



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

Mémoire

Présenté par :

M^{elle} ALLAL Ouassila

M^{elle} REZGAOUI Fatima Zohra

Pour obtenir le diplôme de

Master

Filière : Chimie

Spécialité: Chimie Organique

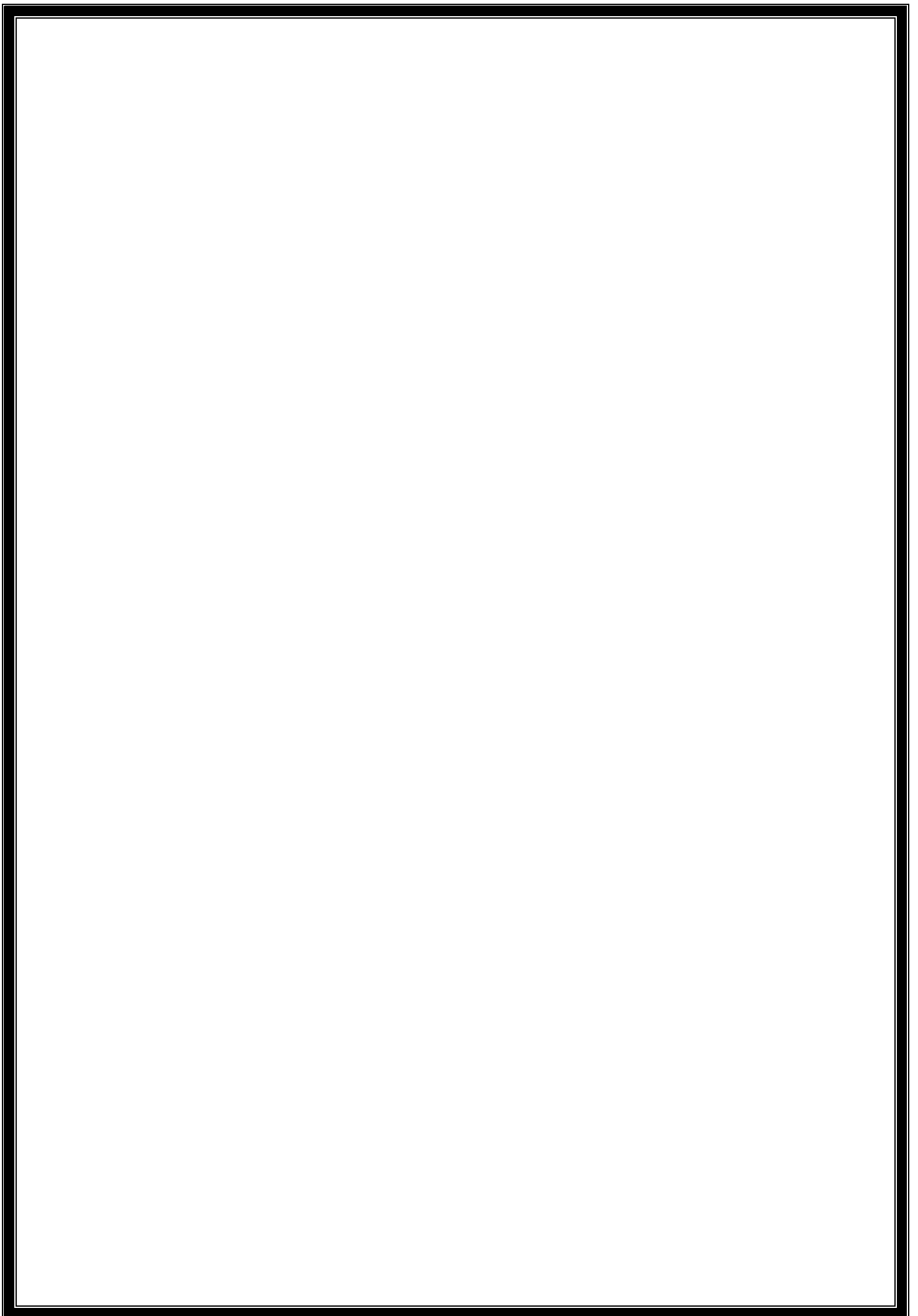
Sujet :

**Etude cinétique de la libération d'oxyde de Zinc synthétisé à
partir de microparticules préparées et caractérisées**

Soutenu le : 24/06/2019

Devant le jury:

➤ M ^r . DEBDAB Mansour	Président	UNIV .Tiaret
➤ M ^{me} . BALEH Hinane	Examinatrice	UNIV .Tiaret
➤ M ^{me} . ABDELMALEK Ilham	Encadreur	UNIV .Tiaret
➤ M ^r . KADARI Ahmed	Co-Encadreur	UNIV .Tiaret





Remerciements



Nos remerciements vont tout d'abord à Dieu tout puissant pour la volonté, la santé et la puissance qu'il nous a données durant toutes ces années d'études.

Nous sommes très heureuses de témoigner notre profonde estime à notre encadreur **Madame ABDELMALEK Ilham**, maître conférence de l'Université de Tiaret, nous sommes très reconnaissantes de nous avoir fait bénéficier de ces compétences scientifiques et d'avoir proposé et dirigé ce travail.

Nous tenons à l'exprimer notre grand respect et notre admiration pour sa personnalité et sa générosité et nous la remercions pour sa contribution dans notre formation.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre co-encadreur **Monsieur KADARI Ahmed**, professeur à l'Université de Tiaret, d'avoir consacré une partie de son temps pour nous. Ainsi pour sa contribution dans ce travail, pour l'aide qu'il nous a apportée et pour son encouragement à finir notre travail.

Je remercie vivement **Monsieur DEBDAB Mansour**, professeur à l'Université de Tiaret, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury et de juger notre travail malgré ses nombreuses obligations.

Nous tenons à témoigner notre grande reconnaissance à **Madame BALEH Hinane**, pour avoir accepté de participer à ce jury, et d'avoir accepté d'examiner notre travail malgré ses nombreuses obligations.

Nous remercions vivement l'ensemble du personnel présent au laboratoire de chimie, qui nous a mis à notre disposition tous les moyens nécessaires pour la réalisation de ce travail.

Nos remerciements vont également au chef du département, ainsi qu'à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

Enfin, on ne saurait oublier de remercier **nos chers parents**, qui nous ont toujours soutenu, encouragé et aidé, tout au long de notre cursus. Ils ont su nous donner toutes les chances pour réussir, sans oublier nos **camarades, amis (es)** tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

ALLAL Ouassila

REZGAOU Fatima Zahra





Dédicace

Je dédie ce travail à :

À ma **chère mère**,



a ceux qui sont *dois* condamnés au succès, Sans ses sacrifices et ses encouragements, j'aurais jamais pu arriver à réussir dans mes études. Nulle expression ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude envers toi, Puisse dieu le tout puissant l'accorde longue vie et bonne santé.

Mes chéries sœurs **Bouchra, Meftahia, Houriya**.

À qui m'a donné de l'aide **DEBDAB Amar**, pour ses conseils et ses encouragements à finir ce travail.

À Mes très chers grand-mère et grand-père qu'Allah les préserve.

À toutes mes tantes et oncles.

Tous mes cousins et cousines.

Toute ma famille.

Vos constants encouragements ont toujours été pour moi Les plus précieux.

À Monsieur **LARBI Abdelkader**, agent de laboratoire de chimie.

Tous mes amies : **Fatima, Khayra, Manale, Sara** et **Ahlame**, pour tout ce qu'on a partagé ensemble, Et tous ceux qui me sont chers...

Je vous aime tous et j'espère que la vie vous préservera plein de Bonheur, santé, de réussite et très bonne santé.



ALLAL Ouassila





Je dédie ce modeste travail,

À très chers parents,

À très chère maman pour l'affection qu'elle m'a toujours portée,
ses prières et le moral que j'ai toujours trouvé auprès d'elle.

À mon cher père pour son encouragement et ses prières.

À mes chers frères et mes chères sœurs

À toute ma famille et À tous mes amis,

À tous ceux qui sont de près ou de loin ont ontribué à ma
formation, la vie nous a parfois séparés, mais qu'ils soient ici, le
témoignage de toute ma reconnaissance et de mon amitié.

REZGAOUI Fatima Zohra

Sommaire

Introduction Générale	1
CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	3
<i>I. GENERALITES SUR L'OXYDE DE ZINC</i>	3
I.1. Introduction :	3
I.2. Propriétés physico-chimiques de ZnO :	3
I.2.1. Propriétés structurales :	4
I.2.2. Propriétés électroniques :	5
I.2.3. Propriété optique :	6
I.2.4. Propriétés chimique	6
I.3. Applications de ZnO :	7
I.3.1. Les industries pharmaceutiques et cosmétiques :	7
I.3.2. Les industries de l'électronique :	8
I.3.3. La photocatalyse :	8
I.3.4. Les cellules solaires :	8
I.4. Synthèse de ZnO par le procédé Sol-gel :	8
I.4.1. Principe Sol-gel :	8
I.4.2. Mécanismes réactionnels :	10
I.4.2.1. L'hydrolyse :	10
I.4.2.2. La condensation :	10
I.4.3. Paramètres influençant la vitesse de réaction :	11
<i>II. LA MICROENCAPSULATION</i>	2
II.1. Historique :	12
II.2. Généralités sur la microencapsulation :	12
II.2.1. Définition :	12
II.2.2. Classification des microparticules:	12
II.3. Les facteurs influençant la morphologie des microparticules :	13
II.4. Intérêt de microencapsulation :	14
II.5. Domaines d'application :	14
II.6. Critères de choix de la formulation et du procédé :	15
II.6.1. Les différents procédés de la microencapsulation :	16
II.6.1.1. Procédés physico-chimiques :	17
II.6.1.2. Procédés mécaniques :	21

II.6.1.3. Procédés chimiques :	25
III. LA LIBERATION CONTROLEE	32
III.1.Introduction :	28
III.2.Libération contrôlée d'un principe actif (PA) :	28
III.2.1. Les mécanismes de libération:	29
III.2.2. Paramètres influençant la libération d'un principe actif encapsulé :	31
III.2.3. Les cinétiques de libération:.....	31
III.2.4. Traitement mathématique :.....	33
CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE	40
IV.1. Introduction :	36
IV.2. Elaboration de ZnO :.....	36
IV.3. Préparation des microcapsules :.....	39
IV.3.1 Les produits utilisés :.....	39
IV.3.2 Mode Opérateur :.....	41
IV.4. Techniques de caractérisation :.....	46
IV.5. Etude cinétique de libération de ZnO :	48
IV.5.1. Mode opératoire :	48
IV.5.2. Composition du milieu d'étude :	49
IV.5.3. Composition des formulations :	50
IV.5.4. Conditions de mesures :.....	50
IV.5.5. Analyse du principe active :.....	51
IV.5.6. Analyse des quantités transférées :.....	53
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS	32
V.1. Caractérisation des produits préparés :.....	55
V.1.1. Caractérisation de l'oxyde de Zinc :.....	55
V.1.2. Caractérisation des microcapsules :.....	57
V.2. Etude de la libération d'oxyde de Zinc :	64
Conclusion Générale	75

Liste des figures

Figure I.1: Différentes formes de ZnO: (a et b) : Forme naturelle et (c) : Forme artificielle provenant d'une synthèse Sol-gel.	3
Figure I.2: Structure cristalline de ZnO (a) cubique de type Rocksalt, (b) cubique de type Zinc blende et (c) hexagonale de type Wurtzite.	4
Figure I.3: Structure cristallographique Wurtzite et sites tétraédriques de ZnO.	5
Figure I.4: Structure de bandes de ZnO.	6
Figure I.5: Principe du procédé Sol-gel.	9
Figure I.6: Représentation schématique des différentes formes de microparticules.	13
Figure I.7: Comportement d'un coacervat vis-à-vis une phase liquide non miscible.	17
Figure I.8: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe.	18
Figure I.9: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.	20
Figure I.10: Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique.	21
Figure I.11: Etape de formation d'un film d'enrobage par spraycoating sur des particules solides.	23
Figure I.12: Schéma de principe du procédé de gélification de gouttes.	24
Figure I.13: Congélation de gouttes: schéma de principe.	25
Figure I.14: Mécanisme de la polycondensation interfaciale.	26
Figure I.15 : le profil de la concentration plasmatique dans le temps.	29
Figure I.16: Microréacteurs et systèmes à libération déclenchée et prolongée.	29
Figure I.17: Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.	32
Figure I.18 : Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération.	33
Figure I.19: Diffusion du principe actif à travers le système réservoir.	35
Figure II.1: Protocole d'élaboration de ZnO par le procédé Sol-gel.	37
Figure II.2: Mélange des deux solutions.	38
Figure II.3: Formation de gel.	38
Figure II.4: Poudre de ZnO.	39
Figure II.5: Structure chimique de la gélatine.	40

Figure II.6: Structure de la gomme d'acacia.....	41
Figure II.7: L'agitateur mécanique et la turbine utilisés dans la microencapsulation par coacervation complexe.	42
Figure II.8: Etape de l'émulsion.....	43
Figure II.9: Etape de la coacervation.....	43
Figure II.10: Etape de la consolidation.....	44
Figure II.11: Etape de l'alcalinisation.	44
Figure II.12: Schéma du protocole d'encapsulation de ZnO par coacervation complexe dans la gélatine –Gomme d'acacia.	45
Figure II.13: Cellule de franz.....	48
Figure II.14: Système adapté à la libération de l'oxyde de Zinc	49
Figure II.15: Le spectre d'absorption de ZnO dans le milieu pH=5,5	51
Figure II.16: la droite d'étalonnage de ZnO.	53
Figure III.1: Spectre de transmittance FTIR de ZnO.	55
Figure III.2: Diffractogramme de ZnO.....	56
Figure III.3: Etape de l'émulsion.	58
Figure III.4: Etape de la coacervation.	58
Figure III.5: Mécanisme de formation d'imine.	59
Figure III.6: Schéma de réticulation de la gélatine.	60
Figure III.7: Les courbes de distribution en taille des microcapsules ZnO.....	61
Figure III.8: Spectre IR de microcapsules.	63
Figure III.9: Observation des microcapsules de ZnO par microscope optique.	64
Figure III.10: ZnO% libéré en fonction du temps à partir des formulationc F1-F4 conditions(pH=5,5, T = 37°C, 500 r.p.m).	65
Figure III.11: ZnO% libéré en fonction du temps à partir des formulations (C1-C3) dans les conditions(pH=5,5, T = 37°C, 500 r.p.m).	65
Figure III.12: Concentration d'oxyde de Zinc libéré en fonction du temps (F1).	67
Figure III.13: $\ln [(PA_0 - PA_t) / PA_0]$ en fonction du temps (F1) (T=37°C).	67
Figure III.14: $1/(PA_0 - PA_t) - 1/ PA_0$ en fonction du temps (F1)	68
Figure III.15: % ZnO libéré en fonction de la racine du temps (F1).	69
Figure III.16: $\ln (m_t/m_i)$ en fonction de $1/t$ de ZnO libéré par les F1.	70
Figure III.17: m_t/m_∞ en fonction de la racine du temps pour F1, T°= 37°C.	71
Figure III.18: $\ln [1-(m_t/m_\infty)]$ en fonction du temps des microcapsules F1.....	72

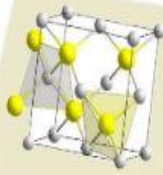
Liste des tableaux

Tableau I.1: Paramètres cristallographiques de ZnO.	5
Tableau I.2: Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé.	16
Tableau II.1: Composition des formulations.	50
Tableau III.1: Angles de diffraction, distances inter-reticulaires et indices de Miller (hkl) correspond aux pics de diffraction pour la phase Wurtzite de ZnO.	57
Tableau III.2: Rdt% et Teneur% de la microencapsulation.	61
Tableau III.3: Résultats Granulométriques des microcapsules. Erreur ! Signet non défini.	
Tableau III.4: Diamètres moyen (μm)	62
Tableau III.5: les m_∞ calculées pour toutes les formulations	71
Tableau III.6: Valeurs des diffusivités pour les microsphères étudiées.	73
Tableau III.7: Modélisation des cinétiques selon l'équation d'Higuchi.	73

Liste des abréviations

C₀	: Concentration de principe actif
C°	: Degré Celsius
C_i	: Concentration initiale de principe actif
C_t	: Concentration de principe actif à l'instante t
C1	: Formulation ou le Zno est dispersé dans l'huile de vaseline
D	: Coefficient de diffusion
D_{tc}	: Le coefficient de diffusion au temps courts
D_{tl}	: Le coefficient de diffusion au temps longs
D.O	: Densité optique
DRX	: Diffusion des rayons X
d10	: Le diamètre moyen en nombre
d32	: Le diamètre moyen en surface
d43	: Le diamètre moyen en masse
Eg	: Energie
Ev	: Electronvolt
F1	: Formulation 1
FED	: Affichage à émission de champ
FTIR	: Fourier Transform Infra Red (l'Infra Rouge a Transformée de Fourier)
G	: Gramme
GA	: Gomme arabique
GE	: Gélatine
Gel	: Gélification
I	: La classe des particules
Js	: La densité de flux
KBr	: Bromure de Potassium
k_H	: Constante de libération d'Higuchi
Ks	: Constante incorporant la réaction volume - surface du vecteu
L	: Litre
min	: Minute
MO	: Microscope Optique
ml	: Mililitre

M	: Masse moléculaire
m_i	: Masse initiale de principe actif
m_t	: Masse de principe actif à l'instante t
m_∞	: Masse de principe actif à t infini
N	: Nombre de particules
m₀	: Masse initiale de la forme galénique séchée
NaCl	: Chlorure de sodium
NaOH	: La soude
OH	: Alcool
OR	: Alcoxyde
O⁻²	: Atome d'oxygene
(PA)	: Principe actif
Pa%	: Le pourcentage du principe actif libéré
Q_t	: Quantité de médicament libéré au temps t
pH	: Potentiel Hydrogène
(Rdt%)	: Le rendement
r.p.m	: Retour par minute
Sol	: Solution
T	: La température T °C
t	: Temps
TCO	: Transparent Conductrice Oxide (Oxyde transparent semi- conducteur
T_f	: Température de fusion
UV-Vis	: Spectroscopie ultraviolet-visible
V_f	: Volume de flacon de 100 mL
V_d	: Volume de la fiole de dilution (10cm ³)
V_p	: Volume prélevé
ZnO	: Oxyde du Zinc
μm	: Micromètre



INTRODUCTION GENERALE



Etude cinétique de la libération d'Oxyde du Zinc synthétisé
à partir de microparticules préparées et caractérisées

Introduction Générale

L'industrie pharmaceutique est une composante importante des systèmes de soins de santé dans le monde entier [1].

L'objectif de l'industrie pharmaceutique est l'amélioration des propriétés des médicaments qui reflète l'importance de ces derniers pour la santé publique. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres y compris les propriétés du principe actif, cette molécule doit - par conséquent- conserver ses propriétés thérapeutiques pendant la cascade : depuis la mise du point jusqu' à la cible. Dans ce domaine, les microparticules (microsphères et microcapsules) sont largement utilisées pour la vectorisation des principes actifs.

Les premières publications sur la microencapsulation et ses applications possibles dans le domaine pharmaceutique remontent à 1931. Les développements technologiques récents ont permis à la microencapsulation de devenir une partie très importante de la recherche scientifique avec un certain nombre d'applications industrielles [2].

L'encapsulation est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédé déterminé un principe actif dans une autre matière inactive, afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité [3].

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail, où nous avons tenté d'atteindre l'objectif, qui consiste à utiliser la technique de microencapsulation par coacervation complexe en utilisant deux polymères (la Gélatine et la Gomme arabique) pour former des microcapsules comportant un principe actif "l'oxyde de Zinc " qui est un produit topique utilisé pour protéger une peau superficiellement entamée par une irritation ou des écorchures. Il favorise la cicatrisation de gerçures de l'érythème fessier du nourrisson. L'oxyde de Zinc , qui est pourvu de propriétés antiseptiques, exerce une action évocatrice de celle d'un astringent doux.

L'oxyde de Zinc se retrouve dans les préparations galéniques sous formes des dispersions à différentes concentrations moyennes ($\leq 40\%$). Le but de notre travail est de

comparer les préparations contenant des microcapsules chargées d'oxyde de Zinc et d'autres préparations contenant l'oxyde de Zinc dispersé.

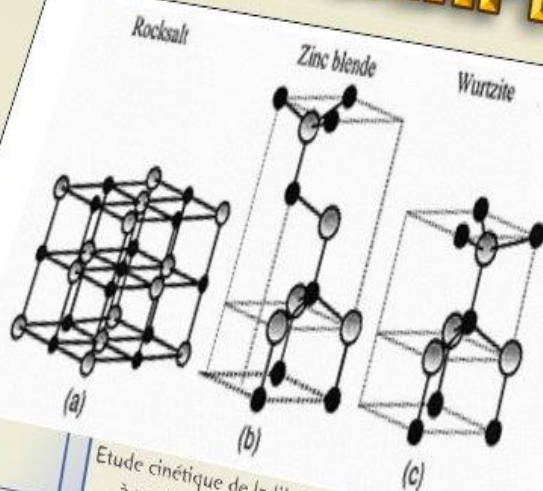
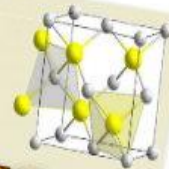
L'oxyde de Zinc utilisé dans notre travail a été préparé et caractérisé puis encapsulé et dispersé dans différents excipients pharmaceutiques.

Le compte rendu de ces recherches sera présenté dans ce manuscrit en trois grandes chapitres :

- Le chapitre 1 sera consacré à la présentation d'un rappel bibliographique sur l'oxyde de Zinc, les principaux systèmes d'encapsulation et les systèmes de libérations contrôlées.
- Nous commençons dans le chapitre deux en premier lieu à présenter le matériel utilisé ainsi que les méthodes appliquées pour la synthèse d'oxyde de Zinc, la préparation des microcapsules par coacervation complexe, la préparation des différentes formulations galéniques et enfin le mode de libération de ZnO dans le pH=5,5.
- Dans le chapitre trois nous présentons les résultats caractéristiques (FTIR, DRX, Microscopie optique) des produits préparés et la cinétique de la libération d'oxyde de Zinc à partir des microparticules préparées et les modèles de transfert de matière.
- Une conclusion générale résumera les principaux résultats obtenus et dressera les perspectives d'avenir qui découlent du présent travail.

CHAPITRE I

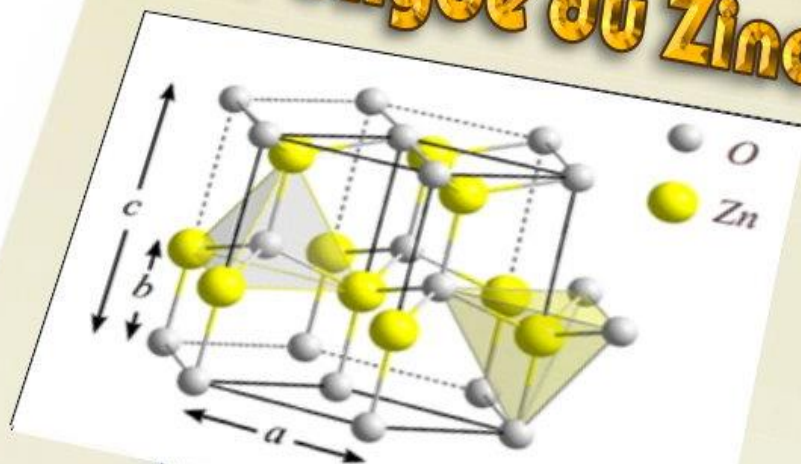
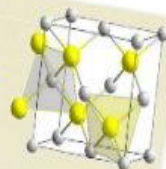
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



Etude cinétique de la libération d'Oxyde de Zinc synthétisé
à partir de microparticules préparées et caractérisées

I

Généralités sur l'oxyde de Zinc



Etude cinétique de la libération d'Oxyde de Zinc synthétisé à partir de microparticules préparées et caractérisées

I.1. Introduction :

L'oxyde de Zinc (ZnO) appartient à la famille des oxydes transparents semi-conducteurs (TCO), il est connu depuis plusieurs années grâce à ces importantes propriétés physico-chimiques. Dans ce chapitre nous allons présenter des généralités sur l'oxyde de Zinc ainsi que leurs propriétés structurales, optiques, électroniques et chimiques.

I.2. Propriétés physico-chimiques de ZnO :

La recherche sur l'oxyde de Zinc (ZnO) a commencé progressivement dans les années 1930 ; la renaissance actuelle de ces travaux a commencé au milieu année 1990. Les recherches sur ce dernier ont été documentées par plusieurs publications dans des revues internationales reconnues [4].

L'oxyde de Zinc (ZnO) est un matériau semi-conducteur de gap direct ($E_g = 3.4$ eV), il est présenté sous forme de poudre blanche préparé par plusieurs techniques de synthèses tels que: le procédé Sol-gel [5] et la méthode de combustion [4]. La figure ci-dessous (Figure I.1), représente les différentes formes de ZnO.



Figure I.1: Différentes formes de ZnO: (a et b) : Forme naturelle et (c) : Forme artificielle provenant d'une synthèse Sol-gel.

Par la suite nous présenterons l'ensemble des propriétés physico-chimiques d'oxyde de Zinc (ZnO).

I.2.1. Propriétés structurales :

Le ZnO est un semi-conducteur binaire du groupe II-VI. La Figure ci-dessous (**Figure I.2**) présente les trois phases cristallographiques d'oxyde de Zinc dans lequel est cristallisé. On distingue trois types de structure : cubique (Rocksalt), cubique (Zinc blende) et hexagonale (Wurtzite).

La structure Wurtzite est la plus stable thermodynamiquement à température ambiante, tandis que la structure cubique de type Zinc blende est observée lors d'une croissance par épitaxie du ZnO. La troisième phase Rocksalt (NaCl) apparaît à des pressions très élevées.

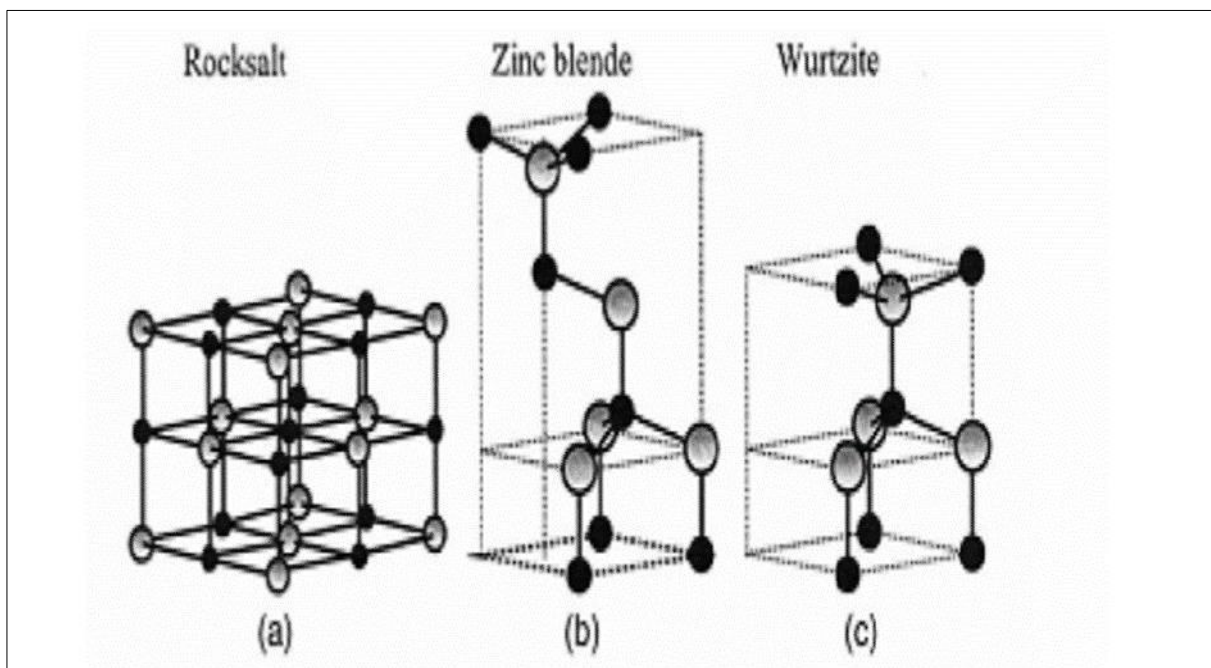


Figure I.2: Structure cristalline de ZnO (a) cubique de type Rocksalt, (b) cubique de type Zinc blende et (c) hexagonale de type Wurtzite.

La structure wurtzite est caractérisée par un groupe d'espace P_{63mc} . Dans cette dernière ; les atomes d'oxygène O^{2-} sont positionnés suivant un réseau de type hexagonal compact et les atomes de Zinc Zn^{2+} occupent la moitié des sites interstitiels tétraédriques avec un arrangement identique aux atomes O^{2-} . Chaque atome de Zinc est entouré par quatre atomes d'oxygène situés au sommet d'un tétraèdre. Cette coordination tétraédrique est une liaison de type covalent sp^3 (**Figure I.3**).

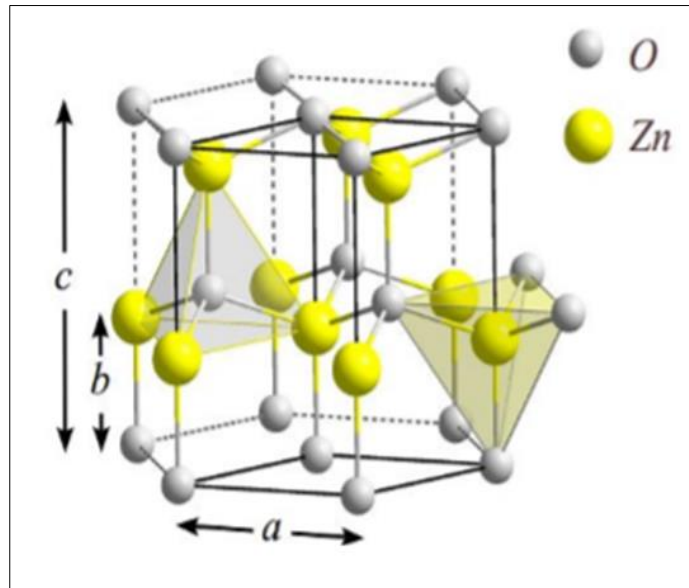


Figure I.3: Structure cristallographique Wurtzite et sites tétraédriques de ZnO.

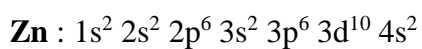
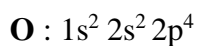
Les paramètres de maille de la structure cristalline hexagonale (Wurtzite) de ZnO sont récapitulés dans le **tableau I.1** [6].

