

République Algérienne Démocratique Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et 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} Annane Salma

M^{lle} Abdelli Asma

Pour obtenir le de diplôme de Master

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Organique

Sujet :

**Préparation et caractérisation de nouvelles formes
galéniques à base d'acide niflumique et la β -cyclodextrine.
Etude in-vitro et in-vivo.**

Soutenu le : 29/09/2020

Devant le jury :

Mr M. DEBDAB	Président	Pr	UNIV.Tiaret
M ^{me} M. HENNI	Examinatrice	MCB	UNIV.Tiaret
M ^{me} I. ABDELMALEK	Encadreur	MCB	UNIV.Tiaret
Mr H. AGGAD	Co-encadreur	Pr	UNIV.Tiaret
Mr B. DAHO	Membre invité	MCB	UNIV.Tiaret

Année Universitaire : 2019/2020

Remerciement :

Nous tenons à remercier premièrement Dieu tout puissant pour la volonté, la santé Et la patience, qu'il nous a donné durant toutes ces longues années d'études.

Une partie de ce travail a été effectuée au **Laboratoires de Génie Physique** par l'autorisation du Professeur **BAGHDAD Rachid** membre de laboratoire et une autre partie a été fait au **laboratoire de reproduction des animaux (institut vétérinaire) Université « Ibn Khaldoun-Tiaret »** sous la direction du Professeur **AGGED Hebib**, qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé.

On pense tout particulièrement à notre encadreur Madame **ABDELMALEK Ilham**, **maitre de conférence B à l'Université de Tiaret** qui nous a fait profiter d'une remarquable ouverture d'esprit et nous a transmis son insatiable curiosité scientifique de nous avoir prodiguée d'utiles conseils qui nous ont grandement aidées dans la conduite de notre travail, sa constante disponibilité, ses précieux conseils et l'intérêt qu'elle avait témoigné pour suivre ce travail, permettez-nous de vous exprimer ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à **Mr DEBDAB Mansour**, professeur à l'université « Ibn Khaldoun » Tiaret, qui nous fait l'honneur de présider ce jury, et à **M^{me} HENNI Meriem** pour avoir accepté de juger ce travail que vous trouvez ici notre profond respect.

Nous remercions **Mr DAHO Bouabdellah** d'avoir accepté notre invitation

Nous tenons à remercier vivement **ABDALI Mustapha** et **DOUCENE Radouane** les techniciens de **Laboratoire d'Institut Vétérinaire Université Ibn Khaldoun Tiaret** pour le bon accueil, leur disponibilité et leur aide. Ils ont été présents dans les périodes pénibles pour nous fournir tous ce que nous avons besoin et pour partager leurs expériences précieuses et leurs connaissances.

Nous remercions vivement l'ensemble du personnel présent au **Laboratoire de Chimie (Mr LARBI A., Mlle SAHNOUN N., Mme KOUADRIA S et Mr HADIDI A)**, qui ont mis à notre disposition tous les moyens nécessaires pour la réalisation de ce travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements aux :

- **Mr BENAOUA Abdelfettah (Dr. Vétérinaire),**
- **M^{me} CHIKHAOUI Karima (Enseignante à l'institut vétérinaire),**
- **M^{lle} BELLI Sara (Etudiante en 5eme année vétérinaire)**
- **M^{me} ABDELLAH Fatiha Ingénieur au Laboratoire d'Amélioration et Valorisation de Production Animale Locale (Institut Vétérinaire).**

- **M^{lle} BOUTHELJA RACHIDA** doctorante en biologie

Pour leurs aides et leurs constantes disponibilités.

Un spécial remerciement à **Elong Radhia** et **Mizidi Amira** amies de spécialité pour leurs aides.

Un dernier remerciement à **Mr H. CHADLI** et **Mr T. MOUMENE** pour leurs aides précieuses.

Dédicace :

Je dédie ce mémoire :

- ✚ A mes chers parents ma mère et mon père pour leur patience, amour, soutien et encouragement, Je suis fier d'une éducation dont vous m'avez donné.
- ✚ A mon cher et unique frère **ANES** pour son aide et son soutien
- ✚ A toute mes chères familles (**Annane, Dedeche et Drissi**)
- ✚ A ma chère amie et sœur **Imen makhloufi**
- ✚ A tous les gens que j'aime et qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.
- ✚ A tous mes professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

Annane Salma



Dédicace :

Avec un grand plaisir, je dédie ce travail :

✚ A **mes très chers parents**, sans eux je n'aurai jamais pu être ce que je suis :

Aucune parole n'exprime ma gratitude, mon dévouement éternel et ma considération pour les sacrifices que vous m'avez donnés.

Qu'Allah, le tout puissant, vous accorde la santé, le bonheur et une longue vie.

✚ A **ma chère sœur Maroua** je te souhaite une bonne continuité dans ta vie Professionnelle

✚ A Mes frères **Farouk** et **Yahia** je leur souhaite une réussite dans leurs études

✚ A **ma tante Malika** par sa tendresse et son affection et ses précieux conseils.

✚ A ma famille

Merci pour tout ! vos conseils, vos encouragements, votre soutien ! Merci infiniment.

✚ A mes amies **Abir**, **Samah**, **Massika** et mes camarades de la promotion Master chimie organique

✚ A tous mes enseignants de l'université IBN Khaldoun.

Asma

Sommaire

Remerciement

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction Générale	1
Chapitre I : Etude Bibliographiques.	
I. Généralité sur la pharmacocinétique.....	3
I.1.Introduction	3
I.2.Définition de médicament.....	3
I.3. Différentes catégories de médicaments	3
I.3. Composition de médicament.....	3
I.3.1. Principe actif	3
I.3.2. Excipient	4
I.4. Classification des formes galéniques.....	6
I.5.Etape de diffusion d'un médicament.....	9
I.6. Paramètres influençant la libération d'un principe actif.....	11
I.7. Les formes de libération d'un médicament.....	11
II. Généralité sur CDs.....	12
II.1. Introduction.....	12
II.2. Mode de complexation.....	14
II.3. Solubilité des cyclodextrines dans l'eau.....	15
II.4. Caractérisation des complexes.....	15
II.5. Caractéristiques de CDs.....	16
II.6. Utilisation des CDs	16
III. Généralité sur la microencapsulation.....	17
III.1. Introduction.....	17
III.2. La micro-encapsulation.....	17
III.3. Morphologie des particules.....	17
III.4. L'objectif de l'encapsulation.....	18

III.5. Les formes principales et terminologie des produits issus de la microencapsulation	18
III.6. Les différentes méthodes de la microencapsulation.....	19
III.7. Microencapsulation par évaporation de solvant.....	20
III.8. Les facteurs influençant l'efficacité de l'encapsulation.....	21
III.9. Les avantages.....	22
III.10. Les différents domaines d'applications de la microencapsulation.....	22
IV. Généralité sur les anti-inflammatoires.....	24
IV.1. L'inflammation	24
IV.2. Les symptômes de l'inflammation.....	24
IV.3. Les anti-inflammatoires.....	25
IV.4. Les anti-inflammatoires stéroïdiens.....	25
IV.4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	25
IV.4.2. Mode d'action des AINS.....	26
IV.5. Classification des AINS.....	27
IV.6. Les effets secondaires d'AINS.....	30
IV.7. L'acide Niflumique.....	31
Chapitre II : La Partie Expérimentale	
I.1. Introduction.....	34
I.2. Préparation des complexes.....	34
I.3. Description sur logiciel Gaussian.....	36
I.4. Préparation des microparticules.....	36
I.5. Techniques de caractérisation.....	38
I.6. Etude cinétique de la libération de l'AN.....	39
I.6.1. Préparation des milieux reconstitués	39
I.6.2. Mode opératoire.....	40
I.6.3. Recherche de λ max de l'acide niflumique.....	40
I.6.4. La courbe d'étalonnage d'AN.....	41
I.7. Tests biologiques.....	42
I.7.1. Quelques définitions.....	42
I.7.2. Etude de l'activité antimicrobienne.....	43
I.8. Test in vivo	45

Chapitre III : Résultats Et Discussion

I. Caractérisation du complexe	47
I.1. Test de solubilité	47
I.2. Mode de complexation.....	47
I.3. Caractérisation UV-Visible.....	49
I.4. Caractérisation IR	49
I.5. Caractérisation par DRX	51
I.6. Caractérisation des microsphères	52
I.7. Etude de la libération d'AN à partir des formulations préparées.....	57
I.7.1. Modélisation des cinétiques par les lois classiques.....	59
I.7.2. Calcul de m_{∞}	61
I.7.3. Calcul des diffusivités.....	62
I.7.4. Modélisation des cinétiques selon l'équation d'Higuchi	63
I.8. Observation par microscope optique des microsphères après la libération.	64
I.8.1. Résultats des tests biologiques	64
I.9. Résultats des tests in vivo.....	65
I.10. Conclusion.....	70
Conclusion générale.....	71

Références bibliographiques

Annexe

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
<i>Chapitre I</i>		
Tableau I.1	Les propriétés physico-chimique des cyclodextrines	16
Tableau I.2	Terminologies de microparticules issues de la microencapsulation	19
Tableau I.3	les trois grandes familles des différentes méthodes de la microencapsulation	20
Tableau I.4	Applications de la microencapsulation dans les domaines industriels.	22
Tableau I.5	Classification des AINS chimiquement	28
Tableau I.6	classification des AINS selon demi-vie	30
Tableau I.7	quelque information sur l'acide niflumique	32
<i>Chapitre II</i>		
Tableau II.1	Les tests de solubilité des réactifs utilisés	34
Tableau II.2	Représentation des quantités pour les formulations des microsphères.	37
Tableau II.3	Composition des milieux hétérogènes pour les études de libération.	40
Tableau II.4	signification de quelques termes biologiques	43
Tableau II.5	Descriptions des lots	46
<i>Chapitre III</i>		
Tableau III.1	tests de solubilité du complexe.	47
Tableau III.2	Résultats des essais de la microencapsulation par évaporation de solvant	53
Tableau III.3	Taux% d'encapsulation des formulations (ECH6 et ECH7)	54
Tableau III.4	Diamètre moyens des microsphères (ECH6, ECH7)	55
Tableau III.5	la classification de m_{∞} de (ECH6, ECH7)	62

Tableau III.6	La diffusivité au temps court pour les deux formulations (ECH6, ECH7).	63
Tableau III.7	Modélisation des cinétiques selon l'équation d'Higuchi	63
Tableau III.8	les résultats des souches microbiennes testées	64
Tableau III.9	les remarques observées pendant la durée du traitement.	67
Tableau III.10	les photos prises lors de l'autopsie	67
Tableau III.11	Les remarques observés lors d'autopsie	69

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
<i>Chapitre I</i>		
Figure I.1	Notion de zone thérapeutique	4
Figure I.2	Formes galéniques « comprimés ».	6
Figure I.3	Forme galénique « gélule »	6
Figure I.4	Formes galéniques « ophtalmiques et ORL »	7
Figure I.5	Formes galéniques « rectales »	7
Figure I.6	Forme galénique « sirop »	8
Figure I.7	Formes galéniques « injectables »	8
Figure I.8	Formes galéniques « pulmonaires »	8
Figure I.9	Forme galénique « cutanée »	8
Figure I.10	Forme galénique « avalé »	9
Figure I.11	Schéma générale de la diffusion des médicaments	10
Figure I.12	Les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale	12
Figure I.13	les dérivés de la cyclodextrine	13
Figure I.14	Liaisons hydrogènes intramoléculaires d'une β -CD	15
Figure I.15	Présentation de la morphologie microparticules	18
Figure I.16	Schéma représentative des étapes de la micro-encapsulation par évaporation de solvant	21
Figure I.17	Facteurs influençant l'efficacité d'encapsulation	21
Figure I.18	Présentation d'une inflammation	24
Figure I.19	Présentation d'une inflammation	25
Figure I.20	mode d'action des ANIS	27
<i>Chapitre II</i>		
Figure II.1	Montage de complexation	36
Figure II.2	Dispositif expérimental de l'encapsulation par évaporation du solvant	37
Figure II.3	Spectre d'absorption d'AN	41
Figure II.4	La courbe d'étalonnage d'acide niflumique à $\lambda=342$ nm	42
Figure II.5	stérilisation du produit sous lampe UV	42
Figure II.6	préparation du Muller Hinton agar	43
Figure II.7	l'ensemencement de milieu de culture	44
Figure II.8	disposition des disques	44
Figure II.9	Mesure de zone d'inhibition	45
Figure II.10	Création et mesure de diamètre d'œdème chez les rattes.	46
Figure II.11	L'autopsie des rats.	46

Chapitre III

Figure III.1	Mode de complexation	48
Figure III.2	Potentiel électrostatique du principe actif(AN)	48
Figure III.3	Superposition des spectres d'absorption de la β -CD, AN et β -CD/AN	47
Figure III.4	Spectre IR de C.	50
Figure III.5	Spectre DRX d'AN.	51
Figure III.6	Spectre DRX de la β -CD.	51
Figure III.7	Spectre DRX de C47	52
Figure III.8	Observation par microscope optique des microsphères ECH6	53
Figure III.9	Observation par microscope optique des microsphères ECH7.	53
Figure III.10	La distribution de taille des ECH6 et ECH7) respectivement	54
Figure III.11	Spectre IR des microsphères ECH6	56
Figure III.12	Spectre IR des microsphères ECH7.	56
Figure III.13	résultats DRX des microsphères ECH7	57
Figure III.14	%AN libéré en fonction du temps à partir d'ECH6.	58
Figure III.15	%AN libéré en fonction du temps à partir d'ECH7	58
Figure III.16	Concentration d'AN libéré en fonction du temps (ECH6 droite et ECH7gauche)	59
Figure III.17	$\ln [(PA_0 - PA_t) / PA_0]$ en fonction du temps (ECH6 droite et ECH7gauche).	59
Figure III.18	$1 / (PA_0 - PA_t) - 1 / PA_0$ en fonction du temps (ECH6 droite et ECH7gauche).	60
Figure III.19	% AN libéré en fonction de la racine du temps (ECH6).	60
Figure III.20	% AN libéré en fonction de la racine du temps (ECH7).	61
Figure III.21	$\ln (m_t/m_i)$ en fonction de $1/t$ d'AN libéré de deux formes (ECH6 droite et ECH7gauche).	61
Figure III.22	m_t/m_∞ en fonction de la racine du temps de (ECH6 droite et ECH7gauche).	62
Figure III.23	$\ln [1 - (m_t/m_\infty)]$ en fonction du temps pour (ECH6, ECH7).	63
Figure III.24	les microsphères ECH7 après la libération.	64
Figure III.25	les résultats des souches microbiennes testées	65
Figure III.26	L'évolution de diamètre de la patte œdémateuse.	66

Liste des abréviations

A : absorbance

°A : angström

AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AIS : Les anti-inflammatoires stéroïdiens.

AN : acide niflumique

C : Concentration de principe actif

°C : Degré Celsius

CDs : cyclodextrines.

α -CD : α -cyclodextrine

β -CD : β -cyclodextrine

γ -CD : γ -cyclo-dextrine.

Cox : cyclo-oxygénase

Cps : Le coup par seconde.

D : Coefficient de diffusion

Dtc : Le coefficient de diffusion au temps courts

Dtl : Le coefficient de diffusion au temps longs

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

ECH6 : microsphères d'acide niflumique

ECH7 : microsphères de complexe

FTIR : Fourier Transform Infra Red (l'Infra Rouge a Transformée de Fourier)

i : La classe des particules

I_{max}/I₀ : transmittance

k_H : Constante de libération d'Higuchi

l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

LPS : lipopolysaccharide

McF : macfarlan.

M.M : Masse Molaire du principe actif.

m_i : Masse initiale de principe actif

m_t : Masse de principe actif à l'instant t

m_∞ : Masse de principe actif à t infini

n_i : nombre de particules de la classe

nm : nano mètre

ORL : Oto-rhino-laryngologie.

P.A : principe actif

Pa% : Le pourcentage du principe actif libéré

PG: prostaglandines

PH : Potentiel Hydrogène

r.p.m : retour par minute

S.A : substance actif

SDM : systèmes de délivrance des médicaments

TPP : Tripolyphosphate.

UV : Ultra-Violet

UV-Vis : Ultra-Violet-Visible.

Vd : Volume de la fiole de dilution (10cm³)

Vf : Volume de flacon de 100 ml

Vp : Volume prélevé

ε : le coefficient d'absorption spécifique

ATCC : American type culture collect

RAS : rien à signaler

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

L'absorption d'un médicament est basée sur deux facteurs : la solubilité et la dissolution du médicament dans le milieu gastro-intestinal. Certains médicaments présentent une faible solubilité dans l'eau ce qui affaiblit l'obtention d'un effet thérapeutique recherché notamment l'acide niflumique.

L'acide niflumique a une activité anti-inflammatoire, propriétés analgésiques et antipyrétiques. Il traite les maladies rhumatoïdes inflammatoires et soulage les douleurs aiguës. Il est utilisé pendant la période des douleurs et après les chirurgies (1).

L'acide niflumique connu par son nom commercial Nifluril prescrit pour une administration orale, possède une demi-vie d'élimination courte et des effets indésirables importants tels que : des troubles gastro-intestinaux, des troubles rénale/hépatique..., présente une faible solubilité dans l'eau, et cela peut réduire son activité et limite ses applications pratiques (1,2).

L'objectif de ce travail est de retrouver une forme galénique qui permette l'augmentation de la solubilité de l'acide niflumique et la diminution de ses effets indésirables. Cet objectif est atteint par l'inclusion de notre principe actif dans la β -cyclodextrine qui est un agent stabilisant et solubilisant, le produit final est obtenu par la complexation par précipitation et il est caractérisé par UV, FTIR et DRX. Pour obtenir des formes galéniques, la microencapsulation par évaporation de solvant a été réalisée pour enrober l'acide niflumique seul et le complexe préparé. Les particules obtenues ont été ainsi caractérisées par microscope optique, FTIR et DRX.

Des études in vitro de libération de l'acide niflumique dans un milieu hétérogène (pH=1,2/éthanol) ont été faites. Ces tests montrent que la libération est régie par le phénomène de diffusion modelé par les lois de Fick et la loi d'Higuchi.

D'autres études biologiques ont été réalisées sur différentes souches pour confirmer l'activité de notre principe actif après complexation et encapsulation. Des résultats positifs ont été obtenus.

A la fin de l'expérience, les formes galéniques préparées ont été testés sur des rats Wistar à une dose référée. L'influence de la complexation a été notable et les effets indésirables de l'acide niflumique ont été éliminés.

INTRODUCTION GENERALE

Le compte rendu de ce mémoire sera présenté en trois chapitres :

Le premier chapitre offre une étude bibliographique sur l'inflammation, les anti-inflammatoires non stéroïdes, les différentes formes galéniques, les cyclodextrines et la microencapsulation.

Le chapitre 2 comprend la démarche de la partie expérimentale de ce travail : formation de complexe d'inclusion, préparation des microsphères, test in vitro et in vivo.

Le 3^{ème} Chapitre présente les résultats obtenus et ses interprétations.

Et On termine par une conclusion générale qui résume les principaux résultats obtenus.

CHAPITRE I

ETUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

I.GENERALITE SUR LA PHARMACOCINETIQUE

I.1.INTRODUCTION

La chimie pharmaceutique est située au croisement de la chimie et de la pharmacologie, son rôle est l'étude de toute relation entre la structure des corps chimiques et leurs propriétés thérapeutiques. Elle concerne plusieurs activités : la chimie organique, la chimie-physique, la pharmacologie... Elle aide au développement, la recherche, l'analyse et la synthèse des corps chimique thérapeutiques.

I.2.DEFINITION DE MEDICAMENT

Le médicament correspond « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (3).

I.3. DIFFERENTES CATEGORIES DE MEDICAMENTS

- **Spécialités pharmaceutiques** : Médicaments préparés par l'industrie pharmaceutique avec un conditionnement particulier et une dénomination spéciale.
- **Préparations magistrales** : Médicaments préparés en pharmacie par le pharmacien et qui doivent être conçus juste avant d'être avalée.
- **Préparations hospitalières** : Médicaments préparés en Pharmacie Hospitalière, selon les indications de la pharmacopée.

I.4.COMPOSITION DE MEDICAMENT

Le médicament est composé de deux sortes de substances :

I.4.1. Principe actif

Toute substance qui possède un effet thérapeutique, peut être extraite d'une source naturelle ou bien synthétisé par voie chimique

Pour que le PA exerce de façon efficace son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité. Cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique (4).

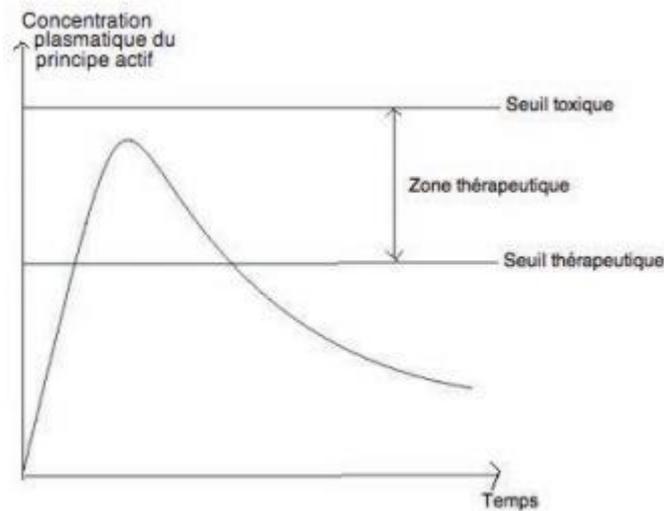


Figure I.1 :Notion de zone thérapeutique(4).

Le choix de la voie d'administration dépend :

- De la biodisponibilité du principe actif.
- De la vitesse d'action désirée.
- De la durée du traitement et du nombre de prises par jour.
- Type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, vieillard).
- Et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non) (5).

I.4.2. Excipient

Tout composant autre que le principe actif destiné à entrer dans la composition pharmaceutique de médicament, dont la fonction est de faciliter l'administration, la conservation et le transport de ce principe actif jusqu'à son site d'absorption.

