

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES DE SIDI BEL-ABBES
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme BOUKHOUYA Imène (ép. BELLEBNA)

Spécialité : chimie

Option : polymères fonctionnels et environnement

Intitulée

Elaboration de microparticules chargées d'Amoxicilline
et de Théophylline à partir de polymères biodégradables ;
Etude cinétique de leur libération.

Soutenue le 21-04-2019 Devant le jury composé de :

Président :

Mme RAHAL Majda

Professeur

Université UDL/SBA

Examineurs :

Mr. MEGHABAR Rachid

Professeur

Université d'Oran1

Mr. YAHIAOUI Ahmed

Professeur

Université de Mascara

Co-Directeur de thèse :

Mr MESLI Abderrezzak

Professeur

Université UDL/SBA

Directeur de thèse :

Mr GUEMRA Kaddour

Professeur

Université UDL/SBA

Année universitaire :

2018/2019

REMERCIEMENTS

*Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique Physique et Macromoléculaire de l'Université Djilali Liabès de Sidi Bel Abbes sous la direction de Monsieur le Professeur **K. GUEMRA**.*

*Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le directeur de thèse, le Professeur **K. GUEMRA**. (UDL-SBA) pour son aide et sa disponibilité à la réalisation de ce travail. Je le remercie aussi pour sa gentillesse, Sa grande culture scientifique, sa rigueur et sa compétence, qu'il partage avec enthousiasme et générosité. et ses qualités humaines. Je suis heureuse de l'avoir eu comme encadreur.*

*Mes vifs remerciements vont à Monsieur co-encadreur le Professeur **A. MESLI**, Directeur du laboratoire **L.C.O.P.M.** de l'Université D. LIABES de **Sidi Bel Abbes**, pour sa précieuse aide en caractérisation **MEB**.*

*J'exprime toute ma reconnaissance à Mme **RAHAL M.**, Professeur à l'Université **Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès**, de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

*J'adresse mes très sincères remerciements à Monsieur **R. MEGHABAR**, Professeur à l'Université d'Oran qui a accepté de juger ce travail. Je lui exprime mon profond respect.*

*Un grand merci à Monsieur à Mr **A.YAHAIQUI**, Professeur à la Faculté des Sciences de l'Université "Mascara" qui a eu l'amabilité de participer à ce jury et de juger ce travail.*

*Je remercie également Mr **S. MESLI** pour son aide dans la caractérisation **MEB** de nos produits.*

*Je remercie beaucoup Mlle **W. CHAIBI** Maitre de Recherche B au Centre de Recherche en Analyses Physico-Chimiques (**CRAPC**) qui m'a encouragée et soutenue durant la réalisation de ce travail. Merci de m'avoir toujours soutenu et d'avoir toujours été présente pour moi.*

*Je remercie très particulièrement ma très chère cousine Mme **I. ABDELMALEK** Maitre de Conférences de l'Université "IBN KHALDOUN" à TIARET, pour son aide dans la partie expérimentale et les références bibliographiques fournies.*

Je remercie très chaleureusement Madame N. DOUWAR, responsable du Centre de Mesures, M. DAHAOUI Ingénieur du Laboratoire Chimie Organique Physique et Macromoléculaire (LCOPM) de la Faculté des Sciences de Sidi Bel-Abbes pour ses encouragements et son aide technique.

Je souhaite également remercier les Membres laboratoire LCOPM du pour leur soutien.

Je remercie ma mère pour son amour et mon père et mon mari pour leurs encouragements, mes frères et mes amies et tous ceux qui me sont cher(e)s.

Mes remerciements les plus sincères vont à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

Il va de soi que j'adresse, à cette occasion un vibrant hommage à mes Enseignants qui m'ont permis de me former, grâce à leurs compétences et à leur dévouement sans limite. Je remercie enfin les Membres de l'Equipe pour leur soutien en fin de thèse

Avant tout, c'est grâce à notre dieu que je suis arrivée là.

Je dédie ce travail à mes très chers parents qui m'ont soutenue avec leur disponibilité et leurs encouragements à cet aboutissement.

A mes deux filles Rahaf Soudjoud et Maram Talia.

A mon mari

A mes très chers sœurs et frères.

A toute ma famille et à toutes mes amies.

A tous ceux qui me sont chers.

Liste des abréviations

PEG	polyéthylène glycol
PCL	poly(ϵ -caprolactone
PLG	poly(lactide-coglycolide
Cd	concentration de la fraction diluée (Mole/L).
PLGA	acide poly(lactique-co-glycolique
PLA	acide polylactique
PDLLA	poly(DL-acide lactique)
P(LA-b-CL)	copolymère d'acide polylactique et de poly(ϵ -caprolactone
EC	éthylcellulose
PMMA	polyméthacrylate de méthyle.
Abs	absorbance
AMO	amoxicilline
C	concentration
Cd	concentration de la fraction diluée (Mole/L).
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
Cp	concentration de la fraction prélevée (Mole/L).
d ₁₀	diamètre moyen en nombre
d ₃₂	Diamètre de Sauter
d ₄₃	diamètre moyen en masse
δ , a	dispersion
D	coefficient de Diffusion (cm ² .sec ⁻¹).
DCM	Dichlorométhane
di	centre de classe
DO	densité Optique
ϵ_{\max}	coefficient d'absorption spécifique (L.cm ⁻¹ .mole ⁻¹).
v	fréquence.
GE	gélatine
I _{max} /I ₀	la transmittance.
K	Klebsiella
l	largeur de la cellule en quartz (l=1cm)
M	masse molaire moyenne.
mi	masse initiale du principe actif (t=0).
MH	Muller-Hinton
Mpa	masse molaire du principe actif.
mt	masse du principe actif libéré à l'instant « t ».
m ∞	masse à l'équilibre.
ni	effectif
Pa	principe actif.
PCL	ϵ -polycaprolactone
PLP	Protéines Liant les Pénicillines
ppm	partie par million.
q.s.p	quantité suffisante pour.
Rdt	rendement
rpm	Rotation par minute.
T80	Tween80
t	temps
t _{t,c}	temps courts

Liste des abréviations

$t_{t,l}$	Temps longs
TPP	tétraphényl-porphyrine
V	présente le volume prélevé du milieuensemencé dilué à 5mL
V _d	volume de dilution.
V _f	volume du flacon.
V _p	volume du liquide prélevé.
DO	La densité optique.
f (%)	fraction volumique
λ (nm)	longueur d'onde
M _w	masse molaire moyenne en poids
M _n	masse molaire moyenne en nombre
T _f (°C)	température de fusion
T _g (°C)	température de transition vitreuse
HMDI	Hexamethylene diamine
HMDA	Hexamethylene diisocyanate
c	Phase continue
PVA	poly(alcool vinylique)
MEB	microscopie électronique à balayage
DSC	differential scanning calorimetry, calorimétrie différentielle à balayage

Table de matière

Contexte Général.....	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
I-1. Aperçu historique.....	5
I-2. Introduction	6
I-3. Les matériaux polymères biodégradables.....	8
I-3-a. Polymères biodégradables issus des ressources pétrochimie.....	9
I-3-b. Matériaux biodégradables issus des ressources renouvelables.....	10
I-3-b-1. Les polymères naturels ou les biopolymères.....	11
I-3-b-2. Les polymères d'origine bactérienne.....	12
I-4. Les polyesters aliphatiques.....	12
I-4-a. Les polyesters aliphatiques : synthèse, propriétés et applications.....	13
I-4-a-1 Les polyesters préparés par polycondensation.....	14
I-4-a-2. Les polyesters préparés par ouverture de cycle d'esters.....	15
I-5. Le polylactide.....	16
I-5-a. Synthèse du polylactide.....	16
I-5-a-1. Mécanismes de la polymérisation du lactide par ouverture de cycle...	17
I-5-a-1-a. Mécanisme cationique de la polymérisation par ouverture de cycle	18
I-5-a-1-b. Mécanisme anionique de la polymérisation par ouverture de cycle	20
I-5-b). La polymérisation par voie enzymatique	21
I-6. La microencapsulation.....	23
I-6-a. Objectifs de l'encapsulation et domaines d'application.....	23
Immobiliser ou isoler.....	23
Protéger.....	24
Vectorisé.....	24
Contrôler la libération.....	25
I-6-b. Les types de systèmes qui peuvent être encapsulé.....	25
I-6-c. Les types de structures des microparticules.....	25
I-6-c-1. Les systèmes matriciels (microsphères).....	26
I-6-c-2. Les systèmes vésiculaires (microcapsules).....	26
I-6-d. Matériaux d'encapsulation	27
I-6-e. Domaines d'application	27
I-6-f. Procédés d'encapsulation.....	28
I-6-f -1.Procédés physico-chimiques	31
I-6-f -1-1. Procédé basé sur la séparation de phase	31
I-6-f -1-2. Microencapsulation par coacervation complexe	32
I-6-f -1-3. Microencapsulation par coacervation simple	33
I-6-f -1-4. Procédés d'évaporation et d'extraction de solvant	34
I-6-f -1-5. Microencapsulation par gélification thermique	35
I-6-f -1-6. Procédé d'enrobage en lit fluidisé	36
I-6-f-2. Procédés mécaniques	37
2-1. Procédé de nébulisation/séchage	37
I-6-f-3. Procédés chimiques	38
3-1. Polycondensation interfaciale	38
I-6-f-3-4. Autres procédés chimiques	38
I-6-g. La microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple.....	39

Table de matière

I-6-g-1. Influence des paramètres de formulation sur les caractéristiques des microparticules.....	40
I-6-h. L'encapsulation par polycondensation interfaciale.....	43
I-6-h -1. Présentation de la technique.....	43
I-6-h-2. Les types de polymères synthétisent pour quelles applications	44
I-6-h -3. Mécanisme de formation de la membrane	45
I-7. Généralités sur les produits encapsulés.....	48
I-7-1. L'amoxicilline.....	48
I-7-2. La théophylline	49
conclusion	50
Références.....	51
Chapitre II : Matériels et méthodes	
Introduction.....	62
II-1. Matières premières.....	62
II-1-a. Polymères utilisés comme matrices dans la technique d'Emulsion-Evaporation de solvant.....	62
II-1-a-1. Les polymères biocompatibles artificiels	63
II – 1. b- les Principes actifs	63
II – 1. c- le Surfactant	64
II – 1. d- Solvants organiques	64
II – 1. e- Autre	65
II –2. Produits utilisés dans la technique de la microencapsulation par polycondensation interfaciale.....	64
II- 2 . Protocole opératoire de fabrication des microparticules	65
II- 2 .1- Microencapsulation par évaporation de solvant : (méthode de bécher).....	65
II- 2 .1 a- Mode opératoire	65
II- 2 .1-b- Réacteur du procédé	67
II- 2 .2 Microencapsulation par polycondensation interrassiale	69
II-2-2-a. mode opératoire.....	69
II- 3 . Protocole de libération de l'agent actif.....	71
II- 3 – 1. Dispositif de libération.....	71
II- 3 - 2 Protocole de libération de l'agent actif à partir des microparticules	72
II- 4 - Préparation des milieux de libération choisis.....	73
II-4-1. Facteurs influençant les transferts de matières	74
II- 5 - Analyse des principes actifs par spectrophotométrie UV-Vis.....	75
II- 5 – 1 Dosage de l'amoxicilline (AMO).....	76
II- 5 – 2 Dosage de la theophylline(Theo).....	78
II- 6 : Caractérisation des microparticules obtenues.....	81
II-6- 1. Teneur en matière active.....	81
II-6- 1. a- Extraction de l'Amoxicilline (AMO).....	82
II-6- 1. b- Extraction de la Théophylline Theo.....	82
II-6-2. Tailles et distribution en taille	82
II-6-2-a. Méthode de détermination par microscopie optique.....	
II-6-2-b. Exemple de calcul	

Table de matière

	84
II-6-3. Microscopie électronique à balayage "MEB"	86
II-6-4. Caractérisation des microparticules par spectroscopie Infrarouge	86
II-7 Conclusion	86
Références.....	87
Chapitre III : Synthèse et caractérisation des polymères	
Introduction.....	88
III-1 : Synthèse des polymères.....	88
III-1-a- Synthèse de poly (Acide Lactique« PLA »)	88
III-1-b- Synthèse du poly (Succinate de Butyl) « PBS »	89
III-1-c- Synthèse du poly (adébate d'éthyl) « PEA »	91
III-2- Caractérisation des polyesters	92
III-2-a- Spectroscopie Infrarouge	92
III-2-b- Résonnance magnétique nucléaire	95
III-2-c- Analyse calorimétrique différentielle (DSC)	101
III-2-d- Détermination de la masse molaire par viscosimétrie.....	103
III-2-e- Propriétés macromoléculaires (La solubilité).....	106
Conclusion.....	107
Références.....	108
Chapitre IV : Caractérisation des microparticules	
IV-1. Introduction.....	109
IV-2. Microencapsulation de l'Amoxicilline «AMO».....	109
IV- 2-a. synthèse par le procédé d'évaporation de solvant	109
IV-2-a-1. Application du procédé	109
IV-2-a-2. Résultats de la synthèse des microsphères chargées par l'AMO.....	112
a. Taille et teneur en matière active	112
b. Morphologie	113
c. Caractérisation par IR	115
d. IV-2-b. Interprétations des résultats	123
IV-2-b-1. Paramètres liés à la phase organique.....	123
Influence de la nature de polymère sur les caractéristiques des microsphères.....	123
Influence du paramètre B % (% de polymère) sur les caractéristiques des microsphères...	125
Influence du solvant organique sur les caractéristiques des microsphères.....	125
IV-2-b-2. Paramètres liés à la phase aqueuse.....	126
Influence de la nature du tensioactif sur les caractéristiques des microsphères.....	126
IV-2-b-3. Paramètres physique et mécanique.....	128
Influence de la vitesse d'agitation pendant l'émulsion sur les caractéristiques des microsphères.....	128
II- 2-b. synthèse par le procédé polycondensation interfaciale	131
IV-2-b-a. caractérisation par IR	131
IV-2-b-b. résultats granulométrique.....	132
IV-2-b-c. Teneur en matière active.....	133
IV-3. Microencapsulation de la Théophylline « THEO ».....	134
IV-3-a. Application du procédé.....	134
IV-3-a-1. Taille et teneur en matière active	135

Table de matière

IV-3-b. caractérisation par IR	135
IV-c. Influence des paramètres étudiés sur les caractéristiques des systèmes matriciels obtenus	142
1. Influence de la nature de polymère sur les caractéristiques des microsphères.....	142
Influence de pourcentage initial en principe actif sur les caractéristiques des microsphères.....	143
Influence du solvant organique sur les caractéristiques des microsphères.....	143
Influence de la nature de tensioactif sur les caractéristiques des microsphères.....	144
Influence de la nature de tensioactif sur les caractéristiques des microsphères.....	144
Influence du mobile d'agitation sur les caractéristiques des microsphères.....	145
Conclusion	145
Références	147
Chapitre V : Etude cinétique des agents actifs encapsulés.....	
V-1.Introduction.....	149
V-2. Notions Pharmacodynamiques et Pharmacocinétiques.....	149
V-2-1. Libération contrôlée	149
V-2-2. Cinétiques de libération.....	150
V-2-3- Classification des formes à libération	152
V-2-4. Les différents types de libération.....	154
V-2-5. Mécanismes de la libération contrôlée	155
V-2-6. Traitement Mathématiques de diffusion selon Fick.....	158
V-2-7.Paramètres influençant la libération d'un PA.....	162
V-2-8. Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules ...	162
V-2. Modélisation des cinétiques de relargage du principe actif selon les équations d'Higuchi, Korsmeyer-Peppas et Hixon-Crowel.....	163
V-4. Analyse des quantités transférées.....	166
V-4-1.Calcul de la masse du principe actif libéré au cours du temps.....	166
V-4-2.Exemple de calcul.....	168
V-4-a. Etude de libération d'AMO à partir de différent formulations.....	174
L'influence de la nature de la matrice sur la vitesse de la libération.....	181
L'influence de la vitesse d'agitation sur la vitesse de la libération.....	186
L'influence de la concentration de polymère sur la vitesse de la libération.....	189
L'influence du solvant organique sur la vitesse de la libération.....	193
V-4-b. Etude de la libération d'AMO à partir des microsphères enrobées	198
V-5-b. Etude de la libération de la THEO à partir de différents formulations choisies.....	199
L'influence du mobile d'agitation sur la vitesse de la libération.....	200
L'influence de la nature de polymère sur la vitesse de la libération.....	204
L'influence de la nature de surfactant sur la vitesse de la libération.....	209
V-6.Caractérisation des microsphères après libération.....	212
V-7. Conclusion.....	214
Références.....	216
Conclusion générale.....	219
Annexe.....	221

Table de matière

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Contexte Général

La microencapsulation a donné la naissance à de nombreux produits commerciaux (crèmes cosmétiques, bas nylon à effet stimulant...) La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active [1] (Richard et Benoit, 2000). La terminologie (microcapsules) sous entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000 μm . Le terme nanocapsules est réservé aux capsules dont la taille est inférieure au micron.

Comme le précisent Boh et Sumiga (2008) [2], la substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux. La microencapsulation est une technologie d'enrobage de petites particules de solides finement broyés, de gouttelettes de liquide ou de composés gazeux, à l'aide de membrane protectrices. La microcapsule permet de préserver la substance encapsulée sous la forme d'un état finement divisé, et de la relarguer dans les conditions souhaitées. L'encapsulation d'un liquide permet de convertir ce liquide sous la forme d'une poudre solide, tout en préservant sa réactivité à l'état liquide. De ce fait, l'encapsulation facilite la manipulation de réactifs liquides, et permet de ne démarrer la réaction chimique visée que quand la capsule est rompue (Finch et Bodmeier, 2005) [3]. Le fait d'encapsuler une substance permet d'augmenter sa densité, ou encore de la diminuer en incluant de l'air dans la capsule. Un solide dense peut ainsi être converti en un produit flottant dans l'eau.

L'encapsulation présente également un intérêt particulier pour les différentes problématiques liées au stockage de certaines substances. En effet, le temps de stockage d'un composé volatil peut être augmenté de manière significative grâce à l'encapsulation. Les microcapsules peuvent également protéger une substance des effets des rayons ultra-violet, de l'humidité, ou encore de l'oxygène. Des réactions chimiques non souhaitées entre deux espèces peuvent être évitées en séparant physiquement les deux espèces par encapsulation. Enfin, des poudres finement divisées peuvent être encapsulées afin d'éviter d'éventuels problèmes d'agglomération.

Introduction générale

Selon les molécules encapsulées, il existe des applications dans les domaines de l'agriculture (engrais), de la santé (médicaments), mais aussi en cosmétique (parfum) etc... Dans l'industrie du textile, ce procédé permet d'emprisonner un parfum persistant ou un actif cosmétique pour une action prolongée sur la peau. Dans ce dernier cas, on crée une émulsion d'huile dans l'eau, le produit cosmétique étant contenu dans l'huile, se présente alors sous une forme sphérique en suspension très pratique à encapsuler. Les microcapsules sont alors placées dans les fibres des vêtements qui est appelé *cosmétotextile*.

L'objectif de l'industrie pharmaceutique est l'amélioration des propriétés des médicaments, ce 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 [04].

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 [01, 05].

L'étude entreprise dans cette thèse comporte l'application de ce procédé (la microencapsulation) pour la formulation d'un modèle de deux principes actifs.

Ce travail de thèse a pour objectif de préparer trois polyesters aliphatiques biodégradables qui sont : le polylactide (PLA), le poly Succinate de Butyle (PBS) et le poly Adipate d'Ethyle (PEA); vu les applications multiples de ces polymère nous avons pensé à les synthétiser au laboratoire.

Dans cette recherche, l'emploi des PBS et PLA dans le domaine pharmaceutique pour l'encapsulation et la libération contrôlé de la théophylline (THEO) et l'Amoxicilline (AMO), à partir de formulations différentes : microsphères et microsphères enrobées, devrait donner des résultats plus intéressants par rapport aux polymères commerciales biocompatibles (PMMA) et partiellement biodégradables (EC).

L'objectif d'appliquer la technique de microencapsulation pour l'obtention de systèmes chargés de molécules actives (produits à usage thérapeutique) de forme bien définie et de propriétés contrôlables (taille, contenance en matière active) ; nous souhaitons contribuer à la

Introduction générale

déterminations des relations entre les paramètres du procédé et les propriétés du produit fini. Ainsi l'étude de leur libération à partir des différents systèmes de microparticules obtenus permettra de déterminer le mécanisme de libération de produit actif à partir des systèmes élaborés.

La présentation de cette thèse doctorat est alors organisée en quatre chapitres distincts, clôturées classiquement par une conclusion:

- Le premier chapitre : Cette partie expose une recherche bibliographique sur les systèmes à libération contrôlée de médicaments, sur la microencapsulation comme procédé d'enrobage et les polymères utilisés pour cet objectif et enfin une description des agents actifs sélectionnées pour effectuer ce travail.
- Le deuxième chapitre regroupe la synthèse et la caractérisation des polymères biodégradables utilisés tel que le poly (acide lactique) par ouverture de cycle de D,L-lactide et d'autres polyesters comme le poly(succinate de Butyl) (PBS), le poly(Adélate d'Ethyl) (PEA) par polycondensation.
- Le troisième chapitre détaille succinctement les protocoles expérimentaux de fabrication des différents types de formulations suivie par une étude expérimentale des procédés de la microencapsulation afin d'étudier les paramètres influant sur les deux types de préparations de microparticules que nous proposons. Les systèmes obtenus seront ensuite caractérisés par FTIR, Microscopie (Optique et électronique MEB).
- Le dernier chapitre englobe l'étude de la libération des principes actifs à partir des microparticules préparées et les modèles de transfert de matière.
- Une conclusion générale de ce travail et ses perspectives de développements futurs sera présentée à la fin de la thèse.

Références :

- [1] Richard J., Benoit J.P. Microencapsulation. *Techniques de l'ingénieur*, J2210, (2000).

Introduction générale

[2] Boh B., Knez E. et Skerlavaj V., *microencapsulation patent and Products*, , 6, 271-292, (2003).

[3] Perez M.H., Zinutti C., Lamprecht A., Ubrich N., Astier A., Hoffman M., Bodmeier R., Maincent P. The preparation and evaluation of poly(ϵ -caprolactone) microparticles containing both lipophilic and hydrophilic drug. *J. Control.Rel.*, 65, 429–438, (2000).

[4] Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, "*Atlas de poche de pharmacologie*" Ed Flammarion Médecine Sciences, Paris, France, 7-10, (1998).

[5] Mouffok M., Mesli A., Abdelmalek I., Gontier E., *J Serb Chem Soc*, Effect of formulation parameters on encapsulation efficiency and release behavior of p-aminobenzoic acid-loaded ethylcellulose microspheres; 81 (0); 1–19, (2016). doi: 10.2298/JSC160308068M.

Chapitre I :
SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

I-1. Aperçu historique

Les premières technologies de microencapsulation mécaniques ont été développées vers la fin des années 1800 [1], alors que les premiers essais de la coacervation datent de 1931, quand Bungenberg de Jong et Kaas deux chimistes chercheurs dans les domaines des colloïdes eurent découvert la coacervation, un phénomène physique permettant de réaliser des systèmes colloïdaux [2]. Dans des conditions particulières, une phase riche en colloïdes formés dans une solution aqueuse colloïdale, se sépare du reste du système sous forme de petites gouttelettes de coacervat. Ces conditions conduisent à entourer les gouttelettes émulsionnées ou les particules dispersées dans une couche transparente liquide autour d'elles sous forme de membrane de coacervation c'est en utilisant cette technique que Bungenberg de Jong et Kaas préparent les premières microparticules par coacervation.

Entre 1940 et 1942 B.Vert un chercheur industriel du National Cash Register, au Etats-Unis prépara le premier papier permettant la duplication d'un texte ou une figure sous l'effet d'une faible pression; en microencapsulant des colorants [3]. Le développement de cette technologie à l'échelle du laboratoire a conduit à la production industrielle et à sa commercialisation durant huit ans. (ca consiste à emprisonner de très fines particules solides ou liquides à l'intérieur d'une membrane. Cette technologie est née de recherches dans le domaine de l'imprimerie : l'une des premières applications a été la création d'un papier autocopiant). En 1951, le premier papier permettant une duplication apparut sur le marché américain.

À la fin des années cinquante la technologie de la microencapsulation fut développée dans l'industrie pharmaceutique (médicaments analgésiques à libération prolongée) ainsi que pour d'autres applications techniques (les colles et les cristaux liquides). Depuis cette époque, la technologie a été constamment améliorée, modifiée et adaptée de manière à pouvoir être utilisée dans des buts et des emplois très différents.

Au cours des années qui suivirent, la microencapsulation devient un domaine dans lequel les connaissances scientifiques s'accumulèrent et fut la source de recherches intensives et dynamiques, caractérisées par une forte recherche fondamentale et de nombreuses applications industrielles, à l'image du nombre croissant d'articles scientifiques dans ce domaine (figure 1) [4].

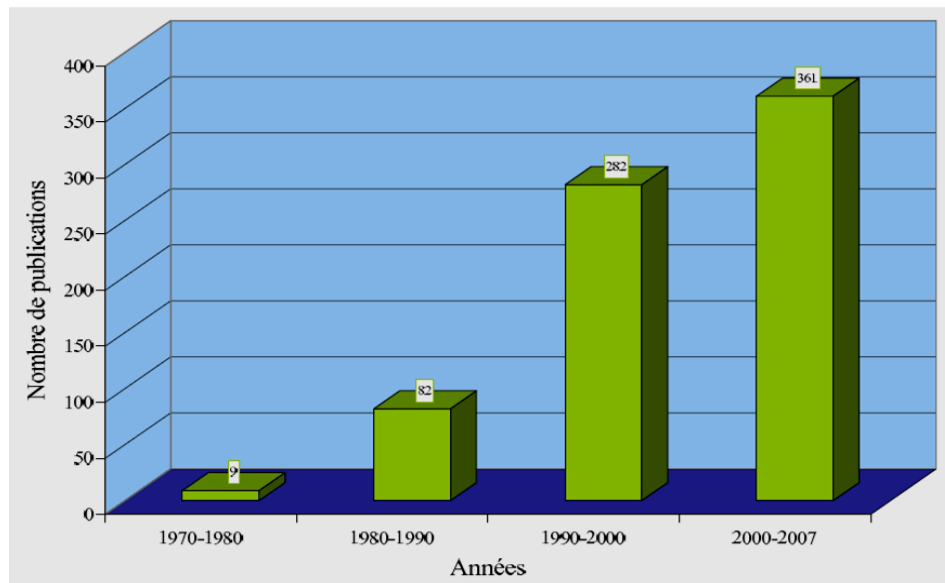


Figure I- 1: Nombre de publication mentionnant la microencapsulation depuis 1970
(source Science direct) [5]

La figure montre l'évolution rapide du nombre de nouveaux documents publiés (littérature scientifique) dans le domaine de la microencapsulation figurant dans des bases de données bibliographiques.

