



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



Département de Chimie

## Mémoire

Présenté par

*Hanane Selg et Meriem Kamouche*

Pour obtenir le diplôme de

**Master**

Spécialité : *Chimie des Polymères*

Thème

*Encapsulation et libération de la procaïne HCl à base de  
matériau biocompatible : polycaprolactone*

Soutenu le : 08-06-2015

Devant le jury :

M<sub>r</sub> A.DEHBI

Président

M<sub>r</sub> H.CHADLI

Examineur

M<sup>lle</sup> L.BENNABI

Directrice de mémoire

M<sup>me</sup> I.ABDELMALEK

Co-directrice de mémoire

## Remerciements

*Ce mémoire de master a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie de l'Université des Sciences et de science de la matière de Tiaret «Ibn Khaldoun».*

*Nous tenons à vous exprimer Mademoiselle **L.BENNABI** notre profonde gratitude pour avoir dirigé ce travail pour l'opportunité qui nous a été donnée de travailler sur ce sujet et la confiance qui nous a été accordée.*

*Tous nos remerciements vont également à notre co-encadreur à Madame **I.ABDELMALEK**, pour sa contribution de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.*

*Nous aimerons exprimer nos vifs remerciements au Président, à Mr le Doyen de la faculté des sciences de la matière Monsieur **A.DEHBI**, pour l'honneur qu'il nous a accordé en acceptant d'examiner ce mémoire.*

*Nos sincères remerciements vont également à Monsieur **H.CHADLI** membre du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Nous souhaitons lui témoigner toute notre reconnaissance*

*Nous tenons aussi à remercier le chef de département Monsieur **J.SNOUSSI** pour son aide pour la réalisation de nos manipulations et pour avoir mis gracieusement ses équipements à nos dispositions et tous les moyens nécessaires à l'accomplissement de ce mémoire.*

*Nous adressons aussi nos sincères remerciement à les techniciens principalement **A. LARBI** pour leur disponibilité, leur aide constante ses remarques, ses suggestions et ses encouragements qui ont permis d'apporter des améliorations à la qualité de ce rapport.*

*Remerciements particuliers à Monsieur **AIT** pour nous avoir permis de travailler au sein de son laboratoire, et à Monsieur **AMARI** pour son aide, sa gentillesse, sa disponibilité pour son intervention afin de faciliter le travail de ce mémoire.*

*Nous n'oublierons surtout pas nos professeurs, Monsieur **M.CHAIB**, Monsieur **A.BOUAZIZ**, Monsieur **BOUHADJAR**, Madame **SOUALMI** et l'ensemble de nos professeurs qui ont contribués à notre formation aussi, pour leur soutien. Nous profitons donc de l'occasion pour vous adresser un grand Merci.*

*Nous sommes également reconnaissantes à de nombreuses amies qu'elles soient ici remerciées pour l'aide qu'elles m'ont apportée. Merci d'avoir été et d'être toujours là à nos côtés et pour les bons moments passés ensemble.*

*Pour terminer nous voudrions exprimer toute notre reconnaissance à **nos parents, nos sœurs et frères** qui tout au long de ces années d'études n'ont cessé de m'encourager. C'est à eux que nous dédions ce mémoire.*

*Pour n'oublier personne : **Merciuuuuuuuu** à tous ceux qui ont partagé avec nous un moment de travail ou de détente ces deux dernières années.*

# *Dédicaces*

*À toute nos familles*

*À nos mères en particulier qui nous avons beaucoup encouragées*

*À nos pères*

*À nos sœurs et frères*

*À nos neveux et mes nièces*

*(Anfal, Salsabil, Inass, Midou et Mohamed)*

*À tous nos amis (es)*

*En particulier la plus belle Souad Sadek.*

*Hanane et Meriem*

## Sommaire

- Liste des figures
- Liste des tableaux
- Liste des abréviations
- Introduction générale

### Chapitre I : Etude bibliographique

	Page
<i>1<sup>ère</sup> partie : la recherche bibliographique</i>	
I-1-Historique des polymères biodégradables .....	3
I-1-1-Classification.....	4
I-1-2- Applications et propriétés.....	6
I-2-La polycaprolactone.....	7
I-2-1-Introduction.....	7
I-2-2-Définition.....	7
I-2-3- Propriétés thermique et cristallinité.....	7
I-2-4-Dégradation de la PCL.....	8
I-2-5- Synthèse de la PCL.....	8
I-2-5-1-Mécanisme de la polymérisation de la CL par ouverture de cycle.....	8
I-2-5-2-Mécanisme cationique de la polymérisation par ouverture de cycle de la CL.....	10
I-2-5-3-Mécanisme anionique de la polymérisation par ouverture de cycle de la CL.....	10
I-3-L'encapsulation.....	11
I-3-1-Définition.....	11
I-3-2-Classification des microparticules.....	12
I-3-3-Techniques d'encapsulation.....	13
I-3-3-1-Procédés d'encapsulations chimiques.....	13
I-3-3-1-1-Polymérisation interfaciale.....	13
I-3-3-1-2- Polymérisation en milieu dispersé.....	14
I-3-3-2-Procédés d'encapsulation physico-chimiques.....	16
I-3-3-2-1-Coacervation.....	16
I-3-3-2-2-Evaporation de solvant.....	16
I-3-3-2-3-Gélification.....	17

I-3-3-3-Procédés d'encapsulation physico-mécaniques.....	18
I-3-3-3-1-Enrobage en lit fluidisé.....	18
I-3-3-3-2- Extrusion.....	18
I-3-3-3-3- Procédé basé sur la technologie de CO <sub>2</sub> supercritique..	19
I-3-3-3-4- Atomisation.....	19
I-3-4-Les applications de l'encapsulation.....	19
I-4- Généralités sur les formes matricielles.....	21
I-4-1-Classification des matrices.....	22
I-4-1-1-Les matrices polymériques.....	22
I-5-Libération prolongée ou contrôlée.....	23
<i>2<sup>ème</sup> partie : les méthodes d'analyses</i>	
I-6- Méthodes spectroscopiques.....	25
I-6-1- Spectroscopie infrarouge (IR).....	25
I-6-1-1-Principe.....	25
I-6-2-Spectroscopie UV-VIS.....	26
I-6-2-1- Principe.....	26
I-6-3-Analyse Calorimétrique Différentielle (Différentiel scanning calorimétry DSC).....	26
I-6-3-1- Application de la DSC.....	27
I-6-4-Diffraction des Rayons X.....	28
I-6-4-1-Principe de DRX.....	28
I-6-4-2- Application de DRX.....	29

## **Chapitre II : Etude expérimentale**

### *1<sup>ère</sup> partie : Synthèse et caractérisations*

II-Synthèse des microsphères.....	31
II-1-Matières utilisées.....	31
- La PCL.....	31
- La gélatine.....	32
- Le SDS.....	32
- La procaïne HCl.....	33
II-2-Synthèse chimique des microsphères à base de PCL et gélatine.....	34
- Mode opératoire.....	34

II-3-Caractérisation des microsphères obtenues.....	36
- Distribution de taille.....	36
o Microsphères1 (gélatine).....	38
o Microsphère2 (SDS).....	39
o Discussion.....	41
- Par IR.....	42
o Discussion des résultats.....	44
- Par DSC.....	46
- Par DRX.....	47
o Discussion des résultats.....	49
<i>2<sup>ème</sup> partie : Etude de la cinétique de la libération à partir des microsphères obtenues</i>	
II-4-Calcul de la tension superficielle de la gélatine et du SDS.....	50
o Résultats.....	52
o Interprétation des courbes.....	53
II-5-Etude de la cinétique de la libération de principe actif dans le pH=1.2 et le pH=7.4	54
II-5-1 : Facteurs influençant les transferts de matières.....	54
II-5-2 : Conditions de mesures.....	55
La préparation de pH=1.2.....	55
La préparation de pH=7.4.....	55
II-5-3- La détermination de la longueur d'onde maximal pour les deux pH par UV-Vis.....	56
II-5-4-Etalonnage de principe actif.....	56
II-5-5-Cinétique de libération de PA par les microsphères.....	57
II-5-5-1-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de PCL et de la gélatine, du SDS dans le pH=1.2.....	58
II-5-5-2-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de PCL et de la gélatine, du SDS dans le pH=7.4.....	58
o Interprétation des résultats.....	59
II-5-5-3-La détermination du taux d'encapsulation.....	60
- Les résultats.....	61

## **Conclusion**

## **Référence bibliographique**

## **Annexe**



## Listes des figures

### Chapitre I : Etude bibliographique

	Page
<b>Figure I-1</b> : Classification des polymères biodégradables.....	5
<b>Figure I-2</b> : les familles des polyesters biodégradables.....	6
<b>Figure I-3</b> : structure de polycaprolactone PCL.....	7
<b>Figure I-4</b> : schéma général d'une polymérisation par ouverture de cycle.....	8
<b>Figure I-5</b> : réaction de rétroscission.....	9
<b>Figure I-6</b> : réaction de redistribution.....	9
<b>Figure I-7</b> : Mécanisme de la polymérisation cationique de l' $\epsilon$ -caprolactone proposé Par Penczek al.....	10
<b>Figure I-8</b> : Mécanisme de polymérisation anionique par ouverture de cycle de l' $\epsilon$ - caprolactone.....	11
<b>Figure I-9</b> : Morphologie des microparticules.....	13
<b>Figure I-10</b> : Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation (Polycondensation) interfaciale.....	14
<b>Figure I-11</b> : Principe du procédé de microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé.....	15
<b>Figure I-12</b> : Principe du procédé de microencapsulation par évaporation du solvant.....	17
<b>Figure I-13</b> : Représentation schématique de microencapsulation par méthode d'enrobage en lit fluidisé.....	18
<b>Figure I-14</b> : Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.....	23
<b>Figure I-15</b> : UV-visible.....	26

### Chapitre II : Etude expérimentale

<b>Figure II-1</b> : Dispositif expérimental.....	34
<b>Photo 1</b> : Observation des microsphères 1 par microscope optique sous agrandissement.....	35
<b>Photo 2</b> : observation des microsphères 2 par microscope optique sous agrandissement.....	35

<b>Figure II-2</b> : la distribution en tailles des microsphères 1.....	<b>39</b>
<b>Figure II-3</b> : la distribution en tailles des microsphères 2.....	<b>40</b>
<b>Figure II-4</b> : le spectre IR d'un échantillon de procaïne HCl.....	<b>42</b>
<b>Figure II-5</b> : Spectre IR de référence de la polycaprolactone .....	<b>42</b>
<b>Figure II-6</b> : le spectre IR d'un échantillon de microsphère1 .....	<b>43</b>
<b>Figure II-7</b> : le spectre IR d'un échantillon de microsphère2.....	<b>43</b>
<b>Figure II-8</b> : le thermogramme de la procaïne HCl .....	<b>46</b>
<b>Figure II-9</b> : le thermogramme de la PCL .....	<b>46</b>
<b>Figure II-10</b> : le thermogramme de microsphère1 .....	<b>47</b>
<b>Figure II-11</b> : le diffractogramme de la procaïne HCl.....	<b>47</b>
<b>Figure II-12</b> : le diffractogramme de la PCL .....	<b>48</b>
<b>Figure II-13</b> : le diffractogramme de microsphère1.....	<b>48</b>
<b>Figure II-14</b> : le diffractogramme de microsphère2.....	<b>49</b>
<b>Figure II-15</b> : Dynamomètre dispositif de calcul de la tension superficielle.....	<b>51</b>
<b>Figure II-16</b> : la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration.....	<b>52</b>
<b>Figure II-17</b> : la tension superficielle du SDS en fonction de la concentration.....	<b>53</b>
<b>Figure II-18</b> : le dispositif expérimental de la libération du PA.....	<b>57</b>
<b>Figure II-19</b> : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps dans le pH=1.2.....	<b>58</b>
<b>Figure II-20</b> : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps dans le pH=7.4.....	<b>59</b>

## Liste des tableaux

### Chapitre I : Etude bibliographique

	Page
<b>Tableau I-1</b> : Procédés de microencapsulation.....	<b>13</b>
<b>Tableau I-2</b> : applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines industriels.....	<b>21</b>

### Chapitre II : Etude expérimentale

<b>Tableau II-1</b> : Propriétés physiques et chimiques de la PCL.....	<b>32</b>
<b>Tableau II-2</b> : Propriétés physiques et chimiques de la gélatine.....	<b>32</b>
<b>Tableau II-3</b> : Propriétés physiques et chimiques du SDS.....	<b>33</b>
<b>Tableau II-4</b> : Propriétés physiques et chimiques de la procaine HCl.....	<b>33</b>
<b>Tableau II-5</b> : résultats granulométriques des microspheres1.....	<b>38</b>
<b>Tableau II- 6</b> : résultats granulométriques des microsphères 2.....	<b>39</b>
<b>Tableau II-7</b> : les diamètres moyens et la dispersion des microsphères.....	<b>40</b>
<b>Tableau II-8</b> : la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration ...	<b>52</b>
<b>Tableau III-9</b> : la tension superficielle du SDS en fonction de la concentration.....	<b>52</b>
<b>Tableau II-10</b> : représente les valeurs des $\lambda$ max et $\epsilon$ de la procaine chlorhydrate dans les différents milieux.....	<b>56</b>
<b>Tableau II-11</b> : représente le max de % de lib du PA.....	<b>59</b>

## Liste des abréviations

<b>Abs :</b>	Absorption
<b>Borax :</b>	Sodium tétra-borate 10 hydro
<b>C :</b>	Concentration de la solution
<b>CL :</b>	Caprolactone
<b>CMC :</b>	Concentration micellaire critique
<b>C<sub>f</sub> :</b>	Concentration de liquide après dilution
<b>d<sub>i</sub> :</b>	Centre de classe
<b>DMC :</b>	Dichlorométhane
<b>D.O :</b>	Densité optique
<b>DRX :</b>	Analyse Calorimétrique Différentielle (Différentiel scanning calorimétry)
<b>DSC :</b>	Différenciel Scanning Calorimetry
<b>HCl :</b>	Procaïne chlorhydrate
<b>i :</b>	Classe des particules
<b>I :</b>	La dispersion
<b>l :</b>	Le largeur de la cuve en quartz (1cm).
<b>n<sub>i</sub> :</b>	Nombre de particules de la classe
<b>IR :</b>	Infrarouge
<b>Lib :</b>	Libération
<b>M :</b>	La masse molaire du principe actif
<b>m<sub>i</sub> :</b>	La masse initiale du principe actif
<b>m<sub>t</sub> :</b>	La masse du principe actif à l' instant (t)
<b>P.a :</b>	Principe actif
<b>PCL :</b>	Polycaprolactone

<b>PET :</b>	Polyéthylène téréphtalate
<b>PLA :</b>	Acide polylactique
<b>PLGA :</b>	Acide polylactique-co-glycolique
<b>Pro.HCl :</b>	Procaine hydrochloride
<b>PTMC :</b>	Triméthylènegcarbonate
<b>SDS :</b>	Dodécylsulfate de sodium
<b>t :</b>	Le temps
<b>T :</b>	Le taux d'encapsulation
<b>UV-Vib :</b>	Ultra violet-Visible
<b>V<sub>d</sub> :</b>	Le volume de la fiole de dilution en ml
<b>V<sub>p</sub> :</b>	Le volume prélevé en ml

## Résumé

Les recherches réalisées dans le cadre de ce travail s'inscrivent dans le contexte de l'utilisation d'un polymère biodégradable hydrophobe (PCL) dans le domaine de la libération contrôlée de principe actif : la procaine (HCl) à partir des microsphères préparées par microencapsulation par évaporation de solvant organique à base de ce polymère et par deux tensioactifs une fois la gélatine et par le dodécylsulfate de sodium (SDS). Ces microsphères sont caractérisés par spectroscopie IR, DSC, DRX.

L'étude cinétique de la libération de procaine est faite dans deux milieux physiologiques PH=1.2 et PH=7.4 et T=37C°, elle a été suivie par la spectroscopie UV-Visible. Ce mode de libération s'accompagne d'un phénomène de diffusion à travers les microsphères, de la PCL biodégradable. Le rôle du surfactant est très important dans la synthèse, des microsphères, puisque, la caractérisation, par microscopie optique montre que l'utilisation du SDS, donne des agglomérations, par rapport à la gélatine, ce qui influe sur la libération de l'agent actif et la distribution de la taille des microsphères.

**Mots clés :** libération contrôlée, microencapsulation, microsphères, principe actif.

## Abstract

Research conducted as part of this work in the context of the use of a hydrophobic biodegradable polymer (LCP), in the area of the controlled release of active substance procaine (HCl) from microspheres prepared by microencapsulation evaporation of organic solvent based on the polymer and two surfactants once gelatin, and sodium dodecyl sulfate (SDS). These microspheres were characterized by IR spectroscopy, DSC, XRD.

The kinetic study of procaine release is made in two physiological media pH = 1.2 and pH = 7.4 and T = 37C°, it was followed by UV-Visible spectroscopy. This mode of release is accompanied by a phenomenon of diffusion through the microspheres, biodegradable PCL. The role of surfactant is very important in the synthesis, microspheres, since characterization by optical microscopy shows that the use of SDS, gives agglomerations, compared to gelatin, which influences the release of the agent asset and the size distribution of the microspheres.

**Keywords :** controlled release, microencapsulation, microspheres, active ingredient.

## المخلص

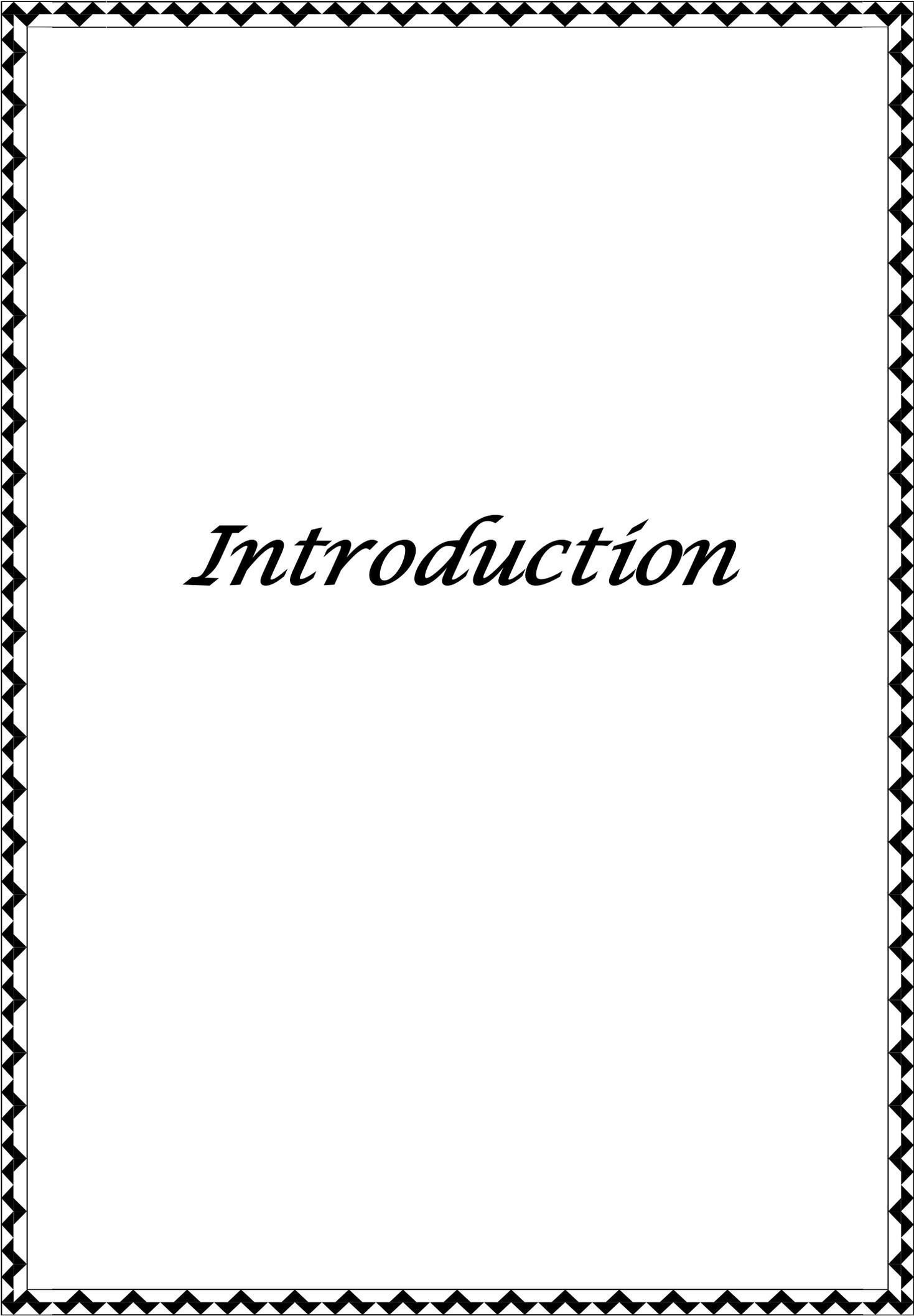
الأبحاث التي أجريت كجزء من هذا العمل في سياق استخدام البوليميرات القابلة للتحلل، كارهة للماء مثل البوليكبرولاكتون في مجال تحرير المادة الفعالة : البروكيين حمض الهيدروكلوريك من المجهرية التي أعدت بالكبسلة عن طريق تبخر المذيبات العضوية، باستعمال مرة الجيلاتين و مرة أخرى الدوديسيل سيلفات الصوديوم. هذه المجهرية حددت

باستعمال أجهزة مثل IR و DSC,DRX

الدراسة الحركية لتحرير المادة الفعالة كانت في وسطين فسيولوجيين مختلفين المعدي و المعوي في درجة حرارة الجسم 37 درجة مئوية. هذا النوع من التحرير يرفق بظاهرة الانتشار عن طريق المجهرية .