❖ Caractéristique d'excipient :

- L'excipient n'a pas d'activité thérapeutique : le choix d'un excipient est très important et aura un impact sur la qualité du futur médicament.
- La compatibilité physico-chimique de la Substance active et des excipients : l'excipient ne donne pas lieu à une réactivité physico-chimique avec d'autres constituants pharmaceutiques.
- le remplacement ou la modification d'un excipient n'est pas possible sans une étude préalable, sachant que ce changement peut avoir un impact sur une modification de la cinétique de libération de la SA Par exemple le cas du

remplacement d'un excipient diluant hydrophile (lactose, mannitol, sorbitol) à un diluant plus hydrophobe (cellulose microcristalline, du dihydrogénophosphate de calcium) conduisant à la diminution de la vitesse de mise à disposition du PA à l'organisme.

- La compatibilité physico-chimique du matériau de conditionnement : est aussi importante. Un matériau de conditionnement non adapté peut mener à la dégradation de celui-ci ou la modification de la formulation Le cas par exemple d'une pommade dont certains composants hydrophiles peuvent mener à une perte de propriétés mécaniques du matériau de conditionnement (tube plastique), ou la perte d'activité antimicrobienne suite à une absorption ou adsorption d'agents conservateur dans ou sur le matériau de conditionnement. Les substances antimicrobiennes pourraient diffuser à travers du conditionnement avec une perte d'efficacité de l'agent.
- La biocompatibilité vis à vis de l'organisme : L'excipient n'a pas d'activité thérapeutique : le choix d'un excipient est très important, et aura un impact sur la qualité du futur médicament (6).
- **Rôle des excipients** : Les excipients peuvent remplir différentes fonctions :
 - **Faciliter l'administration du PA** : (eau pour des préparations injectables, dont le rôle sera de stabilisé, solubilisé ou émulsionné une SA), utilisations des diluants (lactose, Dihydrogénophosphate de calcium, la cellulose microcristalline), utilisation de colorant, d'aromatisant, d'édulcorants (facilité la complaisance du malade, en diminuant une amertume possible).

Rôle technologique, il permet d'optimiser la fabrication de la forme pharmaceutique : ex : agent régulateur d'écoulement comme l'oxyde de cillite rajouté dans une préparation d'un comprimé ou remplissage de granules, une gent lubrifiant qui permettront d'améliorer l'écoulement dans une Comprimeuse, ou une machine destinée au remplissage de gélule en évitant le collage de la poudre sur le poisson de la comprimeuse ou compresodoseur.

- **Amélioration de la stabilité** : de la SA au sein de la forme pharmaceutique : comme un agent antioxydant qui permettra d'éviter une oxydation prématurée de la SA, ou de l'excipient ou d'un agent antimicrobien (évitant le développement de micro-organismes : bactéries, champignons, levures dans

une solution, émulsion, suspension destiné à un usage multi-dose après ouverture de la préparation).

- Amélioration de la biodisponibilité et de l'efficacité de la SA : l'excipient incorporé dans une préparation dermatologique permettra un passage des trois couches de la peau, mais aussi des annexes (les glandes sudoripares de la peau) (6).

I.5.CLASSIFICATION DES FORMES GALENIQUES

Plusieurs types de formes galéniques existent en pharmacologie, le choix de médicament se fait selon les données de malade (sexe, âge, l'allergie, maladie chronique...). Dans la suite, on donne les formes médicamenteuses disponibles :

- **Les comprimés** : Ce sont les formes les plus utilisées. En effet, en plus des comprimés normaux, Certains comprimés ne doivent surtout pas être écrasés (comprimés LP et gastro-résistants). Il est très important de prendre un verre d'eau pour avaler des comprimés, car cela évite de qu'ils ne collent à la paroi de l'estomac et provoquent des ulcérations, sauf pour certains comprimés à laisser fondre dans la bouche.



Figure I.2 :Formes galéniques « comprimés ».

- **Les gélules** : Ces formes sont utiles pour les médicaments sensibles à la lumière ou qui ont mauvais goût. Là aussi, la prise avec un verre d'eau est très importante pour éviter que la gélule ne colle à l'estomac. Certaines gélules à libération prolongée peuvent dans certains cas être ouvertes pour être administrées plus facilement aux personnes ayant des difficultés à déglutir.



Figure I.3 :Forme galénique « gélule ».

- **Les formes ophtalmiques et Formes ORL** : Il s'agit de liquides (collyres) ou de pommades qui sont appliquées directement. Avec ces formes, il est important de bien respecter la durée maximale de conservation après ouverture. Ces préparations peuvent facilement être contaminées par des microbes. De plus, pour éviter une contamination, il est vivement recommandé de ne pas toucher l'organe ou la paupière avec l'embout du flacon ou du tube. Le respect d'un intervalle de 15 minutes entre les applications de 2 collyres ou de 2 pommades différents car l'un peut nuire à l'efficacité de l'autre.



Figure I.4 : Formes galéniques « ophtalmiques et ORL ».

- **Formes vaginales et Formes rectales** : Ces formes sont généralement sensibles à la chaleur et doivent être conservées dans un endroit frais, ils ont un temps d'action rapide et efficace due à la présence des agoniste sous une forme activée.



Figure I.5 : Formes galéniques « rectales ».

- **Les sirops** : ce sont des forme liquide déjà préparés, facile à être utilisé par les patients malades, pour toute les catégories dû à la composition bien choisis (gouts et odeur.). Elle peut être des solutions, des suspensions ou des émulsions.



Figure I.6 : Forme galénique « sirop ».

- **Formes injectables :** Médicaments déposés à l'intérieur des tissus ou dans le torrent circulatoire. Elle doit avoir les propriétés suivantes : Stérilité (absence de germe), Neutralité (pH le plus proche du pH sanguin), Isotonicité (même pression osmotique / plasma) solutions isotoniques, Limpidité (solutions seulement) solvant aqueux (eau ppi...) ou huileux. Différentes présentations : Solutions, Suspensions, Emulsions.



Figure I.7 : Formes galéniques « injectables ».

- **Formes pulmonaires :** deux actions possibles :
 - **Action générale :** (anesthésie), Gaz (protoxyde d'azote), Liquides volatils (anesthésiques halogénés).
 - **Action locale :** (asthme) Aérosols...

Plusieurs formes : solutions, poudres, en suspension dans un gaz vecteur.

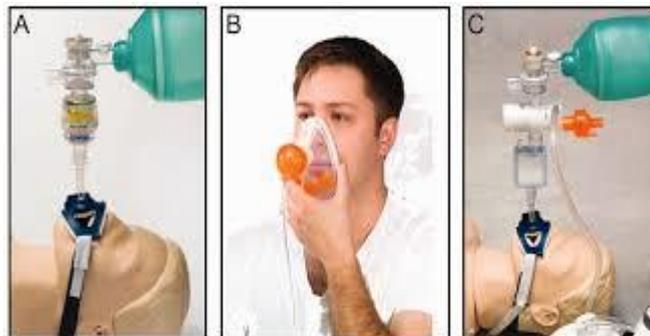


Figure I.8 : Formes galéniques « pulmonaires ».

- **Formes cutanées :** pommades, crèmes, gels ou pâtes dermiques... A appliquer sur peau propre ou plaie nettoyée.



Figure I.9 : Forme galénique « cutanée ».

- **Formes sublinguales :** Le médicament est croqué ou se délite dans la bouche (sans être avalé) ...sucé, mastiqué, laissé fondre, dissout au contact de la salive... Délai d'action très court, formes disponibles : émulsions, solution ou suspension.



Figure I.10 : Forme galénique « avalé ».

I.6.ETAPE DE DIFFUSION D'UN MEDICAMENT

L'étude de la diffusion de médicament dans l'organisme, ce que l'on appelle la pharmacocinétique, est importante pour définir les modalités d'administration du médicament, à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de connaître l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés.

On pourrait assimiler les étapes de la diffusion du médicament à un « parcours de santé » d'une substance devant atteindre une cible avant de disparaître, parcours semé d'embûches ou au contraire d'entrains, parcours nécessitant le passage de certaines barrières et la diffusion dans certains liquides. En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent l'Absorption de la molécule, la Distribution dans l'organisme, l'Elimination comprenant la biotransformation ou Métabolisme et l'excrétion (7).

- **L'absorption :**

Cette étape correspond au passage du médicament dans le sang. Elle est très importante car elle détermine la quantité de substance qui va pénétrer dans l'organisme. Elle dépend principalement du mode d'administration et du type de médicament.

Une fois passé dans le sang, le médicament va se répartir de manière uniforme dans tout l'organisme comme du sirop se répartit dans un verre d'eau. Cette étape est appelée la distribution, le médicament touche ainsi les différentes parties du corps mais pas toujours de manière uniforme. La cible une fois atteinte, il y exerce son action. La cible peut être un type particulier de cellule, le foyer d'une infection, etc...

- **Le métabolisme :**

Il s'agit de l'étape d'épuration de l'organisme c'est-à-dire les phases durant lesquelles le médicament est dégradé afin d'être éliminé plus facilement. Certains principes actifs naturellement éliminables ne nécessitent pas cette dernière étape. Elle a lieu principalement au niveau du foie mais parfois aussi dans les reins ou les poumons. Les produits de ces modifications sont appelés métabolites et ont parfois eux-mêmes une activité thérapeutique.

- **L'élimination :**

Le principe actif et/ou ses métabolites sont éliminés par voie urinaire, par voie biliaire (on les retrouve alors dans les selles s'ils ne sont pas réabsorbés) ou même parfois par voie pulmonaire (dans l'air expiré lorsque la substance s'évapore facilement) (8).

Schéma général

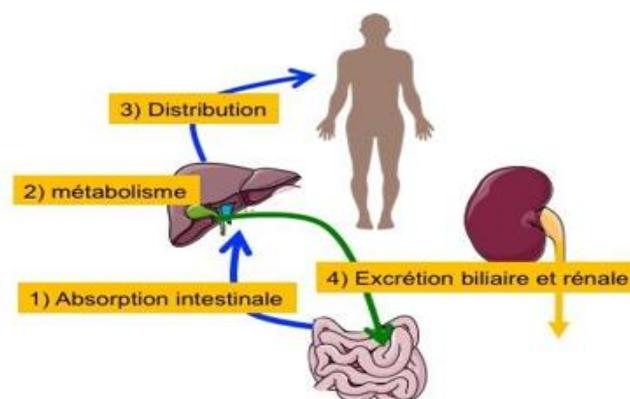


Figure I.11 : Schéma générale de la diffusion des médicaments (7)

1.7. PARAMETRES INFLUENÇANT LA LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF

Il est à noter que les paramètres influençant la libération d'un PA encapsulé sont :

- Solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la paroi polymérique.
- Taux d'encapsulation.
- Interactions chimiques entre le principe actif et polymère.
- Caractéristiques morphologiques du système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme).
- Caractéristiques du polymère tel que le poids moléculaire. Ainsi les polymères de faibles poids moléculaires présentent une porosité plus élevée que d'autres, donc une libération plus élevée de principe actif.

1.8. LES FORMES DE LIBERATION D'UN MEDICAMENT

La libération du principe actif à partir des différentes formulations galéniques est sous influence de plusieurs paramètres (milieu biologique et des conditions mécaniques de site d'administration), elle présente plusieurs formes de libération de médicament dans l'organisme (immédiate, prolongée, retardée...etc.), son but est de contrôler la vitesse et le lieu de libération du principe actif par rapport à la forme conventionnelle destinée à la même voie d'administration (9,10).

- **Forme à libération conventionnelle** : Les formes à libération conventionnelle (immédiate) sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques (11).
- **Forme à libération modifiée** : Elles font partie des systèmes de délivrance des médicaments (SDM) qui englobent toute forme ou dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice /risque d'un médicament c.à.d. comprennent toutes les formes de libérations (prolongée, retardée, séquentielle) qu'ont l'objet modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial (12).

- **Forme à libération prolongée** : Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Cette dernière présente une diffusion progressive (résorption tout au long de l'absorption digestive (10,13).
- **Forme à libération retardée** : C'est un cas particulier de forme à libération modifiée dans laquelle les formes à libération retardée comprennent les préparations gastro-résistantes comme définies dans les monographies générales traitant de formes pharmaceutiques solides administrées par voie orale (13).

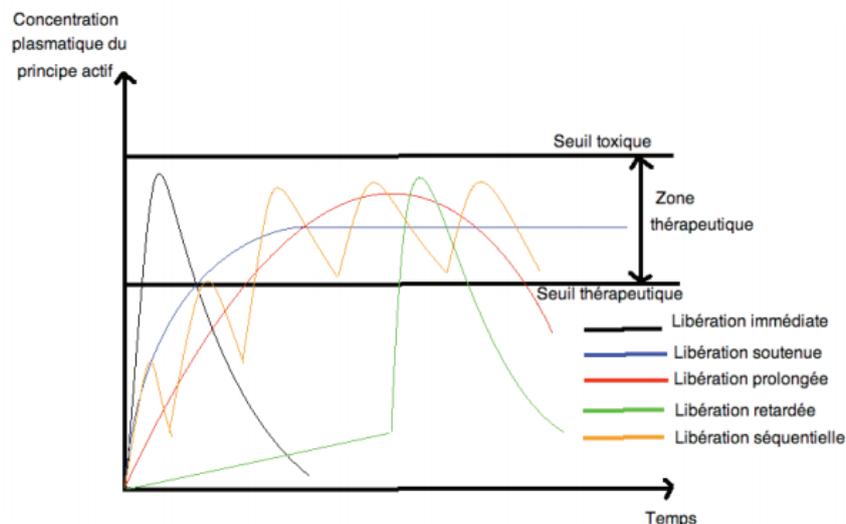


Figure I.12 : Les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale(4).

II. GENERALITE SUR CDS

II.1. Introduction

Les Cyclodextrines (CDs) également connues sous le nom de dextrines Schrödinger, sont obtenus à partir de la dégradation enzymatique d'amidon par enzyme (cyclodextrinase ou glycosyl transférase) qui était la première description détaillée de la préparation et l'isolement en 1903 par Schrödinger après la découverte de Villiers en 1981(14).

L'enzyme découpe l'amidon en plusieurs fragments de longueurs inégales et joint leurs deux extrémités pour former des oligosaccharides cycliques, les CDs résultantes comportent principalement 6, 7 ou 8 unités glucose et sont appelées respectivement α , β , et γ -CDs (**figure I.13**) suivante (15).

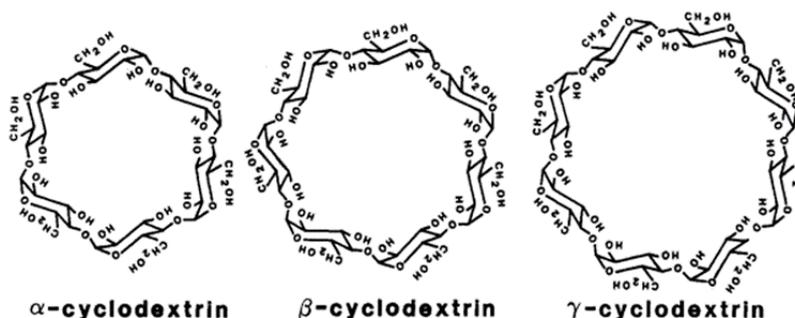


Figure I.13 : les dérivés de la cyclodextrine

Ces composés peuvent être en inclusion avec des molécules plus petites qui s'insèrent dans leur cavité 5-8 Å. Ces complexes (cristallins) sont de l'intérêt pour la recherche scientifique. Ils existent en solution aqueuse et peuvent être utilisés pour étudier les interactions hydrophobes qui sont importantes dans les systèmes biologiques, par ailleurs les cyclodextrines catalysent plusieurs réactions chimiques et leurs dérivés fonctionnalisés fournissent des modèles enzymatiques utiles qui sont utilisés de manière avantageuse dans la production de produits pharmaceutiques, de pesticides, de denrées alimentaires.

Les substances actives et aromatiques (micro-encapsulées) enfermées, ils sont protégés des effets de la lumière et de l'atmosphère et peuvent être facilement manipulés et stockés sous forme de poudre. Les substances peu solubles dans l'eau deviennent plus solubles dans la présence de crèmes et d'émulsions de cyclodextrines peut être stabilisée, et la croissance et le rendement des récoltes de céréales peut être augmenté. Les cyclodextrines peuvent être modifiées chimiquement pour de nombreux objectifs différents ; la cyclodextrine polymérisée ou la cyclodextrine liée à un support polymère sont déjà utilisés dans l'inclusion de gel et la chromatographie d'affinité (16).

II.2. MODE DE COMPLEXATION

Une molécule invitée s'insérera dans la cavité de la cyclodextrine ou interagira avec le Macrocycle, et par le biais de la liaison hydrogène ainsi que d'autres forces un complexe d'inclusion sera formé. La préparation et la caractérisation de ces

complexes impliquent une connaissance des mécanismes possibles qui constituent la "force motrice" de la complexation et la manière dont les caractéristiques physico-chimiques de la cyclodextrine et de la molécule invitée peuvent être modifiées par une interaction (17).

La formation d'un complexe d'inclusion implique le remplacement des molécules d'eau situé dans la cavité "vide" de la cyclodextrine par une molécule invitée de taille et de forme appropriée, réduisant ainsi l'énergie libre du système. Un certain nombre de facteurs peuvent être identifiés comme contribuant à la force motrice qui adopte cette substitution dans la solution, et celles-ci peuvent être résumées comme suit :

1- La taille et la forme de la molécule invitée, ainsi que les propriétés de groupes fonctionnels et la polarité relative, sont considérés comme des facteurs importants pour déterminer si la complexation se poursuivra. Une molécule invitée, ou une partie de cette invitée, doit être en mesure de s'insérer dans la cavité avec des effets stériques minimaux pour empêcher les progrès, bien qu'il y ait un ajustement serré dans la cavité mais il est considéré important, pour effectuer des distances favorables pour l'interaction intermoléculaire (17).

2- L'énergie d'interaction entre l'eau et la cavité hydrophobe de cyclodextrine, et entre une molécule invitée relativement apolaire et de l'eau solvant, est réduit par l'insertion de l'invité dans la cavité et la libération de la cavité liée à l'eau dans la masse de solvant. L'environnement défavorable dans la cavité signifie que les molécules d'eau sont incapables de satisfaire le potentiel de liaison hydrogène, et leur expulsion de la cavité augmente leur degré de liberté, ainsi que la diminution de l'énergie potentielle du système, et ces changements favorisent tous la complexation (17).

3- Le certain nombre d'interactions entre la cyclodextrine et l'invité, telles que forces de van der Waals, les interactions hydrophobes au sein (à l'intérieur) de la cavité et la liaison hydrogène, confèrent au complexe 88 une plus grande stabilité et une plus faible énergie. Ces interactions peuvent jouer un rôle prépondérant dans la formation du complexe, ainsi que dans l'augmentation du potentiel de liaison hydrogène des eaux libérées dans le milieu (17).

Une diminution de la déformation cyclique, plus notable dans l' α -cyclodextrine, où la conformation est plus déformée et le macrocycle devient plus symétrique sur complexation que dans la β et la γ -cyclodextrine. Cela peut contribuer à complexation, mais n'est pas considéré comme un facteur aussi important que d'autres facteurs (17).

II.3. SOLUBILITE DES CYCLODEXTRINES DANS L'EAU

La solubilité des cyclodextrines dans l'eau est relativement élevée, excepté pour la β -CD. Dans ce cas, une fonction hydroxyle portée par le C2 d'une unité glucopyranose peut former une liaison hydrogène avec la fonction hydroxyle portée par le C3 de l'unité voisine. Dans une β -CD, ces liaisons H forment une ceinture à la périphérie de la face secondaire, ce qui lui confère une structure rigide. Ceci explique aussi la moins bonne solubilité de cette cyclodextrine par rapport aux autres. En effet, dans l' α - et la γ -cyclodextrine, les liaisons hydrogènes ne se font pas toutes sur la face secondaire. Il reste donc des fonctions hydroxyles libres pour interagir avec les molécules d'eau. Par conséquent, ces deux cyclodextrines sont moins rigides mais plus solubles dans l'eau (18).

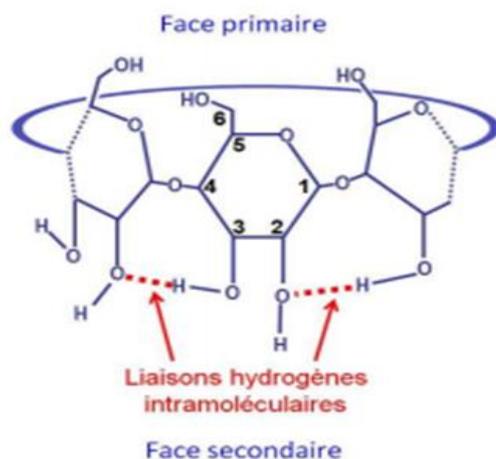


Figure I.14 : Liaisons hydrogènes intramoléculaires d'une β -CD.

II.4. CARACTERISATION DES COMPLEXES

Le comportement de solubilité d'une molécule invitée en présence de la cyclodextrine, ainsi que le mode de la complexation, peuvent être mesurée à l'aide de plusieurs techniques qui permettent de noter les modifications de certaines caractéristiques physico-chimiques de l'invitée ou de la cyclodextrine.

La spectrophotométrie UV peut être utilisée car les cyclodextrines n'absorbent pas les rayons UV mais provoquera des changements dans les spectres des invités

lorsqu'un chromophore est protégé par la cavité de la cyclodextrine, Cette méthode peut être appliquée pour obtenir un profil de solubilité.

II.5. CARACTERISTIQUES DES CDs

Dans ce tableau, on résume les propriétés des cyclodextrines (19).

