

*République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Ibn Khaldoun – TIARET*



*Faculté des Sciences de la Matière  
Département de chimie*

## **Mémoire**

*Présenté par :*

*Melle Sediri Khaldia  
Melle Derriche Hanane*

*Pour obtenir le diplôme de  
Master*

**Filière : Chimie**  
**Spécialité: chimie des polymères**

**Sujet :**

***Synthèse et caractérisations des microsphères à  
matrice d'Ethyle cellulose, Triacétate de cellulose  
et libération de principe actif***

**Soutenu le : 31 mai 2016**

**Devant le jury:**

- |                     |     |            |
|---------------------|-----|------------|
| • Mme S.SOUALMI     | MCA | Présidente |
| • Mr A.DAHO         | MAA | Examineur  |
| • Mr M. BADAOU      | MAA | Examineur  |
| • Mme I.ABEDELMALEK | MAA | Invitée    |
| • Mlle L.BENNABI    | MAA | Encadreur  |

**Année universitaire : 2015-2016**

# Dédicace

*A la mémoire de mes chers défunts parents*

*A mes chers sœurs « Kheira, Sara, Halima, Samia »,  
qui ont su me donner les ailes nécessaires.*

*Pour réussir mon envol dans la vie.*

*En remerciement de ce beau geste,  
ce mémoire leur est dédié.*

*A mon frère « Lakhdar ».*

*A mon cher tonton « Ahmed ».*

*A tous mes chers neveux*

*A mon futur époux,*

*Un homme d'exception,*

*Pour son aide morale, ses conseils sur la vie,*

*sa disponibilité, son écoute et sa patience.*

*A mes amies : Wiam, Meriem, Hanane, Fatima, Nawal, Hassiba, Amira....*

*pour leur présence et leur disponibilité.*

*A tous qui sont chers pour moi,*

*Merci d'être présentes à mes côtés et de croire en moi...*

*La fierté que j'ai vue dans vos yeux, ça n'a pas de prix.*

*« M<sup>lle</sup> Sediri Khaldia »*



## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à celle qui m'a donné la vie, symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère «Elhadja Gheziel Derriche»*

*A mon école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger, à mon père « Elhadje Mohamed »*

*Que dieu les gardes et les protège.*

*A mes frères et mes sœurs :*

*AEK , DJEMAA, DJILLALI, HABIB,AMINA, BAKHTA et DJELLOUL*

*Ames belles-sœurs*

*DAWDIA, BAKHTA, HALIMA et WIAM*

*A mes chers neveux*

*MOHAMED, FOUADE, TOUFIK, FAISSAL  
ASMA, FADWA, KHADIDJA, SARA, CHAIMAA,  
RANYA, HIBA, SIHAM, DJIHAD, IKRAM, ASIA,*

*Et FATIMA-Z,*

*Ames amies*

*NAWAL, KHALDIA, WIAM, MERIEM,FATIMA,  
NAIMA, KHAIRA, HASSIBA,AMOUNA, AMEL, IMEN*

*A tous qui sont chers pour moi*

**H**



# **Remerciements**

*Nous remercions Dieu, le tout puissant qui nous donné le courage, la force, la santé et la patience pour réaliser ce mémoire.*

*Les différentes étapes de ce travail à réalisé au laboratoire de Chimie de la Faculté des Sciences de la Matière à l'Université d'**IBN KHALDOUN** à Wilaya de Tiaret.*

*Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à **Mlle.L.BENNABI MAA** à **UNIV.TIARET**et pour la confiance qu'elle a placé en nous en proposant ce thème de recherche pour nous avoir suivie durant toute période de notre expérimentation, pour ses encouragements et ses précieux conseils.*

*Nous avons l'honneur de soumettre ce mémoire au jugement d'une assemblée remarquable, nous remercions **Mme S. SOUALMI MCA** a **UNIV.TIARET** pour l'avoir présidé de même, nous voudrions exprimer notre gratitude à **Mr A.DAHO MAA** à **UNIV.TIARET** **Mr. BADAOUI MAA**, à **UNIV.TIARET** pour avoir accepté de faire partie de notre jury au tant qu'examineurs.*

*Nous remercions également **Mme I.ABD ELMALEK MAA** à **UNIV.TIARET** et **Mme T. BOUMETHRED**, **Mlle M.HENNI**, **Mr H.CHADLI**, le professeur **Mr CHAIB**...et tous les professeurs qui ont contribué à notre formation et n'ont ménagé aucun effort pour nous encourager à aller toujours plus loins.*

*Nos vifs remerciements vont directement au Chef de département **MR JAKHDANE KHALED MAA** à **UNIV.TIARET** et l'adjoint du département **Mr AMARI**, **MAA** à **UNIV.TIARET**, pour les caractérisations et leurs aides considérables pour la bonne marche de notre recherche*

*Nos vifs remerciements à l'ensemble du personnel de laboratoire surtout : **Mlle SOUMIA**, **Mr HADIDI**, **Mr LARBI**, **Mme FATIHA** pour leur disponibilité et leur soutien durant toute la période de notre expérimentation.*

*Nous tenons aussi à adresser notre profonde gratitude à **Pr HAWZI**, **Pr BELARBI**, à **Dr MOUMENE** de nous avoir caractériser nos produits, au sein de leur laboratoire de recherche, afin de valoriser notre modeste recherche,*

*Enfin, nous ne pouvons terminer sans remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont permis de mener à bien ce travail qu'ils soient assurés de nos profonde amitiés.*

*Bref, un grand Merci à tous*

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>1</b>
Référence bibliographiques .....	3

### **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

#### **CHAPITRE 1 : La cellulose et ces dérivés**

<b>I-1- La cellulose.....</b>	<b>6</b>
I-1-1-Généralité .....	6
I-1-2-Structure.....	7
I-1-3-Caractéristiques physico-chimique de la cellulose.....	8
I-1-3-1- les liaisons hydrogène .....	9
I-1-4-Propriétés .....	10
I-1-5-Principaux dérivés .....	10
<b>I-2-Acétate de cellulose.....</b>	<b>11</b>
I-2-1-Généralité.....	11
I-2-2-Elaboration et composition chimique.....	12
I.2.3. Les applications de l'acétate de cellulose .....	14
Référence bibliographiques .....	15

#### **CHAPITRE II : La microencapsulation**

<b>II.1. Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>II.2. Caractéristiques générales des microparticules.....</b>	<b>17</b>
II.2.1. Structure et taille .....	17
II.2.1.a. Les systèmes réservoirs (microcapsules).....	18
II.2.1.b. Les systèmes matriciels (microsphères) .....	18
<b>II.3.Le but de l'encapsulation .....</b>	<b>18</b>
<b>II.4. Les différents procédés de microencapsulation.....</b>	<b>19</b>
II.4.1. Procédés physico-chimiques.....	19

II. 4.1. a. Technique de coacervation .....	19
II. 4. 1. b. Technique par fusion à chaud du polymère .....	20
II.4. 1. c. Technique par évaporation ou extraction du solvant organique .....	21
II. 4.2. Procédés chimiques .....	23
II.4. 2. a. Encapsulation par polymérisation interfaciale .....	23
II.4. 3. Procédés mécaniques.....	25
II.4.3. a. Atomisation (spray- drying).....	25
II.4. 3. b. Séchage en lit fluidisé.....	25
<b>II.5. Application de la microencapsulation.....</b>	<b>26</b>
<b>II.6.Libération contrôlée .....</b>	<b>26</b>
II.6.1. Systèmes de libération contrôlée .....	26
II.6.2. Mécanisme de libération.....	27
II.6.3. Les forme à libération prolongée : les matrices.....	28
II.6.4. les forme à libération contrôlée.....	28
II.6.4.1. Système à libération contrôlée par diffusion .....	28
II.6.4.2. Système à libération contrôlée par réaction chimique .....	28
II.6.4.2.a. Le Système biodégradable .....	28
Références bibliographiques .....	30

## **PARTIE EXPERIMENTAMLE**

### **PARTIE I : Synthèse et caractérisations**

<b>I.1.Produits et Matériels utilisée .....</b>	<b>34</b>
I.1.1.Les produits.....	34
I.1.2.Matériels .....	35
I.1.3.Identification des produits .....	35
I.1.3.a. Acide ascorbique .....	35
I.1.3.b. PCL « Polycaprolactone » .....	36

I.1.3.c. La gélatine.....	37
I.1.3.d. EC « Ethyle Cellulose ».....	38
<b>I.2. Synthèse chimique de tiacétate de cellulose « CTA ».....</b>	<b>39</b>
I.2.1. Mode opératoire .....	39
I.2.2. Composition de milieu d'étude .....	40
I.2.3. La détermination de la longueur d'onde maximale par UV-Vis.....	40
I.2.4. Etalonnage de principe actif.....	40
<b>I.3. Détermination de la Concentration micellaire critique « CMC » de la tension active utilisée .....</b>	<b>41</b>
I.3.1. Calcule de tension superficielle de la Gélatine et du Tween 80 .....	41
I.3.2. Résultats.....	43
I.3.2.a. Gélatine .....	43
I.3.2.b. Tween 80.....	44
I.3.3. Interprétation des courbes.....	45
<b>I.4. Synthèse chimique des microparticules à base de CTA.....</b>	<b>45</b>
I.4.1. Mode opératoire .....	45
I.4.2. Observation par microscope optique .....	46
I.4.3. Caractérisation des microparticules obtenues .....	47
I.4.3.1. Distribution de taille .....	47
I.4.3.2. Etude de spectroscopie IR des microsphères de CTA.....	49
<b>I.5. Synthèse des microparticules a matrice différents (CTA, PCL et EC) .....</b>	<b>50</b>
<b>PARTIE II : Etude de la cinétique de libération de PA dans pH=1.2 et pH=7.4</b>	
<b>II.1. Facteurs influençant les transferts de matières .....</b>	<b>50</b>
<b>II.2. Conditions de mesures.....</b>	<b>51</b>
<b>II.3. La cinétique de libération de PA par les microsphères .....</b>	<b>52</b>
II.3.1. L'étude cinétique des microsphères à base de CTA à pH=1.2 et pH=7.4.....	54

II.3.2. La détermination du taux d'encapsulation .....	55
<b>II.4. L'étude cinétique des microparticules à base de PCL et CTA à pH=1.2 et pH=7.4</b> .....	<b>55</b>
II.4.1. Observation par microscope optique.....	55
II.4.2. La distribution de taille.....	56
II.4.2.a. Interprétation des spectres IR des microparticules CTA, PCL et microparticules PCL+CTA.....	57
II.4.3. Caractérisation par DRX des microsphères PCL et CTA .....	58
II.4.4. La courbe cinétique des microsphères à base de CTA+PCL à pH=1.2 et pH=7.4 .....	60
<b>II.5. L'étude cinétique des microsphères à base de PCL .....</b>	<b>61</b>
II.5.1. Observation par microscope optique.....	61
II.5.2. La distribution de taille.....	62
II.5.3. La courbe cinétique des microsphères à base de PCL à pH=1.2 et pH=7.4....	62
<b>II.6. L'étude cinétique des microsphères à base d'EC .....</b>	<b>63</b>
II.6.1. Observation par microscope optique.....	63
II.6.2. La distribution de taille.....	64
II.6.3. La courbe cinétique des microsphères à base d'EC à pH=1.2 et pH=7.4 .....	64
<b>II.7. L'étude cinétique des microsphères à base d'EC et CTA .....</b>	<b>66</b>
II.7.1. Observation par microscope optique.....	66
II.7.2. La distribution de taille.....	66
II.7.3. Interprétation des spectres IR des microsphères CTA, EC et EC+CTA.....	67
II.7.4. La courbe cinétique des microsphères à base d'EC+CTA à pH=1.2 et pH=7.4 .....	67
<b>II.8. Comparaison entre la cinétique des microparticules à base de PCL et PCL+CTA à pH=1.2.....</b>	<b>68</b>
<b>II.9. Comparaison entre la cinétique des microparticules à base de PCL et PCL+CTA à pH=7.4.....</b>	<b>69</b>
<b>II.10. Comparaison entre la cinétique des microparticules à base d'EC et EC+CTA à pH=1.2.....</b>	<b>70</b>

<b>II.11. Comparaison entre la cinétique des microparticules à base d'EC et EC+CTA à pH=7.4.....</b>	<b>71</b>
<b>II.12. Interprétation des résultats de la cinétique de libération de l'acide ascorbique .....</b>	<b>71</b>
<b>II.13. Conclusion.....</b>	<b>75</b>
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>77</b>
<b>ANNEXES</b>	

## LISTE DES FIGURES

### PARTIE BIBLIOGRAPHIE

#### Chapitre I

Figure 1 : Représentation de fibre de cellulose.....	7
Figure 3 : Les régions cristallines et amorphes dans les microfibrilles de Cellulose..	8
Figure 2: Représentation de la molécule de cellulose .....	9
Figure 4 : Numérotation des carbones d'une unité cellobiose.....	9
Figure 5 : Ponts hydrogènes intramoléculaires et intermoléculaires entre deux macromolécules adjacentes de cellulose. ....	10
Figure 6 : Composition chimique des acétates de cellulose .....	12
Figure 7 : Acétylation de la cellulose .....	13

#### Chapitre II

Figure 1 : Morphologie d'une microcapsule.....	17
Figure 2 : Représentation schématique de différentes formes de microcapsules.....	18
Figure 3 : Principe de l'encapsulation par coacervation.....	20
Figure 4 : Préparation des microsphères par fusion à chaud .....	21
Figure 5 : Procédé de microcapsulation par évaporation de solvant à partir d'une émulsion E/H.....	22
Figure 6 : Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interfaciale .....	24
Figure 7 : Différentes étapes de la fluidisation .....	25
Figure 8 : Schéma des différentes approches menant à la formation de systèmes de libération contrôlée.....	27

### PARTIE EXPERIMENTALE

Figure 1 : Réaction mise en jeu dans la synthèse de Triacétate de cellulose .....	39
Figure 2 : Dynamomètre dispositif de calcul de la tension superficielle.....	42
Figure 3 : La tension surface de Gélatine en fonction de la concentration.....	43
Figure 4 : La tension superficielle du Tween 80 en fonction de la concentration .....	44
Figure 5 : Le dispositif expérimental de la synthèse des microsphères .....	46

<b>Figure 6 : Les courbes de distribution en taille des m microsphères de CTA.....</b>	<b>49</b>
<b>Figure 7 : Spectre IR des microsphères à base de CTA .....</b>	<b>49</b>
<b>Figure 8 : La dispositif expérimental de la libération du PA.....</b>	<b>53</b>
<b>Figure 9 : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des microsphères de CTA.....</b>	<b>54</b>
<b>Figure 10 : Les courbes de distribution en taille des microsphères de PCL+CTA ....</b>	<b>56</b>
<b>Figure 11 : Superposition des spectres IR des MCs CTA, PCL et CTA+PCL.....</b>	<b>57</b>
<b>Figure 12 : Diffractogramme des MCs de CTA.....</b>	<b>58</b>
<b>Figure 13 : Diffractogramme des MCs de PCL.....</b>	<b>58</b>
<b>Figure 14 : Diffractogramme de l'acide ascorbique .....</b>	<b>59</b>
<b>Figure 15: Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des MCs de PCL+CTA.....</b>	<b>60</b>
<b>Figure 16 : Les courbes de distribution de PCL.....</b>	<b>62</b>
<b>Figure 17 : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des MCs de PCL .....</b>	<b>62</b>
<b>Figure 18 : Les courbes de distribution d'EC .....</b>	<b>64</b>
<b>Figure 19 : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des MCs d'EC .....</b>	<b>65</b>
<b>Figure 20 : Les courbes de distribution d'EC+CTA .....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 21 : La superposition des spectres IR des MCs CTA, EC et CTA+EC .....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 22: Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des MCs d'EC+CTA.....</b>	<b>68</b>
<b>Figure 23 : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps de PCL et PCL+CTA dans pH=1.2.....</b>	<b>69</b>
<b>Figure 24 : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps de PCL et PCL+CTA dans pH =7.4.....</b>	<b>69</b>
<b>Figure 25 : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps d'EC et EC+CTA dans pH =1.2 .....</b>	<b>70</b>
<b>Figure 26 : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps d'EC et EC+CTA dans pH =7.4 .....</b>	<b>71</b>

<b>Figure 27 : Variation du %PA de relargage par rapport au rendement d'encapsulation à pH=1.2.....</b>	<b>72</b>
<b>Figure 28 : Variation du %T par rapport au rendement d'encapsulation à pH=1.2 ..</b>	<b>73</b>
<b>Figure 29 : Variation du relargage de l'acide ascorbique dans pH=1.2 et pH=7.4 .....</b>	<b>74</b>
<b>Figure 30 : Variation du relargage d'acide ascorbique dans les différents pH.....</b>	<b>75</b>

#### **LISTE DES PHOTOS**

<b>Photo 1 : Observation des microsphères de CTA par microscope optique .....</b>	<b>47</b>
<b>Photo 2: Observation des microsphères de PCL et CTA par microscope optique .....</b>	<b>56</b>
<b>Photo 3 : Observation des microsphères de PCL par microscope optique.....</b>	<b>61</b>
<b>Photo 4: Observation des microsphères d'EC par microscope optique .....</b>	<b>63</b>
<b>Photo 5: Observation des microsphères d'EC et CTA par microscope optique .....</b>	<b>66</b>

#### **LISTE DES TABLEAUX**

#### **PARTIE BIBLIOGRAPHIE**

##### **Chapitre I**

<b>Tableau1 : Propriétés physicochimique de cellulose .....</b>	<b>6</b>
<b>Tableau 2 : Représente quelques exemples d'ester de cellulose.....</b>	<b>11</b>

#### **PARTIE EXPEREMENTALE**

<b>Tableau 1 : Propriétés physiques et chimiques de l'acide éthanoïque, acide sulfurique et l'anhydride éthanoïque .....</b>	<b>35</b>
<b>Tableau 2: Propriétés physiques et chimiques de l'acide ascorbique.....</b>	<b>36</b>

<b>Tableau 3 : Propriétés physiques et chimiques de la PCL .....</b>	<b>37</b>
<b>Tableau 4 : Propriétés physiques et chimiques de la gélatine.....</b>	<b>38</b>
<b>Tableau 5 : Représente les valeurs des <math>\lambda</math> max et <math>\epsilon</math> de l'acide ascorbique dans les différents milieux.....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau 6 : La tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration ....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 7 : La tension superficielle du Tween 80 en fonction de la concentration.....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau 8 : Représente la CMC de gélatine et du Tween 80 .....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau 9 : Diamètre moyen (<math>\mu\text{m}</math>) et la polydispersité des MCs de CTA .....</b>	<b>48</b>
<b>Tableau 10 : Les bandes caractéristiques de spectre IR des MCs de CTA .....</b>	<b>50</b>
<b>Tableau 11 : Le meilleur % de libération de PA par CTA dans le pH=1.2 et 7.4.....</b>	<b>54</b>
<b>Tableau12 : le Rendement et le taux d'encapsulation des microparticules CTA.....</b>	<b>55</b>
<b>Tableau13 : Diamètre moyen (<math>\mu\text{m}</math>) et la polydispersité des MCs de PCL+CTA.....</b>	<b>56</b>
<b>Tableau14 : Le meilleur % de PA libéré par PCL+CTA dans le pH=1.2 et 7.4.....</b>	<b>60</b>
<b>Tableau15 : Représente le rendement et le taux d'encapsulation des MCs de PCL+CTA .....</b>	<b>61</b>
<b>Tableau 16 : Diamètre moyen (<math>\mu\text{m}</math>) et la polydispersité des MCs de PCL.....</b>	<b>61</b>
<b>Tableau 17 : Représente le bon % de libération de PA par les MCs de PCL .....</b>	<b>63</b>
<b>Tableau 18 : Représente le rendement et le taux d'encapsulation des MCs de PCL ..</b>	<b>63</b>
<b>Tableau 19 : Diamètre moyen (<math>\mu\text{m}</math>) et la polydispersité des MCs d'EC.....</b>	<b>64</b>
<b>Tableau 20: Représente le bon % de libération de PA par l'EC .....</b>	<b>65</b>
<b>Tableau 21 : Représente le rendement et le taux d'encapsulation des MCs d'EC.....</b>	<b>65</b>
<b>Tableau 22 : Diamètre moyen (<math>\mu\text{m}</math>) et la polydispersité des MCs d'EC+CTA .....</b>	<b>66</b>
<b>Tableau 23 : Le bon % de libération de PA par les microparticules d'EC+CTA.....</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 24 : Le rendement et le taux d'encapsulation des MCs d'EC+CTA .....</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 25 : Comparaison des PA % entre le PCL seule et le PCL+CTA .....</b>	<b>70</b>
<b>Tableau 26: Comparaison du relargage de l'acide ascorbique dans les deux différents pH.....</b>	<b>75</b>

## Liste des abréviations

**AGU** : Anhydroglucopyranose

**R** : extrémité Réductrice

**NR** : extrémité Non-Réductrice

**DP** : Degré de Polymérisation

**DS** : Degré de Substitution

**CTA** : Triacétate de Cellulose

**EC** : Ethyle Cellulose

**PCL** : Polycaprolactone

**FT-IR**: Infra rouge a transformé de fourrier

**CMC** : Concentration Micellaire Critique

**PA** : Principe Actif

**E/H/E** : émulsion eau dans l'huile dans l'eau (émulsion double)

**H/E** : émulsion l'huile dans l'eau

**T%** : Taux d'encapsulation

**Rdt%** : Rendement

**MEB** : Microscope électronique à balayage

**DRX** : Diffraction de rayon X

**MPs** : Microparticules

**MCs** ; Microsphères

# *Introduction générale*

## Introduction générale

Depuis le début du siècle dernier le développement de la science des polymères s'est accompli grâce aux progrès de la chimie, afin de répondre aux nouveaux besoins de l'industrie dans les applications biomédicales (1).

Parmi les polymères naturels les plus intéressants pour l'industrie pharmaceutique pour l'encapsulation des substances actives : la cellulose et ses dérivés ; qui est l'un des constituants essentiels du coton. Le coton qui est une matière cellulosique pratiquement pure utilisée pour produire des polymères fibreux (2) ; tel que le triacétate de cellulose qui l'objet de notre étude, se dernier possède une structure formée d'unités monomériques. De  $\beta$ -Dglucopyranose, liées à travers des liaisons 1,4- $\beta$  glucosidiques. Les polymères sélectionnés en fonction de l'usage final (issues du bois et des végétaux) (3), les fibres de transformation (viscose), les fibres synthétiques et les mélanges peuvent recevoir certains traitements ou être associés à des compléments selon les qualités recherchées: hydrophile ou hydrophobie, perméabilité.

L'encapsulation fait référence aux technologies permettant de formuler un (ou plusieurs) actif(s) au sein de particules individualisées présentant une géométrie et des propriétés spécifiques.

La cellulose et leurs dérivés, et d'autres polymères largement utilisés comme polymères de base pour l'encapsulation de substances actives des microsphères ou des nanosphères de polymère nous citerons la polycaprolactone, l'éthyle cellulose, etc.

Pour cela beaucoup de travaux cherchent à encapsuler des substances actives comme l'acide ascorbique présente un intérêt dans le domaine cosmétique et dermatologique sous différentes formes, du fait de ses nombreuses propriétés bénéfiques en particulier, il constitue un actif de choix pour stimuler la synthèse du tissu conjonctif et notamment du collagène, renforcer les défenses du tissu cutané contre les agressions extérieures telles que les rayonnements ultraviolets et la pollution, compenser la déficience en vitamine E de la peau(2).

## Introduction générale

l'acide ascorbique est très sensible à certains paramètres de l'environnement comme la lumière, l'oxygène et l'eau. Il s'ensuit donc une dégradation rapide de cet acide formulé en présence de ces agents (2).

L'un des moyens Pour diminuer ou retarder la dégradation de l'acide ascorbique est de l'encapsuler dans des microcapsules à enveloppe polymérique en utilisant des polymères biocompatibles insolubles dans l'eau, comme le triacétate de cellulose et l'éthyle cellulose et polycaprolactone

Le compte rendu de cette recherche est présenté en deux grandes parties : la première partie c'est la partie bibliographique comprend deux chapitres :

- Le premier chapitre sera consacré à la description du polymère naturel : la cellulose, les principaux dérivés et leurs propriétés.
- Le deuxième chapitre décrit la microencapsulation, les différents procédés d'encapsulation et les applications.

La deuxième partie c'est la partie expérimentale contient deux sous parties :

- l'une concerne la synthèse des microsphères par des différents types du polymère, caractérisées par des différentes techniques d'analyses : IR.
- L'autre sous partie comporte l'étude cinétique de libération du principe actif (l'acide ascorbique)

[1] K. H. Hsieh, T. H. Young, J. C. Salamone, In Polymeric materials encyclopedia, (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1996.

[2] D.Klemm, B.Heublein, HP.Fink, A.Bohn, Angrew.Chem, Int.Edit, 44,3358, 2005.

[3] E. Fredon, Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier de Toulouse, pp173, 2001.

*PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE*

*chapitre I:*  
*La cellulose et ces dérivés*

# Chapitre I

## I-1-La cellulose :

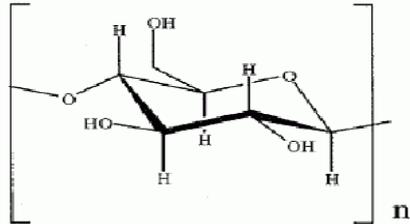
### I-1-1-Généralité :

La cellulose est le polymère d'origine naturelle le plus abondant sur terre. Cette macromolécule est produite essentiellement par le processus biochimique de photosynthèse. Sa production annuelle est estimée entre  $10^{11}$  et  $10^{12}$  tonnes [1]

Les macromolécules de cellulose associées forment des microfibrilles, qui elles-mêmes associées en couches, forment les parois des fibres végétales. Il s'établit des liaisons hydrogène entre les molécules de glucose des différentes chaînes.