Tableau I.1: Paramètres cristallographiques du ZnO.

Paramètre	a (Å)	B (Å)	c (Å)	c/a	ρ (g.cm ⁻³)
Valeur	3.2495	3.2495	5.2069	1.602	5.605

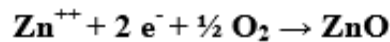
I.2.2. Propriétés électroniques :

Les structures électroniques de l'oxygène et de Zinc sont données par les configurations suivantes :



Les états 2p de l'oxygène forment la bande de valence, les états 4s de Zinc constituent la bande de conduction du semi-conducteur ZnO. Donc, pour former une liaison ionique l'atome de Zinc doit céder ses deux électrons de l'orbitale 4s à un atome

d'oxygène qui aura par la suite une orbital 2p pleine à 6 électrons. La réaction de formation du ZnO est la suivante



La figure ci-dessous (**Figure I.4**) illustre la structure de bande de ZnO. A partir de ce diagramme de bandes nous constatons que l'oxyde de Zinc c'est un semi conducteur à gap direct [7].

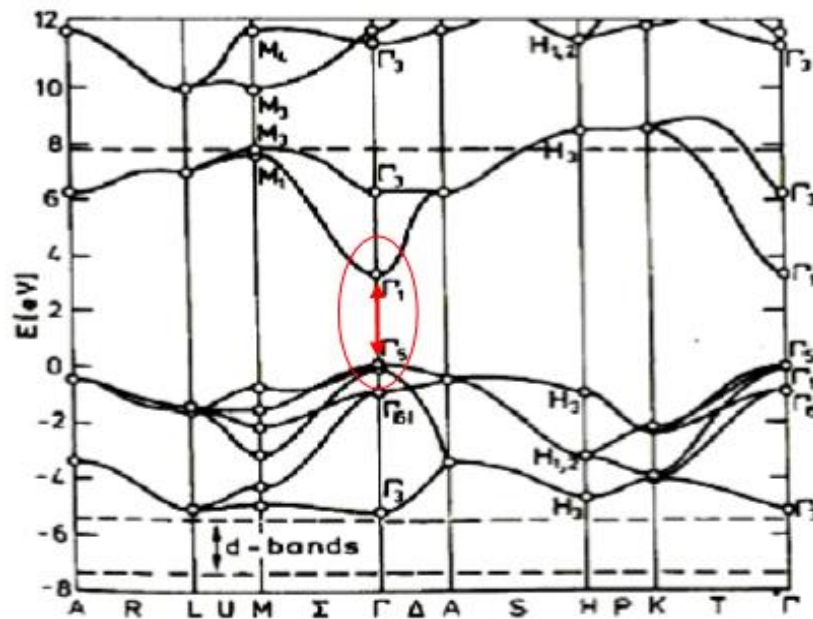


Figure I.4: Structure de bandes de ZnO.

I.2.3. Propriétés optiques :

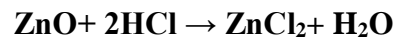
Le ZnO fait partie de la famille des oxydes semi-conducteurs transparents dans le domaine du visible grâce à son large gap, ce qui lui permet d'être classé parmi les oxydes transparents conducteurs TCO (Transparent Conductive Oxide). Il présente une forte absorption et diffusion des rayonnements ultraviolets [8]

I.2.4. Propriétés chimiques :

L'oxyde de Zinc possède des propriétés chimiques intéressantes en particulier celle d'absorption de surface. Une des applications possibles concerne le piégeage et la captation chimique de gaz (H_2S , CO_2 , O_3 , H_2 et CH_4) ou d'humidité [9].

L'oxyde de Zinc pur se trouve sous forme de poudre blanche. Le ZnO cristallin est thermo chromique, changeant du blanc au jaune lorsqu'il est chauffé à l'air et redevenant blanc par le refroidissement. Ce changement de couleur est causé par une faible perte d'oxygène à des températures élevées [10].

L'oxyde de Zinc est un oxyde amphotère. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, mais il est soluble dans la plupart des acides, comme l'acide chlorhydrique.



Les bases dégradent aussi le solide pour donner zincates solubles



I.3. Applications de ZnO :

En raison de ses propriétés physiques et chimiques diverses, l'oxyde de Zinc est largement utilisé dans de nombreux domaines :

I.3.1. Les industries pharmaceutiques et cosmétiques :

En raison de ses propriétés antibactériennes, désinfectantes et desséchantes. L'oxyde de Zinc est largement utilisé dans la production de divers types de médicaments. Auparavant, il était utilisé en tant que médicament administré par voie orale contre l'épilepsie et, plus tard, contre la diarrhée. À l'heure actuelle, il est appliqué généralement sous forme de pommades. Le ZnO a des propriétés qui accélèrent la cicatrisation des plaies. Il est donc utilisé dans les substances dermatologiques contre l'inflammation. En outre, il est utilisé en dentisterie (pâtes dentaires). Pendant de nombreuses années, avant que les crèmes solaires ne commencent à contenir des nanoparticules de ZnO, elles contenaient des préparations épaisses qui ne frottaient pas facilement dans la peau et qui étaient inesthétiques sur le plan esthétique. Un certain nombre d'études ont montré que l'oxyde de Zinc constituait un excellent moyen pour les crèmes solaires, car ils absorbent les rayons UV, qui sont facilement absorbés par la peau [11].

I.3.2. Les industries de l'électronique :

L'oxyde de Zinc est un important semi-conducteur qui a de nombreuses applications dans les domaines de l'électronique. Sa large bande d'énergie interdite ($E_g=3,37\text{eV}$) et son énergie de liaison élevée (60 meV) à la température ambiante lui permettent d'utiliser l'oxyde de Zinc dans les équipements photo électroniques, dans les émetteurs de champ, dans les capteurs à gaz et dans les cellules solaires. Le ZnO présente également le phénomène de luminescence (principalement la photoluminescence) ; en raison de cette propriété, il est utilisé dans les équipements FED (affichage à émission de champ), tels que les téléviseurs [11].

I.3.3. La photocatalyse :

La photocatalyse est utilisée en général pour la purification de l'air et le traitement de l'eau. Elle est aussi utilisée dans la décoloration d'effluents aqueux colorés (industries textiles), l'élimination des odeurs et le revêtement autonettoyant de surfaces (verre, métaux, bétons, ciments). La photocatalyse repose sur un processus électronique qui se produit à la surface d'un catalyseur [12].

I.3.4. Les cellules solaires :

Les cellules solaires sont des systèmes constitués de matériaux semi-conducteurs qui possèdent la propriété de transformer l'énergie solaire en énergie électrique. Cette transformation est due à l'effet photovoltaïque du matériau utilisé qui permet de capter l'énergie des photons reçus pour libérer des porteurs de charge de la bande de valence à la bande de conduction. Actuellement, la plupart des cellules solaires sont réalisées à partir de silicium. Dans cette application, l'oxyde de Zinc peut servir d'électrode transparente sur la couche supérieure pour permettre le passage du courant électrique à travers le composant tout en laissant passer la lumière [12].

I.4. Synthèse de ZnO par le procédé Sol-gel :**I.4.1. Principe Sol-gel :**

Le procédé Sol-gel est une technique dite de « chimie douce » à basse température, inférieure à celles des méthodes conventionnelles le plus souvent modérée. Généralement,

le procédé Sol-gel est utilisé pour élaborer des oxydes métalliques. L'élaboration de ces matériaux à partir de cette technique correspond à la transformation d'un système liquide appelé « sol » (suspension de particules colloïdales de 1 à 1000 nm au sein d'un liquide) vers un état colloïdal appelé « gel ». Le sol est la dispersion d'un précurseur organométallique ou d'un sel métallique dans un solvant organique (alcool : éthanol, méthanol..) [13].

Il existe deux voies de synthèse Sol-gel suivant la nature des précurseurs (organique, inorganique) et des solvants :

- **Voie inorganique ou colloïdale** : obtenue à partir de sels métalliques (chlorures, nitrates, oxychlorures, halogénures...) dissous dans une solution aqueuse. Cette méthode peu coûteuse est rarement utilisée, car elle est difficilement contrôlable. Elle reste privilégiée pour l'obtention de matériaux céramiques.
- **Voie métallo-organique ou polymérique** : obtenue à partir d'alcoxydes métalliques, d'acétates ou de carboxylates dans des solutions organiques. Cette méthode très onéreuse permet de contrôler facilement la granulométrie. Indépendamment de la synthèse et suivant l'application, les gels doivent être séchés par la suite pour évacuer les solvants. Ce séchage peut être effectué en conditions atmosphériques ou supercritiques, afin d'obtenir des Xerogels ou des Aerogels respectivement.

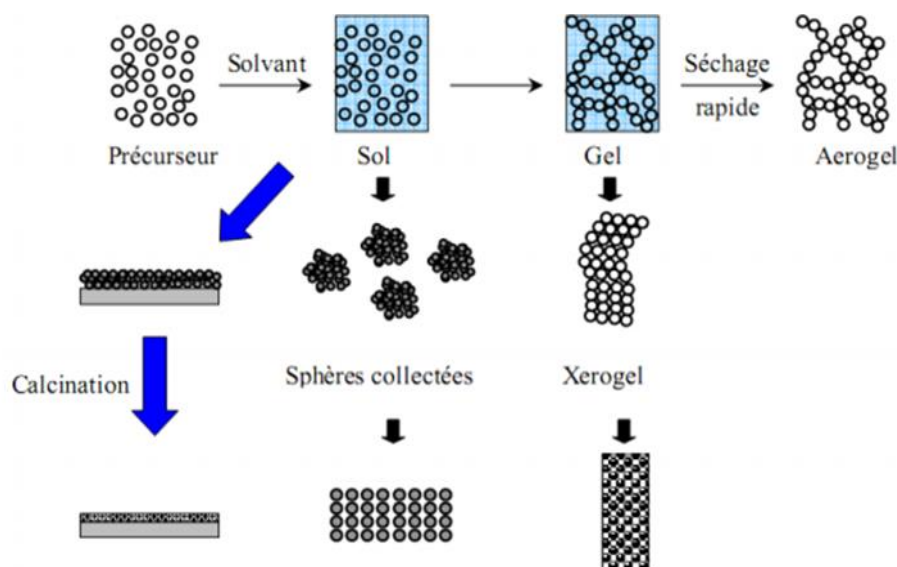


Figure I.5: Principe du procédé Sol-gel.

I.4.2. Mécanismes réactionnels :

La connaissance des différentes étapes de formation d'oxyde permettra par la suite de comprendre le rôle de chaque Constituant des solutions élaborées.

- Le mécanisme chimique de transformations se décompose en deux étapes. L'hydrolyse qui correspond à la réaction d'activation.
- la condensation – polymérisation qui est l'étape de croissance des chaînes. → Afin d'obtenir une vitesse de réaction appropriée, on ajoute un catalyseur ou, au contraire, un inhibiteur de réaction.

I.4.2.1. L'hydrolyse :

Ils' agi d'une réaction entre une molécule d'eau et un alcoxyde, permettant l'apparition d'une molécule d'alcool. Pour que les alcoxydes puissent se condenser à température ambiante, l'hydrolyse des groupements – OR doit débiter les processus réactionnel équilibré, en condition neutre. Cette étape est nécessaire pour donner naissance aux groupements hydroxyles –OH :



L'hydrolyse est une substitution nucléophile d'un ligand –OH à un ligand –OR. Elle s'accompagne d'une consommation d'eau et d'une libération d'alcool. Au cours de cette étape, on crée la fonctionnalité du précurseur vis à vis de la polycondensation.

I.4.2.2. La condensation :

Les groupements –OH générés au cours de l'hydrolyse (partielle ou totale) sont de bons nucléophiles, ils vont se lier entres eux par une réaction de condensation, cette réaction se poursuit jusqu'à la disparition totale des groupements -OH où OR au profit des pontages métal- oxygène- métal et conduit à une structure continue hydroxyles terminaux.



I.4.3. Paramètres influençant la vitesse de réaction :

La structure finale du gel et ses propriétés dépendent des réactions d'hydrolyse et de condensation des précurseurs. Seules quelques caractéristiques pourront être modifiées au cours des étapes, suivantes : dépôt, séchage, recuit. Ces vitesses de réaction dépendent de plusieurs paramètres dont il faudra tenir compte lors de la mise en œuvre du procédé :

▪ La température :

C'est le premier paramètre à considérer, qui intervient dans toute réaction chimique. Le fait d'augmenter la température accélère les réactions d'hydrolyse et de condensation, mais affecte très peu la structure des matériaux formés.

▪ Le type et la concentration en alcoxyde:

ce choix se fait en fonction de la réactivité de l'alcoxyde (ou précurseur) et du type d'échantillon que l'on veut élaborer. La concentration dans le sol, quant à elle, est surtout importante lors de la condensation : plus elle est faible, plus les molécules aptes à se lier sont éloignées les unes des autres, ce qui retarde les réactions.

▪ Le solvant :

Les alcoxydes ne sont en général peu ou pas miscibles dans l'eau. Il est donc nécessaire de mélanger ces précurseurs, l'eau (et éventuellement le catalyseur) dans un solvant commun. Le choix du solvant est également dicté par des impératifs de procédé (facilité de séchage, intégrité du matériau final), de toxicité éventuelle ou de contraintes environnementales (émission de composés organiques volatils).

▪ Le pH du sol (choix du catalyseur):

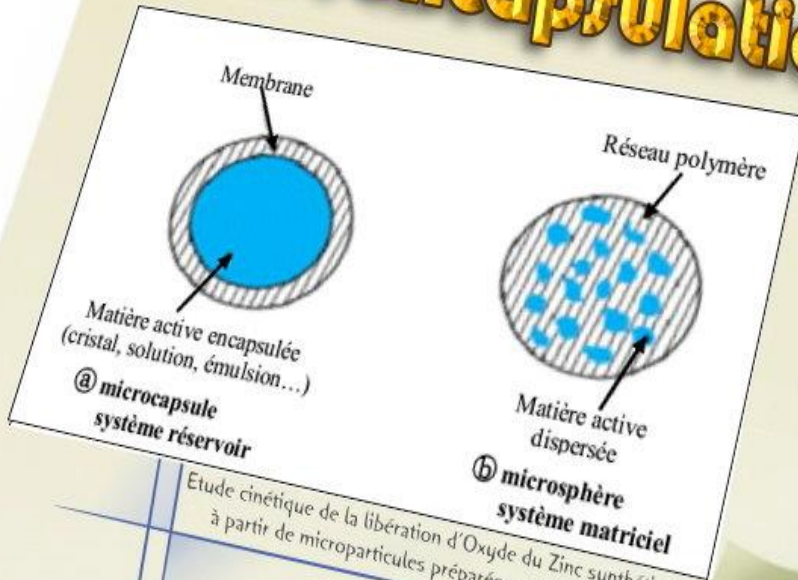
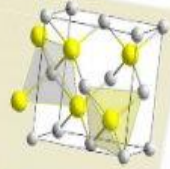
Au vu des mécanismes mis en jeu lors de la gélification, le pH va jouer un rôle important dans l'évolution des réactions.

▪ La catalyse :

Agit donc directement sur la forme du matériau élaboré. Ce facteur interviendra également de façon importante sur la porosité du matériau final, ce qui conditionnera partiellement les propriétés physiques.

II

La microencapsulation



Etude cinétique de la libération d'Oxyde du Zinc synthétisé à partir de microparticules préparées et caractérisées

II.1. Historique :

La première application industrielle de microparticules date des années 1950 quand Green et Schleicher ont encapsulé des particules de pigments dans des polymères naturels (protéine/gélatine et polysaccharide/gomme arabique) par coacervation complexe. Cette stratégie, aussi utilisée pour la production de papier "carbone", permet la duplication d'un texte ou d'une figure sous l'effet d'une faible pression en encapsulant des colorants [14].

Dans les années 1960, l'encapsulation de cristaux liquides par la gélatine et la gomme d'acacia pour la production de matériaux pour écrans thermosensibles a été décrite par Ferguson en 1964. Cette méthode d'encapsulation a permis le développement des écrans à cristaux liquides utilisés pour les structures aérospatiales.

Au cours des dernières années, la micro-encapsulation s'est considérablement développée à l'échelle industrielle dans différents domaines (médecine, cosmétique, textile, agriculture..) [15].

II.2. Généralités sur la microencapsulation :**II.2.1. Définition :**

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active :

- Les matériaux enrobants sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides.
- Les matières actives sont d'origines très variées: principes actifs pharmaceutiques, principes actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules, ou encore catalyseurs de réaction chimique ...etc [16].

II.2.2. Classification des microparticules:

Une microcapsule est constituée d'une enveloppe entourant une substance à transporter. Elle est composée de deux parties : des substances à encapsuler, comme des cristaux, des solutions ou des émulsions ; et une membrane qui protège les substances à

encapsuler et contrôle leur libération. Elle présente une taille comprise entre 1 et 1000 μm [17,18].

La morphologie des microparticules peut être observée par microscopie optique ou électronique. Deux structures peuvent exister (**Figure I.6**) [19] :

- **les systèmes réservoirs (microcapsules)** : Les microparticules sont des structures réservoirs, sphériques, à paroi polymère et comportant un cœur hydrophile ou lipophile. Le principe actif est généralement dissous dans le cœur mais peut également être adsorbé à la surface des microparticules.
- **Les systèmes matriciels (microsphères)** : Les microsphères sont des structures matricielles de forme sphérique constituées d'un réseau polymère. Le principe actif est soit dispersé dans le réseau polymère durant la formation des microsphères, soit adsorbé à la surface de ces particules après préparation par l'intermédiaire de liaisons de type hydrophobes, électrostatiques ou covalentes.

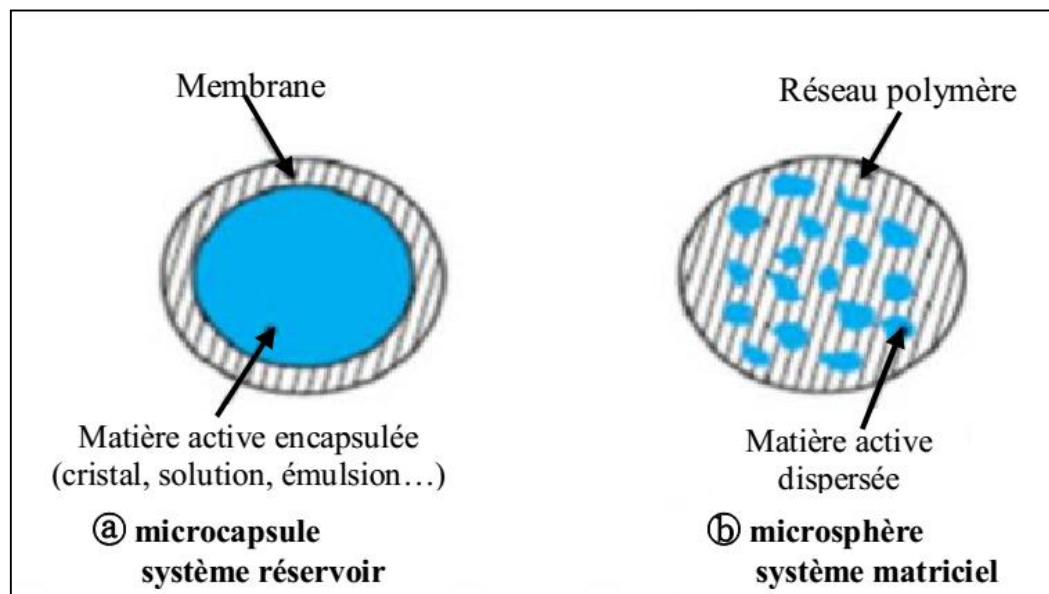


Figure I.6: Représentation schématique des différentes formes de microparticules.

II.3. Les facteurs influençant la morphologie des microparticules :

Plusieurs paramètres peuvent influencer la morphologie des microparticules préparées par n'importe quelle technique de la microencapsulation [18]. On les cite par la suite :

a) Les paramètres de composition :

- La concentration initiale de matière active et de polymère.
- La quantité de la phase organique et la phase aqueuse.
- Le type et la concentration du tensioactif.
- La viscosité des phases utilisées.
- La nature et le volume de solvant utilisé.
- Le volume de phase.

b) Les paramètres de formulation (physico-chimique de procédé) :

- La température et le pH pendant la production.
- La vitesse de l'agitation.
- La configuration du réacteur (type d'agitation).
- La technique de formulation.

II.4. Intérêt de microencapsulation :

Sur le plan industriel, la microencapsulation est mise en œuvre pour remplir les objectifs suivants [16]:

- Modifier et maîtriser le profil de libération pour obtenir, par exemple, un effet prolongé ou déclenché.
- Assurer la protection, la compatibilité et la stabilisation d'une matière active dans une formulation.
- Réaliser une mise en forme adaptée (dosage plus élevé dans de petits volumes).
- Améliorer la présentation d'un produit ;
- Masquer un goût ou une odeur d'une matière active.

II.5. Domaines d'application :

La microencapsulation a été développée et appliquée dans des domaines variés :

➤ Domaine pharmaceutique :

- Des microparticules contenant des médicaments sont utilisées par voie orale ou par injection interne dans le muscle.

- Les microparticules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du principe actif.
- Les microparticules sont véhiculées dans le corps, puis par la dispersion et l'infiltration du médicament vers l'endroit ciblé, une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement les effets du médicament [20].

➤ **Domaine cosmétique :**

Un des objectifs de la micro-encapsulation appliqué au domaine cosmétique est d'utiliser des microparticules comme réservoirs pour diverses substances cosmétologiquement actives et susceptibles d'être dégradées trop rapidement dans le milieu continu externe du produit: la vitamine E (action anti radicalaire), la dihydroxyacétone (action bronzante), ou encore la caféine [21].

➤ **Domaine de l'agroalimentaire :**

Dans l'industrie alimentaire, l'encapsulation est un moyen idéal en vue de masquer les goûts de certaines substances telles que les vitamines. Elle peut permettre aussi d'éviter les interactions entre les différents composants d'un complexe alimentaire et de protéger les principes actifs vis-à-vis de l'oxydation (protection des arômes) ou encore de l'humidité (protection du sel et du sucre). L'utilisation de microparticules est même envisagée afin de réduire le volume gras et créer de nouveaux produits allégés [21].

➤ **Domaine textile :**

Les microparticules sont intégrées dans les textiles pour adapter les produits aux besoins des clients. Les microparticules peuvent rendre des textiles hydratants, désinfectants, parfumés, etc. Récemment des tissus contenant des microparticules à base de paraffine permettent d'ajuster automatiquement la température en fonction de la chaleur du corps humain [20].

II.6.Critères de choix de la formulation et du procédé :

Les critères de choix du procédé d'encapsulation et du matériau constituant la future membrane sont la taille moyenne des capsules, la teneur en principe actif, la forme finale, les contraintes de stabilité au cours du stockage et de la mise en œuvre, les conditions de

libération et la cinétique de libération du principe actif, les contraintes réglementaires liées au domaine d'application et au mode d'administration au patient.

La diversité des matériaux et des procédés de fabrication des capsules conduit à une grande diversité des propriétés mécaniques des membranes [22].

II.6.1. Les différents procédés de la microencapsulation :

Les microparticules peuvent être obtenues de plusieurs façons, suivant la taille désirée et les propriétés physico-chimiques du principe actif encapsulé. On distingue trois grandes familles de procédés d'obtention (Tableau I.2) [22,23] :

- Procédés physico-chimiques ;
- Procédés mécaniques ;
- Procédés chimiques.

Tableau I.2: Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé.

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Taille des microparticules	Types de microparticules
Procédés physico-chimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200 µm	Microcapsules
	Evaporation de solvant	0,5 – 200 µm	Microsphères
	Gélification thermique d'émulsions (hot melt)	0,5 – 200 µm	Microsphères
Procédés mécaniques	Nébulisation/séchage (spray drying)	1 – 200 µm	Microsphères
	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	35 – 5000 µm	Microcapsules
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200 – 800 µm	Microsphères
Procédés Chimiques	Polycondensation Interfaciale	2 – 2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation Interfaciale	2 – 2000 µm	Microcapsules

II.6.1.1. Procédés physico-chimiques :

a) Procédé basé sur la séparation de phase :

La coacervation est le phénomène de désolvatation des macromolécules, conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. A l'issue de la coacervation, deux phases sont présentes dans le milieu :

- Le coacervat : Riche en polymère et pauvre en solvant ;
- Le surnageant : Pauvre en polymère et riche en solvant.

Si, dans le même temps, une matière active est dispersée dans ce milieu, sous forme de gouttelettes par exemple, le coacervat formé pourra l'encapsuler si les conditions d'étalement des phases en présence sont respectées.

La figure I.7 représente trois situations possibles: Cas où une encapsulation complète aura lieu, partielle, ou pas d'encapsulation, (l'encapsulation est complète si le coacervat mouille spontanément la surface de la matière active, c'est-à-dire lorsque $S_3 > 0$, $S_2 < 0$ et $S_1 < 0$) [16].

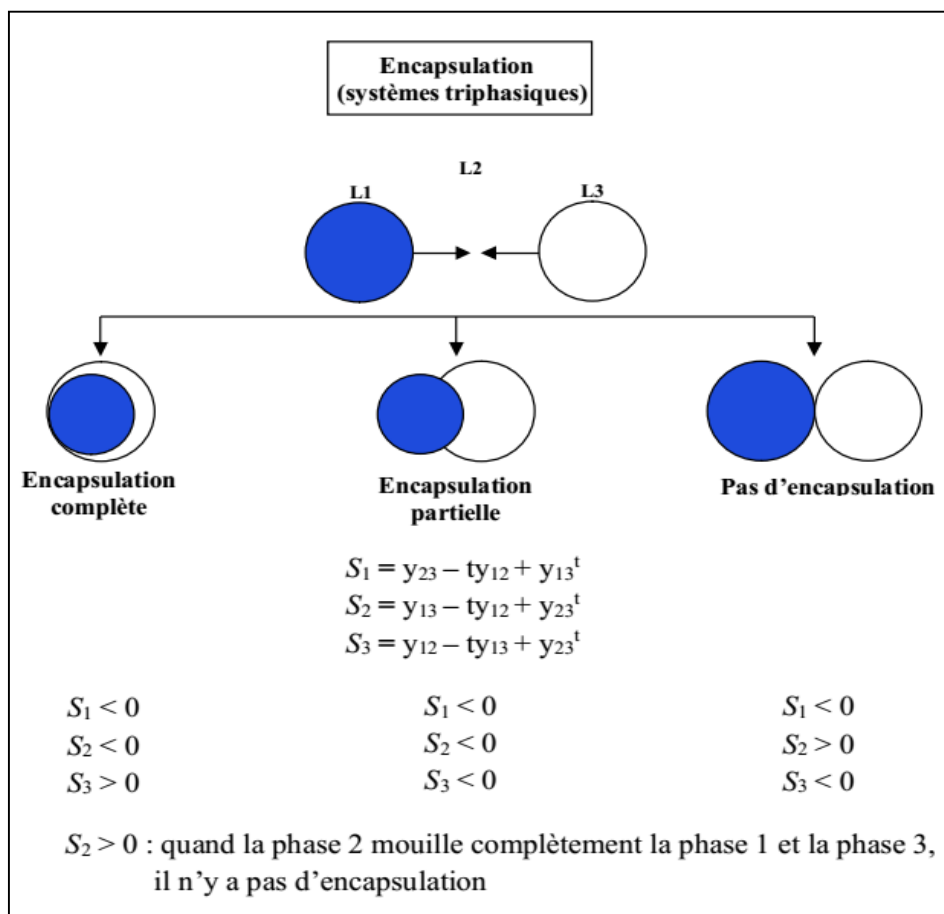


Figure I.7: Comportement d'un coacervat vis-à-vis une phase liquide non miscible.

a.1. Microencapsulation par coacervation complexe :

La coacervation complexe est une désolvatation simultanée de deux polyélectrolytes hydrosolubles portant des charges opposées en provoquant par une modification de pH du milieu aqueux. En effet, la structure du coacervat est complexe puisqu'elle comprend deux polymères. Le procédé de microencapsulation par coacervation complexe se déroule de la façon suivante (**Figure I.8**) :

- Dans un premier temps, le produit à encapsuler (sous forme liquide ou solide) est dispersé dans une solution aqueuse contenant les deux polymères (phase a).
- Dans un deuxième temps, la coacervation est induite par un ajustement du pH de la solution, de façon que les charges positives du premier polymère équilibrent les charges négatives du second (phase b). L'attraction électrostatique des deux polyélectrolytes provoque l'apparition d'un coacervat mixte.
- Dans un troisième temps, les gouttelettes de coacervat formé viennent s'adsorber (phase c) à la surface de la matière active à encapsuler et former un enrobage continu (phase d). Finalement, cet enrobage est consolidé par réticulation (phase e) des macromolécules constitutives du coacervat [16].

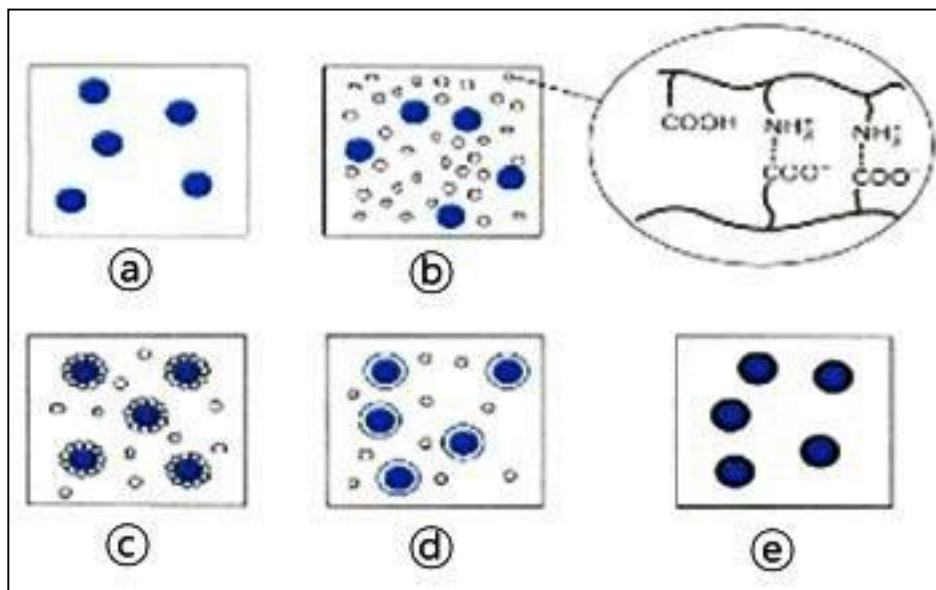


Figure I.8: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe.