Tableau I.1 : Les propriétés physico-chimique des cyclodextrines

Propriétés	α -CD	β -CD	γ - CD
Nombre de unité glucose	6	7	8
Formule brute (anhydre)	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (anhydre) (g/mol)	972.85	1134.99	1297.14
Longueur de la cavité A°	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Diamètre de la cavité A°	4.7-5.3	6.0-6.6	7.5-8.4
Diamètre extérieure A°	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
Volume de la cavité (A°)	174	262	427
PKa .25°c	12.33	12.20	12.08

II.6. UTILISATION DES CDS

Plusieurs applications des cyclodextrines sont réalisées dans la suite, on cite quelques-uns :

- **Désodorisation** : les cyclodextrines sont utilisées comme agent masquant contre les mauvaises odeurs (la complexation rend les molécules odorantes moins volatiles)
- **Cosmétique** : elles permettent de stabiliser des émulsions et les molécules odorantes.
- **Actives textiles spéciaux** : elles sont utilisées pour fixer au tissu décomposés actifs (parfums, antibactériens) catalyseur de réactions chimiques : en chimie organique, elles permettent de contrôler la régiosélectivité de certaines réactions tout en améliorant le rendement. Elles jouent le rôle de transporteurs de substrats hydrophobes en phase aqueuse. Elles sont aussi souvent utilisées pour l'élaboration d'enzyme artificielles (20)

III. GENERALITE SUR LA MICROENCAPSULATION

III.1. Introduction

La formulation pharmaceutique est la mise au point d'un produit optimisé à partir d'une molécule thérapeutique efficace et dotée de propriétés physico chimiques et/ou physiologiques optimales. La formulation permet d'optimiser son efficacité tout en réduisant les effets secondaires (21), diverses techniques ont été proposées pour préparer les formes galéniques permettant d'accroître la durée d'action des entités médicamenteuses. Parmi ces techniques, en citant la microencapsulation.

III.2. La Microencapsulation

La microencapsulation est une technologie d'enrobages de petites particules de solide finement broyées, de gouttelettes de liquides ou de composés gazeux, à l'aide de membrane protectrice (22). Les produits obtenus par ce procédé sont appelés microparticules ; microcapsules et microsphères qui différencient la morphologie et la structure interne (23), son but est de contrôler la libération du principe actif et de transporter les molécules biologiquement actives jusqu'à la cible pharmacologique par exemple **Aranaz et al** (24) avaient préparé de nouvelles microcapsules de Chitosane/TPP (tripolyphosphate) pour administration orale avec une libération contrôlée.

III.3. Morphologie des particules

- Structure réservoir : dans ce système le principe actif sous forme de suspension ou d'une solution placé dans un véhicule liquide, ce principe actif est libéré de façon constante au cours du temps grâce à une vitesse de son transfert dans une membrane semi-perméable qui conduit à une régulation de sa libération (par conséquent un système à libération contrôlée).
- Structure matricielle : Dans ce système le PA est dissout ou dispersé dans une masse polymérique. la libération de cette structure ne suit pas une cinétique linéaire.

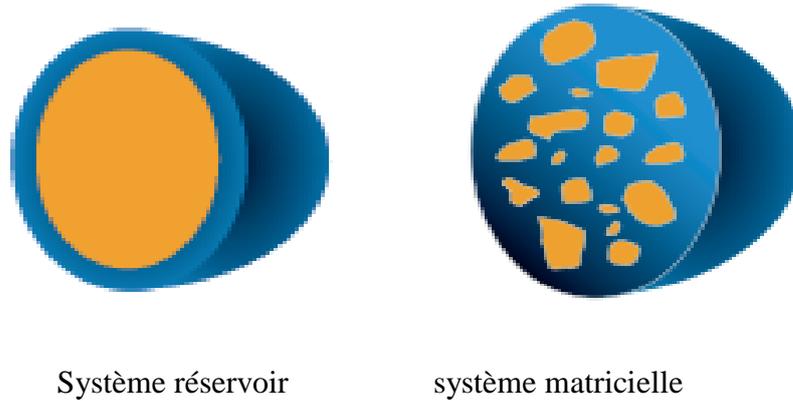


Figure I.15 : Présentation de la morphologie microparticules

III.4. L'objectif de l'encapsulation

Plusieurs objectifs sont souhaités dans le procédé de la microencapsulation, on les cite par la suite :

- **Immobilisation** : Procédés de bioconversion en continu (enzymes, microorganismes)
- **Protection / Stabilisation** : des conditions telles que la chaleur, la moisissure, l'oxygène et prolongation de la durée de vie de l'enveloppe.
- **Libération contrôlée ou retardée** : Contribuant au développement de nouveaux mécanismes de délivrance.
- **Structuration / Fonctionnalisation** : Conversion d'une huile en poudre ou d'un produit liquide en une particule solide.

III.5. LES FORMES PRINCIPALES ET TERMINOLOGIE DES PRODUITS ISSUS DE LA MICRO-ENCAPSULATION

Différentes formes peuvent être obtenus issus de la microencapsulation, les principales formes sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau I.2 : Terminologies de microparticules issues de la microencapsulation (22).

Terminologie	Description	Illustration schématique
Microcapsules	est un réservoir qui contient des substances liquides ou solides, entourées d'une membrane solide.	
Microsphères	est un système matriciel dans lequel le principe actif est dispersé sous forme des molécules, de fines particules solides.	
Liposomes	Membrane lipidique souvent constituée de phospholipides et de cholestérol. Sous types : uni lamellaire et multi-lamellaires	
Niosomes	Structure similaires aux liposomes mais leurs membranes sont constituées de molécules amphiphiles synthétiques (détergent).	

III.6. Les différentes méthodes de la microencapsulation

L'encapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité. (25)

Il existe plusieurs manières de classer les procédés de la microencapsulation selon différents critères :

- L'utilisation ou non de solvant.
- La nature du milieu dispersant : liquide, gazeux ou à l'état supercritique,
- L'utilisation des polymères préformés, de lipides ou de monomères.
- Le procédé utilisé pour réaliser la microencapsulation.

Cette dernière classe est la plus couramment utilisée. Nous distinguons trois grandes familles classés dans le tableau suivant :

Tableau I.3 : les trois grandes familles des différentes méthodes de la microencapsulation (23)

Processus chimique	Processus physico-chimique	Processus physico-mécanique
-polymérisation in situ -polycondensation -Polymérisation inter-faciale.	-Coacervation et séparation de phase -encapsulation sol-gel	- Evaporation de solvant -Séchage par pulvérisation et congélation - Revêtement en lit fluidisé - Revêtement pan.

III.7. Microencapsulation par évaporation de solvant

La technique d'encapsulation par évaporation de solvant est largement utilisée dans des applications pharmaceutiques pour la libération contrôlée du principe actif (26). Elle est constituée de deux phases : une phase organique qui contient le solvant, le polymère et le principe actif, une phase aqueuse contenant un tensioactif, dans cette dernière, la phase organique sera dispersée et le solvant diffuse ensuite il s'évapore. A la fin on aura le principe actif à l'intérieur du polymère (formation des microsphères).

Initialement, le matériau d'enrobage est généralement un polymère hydrophobe, dissout dans un solvant organique volatil. Ensuite la substance active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans la solution organique, Cette dernière est dispersée dans le milieu aqueux contenant un agent tensioactif sous agitation. Dès que le solvant organique entre en contact avec la phase aqueuse externe, il migre à la surface de l'émulsion où il s'évapore par diffusion.

La concentration du solvant organique dans la phase intermédiaire diminue au cours du temps et le polymère commence à précipiter encapsulant le principe actif. Les microparticules sont séparées par filtration et desséchées (27).

Les microparticules obtenues sont généralement de type matriciel (microsphères). Ce procédé présente quelques limites, car les microsphères fabriquées peuvent contenir des traces du solvant organique

Le taux de la matière active dans les microparticules obtenues par évaporation de solvant est compris entre 30% et 40%, et le rendement d'encapsulation peut atteindre plus de 90%. La taille des microsphères produites est de 0,5 à 400 μm .

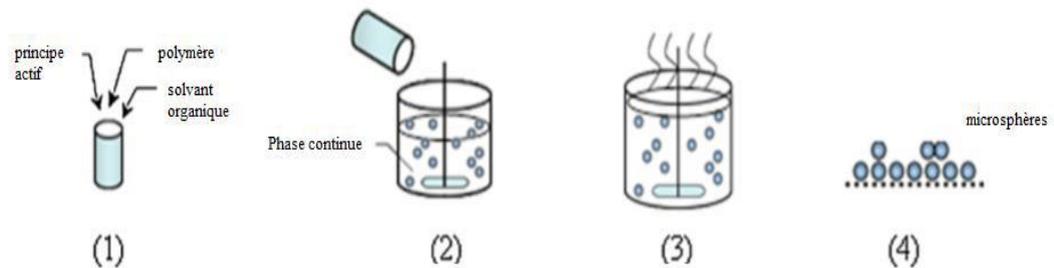


Figure I.16 : Schéma représentative des étapes de la microencapsulation par évaporation de solvant

III.8. LES FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFICACITE DE L'ENCAPSULATION

L'efficacité d'encapsulation de la microparticule ou microsphère sera affectée par différents paramètres. La figure suivante illustre les facteurs qui influencent l'efficacité d'encapsulation :

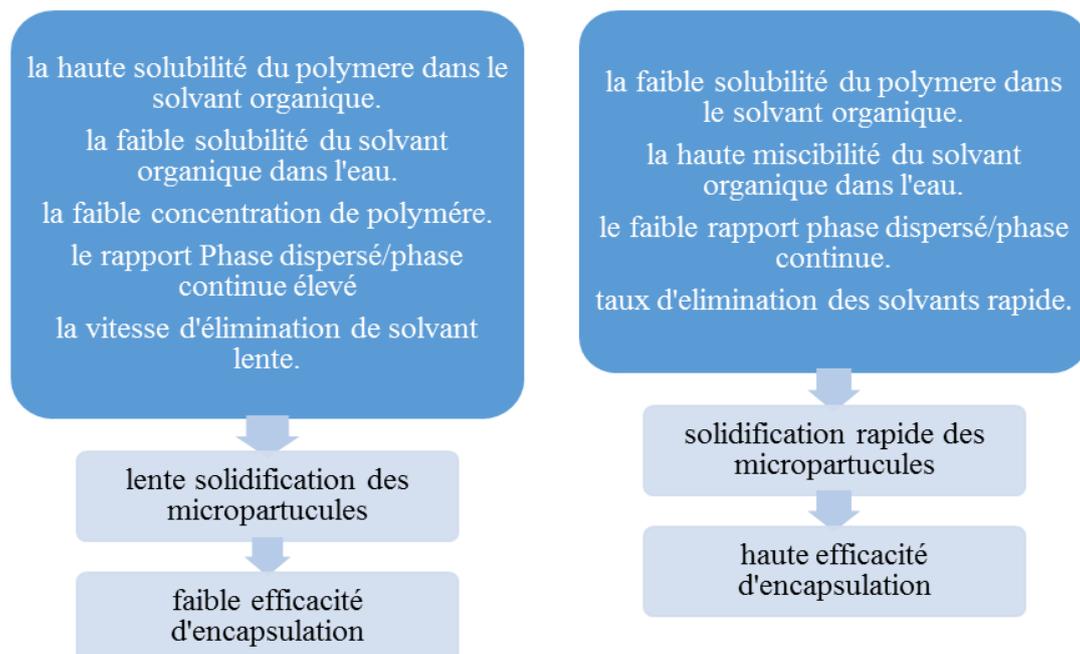


Figure I.17 : Facteurs influençant l'efficacité d'encapsulation (23).

III.9. LES AVANTAGES

La microencapsulation est utilisée dans différents domaines parce qu'elle joue un rôle important dans l'objectif d'emprisonnement. On peut citer quelques avantages dans les points suivants :

- Elle permet la protection de la substance encapsulée vis-à-vis d'autres molécules ou de l'environnement extérieur tel que la lumière ou la chaleur.
- Elle masque le goût et l'odeur ou au contraire les rend plus forts.
- La faisabilité galénique (passage de la forme huileuse à la forme poudre).
- Elle entraîne soit une libération contrôlée de la substance, soit une libération prolongée.
- Elle réduit les concentrations de principe actif au niveau des organes non ciblés.

III.10. LES DIFFERENTS DOMAINES D'APPLICATIONS DE LA MICROENCAPSULATION

La microencapsulation est actuellement très développée pour de nombreuses applications : élaborations des médicaments, en agro-alimentaire et dans la préparation des produits phytosanitaires.... Dans le tableau (I.4) suivant, on donne les domaines d'application de la microencapsulation.

Tableau I.4 : Applications de la microencapsulation dans les domaines industriels (28).

Domaine industriel	Exemple de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, Vitamines, minéraux, antigènes, anticorps...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, Crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, aromes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro-organismes

Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
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, plastifiants...
Electronique	Cristaux liquide, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risque, déchets radioactifs...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composés nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...
Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...

IV. Généralité sur les anti-inflammatoires

IV.1. L'inflammation

La réaction inflammatoire c'est une réponse physiologique à une agression (allergie, infection, blessure...), fait intervenir un réseau complexe de médiateurs et de cellules impliqués de façon variable en fonction de l'agent causal, du site et de l'individu lui-même (29). Elle a pour objectif de reconnaître, détruire et éliminer toutes les substances qui lui sont étrangères (30).



Figure I.18 : Présentation d'une inflammation

IV.2. Les symptômes de l'inflammation

Les réactions inflammatoires sont déclenchées dans le but de défendre l'organisme contre une agression. Lorsqu'elles sont visibles, elles se manifestent classiquement par 4 signes cliniques :

- Rougeur
- Douleur
- Tuméfaction (gonflement)
- Augmentation de la chaleur locale

Il peut s'agir d'une inflammation cutanée ou sous-cutanée (abcès, érysipèle, choc). Lorsque l'inflammation est interne, ces signes existent mais ne sont pas visibles. Seule la douleur est ressentie, souvent augmentée en intensité pendant la nuit (31).

IV.3. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires se répartissent en 2 grandes classes : les anti-inflammatoires stéroïdiens (ou corticoïdes) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ou AINS).

IV.4. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. Les glucocorticoïdes de synthèse permettent d'obtenir une meilleure activité anti-inflammatoire et la dissociation entre les effets anti-inflammatoires et les effets physiologiques cortisoniques. Ils sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années dans la prise en charge de nombreuses pathologies présentant une composante inflammatoire (32).

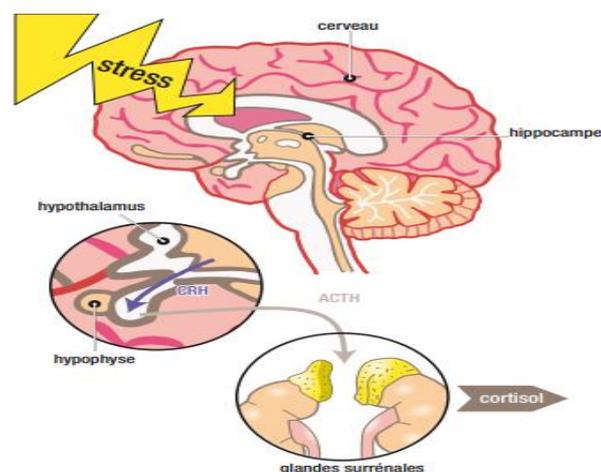


Figure I.19 : Présentation d'une inflammation

IV.4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent l'une des classes les plus courantes de médicaments utilisés dans le monde entier, avec une utilisation estimée à > 30 millions par jour. Les AINS exercent des effets anti-inflammatoires (pour les inflammations d'origines rhumatismales et ostéo-articulaires), analgésiques (contre la douleur) et antipyrétiques (contre la fièvre), qui agissent en bloquant la formation des prostaglandines (PG) « des substances responsables de l'inflammation » (33).

Leurs effets secondaires sont susceptibles de toucher tous les appareils de l'organisme. La plupart se montrent bénins, mais certains peuvent avoir des conséquences graves (34).

IV.4.2. Mode d'action des AINS

Le principal effet biologique des AINS est l'inhibition de la prostaglandine ou cyclo-oxygénase qui est l'enzyme clé de la synthèse des prostaglandines (PGs) et de la thromboxane (35).

Les prostaglandines sont des eicosanoïdes exerçant une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) grâce à la cyclo-oxygénase (Cox), dont il existe deux iso-enzymes (36) :

La COX-1 : est exprimée de façon constitutive dans la plupart des cellules et tissus de mammifères tels que la vésicule séminale, les plaquettes et l'endothélium. Dans des conditions de repos, il remplit des fonctions réglementaires continues appelées « tâches ménagères ». Les prostaglandines produites par l'activité COX-1 remplissent des fonctions telles que la protection gastro-rénale, la différenciation des macrophages, l'agrégation plaquettaire et la production de mucus.

Dans des conditions inflammatoires, des études moléculaires ont démontré que l'expression de l'ARNm et de la protéine COX-1 ne change pas, confirmant leur rôle limité dans le processus inflammatoire. La COX-1, cependant, reste pertinente à la fois expérimentalement et cliniquement en raison des effets indésirables déclenchés par l'inhibition non sélective des enzymes de la cyclooxygénase par certains AINS.

La COX-2 : est une enzyme inductible sollicitée par les lésions tissulaires et d'autres stimuli tels que : (le lipopolysaccharide (LPS)). Il est actif sur les sites des blessures et dans une variété de tissus tels que l'endothélium vasculaire et les cellules endothéliales synoviales rhumatoïdes médiatrices des réponses inflammatoires, douloureuses, fébriles et cancérigènes.

Une augmentation multiple des niveaux de COX-2 se produit dans les processus inflammatoires déclenchant une synthèse accrue des prostaglandines pro-inflammatoires. Initialement considéré comme exclusivement de nature inductible, les études ont montré que la COX-2 a certains rôles constitutifs ou régulateurs (37).

Figure 1 : Synthèse des prostaglandines et inhibition par AINS

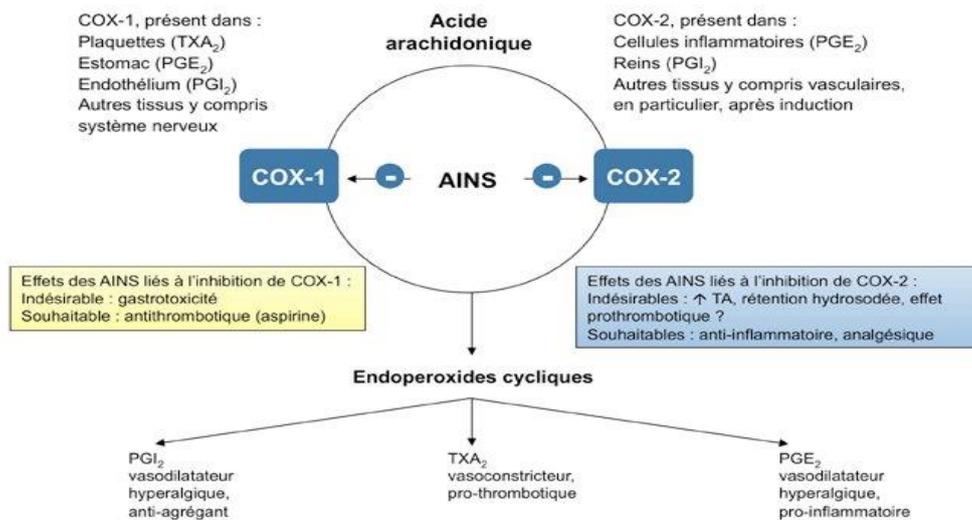


Figure I.20 : mode d'action des ANIS (38).

IV.5. CLASSIFICATION DES AINS

Les AINS peuvent être classés en plusieurs catégories :

a. Selon la sélectivité :

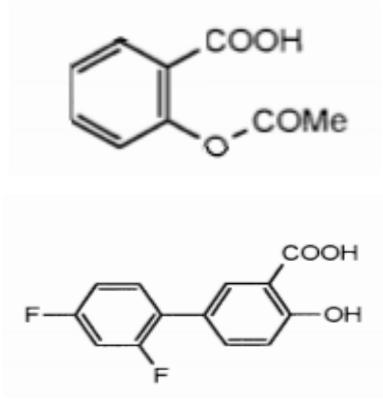
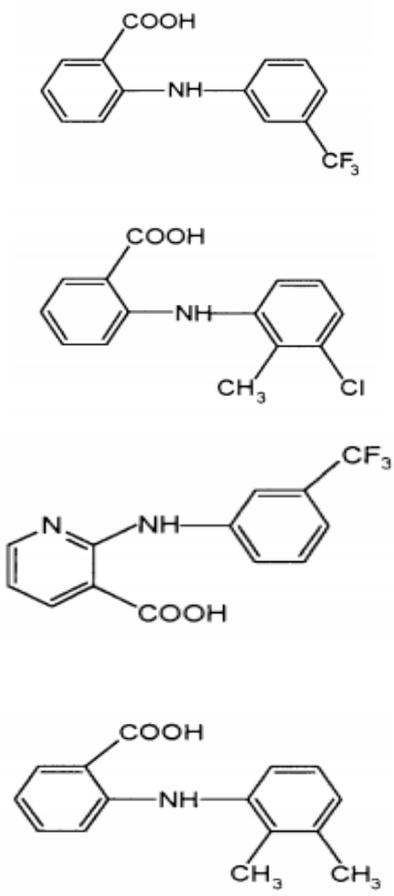
In vivo, la sélectivité d'action des inhibiteurs des COXs est évaluée par la quantification de synthèse de prostaglandines : l'activité inhibitrice sur COX-1 par la production de thromboxane B2 dans le sang total après coagulation et celle sur COX-2 par la synthèse de PGE2 dans le sang total en réponse à une stimulation endotoxinique. Ces évaluations ont confirmé que les inhibiteurs sélectifs de COX-2 étaient avant tout des molécules n'inhibant pas l'activité de COX-1 et non des molécules inhibant plus efficacement l'activité de COX2 que les AINS classiques (dits « non sélectifs » des COXs). Certaines molécules qui n'inhibent significativement l'activité COX-1 plaquettaire qu'aux plus fortes posologies recommandées sont appelées « inhibiteurs préférentiels » de COX-2. Cette notion de sélectivité pour les iso-enzymes de la COX a conduit à proposer une classification des AINS avec (39) :

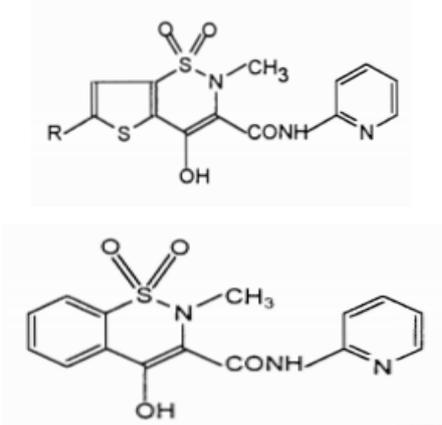
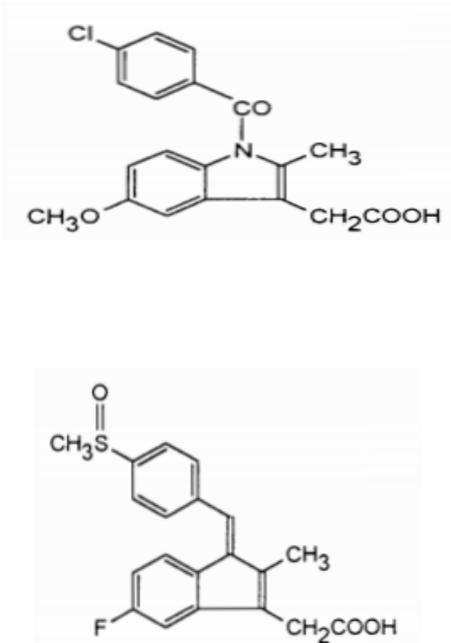
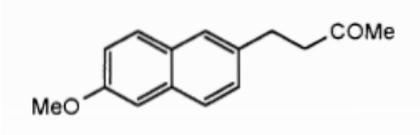
- **Inhibiteurs sélectifs de COX-1** : l'aspirine à faible posologie.
- **Inhibiteurs non sélectifs des COXs** : la majorité des « AINS classiques ».

