a conduits à conclure que les microsphères possèdent une structure amorphe. De plus, dans les diffractogrammes des microsphères, on observe la présence de pics fins, indiquant la présence du principe actif dans la partie amorphe des polymères blends (EC-gélatine modifiée)

Dans la suite de l'analyse, seuls les diffractogrammes des microsphères M0, M1 et du chloramphénicol sont présentés, les autres étant répertoriés en annexe.

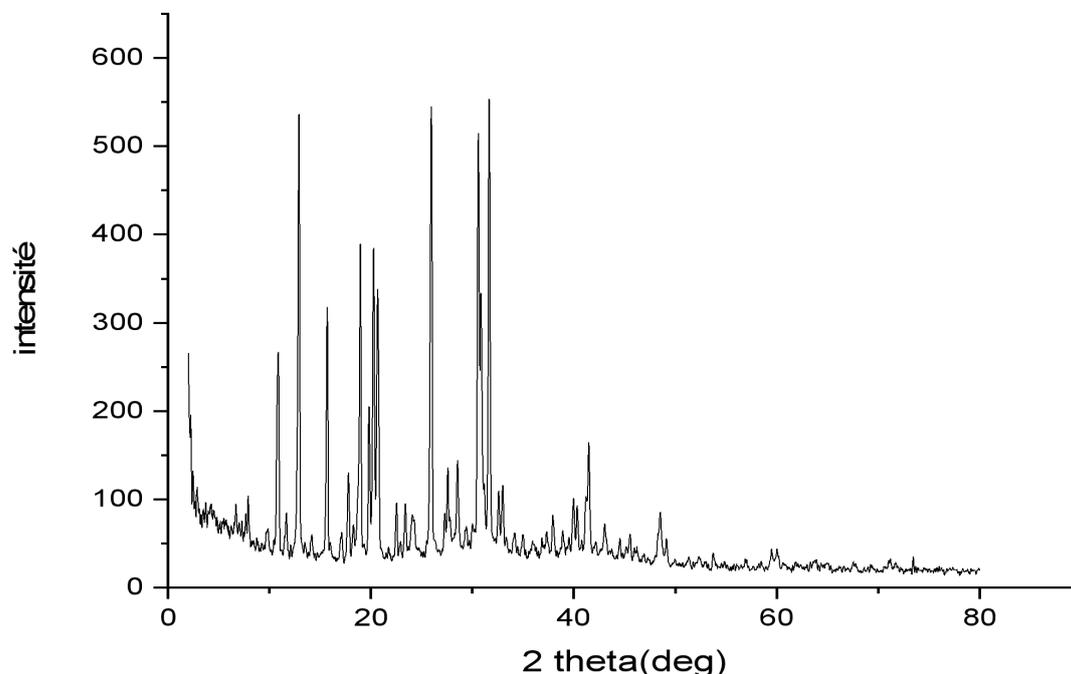


Figure III.11 : Diffractogramme de CAP

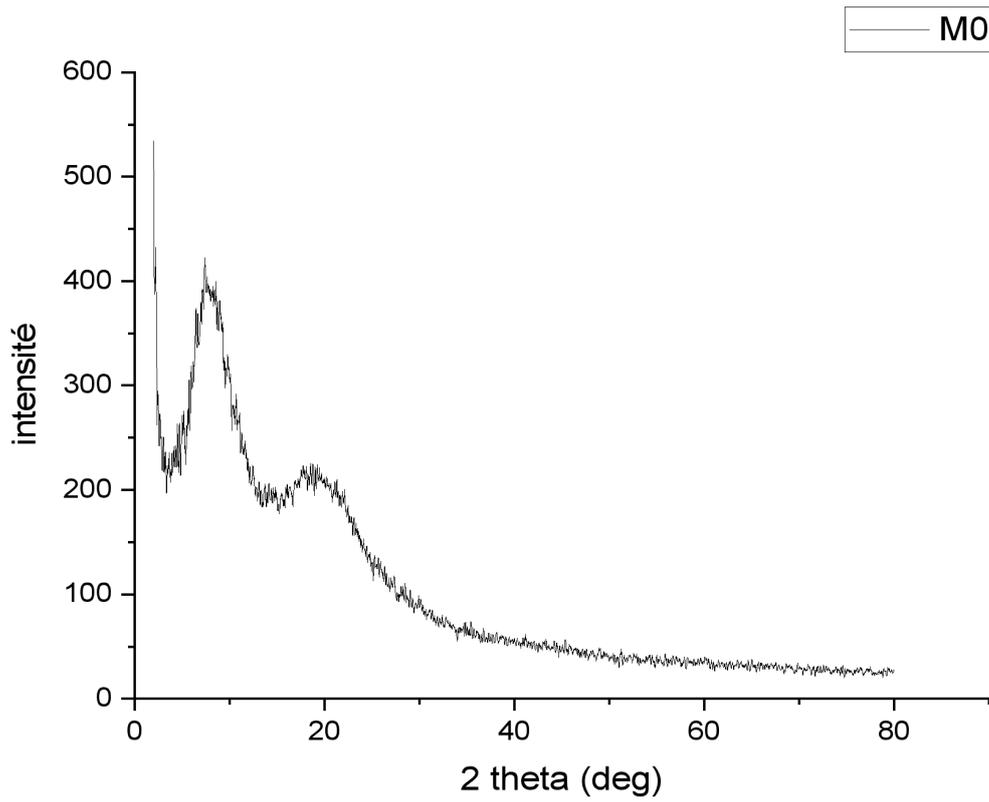


Figure III.12 : Diffractogramme de M0.

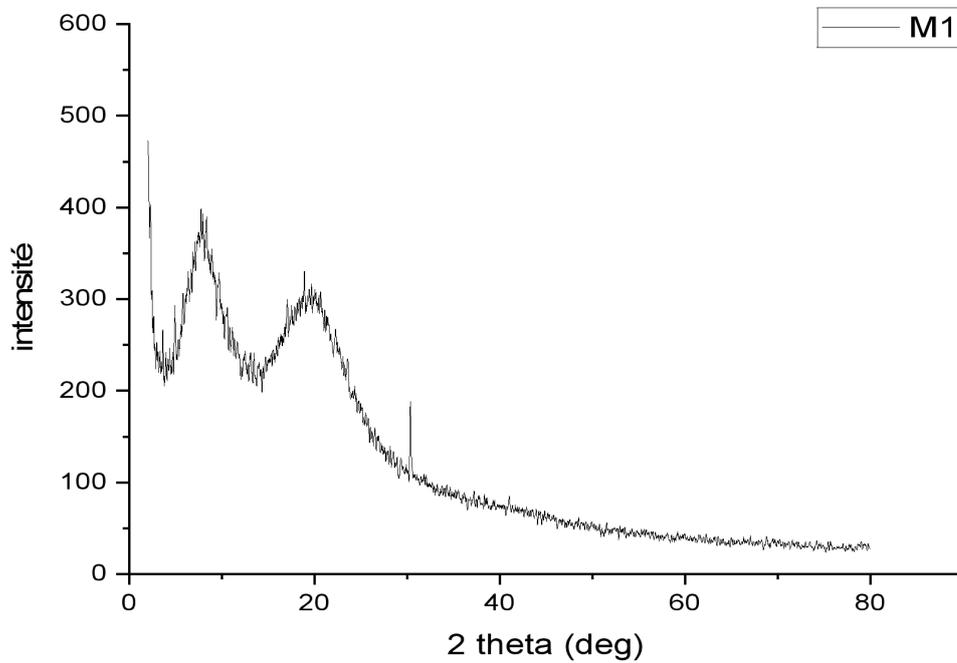


Figure III.13 : Diffractogramme de M1

III.4. ETUDE DE LA LIBERATION DE CAP A PARTIR DES FORMULATIONS PREPAREES :

Le taux de libération du principe actif des microsphères chargées en CAP (M0, M1, M2, M3 et M4) a été calculé par rapport à la masse initiale en fonction du temps dans un environnement simulé de l'estomac (pH = 1,2). Les résultats obtenus seront illustrés dans les figures (III.14, III.15, III.16).

On remarque que les taux de libération du CAP sont élevés au temps initial, il commence par 35% pour M2, 46% pour M4 et d'ordre de 60% pour M1 et M3 à la première minute, après quelques heures la totalité du CAP a été libéré. On constate que la libération du chloramphénicol est immédiate, ce qui suggère que la forme posologique du médicament a été spécifiquement conçue pour se dissoudre rapidement dans le milieu gastrique. Cela signifie que dès son ingestion, le médicament se dissout rapidement dans l'estomac, favorisant ainsi une absorption rapide dans la circulation sanguine pour une action thérapeutique efficace et prompte contre les infections bactériennes.

On peut justifier la libération immédiate par la diminution de la partie amorphe en présence d'EC et de la réticulation, cela rend le positionnement du CAP proche de la surface des microparticules qui facilite sa diffusion vers l'extérieur une fois en contact avec le milieu d'étude.

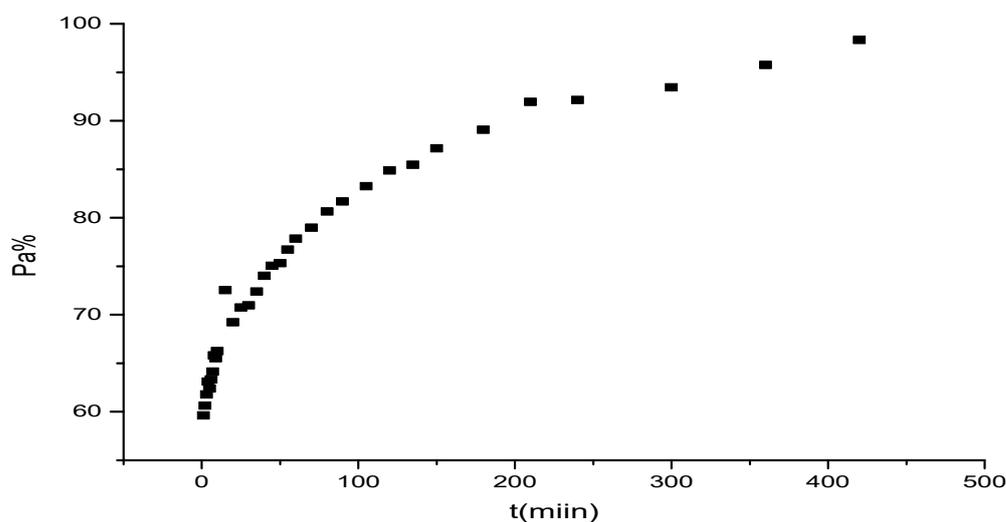


Figure III.14 : Pourcentage de CAP% libéré par M0 en fonction du temps dans un pH=1,2 et T=37°C.