Le polyélectrolyte chargé positivement qui est généralement utilisé est la gélatine de haut point isoélectrique (gélatine de type A telle que la gélatine de peau de porc). Les

polyanions les plus souvent utilisés sont la gomme arabique, les alginates, les carraghénanes. La carboxyméthylcellulose, les polyphosphates et d'autres.

Les particules obtenues sont des microcapsules. Leur taille varie de quelques micromètres à quelques centaines de micromètres. Les taux d'encapsulation peuvent être très élevés, de l'ordre de plus de 80%.

La microencapsulation par coacervation complexe est largement utilisée dans de nombreux secteurs industriels. Dans le milieu pharmaceutique, cette technique est également mise en œuvre pour la microencapsulation de paraffine liquide, d'huiles essentielles utilisées en aromathérapie.

a.2. Microencapsulation par coacervation simple :

La coacervation simple se rapporte aux procédés faisant intervenir la désolvation d'un seul polymère par l'un des facteurs suivants : abaissement de température, addition d'un non solvant, addition d'électrolytes, addition d'un deuxième polymère incompatible. Ce phénomène peut se dérouler en milieu aqueux ou organique. Les étapes du procédé sont en tous points identiques à celles décrites pour la coacervation complexe.

Les particules obtenues sont généralement des microcapsules. Toutefois, dans certains cas, le procédé par coacervation simple permet d'obtenir des microsphères. C'est le cas lorsque la proportion de substance active est faible par rapport au volume du coacervat.

La taille des microparticules obtenues ainsi que la teneur en matière active sont semblables à celles résultant du procédé par coacervation complexe [16].

b) Procédés d'évaporation et d'extraction de solvant :

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvant repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Les étapes sont résumées comme suit: Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissous dans un solvant organique volatil. La molécule active à encapsuler est alors soit dissoute, soit dispersée dans la solution organique.

La phase organique est émulsionnée sous agitation dans une phase aqueuse, contenant un agent tensioactif.

Une fois l'émulsion établie, le solvant organique diffuse progressivement dans la phase continue sous agitation pour s'évaporer, laissant le polymère précipiter sous forme de microsphères (**Figure I.9**).

Ce procédé permet la fabrication de microsphères de taille entre 0,5 et 200 μm [16].

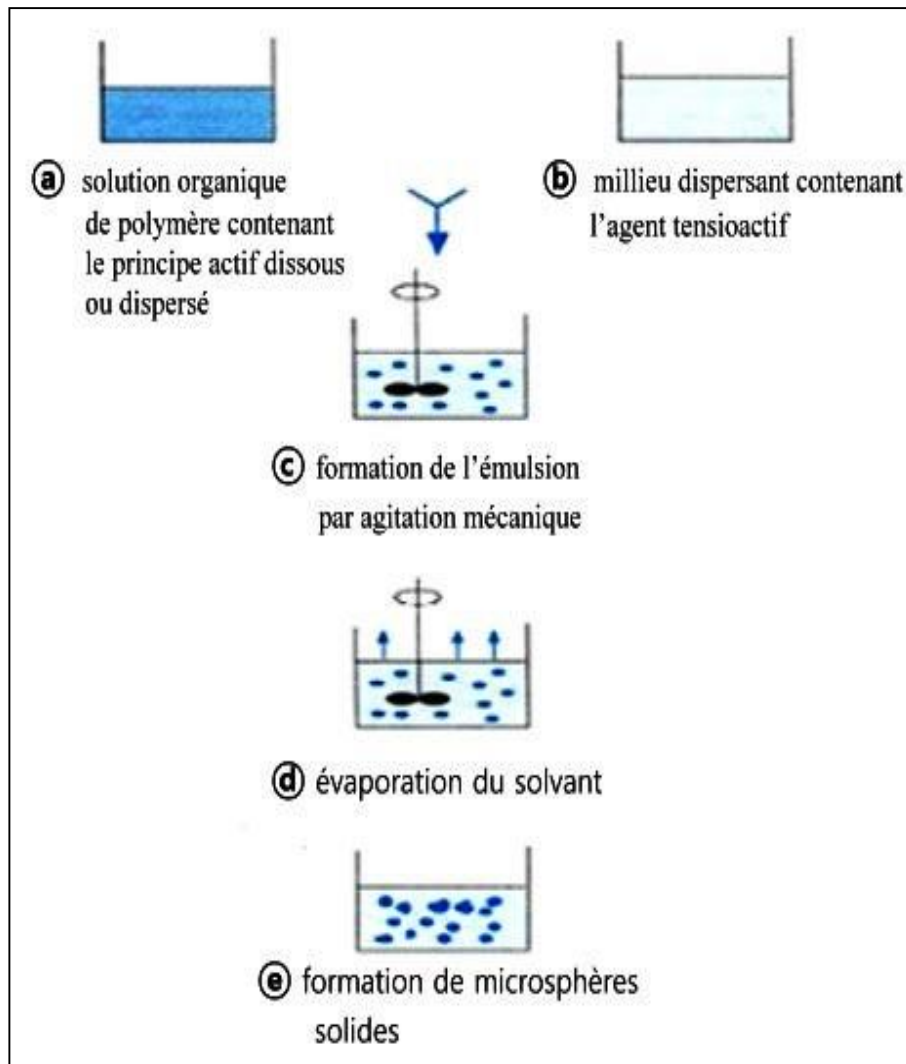


Figure I.9: Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.

c) Microencapsulation par gélification thermique :

Ce procédé, encore appelé hot melt, repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante, dont la température est maintenue supérieure à la (T_f) de l'enrobage et pour laquelle la matière active n'a aucune affinité: il s'agit d'eau distillée lorsque la substance à encapsuler est lipophile, et d'huile de silicone, par exemple, lorsqu'elle est hydrosoluble. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu (**Figure I.10**) [16].

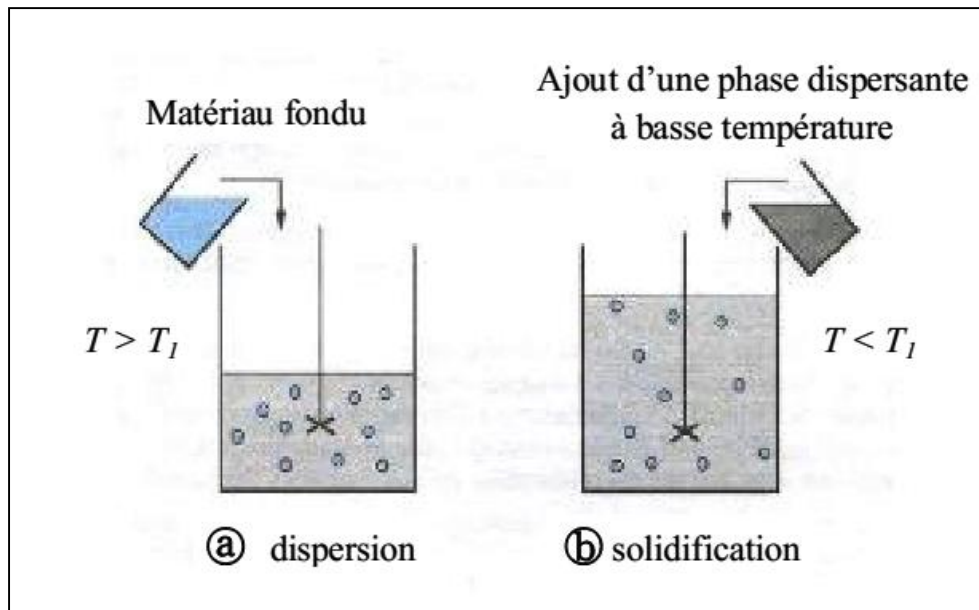


Figure I.10: Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique.

Comme de nombreuses substances actives sont thermolabiles, les matériaux supports généralement utilisés dans ce procédé de microencapsulation sont des lipides de bas point de fusion. Les particules obtenues sont ici des microsphères d'une taille pouvant aller généralement de 30 à 300 μm . La teneur en matière active est de l'ordre de 20 % [16].

II.6.1.2. Procédés mécaniques :

a) Procédé de nébulisation/séchage :

Le procédé de nébulisation/séchage est un procédé continu en une seule étape qui permet de transformer une formulation liquide initiale en une forme microparticulaire sèche. La formulation liquide initiale peut être constituée :

- Soit d'une solution de matière active et de matériau enrobant ;
- Soit d'une dispersion de particules solides de matière active dans une solution ou une émulsion de matériau enrobant ;
- Soit encore d'une émulsion de matière active dans une solution de matériau enrobant.

Ce procédé comprend les 4 étapes séquentielles suivantes :

- Nébulisation de la formulation liquide initiale pour former un aérosol ;
- Mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée ;
- Séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;
- Séparation de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé.

Les microparticules obtenues par nébulisation-séchage (Le plus souvent des microsphères) sont d'une taille typiquement comprise entre environ 1 μm et 50 μm , pour un séchage à cocourant. Le séchage à contre-courant permet d'obtenir des microparticules de taille moyenne plus élevée, comprise entre environ 50 et 200 μm . Le taux d'encapsulation est limité à environ 40 % (en masse) [16].

b) Procédé d'enrobage en lit fluidisé :

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particulaires poreux. Le procédé permet de réaliser un enrobage continu de particules qui conduit donc à la production de microcapsules. Il comprend une séquence cyclique en trois temps :

- Fluidisation de la poudre de particules ;
- Pulvérisation du matériau enrobant sur les particules ;
- Séchage et filmification de l'enrobage.

Les formulations liquides qui sont pulvérisées sur les particules en mouvement dans le lit fluidisé sont des solutions ou des dispersions aqueuses ou organiques de polymères. Quand les gouttelettes de la formulation liquide pulvérisée rencontrent la surface des particules, la formation du film d'enrobage s'effectue en plusieurs étapes successives (**Figure I.11**) :

- Contact microparticule-gouttelette ;
- Mouillage et étalement de la gouttelette sur la particule ;
- Séchage par évaporation du solvant et éventuellement pénétration dans la particule

[16].

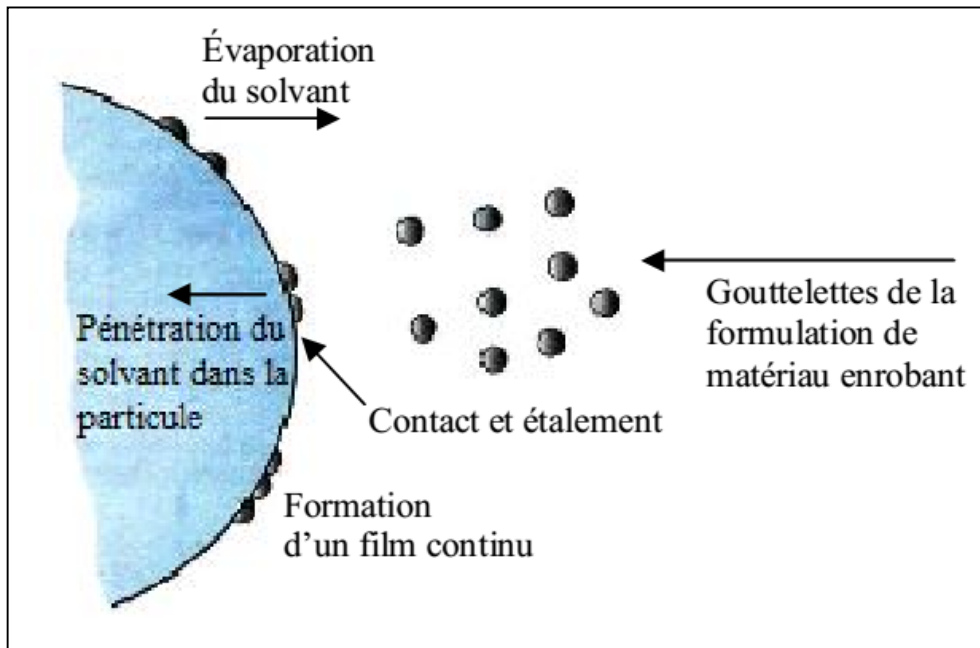


Figure I.11: Etape de formation d'un film d'enrobage par spraycoating sur des particules solides.

Les paramètres de procédé, qui doivent être maîtrisés et ajustés pour obtenir un tel enrobage, sont liés soit au séchage du film, soit à la pulvérisation de la formulation liquide. L'épaisseur des films d'enrobage déposés sur des particules en lit fluidisé est généralement comprise entre quelques micromètres et 20 μm . Le film devant être suffisamment épais pour masquer les défauts de surface. Le taux d'encapsulation est généralement élevé, compris entre 60 et 90 % (en masse) [16].

c) Procédés de gélification et congélation de gouttes (Frilling) :

- **Gélification de gouttes :** La gélification de gouttes est basée sur la formation d'une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des gels sous une action extérieure, physique ou chimique. Il s'agit, par exemple, de l'alginate de sodium, du chitosan ou de l'agarose. Dans le cas de l'alginate de sodium, les gouttelettes, formées par extrusion à travers une buse vibrante, sont réceptionnées dans une phase aqueuse gélifiante contenant du chlorure de calcium. Elles se transforment instantanément en des microparticules de gel sphérique (**Figure I.12**) [16].

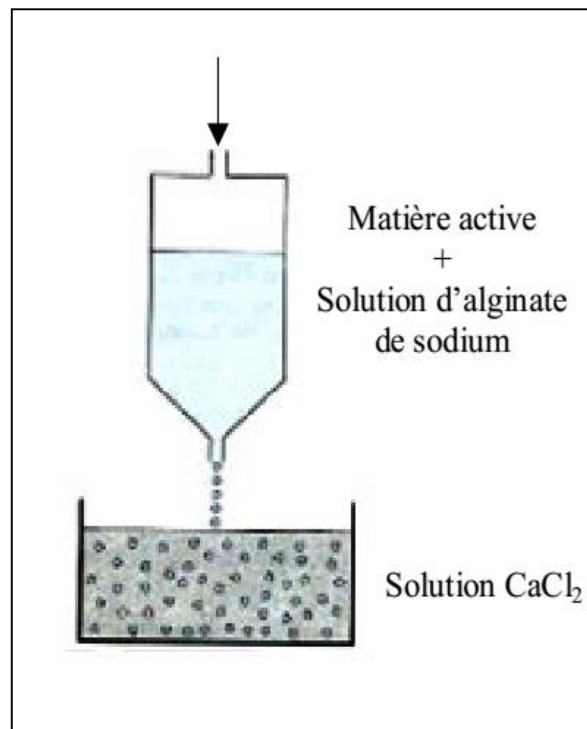


Figure I.12: Schéma de principe du procédé de gélification de gouttes.

Les microparticules peuvent ensuite être transférées dans une solution de polylysine, pour former une membrane rigide semi-perméable par complexation de l'alginate et du polycation. Lorsque le chitosane est utilisé, la phase aqueuse de réception des microgouttelettes est une solution alcaline, qui insolubilise le chitosane. Dans le cas de l'agar, c'est la variation de température des gouttelettes de 80 °C à 30 °C qui induit la gélification. La solubilité de la matière active dans le milieu de réception doit être la plus faible possible pour minimiser les pertes par solubilisation [16].

- **Congélation de gouttes :** La congélation de gouttes (ou spray-congealing) fait intervenir un matériau enrobant de type corps gras, glycéride ou cire à point de fusion relativement bas, compris entre 50 °C et 120 °C, elle consiste à préparer un fondu de ce matériau enrobant dans lequel la matière active est solubilisée ou dispersée soit sous forme particulaire solide, soit sous forme de microgouttelettes d'émulsion inverse (eau dans huile). Cette préparation fondue est maintenue à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant et extrudée sous pression à travers une buse vibrante. Sous l'effet de la vibration, pour une fréquence bien choisie, le jet fondu est sectionné sous forme de gouttelettes sphériques de taille uniforme (**Figure I.13**). Ces gouttelettes se refroidissent dans le

milieu de chute (air froid, azote ...) et se solidifient pour donner des microparticules de type microsphère [16].

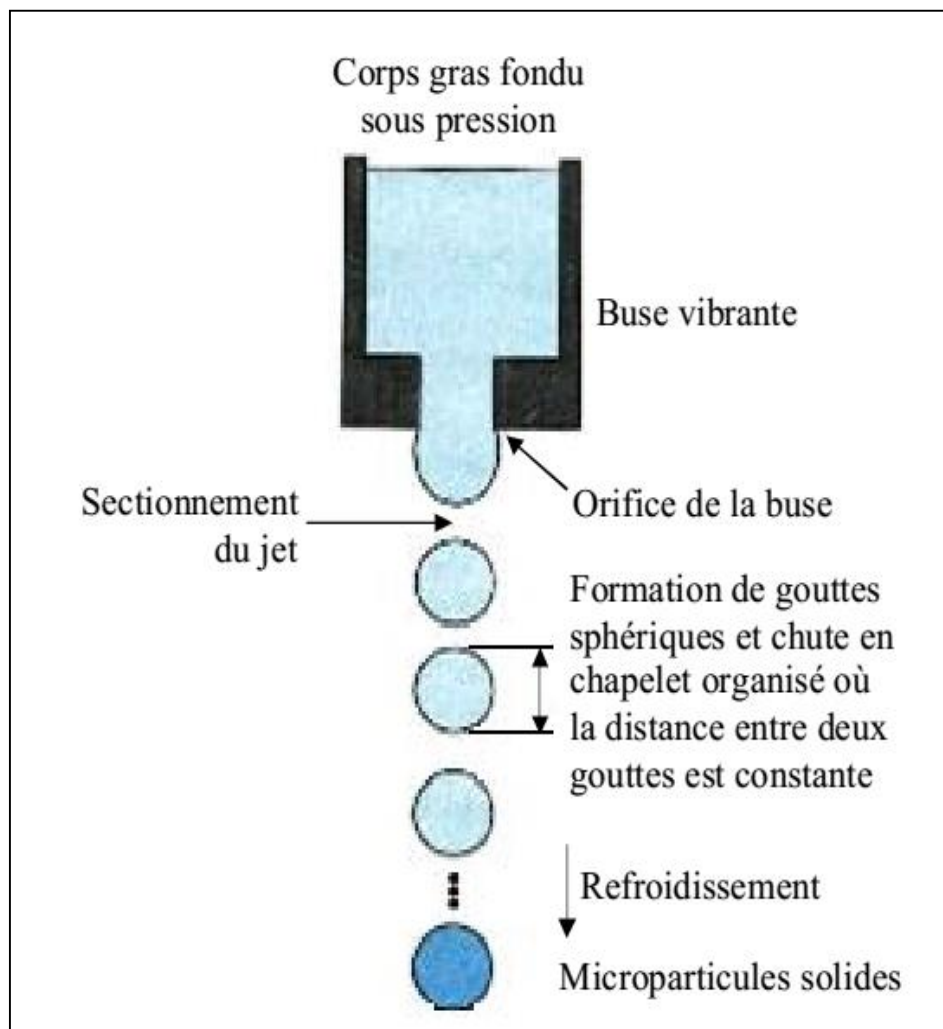


Figure I.13: Congélation de gouttes: schéma de principe.

Les microparticules obtenues par ces deux procédés ont une distribution granulométrique très étroite, dans une gamme de diamètres accessibles limitée à des valeurs comprises entre seulement 200 μm et 800 μm . Le taux d'encapsulation reste généralement faible (entre 10 % et 30 % en poids) [16].

II.6.1.3. Procédés chimiques :

a) Polycondensation interfaciale :

La polycondensation interfaciale est un procédé qui permet de préparer in situ une membrane polymère à la surface de gouttelettes d'émulsion, grâce à une réaction chimique

entre deux monomères bien choisis, la réaction se déroulant à l'interface entre la phase dispersée et la phase dispersante. La méthode s'applique à des solutions de matières actives, aussi bien organiques qu'aqueuses, ou à des matières actives liquides. Le principe de ce procédé est schématisé sur la **figure I.14** [16].

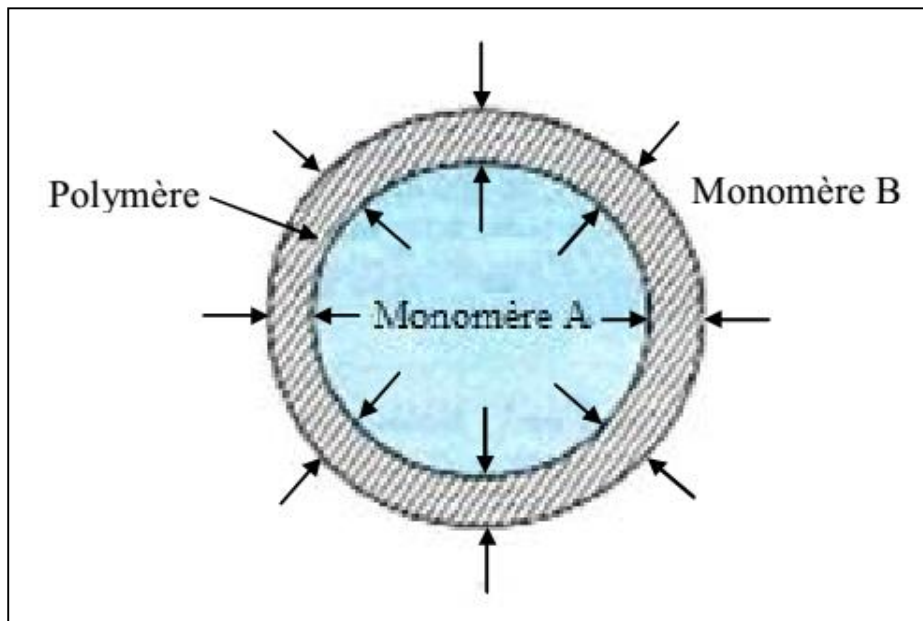


Figure I.14: Mécanisme de la polycondensation interfaciale.

La taille des microcapsules obtenues par polycondensation interfaciale est comprise entre environ 0,5 μm et 100 μm selon la taille initiale des gouttelettes d'émulsion [16].

b) Polymérisation interfaciale :

Ce procédé permet la formation de microparticules à partir de monomères synthétiques du type acrylique, vinylique ou cyanoacrylate d'alkyle. Ils mettent en jeu une phase de formation des particules appelée nucléation suivie d'une phase de croissance donnant lieu à des particules de type matriciel. Deux mécanismes principaux sont à distinguer :

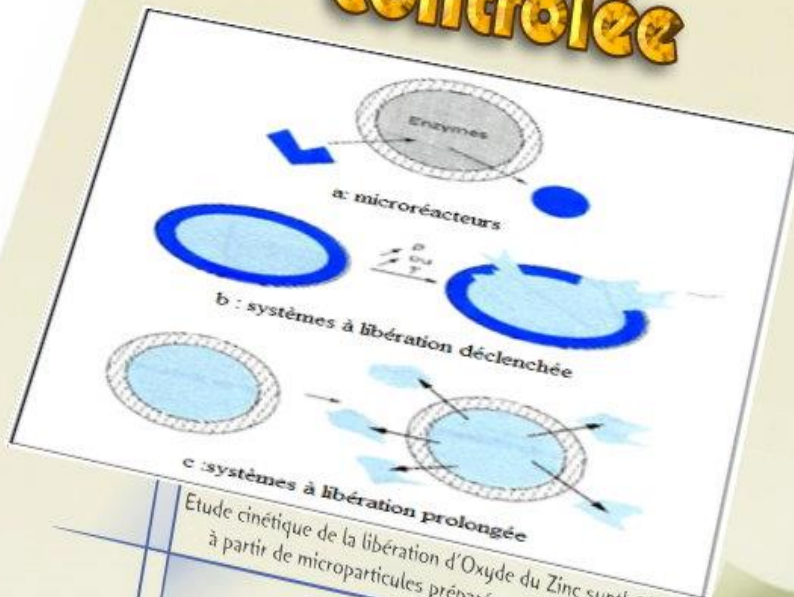
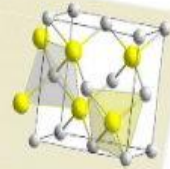
la polymérisation en émulsion et la polymérisation en dispersion. Dans le premier cas, une émulsion des monomères en phase aqueuse est réalisée avant la polymérisation, le principe actif étant préalablement solubilisé ou dispersé dans les monomères. La réaction de polymérisation radicalaire ou anionique selon les monomères utilisés s'initie respectivement par l'ajout d'un amorceur ou par simple contact avec la phase aqueuse. Dans le cas de la polymérisation en dispersion, la nucléation se fait en phase homogène, les

monomères et la matière active étant initialement solubilisés dans la phase continue. La croissance des oligomères suite à la polymérisation amorcée par un initiateur, donne lieu à leur précipitation sous forme d'agrégats stabilisés par les tensioactifs présents dans la phase continue. Cette technique conduit à des particules de diamètre nettement supérieur à celui des particules obtenues par polymérisation en émulsion (respectivement 1 à 15 μm et 100 nm à 5 μm) [24].

Dans ce travail, on va utiliser la microencapsulation par coacervation complexe pour maintenir des systèmes de libération d'Oxyde du Zinc .

III

La libération contrôlée



Etude cinétique de la libération d'Oxyde du Zinc synthétisé à partir de microparticules préparées et caractérisées

III.1.Introduction :

Le développement de la pharmacologie et la pharmacocinétique ont démontré l'importance des taux de libération du médicament pour déterminer l'efficacité thérapeutique de la thérapie. Cela devient la raison derrière le développement de libération contrôlée [25].

De nombreux médicaments sont problématiques pour une administration orale en raison de leur faible solubilité et de leur sensibilité au passage du premier processus métabolique dans le foie. Pour ces médicaments, les ports d'entrée alternatifs sont attrayants et presque toutes les surfaces corporelles et visualisations ont été prises en compte. Étant donné que la peau est facilement accessible et dispose beaucoup d'espace, la prise de médicaments sur la peau est un sujet important à rechercher [26].

III.2.Libération contrôlée d'un principe actif (PA) :

Par définition, le rôle d'un système à libération contrôlée est de délivrer la bonne quantité d'un PA, au bon endroit et au bon moment. Afin de minimiser les fluctuations, il est souhaitable que le médicament soit libère dans l'ordre zéro ou à débit constant [27].

En concentration de médicament dans le sang, ces excursions, qui peuvent conduire à des périodes de sous-exposition ou surexposition, sont particulièrement susceptibles de se produire avec des médicaments rapidement absorbe et rapidement élimine. Une augmentation rapide de la concentration est suivie d'une diminution rapide, et peu de temps est passé à l'intérieur de la soi-disant gamme thérapeutique, qui est lié inférieure par une concentration efficace minimale (CEM) et supérieure par une minimum concentration toxique (MTC) [28].

La figure I.15 illustre le profil de la concentration plasmatique dans le temps de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés à libération rapide [26].

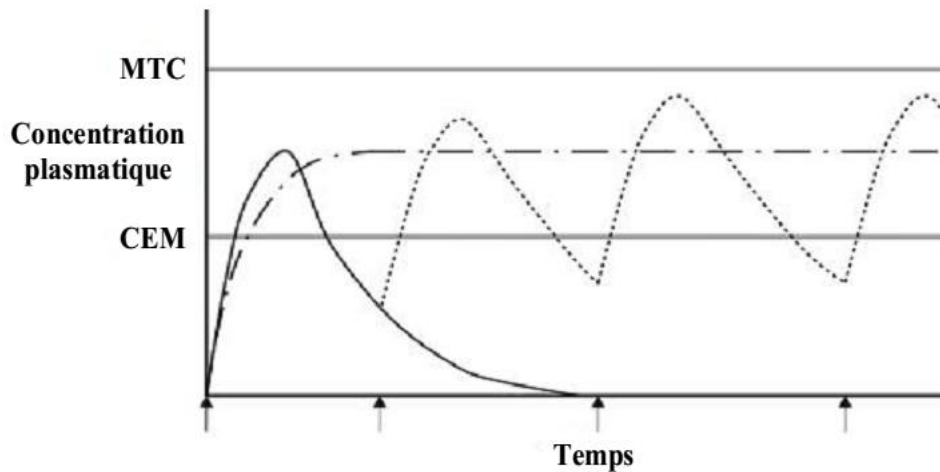


Figure I.15 :le profil de la concentration plasmatique dans le temps.

III.2.1. Les mécanismes de libération:

Les systèmes à libération contrôlée possèdent des exigences particulières aux matériaux impliqués, qui sont de nature polymérique sous forme de matériau plein ou d'une membrane [29].

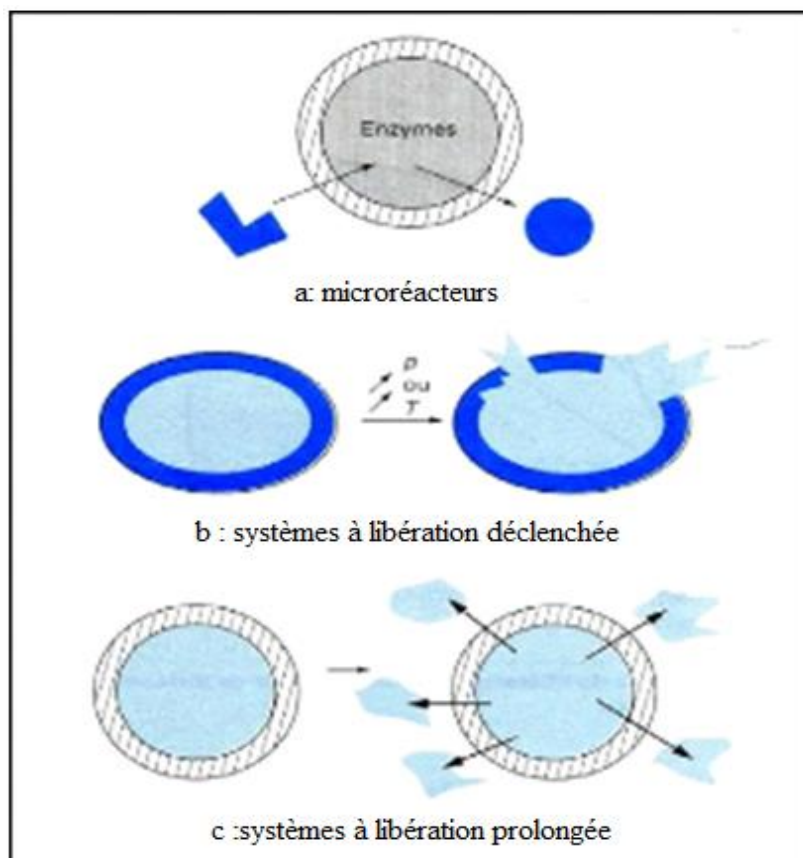


Figure I.16: Microréacteurs et systèmes à libération déclenchée et prolongée.