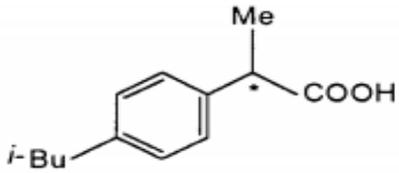
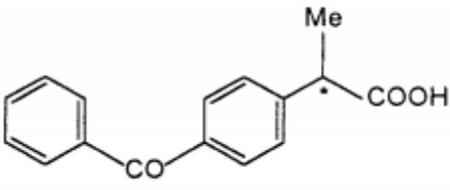
- **Inhibiteurs préférentiels de COX-2** : méloxicam, nimésulide, nabumétone.
- **Inhibiteurs sélectifs de COX-2** : coxibs.

b. Selon la famille chimique :

Tableau I.5 : Classification des AINS chimiquement (17).

Classe	Structure	Remarque
<p><u>Salicylates</u></p> <p>Acide acétylsalicylique (aspirine)</p> <p>Diflunisal</p>	 <p>The image shows two chemical structures. The first is Acetylsalicylic acid (aspirin), consisting of a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at position 1 and an acetoxy group (-O-CO-Me) at position 2. The second is Diflunisal, which consists of two benzene rings connected by a single bond. The left ring has two fluorine atoms (-F) at positions 3 and 4. The right ring has a carboxylic acid group (-COOH) at position 1, a hydroxyl group (-OH) at position 2, and the connecting bond at position 4.</p>	<p>Anti-inflammatoire</p> <p>Antipyrétique</p> <p>Analgésique</p>
<p><u>Fénamate</u></p> <p>Acide felfunamique</p> <p>Acide tolfénamique</p> <p>Acide niflumique</p> <p>Acide méfénamique</p>	 <p>The image shows four chemical structures. 1. Felbinac: A benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at position 1 and an amide group (-NH-) at position 2, which is connected to a para-substituted benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at position 4. 2. Tolfenamic acid: A benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at position 1 and an amide group (-NH-) at position 2, which is connected to a benzene ring with a methyl group (-CH₃) at position 3 and a chlorine atom (-Cl) at position 4. 3. Niflumic acid: A pyridine ring with a carboxylic acid group (-COOH) at position 2 and an amide group (-NH-) at position 3, which is connected to a para-substituted benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at position 4. 4. Mefenamic acid: A benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at position 1 and an amide group (-NH-) at position 2, which is connected to a benzene ring with two methyl groups (-CH₃) at positions 3 and 4.</p>	<p>Anti-inflammatoire</p> <p>Antipyrétique</p> <p>Analgésique</p> <p>Autre nom : Acide meclofenamique Diclofenac</p>

<p><u>Oxycams</u> <u>(Acide énolique)</u> Tenoxicam R=H Lomoxicam R=Cl</p> <p>Piroxicam</p>		<p>Longue durée d'action principalement anti- inflammatoire</p> <p>Autres exemples : Isoxicam Meloxicam</p>
<p><u>Acide arylalcanoïques</u></p> <p>Indométacine</p> <p>Sulindac</p>		
<p><u>Autres</u></p> <p>Nabumétone</p> <p>Pyrazolés</p>	 <p>Phénylbutazone Azapropazone</p>	<p>Anti-inflammatoire, avec peu d'effets gastriques signalés</p>

<u>Acide propionique</u>		
Ibuprofène		Autre exemple : Naproxen Flurbiprofen Fenoprofen Fenbrufen Acide tiaprofenique Oxaprozin
Kétoprofène		
*atome C chiral		

C. Selon le temps de demi-vie :

Tableau I.6 : classification des AINS selon demi-vie (40).

Demi-vie courte	≤ 6h	Demi-vie long	≥ 6h
Aspirine	25-33	Diflunisal	8-12
Diclofenac	1-2	Naproxène	12-15
Ibuprofène	1-2.5	Salsalate	3.5-16
Kétoprofène	1.5-4	Sulindac	16-18
Fénoprofène	2-3	Nabumétone	24-38
Acide	2-4	Oxaprozine	24
méfénamique	3-4	Phénylbuzone	25
Méclofénamique	4-5		77
Indométhacine	4-6		
Flurbiprofène	4-6		
Kétoroloc	6-7		
Etodoloc			

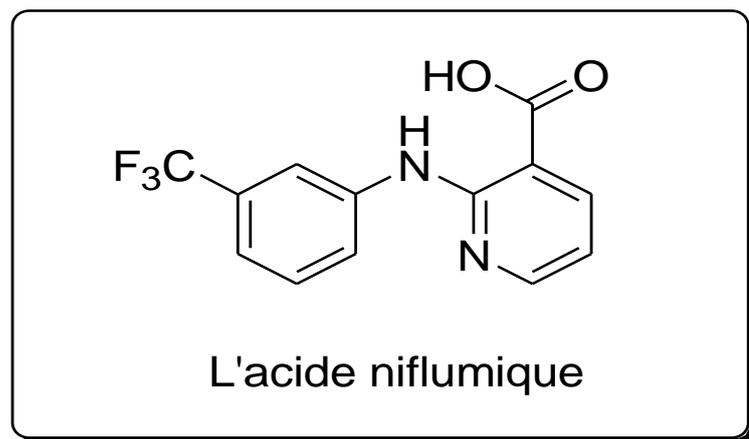
IV.6. LES EFFETS SECONDAIRES D'AINS

Les AINS sont contre-indiquée pour les femmes enceintes à partir du 6^{ème} mois de la grossesse (41). L'excès et l'habitude de l'utilisation de ce type de médicaments surtout pour les gens âgés peuvent s'influencer sur plusieurs oranges et donne une diversité des effets indésirables :

- Effet digestive : Des lésions muqueuses du tube digestif et ulcère gastroduodéal et parfois hémorragie digestive pour les patients sous traitement chronique.
- Effet respiratoires : crise d'asthme, symptômes nasaux, parfois un œdème angioneurotique facial généralement pour les personnes sensibles à l'aspirine.
- Effet rénal : Une insuffisance rénale, un syndrome néphrotique et parfois une perfusion sanguine rénale.
- Effet cardiaux- vasculaires : syndrome coronarien aigue, accident vasculaire cérébral, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque ainsi que des œdèmes (42).

IV.7. L'ACIDE NIFLUMIQUE

L'acide niflumique (AN) est un anti-inflammatoire non stéroïde de couleur jaune pâle, peu soluble dans l'eau, classé parmi les inhibiteurs de la cyclooxygénase 2, utilisé dans le traitement des maladies rhumatoïdes précisément la polyarthrite et dans le traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques.



- **Propriétés :**

On cite dans le tableau (I.7) quelques propriétés de l'acide niflumique

Tableau I.7 : quelque information sur l'acide niflumique

PA	Formule brute	Famille chimique	Synonyme	Masse molaire	Nom commercial
Acide niflumique	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₂ O ₂	Fénamate	2-(3-(Trifluoromethyl)-phenyl) amino nicotinic acid Acide2,(3,(trifluorometyl aniline) nicotinique	282,22 g/mol	Nifluril®

- **Contre-indication (43)** :

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'acide niflumique ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée)
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- insuffisance hépatocellulaire sévère.
- insuffisance rénale sévère.
- insuffisance cardiaque sévère.
- enfant de moins de 12 ans.

- **Effet indésirable (44) :**

Troubles digestifs, gastrite, voire ulcère de l'estomac ou du duodénum, le plus souvent lors d'un traitement de longue durée ou à forte dose. Exceptionnellement : hémorragie du tube digestif (vomissements sanglants, selles noires ou plus souvent pertes de sang imperceptibles, responsables de l'apparition d'une anémie).

Rarement : vertiges.

Réaction allergique nécessitant l'arrêt immédiat du traitement :

- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée grave...
- crise d'asthme .
- malaise avec baisse brutale de la tension artérielle.

CHAPITRE II

Partie Expérimentale

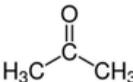
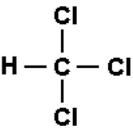
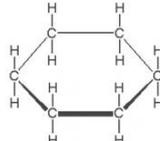
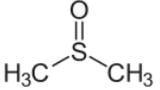
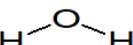
I.1. Introduction

Dans ce chapitre on va présenter en première partie la complexation de l'acide niflumique (AN) dans la β -cyclodextrine (β -CD) qui a une capacité à complexer plusieurs types de molécules et à modifier leurs caractéristiques physicochimiques ou la molécule invitée sera isolée de son environnement ce qui conduit à une stabilité recherchée. Dans la deuxième partie, on va développer une forme galénique « microsphère » pour une administration prolongée du complexe obtenue. Les microparticules seront préparées par la technique d'encapsulation par évaporation de solvant, en troisième lieu on va faire les tests *in vitro* et *in vivo* des produits obtenus.

I.2. Préparation des complexes

Différents tests de solubilité ont été réalisés pour choisir le solvant approprié à notre expérience. Le tableau II.1 présente les tests de solubilité des réactifs utilisés.

Tableau II.1 : Les tests de solubilité des réactifs utilisés.

Solvant	Structure Chimique de solvant	Produit	
		β -CD	AN
Acétone		-	+
Chloroforme		-	-
Ethanol	CH ₃ -CH ₂ -OH	-	+
Cyclohexane		-	-
DMSO		+	+
Eau		+	-

La préparation du complexe a été réalisée selon le protocole décrit par **Goran M. Petrović (45)**. Pour cela, initialement, il est nécessaire de préparer les solutions suivantes :

- **Solution 1** : dissoudre 1,3g de β -CD dans 13mL (2/3 eau distillée + 1/3 éthanol).
- **Solution2** : dissoudre 1,3g d'AN dans 13mL d'éthanol.

La solution 1 est introduite dans un ballon placé dans un montage à reflux à une température fixée à 55°C, puis on introduit lentement la solution 2. L'agitation magnétique est maintenue pendant 4h à température 55°C.

A la fin des 4h, on réduit la température à 25°C et on laisse le mélange sous agitation pendant 4h, ensuite le mélange est mis au réfrigérateur pendant une nuit à 7°C.

Finalement, le mélange a été filtré et mis dans une étuve à 50°C pendant 24h puis à l'air libre pendant 24h.



Figure II.1 : Montage à reflux pour réaliser la complexation

I.3. DESCRIPTION SUR LOGICIEL GAUSSIAN

Gaussian est un logiciel de chimie numérique basé sur les lois fondamentales de la mécanique quantique. Il permet de faire entrer la chimie quantique dans les laboratoires de chimie, de biochimie, de biotechnologie, de physique et de pharmacologie.

On peut l'utiliser dans plusieurs **méthodes de calculs** tels que les méthodes **semi-empiriques**, les méthodes **ab initio** (Hartree-Fock) et celles de la théorie **DFT** (Density Functional Theory).

Il permet de modéliser :

- La réactivité des spectres de grosses molécules (plus particulièrement avec la méthode ONIOM)
- Les propriétés magnétiques (déplacement chimiques, constantes de couplage RMN, ...) (**46.47**).

Des rotations optiques des molécules chirales

I.4. Préparation des microparticules

Plusieurs tests d'encapsulation ont été réalisés en changeant les polymères d'enrobage :

- PCL (triacide), PCL-FBO : polymères synthétisés par Nacer Boudoia « MCA » membre du laboratoire **LCOMP**, Université de Sidi Bel-ABBES
- PCL, Ethyle cellulose, acétate cellulose : polymères commerciales.

Les réactifs sont émulsifiés dans un réacteur cylindrique en verre (volume 100mL) sous une agitation mécanique avec une turbine d'agitation de 4 pales.

La formation des microsphères se déroule selon les étapes décrit par **Abdelmalek.I et al (21)** :

Une quantité de tween 80 se dissout dans un volume de l'eau distillée sous une agitation pendant quelques minutes. Cette solution aqueuse représente la phase continue de l'émulsion. En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée sous léger chauffage.

Après avoir les deux solutions à température ambiante, la solution organique est ensuite introduite goutte à goutte dans la phase continue agité dans l'agitateur mécanique, l'agitation est maintenue le long de l'évaporation à une vitesse de 750 rpm (retour par minute) à une durée de 3heures jusqu'à évaporation totale du solvant.



Figure II.2 : Dispositif expérimental de l'encapsulation par évaporation du solvant.

Le tableau **II.2** montre les quantités des produits utilisés pour chaque formule de microparticules.

Ce tableau donne les tests réalisés (ECH1-ECH5) pour bien choisir la matrice d'enrobage utilisé dans le reste de notre travail.

A partir des remarques tirées des microsphères obtenues, les microsphères « ECH6 et ECH7 » ont été préparées pour faire une comparaison entre l'encapsulation de L'AN pur et incluse dans la β -CD.

Tableau II.2 : Représentation des quantités pour les formulations des microsphères.

	COD E	Phase organique		Produit encapsulé	Volume du solvant (ml)	Phase aqueuse		Vitesse d'agitation
		Composition du polymère matrice (g)				Quantité du TA tween 80 1% (ml)	Volume de l'eau distillée (ml)	
Essai d'encapsulation pour le choix de matrice d'enrobage	ECH 1	EC(1g)	/	/	50 DCM	1	50	750 rpm
	ECH 2	PCL-FBO(0.3g)	/					
	ECH 3	PCL(triacide) (0.3g)	/					
	ECH 4	PCL commercialisé (0.3g)	PCL-FBO(0.3g)					
	ECH 5	EC(0.5g)	acétate cellulosique (0.5g)					
μ-sphères testées	ECH 6	EC(2.4g)	/	AN (1.2g)	100 DCM	1	100	750rpm
	ECH 7	EC(3.2g)	/	β-CD/AN (1.6g)	100 DCM	1	100	750rpm

I.5. Techniques de caractérisation

Dans cette partie, on va présenter les différentes techniques d'analyse utilisées dans notre travail

- **Analyse par UV-Visible :** On a utilisé un spectrophotomètre UV-vis (UV-1650PC–SHIMADZU) avec une cuve en quartz avec une longueur de trajet de 1 cm. Cette analyse a été réalisée dans le Laboratoire de Synthèse et Catalyse de l'Université IBN Khaldoun –Tiaret.
- **Analyse par l'infrarouge :** Dans le laboratoire de Génie Physique de l'université IBN Khaldoun –Tiaret, on a utilisé un spectromètre d'infrarouge (FTIR-8400), pour déterminer les bandes caractéristiques de nos produits dans un domaine de nombre d'onde [400-4000 cm^{-1}].
- **Analyse par DRX :** est une technique de caractérisation des matériaux cristallisés, qu'ils soient massifs, sous forme de poudre ou de dépôts, elle donne des informations sur les structures, les phases, les orientations privilégiées du cristal (texture) et d'autres paramètres structuraux comme la taille moyenne du grain, la cristallinité, la tension et les défauts des cristaux. Cette analyse a été réalisé dans le Laboratoire de de Synthèse et Catalyse de l'Université IBN Khaldoun –Tiaret sur un appareil (Rigaku-Mini Flex 600)
- **Analyse par microscope optique :** Les échantillons ont été photographiés par microscope optique dans le Laboratoire des reproductions des animaux de la ferme Ce microscope est lié à un logiciel qui détermine la taille des microsphères. La taille moyenne a été calculée par mesure de diamètre de 500 microsphères pour chaque échantillon avec un agrandissement de 40 fois.

I.6. Etude cinétique de la libération de l'AN

L'essai de dissolution est un outil très important dans le développement des produits pharmaceutiques. Il est considéré comme une procédure de contrôle de la qualité dans la production pharmaceutique.

I.6.1. Préparation des milieux reconstitués

Initialement le milieu gastrique pH=1,2 est préparé utilisant les quantités suivantes :

- HCl (1N) = 400mL

- NaCl = 10g
- Eau distillée jusqu'à 5L

A cause de l'insolubilité totale de nos produits (AN et le complexe), on a passé à préparer des milieux hétérogènes qui permettent de solubiliser nos produits. La composition de ces milieux est classée dans le tableau ci-dessous :

Tableau II.3 : Composition des milieux hétérogènes pour les études de libération.

Echantillon	Ethanol	pH 1,2
L'acide niflumique	70%	30%
Le complexe	50%	50%

I.6.2. Mode opératoire

Les cinétiques de libération de l'agent actif à partir des microparticules ont été effectuées dans un réacteur spécial de volume de 100mL disposant d'un tube immergé dans la solution pour réaliser les prélèvements. Ce tube a une extrémité en verre fritté qui empêche l'ascension des microparticules lors du prélèvement. Ce dispositif est immergé dans un bain thermostaté à une température de 30C.

Les microparticules chargées de principe actif «100 mg » sont immergés dans le milieu reconstitué (pH=1,2/Ethanol).

Le réacteur est muni d'une agitation magnétique contrôlée (500 r.p.m) et chauffé par un agitateur chauffant à la température «30°C » mesurée à l'aide d'un thermomètre. Le volume de 1mL prélevé est dilué par un volume Vd du même milieu d'étude. La Densité Optique (D.O) ou l'Absorbance est ensuite déterminée par UV-Vis pour chaque prélèvement.

I.6.3. Recherche de λ max de l'acide niflumique

La valeur de la longueur d'onde a été déterminée en faisant le spectre U.V des solutions à concentrations connues (10^{-4} - 10^{-5} mole/Litre) de principe actif.

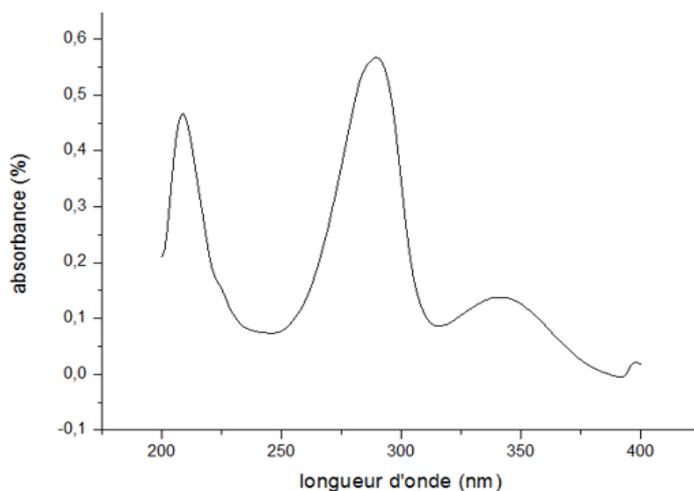


Figure II.3 : Spectre d'absorption d'AN.

La valeur de λ_{\max} ainsi trouvée ($\lambda_{\max} = 342$) est maintenue constante pour suivre le relargage du principe actif étudié (AN).

I.6.4. La courbe d'étalonnage d'AN

La Densité Optique (D.O) ou l'Absorbance (A) et la concentration (mol/L) sont liées par la loi de Beer- Lambert :

$$(D.O)_{\max} = \log (I_{\max}/I_0) = \epsilon.l.C,$$

$$(D.O)_{\max} = \epsilon.l.C,$$

Où :

- I_{\max}/I_0 : est la transmittance.
- ϵ : le coefficient d'absorption spécifique ($L.cm^{-1}/mole$).
- C : la concentration en mol/l de la solution.
- l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

A partir de 5 solutions de concentrations connues, il est possible de tracer la droite d'étalonnage, permettant de déterminer les valeurs de ϵ de l'AN.

La valeur de ϵ correspond à la valeur de la tangente de la droite $(D.O)_{\max} = f(C)$. La valeur du coefficient d'absorption spécifique trouvée est : $785,6 L.Cm^{-1}$.

La figure ci-dessous présente la courbe d'étalonnage de l'acide niflumique tracée :

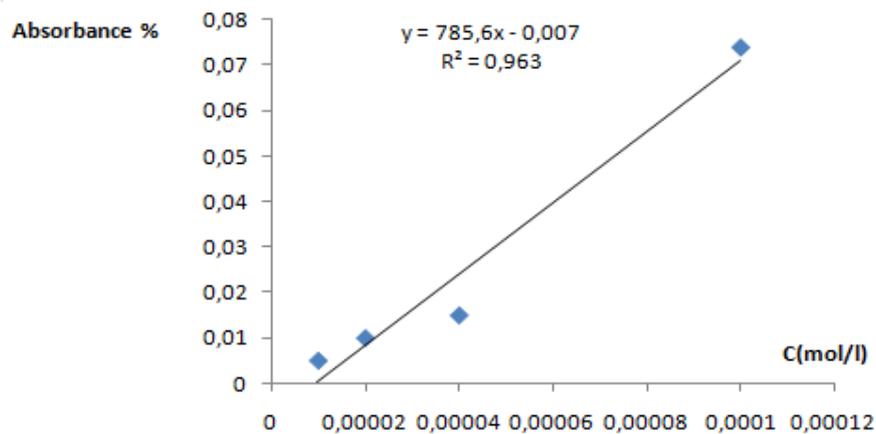


Figure II.4 : La courbe d'étalonnage d'acide niflumique à $\lambda=342$ nm

I.7. Tests biologiques

Avant de commencer à faire ce test on a stérilisé nos produits sous la lampe UV



Figure II.5 : stérilisation du produit sous lampe UV.