C'est le principal constituant du bois. La cellulose constitue la matière organique la plus abondante sur la Terre (plus de 50 % de la biomasse). La quantité synthétisée par les végétaux est estimée à 50-100 milliards de tonnes par an.

- Le coton est une source importante de cellulose
- La cellulose est le constituant principal du bois [2]

Nom	Cellulose
Masse molaire (g/mol)	162,1406
Formule brute	$(C_6H_{10}O_5)_n$
Structure chimique	
Température de fusion	$>150\text{ °C}$
Paramètre de solubilité $\delta$	$32,02\text{ MPa}^{1/2}$
Masse volumique	$70\text{ à }400\text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$

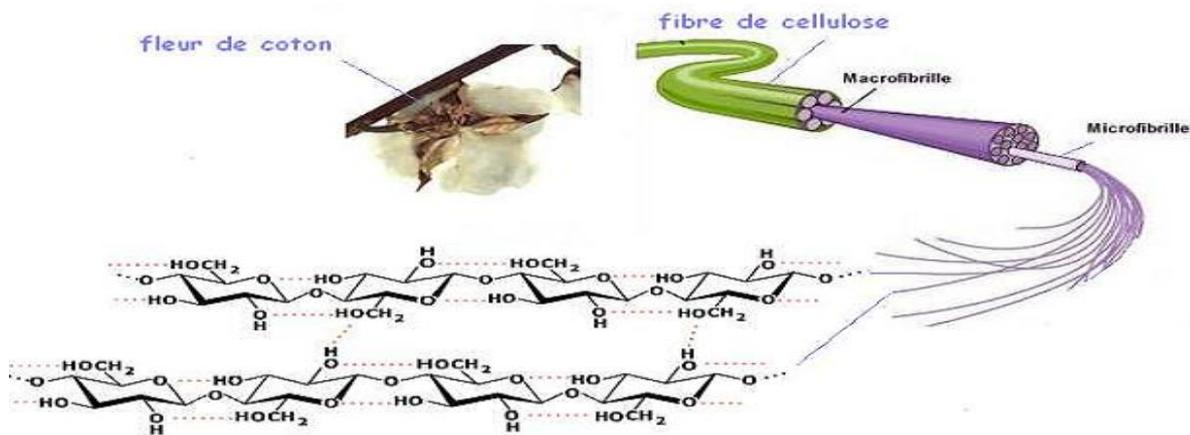
**Tableau1 : propriétés physico-chimiques de cellulose**

# Chapitre I

## I-1-2-Structure :

Le nom cellulose indique qu'il s'agit d'un sucre « ose » issu de cellules. La cellulose a été isolée pour la première fois en 1838 par le français Anselme Payen qui lui donna également son nom [3]. Ce n'est que 50 ans plus tard, grâce aux travaux de Weillstater et Zechmeister que sa formule chimique fut établie [4]. La composition élémentaire massique des macromolécules de cellulose est de 49,4 % en oxygène, 44,4 % en carbone et de 6,2 % en hydrogène [2].

Les monomères de glucose sont liés par des liaisons  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4), conduisant à des polymères linéaires. Ces polymères s'associent par des liaisons intermoléculaires de type liaisons hydrogène, conférant ainsi une structure fibreuse à la **cellulose**. L'association de 6 chaînes de cellulose forme une microfibrille de cellulose. L'association de 6 microfibrilles de cellulose forme une macrofibrille et un agencement de plusieurs macrofibrilles forme ce qui est généralement appelé une fibre de cellulose.



**Figure 1 :** représentation de fibre de cellulose

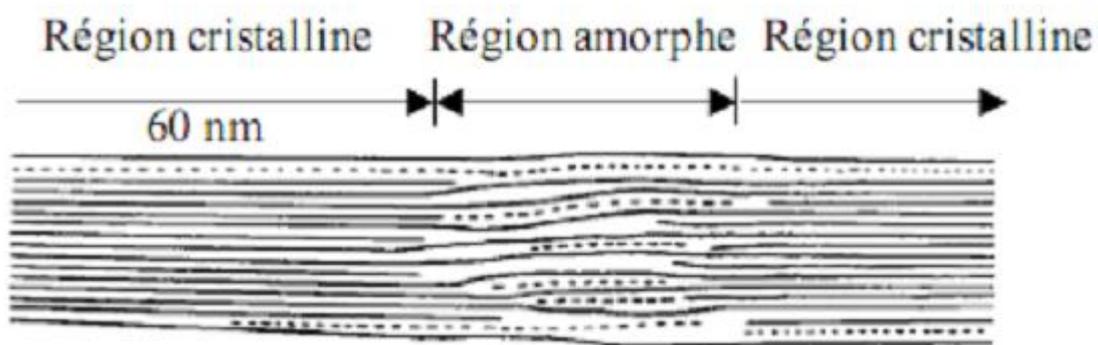
La cellulose est un homopolymère linéaire (un polysaccharide de la série des  $\beta$ -D glucanes) composé de très nombreuses unités de D-Anhydroglucopyranose (AGU) reliées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4). Le motif de répétition est le dimère cellobiose. Les AGU se trouvent en conformation chaise et possèdent 3 fonctions hydroxyles : 2 alcools secondaires (en position 2 et 3) et un alcool primaire (en position 6).

### I-1-3-Caractéristiques physico-chimiques de la cellulose :

La cellulose possède des régions cristallines et des régions amorphes. Les liaisons hydrogènes étant beaucoup plus nombreuses dans la première. Le taux de cristallinité de la cellulose est de 40 à 50% pour le bois, 60% pour le coton et supérieur à 70% pour certaines algues marines [6].

La masse molaire de la chaîne cellulosique varie beaucoup (entre  $1,5 \cdot 10^4 \text{ g.mol}^{-1}$  et  $2,5 \cdot 10^6 \text{ g.mol}^{-1}$ ) en fonction de l'origine du végétal et du traitement d'extraction utilisé.

Elle est caractérisée par le degré de polymérisation, noté DP. Celui-ci exprime le nombre de monomère présent dans la chaîne de cellulose. La masse molaire du motif élémentaire de la cellulose (AGU) est de  $162,1 \text{ g.mol}^{-1}$ . Le degré de polymérisation diffère énormément selon l'origine de la cellulose ; sa valeur peut varier de quelques centaines à quelques dizaines de milliers.



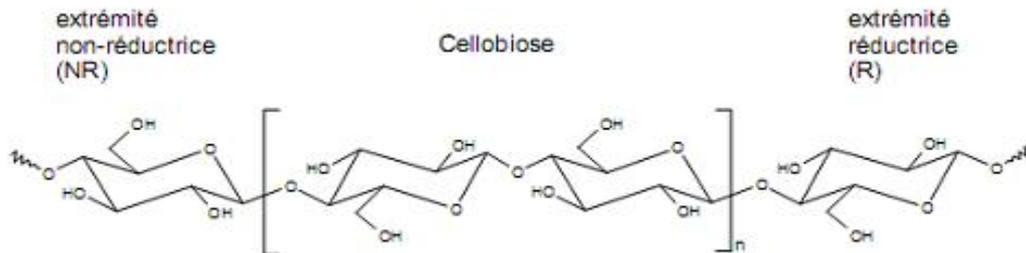
**Figure 2:** Les régions cristallines et amorphes dans les microfibrilles de Cellulose  
(Navi & Heger, 2005)

Ces fonctions hydroxyles, ainsi que les liaisons glycosidiques, se situent en position équatoriale par rapport au plan du cycle ce qui entraîne donc que les hydrogènes du cycle se trouvent en position axiale.

L'extrémité réductrice (R) du polymère correspond à l'unité AGU dont le carbone anomérique n'est pas lié à une autre unité glucidique. Il existe donc un équilibre entre la forme hémiacétale et la forme aldéhyde réductrice minoritaire. L'unité glucose située à l'autre bout de la chaîne cellulosique est appelée extrémité non-réductrice (NR) car le carbone

## Chapitre I

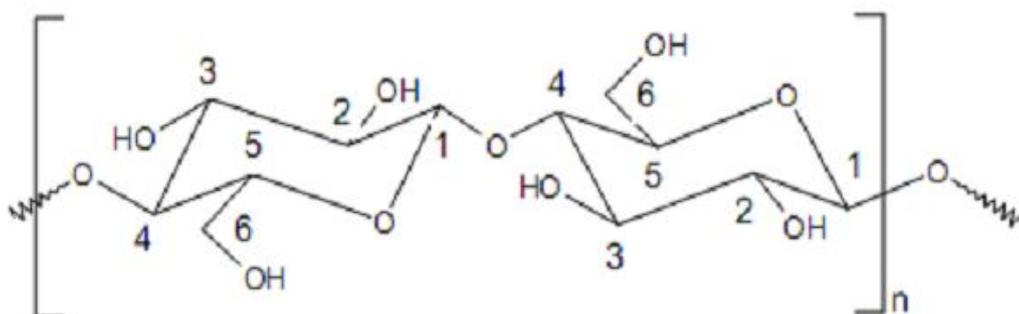
anomérique est engagé dans une liaison glycosidique  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4). De ce fait, il ne peut pas y avoir d'équilibre entre la forme hémiacétale et la forme aldéhyde [5]. Certaines réactions de dégradation commencent par l'extrémité réductrice.



**Figure 3:** Représentation de la molécule de cellulose [3]

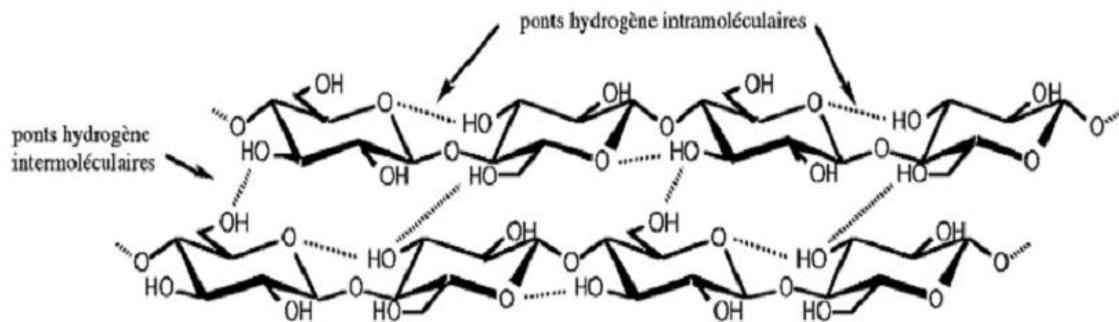
### I-1-3-1-Les liaisons hydrogène

Les AGU possèdent 3 groupements hydroxyles dont 2 fonctions alcools secondaires (en position 2 et 3) et un alcool primaire (en position 6). Ces groupes hydroxyles, ainsi que les liaisons glycosidiques, se situent en position équatoriale par rapport au plan du cycle (Figure 4).



**Figure 4:** Numérotation des carbones d'une unité cellobiose

Cette conformation favorise la formation de liaisons hydrogènes intra et surtout intermoléculaires (Figure 5).



**Figure 5** : Ponts hydrogènes intramoléculaires et intermoléculaires entre deux Macromolécules adjacentes de cellulose (Navi & Heger, 2005)

Ces liaisons hydrogènes ont plusieurs conséquences, elles confèrent aux fibres de cellulose une très grande résistance mécanique. Puis, la cellulose est très difficilement soluble car il est peu aisé de rompre toutes ces interactions.

Enfin, elle n'est pas fusible car la température nécessaire à la rupture de ces liaisons hydrogènes est supérieure à celle de la décomposition de la molécule, qui a lieu par rupture du cycle glucopyranosique.

### **I-1-4-Propriétés:**

Elle n'est pas digérée par l'homme, mais est cependant utile au bon fonctionnement des intestins sous forme de fibres végétales. Les animaux herbivores utilisent en général des enzymes d'origine exogène, c'est-à-dire produites par certaines bactéries de la flore intestinale pour digérer la cellulose.

L'un des meilleurs solvants de la cellulose est le cupri-éthylène-diamine (CED). On obtient empiriquement un produit proche, la liqueur de Schweitzer, en laissant couler de l'ammoniaque sur des copeaux de cuivre et en refaisant passer le liquide plusieurs fois. Il devient d'un bleu intense. Il ne faut pas secouer des copeaux dans de l'ammoniaque pour produire la liqueur car l'excès d'oxygène bloque la réaction. Les filtres habituels seraient dissous. La cellulose ainsi dissoute est libérée dans l'eau acidifiée : c'est une manière de produire de la rayonne.

### **I-1-5-Principaux dérivés :**

Les principales familles de dérivés de la cellulose sont les éthers de cellulose et les esters de cellulose. Le tableau suivant présente quelques exemples d'esters de cellulose [7].

## Chapitre I

**Tableau 2 :** Représente quelques exemples d'ester de cellulose.

Ester de cellulose	Réactif	Groupe R	Abréviation selon la norme EN ISO 1043-1
Acétate de cellulose	Acide acétique et anhydride acétique	H ou $-(C=O)CH_3$	CA
Triacétate de cellulose	Acide acétique et anhydride acétique	$-(C=O)CH_3$	CTA
Propionate de cellulose	Acide propanoïque	H ou $-(C=O)CH_2CH_3$	CP
Acétopropionate de cellulose	Acide acétique et acide propanoïque	H ou $-(C=O)CH_3$ ou $-(C=O)CH_2CH_3$	CAP
Acétobutyrate de cellulose	Acide acétique et acide butyrique	H ou $-(C=O)CH_3$ ou $-(C=O)CH_2CH_2CH_3$	CAB
Acétophtalate de cellulose	Acide acétique et acide phtalique	H ou $-(C=O)CH_3$ ou $-(C=O)C_6H_4COOH$	

### I-2-Acétate de cellulose :

#### I-2-1-Généralité :

Schutzenberger a été le premier à synthétiser de l'acétate de cellulose en 1865. En faisant réagir de l'anhydride acétique sur de la cellulose de coton chauffée dans un tube fermé à 180 °C [8]. Produit à grande échelle à partir du début des années 1920, il reste encore de nos jours le plus important des esters organiques de la cellulose au niveau industriel. Dans le procédé le plus classique d'acétylation, les fibres de cellulose natives sont converties progressivement en acétate de cellulose sous l'action d'un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique en présence d'un catalyseur tel que l'acide sulfurique ou l'acide perchlorique [9].

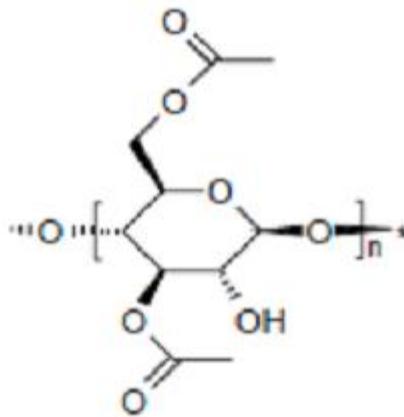
Une fois que le procédé d'élaboration fut amélioré. Ce composé est utilisé dans de nombreux domaines, notamment pour la fabrication de fibres (pour les textiles

## Chapitre I

comme la Célanèse® ou de filtres pour cigarettes comme la filtre tow® de Rhodia), de matières plastiques (thermoplastiques pour moulage) mais également de films (membranes de filtration). Sa production annuelle est d'environ  $10^6$  t [10].

### I-2-2-Elaboration et composition chimique :

Les acétates de cellulose sont des esters organiques de cellulose (Figure 6). Leur structure chimique dérive de celle de la cellulose, les groupements hydroxyyles ayant été substitués (en totalité ou en partie) par des groupements acétates. Dans le procédé acétyle (noté DS qui représente aussi la teneur massique en groupements acétyle). Celui-ci est compris entre 0 et 3. Sa valeur est fondamentale car les propriétés physico-chimiques du polymère résultant en dépendent.



**Figure 6 :** Composition chimique des acétates de cellulose

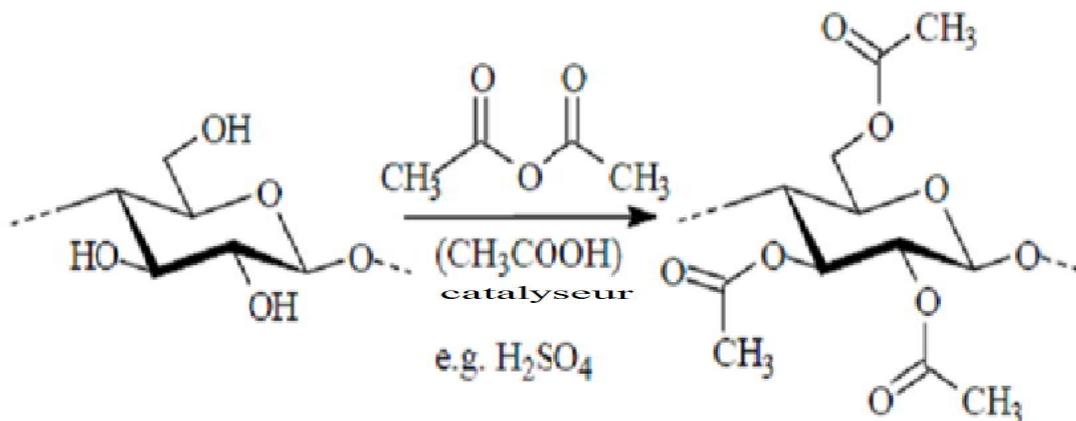
L'estérification de la cellulose au moyen des anhydrides d'acide est la méthode la plus répandue pour la production d'acétate de cellulose. Cette fabrication se décompose en 4 phases distinctes:

- 1) Un traitement préliminaire d'activation de la cellulose est nécessaire. La cellulose utilisée se caractérise par une forte teneur en cellulose dite alpha (au moins 94 %, cellulose très pure, elle est classiquement issue des linters de coton) et par un DP élevé (typiquement entre 1000 et 7000). On préfère idéalement réaliser le séchage avec de l'acide acétique glacial et non pas par un sur séchage afin d'avoir la cellulose la plus réactive possible. La cellulose est ensuite broyée et malaxée avec de l'acide acétique pur. L'augmentation de la température et de la durée du malaxage augmente

## Chapitre I

l'efficacité du prétraitement. Celui-ci permet de faire gonfler la cellulose (afin de la rendre plus réactive).

- 2) L'acétylation est réalisée en ajoutant l'anhydride acétique et le catalyseur acide ( $H_2SO_4$ ). Il se forme alors un triacétate de cellulose. Les fibres cellulosiques se dissolvent progressivement à mesure que la réaction avance. La dissolution complète ne se produit qu'en présence d'un excès important d'anhydride acétique. Elle indique alors la fin de l'estérification. Cette réaction provoque deux phénomènes : la réaction des groupements hydroxyles de la cellulose, et la fission des chaînes cellulosiques et donc la diminution du DP de la cellulose. La température favorisant l'hydrolyse de la cellulose, il faut veiller à son contrôle précis, d'autant plus que cette réaction est très exothermique.



**Figure 7:** Acétylation de la cellulose [11].

- 3) L'hydrolyse a pour but de transformer le triacétate obtenu lors de l'acétylation en un dérivé soluble dans l'acétone. On additionne de l'eau au mélange précédent (solution d'acide acétique) pour permettre l'hydrolyse du triacétate en diacétate. Cette étape est catalysée également par de l'acide sulfurique. Elle permet surtout de moduler le DS (DS : Degré de substitution) de dérivé synthétisé.

## Chapitre I

- 4) La dernière étape correspond à la précipitation et à la purification. Une fois que le DS de l'acétate a été ajusté, on précipite l'acétate cellulosique en ajoutant de l'eau à la solution et on lave à nouveau le précipité à l'eau. Cette purification est primordiale afin d'éliminer les traces d'agents chimiques et de recycler l'acide acétique.

### **I-2-3-les applications de l'acétate de cellulose:**

Utilisé initialement comme vernis pour avion durant la Première Guerre mondiale, l'acétate de cellulose reflète les évolutions du siècle dernier. Il était au cœur du développement des nouveaux textiles synthétiques et fut l'un des premiers plastiques d'origine végétale.

Ce matériau trouve aujourd'hui une multitude d'applications : des cartes de jeux de haute qualité aux rubans adhésifs, sans oublier les nouvelles applications dans le domaine des filtres haute technologie. Même si environ 70% de la production annuelle d'acétate de cellulose sont consacrés aux filtres à cigarettes, l'industrie transforme aujourd'hui plus d'un million de tonnes, toutes applications confondues.

## Références Bibliographiques

- [1] D. Alfred, R. Bertoniere, R. M. Brown, H. Chanzy Gray, K. Hattori, W. Glasse Cellulose, Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Wiley. 2003.
- [2] H. Krassig. J. Schurz., Cellulose, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6 ed, Wiley, 2002.
- [3] A. Payen Mémoire sur la composition du tissu propre des plantes et du ligneux, Compt.Rend. 7,1052, 1838.
- [4] D. Klemm, B.Philipp, T. Heinze Heinze, W, Wagenknecht., Comprehensive Cellulose Chemistry, volume 1, Fundamentals and analytical methods, Wiley. 1998.
- [5] S.Perez, and K.Mazeau, "Conformations, structures, and morphologies of celluloses", In Polysaccharides (2nd Edition), New York. p. 41-68. 2005.
- [6] J.S Lin, M.Y Tang, et J.F. Fellers, The structures of cellulose. ACS Symposium Series.340:233-254, 1987.
- [7] *Comprehensive Cellulose Chemistry* par D. Klemm, B. Philipp, T. Heinze, U. Heinze et W. Wagenknecht, éditions Wiley-VCH 1998.
- [8] K. Balsler, Hope L., T. Eeicher, M. Wandel, HJ. Astheimer, H. Steinmeir, Cellulose Esters, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Editions Wiley. 2000.
- [9] G.A. Serad, Fibers, Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Wiley Interscience, New York, 3, 200-226, 1985.
- [10] Groupe français d'étude et d'application des polymères (GFP), Initiation à la chimie et à La physico-chimie macromoléculaire Vol 13 : Les polymères naturels: structures, modifications, applications, Edition Strasbourg. 2000).
- [11] R. E.Lapointe, Précis de chimie de la cellulose, 2<sup>nd</sup> edition, CCDMD. 2000.

*Chapitre III:  
la microencapsulation*

## Chapitre II

### II-1-Introduction :

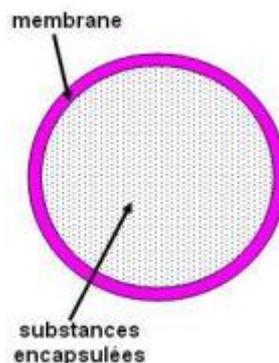
La microencapsulation regroupe l'ensemble des procédés conduisant à l'obtention de microcapsules. Les microcapsules sont généralement sphériques, creuses (réservoir) ou solides (matrice) et servent à contenir de nombreux types de produits solides ou liquides. Historiquement, l'une des premières et plus importantes applications a été la fabrication de microcapsules colorantes pour le papier autocopiant qui a permis de remplacer l'ancienne feuille de carbone en 1950. Depuis, la microencapsulation a intéressé de nombreuses industries parmi lesquelles on peut citer la pharmacie, les cosmétiques, l'agroalimentaire, l'agrochimie, le textile, ... [1]

L'encapsulation dans des microcapsules pour des compositions selon la présente invention est particulièrement intéressante pour des principes actifs instables, sensibles aux différents facteurs physico-chimiques environnants tels que la température, le pH, l'oxygène, la présence d'agents oxydants ou de métaux lourds ou la lumière et le rayonnement UV [2].

### II.2. Caractéristiques générales des microparticules :

#### II.2.1. Structure et taille :

Une microcapsule est constituée d'une enveloppe entourant une substance à transporter (Figure 1). Elle est composée de deux parties : des substances à encapsuler, comme des cristaux, des solutions ou des émulsions ; et une membrane qui protège les substances à encapsuler et contrôle leur libération. Elle présente une taille comprise entre 1 et 1000 $\mu\text{m}$  [3][4].



**Figure1:** Morphologie d'une microcapsule.

## Chapitre II

La morphologie des microparticules peut être observée par microscopie optique ou électronique. Deux structures peuvent exister [5]:

### II.2.1.a. Les systèmes réservoirs (microcapsules) :

Les microparticules sont des structures réservoirs, sphériques, à paroi polymère et comportant un cœur hydrophile ou lipophile. Le principe actif est généralement dissous dans le cœur mais peut également être adsorbé à la surface des nanoparticules. (Figure 2 -a)

### III.2.1.b. Les systèmes matriciels (microsphères) :

Les microsphères sont des structures matricielles de forme sphérique constituées d'un réseau polymère. Le principe actif est soit dispersé dans le réseau polymère durant la formation des microsphères, soit adsorbé à la surface de ces particules après préparation par l'intermédiaire de liaisons de type hydrophobes, électrostatiques ou covalentes. (Figure 2-b)

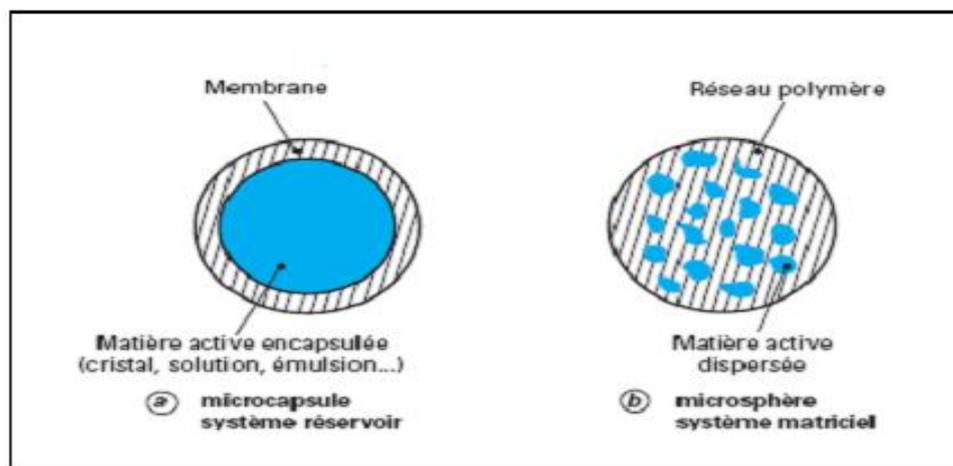


Figure 2 : Représentation schématique des différentes formes de microcapsules.