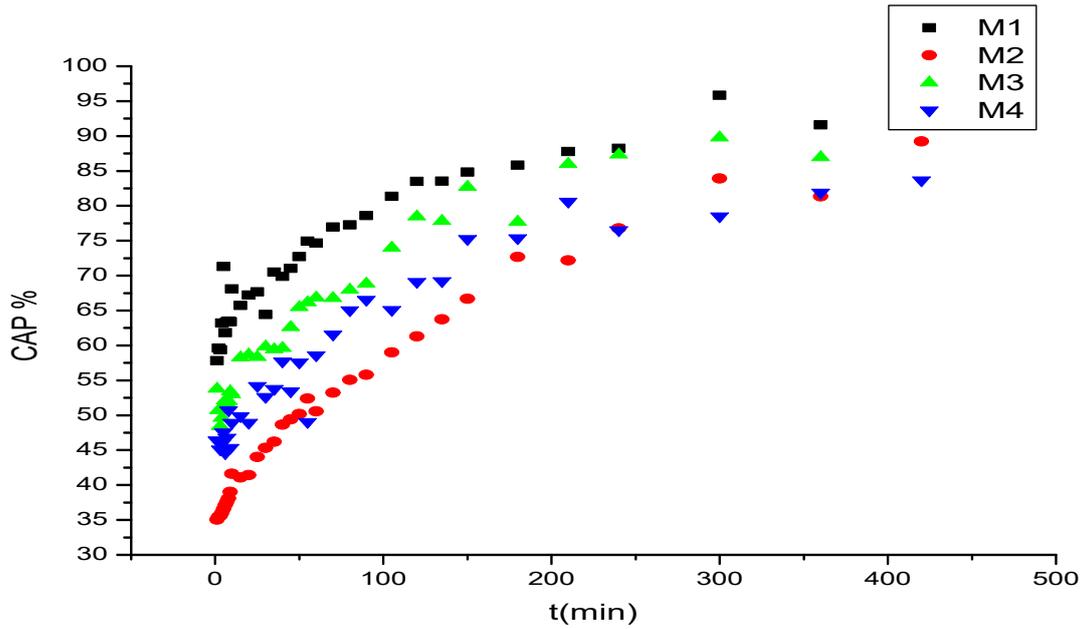


Figure III.15 : Pourcentage de CAP% libéré par M1 ,M2 ,M3 et M4 en fonction du temps dans un pH=1,2 et T=37°C

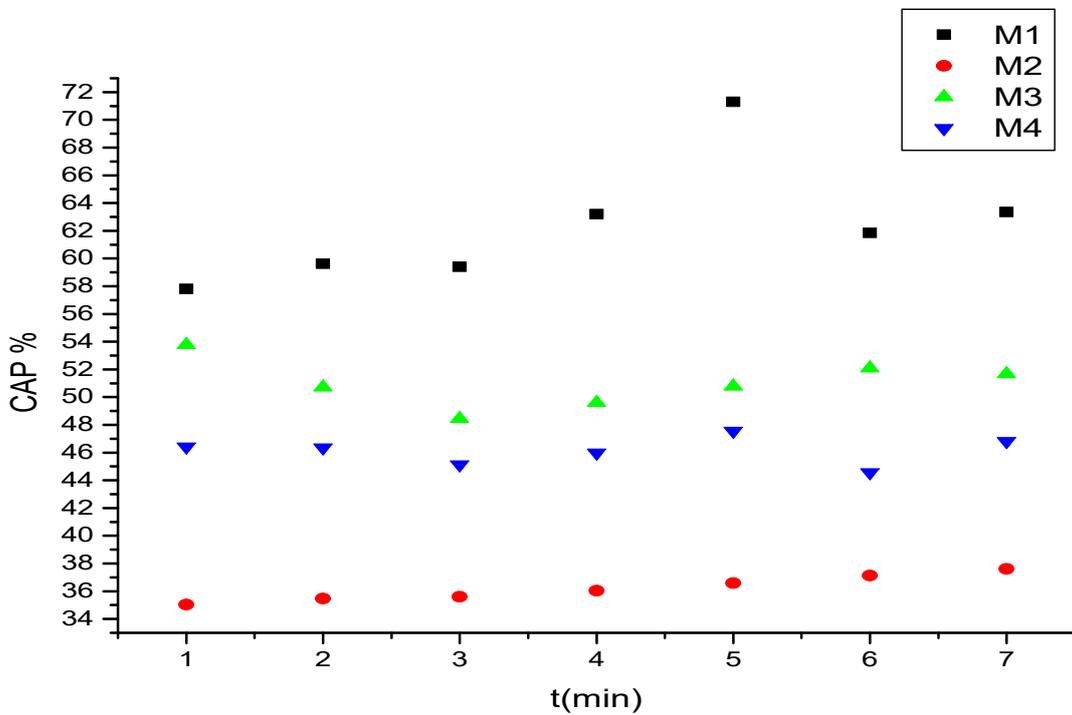
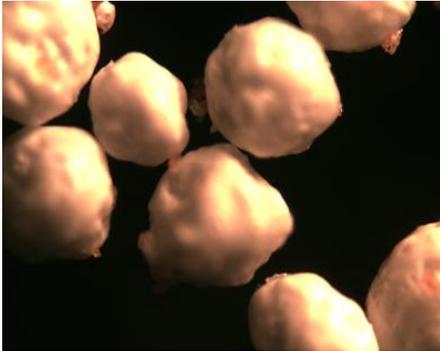


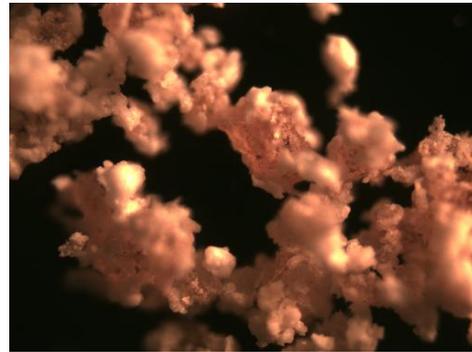
Figure III.16: %CAP libéré en fonction du temps à partir des échantillons « M1, M2, M3 et M4» (le long de la libération au premier temps de libération).

III.5. OBSERVATION PAR MICROSCOPE OPTIQUE DES MICROSPHERES APRES LA LIBERATION :

Des observations au microscope optique ont été réalisées pour les microparticules en fin d'étude cinétique ou il ont été filtrées et séchées puis analysées.



M2 avant la libération



M2 après la libération

Figure III.17 : Observation par microscope optique des microsphères M2 après la libération

Après la libération dans un milieu hétérogène à une température de 37 °C, l'examen au microscope optique de formulation M2 indique une altération généralisée des microsphères. Elles ne conservent plus leur forme sphérique initiale, mais plutôt présente une déformation. Cette dernière est causée par la dissolution du principe actif et sa diffusion vers le milieu d'étude.

III .6. ETUDE BACTERIOLOGIE :

Le chloramphénicol, un antibiotique utilisé à des fins thérapeutiques, Il a la capacité de supprimer les bactéries ou d'empêcher leur prolifération, ce qui permet aux défenses naturelles de l'organisme de les éliminer [5].

- **Résultats des tests biologiques :** Dans cette partie, nous avons expérimenté le pouvoir antibactérien de nos produits en utilisant la méthode de diffusion sur le Muller-Hinton agar sur différentes souches bactériennes. On présente les résultats de l'évaluation antibactérienne des produits (G0, G1, G2, G3, G4, M1, M2, M3, M4 et EC) dans les figures et les histogrammes suivants, ci-dessous :