Les différents systèmes de libération distingués sont classés comme suit :

➤ **Systèmes à libération déclenchée** : sont généralement des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu. Les mécanismes de la libération connus dans ce cas sont :

- **Mécanismes de libération par éclatement** : sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique).
- **Mécanismes de libération par fusion** : sous l'effet de la température.

➤ **Systèmes à libération prolongée** : sont majoritairement des microsphères, Les mécanismes mis en jeu sont :

- **Mécanismes de libération par dégradation** : La plupart des polymères biodégradables se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables, dans certains métabolique. La dégradation peut s'effectuer selon une hydrolyse en masse, il est uniforme dans toute la matrice polymère ou bien se produire uniquement sur la surface du polymère.
- **Mécanisme de libération par diffusion uniquement** : La diffusion se produit quand un principe actif traverse le polymère qui forme le système de libération. La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique à travers les pores dans la matrice ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères (lois de FICK).
- **Mécanismes de libération par gonflement suivi d'une diffusion** : La compréhension des mécanismes de gonflement des polymères dans l'organisme est importante pour permettre de concevoir le système particulier de libération contrôlée et permet d'expliquer les comportements cinétiques de libération. Le PA est dissout ou dispersé au sein d'une matrice polymérique capable d'en sortir. En premier lieu, le polymère ne subit aucune modification chimique, il n'est pas dégradé, l'eau diffuse simplement à l'intérieur du réseau polymère, le gonfle, ce qui

permet aux médicaments piégés à l'intérieur de se libérer. La capacité du gonflement de polymère se manifeste quand le gonflement peut être déclenché par un changement de l'environnement entourant le système de la libération. Dépendant du polymère, le changement environnement peut impliquer le pH, la température, ou la force ionique, et le système peut se rétrécir ou gonfler sur un changement de n'importe lequel de ces facteurs environnementaux.

III.2.2. Paramètres influençant la libération d'un principe actif encapsulé :

Il est à noter que les paramètres influençant la libération d'un PA encapsulé sont [30] :

- Solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la paroi polymérique.
- Taux d'encapsulation.
- Interactions chimiques entre le PA et polymère.
- Caractéristiques morphologique de système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme).
- Caractéristiques de polymère tel que le poids moléculaire.

III.2.3. Les cinétiques de libération:

Le système idéal voudrait que l'on obtienne une cinétique de libération d'ordre zéro. Or ce n'est pratiquement jamais le cas car les conditions de diffusion varient généralement au cours du temps avec l'apparition de phénomènes d'érosion, de gonflement ou la création de canaux engendrés par la dissolution progressive du principe actif à l'intérieur de la matrice ou à la surface de l'enrobage [31]. Lorsque la quantité de l'agent actif diffusant à travers la matrice est directement proportionnelle au gradient de concentration, la libération est régie par un ordre 1. Si la diffusion devient indépendante du gradient de concentration, la cinétique peut évoluer vers un ordre 0. Lorsqu'apparaissent les phénomènes de relaxation liés à l'érosion et/ou au démantèlement des chaînes de

polymère, la libération est régie par une loi exponentielle non-Fickienne [32]. Dans certains cas, la libération initiale ne suit jamais une cinétique d'ordre 1

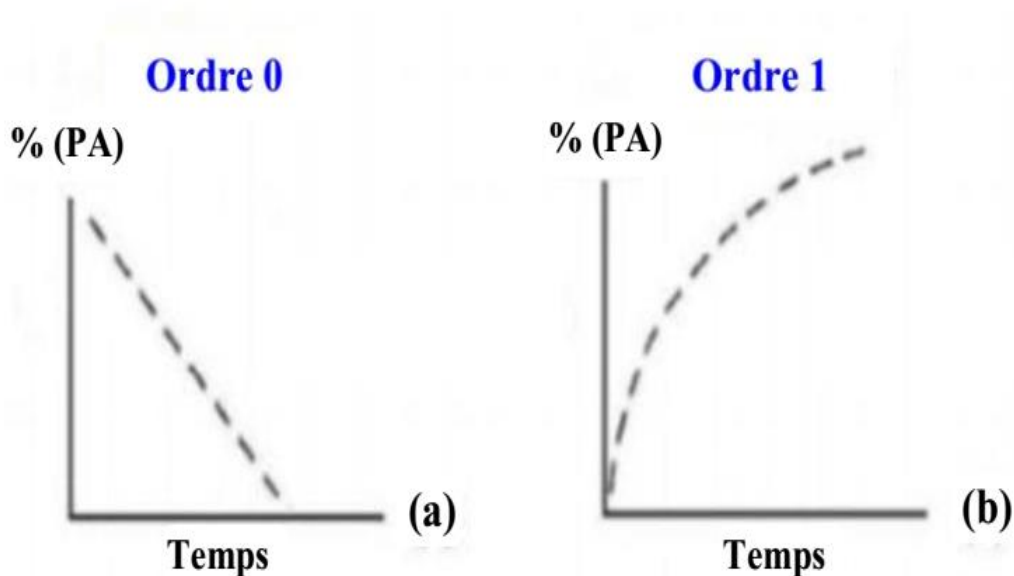


Figure I.17: Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.

Comme illustré à la **figure I.18**, il arrive qu'une importante quantité de principe actif soit libérée dès que la forme entre en contact avec le liquide de dissolution. Cette importante libération initiale est alors suivie d'une diffusion prolongée du principe actif [33].

Ce phénomène s'appelle le « burst effect ». Se produisant essentiellement en présence des formes matricielles, il peut être à l'origine d'un échec lors du développement d'une forme à libération prolongée. Même si ce phénomène reste difficilement contrôlable, il est possible de réduire ses effets en augmentant, par exemple, la force de compression, en incorporant des corps gras, des polymères gélifiants de haut poids moléculaire ou en évitant l'utilisation d'agents désintégrant [34].

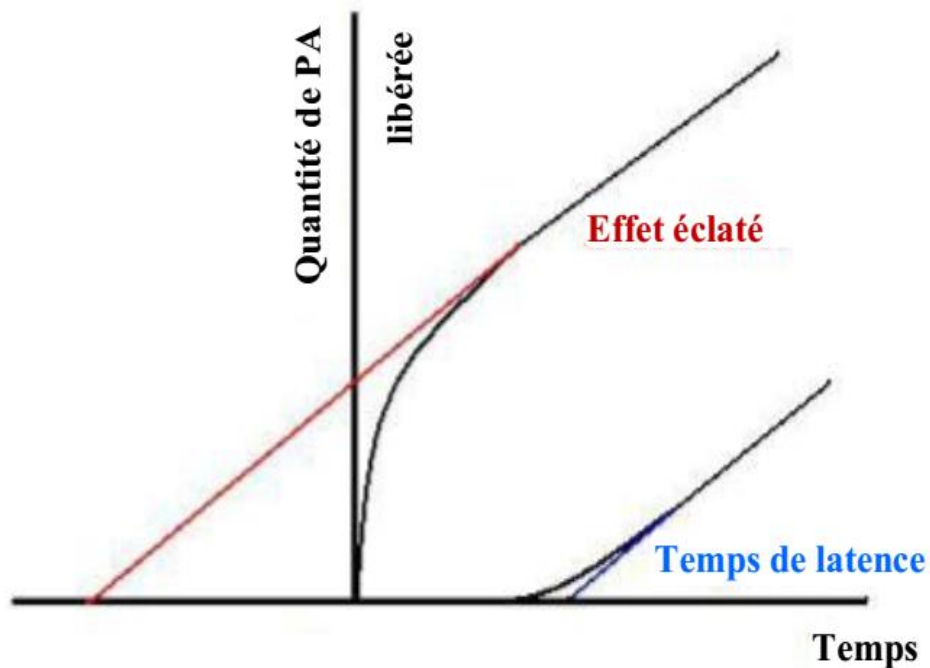


Figure I.18 : Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération.

III.2.4. Traitement mathématique :

Notre travail a porté sur la réalisation de systèmes microparticulaires. Dans ce type de systèmes, la libération est souvent contrôlée par une étape d'ordre diffusionnel suivant les lois fondamentales de Fick portant sur la diffusion de la matière. Nous avons modélisé nos résultats expérimentaux par des modèles qui utilisent les solutions analytiques ou numériques décrites par Fick [6] et permettent de calculer aisément les diffusivités selon les deux cas

✓ **Les lois de Fick :** La théorie de diffusion Fickienne est établie sur l'hypothèse suivante : « Dans un milieu isotrope, le taux de transfert diffusif J de la substance à travers une unité de surface est proportionnel au gradient de concentration normal à la surface » [35] :

- **Equation 1 :**

$$J = -D \frac{dC}{dx}$$

Equation I.1 : La loi de Fick.

J: est le flux de matière diffusante ($\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$).

D: est le coefficient de diffusion.

C: représente la concentration de la substance diffusante (mol.m^{-3}).

x: étant la coordonnée normale à la surface (m).

dC/dx: représente le gradient de concentration le long de l'axe x.

Le signe négatif (-) provient du fait que le sens de la diffusion est opposé à celui du gradient de concentration.

La deuxième loi de Fick montre la règle de diffusion pour un processus unidimensionnel évoluant au cours du temps :

- **Equation 2 :**

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right)$$

Equation I.2 : La deuxième Loi de Fick.

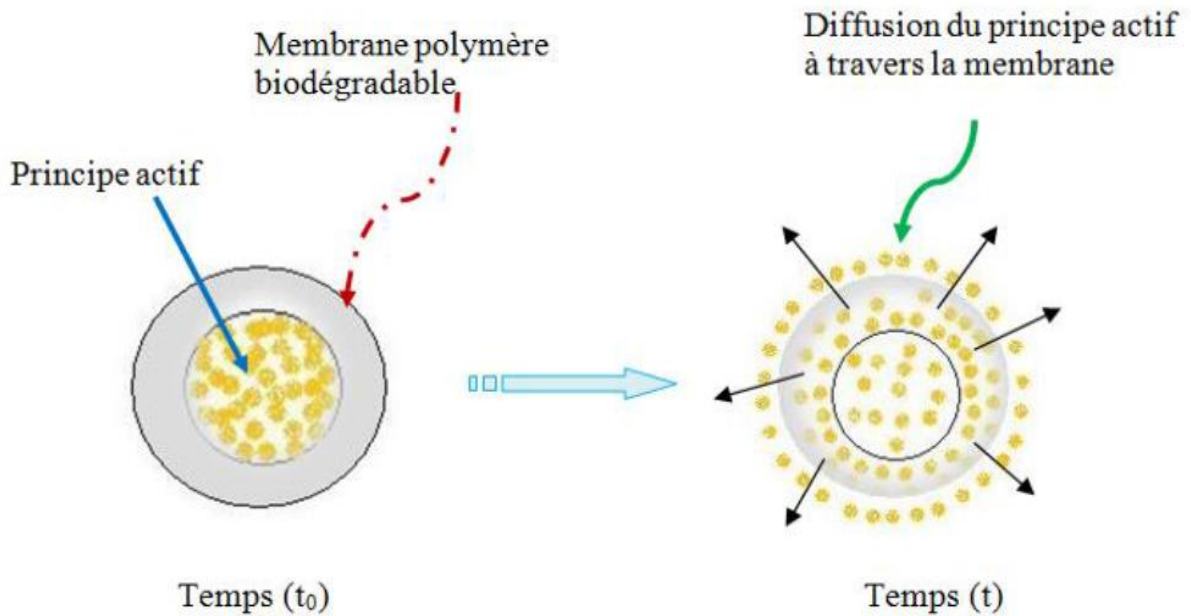


Figure I.19: Diffusion du principe actif à travers le système réservoir.

✓ **L'équation d'Higuchi :** Le model d'Higuchi a développé plusieurs modèles théoriques pour étudier la libération de médicaments solubles dans l'eau et faiblement solubles incorporés dans des matrices solides. Ce modèle décrit les caractéristiques de libération de médicament comme processus de diffusion basé sur les lois de Fick liées avec la racine carrée du temps dépendant et il l'exprime en utilisant la formule [36].

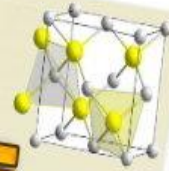
$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

Equation I.3 : Equation d'Higuchi.

- Q_t : quantité de médicament libérée dans le temps.
- K_H : constante du Higuchi
- \sqrt{t} : racine carrée dépendante du temps.

CHAPITRE II

PARTIE EXPERIMENTALE



Elaboration de l'Oxyde de Zinc:



Etude cinétique de la libération d'Oxyde du Zinc synthétisé à partir de microparticules préparées et caractérisées

IV.1. Introduction :

Notre travail s'intéresse à l'élaboration des formulations à base d'oxyde de Zinc par la technique de coacervation complexe utilisant des polymères naturelles (la gomme arabique et la gélatine), dans le cadre de modifier la libération de ce principe actif.

Ce travail est divisé en trois parties :

La première partie est consacrée à la synthèse et la caractérisation d'oxyde de Zinc (ZnO) par le procédé sol-gel sous forme des nanoparticules. L'oxyde de Zinc est caractérisé ensuite par FTIR, et DRX.

La deuxième partie est destinée à la formation des microcapsules à base de gélatine et la gomme arabique par coacervation complexe. Ces nanoparticules seront caractérisées par différentes techniques d'analyses : IR ; UV-visible et Microscope Optique.

La troisième partie se concentre sur l'étude cinétique de libération du principe actif ZnO à partir de différents formulations dans un milieu reconstitué de pH=5,5 et T=37°C.

IV.2. Elaboration de ZnO :

Cette partie s'intéresse principalement à élaborer des poudres d'oxyde de Zinc (ZnO) par le procédé Sol-gel référencé au travail de Benhebal.H et al [37], Nous avons utilisé les précurseurs suivants :

- L'acétate de Zinc ($C_4H_6O_4Zn, 2H_2O$) : sa décomposition conduit à des particules d'Oxyde de Zinc .
- L'acide oxalique ($H_2C_2O_4$), il joue le rôle de stabilisateur, il sert à maintenir les ions métalliques dans la solution et éviter les précipitations.
- L'éthanol (C_2H_5OH) a été utilisé comme solvant.

Afin d'élaborer nos échantillons, notre travail est réalisé en deux étapes, la première étape consiste à préparer des solutions de ZnO, la deuxième étape est consacrée aux traitements thermiques (séchage et calcination) des nanoparticules sous forme des poudres.

Le mode d'élaboration d'oxyde de Zinc est résumé dans le schéma représentatif suivant :

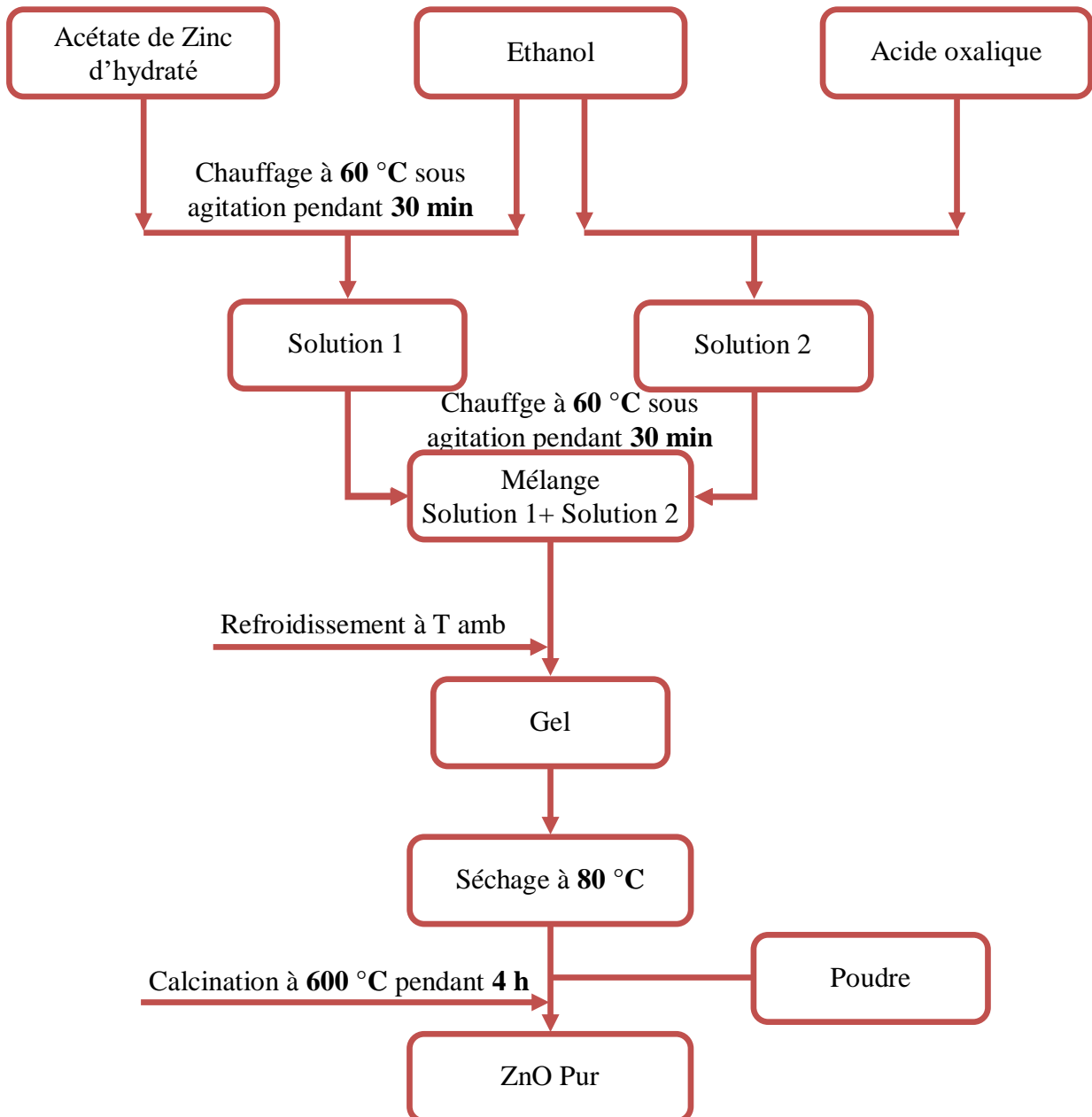


Figure II.1: Protocole d'élaboration de ZnO par le procédé Sol-gel.

On décrit ci-après, les étapes d'élaboration de ZnO par le procédé Sol-gel :

- **Préparation des solutions :** pour obtenir un sol contenant les précurseurs en solution, il est nécessaire de préparer les solutions comme suit :
 - ❖ On fait dissoudre 10,98g d'acétate de Zinc ($(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn}, 2\text{H}_2\text{O}$) dans 300mL d'éthanol puis les agiter avec un agitateur magnétique à 60°C pendant 30 min.
 - ❖ En parallèle, 12,6 g d'acide oxalique ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$) a été mélangé avec 200mL d'éthanol.
 - ❖ On mélange les deux solutions lentement goutte à goutte, pour donner une solution homogène (sol). Le chauffage est maintenu à 60°C pendant 30 min. Ensuite, on refroidie le mélange à la température ambiante ce qui conduit à la formation d'un gel (**Figure II.2 et Figur II.3**)



Figure II.2: Mélange des deux solutions.



Figure II.3: Formation de gel.

- **Préparation de la poudre :** Lorsque l'élaboration de la solution est complète, il est nécessaire d'avoir la forme de matériau souhaitée, donc il faut traiter nos solutions thermiquement (le séchage et la calcination).

- ❖ Le séchage : L'étape du séchage consiste à évaporer le solvant (eau et éthanol) et de solidifier le gel pour avoir une poudre blanche donc on séchant la solution obtenue à la température 80 °C.
- ❖ Calcination : La calcination a été réalisée dans un four (MR 170 E, laboratoire Genie physique) à une température de 600°C pendant 4 heures.



Figure II.4: Poudre de ZnO.

IV.3. Préparation des microcapsules :

IV.3.1 Les produits utilisés :

➤ **L'oxyde de Zinc :** notre principe actif, il est utilisé dans des formulations pharmaceutiques pour soigner l'érythème fessier du nourrisson et pour protéger une peau superficiellement entamée par une irritation.

➤ **Huile de vaseline :** Excipient qui rentre dans la composition de nombreuses préparations dermatologiques.

➤ **Huile de paraffine :** Excipient utilisé comme ingrédient de base des pommades.

➤ **Vaseline solide :** Excipient couramment utilisée comme lubrifiant pour traiter les problèmes cutanés et cosmétiques ; la peau sèche, l'eczéma et autres éruptions et lésions d'irritation.

➤ **Glutaraldéhyde** : est utilisé comme agent réticulant.

➤ **La Gélatine** : Une protéine résultant de la condensation d'acides aminés par formation de liaisons peptidiques. Les acides aminés constitutifs sont appelés résidus. Le radical R présent sur le résidu est appelé chaîne alkyl. La chaîne macromoléculaire contient environ 27% de glycine et environ 27% de proline et d'hydroxyproline. La gélatine est composée de certains acides aminés hydrophobes (proline, leucine) et d'acides aminés hydrophiles (sérine, arginine,...). C'est donc une protéine globalement hydrophile présentant un caractère hydrophile – hydrophobe (amphiphile) mais de faibles propriétés de surface

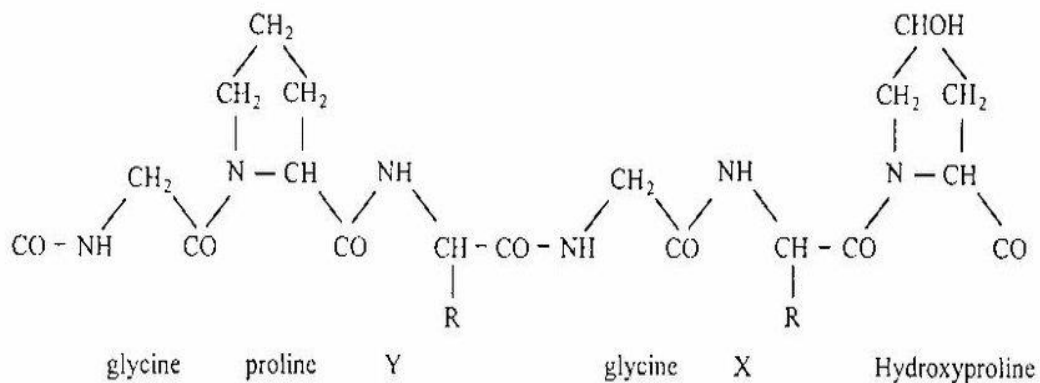


Figure II.5: Structure chimique de la gélatine.

➤ **La gomme arabique (GA)** : La gomme arabique est la gomme la plus utilisée dans l'encapsulation. La gomme arabique est un hydrocolloïde fortement ramifié. Sa structure typique consiste en trois fractions :

- ❖ Fraction arabinogalactane correspondant à 90% de la molécule, fraction à faible poids moléculaire (300 000) et faible teneur en protéine (0,5 %).
- ❖ Fraction arabinogalactoprotéine correspondant à 9% de la molécule, son poids moléculaire est élevé (1,5 millions) avec une forte teneur en protéine (50 %);
- ❖ Fraction glycoprotéique ne représentant que 1% de la molécule.

La fraction protéique assure la liaison entre les différents monomères d'arabinogalactane. Après hydrolyse en milieu acide, la gomme est dégradée en arabinose, galactose, rhamnose et acide glucuronique. La gomme arabique est recherchée principalement pour ses propriétés émulsifiantes et filmogènes. Elle est convient à l'encapsulation grâce à sa solubilité, sa basse viscosité, ces caractéristiques d'émulsification et sa bonne conservation des composés volatils, la rendent très souple pour la plupart des méthodes d'encapsulation.

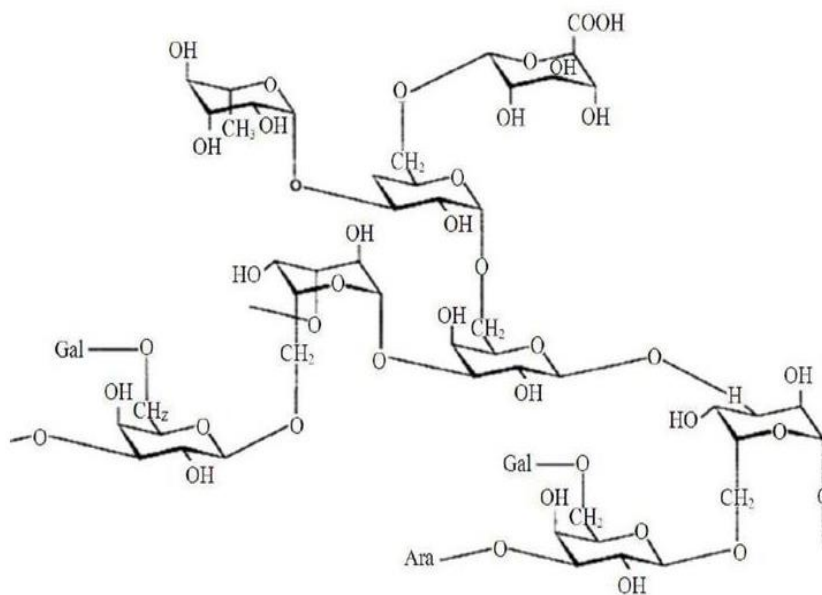


Figure II.6: Structure de la gomme d'acacia.

IV.3.2 Mode Opérateur :

Dans cette partie, on procède à la microencapsulation d'oxyde de Zinc dispersé dans l'huile de vaseline, par la technique de la coacervation complexe du couple Gélatine-gomme arabique, pour obtenir aux conditions optimales de fabrication de microgouttelettes d'oxyde de Zinc totalement enveloppées par une membrane gélatine-gomme arabique.

La microencapsulation par coacervation complexe a été conduite dans un réacteur cylindrique avec un couvercle (volume du réacteur = 1000 mL, diamètre externe = 80 mm). L'agitation est assurée par un agitateur mécanique (type : IKA RW20, UK), muni d'un mobile d'agitation avec 4 pales (longueur de la pale = 50 mm, largeur de la pale = 08 mm).

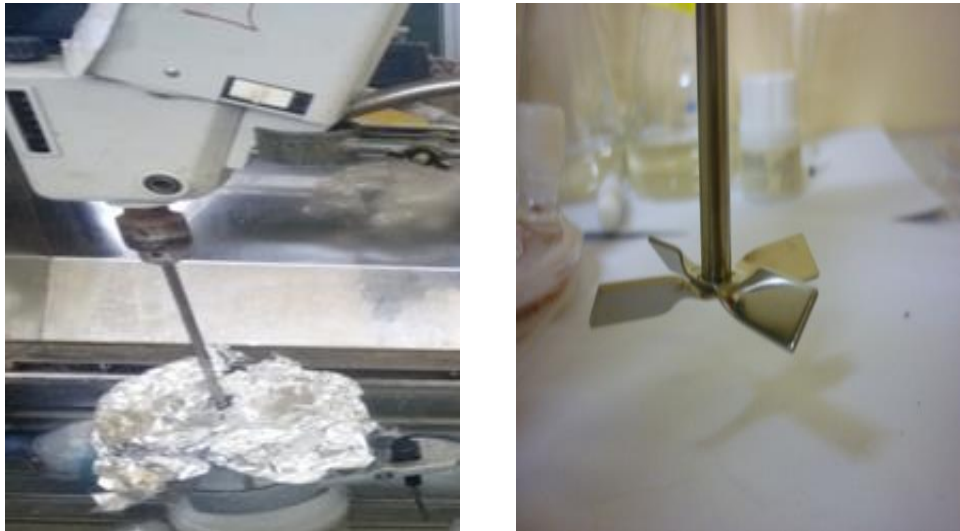


Figure II.7: L'agitateur mécanique et la turbine utilisés dans la microencapsulation par coacervation complexe.

Les différentes étapes du protocole et les observations obtenues lors de la préparation sont les suivantes :

On prépare les solutions :

- ✓ 40mL de solution de gomme d'acacia à 1%.
- ✓ 40mL de solution de gélatine à 1%.
- ✓ Peser dans un erlenmeyer 0,5g d'oxyde de Zinc dans 20mL d'huile de vaseline.

On introduit les deux solutions contenant la solution de gomme d'acacia et la gélatine dans un bain thermostaté à 40°C qui est la température optimale de dissolution de la gélatine. Les deux solutions sont sous agitation pendant 1heure. La solution contenant l'oxyde de Zinc est aussi mise dans le bain thermostaté à 40°C.

Le réacteur est introduit dans un bain thermostaté à 40°C, la longueur de la tige est réglée de telle sorte que les pales de la tige se situent à 1/3 de la hauteur du bac où le réacteur est plongé.

Les étapes de préparation des microcapsules par coacervation complexe référenciés aux travail de Abdelmalek I. et al [38] ainsi les observation prelevés par microscope optique (hund WETZLAR, N°:H600AM du laboratoire Genie physique de l'université de tiaret) seront citées ci après :

➤ **L'émulsion :** On introduit dans le réacteur à 40°C la solution de gomme d'acacia puis on ajoute la solution de gélatine et on laisse le mélange sous agitation de 750 rpm. Après 15 min, on ajoute petit à petit la solution contenant l'oxyde de Zinc dans le réacteur, le milieu devient trouble et le pH du mélange est de 6,2.

On fait un prélèvement du milieu réactionnel, on le dépose sur une lamelle en verre et on fait une observation au microscope optique (**Figure II.8**).

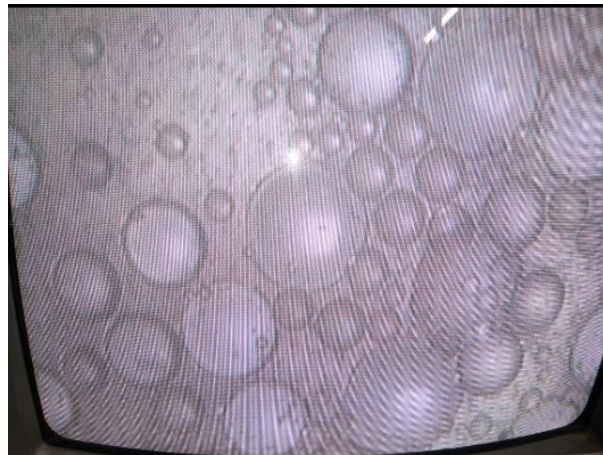


Figure II.8: Etape de l'émulsion.

On remarque la présence des gouttelettes sphériques de la solution organique contenant l'oxyde de Zinc qui est dispersé dans la phase polymérique aqueuse.