دور كل من الجيلاتين و الدوديسيل سيلفات صوديوم مهم جدا في صنع المجهرية ،فمساعدة المجهر الضوئي تبين لنا أن استخدام الدوديسيل يعطي التجمعات مقارنة بالجيلاتين و التي تؤثر على عملية التحرير .

**كلمات البحث :** التحرير ، الكبسلة ، المجهرية ، المادة الفعالة.



# *Introduction*

## INTRODUCTION

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes des particules obtenues par microencapsulation. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération.

Les polymères biodégradables font partie des polymères utilisés en libération contrôlée d'un principe actif. Ils se ramollissent petit à petit, perdent de leur résistance et finissent par être assimilés par notre corps, sont les plus intéressants pour des applications biomédicales. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse [1].

La recherche dans le domaine de la libération contrôlée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps contrôlée [2]. La libération de molécules à partir d'un système polymérique de type microsphères se fait par solubilisation progressive de la matrice polymérique au contact de l'environnement aqueux [3].

Le concept de fabrication des systèmes de libération contrôlée ou prolongée est basé sur le traitement des matériaux polymères qui ont émergés au cours des dernières années incluant de nouvelles molécules de polymères, de nouvelles méthodes de polymérisation, et de nouveaux processus pour l'encapsulation de principe actif. La substance active pourrait physiquement être enfermée dans la matrice de polymère par une émulsification, atomisation, ou le processus basé sur l'agitation. Les propriétés de dégagement de principe actif dépendent fortement des propriétés physiques et chimiques du polymère [4].

Ce travail de mémoire avait pour premier objectif de mettre au point un procédé de microencapsulation utilisant la poly- $\epsilon$ -caprolactone comme une matrice et la procaine HCl comme une matière active. Le deuxième objectif était de comprendre l'influence des différentes molécules surfactant, dans milieux gastrique et intestinal sur le procédé de microencapsulation et sur les propriétés des microsphères obtenues.

Nous avons donc pris en vertu la synthèse des microsphères à base de PCL et un tensioactif par procédé d'évaporation du solvant organique pour la libération du principe actif. Les composés préparés ont été caractérisés par des techniques spectroscopiques.

Ce mémoire est composé de deux chapitres :

Dans le premier chapitre, nous ferons le point de quelques travaux déjà réalisés sur la synthèse, l'étude des propriétés et quelques applications des polymères et les microsphères étudiés dans ce travail comme une première partie.

La deuxième partie sera consacrée aux microsphères : les caractérisations par des techniques spectroscopiques, ses applications et leurs principes.

Le deuxième chapitre, comprend la partie expérimentale qui est composée de deux parties : la première est consacrée à la synthèse et la caractérisation des microsphères, et la deuxième partie axée sur l'étude cinétique de la libération du principe actif.

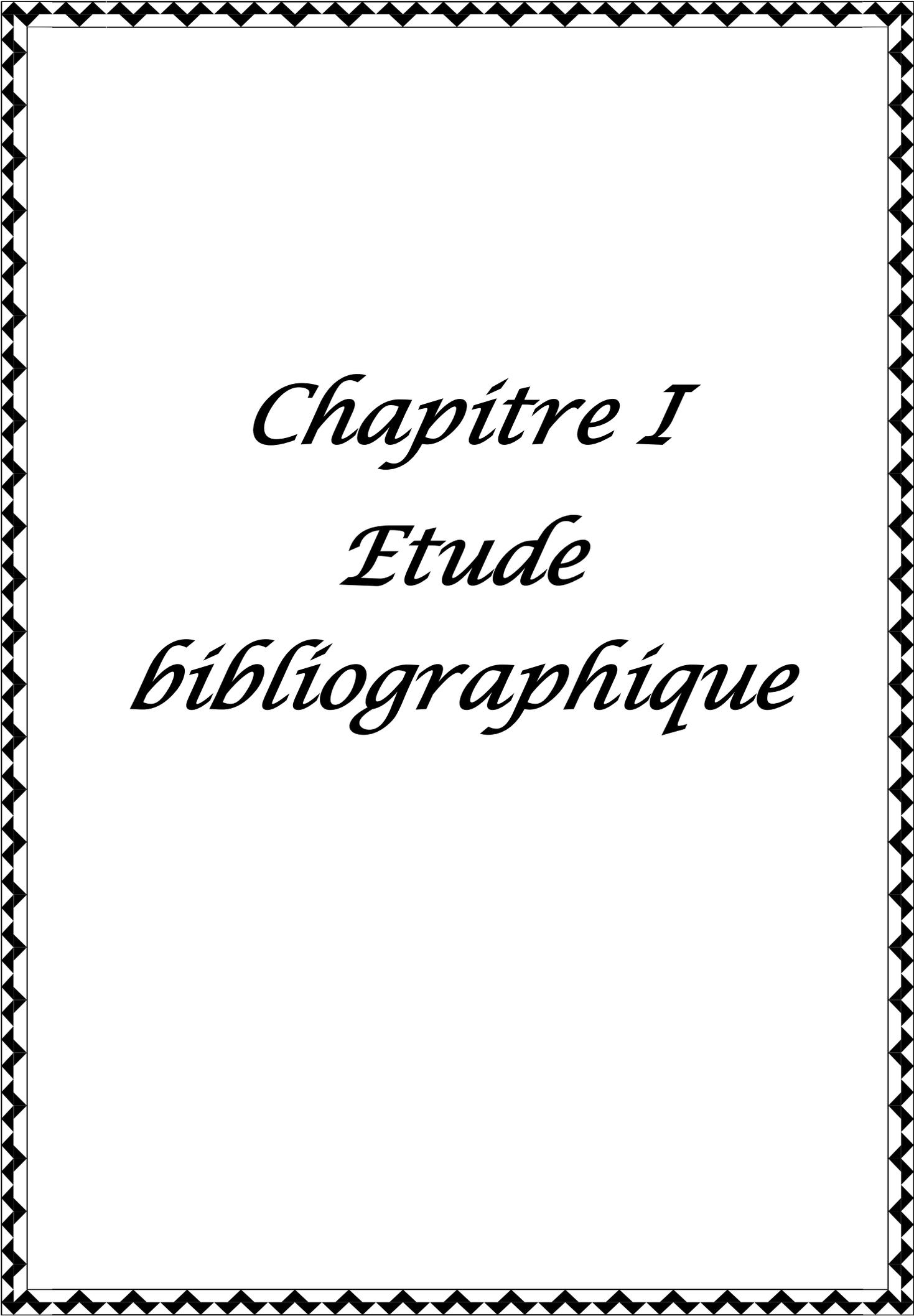
---

[1] Felt O, Baeyens V, Zignani M, Buri P et Gurny R., 1999. Encyclopedia of controlled drug delivery. E. Mathiowitz ed, Wiley and sons, Inc., New York, 605-626.

[2] Richard A. Kendall and Abdul W. Basit.,2000. The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms, 39-41.

[3] Versypt A.N.F., Pack D.W., Braatz R.D., Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres A review, J Control Release 165 (2012) 29-37.

[4] Clarke, G.M., Newton, J.M., and Short, M.D, 1993. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, Int. J. Pharm., 114, 81.



*Chapitre I*  
*Etude*  
*bibliographique*

Ce chapitre a pour objet de faire le point de quelques travaux sur des polymères organiques biodégradables, notamment ceux rentrant dans le cadre de notre travail : la polycaprolactone (PCL).

Nous allons tout d'abord faire un bref historique des polymères biodégradables, leur classification, leur propriété ensuite voir leur mode d'application, avant d'étudier en détails la PCL et les techniques de l'encapsulation dans la première partie. Puis une deuxième partie qui concerne un rappelle sur les différentes méthodes d'analyses utilisées.

### *1<sup>ère</sup> partie : la recherche bibliographique*

#### **I-1-Historique des polymères biodégradables :**

L'industrie des matières plastiques représente, en termes de volume et de diversités de secteurs d'applicatifs, un volet majeur du secteur industriel de la chimie [1]. Par ailleurs, face à la baisse des réserves en énergies fossiles, le renchérissement consécutif du pétrole et la nécessité de valoriser les sous produits agricoles, ce secteur dépendant essentiellement des ressources fossiles devra rapidement trouver une alternative aux matières premières conventionnelles qu'il utilise. Par leur abondance et leur diversité, les ressources végétales offrent une nouvelle source de matières premières renouvelables en industrie plastique. Grâce à leurs propriétés de biodégradabilité pour certains, ces polymères pourraient constituer une solution aux problèmes environnementaux engendrés par les importants tonnages de déchets plastique.

De par leur structure chimique, les bipolymères présentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications bien spécifiques en industrie plastique [2]. Le plus souvent, la biodégradabilité est la première propriété qui est mise en avant dans la littérature, pour ces polymères [3,4]

Dans les bipolymères, les polymères biodégradables présentent souvent des propriétés mécaniques réduites comparés aux polymères de grande diffusion. Il est possible de les améliorer en les renforçant à l'aide de fibres libériennes comme le lin, le chanvre, etc. Le renforcement de ces polymères par des fibres végétales peut permettre de fabriquer des matériaux composites dont les propriétés peuvent être exploitées dans des domaines techniques très pointus (automobile, matériels sportifs, etc.) Jusqu'à présent, trois grands créneaux d'applications sont identifiés par rapport aux propriétés des bipolymères : la médecine, l'agriculture et les emballages [3,5]. Par ailleurs, le secteur du bâtiment et de l'éco-construction s'intéresse de plus en plus à ce type de matériaux.

Les matériaux polymères biodégradables peuvent être dégradés par voie chimique, physique et/ou biologique, et il est rare qu'une seule voie intervienne lors d'un processus de dégradation. Cette dégradation est un ensemble de phénomènes aboutissant à une déstructuration moléculaire des constituants du matériau. Elle est en général précédée d'une fragmentation. De ce fait, il est impératif de faire une distinction entre la dégradation et la biodégradation. Un matériau ne se biodégrade pas sauf s'il est en contact avec un environnement favorable en microorganisme. En effet, il peut y avoir confusion avec la photodégradation (dégradation sous l'effet des rayons ultra-violet), la biofragmentation (biodégradation des additifs et dégradation physique du polymère sans désintégrations moléculaires des éléments synthétiques), la dégradation chimique (hydrolyse, oxydation des liaisons carbone-hydrogène si le matériau est dit oxodégradable) et enfin la biodégradation en présence des microorganismes.

Un matériau biodégradable se définit comme un matériau susceptible de subir une dégradation par action enzymatique des microorganismes en dioxyde de carbone, méthane, eau, composés inorganiques et biomasse. La biodégradabilité peut être mesurée par des tests standards sur une période spécifique [6].

L'industrie des matières plastiques produit déjà en masse, un grand nombre de polymères biodégradables, dont certains sont composés de matières premières renouvelables. Leurs propriétés encore perfectibles suffisent déjà pour de nombreuses applications [6,7].

### **I-1-1-Classification :**

Selon l'origine des matières premières et des voies de synthèse, différentes classifications de polymères biodégradables sont proposées. La figure I-1 permet de distinguer deux grandes familles de polymères biodégradables : les agro-polymères et les polyesters biodégradables [6,8 ,9].

Les agro-polymères sont directement extraits de la biomasse et sont fabriqués à partir de polymères naturels d'origine végétale ou animale. La famille la plus importante est celle des polysaccharides (glucides) comme l'amidon, la cellulose, la lignine ou des protéines comprenant la caséine, le gluten ou le collagène qui sont sujets actuellement à de nombreux travaux. On retrouve ces polymères dans le bois, la viscose, la cellophane et dans toutes les fibres textiles d'origine naturelle (coton, lin, sisal...) [6,10].

Les polyesters biodégradables sont, soit produits par des microorganismes, soit issus de monomères bio-dérivés ou de la pétrochimie. Comme le montre la figure I-1[11], les polyesters se divisent en deux grands groupes, les polyesters aliphatiques et les polyesters

aromatiques. Alors que les polyesters aromatiques classiques tel que le polyéthylène téréphtalate(PET) présentent d'excellentes propriétés (résistance aux chocs, à la traction, perméabilité aux gaz...), ils s'avèrent être presque totalement résistants à l'attaque microbienne [12].

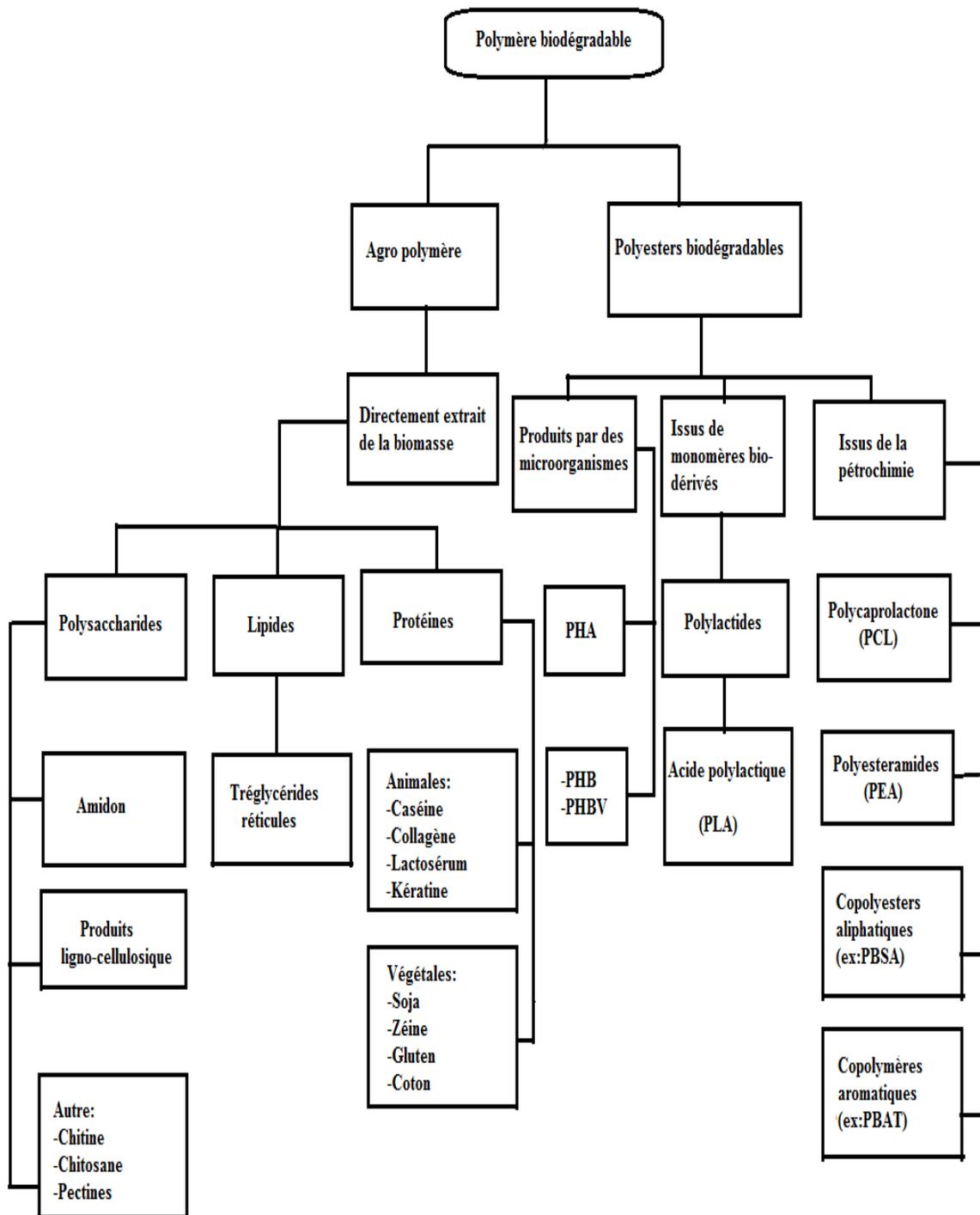


Figure I-1 : Classification des polymères biodégradables.

Les polyesters aliphatiques bio-sources, en revanche, sont facilement biodégradables, mais leurs propriétés mécaniques sont parfois insuffisantes pour certaines applications. La plupart des polyesters aliphatiques synthétiques sont synthétisés à partir des diols et des acides dicarboxyliques par l'intermédiaire d'une polymérisation de condensation [11].

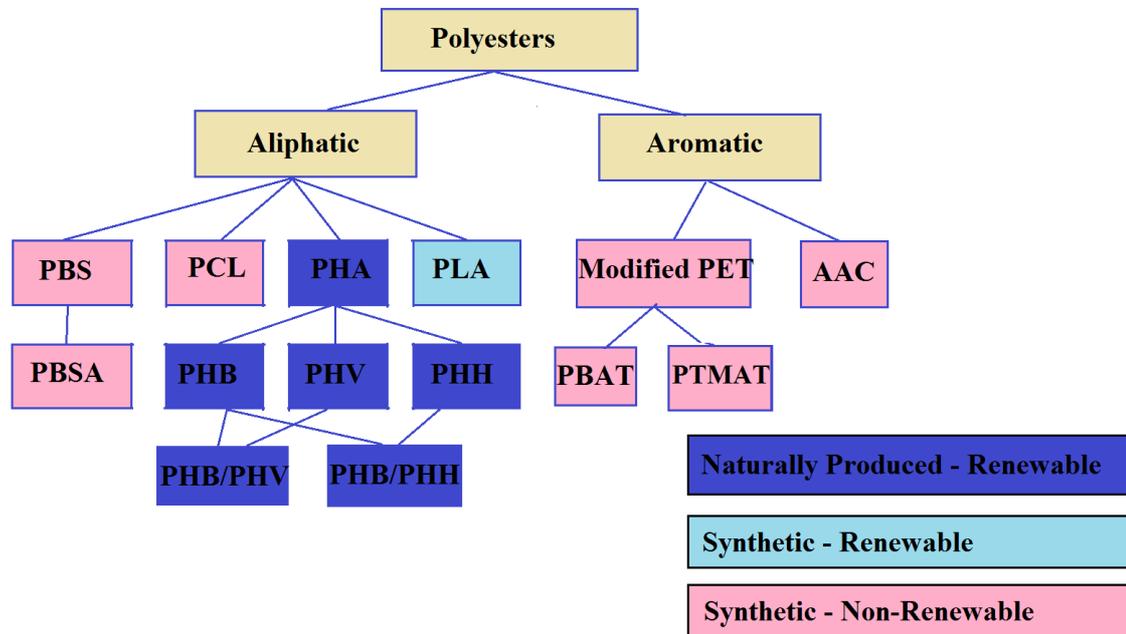


Figure I-2 : les familles des polyesters biodégradables.

**I-1-2- Applications et propriétés :**

Les premières applications des polymères biodégradables sont médicales (sutures chirurgicales, greffes vasculaires, dispositifs de fixation d'os, etc.), ou leurs coûts élevés peuvent être compensés par une haute valeur ajoutée. Par exemple pour le PLA, le PGA (acide polyglycolique), le PLGA (acide polylactique-co-glycolique), leurs propriétés de biocompatibilité (sans effets indésirables sur l'environnement biologique) et de biorésorbabilité (décomposition naturelle dans l'organisme humain) associées à leur résistance mécanique sont très importantes pour assurer les fonctions attendues dans ce domaine [2,3]. Ces biopolymères ne présentent aucune toxicité pour l'organisme.

Les biopolymères sont également utilisés pour des applications plus pointues comme dans le secteur de l'industrie automobile, l'électronique ou encore dans la construction. Dans le domaine des applications à faible valeur ajoutée, les secteurs visés par les biopolymères concernent particulièrement les objets à usage unique, à courte et moyenne durée de vie. On y retrouve notamment : les sacs de collecte des déchets et de sortie de caisses, l'emballage ménager et la restauration ainsi que les films pour paillage agricole [12].

La plupart des polymères biodégradables comportent des liaisons hydrolysables telles que amide, ester, acétal, anhydride et. La présence de fonctions chimique sur les molécules leur attribue des propriétés particulières et des facilités à réagir avec d'autres molécules [2]. Néanmoins, les polyesters aliphatiques, sont apparus les plus prometteurs grâce à leur biocompatibilité et leur dégradabilité [13].

Le développement de la chimie des polymères a permis la synthèse de polymères biocompatibles et même biodégradables. Grâce à ces propriétés, ces polymères trouvent des applications en pharmacologie, notamment dans la mise au point de nouveaux systèmes de formulation de principes actifs.

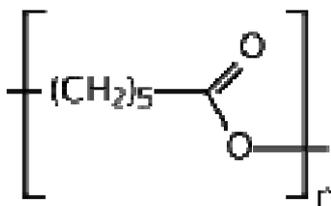
## I-2-La polycaprolactone :

### I-2-1-Introduction :

La polycaprolactone (PCL) est un polymère qui présente un grand intérêt en ingénierie et domaine biomédicale. Toutefois, sa vitesse de dégradation est généralement trop lente. Pour modifier ses propriétés, par exemple, favoriser l'adhésion de cellules, la diffusion de principes actifs et de nutriments et améliorer sa dégradabilité [14].

### I-2-2-Définition :

La PCL est un polyester aliphatique biodégradable, biocompatible et non-toxique [15] d'origine fossile (pétrochimique) [figure I-3] aux propriétés thermoplastiques. Ce polymère a connu récemment un intérêt grandissant car son domaine d'application s'étend de l'industrie de l'emballage aux applications biomédicales (structures, implants, libération contrôlée...).



**Figure I-3 :** structure de polycaprolactone PCL.

### I-2-3- Propriétés thermique et cristallinité :

La température de décomposition thermique de la PCL est très élevée, de l'ordre de 300-350°C, ce qui facilite sa mise en œuvre sur une large plage de températures. Son taux de cristallinité varie en fonction de la masse molaire.