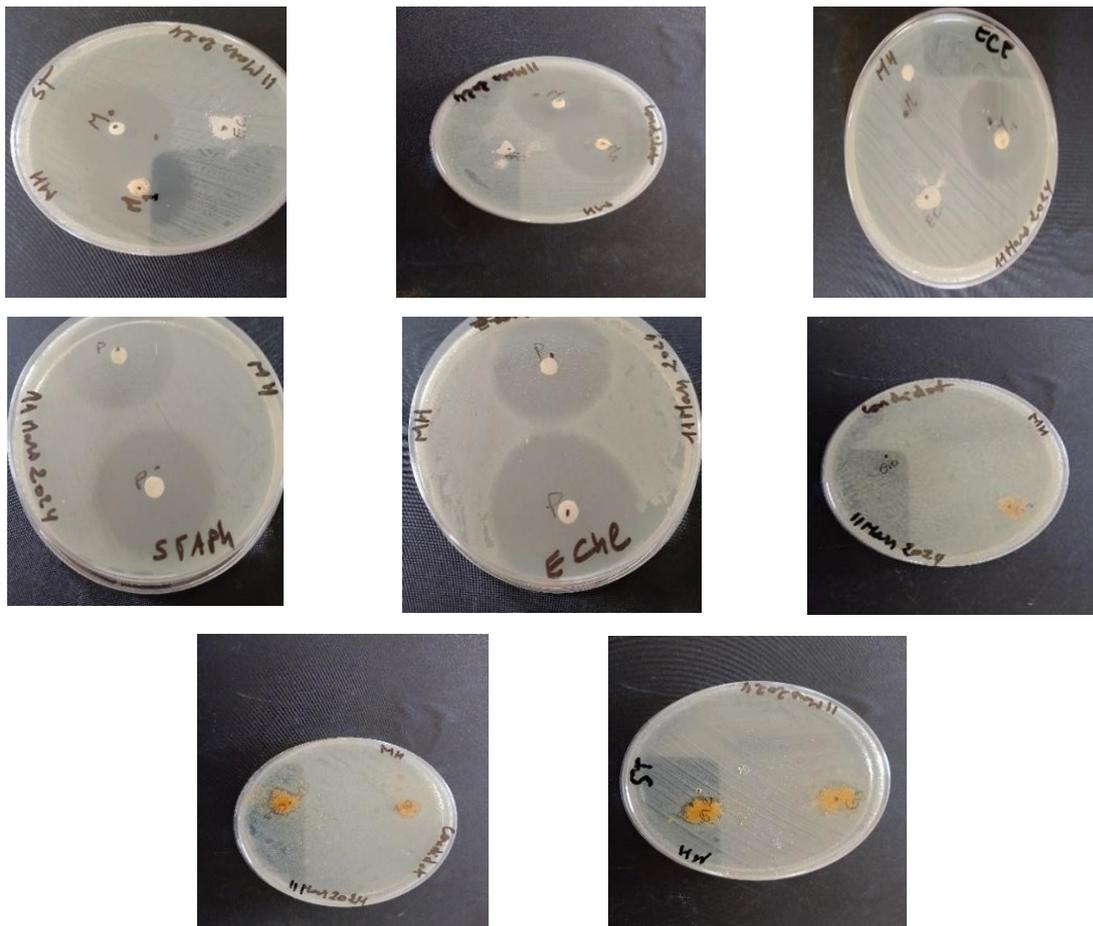


Figure III.18 : Quelques résultats des tests bactériologie

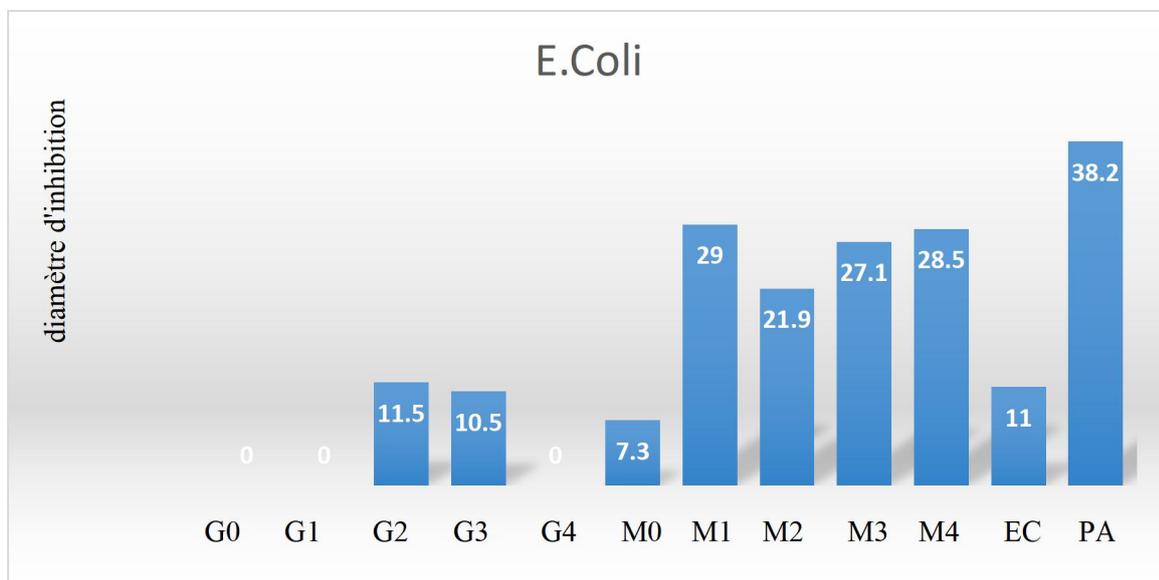


Figure III .19 : Histogramme de résultats obtenue sur la souche *E .Coli*

D'après l'histogramme présenté dans la Figure III .19, on observe que les formulations ont des activités antibactériennes différentes vis-à-vis la souche testée :

Le CAP a une sensibilité très importante caractérisée par un diamètre d'inhibition de 38,2 mm alors que la gélatine ne présente aucune sensibilité vis-à-vis cette souche. De même, lorsqu'on effectue une réticulation avec 0,5 et 2% en glutaraldéhyde, ces gélatines modifiées (G1 et G4) ne présentent pas une sensibilité par contre avec les pourcentages 1 et 1,5% (G2 et G3) donnent lieu à une sensibilité notable par des diamètres d'inhibition d'ordre 10 et 11 mm.

Le chloramphénicol enrobé dans la gélatine montre une activité faible par rapport à celle du CAP seul, cela signifie que cette matrice présente un effet synergique vis-à-vis *Escherichia coli* ATCC 25922.

Les microparticules (M1, M2, M3 et M4) montrent une efficacité notable dans l'inhibition de la croissance d'*Escherichia coli* ATCC 25922 ATCC 25922 mais elle est moindre que celle du CAP seul, ce qui nous permet de dire que les polymères blendes (EC et les gélatines modifiées) présentent un effet synergique vis-à-vis cette souche.

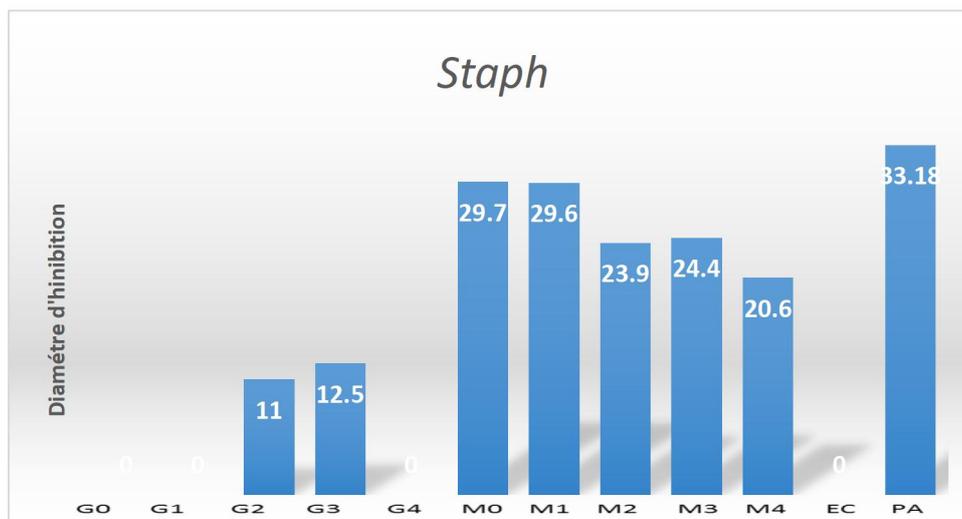


Figure III .20 : Histogramme de résultat obtenue sur la souche *Staph*

D'après l'histogramme de la Figure III.20, il est clair que les différentes formulations exhibent des activités antibactériennes variées contre la souche testée.

Le chloramphénicol (CAP) montre une sensibilité particulièrement élevée envers la *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, avec un diamètre d'inhibition de 33,18 mm, alors que la gélatine n'affiche aucune sensibilité envers cette souche. De plus, la réticulation de la gélatine avec 0,5 % et 2 % de glutaraldéhyde (G1 et G4) ne produit pas de sensibilité notable, tandis

que les concentrations de 1 % et 1,5 % (G2 et G3) montrent une sensibilité significative avec des diamètres d'inhibition de 10 et 11 mm respectivement.

Le chloramphénicol encapsulé dans la gélatine présente une activité antibactérienne inférieure à celle du CAP seul, suggérant que cette matrice exerce un effet synergique contre la *Staphylococcus aureus* ATCC 43300.

Les microparticules (M1, M2, M3 et M4) démontrent une efficacité notable dans l'inhibition de la croissance des *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, bien que moindre que celle du CAP seul, ce qui indique que les polymères blends (EC et gélatines modifiées) ont un effet synergique contre cette souche.

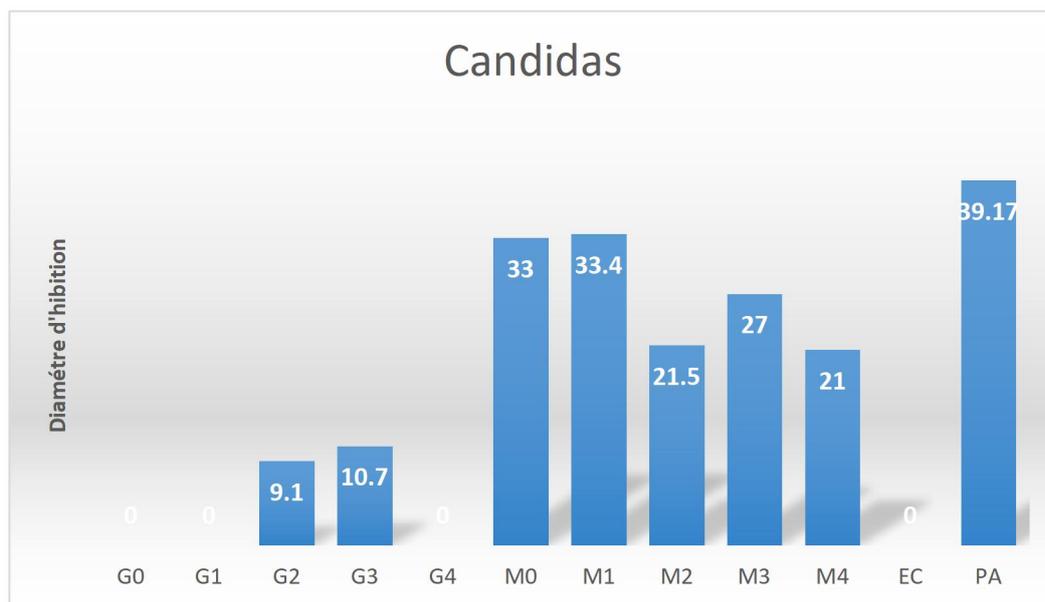


Figure III.21: Histogramme de résultat obtenue sur la souche *Candidat*

D'après les données de l'histogramme dans la Figure III.21, il est évident que les différentes formulations montrent des niveaux d'activité antibactérienne variés contre la souche testée.

Le chloramphénicol (CAP) présente une sensibilité très élevée envers *Candidas*, avec un diamètre d'inhibition de 39,17 mm, alors que la gélatine ne montre aucune sensibilité envers cette souche. Par ailleurs, la réticulation de la gélatine avec 0,5 % et 2 % de glutaraldéhyde (G1 et G4) n'entraîne pas de sensibilité notable, tandis que les concentrations de 1 % et 1,5 % (G2 et G3) montrent une sensibilité significative avec des diamètres d'inhibition de 10 et 11 mm respectivement.

Le chloramphénicol encapsulé dans la gélatine présente une activité antibactérienne inférieure à celle du CAP seul, ce qui suggère que cette matrice a un effet synergique contre *Candida*S.

Les microparticules (M1, M2, M3 et M4) montrent une efficacité notable dans l'inhibition de la croissance de *Candidas*, bien que moins efficace que le CAP seul, ce qui indique que les polymères blends (EC et gélatines modifiées) ont un effet synergique contre cette souche.