I.7.1. Quelques définitions

Dans le tableau ci-après, on donne les principales définitions des termes utilisés dans cette partie

Tableau II.4 : signification de quelques termes biologiques

Terme	Signification
L'antibiogramme	C'est un test in vitro visant une reconnaissance sur l'interaction entre la bactérie et l'antibactérien.
Milieux de culture	Support de culture dont la composition est bien déterminée et contrôlée.

I.7.2. Etude de l'activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne de l'AN et de complexe est évaluée par la méthode de diffusion sur Le Muller Hinton agar.

- **Préparation de milieu de culture adapté aux tests de sensibilité aux anti-inflammatoires** : Le milieu utilisé dans notre travail est Le Muller Hinton agar préparés par le dissout de 38g de ce dernier dans 1L d'eau distillée sous une température bien déterminer et une agitation magnétique.



Figure II.6 : préparation du Muller Hinton agar

- **Préparation des suspensions bactériennes** : Les antibiogrammes doivent être préparés à partir d'une culture jeune (18h de culture sur milieu solide), la suspension bactérienne doit contenir un nombre bien précis de bactérie ($1,5 \cdot 10^8$ cellules/ml).

Les microorganismes utilisés dans nos expériences sont : deux bactéries à gram négatif « *Escherichia coli* ATCC 25922 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 » et

deux autres bactéries à gram positif : « *Bacillus subtilis* ATCC 6633 et *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 ». ».

La suspension se prépare par le prélèvement de quelques colonies bactériennes et les mettre dans un tube stérile qui contient l'eau physiologique et le placé dans un agitateur VORTEX afin de mesurer la concentration de la suspension par un spectrophotomètre la concentration limite doit être entre 0.08-1.13 à 625nm (0.5McF).

Dès que la suspension bactérienne est préparée on imbibe un écouvillon dans cette dernière et onensemence le milieu de culture de haut en bas en tournant la boîte pétrie à chaque fois avec un angle de 60° (cette opération doit se répéter 2 à 3 fois).



Figure II.7 : l'ensemencement de milieu de culture.

- **Préparation des disques :** Les disques ont été préparés à partir du papier Wattman on les découpant en disques de 6mm de diamètre et qui sont chargés de principe actif a testé (0.01mg/ml). Les disques sont déposés à l'aide d'une pince stérile à la surface du milieu gélosé, préalablement ensemencés puis on mis les boites dans l'incubateur.



Figure II.8 : disposition des disques

- **Incubation** : Les boîtes ont été mises à l'incubateur à 37°C pendant 18-24h. Après faire sortir les boîtes pétries de l'incubateur on mesure la zone d'inhibition dans chaque boîte à l'aide d'un pied à coulisse.



Figure II.9 : Mesure de zone d'inhibition

I.8. Test in vivo

Cette étude a été réalisée sur des rats sains Wistar de sexe femelle, fournis de l'institut Pasteur, Alger. Ces rats ont été utilisés après une période d'adaptation d'une semaine au sein du Laboratoire de reproduction des animaux (institut vétérinaire université IBN Khaldoun-Tiaret), Elles pesaient 200 ± 3 g et groupés en 4 lots. Les rats sont mis à jeun 17 heures avant de provoquer un œdème par injection de 0,1mL d'une solution de formol 1% en sous cutané au niveau de la patte gauche.

La mesure du diamètre de l'œdème a été effectuée 1h puis 2h après injection, L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire a été réalisée en mesurant le diamètre de l'œdème durant la prise du traitement.

La description des lots est présentée dans le tableau suivant :

Tableau II.5 : Description des lots

Numéro du Lot	Lot	Nombre des rats/lot	Injection (0.1mL)	traitement
1	Témoin -	1 (R1)	l'eau physiologique	/
2	Témoin +	1(R2)	Formol (1%)	/
3	Essai	2(R3+R'3)	Formol (1%)	ECH6 (50mg/kg/j)
4	Essai	2(R4+R'4)	Formol (1%)	ECH7 (50mg/kg/j)

Chaque lot a été traité oralement par le traitement (ECH6, ECH7) 50mg/kg après 2h d'injection, puis chaque 24h. La durée du traitement était 4 jours avec une mesure journalière de diamètre de l'œdème.

**Figure II.10** : Création et mesure de diamètre d'œdème chez les rats.

Après le quatrième jour du traitement, tous les rats sont sacrifiés et l'autopsie a été réalisée pour voir l'effet du traitement sur leur organisme

**Figure II.11** : L'autopsie des rats.

CHAPITRE III

RÉSULTATS ET DISCUSSION

I. Caractérisation du complexe

I.1. Test de solubilité

Différents tests de solubilité ont été réalisés pour déterminer le solvant de notre complexe (AN/ β -CD). Les résultats sont classés dans le tableau suivant :

Tableau III.1 : tests de solubilité du complexe.

Solvant	Complexe β -CD /AN
Acétone	-
Chloroforme	-
Ethanol	-
Cyclohexane	-
DMSO	+
Eau	-

I.2. Mode de complexation

D'après l'étude faite par l'équipe **W. Zielenkiewicz et al (49)** sur la complexation de l'acide niflumique avec les cyclodextrines en basant sur différentes analyses telle que la RMN H, UV-VIS, densimétrie et calorimétrie, la complexation est généralement de type 1 :1. Toutefois, il existe aussi des complexes du type 2:1, 1:2, 2:2 ou d'ordre supérieur comme l'indique la figure **(III.1)**. Ils ont arrivé à constater que les cycles phényle et pyridine de la molécule d'acide niflumique peuvent être inclus dans la cavité des macrocycles de sorte que l'inclusion du cycle pyridine est plus favorable que celle du cycle phényle mais les deux formes coexistent.

Ce phénomène est la résultante de nombreuses interactions faibles mettant en jeu entre la molécule invitée et les hydrogènes H₃ et H₅ qui sont orientés vers l'intérieur de la cavité de la β -CD à côté de la face large et étroite respectivement **(figure III.1)**

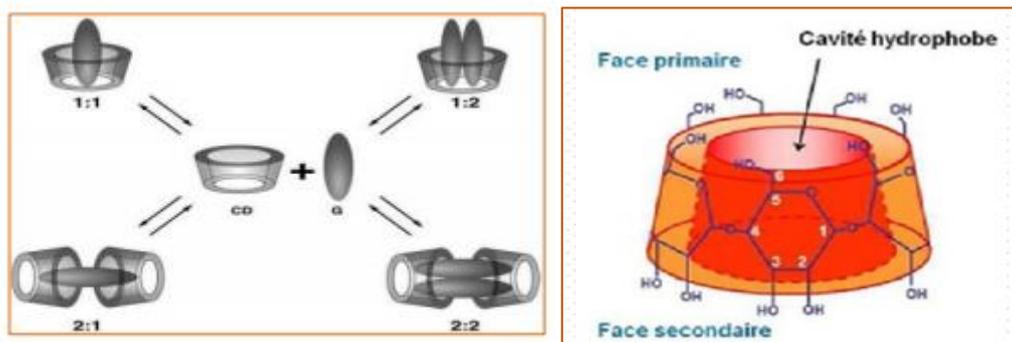


Figure III.1 : Mode de complexation

Sur la base de ces résultats, On a lancé un simple calcul de force électrostatique pour identifier les sites d'interactions intra et intermoléculaires a été réalisé.

Nous avons confirmé que le composé étudié peut avoir des interactions non covalentes comme les liaisons hydrogènes et les interactions ioniques avec la β -CD en associant une signification à chaque couleur comme suit : la couleur rouge représente les régions du potentiel électrostatique le plus électronégatif (riche en électron), la couleur Verte illustre les régions du potentiel électrostatique le plus électropositif (pauvre en électron).

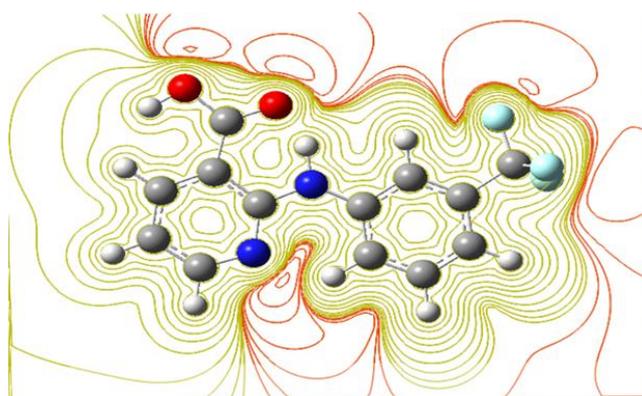


FIGURE III.2 : Potentiel électrostatique du principe actif (AN)

La figure (III.2) montre que la molécule est essentiellement positive autour du cycle de pyridine et cette densité positive est due principalement à la présence des atomes d'hydrogène. Ces sites donnent des informations sur les régions à partir desquelles le composé peut avoir des interactions.

I.3.Caractérisation UV-Visible

Les spectres d'absorption sont utilisés pour confirmer la formation du complexe d'inclusion. Dans cette étude, les spectres d'absorption de la β -CD, d'AN, et du complexe β -CD/AN ont été pris en compte.

Par analyse UV- Visible, on note que la β -CD seul n'a aucune absorbance par contre le spectre UV de l'AN montre une bande d'absorption à une longueur d'onde maximal 293 nm. Cette bande apparait dans le spectre d'absorption du complexe à une longueur d'onde 283 nm.

On déduit que le phénomène d'inclusion de l'AN dans la β -CD est caractérisé par le déplacement ou élargissement de la bande d'absorption (effet hypochrome). Cela est due à l'addition de la β -CD, et d'après cette modification on peut conclure que la complexation entre AN et β -CD est faite.

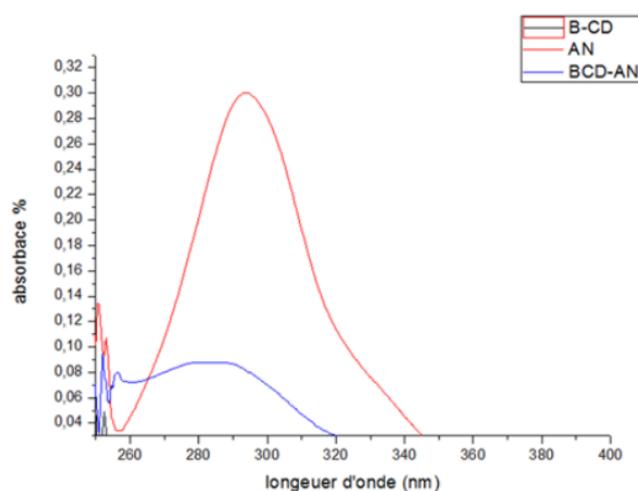


Figure III.3 : Superposition des spectres d'absorption de la β -CD, AN et β -CD/AN.

I.4.Caractérisation IR

On a fait la comparaison des 3 spectres IR (AN, β -CD et complexe) pour confirmer la formation d'un complexe d'inclusion (acide niflumique/ β -CD).

Les deux spectres d'IR (β -CD et AN) sont classés dans l'annexe.

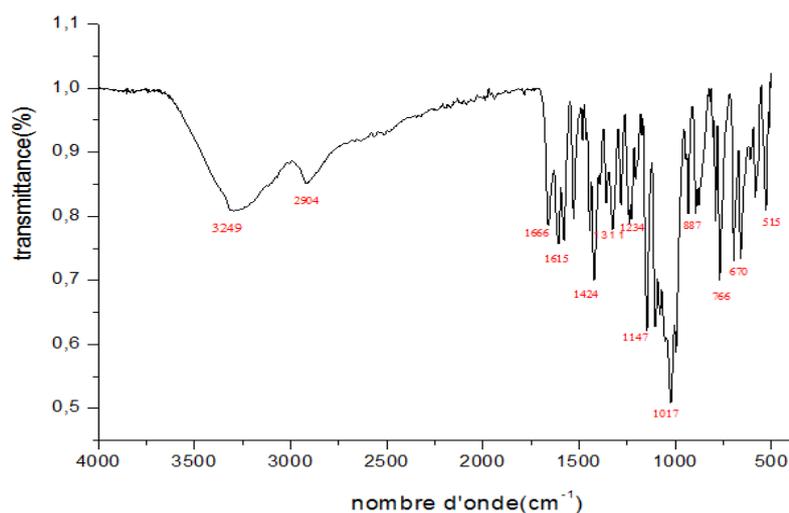


Figure III.4 : Spectre IR de complexe

D'après le spectre IR du complexe ci-dessus, on observe les bandes caractéristiques d'AN et B-CD qui sont présents dans le produit analysé :

Une large bande à 3249cm^{-1} qui attribué à la vibration de valence OH qui caractérise la fonction hydroxyle du polysaccharide (β -CD) et la fonction OH acide (AN) avec la liaison N-H (amine) puisque on les détecte dans le même intervalle de nombre d'onde. Ainsi on indique une bande de la liaison C-H de cycle aliphatique à 2904cm^{-1} la bande fine à 1603cm^{-1} identifie le groupement carbonyle et les bandes à 1329cm^{-1} et 1100cm^{-1} de la fonction C-F de l'AN.

Discussion :

Les trois spectres montrent les bandes qui caractérisent les groupements fonctionnels qui correspondent à chaque composé. En comparant entre eux, on observe qu'il n'y aucune nouvelle bande et toutes les bandes qui caractérisent les fonctions de ces 2 composés (AN et β -CD) sont présent dans le spectre du complexe. On observe un léger décalage dans les vibrations des liaisons de la fonction carbonyle indiquant dans l'intervalle [$1700\text{-}1600\text{cm}^{-1}$], 1622 cm^{-1} pour AN et 1603 cm^{-1} pour le complexe, ce décalage est dû à la perturbation de leur environnement chimique par les interactions des liaisons hydrogènes entre β -CD et AN d'où, on confirme l'inclusion.

I.5.Caractérisation par DRX

La diffraction des rayons X est effectuée pour déterminer la cristallinité des composés dans les formulations préparées.

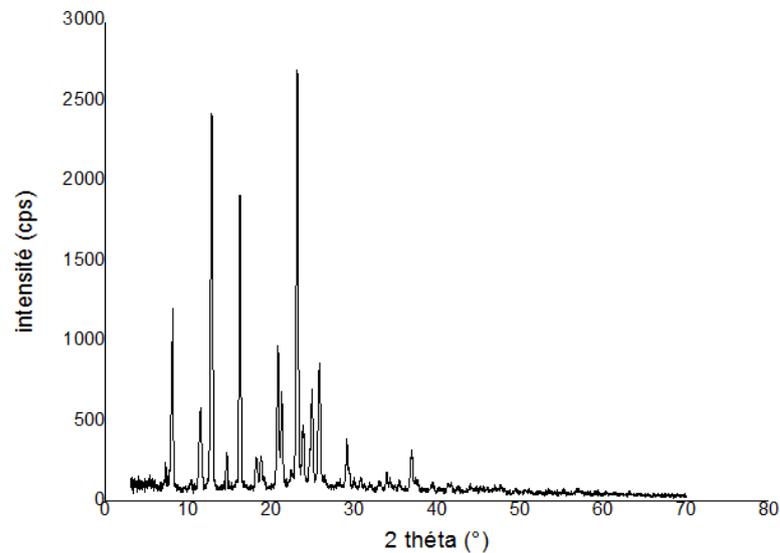


Figure III.5 : Spectre DRX d'AN.

Dans le diffractogramme des rayons X d'AN pur représenté dans la figure ci-dessus, on observe des pics caractéristiques intenses à $2\theta=8^\circ, 11^\circ, 12^\circ, 16^\circ, 20^\circ, 23^\circ, 26^\circ$. D'après ces pics l'AN a une structure cristalline.

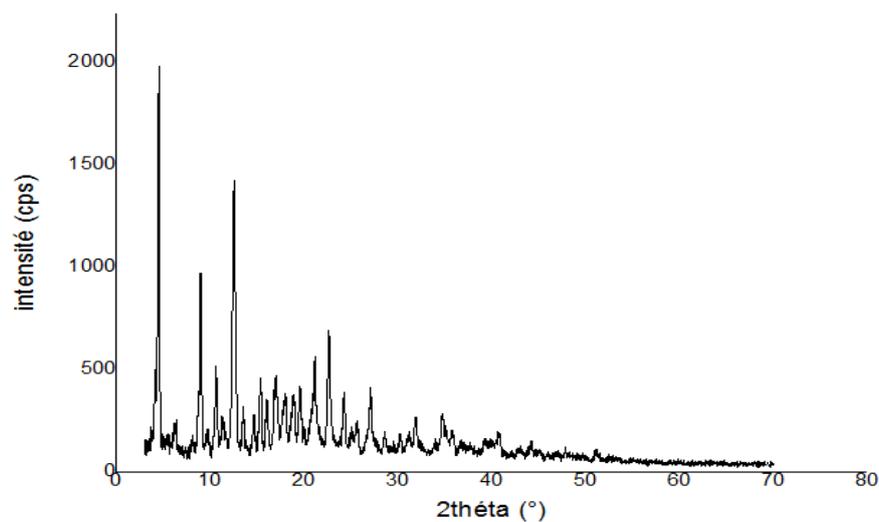


Figure III.6 : Spectre DRX de la β -CD.

Dans le diffractogramme des rayons X de la β -CD pur (**figure III.4**), on tire des pics de cristallinité qui situent à des valeurs de $2\theta=4^\circ, 9^\circ, 10^\circ, 12^\circ, 17^\circ, 21^\circ, 22^\circ, 26^\circ$.

A partir du diffractogramme des rayons X du complexe préparé, on remarque que notre produit formé a une structure cristalline due à la présence des pics intenses qui se situent à $2\theta= 4^\circ, 8^\circ, 11^\circ, 12^\circ, 16^\circ, 21^\circ, 23^\circ, 25^\circ, 36^\circ$. On remarque que le complexe engendre l'ensemble des pics d'AN et de la β -CD à des intensités faibles par rapport aux produits seuls. Ce qui nous permis de dire qu'on a arrivé à inclure l'AN dans la β -CD.

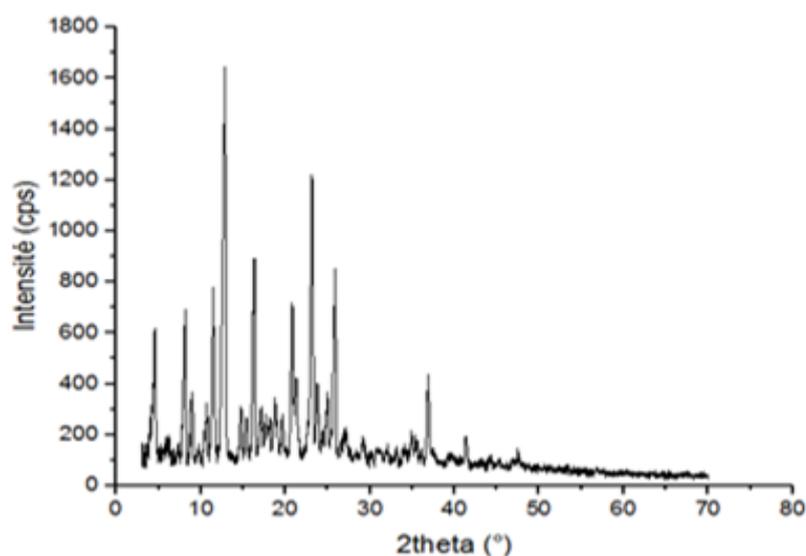


Figure III.7 : Spectre DRX de complexe

I.6. Caractérisation des microsphères

Plusieurs essais d'encapsulation (ECH1-ECH5) ont été réalisés par différents polymère d'enrobage. Ces expériences nous ont montrés que l'EC induit à la formation des microsphères sphériques. Ci-après, on présente dans le tableau (**III.2**) les résultats obtenus des essais faites :

Tableau III.2 : Résultats des essais de la microencapsulation par évaporation de solvant

Code	Résultats
ECH1	Des microsphères fines et bien visible
ECH2	Pas de microsphères (à cause de la solubilité de PCL dans l'eau)
ECH3	Pas de microsphères (à cause de solubilité dans l'eau)
ECH4	Film de plastique
ECH5	Microsphères visible à faible quantité

Ces essais nous ont aidés à préparer les microsphères (ECH6 et ECH7). Ces derniers seront utilisés dans la suite de nos travaux.

- **Observation des microsphères :**

L'observation par le microscope optique des microsphères qui ont été réalisée. Elle montre que nos microsphères ont des formes sphériques et elles contiennent des pores.

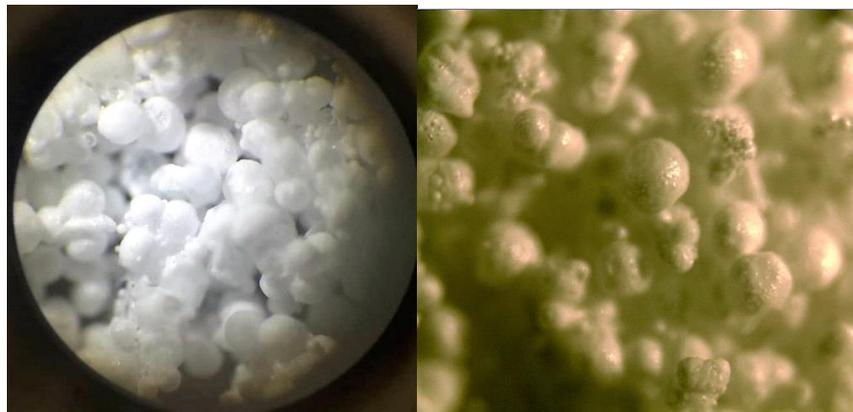


Figure III.8 : Observation par microscope optique des microsphères ECH6

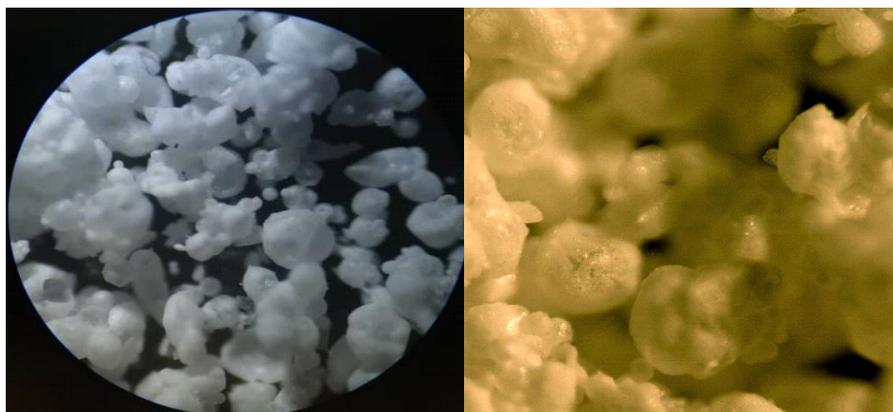


Figure III.9 : Observation par microscope optique des microsphères ECH7.