Plus la masse molaire moyenne en nombre augmente, plus la cristallinité diminue car les chaînes des masses faibles ont plus de facilité à s'organiser en cristaux. Par sa très basse température de transition vitreuse  $T_g = (-65) - (-60) \text{ } ^\circ\text{C}$ , la PCL est à température ambiante un polymère plutôt mou, d'aspect caoutchoucique. Il est impossible de l'obtenir à l'état

amorphe. Cette faible  $T_g$ , bien inférieur à la température corporelle, lui permet d'être alors utilisée pour la libération contrôlée de principes actifs.

#### I-2-4-Dégradation de la PCL :

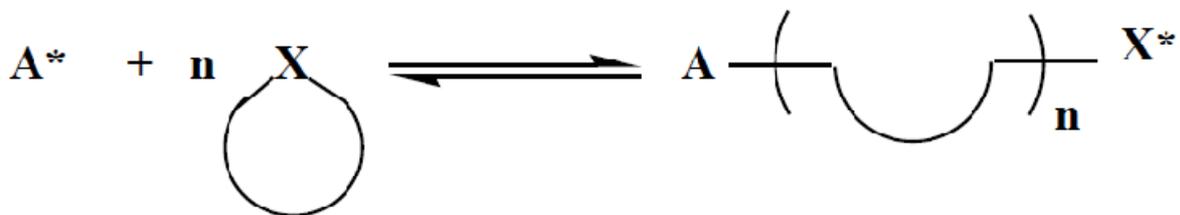
La PCL étant un polymère biocompatible et biorésorbable, sa dégradation a été largement étudiée ces 30 dernières années. Les dégradations hydrolytiques, enzymatiques et par les organismes vivants ont donné des résultats plus ou moins intéressants selon les applications envisagées [16].

#### I-2-5- Synthèse de la PCL :

Elle est obtenue par polymérisation d'ouverture de cycle de la lactone correspondante, la CL, catalysée par un catalyseur à base d'étain, plus précisément, l'octanoate d'étain. Bien que son utilisation essentielle consiste en son incorporation (sous forme d'oligomères terminées par des fonctions alcools en réaction avec des dérivés diisocyanates) dans la formulation de polyuréthanes, la PCL, de hautes masses molaires, trouve aussi une application comme un film de paillage agricole, pots de plantation et sacs poubelles. La firme bioplastiques etc.

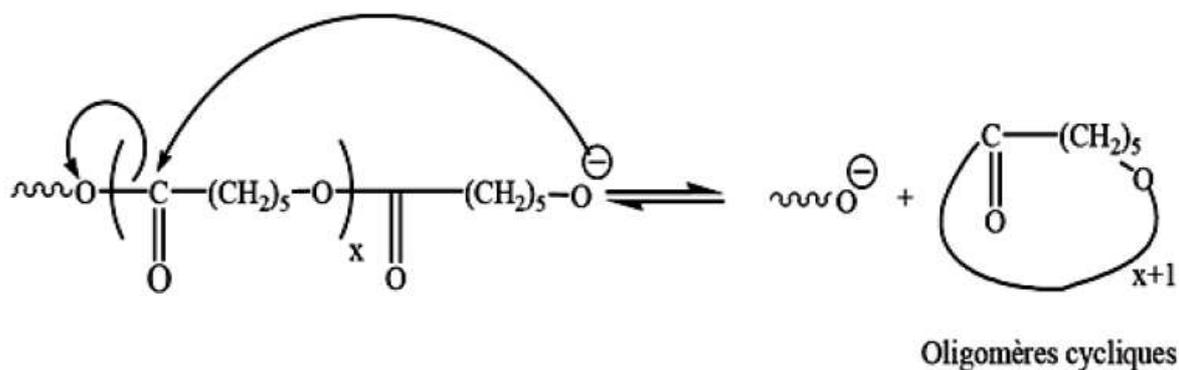
##### I-2-5-1-Mécanisme de la polymérisation de la CL par ouverture de cycle :

Comme toutes les polymérisations en général, la polymérisation par ouverture de cycle est une réaction équilibrée (figure I-4).

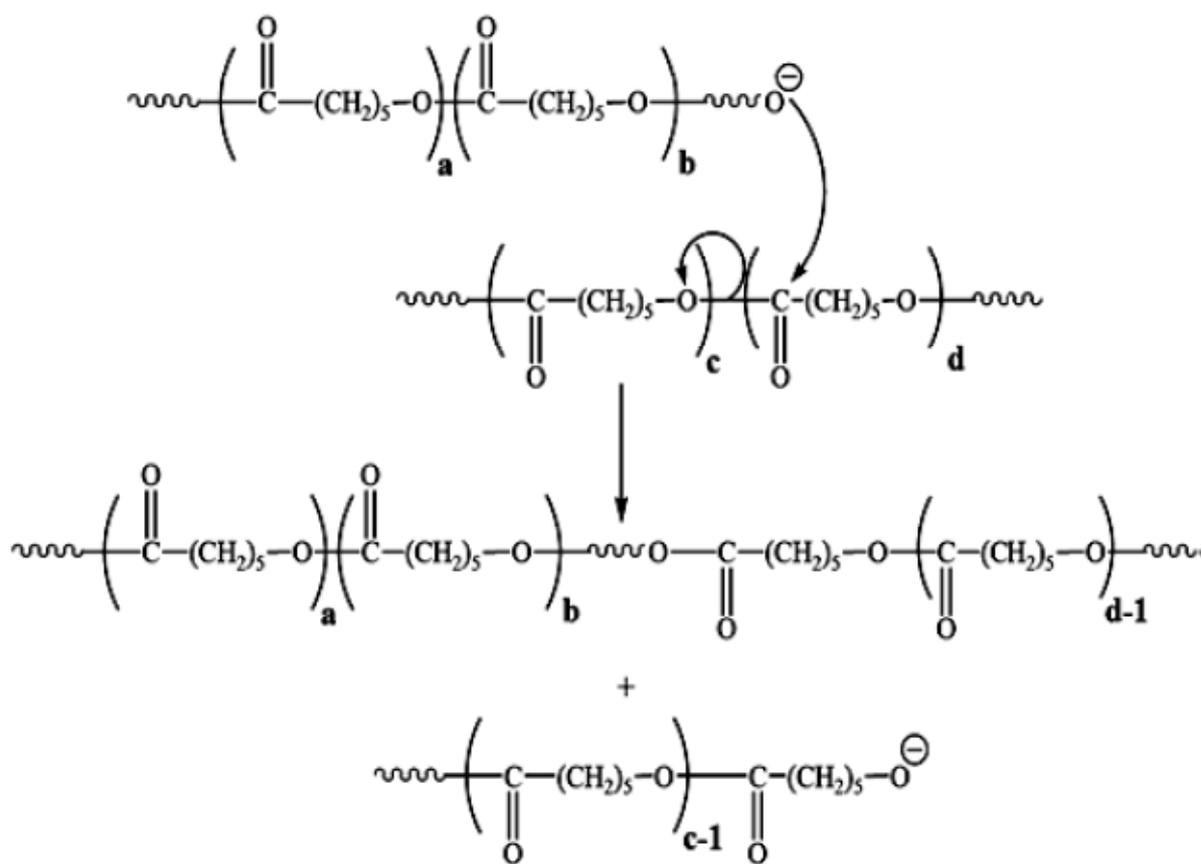


**Figure I-4 :** schéma général d'une polymérisation par ouverture de cycle.

D'autres réactions équilibrées ont lieu au cours de la polymérisation, il s'agit des réactions secondaires : rétro-scissions ou trans-estérifications intramoléculaires et redistributions ou trans-estérifications intermoléculaires (figure I-5 et I-6).



**Figure I-5 :** réaction de rétroscission.



**Figure I-6 :** réaction de redistribution

Depuis les années soixante, de nombreuses études ont été menées. Selon les amorceurs utilisés.

La polymérisation par ouverture de cycle de la CL peut s'effectuer selon différents mécanismes (cationique, anionique, coordination).

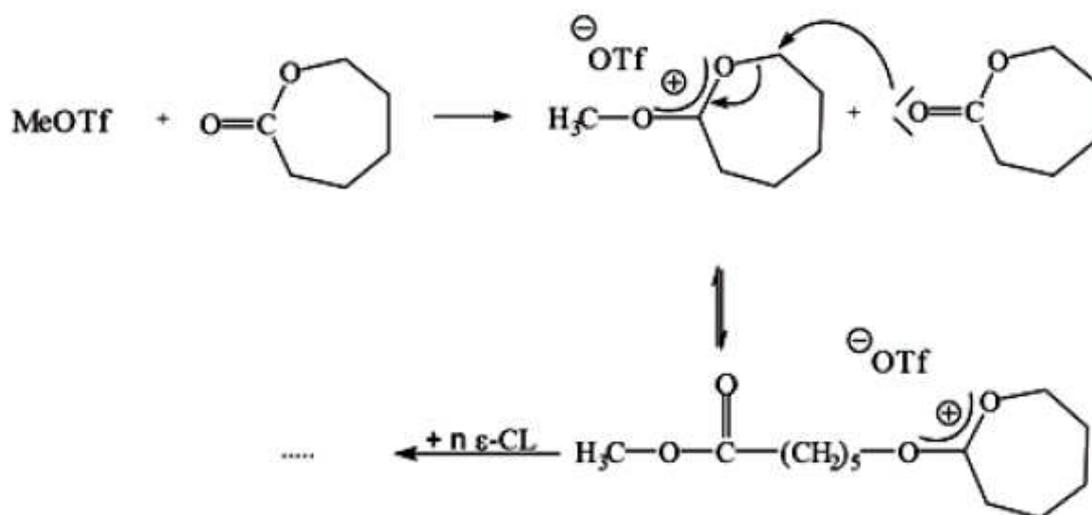
### I-2-5-2-Mécanisme cationique de la polymérisation par ouverture de cycle de la CL :

On peut classer les amorceurs utilisés en polymérisation cationique par ouverture de cycle en quatre groupes :

- Les acides protoniques (HCl, RCO<sub>2</sub>H, RSO<sub>3</sub>H...)
- Les acides de Lewis (AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, FeCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>...)
- Les agents alkylants (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>I (+) (-) SbF<sub>6</sub>...)
- Les agents acylants (CH<sub>3</sub>CO(+) (-) SbF<sub>6</sub>)

Le mécanisme de polymérisation cationique des lactones qui avait d'abord été proposé par Cherdron et al [17]. Il consistait en une attaque électrophile sur l'oxygène endocyclique de la lactone qui entraînait la rupture de la liaison acyl-oxygène avec la formation d'un ion acyl carbonium susceptible de propager la réaction.

Ce mécanisme a été remis en cause par Penczek et al [18]. En 1984 la lactone est en fait méthylée dans un premier temps puis on assiste à la rupture de la liaison oxygène-alkyle de l'hétérocycle (figure I-7) [19]. En ce qui concerne la polymérisation de l'ε-caprolactone, le mécanisme est le suivant :

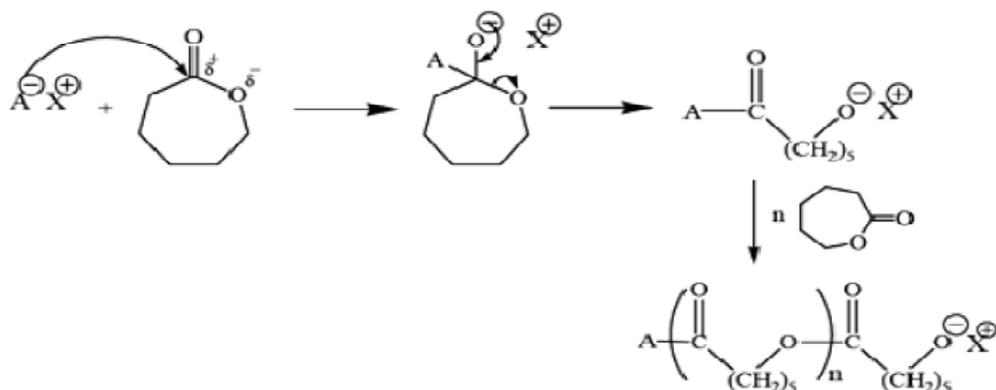


**Figure I-7 :** Mécanisme de la polymérisation cationique de l'ε-caprolactone proposé par Penczek et al.

### I-2-5-3-Mécanisme anionique de la polymérisation par ouverture de cycle de la CL :

Le mécanisme de la polymérisation anionique repose sur une attaque nucléophile de l'amorceur sur le carbone électropositif de la fonction carbonyle du monomère, suivie du

clivage de la liaison oxygène-acyle (figure I-8). Ce mécanisme a été confirmé par les études de Kricheldorf [20] et d'Hofman [19].



**Figure I-8 :** Mécanisme de polymérisation anionique par ouverture de cycle de l'ε-caprolactone

### I-3-L'encapsulation :

#### I-3-1-Définition :

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active [21]. La terminologie microcapsules sous entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000 μm. Le terme nanocapsule est réservé aux capsules dont la taille est inférieure au micron.

La substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux [22].

La microcapsule permet de préserver la substance encapsulée sous la forme d'un état finement divisé, et de la relarguer dans les conditions souhaitées. L'encapsulation d'un liquide permet de convertir ce liquide sous la forme d'une poudre solide, tout en préservant sa réactivité à l'état liquide. De ce fait, l'encapsulation facilite la manipulation de réactifs liquides, et permet de ne démarrer la réaction chimique visée que quand la capsule est rompue [23].

Le fait d'encapsuler une substance peut permettre d'augmenter sa densité, ou encore de la diminuer en incluant de l'air dans la capsule. Un solide dense peut ainsi être converti en un produit flottant dans l'eau.

L'encapsulation présente également un intérêt particulier pour les différentes problématiques liées au stockage de certaines substances. En effet, le temps de stockage d'un composé volatil peut être augmenté de manière significative grâce à l'encapsulation. Les

microcapsules peuvent également protéger une substance des effets des rayons ultra violets, de l'humidité, ou encore de l'oxygène. Des réactions chimiques non souhaitées entre deux espèces peuvent être évitées en séparant physiquement les deux espèces par encapsulation.

Enfin, des poudres finement divisée peuvent être encapsulées afin d'éviter d'éventuels problèmes d'agglomération [21].

Les principales motivations pour l'encapsulation d'un matériau sont :

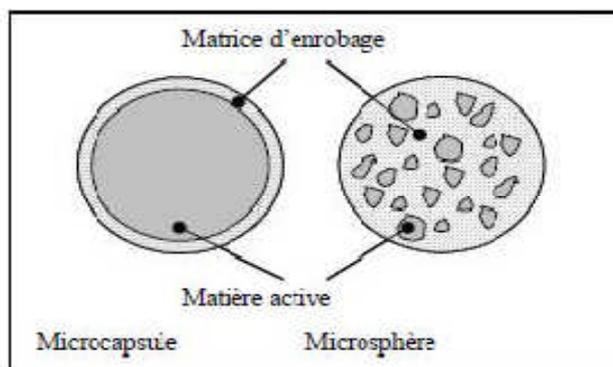
- l'augmentation de la stabilité des ingrédients sensibles (protection de la matière encapsulée contre l'oxydation ou des effets de milieu ambiant tels que la chaleur, l'humidité ou le pH) ;
- la conversion des liquides en poudres fluides ;
- le masquage d'odeur, du goût ou d'activité des matériaux encapsulés ;
- la diminution de la vitesse d'évaporation de la matière active volatile ;
- la formulation des principes actifs utilisés en très petites quantités ;
- la libération contrôlée ou ciblée de composants actifs [24].

### **I-3-2-Classification des microparticules :**

Le type de particules obtenues par microencapsulation dépend des propriétés physicochimiques de la matière active et de la matière enrobante, de leur composition et de la technique utilisée. Les microparticules peuvent se présenter sous différentes structures dont les deux plus simples sont la structure réservoir (microcapsule) et la structure matricielle (microsphère) [25] :

- **la microcapsule** : est une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide ou solide entouré d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant ;
- **la microsphère** : est constituée d'un réseau macromoléculaire continu, formant une matrice dans laquelle la matière active est finement dispersée, à l'état de fines particules solides ou encore de gouttelettes liquides.

Ces deux types de morphologie de microparticules ainsi que quelques variantes plus complexes sont présentés sur la figure I-9



**Figure I-9 :** Morphologie des microparticules [26]

### I-3-3-Techniques d'encapsulation :

Les procédés de microencapsulation sont variés ; il existe plusieurs classifications de ces techniques [25]. Elles peuvent être classées selon l'utilisation ou non de solvants organiques, selon le coût énergétique des techniques ou encore selon leur application dans un domaine ou un autre. Cependant, la classification la plus courante est présentée dans le tableau I-1.

Procédés chimiques	Procédés physico-chimiques	Procédés physico-mécaniques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• polymérisation interfaciale</li> <li>• polymérisation en milieu dispersé</li> <li>• polymérisation radicalaire ou anionique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• coacervation (simple ou complexe)</li> <li>• évaporation-extraction de solvant</li> <li>• gélification thermique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atomisation</li> <li>• gélification ou congélation de gouttes</li> <li>• enrobage en lit fluidisé</li> <li>• extrusion</li> <li>• procédé basé sur la technologie des fluides supercritiques</li> </ul>

**Tableau I - 1 :** Procédés de microencapsulation.

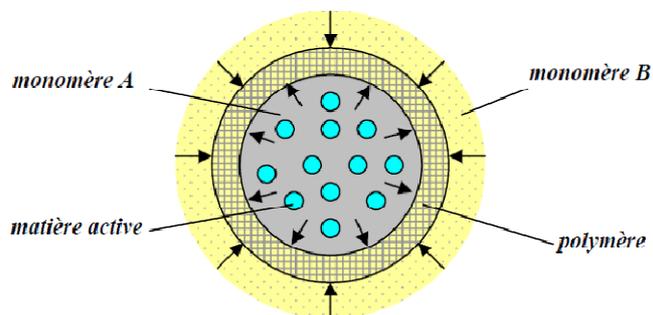
#### I-3-3-1-Procédés d'encapsulations chimiques :

L'encapsulation par voie chimique consiste en la polymérisation autour de la matière active (pure ou en solution) d'un ou plusieurs monomères conduisant à la formation in situ d'une membrane de protection. Plusieurs types de polymérisation peuvent être envisagés : polycondensation, polymérisation radicalaire ou anionique.

##### I-3-3-1-1-Polymérisation interfaciale :

L'encapsulation par polymérisation interfaciale nécessite la formation d'une émulsion, dans laquelle deux monomères réactifs sont solubles respectivement dans chacune des phases de l'émulsion et où la matière active se trouve dans la phase dispersée [27]. La réaction de

polymérisation se déroule alors à l'interface des gouttelettes contenant la matière active (pure, en solution ou en dispersion) créant ainsi la paroi des microcapsules (Figure I - 10) [28].



**Figure I - 10 :** Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation (Polycondensation) interfaciale.

Ce procédé s'applique à des solutions de matières actives aussi bien liposolubles [29,30] qu'hydrosolubles [31]. La voie de polymérisation majoritairement utilisée est la polycondensation, permettant notamment la formation de membranes polyuréthanes et polyamides. Les particules obtenues par cette technique ont des tailles comprises entre quelques  $\mu\text{m}$  et une centaine des  $\mu\text{m}$ .

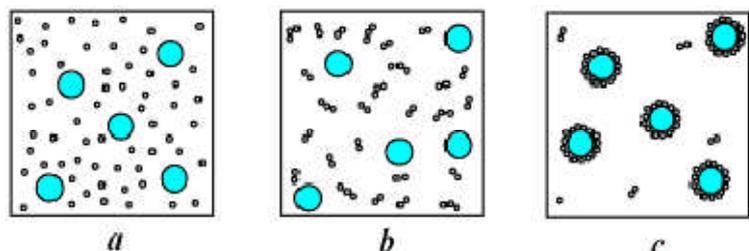
Les principales limitations du procédé de polymérisation interfaciale sont liées aux possibilités de réaction chimique incontrôlée entre la matière active et les monomères utilisés pour former la membrane, ainsi que la solubilité de la matière active dans le solvant de la phase continue qui peut entraîner sa migration et limiter le taux d'encapsulation. Les solvants organiques utilisés dans ce procédé sont principalement le cyclohexane, le chloroforme, l'éthylènediamine ou encore le dichlorométhane [28-31].

#### **I-3-3-1-2- Polymérisation en milieu dispersé :**

Le procédé chimique de microencapsulation en milieu dispersé peut avoir lieu en dispersion, émulsion ou encore en microsuspension [25]. La voie de polymérisation peut être soit anionique soit radicalaire.

De façon générale, le monomère est solubilisé dans la phase continue d'une dispersion (émulsion, suspension), alors que le principe actif se trouve dans la phase dispersée (Figure I - 11a). Après amorçage de la réaction de la polymérisation, les polymères formés précipitent à partir d'une longueur de chaînes critique formant ce que l'on appelle les noyaux primaires (Figure I - 11b). La précipitation des chaînes polymériques autour du principe actif permet la formation d'une particule finale de type microcapsule (Figure I - 11c). Pendant le procédé d'encapsulation par polymérisation en milieu dispersé, un tensioactif peut être utilisé dans la

phase continue pour stabiliser les agrégats de polymères et aider à leur précipitation autour des gouttelettes contenant le principe actif.



**Figure I - 11 :** Principe du procédé de microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé : (a) matière active dispersée dans la solution de polymères, (b) formation des noyaux du polymère et (c) formation de microcapsule.