### II-3-Le but de l'encapsulation :

Le but de l'encapsulation n'est généralement pas d'isoler indéfiniment un composé. Dans la majorité des cas un profil ou un processus de libération bien spécifique est recherché. Par exemple, un parfum sera libéré lors du frottement d'une surface sur laquelle sont collées des microcapsules ; et un médicament sera délivré suivant une cinétique bien définie.

## Chapitre II

Ce n'est toutefois pas toujours le composé encapsulé lui-même qui sera libéré mais un sous-produit de sa réaction avec une molécule venant de l'extérieur (l'eau par exemple)

Le composé encapsulé sera alors un produit de la réaction ou le catalyseur (enzyme) de cette réaction.

Enfin, l'encapsulation n'est pas toujours comme objectif de freiner la libération mais parfois de l'accélérer et de favoriser la dispersion du principe actif. Les poudres instantanées sont un exemple typique de la conversion d'un matériau difficile à disperser (par exemple du cacao) en une poudre très facilement soluble.

### **II-4-Les différents procédés de microencapsulation :**

Les microparticules peuvent être obtenues de plusieurs façons, suivant la taille désirée et les propriétés physico-chimiques du principe actif encapsulé. On distinguera trois grandes familles de procédés d'obtention [6] [7] :

- procédés physico-chimiques;
- procédés chimiques;
- procédés mécaniques.

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.

#### **II-4-1- Procédés physico-chimiques :**

##### **II. 4.1. a. Technique de coacervation :**

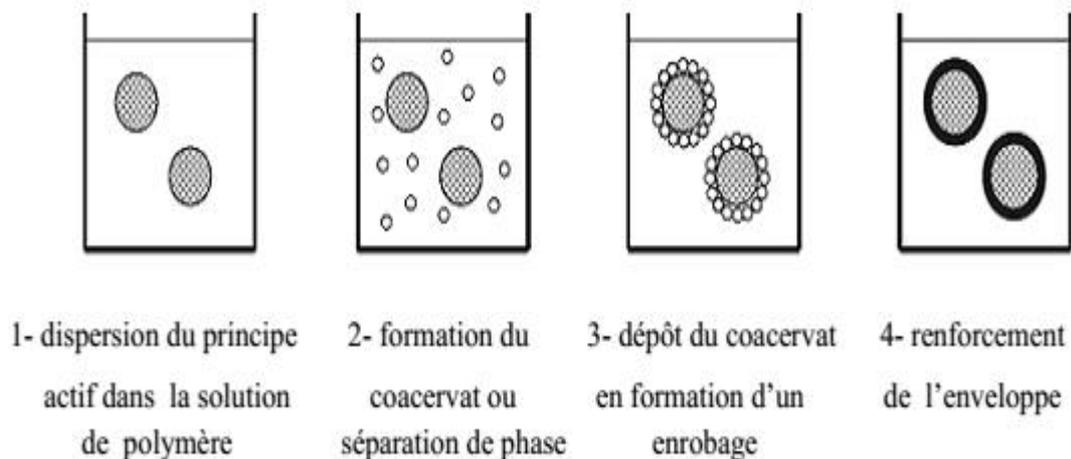
Les techniques de coacervation s'appliquent à des solutions colloïdales de

## Chapitre II

substances macromoléculaires, le terme coacervation décrivant un changement de solubilité des solutions de colloïdes [8].

Le procédé d'encapsulation par coacervation est décrit dans la figure 3. La première étape consiste à disperser le produit à encapsuler dans une solution colloïdale (étape 1). Puis, on modifie la solubilité du colloïde (étape 2) [2] [9] :

Les substances macromoléculaires devenant moins solubles se regroupent pour former des gouttelettes appelées coacervats. Ces gouttelettes riches en polymère se regroupent autour de la substance à encapsuler pour former un enrobage continu (étape 3). Elles coalescent pour former un film solide continu. Puis, il y a un renforcement de la membrane par réticulation du polymère (étape 4) [2].

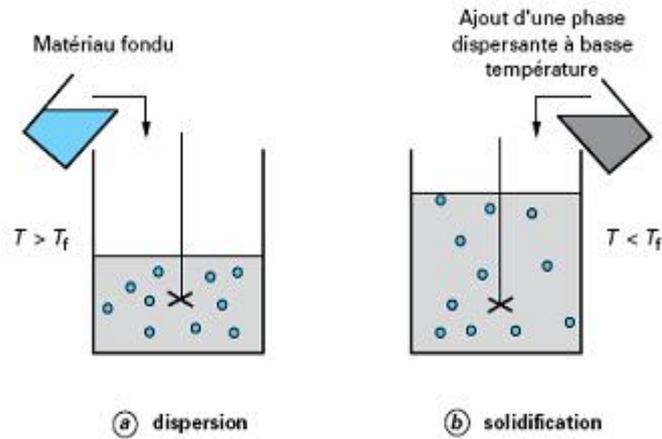


**Figure 3 :** Principe de l'encapsulation par coacervation.

### II. 4. 1. b. Technique par fusion à chaud du polymère :

Le principe actif est dispersé dans le polymère fondu à une température supérieure à son point de fusion. (Figure 4).

La solidification des microsphères est ensuite réalisée par ajout à basse température d'une phase dispersante appropriée. Les sphères sont filtrées, séchées et tamisées [5] [10]. Les limites de cette méthode sont qu'on ne peut l'appliquer qu'aux principes actifs thermostables et aux matériaux lipidiques.



**Figure 4 : Préparation des microsphères par fusion à chaud [5].**

### **II.4. 1. c. Technique par évaporation ou extraction du solvant organique :**

A l'échelle du laboratoire, la technique la plus fréquemment utilisée est la « Méthode du bécher » illustrée en figure 5. A titre d'exemple, principales étapes de préparation des microparticules utilisant des émulsions eau dans huile dans eau (E/H/E) sont montrées :

-le principe actif est soit dispersé ou dissout dans la phase aqueuse interne ;

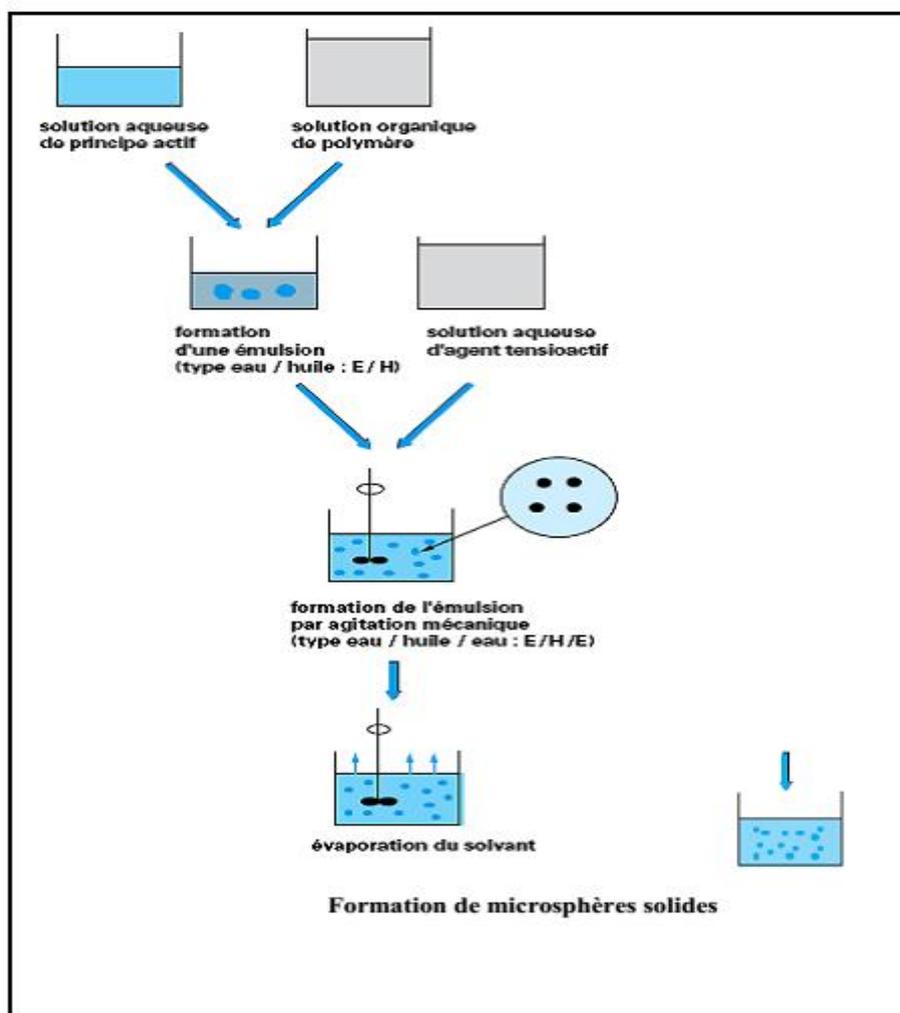
-cette dernière est émulsifiée dans une solution organique du polymère qui formera la matrice. La formation des gouttelettes est causée par une agitation mécanique, par exemple au moyen d'une pôle ;

-l'émulsion eau dans huile (E/H) ainsi obtenue est ensuite dispersée dans une phase aqueuse externe résultant en une émulsion eau dans huile dans eau (E/H/E). A nouveau, la formation des gouttelettes est provoquée par agitation mécanique, par exemple au moyen d'une pôle. Dès que le solvant organique entre en contact avec la phase aqueuse externe, il diffuse dans cette dernière.

## Chapitre II

Le solvant organique migre ensuite à la surface de l'émulsion E/H/E par convection et diffusion, où il s'évapore. Ainsi, la concentration du solvant organique dans la phase intermédiaire diminue au cours du temps. Au dessous d'une concentration critique donnée, le polymère commence à précipiter, encapsulant alors le principe actif. Les microparticules sont formées. Etant donné que les étapes (1)-(3) sont toutes réalisées dans des béchers, cette méthode de préparation est appelée la « Méthode du bécher ».

Par la suite, les microparticules sont séparées par filtration et séchées. Le principe de ce procédé est représenté sur la figure 5.



**Figure 5:** Procédé de microencapsulation par évaporation de solvant à partir d'une émulsion E/H [5].

## Chapitre II

Un des principaux avantages de cette technique est qu'elle ne nécessite pas d'équipements onéreux. En revanche, la transposition à grande échelle peut être problématique (en particulier du fait que le ratio volume/surface est un facteur très important à respecter) et la distribution de taille des microparticules est souvent assez large.

### II. 4.2. Procédés chimiques :

#### II. 4. 2. a. Encapsulation par polymérisation interfaciale :

La caractéristique de cette technique est le fait que l'enveloppe est formée à la surface d'une goutte ou particule par polymérisation de monomères. Elle repose sur le concept suivant :

Deux monomères réactifs X et Y présents séparément dans deux phases non miscibles vont réagir à l'interface pour donner un polymère qui constituera la paroi de la capsule [12].

Dans les conditions idéales où chacun des monomères est présent dans une seule des deux phases, la réaction de polymérisation démarre nécessairement à l'interface et forme la première pellicule protectrice des microparticules appelée membrane primaire.

Ensuite par diffusion des monomères à travers la première pellicule, la réaction de polymérisation continue. En pratique, il peut exister un coefficient de partage des monomères dans chacune des deux phases, des oligomères peuvent donc se former à l'intérieur des gouttelettes. Deux situations extrêmes peuvent se produire, ce qui explique l'obtention possible de microsphères ou microcapsule (Figure 6) [11][13].

- les premières oligomères formées sont très solubles dans les gouttelettes ; par conséquent, ils croissent dans les gouttes jusqu'à former une matrice polymère solide formant ainsi des microsphères.

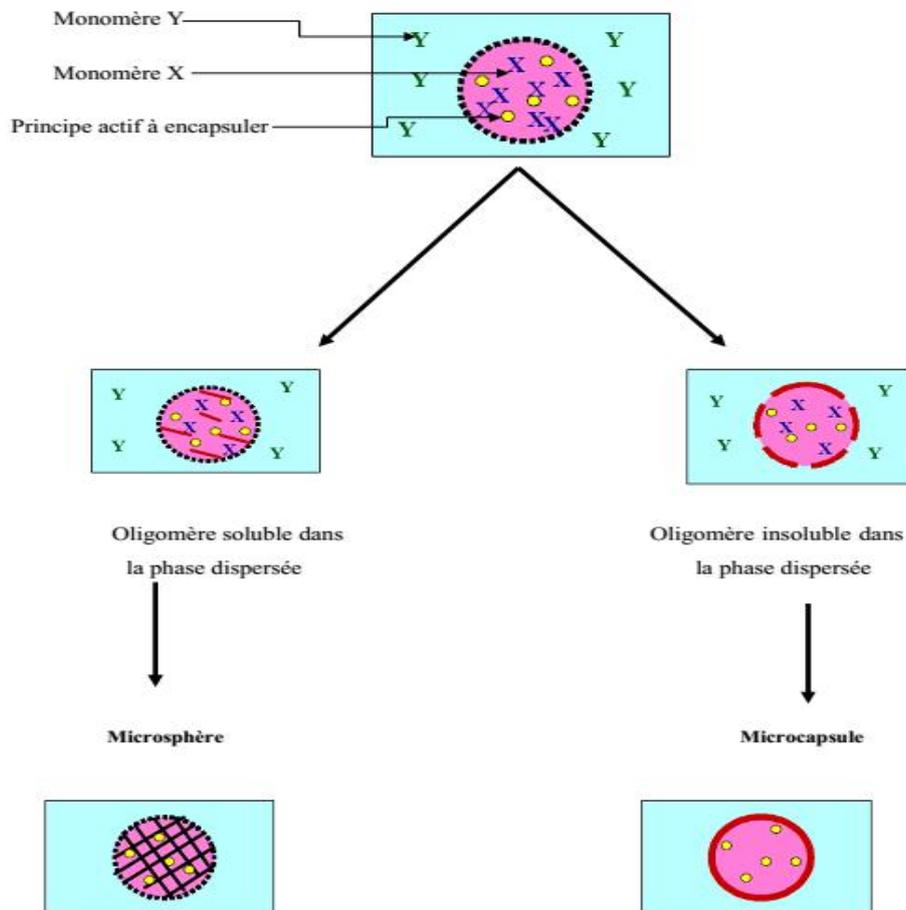
- les oligomères initialement formés sont insolubles dans les gouttelettes de substance à encapsuler ; lorsqu'ils grandissent, ils précipitent à l'interface de la particule dispersée et forment la membrane protectrice autour des gouttelettes conduisant ainsi à des microcapsules [11].

La taille des microcapsules obtenues par polycondensation interfaciale est comprise entre environ 0,5  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ . Les exemples d'applications industrielles de cette technique

## Chapitre II

sont particulièrement nombreux dans le domaine phytosanitaire, pour la production de microcapsules d'insecticides, d'herbicides et de fongicides avec des membranes de polyamide, polyurée ou polyuréthane. Pour l'ensemble de ces produits, la toxicité des microcapsules est au moins 10 fois inférieure à celle des concentrés émulsionnables correspondants, les pertes par volatilisation sont fortement réduites et l'efficacité est nettement prolongée, sans réduction de l'activité biologique (insecticide, herbicide) [5].

Un autre domaine d'utilisation de cette technique est celui de l'encapsulation de molécules biologiques telles que les protéines (uréase, arginase, histidase, glucose oxydase, hémoglobine et anticorps).



**Figure 6 :** Mécanisme de formation des microparticules par polymérisation interfaciale.

## Chapitre II

### II.4. 3. Procédés mécaniques :

#### II.4. 3. a. Atomisation (spray- drying) :

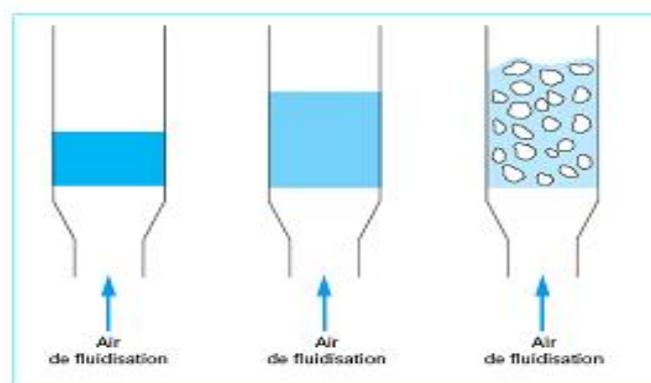
Cette technique comporte la dispersion de la substance active dans un matériau d'enrobage, suivi de la pulvérisation du mélange dans une chambre de dessiccation. La pulvérisation s'effectue soit par passage à travers une buse d'atomisation, soit par un système de type disque tournant ou buse rotative. Les capsules produites sont collectées à la base de la chambre de dessiccation après séparation du flux d'air par passage dans un cyclone [7][14].

#### II.4. 3. b. Séchage en lit fluidisé:

Le séchage en lit fluidisé s'applique à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particuliers poreux.

Le procédé permet de réaliser un enrobage continu de particules qui conduit donc à la production de microcapsules. Elle comporte trois étapes. D'abord, les particules à enrober sont fluidisées dans l'atmosphère chaude de la chambre cylindrique verticale d'un lit fluidisé. Ensuite, le matériau d'enrobage est pulvérisé par une buse sur les particules du principe actif (Figure7).

Les petites gouttelettes du liquide pulvérisé rentrent en contact avec la surface des particules et se coalescent entre elles. Le solvant ou le mélange est alors évaporé par un air chaud et le matériau enduisant adhère sur les particules. La taille des capsules varie de 0,3 à 10 millimètres [5].



**Figure 7 :** Différentes étapes de la fluidisation

### II.5. Application de la microencapsulation :

La microencapsulation a été développée et appliquée dans des domaines variés [7][11] :

- **Domaine pharmaceutique:** Les microcapsules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du principe actif. Elles sont véhiculées dans le corps, puis par la dispersion et l'infiltration du médicament vers l'endroit ciblé, une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement les effets du médicament.
- **Domaine cosmétique:** des microcapsules ont déjà été intégrées dans différentes crèmes, des shampooings, ou des gels, afin de prolonger la stabilité chimique et microbiologique du principe actif.
- **Domaine agro-alimentaire:** la microencapsulation est principalement utilisée pour des additifs alimentaires, tels que des arômes, des édulcorants, des colorants,... etc.
- **Domaine textile:** les microcapsules peuvent rendre des textiles hydratants, désinfectants, parfumés,... etc. Récemment des tissus contenant des microcapsules à base de paraffine permettent d'ajuster automatiquement la température en fonction de la chaleur du corps humain.

### II-6-Libération contrôlée :

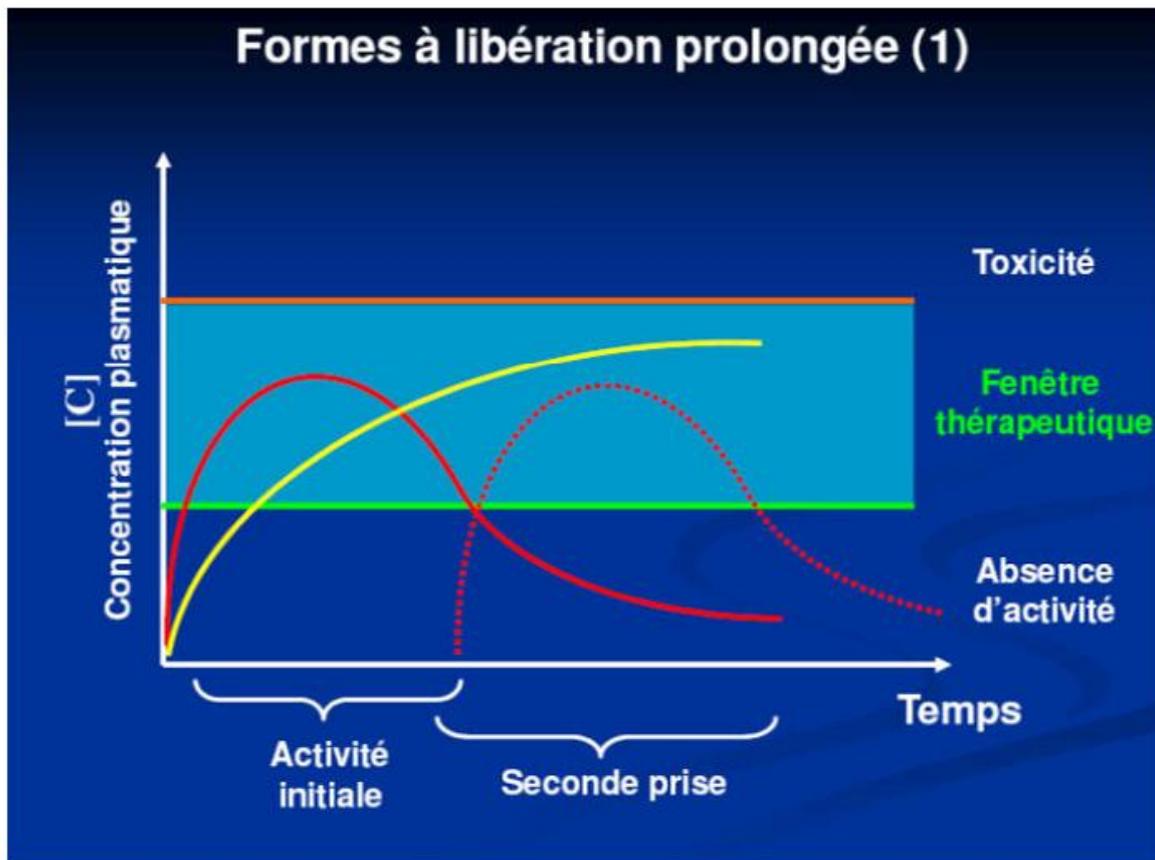
#### II-6-1-Systèmes de libération contrôlée :

La libération contrôlée fait référence tant à la libération retardée qu'à la libération prolongée ou à la libération soutenue [15][16] et offre plusieurs avantages comparativement aux formes posologiques menant à des principes de libération traditionnelle. En effet, ces derniers ne contrôlent ni le taux de principe actif relâché, ni l'endroit où la libération s'effectue à cause de la désagrégation rapide de la forme posologique [17].

La technologie de formulation des systèmes de libération contrôlée, quant à elle offre plusieurs moyens d'améliorer la biodisponibilité de molécules actives. En effet, ces systèmes permettent un retardement ou une extension dure lâchement de principes actifs administrés par voie orale, permettent de les protéger contre la dégradation causée par les

## Chapitre II

composantes des fluides biologiques impliquée dans la digestion parce que la désagrégation de la forme posologique est retardée [18].



**Figure 8 :** Schéma des différentes approches menant à la formation de systèmes de libération contrôlée [15].

### II-6-2-Mécanismes de libération :

Le mécanisme de largage du principe actif hors d'un système de libération contrôlée matriciel repose sur trois principes. Il s'agit de la pénétration d'eau dans la matrice suivie de son gonflement et de la diffusion du principe actif hors de celle-ci de l'érosion de la matrice ou d'une combinaison de ces deux principes [16]. Il est à noter que dans le cas où une matrice est constituée de protéines, la dégradation enzymatique joue également un rôle important quant à la libération du principe actif [19]. Les systèmes matriciels adoptent donc des propriétés de libération directement influencées par la nature du polymère constituant la matrice [20].

## Chapitre II

### **II-6-3-Les formes à libération prolongée : les matrices**

Elles sont destinées à prolonger l'action de molécules à demi-vie courte ou à réduire un pic de concentration plasmatique important et précoce source d'effets indésirables. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices [21].

« Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament ». La matrice comporte des canalicules où se trouve emprisonné le principe actif.

1. Présentation des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice,
2. Dissolution du principe actif par les liquides digestifs,
3. Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux selon la nature du support et le mécanisme de libération.

### **II-6-4-Les formes à libération contrôlée**

#### **II-6-4-1-Système à libération contrôlée par diffusion :**

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée [22]. Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme galénique puis dans le fluide environnant de l'hôte [23]. En général, ces systèmes s'appliquent à des molécules de petite taille et ne sont pas biodégradables [24].

Il existe deux systèmes importants :

- Le système réservoir (à membrane),
- Le système matriciel (monolithique).

#### **II-6-4-2-Système à libération contrôlée par réaction chimique :**

##### **II-6-4-2-a- Le système biodégradable :**

Tout comme dans le système matriciel, le principe actif est idéalement distribué de façon uniforme au sein du polymère. Cependant, le polymère disparaît avec le temps par le phénomène de dégradation-érosion et le principe actif est libéré.

## Chapitre II

La dégradation peut s'effectuer selon trois mécaniques principales qui sont le plus souvent combinés ensemble

- Polymères hydrosolubles insolubilises par des réticulations dégradables (Exemple : polysaccharides). Ce mécanisme est très utile pour un principe actif peu hydrosoluble ou macromoléculaire.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par hydrolyse, ionisation ou protonation des groupements fonctionnels greffés sur les chaînes macromoléculaires. Ce mécanisme est principalement utilisé dans les formes orales et topiques.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par clivage des chaînes macromoléculaires en petites molécules hydrosolubles (exemples : PLGA, PCL, POE). Ce mécanisme est le plus utile pour l'implantation.

Un système biodégradable a l'avantage majeur d'éviter une seconde chirurgie pour son retrait, augmentant ainsi l'observance thérapeutique [23][25][26]. Par contre, il existe toujours le risque d'avoir des produits de dégradation toxiques, immunogènes ou carcinogènes. De plus, le développement d'un système biodégradable est plus compliqué et plus coûteux

Il faut éviter que la dégradation du polymère altère la libération contrôlée. Les polymères biodégradables sont généralement hydrophiles avec une dégradation –érosion de masse additionnelle à celle de surface et de surcroît, le principe actif est libéré par diffusion pour obtenir une cinétique d'ordre zéro, il faut que la libération du principe actif se fasse uniquement par érosion de surface, avec un implant dont la géométrie permet de conserver cette surface constante dans le temps.