➤ **La Coacervation:** Après 30 min, le pH est diminué à 3,9 en ajoutant 2,4 mL de la solution d'acide acétique CH_3COOH (1M). A la fin de la goutte à goutte, on fait une autre observation par microscopie.



Figure II.9: Etape de la coacervation.

On remarque qu'il y a formation de fines gouttelettes riches en polymères qui sont les coacervats.

➤ **La Consolidation:** Après 45 minutes, 0,08 mL de glutaraldéhyde à 25% a été introduit pour consolider les membranes par réticulation.

Tout de suite après, on vide l'eau du bain, on le remplit avec de glace et on laisse refroidir durant 45 min pour que le milieu réactionnel atteigne une température égale à 5°C qui est la température optimale de gélification de la gélatine. Le mélange est laissé sous agitation à 5°C. Pour 1 heure. Au cours du refroidissement, les microparticules commencent à se séparer progressivement elles sont complètement individualisées et de forme sphérique.



Figure II.10: Etape de la consolidation.

➤ **Alcalinisation:** La réticulation est améliorée par alcalinisation du milieu réactionnel à pH=8,9 en ajoutant 2,6 mL de sodium solution d'hydroxyde (1M), la température est ensuite élevée à 40 °C, sous agitation. On fait un autre prélèvement.



Figure II.11: Etape de l'alcalinisation.

L'augmentation du pH à 9 active la réticulation de la membrane de polymère.

On récupère ainsi les microcapsules par filtration simple et on les conserve dans le congélateur à une température de 5°C.

Le schéma suivant reflète de façon plus simple le procédé utilisé :

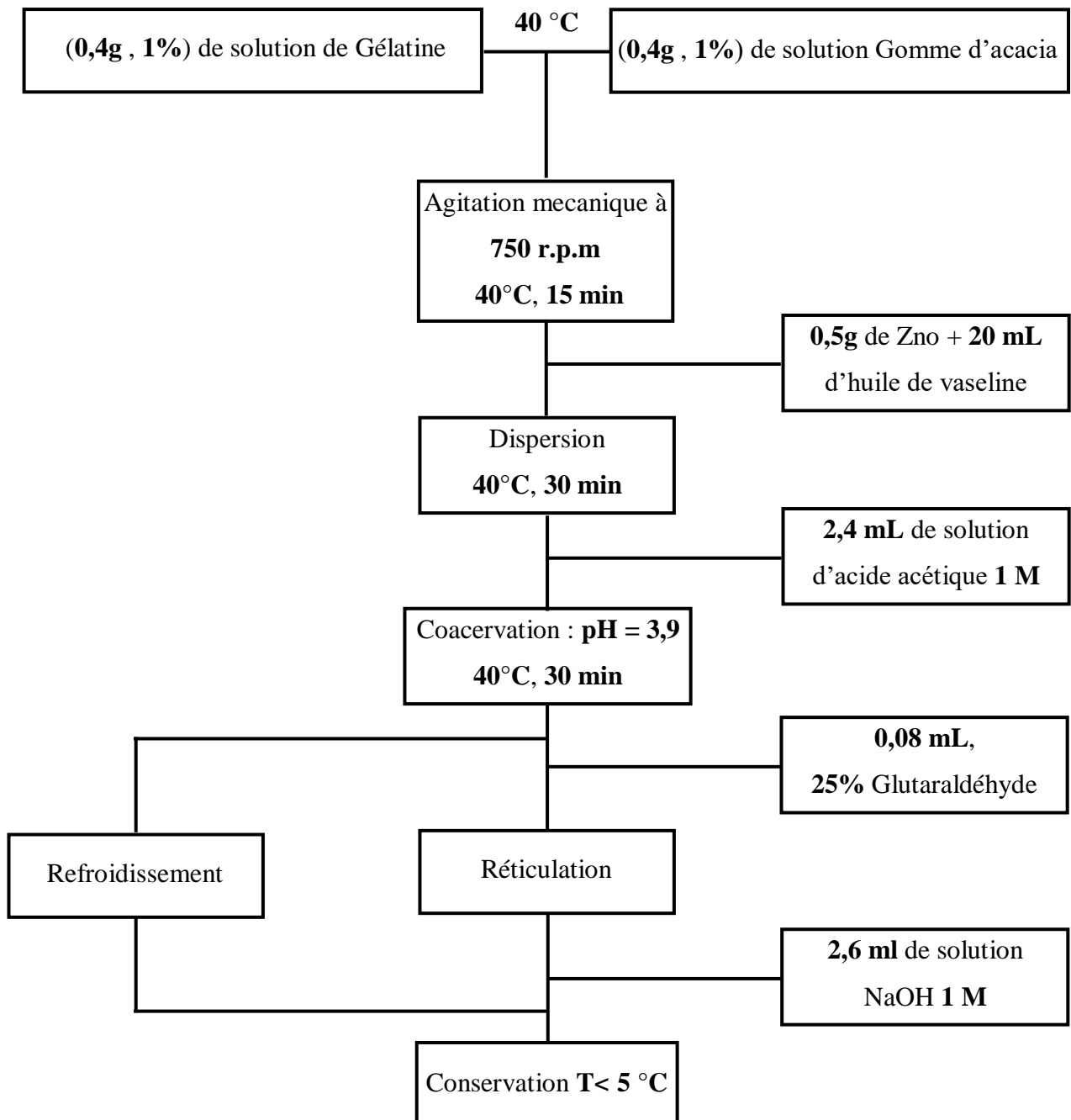


Figure II.12: Schéma d'encapsulation de ZnO par coacervation complexe dans la gélatine –Gomme d'acacia.

IV.4. Techniques de caractérisation :

➤ **Spectroscopie Infrarouge :** Nous avons utilisés un spectrophotomètre infrarouge à transformé de Fourier type 8400-Schimadzu (Laboratoire de Génie Physique à l'Université Ibn Khaldoun-Tiaret), pour caractériser la poudre du l'oxyde de Zinc et les microcapsules préparées. L'analyse par spectroscopie FTIR a été effectuée sur des pastilles obtenues en ajoutant 0,002g de la substance à analyser dispersée dans du bromure de potassium Kbr (0,2g) parfaitement sec

➤ **Diffraction des rayons X (DRX) :** L'analyse de ZnO par la DRX a été effectuée à l'aide d'un diffractomètre en poudre (Rigaku – Mini Flex 600), qui se trouve au sein du Laboratoire de synthèse et de catalyse à l'Université Ibn Khaldoun de Tiaret. L'échantillon à analyser est placé sous forme de poudre sur un support plat. Les conditions générales d'acquisition correspondent à une plage angulaire en 2θ allant du 3° au 90° sous une différence de potentielle de 40 kV et une intensité du courant de 30 mA. La raie $K\alpha$ du cuivre a été utilisée comme source des rayons X.

➤ **Détermination de la quantité d'agent actif encapsulé :** La quantité du principe actif encapsulé dans les microcapsules a été déterminée par la méthode d'extraction dans un solvant adéquat pendant un temps suffisant pour la solubilisation (1000 mg de microcapsules est introduite dans 100 mL de pH=5,5 sous agitation pendant 48 heures). Après, la solution obtenue est analysée par spectrophotomètre UV-VIS pour calculer la masse du principe actif extrait des microcapsules. Le rendement (Rdt%) et la teneur% de la microencapsulation sont définis par les équations suivantes :

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

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

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

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

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

Dans ce travail et pour caractériser la taille des microparticules, on a utilisé trois diamètres moyens : en nombre, en surface et en masse. Ces diamètres seront calculés comme suit [39].

Si : "i" est la classe des particules.

"ni" nombre de particules de la classe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La taille des microcapsules est déterminée par microscope optique (OPTIKA 4083. B1) (VDL-Sidi Bel Abbès). Un échantillon d'environ 400 microcapsules 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.

➤ **Observation au Microscope Optique :** La forme et la taille des Microcapsules ont été déterminées par Microscope Optique (OPTIKA 4083. B1 du Laboratoire Chimie Organique Physique et Macromoléculaire de Sidi Bel-Abbes.

IV.5. Etude cinétique de libération de ZnO :

IV.5.1. Mode opératoire :

Pour la libération d'oxyde de Zinc à partir de différentes formulations, on a essayé d'adapter un système de libération qui rassemble à la cellule de Franz qui comporte un compartiment donneur, séparé d'un compartiment receveur par la membrane d'étude de la peau. Le compartiment donneur reçoit la formulation contenant le principe active et des prélèvements successifs dans le compartiment receveur permettent d'établir au cours du temps le profil cinétique de libération.

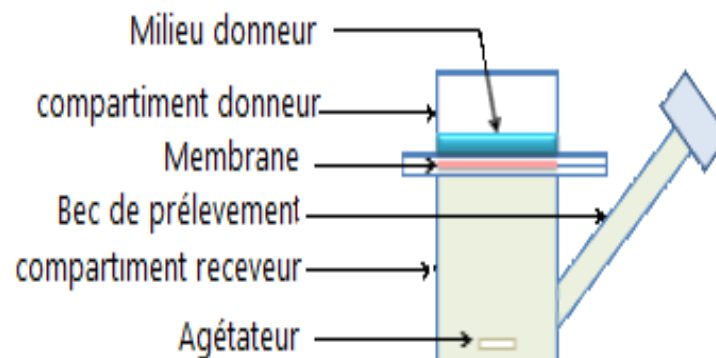


Figure II.13: Cellule de franz.

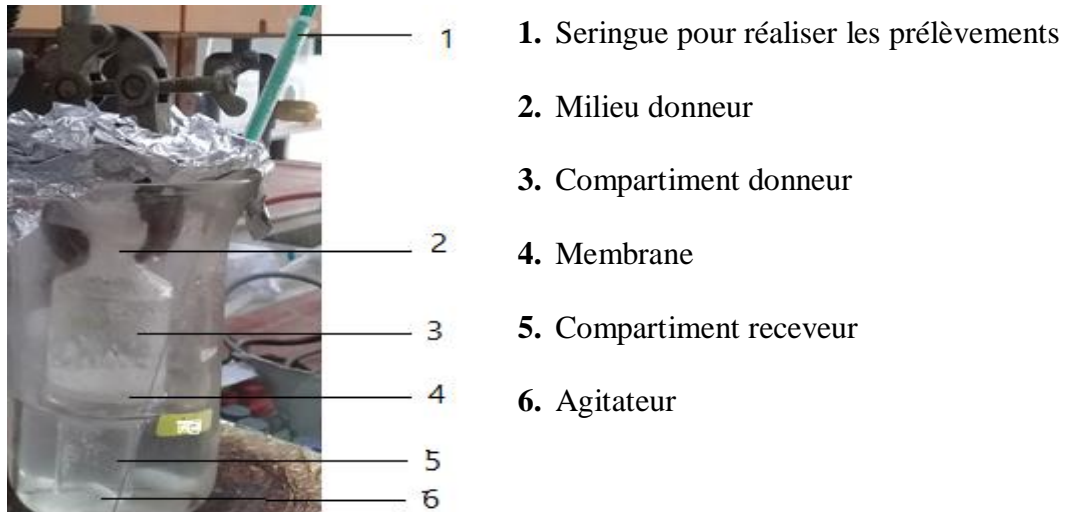


Figure II.14: Système adapté à la libération de l'oxyde de Zinc .

Les formulations sont introduites dans le compartiment donneur. Le compartiment receveur contenant le pH=5,5 thermostaté à 37°C avec une agitation magnétique contrôlée (500 r.p.m).

Le système est bien fermé avec le papier du paraffine et de l'aluminium afin d'éviter toute évaporation du milieu, le principe active va passer par contacte des formulations avec le milieu physiologique dans la membrane.

Au cours de temps, on prélève 1mL du compartiment receveur à l'aide d'une seringue et on le remplace par 1mL du même liquide vierge (méthode sink).

On dilue les prélèvements par le même milieu (pH=5,5) à 10mL et on l'analyse par UV.

Pour l'ensemble des essais, les prélèvements sont réalisés sur une période de temps de 24h.

IV.5.2. Composition du milieu d'étude : À partir du milieu de dissolution (pH= 5,5) simulé au milieu cutané (pH de la peau). Il est préparé conformément aux normes décrites par la pharmacopée américaine U.S Patent [40]:

- Phosphate disodique d'hydraté (1,19 g).
- Dihydrogénophosphate de potassium (8, 25g).
- L'eau distillée (1000 ml).

IV.5.3. Composition des formulations :

Pour nos cinétiques de libération de ZnO, différentes formulations ont été préparées par agitation magnétique des composants. Sur le tableau suivant, on donne la composition de ces formulations :

Tableau II.1: Composition des formulations.

Code	Composition
F1	2g de Microcapsules
F2	2g de Microcapsules + 2mL d'huile de vaseline
F3	2g de Microcapsules + 2mL de vaseline solide
F4	2g de Microcapsules + d'huile de paraffine
C1	0,1 g de ZnO + 2mL d'huile de vaseline
C2	0,1 g de ZnO + de vaseline solide
C3	0,1 g de ZnO + 2mL d'huile de paraffine

IV.5.4. Conditions de mesures :

Dans la cinétique de libération d'un principe actif dans un milieu d'étude donné, il existe plusieurs facteurs influençant les transferts de matières. On les citera ci-après :

- **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 500 rpm pour toutes les expériences), puisque la 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.

IV.5.5. Analyse du principe active :

➤ **Recherche de λ max** : La valeur de la longueur d'onde est déterminée en faisant le spectre U.V à une concentration de 10^{-3} mol/L de ZnO dans le milieu d'étude (pH=5,5).

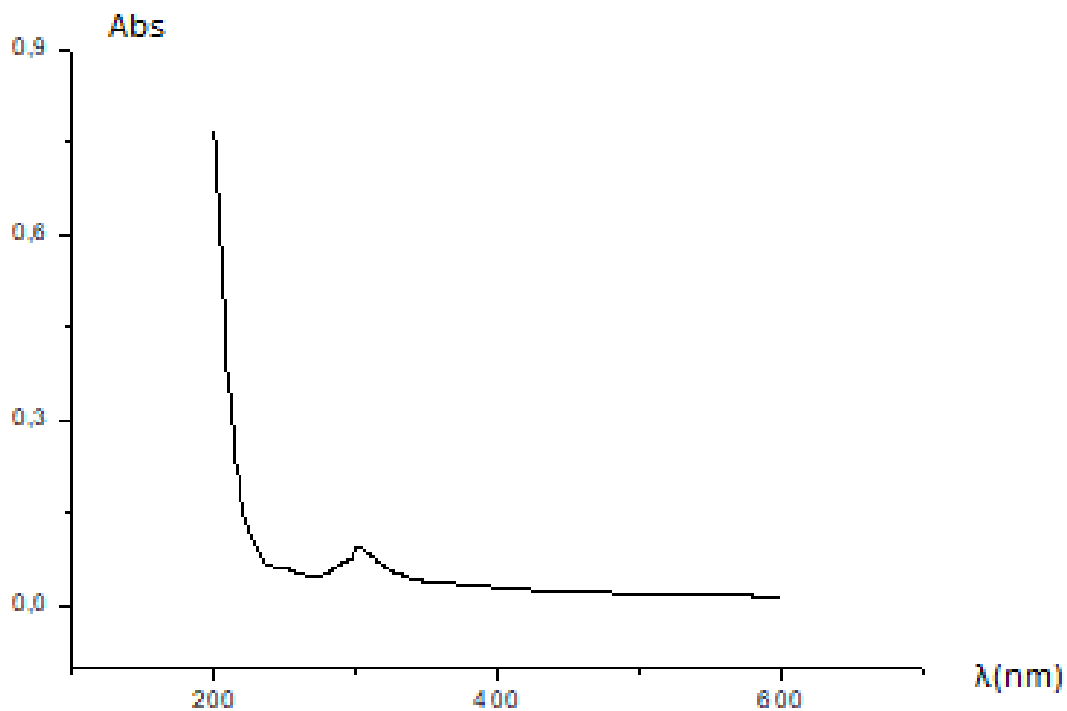


Figure II.15: Le spectre d'absorption de ZnO dans le milieu pH=5,5

La valeur de λ_{\max} ainsi trouvée ($\lambda_{\max \text{ ZnO}} = 300\text{nm}$) est maintenue constante pour suivre le relargage du principe actif étudié (ZnO). L'appareil utilisé est le spectrophotomètre U.V JENWAY du (Laboratoire synthèse et catalyse, université Ibn Kaldoun, Tiaret).

➤ **Droite d'étalonnage et Calcul de ϵ_{\max}** : Des solutions à des concentrations connues (10^{-4} - 10^{-5} mole. Litre⁻¹) de ZnO ont été analysé à λ_{\max} . On donne ci-dessous la courbe spectrale d'absorption de ZnO dans le milieu pH=5,5.

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

$$(\mathbf{D.O})_{\max} = \log (\mathbf{I}_{\max}/\mathbf{I}_0) = \epsilon_{\max} \cdot \mathbf{l} \cdot \mathbf{C}$$

$$(\mathbf{D.O})_{\max} = \epsilon_{\max} \cdot \mathbf{l} \cdot \mathbf{C}$$

Où :

* $\mathbf{I}_{\max}/\mathbf{I}_0$: est la transmittance.

* ϵ_{\max} : le coefficient d'absorption spécifique (L.cm-1.mole-1).

* \mathbf{C} : la concentration en mole/l de la solution.

* \mathbf{l} : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

La valeur de ϵ_{\max} correspond à la valeur de la tangente de la droite $(\mathbf{D.O})_{\max}=f(\mathbf{C})$.
il a été $101.77\text{cm}^{-1} \cdot \text{mole}^{-1}$.

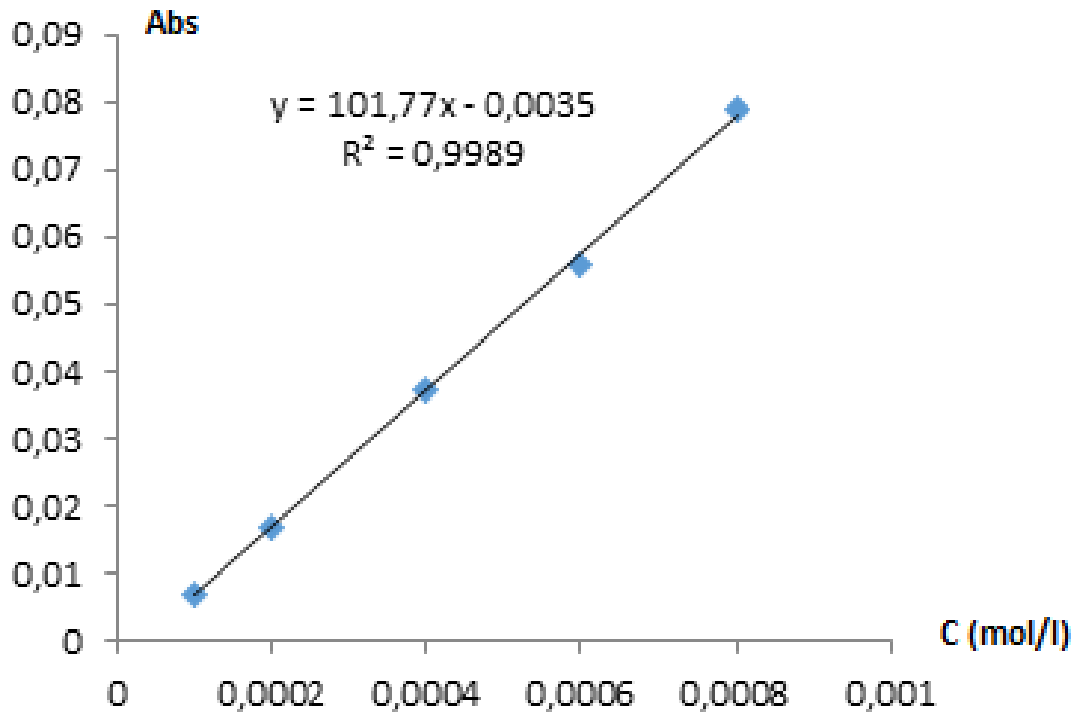


Figure II.16: la droite d'étalonnage de ZnO.

IV.5.6. Analyse des quantités transférées :

Les cinétiques de libération ont été suivies à l'aide d'un spectromètre UV-VIS (UV 1650PC SCHIMADZU). Cet appareil est préalablement calibré à la longueur d'onde λ_{\max} du principe actif (ZnO) dans le milieu considéré à pH=5,5 et à 37 °C.

Le taux de principe actif (ZnO%) libéré est déterminé en fonction du temps dans le milieu de dissolution.

A chaque instant t , on prélève un volume V_p de la solution étudiée qu'on dilue avec du milieu d'étude de même pH, dans une fiole jaugée 10 cm³, puis on lit la D.O de la solution diluée sur l'appareil calibré sur λ_{\max} correspondant (le volume de dilution est choisi de façon à pouvoir se situer sur une valeur de D.O située dans le domaine linéaire de la droite d'étalonnage).

Pour aboutir à la masse m_i de l'agent actif dans le flacon, on applique l'équation :

$$m_t = D.O . V_p . M_M / \varepsilon . V_f$$

Avec :

V_f : volume du flacon (réacteur) (100 mL).

V_p : volume prélevé.

M_M : Masse molaire du principe actif.

m_t : masse du principe actif libéré (mg) à l'instant « t ».

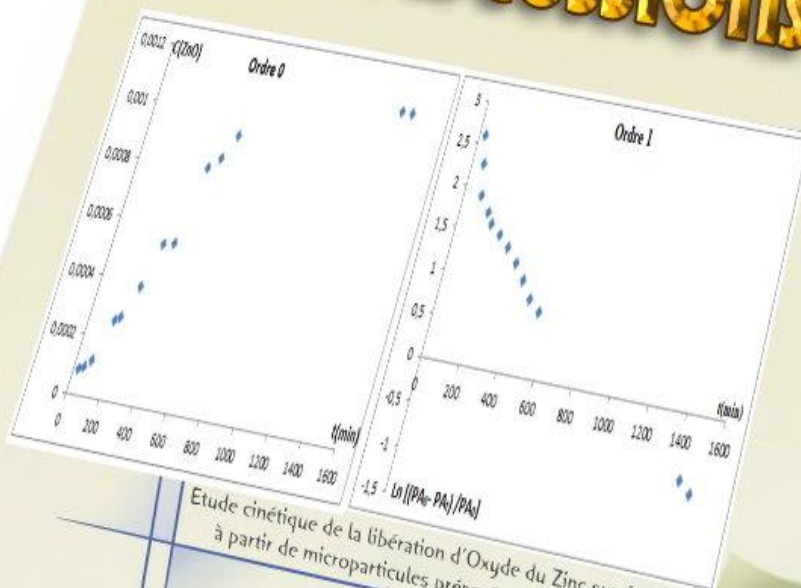
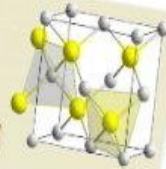
Le pourcentage du principe actif libéré est le rapport de la masse libérée m_t sur la masse initiale en principe actif m_i contenu dans la forme galénique.

$$\% \text{ p.a} = (m_t / m_i) . 100$$

Pour quantifier la pénétration d'un actif dans la peau, le flux est calculé en évaluant la concentration d'actif qui atteint au cours du temps le compartiment récepteur de la cellule de Franz une fois l'état stationnaire atteint. Cet état est obtenu en se plaçant en condition de saturation dans le compartiment donneur (concentration élevée de la substance active dans le compartiment donneur et considérée constante) et au contraire en très faible concentration (considérée nulle) dans le compartiment récepteur (« sink conditions ») [41].

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSIONS



Etude cinétique de la libération d'Oxyde du Zinc synthétisé à partir de microparticules préparées et caractérisées

V.1. Caractérisation des produits préparés :

Dans cette partie, nous avons essayé de présenter et interpréter les résultats de caractérisation des produits préparés (ZnO et microcapsules). On présente ainsi les résultats cinétique de libération de ZnO à partir de différentes formulations préparées.

V.1.1. Caractérisation du l'oxyde de Zinc :

- **Spectroscopie Infrarouge :**

Le spectre FTIR caractéristique du l'oxyde de Zinc est présenté ci-dessous.

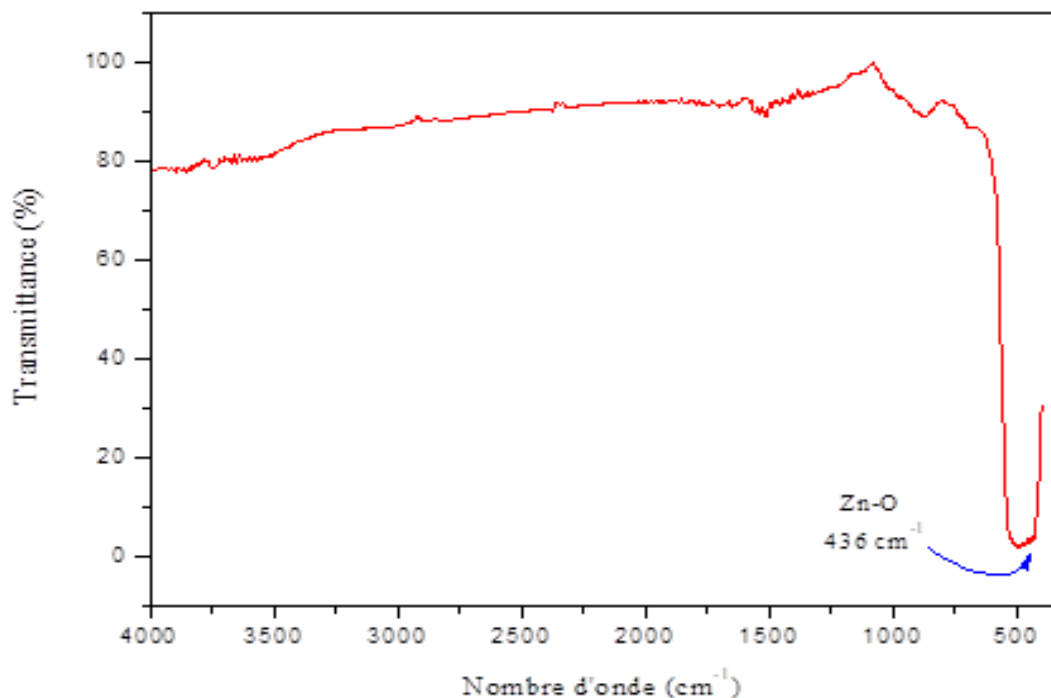


Figure III.1: Spectre de transmittance FTIR de ZnO.

A partir de ce spectre nous avons constaté que la bande d'absorption à 436 cm^{-1} , est attribuée aux modes vibrationnelles ZnO de la phase hexagonal type Wurtzite de ZnO [42].

- **Diffraction des rayons X (DRX) :**

La figure ci-dessous (**Figure III.2**) représente le diffractogramme DRX du ZnO.

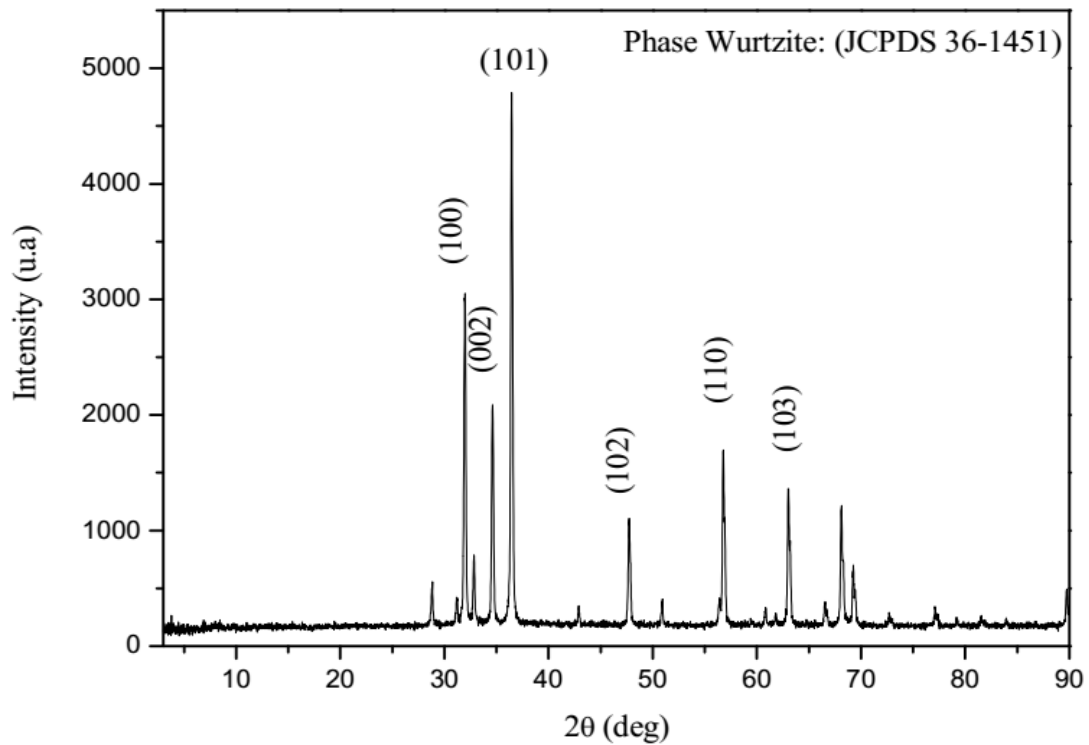


Figure III.2: Diffractogramme de ZnO.

A partir de ce diffractogramme, on observe que notre échantillon synthétisé par le procédé Sol-gel présente une très bonne cristallinité.

La poudre d'oxyde de Zinc synthétisée dans ce travail montre la présence d'une seule phase qui est la phase hexagonal de type Wurtzite ($a = 3.249 \text{ \AA}$ et $c = 5.206 \text{ \AA}$), cette phase a été confirmée par fiche : (JCPDS : 36-1451) [42].

Les angles de diffraction 2θ (deg), les distances inter-reticulaire d_{hkl} (\AA) et les indices de Miller (hkl) correspond aux pics de diffraction pour cette phase sont listés dans le tableau ci-dessous (**Tableau III.1**)

Tableau III.1: Angles de diffraction, distances inter-reticulaires et indices de Miller (hkl) correspond aux pics de diffraction pour la phase Wurtzite de ZnO

2θ (deg)	d_{hkl} (Å)	(hkl)
31,844	2,806	100
34,749	2,578	002
36,444	2,462	101
47,822	1,899	102
56,779	1,618	110
63,073	1,472	103

- **Détermination de la taille de particules (D) :**

Afin de voir la taille de particules de notre poudre synthétisée, nous avons procédé à la détermination du paramètre **D**. Ce paramètre est donné par la relation de Debye – Scherrer [43].

$$D = 0.9 \cdot \lambda / \beta \cos \Theta$$

D: la taille de particule.