• **Taux d'encapsulation :**

Le taux d'encapsulation (ou la teneur en matière active) c'est la quantité du principe actif réelle qui contiennent les microsphères, on le détermine par la méthode d'extraction et analyse spectrométrie UV et pour le calculer on utilise la loi ci-dessous :

$$\text{Taux d'encapsulation} = (m_i / m_{\mu}) * 100 \dots \dots \dots (1)$$

m_i : la masse extrait

m_μ : la masse des μsphères

Les taux d'encapsulation pour les deux formulations (ECH6 et ECH7) sont classés dans le tableau suivant :

Tableau III.3 : Taux% d'encapsulation des formulations (ECH6 et ECH7)

Code	Taux d'encapsulation %
ECH6	43%
ECH7	45%

• **Distribution de taille :**

D'après l'analyse des images obtenus par l'observation des microsphères par microscope optique, on peut déterminer leurs diamètres et déduire la dispersité des systèmes étudiés.

Les deux figures ci-dessous représentent la distribution en taille pour ECH6 et ECH7. Le tableau suivant représente les diamètres moyens de chaque forme :

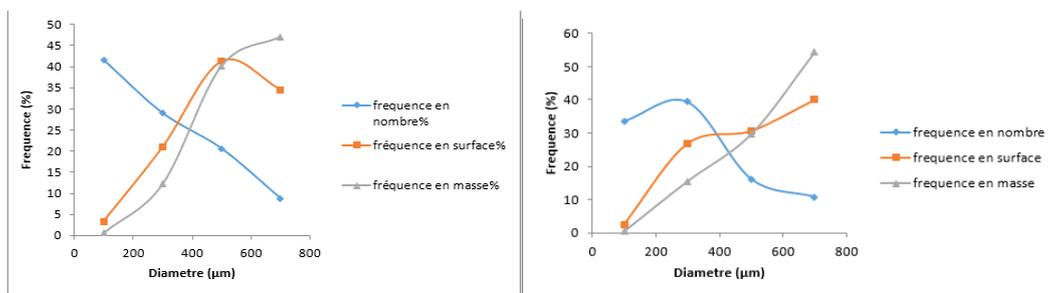


Figure III.10 : La distribution de taille des ECH6 et ECH7 respectivement

Tableau III.4 : Diamètre moyens des microsphères (ECH6, ECH7)

Code	d ₁₀ (µm)	d ₃₂ (µm)	d ₄₃ (µm)	Dispersion
ECH6	293,2	514	567	1,93
ECH7	308,4	516	575	1,87

Le calcul des différents diamètres et la dispersion se fait par l'utilisation des lois suivantes (Kaczmariski. K et Bellot.J. Ch.) (46)

•Le diamètre en nombre : $d_{10} = \sum n_i d_i / \sum n_i$ (2)

•Le diamètre en surface : $d_{32} = \sqrt{\sum n_i d_i^3 / \sum n_i d_i^2}$ (3)

•Le diamètre en masse : $d_{43} = \sqrt[3]{\sum n_i d_i^4 / \sum n_i d_i^3}$ (4)

•La dispersion : $\text{dispersion} = d_{43}/d_{10}$

Avec : "i" : la classe des particules.

"ni" : nombre de particules de la classe.

Dans les courbes de distribution des deux échantillons, les fréquences sont espacées signifie la déférence de taille des microsphères et ce qui est confirmé par L'indice de polydispersité qui est loin de 1. Dans les deux formes On peut dire alors que les systèmes obtenus sont poly-disperses.

•Caractérisation IR des microsphères :

La comparaison des spectres infrarouges des microsphères ECH6 et ECH7 avec le spectre d'EC le polymère utilisé « classé dans l'annexe » montre que les microparticules comportent les bandes caractéristiques de la matière enrobante et le polymère utilisé avec un léger déplacement vers des valeurs des fréquences un petit peu élevée.

Ce décalage est dû à la présence des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels d'EC :

- Liaison O-H : 3483,2 cm⁻¹ pour la formulation (ECH6) et 3481,3cm⁻¹ pour la formulation (ECH7).
- L'intervalle entre 2950-2800 cm⁻¹ associe à la vibration de la liaison C-H aliphatique dans les deux formes.

- La liaison C-O-C attribué entre $1244-1066\text{ cm}^{-1}$ (ECH6) et $1286-1066\text{ cm}^{-1}$ (ECH7).

On note ainsi la présence des bandes caractéristiques de l'AN dans les deux formulations. Pour cela, on confirme l'existence de la molécule active dans les microsphères pour chaque formulation.

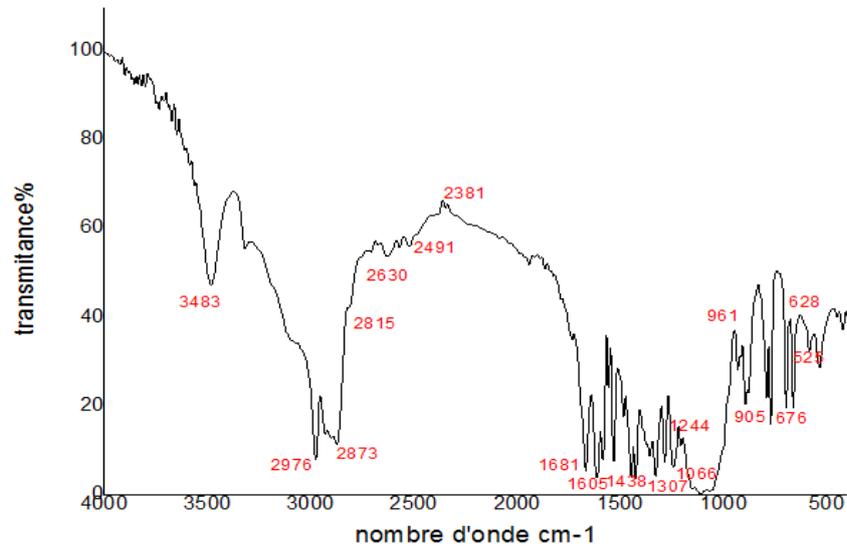


Figure III.11 : Spectre IR des microsphères ECH6

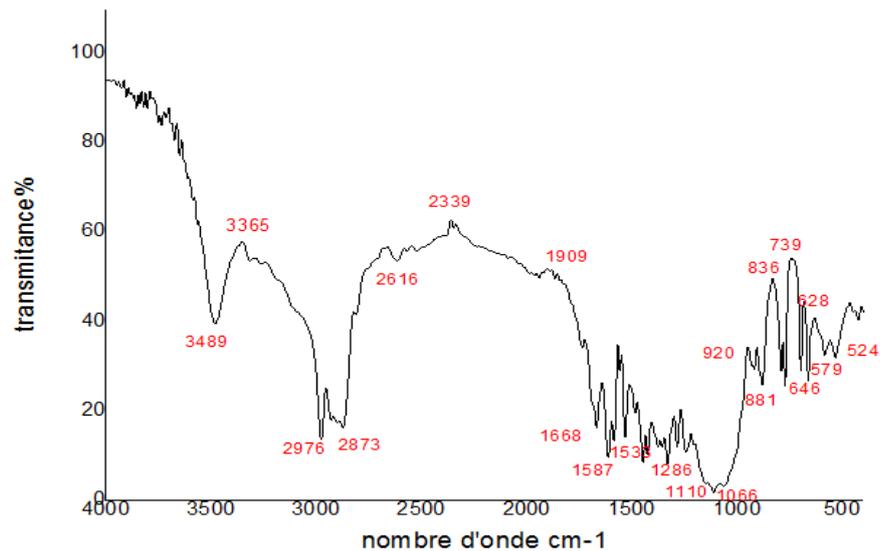


Figure III.12 : Spectre IR des microsphères ECH7.

- **Caractérisation DRX des microsphères :**

Dans le diffractogramme DRX des microsphères préparées (ECH7), on note que les systèmes microparticulaires préparés sont amorphes, on observe ainsi la présence des pics de faible intensité caractéristiques au AN et qui ne sont pas clair à cause de la modification de l'état moléculaire et la présence d'EC. Ce dernier présente une structure semi-cristalline (diffractogramme classés en annexe), ce qui signifie que la matière enrobante se place dans la partie amorphe de l'EC. Cet arrangement induit à la disparition de la majorité des pics du complexe.

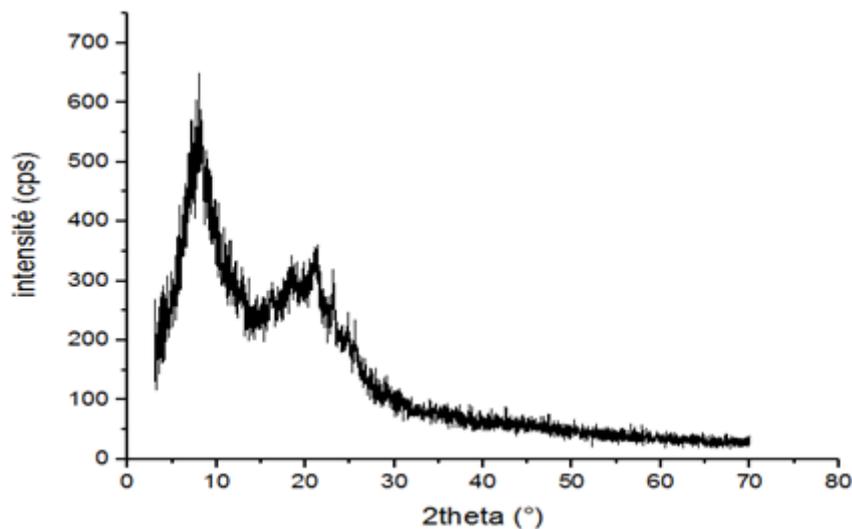


Figure III.13 : résultats DRX des microsphères ECH7.

I.7. Etude de la libération d'AN à partir des formulations préparées

L'étude cinétique de la libération du principe actif (AN) à partir des deux formulations (ECH6 et ECH7) dans le milieu hétérogène (**pH=1,2 / Ethanol**) a été réalisée dans les conditions opératoires suivantes : « **T=30°C**, vitesse d'agitation = **500 r.p.m** », l'analyse des volumes prélevés chaque instant a été réalisée par spectrophotométrie U.V-Vis pour évaluer les taux libérés de la molécule active en fonction du temps.

Le taux de libération est calculé par rapport à la masse initiale du principe actif et la masse libérée à l'instant t (**mt**) est donnée par la relation :

$$m_t = D.O \times V_d \times M.M / \varepsilon \cdot V_f \dots\dots\dots (5)$$

D.O : Densité Optique lue à chaque prélèvement

ϵ : Coefficient d'extinction moléculaire

V_d : Volume de dilution du prélèvement (10 cm³)

V_f : Volume du flacon (réacteur) (100 ml)

$M.M$: Masse Molaire du principe actif.

Le pourcentage du principe actif libéré est le rapport de la masse libérée « m_t » sur la masse initiale en principe actif « m_i » contenu dans la forme galénique.

$$\% \text{ PA} = (m_t/m_i) * 100 \dots \dots \dots (6)$$

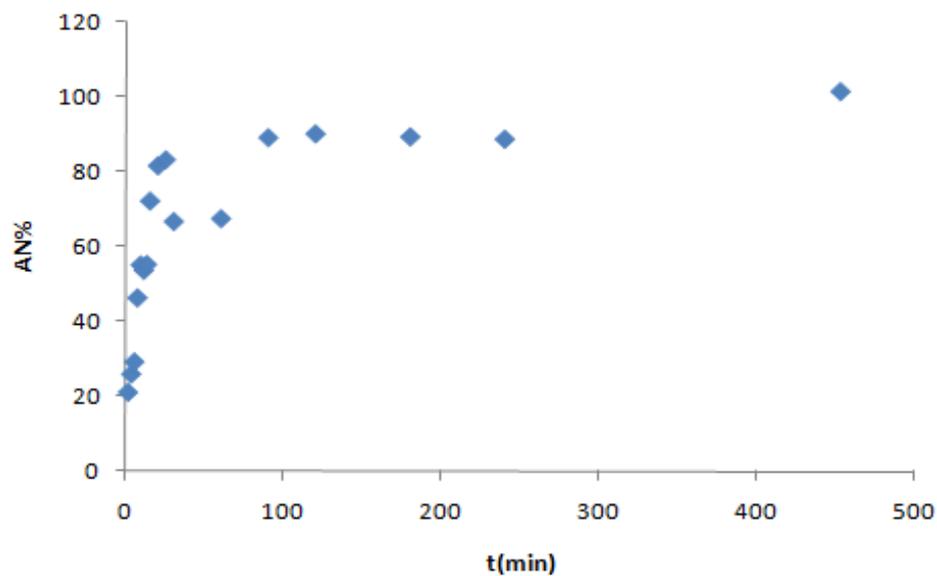


Figure III.14 : %AN libéré en fonction du temps à partir d'ECH6.

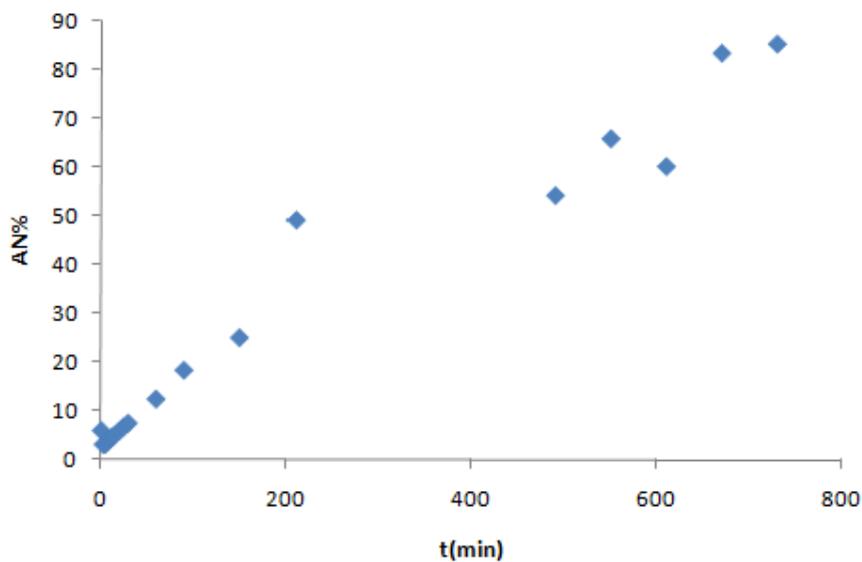


Figure III.15 : %AN libéré en fonction du temps à partir d'ECH7

D'après les courbes de libération des formulations (ECH6 et ECH7), on note que le taux de libération augmente rapidement dans les premiers temps puis il ralentit quelques instants jusqu'à avoir un palier dans les derniers temps.

Pour la formulation ECH6, on remarque que la libération totale est atteinte après 450min car l'AN est dispersé seul dans la matrice polymérique par contre à la deuxième formulation ECH7, ou la libération est prolongé jusqu'à 800 min. On peut justifier cette différence par la double encapsulation de l'AN dans les systèmes β -CD et EC dans la formulation ECH7. Ces résultats nous permettent de déduire que le β -CD peut prolonger la libération et ce qui induit à la diminution du nombre de prise par jour.

1.7.1. Modélisation des cinétiques par les lois classiques

Pour avoir un ordre réactionnel classique à nos cinétiques, on donne ci-dessous les courbes obtenues pour les ordres cinétiques classiques : $n = 0$, $n = 1$ et $n = 2$ pour les microsphères (ECH6 et ECH7) dans le milieu reconstitué.

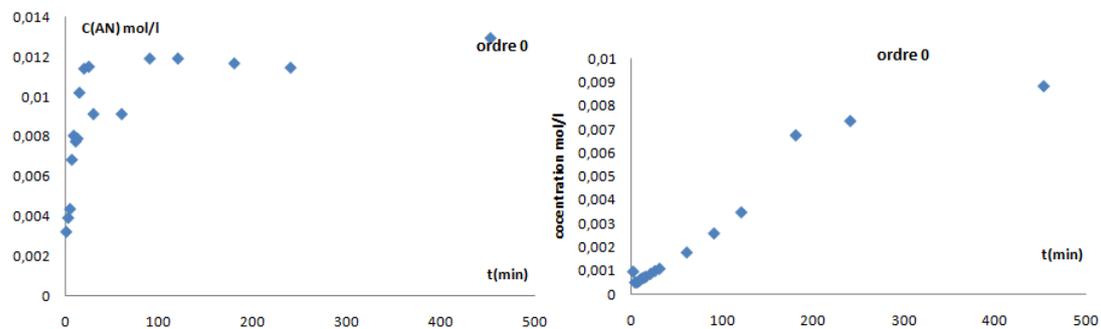


Figure III.16 : Concentration d'AN libéré en fonction du temps (ECH6 droite et ECH7gauche)

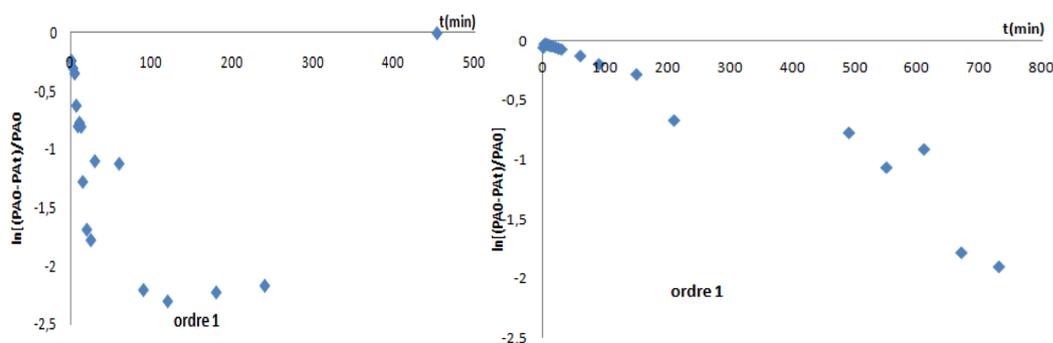


Figure III.17 : Ln [(PA0- Pat) / PA0] en fonction du temps (ECH6 droite et ECH7gauche).

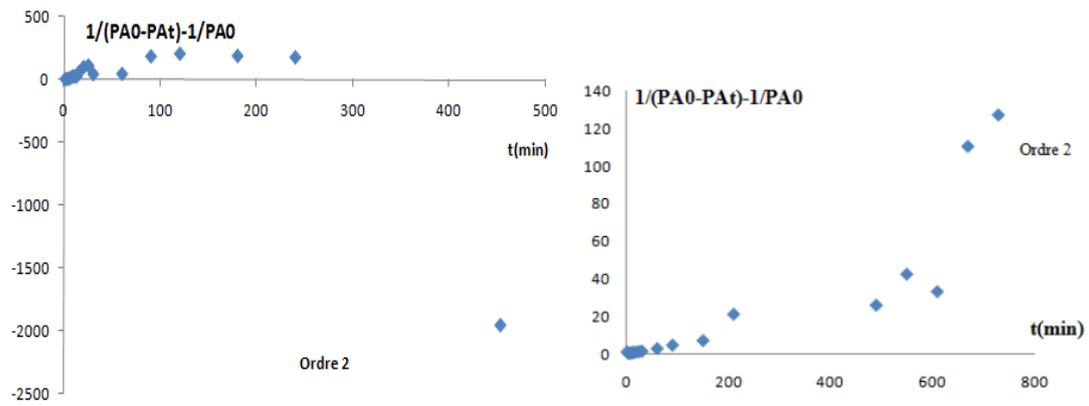


Figure III.18 : $1/(PA0- PA_t) -1/ PA_0$ en fonction du temps (ECH6 droite et ECH7gauche).

La libération de l'acide niflumique ne subit aucun ordre cinétique classique (0,1 et 2) pour les deux formulations. Par contre, en traçant le pourcentage du principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps, on obtient une nette linéarité des points expérimentaux, essentiellement aux temps courts de la libération.

On donne ci-après, les courbes obtenues pour les formes (**ECH6 et ECH7**)

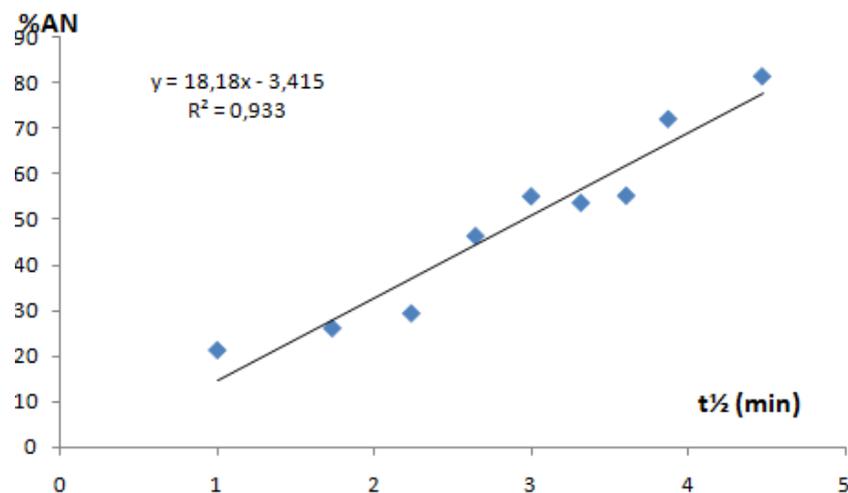


Figure III.19 : % AN libéré en fonction de la racine du temps (ECH6).