III .7. Conclusion :

Dans cette partie, les résultats de caractérisation montrent que la gélatine a été modifiée avec succès utilisant différents pourcentages de glutaraldéhyde. Les microparticules ont été aussi bien formulées et les tests in vitro de libération montre une forme immédiate ce qui rend possible d'utiliser ces matrices dans les formes galéniques de ce type. Les tests bactériologiques montrent que les gélatines modifiées avec les pourcentages 1 et 1,5% présentent une sensibilité vis-à-vis les souches testées contrairement à la gélatine seul ou modifiés avec les pourcentages de 0,5 et 2%. Les microsphères avec les polymères blends montrent aussi un effet bactérien notable avec toutes les souches testées.

- [1]. Yaohui Y., Xubing S., Qiubing C., Bi W., Jing M., Journal of BioResources 6(2), 2011, 2481-2492.
- [2]. Mohd A., Mohamed N., Syed I., shaik N., Malina J., Lam W., Nur M., Ahmad S., Sains Malaysiana, (2016), 45(3), 435–449.
- [3]. Dupont, J., Journal des Sciences Pharmaceutiques, (2022), 15(3), 45-50.
- [4]. Trivedi et al, Pharm Anal Acta, (2015), 6(7), 2-5.
- [5]. Laferriere C I., Marks M I., National Library of medicine, 1982, 1(4), 257-64.

Conclusion Générale

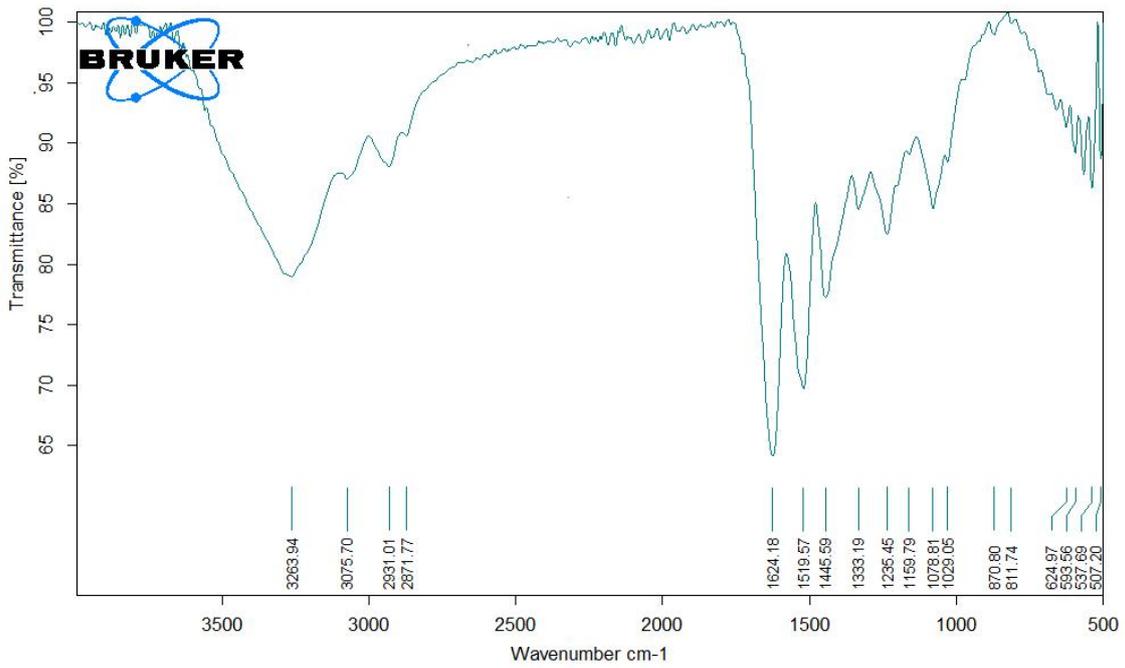
Notre recherche vise l'évaluation de la libération et l'enrobage du principe actif en effectuant le développement des formes galéniques à base de gélatine modifiée. Les microparticules chargées de Chloramphénicol ont été principalement enrobé par un mélange de polymère (Ethylcellulose-gélatine modifiée).

La première étape consiste à réaliser la modification de gélatine par l'ajout du glutaraldéhyde à différentes concentrations, ensuite le chloramphénicol a été microencapsulé par la technique d'évaporation de solvant en utilisant un mélange de polymère "gélatine modifiée -Ethylcellulose" comme matrice d'enrobage. Cette méthode permet l'obtention des microparticules sphériques dans un système matriciel ; les polymères et les formulations obtenues ont été caractérisés par les différentes méthodes de caractérisation tels que l'UV-visible, le FTIR, le microscope optique et le DRX. La morphologie, le taux d'encapsulation et la distribution de la taille des microsphères ont été aussi déterminés et discutés. L'encapsulation du chloramphénicol a été confirmée par les techniques d'analyse et les résultats obtenus montrent que les polymères blends ((Ethylcellulose-gélatine modifiée) donne lieu à des microsphères de morphologie dépendantes de la concentration de l'agent réticulant.

La deuxième partie présente l'étude cinétique de la libération du principe actif à partir des microsphères qui est effectuée dans un milieu hétérogène reconstitué avec un pH de 1,2. Les résultats montrent que le mode de libération est immédiat du fait que les taux de libération commencent par mes 60%.

Les tests antibactériens montrent que les matrices utilisées peuvent influencer sur l'activité antibactérienne de l'agent actif seul soit par l'effet antagoniste ou additif.

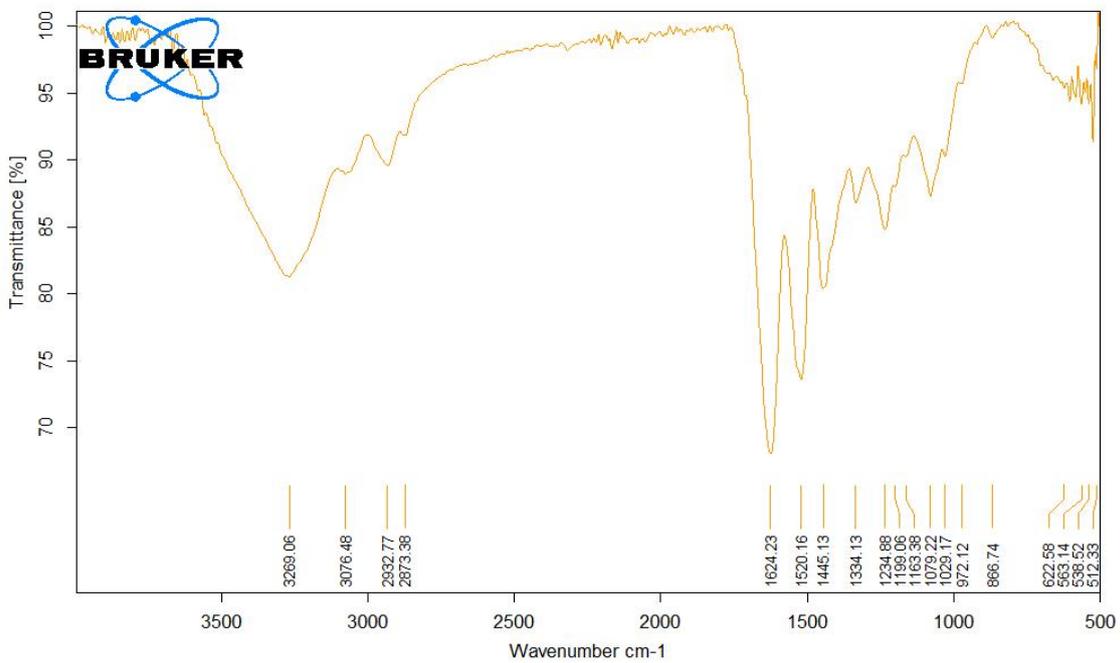
Le pouvoir antibiotique et antibactérien de notre principe actif a été conservé grâce à la microencapsulation. Il reste à déterminer l'impact qu'il a sur la flore intestinale et la santé humaine en général.



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4842	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

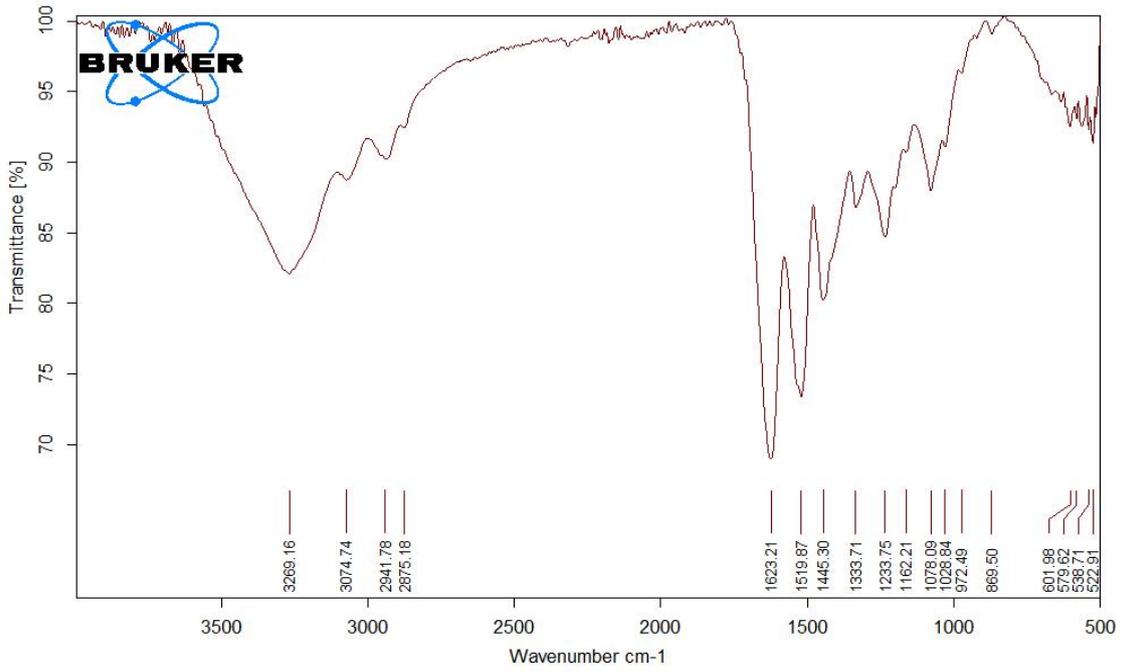
Figure 1 : spectre FTIR de G2



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4844	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure 2: spectre FTIR de G3