I-2. Introduction :

Depuis la découverte du pétrole, la production des matériaux plastiques augmente chaque année, mais leur caractère polluant a altéré le système écologique. L'impact de ces matériaux sur l'environnement a incité les scientifiques à la recherche de nouvelles alternances pouvant diminuer l'utilisation massive de ressources fossiles, c'est ainsi qu'apparaît de nouveaux matériaux issus de la biomasse. Ces nouveaux matériaux, issus de la biomasse possèdent des propriétés particulièrement intéressantes pour l'industrie plastique telles que la biodégradabilité, la biocompatibilité, la perméabilité sélective, les propriétés physico-mécaniques modifiables. Ces propriétés trouvent leurs applications dans des domaines très variés [6- 12].

L'extraordinaire développement des matières plastiques, qui ont envahi notre univers quotidien dans des domaines aussi variés que l'emballage, le bâtiment, le transport, les équipements électriques et électroniques, l'ameublement et la décoration, le loisir, etc

s'explique par les multiples qualités de ces matériaux, parmi lesquelles l'hydrophobicité, l'inertie biologique, la faible densité, la déformabilité et la résistance mécanique. Mais sans doute sont-ce l'absence de restriction de formes, à travers le développement d'une industrie de la plasturgie performante, et les coûts de matière première plastique de base limités (1 à 2 euros/kg), qui ont permis cet essor. Cependant, plusieurs décennies d'exploitation intensive pour des usages courants se sont traduites par l'accumulation de plastique dans notre environnement, source de nuisance visuelle, d'encombrement des décharges et de pollution des sols et des milieux maritimes. La prise de conscience par nos sociétés industrialisées de cette pollution à long terme, la durée de vie d'un sac plastique abandonné en sol étant estimée à plus de 200 ans, et des coûts que pourraient représenter à terme le retraitement de tous les déchets plastiques, ont conduit à la mise en place de cadres législatifs contraignants visant à terme à intégrer les coûts de retraitement aux coûts de fabrication.

Par ailleurs, le retraitement des matières plastiques synthétiques ne peut pas se faire sans poser de problèmes. En effet, le « recyclage » par combustion pour la production d'énergie se heurte à la nécessité du retraitement des fumées, en particulier pour les plastiques contenant des halogènes ou du soufre, et à la réduction des émissions de dioxyde de carbone issu de matières carbonées fossiles. Le recyclage pour la fabrication de nouveaux matériaux se heurte quant à lui aux problèmes du tri et du nettoyage des matières rejetées. D'une manière générale, ce qui peut accélérer la recherche d'alternatives à ces matériaux, c'est l'interdiction de certains de ces polymères. Ainsi, l'usage du PVC est désormais interdit en Hollande dans les serres horticoles. En France il a totalement disparu dans la fabrication des bouteilles d'eau minérale au profit du PET. Une alternative serait de minimiser les quantités de matières plastiques non dégradables par des substituts biodégradables et éco-compatibles, dont les chaînes carbonées, si elles sont issues de matières renouvelables, font partie du cycle naturel du carbone, et donc recyclables par compostage ou par combustion. De nombreux travaux de recherche se sont développés dans ce sens ces dernières années, soutenus en France par le programme AGRICE (Agriculture pour la Chimie et l'Energie). L'avantage de faire appel à l'utilisation de ces composés permet, à l'inverse de ceux provenant de ressources fossiles, d'inclure le produit d'utilisation au sein du cycle biologique (ou cycle du carbone) et donc ainsi de diminuer son impact sur l'environnement [13].

I-3. Les matériaux polymères biodégradables :

Les polymères biodégradables offrent une alternative très intéressante à ces matériaux conventionnels, puisque le marché des polymères biodégradables est en plein expansion et ceci dans le monde entier passant de l'échelle pilote à l'échelle industrielle depuis 1990 [14]. Les matériaux biodégradables sont des matériaux qui sont aptes à subir un processus de décomposition sous forme de dioxyde de carbone, de méthane, d'eau, de composés non organiques ou de biomasse, le tout sous l'action enzymatique des micro-organismes. La biodégradabilité d'un matériau se définit, alors, comme la capacité intrinsèque du matériau à être dégradé par une attaque microbienne, pour simplifier progressivement sa structure et finalement se convertir en CO₂, H₂O et/ou CH₄ et une nouvelle biomasse.

Parmi les polymères dégradables/biodégradables, biocompatibles, découverts ces quarante dernières années, les polyesters aliphatiques qui sont apparus comme les plus prometteurs et sont aujourd'hui largement utilisés en tant que dispositifs dégradables en chirurgie et en pharmacologie [15].

Ces polymères biodégradables offre une large palette d'utilisation ce qui a touché aussi le domaine pharmaceutique par la reconstruction d'une grande partie du corps humain. Tandis que les matériaux polymères biocompatibles stables sont utilisés pour des applications thérapeutiques permanentes (Prothèses ou organes artificiels), les systèmes polymères biocompatibles, dégradables et biorésorbables ont été développés avec la notion d'aide thérapeutique temporaire. Les sutures, les dispositifs de fixation osseuse et les systèmes de libération contrôlée sont des applications largement étudiées pour ces types de polymères [16, 17]. Plus récemment, les polymères synthétiques dégradables ont trouvé de nouvelles applications dans le domaine médical avec le développement de la médecine régénératrice [18]. Les polyesters aliphatiques sont les polymères synthétiques dégradables les plus utilisés de nos jours pour des applications médicales, en particulier le poly (lactide) (PLA) [19], le poly(glycolide) (PGL), le poly(ϵ -caprolactone) (PCL) [20, 21] et leurs copolymères.

Différentes sources de polymères peuvent être utilisées pour produire de tels matériaux. Ainsi, selon l'origine des matières premières et des voies de synthèse, on distingue deux possibilités de production des matériaux biodégradables : la voie des polymères biodégradables issus de l'industrie pétrochimique et celle des polymères biodégradables issus de ressources renouvelables. [22].

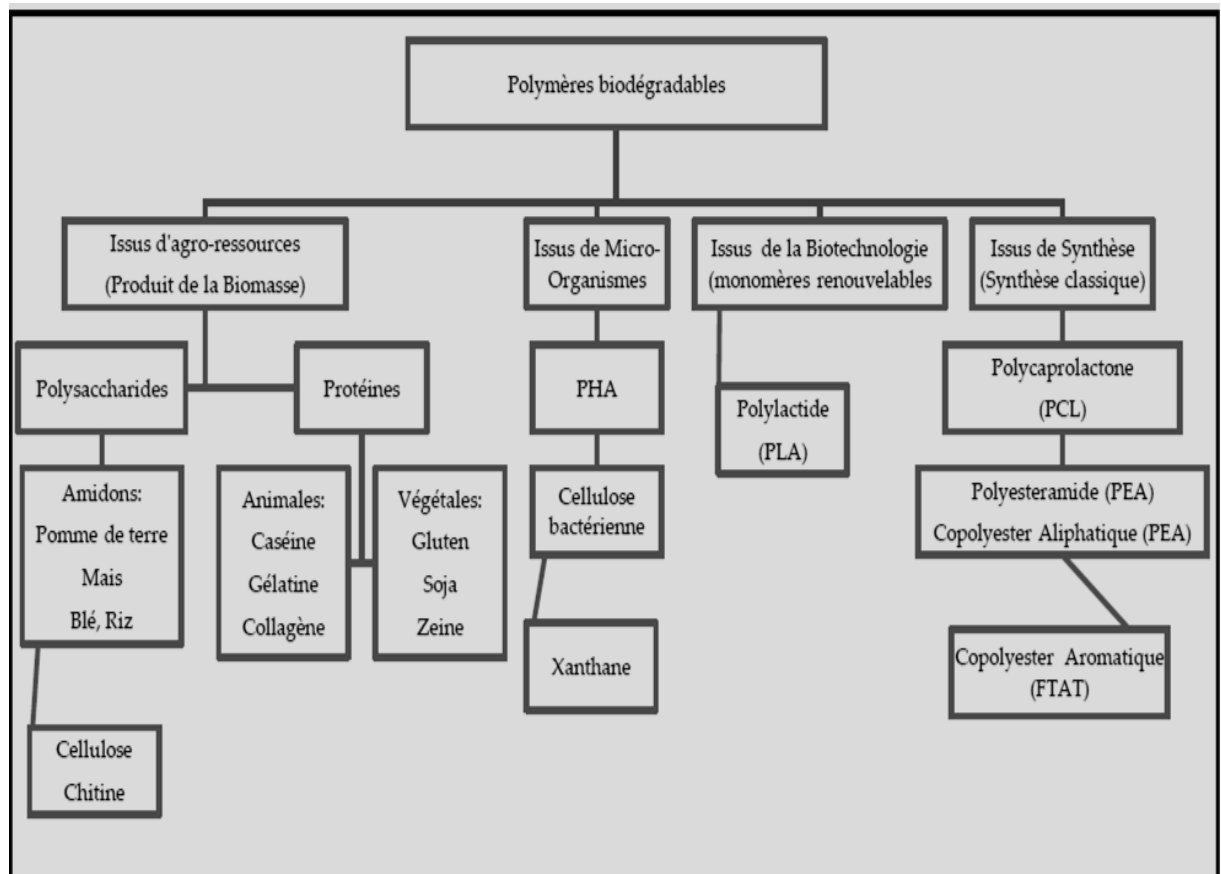


Figure I-2 : Classification des polymères biodégradables [23]

I-3-a. Polymères biodégradables issus des ressources pétrochimique :

Les premiers développements de ces matériaux datent du début des années 70. Il s'agissait de développer des matériaux polymères combinant les bonnes propriétés d'usage des matériaux polymères conventionnels et la propriété d'être dégradés par les micro-organismes. Ainsi, on classe dans cette catégorie, les matériaux « dégradables » obtenus à partir de l'association de polymères traditionnels d'origine pétrochimique telle que le polyéthylène avec un composé naturel biodégradable qui peut être de l'amidon ou de la cellulose.

Le polyéthylène constitue la matrice de l'ensemble et l'amidon (environ 10%) est dispersé au sein de la structure. Des pro-dégradants (catalyseurs) pouvaient être ajoutés (moins de 1% en poids) pour provoquer la rupture chimique des chaînes, permettant aux micro-organismes de consommer l'amidon en laissant un polymère bio fragmenté. Ce type de matériau abondamment utilisé pour fabriquer les films de paillage agricole, les sacs et les emballages est aujourd'hui très décrié. Plus récemment une nouvelle catégorie de polymères dit oxo-biodégradable ou additives est proposée sur le marché. Il s'agit d'un polyéthylène contenant un agent oxydant qui serait selon certains spécialistes du dithio carbamate de fer, du

nickel, du manganèse ou du stéarate de nickel pour favoriser la biodégradation, en passant par son utilisation et jusqu'à son élimination afin d'obtenir une vision claire des véritables conséquences environnementales [24].

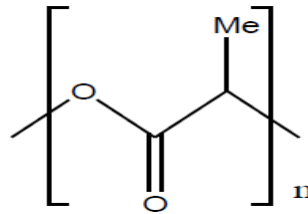


Figure I-3 : structure du poly (acide lactique)

I-3-b. Matériaux biodégradables issus des ressources renouvelables :

Ils sont formés à partir de polymères naturels ou biopolymères qui peuvent être d'origine agricole ou microbienne. En fait, les biopolymères désignent plus largement des substances synthétisées par des processus biologiques ou par voie chimique à partir de monomères naturels ou identiques à ceux-ci. On distingue généralement trois grandes familles de composés : des polymères naturels, les polymères d'origine bactérienne et les polymères synthétiques (en général non issus de la pétrochimie), on distingue trois classes de ce type.

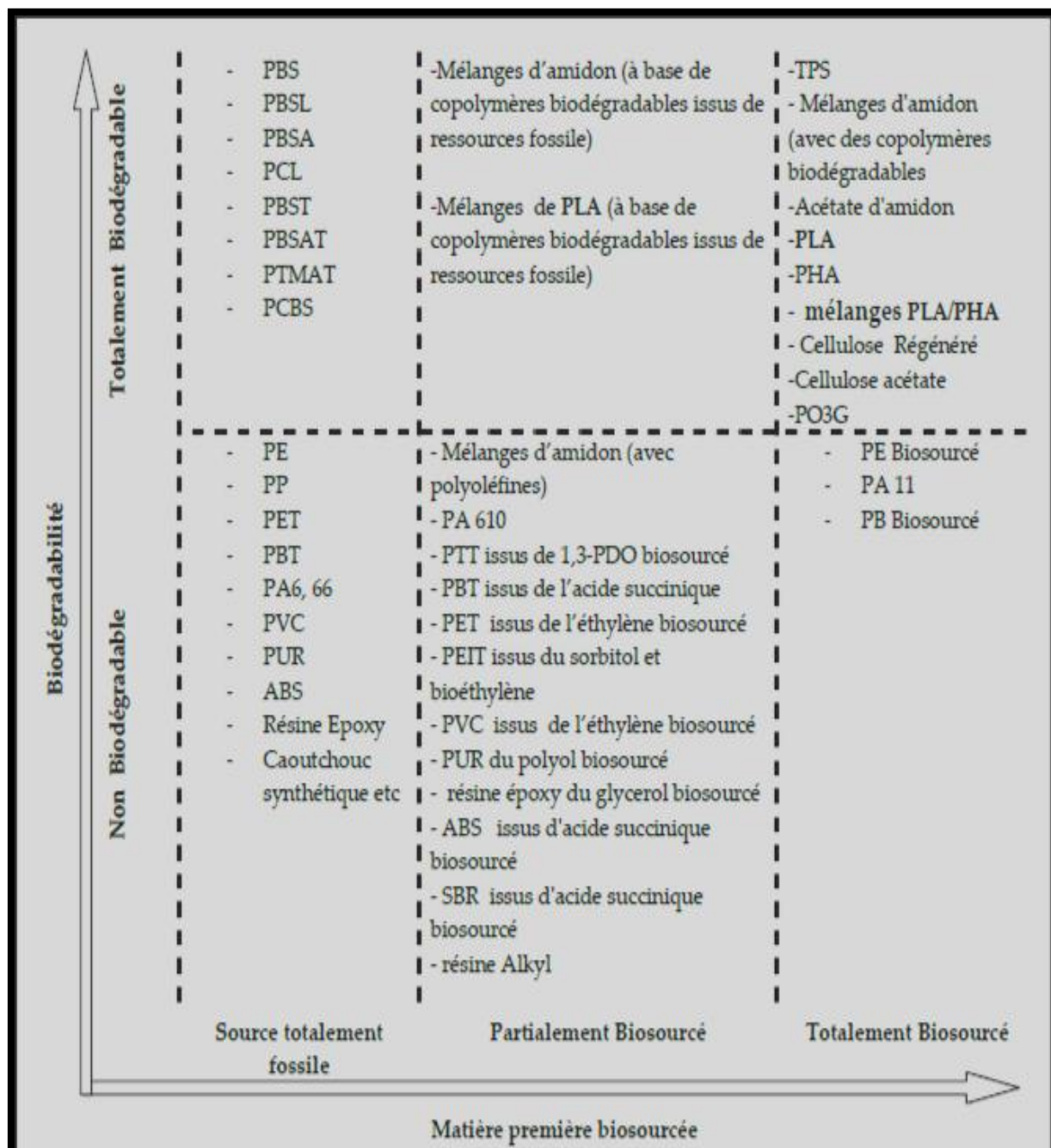


Figure I-4 : Classement des principaux polymères biosourcés ou partiellement biosourcés selon leur origine et leur biodégradabilité [25]

I-3-b-1. Les polymères naturels ou les biopolymères

Les polymères naturels sont des matériaux produits par les êtres vivants [26] Certains auteurs ont considérés les biopolymères ou bioplastiques comme étant uniquement des polymères biodégradables. En pratique, ils rassemblent les polymères biosourcés, c'est-à-dire produits à partir de ressources renouvelables, les polymères biodégradables et même parfois également les polymères biocompatibles. Ainsi, ils peuvent être classifiés selon deux critères distincts : l'origine de la ressource à partir de laquelle ils sont produits et la gestion de fin de

vie c'est ce qu'on appelle la biodégradabilité. Parmi les polymères naturels, la famille la plus importante est celle des polysaccharides comme l'amidon dont les sources principales sont le maïs, le blé et la pomme de terre, la Cellulose (papier) (**figure I-5**) ou le chitosane (chitine des crustacées). Les polysaccharides ont un squelette carboné incluant des hétéroatomes (N, O, S) qui sont des points de clivage potentiels par hydrolyse enzymatique ou coupure oxydante [27].

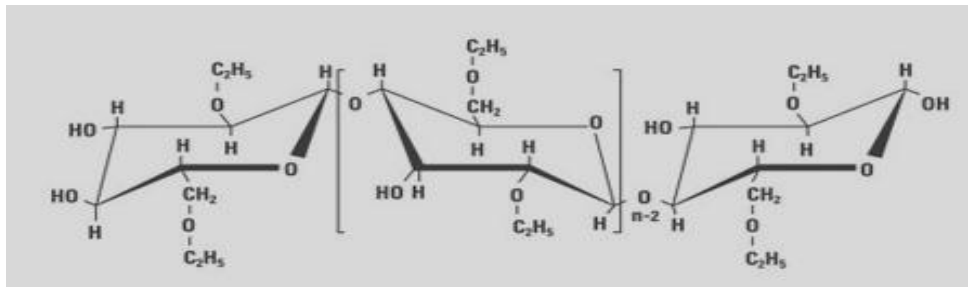


Figure I-5: structure de la cellulose

I-3-b-2. Les polymères d'origine bactérienne

Ces polymères sont issus de fermentation par des bactéries (biotechnologie). Il s'agit de la fabrication « in situ » de polymère qui s'accumule dans le cytoplasme de certaines bactéries placées en condition de fermentation. Les matières premières fermentescibles sont principalement les sucres et l'amidon. Parmi ces polymères, les plus connus sont le PHB (Poly Hydroxy Butyrate), le PHV (Poly Hydroxy Valérate) et le PHBV (3 Poly Hydroxy Butyrate 3 Hydroxy Valérate). Certains les appellent semi-biosynthétiques. La synthèse de ces polymères peut également être réalisée dans la plante grâce à une modification génétique. On les appelle alors les bio-synthétiques.

I-4. Les polyesters aliphatiques

Ces polymères ne sont pas seulement dégradables et biodégradables pour certains d'entre eux, mais ils sont également bioassimilables (PLA, PCL, PEG) (conversion d'un composé en biomasse i.e. matière organique constituant les organismes vivants et résidus organiques post-mortem.) puisque leur hydrolyse en milieu physiologique donne respectivement les acides lactique, glycolique et 6-hydroxy caproïque, composés non toxiques, complètement éliminés par l'organisme. Les polyesters aliphatiques ont fait et font toujours l'objet de très nombreuses études. Ces dernières années, ces polymères ont trouvé de nouvelles applications comme substituts à certains « plastiques » de commodité, qui génèrent

à l'heure actuelle un volume important de déchets, et apparaissent comme une solution prometteuse pour faire face aux problèmes liés à l'environnement. De plus, des études récentes ont permis la commercialisation du premier polymère synthétique entièrement produit à partir de ressources renouvelables (le maïs) par voie enzymatique : un PLA commercialisé sous la marque Nature Works® ; [28-31] ce qui est également très prometteur face à la problématique de l'épuisement des ressources en pétrole, c'est le développement durable.

Cependant, même si les polyesters aliphatiques sont aujourd'hui encore les polymères synthétiques dégradables les plus utilisés et disponibles commercialement sous diverses formes pour des applications très variées, il n'en reste pas moins que d'autres polymères dégradables ont été étudiés et des applications potentielles développées [32]. Parmi eux, les polymères synthétiques dérivés d'acides α -aminés qui font l'objet d'un très grand intérêt, ils sont aujourd'hui notamment utilisés dans le domaine des « polymères thérapeutiques ».

I-4-a. Les polyesters aliphatiques : synthèse, propriétés et applications

Les polyesters aliphatiques peuvent être préparés par polycondensation d'un diol et d'un diacide, par polycondensation d'un acide hydroxycarboxylique, ou bien par polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques (lactones, lactides, carbonates, ...).

Les polyesters synthétiques dégradables commerciaux disponibles sont préparés par ces deux méthodes.

Alors que la première voie peut être appliquée à une très grande variété de combinaisons diol/diacide mais présente de nombreuses contraintes (températures de réaction élevées, temps de réaction longs, élimination des produits secondaires, degrés de polymérisation limités), la seconde voie, au contraire, même si elle permet un choix plus limité de monomères, se fait dans des conditions beaucoup plus douces, permet un meilleur contrôle des structures (réactions secondaires limitées voire inexistantes dans certains cas) et conduit à des polymères de masse molaire élevée en des temps relativement courts.

L'utilisation récente de monomères entièrement issus de ressources renouvelables concerne les deux voies de polymérisation (polycondensation et polymérisation par ouverture de cycle), de même, l'utilisation de catalyseurs enzymatiques a été bien développée dans les années 90.

I-4-a-1 Les polyesters préparés par polycondensation

Malgré les nombreuses contraintes présentées par cette méthode de polymérisation pour la préparation de polyesters,[33] l'utilisation sans cesse croissante de ces polymères a poussé les auteurs à trouver de nouvelles techniques pour améliorer cette voie de synthèse et préparer des polymères de masses molaires plus importantes.[34, 35] Mitsui Chemisas a notamment développé il y a quelques années un nouveau procédé visant à produire du PLA de haute masse molaire, par polycondensation directe d'acide L-lactique[36].

S'il est difficile de préparer des polymères de forte masse molaire par polycondensation, des oligomères de masses molaires de l'ordre de quelques milliers sont en revanche facile à obtenir. Des études menées il y a une vingtaine d'années ont permis l'utilisation et la valorisation de ces oligomères, aux propriétés mécaniques et thermiques peu intéressantes, grâce à des extensions de chaîne par des réactions de couplage [37, 38].

Divers polyesters ont ainsi été préparés par cette méthode ; on peut citer entre autres les poly(estercarbonate)s de valeur de masse molaire proche de 30 000 g/mol synthétisés par Albertsson et coll.[39] (Figure I-6) et les polyesters aliphatiques dégradables commercialisés dans les années 90 par la société Showa Highpolymer Co. (Japon) sous le nom de BIONOLLE® et utilisé notamment comme pots pour les plantes.[40, 41]

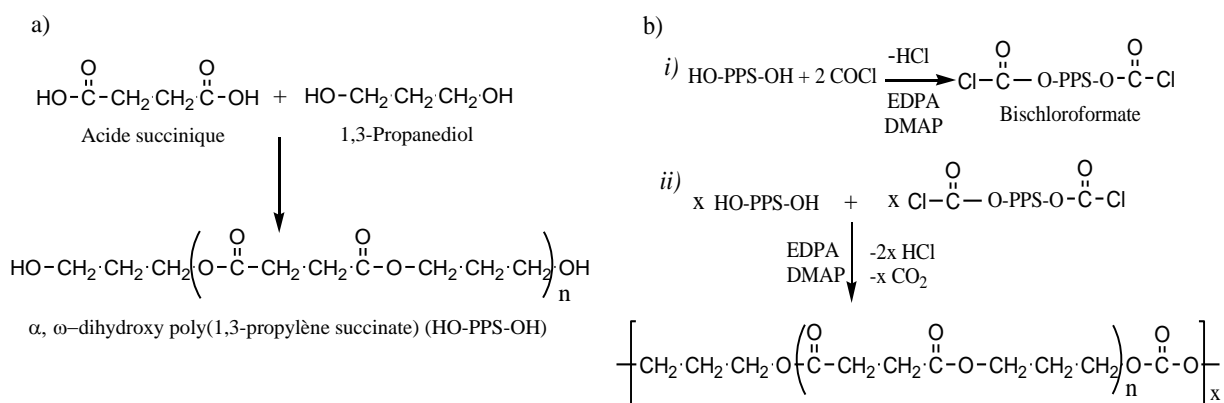


Figure I-6 : a) Synthèse de l'oligomère α,ω -dihydroxy poly(1,3-propylène succinate)

($M_n = 2\,200$ g/mol).

b) Obtention d'un poly (ester-carbonate) par extension de chaîne par la voie dichloroformate1,2.

Les monomères utilisés pour préparer les polyesters aliphatiques par polycondensation sont généralement issus de l'industrie du pétrole, mais peuvent également provenir de

ressources renouvelables (ex : production du 1,3-propanediol par fermentation du glycérol, production de l'acide succinique par fermentation de carbohydrates comme le glucose, le maltose ou le fructose), ce qui rend cette méthode de polymérisation très intéressante tout d'abord d'un point de vue économique, mais également et surtout du point de vue de la problématique de l'épuisement des ressources en pétrole.

I-4-a-2. Les polyesters préparés par polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques

La polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques s'est avérée être une bonne alternative à la polycondensation pour la synthèse de polyesters (**Figure I-7**) [42]. Elle permet la préparation de polymères de masses molaires élevées et de faible distribution des masses molaires et ceci dans des conditions beaucoup plus douces que la polycondensation.

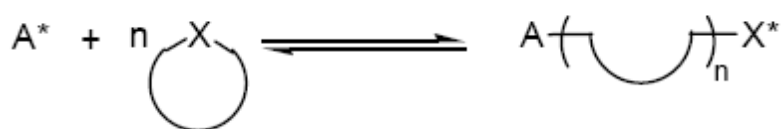
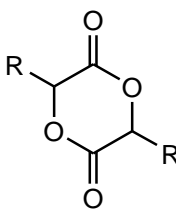
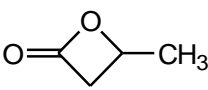
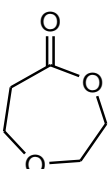
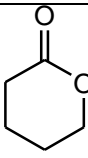
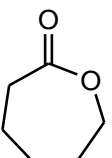
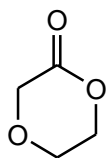
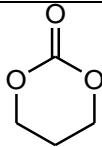


Figure I-7 : Schéma général de la polymérisation par ouverture de cycle

Les monomères les plus couramment utilisés pour la préparation de polyesters aliphatiques par polymérisation par ouverture de cycle d'esters (ou carbonates) cycliques, sont présentés dans le Tableau I-1.