Il est important de préciser que pour que la microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé soit efficace, les conditions d'étalement entre les différentes phases doivent être respectées. Pour assurer des conditions d'encapsulation efficaces, il suffit que la tension interfaciale entre la matière active et la phase continue soit supérieure à celle entre la matière active et le coacervat. Les principaux paramètres du procédé déterminant les caractéristiques finales des microcapsules sont :

- L'agitation (mode d'agitation, vitesse, temps) qui conditionne le diamètre moyen et la distribution en taille des particules ;
- La concentration de la solution de polymère qui détermine l'homogénéité de la membrane d'enrobage et la distribution des masses moléculaires de cette membrane ;

Dans le cas de l'utilisation d'un tensioactif, sa nature et la concentration dans le milieu ont une influence sur le diamètre des microcapsules.

Le plus souvent, cette technique d'encapsulation est utilisée pour enrober les nanoparticules solides, notamment le dioxyde de titane, la silice, l'oxyde de fer (oxyde magnétique) ou encore l'argent [32-33]. Les polymères formés au cours de l'encapsulation sont le polyacrylate, le polystyrène et le polyacrylamide. Les solvants utilisés dans la réaction de polymérisation peuvent être l'éthanol/eau, le méthanol et le cyclohexane. Les tailles des particules obtenues par microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé varient entre quelques dizaines de nm et quelques  $\mu\text{m}$ .

Les procédés d'encapsulation chimiques sont largement utilisés dans le domaine phytosanitaire pour la production de microcapsules d'insecticides, d'herbicides et de fongicides avec des membranes de polyamide, polyurée ou polyuréthane et dans le domaine de la biologie pour encapsuler des molécules actives telles que l'hémoglobine, des enzymes et des anticorps [25].

**I-3-3-2-Procédés d'encapsulation physico-chimiques :**

Les procédés physico-chimiques sont basés sur les variations de solubilité et les conditions de précipitation des agents enrobants. Il s'agit par exemple de la précipitation contrôlée d'un polymère en solution, par ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation). Les autres méthodes se basent sur la variation de température de la solution (évaporation du solvant) ou sur le changement d'état, comme solidification, des agents enrobants (gélification thermique d'émulsions).

**I-3-3-2-1-Coacervation :**

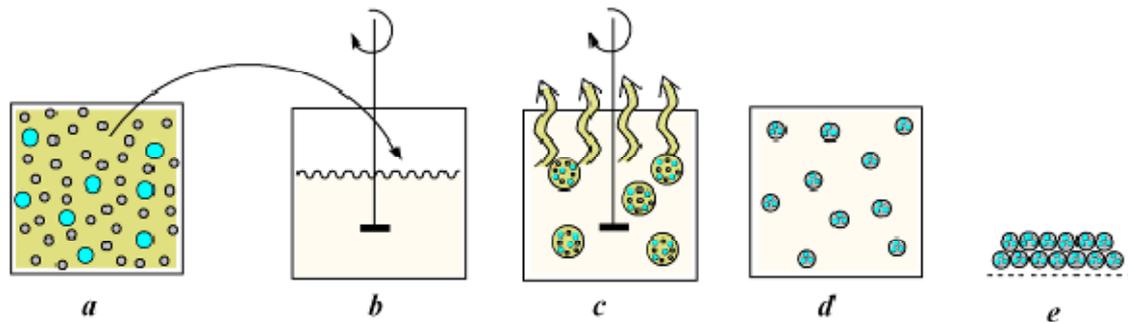
Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvatation de macromolécules conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. A l'issue de la coacervation, deux phases seront en présence dans le milieu :

- Le coacervat – riche en polymère et pauvre en solvant ;
- Le surnageant – pauvre en polymère et riche en solvant.

La microencapsulation par coacervation consiste à provoquer la précipitation de la matière enrobante par séparation de phase autour de la matière active. Une particule de type microcapsule est alors formée. Cependant, quand la quantité de matière active dans le milieu est très faible par rapport au coacervat, les particules peuvent s'agréger et donc former une microsphère. Deux types de coacervation sont connus : la coacervation complexe quand la structure du coacervat comprend plusieurs polymères et la coacervation simple quand la matrice est formée d'un seul polymère.

**I-3-3-2-2-Evaporation de solvant :**

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvant [34] repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Cette technique est le plus souvent utilisée dans le domaine de la pharmacie pour la production et la libération contrôlée de médicaments [35]. Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissout dans le solvant organique volatil. Ensuite, la substance active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans une solution organique avec le polymère qui formera la matrice (Figure I - 12 a).



**Figure I - 12 :** Principe du procédé de microencapsulation par évaporation du solvant : (a) matière active dispersée dans la solution organique de polymère, (b) mise en émulsion de la phase organique dans la phase aqueuse, (c) évaporation du solvant organique de la phase dispersée, (d) formation d'enrobage de polymère et (e) séchage des microparticules.

La solution organique est dispersée dans le milieu aqueux contenant un agent tensioactif (Figure I - 12b) sous agitation. Dès que le solvant organique entre en contact avec la phase aqueuse externe, il migre à la surface de l'émulsion où il s'évapore par diffusion (Figure I - 12c). La concentration du solvant organique dans la phase intermédiaire diminue au cours du temps et le polymère commence à précipiter encapsulant le principe actif (Figure I - 12d). Les microparticules sont séparées par filtration (Figure I - 12e) et séchées.

### I-3-3-2-3-Gélification :

Plusieurs matières (polysaccharides, protéines, polymères synthétiques, lipides) en solution peuvent former des gels soit par refroidissement [36], soit par contact avec certains ions chélateurs [37]. Le procédé de gélification se base sur l'encapsulation d'une matière active dissoute ou dispersée dans une solution de matière enrobante ou dans un matériau fondu.

L'ensemble est émulsionné soit dans une phase dispersante où la température est maintenue supérieure à la température de fusion d'enrobage (gélification thermique), soit dans une solution contenant des ions qui provoquent la gélification. Les microparticules de gel formées peuvent être ensuite récupérées par filtration et séchées.

Les avantages que peut apporter ce procédé sont les suivants :

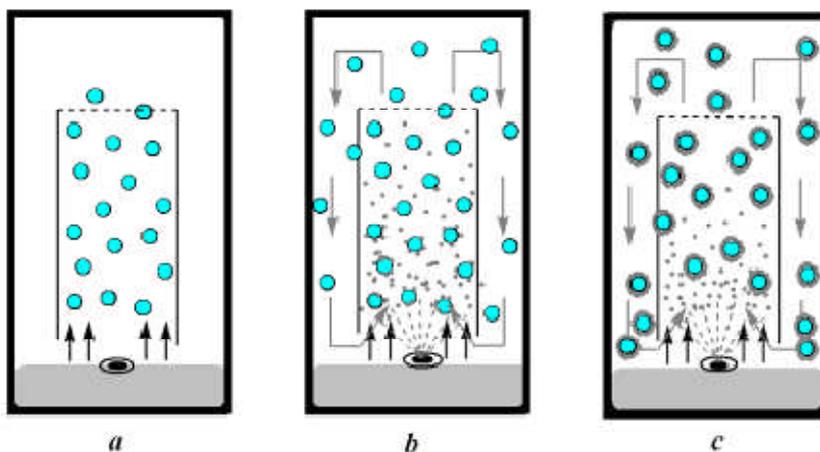
- La possibilité d'obtenir une distribution granulométrique des particules très étroite
- Lorsque des polymères hydrosolubles sont utilisés (par exemple, alginate de sodium [38]), l'encapsulation peut être réalisée à des températures égales ou inférieures à la température ambiante, ce qui est intéressant lorsque la matière à encapsuler est particulièrement fragile ou volatile.

### I-3-3-3-Procédés d'encapsulation physico-mécaniques :

#### I-3-3-3-1-Enrobage en lit fluidisé :

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives sous forme solide (granules, cristaux). Durant le procédé d'enrobage, il y a formation d'une couche de matrice homogène autour du principe actif donnant aux microparticules obtenues une structure de type capsule [39].

L'encapsulation se déroule dans une chambre cylindrique verticale d'un lit fluidisé. D'abord, les particules à encapsuler sont "fluidisées" à l'aide d'un flux d'air (Figure I - 13a). Ensuite, le matériau enrobant est pulvérisé sur cette suspension fluide de particules. Les gouttelettes de la solution de polymère entrent en contact avec la surface de particules du principe actif et si les conditions d'étalement sont respectées, le polymère s'adsorbe à la surface des particules (Figure I - 13b). La couche d'enrobage se forme après plusieurs passages successifs par les zones de pulvérisation et séchage permettant de couvrir la totalité de la surface de la particule par une couche continue et homogène (Figure I - 13c). L'épaisseur de la couche de polymère formée peut être variable de quelques  $\mu\text{m}$  à une vingtaine de  $\mu\text{m}$  [25].



**Figure I - 13 :** Représentation schématique de microencapsulation par méthode d'enrobage en lit fluidisé : (a) matière active "fluidisée", (b) pulvérisation de la solution de matière enrobante et (c) formation des microparticules.

#### I-3-3-3-2- Extrusion :

La technique d'extrusion peut être utilisée pour l'encapsulation de matière active dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de préparer des microcylindres homogènes et réguliers [25,40]. Le produit à encapsuler et le matériau enrobant sont préalablement mélangés. Ensuite, ce mélange est passé à travers une extrudeuse dans laquelle il subit un certain nombre d'opérations : mélange, malaxage, mise en pression,

échauffement, détente. La séquence de ces opérations est établie de manière à obtenir une transition d'état de la matière (solide/liquide). Après extrusion, la matière obtenue est découpée en microparticules cylindriques, qui sont ensuite érodées mécaniquement pour rendre leur forme voisine de celle de microsphères [41].

Les principaux avantages de cette méthode sont les suivants :

- Des coûts de transformation faibles et des rendements élevés sans production d'effluents ;
- Les poudres obtenues ont une morphologie dense et sont peu poreuses ;
- Les composés actifs sont protégés par la matrice contre l'oxydation grâce à la formation d'une microsphère dense [42].

### **I-3-3-3- Procédé basé sur la technologie de CO<sub>2</sub> supercritique :**

Actuellement, de nombreux chercheurs étudient le procédé d'encapsulation basé sur la technologie de dioxyde de carbone supercritique [43, 44,45]. A l'état supercritique, le fluide a des propriétés intermédiaires entre un gaz et un liquide. Selon cette technique d'encapsulation, le principe actif est dispersé dans une solution de matière enrobante dans le fluide supercritique. L'élimination du dioxyde du carbone permet alors de précipiter les polymères de leur solution et donc de créer un enrobage continu [46].

### **I-3-3-4- Atomisation :**

Le procédé d'atomisation (ou spray-drying) est un procédé mécanique continu de déshydratation qui permet la transformation de préparations liquides en poudres sèches.

Différentes formes liquides initiales peuvent permettre la microencapsulation de la matière active par atomisation [47-48] :

- l'émulsion – la matière active est émulsionnée dans une solution contenant le matériau enrobant ;
- la solution – la matière active et le matériau enrobant sont solubilisés dans le même solvant ;
- la dispersion – des particules solides de matière active sont dispersées dans la solution de matière enrobante.

### **I -3-4-Les applications de l'encapsulation :**

On trouve désormais des applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines industriels, listes dans le tableau suivant, dans lequel sont également précisés des exemples de composés encapsulés.

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composés nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...
Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques

Electronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, detoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels a risques, déchets radioactifs...

**Tableau I-2 :** applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines industriels [49]

#### I-4- Généralités sur les formes matricielles :

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices [50]. Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral.

Le principe actif peut être dissous à l'état moléculaire ou dispersé à l'état particulaire dans le support matriciel. Il peut y avoir un équilibre entre ces deux états du principe actif dans des proportions dépendant de sa solubilité dans le support matriciel.

En ce qui concerne le comportement des matrices formées en contact avec le milieu, c'est leur résistance à la désagrégation qui semble en premier responsable de la prolongation de la libération du principe actif. Donc un système matriciel ne doit pas se désagréger. Par contre, son volume peut augmenter par gonflement en contact avec le milieu ou peut encore diminuer par érosion en fonction de la nature de l'agent matriciel [51-52].

Les matrices sont donc des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la désagrégation. Elles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi-particulaires (granulés, mini-granules, microsphères et mini-comprimés).

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique du principe actif, l'effet initial étant obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface. Sa libération se fait ensuite par épuisement progressif de la matrice.

**I-4-1-Classification des matrices :**

La classification des matrices peut se baser sur différents critères tels que leur structure, leurs comportements dans les milieux ou liquides digestifs, le mécanisme de libération du principe actif, la cinétique de libération du principe actif ou encore la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés.

La classification la plus simple est celle donnée en fonction de la structure de la matrice [53]. On peut distinguer deux types :

- les matrices homogènes formées d'une phase continue non poreuse dans laquelle le principe actif diffuse,
- les matrices hétérogènes dont les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules. La libération a lieu par dissolution du principe actif dans le liquide baignant les pores.

La classification qui est retenue ici, est celle rapportée par C. Brossard [54] ; elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices :

- Les matrices inertes :
  - matrices minérales
  - matrices plastiques
  - Les matrices hydrophiles
  - Les matrices érodables :
    - matrices lipidiques
    - matrices polymériques

**I-4-1-1-Les matrices polymériques :**

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

Les principaux polymères gastro-résistants sont l'acétylphthalate de cellulose, les phthalates de l'hydroxypropylméthylcellulose, les copolymères méthacryliques...

Des polymères solubles peuvent également réaliser des matrices érodables (tels que polyvinylpyrrolidone ou le copolymère de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle).

La libération du principe actif à partir de la matrice érodables résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice.[55]

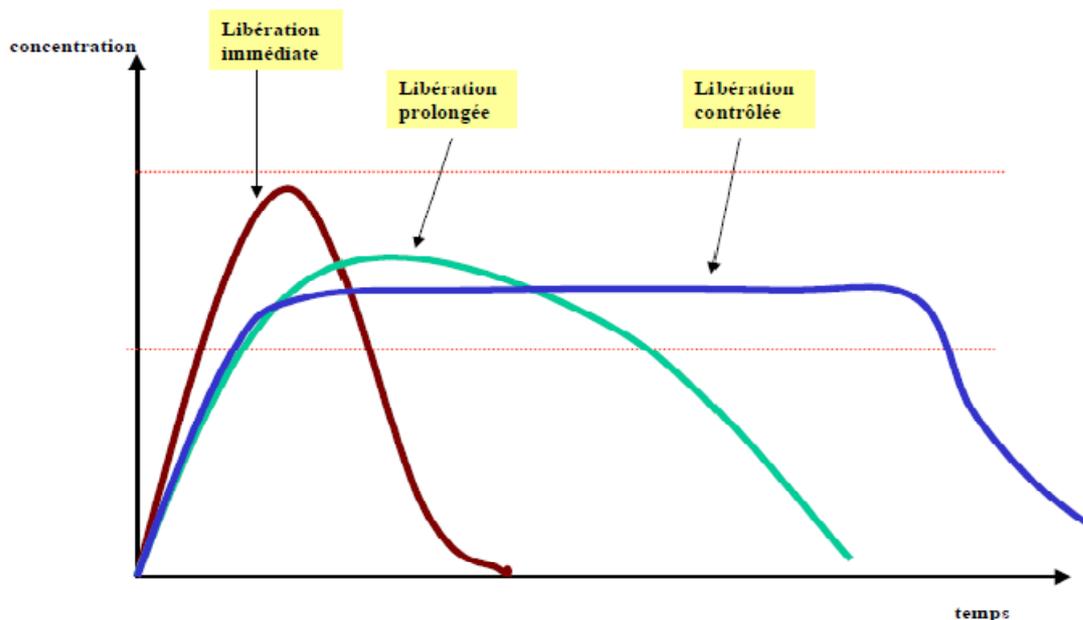
### I-5-Libération prolongée ou contrôlée :

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,
- la durée de cette libération est étalée dans le temps.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro [56, 57], indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [58].



**Figure I-14 :** Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [59-60].

Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux :

- la réduction des prises journalières,
- accroissement du confort du malade,
- amélioration de l'observance du traitement,
- diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

## *2<sup>ème</sup> partie : les méthodes d'analyses*

Dans cette partie, nous rappelons les principes fondamentaux des différentes méthodes d'analyses utilisées dans la caractérisation des microsphères :

### **I-6- Méthodes spectroscopiques :**

#### **I-6-1- Spectroscopie infrarouge (IR) :**

La spectroscopie IR a apporté une contribution importante dans le domaine des sciences des macromolécules pour les raisons suivantes :

- Des informations importantes ont été obtenues sur la nature, la réactivité et les arrangements structuraux des groupements fonctionnels contenant des oxygènes dans les substances humiques.
- La présence de constituants tels que les protéines et les hydrates de carbone ont pu être mise en évidence.
- La présence ou l'absence d'impuretés inorganiques (ions métalliques, argiles) dans les fractions humiques isolées sont détectables par cette technique.
- La spectroscopie IR est adaptée aux analyses quantitatives.

En parallèle à ces études structurales, la spectroscopie IR est aussi très employée dans l'étude d'interaction entre matière organique et métaux [61].

#### **I-6-1-1-Principe :**

L'IR est une technique basée sur l'analyse vibrationnelle des liaisons chimiques d'un composé à laquelle une fréquence de vibration est associée.

Un échantillon est traversé par des radiations électromagnétiques de longueur d'onde comprise entre 2,5 et 25  $\mu\text{m}$  (domaine du moyen infrarouge); l'enregistrement de l'absorption de l'énergie infrarouge en fonction de la fréquence de la radiation incidente donne le spectre IR de l'échantillon. Les groupes fonctionnels présents dans la molécule correspondent aux fréquences auxquelles l'absorption est observée. Des informations peuvent être obtenues sur la géométrie moléculaire, les forces de liaisons et sur les interactions inter et intramoléculaires [62].

## **I-6-2-Spectroscopie UV-VIS :**

### **I-6-2-1- Principe :**

La spectroscopie UV-Visible est basée sur les transitions électroniques des électrons de valence par absorption. Cet outil est très pratique pour les analyses quantitatives (utilisation de la loi de Beer-Lambert).

L'absorption des radiations lumineuses par la matière dans le domaine s'étendant du proche ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm, a été abondamment étudiée d'un point de vue fondamental. Cette partie du spectre d'absorption, désignée par l'« UV/Visible », parce qu'elle englobe les radiations visibles pour l'œil humain, apporte peu d'informations structurales.

Elle a, en revanche, beaucoup d'applications en analyse quantitative. Les calculs de concentration dans ce domaine, par application de la loi de Beer et Lambert, constituent la base de la méthode connue sous le terme général de colorimétrie.

Un spectre dans l'UV-Vis est une courbe précisant les variations d'absorption d'énergie pour une substance exposée à ces radiations. La courbe représente l'absorption en fonction de la longueur d'onde ou de la fréquence. La position du ou des maximum(s) d'absorption ( $\lambda_{\max}$ ) correspond à la longueur d'onde de la radiation dont l'énergie provoque la transition électronique [62].



**Figure I-14 :** UV-visible

## **I-6-3-Analyse Calorimétrique Différentielle (Différentiel scanning calorimetry DSC)**

On conçoit que le cas des polymères totalement cristallins soit rare. On observe cependant des polymères semi-cristallins caractérisés par une organisation

partielle, juxtaposition de zones cristallines (cristallites), ou les chaînes se replient sur elles-mêmes pour donner naissance à des cristaux dont les formes géométriques extérieures peuvent refléter l'arrangement cristallin, et de zones amorphes où les chaînes macromoléculaires sont enchevêtrées et disposées en désordre. Les polymères semi-cristallins et surtout les polymères amorphes présentent la transition vitreuse  $T_g$  (transition de la phase amorphe correspondant au passage de l'état solide vitreux à basse température à l'état solide non rigide ou caoutchouteux à température élevée). Cette méthode « DSC » permet de déterminer les températures conventionnelles de transition vitreuse des polymères amorphes ou partiellement cristallisés à partir du diagramme d'un flux de chaleur en fonction de la température.

Les faibles masses d'échantillon (quelques milligramme), la rapidité des mesures (la vitesse de variation en température est de l'ordre de 10 °C/min, la large diffusion des dispositifs commerciaux ainsi que leur application très répandue dans les laboratoires, tant aux niveaux de la recherche que du contrôle de fabrication, font de ces techniques un outil de première importance pour l'étude des propriétés techniques des polymères. Ceci n'est possible qu'après un étalonnage rigoureux de l'appareil par l'indium (par exemple) [63].

### **I-6-3-1- Application de la DSC :**

La DSC est la plus largement répandue de toutes les techniques thermo-analytiques. Elle est employée principalement pour la caractérisation des polymères et des matériaux organiques, mais aussi pour les métaux, les céramiques, et les matériaux composites [64]. Elle nous donne [65] :

- la chaleur spécifique
- les températures de fusion
- la stabilité thermique
- les températures de cristallisation
- les changements de phase
- les transitions vitreuses.

**I-6-4-Diffraction des Rayons X :**

La diffraction des rayons X est une technique d'analyse idéale pour l'étude d'échantillons solides cristallisés. A chaque phase cristalline correspond un ensemble caractéristique de pics de diffraction (diffractogramme). Cette signature unique permet donc une caractérisation et une identification de toutes les phases.

Cette méthode de caractérisation ne s'applique qu'aux matériaux cristallisés (mono ou polycristallins) [66], [67].

**I-6-4-1-Principe de DRX :**

Cette technique consiste à placer l'échantillon à étudier dans un faisceau de RX

Quand un faisceau de rayons x de longueur d'onde cristal (qui contient un ensemble de plans dont l'interdistance dit  $d_{hkl}$ )

La diffraction du faisceau de rayons x se réalisée des plans (h k l) satisfait la loi de Bragg :

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

$\lambda$  : la longueur d'onde rayonnement incident.

$\theta$  : Angle de Bragg.

$n$  : ordre de la diffraction.

$d_{hkl}$ : Distance inter réticulaire.

La diffraction conduit à la réflexion du faisceau de rayonnement. (Selon des directions distinctes). La méthode très récente permet la mesure précise de l'intensité du rayonnement.