Un système biodégradable peut aussi être de type réservoir. Il est biodégradable par pur aspect pratique (pas de seconde chirurgie pour le retrait), et il fonctionne suivant un mécanisme de diffusion. De type réservoir ou de type matriciel, la dégradation du matériau doit être suffisamment lente pour laisser le mécanisme de diffusion agir jusqu'à l'épuisement du principe actif [24].

### Références Bibliographiques:

- [1]- Hidekazu Yoshizawa, Trends in Microencapsulation Research, KONA No22, 2004)
- [2]- Archady R, biodegradable microencapsular drug delivery systems, manufacturing methodology, release control and targeting projects, Journal of bioactive and compatible polymer, Vol 5, 315-342, 1990.)
- [3]- Marie Socha, Apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines : Application à l'absorption par voie orale et à la furtivité, thèse, Université Henri Poincaré, 2008.
- [4]- Guang Long Zou, Zhi Cheng Tan, Xiao Zheng Lan, Li Xian Sun, Tao Zhang, Preparation and Characterization of Microencapsulated Hexadecane Used for Thermal Energy Storage, Chinese Chemical Letters Vol. 15, No6, 729-732, 2004).
- [5]- Joël Richard, Jean-Pierre Benoît, Microencapsulation, Technique d'ingénieur, J 2210.)
- [6]- Tewes F., Boury F. and Benoit J.P., Biodegradable Microspheres: Advances in Production Technology in Microencapsulation, Methods and Industrial Applications, Second Edition - Benita eds Taylor and Francis Books (in press).
- [7]- S. S. Bansode, S. K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S. L. Jadhav, R. M. Thorat, Microencapsulation: A Review, Vishal Institute of Pharmaceutical Education and Research, Vol 1, Article 008, ISSN 0976 – 044X, 2010
- [8]- Bojana Boh, Bostjan Sumiga, Microencapsulation technology and its applications in building construction materials, RMZ – Materials and Geoenvironment, Vol. 55, No. 3, 329-344, 2008.
- [9]- A.Bhattacharyya and J.F.Argillier, microencapsulation by complex coacervation: Effet of cationic surfactants, J. surface Sci.technol, Vol 21, N° 3 - 4, PP 161-168, 2005.
- [10]- P.Buri ; F.Puisieux ; E.Doelker : formes pharmaceutiques nouvelles Edition : Paris ,Technique et documentation ; 1985.
- [11]- Rama Dubey, T.C. Shami and K.U. Bhasker Rao, Microencapsulation Technology and Applications, Defence Science Journal, Vol. 59, No. 1, 82-95, 2009.
- [12]- Seyed Ali Hashemi, Mojgan Zandi , Encapsulation Process in Synthesizing Polyurea Microcapsules Containing Pesticide, Iranian Polymer Journal , Vol 10; N° 4, 2001.

## Chapitre II

[13]- Billot, Genevière Bernadette, Teichner Marc Maurie, Procédé de préparation de microsphères pour la libération prolongée de l'hormone LHRH et ses analogues, microsphères et formulation obtenues, Office européen des brevets, EP 0585 151 B1, 2000.

[14]- Alfonso, R. G., Remington: The Science of Practice Of Pharmacy, Vol-2, 890-891.

[15]- Ballard B. E , 1978, An overview of prolonged action drug dosage formes, Chapitre 1 dans Sustained and controlled release drug delivery Systems, Volume 6, Ed Robinson J. R. New York, pp.1-69

[16]-Charman S. A. et Charman W. N , 2003, Oral modified-release delivery System dans Modified-release drug delivery technology, Drugs and the pharmaceutical science, Volume 126, Eds. Rathbone M.J, Hadgraft J, Roberts M. S, New York, pp.1-10

[17]- Kim C.J, 2000, Controlled release dosage form design, Technomic publishing Co, Lancaster PA, pp. 1-12

[18]- Hassan I, 1997, L'amylose réticulé comme matrice pour la libération contrôlée de médicaments. Aspects structuraux, Mémoire de Maîtrise en Chimie, Université du Québec à Montréal, 11 7p

[19]- Remondetto G. E, Beyssac E , Subirade M , 2004, Iron Availability from whey protein hydrogels : An in vitro study, Journal of Agricultural Food Chemistry, 52 :8137-8143

[20]- Qui Y.et Park K, 2001, Environnement-sensitive hydrogels for drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, 53 :321-339

[21]- R. Denine, « Cours de pharmacie galénique », OPU, Alger, (2008), pp.233

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

[23]-S.K. Mallapragada et B.Narasimhan, « Drug delivery systems », Handbook of Biomaterials Evaluation, Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials, 2ème édition : Philadelphia, Pennsylvania, USA.(1999), pp.425-437

[24]- A.K. Dash et G.C.Cudworth, « Therapeutic applications of implantable drug delivery

## Chapitre II

systems », *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, (1998), 40 pp.1-12.

[25]- R. Langer, « New methods of drug delivery », *Science*, (1990), 249 pp. 1527-1533

[26]- L.A. Orloff et al, « Biodegradable implant strategies for inhibition of restenosis », *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1997), 24 pp.3-9

# *Partie expérimentale*

## Partie expérimentale

Le but de notre travail est d'extraire le triacétate de cellulose à partir d'un polymère naturel qui est la cellulose l'un des constituants principales du coton en premier lieu, et de tester ce dérivé de cellulose dans la cinétique de libération sous plusieurs formulations en utilisant différents polymères: PCL, EC, d'origine commerciales, avec l'acide ascorbique qui un principe actif antioxydant, qui est très utilisé dans le domaine médicale et agroalimentaire.

L'étude expérimentale comprend deux parties; l'une concerne la synthèse des microparticules à base de gélatine et des différents types du polymère d'enrobage tels que: le Triacétate de cellulose (CTA), PCL et EC, caractérisés par différents techniques d'analyses: IR, DRX ont été exploitées.

L'autre partie comporté l'étude cinétique de libération du principe actif (acide ascorbique) dans deux milieux physiologiques pH=1.2 estomacale et pH= 7.4 intestinale

### **Partie I : Synthèses et caractérisations**

#### **I-1-Produits et Matériels utilisés :**

##### **I-1-1-les produits:**

- Ethyle cellulose est obtenue à partir de Fluka Analytical (produit USA)
- Acide Ascorbique provient de SIGMA-ALDRICH
- Dichlorométhane est obtenue de PS : PANREAC SINTESIS)
- Gélatine
- Sodium tetra-Borate 10 hydrate (Borax) est provient du Panreac (Barcelone-Espagne
- HCl (36%) est un produit de Stinnes Chemicals
- NaCl, origine : Acros Organics
- Acide Sulfurique (96-98 %) est provient du Organics
- Acide Acétique (99-100 %) provient du Biochem Chemopharma
- Anhydride Acétique est provient du Merck

## Partie expérimentale

- Polycaprolactone

### I-1-2-Matériels:

- **Dispositif expérimental :**

- montage à reflux (dans la synthèse de Triacétate de cellulose)

- La phase organique est émulsifiée avec la phase aqueuse dans un réacteur cylindrique en verre (volume 250ml) sous agitation mécanique avec une turbine d'agitation de 4 pales (longueur du pale: 50 mm, largeur du pale: 8 mm, type: Heidolph RZP1).

### I-1-3-Identification des produits:

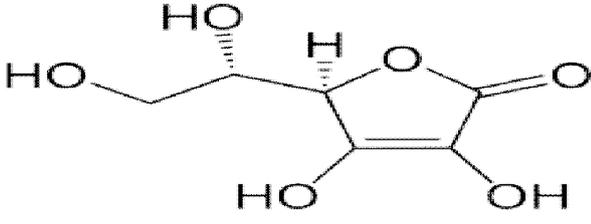
Espèce chimique	Anhydride éthanoïque	Acide éthanoïque	acide sulfurique 95%
Masse molaire	102,09 g.mol <sup>-1</sup>	60,04 g.mol <sup>-1</sup>	98,07 g.mol <sup>-1</sup>
Tfusion(°C)	- 73	16	-32
Tébullition(°C)	140	117-118	337(décomposition)
Masse volumique p	1,08 g.cm <sup>-3</sup>	1,04 g.cm <sup>-3</sup>	1,8302 g.cm <sup>-3</sup>
Caractéristique(s) des vapeurs et précautions	lacrymogène, ses vapeurs sont irritantes	Corrosif, ses vapeurs sont irritantes.	Corrosif et toxique, ses vapeurs sont irritantes.
Solubilité dans l'eau	Grande ((cette réaction exothermique peut être violente)	Grande	Grande (sa réaction avec l'eau est très exothermique).

**Tableau 1:** Propriétés physiques et chimiques de l'acide éthanoïque, acide sulfurique et l'anhydride éthanoïque

#### I-1-3-a-Acide ascorbique (principe actif):

L'**acide ascorbique** est un acide organique ayant des propriétés anti oxydantes. Il est présent sous une forme énantiomériquement pure (acide L-ascorbique ou vitamine C) dans les citrons, les jus de fruits et les légumes frais. Le nom ascorbique vient du préfixe grec *a* (privatif) et scorbut, signifiant littéralement anti-scorbut qui est une maladie due à une déficience en vitamine C.

## Partie expérimentale

<b>Formule Brute</b>	$C_6H_8O_6$
<b>Masse Molaire</b>	$176.12 \text{ g.mol}^{-1}$
<b>Solubilité</b>	Soluble dans l'eau, le méthanol, l'alcool. Insoluble dans le benzène, le chloroforme, éther, le toluène.
<b>T° fusion (°C)</b>	190°C
<b>Temps de demi-vie</b>	10 à 20 jours
<b>Molécule de <math>C_6H_8O_6</math> en 3 Dimension (forme réduite)</b>	
<b>Aspect</b>	Poudre cristalline blanche, ou jaune très pale, ou cristaux incolores, pratiquement inodores et de saveur acide
<b>pka</b>	4,10 (24°C) ; 11,79 (16°C)

**Tableau 2:** Propriétés physiques et chimiques de l'acide ascorbique

### I-1-3-b- polycaprolactone (PCL) :

La PCL est un polyester aliphatique synthétique, hydrophobe et biodégradable. C'est un polymère semi-cristallin, non toxique, obtenu par polymérisation d'ouverture de cycle du monomère  $\epsilon$ -caprolactone:

La poly- $\epsilon$ -caprolactone utilisé pour la synthèse est d'origine commerciale

## Partie expérimentale

Nom	PCL
Masse moléculaire (g /mol)	11000 jusqu'à 14000
Structure chimique	
Masse volumique (g/cm <sup>3</sup> )	1,11
Degré de polymérisation	500
Température de transition vitreuse (°C)	-55,-60
Température de fusion (°C)	55-65
Température de décomposition (°C)	300-350
Cristallinité (%)	67-68
Module d'Young (MPa)	26-42
Allongement à la rupture (%)	800-1100
Solubilité	Soluble dans le chloroforme, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone, benzène, toluène, cyclohexane et 2-nitropropane. Peu soluble dans l'acétone, 2-butanone, acétate d'éthyle, et insoluble dans les alcools, les huiles, et éther diéthylique
Miscibilité et compatibilité	Miscible et compatible avec une grande variété des polymères comme PVC, PVA, ABS, SAN, PET...

**Tableau 3** : Propriétés physiques et chimiques de la PCL

### I-1-3-c-La gélatine:

La gélatine est une protéine d'origine animale, obtenue par hydrolyse partielle du collagène contenu dans les os et la peau des animaux. Elle est constituée de 84 à 90% de protéines et de 1% environ de sels minéraux, le reste étant de l'eau.

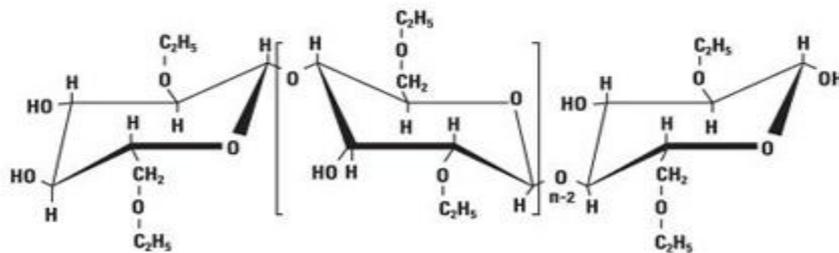
## Partie expérimentale

Nom	Gélatine
Spécificité organoleptique	Poudre blanche
Origine	Os ou peau acide d'origine porcine
Description Chimique	Protéine
Utilisations	Utilisée comme agent gélifiant, agent foisonnant ou de clarification, stabilisateur, émulsifiant, épaississant, liant,...
Solubilité	Gonfle dans l'eau froide, et entièrement soluble dans l'eau chaude.
Viscosité (sol à 6,67 à 60°C)	2,5 à 4 mPa
pH (solution à 6,67% à 45°C)	4,5 à 5,5

**Tableau 4:** Propriétés physiques et chimiques de la gélatine

### I-1-3-d- Ethylecellulose (EC):

C'est un dérivé de la cellulose dans lequel une partie de la partie des groupes hydroxyles sur les unités anhydroglucose de répartition sont modifiés dans des groupes éther d'éthyle



EC a largement été utilisée pour la microencapsulation en raison de ses nombreuses propriétés polyvalentes telles que:

- Poudre blanche inodore et sans saveur ocre claire ou substance granuleuse
- Une point de fusion 240-255 °C

## Partie expérimentale

- Plage de densité spécifique 1.07~ 1.18
- Insoluble dans l'eau mais soluble dans de nombreux solvants organiques tels que l'alcool, éther, cétone et ester
- Stable par rapport à la lumière, la chaleur, l'oxygène et l'humidité et produits chimiques
- Non toxique, non irritant

### **I-2-Synthèse chimique de Triacétate de la cellulose (CTA):**

#### **I-2-1-Mode opératoire:**

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un thermomètre, on introduit 1.5g de coton (cellulose) mis en petites boules, on ajoute 12 ml d'acide acétique pur et deux gouttes d'acidesulfurique à 95 %. Le mélange est porté à reflux entre 60-70 °C pendant 30 min, on dégage le bain marié et on refroidit avec de l'eau, on ajoute après 12 ml d'anhydride acétique introduit par le haut de réfrigérant par petite quantité, le mélange est chauffé de nouveau à  $T \approx 70$  °C jusqu'à ce que le coton ait disparu totalement (environ 15 min). Le milieu est refroidit et on ajoute 5 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 20 % en volume. Chauffé à nouveau entre 60 et 70°C (pendant 10 min).

Après un refroidissement complet le contenu de ballon est versé dans un bécher de 400 ml, 100 ml d'eau distillée chaude a été ajoutée lentement en agitant, le triacétate de cellulose se précipité, on filtre sur Büchner puis on lave le produit avec de l'eau l'opération de lavage est refaite plusieurs fois jusqu'à la neutralisation des eaux de lavage (pH prélevé à l'aide de papier pH : Le pH au début : 3; le pH à la fin de lavage est 6.5), le produit finale est séché dans l'étuve à 60 °C.

## Partie expérimentale

### **I-2-2-Composition du milieu d'étude**

Pour nos différentes études cinétiques, on a choisi de reconstituer deux milieux physiologiques pH = 1.2 et pH = 7.4 ; ces milieux correspondent aux temps de séjours les plus importants lors du tractus digestifs, ils sont préparés conformément aux normes décrites par la pharmacopée américaine U.S Patent XX :

#### ❖ **Milieu gastrique de pH = 1.2 :**

HCl: 1N 80ml, NaCl: 2g, Eau distillée: 1l

#### ❖ **Milieu intestinal de pH = 7.4 :**

HCl: 0.1N 20ml, Borax (sodium tétra borate 10 hydrate): 0.025N 500ml, Eau distillée: 1l

Les milieux physiologiques artificiellement reconstitués de pH = 1.2 et pH = 7.4 à 37 °C, vont nous permettre d'évaluer l'effet de la matrice et de sa composition ainsi que l'influence du milieu sur la cinétique de libération du principe actif à partir de différents microparticules réalisées.

### **I-2-3- La détermination de la longueur d'onde maximale pour les deux pH par UV-Vis:**

Les spectres de principe actif ont été réalisés sur un appareil JENWAY 7305 Spectrophotomètre liquide dans les deux milieux de pH (1.2 et 7.4) au laboratoire de chimie à l'université Ibn-Khaldoun de Tiaret. Les longueurs d'ondes sont exprimés en « nm » sont respectivement 245nm et 256 nm.

### **I-2-4-Etalonnage de principe actif:**

Pour le principe actif l'acide ascorbique, nous avons utilisé la méthode qui consiste à préparer d'abord une solution mère de concentration donnée à partir de laquelle nous préparons, par dilutions successives, une série de solutions de concentrations bien déterminées. Celles-ci sont, par la suite, analysées par spectrophotométrie UV-visible.

Nous établissons ainsi la droite d'étalonnage représentant la densité optique, au maximum de la bande d'absorption, en fonction de la concentration C et qui obéit à la relation de Beer Lambert.

$$A = \epsilon \cdot C \cdot l$$

Où:

$\epsilon$  : Coefficient d'absorption spécifique ( $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ ).

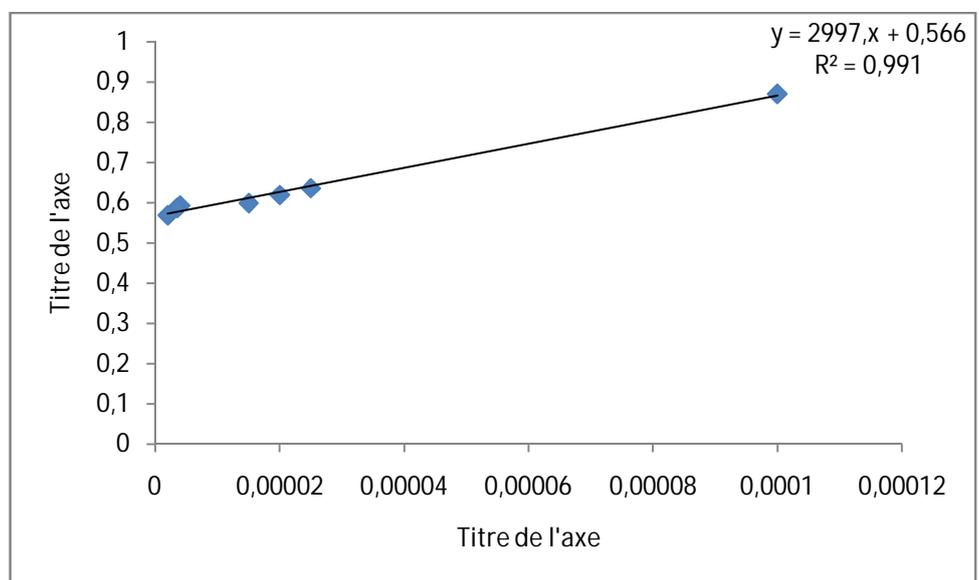
$C$  : la concentration en mol/L de la solution.

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

### - Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique à pH=7.4

**Tableau 5** : la déluitions de différentes concentration dans 50 ml du pH=7.4 (256nm)

C (g/ml)	0,000015	0,000004	0,0000035	0,000002
ABS (nm)	0,599	0,593	0,587	0,569



**Figure3:** Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique à pH=7.4 (256nm)

## Partie expérimentale

La droite  $A = f(C)$  étant linéaire, sa pente à l'origine correspond à  $\epsilon$  (la courbe d'étalonnage de PA dans l'Annexe 2)

Principe actif	pH de milieu	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	$\epsilon (\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1})$
Acide Ascorbique	1.2	245	6576
	7.4	256	2997

**Tableau 6 :** représente les valeurs des  $\lambda_{\max}$  et  $\epsilon$  de l'acide ascorbique dans les différents milieux.

### I-3-détermination de la CMC du tensioactif utilisé:

Afin de tester l'effet des tensioactifs sur la stabilité de l'émulsion et qui génère la précipitation du polymère encapsulant la molécule active et ceci près de la CMC. Concentration micellaire critique nous avons voulu tester un autre tensioactif que le Tween 80 pour faire une comparaison de la CMC, si la concentration utilisée en stabilisant est près de la CMC ou elle est à corriger pour essayer de stabiliser l'émulsion.

#### I-3-1-Calcul de la tension superficielle de la gélatine et du Tween 80:

La mesure de la tension superficielle est réalisée par la méthode d'arrachement de l'anneau, elle est choisie dans le but de pouvoir comparer et estimer la concentration micellaire critique (CMC).

Un anneau métallique de poids  $P=5.04 \cdot 10^{-2}$  N et de rayon  $r= 0.3$  m affleure à la surface. On descend le plateau jusqu'à l'arrachement tout en mesurant la force d'arrachement.

## Partie expérimentale

On réalise le montage et on calcule la tension superficielle de la gélatine et du Tween 80 dans différentes concentrations (0.04, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5) g/70ml d'eau distillée à 40°C.



**Figure 2:** Dynamomètre dispositif de calcul de la tension superficielle

Le principe de cette méthode est d'évaluer la tension superficielle, et donc la CMC, par un arrachement d'anneau d'un film du liquide étudié dans notre cas c'est la gélatine et le Tween 80 dans l'eau à 40 °C.

Le coefficient de tension superficielle  $\gamma$  (N/m) du liquide est donné par la relation suivante:

$$\gamma = \frac{F - P}{4 \cdot \pi \cdot r}$$

D'où:

**F:** la force d'arrachement en N

**P:** Le poids de l'anneau en N

**r:** Le rayon de l'anneau en m

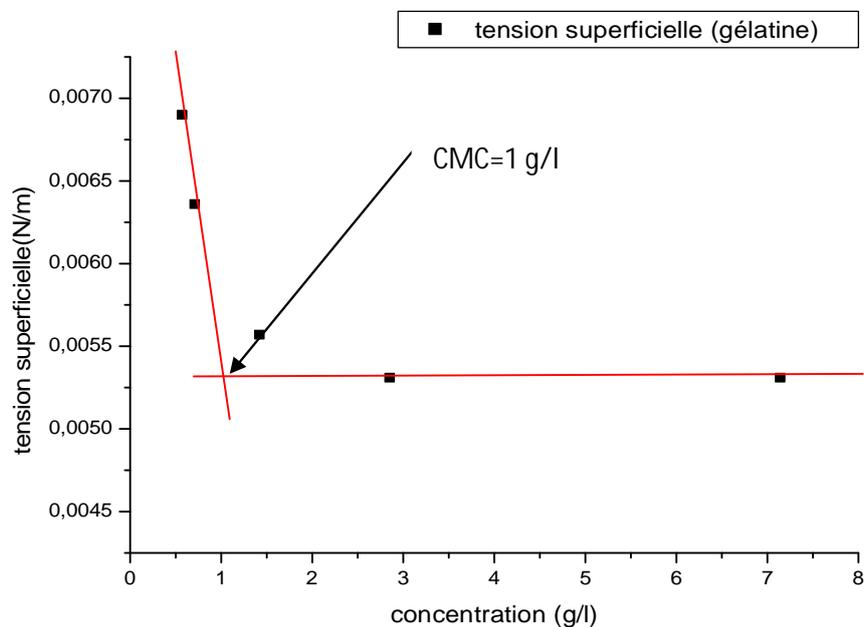
## Partie expérimentale

### I-3-2-Résultats:

**I-3-2-a-Gélatine: Tableau 6:** la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration

Concentration (g/l)	Tension superficielle $\gamma$ (N/m)
0,57	0,0069
0,71	0,00636
1,42	0,00557
2,85	0,00531
7,14	0,00531

En traçant les tensions de surfaces obtenues en fonction des solutions (dans l'ordre chronologique de dilution bien entendu), on obtient le graphe suivant:

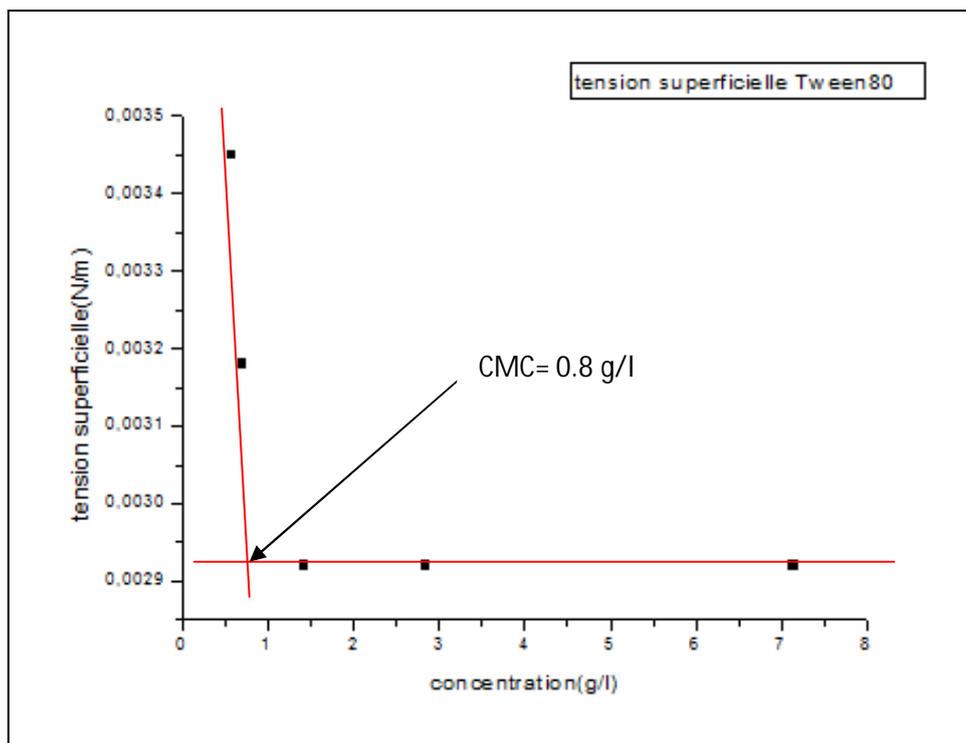


**Figure 3:** la tension surface de Gélatine en fonction de la concentration

## Partie expérimentale

**I-3-2-b-Tween 80: Tableau 7:** la tension superficielle du Tween 80 en fonction de la concentration.

Concentration (g/l)	Tension superficielle $\gamma$ (N/m)
0,57	0,00345
0,71	0,00318
1,42	0,00292
2,85	0,00292
7,14	0,00292



**Figure 4:** la tension superficielle du Tween 80 en fonction de la concentration.

## Partie expérimentale

### I-3-3-Interprétation des courbes:

On observe une diminution de la tension de surface avec l'augmentation de la concentration en tensioactif, puis à partir d'une certaine concentration qui est la CMC elle reste constante, ce qui correspond à nos prévisions pour les deux graphes. La tension superficielle commence par diminuer légèrement car le tensioactif est alors organisé sous forme de micelle et remplit entièrement la surface puis à partir d'une certaine concentration qui correspond à la CMC (point où les deux droites se croisent), elle atteint un palier. Ce qui est en accord avec le fait que l'augmentation de la concentration en tensioactif fasse diminuer la tension de surface.