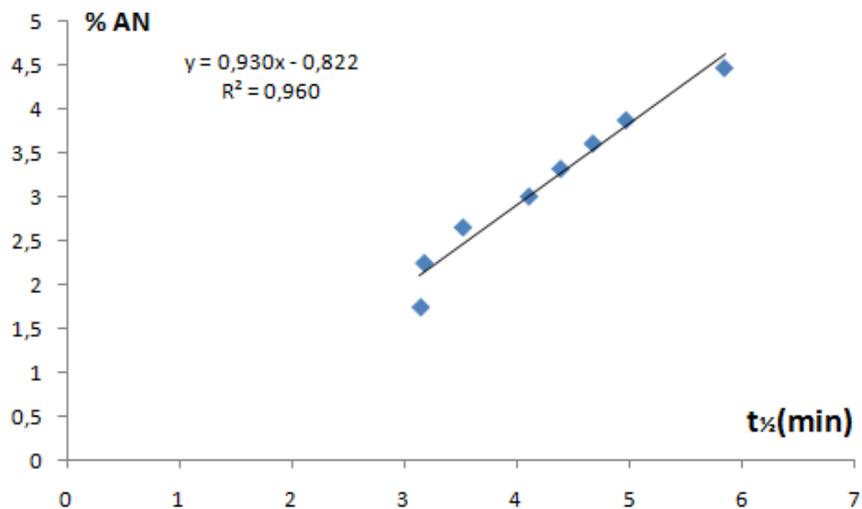


Figure III.20 : % AN libéré en fonction de la racine du temps (ECH7).

D'après la libération du pourcentage d'AN dans le milieu d'étude (pH=1.2/éthanol) en fonction de la racine du temps on trouve une linéarité des points expérimentaux de la matière transférée cela exprime que la cinétique est régie par la diffusion fickienne.

La détermination des constantes de diffusion au temps courts et au temps long peut être calculées utilisant les lois de Fick, pour les calculées on doit d'abord déterminer la masse m_{∞} .

I.7.2. Calcul de m_{∞}

Les valeurs de m_{∞} sont obtenues en traçant les graphes $\ln(mt/m_i) = f(1/t)$. Quand t tend vers l'infini, $1/t$ tend vers 0, l'ordonnée à l'origine représente alors $\ln(mt/m_i)$, connaissant m_i , la masse initiale, on peut facilement calculer m_{∞} . Ce calcul a été repris pour les deux formulations étudiées. _

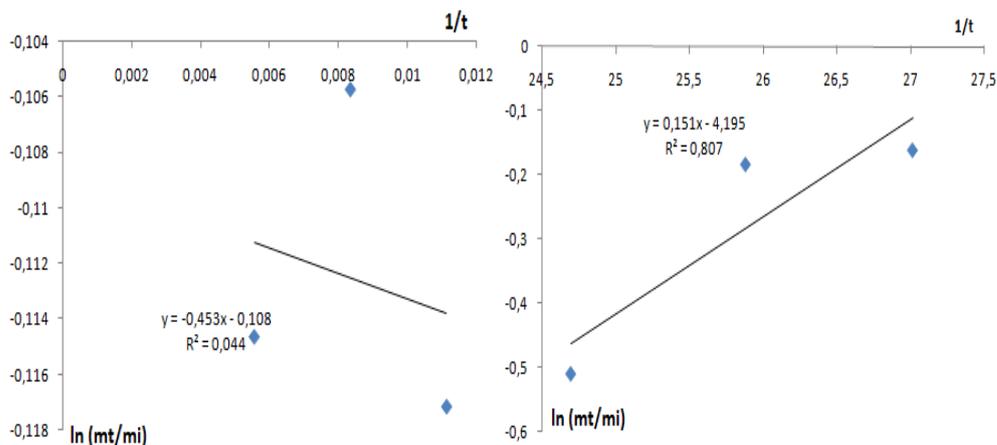


Figure III.21 : $\ln(mt/m_i)$ en fonction de $1/t$ d'AN libéré des deux formes (ECH6 droite et ECH7gauche)

On donne à titre exemple la détermination de m_∞ pour la formulation **ECH6** dans le milieu (pH=1.2/Ethanol).

$m_i = 0,043g$

Par extrapolation si $1/t \rightarrow 0$ veut dire : $t = \infty$

$$1/t \rightarrow 0 ; \ln (m_\infty / m_i) = -x \quad (x = -0,1087)$$

$$\ln (m_\infty / m_i) = \exp (-x)$$

$m_\infty = 0,038$

Dans le tableau suivant, on classe les m_∞ calculées pour les deux formulations :

Tableau III.5 : la classification de m_∞ de (ECH6, ECH7)

Formulation	m_∞ (g)
ECH6	0.038
ECH7	0.000675

I.7.3. Calcul des diffusivités

❖ **Aux temps courts de la réaction :** La diffusivité est obtenue aux temps courts par l'équation suivante : $D_{tc} = \frac{\pi}{36} R^2 (tg \alpha)^2 \dots \dots \dots (7)$

Où : **tg α** représente la pente de la droite de $[m_t / m_\infty] = f (t^{1/2})$.

R : diamètre moyen en nombre des microsphères.

On trace $[m_t / m_\infty]$ en fonction de la racine du temps, On donne les courbes ci-dessous des deux formulations (**ECH6, ECH7**).

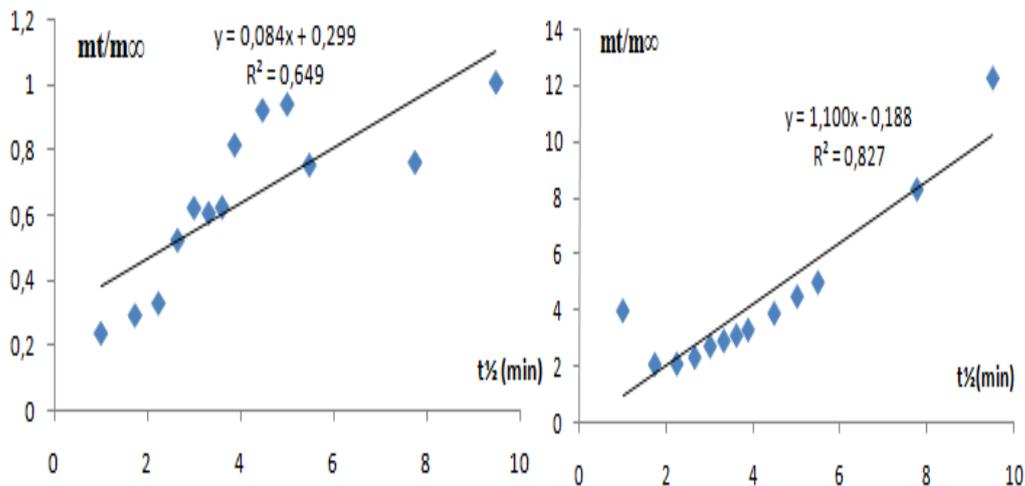


Figure III.22: m_t/m_∞ en fonction de la racine du temps de (ECH6 droite et ECH7 gauche).

Dans le tableau suivant, on donne la diffusivité calculées pour nos formulations :

Tableau III.6 : La diffusivité au temps court pour les deux formulations (ECH6, ECH7).

Formulation	D _{tc} (cm ² . s ⁻¹)
ECH6	0,923
ECH7	0,017

❖ **Aux temps longs de la réaction :** La diffusivité est obtenue aux temps long par l'équation :

$$D_{tl} = - p(R/\pi)^2 \dots\dots\dots(8)$$

P : est la pente de la droite Ln [1-(m_t/m_∞)] en fonction de la racine de t.

On trace Ln [1-(m_t/m_∞)] en fonction de la racine de temps, On donne les courbes ci-dessous des deux formulations (ECH6, ECH7).

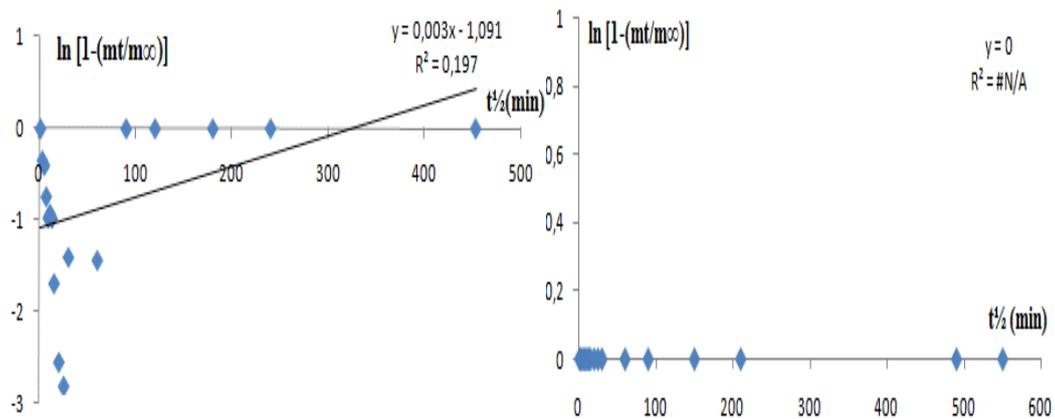


Figure III.21 : ln [1-(m_t/m_∞)] en fonction du temps pour (ECH6, ECH7).

D'après ces deux courbes, on n'a pas arrivé à déterminer les coefficients de diffusion au temps long.

1.7.4. Modélisation des cinétiques selon l'équation d'Higuchi

La modélisation des cinétiques de relargage d'AN dans les deux formulations selon l'équation d'Higuchi sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau III.7 : Modélisation des cinétiques selon l'équation d'Higuchi.

Code	L'équation d'Higuchi Q _t =k _H t ^{1/2} +c	K _H (cm ² . s ⁻¹)	R ²
ECH6	18,18t ^{1/2} -3,415	18,18	0,93
ECH7	0,93t ^{1/2} -0,822	0,93	0,96

Les valeurs des constantes de libération d'Higuchi pour les formes **ECH6** et **ECH7** confirme que l'étude de la cinétique de libération AN dans le milieu (pH=1.2/Ethanol) est réalisé par la diffusion fickienne.

I.8.Observation par microscope optique des microsphères après la libération

Les images enregistrées par le microscope optique de la formulation **ECH7** après la libération donnent des microsphères déformées de morphologie rétrécies dû à l'absence de l'agent actif qui été libéré dans le milieu d'étude. On remarque aussi que la rétrécie est déférente dans une particule à une autre cela est dû principalement à la dispersion variante de principe actif dans chaque microparticule.

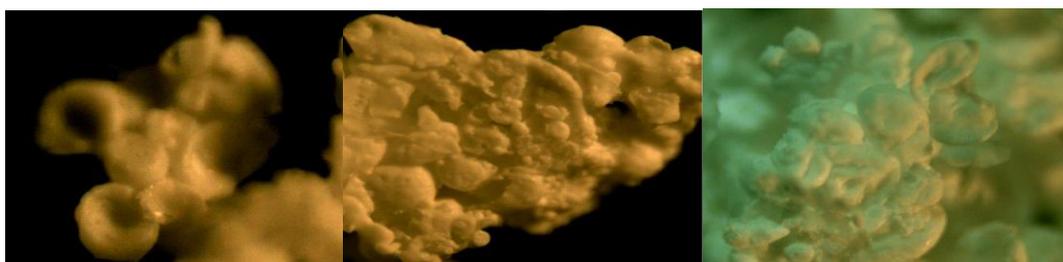


Figure III.22 : les microsphères ECH7 après la libération..

I.8.1. Résultats des tests biologiques

Lors de cette étude nous avons testés le pouvoir antibactérien de notre produit par la méthode de diffusion en milieu solide sur plusieurs souches bactériennes.

Les résultats de l'évaluation antibactérienne des produits (ECH6 et ECH7) sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.8 : les résultats des souches microbiennes testées

Produit	Bactéries	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
ECH6	Escherichia coli	12,82
	Bacillus subtilis	34,5
	Staphylococcus aureus	12,83
	Pseudomonas aeruginosa	12,35
ECH7	Escherichia coli	9,42
	Bacillus subtilis	32,16
	Staphylococcus aureus	14,16
	Pseudomonas aeruginosa	12,56

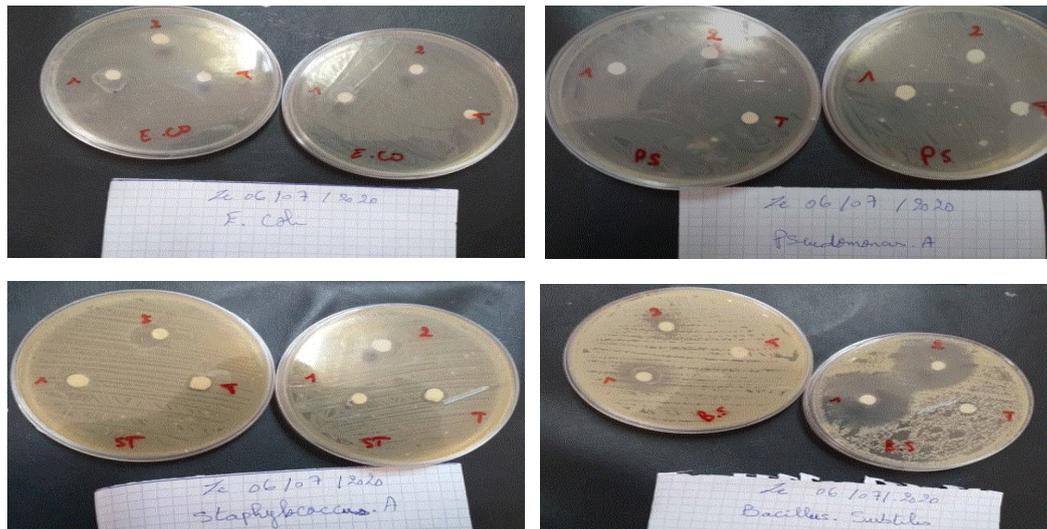


Figure III.25: les résultats des souches microbiennes testées

D'après ces résultats on arrive à observer que l'ECH6 et l'ECH7 manifestent une activité significative vis-à-vis les quatre bactéries, la plus forte activité par l'ECH6 a été obtenue contre *Bacillus subtilis* avec une zone d'inhibition de 34,5mm de diamètre et de 12,35-12,83mm contre les 3 autres bactéries restantes, concernant l'ECH7 on observe que la plus forte activité a été obtenue contre la *Bacillus subtilis* avec 32,16mm de diamètre d'inhibition et *Staphylococcus aureus* avec un diamètre d'inhibition de 14,16mm et un diamètre de 12,56mm et 9,42mm contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* respectivement.

A la fin on conclut que nos produits ont une activité antimicrobienne et que la microencapsulation n'affecte pas cette activité.

I.9. Résultats des tests in vivo

❖ Evaluation de l'activité antiœdémateuse :

Dans la figure suivante, on trace l'évolution du diamètre de la patte œdémateuse de différents lots testés.

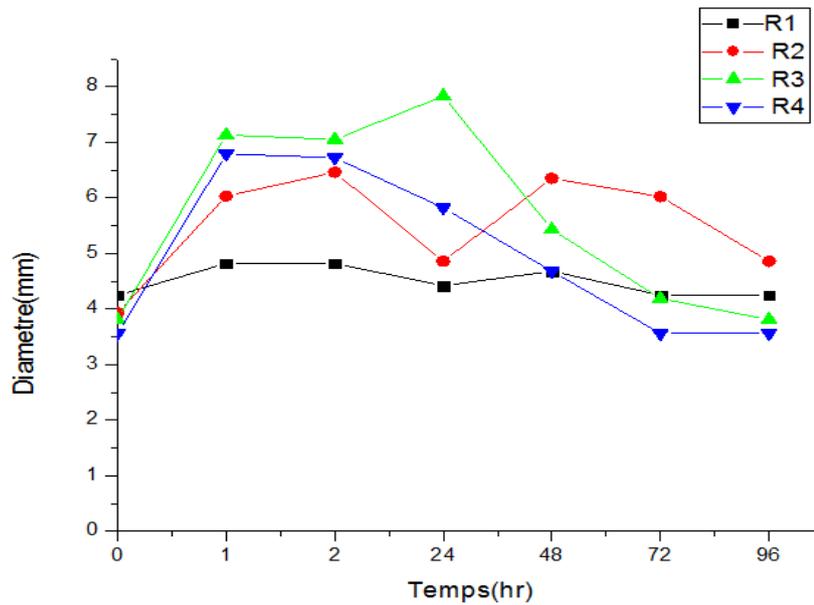


Figure III.26 : L'évolution de diamètre de la patte œdémateuse.

On note que la patte œdémateuse du témoin + (**R2**) est resté la même le long de l'expérience avec une légère diminution de diamètre, on observe aussi que ce rat ne subit aucun traitement et la diminution est dû au système immunitaire du rat. On note ainsi qu'elle n'a pas revient à sa taille normale.

Pour le lot 4 (**R4**) qui est traité par l'ECH7, on remarque que l'effet anti-inflammatoire est persistant dès la deuxième heure. Le diamètre de la patte œdémateuse commence à diminuer jusqu'à l'inhibition total de l'œdème à t=72h.

Concernant le lot 3 (**R3**) traité par l'ECH6 l'inhibition de l'œdème a été moins marquée que celle obtenue avec l'ECH7 et l'inhibition totale n'a été observée qu'à t=96h, on peut déduire que l'AN administré est moins efficace que le complexe.

Dans la durée du traitement on a observé quelques remarques sur les rats traités qui sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.9: les remarques observées pendant la durée du traitement.

Rat	Observation
R3	- 2eme jour du traitement Odeur Nauséabonde des urines. - le 3ème jour du traitement nous avons remarqué une coloration noire des sels, Hypertrophie des griffes avec une coloration rouge, perte de poids et anorexie (1-2g/30g) par jour.
R'3	-2eme jour du traitement Odeur Nauséabonde des urines
R4	-2eme jour du traitement Odeur Nauséabonde des urines
R'4	-2eme jour du traitement Odeur Nauséabonde des urines

Tableau III.10 : Les remarques observés lors d'autopsie

Rat	Observation
R1 (témoin -)	(RAS)
R2(témoin +)	(RAS)
R3 (traité par ECH6)	Ulcère gastrique sévère, hypertrophie rénale, hypertrophie de la rate, Caecum ulcéré, foie de couleur claire et hypertrophie.
R3' (traité par ECH6)	Ulcère gastrique , Caecum ulcéré
R4 (traité par ECH7)	Tous les organes de couleur rouge ainsi que des hémorragies diffuses.
R4' (traité par le ECH7)	Un petit kyste au niveau de l'estomac

RAS : Rien à signaler

✚ **Les remarques observées durant le traitement et lors de l'autopsie :**

❖ **Lot traité par l'ECH6 :**

Système gastro-intestinal : Chez le rat **R3**, l'autopsie a révélé un ulcère gastrique sévère ainsi que des ulcérations au niveau intestinale ce qui explique la

présence d'une hémorragie au niveau de l'appareil digestif justifiée par la coloration noire des sels, la perte du poids et l'anorexie observés chez l'animal. Concernant le **R'3**, l'autopsie a révélé un ulcère au niveau gastrique et caecal sans aucune remarque durant le traitement.

On déduit que cette ulcération est un effet indésirable du médicament.

Fonction Rénale et hépatique :

Au cours de l'autopsie, nous avons noté une hypertrophie des reins, de la rate et du foie, nous avons noté également une coloration claire du foie chez le rat **R3**, cette dernière est observée au cours des dégénérescences hépatiques et rénales ce qui se traduit cliniquement par des insuffisances hépatiques et rénales. Ce trouble est dû à un surdosage du médicament.

L'absence de ses lésions chez l'autre rat du même lot (**R'3**) peut s'expliquer par la quantité de médicament prise par chaque rat qui a pu être diminué. L'administration du médicament à l'animal n'a été pas précise (difficulté d'administration de médicament par voie orale). Donc la dose administré (50mg/kg) n'est pas une dose convenable.

❖ Lot traité par ECH7 :

Système gastro-intestinal : Pour le rat **R4**, aucune remarque n'a été observée lors de l'autopsie ou durant le traitement par contre pour le rat **R'4** on a trouvé un petit kyste au niveau de l'estomac dû à une malformation congénitale ou une autre cause inde le traitement.

Donc le médicament n'a présenté aucun effet indésirable sur l'appareil digestif malgré le fait que l'administration a été à jeun.

Fonction Rénale et hépatique : Aucune remarque n'a été observée chez les deux rats (**R4**, **R'4**). Donc, la dose de l'ECH7 administré (50 mg/kg) est une dose protectrice.

Note :

- L'odeur Nauséabonde des urines est due à une clairance rénale.
- Concernant le sang trouvé au niveau des différents organes chez le R4 et la couleur rouge de ces derniers serait due au fait que l'animal n'a pas été tué par saignée, donc le sang reste à l'intérieur et lors d'autopsie on observe le sang partout dans les vaisseaux et le capillaire. La coloration rouge des organes est due à la vasodilatation des vaisseaux et des capillaires sanguins.

Le tableau ci-dessous montre les organes touchés

Tableau III.11 : les photos prises lors de l'autopsie.

Rat	Organe	Photo
R3	Foie	
	Estomac	
	Caecum	
R3	Rein	
	Rate	
R'3	Estomac	
	Caecum	
R4	/	
R'4	Estomac	

I.10. Conclusion

A partir des résultats cinétiques et les tests in-vivo, on déduit que l'utilisation de l'inclusion de l'acide niflumique qui est un anti-inflammatoire et qui a des effets secondaire notable dans la β -cyclodextrine avant l'encapsulation permet d'avoir une libération prolongée et d'éviter ses effets secondaires qui apparaissent clairement lors de la dispersion seule de principe actif dans la matrice polymérique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

Dans ce travail, on a eu la chance d'améliorer la solubilité d'acide niflumique qui est peu soluble dans l'eau, par l'inclusion de ce dernier dans la bêta-cyclodextrine. Le complexe obtenu à partir de procédé de complexation est caractérisé par plusieurs méthodes spectroscopiques : UV-Visible, FTIR et DRX.

La préparation des microsphères a été réalisée utilisant la technique de la microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple. Pour cela l'expérimentation de plusieurs essais d'encapsulation avec l'utilisation de différentes matières d'enrobages montre que le meilleur polymère d'enrobage qui donne des microsphères sphériques et poreuses pour les deux formulations préparées (ECH6- et ECH7) est l'éthyle cellulose. Cette morphologie résultante a été confirmée par microscope optique. Les microparticules ont été caractérisées ainsi par IR, DRX et le calcul de la distribution en taille.