Dans cette méthode, le faisceau diffracté est reçu par le détecteur placé correctement dans le diffractomètre **2 $\theta$**  Après amplification et intégration le signal du détecteur est enregistré sur un écran qui affiche un spectre dit de diffraction **I (2 $\theta$ )** formé des pics caractéristiques avec un spectre continu [66].

**I-6-4-2- Application de DRX [71] :**

- Identification de phases.
- Réflexion ou transmission.
- Analyses quantitatives.
- Détermination des paramètres de maille.
- Micro diffraction.



*Chapitre II*  
*Etude*  
*expérimentale*

L'étude expérimentale comprend deux parties : La première est consacrée à la synthèse des microsphères à base de polycaprolactone, caractérisées par différentes techniques d'analyses UV, IR, DSC et DRX ont été exploitées. La deuxième partie porte sur l'étude cinétique de la libération contrôlée du principe actif.

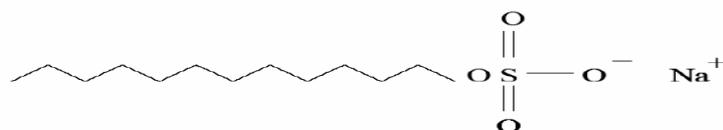
### 1<sup>ère</sup> partie : Synthèse et caractérisations

Le but du présent travail a consisté en :

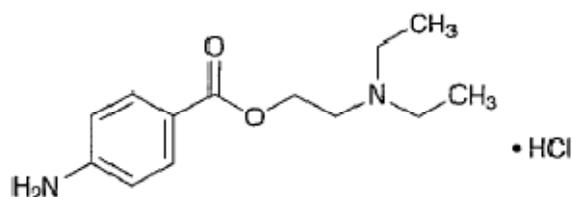
- La synthèse par voie physico-chimique des microsphères à base d'un polymère biodégradable PCL.
- Les caractérisations des microsphères par différentes méthodes d'analyses.
- L'étude cinétique de la libération de principe actif.

Les tensioactifs utilisés pour cette synthèse sont :

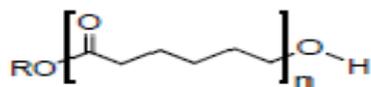
- La gélatine
- Le dodécylsulfate de sodium (SDS)



Le principe actif utilise est : la procaine HCl



Le polymère utilise est : la polycaprolactone



La synthèse la plus commune des microsphères est par évaporation du solvant organique comme par exemple le dichlorométhane, acétone, le chloroforme ou bien alors un mélange de solvant.

## II-Synthèse des microsphères :

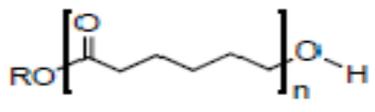
### II-1-Matières utilisées :

#### ➤ La PCL

#### Caractéristiques :

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

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 II-1 :** Propriétés physiques et chimiques de la PCL

➤ **La gélatine**

**Caractéristiques :**

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.

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 mPas
pH (solution à 6,67% à 45°C)	4,5 à 5,5

**Tableau II-2 :** Propriétés physiques et chimiques de la gélatine

➤ **Le SDS**

**Caractéristiques :**

Le dodécylsulfate de sodium noté SDS est un tensioactif anionique largement étudié. Il a des propriétés intéressantes grâce à la coexistence d'une chaîne alkyle et d'un groupement sulfonate de caractère très différent. Parfaitement connu, ce tensioactif est utilisé dans les produits industriels et domestiques en raison de ses propriétés moussantes et détergentes. Il est également utilisé en tant qu'agent dispersant dans les formulations cosmétiques (crèmes, dentifrices, ...) mais aussi dans l'industrie alimentaire (mousses, crèmes).

Nom	Dodécylsulfate de sodium
Formule chimique	$C_{12}H_{25}NaO_4S$
Structure chimique	
Forme	Paillette blanche, brillante, solide
Masse molaire (g/mol)	288,38
Solubilité	Soluble dans l'eau
Application	Les produits ménagers, produit industriels, cosmétiques, détergentes, industries alimentaires ...

Tableau II-3 : Propriétés physiques et chimiques du SDS

## ➤ La procaine HCl

## Caractéristiques :

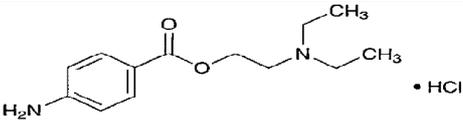
Nom	2-(Diéthylamino) éthyle4-aminobenzoate monohydrochloride
Formule chimique	$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$
Structure chimique	
Masse molaire (g/mol)	272.77
Description	Poudre blanche cristalline
pKa	9.3
Solubilité	Soluble dans l'eau, et éthanol (95%), et insoluble dans l'éthyle éther
Point de fusion (°C)	155-158
Utilisation	Anesthésie local d'infiltration, et anesthésie conduction

Tableau II-4 : Propriétés physiques et chimiques de la procaine HCl

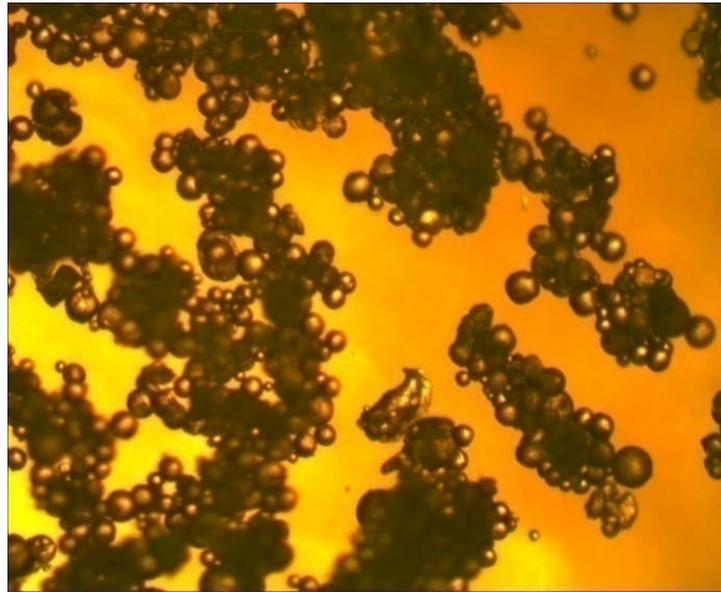
**II-2-Synthèse chimique des microsphères à base de PCL et gélatine :****➤ Mode opératoire :**

On prépare une solution aqueuse de la gélatine à 2% en poids. On émulsionne dans cette solution 20 ml de dichlorométhane contenant 2g de PCL et 0,5g de procaïne HCl comme une solution organique à l'aide d'un agitateur mécanique (Heidolph RZP1) figure II-1 : (à gauche) pendant 3 heures, en maintenant la température à 40°C avec une vitesse 750 tour/min à l'aide d'une turbine d'agitation à 4 pales (à droite).



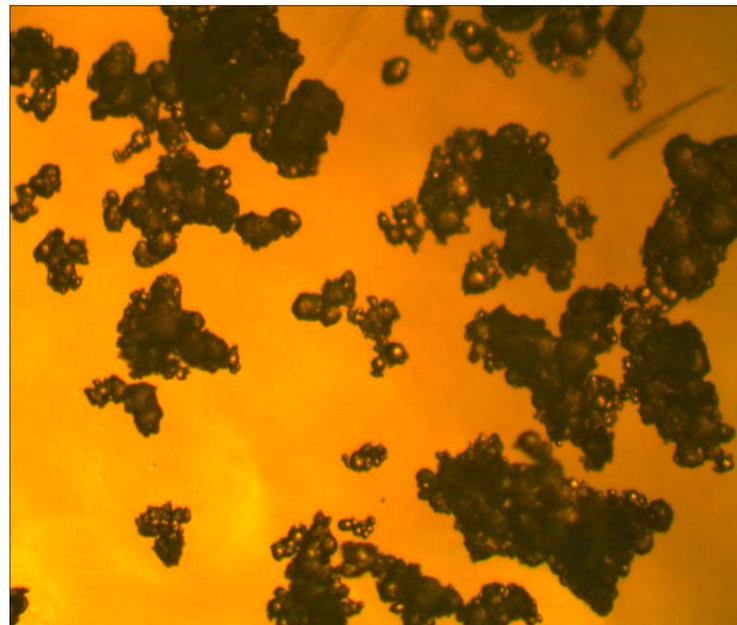
**Figure II-1 :** Dispositif expérimental.

Une fois le solvant DMC évaporé, après filtration les microsphères ont été récupérées puis laver à l'eau distillée trois fois. Après séchage on a obtenu la photo 1 des microsphères en utilisant le microscope optique (OPTIKA 4083.B1).



**Photo1** : Observation des microsphères1 par microscope optique sous agrandissement

Le même protocole expérimental a été utilisé pour synthétiser les microsphères à base de la PCL et du SDS la photo 2 représente les microsphères 2 obtenues



**Photo 2** : observation des microsphères2 par microscope optique sous agrandissement

### II-3-Caractérisation des microsphères obtenues :

#### ➤ 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 monodispersé. 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  $i$ .

**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 :

**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.

La taille des microsphères est déterminée par microscope optique (OPTIKA 4083. B1). Un échantillon de 500 microsphères est analysé. 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 sont donnés dans le tableau II-5 et tableau II-6.

➤ Microsphères1 (gélatine)

Classe (µm)	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>
0-40	20	270	5400	25,5681818	108000	2,62034161	2160000	0,67180891	43200000
40-80	60	613	36780	58,0492424	2206800	53,5423137	132408000	41,181886	7944480000
80-120	100	165	16500	15,625	1650000	40,0329969	165000000	51,318736	16500000000
120-160	140	8	1120	0,75757576	156800	3,80434783	21952000	6,82756905	3073280000
<b>Somme</b>	/	1056	59800	100	4121600	100	321520000	100	27560960000

Tableau II-5 : résultats granulométriques

➤ Microsphère2 (SDS)

Classe (µm)	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>
<b>0-40</b>	20	111	2220	60,326087	44400	11,1	888000	3,10576385	17760000
<b>40-80</b>	60	60	3600	32,6086957	216000	54	12960000	45,3273643	777600000
<b>80-120</b>	100	12	1200	6,52173913	120000	30	12000000	41,9697818	1200000000
<b>120-160</b>	140	1	140	0,54347826	19600	4,9	2744000	9,5970901	384160000
<b>Somme</b>	/	1065	7160	100	400000	100	2859200	100	2379520000

Tableau II- 6 : résultats granulométriques

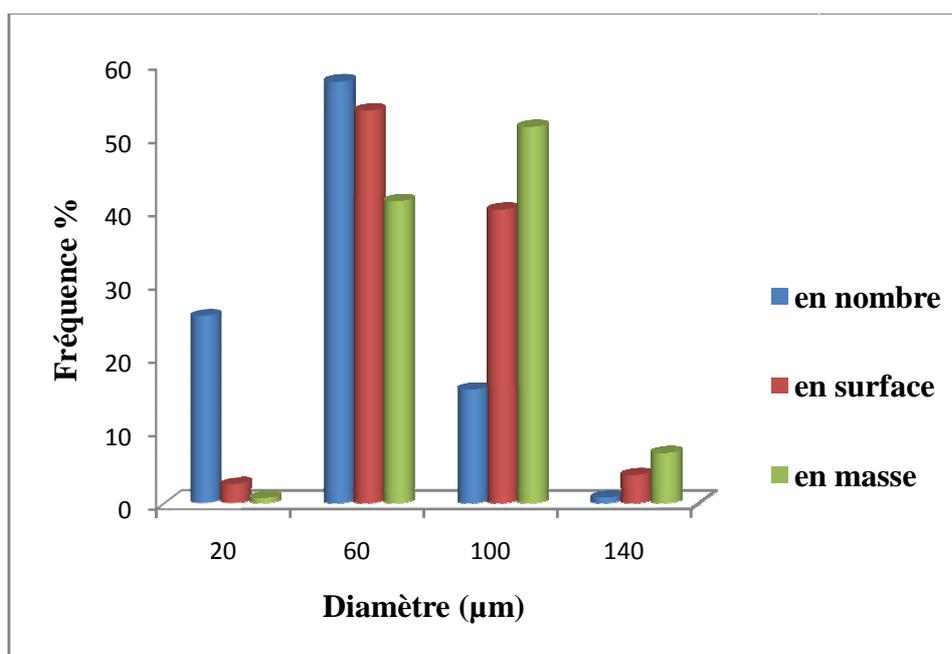
De ces résultats on peut déterminer les diamètres moyens pour calculer la polydispersité de système de microsphère, ils sont définis dans le tableau ci-dessous :

	<b>d<sub>10</sub></b>	<b>d<sub>32</sub></b>	<b>d<sub>43</sub></b>	<b>Dispersion</b>
<b>Microsphère1</b>	56,6287879	78,0085404	85,7208261	1,51373231
<b>Microsphère2</b>	38,9130435	71,48	83,2232792	2,1386988

**Tableau II-7** : les diamètres moyens et la dispersion des microsphères.

La distribution en taille des microsphères est donnée dans les graphes suivants pour la microsphère 1 et 2 :

➤ **Microsphère1**



**Figure II-2** : la distribution en taille des microsphères 1.

## ➤ Microsphère2

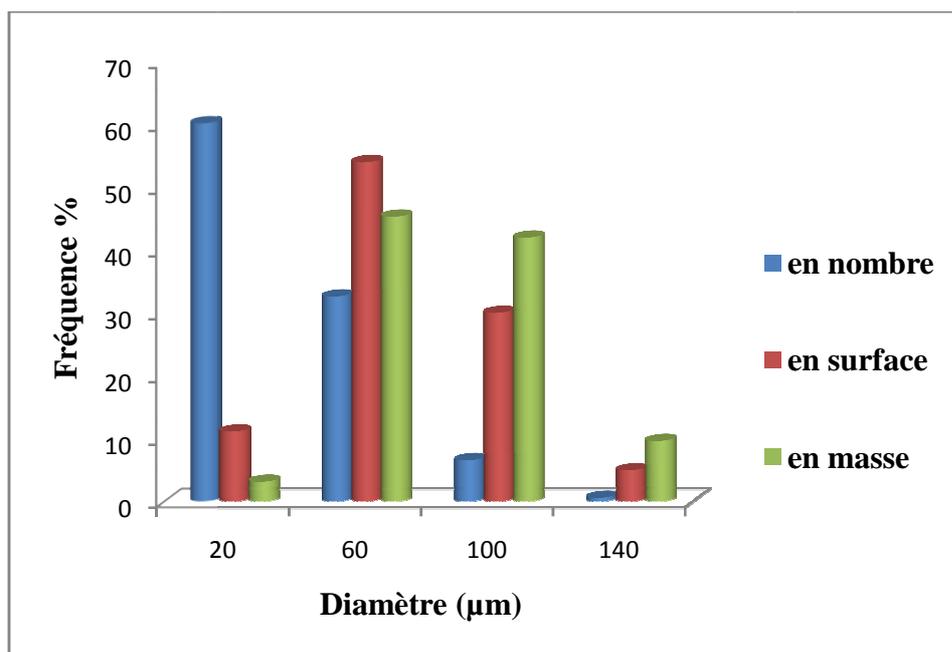


Figure II-3 : la distribution en taille des microsphères2.

**Discussion :**

Selon les résultats de tableau II-7, on remarque que la dispersion est supérieure à 1 pour les deux microsphères, donc on peut déduire que le système est polydispersé.

Nous concluons que les microsphères à base de gélatine sont moins polydispersées que les microsphères à base de SDS, de cette étude nous pouvons dire que le choix du tensioactif dans la synthèse est limitant dans la distribution des microparticules et par la suite sur la libération de l'agent actif.

La différence de l'indice de polydispersité notée est due à la charge par le SDS donnant des agglomérations conséquentes, qui n'existe pas dans le système gélatine/PCL, et ceci même en ayant une CMC assez proche.

➤ Par IR

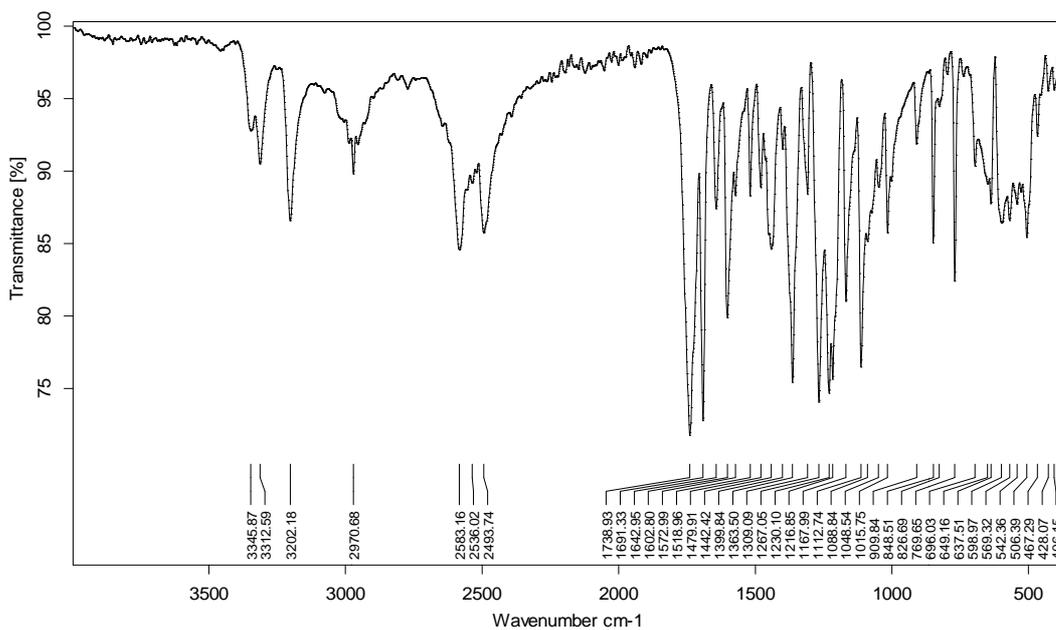


Figure II-4 : le spectre IR d'un échantillon de procaine HCl.

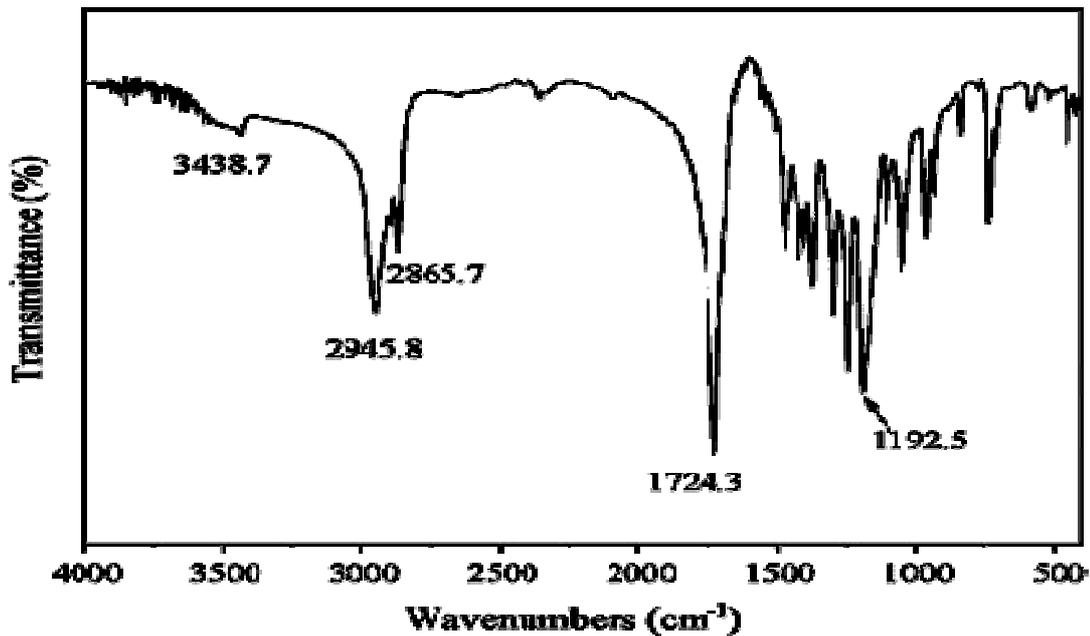


Figure II-5 : Spectre IR de référence de la polycaprolactone [69].

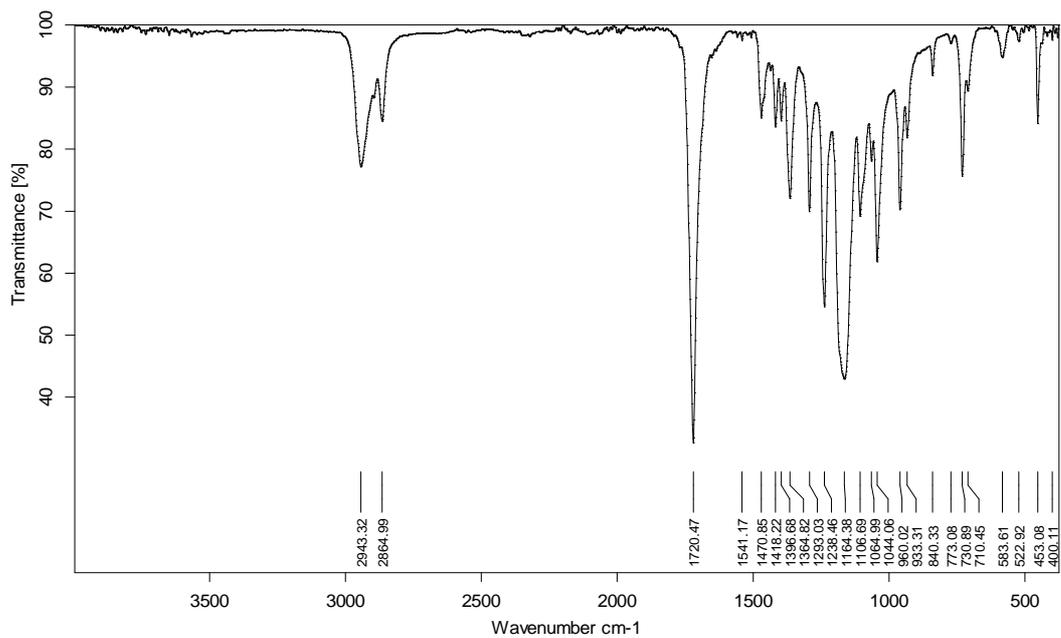


Figure II-6 : le spectre IR d'un échantillon de microsphère1.