Tensioactif	CMC (g/l)
Gélatine	1
Tween 80	0.8

**Tableau 8:** représente la concentration micellaire critique de la gélatine et du Tween 80

A partir des résultats obtenus la CMC de la gélatine est supérieur a celle du teween 80. Donc l'émulsion est stabilisée, mieux en utilisant la gélatine, c'est en comparant la concentration du tensioactif utilisé lors de la synthèse, on constate que l'équilibre est bien atteint dès la mise en solution du tensioactif, cela nous mène a revoir la masse utilisé de l'émulsionnant en cours du processus de l'encapsulation en ce qui concerne la gélatine. La seule différence notable et celle de la taille du stabilisant donc la masse de la gélatine qui est un polymère influe largement sur la taille des microparticules, qui va se voir diminuée si on prend ra gélatine que le tween 80.

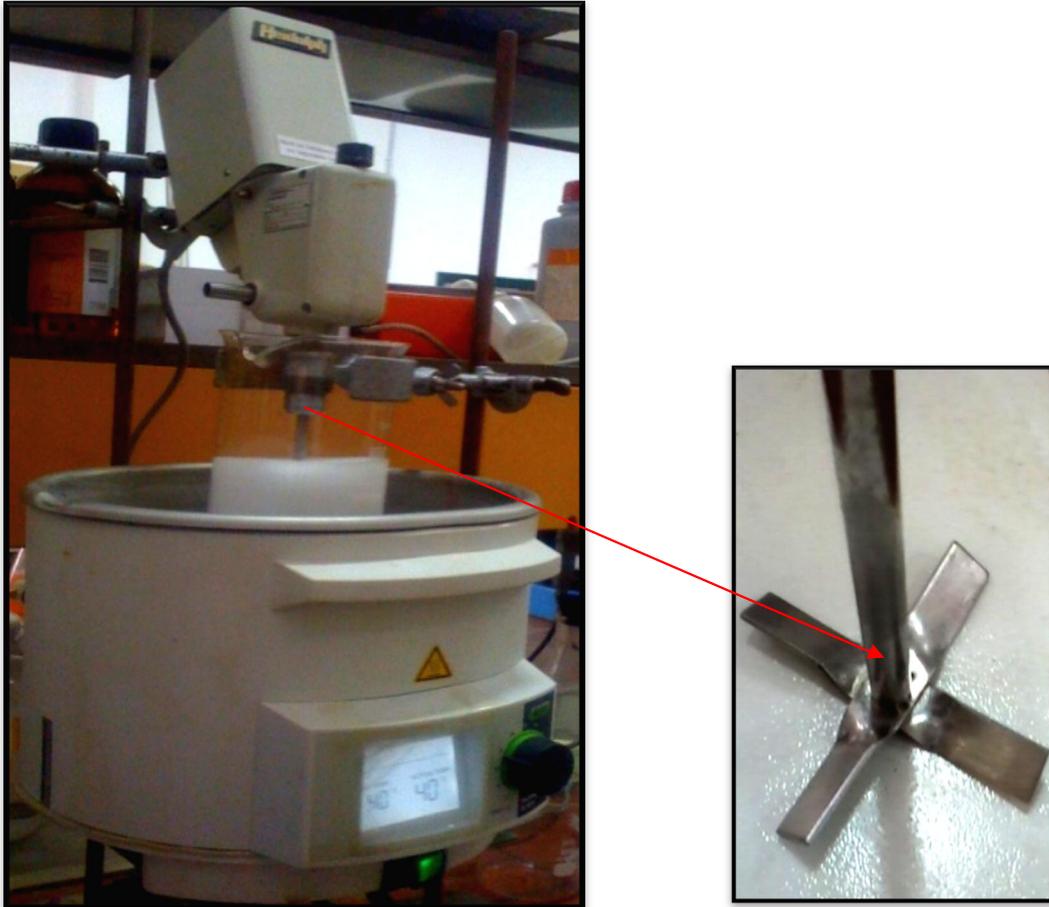
### I-4-Synthèse chimique des microsphères à base de Triacétate de cellulose et Gélatine:

#### I-4-1-Mode opératoire:

2g de triacétate de cellulose et 0.5g de principe actif (acide ascorbique) ont été solubilisés dans 10ml dichlorméthane (DCM) et mélangé a une solution de gélatine a 1%, la solution est maintenue sous l'agitateurs mécanique (Heidolph RZR1) avec une de turbine de 4 pales, pendant 3 heures a une vitesse entre 1300/ 1500 tour/min et température de 40°C.

## Partie expérimentale

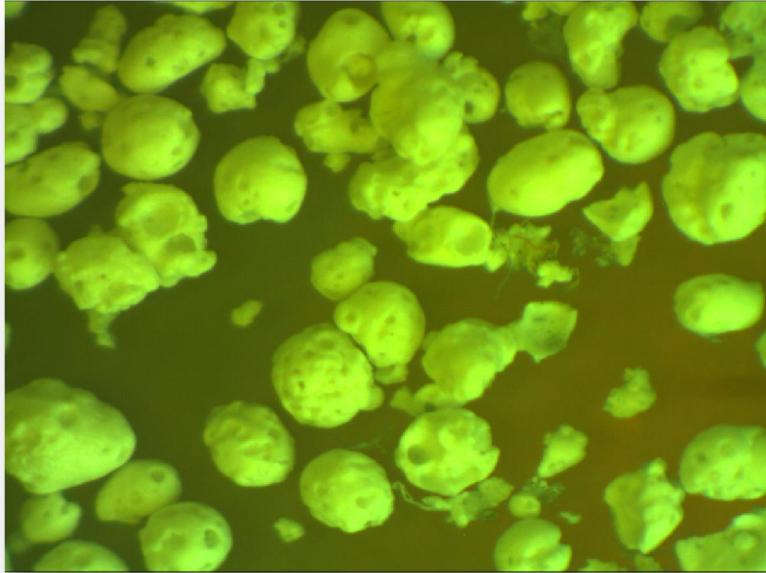
Les microsphères ont été récupérées par filtration sous vide et lavage trois fois à l'eau distillée suivi par séchage à l'air libre.



**Figure 5:** Dispositif expérimental de la synthèse des microsphères.

### **I-4-2-Observation par microscope optique :**

La forme et la taille des microsphères ont été déterminées par microscope optique (OPTIKA 4083.B1). L'analyse par microscope optique montre la forme des microsphères et sur la variété de la taille des particules.



**Photo 1:** Observation des microsphères de TA de cellulose par microscope optique

### **I-4-3-Caractérisation des microsphères obtenues:**

#### **I-4-3-1-Distribution de taille:**

La connaissance de la taille et la distribution en taille des particules est essentielle pour la description des systèmes d'émulsion, les suspensions, et les poudres. Cette caractéristique physique du système dépendante des conditions opératoires de fabrication peut affecter les propriétés chimiques, physiques et mécaniques du système de particules. Si le système est constitué de particules de même taille, on parle d'un système mono dispersé. Dans le cas contraire, il s'agit d'un système polydispersé s'il est constitué de particules de différentes tailles.

La taille des particules de forme sphérique est représentée par un diamètre moyen. La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètres calculés de différentes manières selon les techniques utilisées. Dans ce travail et pour caractériser la taille des microparticules, on a utilisé trois diamètres moyens: en nombre, en surface et en masse. Ces diamètres sont calculés comme suit:

Si  $-i$  est la classe des particules

$-n_i$  nombre de particules de la classe  $i$ .

## Partie expérimentale

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

$$d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i}$$

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

$$d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2}$$

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

$$d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3}$$

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

$$\text{Dispersion} = d_{43}/d_{10}$$

Un système monodisperse correspond à une dispersion égale à 1; plus s'éloigne de l'unité, plus le système devient polydispersé. Cette population est divisée en classes de diamètres  $d_i$  qui correspond au centre de classe.

On dénombre alors l'effectif dans chaque classe ce qui nous permet le calcul statistique, on calcul ensuite les fréquences: en nombre, en surface et en masse, ainsi la dispersion.

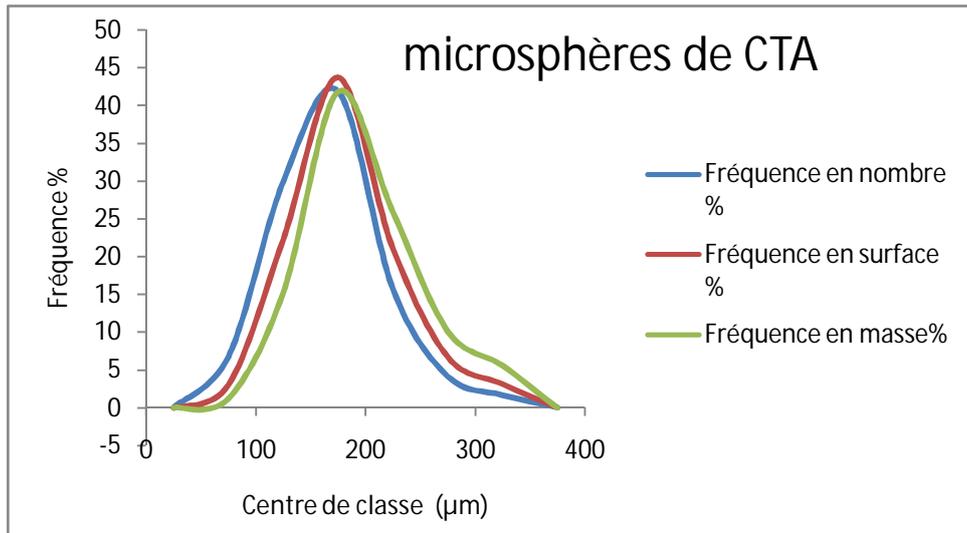
Les résultats des distributions des microsphères de CTA sont donnés ci dessous

- **Distribution des microparticules du triacétate de cellulose :**

**Tableau 9:** Diamètres moyens ( $\mu\text{m}$ ) et la polydispersité des microsphères CTA

<b><math>d_{10}</math></b>	<b><math>d_{32}</math></b>	<b><math>d_{43}</math></b>	<b>Dispersion</b>
151,89	182,83	375	2,46

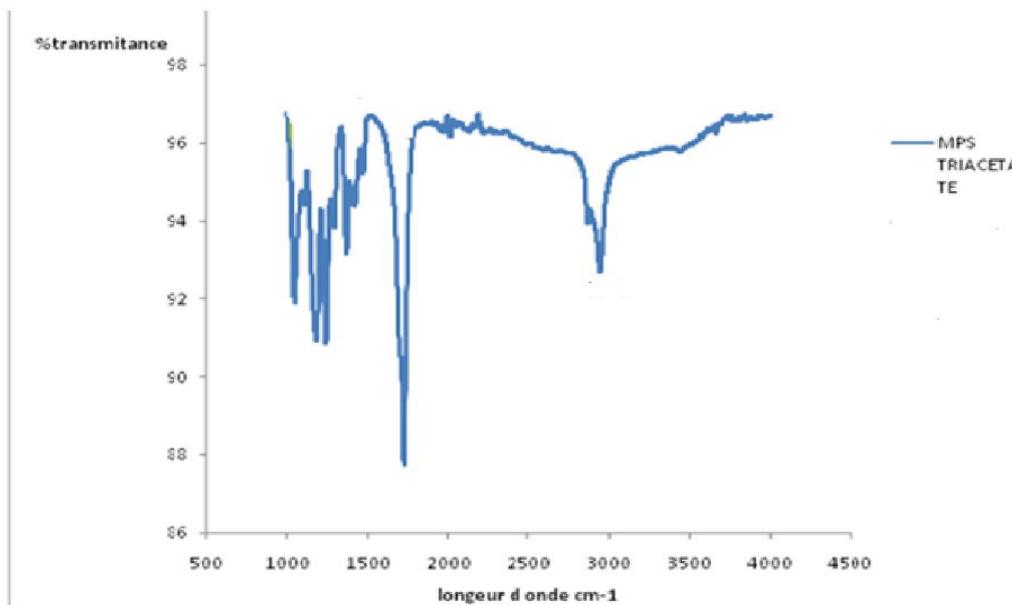
## Partie expérimentale



**Figure 6:** les courbes de distribution en taille des microsphères de TA de cellulose

D'après la photo et la figure, la forme des microsphères sont non sphériques et non uniformes, la distribution des tailles des microsphères révèlent une dispersion dépassant l'unité, ce qui montre la polydispersité des microsphères, ceci nous amène à essayer de prendre en polymère blend, la PCL et EC pour essayer de se rapprocher des tailles de microsphères assez uniformes pour une libération de principe actif régulière et minimiser la polydispersité.

### I-4-3-2-Etude de spectroscopie infra rouge des microsphères de CTA :



**Figure7 :** Spectre infra rouge des microsphères en Triacetate de cellulose

## Partie expérimentale

L'étude de spectroscopie infra rouge, montre la présence de bandes caractéristiques suivantes :

**Tableau 10** : les bandes caractéristiques de spectre IR des microsphères CTA

Liaison	O-H	C-H	C=O	C=C
Longueur d'onde (cm <sup>-1</sup> )	3500	2942	1750	1450

En comparaison avec le spectre théorique du triacétate de cellulose (annexe1) , on note la présence des mêmes bandes caractéristiques

### I-5-Synthèse des microsphères à matrices différentes (CTA, PCL et EC) :

Sous les mêmes conditions opératoires ont été synthétisées les microsphères de matrices de polymères (CTA, PCL et EC) en utilisant comme stabilisant la gélatine. Pour faire une étude comparative entre la cinétique de libération de principe actif de ses microsphères. Les différentes formulations des microparticules sont comme suite:

- a- microparticules à base de PCL et Triacétate de cellulose (CTA).
- b- microparticules à base de PCL
- c- microparticules à base d'EC
- d- microparticules à base d'EC et de CTA

## Partie II:

### Etude de la cinétique de la libération de principe actif dans le pH=1.2 et le pH=7.4 à 37%:

#### II-1 -Facteurs influençant les transferts de matières:

##### ➤ L'agitation du milieu

La concentration de la solution devrait être uniforme en tout point de la solution, et cette uniformité est maintenue grâce à l'action d'un agitateur magnétique dans le flacon (vitesse de rotation fixée à 750 rpm pour toutes les expériences). Puisque le non agitation du milieu réactionnel entraînera la formation d'un gradient de concentration à l'intérieur de la solution, donc source d'erreur lors des analyses en spectrophotométrie UV.

## Partie expérimentale

### ➤ **La température du milieu**

L'influence de la température est très importante dans les phénomènes de diffusion (intervient dans la solubilité du principe actif et facilite la diffusion). Toutes nos expériences ont été effectuées à température constante 37°C (température du corps humain), à l'aide d'un agitateur chauffant.

### ➤ **La nature du milieu, son pH et son volume**

- La nature du milieu, comme la température, intervient sur la solubilité de l'agent actif, laquelle influera sur la diffusion.
- Le pH du milieu influe sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité du principe actif.
- Le volume du milieu influe d'une part sur la solubilité de l'agent actif, et d'autre part sur sa masse libérée au temps infini (temps à l'équilibre).

➤ **Méthode "non sink"** : où le volume choisi (100 ml) est utilisé pour toute l'expérience. La concentration du principe actif augmente au cours de l'expérience.

➤ **Méthode "sink"** : le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge, le volume utilisé est donc plus grand

La première méthode (non sink) est beaucoup plus facile à réaliser, et c'est cette méthode que nous avons utilisée dans toutes nos expériences.

## **II-2-Conditions de mesures :**

Afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats des phénomènes observés et se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques, nous avons maintenu constants tous les paramètres suscités pour éviter toute influence sur les transferts de matières:

- La préparation des microsphères: est faite de la même manière expliquée.
- Le support des microsphères: il est en fibres de verre, un peu élevé par rapport au barreau aimanté afin d'éviter les chocs qui peuvent s'y produire et permet aussi une bonne agitation et circulation du liquide autour de la forme galénique.

## Partie expérimentale

- La composition du milieu d'étude: la préparation du milieu liquide environnant se fait par quantité de 5 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires pour une même expérience avec le même liquide.
- La température: maintenue constante à 37°C à l'aide d'un agitateur chauffant.
- L'agitation: constante durant toutes nos expériences, et fixée entre 1300 et 1500 rpm à l'aide d'un agitateur magnétique.
- La longueur d'onde maximale: les mesures sont effectuées à l'aide d'un appareil UV. Vis calibré à une longueur d'onde fixe propre au principe actif étudié. La quantité de l'agent actif encapsulé dans les microsphères.

### **II-3-La Cinétique de libération de PA par les microsphères:**

L'étude des cinétiques de la libération de PA est réalisée avec une concentration de 0,1% pour chaque milieu de pH.

Le taux de la libération de PA est déterminé par addition de microsphères à la solution de pH 0,1% sous agitation, Les pesées de microsphères déterminées et de la quantité à libérer sont mises dans un ballon de 100 ml à bouchons vissés, il est placé dans un bain-marie à 37°C et agités horizontalement et à des intervalles de temps déterminés.

À l'aide d'une seringue de 5 ml environ 1 ml du milieu de dissolution est prélevé de ballon et dilués dans des fioles de 10ml d'une solution du milieu. Le prélèvement est selon la méthode « **non sink** »: le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience la concentration du principe actif croit au cours du temps. On mesure l'absorbance par UV-Vis.

## Partie expérimentale



**Figure 8** : le dispositif expérimental de la libération du PA.

Le taux de PA libéré est donc calculé par rapport à la masse réelle en agent actif contenu dans les microsphères selon la relation suivante:

$$\% PA = \left( \frac{m_t}{m_i} \right) \cdot 100$$

Avec :

$$m_t = \left( \frac{Abs}{V_f} * M * V_d \right) / \epsilon$$

Ou :

$m_t$  : La masse de principe actif à l' instant « t »

$V_d$ : le volume de la fiole de dilution en ml

$V_f$ : le volume du liquide de libération contenu dans le flacon en ml

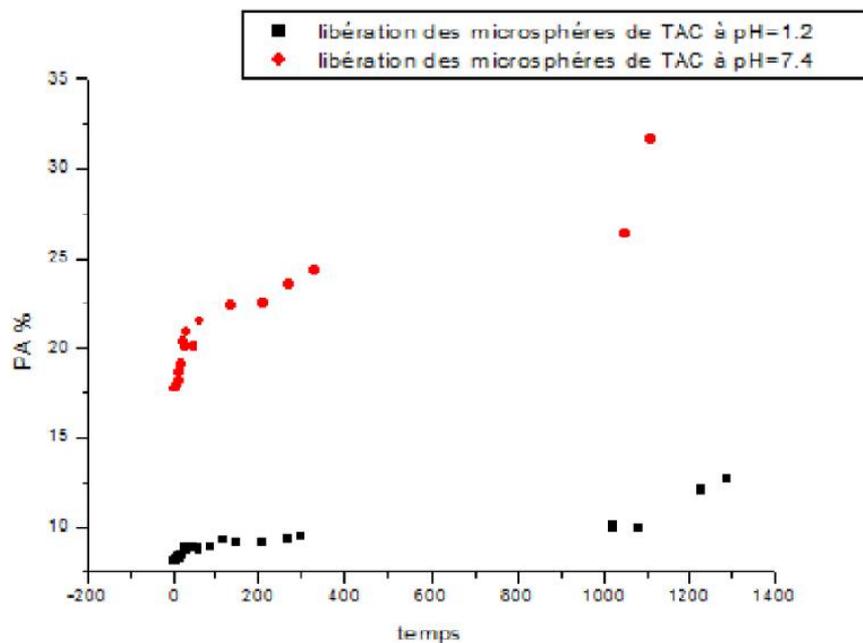
$M$  : la masse molaire du principe du principe actif (g/mol)

$m_i$  : Masse initiale du principe actif.

## Partie expérimentale

### II-3-1-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de Triacétate de cellulose et Gélatine dans pH=1.2 et pH=7.4

Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité de PA libérée, en fonction du temps exprimé en (min), sont tracés sur la figure.



**Figure 9:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des microsphères de CTA.

pH	Temps	PA%
1.2	1290	12.70
7.4	1110	31.69

**Tableau11:** le meilleur pourcentage de libération de PA des microsphères de CTA dans le pH=1.2 et 7.4

## Partie expérimentale

### II-3-2-La détermination du taux d'encapsulation:

Les microsphères ont en général des profils de relargage contrôlé par la diffusion avec un taux de relargage permanent qui est cinétiquement contrôlé par la taille des particules.

- Le taux d'encapsulation est déterminé par addition de microsphère broyées à la solution du pH 1g/l sous agitation pendant 6 heures. Le pH de la solution est de 1.2 à la température du laboratoire 37°C.

Donc, il représente le rapport entre la masse du principe actif libérée dans la solution et la masse initiale du principe actif selon la relation suivante:

$$\text{le taux d'encapsulation}\% = \frac{m_t}{m_i} \times 100$$

$m_t$  : la masse du principe actif libérée.

$m_i$  : la masse initiale du principe actif.

Avec  $m_i$  est déterminé par la loi de Beer Lambert:  $A = \epsilon.l.C$ .

La détermination de la concentration du PA dans le surnageant a été effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de type JENWAY 7305 après la construction de la courbe d'étalonnage.

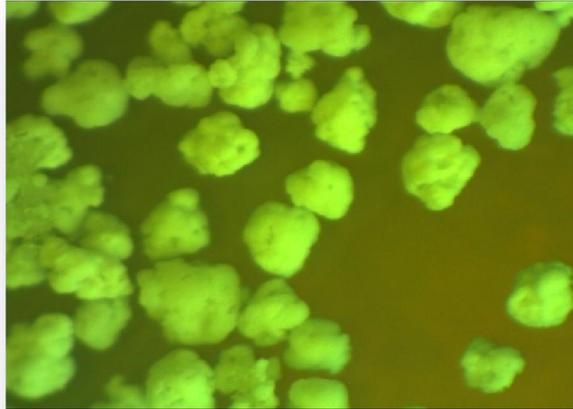
**Tableau12:** Représente le Rendement et la taux d'encapsulation des microsphères CTA

pH	Rdt %	T %
1.2	10.25	2.04
7.4	16.3	3.26

Nous remarquons, que le rendement et la concentration en principe actif est très faible, la nature et l'hydrophilie de ce polymère.