Tableau I-1 : Structure et dénomination d'esters (carbonates) les plus couramment utilisés en polymérisation par ouverture de cycle

<p>R = H : Glycolide (GL)</p> <p>R = CH₃ : Lactide (LA)</p> 	<p>β-Butyrolactone (β-BL)</p> 	<p>1,5-Dioxepan-2-one (DXO)</p> 
	<p>δ-Valerolactone (δ-VL)</p> 	
<p>ε-Caprolactone (ε-CL)</p> 	<p>1,4-Dioxan-2-one (ou p-dioxanone) (PDO)</p> 	

		1,3-Dioxan-2-one (ou triméthylène carbonate) (TMC) 
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques peut principalement être amorcée par voies cationique, anionique ou par coordination-insertion, avec différents mécanismes de polymérisation propre à chaque voie.

I-5. Le polylactide:

Le polylactide ou poly(acide lactique) est un polyester aliphatique synthétisé généralement soit par condensation à partir d'un α -hydroxy acide (l'acide lactique), soit par polymérisation par ouverture de cycle, à partir d'un monomère cyclique : le lactide.

C'est un polymère biorésorbable aux propriétés thermoplastiques, de module et de résistance élevés.

Cependant, ses propriétés mécaniques dépendent fortement de la voie de synthèse et de la qualité du polymère synthétisé (composition, pureté, masse molaire...). Ce polymère a connu récemment un intérêt grandissant pour deux raisons principales.

On peut préparer de l'acide lactique en grandes quantités (jusqu'à 105 tonnes par an) à partir de n'importe quel polysaccharide selon un procédé biotechnologique. Ainsi la production de polylactide peut être fondée sur des ressources renouvelables et être indépendante du prix ou de l'approvisionnement en pétrole.

Les propriétés physiques (notamment mécaniques) du polylactide peuvent être contrôlées facilement en modifiant la composition du mélange d'isomères L ou D [43].

On peut utiliser le PLA pour réaliser des objets par injection ou moulage, on peut l'étirer sous forme de films ou de fibres et son domaine d'application s'étend de l'industrie de l'emballage aux applications biomédicales (sutures, implants, libération contrôlée...).

I-5-a. Synthèse du polylactide

La synthèse du polylactide peut se faire selon deux voies principales de polymérisation (**Figure I-8**) :

Dans la première, l'acide lactique est polymérisé par polycondensation, ce qui donne un polymère de faible masse molaire (qui est la plupart du temps inutilisable tel quel), il faut utiliser des agents de couplage en raison de nombreuses réactions secondaires de terminaison

dues à la présence d'impuretés, d'eau, à la viscosité du mélange réactionnel et aux réactions de rétroscission qui conduisent à la formation de cycles lactide[44].

Dans la deuxième voie le polylactide est obtenu par polymérisation par ouverture de cycle d'une dilactone à 6 atomes, le lactide. Compte tenu du contrôle cinétique partiel de la réaction, les valeurs de la masse molaire du polymère sont bien plus élevées que dans la méthode précédente (plus de 100.000g/mol). Nous allons décrire en détail le procédé chimique du polylactide obtenu par ouverture du cycle dans le troisième chapitre.

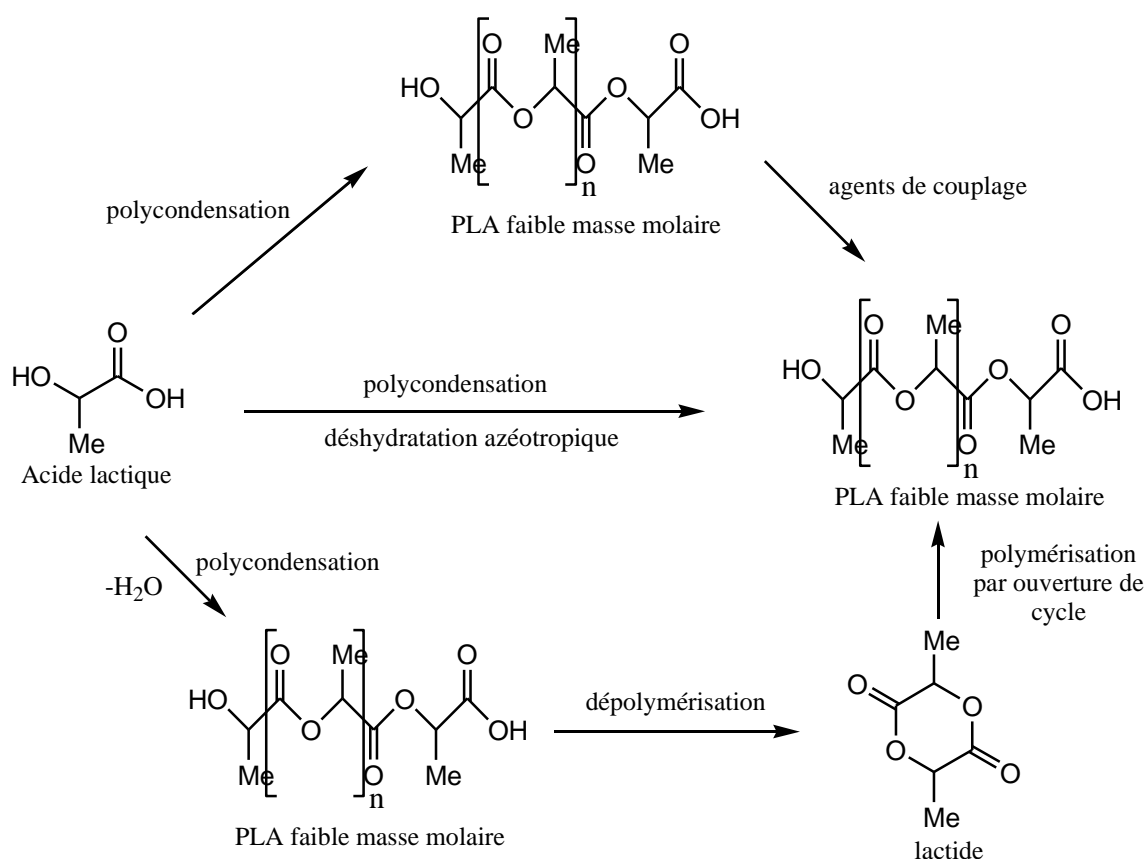


Figure I-8: Méthodes de synthèse du PLA.

I-5-a-1. Mécanismes de la polymérisation du lactide par ouverture de cycle :

La polymérisabilité du lactide comme tout monomère cyclique dépend simultanément de facteurs thermodynamiques et cinétiques. Comme toutes les polymérisations en général, la polymérisation par ouverture de cycle est une réaction équilibrée (Figure I-9), il faut donc tenir compte de la concentration en monomère à l'équilibre qui, dans le cas de ces polymérisations, n'est pas toujours négligeable.

D'autres réactions équilibrées ont lieu au cours de la polymérisation, il s'agit de réactions secondaires : rétroscissions ou transestérifications intra-moléculaires et redistributions ou transestérifications inter-moléculaires conduisant dans certains cas à des macrocycles (Figures I-9, I-10).

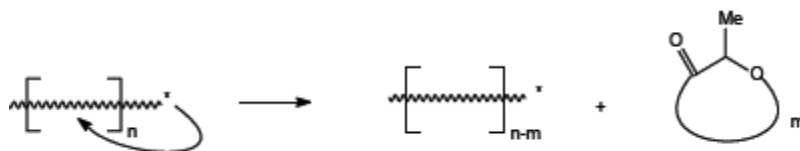


Figure I-9: Réaction de rétroscission.

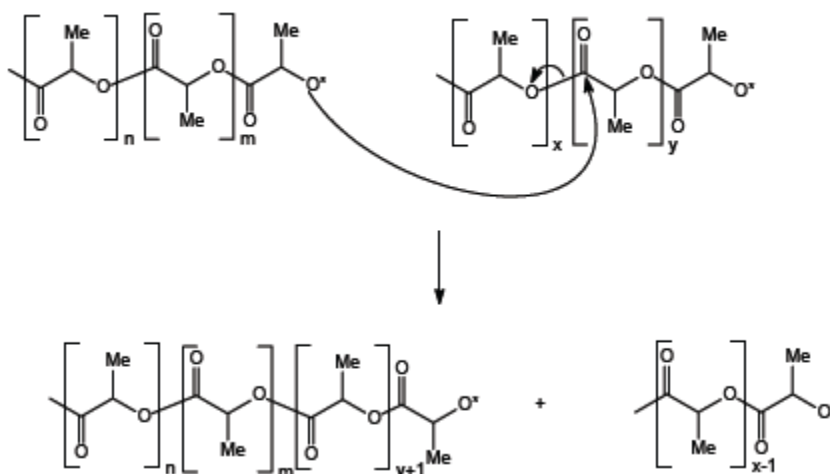


Figure I-10: Réaction de redistribution

I-5-a-1-a. Mécanisme cationique de la polymérisation par ouverture de cycle du lactide

On peut séparer les amorceurs utilisés en polymérisation cationique par ouverture de cycle en quatre groupes : les acides protoniques, les acides de Lewis, les agents alkylants et les agents acylants.

Le mécanisme de polymérisation cationique des lactones qui avait d'abord été proposé par Cherdrone et al. [45], a longtemps été considéré comme exact. Il consistait en une attaque électrophile sur l'oxygène endocyclique de la lactone qui entraînait la rupture de la liaison acyl-oxygène avec la formation d'un ion acyl carbonium susceptible de propager la réaction.

Ce mécanisme a été remis en cause par Penczek et al.[46] en 1984. En effet une analyse des bouts de chaînes polymères par RMN ^1H et par IR montrait l'existence d'extrémités fonctionnalisées ester de méthyle. Penczek suggère que le mécanisme réel procède par un intermédiaire, un dialkoxy carbocation cyclique (a). La lactone est en fait méthylée dans un premier temps puis on assiste à la rupture de la liaison oxygène-alkyle de l'hétéro cycle (**Figure I-11**) [47]. En ce qui concerne la polymérisation du lactide, Kricheldorf et Dunsing ont comparé l'efficacité d'une large gamme d'amorceurs parmi lesquels des acides de Brönsted, de Lewis ou des agents d'alkylation. Seuls l'acide trifluorométhane sulfonique ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) et le trifluorométhane sulfonate de méthyle ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$) se sont révélés efficaces. Cette particularité du lactide serait due à la moins grande sensibilité de l'atome de carbone secondaire du lactide (b), vis-à-vis d'une attaque nucléophile, comparée à celle des carbones primaires situés en α de l'oxygène dans les lactones (**Figure I-12**).

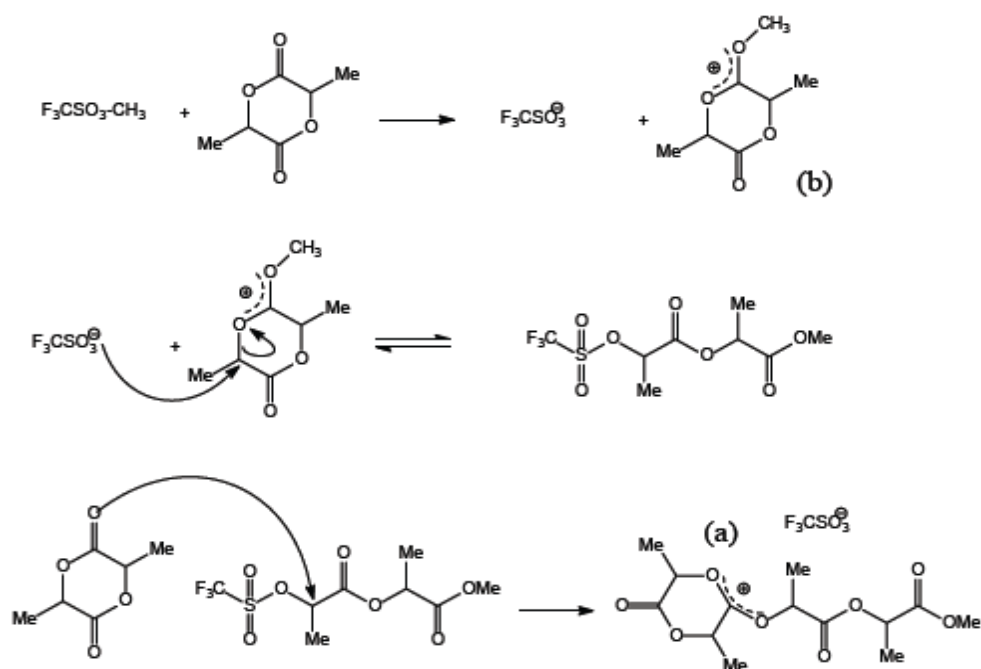


Figure I-11 : Mécanisme de polymérisation cationique du lactide.

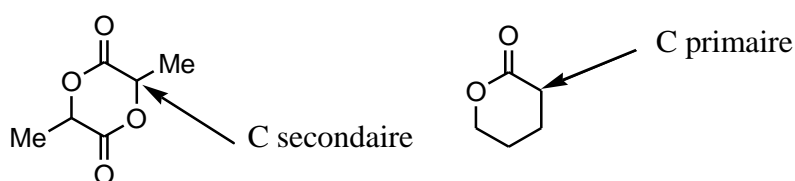


Figure I-12 : Carbone secondaire du lactide.

En ce qui concerne la phase de propagation, la polymérisation cationique donne lieu à des temps de polymérisation assez longs (48 heures à 50°C pour polymériser entièrement le lactide[47]) et des réactions secondaires de transestérifications inter- et intra-moléculaires nombreuses.

I-5-a-1-b. Mécanisme anionique de la polymérisation par ouverture de cycle du lactide

Le principal avantage de la polymérisation anionique réside dans les durées des polymérisations : elles sont beaucoup plus courtes que précédemment (90% de conversion lors de la polymérisation du lactide amorcée par du méthanolate de potassium en 10 minutes à 20°C [48]).

Les amorceurs les plus couramment employés sont des dérivés organométalliques des carboxylates et des alcoolates de métaux alcalins, associés parfois à des éthers couronnes [49]. Ces amorceurs doivent être de nucléophilie élevée pour être efficaces à des températures relativement basses (ce qui limite l'apparition des réactions secondaires) [50, 51]. Néanmoins si cette nucléophilie est trop importante, l'amorçage se produit par déprotonation du monomère (**Figure I-13**). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le méthanolate de potassium [52] et le tertiobutanolate de potassium.

Le mécanisme de la polymérisation anionique repose sur une attaque nucléophile de l'amorceur sur le carbone électropositif de la fonction carbonyle du monomère, suivie du clivage de la liaison oxygène-acyle (**Figure I-14**). La propagation procède donc par des espèces actives du type alcoolate [53]. Ce mécanisme a été confirmé par les études de Kricheldorf [54] et d'Hofman [55] qui ont prouvé par RMN l'existence de groupements ester de méthyle et hydroxyle aux extrémités des polymères amorcés par du méthanolate de potassium.

Malgré tous les essais réalisés, le contrôle de la polymérisation par cette voie est difficile. Les réactions de transestérifications inter- et intra-moléculaires ne peuvent être évitées, ce qui rend aléatoire la synthèse de copolymères à blocs [56, 57].

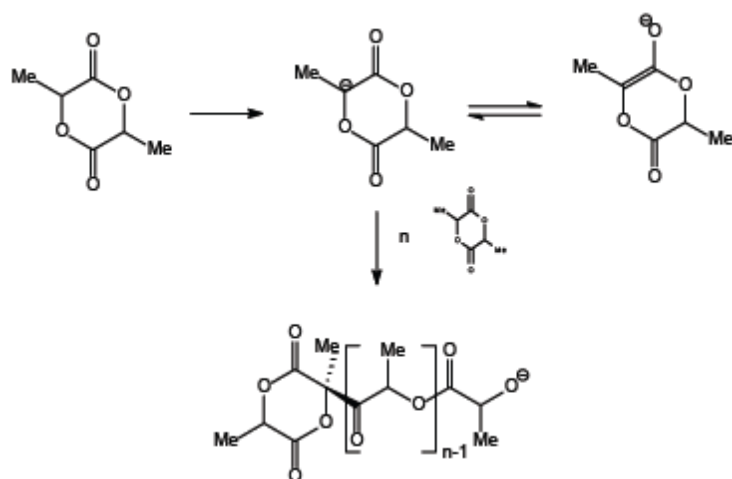


Figure I-13 : Amorçage selon une réaction de déprotonation.

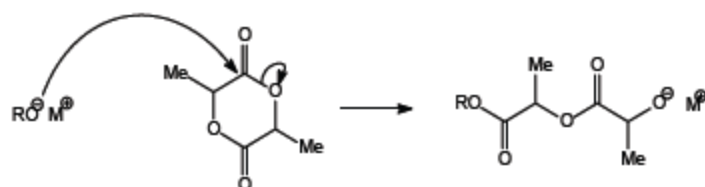


Figure I-14: Mécanisme d'amorçage anionique du lactide.

Ces trois mécanismes représentent les différentes synthèses du polymère par voie chimique mais actuellement la plus utilisée industriellement c'est bien que la synthèse par voie enzymatique.

I-5-b). La polymérisation par voie enzymatique :

Actuellement, le L'acide polylactique (PLA) est synthétisé par un procédé en deux étapes consistant en une fermentation pour la production d'acide lactique et un procédé chimique pour la polymérisation. L'amélioration des propriétés matérielles du PLA, qui sont assez rigides et fragiles, a été tentée par copolymérisation ou mélange avec d'autres polymères, notamment des polyhydroxyalcanoates (PHA) [58].

Contrairement aux PLA qui nécessitent une polymérisation chimique de l'acide lactique ou du lactide, les PHA sont synthétisées *in vivo* par la PHA synthase (PhaC) qui polymérise divers (D) - hydroxyacyl-CoAs (HA-CoAs) générés par diverses voies métaboliques dans la cellule. Le lactate a également été suggéré comme une unité monomère possible des PHA naturels, car il contient à la fois des groupes hydroxyle et carboxyle nécessaires pour former

une liaison ester. Cependant, jusqu'à récemment, il n'existait aucun rapport sur la production de PHA contenant du lactate en tant que monomère principal, ce qui est probablement dû à la limitation de la spécificité de substrat des PHA synthèses existantes; plusieurs études ont montré que l'activité in vitro de la PHA synthèse vis-à-vis du (D) -lactyl-CoA est très faible ou négligeable par rapport à d'autres HA-CoA, en particulier la (D) -3-hydroxybutyryl-CoA. Il y a plusieurs années, nous avons pu montrer que le poly (3-hydroxybutyrate-co-lactate), P (3HB-co-LA), pouvait être synthétisé dans le recombinant *Cupriavidus necator* H16 (anciennement *Ralstonia eutropha* H16) exprimant le propionate de *Clostridium propionicum*. Le gène de la CoA transférase (PctCp), qui permet la génération de (D) -lactyl-CoA dans la cellule, même si la fraction de lactate était très faible [58].

I-6. La microencapsulation

L'encapsulation permet l'emprisonnement de principes actifs sous formes solide, liquide ou gazeuse au sein d'un matériau support [59]. Elle résulte donc en la préparation de particules individualisées constituées d'un matériau enrobant contenant un principe actif. La matrice enrobante représente une barrière permettant la protection du principe actif ainsi que le contrôle de sa libération.

La première application basée sur la technologie de l'encapsulation a été commercialisée dans le domaine de l'imprimerie. Il s'agit du papier carbone sans carbone sous l'effet d'une faible pression [60]. Ce produit contient des microparticules de colorant réalisées par coacervation complexe entre la gélatine et la gomme arabique qui se brisent sous l'effet de la pression d'une tête d'imprimante ou d'un stylo. Puis la technologie de la microencapsulation fut utilisée dans le domaine pharmaceutique ainsi que pour d'autres applications industrielles telles que les colles [61].

I-6-a. Objectifs de l'encapsulation et domaines d'application

La technique d'encapsulation permet d'immobiliser le principe actif, de le protéger du milieu extérieur, de contrôler et cibler sa libération ou encore de le structurer [62].

➤ Immobiliser ou isoler

Cet objectif résulte souvent du désir de vouloir limiter le contact entre certaines parties d'un système. L'immobilisation est souvent utilisée pour des cellules microbiennes [63]. En effet, leur confinement dans une membrane semi-perméable permet d'obtenir une activité optimum de par une isolation physique du milieu extérieur tout en maintenant un environnement interne hospitalier adapté pour leur croissance et leur métabolisme.

Ce principe a été utilisé pour la commercialisation du complément alimentaire animal Biacton® par la société Bioarmor. En effet, ce produit contient des bactéries encapsulées par des polymères naturels afin d'améliorer la survie bactérienne au cours de l'élaboration de l'aliment et pendant la période de conservation. En outre, l'isolation apportée par l'encapsulation est très souvent utilisée pour des catalyseurs et l'utilisation de composés incompatibles [64].

➤ **Protéger**

De nombreux composés actifs sont fragiles et doivent être protégés du milieu extérieur. L'encapsulation permet leur protection vis-à-vis des contraintes appliquées. Les vitamines E et C sont très souvent encapsulées car elles sont sensibles à la dégradation par contact avec la lumière, la chaleur ou encore l'oxygène [65-67]. Par exemple, Marsanasco et al., 2011 [68] ont démontré que les liposomes permettaient de protéger les vitamines E et C contre la dénaturation notamment avant et après la pasteurisation du jus d'orange.

L'activité protectrice apportée par l'encapsulation est également utilisée dans le domaine médical. Par exemple, l'encapsulation de bactéries probiotiques, avec de l'alginate et du chitosane notamment, apporte une protection vis-à-vis des conditions gastrointestinales et donc permet une libération de cellules bactériennes viables dans le colon [69]. Il est également possible de citer l'amélioration du diagnostic grâce à la protection amenée par l'encapsulation illustrée par les travaux de Navarro et al., 2012[70] qui ont reporté une amélioration des propriétés optiques grâce à l'encapsulation au sein de nanoparticules lipidiques du vert d'indocyanine qui est un agent contrastant.

➤ **Vectoriser**

La vectorisation par l'encapsulation permet de cibler l'action du principe actif. Par exemple, l'amélioration de la pénétration cutanée au travers du derme ou de l'épiderme peut être atteinte grâce à l'encapsulation. Il est possible de citer les travaux de Bourgeois et al., 2010 [71] qui ont démontré une pénétration deux fois plus importante égale à 22,6% grâce à l'utilisation de particules contre 9,99% obtenues avec la caféine non encapsulée. Yang et al., 2003 [72] ont également mesuré une amélioration de la pénétration transdermique de la vitamine C grâce à l'encapsulation dans les produits à applications topiques.

Pour ce qui est du domaine médical, il est possible de citer les travaux menés [73] qui ont démontré que l'encapsulation de l'acide 5-aminosalicylique avec des Eudragit RL et RS permet d'assurer une libération dans le colon par dissolution des matrices polymériques à pH=6,5.

La vectorisation apportée par l'encapsulation est également utilisée pour masquer le goût de certains actifs qui ne seront pas libérés dans la cavité buccale mais dans le système digestif. C'est notamment le cas en agroalimentaire avec l'huile de poisson [74] ou encore l'huile d'ail [75]. Dans le domaine pharmaceutique, il est possible de citer l'exemple de l'ibuprofène qui est également encapsulé à cause de son goût amer [76].

➤ **Contrôler la libération**

Dans la majorité des cas, le but de l'encapsulation est d'établir un profil de libération spécifique [77]. Par exemple, dans le domaine médical le traitement *oncoLAR* permet la libération d'un agent anti-cancéreux progressif sur une période de 1 à 3 mois [78]. De même, Plosker et Brogden, 1994 [79] ont démontré que le médicament *Lupron Depot*, traitant le cancer de la prostate, permet d'obtenir une libération contrôlée à un taux journalier de 2,8% pendant un mois après une administration sous-cutanée ou intramusculaire.

L'industrie textile utilise également la microencapsulation, et ce afin de limiter l'évaporation des molécules volatiles et d'assurer une action prolongée. Il est possible de citer les textiles en coton contenant des insecticides encapsulés, comme l'huile essentielle de citronnelle par exemple, qui ont démontré présenter une libération supérieure par rapport aux vêtements traités avec une solution d'éthanol contenant l'huile essentielle non encapsulée. Il a été démontré que l'effet répulsif de ces textiles fonctionnalisés est supérieur à 90% pendant 3 semaines [80].

➤ **Structurer**

L'encapsulation d'un composé liquide dans des microparticules solides permet d'obtenir une modification de l'état physique de l'actif qui passe de la forme liquide à solide [81]. Cela permet par exemple une homogénéisation simplifiée du mélange de l'actif initialement liquide au sein d'une poudre [82].

I-6-b. Les types de systèmes qui peuvent être encapsulé

L'encapsulation peut concerner une grande variété de systèmes allant de molécules très simples (certains chercheurs ont pensés à encapsuler l'eau) à très complexe (peptide, médicament, ADN...). Il peut s'agir également de cocktail de ces molécules ou de structure plus complexes comme des virus protoplasme, et même des cellules biologiques complètes. Au sein des microparticules, le «principe actif» pourra être sous forme d'une solution, d'une suspension ou d'une émulsion.

I-6-c. Les types de structures des microparticules

La microencapsulation est une technique de formulation de matières actives qui peut donner lieu à deux types de microparticules les systèmes réservoirs et les systèmes matriciels.

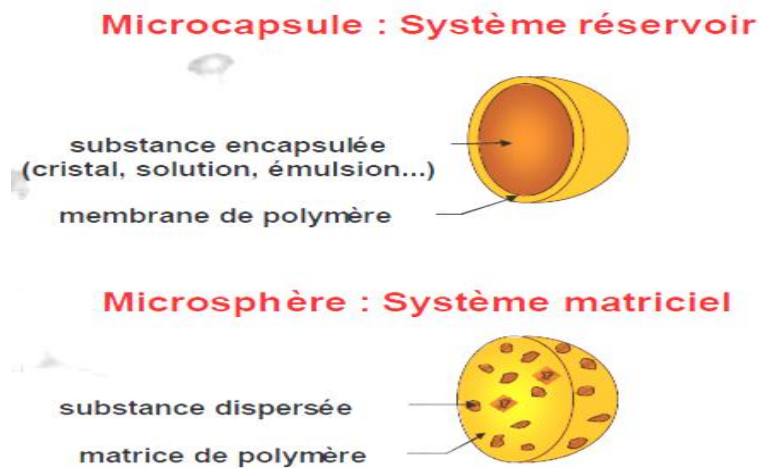


Figure 1-15 Représentation schématique des différentes formes de microparticules.