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4839	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure 3 : spectre FTIR de G4

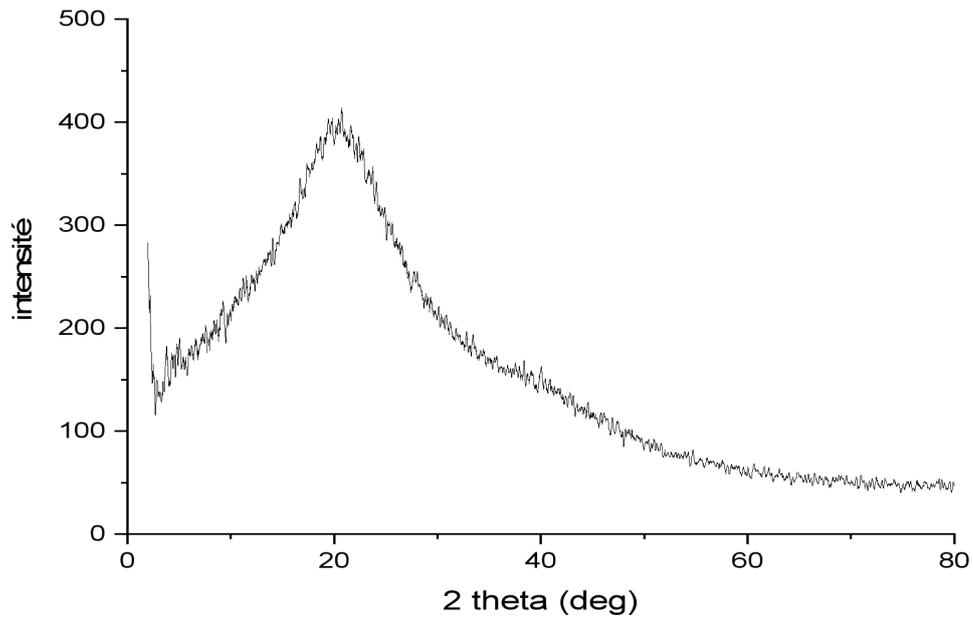


Figure 4 : diffractogramme de G2

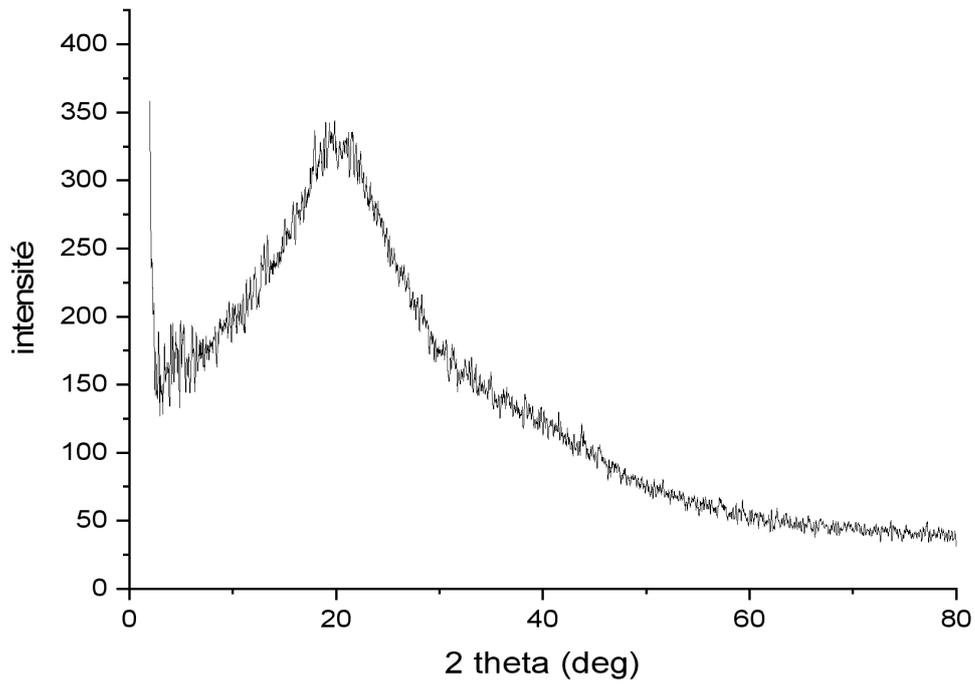


Figure 5 : diffractogramme de G 3

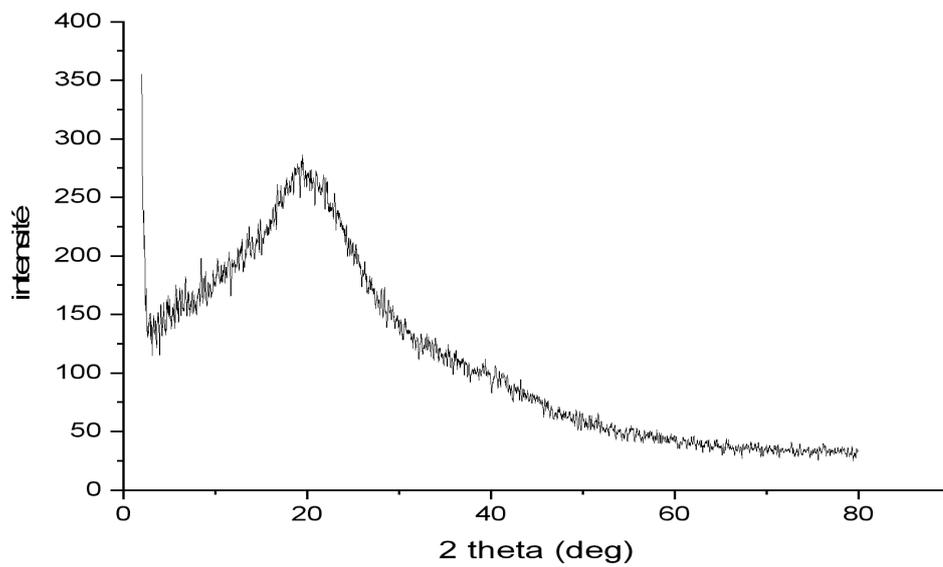
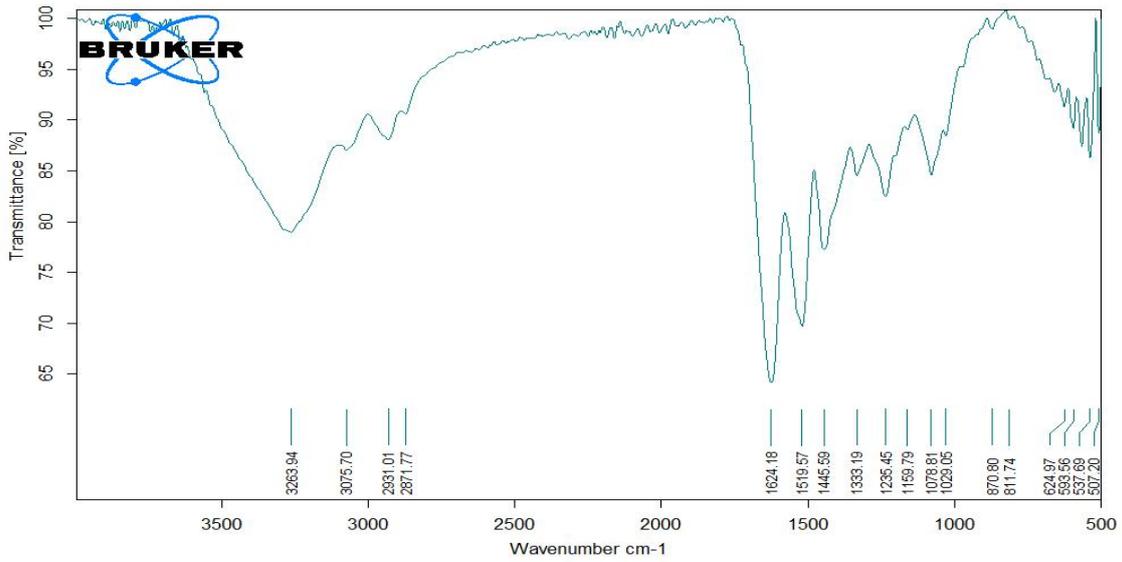


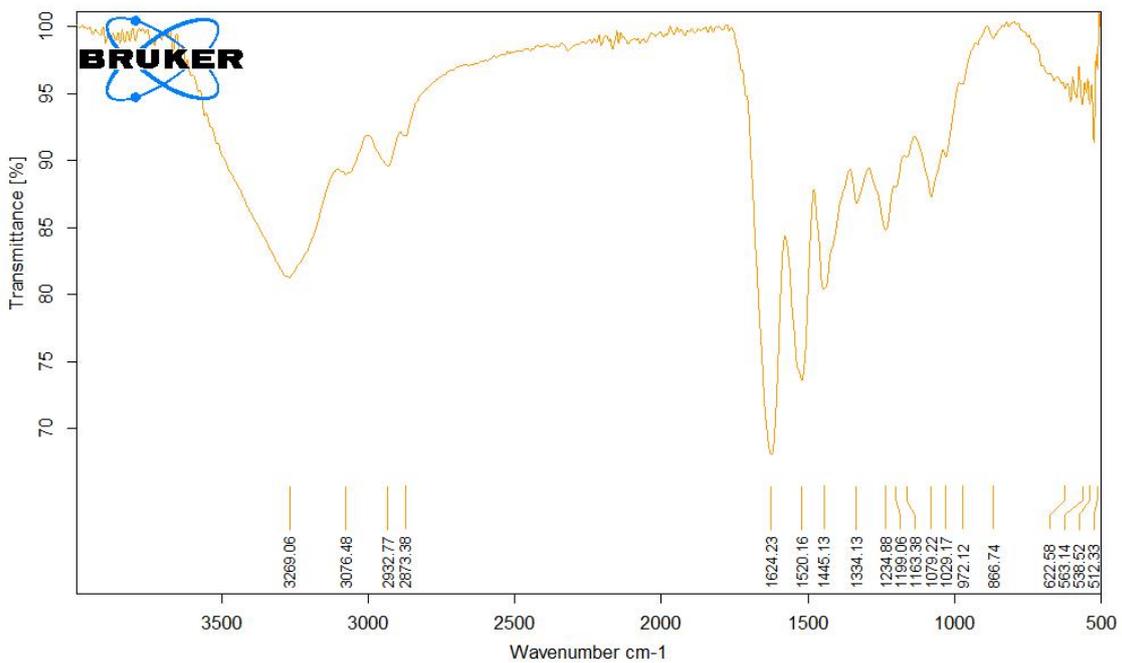
Figure 6 : diffractogramme de G 4



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4842	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure 7: spectre FTIR de M3