### II-4-L'étude cénitique des microsphères à base de PCL et Triacétate de cellulose (CTA).

#### II-4-1-Observation par microscope optique :



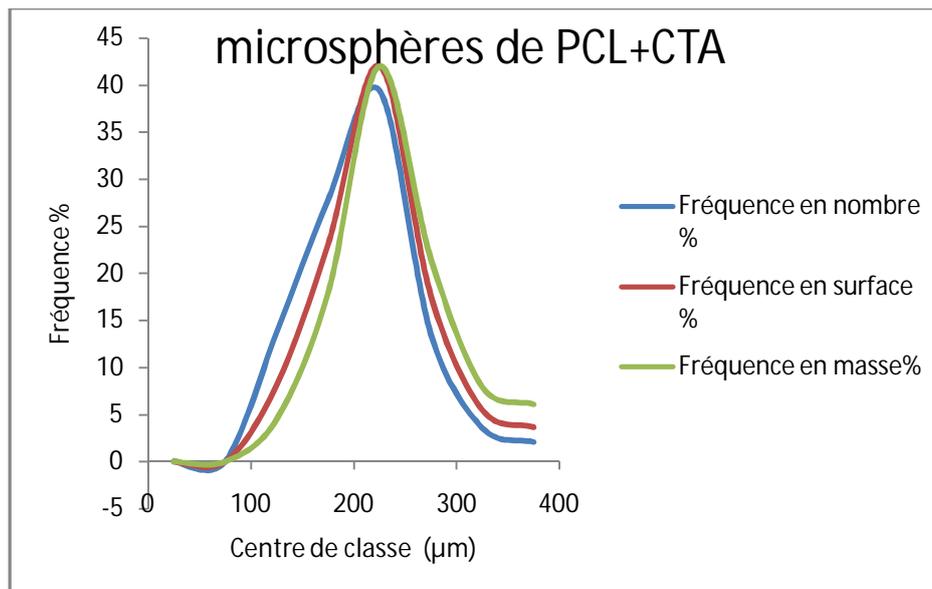
**Photo 2:** Observation des microsphères de PCL et TA de cellulose par microscope optique

#### II-4-2-La distribution de taille:

Le tableau de distribution de PCL et CTA dans l'annexe 1

**Tableau 13:** Diamètres moyens ( $\mu\text{m}$ ) et la polydispersité de microsphères de PCL et CTA

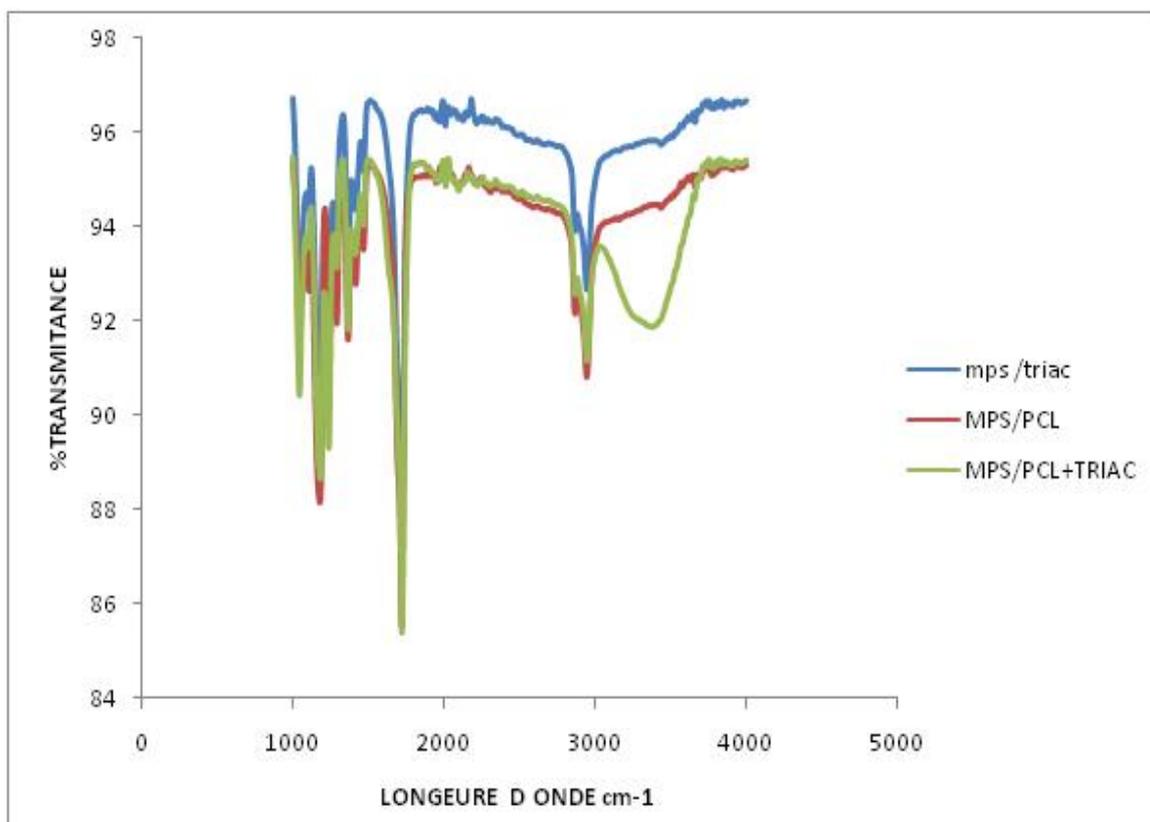
<b>d<sub>10</sub></b>	<b>d<sub>32</sub></b>	<b>d<sub>43</sub></b>	<b>Dispersion</b>
<b>196,50</b>	<b>225,15</b>	<b>239,35</b>	<b>1,21</b>



**Figure10:** les courbes de distribution en taille des microsphères de PCL et TA de cellulose.

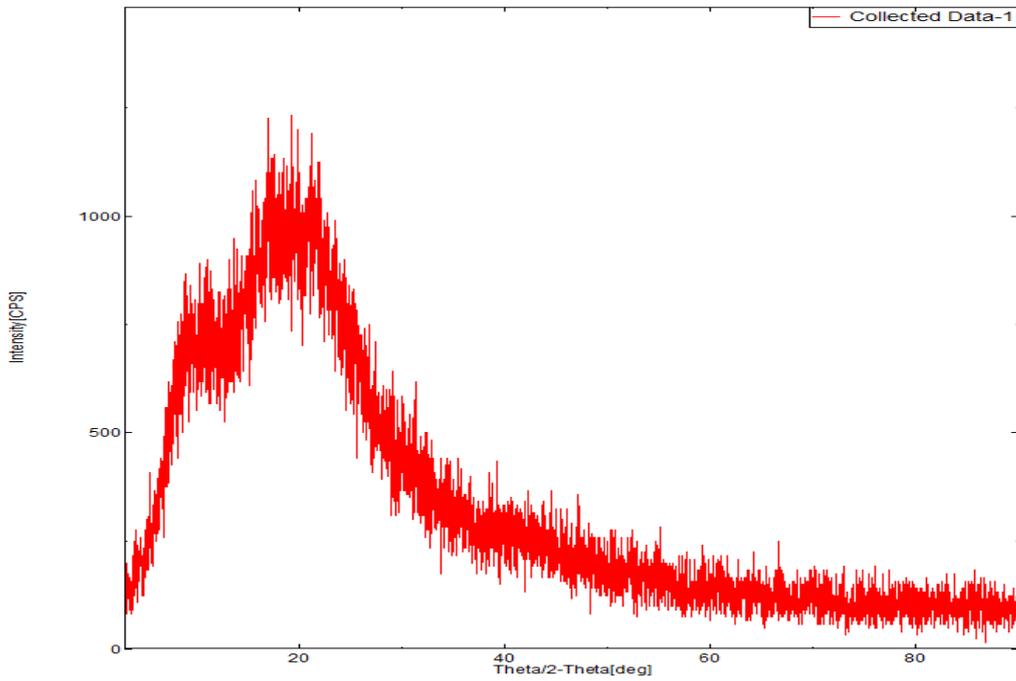
#### I-4-2-a-Interprétation des spectres: MPS /CTA, MPS/PCL, MPS CTA+PCL

La spectroscopie infra rouge figure montre la similitude de plusieurs bandes caractéristiques similaires, infra rouge ne nous permet pas de bien visualiser les bandes caractéristiques de l'acide ascorbique, ne moins on peut constater la présence de la bande caractéristique et ceci dans les trois formulations de la liaison C=C présente dans l'acide ascorbique, ou on la trouve pas dans les spectres des polymères PCL et TRIACETATE DE CELLULOSE (figure 12)

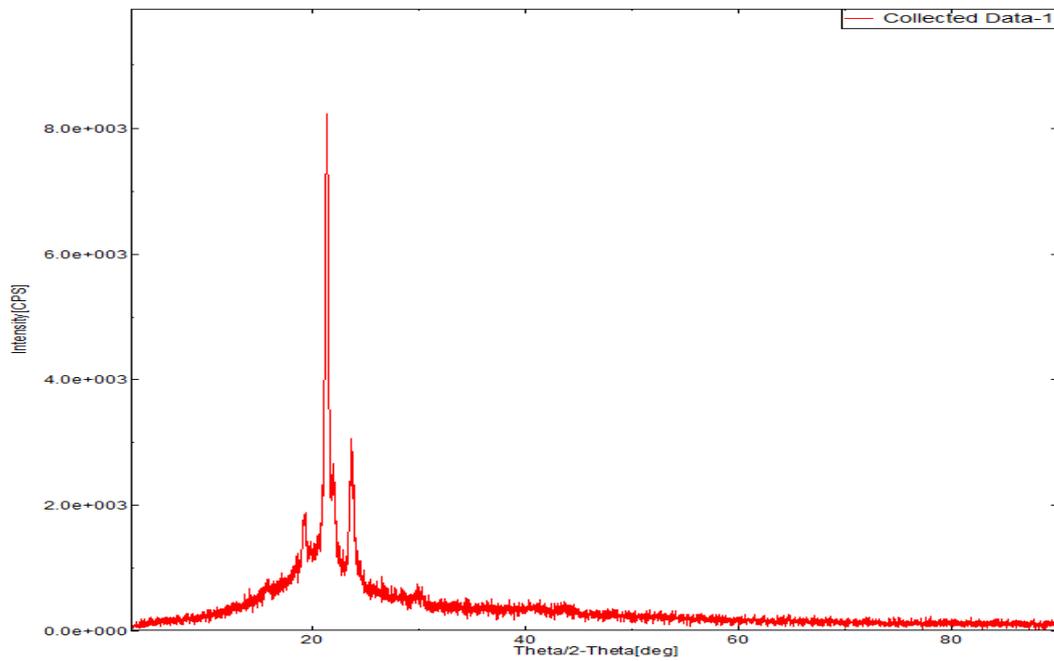


**Figure11:**La superposition des spectres IR des microsphères CTA, PCL et CTA-PCL

### II-4-3-Caractérisations par DRX des microsphères CTA et PCL :

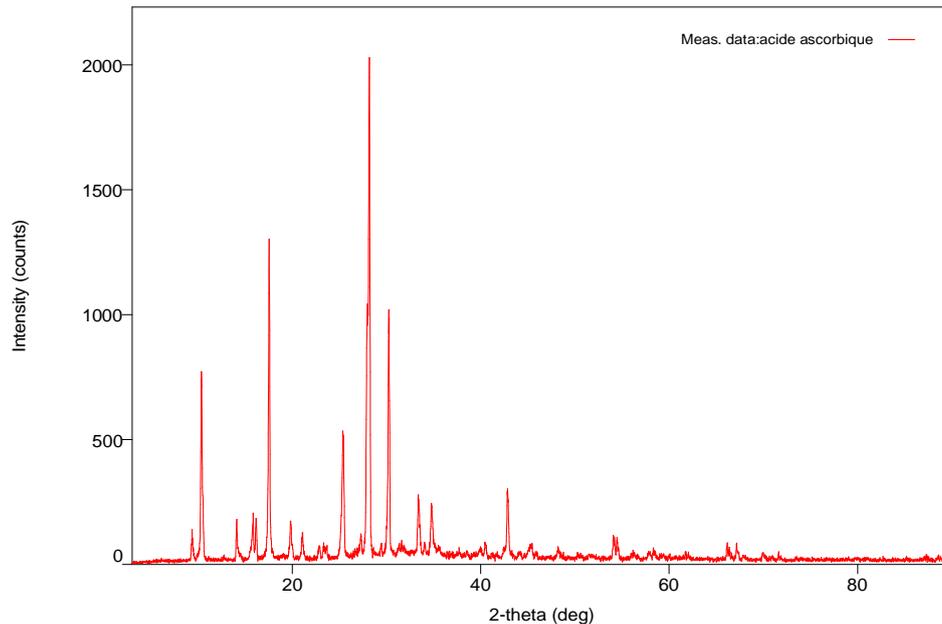


**Figure 12:** diffractogramme des microsphères de triacétate de cellulose



**Figure13 :** diffractogramme de Microsphères de PCL

## Partie expérimentale



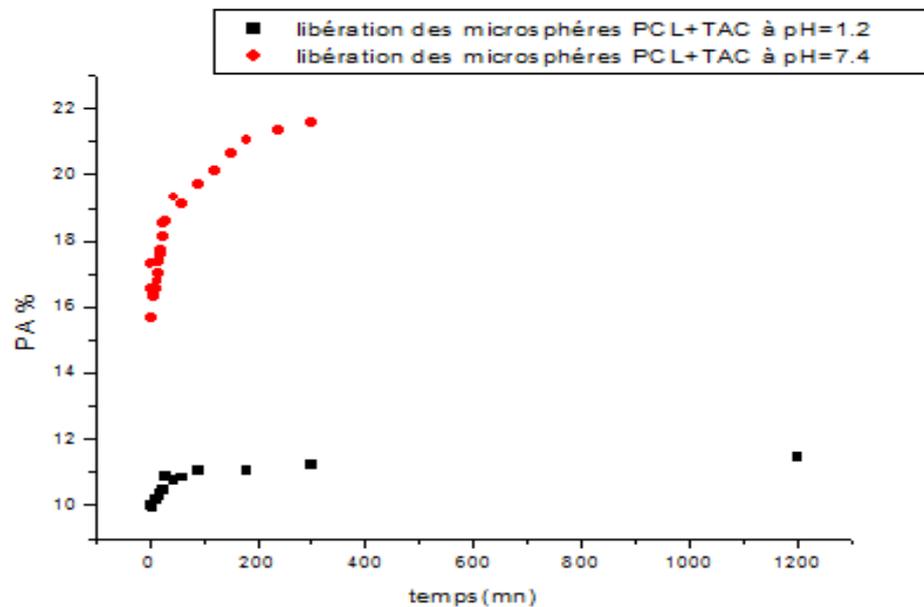
**Figure14** : diffractogramme de l'acide ascorbique

- Le diffractogramme des microsphères de CTA présente une bande large ; ce qui atteste que notre polymère à la base présente les propriétés d'un matériau amorphe.
- Les corps cristallins peuvent être considérés comme des assemblages de plans réticulaires plus ou moins denses, présentant les caractéristiques de l'état cristallin, c'est-à-dire un arrangement périodique, ordonné et dans des plans réticulaires tridimensionnels des atomes constitutifs. Les atomes s'organisent donc en plans réticulaires plus ou moins denses qui sont désignés par leurs coordonnées (h, k, l) dans un système de repérage de l'espace.  $d_{h,k,l}$  n'a pas pu être déterminés puisque, on n'a pas trouvé les informations nécessaires pour pouvoir détecter les plans réticulaires de notre polymère même après une recherche bibliographique. En comparaison avec le diffractogramme des microsphères de la PCL montre la présence des raies très étroites ce qui montre que les microparticules semi cristallines vu l'empilement des pics.

## Partie expérimentale

- La DRX des microparticules du CTA et PCL peut nous montrer si le principe actif est dispersé, le diffractogramme de l'acide ascorbique montre le pic le plus intense à  $2\theta=29^\circ$ , en comparant avec le diffractogramme de la PCL et CTA on ne retrouve pas la raie à cet angle  $2\theta=29^\circ$  ce qui nous amène à dire que le principe actif est dispersé dans la partie amorphe.

### II-4-4-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de Triacétate de cellulose, PCL et Gélatine dans pH=1.2 et pH=7.4



**Figure 15:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des microsphères de PCL-CTA

pH	Temps (mn)	PA %
1.2	1200	11.45
7.4	300	21.58

**Tableau14:** le meilleur pourcentage de libération de PA des microsphères de PCL -CTA dans le pH=1.2 et 7.4

## Partie expérimentale

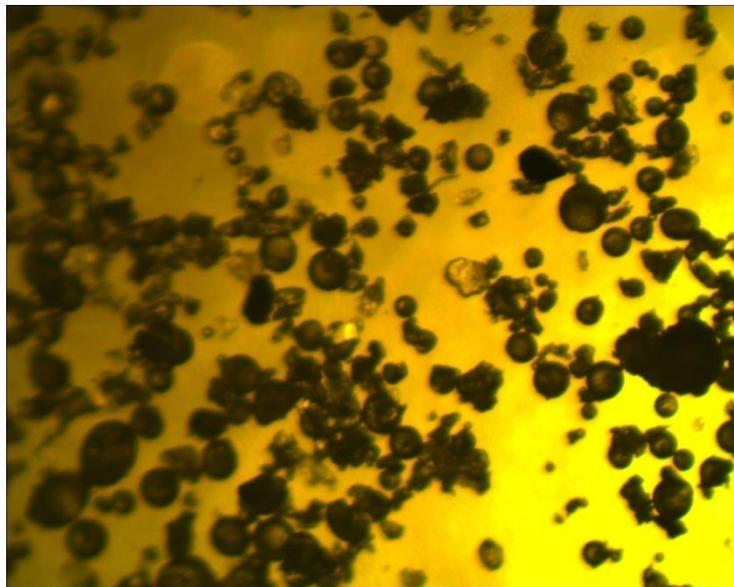
- **Le taux d'encapsulation :**

pH	Rdt %	T %
1.2	10.25	2.04

**Tableau 15:** le rendement et le taux d'encapsulation des microsphères de PCL et CTA

### II-5-L'étude cinétique des microsphères à base de PCL

#### II-5-1-Observation par microscope optique :

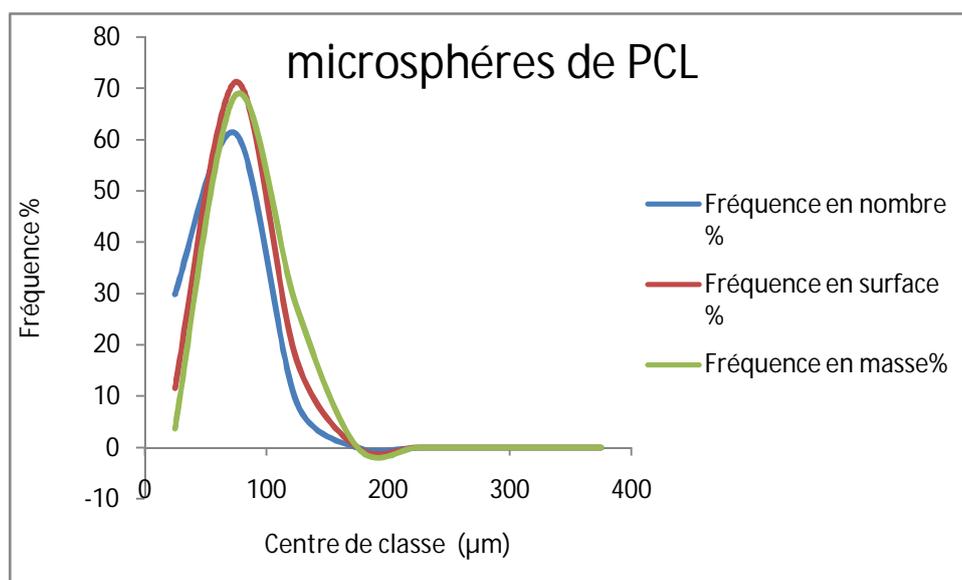


**Photo 3 :** Observation des microsphères de PCL par microscope optique

#### II-5-2-La distribution de taille:

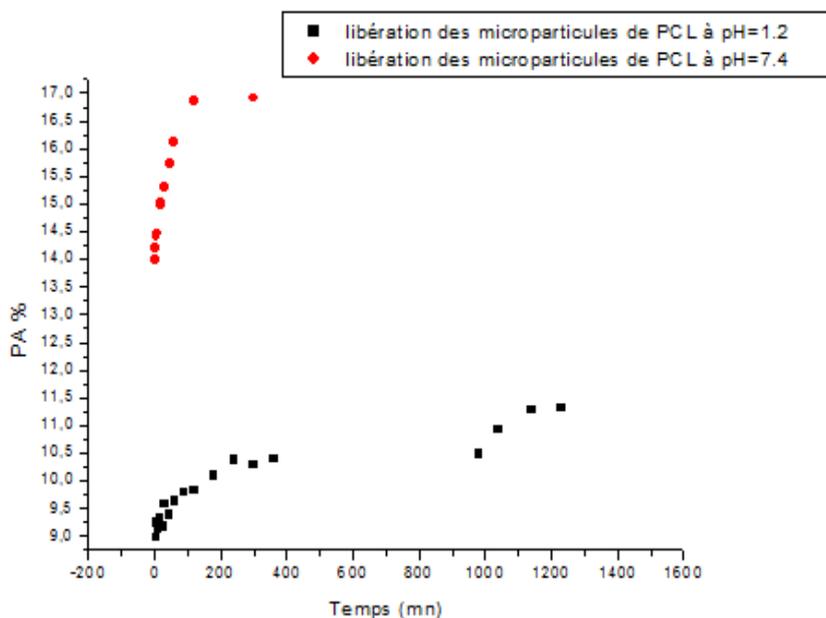
<b>d<sub>10</sub></b>	<b>d<sub>32</sub></b>	<b>d<sub>43</sub></b>	<b>Dispersion</b>
<b>47.97</b>	<b>77.73</b>	<b>86.86</b>	<b>1.81</b>

**Tableau 16:** Diamètres moyens ( $\mu\text{m}$ ) et la polydispersité de microsphères PCL



**Figure16:** les courbes de distribution en taille des microsphères de PCL

**II-5-3-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de PCL et Gélatine dans pH=1.2 et pH=7.4 :**



**Figure 17:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des microsphères de PC

## Partie expérimentale

pH	Temps	PA%
1.2	1230	11.30
7.4	300	16.91

**Tableau 17:** le bon pourcentage de libération de PA des microsphères de PCL dans le pH=1.2 et 7.4

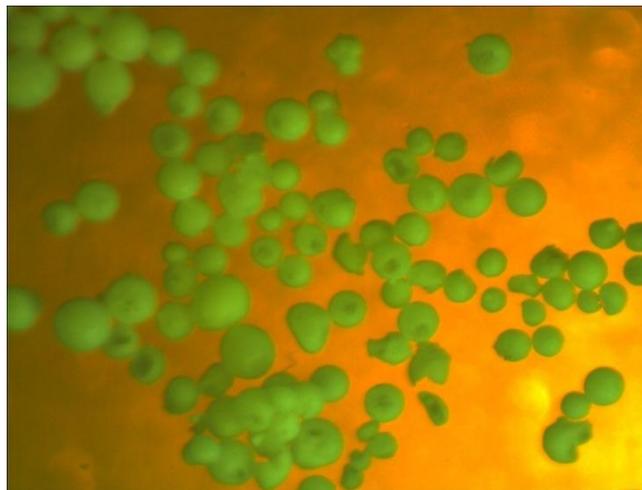
- **Le taux d'encapsulation :**

pH	Rdt %	T %
1.2	10.56	2.11
7.4	14.25	2.85

**Tableau 18 :** représente le rendement et le taux d'encapsulation des microsphères de PCL dans le pH=1.2 et 7.4

## II-6-L'étude cinétique des microsphères à base d'EC

### II-6-1-Observation par microscope optique :

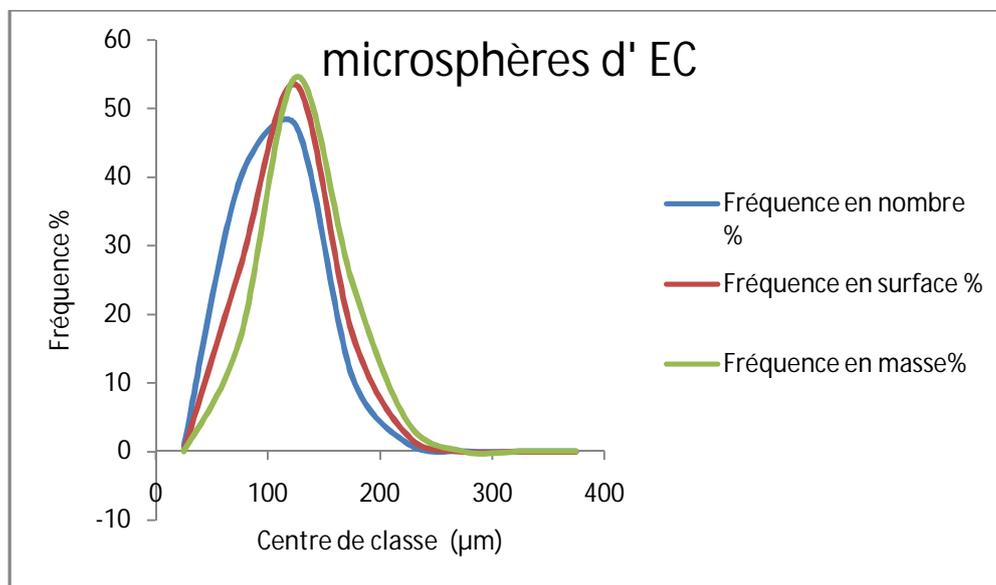


**Photo 4:** Observation des microsphères d'EC par microscope optique

**II-6-2-La distribution de taille:**

<b>d<sub>10</sub></b>	<b>d<sub>32</sub></b>	<b>d<sub>43</sub></b>	<b>Dispersion</b>
<b>99.37</b>	<b>122.41</b>	<b>133.37</b>	<b>1.34</b>

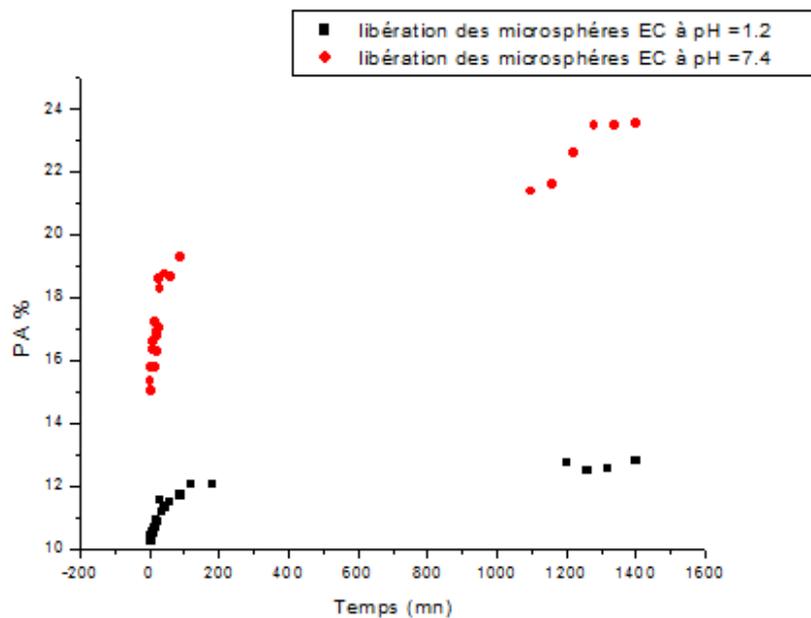
**Tableau 19:** Diamètres moyens (µm) et la polydispersité des microsphères d'EC