I-6-c-1. Les systèmes matriciels (microsphères)

Les microsphères sont des systèmes sphériques constitués d'une matrice (polymère, cire) dans laquelle est dispersé ou adsorbé un principe actif. C'est-à-dire une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.

I-6-c-2. Les systèmes vésiculaires (microcapsules)

Les microcapsules sont des systèmes réservoirs composés d'une écorce polymérique piégeant un cœur liquide, solide ou gazeux [84]. C'est-à-dire une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant

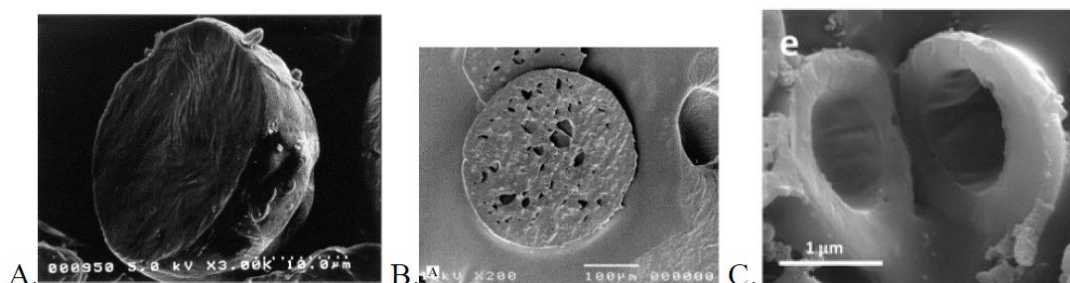


Figure I-16: Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) représentant : A. microsphère dans laquelle le principe actif est dissout dans le matériau enrobant [113]. ; B. microsphère dans laquelle le principe actif est dispersé dans le matériau enrobant [100]. ; C. microcapsule [114].

I-6-d. Matériaux d'encapsulation :

Les matériaux (polymères et lipides) utilisés pour obtenir ces structures sont nombreux et variés. Le **tableau I-2** suivant donne les principaux polymères utilisés pour obtenir ces structures.

Tableau I-2: Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures microparticulaires.

Polymère	Le Nom du polymère
Polymères naturels	Chitosane [115], Alginate [116, 117] Gélatine [118, 191], Gomme Arabique [120]
Polymère synthétiques	Poly lactide [121] poly epsilon-caprolactone [122] Polypropylène [123].
Copolymères	Poly (lactide -co- glycolide) [124, 125] Poly (Styrene-co- Methyl methacrylate) [126] Poly (melamine-urea-formaldehyde) [117]
Lipides et cires minérales	Corps gras solides, glycérides, cire (d'abeille, de carnauba..., cire minérales [87]

I-6-e. Domaines d'application :

La microencapsulation est actuellement très développée pour de nombreuses applications : élaborations des médicaments, en agro-alimentaire et dans la préparation des produits phytosanitaires.... Dans la figure I-17 indique les domaines d'application de la microencapsulation.

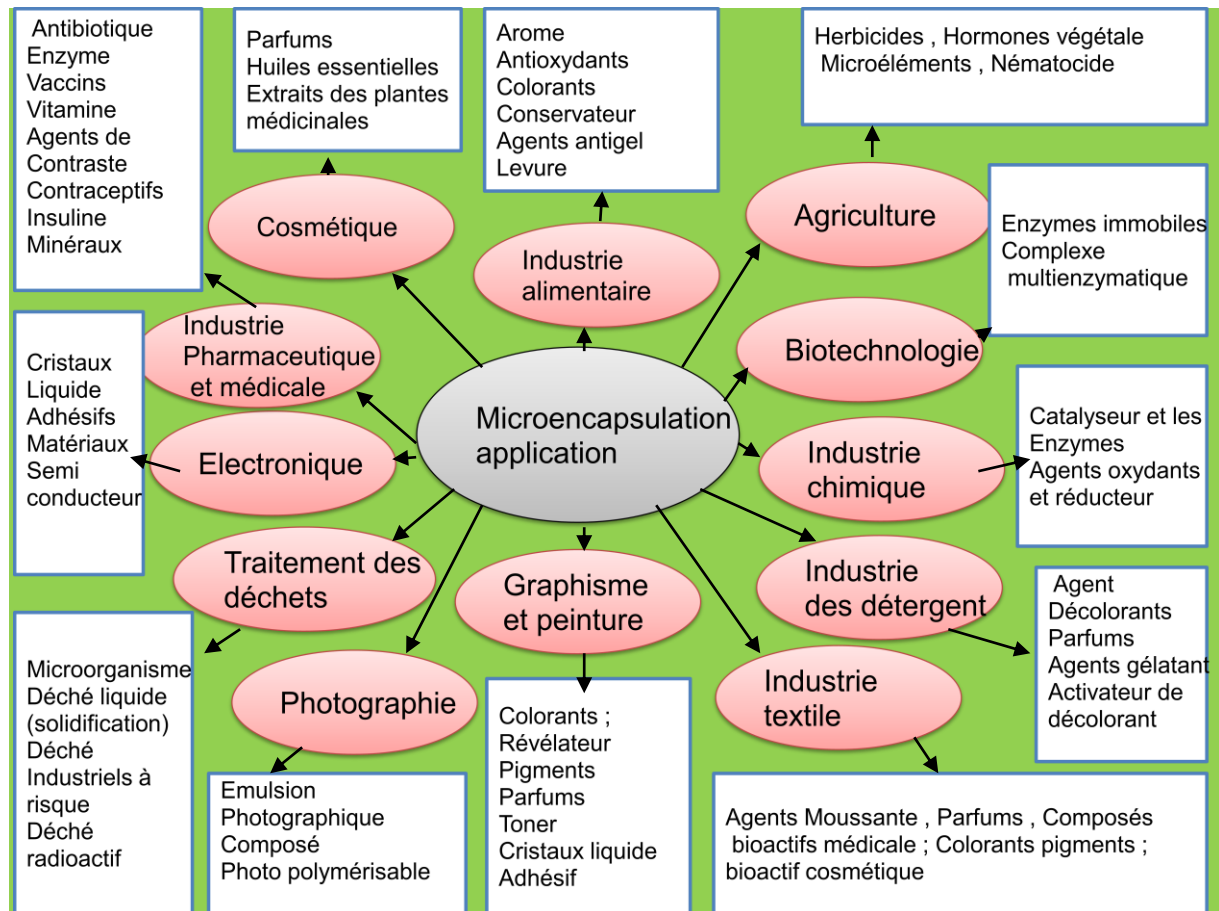


Figure I-17 : représentation schématisée des différents domaines d'application de la microencapsulation.

I-6-f. Procédés d'encapsulation

Avant de procéder à une préparation d'une microencapsulation, il faut tenir compte de :

- La taille moyenne et la largeur de distribution granulométrique;
- La teneur en matière active ou taux d'encapsulation ;
- La forme finale: dispersion de microparticules en phase aqueuse ou en phase organique, poudre sèche ;
- Les contraintes de stabilité au cours du stockage et au cours de la mise en oeuvre ;
- La durée de conservation sans libération de matière active, ainsi que le milieu dans lequel les particules seront conservées ;
- Les conditions de libération et la cinétique de libération. Si l'on souhaite une libération déclenchée, il devra en particulier être précisé le paramètre de déclenchement: pression ou cisaillement mécanique, variation de température, variation de pH,

dégradation enzymatique. Pour une libération prolongée, la durée souhaitée de la période de libération sera une des données du problème ;

- Les contraintes réglementaires liées au domaine d'application et au mode d'administration qui sont prescrites dans les réglementations nationales et internationales (Pharmacopée Européenne ou USP par exemple, pour le domaine de la pharmacie).

Les choix du procédé et de la formulation déterminent les caractéristiques finales de microparticules [127].

Il existe plusieurs manières de classer les procédés industriels d'encapsulation suivant différents critères [127] :

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

Cette dernière manière de classer les procédés industriels est la plus couramment utilisée.

Nous distinguons, comme le résume la **figure I-18** :

- Les procédés physico-chimiques : basés sur la maîtrise de paramètre tel que la solubilité et la précipitation des polymères en fonction de l'ajout d'un non-solvant, du pH ou de la température mais aussi sur la maîtrise des changements d'état (fusion, solidification) des polymères.
- Les procédés chimiques, basés sur la formation *in situ* du matériau enrobant par polycondensation, polymérisation radicalaire, ou polymérisation anionique d'unités monomères. De ce fait, ils se distinguent des méthodes physico-chimiques et mécaniques qui utilisent des matériaux enrobants préformés (polymères, lipides).
- Les procédés mécaniques qui mettent en œuvre des techniques de pulvérisation, de formation de gouttes ou de gouttelettes et d'extrusion.

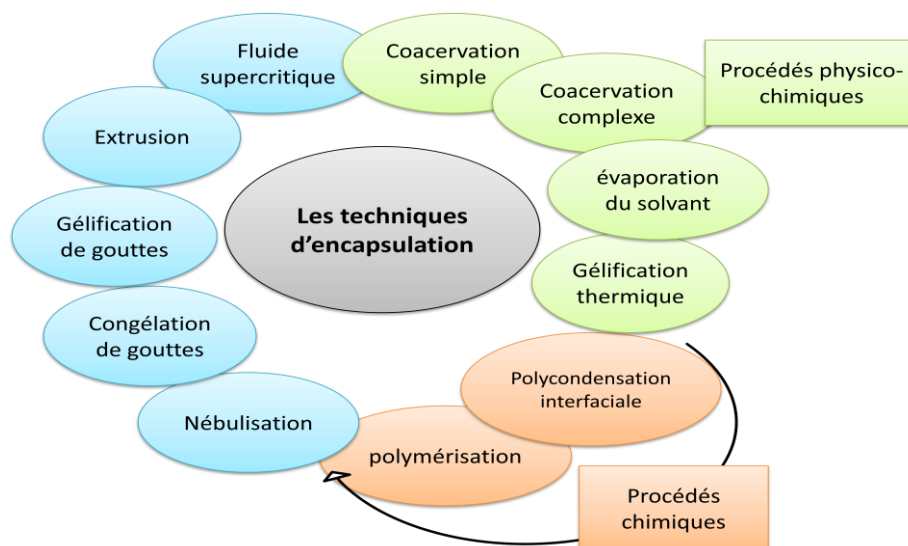


Figure I-18 : Les différents procédés d'encapsulation.

La figure I-18 présente les différents procédés de microencapsulation appliqués dans les laboratoires et à l'échelle industrielle ; la gamme de tailles des microparticules obtenus sont classé dans le **tableau I-3** avec les procédés expérimentaux de fabrication des microparticules suivi des références.

Tableau I-3 : Les techniques des différents Procédés de la microencapsulation.

Les procédés de la microencapsulation	Les techniques	Gamme de tailles de microparticules obtenues	Références
Procédés physico-chimiques	Coacervation (simple ou complexe)	2 – 1200 μm	[87, 88]
	Evaporation/extraction de solvant	0,5 – 200 μm	[89, 90]
	Gélification thermique		[91]
Procédés chimiques	Polymérisation interfaciale	2 – 2000 μm	[92, 93]
	Polymérisation en milieu	2 – 2000 μm	[94]

	dispersé		
	Polymérisation radicalaire ou anionique		[95]
Procédés mécaniques	Procédé basé sur la technologie fluide supercritique	1 – 200 µm	[96]
	Spray drying	200 – 800 µm	[96, 97]
	Gélification ou Congélation de gouttes	35 – 5000 µm	[98]
	Enrobage en lit fluidisé		[91]
	Extrusion	≥ 200 µm	[91]

I-6-f -1. Procédés physico-chimiques :

I-6-f -1-1. 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-19 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 $S_1 < 0$)

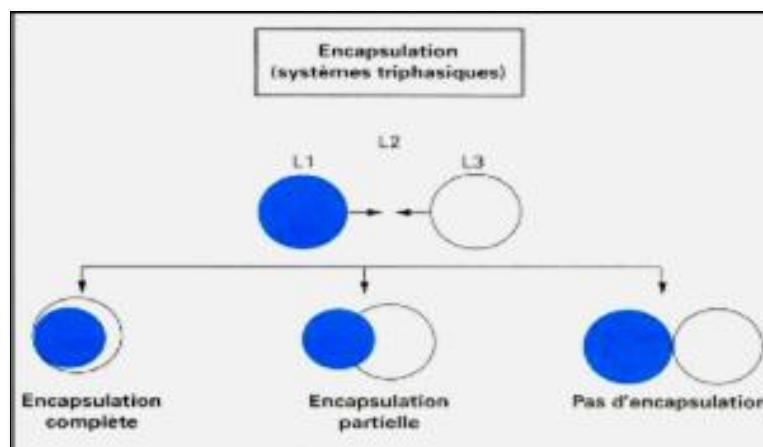


Figure I-19 : Comportement d'un coacervat (3) vis-à-vis d'une phase liquide non miscible (1) [1]

I-6-f -1-2. 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-20**) :

- 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 [1].

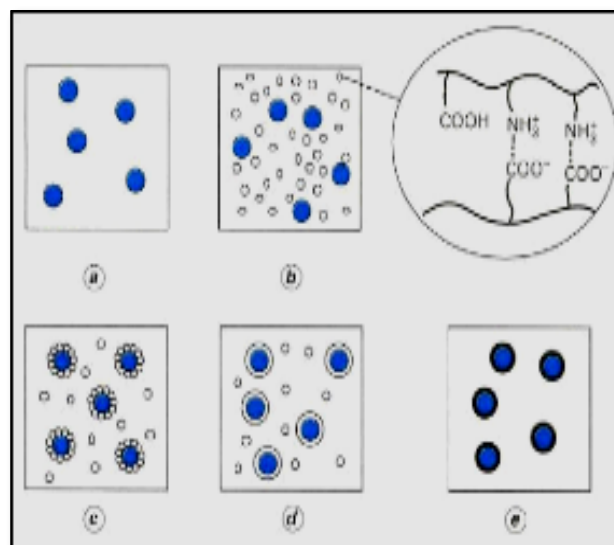


Figure I-20 : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe

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.

I-6-f -1-3. 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 [1].

I-6-f -1-4. 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-21**).

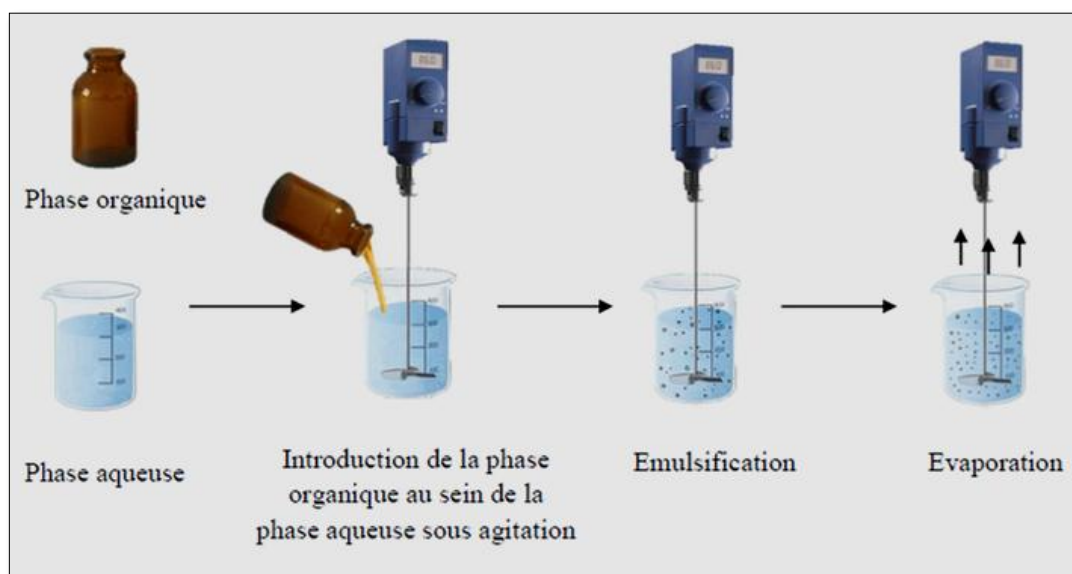


Figure I-21 : Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant

Le **tableau I-4** répertorie quelques exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode d'évaporation de solvant. Il référence également plusieurs polymères couramment utilisés en microencapsulation de par leurs propriétés intéressantes de biodégradabilité et/ou de biocompatibilité telles que les l'acide poly(lactique-co- glycolique) ou encore l'acide polylactique. La biocompatibilité désigne un polymère physiologiquement toléré et qui ne cause pas d'effets indésirables locaux ou systémiques

après l'administration. La biodégradabilité signifie que le polymère est dégradé en composants soit métabolisables soit excrétables. Les propriétés de biodégradabilité et de biocompatibilité sont essentielles pour des applications pharmaceutiques notamment.

Tableau I-4 : Exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode de microencapsulation par évaporation de solvant.

Nature du principe actif	Principe actif encapsulé	Méthode d'encapsulation	Polymère de la matrice enrobante	Référence
Principe actif hydrophile	Albumine de sérum bovin	huile/huile	mélange de PLA et PEG	[99]
		huile /eau	PCL PLG	[100, 101]
		Eau/huile/eau	PLGA PCL PCL et PLGA	[102-104]
	Insuline	huile/huile eau/huile/eau	PLGA PLGA PLGA	[105-107]
Principe actif hydrophobe	Lidocaine	huile/huile	Eudragit S 100	[108-110]
		huile /eau	PLA et PDLLA PLA	
	buprofène	huile/ eau	PLGA EC PLA, PCL, P(LA-bCL) EC	[111-114]
	indométhacine	huile/ eau	Eudragit RL, Eudragit RS, Ec, polystyrène, PMMA	[112]
			PLGA	[115]
	huile/ eau et eau/ huile	Eudragit RL, Eudragit RS	[116]	

I-6-f -1-5. 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-22**) [1].

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 % [1].

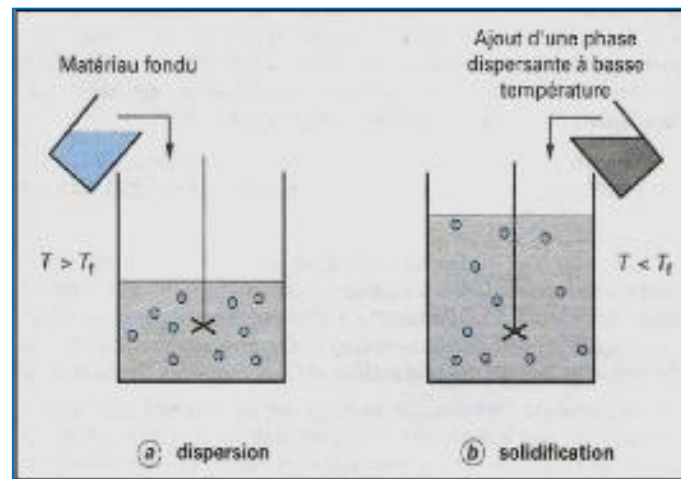


Figure I-22 : Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique

I-6-f -1-6. 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 particuliers 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.

I-6-f-2. Procédés mécaniques :

I-6-f -2-1. 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 microparticulaires 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 quatre étapes séquentielles suivantes :

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

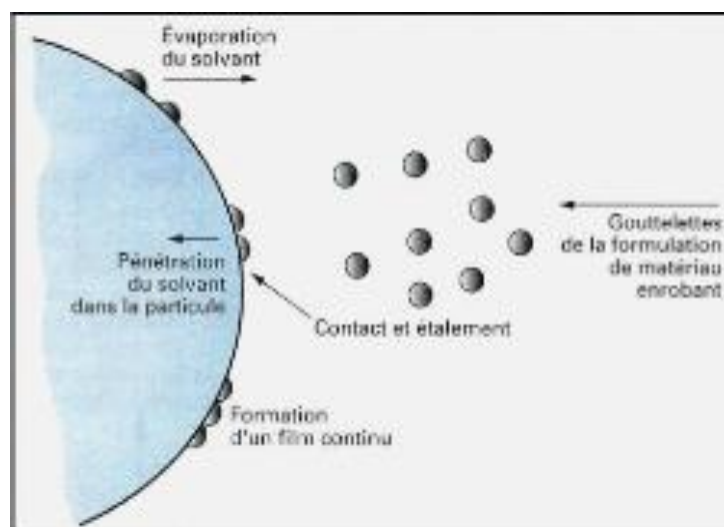


Figure I-23 : formation d'un film d'enrobage par spraycoating sur des particules solides

I-6-f-3. Procédés chimiques :

I-6-f -3-1. 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. Cette méthode sera décrite en détail dans la suite de cette partie de thèse. Le principe de ce procédé est schématisé sur la **figure I-24**.

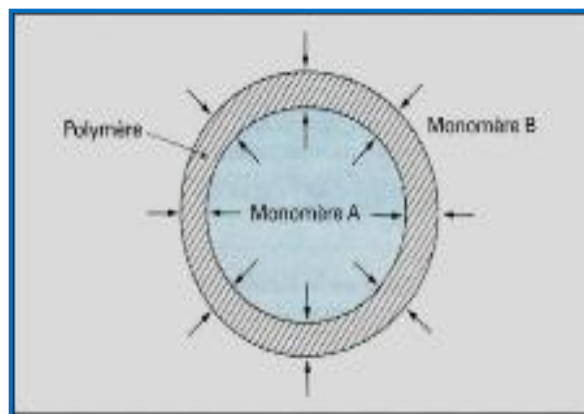


Figure I-24 : Mécanisme de la polycondensation interfaciale

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 (**Richard et Benoit, 2000**).

I-6-f-4. Autres procédés chimiques :

Les autres procédés chimiques de microencapsulation sont des procédés basés sur la polymérisation radicalaire ou anionique en milieu dispersé. Il s'agit des procédés de polymérisation en : Emulsion, Microsuspension, Dispersion, Miniémulsion, Microémulsion.

Les particules obtenues présentent des tailles comprises entre quelques dizaines de nanomètres et quelques dizaines de micromètres, et sont le plus souvent de type matriciel (nanosphères ou microsphères).

Les deux procédés utilisés dans ce travail sont la microencapsulation par évaporation de solvant et la polycondensation interfaciale.

I-6-g. La microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple

La microencapsulation par évaporation de solvant est une méthode largement utilisée depuis de nombreuses années [131], elle a été développée pour toutes sortes d'applications. Elle permet de contrôler la vitesse de libération, d'éviter l'évaporation et la dégradation du principe actif encapsulé, de limiter les pertes etc....

Cette méthode repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Cette technique est la plus souvent utilisée dans le domaine de la pharmacie pour la production de médicaments à libération prolongée ou contrôlée [132].

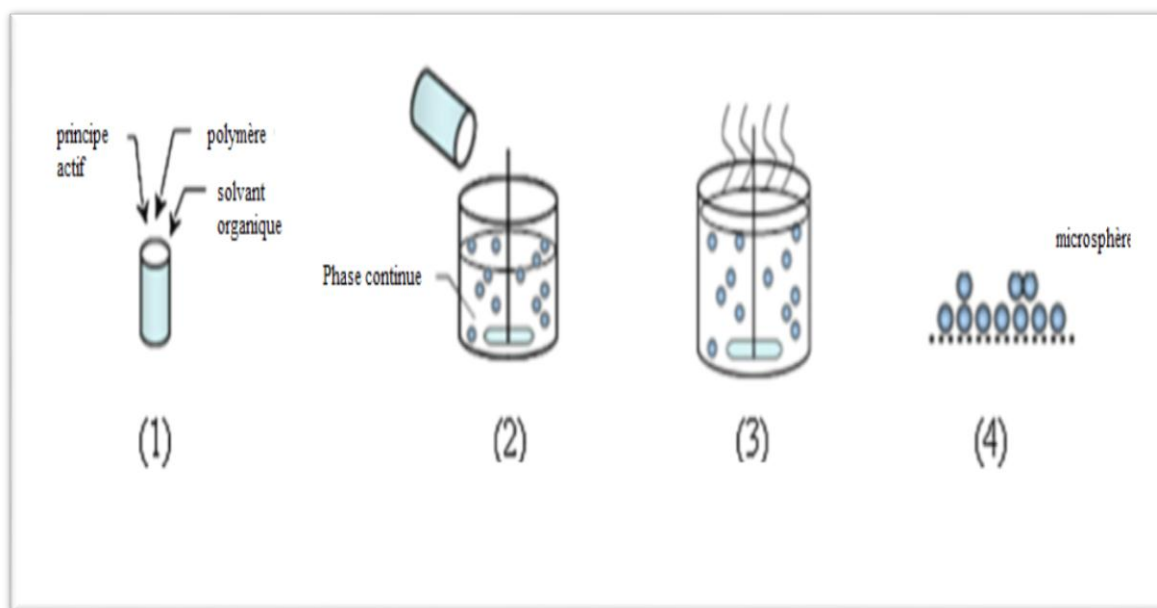


Figure I-25 : Les étapes principales de la microencapsulation par évaporation de solvant.

Les propriétés des microparticules varient en fonction des paramètres de formulation et du procédé tels que la nature du polymère et du principe actif, la vitesse d'agitation, la viscosité de la phase dispersante, la concentration en agents stabilisants et les conditions d'évaporation. Par exemple, au même procédé d'encapsulation et polymère enrobant utilisés, les morphologies des microparticules obtenues peuvent être très différentes (**Figure I-26**). De même, les tailles et les taux d'encapsulation sont variables. Il semble donc

intéressant d'étudier l'influence de chaque facteur sur les caractéristiques des particules et sur leur cinétique de libération au regard de la littérature.