C:\OPUS_7.2.139.1294\MEAS\Sample description.4844	Sample description	Instrument type and / or accessory	18/02/2024
---	--------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure 8: spectre FTIR de M4

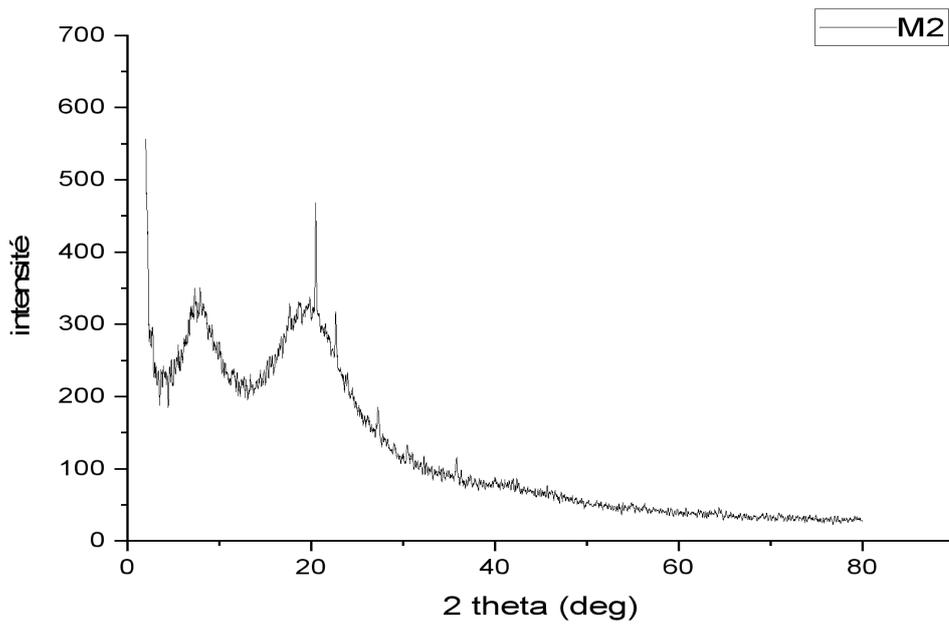


Figure 9 : diffractogramme de M2

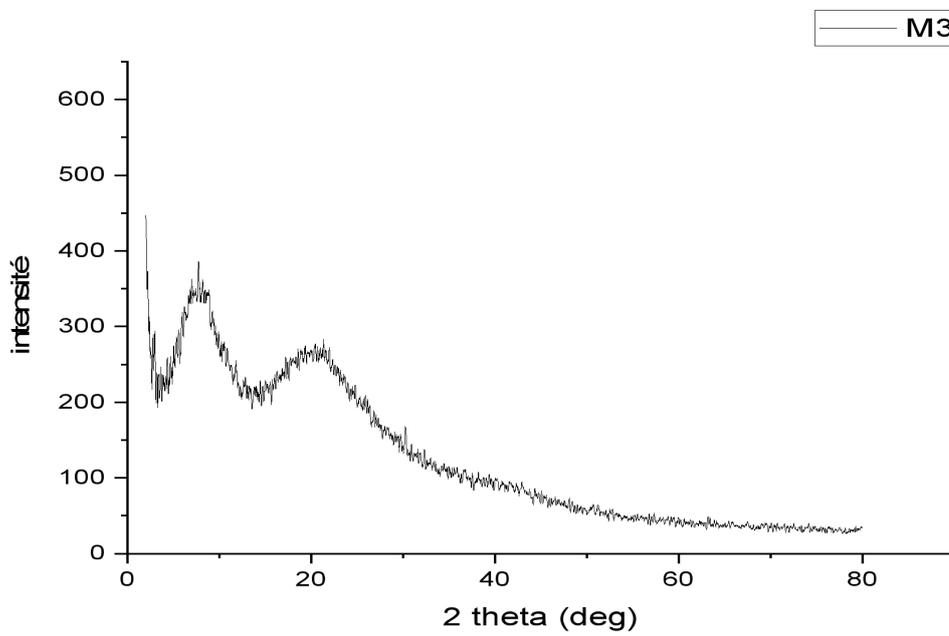


Figure 10 : diffractogramme de M3

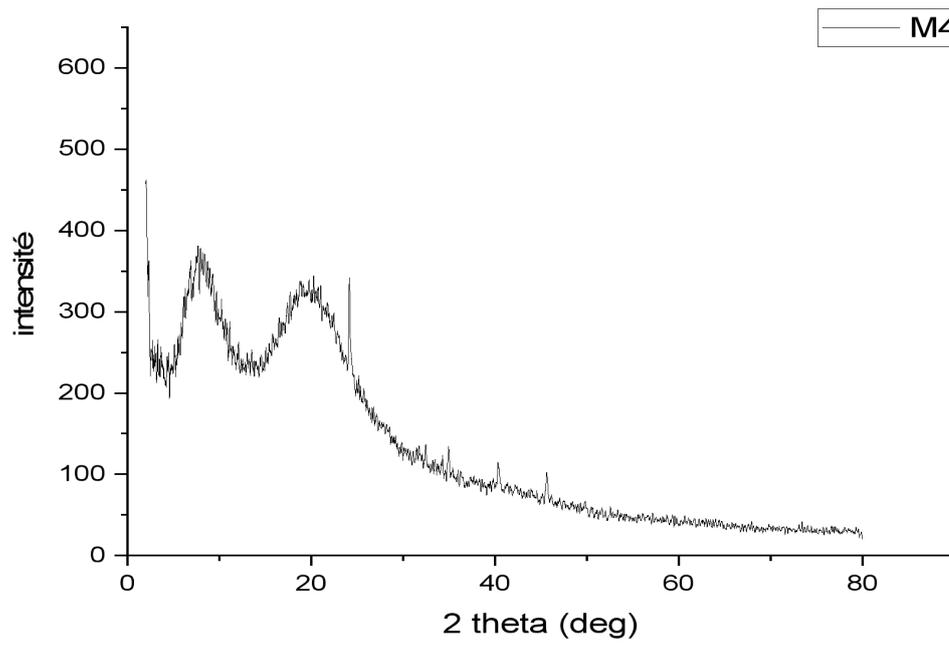


Figure 11 : diffractogramme de M4

Tableau 1 : Résultats granulométriques des microsphères M0.

classe	centre de classe di	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre%	ni*di ²	fréquence en surface%	ni*di ³	fréquence en masse%	ni*di ⁴
0-100	50	237	11850	67,32954545	592500	8,252089136	29625000	1,63E+00	1,48E+09
100-200	150	45	6750	12,78409091	1012500	14,10167131	151875000	8,34E+00	2,28E+10
200-300	250	50	12500	14,20454545	3125000	43,52367688	781250000	4,29E+01	1,95E+11
300-400	350	20	7000	5,681818182	2450000	34,12256267	857500000	4,71E+01	3,00E+11
somme	800	352	38100	100	7180000	100	1,82E+09	100	5,20E+11

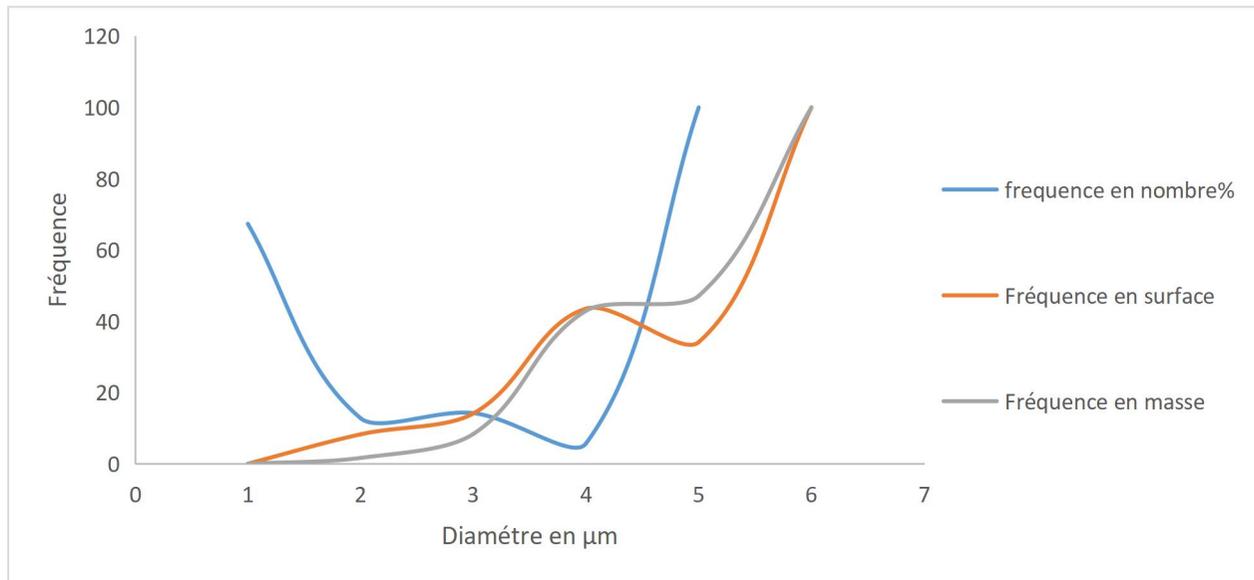


Figure 12: La distribution de taille de M0

Tableau 2 : Résultats granulométriques des microsphères M1

classe	centre de classe di	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre%	ni*di ²	fréquence en surface %	ni*di ³	fréquence en masse%	ni*di ⁴
0-200	100	380	380000	64,84641638	3800000	9,890681936	380000000	2,333005894	3,80E+10
200-400	300	116	34800	19,79522184	10440000	27,17334721	3,13E+09	19,22888016	9,40E+11
400-600	500	83	41500	14,16382253	20750000	54,008329	1,04E+10	63,69720039	5,19E+12
600-800	700	7	4900	1,194539249	3430000	8,927641853	2,40E+09	14,74091356	1,68E+12
somme	1600	586	461200	100	38420000	100	1,63E+10	100	7,85E+12