λ : la longueur d'onde de h , k , l (1.54).

β : la largeur à mi hauteur.

Θ : l'angle de diffraction du pic principale.

h,k,l : les matrices de miller.

La valeur de la taille de particule calculé en utilisant la relation citée ci-dessus sont récapitulées dans le tableau suivant :293.56 Å.

V.1.2. Caractérisation des microcapsules :

- **Mécanisme de formulation des microcapsules :**

Les microcapsules sont préparées par microencapsulation par coacervation complexe. Cette technique se base sur l'émulsion et la modification des paramètres physico-chimiques du milieu. le principe actif « ZnO » a été dispersé dans l'huile de vaseline pour avoir la phase organique qui était ensuite émulsionné dans solution aqueuse des deux poly électrolytes (GA /GE) sous l'effet de l'agitation mécanique. Dans cette

étape, la vitesse d'agitation est le plus important facteur gouvernant la taille des gouttelettes dispersées.

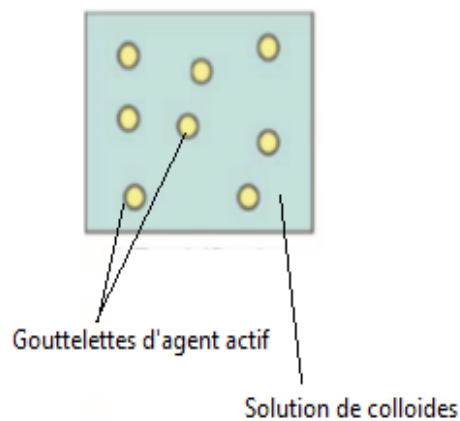


Figure III.3: Etape de l'émulsion.

Dans la seconde étape, la coacervation est déclenchée par abaissement du pH à 3,9. Ce qui permet de provoquer la coacervation du système «Gélatine – Gomme Arabique » et donc le système aqueux se sépare alors en deux phases (coacervats et surnageant).

Ces coacervats viennent se poser petit à petit sur les gouttelettes de la phase organique contenant le ZnO puis fusionnent entre eux pour former une enveloppe continue (une fine membrane de polymères se forme autour de ces groupes de gouttelettes de ZnO)

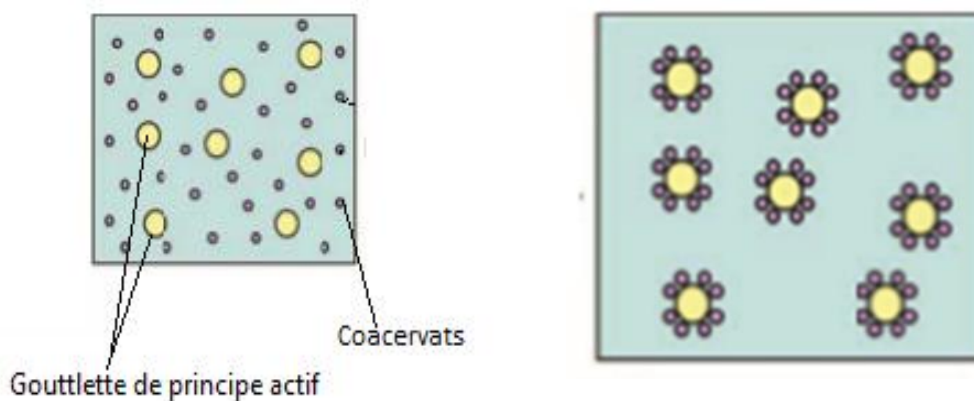


Figure III.4: Etape de la coacervation.

Une fois que les microcapsules sont formées, leur paroi doit être durcie et insolubilisée. Dans ce cas, l'insolubilisation de la paroi ou encore la réticulation est réalisée par réaction chimique des groupements amino-acide de la gélatine relié entre eux

par des chaînes polypeptidiques et la réaction de l'amine avec l'aldéhyde permet de réticuler la gélatine par l'intermédiaire de ponts « imine » .

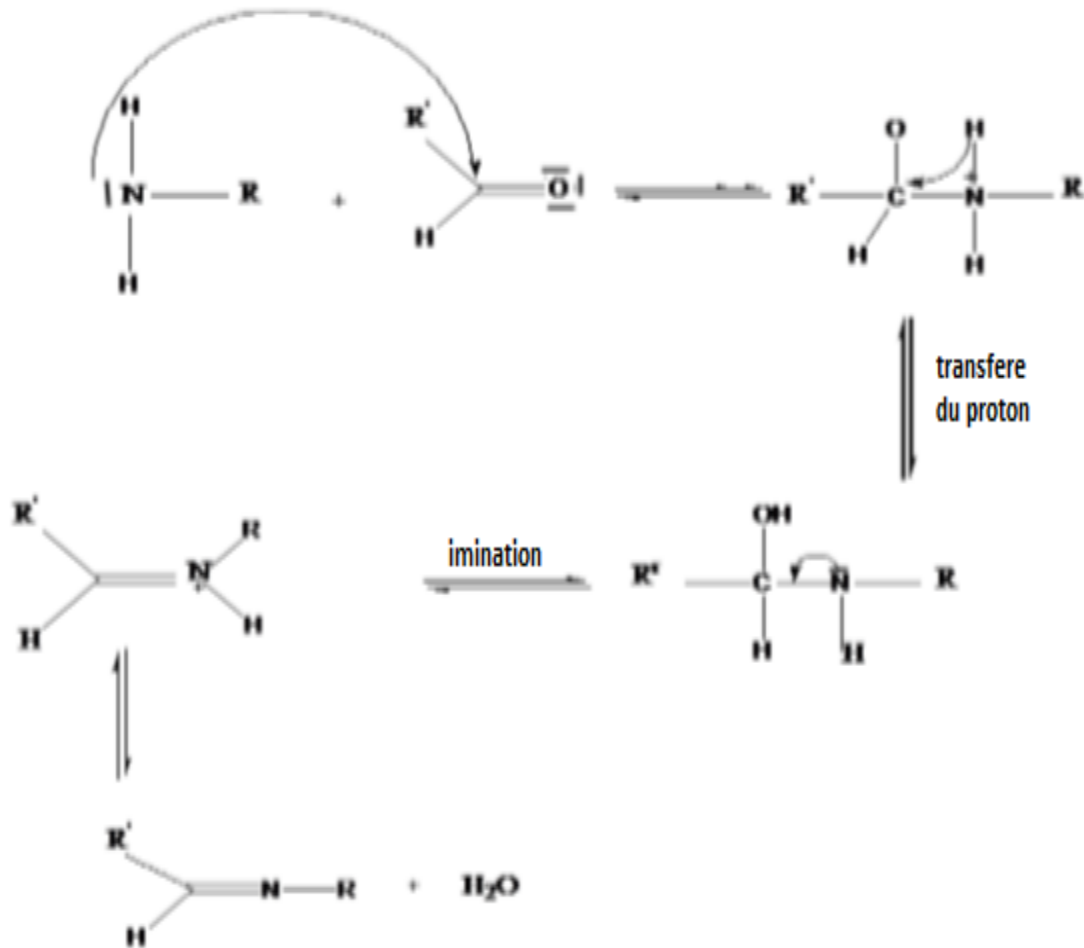


Figure III.5: Mécanisme de formation d'imine.

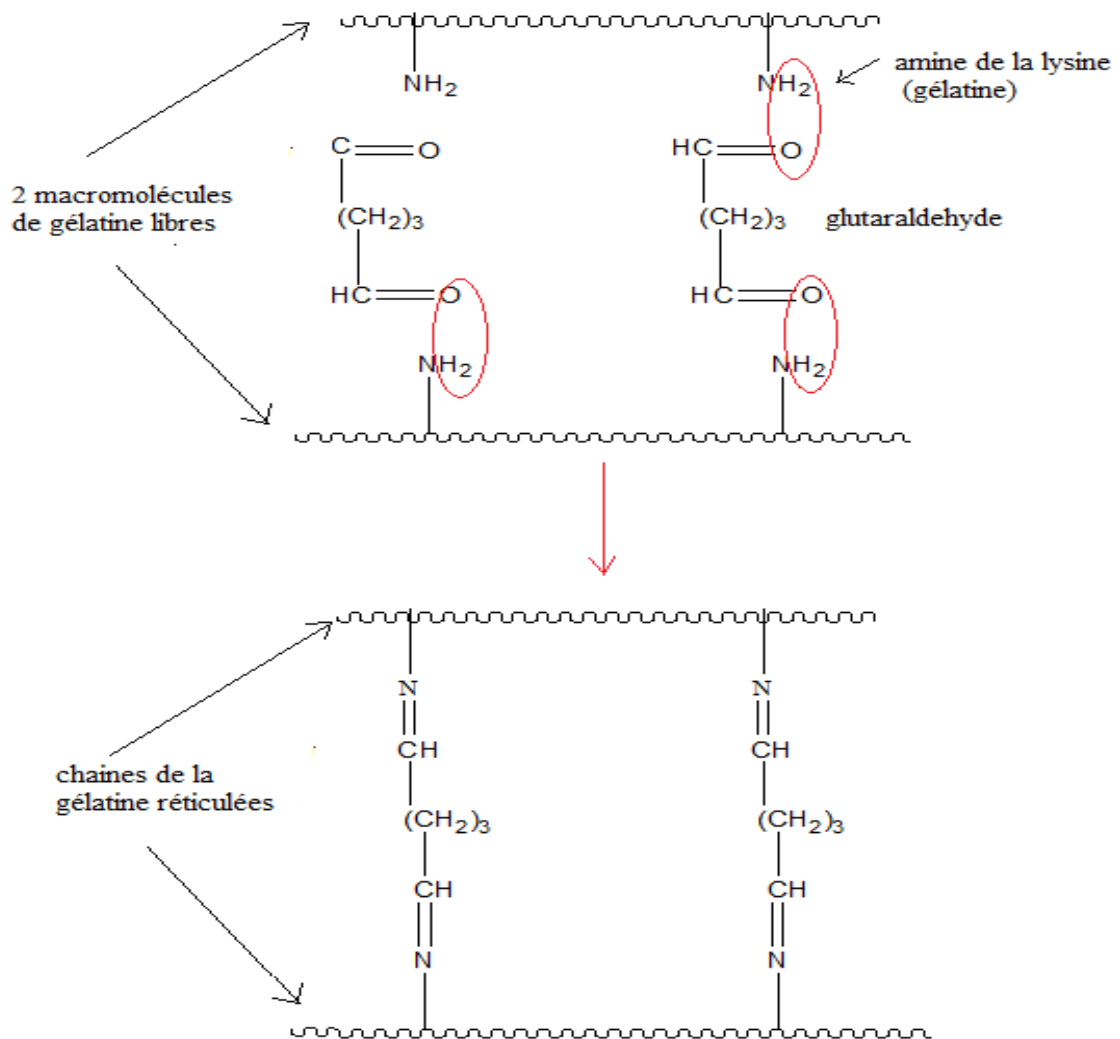


Figure III.6: Schéma de réticulation de la gélatine.

Le glutaraldehyde ($C_5H_8O_2$) est un dialdéhyde, cela permet la formation des ponts entre deux amines.

On procède à la gélification de la gélatine par abaissement de température jusqu'à une température de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Au cours de refroidissement, les microparticules commencent à se séparer progressivement vers une température voisines de $17\text{ }^{\circ}\text{C}$, elles sont complètement individualisée. En effectuant la réticulation dans le milieu basique $\text{pH} = 8,9$, la réticulation est plus favorable contrairement au milieu acide car l'amine est protonée.

Les microcapsules ont perdu la forme sphérique qu'elle possédaient en milieu acide, elle sont devenus de formes ovoïde avec une membrane flétries.

- **Rendement et taux d'encapsulation :**

La quantité de ZnO déterminée par extraction et analysée par UV-Vis représente la quantité réelle en principe actif encapsulé. Les valeurs du rendement et de la teneur sont classées dans le **tableau III.2**.

Tableau III.2: Rdt% et Teneur% de la microencapsulation.

Code	Rdt%	Teneur%
Microcapsules	96%	10%

- **Distribution de taille :**

Les résultats des distributions des microcapsules de la formulation 01 sont donnés dans le tableau suivant. Les résultats ont été ainsi tracés sous forme des courbes représentative de distribution en taille des microcapsules.

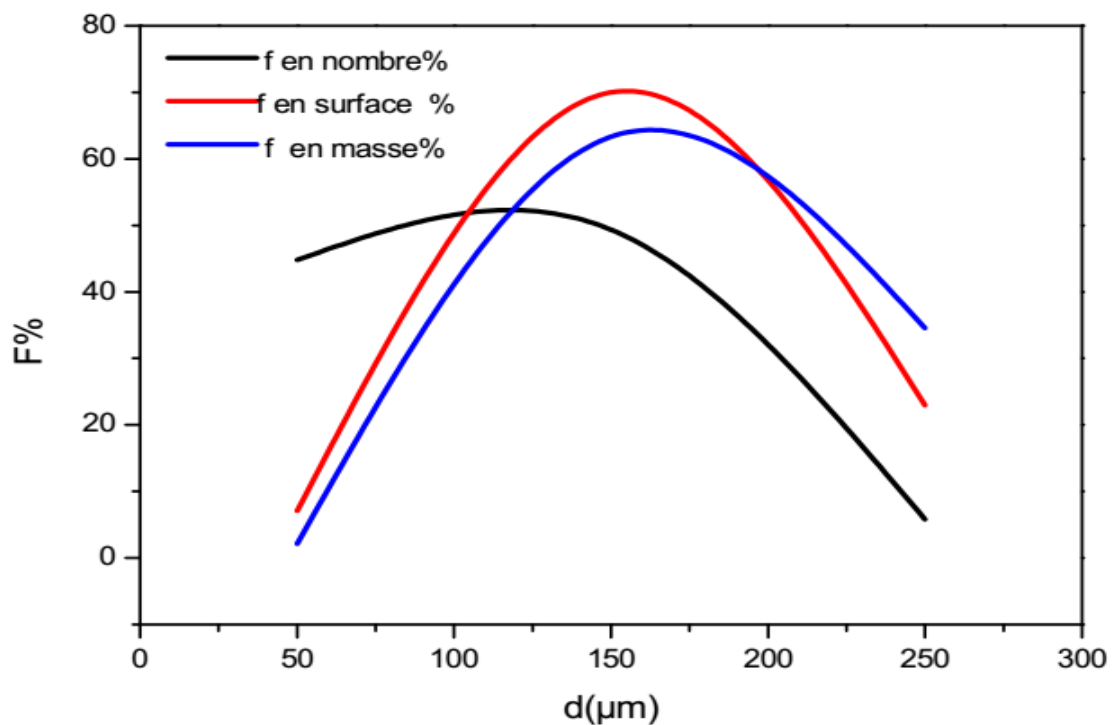


Figure III.7: Les courbes de distribution en taille des microcapsules ZnO.

En vue de ces courbes, on peut déduire que les systèmes obtenus sont polydisperses car elles sont éloignées. Dans le cas contraire, on doit avoir une superposition de ces

courbes. Ces résultats sont confirmés par la valeur de dispersion calculée et classée dans le **tableau III.3**.

A partir de ces résultats on peut aussi déterminer les diamètres moyens pour calculer la polydispersité de système de microcapsules.

Tableau III.3: Résultats Granulométriques des microcapsules

classe (µ m)	di (µ m)	effectif ni	ni*di	f en nombre %	ni*di ²	f en surface %	ni*di ³	f en masse %	ni*di ⁴
0-100	50	177	8850	44,81012658	442500	7,060231352	22125000	2,128171216	1106250000
100-200	150	195	29250	49,36708861	4387500	70,00398883	658125000	63,30407599	98718750000
200-300	250	23	5750	5,82278481	1437500	22,93577982	359375000	34,5677528	89843750000
Somme	450	395	43850	100	6267500	100	1039625000	100	189668750000

Tableau III.4: Diamètres moyen (µm)

	d ₁₀	d ₃₂	d ₄₃	Dispersion
Microcapsules	111,01	165,88	182,44	1,64

En vue des résultats granulométriques classés dans le tableau III.4 on peut déduire que la technique de la microencapsulation par coacervation complexe permet de produire des systèmes microparticulaires de faible diamètre moyen allant vers 111µm avec une polydispersité d'ordre de 1,64.

On note que le diamètre moyen est un paramètre déterminant par la vitesse d'agitation lors de l'émulsion dans cette technique, car dans la suite de ces étapes la membrane est formée et solidifiée, aucune influence de vitesse n'a été notée [38].

- **Spectroscopie Infrarouge :**

Le spectre FTIR caractéristique de formulation est présenté ci-dessous. Il a permis d'en déduire la présence effective de l'agent actif dans les microparticules. En effet, une comparaison a été réalisée entre les spectres des polymères, de principe actif et des microcapsules.

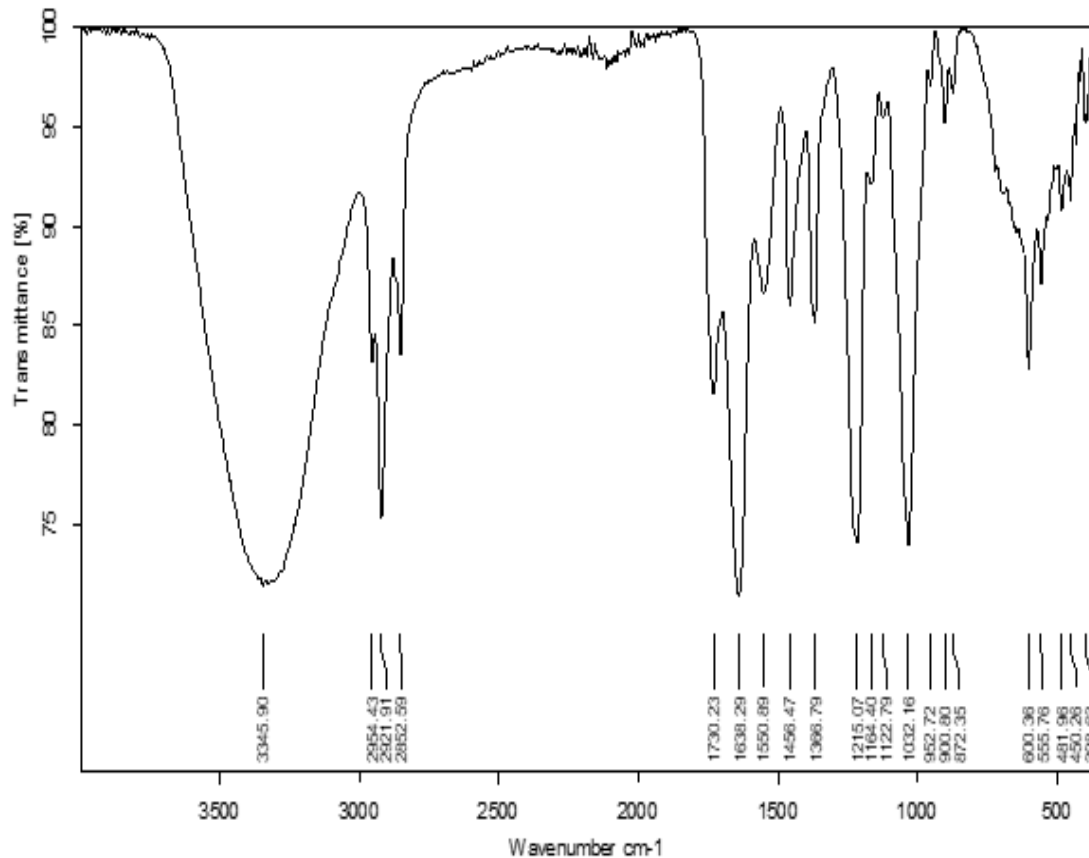


Figure III.8: Spectre IR de microcapsules.

Sur le spectre des microcapsules, on retrouve les bandes caractéristiques de la gélatine et celles de la gomme arabique :

- Pour la gélatine on trouve, la bande OH=3300 cm⁻¹ et la bande C=O =1625 cm⁻¹.
- Pour la gomme arabique, la bande OH =3300 cm⁻¹ et la bande C-OH =972 cm⁻¹.

Et, On détermine aussi la bande caractéristique de ZnO qui apparaît à 436 cm⁻¹

- **Observation par microscope optique :**

L'analyse par microscope optique montre la forme sphérique des microparticules préparées, il nous donne information sur la variété de la taille des particules, et il nous montre aussi l'absence des agrégats dans la formulation.

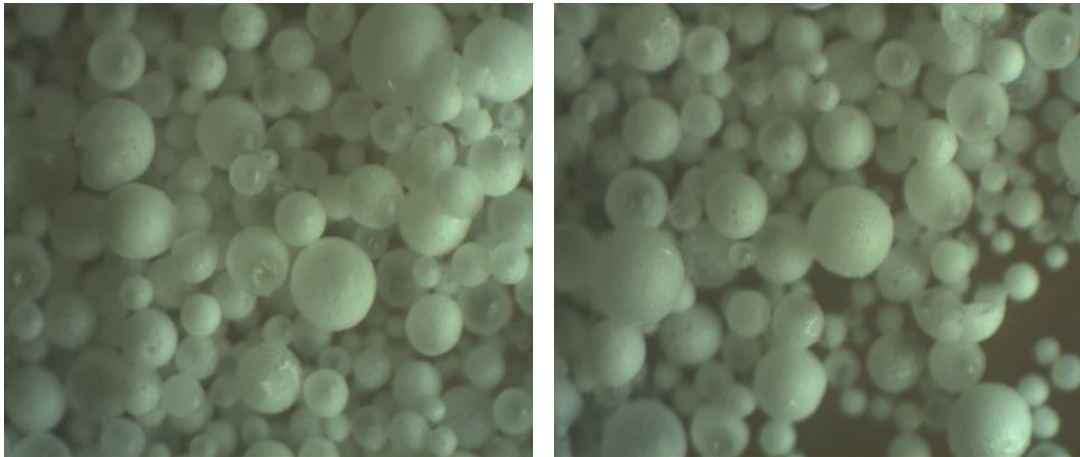


Figure III.9: Observation des microcapsules de ZnO par microscope optique.

V.2. Etude de la libération d'oxyde de Zinc :

Différentes formulations ont été préparées afin de pouvoir évaluer les taux libérés de ZnO dans le milieu d'étude choisi. Les cinétiques correspondantes aux différentes formes ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires de température (37°C), d'agitation (500 r.p.m), de volume initial dans le flacon (100 mL) et de volume des prises d'essais (1 ml), afin de pouvoir comparer les resultants.

Les résultats des cinétiques de libération de ZnO dans le pH=5,5 à partir des différentes formulations (**F₂**, **F₃**, **F₄**, **C1**, **C2**, **C3**) sont regroupés dans la **figure III.10** et la **figure III.11**.

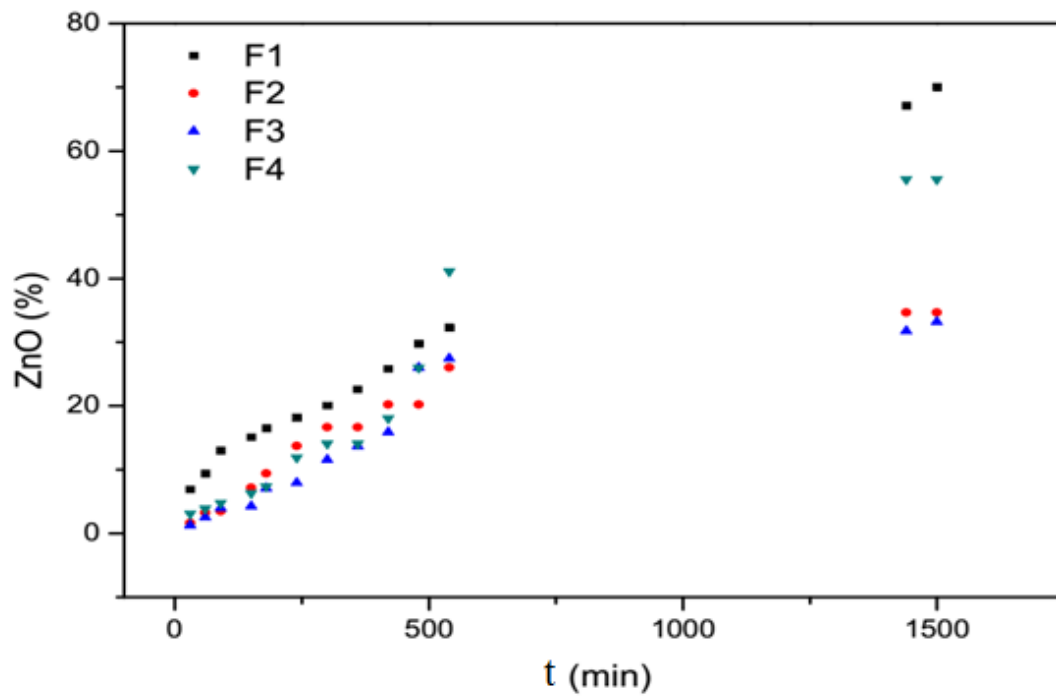


Figure III.10: ZnO% libéré en fonction du temps à partir des formulations F1-F4 dans les conditions (pH=5,5, T = 37°C, 500 r.p.m.).

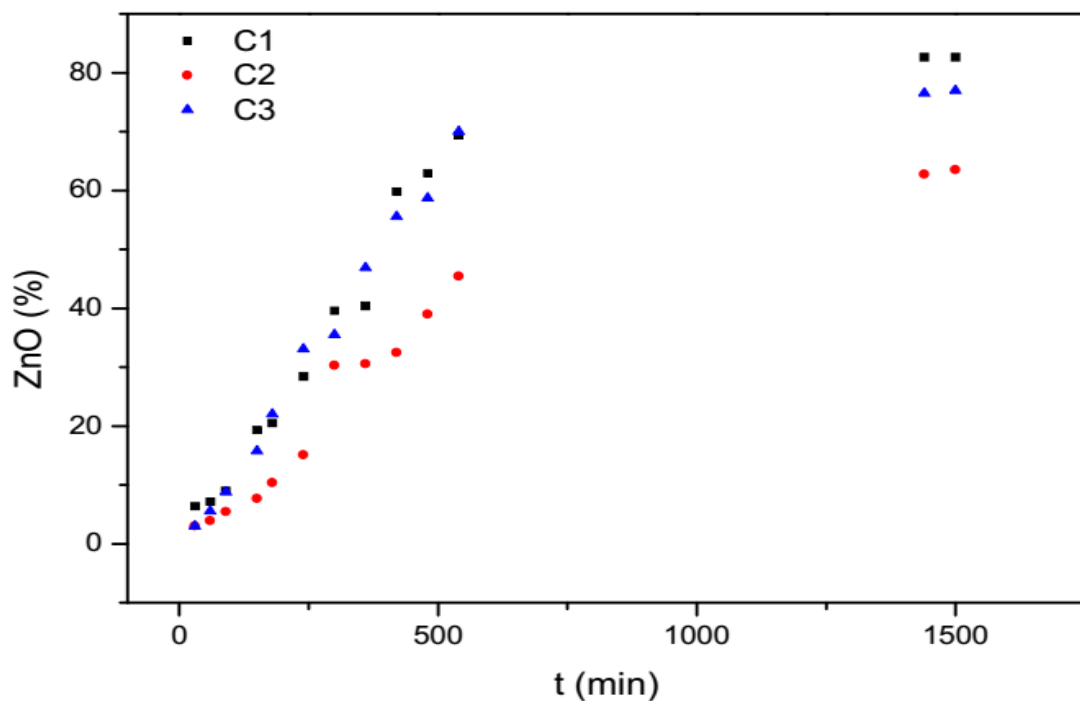


Figure III.11: ZnO% libéré en fonction du temps à partir des formulations (C1-C3) dans les conditions (pH=5,5, T = 37°C, 500 r.p.m.).

lorsque nous reportons le pourcentage de l'oxyde de Zinc libéré en fonction du temps, nous remarquons que les formes des profils de libération sont sensiblement identiques, en particulier sur les premières heures. Les cinétiques de libération de ZnO semblent au temps courts généralement confondues, mais allons plus loin, ils sont néanmoins différentes. En effet, les microcapsules possèdent des cinétiques de libération rapides.

La **Figure III.10**, illustre le profil de libération de ZnO à partir des formulations F1-F4 ou le ZnO est encapsulé, on remarque que le pourcentage ne dépasse pas les 60%. Cela est expliqué par la présence de la membrane gélatine –gomme arabique qui retarde la libération.

Sur la **Figure III.11**, nous présentons le pourcentage de ZnO libéré en fonction du temps à partir des formulations C1- C3. On note que le pourcentage atteint les 90% dû à la dispersion de la poudre de ZnO dans les excipients. La libération sera gérée par la viscosité de ces derniers.

Pour les systèmes ou le ZnO est encapsulé, On note que F1 libère plus de ZnO, justifié par la présence d'un seul obstacle (membrane). F2 et F4 donnent presque la même allure surtout aux premiers moments cela est en relation avec la densité identique des deux huiles utilisés comme excipients. F3 libère moins que les autres dû à la présence de la vaseline solide qui a une viscosité importante par rapport aux huiles.

Les mêmes remarques ont été prélevées pour les formulations ou le ZnO est dispersé. La vaseline solide comme excipient retarde la libération de ZnO par rapport à l'utilisation des huiles.

- **Modélisation des cinétiques par les lois classiques :**

On a essayé d'attribuer un ordre réactionnel classique à ces différentes cinétiques. On donne ci-dessous, à titre d'exemple, les courbes obtenues pour les ordres cinétiques classiques: $n = 0$, $n = 1$ et $n = 2$ pour les microcapsules F1 (pH=5,5), Les autres courbes sont classées en annexe.