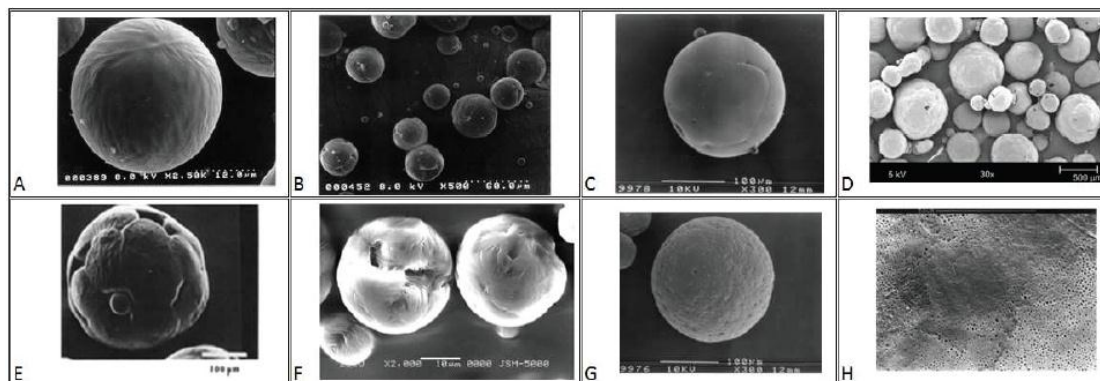


Figure I-26 : Exemples de morphologies de microparticules: A. lisses [133] ; B. avec des cicatrices et des défauts [133] ; C. avec des cicatrices [134] ; D. rugueuses [135] ; E. trouées [136] ; F. trouées [113] ; G. poreuses [137] ; H. zoom sur une surface poreuse [138].

I-6-g-1. Influence des paramètres de formulation sur les caractéristiques des microparticules

La microencapsulation par évaporation de solvant est largement utilisée pour l'encapsulation de différents produits pharmaceutiques [147]. L'efficacité de ce processus dépend de plusieurs paramètres dont les solvants utilisés, le rapport principe actif/polymère, la vitesse d'agitation, la solubilité du principe actif et la masse molaire du polymère. Ces paramètres doivent être pris en considération pour développer des systèmes polymériques chargés de principe actif à libération retardée.

Plusieurs paramètres influençant les caractéristiques des microparticules (la taille et la distribution en tailles, la porosité et la taille des pores, la teneur en principe actif) préparées par évaporation de solvant ont été déterminés. On donnera ci-dessous quelques exemples décrits dans les littératures [132] :

❖ Le solvant

La formation des microsphères repose sur un processus de séparation de phase dans lequel une solution polymérique est transformée en sphères solides précipitées grâce à la diffusion du solvant au sein de la phase aqueuse puis à son évaporation à l'interface eau/air.

Quatre différents solvants sont majoritairement utilisés (**Tableau I-5**). Il s'agit du chloroforme, du dichlorométhane, de l'acétate d'éthyle et formate d'éthyle. L'acétate d'éthyle

ainsi que le formate d'éthyle ont l'avantage d'être moins toxiques mais sont partiellement solubles dans l'eau.

Tableau I-5 : Caractéristiques des principaux solvants utilisés dans la littérature pour le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.

Solvant	Pression de vapeur saturante à 20 °C (mbar)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité dans l'eau à 20 °C (g/l)	Toxicité	Références
Chloroforme	212	61	8	Toxicité élevée (> dichlorométhane)	[139- 141]
DCM	453	37,9	20	Toxicité élevée	[142-144], 103, 138]
Acétate d'éthyle	100	77	90	Faible toxicité	[145-146]
Formate d'éthyle	259	54	105	Faible toxicité	[143, 146]

❖ Effet du polymère :

Différents polymères ont été utilisés pour ce type d'encapsulation. En effet, le polymère choisi dépend du domaine d'utilisation des microparticules. Les polymères utilisés dans la microencapsulation dans le domaine pharmaceutique sont : les protéines naturelles, les polysaccharides naturels comme la dextrine, les polysaccharides comme l'éthylcellulose, les polymères synthétiques comme : PLA, PLGA, PCL [148].

❖ Effet du rapport principe actif/ polymère :

Le rapport principe actif/ polymère (PA/Pol) peut influencer la qualité des microparticules préparées par évaporation de solvant. La littérature montre l'augmentation du taux d'encapsulation avec celui du rapport (PA/Pol) [149].

❖ Effet de l'interaction entre le principe actif et le polymère :

L'interaction entre le principe actif encapsulé et le polymère peut changer le taux d'encapsulation. L'interaction entre le polymère et le principe actif peut être due à des interactions hydrophobes ou hydrophiles. Dans le cas où il existe des interactions ioniques ou hydrophiles, le principe actif sera encapsulé avec un taux important dans les polymères contenant des groupements carboxyliques libres. Dans le cas des interactions hydrophobes, les polymères utilisés donnent des taux d'encapsulation très élevés [132, 150].

❖ Effet de la vitesse de rotation :

Durant la formation des gouttelettes, la vitesse de rotation des pales influe sur la taille des microparticules. Généralement, en augmentant la vitesse de rotation, la taille des microparticules diminue. Cela peut être expliqué par l'énergie dissipée pour la rupture des gouttelettes qui conduit à la diminution de la taille des gouttelettes [151].

❖ Influence de la concentration du tensioactif :

L'augmentation de la concentration du tensioactif conduit à la diminution de la taille des microparticules, due au fait de l'affaiblissement de la tension interfaciale "gouttelettes organiques / phase aqueuse continue" et à la stabilisation de l'émulsion [131].

❖ Influence de la température :

La viscosité de la phase organique et l'évaporation de solvant sont très influencées par la température. En augmentant la température, la viscosité diminue et la taille des gouttelettes tend à diminuer. A partir d'une certaine température, le solvant s'évapore plus rapidement en entraînant, à l'inverse, l'augmentation de la viscosité de la phase dispersée [152].

Le **tableau I-6** résume l'impact des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères.

Tableau I-6 : Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères (adapté à partir de Li et al., 2008) [153].

	Facteur	Taille moyenne	Taux d'encapsulation	Morphologie de surface	Références
Paramètres du procédé	augmentation de la vitesse d'agitation	diminution	/	Lisse /aucune influence (selon les auteurs)	[154- 158]
	augmentation de la température	augmentation	diminution		[160, 134]
	diminution de la pression d'évaporation	diminution ou bien aucune influence	diminution ou augmentation selon auteurs ; libération lente	lisse	159 ; 161 ; 162, 154]

I-6-h. L'encapsulation par polycondensation interfaciale

I-6-h-1. Présentation de la technique

La polycondensation interfaciale met en jeu 2 monomères ayant des groupes fonctionnels complémentaires (A et B), chacun soluble dans une des phases d'un système diphasique. L'encapsulation de principes actifs peut être réalisée par cette méthode via un protocole en deux étapes (cf. **Figure I-27**). Dans un premier temps une émulsion est préparée, la phase dispersée contenant l'espèce à encapsuler ainsi qu'un monomère. Puis cette émulsion est diluée afin d'apporter le second monomère en phase continue. La réaction démarre alors à l'interface des gouttelettes. On obtient en fin de réaction une membrane à l'interface des gouttelettes qui renferment l'espèce à encapsuler.

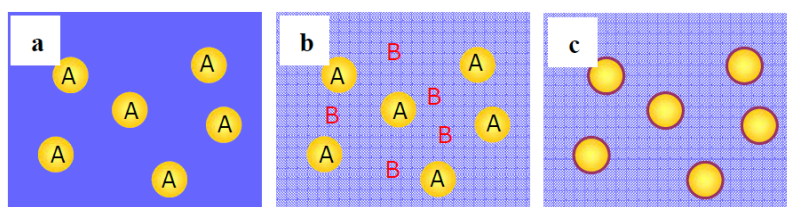


Figure I-27 : Schéma de principe de la microencapsulation par polycondensation interfaciale : (a) Obtention d'une émulsion avec un monomère A dans les gouttelettes ; (b) Dilution de l'émulsion avec un monomère B dans la phase continue ; (c) Polycondensation des monomères A et B à l'interface des gouttelettes pour former la membrane des microcapsules

Cette méthode est largement décrite par Morgan et Kwolek [163], Wittbecker et Morgan [164] et Deasy [165]. Elle s'applique à des solutions de matières actives, aussi bien organiques qu'aqueuses. Ainsi, lorsque la matière active est organosoluble, l'émulsion préparée dans un premier temps est de type directe huile dans eau, et lorsque la matière active est hydrosoluble, l'émulsion préparée est de type indirecte eau dans huile.

La gamme de taille des microcapsules préparées par ce type de procédé varie de quelques micromètres à quelques centaines de micromètres. La taille des capsules obtenues en fin de réaction dépend directement de la taille des gouttelettes de l'émulsion formée dans un premier temps. Selon l'application visée, cet étalement revêt un caractère plus ou moins important.

I-6-h-2. Application des polymères de synthèse.

L' intérêt de l'encapsulation par polycondensation interfaciale s'est accru considérablement depuis 1959, quand la société Dupont a démontré la faisabilité d'un procédé de fabrication de fibres polyamides par polycondensation à l'interface entre deux phases non miscibles non agitées. Ainsi, Beaman et al. [166] présentent les différentes formulations pour la fabrication de microcapsules faites de polyamides. Wittbecker et Katz [167] font de même pour les polyuréthanes, Katz [168] pour les polyphthalamides, et d'autres travaux pour les polysulphonamides et pour les poly (phenyl esters).

Parmi les principales applications des microcapsules obtenues par polycondensation interfaciale, [1] Thies C citent le domaine phytosanitaire, pour l'encapsulation d'insecticides, d'herbicides, et de fongicides, avec des membranes de type polyamide, polyurée et polyuréthane. Pour l'ensemble de ces produits, la toxicité des microcapsules est au moins 10 fois inférieure à celle des concentrés émulsionnables correspondants, les pertes par volatilisation sont fortement réduites et l'efficacité est nettement prolongée, sans réduction de l'activité biologique (insecticide, herbicide). [1] Thies C citent également l'emploi de microcapsules obtenues par polycondensation interfaciale pour l'encapsulation de molécules biologiques telles que les protéines (urease, arginase, glucose oxydase, hémoglobine et anticorps).

Pour le domaine biomédical, ils indiquent que les types de membranes formées par polycondensation interfaciale peuvent être de type polyamide, polyester, polyurée, poly (téréphtaloylpipérazine) ou encore poly (téréphtalamide).

Enfin, ils précisent que des polymères de type polyurée peuvent être employés pour des applications dans le domaine vétérinaire.

Le tableau suivant précise les types de monomères pouvant être employés pour synthétiser les familles de polymères cités précédemment en fonction des domaines d'applications concernés.

Tableau I-7 : Exemples de polymères synthétisés pour l’encapsulation par polycondensation interfaciale en fonction des domaines d’application [169]

Domaine d’application	Matériau polymère synthétisé	Monomère hydrophile	Monomère lipophile
Phytosanitaire	Polyamide nylon 6-10	1,6 Hexaméthylènediamine	Chlorure de sébacoye
	polyester	2,2-bis(4-Hydroxyphényl)-propane	Chlorure de sébacoye
Biomédical	Polyamide	L-Lysine	Chlorure de téréphtaloyle
	Polyurée	Amine	Méthylènediisocyanate
	Poly(téréphtaloyl pipérazine)	Pipérazine	Chlorure de téréphtaloyle
	Poly(téréphtalamide)	1,6-Hexaméthylènediamine	Chlorure de téréphtaloyle
Vétérinaire	Polyurée	1,6-Hexaméthylènediamine	Méthylènediisocyanate

I-6-h-3. Mécanisme de formation de la membrane

Le mécanisme de formation de la membrane par polycondensation interfaciale est relativement complexe, et se déroule selon deux étapes consécutives (Arshady, 1989). Une première étape consiste en la formation d’une membrane primaire, suivie de la croissance de cette membrane.

Ces deux étapes sont décrites par Arshady [170] pour le cas de la réaction de l’hexaméthylène diamine (HMDA) avec le chlorure de sebacoye (SBC) à l’interface de gouttelettes d’eau dans une phase organique constituée de chloroforme et de cyclohexane, pour former une membrane polyamide (nylon). D’autres chercheurs [171- 173] ont étudié le mécanisme de formation de capsules à membrane polyamide en système huile dans eau, par la réaction entre le dichlorure de terephtaloyle (DCT, en phase organique) et le diéthylènetriamine (DETA, en phase aqueuse). Ils ont été mis en évidence grâce à des images MEB montrant l’évolution au cours du temps de la structure de la membrane (à travers des vues en coupe de la section des capsules), que la membrane possède une morphologie asymétrique. En effet, ces images (**figure I-28**) montrent que la membrane est constituée d’une première couche dense, puis d’une couche poreuse, la taille des pores augmente vers

l'intérieur des capsules. Cette observation vient confirmer le fait que la croissance de la membrane a bien lieu dans la phase organique.

Ainsi, la membrane produite dans la phase organique est gonflée par des gouttelettes de phase aqueuse. Ces gouttelettes ont tendance à coalescer pour former des gouttes de plus en plus grosses. La coalescence est stoppée par la précipitation du polymère produit. Alors que l'épaisseur de la membrane augmente, de plus en plus de gouttelettes coalescent, produisant ainsi des gouttes de plus en plus grosses, et par conséquent des pores de plus en plus importants au niveau de la membrane.

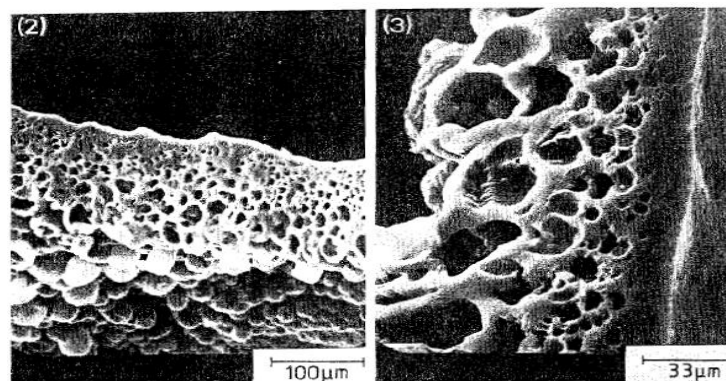


Figure I-28 : Images MEB de la section des capsules polyamide respectivement à $t = 25$ et $t = 60$ minutes [172]

I-6-h-4. Influence des paramètres de synthèse sur les propriétés des microcapsules

La taille des microcapsules obtenues en fin de procédés est gouvernée par l'étape d'émulsification. La distribution granulométrique des gouttes d'émulsion est directement reliée aux conditions d'agitation ainsi qu'à la formulation mise en œuvre durant cette étape.

Dans les articles traitant des paramètres influant sur les propriétés des microcapsules, les auteurs citent généralement la vitesse et le temps d'agitation, ainsi que l'emploi d'un tensioactif voir d'un co-tensioactif. Cependant, dans la majorité des articles sur l'encapsulation, l'influence de ces paramètres est traitée de manière empirique. Dans la mesure où une partie des travaux présentes ici portent sur la maîtrise de la taille des gouttes de l'émulsion dans le cadre d'un procédé d'encapsulation, ces aspects font l'objet de la seconde partie de ce chapitre (cf. partie II).

Certains auteurs [174] qui étudient l'encapsulation par polycondensation interfaciale, soulignent l'influence de la vitesse d'agitation durant l'étape de réaction sur l'apparition d'un phénomène d'agglomération des capsules. Dans le cadre de la synthèse de membranes de type polyamide, ce phénomène se produit lorsque la vitesse d'agitation est trop élevée. Siddhan et

al. [175] mentionnent également ce phénomène d'agglomération dans le cas de la synthèse de membranes polyuréée à partir de toluène diisocyanate et de diethylene triamine. Pour l'éviter, ils remarquent qu'il est nécessaire de diminuer la vitesse d' agitation apres le démarrage de la réaction d'encapsulation, une fois la membrane primaire formée.

Dans les cas ou la libération du principe actif se fait par diffusion à travers la membrane, la perméabilité de cette dernière est une propriété très importante dans la mesure ou sa structure gouverne par la suite la cinétique de libération de la substance encapsulée. Or la perméabilité de la membrane dépend de plusieurs paramètres qui sont :

- L' épaisseur de la membrane
- La morphologie de la surface de la membrane
- La densité de réticulation la membrane
- Le taux de cristallinité du polymère
- La structure chimique du polymère.

La plupart de ces paramètres sont liés à la nature des monomères employés. En effet, l' épaisseur de la membrane dépend, outre de la quantité de monomères utilisée, de la structure chimique de ces derniers. Ainsi, l' emploi de monomères trifonctionnels a pour conséquence l' obtention de membranes réticulées et donc plus épaisses que lorsque des monomères bi fonctionnels sont utilisés [176]. D' autre part l' emploi de monomères bifonctionnels permet d' obtenir un polymère plus cristallin qu'avec des monomères trifonctionnels [176].

La perméabilité de la membrane est reliée à son épaisseur dans la mesure où une augmentation de cette dernière aura tendance à diminuer la vitesse de relargage du principe actif [173] La densité de réticulation de la membrane, qui peut être ajustée par l'emploi d' agents réticulant [177, 178] permet d'agir sur la taille des pores, qui joue également un rôle prépondérant sur la cinétique de libération du principe actif. Le taux de cristallinité, dépendant lui-même de la vitesse de la réaction de polycondensation [179-181] influe également sur la vitesse de libération de la substance encapsulée dans le sens d' une diminution quand le taux de cristallinité augmente [173].

La résistance mécanique des capsules dépend largement de la taille de ces dernières, ayant tendance à diminuer quand la taille augmente [182]. Elle peut être ajustée via l'emploi

d'un agent réticulant dans des proportions adéquates [182]. Par ailleurs la résistance mécanique augmente avec l'épaisseur de la membrane [183] ce qui sous entend avec la quantité de monomères apportée.

Enfin, la résistance thermique des microcapsules dépend directement des propriétés structurales du polymère qui sont régies par la nature des monomères sélectionnées [184].

Dans la mesure où la granulométrie finale des microcapsules obtenues par polycondensation interfaciale est fixée dès l'étape d'émulsification, nous nous sommes attachés tout particulièrement à l'étude de cette étape. Cette opération a été mise en œuvre en régime turbulent afin d'atteindre des tailles de gouttes les plus faibles possibles, et trois designs de mélangeurs ont été comparés pour cette étape.

Dans la partie suivante nous présentons une synthèse bibliographique relative à l'emploi des mélangeurs statiques pour la mise en œuvre de l'émulsification. A la fin de cette partie sont présentés les modèles permettant de prédire la taille des gouttes en fonction de différents paramètres [169].

I-7.Généralités sur les produits encapsulés :

Dans le cadre de notre travail, on a envisagé d'étudier des principes actifs possédant des propriétés pharmacologiques : l'Amoxicilline et la théophylline.

Le travail a été abordé par l'étude de l'encapsulation des principes actifs choisis selon leurs propriétés physico-chimiques suivies par l'étude cinétique de leur libération dans des milieux reconstitués. Nous consacrons cette partie à la présentation des produits utilisées lors de la formulation des microparticules.

I-7-a. L'amoxicilline :

L'amoxicilline est un médicament semi synthétique qui appartient à une classe d'antibiotique nommé « **les pénicillines** » (antibiotique lactame) ; il est efficace contre une grande variété d'infections provoquées par une large gamme de bactéries pour les humains et les animaux.

L'amoxicilline (α -amino-p-hydroxybenzyle-penicillin) est le plus utilisé dans le traitement des infections spécialement pour les bactéries gram + et gram -, y compris *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus* et *Neisseria gonorrhée*. Elle a un large

spectre, une activité élevée, et une absorbance stable qui inhibe la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne.

L'amoxicilline est une molécule dont la masse moléculaire est de 365,4 g/mole. Telle qu'illustrée à la figure ci-dessous, elle possède trois groupements ionisables : le groupement acide carboxylique COOH sur le cycle thiazolidine, le groupement hydroxyle OH du cycle para-hydroxyphényle et le groupement amine primaire sur la chaîne latérale du cycle β -lactame.

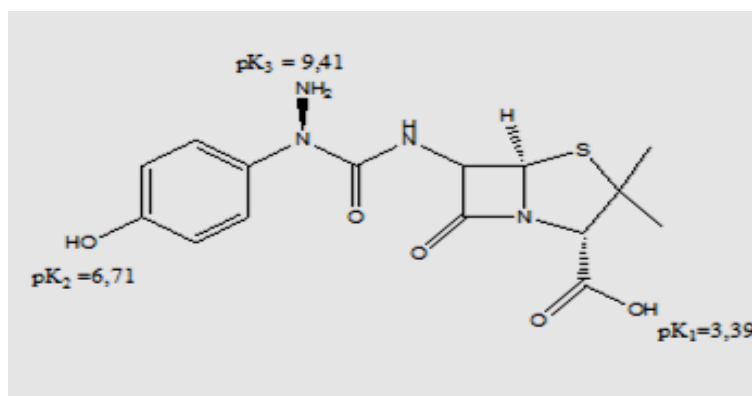


Schéma I-1 : Structure de l'amoxicilline.

I-7-b. La théophylline :

C'est la 1,3 Diméthylxatine connu sous le nom de la théophylline : de formule brute : $C_7H_8N_4O_2$, poids moléculaire : 180.2 g

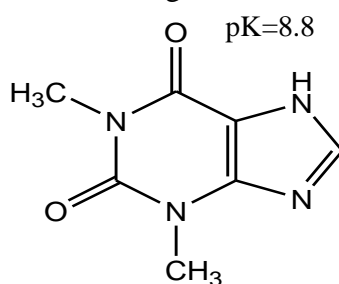


Schéma I-2 : structure de la Théophylline.

Ce principe actif se présente sous forme d'une poudre fine de couleur blanche, provenant du Laboratoire SIGMA (Chemical Company).

Application thérapeutiques :

La théophylline est un alcaloïde du type méthylxanthine. Il s'agit de la 1,3-diméthyl xanthine. C'est la principale substance active des feuilles de thé, d'où elle tire son nom, mais on en retrouve également dans le café et le guaraná.

Indication de la théophylline :

- Les propriétés bronchodilatatrices de la théophylline sont utilisées dans le traitement de l'asthme. La théophylline n'est pratiquement plus utilisée dans le traitement des crises d'asthme sauf parfois chez l'enfant.
- Traitement de fond de l'asthme:
 - dose moyenne orale de $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ chez l'adulte ;
 - dose plus élevée chez l'enfant, en moyenne $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ à adapter ensuite en fonction de la théophyllinémie.
- Effet lipolytique
 - La théophylline est une xanthine souvent utilisée en recherche afin de stimuler la lipolyse des adipocytes (c'est-à-dire cellules graisseuses).

Contre indication :

- Enfant de moins de 30 mois.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Insuffisance hépatique.
- Épilepsie.

Avant de décrire la libération des principes actifs à partir des microparticules chargées plongées dans les pH=1,2 à 37°C, il nous faut préciser la composition exacte des solutions étudiées. Cette étude préliminaire permettra ensuite de suivre par UV-Visible l'évolution des concentrations en principes actifs libérés au cours du temps. L'étude bibliographique permet de relever les pKs des principes actifs encapsulés :

- Amoxicilline : $pK_1=3,39$; $pK_2=6,71$; $pK_3=9,41$ [179, 180].
- Théophylline : $pK=8,81$.

Conclusion

Cet état de la littérature démontre que chaque paramètre de formulation et du procédé impacte les propriétés des microparticules résultantes modifiant ainsi le profil de la cinétique de libération. Parmi les techniques de microencapsulation existantes la microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple reste l'une des plus utilisée pour les principes actifs hydrophobes et hydrophiles car elle ne nécessite pas de matériel spécifique et utilise des conditions opératoires douces (température et pression ambiante généralement).

Références bibliographiques

References:

- [1] Thies C., *Preparation & chemical application*, 1, 47-54, (1999).
- [2] Deasy P.B., *Microencapsulation and drug Processus*, 1-19, (1984).
- [3] Fanger G.O., *Microencapsulation processus and application*, 1-20, (1974).
- [4] Boh B. & Kardos D., *Microcapsules patent and products*, 6, 47-83, (2003).
- [5] thèse Rabeau S. Etude d'un procédé continu de microencapsulation base sur un micromélangeur, université du Nancy INPL, (2009).
- [6] Jasim A., Varshney S.K., *Int. J. Food Prop.*, 14, 37-58, (2011).
- [7] Alexis F., Rath S.K., Venkatraman S.S., *J. Controll. Release*, 102, 333-344, (2005).
- [8] Mansouri M., Berrayah A., Beyens C., Rosenauer C., Jama C., Maschke U., *Polym Degrad Stab*, Effects of electron beam irradiation on thermal and mechanical properties of poly(lactic acid) films, 82 -133, 293-302, (2016).
- [9] Venkatraman S., Tan L.P., Tjong V., Koon H.M., Boey F., *Biomaterials*, 24, 2105-2111, (2003).
- [10] Auras R.A., Lim L.T., Selke S.E.M., Tsuji H., *Processing, and Applications*, John Wiley & Sons, Inc, (2010).
- [11] Serizawa S., Inoue K., Iji M., Kenaf-fiber-, *J. Appl. Polym. Sci.*, 100, 618-624, (2006).
- [12] Maharana T., Mohanty B., Negi Y.S., Melt, *Progress in Polymer Science*, 34, 99-124, (2009).
- [13] These Mansouri M., etude des proprietes thermiques et mecaniques des biopolymeres sous faisceau d'electrons, université du Tlemcen, (2017).
- [14] Zoubida S., Etude de la dégradation fongique des polymères, cinétique de dégradation des polymères et caractérisation des sous-produits de dégradation- Etude de l'écotoxicité de ces polymères. **Université du Maine**.
- [15] Chasin, M.; Langer, R. *Biodegradable polymers as drug delivery systems*, M. Dekkered.: New York, (1990).
- [16] Kroschwitz J. I. *Polymers, biomaterials and medical applications*, (1989).
- [17] Albertsson, A.-C.; Varma, I. K. *Biomacromolecules*, 4, 1466-1486, (2003).
- [18] Kroschwitz, J. I. *Polymers: biomaterials and medical applications*, J. Wiley ed.: New York, (1989).
- [19] Gérard T., Budtova T., *European Polymer Journal*, , 48(6), 1110-1117, (2012).