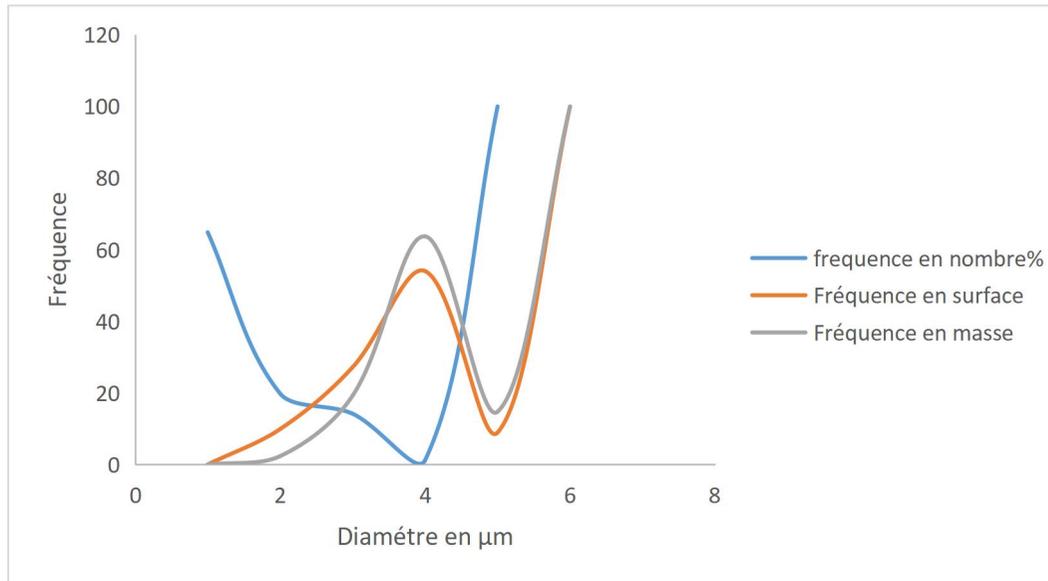


Figure 13 : La distribution de taille de M0

Tableau 3 : Résultats granulométriques des microsphères M2

classe	centre de classe di	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre%	ni*di ²	fréquence en surface %	ni*di ³	fréquence en masse%	ni*di ⁴
0-300	150	225	33750	77,31958763	5062500	16,5077036	759375000	4,214272336	1,14E+11
300-600	450	32	14400	10,99656357	6480000	21,1298606	2,92E+09	16,18280577	1,31E+12
600-900	750	34	25500	11,6838488	19125000	62,3624358	1,43E+10	79,6029219	1,08E+13
SOMME	1350	291	73650	100	30667500	100	1,80E+10	100	1,34E+13

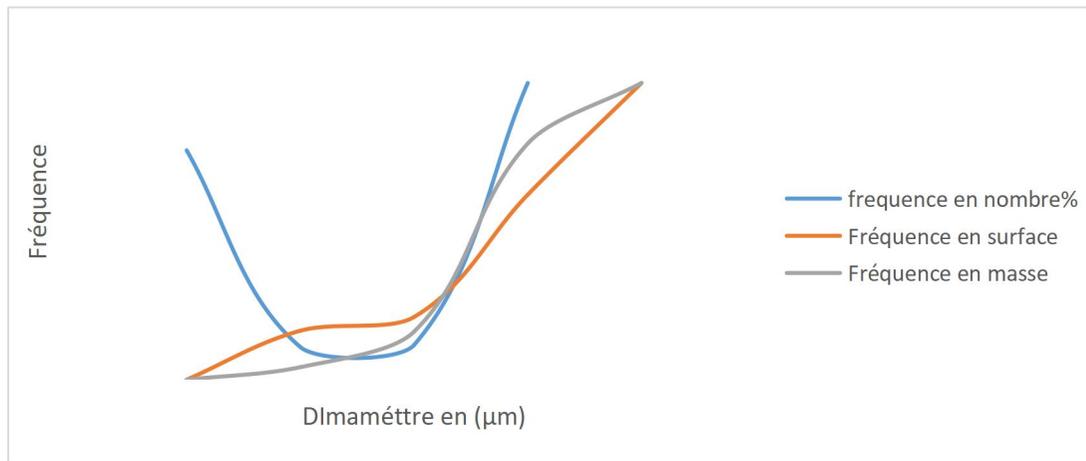


Figure 14 : La distribution de taille de M2

Tableau 4 : Résultats granulométriques des microsphères M3

Classe	centre de classe di	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre%	ni*di ²	fréquence en surface %	ni*di ³	fréquence en masse%	ni*di ⁴
0-100	50	983	49150	57,51901697	2457500	24,20586063	122875000	6,68E+00	6,14E+09
100-200	150	92	13800	16,1497952	2070000	20,38906673	310500000	1,69E+01	4,66E+10
200-300	250	90	22500	26,33118783	5625000	55,40507264	1406250000	7,64E+01	3,52E+11
Somme	450	1165	85450	100	10152500	100	1,84E+09	100	4,04E+11

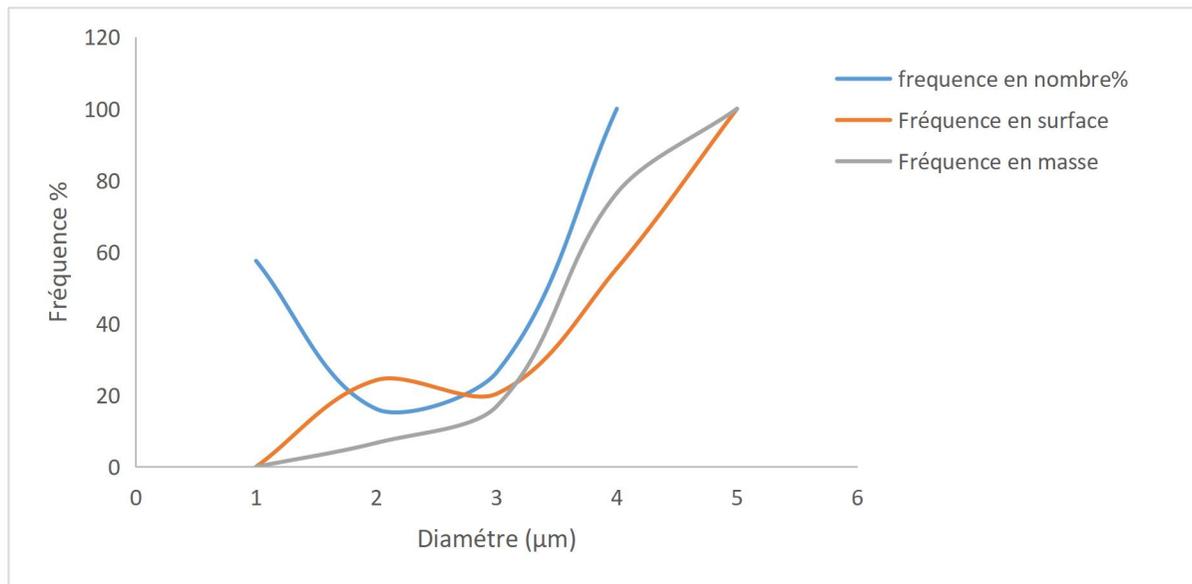


Figure 15 : La distribution de taille de M 3



Fiche technique de projet

Boualam Sabrina Mansour Khaoula	Votre prénom et nom
Ge-pharma S&K	Intitulé de votre projet
Société à responsabilité limitée	Votre statut <i>juridique</i>
06 73 12 68 56 06 97 38 76 73	Votre numéro de téléphone
sabrinkhawlaboualmmansour@gmail.com	Votre adresse e-mail
Tiaret-tiaret	Votre ville ou commune d'activité

Nature de projet : Société à responsabilité limitée

Le logo de projet





Value Proposition

<p>Minimiser l'utilisateur des produits de synthèse comme excipient dans les formulation médicamenteuse.</p>	<p>Quel est le problème que vous souhaitez résoudre ?</p>
<p>L'utilisation limité de la gélatine présente 28% dans le domaine pharmaceutique, et L'utilisation de gélatine pure comme excipient pharmaceutique entraîne, selon plusieurs études, des effets secondaires, tels que des réactions allergiques, des problèmes gastro-intestinaux et un risque d'infection. C'est pourquoi nous avons eu l'idée de modifier la gélatine pour donner une libération immédiate et plus efficace sans risques.</p>	<p>De quelles données disposez-vous qui indiquent que le problème spécifique existe ?</p>
<p>La gélatine est utilisée tel qu'il est dans le domaine pharmacologique sans modification.voici quelques projets qui utilisent la modification de gélatine dans le domaine pharmaceutique :Nanoparticules de Gélatine pour la Libération Ciblée de Médicaments,Hydrogels de Gélatine pour la Libération Contrôlée de Médicament.</p>	<p>Quels autres projets ciblaient le même problème qui a conduit à cela</p>
<p>Augmenter l'utilisation de la gélatine et gélatine modifiée produits naturelles ;pour qu'elle replace d'autre produits de synthèse .</p>	<p>Quel est le but de votre projet ?</p>


La valeur proposer selon :

Préparation de la gélatine modifiée et l'utiliser comme excipient avec l'ethylcellulose et tester son effet sur le relargage des principes actifs. Le type de libération obtenue est immédiat	Valeur innovante ou nouvelle
L'utilisation des biopolymères à la place des produits synthétique comme excipient	Personnalisation de la valeur
5000 Da/Kg	Valeur au prix
Excipient naturelle et biodégradable	Valeur par conception
Haute qualité et efficacité	Valeur avec haute performance
Fournir des produits naturels et Modifiées pour l'utilisation comme excipients dans la formulation galénique	Valeur avec un service complet
Préparation de la gélatine modifiée et l'utiliser c omme excipient avec l'ethylcellulose et tester so n effet sur le relargage des principes actifs. Le type de libération obtenue est immédiat	Valeur innovante ou nouvelle
/	Autre valeur





Segments de clientèle ou clients

Géographique	Démographique (B2C)	Démographique (B2B) Société de la production des médicaments	Psychographique /	Comportemental
Continent Afrique	Age /	Secteur De santé	Classe sociale Tous les classes sociales	Usage Comme excipient
Pays Algerie	Sexe /	Nombre d'employés Ne dépasse pas le 10	Niveau de vie Moyenne	Loyauté /
Région Tiaret	Revenus annuel /	Maturité de l'entreprise progressivement	Valeurs Discipline et respect	Intérêt /
Département Tiaret	Etat matrimonial /	Situation financière Entièrement financé par celui qui adopte l'idée	Personnalité /	Passion /
Ville Tiaret	Niveau d'étude Universitaire	Détention/ actionariat	Convictions /	Sensibilité
Quartier /	Profession /	Valorisation/ capitalisation boursière /	Présence digitale et sur les réseaux sociaux Tous les réseau sociaux	Habitude de consommation /



Climat /	Culture Islamique	Business model /	Centres d'intérêts /	Mode de paiement main dans la main
	Religion Islam/ HALAL	Secteur servi Secteur de santé		Connaissance /
	Langue Arabe français et anglais	Technologie utilisée Technologie très développée		Nature de la demande Par vente direct et internet
		Format du produit ou packaging La couverture est de haute qualité		Fréquence d'achat Selon la commande et le temps pour adaptée

Caneau de distrubition

Il est destiné à la société qui fabrique les médicaments	ventes directes
Comme premier fois la société qui va adaptée l'idée	Grossistes
Distributeurs agréés de la même organisation	Distributeur
/	Distribution au détail

Relation avec les clients

comprendre leurs exigences, leur offrir professionnalisme et crédibilité et construire des relations à long terme basées sur la confiance	Comment gérez-vous vos relations avec les clients ?
Puisque l'idée proposée tend vers le domaine de la santé, les programmes suivants seront utilisés: Veeva, CRM, Salesforce Health Cloud, Oracle	Quels sont les programmes les plus importants sur lesquels vous vous appuyerez pour gérer la relation avec le client ?