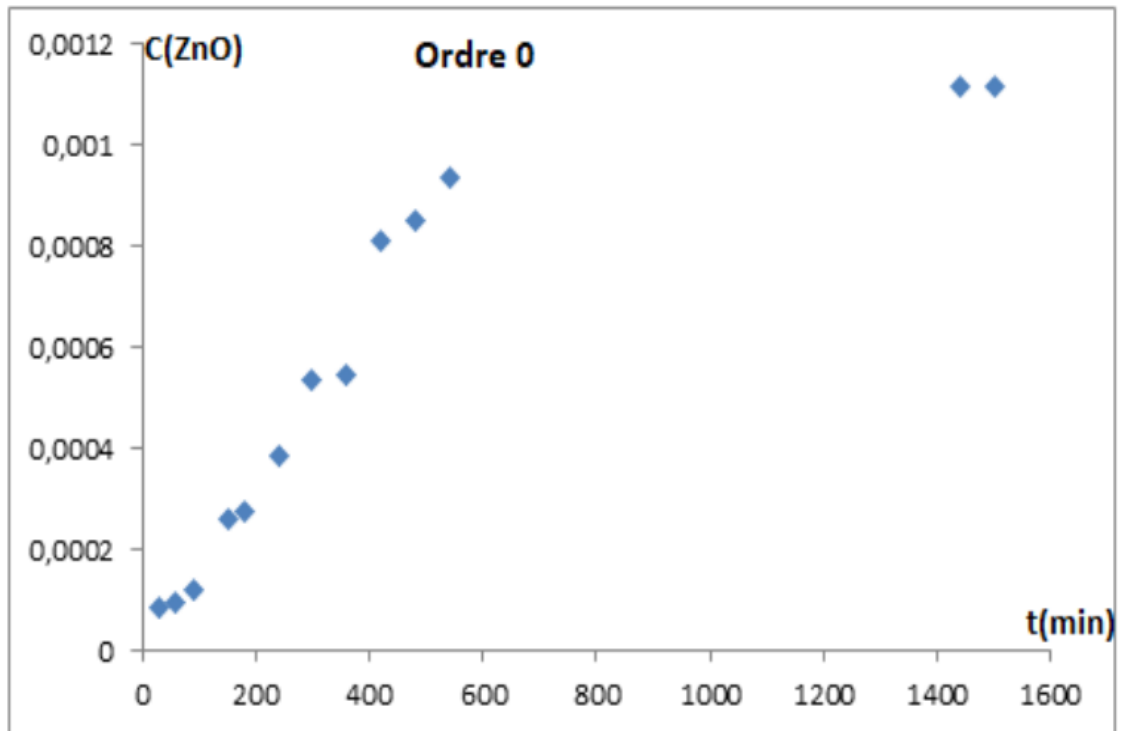


Figure III.12: Concentration d'oxyde de Zinc libéré en fonction du temps (F1).

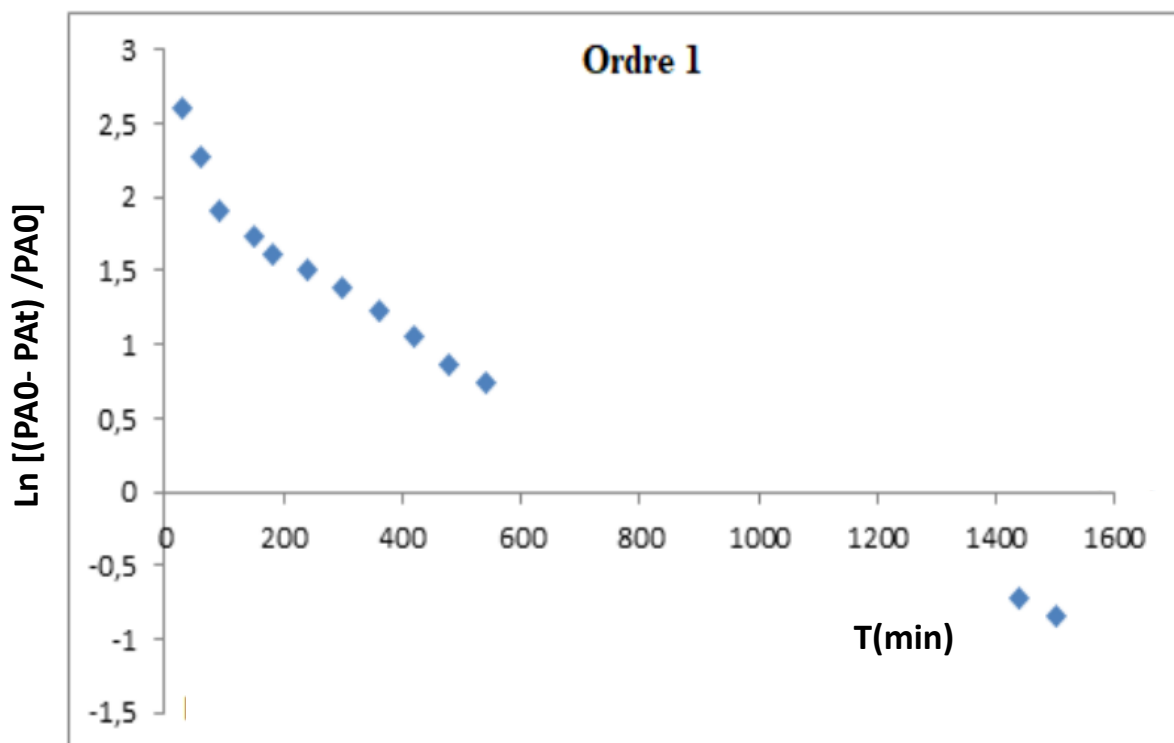


Figure III.13: $\ln [(PA_0 - PA_t) / PA_0]$ en fonction du temps (F1) ($T=37^\circ\text{C}$).

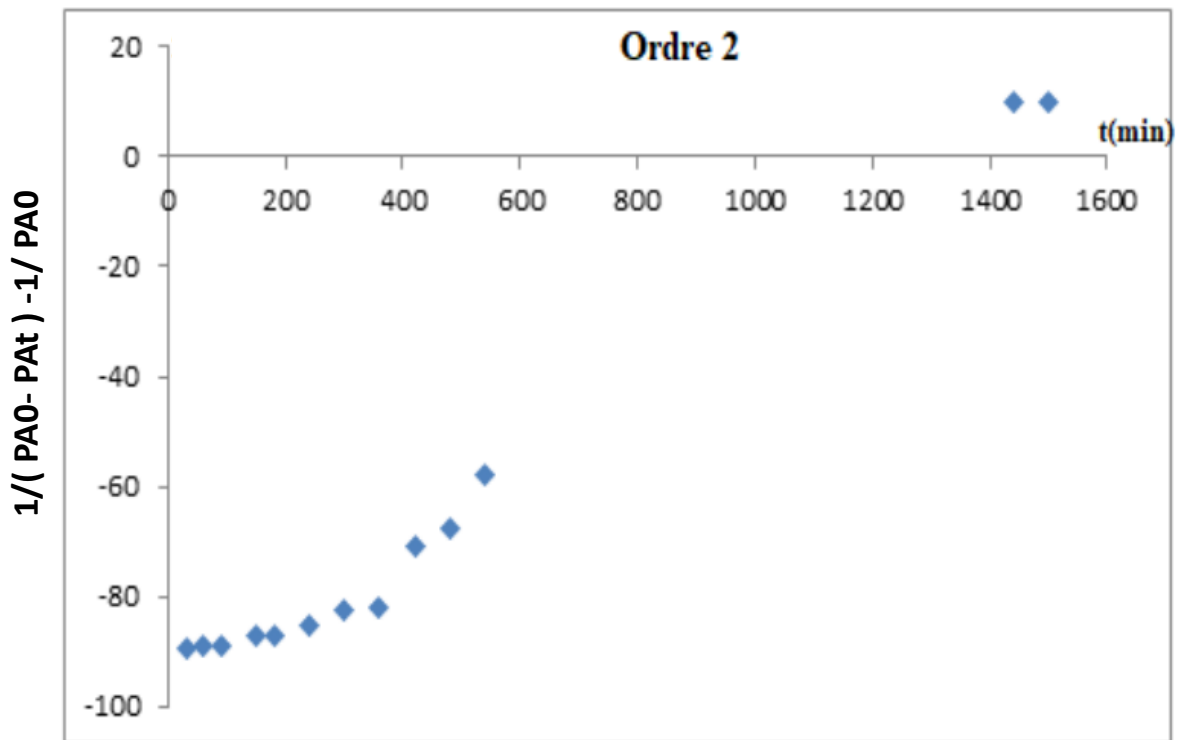


Figure III.14: $1/(PA_0 - PA_t) - 1/PA_0$ en fonction du temps (F1) .

La libération de l'oxyde de Zinc ne subit aucun ordre cinétique classique (0,1 ou 2) pour tous les cinétiques. Par contre, en traçant le pourcentage du principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps, on obtient une nette linéarité des points expérimentaux, essentiellement aux temps courts de la de libération, On donne ci-après, à titre d'exemple, la courbe obtenue pour les microcapsules . (Les autres sont classées en annexe).

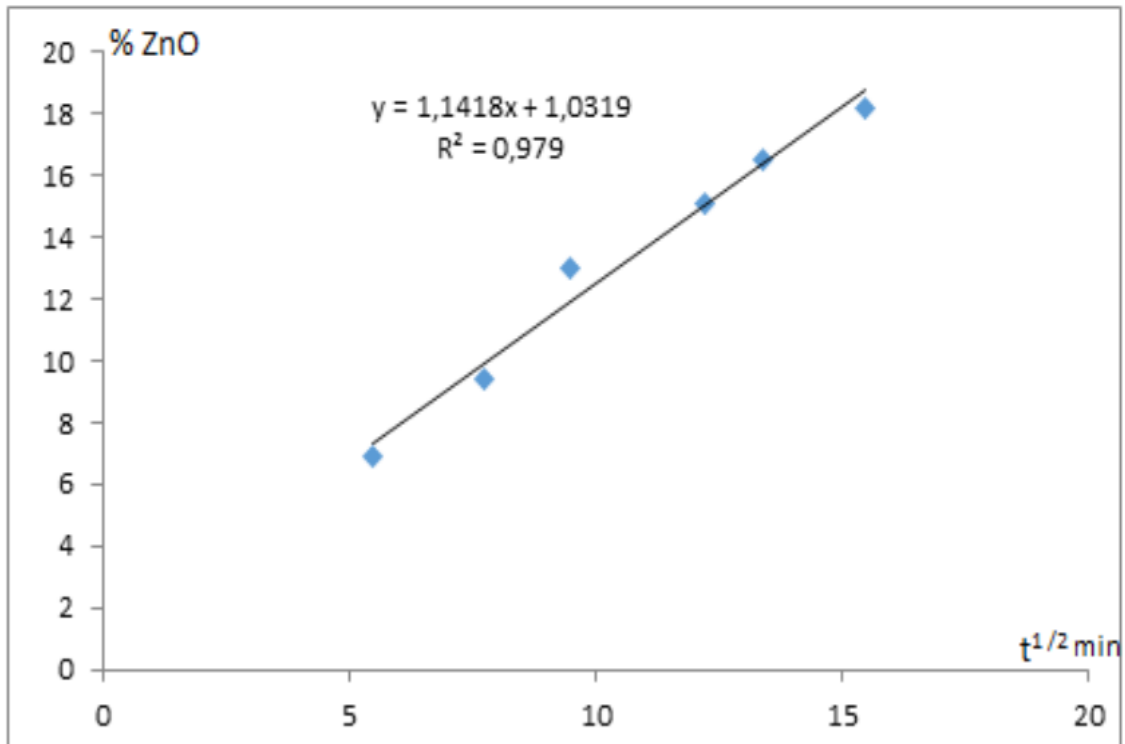


Figure III.15: % ZnO libéré en fonction de la racine du temps (F1).

Le suivi de la libération de ZnO dans le milieu d'étude pH=5,5 a confirmé la linéarisation des points expérimentaux de la quantité de matière transférée en fonction de la racine carrée du temps. Ce qui nous amène à dire que ces cinétiques admettent une étape limitante diffusionnelle, type Fickienne.

Les droites obtenues ne passent pas par l'origine, on remarque une légère courbure aux premiers temps d'immersion de la forme galénique. Cette courbure peut être expliquée par une mise en équilibre de la microparticule dans le milieu d'étude : contact de la microcapsule avec le liquide, pénétration du liquide à travers les pores, solubilisation du principe actif piégé à la surface et formation d'une pellicule d'eau à la surface de la forme galénique.

Le phénomène de diffusion a été confirmé et les constantes de diffusion au temps courts et au temps long peuvent être calculées utilisant les lois de Fick. Pour ces calculs, il est nécessaire de déterminer d'abord le m_{∞} . On donne à titre exemple, les calculs pour F1.

• Calcul de m_{∞} :

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

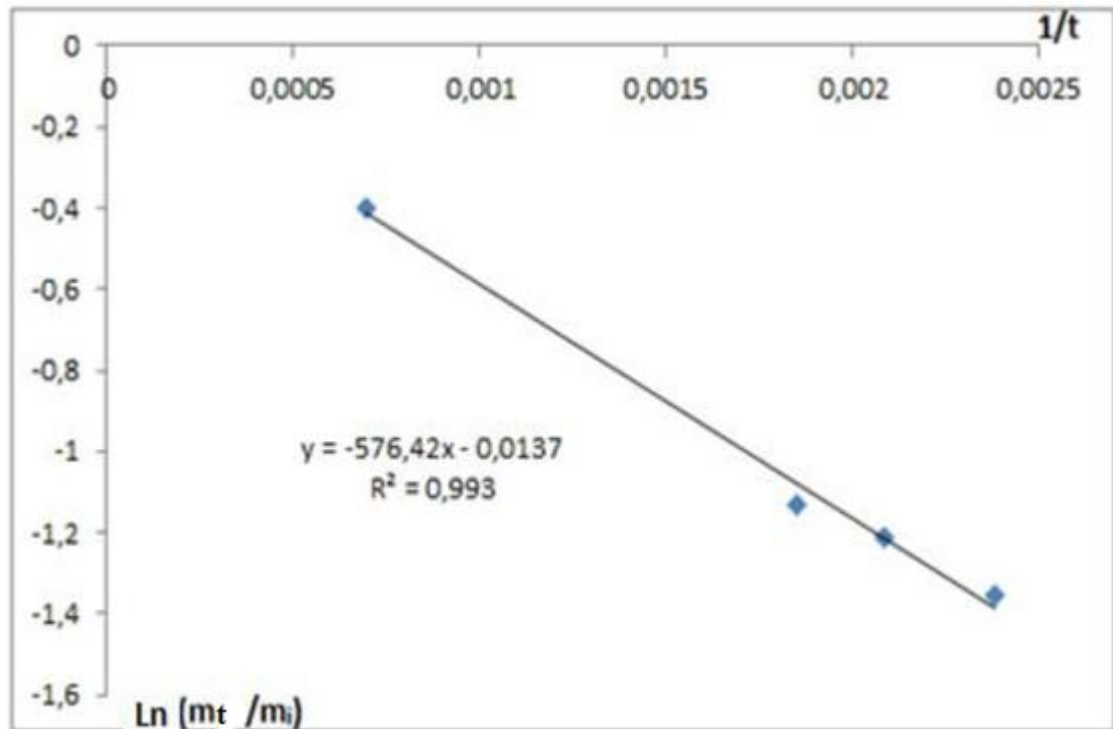


Figure III.16: $\ln (m_t/m_i)$ en fonction de $1/t$ de ZnO libéré par la F1.

On donne à titre exemple la détermination de m_{∞} pour la formulation F1 dans le pH = 5,5 (Figure III.16).

$m_i (\text{ZnO}) = 0,11 \text{ g}$

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

$1/t \longrightarrow 0 ; \ln (m_{\infty}/m_i) = -x$ (x : l'ordonnée à l'origine)

$\longrightarrow m_{\infty}/m_i = \exp (-x)$

$\longrightarrow m_{\infty} = 0,098$

Principe actif : $x = -0,0137$

$m_i = 0,11$

Dans le tableau suivant, on classe les m_{∞} calculées pour toutes les formulations :

Tableau III.5: les m_{∞} calculées pour toutes les formulations

Formulation	m_{∞}
F2	0,0442
F3	0,2346
F4	0,0928
C1	0,09175
C2	0,08408
C3	0,889

- **Calcul des diffusivités :**

Aux temps courts de la réaction : La diffusivité est obtenue aux temps courts par l'équation :

$$D = \frac{\pi}{36} R^2 (\operatorname{tg} \alpha)^2$$

Où : $\operatorname{tg} \alpha$: représente la pente de la droite de $[m_t/m_{\infty}] = f(\sqrt{t})$

On trace (m_t/m_i) en fonction de la racine t . On donne la courbe (F1) ci-dessus, les courbes des autres formulations sont classées en annexe.

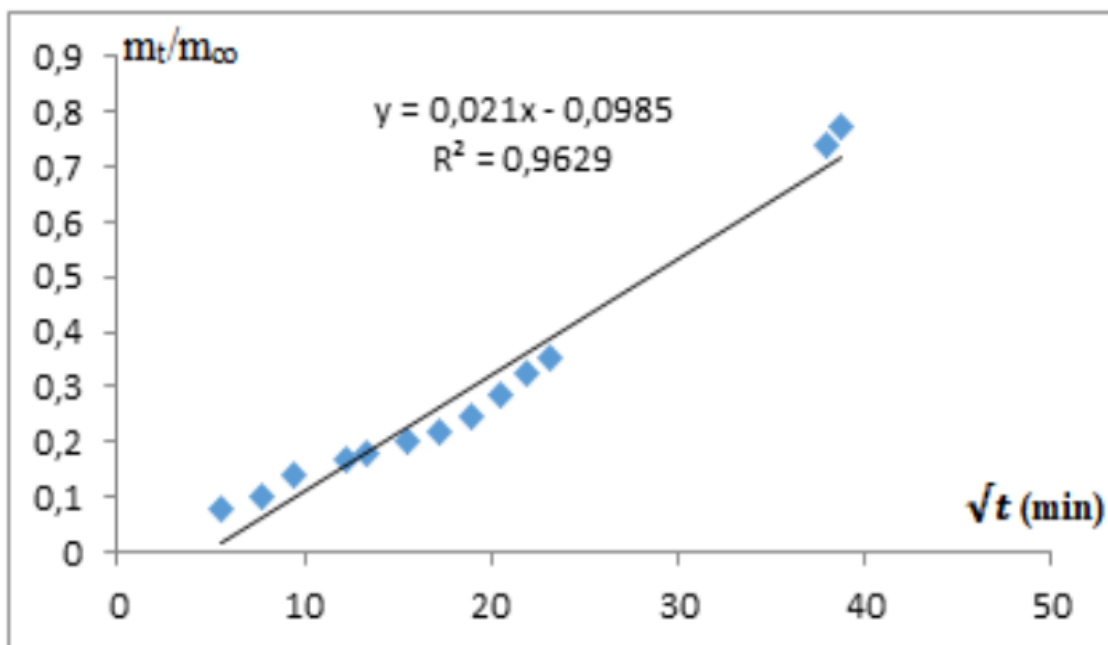


Figure III.17: m_t/m_{∞} en fonction de la racine du temps pour F1, $T^{\circ} = 37^{\circ}\text{C}$.

D'après le graphe représenté , on obtient :

$$D = \frac{\pi}{36} R^2 (0,021)^2$$

Aux temps longs de la réaction : Le coefficient de diffusion, aux temps longs, est calculé par l'équation :

$$D = -p \left(\frac{R}{\pi} \right)^2$$

Où p est la pente de la droite $\text{Ln} [1-(m_t/m_\infty)] = f(t)$.

On donne la courbe de la formulation (F1) ci-dessus, les courbes des autres formulations sont classées en annexe.

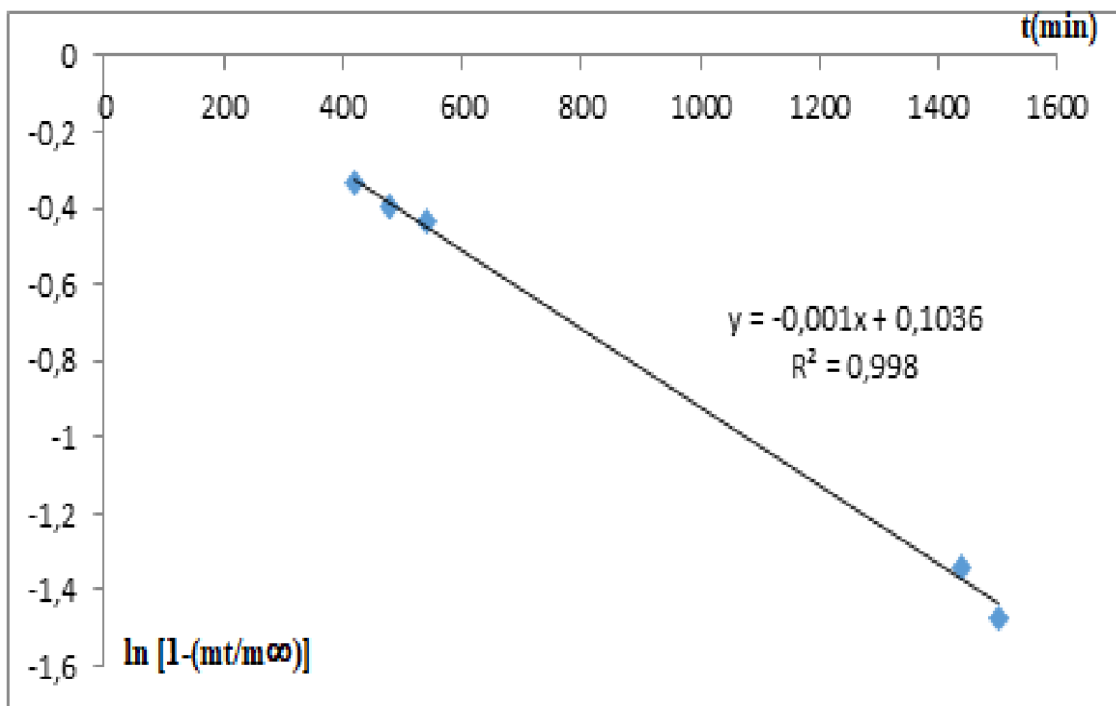


Figure III.18: $\ln [1-(m_t/m_\infty)]$ en fonction du temps des microcapsules F1.

Ces diffusivités sont calculées à partir de la pente p de la droite obtenue.

R : le diamètre moyen en nombre des microcapsules.

$$D = -(-0,001) R^2 / \pi^2$$

Les valeurs des coefficients de diffusion au temps courts et au temps longs des 6 formulations, sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau III.6: Valeurs des diffusivités pour les microsphères étudiées.

Code	Dt,c	Dt,l
F1	$3,84552.10^{-09}$	$1,01112.10^{-08}$
F2	$1,85367.10^{-07}$	$1,22952.10^{-06}$
F3	$1,64623.10^{-07}$	$7,28008.10^{-08}$
F4	$1,55289.10^{-08}$	$4,04449.10^{-08}$
C1	$9,55372.10^{-09}$	$2,42669.10^{-08}$
C2	$5,84946.10^{-09}$	$1,21335.10^{-08}$
C3	$8,5429.10^{-09}$	$3,64004.10^{-07}$

Les coefficient du diffusion sont d'ordre de 10^{-7} et 10^{-9} . On note que ces systèmes microparticulaire permetted'avoir une diffusion lente .

- **Modélisation des cinétiques selon l'équation d'Higuchi :**

Dans cette partie, on a essayé de modéliser les cinétiques de relargage du l'oxyde de Zinc réalisées dans le milieu reconstitué dermathologique selon l'équation d'Higuchi. Les résultats trouvés sont regroupés dans le **tableau III.7** suivant:

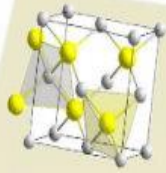
Tableau III.7: Modélisation des cinétiques selon l'équation d'Higuchi.

Code	Equation $Q_t = k_H t^{1/2} + c$	k_H	R^2
F1	$1,14 t_{1/2} + 1,03$	1,14	0,97
F2	$1,17 t_{1/2} - 6,05$	1,17	0,92
F3	$0,65 t_{1/2} - 2,5$	0,65	0,92
F4	$0,79 t_{1/2} - 2,18$	0,79	0,86
C1	$2,29 t_{1/2} - 9,29$	2,29	0,92
C2	$1,15 t_{1/2} - 4,68$	1,15	0,90
C3	$2,91 t_{1/2} - 16,38$	2,91	0,92

Les résultats donnés par les équations d'Higuchi, montrent que la valeur de la constante de libération d'Higuchi (k_H) de l'ordre de 0,65- 2,91 $\text{mn}^{1/2}$ pour toutes les formulations préparées.

Nous avons constaté que la constante « c » est positive pour les cinétiques de libération dû à l'éclatement de la membrane polymérique de quelques microcapsules au temps initial ce qui permet de accélérer la libération de ZnO aux premiers moments de la réaction, autrement dit au premier contact de la microcapsule avec le solvant, les microcapsules libèrent rapidement des quantités importantes dans le milieu d'étude : pour les valeurs de C négatives, on peut dire que la libération se fait par passage du liquide dans les microcapsules, puis une solubilité suivie par une diffusion de ZnO. Par la membrane ce qui permet de ralentir la libération aux temps initiaux, ce phénomène est appelé le « burst-effect » .

En général, on déduit que les cinétiques de libération de l'oxyde de Zinc à partir des microparticules préparées sont limitées par la diffusion Fickienne. Ce résultat a été confirmé par les lois d'Higuchi.



CONCLUSION GENERALE



Etude cinétique de la libération d'Oxyde du Zinc synthétisé
à partir de microparticules préparées et caractérisées

Conclusion Générale

Dans de ce travail, des microcapsules chargées d'Oxyde du Zinc (ZnO) synthétisé et caractérisé ont été préparées utilisant le couple « gélatine-gomme d'acacia » comme matrice d'enrobage pour évaluer la libération de ZnO encapsulé et le ZnO dispersé.

En premier lieu, nous avons synthétisé le ZnO par le procédé Sol- Gel utilisant l'acétate du Zinc comme précurseur. Le produit obtenu est caractérisé par FTIR et DRX. Ensuite, on a préparé des microcapsules chargées de ZnO par coacervation complexe, les microparticules obtenues ont été caractérisées par IR et microscopie optique. Le rendement, le taux d'encapsulation et la distribution des tailles ont été ainsi déterminés.

Ces systèmes contiennent un taux d'encapsulation en principe actif important. L'intérêt de ces microparticules se trouve dans leur capacité réservoir (teneur en matière active).

Différentes formulation ont été préparées contenant les microcapsules chargées de ZnO (F1-F4), et d'autre contenant la poudre de ZnO dispersée (C1-C3) dans différents excipients.

L'étude de la libération de ZnO à partir de ces formulations est ensuite réalisée dans un milieu dermatologique reconstitué pH=5,5 et T=37°C.

La libération a été suivie par spectrophotométrie UV-VIS.

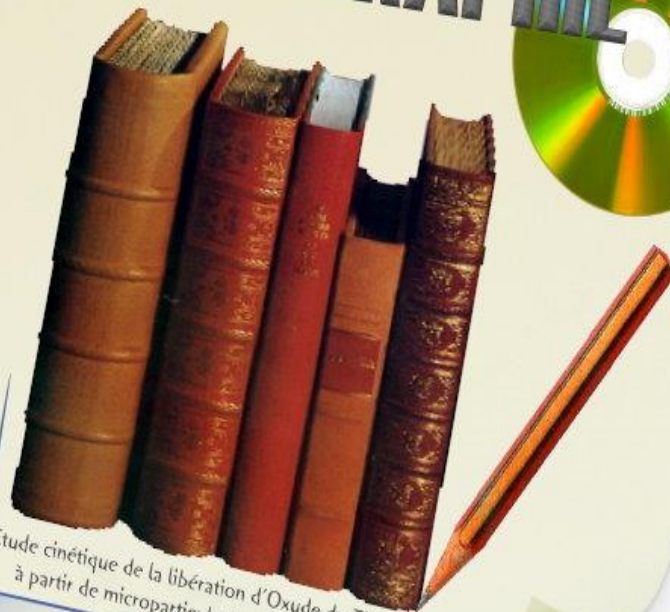
Toutes nos cinétiques de ZnO ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires de température, de volume et de vitesse d'agitation.

Les courbes de libération montrent une libération contrôlée de toutes les formulations avec des pourcentages différentes.

Les résultats montrent que la libération ne peut être décrite par aucune lois cinétiques classique 0,1 et 2, elle répond à un phénomène de transfert de matière limité par un processus diffusionnel décrit par les lois de Fick, ainsi confirmé par l'équation d'Higuchi.

La solubilisation et le passage du principe actif vers le liquide physiologique a montré une libération contrôlée par la diffusion. Les diffusivités ont été calculées par l'application des lois de Fick.

BIBLIOGRAPHIE



Etude cinétique de la libération d'Oxyde du Zinc synthétisé
à partir de microparticules préparées et caractérisées

- [1] A. Gennaro, Mack Publishing Company, **1990**,18.
- [2] A. V. Salsac, *Journal of Pharmaceutical Sciences* , **2017**, 1-3.
- [3] X. Jun-xia,Y. Hai-yan,Y. Jian, *Journal of Food Chemistry*, **2010**, 125(2011), 1267-1272.
- [4] C. Klinghion, *Chem. Phys. Chem*, **2007**, 8,782-803.
- [5] P. Chaudhary, P. Singh, .P, Singh, V. Kumar, *Journal of optic*, **2014**, 158, 370-381.
- [6] R. Reeber, *Journal of Applied Physics*, **1971**, 41(13), 5063-5066.
- [7] N. Zebbar, M. S. Aida, A. Hafdallah, W. Daranf, H. Lekiket, M. Kechouane, *Mater. Sci. Forum*, **2009**, 609, 133–137.
- [8] S. J. aid, S. Qazi, R. R. Adrian, J. K. Cockcroft, M. Vickers, *J. Colloid Interface Sci*, **2009**, 338, 105–110.
- [9] A. Mortezaali, R. Moradi, *A Phys*, **2014**, 206, 30–34.
- [10] J. K. Behera, « Synthesis and Characterization of ZnO nano-particles », National institute of technology Rourkela-769008, ORISSA, INDIA.India , **2010**, 1.
- [11] R. K. Agnieszka, J. Toefil, *Application Materials*, **2014**, 7(4), 2833-2881.
- [12] R. Ghomri, « Étude des propriétés d'Oxyde du Zinc non dopé et dopé » , Univ. Badji Mokhtar Annaba, **2017**, 23-19.
- [13] C .J. Brinker, G.W. Scherer, *the physics and chemistry of sol-gel processing*”,**1990** ,ED Elsevier, university programs in sol-gel science. ISBN- 13: 978-0- 12- 1 34970-7 ISBN- 10: 0-12-1 34970-5 .
- [14] A. Poshadri, K. Aparna, *Journal of Res*, **2010**, 38(1), 86-102.
- [15] A. Dubey, R .P. Bhardwaj, N. J. Varghese, L. Macreadien, G. Jan, *Journal of Alzheimer's Disease* , **2009**, 18(1), 31-33.
- [16] J. Richard, J. P. Benoit, *Journal of Microencapsulation* , **2000**, 22(10), 1-18.
- [17] R. Chandra, R. Rustgi, *Progress in polymer science*,**1998**, 23(7), 1273–1335.
- [18] L. S. Nair, C. T. Laurencin, *Biodégradable polymers as biomaterials Progress in polymer Science*, **2007**, 32(8-9), 762-98.
- [19] A. Keller, L. Riffieux, E. Wintermantel , *Journal of Science and Technology*, **2003**, 63, 1307-1316.
- [20] H. E. Peiyuan, « Conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation », thèse de doctorat, Université de Technologie de Compiègne, 19 Octobre **2009**. 12-14.
- [21] G. Julie, « Emulsions doubles cristallisables : stabilité, encapsulation et relargage»,thèse de doctorat, Université de Paris VI, 10 Novembre **2006**, 16-17.
- [22] G. Stéphane, « Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium Application : élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile », thèse de doctorat, Université des Sciences et Technologies de Lille, 20 décembre **2002**, 29-37.
- [23] F. Theron, « Conception et mise en oeuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale », thèse de doctorat de l'Université de Toulouse, 10 décembre **2009**, 19-30.
- [24] P. Legrand, J. P. Benoit, S. Briançon, E. Fattal, H. Fessi, C. Passirani, « Sphéroïdes et formes vectorisées, Pharmacie Galénique : Formulation et Technologie pharmaceutique » , Ed Maloine, **2009**, 6-7.