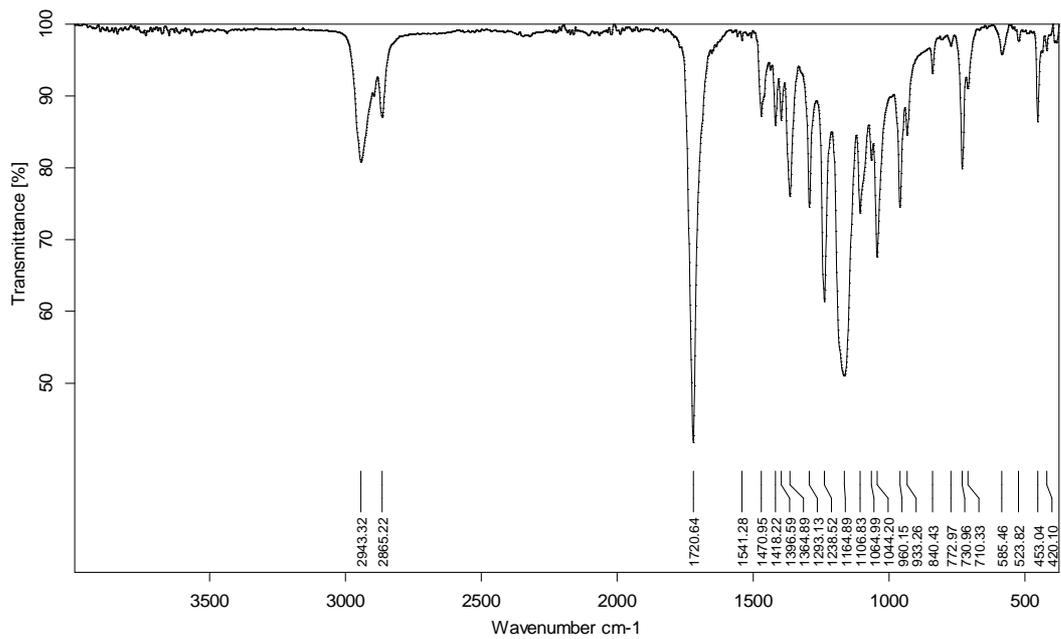


Figure II-7 : le spectre IR d'un échantillon de microsphère2.

**Discussion des résultats :**

Le spectre IR représenté dans la figure II-4 montre les bandes caractéristiques suivantes :

- deux bandes d'absorption de vibration de valence situées à 3180-3100  $\text{cm}^{-1}$  confirment la présence de groupement N-H.
- une bande d'absorption de vibration de valence située à 2950  $\text{cm}^{-1}$  confirme la présence de l'ester CH aromatique.
- une bande d'absorption de vibration d'élongation située à 1690  $\text{cm}^{-1}$  confirme la présence de groupement C=O.
- une bande d'absorption de vibration d'élongation située à 1600  $\text{cm}^{-1}$  confirme la présence de groupement C=C aromatique.
- deux bandes d'absorption situées à 1210 et 1280  $\text{cm}^{-1}$  qui correspondent à une vibration de déformation du groupement CO, C-N.

Le spectre IR représenté dans la figure II-5 montre les bandes caractéristiques suivantes :

- une bande d'absorption de vibration de valence située à 3438,7  $\text{cm}^{-1}$  confirme la présence de groupement OH.
- une bande d'absorption de vibration de valence située à 1724,3  $\text{cm}^{-1}$  confirme la présence de l'ester C=O.
- deux bandes d'absorption de vibration de déformation situées à 1291 et 1157  $\text{cm}^{-1}$  confirme la présence de groupement C-O et de groupement C-C.
- deux bandes d'absorption situées à 2943 et 2853  $\text{cm}^{-1}$  qui correspondent à une vibration d'élongation du groupement  $\text{CH}_2$

Le spectre IR représenté dans la figure II-6 montre les bandes caractéristiques suivantes :

- deux bandes d'absorption à 2943,32 et à 2864,99  $\text{cm}^{-1}$  qui correspondent à une vibration d'élongation du groupement C-H.
- une bande d'absorption d'intensité forte située à 1720,47  $\text{cm}^{-1}$  confirme la présence de la fonction C=O de l'ester.
- une bande d'absorption à 1541,17  $\text{cm}^{-1}$  qui correspond à une vibration d'élongation des amines aromatiques.

- une bande d'absorption de vibration de valence située à  $1164,38 \text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la fonction CN d'amine tertiaire.
- une bande d'absorption à  $1470,85 \text{ cm}^{-1}$  qui correspond à une vibration de déformation du groupement méthyle.

Le spectre IR représenté dans la figure II-7 montre les bandes caractéristiques suivantes :

- deux bandes d'absorption à  $2943,32$  et à  $2865,22 \text{ cm}^{-1}$  qui correspondent à une vibration d'élongation du groupement C-H
- une bande d'absorption d'intensité forte située à  $1720,64 \text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la fonction C=O de l'ester.
- une bande d'absorption de vibration de valence située à  $1164,89 \text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la fonction CN d'amine tertiaire.
- une bande d'absorption à  $1541,28 \text{ cm}^{-1}$  qui correspond à une vibration d'élongation du groupement amine aromatique.
- deux bandes d'absorption à  $1106,83$  et à  $1044,20 \text{ cm}^{-1}$  qui correspondent à une vibration de valence du groupement C-O.
- une bande d'absorption à  $1470,95 \text{ cm}^{-1}$  qui correspond à une vibration d'élongation de groupement  $\text{CH}_3\text{-C}$ .

En comparant les spectres IR des microsphères de PCL/SDS avec ceux de la PCL et de la Pro.HCl respectivement, on peut noter les modifications suivantes :

On note la présence des bandes caractéristiques PCL de la fonction C=O à  $1720,64 \text{ cm}^{-1}$ , ainsi que la bande de NH à  $1541,28 \text{ cm}^{-1}$  qui atteste que la procaine a été encapsulée par le système PCL/SDS.

En prenant le spectre IR de microsphère gélatine/PCL, on note aussi la présence de la fonction caractéristique CNH de la procaine à  $1541,17 \text{ cm}^{-1}$ . Avec la disparition des bandes de la procaine qui se trouvent dans la région de  $3180\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$ , ainsi que la bande caractéristique de groupement C=C aromatique à  $1600 \text{ cm}^{-1}$  dans les deux spectres.

En conclusion, on peut dire que la procaine a été bien encapsulée par la matrice utilisée, le mélange physique de la PCL avec la procaine a bien en lieu comme le montre les spectres de la figure II-5 et la figure II-6.

➤ Par DSC

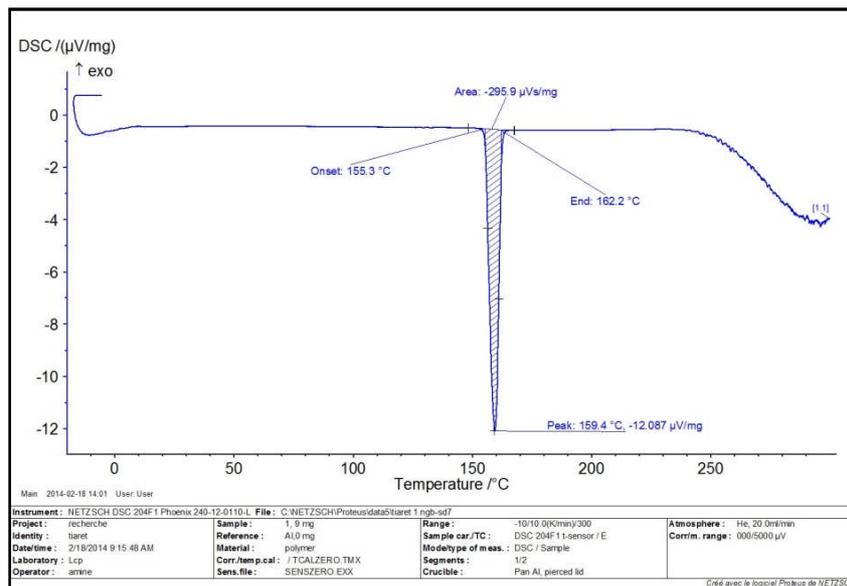


Figure II-8 : le thermogramme de la procaine.HCl.

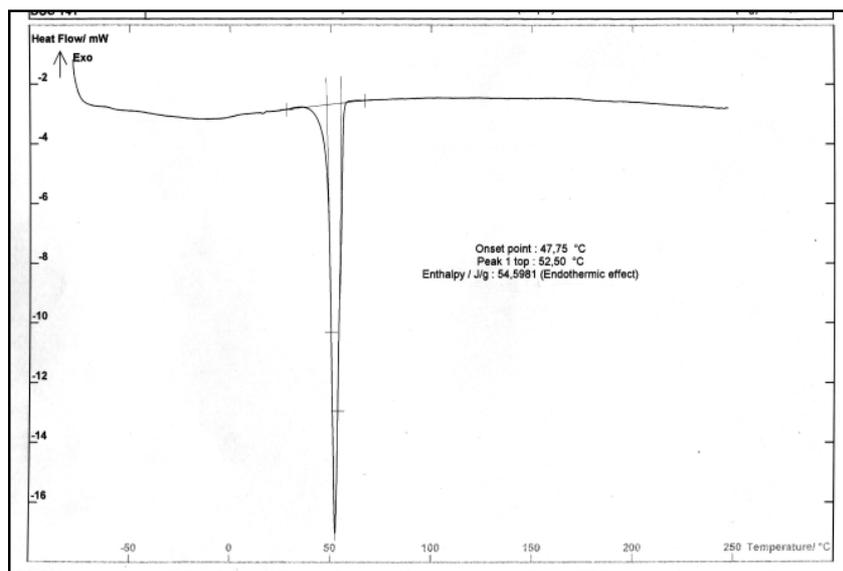


Figure II-9 : le thermogramme de la PCL.

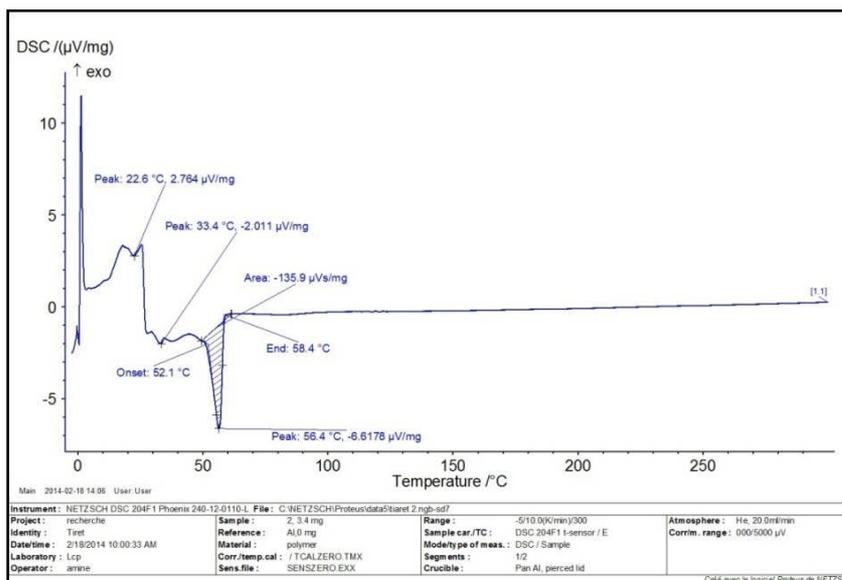
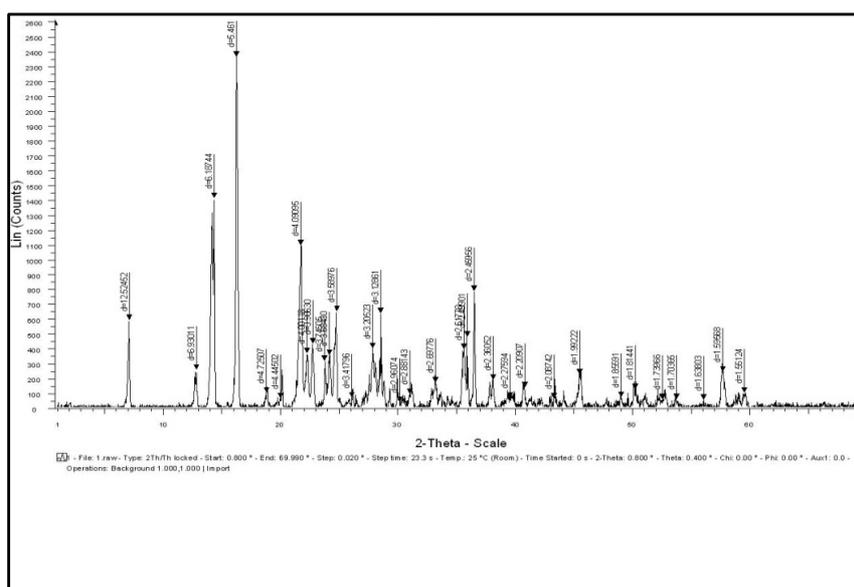


Figure II-10 : le thermogramme de microsphère1

➤ Par DRX



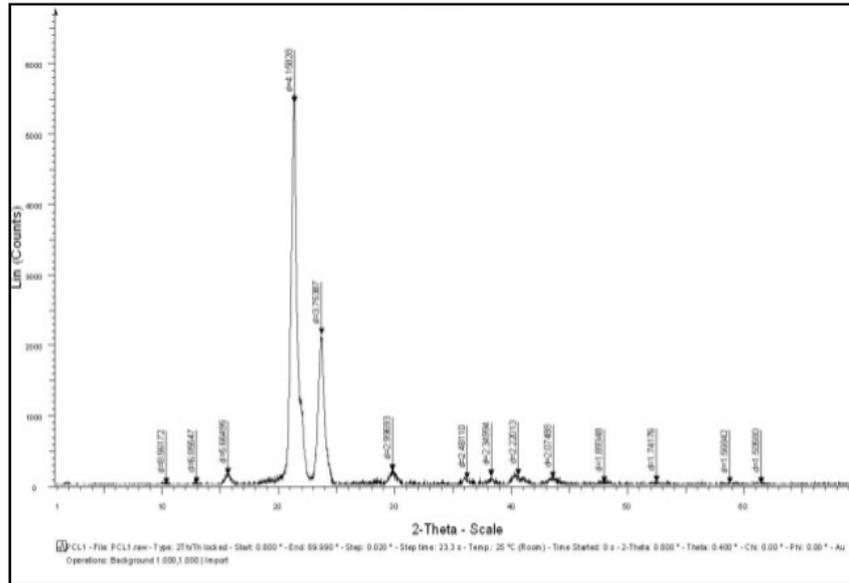


Figure II- 12 : le diffractogramme de la PCL.

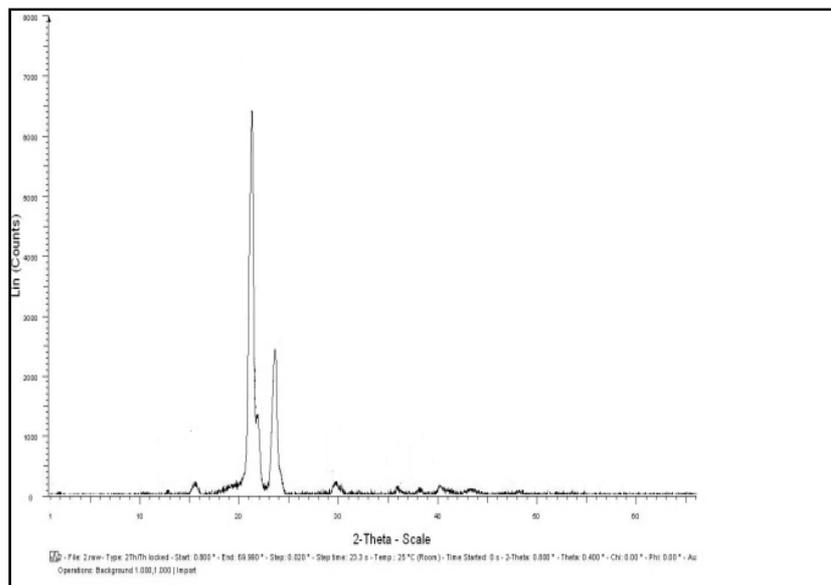
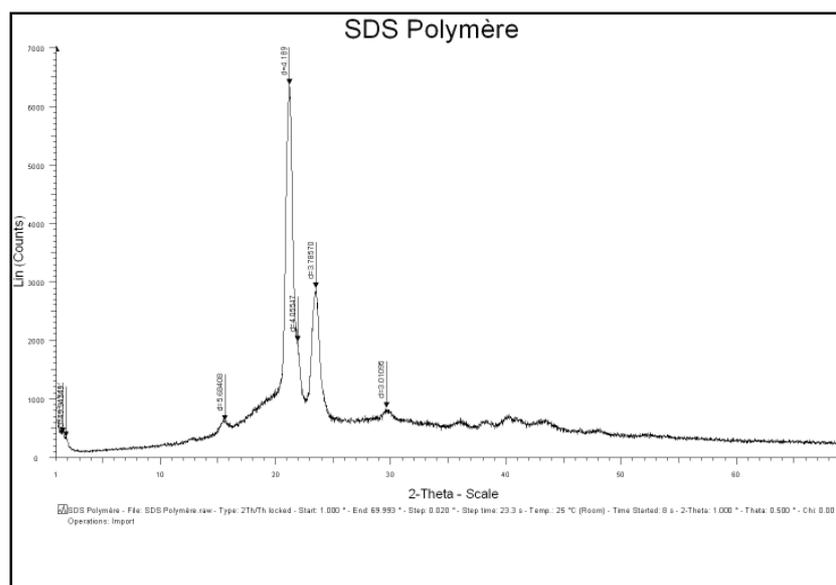


Figure II-13 : le diffractogramme de microsphère 1



**Figure II-14** : le diffractogramme de microsphère2

### Discussion des résultats :

La figure II-8 représente le thermogramme de la procaine HCl. Il montre un pic endothermique à 159,4°C.

La figure II-9 représente le thermogramme de la poly- $\epsilon$ -caprolactone, il nous donne un pic endothermique à 52,5°C.

D'après le thermogramme de la figure II-10, qui représente un pic endothermique à 56,4°C (Cette valeur est inférieure à celle obtenues pour la Procaine : 159,4°C), on tire les résultats suivants : que le spectre des microsphères1 montre que le pic de fusion du principe actif n'apparaît pas dans le thermogramme des microsphères. Ce qui signifie que la procaine ne se trouve pas dans la partie cristalline, sinon on aurait remarqué un pic correspondant à la température de fusion aux alentours 159,4°C.

D'autre part, la figure II-11 montre le diffractogramme de la Pr.HCl, il présente deux pics plus intenses. C'est la même observation pour la PCL qui est présenté dans la figure II-12.

Pour les microsphères1, le diffractogramme qui est présente dans la figure II-13 on remarque l'absence de deux pics qui correspondent la Pr.HCl.

La figure II-14 apporte les mêmes affirmations que le diffractogramme de microsphère1 qui confirme la présence de l'agent actif dans la partie amorphe.

D'après ces remarques, on peut conclure que la procaine. HCl est dispersée dans la partie amorphe ce qui confirme les résultats obtenus dans la DSC.

## **2<sup>ème</sup> partie : Etude de la cinétique de la libération à partir des microsphères obtenues :**

Le choix d'utiliser deux tensioactifs un polymère (gélatine) et une molécule (SDS) sous les mêmes conditions opératoires nous ramène à tester l'influence de la stabilisation de l'émulsion obtenue un premier temps puis la formation des microsphères en second lieu, la morphologie et la distribution des tailles des microparticules obtenues. La formation des agrégats est l'un des facteurs limitant la synthèse, l'émulsifiant est la cause direct de ce phénomène ainsi que conditions opératoires comme la température, le pH.

D'ou la nécessité d'évaluer la concentration micellaire critique la CMC, de nos surfactants, afin de savoir le quel des deux il va atteindre la stabilité de l'émulsion par la formation des micelles qui sont des agrégats stabilisantes vu leurs tailles.

### **II-4-Calcul de la tension superficielle de la gélatine et du SDS :**

La mesure de la tension superficielle par l'arrachement de l'anneau, elle est choisie dans le but de pouvoir comparer des mesures à des résultats de publications 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 de la force d'arrachement

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



**Figure II-15** : 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 SDS 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

Résultats :

➤ Gélatine :

Concentration (g/l)	Tension superficielle $\gamma$ (N/m)
0,57	0,043
0,71	0,031
1,42	0,025
2,85	0,025
7,14	0,025

Tableau II-8 : la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration.