Health Sciences Cloud, Microsoft Dynamics 365 for Healthcare.

Microsoft Dynamics

Monday CRM

Zoho CRM

Essentielles partenaires

La nature du partenariat	Information sur les partenaires	Partenaires
Fournir un financement immédiat des infrastructures par le partenaire privé Le commandité devient propriétaire de l'infrastructure après un délai précisé au contrat.	Enterprises pharmaceutiques. Par exemple GROUPE SAIDAL	Premier partenaire
Affin de tester son efficacité et de la développer davantage.	Laboratoire pharmaceutique	Deuxième partenaire

structure Costs

L'institution pharmaceutique qui adoptera l'idée sera prise en charge par les frais nécessaires de cette dernière.	Frais d'établissement
/	Frais d'ouverture de compteurs (eaux-gaz-....)
500 000	Logiciels, formations
Notre Université est responsable de la cession du brevet	Dépôt marque, brevet, modèle
La technologie est disponible dans l'entreprise pharmaceutique	Droits d'entrée
/	Achat fonds de commerce ou parts
L'institution pharmaceutique sera pris en charge par les frais nécessaires de cette dernière.	Droit au bail



50 000	Caution ou dépôt de garantie
50 000	Frais de dossier
150 000 DA	Frais de notaire ou d'avocat
200 000	Enseigne et éléments de communication
/	Achat immobilier
/	Travaux et aménagements
Les machines sont disponible auprès de l'entreprise adoptant le projet.	Matériel
/	Matériel de bureau
/	Stock de matières et produits
10 000 000	Trésorerie de départ

La somme = 10 950 000

Vos dépenses ou frais fixes pour votre projet

/	Assurances
100 000	Téléphone, internet
/	Autres abonnements
Ces coûts sont dues a qui finance l'idée	Carburant, transports
200 000	Frais de déplacement et hébergement
/	Eau, électricité, gaz
/	Mutuelle
/	Fournitures diverses
/	Entretien matériel et vêtements



/	Nettoyage des locaux
/	Budget publicité et communication

La somme =300 000

Flux de revenus

/	Apport personnel ou familial
/	Apports en nature (en valeur)
/	Prêt n°1 (nom de la banque)
/	Prêt n°2 (nom de la banque)
/	Prêt n°3 (nom de la banque)
/	Subvention n°1 (libellé)
/	Subvention n°2 (libellé)
Enterprise pharmaceutique	Autre financement (libellé)

Chiffre d'affair

Votre chiffre d'affaires de la première année

Nombre par jour	Vendre le produit la première année
20	1Mois
20	2Mois
20	3Mois
20	4Mois
20	5Mois
20	6Mois
20	7Mois
20	8Mois
20	9Mois



20	10Mois
20	11Mois
20	12Mois

Somme=

Votre chiffre d'affaires de la deuxième année

Jours de travail moyens par mois	Vendre le produit la deuxième année
20	1Mois
20	2Mois
20	3Mois
20	4Mois
20	5Mois
20	6Mois
20	7Mois
20	8Mois
20	9Mois
20	10Mois
20	11Mois
20	12Mois

La somme=

Votre chiffre d'affaires de la troisième année

Jours de travail moyens par mois	Vendre le produit la troisième année
20	1Mois
20	2Mois
20	3Mois
20	4Mois



20	5Mois
20	6Mois
20	7Mois
20	8Mois
20	9Mois
20	10Mois
20	11Mois
20	12Mois

La somme=

Développement annuel du volume d'affaires

Pourcentage d'augmentation du chiffre d'affaires entre l'année 1 et l'année 2	Le projet est encore à l'étude
Pourcentage d'augmentation du chiffre d'affaires entre l'année 2 et l'année 3	Le projet est encore à l'étude

Votre besoin de fonds de roulement

60 يوم	Durée moyenne des crédits accordés aux clients en jours
80 يوم	Durée moyenne des dettes fournisseurs en jours

Salaires des employés et des dirigeants de l'entreprise

40 000	Salaires employés
80 000	Rémunération nette dirigeant

Designed for:

Designed by:

Date:

Version

Business Model Canvas

6) Key Partners

Who are our Key Partners? Who are our key suppliers? Which Key Resources are we acquiring from partners? Which Key Activities partners perform?

MOTIVATIONS FOR PARTNERSHIPS: Optimization of economy, Reduction of risk and uncertainty, Acquisition of part resources and activities

7) Key Activities

What Key Activities do our Value Propositions require? Our Distribution Channels? Customer Relationships? Revenue streams?

CATEGORIES: Production, Problem Solving, Platform/Network

8)Key Resources

What Key Resources do our Value Propositions require? Our Distribution Channels? Customer Relationships? Revenue Streams?

TYPES OF RESOURCES: Physical, Intellectual (brand patents, copy data), Human, Financial

2)Value Propositions

What value do we deliver to the customer? Which one of our customer's problems are we help solve? What bundles of products/services are we offering to each Customer Segment? Which customer needs are we satisfying?

CHARACTERISTICS: Newness, Performance, Customization, "the Job Done", Design, Brand/Price, Cost Reduction, Risk Reduction, Accessibility, Convenience/Usability

4)Customer Relationships

What type of relationship does our Customer Segments expect to establish and maintain with us? Which ones have we established? Are they integrated with the rest of our business model? How costly are they?

3)Channels

Through which Channels do our Customer Segments want to be reached? How are we reaching them now? How are our Channels integrated? Which ones work best? Which ones are most cost-effective? How are we integrating them with our customer routines?

1)Customer Segments

For whom are we creating value? Who are our most important customer segments? Are we targeting a Mass Market, Niche Market, Segmented, Diverse, Multi-sided platform?

9)Cost Structure

What are the most important costs inherent in our business model? Which Key Resources are most expensive? Which Key Activities are most expensive?

YOUR BUSINESS MORE: Cost Driven (leanest cost structure, low price value proposition, maximum automation, extensive outsourcing), Value Driven (focus on value creation, premium value proposition).

CHARACTERISTICS: Fixed Costs (salaries, rents, utilities), Variable costs, Economies of scale, Economies of scope

5) Revenue Streams

For what value are our customers really willing to pay? For what do they currently pay? How are they currently paying? How would they prefer to pay? How much does each Revenue Stream contribute to overall revenues?

Asset sale, Usage fee, Subscription Fees, Lending/Renting/Leasing, Licensing, Brokerage fees, Advertising

FIXED PRICING: List Price, Product feature dependent, Customer segment dependent, Volume dependent

DYNAMIC PRICING: Negotiation (bargaining), Yield Management, Real-time

Business Model Canvas		<i>Designed for:</i>	<i>Designed by:</i>	<i>Date:</i>	<i>Version:</i>
<p>Partenaires clés</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fournisseurs de gélatine et d'éthylcellulose de haute qualité. -Partenaires pour tester et certifier les produits. -Collaborations avec des universités et des instituts de recherche pour le développement technologique. -Réseaux de distribution spécialisés dans le secteur pharmaceutique. 	<p>Activités Clés</p> <ul style="list-style-type: none"> -Développement et amélioration continue des formulations d'enrobage. -Fabrication et contrôle qualité des produits finis. -Promotion des produits et acquisition de nouveaux clients. -Assurer la conformité avec les réglementations pharmaceutiques internationales. <p>Ressources clés</p> <ul style="list-style-type: none"> -Équipe de Recherche et Développement. -Usines et équipements de fabrication de la gélatine modifiée et de l'éthylcellulose. -Relations solides avec les fournisseurs de matières premières et les partenaires de distribution. 	<p>Propositions de valeur</p> <ul style="list-style-type: none"> -Technologie permettant une libération rapide et contrôlée des principes actifs. -Protection des substances actives contre les dégradations chimiques et physiques. - Possibilité d'adapter les enrobages en fonction des besoins spécifiques des clients. -Utilisation de matériaux conformes aux normes réglementaires pharmaceutiques. 	<p>Relation Client</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assistance technique pour intégrer la technologie dans les lignes de production des clients. -Formation et Éducation. -Suivi et support après l'achat pour garantir la satisfaction des clients. <p>Canaux:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Relations commerciales directes avec les laboratoires pharmaceutiques. - Partenariats avec des distributeurs de produits pharmaceutiques. -Participation à des Conférences et Salons Pharmaceutiques . -Utilisation de plateformes de commerce inter-entreprises pour élargir la portée commerciale. 	<p>Clients</p> <ul style="list-style-type: none"> -Entreprises produisant des médicaments nécessitant une libération immédiate des principes actifs. -Compagnies de biotechnologie -Instituts et centres de recherche travaillant sur des formulations innovantes. 	

Coûts :

- Coûts de fabrication, incluant les matières premières, la main-d'œuvre et les équipements.
- Dépenses pour la promotion des produits et l'acquisition de clients.
- Coûts associés à l'obtention et au maintien des certifications nécessaires.
- Entretien et mise à jour des installations de production.

Revenus :

- Revenus provenant de la vente de gélatine modifiée et d'éthylcellulose.
- Revenus générés par des services additionnels de consultation et de support.
- Financements obtenus par des collaborations en recherche et développement.