L'étude cinétique de la libération de la molécule active a été modélisée par les deux modèles mathématiques Fick et Higuchi. Cette modélisation montre que la diffusion est le phénomène responsable de la libération. Elle démontre aussi que la forme prolongée est prédominante. Les tests biologiques montrent que les microsphères chargées d'AN et du complexe ont une activité antimicrobienne, ce qui confirme que la microencapsulation n'a pas d'influence sur la structure ou l'activité de l'AN.

Les tests in vivo sur des rats montrent que la β -cyclodextrine a un rôle important pour minimiser les effets indésirables de cet anti-inflammatoire. Cette note a été confirmée par l'autopsie faite à la fin de l'expérience.

Ce travail fourni reste une base afin d'améliorer les connaissances sur quelques expériences d'encapsulation, de tests in vitro et in vivo.

Notre mémoire est le début d'un processus de recherche qui doit être complété par :

- Étude de l'effet antibactérien synergique de l'acide niflumique et d'un antibiotique en utilisant des supramolécules encapsulées.
- Préparation d'un film anti-inflammatoire à base d'acide niflumique.

Références bibliographique

- (1) : Zielenkiewicz. W., Terekhova. I. V, Koźbiał.M, Wszelaka-Rylik. M., & Kumeev. R. S. Complexation of niflumic acid with native and hydroxypropylate d'α- and β-cyclodextrins in aqueous solution. *Journal of Physical Organic Chemistry*, (2008), 21(10), 859–866.
- (2) : Assas. N, Elaboration et caractérisation de microparticules chargées de principe actif thérapeutiques par encapsulation. Optimisation et modélisation des transferts de matière. Thèse Doctorat, spécialité « Génie des procédés pharmaceutique », Université Ferhat Abbas Sétif, Novembre 2019.
- (3) : Code De Santé Publique, Article Num°1.5111-1.
- (4) : Pr. Dharancy. S, la libération modifiée de principes actifs, Développement de deux approches, Thèse de Doctorat Spécialité « Pharmacie en sciences physico-chimiques et Ingénierie appliquée à la santé », Université de LILLE 2 – Droit et Santé, Ecole Doctorale – BIologie Santé, Janvier 2015.
- (5) : Le Hir.A, Chaumeil. J-C, Brossard.D, « ABREGES de pharmacie, Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », 9e édition. Paris : Masson, 2009, 4.
- (6) : Principes actifs et excipients « Cours complet de Pharmacologie UE8, option obligatoire pour présenter médecine en PACES », Université de Strasbourg, Matière UE8 ME Pharmacologie, 2015-2016, 1-26.
- (7) : Site de Collège National de Pharmacologie Médicale.
- (8) : Dr Resplandy. F, Le devenir du médicament dans l'organisme, journal Doctissimo ,2015.
- (9) : Darnis.D, Les médicaments à libération modifiée, *Le Moniteur des Pharmacies*, Mares 2016, n° 3119.
- (10) : KHABER.A.M., « Développement Pharmaceutique De Formes à Libération Prolongée De Tramadol à Base De Matrice Hydrophile : Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar », Thèse MAGISTER de l'Université FERHAT ABBAS-SÉTIF, Faculté De Technologie, Mai 2011.
- (11) : GRENOUILLEAU.V, « Modification Galénique Des Formes Orales Seches Amélioration Des Pratiques En Geriatrie », Thèse Doctorat De l'Université Bordeaux 2, Juin 2014.
- (12) : SOLTANIE. k, « Développement De Nouveaux Systèmes à Base De Polymères Biodégradables Pour La Libération Prolongée D'anti-inflammatoires : Cas De L'amidon Et De L'acide Niflumique », Thèse MAGISTER de l'Université FERHAT ABBAS-SÉTIF, Faculté De Technologie, juillet 2011.

Références bibliographique

- (13) : Pharmacopée Européenne, Formes Pharmaceutiques, Conseil De L'Europe, 9ème Edition, Strasbourg, France, 2017, 919.
- (14): Li S., Purdy W. C., Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry. Chemical Reviews, 1992, 92(6), 1457-1470.
- (15): Connors K. A., the Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution, Chemical Reviews, 1997, 97(5), 1325-1358.
- (16): Saenger W., Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry, Angewandte Chemie International, 1980, 19(5), 344-362.
- (17): Brown.G. R, The Physicochemical Characterization of Cyclodextrin Inclusion Compounds with Non-Steroidal University of Cape Town Anti-inflammatory Drugs, South Africa ,1997.
- (18) : Patrigeon J., « Elaboration de ligands bidentées supramoléculaires par auto assemblage de cyclodextrines modifiées et de phosphines hydrosolubles - application à la catalyse en milieu aqueux », Thèse de L'Université D'ARTOIS, Faculté Des Sciences Jean Perrin, Juillet 2010.
- (19): Szejtli, J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. Chemical Reviews, 1998, 98(5), 1743-1754.
- (20) : Benslama.A, Cyclodextrines, Thèse d'Université Mohamed Khidera-Biskra, Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie, 2015.
- (21) : Abdelmalek.I, Mesli.A, Boudouaia.N, Chafi.N et Simonneaux.G, Mediterranean Journal of Chemistry, 2011, 2, 88-97.
- (22) : vandaamme. T, Poncelet.D, Paternault.P. S, « Microencapsulation », Edition : Tec & Doc, Lavoisier
- (23): Jyothi. NVN, Prasanna, PM. Sakarkar, SN. Prabha, KS. Ramaiah, PS et Srawan. GY, Techniques de microencapsulation, facteurs influençant l'efficacité de l'encapsulation. Journal of Microencapsulation, 2010, 27 (3), 187–197.
- (24): Paños.I.A. I, Peniche.C, Heras.A, Acosta.N, Chitosan Spray-Dried Micro particles for Controlled Delivery of Venlafaxine Hydrochloride, Journal Molecules, 2017, 22(1980),1-13.
- (25) : Richard J, Benoît J-P, Journal of Microencapsulation, 2000 ; 2 ; 201-210.
- (26) : Li Ming., Microencapsulation par évaporation de solvant, Thèse de l'université de Nantes, Faculté des sciences et des techniques, 2009
- (27): Wang J, Schwendeman SP, journal of pharmaceutical sciences, Mechanisms of Solvent Evaporation Encapsulation Processes: Prediction of Solvent Evaporation Rate, October 1999, 88(10), 1090-1099

Références bibliographique

- (28) : Charifi.N, Elaboration de systèmes à libération contrôlée à base d'acide Niflumique et d'éthylcellulose par le procédé de microencapsulation, Thèse Master spécialité « Génie des Procédés Pharmaceutiques », Université Ferhat Abass Sétif-1, juin2014.
- (29) : Poubelle.P. E, Borgeat.P, Perspectives thérapeutiques de l'inflammation, médecine/sciences, 2000, 16 (917), 23.
- (30) : C. Gaubert, Inflammation : définition, causes, traitements, journal science et avenir, 2018.
- (31) : Della-Valle. A, Quels sont les signes d'une inflammation, journal femmes santé,2019.
- (32) : Faure. S, Anti-inflammatoires stéroïdiens, Actualités Pharmaceutiques,2009, 48(487), 51-56.
- (33): Hörl. W. H. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the kidney, pharmaceutiques, 2010, 3(7), 2291-2321.
- (34) : Pillon. F. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, Actualités Pharmaceutiques, 2014, ,53(334), 43-46.
- (35) : Thiéfin G. Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. Gastroentérologie Clin Biol. 2003 ;27(5) ,498-510.
- (36) : COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens,2010.
- (37) : Osafo. N. Agyare, C. Obiri. D. D, Antwi. A. O, Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.2017,6-15.
- (38) : Hermans.C, Bénéfices, risques et indications des anti-inflammatoires COX-2 sélectifs revisités : focus sur le Célécoxib, Actualités thérapeutiques AINS COX-2 sélectifs Louvain Med ,2017, 136 (5), 302-309.
- (39) : Tréchet, P., &Jouzeau, J.-Y. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. Revue Française d'Allergologie,2014, 54(3), 212-217.
- (40): Ziltener. J.-L., Leal. S., & Fournier. P.-E. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: An update. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine,2010, 53(4), 278-288.
- (41) : Kabamba, A. T., Shamashanga, L. K., Mulubwa, J.-J., Kasongo, C. B., Longanga, A. O., &Lukumwena, Z. K. Prévalence de l'utilisation des anti-

Références bibliographique

inflammatoires non stéroïdiens chez les femmes enceintes à Lubumbashi (République Démocratique du Congo). Pan African Medical Journal, 2014,18.

(42) : Peter- Wirtha .H, Hürlimann. R, Flückigera. T, Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2 : principaux effets indésirables, CURRICULUM Forum Med Suisse 2006 ;6 ;282–290.

(43) : Base Claude Bernard (La Base de données électronique française sur les Médicaments et les produits de santé).

(44): notice de laboratoire UPSA

(45): Petrovic.G.M, Stojanovic.G. S, Radulovic.N. Encapsulation of Cinnamon Oil in β -cyclodextrin, Journal of Medicinal Plants Research,2010,4(14),1382-1390.

(46) : FADEL.F.Z., Eude Théorique de l'Effet des Méthylxanthines sur le Système Nerveux Central, Mémoire de Magister Spécialité « Biochimie », Université des Sciences et de la Technologie d'Oran « Mohamed Boudiaf », Faculté des Sciences de la Nature et Vie, 2014.

(47) : TAIB. N., Contribution Théorique des Bastadines : Molécules D'intérêt Biologique, Mémoire de Magister Spécialité « Biochimie », Université des Sciences et de la Technologie d'Oran « Mohamed Boudiaf », Faculté des Sciences de la Nature et Vie,2016.

(48): Kaczmariski.K, Bellot.J. Ch, Effect of Particle-Size Distribution and Particle Porosity Changes On Mass-Transfer Kinetics, Journal ACTA Chromatographica,2003,13,22-37.

(49): Zielenkiewicz, W, Terekhova, I. V, Koźbiał, M, Wszelaka-Rylik, M, & Kumeev, R. S. Complexation of niflumic acid with native and hydroxypropylate α - and β -cyclodextrins in aqueous solution. Journal of Physical Organic Chemistry,2008, 21(10), 859–866.

Annexe

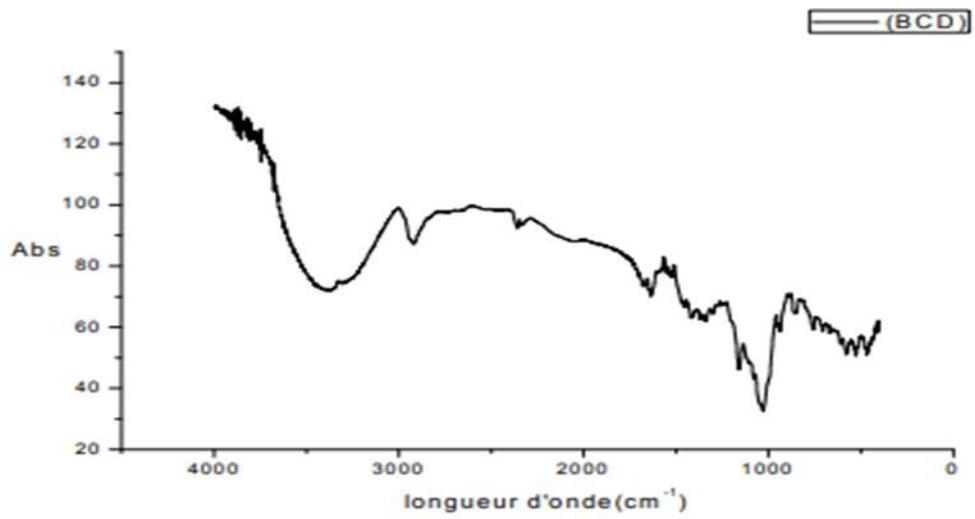
Tableau: Résultat granulométrique d'ECH6

Classe	Centre de classe	Effectif n_i		Fréquence en nombre		Fréquence en Surface		Fréquence en Masse	
	d_i	%	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0-200	100	208	20800	41.6	2080000	3.33119795	208000000	0.6481770022	2.10^{10}
200-400	300	145	43500	29	13050000	20.90006406	3915000000	12,20006232	$1.71.10^{12}$
400-600	500	103	51500	20.6	25750000	41.23959001	$1.29.10^{10}$	40,12153319	$6.44.10^{12}$
600-800	700	44	30800	8.8	21560000	34.52914798	$1.51.10^{10}$	47.03022749	$1.06.10^{13}$
Somme	1600	500	146600	100	62440000	100	$3,21.10^{10}$	100	$1.82.10^{13}$

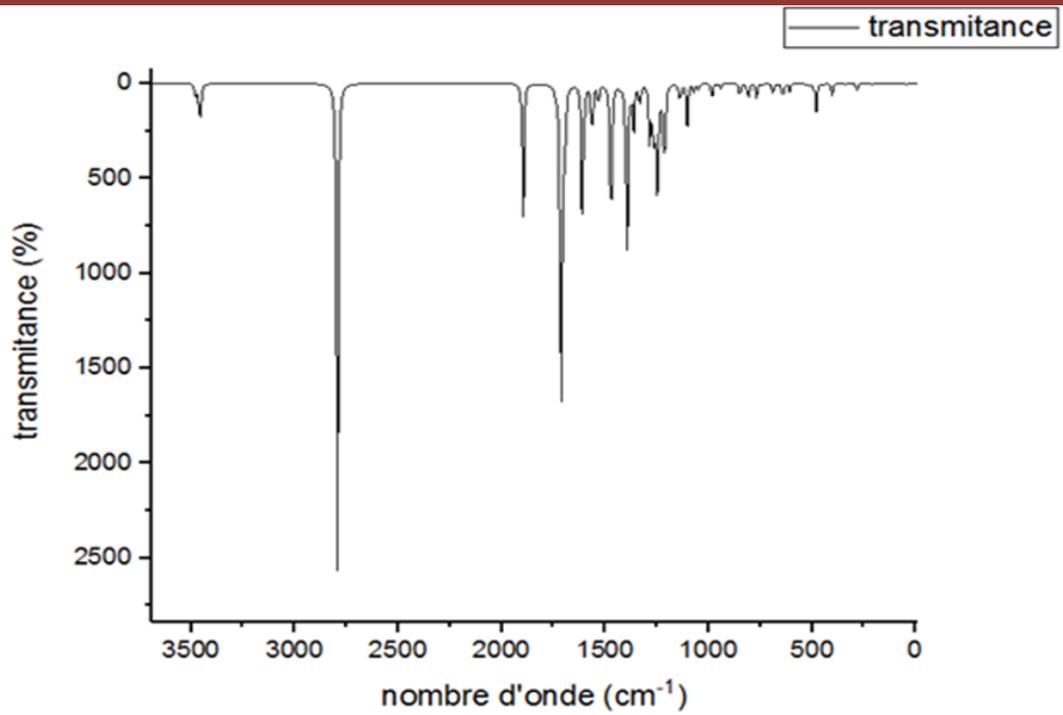
Tableau : Résultat granulométrique d'ECH7

Classe	Centre de classe	Effectif n_i		Fréquence en nombre		Fréquence en Surface		Fréquence en Masse	
	d_i	%	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0-200	100	168	16800	33.6	1680000	2.540834846	16800000	0.4921778872	$1.68.10^{10}$
200-400	300	197	59100	39.4	17730000	26.81488203	53100000	15,58270346	$1.6.10^{12}$
400-600	500	81	40500	16.2	20250000	30.62611343	$1.01.10^{10}$	29,66250659	$5.06.10^{12}$
600-800	700	54	37800	10.8	26460000	40.01814882	$1.085.10^{10}$	54,26261206	$1.3.10^{13}$
Somme	1600	500	154200	100	66120000	100	$3,41.10^{10}$	100	$1.96.10^{13}$

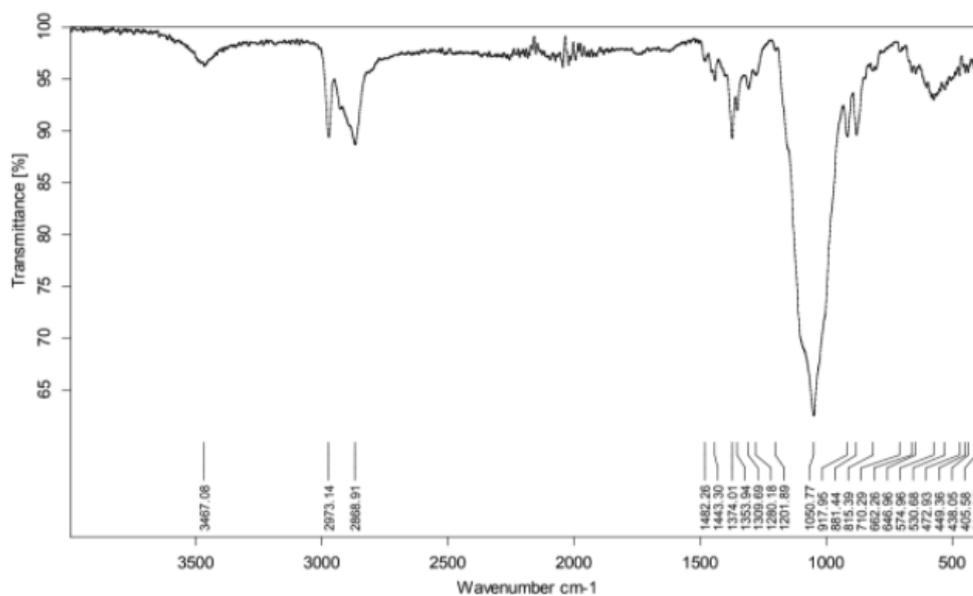
Spectre IR de la β -CD.



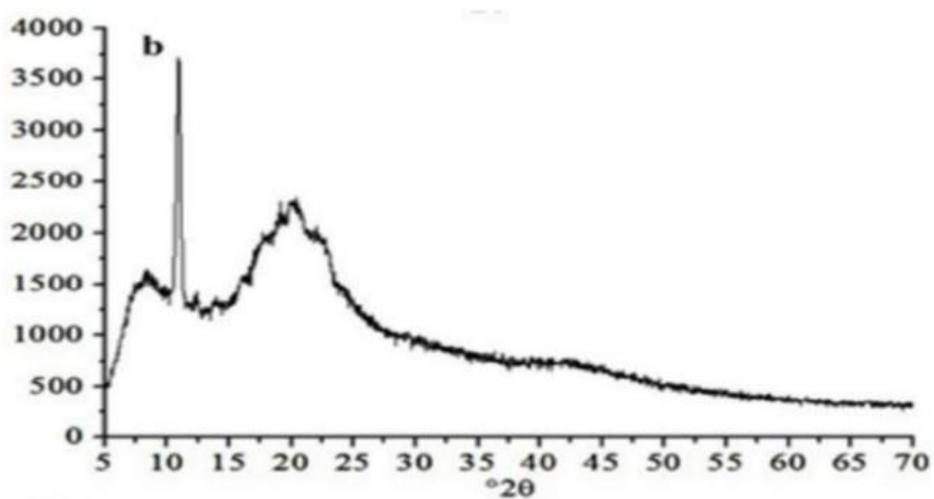
Spectre IR de l'acide niflumique



Spectre IR de l'éthylcellulose



Spectre DRX de l'éthylcellulose



Préparation et caractérisation de nouvelles formes galéniques à base d'acide niflumique et la β -cyclodextrine) Etude in-vitro et in-vivo.

ملخص

في إطار عملنا، قمنا بتركيب كريات مجهرية تحمل حمض النفلوميك لوحده وتم تحضير مركب يشمل حمض النفلوميك ممزوج ببينا سيكلو ديكسترين على شكل كريات مجهرية باستخدام تقنية الكبسلة الدقيقة عن طريق تبخر المذيبات. الأشعة كانت التحليلات والتقنيات المستخدمة لوصف وتمييز هذه الكريات المجهرية المصنعة: رؤية بواسطة المجهر البصري تحت الحمراء والأشعة السينية. قد قمنا أيضا باختبارات معملية وذلك عن طريق اجراء دراسة لحركة حمض النفلوميك لكلتا النوعين من التركيبات المنتجة اما في وسط متكون من (مع الايثانول pH=1.2) الاختبارات البيولوجية فقد اظهرت ان هذا الاخير له نشاط مضاد للبكتيريا وكانت النتيجة ان الاطلاق لهذا الحمض تحكمه ظاهرة الانتشار. كما اكدت الاختبارات التي اجريت على فئران ويستار ان التركيبات المحضرة لها نشاط مضاد للالتهابات خاص يختلف هذا النشاط على حسب تركيبة كل صيغة

Résumé

Dans le cadre de notre travail, des microparticules chargées d'acide niflumique seul et complexé dans la β -cyclodextrine ont été préparées en utilisant la technique de la microencapsulation par évaporation de solvant. Ces microsphères ont été caractérisées par plusieurs techniques : microscope optique, FTIR, et DRX.

Des tests in vitro de libération de l'acide niflumique dans un milieu reconstitué (pH=1,2 et éthanol) à partir des microparticules préparées ont montré que la libération est régie par le phénomène de diffusion et des tests biologiques qui ont été fait sur plusieurs souches bactériennes ont montré que l'acide niflumique a une activité antibactérienne

Des tests sur des rats Wistar ont confirmé l'activité antiinflammatoire de nos formes galéniques préparées selon la composition de chaque formulation.

Abstract

In our study, microparticles loaded with niflumic acid alone and complexed in β -cyclodextrin were prepared using microencapsulation by solvent evaporation technique. These microspheres have been characterized by several techniques: optical microscopy, FTIR, and DRX. Additionally, in vitro release tests in reconstituted environment (pH = 1.2 and ethanol) from the prepared microparticles have shown that the release is governed by diffusion phenomenon, and the biological tests which have been carried out on several bacterial strains have also shown that niflumic acid has an antibacterial activity. Moreover, the tests on Wistar rats confirmed, according to the composition of each formulation, the anti-inflammatory activity of our prepared drug according to the composition of each formulation.

Mots clés

L'acide niflumique, Complexe, La microencapsulation, Libération Prolongée, les lois de Fick.