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

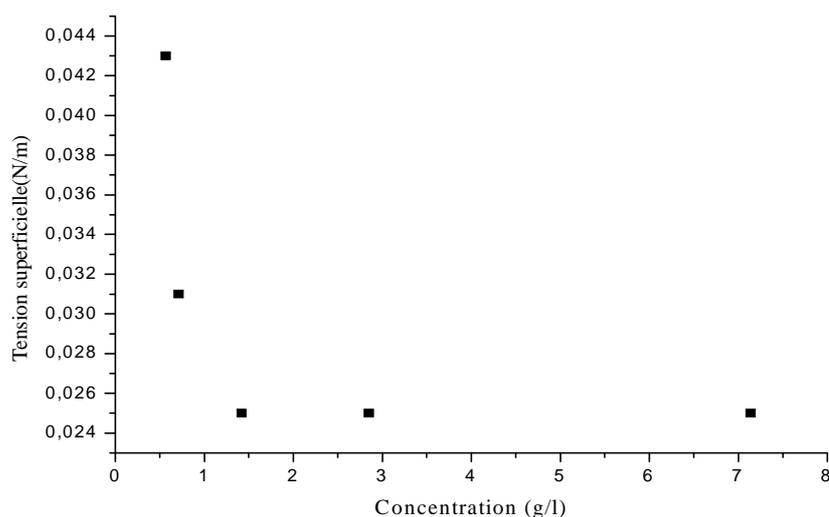


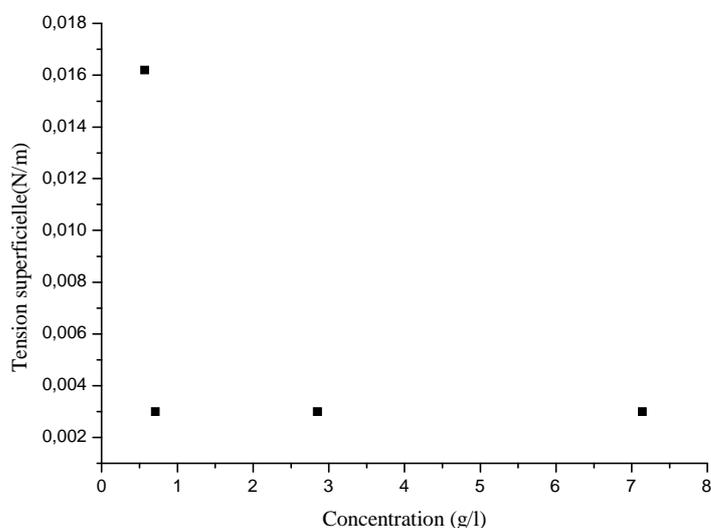
Figure II-16 : la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration.

➤ SDS

Concentration (g/l)	Tension superficielle $\gamma$ (N/m)
0,57	0,0162
0,71	0,003
2,85	0,003
7,14	0,003

Tableau II-9 : la tension superficielle de la SDS en fonction de la concentration.

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 II-17** : la tension superficielle du SDS en fonction de la concentration.

### 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 remplis 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	0.7
SDS	0.78

A partir des résultats obtenus la CMC de la gélatine est inférieure à celle du SDS. Donc l'émulsion est stabilisée, mieux quand dans le SDS, 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 à revoir la masse utilisée de l'émulsifiant en cours du processus de l'encapsulation.

## **II-5-Etude de la cinétique de la libération de principe actif dans le pH=1.2 et le pH=7.4 :**

### **II-5-1 : Facteurs influençant les transferts des 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 U.V.

#### **➤ 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).

Cette influence du volume du liquide conduit à deux méthodes expérimentales :

- **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-5-2 : 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.
- **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 sur 500 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

#### ➤ **La préparation de pH=1.2 :**

HCl 1N : 80 ml

NaCl : 2g

Eau distillée : 1l

#### ➤ **La préparation de pH=7.4 :**

HCl 1N : 200 ml

Borax 0.025N : 500ml

Eau distillée : 11

### II-5-3- La détermination de la longueur d'onde maximal 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 nombres d'ondes sont exprimés en nm sont respectivement 230 nm et 289 nm.

### II-5-4-Etalonnage de principe actif :

Pour le principe actif procaine HCl, 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).

La droite  $A = f(C)$  étant linéaire, sa pente à l'origine correspond à  $\epsilon$  (Annexe1).

	pH de milieu	$\lambda_{max}(nm)$	$\epsilon(L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1})$
Procaine chlorhydrate	1.2	230	11630
	7.4	289	17760

**Tableau II-10** : représente les valeurs des  $\lambda_{max}$  et  $\epsilon$  de la procaine chlorhydrate dans les différents milieux.

### II-5-5-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 microsphère 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.



**Figure II-18** : 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 :

$$m_t = Abs. \cdot Vd. \cdot \frac{M}{Vf}$$

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)

$m_i$ : La masse initiale du principe actif.

### II-5-5-1-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de PCL et de la gélatine, du SDS dans le pH=1.2 :

Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité de PA libérée en fonction du temps exprimé en (min), sont tracées sur la figure II-19

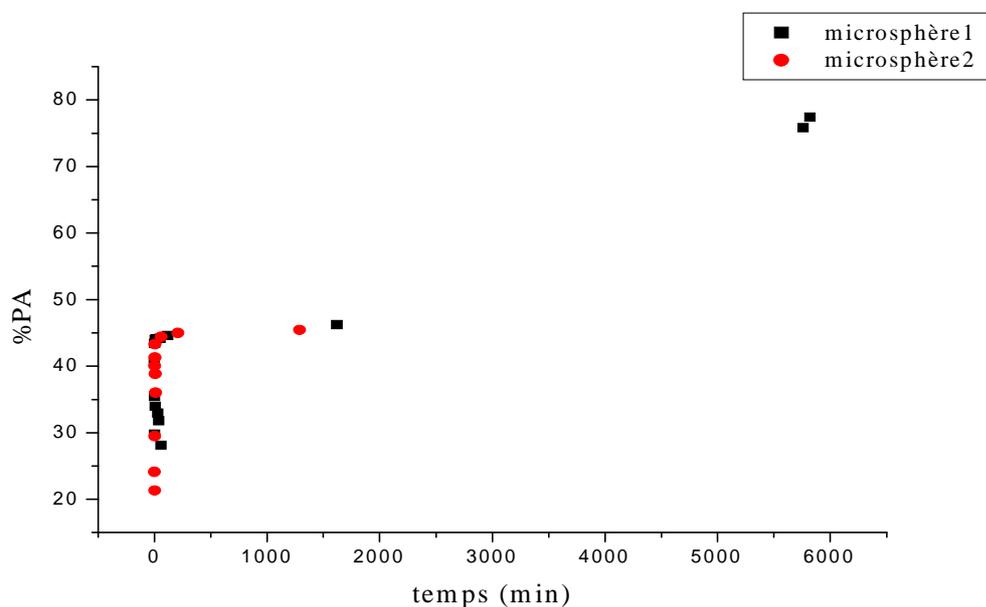
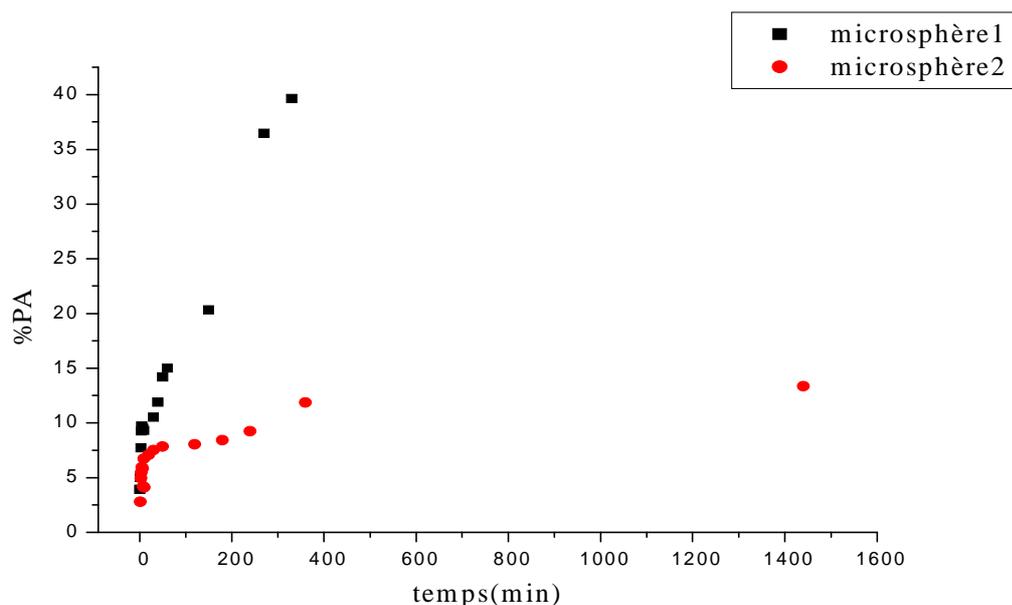


Figure II-19 : le taux de libération du PA en fonction du temps.

### II-5-5-2-La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de PCL et de la gélatine, du SDS dans le pH=7.4 :

Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité de PA libérée en fonction du temps exprimé en (mn), sont tracées sur la figure II-20.



**Figure II-20** : Représente le taux de libération du PA en fonction du temps.

Matrice	Composition de matrice	pH	%de lib du PA	Temps (min)
Microsphère1	PCL, Gélatine/proc. HCl	1,2	77,42	5820
Microsphère2	PCL, SDS/proc. HCl	1,2	45,42	1290
Microsphère1	PCL, Gélatine/proc. HCl	7,4	39,63	360
Microsphère2	PCL, SDS/proc. HCl	7,4	13,16	1440

**Tableau II-11** : représente le max de % de lib du PA.

### Interprétation des résultats :

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=1.2, que dans le pH=7.4 et ceci pour les microsphères 1(gélatine) et microsphères 2(SDS)

Cette différence est liée à un certain nombre de facteurs influant la cinétique de la libération comme par exemple la masse moléculaire de la PCL et sa dégradation, la taille des

microsphères, la viscosité de la phase organique. 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 contacte solide-liquide, le tensioactif utilisé et l'agitation qui accélère la dissolution.

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

Vu la masse moléculaire de la poly-ε-caprolactone employée (11000 à 14000 gr/mol) assez élevée, on peut expliquer le taux de libération de la procaine.HCl, moyen pour le milieu pH=7,4 tandis que pour le pH=1,2. La dissolution de l'agent actif reste relativement faible pour les deux microparticules préparées, comme on la relaté auparavant la diffusion est en relation directe avec le poids moléculaire du polymère utilisé, plus le poids est conséquent plus l'enchevêtrement prédomine et la pénétration du liquide reste difficile, la nature hydrophobe de la PCL ne favorise pas l'absorption du liquide et ainsi sa diffusion et le relargage du principe actif vers l'extérieur

Nous remarquons que le pH acide agit clairement sur la solubilité du PA,

### II-5-5-3-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 microsphères broyées à la solution du pH 0,1% 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 :  $A = \epsilon \cdot l \cdot C$ .

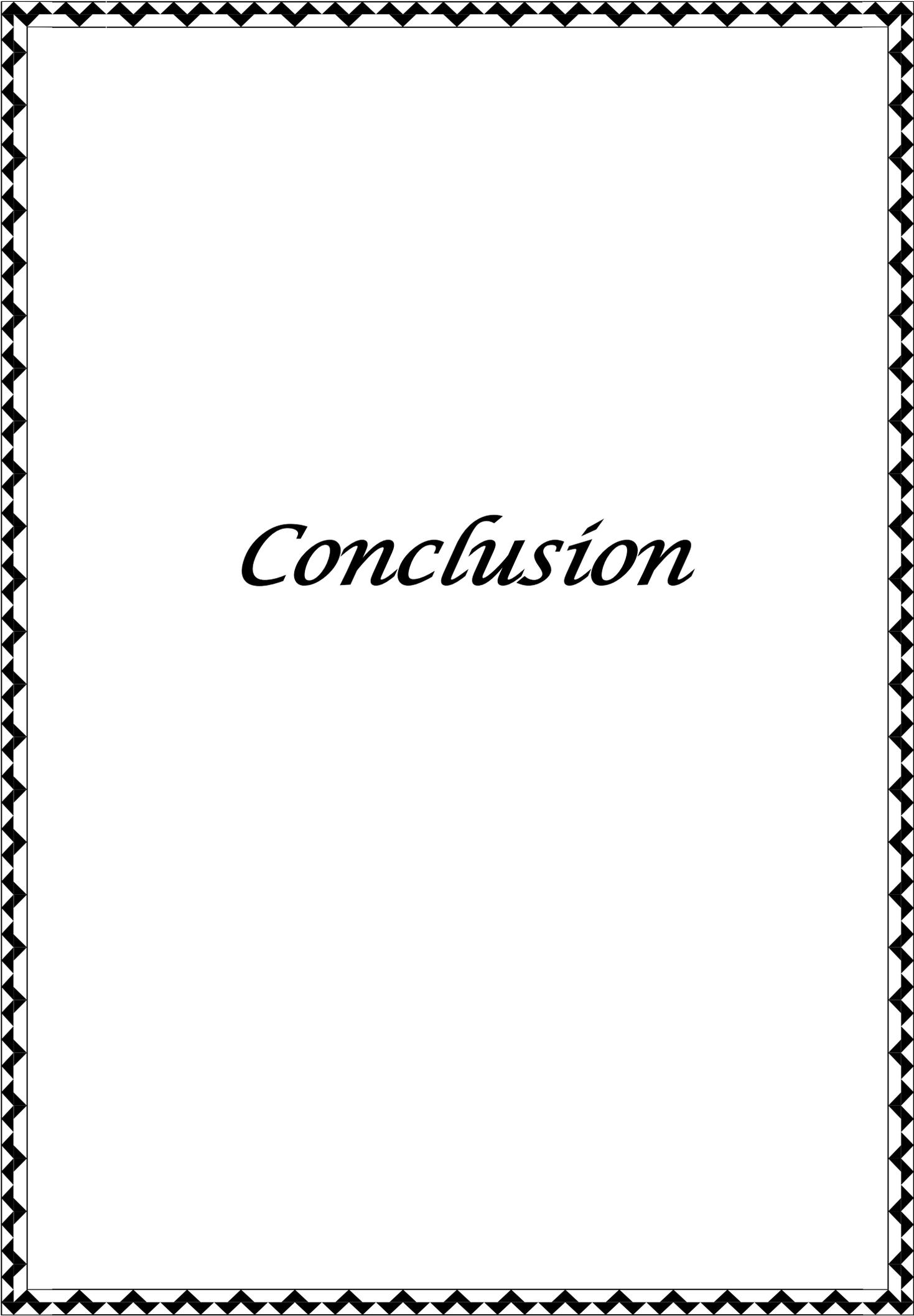
La détermination de la concentration du PA dans le surnageant a été effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de type JENWAY 7305 après la construction de la courbe d'étalonnage.

## ➤ Les résultats

	Ph	Abs	$\square$	C	$m_t$	T%
SDS	1.2	0.075	11630	0,002	1,75	64,65%
Gélatine	1.2	0.1	11630	0,002	2,34	86,02%

D'après les résultats précédents qui nous indiquent que la cinétique est beaucoup plus rapide dans le pH=1.2, que dans le pH=7.4 et ceci pour les microsphères 1(gélatine) et microsphères 2(SDS)

Donc, selon les valeurs obtenues dans le tableau ci-dessus, on peut dire que la diffusion de procaïne.HCl dans le milieu gastrique est plus rapide que dans le milieu intestinal.



# *Conclusion*

## CONCLUSION

Notre travail s'est attaché à évaluer l'intérêt thérapeutique des microsphères supports de principe actif : procaine HCl à base de polymère biodégradable hydrophobe la poly ( $\epsilon$ -caprolactone)

Dans la première partie nous avons préparé les microsphères, encapsulant la procaine HCl, dans une matrice polymérique de PCL. Les microsphères sont formées suite à l'évaporation progressive du solvant organique : dichlorométhane, qui s'est déroulée sous l'effet de température  $T=40^{\circ}\text{C}$ , le système d'agitation choisi pour favoriser l'évaporation a été un agitateur de type mécanique.

L'étude ici présente démontre le rôle du tensioactif, dans la synthèse des microsphères, la gélatine étant un polymère hydrophile a donné de meilleurs résultats, que le SDS qui est une molécule de masse molaire réduite. L'effet du changement du tensioactif a influé sur deux paramètres, très importants :

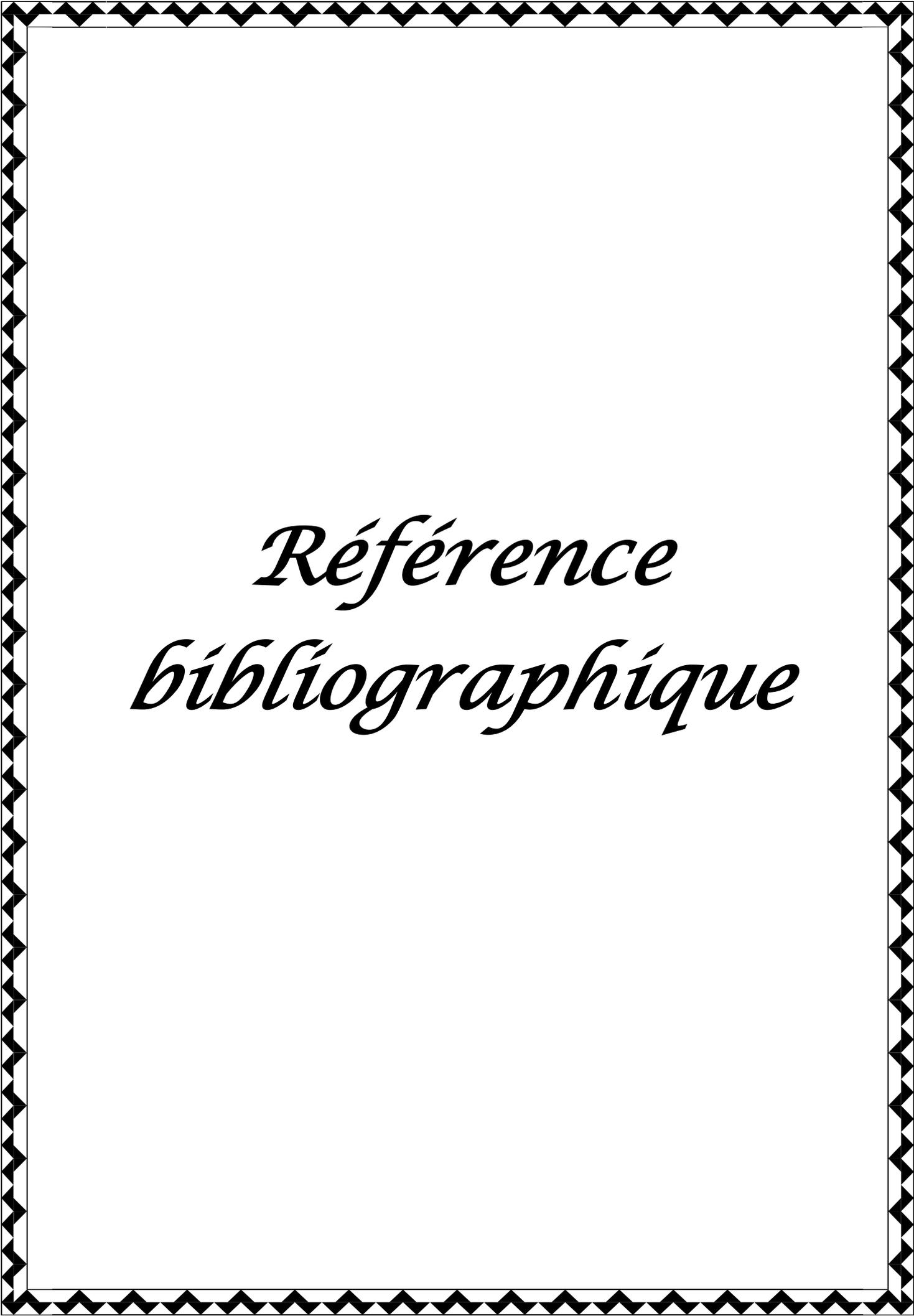
- La taille moyenne des microsphères : la polydispersité du système obtenu PCL/gélatine est moins polydispersé que PCL/SDS. Ce travail nous permis également d'optimiser de façon à atteindre un intervalle de taille moyenne voulues avec la gélatine, puisque l'étude de concentration micellaire critique des deux tensioactifs a donné des résultats satisfaisants en optimisant la quantité du tensioactif dans la formation des microsphères.
- L'étude cinétique de la libération contrôlée de ce principe actif : Les études de libération ont été réalisées sous les mêmes conditions :  $\text{pH}=1,2$  et  $\text{pH}=7,4$  ; la libération du principe actif à partir des microsphères (à base de la gélatine et à base de SDS). Adoptent le même profil de libération mais à des taux de relargage de la procaine et un temps différent.

A partir de nos résultats expérimentaux de cette libération, la remarque la plus importante c'est la cinétique dans le milieu acide qui est plus rapide, que le milieu proche du basique, pour les microsphères de gélatine ou bien pour de SDS à cause de certaines facteurs qui influent : l'état physique du principe actif, la masse du polymère et surtout la nature du tensioactif. Par conséquent la dégradation du PCL, s'opérant de façon importante dès le contact des microparticules avec le milieu de dissolution, est donc visiblement impliquée dans la libération de la procaine, en complément des phénomènes de diffusion.

De plus, il est généralement admis que la libération d'un principe actif à partir d'un système constitué de polymère a un poids moléculaire plus élevé comme la PCL a lieu grâce à la combinaison des phénomènes de diffusion et de dégradation.

Les microsphères sont les morphologies les plus efficaces pour la libération contrôlée.

Ces résultats satisfaisants, nous poussent à élargir notre étude, et de tester nos microparticules *in vivo*, cela serait l'objectif de nos futures recherches.