**Figure18:** les courbes de distribution en taille des microsphères d'EC

**II-6-3-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base d'EC et Gélatine dans pH=1.2 et pH=7.4**

## Partie expérimentale



**Figure 19:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps des microsphères d'EC

pH	temps	PA %
1.2	1400	12.77
7.4	1400	23.52

**Tableau 20:** le bon pourcentage de libération de PA des microsphères d'EC dans le pH=1.2 et 7.4

- **Le taux d'encapsulation :**

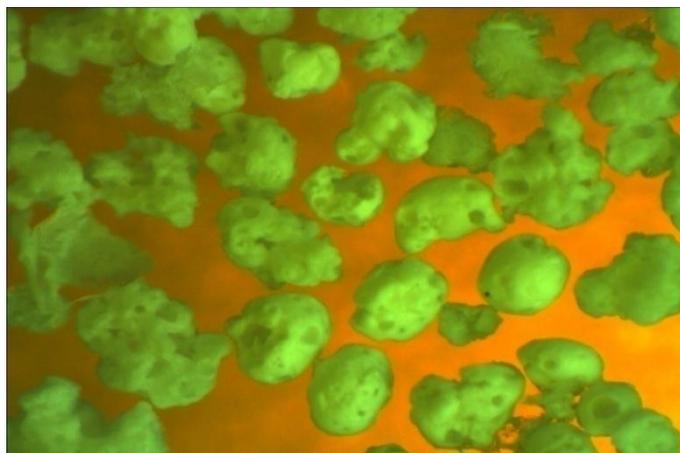
pH	Rdt %	T %
1.2	10	2

**Tableau 21:** le rendement et le taux d'encapsulation des microsphères d'EC

## Partie expérimentale

### II-7-L'étude cinétique des microsphères à base d'EC-CTA

#### II-7-1-Observation par microscope optique :

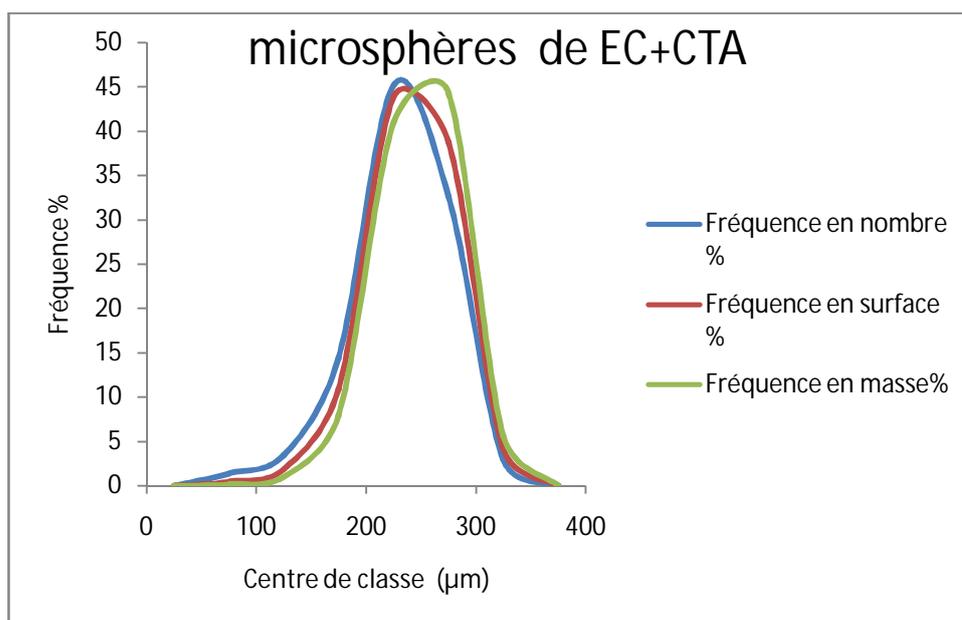


**Photo 5:** Observation des microsphères d'EC et TA de cellulose par microscope optique

#### II-7-2-La distribution de taille:

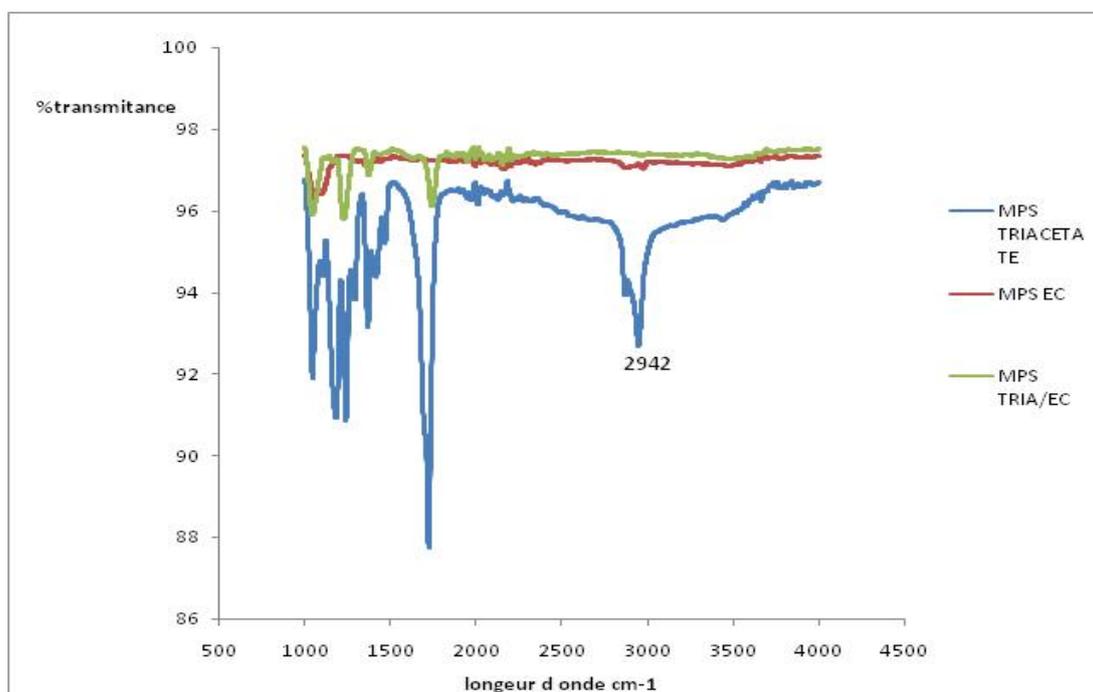
$d_{10}$	$d_{32}$	$d_{43}$	dispersion
219	240,59	247,65	1,13

**Tableau 22:** Diamètres moyens ( $\mu\text{m}$ ) et la polydispersité des microsphères d'EC et CTA



**Figure18:** les courbes de distribution des microsphères d'EC et TA de cellulose

### II-7-3-Interprétation des spectres MPS /CTA, MPS/EC, MPS CTA+EC

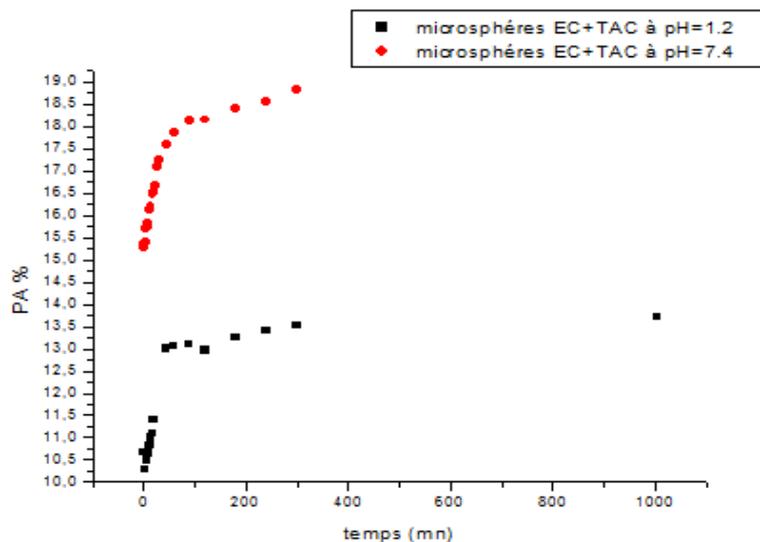


**Figure20:**La superposition des spectres IR des microsphères d'EC, CTA et EC-CTA

L'analyse spectroscopique des spectres infra rouges des trois formulations, nous prouve la présence de plusieurs bandes caractéristiques du principe actif, et plus spécialement la double liaison C=C, mais l'analyse spectroscopique n'est pas suffisante pour certifier que le principe actif est bien présent dans les trois formulations testées.

### II-7-4-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base d'EC-CTA et Gélatine dans pH=1.2 et pH=7.4 :

## Partie expérimentale



**Figure 21:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps d'EC-CTA dans pH=1.2 et pH=7.4

pH	Temps	PA%
1.2	1005	13.72
7.4	300	18.89

**Tableau 23:** le meilleur pourcentage de libération de PA des microsphères d'EC-CTA dans le pH=1.2 et 7.4

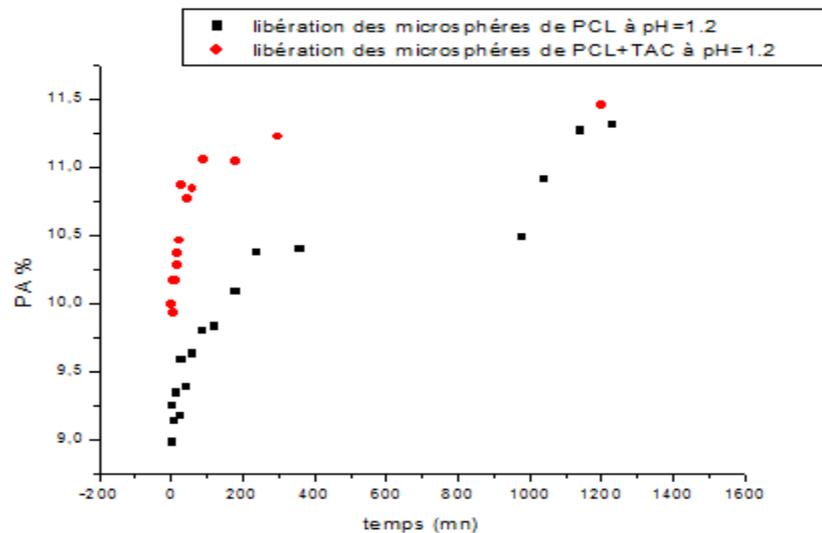
- **Le taux d'encapsulation :**

pH	Rdt %	T %
1.2	10	2

**Tableau 24:** représente le rendement et le taux d'encapsulation des microsphères d'EC-CTA

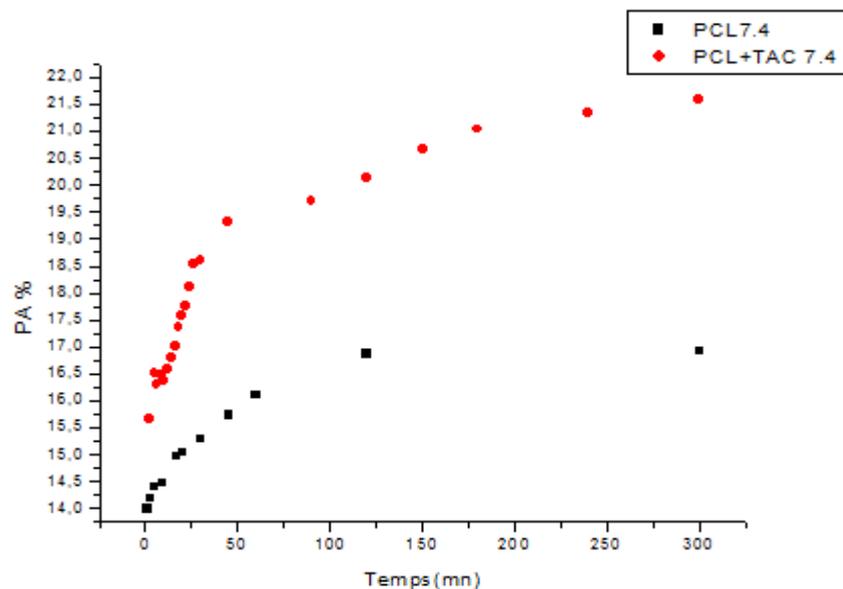
### II-8-Comparaison entre la cinétique de libération de PA par les microparticules à base de PCL et PCL+CTA de la gélatine dans le pH=1.2:

## Partie expérimentale



**Figure 22:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps de PCL et PCL+CTA dans pH=1.2

### II-9-Comparaison entre la cinétique de libération de PA par les microsphères à base de PCL et PCL+CTA de la gélatine dans le pH=7.4:



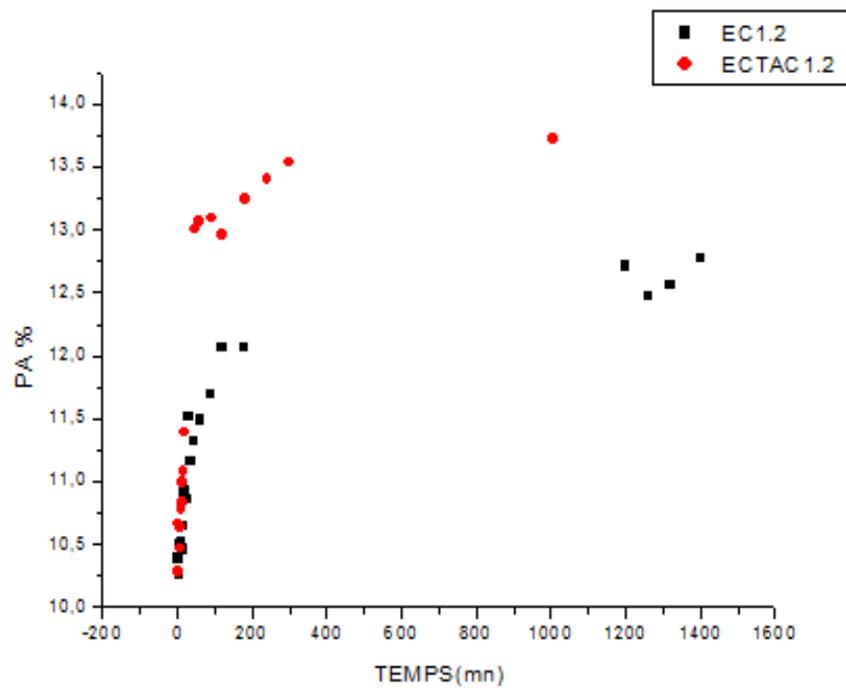
**Figure23:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps de PCL et PCL+CTA dans pH =7.4

## Partie expérimentale

Microparticule	pH	Temps	PA %
PCL	1.2	1230	11.30
PCL+CTA	1.2	1200	11.45
PCL	7.4	300	16.91
PCL+CTA	7.4	300	21.58

**Tableau 25:** comparaison des PA% entre le PCL seule et le PCL+CTA

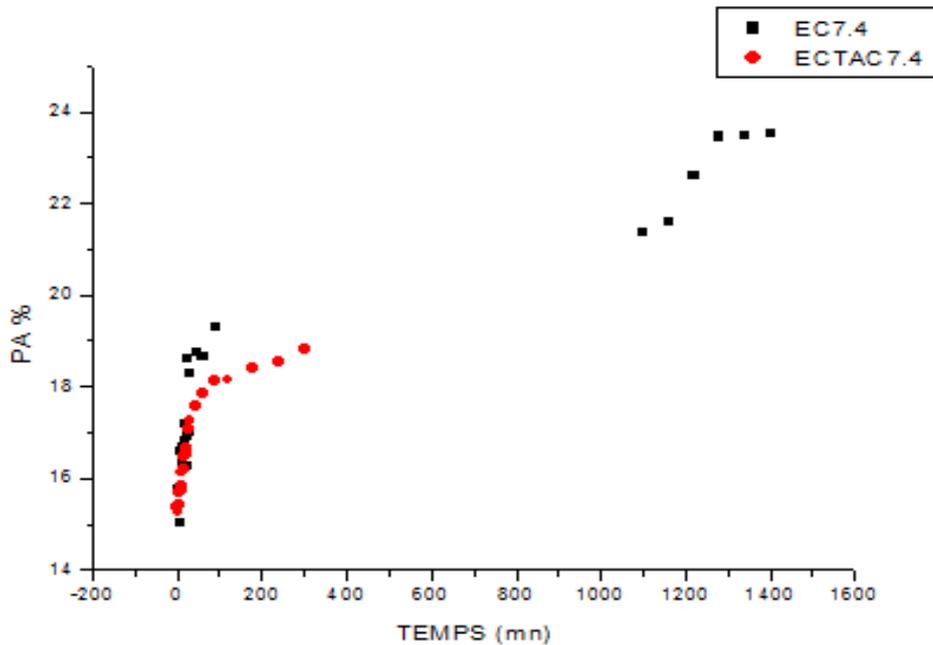
### II-10-Comparaison entre la cinétique de libération de PA par les microsphères à base d'EC et EC+CTA de la gélatine dans le pH=1.2:



**Figure24:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps d'EC et EC+CTA dans pH =1.2

## Partie expérimentale

### II-11-Comparaison entre la cinétique de libération de PA par les microsphères à base d'EC et EC+CTA de la gélatine dans le pH=7.4:



**Figure 25:** Représente le taux de libération du PA en fonction du temps d'EC et EC+CTA dans pH =7.4

### II-12-Interprétation des résultats de la cinétique de libération de l'acide ascorbique:

Le contrôle de la diffusion d'un principe actif à partir de tels systèmes est assuré par un support polymérique dans lequel le PA est dispersé ou dissous (systèmes matriciels).

Donc, selon nos résultats expérimentaux on remarque une augmentation de la libération du PA en fonction du temps dans les deux milieux, nous remarquons que la cinétique est beaucoup plus rapide dans le pH=7.4, que dans le pH=1.2 et ceci pour tous les microparticules synthétisés, ceci est du surtout à la solubilisation du triacetate dans le milieu acide. Et la dégradation de la PCL dans le milieu acide plus que le milieu proche de la neutralité.

Comme par exemple la masse moléculaire de la PCL et sa dégradation la charge que génère sa surface une fois chargée avec le principe actif, la taille des microparticules, la viscosité de la phase organique.

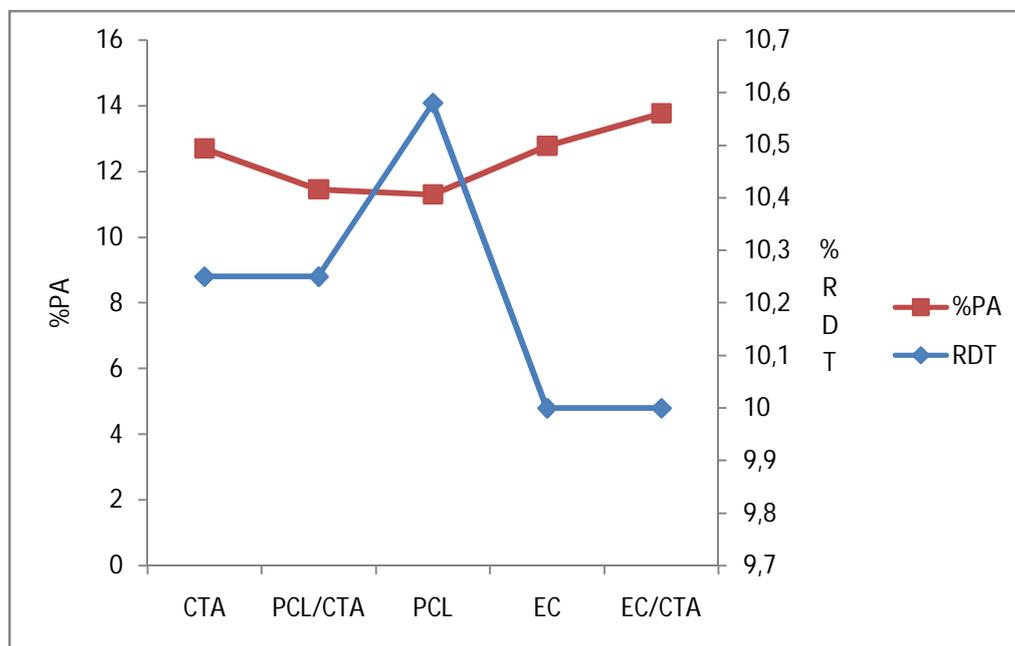
## Partie expérimentale

L'état physique du PA dispersée dans la matrice polymère est important à déterminer car il peut influencer sur sa cinétique de libération ou encore sur sa stabilité au sein du système avec la surface du contact solide-liquide, le tensioactif utilisé et l'agitation qui accélère la dissolution.

La vitesse de dissolution du PA est influencée par son hydrophilie par la vitesse de pénétration du liquide de dissolution à travers la matrice. La libération du PA dépendra essentiellement de la diffusion.

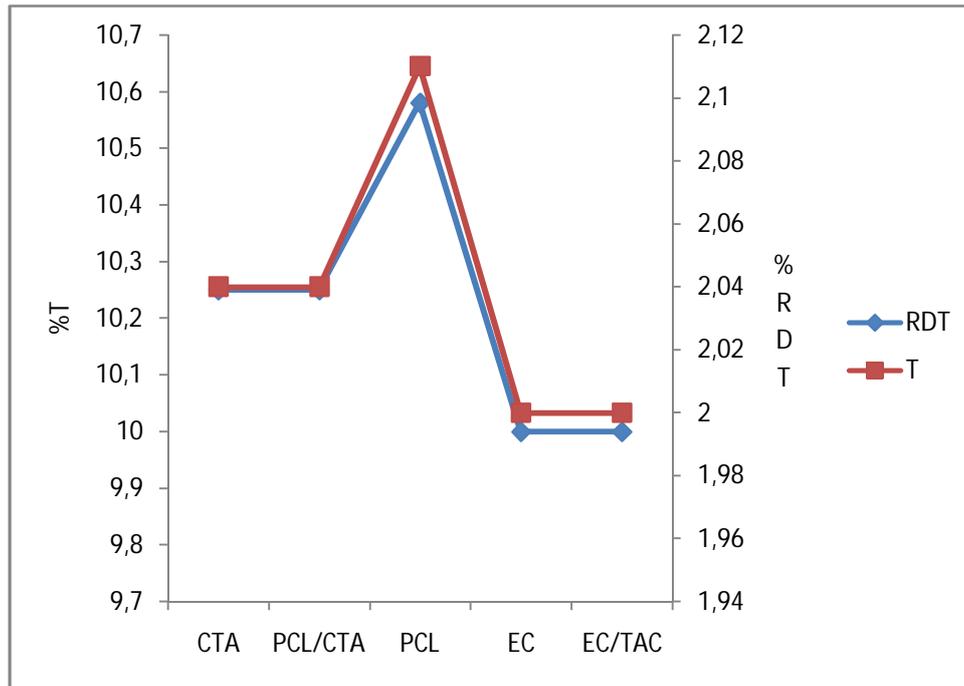
Pour mieux comprendre ces phénomènes on peut essayer de faire une étude comparative des résultats obtenus.

Les figures suivantes montrent: l'influence de la libération d' Acide ascorbique a différentes microparticules en milieu acide, la libération est plus importante si les microparticules sont préparées, en utilisant l'éthyl cellulose avec le triacétate de cellulose, mais le rendement n'est pas influence par le changement de matrice par rapport au triacétate de cellulose.



**Figure26** : Variation du% PA relargage par rapport au rendement d'encapsulation à pH1.2

## Partie expérimentale

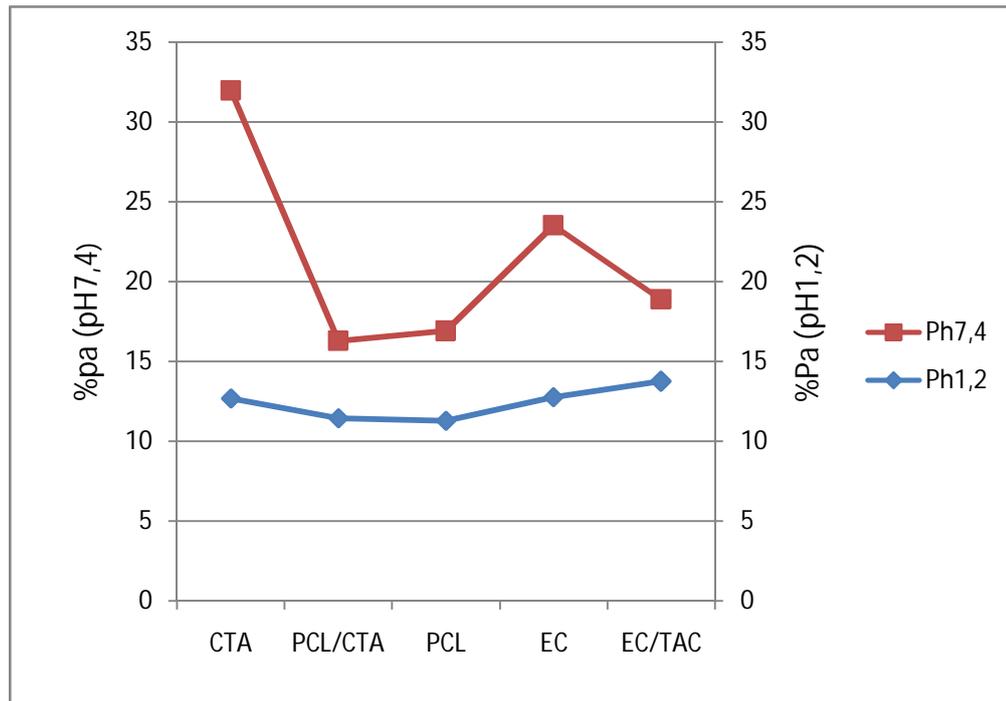


**Figure 27 :** Variation du % T par rapport au rendement d'encapsulation à pH=1.2

D'après la figure 26 en milieu acide, nous remarquons que l'éthyl cellulose associée au triacétate de cellulose, un pourcentage de relargage le plus important en comparaison avec la PCL, CTA et EC seuls, par contre le rendement le plus important est attribué à la PCL, ceci est peut être expliqué par la cristallinité du polymère et son infinité avec le polymère utilisé, ce qu'on peut retenir ce que l'association de CTA et EC vu leurs affinité, libéré rapidement la molécule active.