Références bibliographiques

- [20] Bennabi.L, Abiras Hadjer W., Belarbi.L , Bennabi.F,Wahiba Chaibi , K. Guemra .*Biointerface Research in Applied Chemistry*, , 6, Issue 5, 1483 - 1490 ISSN 2069-5837, (2016).
- [21] Bennabi.L, Belarbi .L,Moulay.MandAberasW.H. *J. Chem. Sci.*, 10(4),1859-1868 ISSN 0972-768X, (2012).
- [22] Silva C.M., Ribeiro A.J., Figueiredo I.V., Goncalves A.R. and Veiga F., *Int J Pharm*, 311, 1-10, (2006).
- [23] Avérous L, *Journal of Macromolecular Science - Polymer Reviews*, , C44 (3), 231-274, (2004).
- [24] Yufera M., Fernandez-Díaz C. and Pascual E., *Food microparticles for larval fish prepared by internal gelation. Aquaculture*, , 248, 253-262, (2005).
- [25] L. Shen, J. Haufe, M. Patel, Product overview and market projection of emerging bio-based plastics , PRO-BIP Utrecht University, (2009).
- [26] Dewettinck K. and Huyghebaert A., *Trends Food Sci Tech*, 10, 163-168, (1999).
- [27] Calmon-Decriaud A., Bellon-Maurel V., Silvestre F., Standard methods for testing the aerobic biodegradation of polymeric materials. Review and perspectives, *Advances in polymer science*, volume 135, Springer-Verlag Berlin Heidelberg,207-226, (1998).
- [28] Bioplastics Technology and trends. (2006).
- [29] Vulliet R, *BioTechniques*, 20 (5); 797-800, (1996).
- [30] Lunt, J. *Polym. Degrad. Stab.*, 59, 145-152, (1998).
- [31] Drumright, R. E.; Gruber, P. R.; Henton, D. E. *Advanced Materials*, 12, 1841-1846, (2000).
- [32] Ritter, S. K. *Chem. Eng. News*, 80, 26-30, (2002).
- [33] Vink, E. T. H.; Rábago, K. R.; Glassner, D. A.; Gruber, P. R. *Polym. Degrad. Stab.*, 80, 403-419, (2003).
- [34] Okada, M. *Prog. Polym. Sci.*, 27, 87-133, (2002).
- [35] Odian, G. In Principles of polymerization; Graw-Hill, M., Ed.: New York, , 40-161, 450-499, (1970).
- [36] Albertsson, A.-C.; Varma, I. K. *Advances in Polymer Science*, 157, 1-40, (2002).

Références bibliographiques

- [37] Kawashima, N.; Ogawa, S.; Obuchi, S.; Matsuo, M.; Yagi, T. *In Biopolymers*; Doi, Y.; Steinbuchel, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Polyesters III: *Applications and Commercial Products*, 4, 251-274, (2002).
- [38] Albertsson, A.-C.; Ljungquist, O. *J. Macromol. Sci., Pure and Applied Chemistry*, A23, 411-422, (1986).
- [39] Albertsson, A.-C.; Ljungquist, O. *J. Macromol. Sci., Pure and Applied Chemistry*, A24, 977-990, (1987).
- [40] Ranucci, E.; Liu, Y.; Söderqvist Lindblad, M.; Albertsson, A.-C. *Macromol. Rapid Comm.*, 21, 680-684, (2000).
- [41] Fujimaki, T. *Polym. Degrad. Stab.*, 59, 209-214, (1998).
- [42] Ishioka, R.; Kitakuni, E.; Ichikawa, Y. *In Biopolymers*; Doi, Y.; Steinbuchel, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim; Vol. 4, Polyesters III: *Applications and Commercial Products* 275-297, (2002).
- [43] Brode, G. L.; Koleske, J. V. *J. Macromol. Sci. - Chem.*, 6, 1109-1144, (1972).
- [44] M. Yin, G.L. Baker, *Polym. Prep.*, , 39, 158-159, (1998).
- [45] M. Ajioka, K. Enomoto, K. Suzuki, A. Yamaguchi, *J. Environ. Polym. Degrad.*, 3,225, (1995).
- [46] H. Cherdron, H. Ohse, F. Korte, *Makromol. Chem.*, , 56, 179, (1962).
- [47] Hofman, R. Szyranski, S. Slomkowski, S. Penczek, *Makromol. Chem.*, 185, 655, (1984).
- [48] Hofman, S. Slomkowski, S. Penczek, *Makromol. Chem.*, 188, 2027, (1987).
- [49] Jedlinsky Z., Walach W., *Makromol. Chem.*, 192, 2051, (1991).
- [50] Sosnowski, S. Slomkowski, S. Penczek S., *Makromol. Chem.*, 192, 735, (1991).
- [51] Kricheldorf H.R., Boettcher C., *J. Mater. Science – Pure and Appl. Chem.*, 1993, A30, 441
- [52] Kricheldorf H.R., Serra i Albert A., *Polym. Bull.*, 14, 497, (1985).
- [53] Ito K., Hashizuka Y., Yamashita Y., *Macromolecules*, 10, 821, (1977).
- [54] Yamashita Y., Anionic Polymerization, *Kinetics, Mecanism and Synthesis*, *Mc Grath Ed.*, ACS Symposium Series, 166-199, (1981).
- [55] Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., *Makromol. Chem.*, 191, 1057, (1990).
- [56] Hofman, S. Slomkowski, S. Penczek, *Makromol. Chem.*, 188, 2027, (1987).
- [57] Kricheldorf H.R., Boettcher C., *Makromol. Chem.*, 194, 1665, (1993).

Références bibliographiques

- [58] Taek Ho Yang, Tae Wan Kim, Hye Ok Kang., Biosynthesis of Polylactic Acid and Its Copolymers Using Evolved Propionate CoA Transferase and PHA Synthase, *Biotechnology and Bioengineering*(2009) DOI 10.1002/bit.22547
- [59] Thies, C., Microencapsulation. *Encyclopedia Pol. Sci. Eng.*, 9, 724–745. (1987).
- [60] Green B.K., Scheleicher, L., *Manifold record material*. [US2730456], (1956).
- [61] Vandamme T., Poncelet D., Subra-Paternault P., Microencapsulation des sciences aux technologies, TEC & DOC, Paris. (2007).
- [62] Poncelet D., Microencapsulation: fundamentals, methods and applications, J. Blitz, V. Gun'ko (Eds.), *Surface chemistry in biomedical and environmental science*, Springer, Netherlands, 23–24. (2006).
- [63] Zhu Y., Immobilized, S.T. Yang (Ed.), *Bioprocessing for Value-Added Products from Renewable Resources*, Elsevier B.V., 373–396, (2007).
- [64] Poe S.L., Kobaslija M., McQuade T., *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 9216–9221. (2000).
- [65] Dubernet C., Rouland J.C., Benoit J.P., *J. Pharm Sci.*, 80, 1029–1033, (1991).
- [66] Yoo S.H., Song Y.B., Chang P.S., Lee H.G., *Int. J. Biol. Macromol.*, 38, 25–30. (2006).
- [67] Stevanović M., Savić J., Jordović B., Uskoković D., *B: Biointerfaces*, 59, 215–223, (2007).
- [68] Marsanasco M., Márquez A.L., Wagner J.R., del V. Alonso S., Chiaramoni N.S., *Food Res.Int.*, 44, 3039–3046, (2011).
- [69] Chávarri M., Marañón I., Ares R., Ibáñez F.C., Marzo F., Villarán M.D.C., *Int. J. Food Microbiol.*, 142, 185–189, (2010).
- [70] Navarro F.P., Berger M., Guillermet S., JossierandV., Guyon L., Neumann E., Vinet F., Texier I., *J. Biomed. Nanotechnol.*, 8, 730–741, (2012).
- [71] Bourgeois S., Bolzinger M.A., Pelletier J., Valour J.P., Briançon S., *Int. J. Cosmetic Sci.*, 32, 318–321, (2010).
- [72] Yang J.H., Lee S.Y., Han Y.S., Park K.C., Choy J.H., *Bull. Korean Chem. Soc.*, 24, 499–503. (2003).
- [73] Gupta K.C., Ravi Kumar M.N.V., *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 12, 753–759. (2001).
- [74] Anwar S.H., Kunz B., *J. Food Eng.*, 105, 367–378, (2011).
- [75] Siow LF., Ong CS., *J. Food Process. Technol.*, 4, 1–9, (2013).

Références bibliographiques

- [76] Diego-Taboada A., Maillet L., Banoub J.H., Lorch M., Rigby A.S., Boa A.N., Mackenzi G., *J. Mater. Chem.*, 1, 707–713, (2013).
- [77] Freiberg S., Zhu X., *Int. J. Pharm.*, 282, 1–18, (2004).
- [78] Okada H., 1997, *Adv. Drug Del. Rev.*, 28, 43–70.
- [79] Plosker G. L., Brogden R. N. , *Drugs*, 48, 930–967, (1994).
- [80] Specos, J.J. Garcia, J. Tornesello, P. Marinao, Vecchia M.D., Tesoriero M.V.D., Hermida L.G., , *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 104, 653–658, (2010).
- [81] Fuchs M., Turchiuli C., Bohin M., Cuvelier M.E., Ordonnaud C., Peyrat-Maillard M.N., *J. Food Eng.*, 75, 27–35, (2006).
- [82] Leclercq S., Milo C., Reineccius G., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 1426–1432, (2009).
- [83] Konuklu Y, Unal M, Paksoy H O, *Solar Energy Materials & Solar Cells*, 120, 536-542, (2014).
- [84] Qv X-Y, Zeng Z-P, Jiang J-G, *Food Hydrocolloids*, 25, 1596-1603, (2011).
- [85] Tianzhu Z, Qiyang Z, Kun F, Jun D, Ning G, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 452, 115-124, (2014).
- [86] Ahmad M, Madani A, Usman M, Munir A, Akhtar N, Haji M, Khan S, World Academy of Sciences, *Engineering and Technology*, 75, 384-387, (2011).
- [87] Salaun F, Creach G, Rault F, Giraud S, *Polymer Degradation and Stability*, 98, 2663-2671, (2013).
- [88] Chen L, Xu L, Shang H, Zhang Z, *Energy Conversion and Management*, 50, 723-729, (2009).
- [89] Jiang M, Song X, Ye G, Xu J, *Composites Science and Technology*, 68, 2231-2237, (2008).
- [90] Almeida A P, Rodriguez-Rojo S, Serra A T, Vila-Real H, Simplicio A L, Delgadiho I, Da Costa S B, Da Costa L B, Nogueira I D, Duarte C M M, *Innovative Food Sciences and Emerging Technologies*, 20, 140-145, (2013).
- [91] Glaucia A R, Favaro-Trindade C S, Ferreira Grosso C R, *Food and Bioproducts Prscessing*, 90, 37-42, (2012).
- [92] Antunes A E C, Liserre A M, Coelho A L A, Menezes C R, Moreno I, Yotsuyanagi K, Azambuja N C, *LWT-Food Sciences and Technology*, 54, 125-131, (2013).

Références bibliographiques

- [93] Wang Q, Fu A, Li H, Liu J, Guo P, Zhao X S, Xia L H, *Carbohydrate Polymers*, 111, 393-399, (2014).
- [94] Jiang W., Schwendeman S.P. *Pharmaceutical Research*.18, 878–885, (2001).
- [95] Jameela S.R., Suma N., Jayakrishana A. *J. Biomater. Sci. Polym.*, 8, 457–466, (1997).
- [96] Castellanos I.J., Carasquillo K.G., Jesus Lopez J.D., Alvarez M., Griebnow K., *J. Pharm. Pharmacol*, 53, 167–178, (2001).
- [97] Crotts G., Park T.G. *J. Control. Release*, 35, 91–105, (1995).
- [98] Benoit M.A., Baras B., Gillbard J. Preparation and characterization of protein-loaded poly(ϵ -caprolactone) microparticles for oral vaccine delivery. *Int. J. Pharm.*, 184, 73–84, (1999).
- [99] Yang Y.Y., Chung T.S., Ng N.P. *Biomaterials*, 22, 231–241, (2001).
- [100] Hamishehkar H., Emami J., Najafabadi A.R., Gilani K., Minaiyan M., Mahdavi H., Nokhodchi A. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 74, 340– 349, (2009).
- [101] Rosa G.D., Iommelli R., La Rotonda M.I., Miro A., Quaglia F. *J. Control. Release*, 69, 283–295, (2000).
- [102] Yamaguchi Y., Takenaga M., Kitagawa A., Ogawa Y., Mizushima Y., Igarashi R., *J. Control Release*, 81, 235–249, (2002).
- [103] Obeidat W.M., Price J.C. *J. Microencapsul.*, 23, 195–202, (2006).
- [104] Chung T.W., Huang Y.Y., Liu Y.Z. *Int. J. Pharm*, 212, 161–169. (2001).
- [105] Lalla J.K., Sapna K. *J. Microencapsul.*, 10, 449–460, (1993).
- [106] Fernández-Carballido A., Herrero-Vanrell R., Molina-Martinez I.T., Pastoriza P. *Int. J. Pharm*, 279, 33–41, (2004).
- [107] Bodmeier R., Chen H. *J. Control. Release*, 7, 69–78, (1989).
- [108] Zhu K.J., Li Y., Jiang H.L., Yasuda H., Ichimaru A., Yamamoto K., Lecomte P., Jerome R. *J. Microencapsul.*, 22, 25–36, (2005).
- [109] Dubernet C., Rouland J.C., Benoit J.P. *J. Pharm Sci*, 80, 1029–1033, (1991).
- [110] Conti B., Genta I., Modena T., Pavanetto F. *Drug Dev. Ind. Pharm*, 21, 615–622, (1995).
- [111] Malamataris S., Avgerinos A. *Int. J. Pharm*, 62, 105–111, (1990).
- [112] Jeong J.C., Lee J., Cho K. *J. Control. Rel.*, 92, 249–258, (2003).
- [113] Sanna V., Roggio A.M., Pala N., Marceddu S., Lubinu G., Mariani A., Sech M., *Int. J. Biol. Macromol.* 72, 531–536, (2015).

Références bibliographiques

- [114] Estevinho B N, Rocha F, Santos L, Alves A, *Trends in Food Sciences & Technology*, 31, 138-155, (2013).
- [115] Khalie M A, Champagne C P, Salmieri S, Britten M, St-Gelais D, Fustier P, Lacroix M, *LWT- Food Sciences and Technology*, 56, 111-117, (2014).
- [116] Cheong H G, Paul Wan S H, Lai W C, *Carbohydrate Polymers*, 2012; 88; 1-12.
- [117] Heidebach T, Forst P, Kulozik U, *Food Hydrocolloids*, 23, 1670-1677, (2009).
- [118] Solomon B, Shale F F, Gebre-Mariam T, Asres K, Neubert R H H, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80, 61-66, (2012).
- [119] Konuklu Y, Unal M, Paksoy H O, *Solar Energy Materials & Solar Cells*, 120, 536-542, (2014).
- [120] Chen A Z, Li Y, Chau F-T, Lau T-Y, Hu J-Y, Zhao Z, Mok D K-W, *Acta Biomaterialia*, 5, 2913-2919, (2009).
- [121] Bordes C, Freville V, Ruffin E, Marote P, Gauvrit J Y, Briançon S, Lantéri P, *International Journal of Pharmaceutics*, 383; 236-243, (2010).
- [122] Salaun F, Creach G, Rault F, Giraud S, *Polymer Degradation and Stability*, 2013; 98; 2663-2671.
- [123] Cook M T, Tzortzis G, Charalampopoulos D, Khutoryanskiy V V, *International Journal of Pharmaceutics*, 466; 400-408, (2014).
- [124] Im H-Y, Sah H, *International Journal of Pharmaceutics*, 382; 130-138, (2009).
- [125] Luz S-S, Juan F R, Amaya R, Borreguero A M, Carmona M, Sanchez P, *Chemical Engineering Journal*, 157, 216-222, (2010).
- [126] Bi-Botti C. Y, Alamdar H, Nga T N, AAPS, *Pharm. Sci*, 5 (2), 1-9, (2003).
- [127] Richard J., Benoit J.P. Microencapsulation. *Techniques de l'ingénieur*, J2210, (2000).
- [128] Ming L, Rouaud O, Poncelet D, *International Journal of Pharmaceutics*, 363, 26-39, (2008).
- [129] Jeong J.C., Lee J., Cho K. *J. Control. Rel.*, 92, 249-258, (2003).
- [130] Freitas S., Merkle H.P., Gander B. *J. Control. Release*, 102, 313-332, (2005).
- [131] Suave J., Dall'Agnol E.C., Pezzin A.P.T., Meier M.M., Silva D.A.K. *J. Appl. Polym. Sci.*, 117, 3419-3427, (2010).
- [132] Dubernet C., Benoit J.P., Couarraze G., Duchene D. *Int. J. Pharm.*, 35, 145-156, (1987).
- [133] Le Ray A.M., Chiffolleau S., Iooss P., Grimandi G., Gouyette A., Daculsi G., Merle C. *Biomaterials*, 24, 443-449, (2003).

Références bibliographiques

- [134] Perez M.H., Zinutti C., Lamprecht A., Ubrich N., Astier A., Hoffman M., Bodmeier R., Maincent P. *J. Control.Rel.*, 65, 429–438, **(2000)**.
- [135] Bolourtchian N., Karimi K., Aboofazeli R. *J. Microencapsul*, 22, 529–538, **(2005)**.
- [136] Huang Y.Y., Chung T.W., Tzeng T.W. *Int. J. Pharm*, 156, 9–15, **(1997)**.
- [137] Suave J., Dall’Agnol E.C., Pezzin A.P.T., Meier M.M., Silva D.A.K. *J. Appl. Polym. Sci.*, 117 3419–3427, **(2010)**.
- [138] Al Haushey L., Bolzinger M.A., Bordes C., Gauvrit J.Y., Briancon S. *Int. J. Pharm*, 344, 16–25, **(2007)**.
- [139] Kim B.K., Hwang S.J., Park J.B., Park H.J. *J. Microencapsul.*, 22, 193–203. **(2005)**.
- [140] Dordunoo S.K., Jackson J.K., Arsenault L.A., Oktaba A.M., Hunter W.L., Burt H.M. *Pharmacol*, 36, 279–282, **(1995)**.
- [141] Freytag T., Dashevsky A., Tillman L., Hardee G.E., Bodmeier R. *J. Control. Release*, 69, 197–207, **(2000)**.
- [142] Sah H. Ethyl formate *Int. J. Pharm*, 195, 103–113, **(2000)**.
- [143] Kang J, Wu F, Cai Y, Xu M, He M, Yuan W, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62; 141-147, **(2014)**.
- [144] Grumezescu V, Socol G, Grumezescu A M, Holban A M, Ficai A, Trusca R, Bleotu C, Balaure P C, Cristescu R, Chifiriun M C, *Applied Surface Science*, 302; 262-267, **(2014)**.
- [145] Venkata N J N, Prasanna P M, Narayan Sakarkar S, Surya P S, Seetha R P, Srawa G, *Journal of Microencapsulation*, 27(3), 187–197, **(2010)**.
- [146] Ansari T, Farheen M, Hasnain S, Hoda M N, Nayak A K, *Elixir Pharmacy*, 47, 8821-8827, **(2012)**.
- [147] Freitas S, Merkle H P, Gander B, *Journal of Controlled Release*, 102, 313-332, **(2005)**.
- [148] Fernández-Carballido A, Herrero-Vanrell A, Molina-Martinez I T, Pastoriza P, *International Journal of Pharmaceutics*, 279, 33–41, **(2004)**.
- [149] Li M., Rouaud O., Poncelet D. Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches, *Int. J. Pharm*, 363, 26–39, **(2008)**.

Références bibliographiques

- [150] Chung T.W., Huang Y.Y., Liu Y.Z. Effects of the rate of solvent evaporation on the characteristics of drug loaded PLLA and PDLLA microspheres, *Int. J. Pharm.*, 212, 161–169, (2001).
- [151] Yang Y.Y., Chung T.S., Ng N.P. Morphology, drug distribution and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double emulsion solvent extraction/evaporation method, *Biomaterials*, 22, 231–241, (2001).
- [152] André-Abrant A., Taverdet J.-L., Jay J. Microencapsulation par évaporation de solvant. *Eur. Polym. J.*, 37, 955–967, (2001).
- [153] Gabor, F., Ertl, B., Wirth, M., Mallinger, R. Ketoprofen-poly(d,l-lactide-co-glycolic acid) microspheres: influence of manufacturing parameters and type of polymer on the release characteristics. *J. Microencap.*, 16, 1–12, (1999).
- [154] Mateovic, T., Kriznar, B., Bogataj, M., Mrhar, A. The influence of stirring rate on biopharmaceutical properties of Eudragit RS microspheres, *J. Microencap.* 19, 29–36, (2002).
- [155] Izumikawa, S., Yoshioka, S., Aso, Y., Takeda, Y. Preparation of poly(l-lactide) microspheres of different crystalline morphology and effect of crystalline morphology on drug release rate. *J. Contr. Rel.*, 15, 133–140, (1991).
- [156] Witschi C., Doelker E. Influence of the microencapsulation method and peptide loading on poly(lactic acid) and poly(lactic-co-glycolic acid) degradation during in vitro testing. *J. Control Release*, 51, 327–341, (1998).
- [157] Li W.-I., Anderson K.W., Mehta R.C., DeLuca P.P. a. Prediction of solvent removal profile and effect on properties for peptide loaded PLGA microspheres prepared by solvent extraction/evaporation method. *J. Control. Release*, 37, 199–214, (1995)
- [158] Xiujuan Li et al. Encapsulation of azithromycin into polymeric microspheres by reduced pressure-solvent evaporation method. *International Journal of Pharmaceutics*, 433, 79–88, (2012).
- [159] Morgan, P.W., Kwolek, S.L., Interfacial Polycondensation. Fundamentals of polymer formation at liquid interfaces, *Journal Polymer Science*, 40, 299 – 327, (1959).
- [160] Wittbecker, E.L., Morgan, P.W., Interfacial polycondensation, I, *Journal of Polymer Science*, 40, 289 – 297, (1959).

Références bibliographiques

- [161] Deasy, P.B., , Microencapsulation and related drug processes, Marcel Dekker, (1984).
- [162] Beaman, R.G., Morgan, P.W., Koller, C.R., Wittbecker, L., Magat, E.E., , Interfacial polycondensation, III Polyamides, *Journal of Polymer Science*, 40, 329-336, (1959).
- [163] Wittbecker, E.L., Katz, M., , Interfacial polycondensation, VII Polyurethanes, *Journa of Polymer Science*, 40, 367-375, (1959).
- [164] Katz, M., , Interfacial polycondensation. IV. Polyphalamides, *Journal of Polymer Science*, 40, 337 – 342, (1959).
- [165] These de Theron Félicie, Conception et mise en oeuvre d'un procédé intensifié continu de microencapsulation par polycondensation interfaciale, , université de Toulouse, (2009).
- [166] Arshady, R., Review, Preparation of microspheres and microcapsules by interfacial polycondensation techniques, *Journal of Microencapsulation*, 6 (1), 13 - 28, (1989).
- [167] Janssen, L.J.J.M., Te Nijenhuis, K., a, Encapsulation by interfacial polycondensationI, The capsule production and a model for wall growth, *Journal of Membrane Science*,.65, 59 - 68, (1992).
- [168] Janssen, L.J.J.M., Te Nijenhuis, K., b, Encapsulation by interfacial polycondensation, II. The membrane wall structure and the rate of the wall growth, *Journal of Membrane Science*, 65, 69 - 75, (1992).
- [169] Janssen, L.J.J.M., Boersma, A., Te Nijenhuis, K., Encapsulation by interfacial polycondensation, III. Microencapsulation; the influence of process conditions on wall permeability, *Journal of Membrane Science*, 65, 69 - 75, (1993).
- [170] Choi, K.Y., Min, K.S., Chang, T., Microencapsulation of pesticides by interfacial polymerization: 2. Polyamide microcapsules containing water soluble drug, *Polymer (Korea)*, 15 (5), 548-555, (1991).
- [171] Siddhan, P., Jassal, M., Agrawal, A.K., Core content and stability of noctadecanecontaining polyurea microcapsules produced by interfacial polymerization, *Journal of Applied Polymer Science*, 106, 786-792, (2007).
- [172] Persico, P., Carfagna, C., Danicher, L., Frere, Y., Polyamide microcapsules containing jojoba oil prepared by interfacial polymerisation, *Journal of Microencapsulation*, 22 (5), 471 – 486, (2005).

Références bibliographiques

- [173] Scarfato, P., Avallone, E., Iannelli, De Feo, V., Acierno, D., , Synthesis and characterization of polyurea microcapsules containing essential oils with antigerminative activity, *Journal of Applied Polymer Science*, 105, 3568 – 3577, (2007).
- [174] Hashemi, S.A., Zandi, M., , Encapsulation process in synthesizing polyurea microcapsules containing pesticide, *Iranian Polymer Journal*, 10 (4), 265-270, (2001).
- [175] Yadav, S.K., Suresh, A.K., Khilar, K.C., , Microencapsulation in polyurea shell by interfacial polycondensation, *AIChE Journal*, 36 (3), 431-438, (1990).
- [176] Yadav, S.K., Ron, N., Chandrasekharam, D., Khilar, K.C., Suresh, A.K., a, Polyureas by interfacial polycondensation: preparation and properties, *Journal of Macromolecular Science - Physic*, B.35, 5, 807-827, (1996).
- [177] Yadav, S.K., Khilar, K.C., Suresh, A.K., b, Microencapsulation in polyurea shell: Kinetics and film structure, *AIChE Journal*, 42 (9), 2616-2626, (1996).
- [178] Frere, Y., Danicher, L., Gramain, P., Preparation of polyurethane microcapsules by interfacial polycondensation, *European Polymer Journal*, 34 (2), 193-199, (1998).
- [179] Gergely V, Ruiz R, Box K, Comer J, Bosch E, Takacs-Novak K, *Analytica Chimica Acta*,; 583; 418-428, (2007).
- [180] Abdelmalek I., Svahn I., Mesli S. , Simonneaux G., Mesli A., Formulation, evaluation and microbiological activity of ampicillin and amoxicillin microspheres *J. Mater. Environ. Sci.* 5 (6), 1799-1807, (2014).

Chapitre II :
MATHERIELS ET METHODES

Introduction :

Dans cette partie, on procède à la microencapsulation par la technique de la polycondensation interfaciale et la microencapsulation par évaporation de solvant. Plusieurs expériences sont faites afin de déterminer les meilleures conditions d'une totale encapsulation de ces deux agents actifs.

Ce chapitre est destiné à la description du matériel, des méthodes et des techniques d'analyse qualitative et quantitative utilisée dans ce travail ; on présente les protocoles opératoires de synthèse et de caractérisation des microparticules, ainsi que de la libération de principe actif à partir des différents systèmes matricielles obtenus.