*Référence  
bibliographique*

## Références bibliographiques

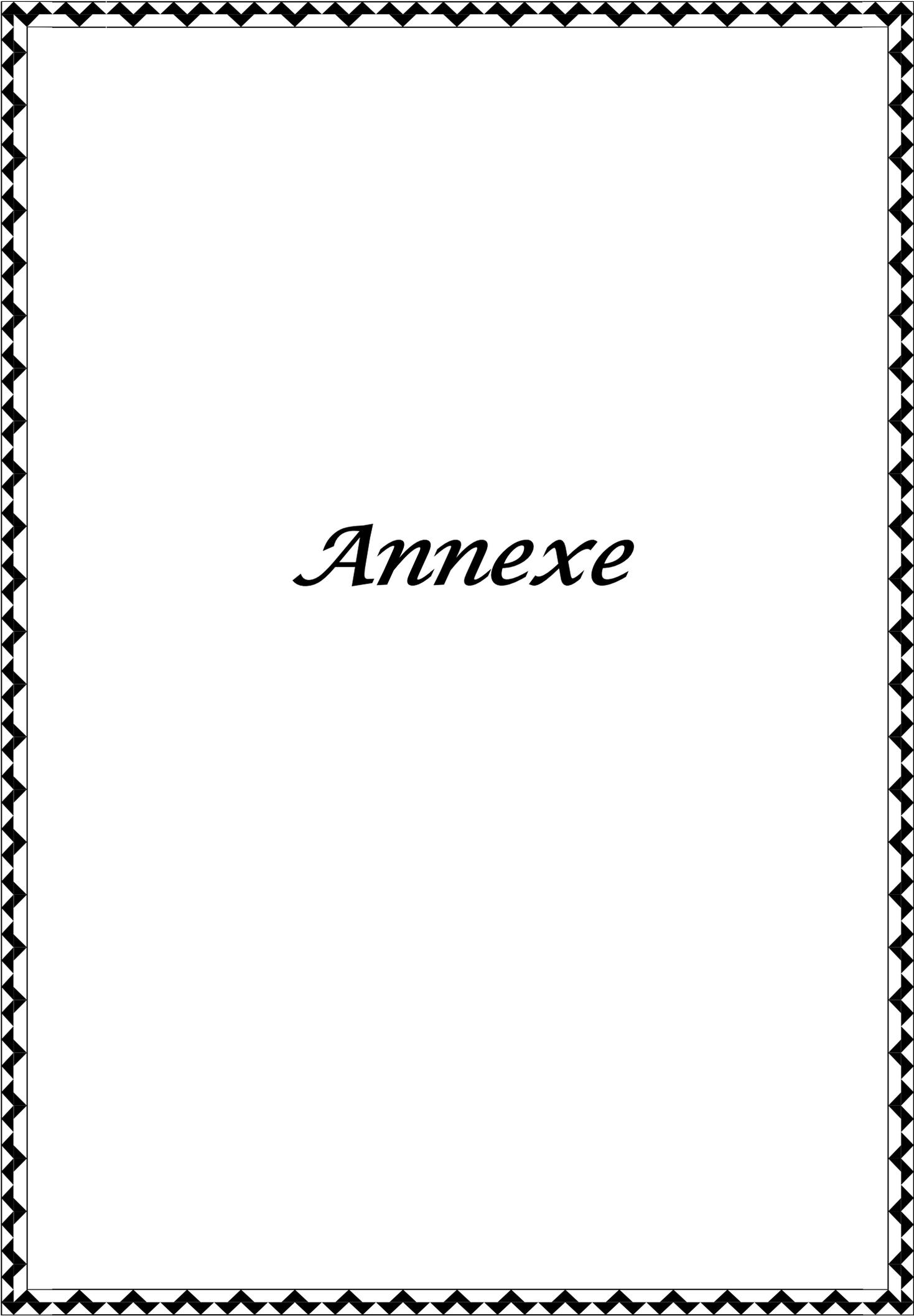
- [1] Plastiques 2009 : faits et chiffres-Analyses de production, de la demande et de la valorisation des matières plastiques en Europe en 2008, 2009.
- [2] Rabetafika H.N., Paquot M., Dubois P., les polymères issus du végétal : matériaux a propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique. Biotechnologie, Agronomy., Biodégradable polymers. Progress in polymer Science 1998 ; 23(7) :1273-353.
- [3] Chandra R., Rustgi R., Biodégradables polymers. Progress in polymer science 1998 ; 23(7) ; 1273-353.
- [4] Nair L.S., Laurencin C.T, Biodégradable polymers as biomaterials. Progress in polymer Science 2007 ; 32(8-9) :762-98.
- [5] Keller A, Wintermantel E., Riffieux L., Matériaux composites biodégradables Utilisation de fibres végétales .Chanvre info, Rapports FAT n° 503, 2003.
- [6] Averous L., Biodegradable multiphase systems based on plasticized starch: a review. Journal of macromolecular Science –Part C, polymer Reviews 2004; vol C4 (N°3):231-74.
- [7] Doumene S., Les emballages biodégradables .Fiche technique emballage 2004, p.
- [8] Averous L., biodégradables polymers (biopolymers), 2007.
- [9] Satyanarayana K. G., Arizaga G. G C., Wypych F., biodegradables composites based on lignocellulosic fibres –An overview. Progress in polymer Science 2009 ; 34 (9) : 982-1021.
- [10] Bewa H., Biodégradabilité et matériaux polymères biodégradables –Note de synthèse I.ADEME 2005 , 10
- [11] Biodégradables plastics : développements and environmental impacts. Prepared in association with Excelplas Australia, Melbourne, Nolan-ITU PTY LTD 2002, 66 p
- [12] Shah A. A., Hasan F, Hameed A., Ahmed S., biological degradation of plastics: A comprehensive review. Biotechnology Advances 2008; 26(3): 246-65.
- [13] Vert M., LI S., Des polymères biodégradables mieux contrôlés pour des applications plus ciblées 1997.

- [14] Leslie Howard Sperling –Introduction to physical polymer science 4th ed, John Wiley & Sons (2006)
- [15] Albertsson AC, Vanma IK-Récent développements in ring opening polymerization of lactones for biomedical applications. *Biomacromolecules* 4(6) :1466-86, (2003).
- [16] S.Cometa, IBartolozzi, A Chiellini, E .De Giglio, E. Chiellini –Polymer Degradation and Stability 95,2013-2021, (2010).
- [17] Cherdron Ohse, Korte .F- Synthesis and characterization of polylactones *Makromo. Chem*, 56, 179, (1962)
- [18] Homfmann.A. Szyranski. R Slomkowski, Penczek –Structure of active species in the cationic polymerization of propiolactone and ε-caprolactone, *Mackromol. Chem.*, 185, 655, (1984).
- [19] Hofmann, Slomkoski S- Structure of active centres and mechanism of anionic and cationic polymerization of lactones *Makromol. Chem*, 188, 2027,(1987) .
- [20] Tian HY, Deng C, Lin, Sun JR, Deng Mx, Chen XS, -Biodegradable cationic PEG- PEI-PBLG hyperbranched blok copolymer: synthesis and micelle characterization. *Biomaterials*; 26(3):914-17, (2005).
- [21] Richard, J., Benoit, J.P., 2000, Microencapsulation, *Techniques de l'Ingénieur*, J 2210, 1–20.
- [22] Boh.B, Sumiga.B, 2008. Microencapsulation technology and its applications in building construction materials, *RMZ Materials and Geoenvironment*, Vol.
- [23] Finch, C.A., Bodmeier, R., 2005, Microencapsulation, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 10.1002/14356007.a16\_575.
- [24] Dubey R. Shami T.C and Bhasker Rao K.U. Microencapsulation technology and application. *Defence Sci J*, **2009**, 59, 82-95.
- [25] BENOIT, J.-P. et RICHARD, J. Microencapsulation. *Les Techniques de l'Ingénieur*. 10 03 2000, J2210.
- [26] Pitaksuteepong T., Davies N.M., Tucker L.G. and Rades T., Factors influencing the entrapment of hydrophilic compounds in nanocapsules prepared by interfacial polymerisation of water-in-oil microemulsions. *Eur J Pharm Biopharm*, **2002**, 53, 335-342.

- [27] Janssen L.J.J.M. and Nijenhuis K., Encapsulation by interfacial polycondensation. *J.Membrane Sci*, **1992**, 65, 59-75.
- [28] Bouchemal K., Briancon S., Fessi H., Chevalier Y., Bonnet I. et al., Simultaneous emulsification and interfacial polycondensation for the preparation of colloidal suspensions of nanocapsules. *Material Sci Eng*, **2006**, 26, 472-480.
- [29] Liang C., Lingling X., Hongbo S. and Zhibin Z., Microencapsulation of butyl stearate as a phase change material by interfacial polycondensation in a polyurea system. *Energ Convers Manage*, **2009**, 50, 723-723.
- [30] Zydowicz N, Chaumont P. and Soto-Portas M.L., Formation of aqueous core polyamide microcapsules obtained via interfacial polycondensation: Optimization of the membrane formation through pH control. *J Membrane Sci*, **2001**, 189, 41-58.
- [31] Yu D.G. and An J.H. Titanium dioxide core/polymer, shell hybrid composite particles prepared by two-step dispersion polymerization. *Colloid Surface*, **2004**, 237, 87-93.
- [32] Kai Z., Qiang F., Jinghui F. and Dehui Z., Preparation of Ag/PS composite particles by dispersion polymerization under ultrasonic irradiation. *Mater Lett*, **2005**, 59, 3682-3686.
- [33] Freitas S., Merkle H.P. and Gander B., Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *J Control Release*, **2005**, 102, 313-332.
- [34] Augustin M.A. and Hemar Y., Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients. *Chem Soc Rev*, **2009**, 38, 902-912.
- [35] Heidebach T., Forst P. and Kulozik U., Microencapsulation of probiotic cells by means of rennetgelation of milk proteins. *Food Hydrocolloid*, **2009**, 23, 1670-1677.
- [36] Silva C.M., Ribeiro A.J., Figueiredo I.V., Goncalves A.R. and Veiga F., Alginate microspheres prepared by internal gelation: Development and effect on insulin stability. *Int J Pharm*, **2006**, 311, 1-10.
- [37] Yufera M., Fernandez-Díaz C. and Pascual E., Food microparticles for larval fish prepared by internal gelation. *Aquaculture*, **2005**, 248, 253-262.
- [38] Dewettinck K. and Huyghebaert A., Fluidized bed coating in food technology. *Trends Food Sci Tech*, **1999**, 10, 163-168.
- [39] Yuliani S., Torley P.J., D'Arcy B., Nicholson T. and Bhandari B., Extrusion of mixtures of starch and D-limonene encapsulated with  $\alpha$ -cyclodextrin: Flavour retention and physical properties. *Food Res Int*, **2006**, 39, 318-331.
- [40] Bocquel D., Microencapsulation d'arômes par extrusion

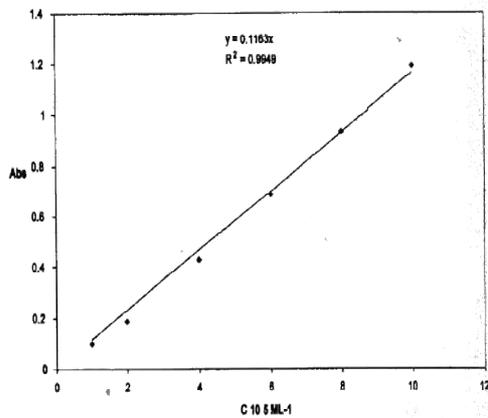
- [41] Gouin S., Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends Food Sci Tech*, **2004**, 15, 330-347.
- [42] Kröber H. and Teipel U., Microencapsulation of particles using supercritical carbon dioxide. *Chem Engineer Proces*, **2005**, 44, 215-219.
- [43] Chen A.Z., Li Y., Chau F.T., Lau T.Y., Hua J.Y. et al., Microencapsulation of puerarin nanoparticles by Poly(L-lactide) in a supercritical CO<sub>2</sub> process. *Acta Biomaterialia*, **2009**, 5, 2913-2919.
- [44] Garay I., Pocheville A. and Madariaga L., Polymeric microparticles prepared by supercritical antisolvent precipitation. *Powder Tech*, **2010**, 197, 211-217.
- [45] Augustin M.A. and Hemar Y., Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients. *Chem Soc Rev*, **2009**, 38, 902-912.
- [46] Gharsallaoui A., Roudaut G., Chambin O., Voilley A. and Saurel R., Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res Int*, **2007**, 40, 1107-1121.
- [47] Wan L.S.C., Heng P.W.S. and Chia C.G.H., Preparation of coated particles using a spray drying process with an aqueous system. *Int J Pharm*, **1991**, 77, 183-191.
- [48] Finch et Bodmeier (2005), Madene et al. (2006), Vandamme et al. (2007)
- [49] P. Buri, Définition et classification des systèmes matriciels. In S. T. P. PHARMA. 1987. p. 193-199.
- [50] Sriamornsak, P., et al., Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007. 67(1): p. 211-219.
- [51] S. R. PARAKH, A. V. GOTHOSKAR, and M. T. KARAD, A novel method for the study of water absorption rates by swellable matrices, in *Pharmaceutical Technology*. 2003. p. 40-48.
- [52] BURI, P., *Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et insolubles* 1981: GENEVE. p. 1-30.
- [53] BROSSARD, D.L.D.Y.e.C., *Matrices à action prolongée* in *R Science et techniques Pharmaceutiques*. 1976. p. 341-345.
- [54] Sai Cheong Wan, L., P. Wan Sia Heng, and L. Fun Wong, Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995. **116**(2): p. 159-168.

- [55] UCHIZONO, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.
- [56] P. BURI, Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical. 1985, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4.
- [57] Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, Pharmaceuticals, Controlled Release of, in encyclopedia of Physical Science and Technology. 2001, Academic Press: New York. p. 791-803.
- [58] Chien Yie, W. and S. Lin, Drug Delivery: Controlled Release, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 1082-1103.
- [59] S. SEGOT-CHICQ, E. TEILLAUD, and N. A. PEPPAS, Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Interet et applications, in S. T. P. PHARMA. 1985. p. 25-36.
- [60] Francis Rouessac. « Analyse chimique (Méthodes et techniques instrumentales modernes) 5<sup>e</sup> édition Dunod, Paris (2000).
- [61] Zekkari Meriem ; Mémoire de Magister. Université d'Oran Es-Senia, 2004
- [62] G. Odian., La polymérisation : principes et applications. Third Ed. John Wiley and Sons. Inc. (1994).
- [63] Applications of Differential Scanning Calorimetry; Impact Analytical Revised 03/02
- [64] Differential Scanning Calorimetry (DSC); Bavarian Center for Applied Energy Research; ZAE BAYERN
- [65] K. Mouhli, K.Taraft, "élaboration des couches minces de ZnO et de ZnO : Al par le procédé sol-gel", mémoire DEA, université de Bejaia (2010).
- [66] Emmanuel Deffay, "élaboration et caractérisation des couches minces piezoélectriques de Pb (Zr, Ti) O<sub>3</sub> sur silicium pour applications aux microsystèmes", institut national des sciences appliquées de Lyon (1999).
- [67] Z. gammouda, Effet de plasmas des ions d'argon (Ar<sup>+</sup>) sur l'interaction entre des couches minces réfractaires et des substrats en acier, mémoire magister, université. K.M. Ouargla. 2010.
- [68] L.chekour. ELEMENTS DE DIFFRACTION DES RAYONS x & Travaux Pratiques Université Mentouri de Constantine,
- [69] Ying Song, Li Jian Liu, Ren Xi Zhuo, Microwave-assisted polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone with maleic acid as initiator and drug release behavior of ibuprofen-poly ( $\epsilon$ -caprolactone) system, Vol 14, N<sup>o</sup>1, 32-34, 2003.

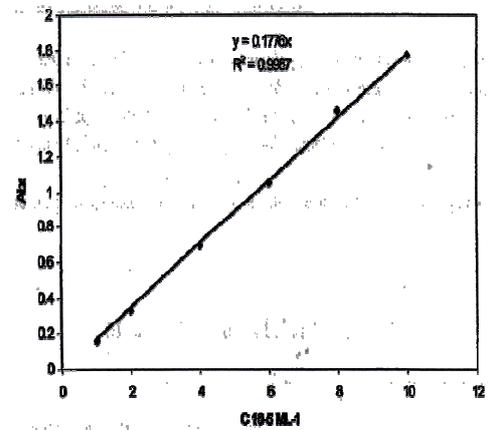


*Annexe*

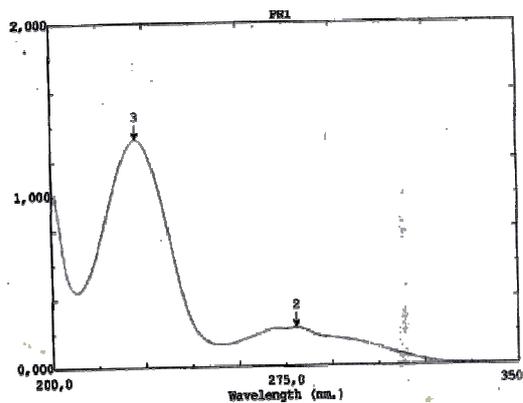
## Annexe 1 :



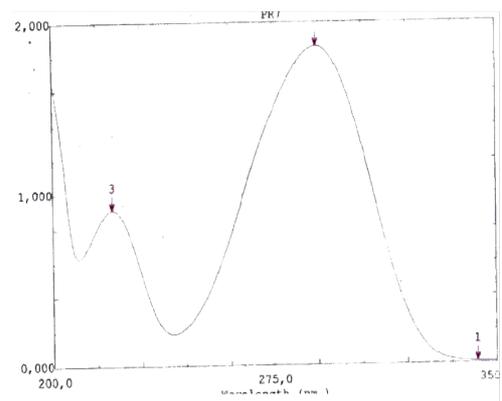
**Figure : pH=1,2 :  $\lambda$  max = 230nm**  
 et  $\epsilon=11630 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ .



**Figure : pH=7,4 :  $\lambda$  max = 289nm**  
 et  $\epsilon=17760 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ .

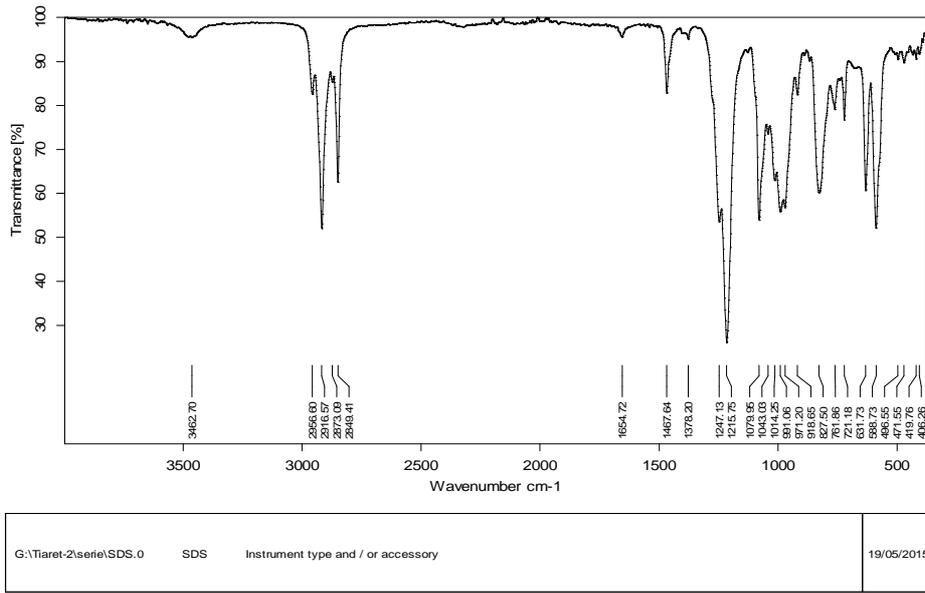


**Figure : spectre UV-Vis de la procaine HCl**  
 pH=1.2 et 37°C



**Figure : spectre UV-Vis de la Pro.**  
 HCl à pH=7.4 et 37°C

Annexe 2 :



Seite 1 von 1

Figure : le spectre IR d'un échantillon de SDS.

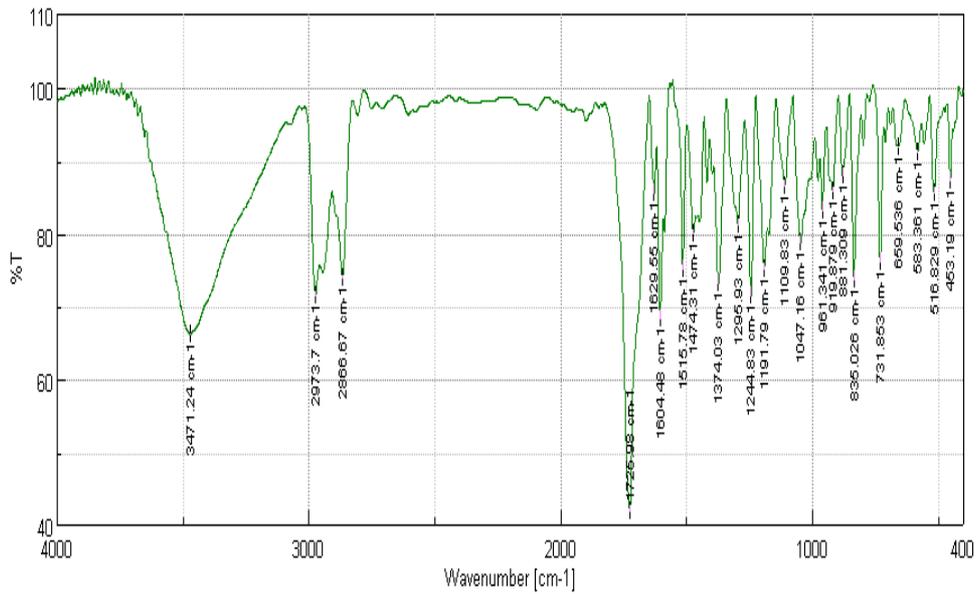


Figure : le spectre IR d'un échantillon de gélatine.