La figure 27 montre un rendement et la teneur en principe actif sont très faible, comme il a été dit que, la solubilité excessive de l'acide ascorbique dans le milieu d'étude, vu son hydrophilie diminue le taux de encapsulation,

## Partie expérimentale



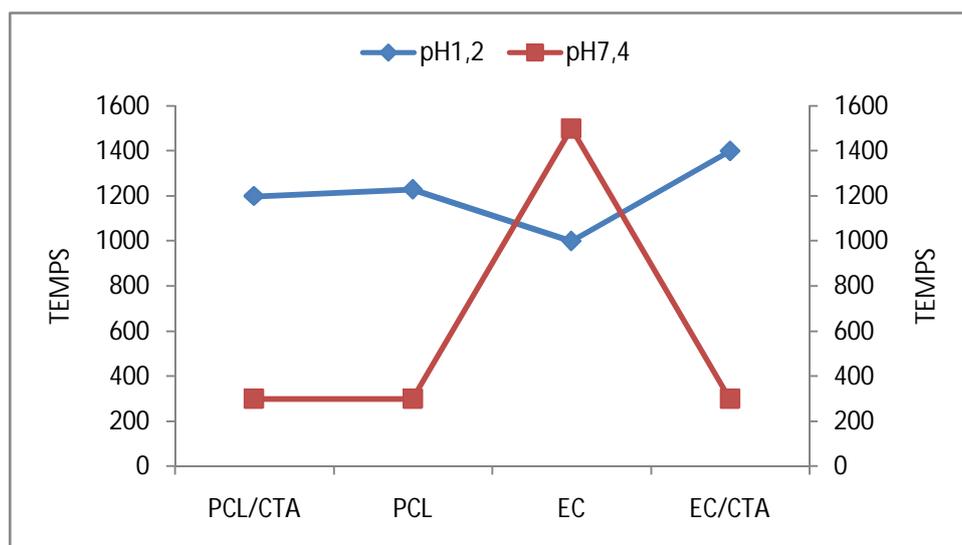
**Figure 28 :** Variation du relargage de l'acide ascorbique dans pH=1.2 et pH=7.4

D'après le graphe ci dessus, on peut dire que le relargage de l'acide ascorbique se fait plus facilement en milieu a pH=7.4 que dans le milieu acide, ceci est dû à la forme acide de l'ion ascorbate ou l'acide ascorbique qui reste non protoné en milieu acide d'ou le pourcentage plus bas de la libération du principe actif, même si le triacétate de cellulose est un polymère qui se dégrade en milieu acide, le taux d'encapsulation n'est pas affecté,

En milieu a pH=7.4, l'acide ascorbique peut passer en forme protonée et il sera plus facile à dissoudre et une diffusion du principe actif est plus possible, ce qui est notable dans les résultats obtenus.

Donc la libération de l'acide ascorbique est favorisée donc plus rapide en milieu à pH=7.4 et en utilisant les microparticules à base de triacétate de cellulose, mais si on cherche à ralentir la libération la polycaprolactone sera recommandée pour une libération plus lente.

## Partie expérimentale



**Figure 29 :** Variation du relargage d'acide ascorbique dans les différents pH

La libération de l'acide ascorbique est plus prolongée avec les microparticules de l'éthylcellulose a pH=7.4, et en milieu acide elle sera plus longue si on a un blende polymère avec le triacétate de cellulose et d'après le tableau ci dessous l'éthylcellulose est la meilleure formulation en microparticules pour un relargage prolongé et un taux de libération important seule ou en blende polymère avec CTA.

**Tableau 26:** comparaison du relargage de l'acide ascorbique dans les deux différents pH

	pH=1.2		pH=7,4	
	Temps (mn)	%PA	Temps (mn)	%PA
PCL/CTA	1200	11,45	300	21,58
PCL	1230	11,3	300	16,91
EC	1000	12,6	1500	23,8
EC/CTA	1400	13,75	300	19

### II-13-Conclusion:

La cinétique de libération de l'acide ascorbique est différente a partir des microparticules synthétisées, et ceci est en relation avec la morphologie du polymère et le taux de cristanilité. Le milieu d'étude a une influence importante sur le temps, le pourcentage de libération du PA

## Partie expérimentale

et la nature la formulation utilisée soit un polymère seul ou polymère blend en préparant les microparticules

La taille et la distribution est affectée par le triacétate de cellulose, l'ajout du triacétate en polymère blend a largement modifié la polydispersité et la forme des microparticules  $MPS_{PCL}$ ,  $MPS_{EC}$  .

*Conclusion générale*

## Conclusion générale

Dans ce travail, on a préparé le triacétate de cellulose à partir du coton qui est un polymère naturel pour pouvoir le tester à une nouvelle technique qu'est l'encapsulation, il a été réalisée une étude sur l'influence des blends polymères sur la formulation des microparticules du triacétate d'éthyle pour la libération de l'acide ascorbique ou la vitamine C est un antioxydant très utilisé dans le domaine alimentaire et médicale.

Les résultats obtenus nous amène à conclure que le milieu à pH acide, n'est pas approprié pour la libération de l'acide ascorbique, par contre pH=7.4 du colon est mieux adapté.

En second lieu l'influence de la composition de la formulation joue un rôle important sur la libération du PA

Le triacétate de cellulose se trouve le meilleur polymère pour la libération rapide en milieu intestinale.

L'éthylcellulose est la meilleure matrice une fois associée au triacétate de cellulose, favorisera et prolongera le relargage de la matière active, les conditions de la cinétique de libération ont été optimisées par ce choix.

La polycaprolactone est recommandée pour une libération plus rapide et en milieu intestinale une fois il est en blend avec CTA ou seul en formulation.

Cette différence est dû à la cristallinité et la morphologie des polymères, la solubilisation et la diffusion du PA n'est la même. Nous avons noté un rendement d'encapsulation très faible et ceci dans toutes les formulations préparées ceci peut s'expliquer par la solubilité du principe actif, ce point laisse la concentration du PA dans les microparticules trop basse à cause de l'hydrophilie du PA.

Dans nos perspectives, d'après les résultats une étude d'activité antioxydante s'impose pour trouver la meilleure formulation, ainsi un test in vivo sur des cellules vivantes pour confirmer l'étude in vitro dans nos objectifs d'avenir.

# *Annexes*

*Annexe 1:*  
*Les tableaux de distribution des microparticules*  
*synthétisée*

Annexes

Classe ( $\mu\text{m}$ )	Centre de classe	Effectif ni	ni*di	Fréquence en nombre %	ni*di <sup>2</sup>	Fréquence en surface %	ni*di <sup>3</sup>	Fréquence en masse%	ni*di <sup>4</sup>
0-50	25	0	0	0	0	0	0	0	0
50-100	75	18	1350	6,73316708	101250	3,01115242	7593750	1,23519545	189843750
100-150	125	48	6000	29,925187	750000	22,3048327	93750000	15,2493265	7031250000
150-200	175	48	8400	41,8952618	1470000	43,7174721	257250000	41,8441519	32156250000
200-250	225	14	3150	15,7107232	708750	21,0780669	159468750	25,9391044	27907031250
250-300	275	3	825	4,11471322	226875	6,7472119	62390625	10,1484268	14037890625
300-350	325	1	325	1,62094763	105625	3,14126394	34328125	5,58379505	9440234375
350-400	375	0	0	0	0	0	0	0	0
somme		132	20050	100	3362500	100	614781250	100	2,30543E+11

- **Tableau 1** : résultats granulométriques des microparticules à base de Triacétate de cellulose

## Annexes

Classe ( $\mu\text{m}$ )	Centre de classe	Effectif ni	ni*di	Fréquence en nombre %	ni*di <sup>2</sup>	Fréquence en surface %	ni*di <sup>3</sup>	Fréquence en masse%	ni*di <sup>4</sup>
0-50	25	0	0	0	0	0	0	0	0
50-100	75	0	0	0	0	0	0	0	0
100-150	125	20	2500	13,6798906	312500	8,11030008	39062500	4,50263855	4882812500
150-200	175	29	5075	27,7701778	888125	23,0494728	155421875	17,9150982	27198828125
200-250	225	32	7200	39,3980848	1620000	42,0437956	364500000	42,0150208	82012500000
250-300	275	9	2475	13,5430917	680625	17,6642336	187171875	21,5748429	51472265625
300-350	325	2	650	3,55677155	211250	5,48256285	68656250	7,91383751	22313281250
350-400	375	1	375	2,05198358	140625	3,64963504	52734375	6,07856204	19775390625
somme		93	18275	100	3853125	100	867546875	100	2,07655E+11

- **Tableau 2** : résultats granulométriques des microparticules à base de PCL et Triacétate de cellulose

Annexes

Classe ( $\mu\text{m}$ )	Centre de classe	Effectif $n_i$	$n_i \cdot d_i$	Fréquence en nombre %	$n_i \cdot d_i^2$	Fréquence en surface %	$n_i \cdot d_i^3$	Fréquence en masse %	$n_i \cdot d_i^4$
0-50	25	170	4250	29,9295775	106250	11,6120219	2656250	3,73462214	66406250
50-100	75	116	8700	61,2676056	652500	71,3114754	48937500	68,8049209	3670312500
100-150	125	10	1250	8,8028169	156250	17,0765027	19531250	27,4604569	2441406250
150-200	175	0	0	0	0	0	0	0	0
200-250	225	0	0	0	0	0	0	0	0
250-300	275	0	0	0	0	0	0	0	0
300-350	325	0	0	0	0	0	0	0	0
350-400	375	0	0	0	0	0	0	0	0
somme		296	14200	100	915000	100	71125000	100	6178125000

- **Tableau 3** : résultats granulométriques des microparticules à base de PCL

## Annexes

Classe ( $\mu\text{m}$ )	Centre de classe	Effectif ni	ni*di	Fréquence en nombre %	ni*di <sup>2</sup>	Fréquence en surface %	ni*di <sup>3</sup>	Fréquence en masse%	ni*di <sup>4</sup>
0-50	25	12	300	0,75471698	7500	0,16987542	187500	0,03469211	4687500
50-100	75	210	15750	39,6226415	1181250	26,7553794	88593750	16,3920208	6644531250
100-150	125	151	18875	47,4842767	2359375	53,4399773	294921875	54,5677942	36865234375
150-200	175	25	4375	11,0062893	765625	17,3414496	133984375	24,7904019	23447265625
200-250	225	2	450	1,13207547	101250	2,29331823	22781250	4,21509107	5125781250
250-300	275	0	0	0	0	0	0	0	0
300-350	325	0	0	0	0	0	0	0	0
350-400	375	0	0	0	0	0	0	0	0
somme		400	39750	100	4415000	100	540468750	100	72087500000

- **Tableau 4** : résultats granulométriques des Microparticules à base d'EC

## Annexes

Classe ( $\mu\text{m}$ )	Centre de classe	Effectif ni	ni*di	Fréquence en nombre %	ni*di <sup>2</sup>	Fréquence en surface %	ni*di <sup>3</sup>	Fréquence en masse%	ni*di <sup>4</sup>
0-50	25	0	0	0	0	0	0	0	0
50-100	75	2	150	1,36986301	11250	0,44356826	843750	0,13827009	63281250
100-150	125	3	375	3,42465753	46875	1,84820108	5859375	0,96020894	732421875
150-200	175	9	1575	14,3835616	275625	10,8674224	48234375	7,90444001	8441015625
200-250	225	22	4950	45,2054795	1113750	43,9132578	250593750	41,066216	56383593750
250-300	275	13	3575	32,6484018	983125	38,7629374	270359375	44,3053208	74348828125
300-350	325	1	325	2,96803653	105625	4,16461311	34328125	5,62554412	11156640625
350-400	375	0	0	0	0	0	0	0	0
somme		50	10950	100	2536250	100	610218750	100	1,51126E+11

- **Tableau 5** : résultats granulométriques des microparticules à base d'EC et de TAC

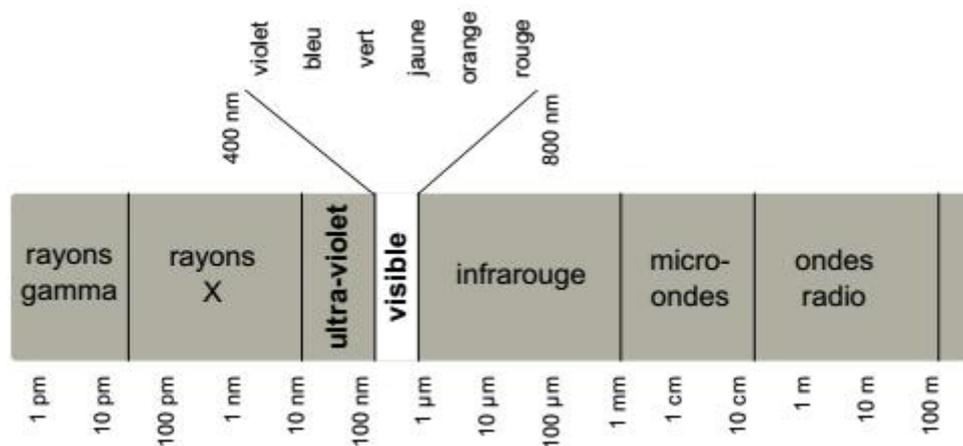
*Annexe 2:*  
*Méthodes de caractérisation*

## 1-Spectroscopie UV-visible :

La spectroscopie UV-visible est une méthode physique non destructive, très commune dans les laboratoires. Elle basée sur l'interaction matière/rayonnement et la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée<sup>(1)</sup>.

### a-Domaine spectrale :

Un rayonnement électromagnétique est caractérisé par sa longueur d'onde ( $\lambda$  en nm) dont les différents domaines sont présentés ci-dessous :



Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm.

- Visible : 800 nm (rouge) – 400 nm (violet)
- Proche UV : 400 nm -200 nm
- UV-lointain : 200 nm -10 nm

Cette technique nécessite l'utilisation d'un spectrophotomètre et permet de caractériser des molécules, de déterminer des concentrations d'espèces chimiques en solution et par extension de réaliser des suivis cinétiques.

### b-Principe :

le principe de la spectroscopie UV –visible repose sur la transition d'un état fondamentale vers un état excité d'un état électronique à un état électronique d'énergie plus élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme dans ce cas de photon. Dans l'état fondamentale, un atome ou une molécule se trouve dans son état de plus basse énergie, c'est-

## Annexes

à-dire que tous les électrons sont réparties sur des orbitales atomiques de plus basse énergies avec pas plus de deux électrons par orbitale.

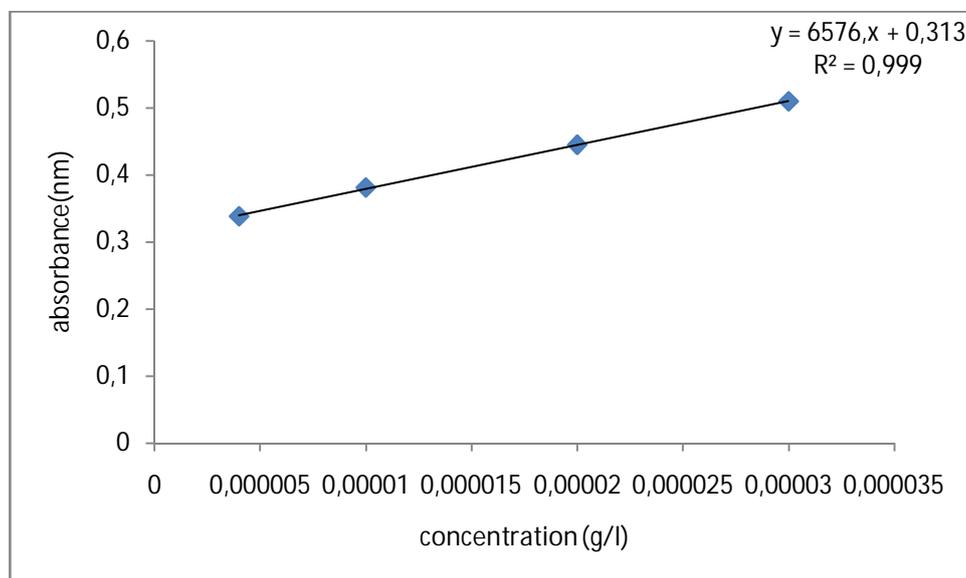
La loi de Beer-Lambert donne une relation entre l'absorbance A et la concentration C de l'espèce chimique en solution:

$$A = \epsilon \cdot \ell \cdot C$$

### I-a-Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique à pH=1.2

**Tableau:** la déluitions de différentes concentration dans 50 ml du pH=1.2 (245nm)

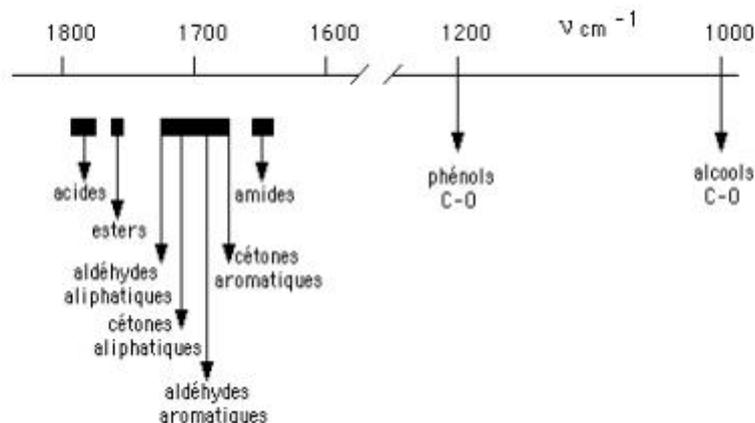
C (g/ml)	0.00003	0.00002	0.00001	0.000004
ABS (nm)	0.51	0.445	0.381	0.338



**Figure :** courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique à pH=1.2 (245)

### 2-La spectroscopie Infra- Rouge :

Il s'agit d'une méthode essentiellement qualitative, qui permet d'obtenir des informations structurales, ou pour tester la pureté d'une substance. Les différentes fonctions chimiques présentes sur une molécule donnée sont responsables de bandes d'absorption caractéristiques.



**Figure 1:** Exemples de valeurs des vibrations de valence (C=O ou C-O) de carbonyles, carboxyles et dérivés divers.

Les spectres d'absorption IR sont caractérisés par de faibles coefficients d'absorption molaire (compris entre 10 et 1500) : la méthode est donc peu sensible mais il existe maintenant des appareils dits "à transformée de Fourier" qui permettent l'accumulation et le moyennage de spectres successifs d'un même échantillon. En augmentant le temps d'accumulation, on arrive alors à obtenir des spectres avec de très faibles quantités de substance

Les spectres sont obtenus à partir de molécules à l'état gazeux, liquide (à l'état pur ou en solution dans des solvants "transparents" - $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CS}_2$ ) ou solide (pastillage dans du KBr)

Dans notre travail les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre «FTIR-8400», les valeurs de fréquences sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$

### 3-Diffraction des rayons X :

La diffraction des rayons X permet d'étudier le réseau réciproque. C'est une technique avec une sonde large et fixe. La taille typique d'un faisceau RX est de 1 cm à 50 $\mu\text{m}$  avec une pénétration de quelques dizaines de microns. C'est une méthode non destructive qui ne nécessite pas de préparation de l'échantillon.

## Annexes

- **Principe :**

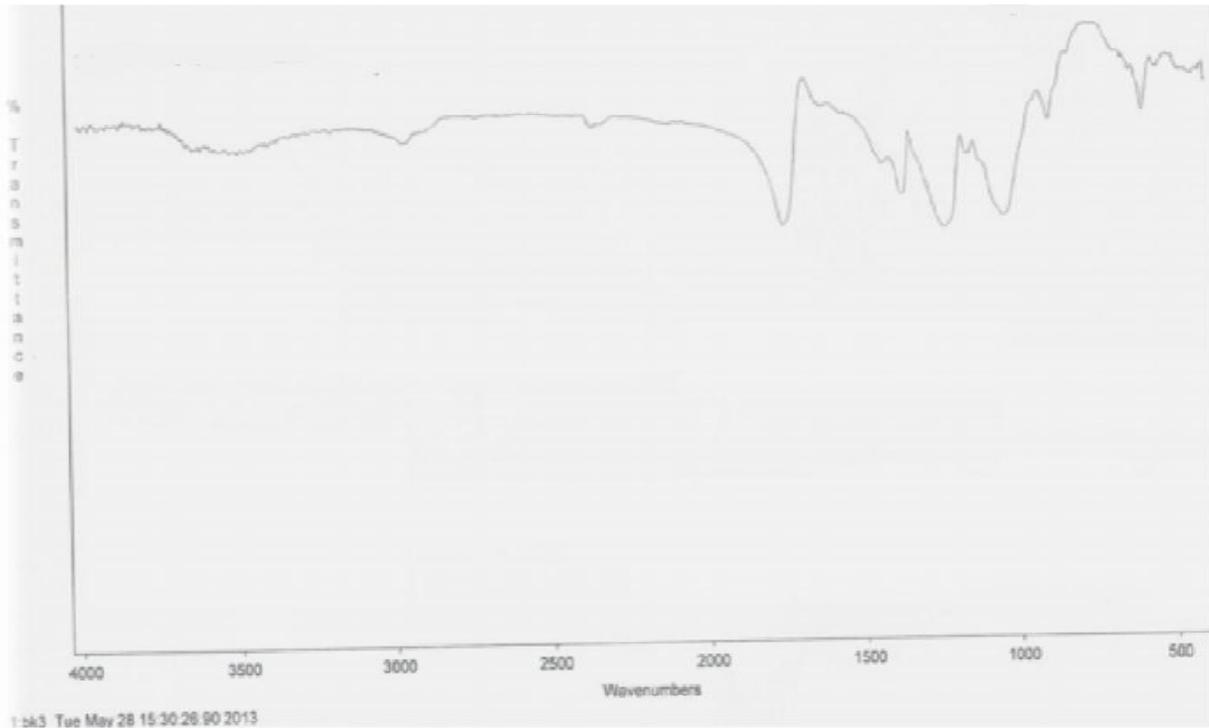
Moins connue que les applications de rayonnement X en radiographie ou en analyse chimique (fluorescence), la diffraction X permet d'accéder à de nombreuses informations contenues dans l'arrangement même des atomes au sein d'un matériau cristallisé. Le type d'arrangement géométrique 3D (réseau) et les distances entre atomes (taille de la maille, typiquement de quelques  $\theta^\circ$ ) constituent schématiquement une carte d'identité « unique » pour chaque composé.

Le principe simplifié est le suivant : un faisceau de rayons X monochromatique incident est diffracté par l'échantillon à certains angles spécifiques, suivant la loi de Bragg.

L'enregistrement du signal par un détecteur adapté permet de visualiser les angles et intensités des pics de diffraction obtenus. L'indexation de ces pics est réalisée à l'aide de bases de données spécifiques permettant l'identification du (ou des) composé (s) en présence.

## Annexes

### 4-Spectre théorique IR de Triacétate de cellulose (CTA) :

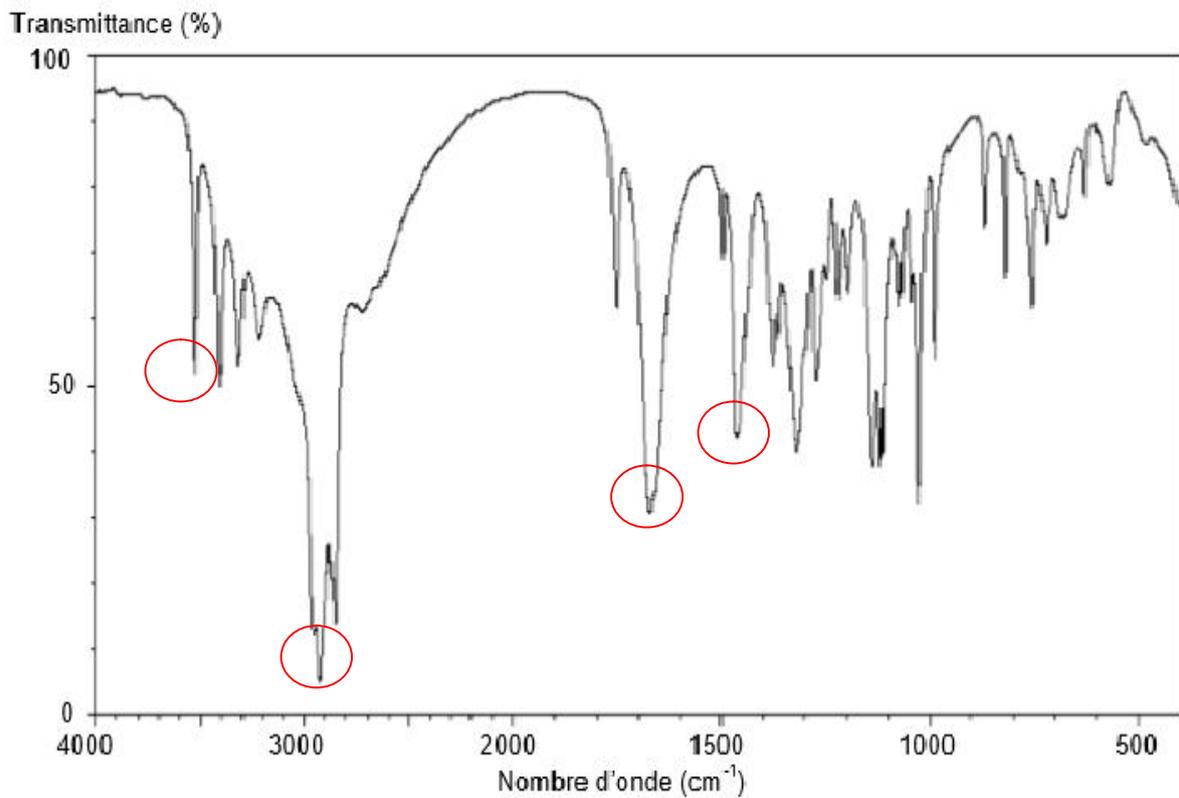


**Figure 2:** Spectre IR théorique de Triacétate de cellulose CTA

Les principaux bandes caractéristiques du CTA sont présente dans le tableau ci-dessous:

Liaison	O-H	C-H	C=O
Longueur d'ondes cm <sup>-1</sup>	3600	2942	1775

### 5-Spectre IR de l'Acide ascorbique (principe actif):



**Figure:** Spectre IR de l'acide ascorbique

Les principaux bandes caractéristiques sont présente dans le tableau ci-dessous:

Liaison	O-H	C-H	C=O	C=C
Longueur d'ondes $\text{cm}^{-1}$	3600	2942	1775	1450-1480