II-1. Matières premières**II-1-a. Polymères utilisés comme matrices dans la technique d'Emulsion-Evaporation de solvant.**

Il existe un nombre important de matériaux qui peuvent être utilisés dans la microencapsulation comprenant principalement les polymères. Le choix des matériaux d'enrobage dépend d'un certain nombre de facteurs liés aux objectifs et aux conditions d'utilisation du principe actif, à la nature du polymère, au procédé d'encapsulation et au coût d'utilisation.

Pour l'encapsulation des composés pharmaceutiques, le polymère d'encapsulation doit satisfaire à certaines exigences telles que :

- La non toxicité
- La non réactivité avec le principe actif ;
- présenter une forme facile à manipuler ;
- avoir une faible viscosité à des concentrations élevées afin de permettre une élimination complète du solvant pour un processus ayant besoin d'une phase de désolvatation ;
- apporter à la substance active une protection maximale contre les facteurs externes indésirables ;
- assurer de bonnes propriétés d'émulsification ;

• et avoir un comportement de redispersion afin d'assurer une libération contrôlée du principe actif [1].

1. Les polymères biocompatibles artificiels :

1. **Polyméthacrylate de méthyle (PMMA)** : se présente sous forme de poudre blanche de masse molaire ($M_w = 350.000 \text{ g.mol}^{-1}$), p.f. $> 150^\circ\text{C}$, origine : Aldrich.

2. **Ethylcellulose (EC)** : éthoxyle à 48% masse, Viscosité 22cp, 5% dans une solution toluène/éthanol 80:20 a été achetée auprès de Sigma-Aldrich (USA).

b-Les polymères biodégradables synthétisés :

3. **Polysuccinate de Butyle (PBS)** : polyester synthétisé et caractérisé, $M_v = 1855 \text{ g.mol}^{-1}$.

4. **Poly (Acide Lactique) « PLA »** : synthétisé par ouverture de cycle et caractérisé, $M_v = 53200 \text{ g.mol}^{-1}$.

II – 1. b- les Principes actifs :

Le principe actif à encapsuler est piégé ou enrobé dans une membrane qui l'isole du milieu extérieur. Dans un tel système, le principe actif peut être entouré par une membrane d'épaisseur uniforme ou non uniforme [2].

1. **Amoxicilline** : c'est α -amino-p-hydroxybenzyl- penicillin [3] de formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: $MM = 365.4 \text{ g.mol}^{-1}$, d=origine: Sigma (USA). Ce principe actif se présente sous forme d'une poudre fine de couleur blanche, d'après l'étude bibliographique [9] l'amoxicilline a trois pKs (Amoxicilline : $pK_1 = 3,39$; $pK_2 = 6,71$; $pK_3 = 9,41$)

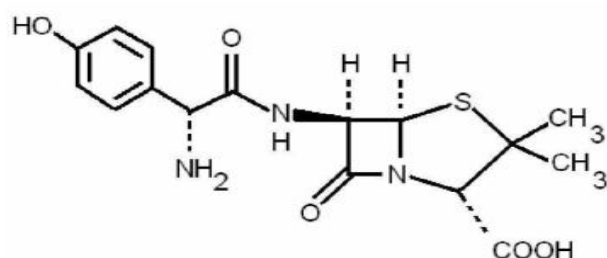


Schéma II-1 : structure de l'Amoxicilline

2. **La théophylline** C'est le 1.3 diméthylxanthine connu sous le nom de la theophylline :

De formule brute : $C_7H_8N_4O_2$

De poids moléculaire : 180.2 g

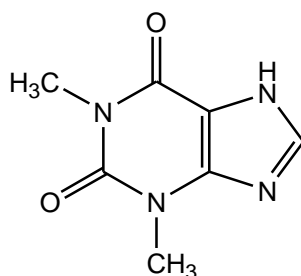


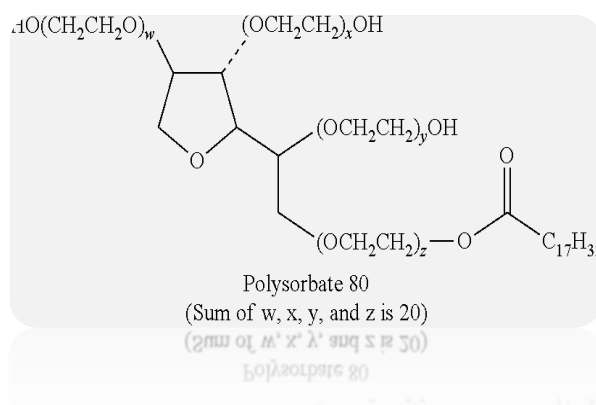
Schéma II- 2 : structure de théophylline

Ce principe actif se présente sous forme d'une poudre fine de couleur blanche, provenant du Laboratoire SIGMA (Chemical Company).

II – 1. c- le Surfactant :

1 Polyvinyl alcool(PVA) :hydrolysé à 87-89 %, $M_w =$, 13000–23000 g) de formule brute $(C_2H_4O)_n$, de T eb: 228 °C - Solubilité : Eau, origin: Sigma-Aldich(USA).

2 Tween 80(T80): (polyethylene glycol sorbitan monooleate) origin: Sigma-Aldich(USA).



Schema 3: structure du Tween 80

II – 1. d-Solvants organiques :

1 Chloroforme : (Teb=61,2°C, M =119,38g/mol).

2 Le dichloromethane (DCM) : (Teb=39.6 °C, M = 84,93g/mol). d=1.32, origine : Fluka.

Le dichlorométhane de par sa tension de vapeur saturante très élevée et sa faible température d'ébullition est caractérisé par une volatilité importante et donc une évaporation rapide lors du procédé. Il a cependant une toxicité supérieure à des autres solvants utilisés comme l'acétate d'éthyle ainsi qu'au formate d'éthyle et il est également déclaré comme cancérigène par l'agence de protection de l'environnement.

3 Ethanol absolu : (formule brute C_2H_6O - $T_{eb}=78,37^{\circ}C$ - $M=46,068g/mol$).

II – 1. e-Autre :

Eau fraîchement permutée (H_2O déminéralisée), $pH=6.5$.

Solution d'acide chlorhydrique HCl à $0.1M$.

II –2.Produits utilisés dans la technique de la microencapsulation par polycondensation interfaciale.

II- 2 - a. monomères:

- Hexaméthylène diamine (**HMDA**)
- Hexaméthylène diisocyanate (**HMDI**)

II- 2 - b. principe actif :

Amoxicilline

II- 2 - b. solvant organique :

- Cyclohexane

II- 2 .Protocole opératoire de fabrication des microparticules :

II- 2 .1-Microencapsulation par évaporation de solvant : (méthode de bécher) :

II- 2 .1 a-Mode opératoire :

Le mode opératoire générale suivi pour la fabrication des microsphères chargées en principe actif se déroule selon les étapes suivantes:

Une quantité de PVA est dissoute dans 250 g d'eau fraîchement permutée, sous forte agitation et chauffage. Cette solution aqueuse constitue la phase continue de l'émulsion. En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (température inférieure à celle de l'ébullition du solvant organique) et agitation du polymère matrice dans 32 g de solvant organique (Dichlorométhane ou chloroforme) contenant le principe actif à encapsuler à un pourcentage connu.

Les deux solutions sont refroidies à température ambiante. La solution organique est introduite alors dans le réacteur d'encapsulation contenant la solution aqueuse préalablement agitée mécaniquement (400, 600, 800 tr/min) et placée sous hotte aspirante et dans un bain thermostaté à 25°C. L'agitation est maintenue tout au long de l'évaporation du solvant afin de maintenir les microparticules en suspension et activer l'évaporation du solvant, le temps de ce processus est contrôlé par l'évolution de la taille des microsphères observées sous microscope optique pour une durée de presque 4 heures. Cette durée varie selon le type de polymère matrice et le principe actif utilisée (figure II.1).

Les microsphères sont alors récupérées par filtration sous vide à l'aide de la trompe à eau (parfois on a utilisé la pompe à vide) et séchées dans un dessiccateur sous vide statique et en présence de CaCl_2 comme desséchant, jusqu'à poids constant.

Les microsphères obtenues sèches sont stockées dans des piluliers bien fermés.

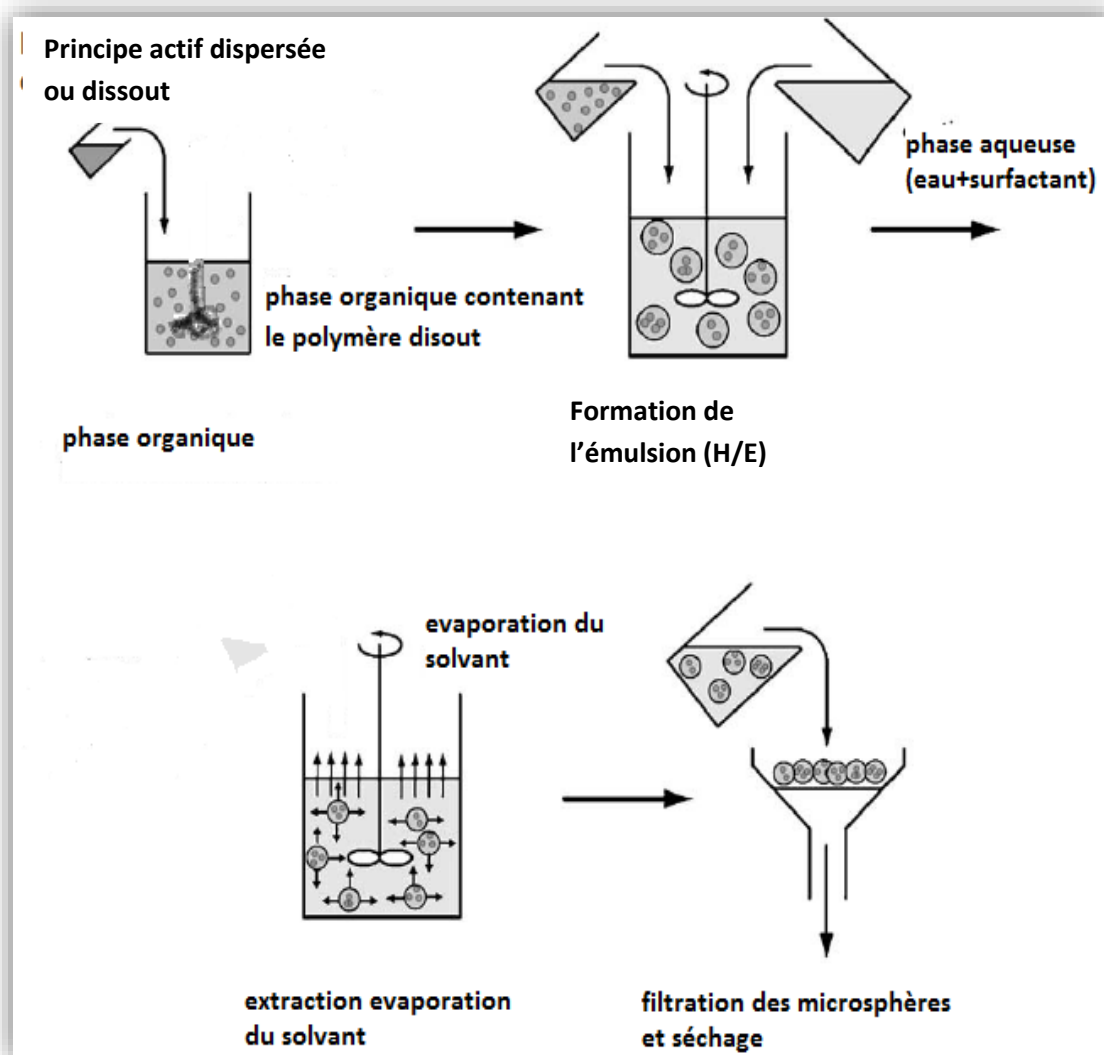


Figure II- 1 : Illustration schématique de la technique utilisée [4].

II- 2 .1-b-Réacteur du procédé :

La phase organique contenant le polymère dissout dans le solvant organique et l'agent actif dissout ou dispersé est ajoutée progressivement à la phase aqueuse (eau + surfactant) placée dans un dispositif cylindrique à double paroi sans couvercle de diamètre $\varnothing = 80$ mm, et de volume de 160 ml. L'agitation est assurée par un agitateur mécanique type VELP agitateur DLS, ($0-2000 \text{ min}^{-1}$) au moyen d'un pas à 6 pales ou 4 pales tout dépend les paramètres étudiés. La figure ci-dessous illustre schématiquement le montage utilisée à l'échelle du laboratoire.

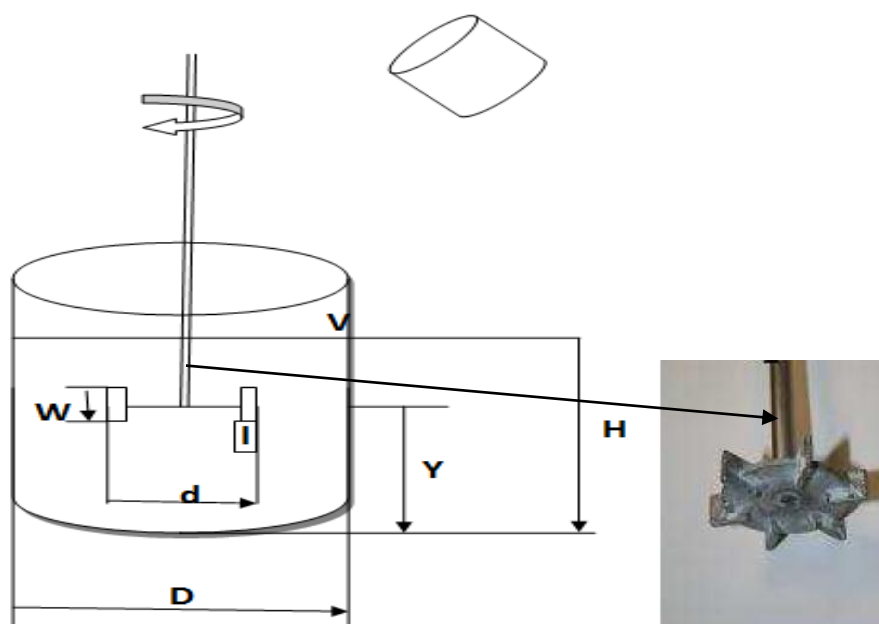


Figure II- 2 : dispositif expérimental de l'encapsulation par émulsion évaporation de solvant [5]

Tableau II-1 : Caractéristique de dispositif expérimental.

Hauteur du liquide	H cm	10
Diamètre de dispositif	D cm	8
Diamètre de l'agitateur	d cm	5
Hauteur des pales d'agitation	W cm	1
Position du mobile	Y cm	2
Longueur des pales	l cm	1.4
Volume de liquide	V ml	160

Paramètres d'étude

Au cours de la formulation ou bien la synthèse des microsphères chargée par les deux principes actifs nous avons fait varier des caractéristiques et des paramètres liés à la phase organique, phase aqueuse, paramètres physiques et mécaniques.

Paramètres physiques et mécaniques :

Mobile d'agitation : la microencapsulation est réalisée en utilisant deux types de pale (mobile d'agitation à 6 pales et mobile d'agitation à 4 pale).

Vitesse d'agitation N: nous avons également modifié la vitesse d'agitation (400, 600 et 800 rpm).

Paramètres liés à la phase organique :

Nature de polymère matrice : afin d'étudier l'influence de la nature de polymères matrice sur les caractéristique physico-chimique des microsphères ; on a utilisé quatre polymère matrice :

Polymères biocompatible : il s'agit de l'Ethylcellulose (EC) et du Polyméthacrylate de méthyle(PMMA).

Polymères biodégradables : on a synthétisé deux polymères biodégradables : le Polysuccsinate de butyle (PBS) et l'acide poly lactique PLA.

Paramètre A% :(%P.a/Pol) le rapport du principe actif par rapport au polymère dans la phase organique (A% =31% et 62%).

Paramètres B% : (%Pol/ Slv) la concentration du polymère dans la phase interne (B% = 2.81, 5.62 et 11.21%).

Solvant organique : dans notre étude on a utilisé deux solvants le DCM (dichlorométhane) et le chloroforme.

Paramètres liés à la phase aqueuse :

Emulsifiant : la phase aqueuse externe est émulsifié en utilisant deux tensioactifs le T80 tween 80 et le PVA (polyvinylalcool).

Paramètres C% : (surfactant/ eau) la concentration du surfactant dans la phase aqueuse (C% = 0.5, 1 et 2%).

II- 2 .2 Microencapsulation par polycondensation interfaciale :

II-2-2-a. mode opératoire :

La polycondensation interfaciale met en jeu 2 monomères ayant des groupes fonctionnels complémentaires (A et B), dans notre cas on a choisis Hexaméthylène diamine

(HDMA) avec Hexaméthylène diisocyanate (HMDI), chacun soluble dans une des phases d'un système diphasique. L'encapsulation de principes actifs peut être réalisée par cette méthode via un protocole en deux étapes. Dans un premier temps une émulsion est préparée, la phase dispersée contenant l'espèce à encapsuler ainsi qu'un monomère. Puis cette émulsion est diluée afin d'apporter le second monomère en phase continue.

La démarche que nous avons suivie pour réaliser la microencapsulation au continu de la réaction de polycondensation interfaciale retenue repose sur le découplage du procédé en deux étapes

Dans un premier temps 1 mL de T80 est dissoute dans 100 mL d'eau distillée, sous forte agitation et chauffage. Cette solution aqueuse constitue la phase continue de l'émulsion.

En parallèle, la phase organique (dispersée) est préparée par dissolution sous léger chauffage à reflux (température inférieure à celle de l'ébullition du solvant organique) et agitation du premier monomère organosoluble (HMDI) dans le solvant organique (cyclohexane) contenant le principe actif à encapsuler (AMO).

L'émulsification des deux solutions a été effectuée après que les deux phases sont refroidies à température ambiante. La solution organique est introduite alors dans le réacteur d'encapsulation contenant la solution aqueuse préalablement agitée mécaniquement ; Une quantité du second monomère hydrosoluble (HDMA) est dissoute dans la phase aqueuse puis introduite à la solution pour que la réaction démarre alors à l'interface des microcapsules ; la solution contenant les deux phases est préalablement agitée mécaniquement à l'aide d'un agitateur mécanique fixé à 500 rpm pendant 5 h. On obtient en fin de réaction une membrane à l'interface des microsphères enrobées qui renferment l'espèce à encapsuler.

Les microsphères sont alors récupérées par filtration sous vide à l'aide la pompe à vide et centrifugées par une centrifugeuse réglée à 500 tr/mn pendant 15 mn puis séchées dans un dessiccateur sous vide statique et en présence de CaCl_2 comme desséchant, jusqu'à poids constant.

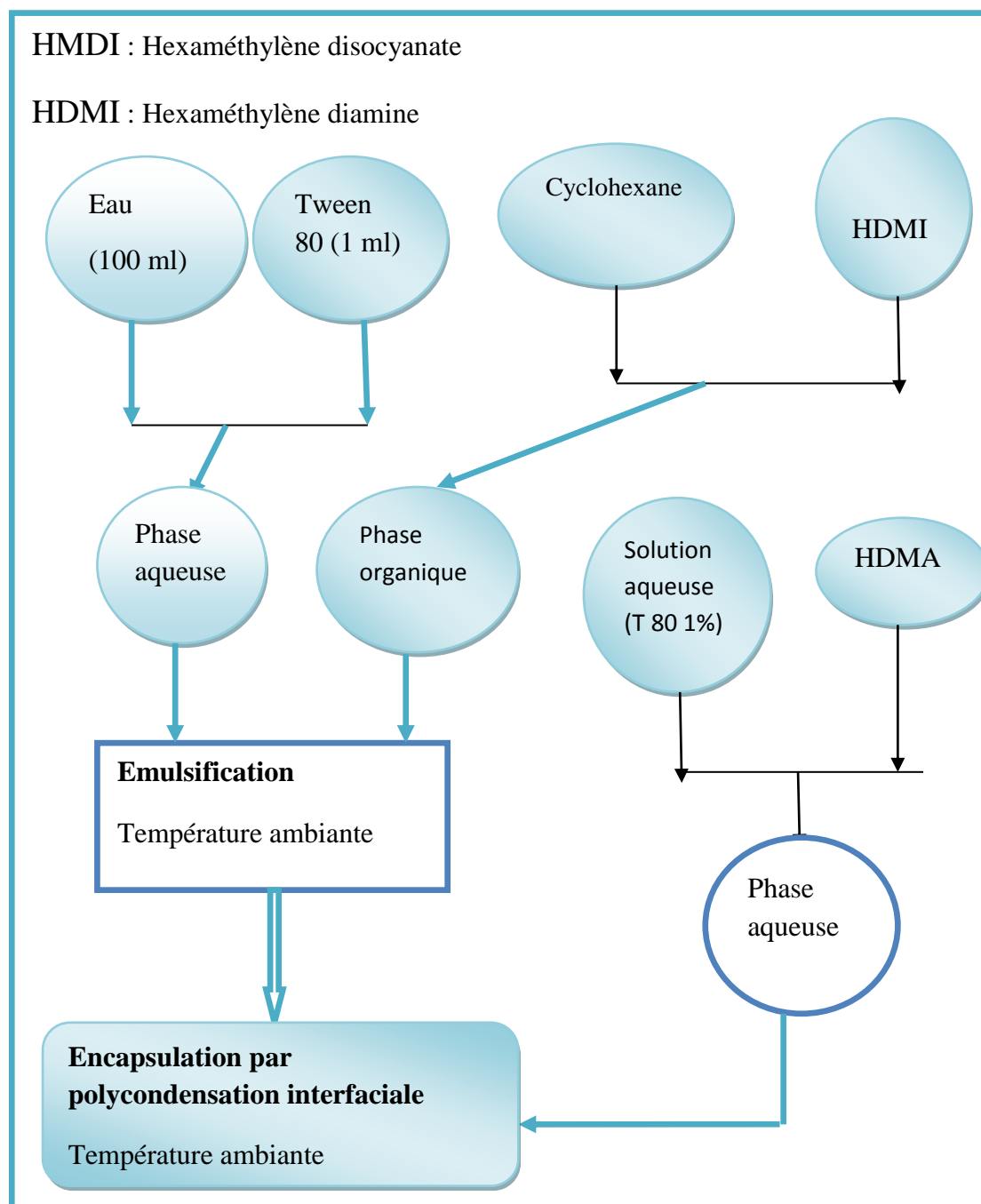


Schéma 4 : Schéma fonctionnel du procédé d'encapsulation par polycondensation interfaciale pour le système modèle choisi.

II- 3 .Protocole de libération de l'agent actif

II- 3 – 1. Dispositif de libération :

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude du relargage du principe actif à partir des différentes formulations, l'étude a été effectuée dans un réacteur spécial de capacité de 100 mL ; ce réacteur a été conçu de façon à pouvoir prélever les volumes

voulues en évitant les microparticules qui peuvent perturber l'analyse spectrophotométrique. Le tube avec extrémité en verre fritté immergée dans la solution permet l'ascension de la solution sans le passage des microparticules

Le réacteur de libération contenant le milieu physiologique, artificiellement reconstitué de pH donné, est soumis à une agitation magnétique contrôlée avec un barreau aimanté et une vitesse de rotation constante (500 rpm). Il est chauffé à 37°C à l'aide d'un bain thermostaté et bien bouché pour éviter toute évaporation du milieu.

On a effectué les différentes expériences dans le dispositif représenté par la figure suivante :

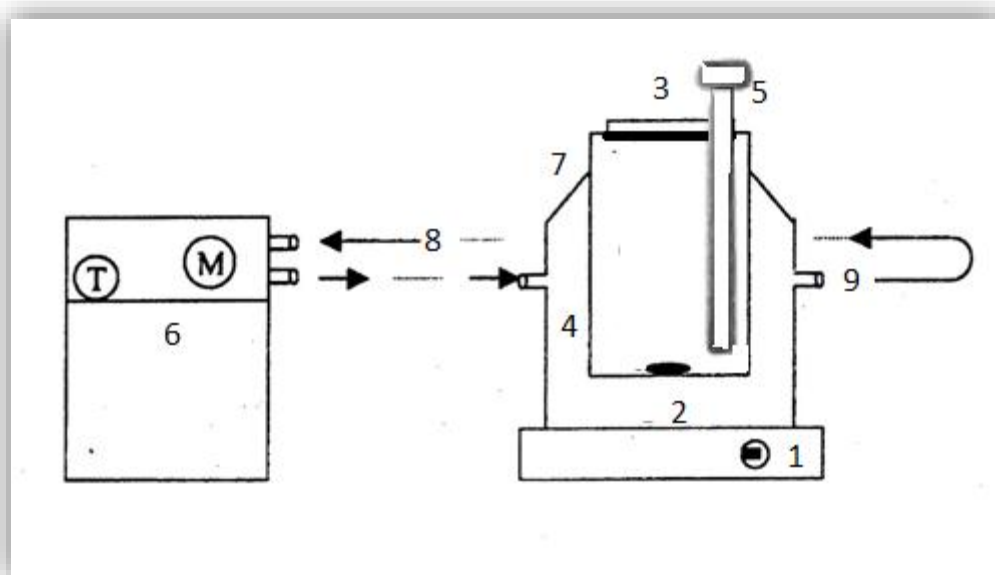


Figure II- 3 : dispositif expérimental de libération

1 : Agitateur magnétique

2 : Barreau aimanté

3 : Couvert

4 : Réacteur de libération

5 : Tube avec extrémité en vert fritté

6 : thermostat

7 : Bain thermostaté

8, 9: Entrée et sortie d'eau

II-3-2. Protocole de libération de l'agent actif à partir des microparticules :

La libération de l'agent actif encapsulé dans les microsphères a été suivie dans le milieu physiologique artificiellement reconstitué de pH =1.2 (le milieu gastrique stomacal) à une température maintenue constante à $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ à l'aide d'un bain thermostaté et recouvert pour empêcher toute évaporation. 100 mg de poudre de microsphères sont introduit dans le réacteur de libération contenant 100 mL de pH=1.2 sous agitation magnétique maintenue à 500 rpm.

A chaque instant « t », 01 mL de solution sont pipetés à l'aide d'une micropipette du tube en verre à base fritté et dilué dans une fiole jaugé à $V_d=10$ mL puis dosés par spectroscopie UV-Vis, à la longueur d'onde correspondante au maximum d'absorption du principe actif étudié dans le milieu considéré (pH=1.2).