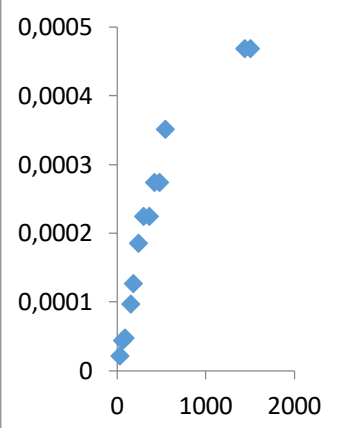
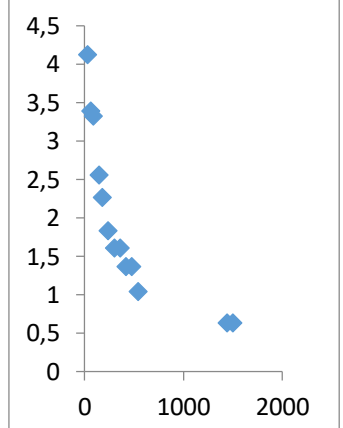
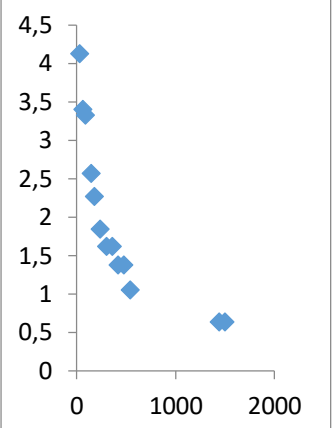
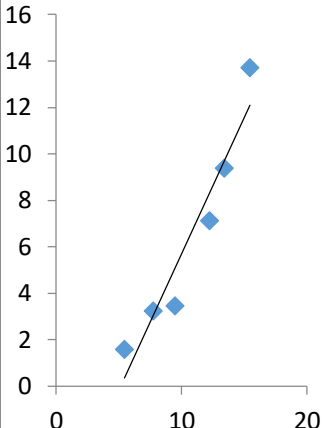
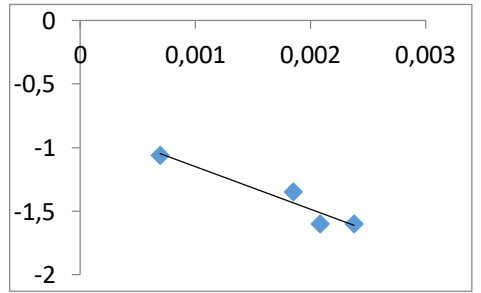
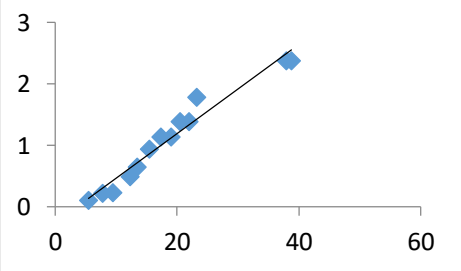
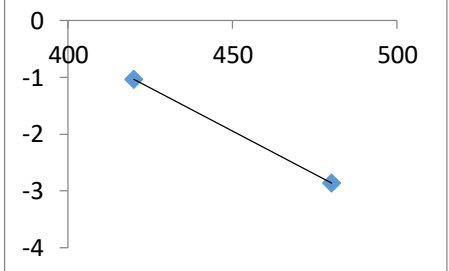
- [25] P. Saha, P. Swarup Das, World Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, **2017**, 6, 2070-2084.
- [26] A. Ronald, J. Siegel, M. Rathbone, Journal of Pharmacy etTechnology. **2012**, 25, 19-43.
- [27] I. Abdelmalek, A. Mesli, M. Boudouaia, N. Chafi, G. Simonneaux, Mediterranean Journal of chemistry, **2011**, 2, 88.
- [28] I. Abdelmalek, A. Mesli, M. Bendahman, N. Chafi, G. Simonneaux, Journal Mater.Environ.Sci, **2014**, 5(1), 49-56.
- [29] J. GUERY, « Emulsions doubles cristallisables : stabilité, encapsulation et relargage » Université du Paris VI, **2006**, 38.
- [30] R. Tiwari, World Journal of Pharmaceutical Research, **2016**, 5(2), 1704-1720.
- [31] I. Abdelmalek, I. Svahn, S. Mesli, G. Simonneaux, A. Mesli, Journal Mater.Environ.Sci, **2014**, 5(6), 1799-1807.
- [32] L. Xiaoling, R. J. Bhaskara, Design of Controlled Release Drug Delivery Systems, **2006**, McGRAW-HILL, New York.
- [33] M. Mouffok, A. Mesli, I. Abdelmalek, E. Gontier, Journal. Serb.Chem. Soc, **2016**, 81(0), 1-19.
- [34] I. Boukhouya, H. Bakouri, I. Abdelmalek, M. I. Amrane, K. Guemra, Journal of Chemistry international, **2018**, 4(2), 120-129.
- [35] J. Cranck, «The Mathematics of Diffusion», Clarendon, Oxford, 2nd. Chap.6, **1975**, 85-92.
- [36] B. Debjit, G. Harish, B. Pragati Kumar, I, S. Duraivel, K. P, ISSN, **2012**, 1 (10), 2277- 7695.
- [37] H. Benhabal, M. Caib, T. Solmon, J. Greens, A. Leonard, S. D. Lainbert, M. Crine, Matériaux science in semiconducteur processing , **2012**, 15(3), 264-269.
- [38] I. Abdelmalek, A. Mesli, I. Svahn, G. Simonneaux, J Biointerface Research in Applied Chemistry, **2017**, 7(1), 1939-1944.
- [39] S. D. Yea, E. Kirana, J Supercrit Fluid, **2005**, 34, 287-308.
- [40] United States Pharmacopeia (USP 27), The National Formulary (NF 22), **2004**.
- [41] M. Förster, M.A. Bolzinger, H. Fessi, S. Briançon, Eur J Dermatol, **2009**, 19 (4), 309-23.
- [42] V. P. Dinesha, P. Bijia, The Royal Society of Chemistry, **2014**, 103, 58902-59685.
- [43] R. Bekkaria, L. laânaba, D. Boyerb, R. Mahioub, B. Jaberc, Materials Science in Semiconductor Processing, **2017**, 71, 181-187

ANNEXE

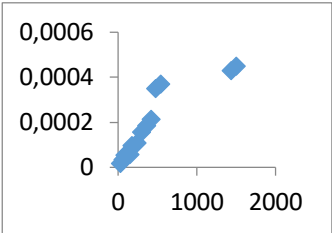
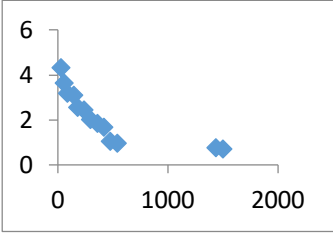
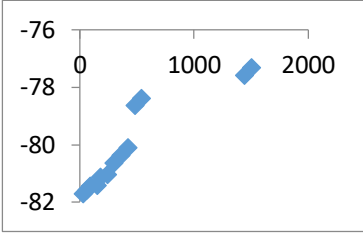
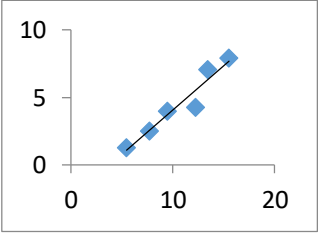
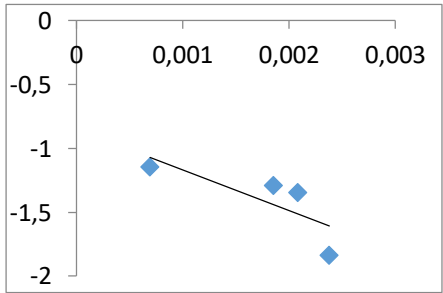
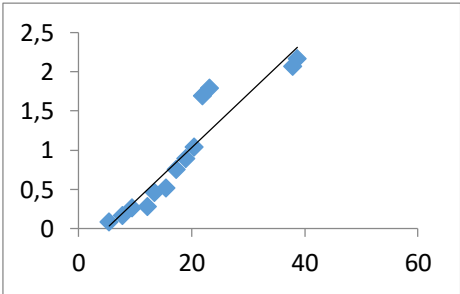
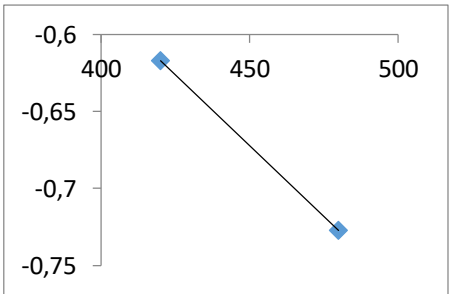


Etude cinétique de la libération d'Oxyde de Zinc synthétisé
à partir de microparticules préparées et caractérisées

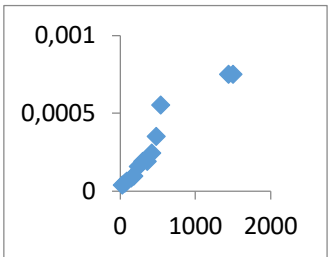
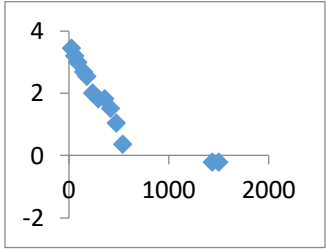
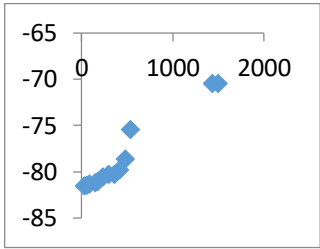
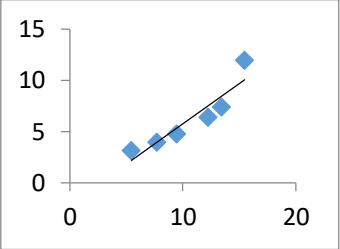
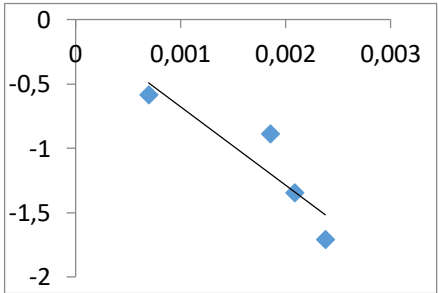
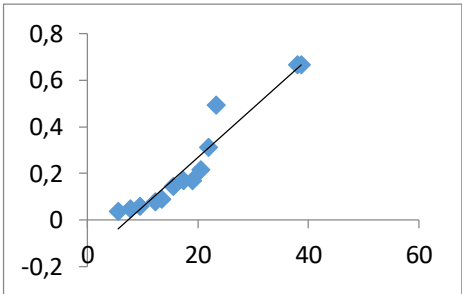
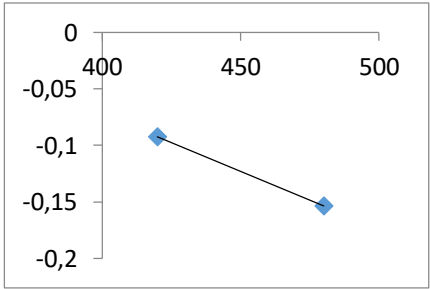
F2

Ordre 0	Ordre 1	Ordre2	Equation d'higuchi
			
$\ln (mt/mi) = f(1/t)$	$mt/minfini = f(\text{racine } t)$	$\text{Ln} [1-(mt/m\infty)] = f(t)$	
			

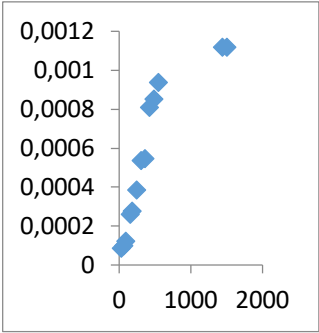
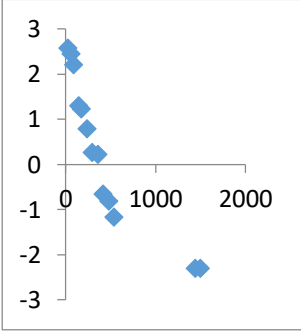
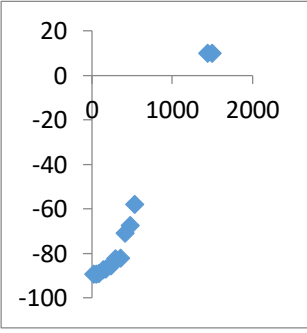
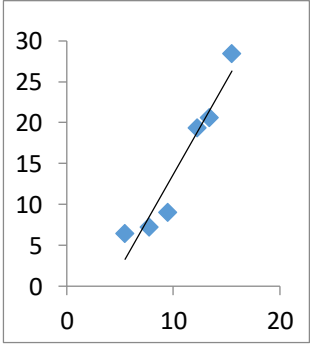
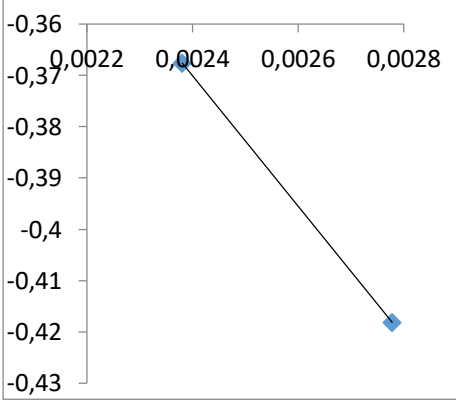
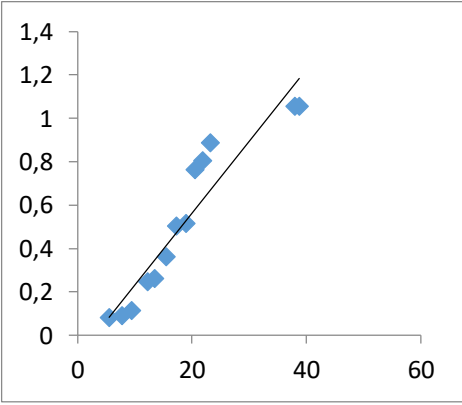
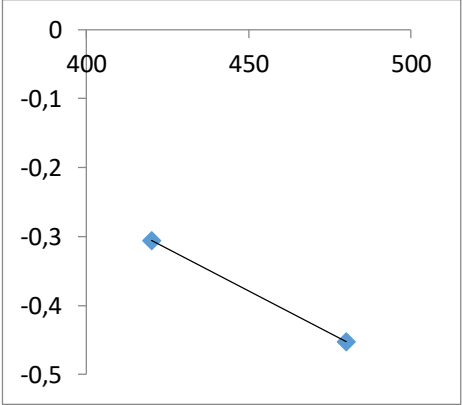
F3

Ordre 0	Ordre 1	Ordre2	Equation d'higuchi
			
$\ln (mt/mi) = f(1/t)$	$mt/minfini = f(\text{racine } t)$	$\text{Ln} [1-(mt/m\infty)] = f(t)$	
			

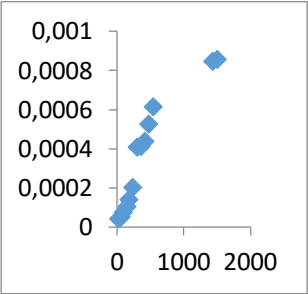
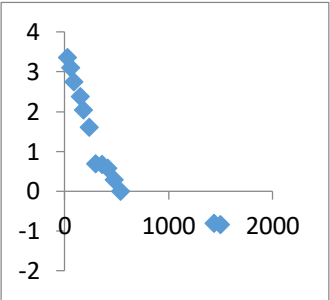
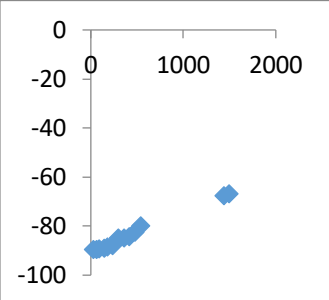
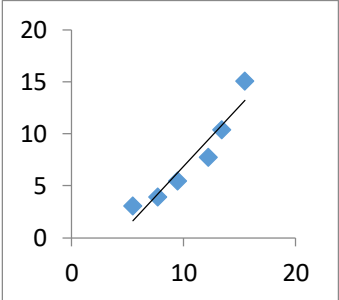
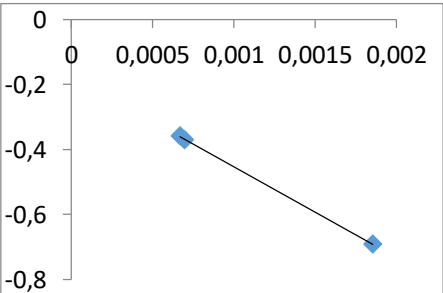
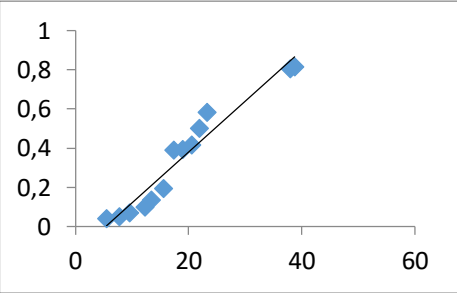
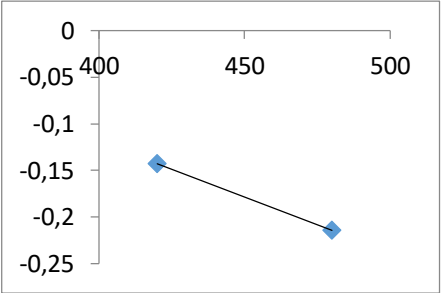
F4

Ordre 0	Ordre 1	Ordre2	Equation d'higuchi
			
$\ln (mt/mi)=f(1/t)$	$mt/minfinit=f(\text{racine } t)$	$\ln [1-(mt/m\infty)] = f(t)$	
			

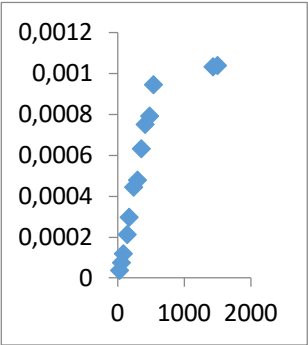
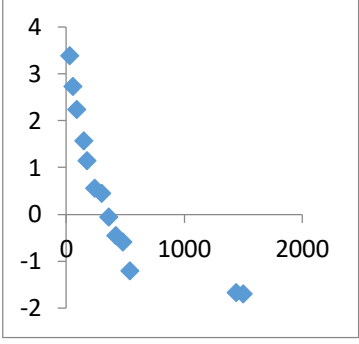
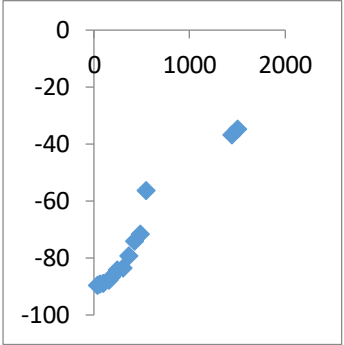
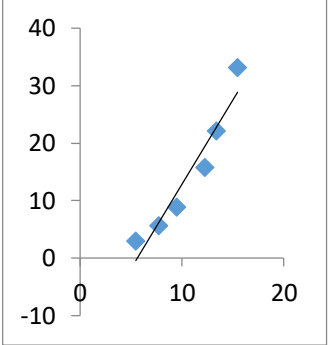
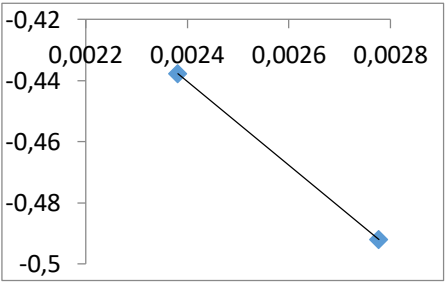
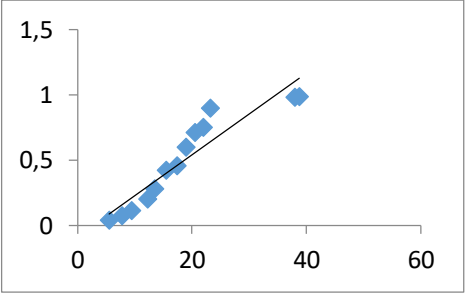
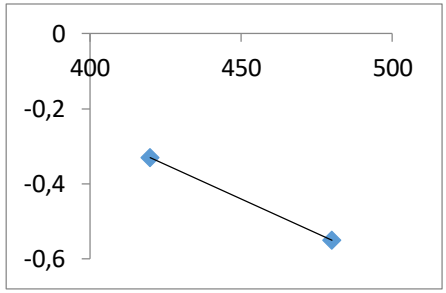
C1

Ordre 0	Ordre 1	Ordre2	Equation d'iguchi
			
$\ln (mt/mi) = f(1/t)$	$mt/minfini = f(\text{racine } t)$	$\ln [1-(mt/m\infty)] = f(t)$	
			

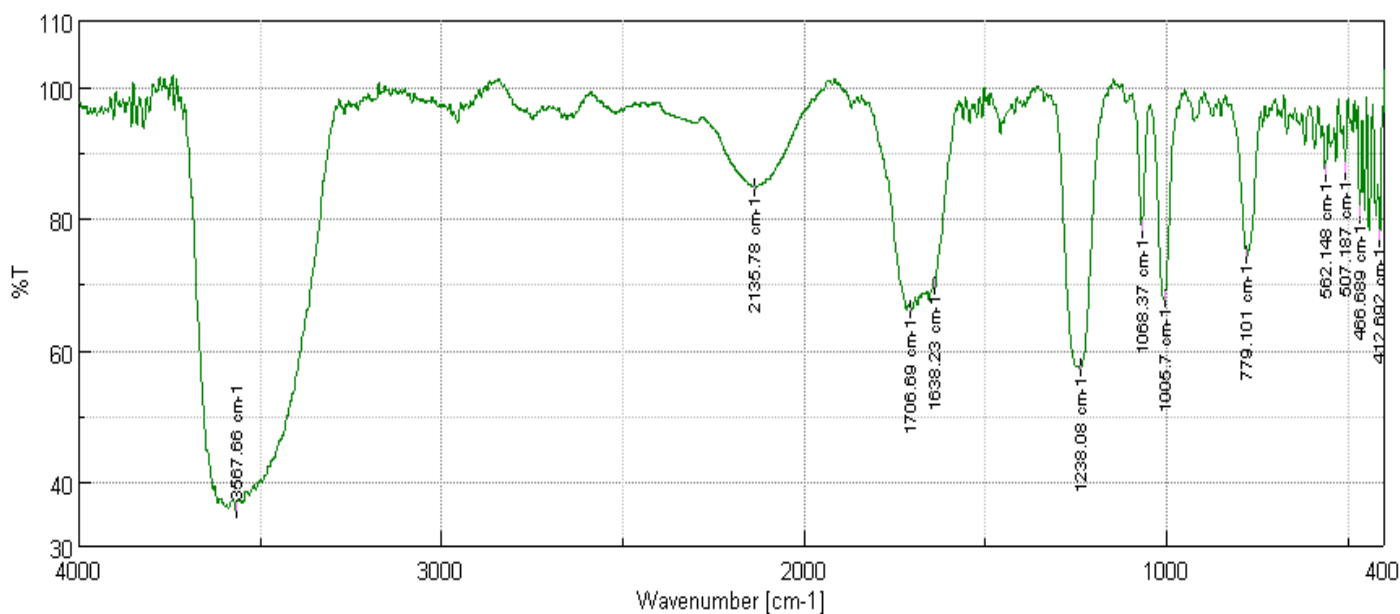
C2

Ordre 0	Ordre 1	Ordre2	Equation d'higuchi
			
$\ln (mt/m_i) = f(1/t)$		$mt/m_{\infty} = f(\text{racine } t)$	$\ln [1-(mt/m_{\infty})] = f(t)$
			

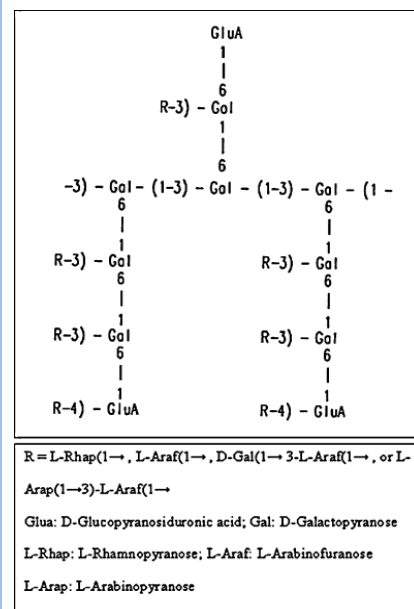
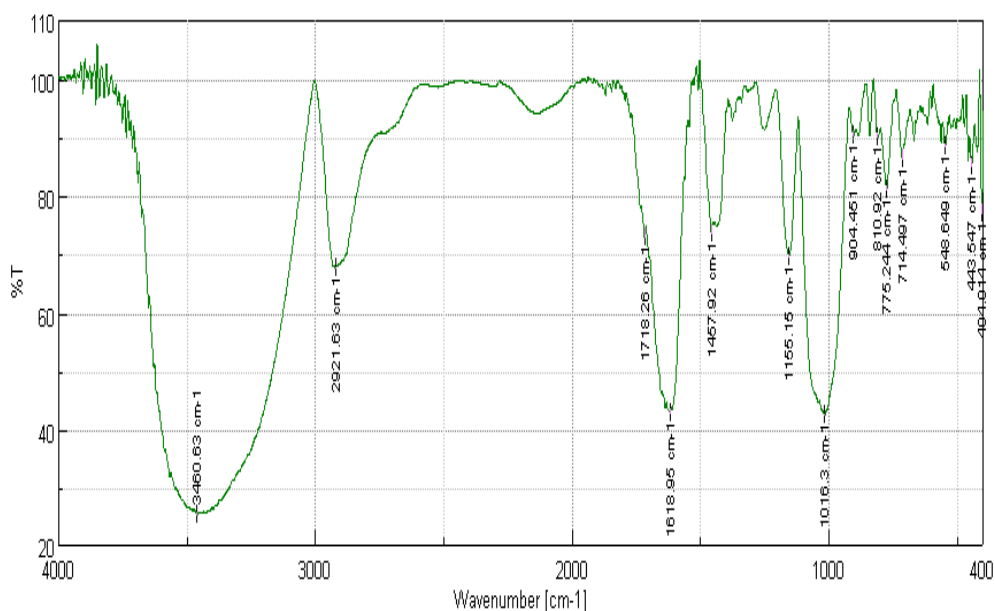
C3

Ordre 0	Ordre 1	Ordre2	Equation d'higuchi
			
<p>$\ln (mt/mi) = f(1/t)$</p>	<p>$mt/minfini = f(\text{racine } t)$</p>	<p>$\ln [1-(mt/m\infty)] = f(t)$</p>	
			

Spectre IR de la gélatine



Spectre IR de la gomme arabique



Etude cinétique de la libération d'Oxyde du Zinc synthétisé à partir de microparticules préparées et caractérisées

ملخص :

في هذا العمل، تم تحضير ميكروكبسولات الاكسيد الزنك باستخدام زوج بوليمير "صمغ الجيلاتين - أكاسيا" كغلاف مجهري. وقد صنعت هذه الجسيمات باستخدام الكبسلة المعقدة. تم تحديد المردود ومعدل التغليف.

قد قمنا أيضا بإجراء دراسة حركة ZnO من التركيبات المختلفة في وسط مشابه للوسط الحيوي في محلول $pH = 5,5$ و $C^{\circ} = 37$. يخضع معدل تحرير ZnO من التركيبات المتقنة للنشر. تم حساب سرعة الانتشار من خلال تطبيق قوانين Fick. الكلمات المفتاحية: أكسيد الزنك, الكبسلة المعقدة, تحرير المراقب.

Abstract:

In this work, synthesized and characterized zinc oxide-loaded microcapsules were prepared using the "gelatin-acacia gum" as a coating matrix. These microparticles were elaborated using microencapsulation by complex coacervation. Yield, encapsulation rate and morphology were well determined.

The study of the release of ZnO from different formulations is then carried out in a reconstituted dermatological medium $pH = 5,5$ and $T = 37^{\circ} C$. The rate of release of ZnO from the elaborate systems is governed by diffusion. The diffusivities were calculated by the application of the Fick's laws.

Key Words: Zinc oxyd, Complex coacervation, Controlled release, Fick's law

Résumé:

Dans le cadre de notre travail, des microcapsules chargées d'Oxyde du zinc synthétisé et caractérisé ont été préparées utilisant le couple « gélatine-gomme d'acacia » comme matrice d'enrobage. Ces microparticules ont été élaborées utilisant la microencapsulation par coacervation complexe. Le rendement, le taux d'encapsulation et la morphologie ont été bien déterminés.

L'étude de la libération du ZnO à partir de différentes formulations est ensuite réalisée dans un milieu dermatologique reconstitué $pH=5,5$ et $T=37^{\circ}C$. La vitesse de libération du ZnO à partir des systèmes élaborés est gouvernée par la diffusion. Les diffusivités ont été calculées par l'application des lois de Fick.

Mots clés: L'oxyde de zinc, Coacervation complexe, libération contrôlée, lois de Fick.