II- 4 - Préparation des milieux de libération choisis

Les valeurs du pH du milieu physiologique le long du tractus gastro-intestinal varient de 1 à 8. Les différentes cinétiques de libération de l'agent actif ont été alors établies dans les milieux où le temps de séjour du produit ingéré par l'homme est le plus long ; à savoir le milieu gastrique stomacal de pH=1,2.

Les compositions pour un litre de solution dans l'eau distillée sont:

pH=1,2

- HCl 1N 70mL
- NaCl 2g

Ces compositions sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée Américaine U.S. P (6).

Ces milieux correspondent aux temps de séjours les plus importants le long du tractus digestif (7) (Figure II- 4).

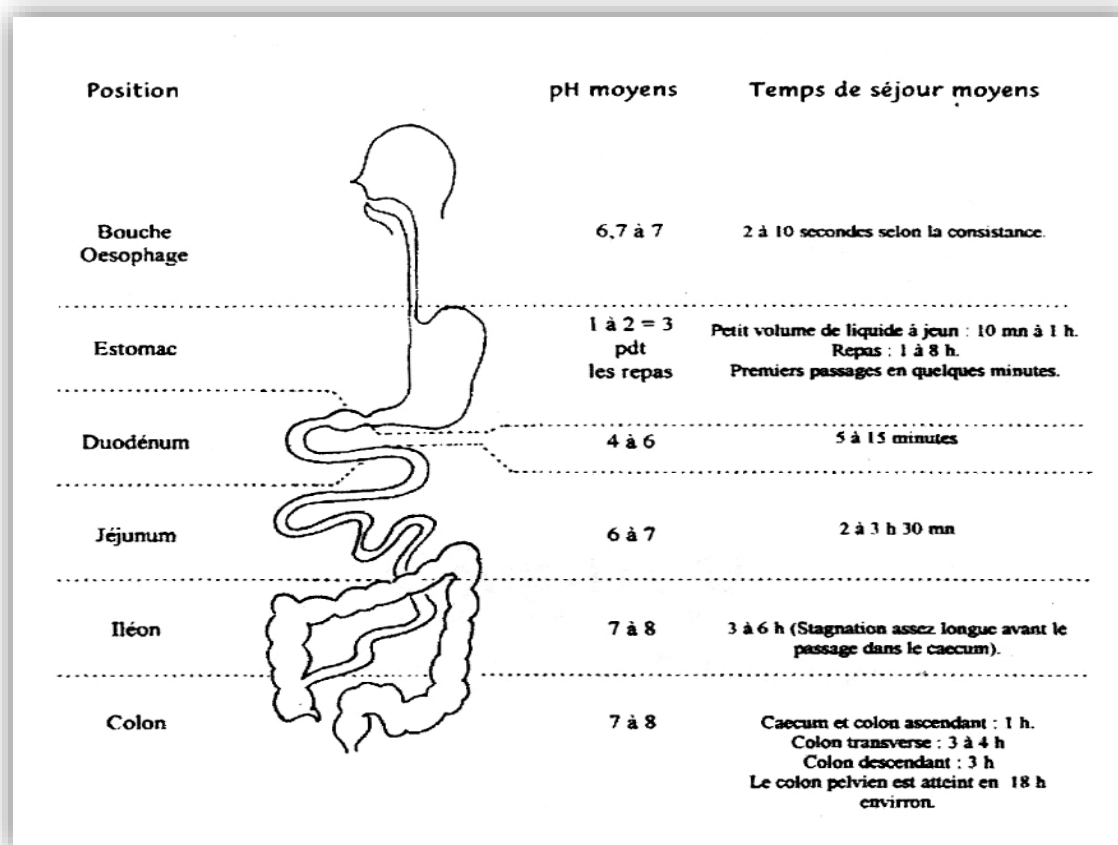


Figure II- 4 : pH et temps de séjour des matières solides le long du tractus digestif.

Le pH de la solution ainsi préparée est vérifié à l'aide d'un pH-mètre digital type TACUSSEL

II-4-a. Facteurs influençant les transferts de matières :

Dans la cinétique de libération des principes actifs dans les milieux d'étude choisis, 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). Les cinétiques des principes actifs solubles dans les milieux physiologiques ont été effectuées à température constante 37°C (température du corps humain).

➤ **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 "**no-sink**" : où le volume choisi (100 mL) est utilisé pour toute l'expérience. La concentration du principe actif augmente au cours de l'expérience.

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

La première méthode (no-sink) est beaucoup plus facile à réaliser, et c'est cette méthode que nous avons utilisée dans toutes nos expériences

II- 5 - Analyse des principes actifs par spectrophotométrie UV-Vis

Un spectrophotomètre à double faisceaux type U.V-240PC SCHIMATZU a été utilisé pour analyser quantitativement les principes actifs dans les milieux proposés ;

La densité optique $DO=f(\lambda)$ permet de déterminer la longueur d'onde à laquelle l'absorbance est maximale (λ_{max}). Cette opération est répétée pour tous les milieux considérés.

On obtient approximativement les mêmes spectres, un léger décalage du λ_{\max} est à noter, c'est l'effet hypsochrome. Cette valeur (λ_{\max}) est maintenue constante pour toutes les mesures qui sont faites dans le même milieu.

II- 5 – 1 Dosage de l'amoxicilline (AMO):

Le dosage d'amoxicilline libéré ou extrait a été réalisé par spectrophotométrie UV-Vis, en utilisant la loi de Beer-Lambert. On a établi alors les spectres UV ainsi que les droites d'étalonnage de ce principe actif dans les différents milieux d'étude et à température ambiante.

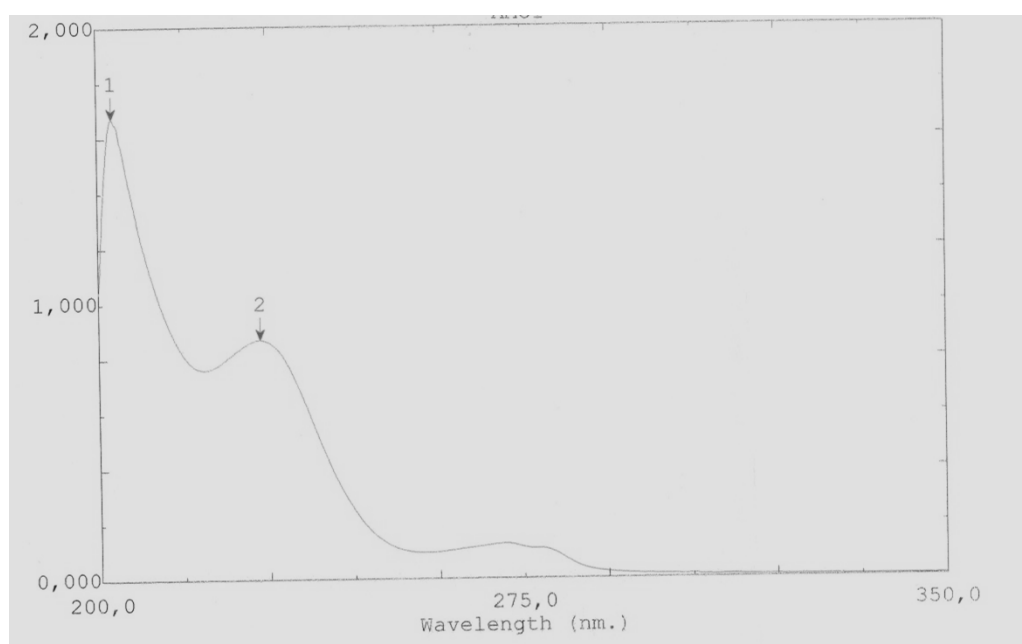
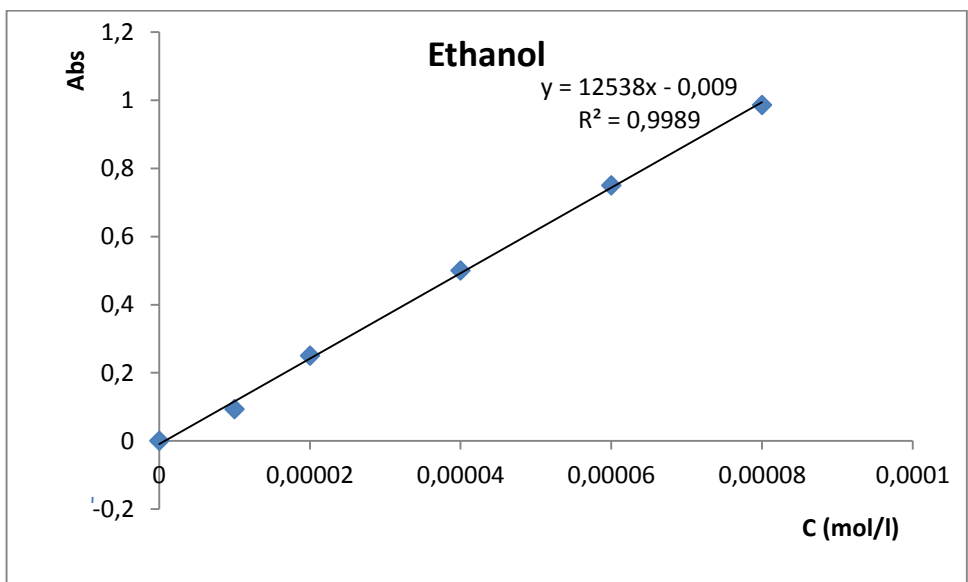
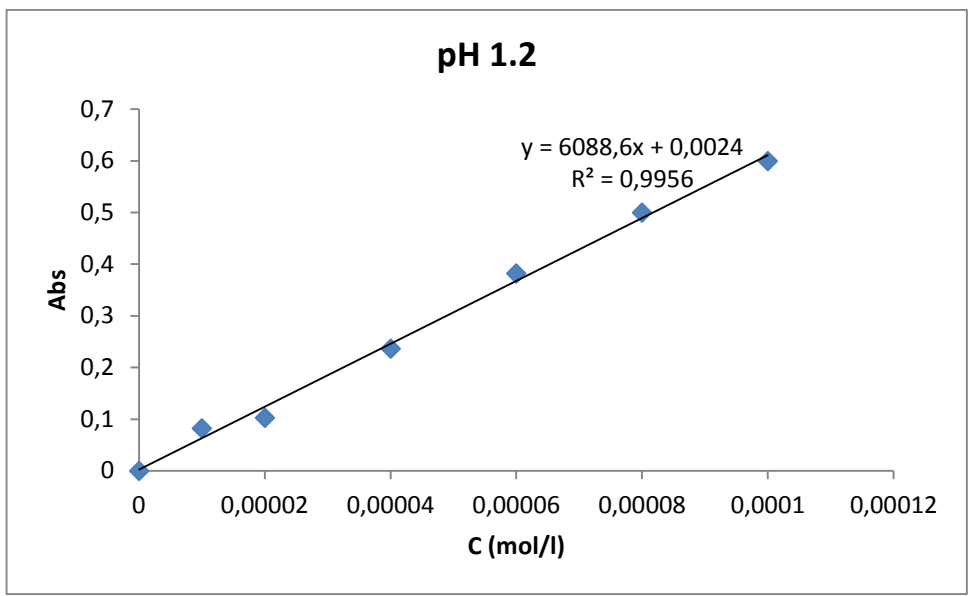


Figure II- 5 : Le spectre d'absorption d'amoxicilline dans le milieu pH=1.2

L'amoxicilline présente plusieurs transitions électroniques dans le spectre UV-Visible, il s'agit des transitions $n \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, nous avons choisi la bande qui correspond à la valeur de $\lambda_{\max} = 229$ nm.



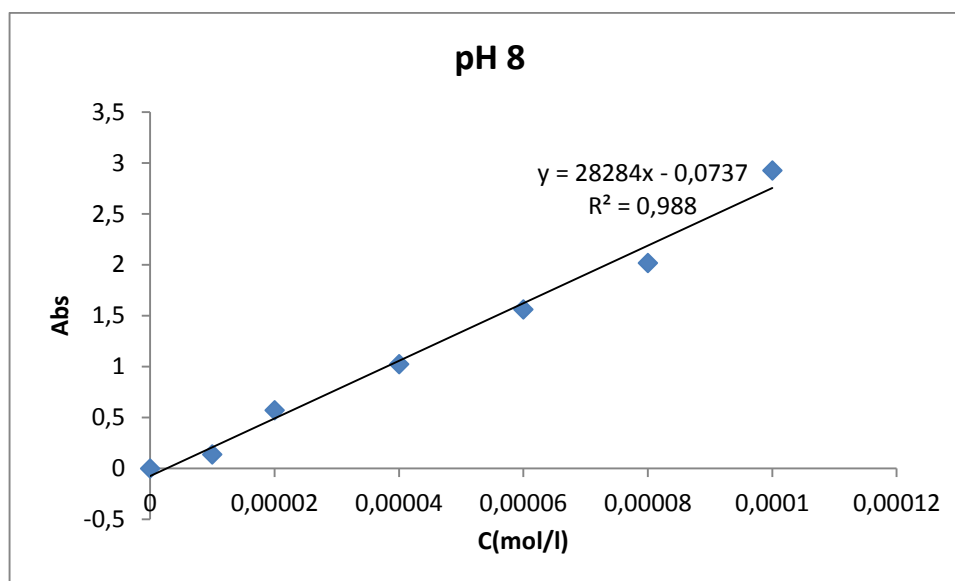


Figure II- 6 : Droites d'étalonnage d'Amo à pH=1.2, dans l'éthanol et pH=8 à $\lambda_{\max}=229\text{nm}$

Les spectres d'adsorption permettent de déterminer dans chaque milieu la longueur d'onde indiquant le maximum d'absorption λ_{\max} , d'AMO et coefficient d'extinction molaire ϵ ; Cette valeur de λ_{\max} est maintenue constante pour toutes les mesures.

Tableau II-2.longueur d'onde λ_{\max} , et ϵ d'AMO

milieu	λ_{\max} (nm)	$\epsilon(\text{L.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1})$
pH=1.2	229	6088.6
Ethanol	234.8	12538
pH=8	230.64	28284

II- 5 – 2 Dosage de la theophyline(Theo)

L'analyse de la Theo a été effectuée dans deux milieux différents ; dans pH= 1.2 et pH 8 pour l'étude de la libération et dans l'éthanol absolu pour l'extraction.

Les spectres d'adsorption permettent de déterminer dans chaque milieu la longueur d'onde indiquant le maximum d'absorption λ_{\max} , de la théophylline. Cette valeur de λ_{\max} est maintenue constante pour toutes les mesures

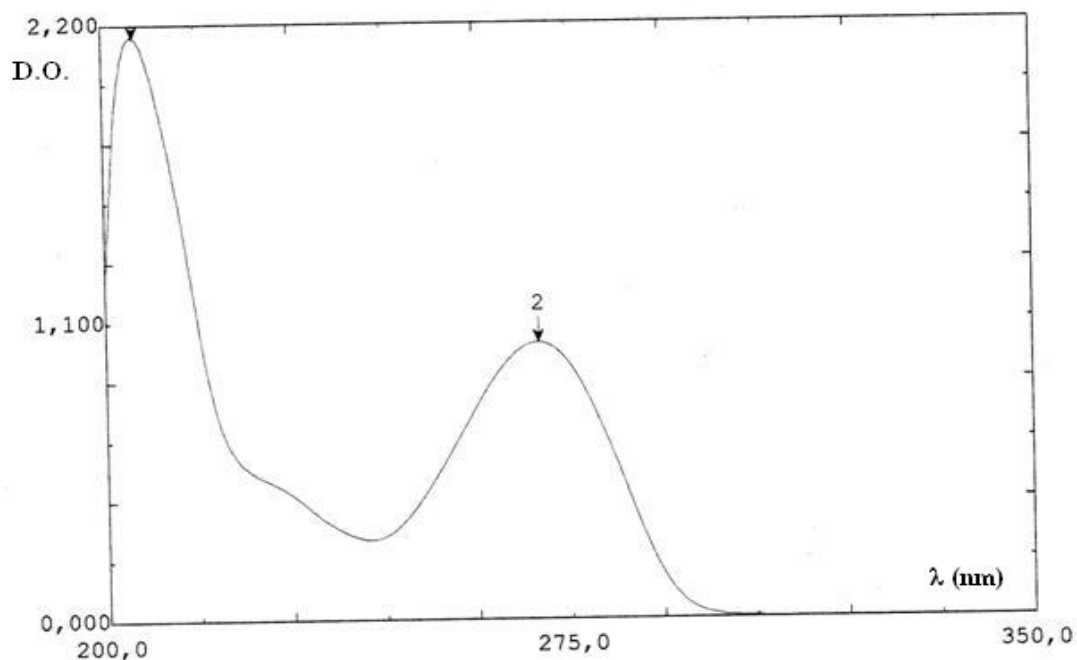


Figure II-7 : Spectre UV de la théophylline à pH = 1,2
(37°C, C = 2.10⁻⁴ Mole/L)

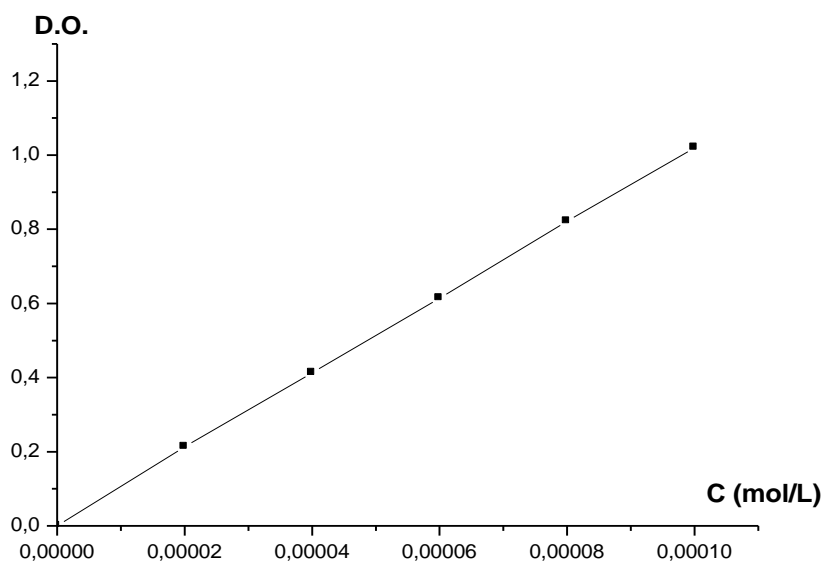


Figure II-8 : Droite d'étalonnage de la Théophylline dans pH=1,2.

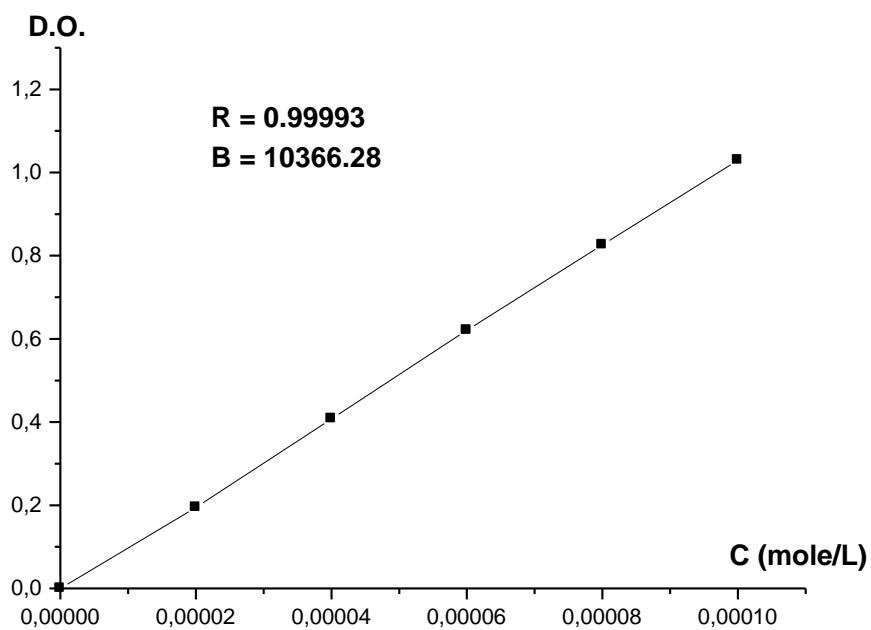


Figure II-9 : Droite d'étalonnage de la Théophylline à l'éthanol absolu.

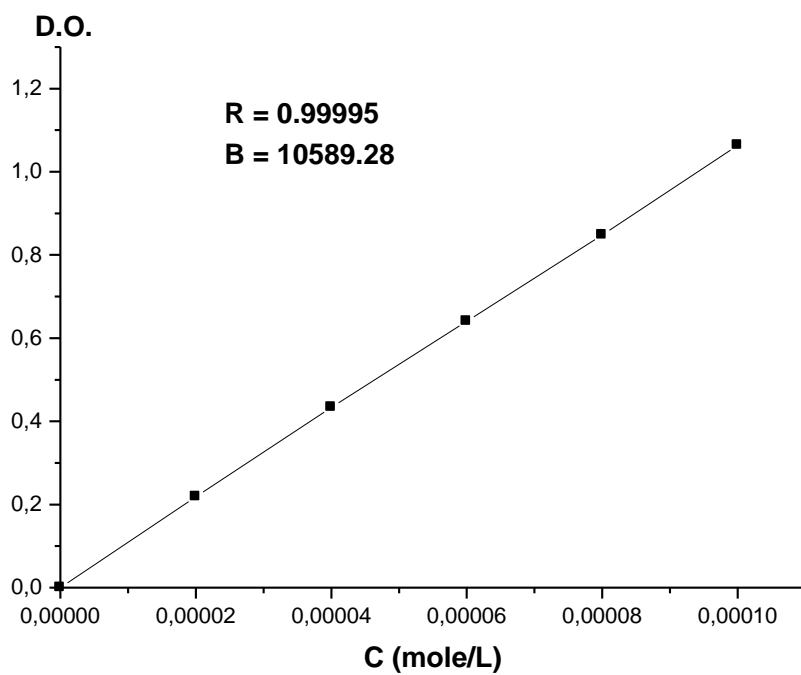


Figure II-10 : Droite d'étalonnage de la Théophylline à pH=8,0.

Les valeurs expérimentales des maximums d'absorption et les coefficients d'extinction molaire (ϵ) de la théophylline dans les différents milieux sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau II-3 : longueur d'onde λ_{\max} , et ϵ de la Theo.

milieu	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.cm ⁻¹ .mol ⁻¹)
pH=1.2	270	10176,57
Ethanol	272	10366,28
pH=8	271	10589,28

Suivi du processus de formation des microsphères :

On a suivi le processus des microsphères en utilisant un microscope optique type OPTIKA.4083-B1.DIGITAL.CAMERA attaché par un ordinateur. Le traitement des images est réalisé à l'aide du logiciel image plus.

II- 6 : Caractérisation des microparticules obtenues

II-6- 1. Teneur en matière active

La teneur en matière active ou bien l'agent actif encapsulé a été déterminée par la technique d'extraction dans le solvant adéquat. Compte tenu de la polydispersité de ces microparticules, on a effectué les expériences d'extraction trois à quatre fois.

Après un temps suffisant pour la solubilisation et le transfert du principe actif vers le solvant, la solution obtenue est analysée sans et après dilution appropriée à l'aide du spectrophotomètre UV-Vis calibré à λ_{\max} de chaque molécule active pour déterminer la masse de l'agent actif contenus dans les microsphères.

La teneur en matière active est alors calculée par la relation suivante :

$$\text{La teneur en matière active \%} = \left(\frac{m_{\text{P.A extrait}}}{m_{\text{microparticules}}} \right) \times 100 \quad (\text{eq II-1})$$

Le rendement (Rdt) de la microencapsulation est défini par le rapport de la quantité de principe actif extrait sur la quantité initiale de principe actif.

$$\text{Rdt \%} = \left(\frac{m_{p.a.\text{extrait}}}{m_{p.a.\text{initiale}}} \right) \times 100 \quad (\text{eq II-2})$$

II-6- 1. a- Extraction de l'Amoxicilline (AMO):

On a effectué l'extraction d'AMO dans l'éthanol absolu selon le protocole suivant. Dans un erlenmeyer bouché hermétiquement, une quantité de 10 mg de microparticules pesée avec précision est dispersée dans 10 mL d'éthanol absolu sous agitation pendant 24 heures. La solution obtenue est analysée après dilution appropriée à l'aide du spectrophotomètre UV-Vis calibré à $\lambda_{\text{max}}=234$ nm.

Les microsphères fabriquées par le PBS sont extrais par la même manière pendant 6 heures (la dissolution totale des microsphères est au bout de 5-6 h).

II-6- 1. b- Extraction de la Théophylline Theo:

Ce principe actif a été extrait dans l'éthanol absolu comme solvant selon le même protocole. La solution obtenue est analysée après dilution appropriée à l'aide du spectrophotomètre UV-Vis calibré à $\lambda_{\text{max}}=272$ nm.

II-6-2. Tailles et distribution en taille

Les microparticules obtenues n'ont pas la même taille, et comme elle a une influence sur la libération, il est nécessaire de calculer les diamètres moyens et la dispersion " δ ".

Pour calculer cette distribution, on a utilisé le microscope optique (OPTIKA 4083 B1). Ce microscope nous permet de déterminer les tailles individuelles des microparticules.

Chaque analyse a été faite en Triple. Une fois l'analyse terminée, on calcule les diamètres moyens en nombre, en surface et en volume ainsi que la dispersion qui est définie comme suit [8]

Pour caractériser la taille des microparticules obtenus ; Les diamètres et les distributions en taille des particules sphérique ont été déterminés à l'aide d'un microscope optique : OPTIKA.4083-B1.DIGITAL.CAMERA. Les diamètres moyens les plus significatifs (d_{10} , d_{32} et d_{43}), et les fréquences, ont été calculés à l'aide d'un tableur Excel à partir de populations d'au moins 500 microparticules et selon les relations suivantes :

- Distribution moyenne en nombre ou diamètre moyen en nombre:

$$d_{10} = \sum_i n_i d_i / \sum_i d_i \quad (\text{Eq II-3})$$

- Distribution moyen en surface ou diamètre moyen en surface (ou diamètre de Sauter):

$$d_{32} = \sum_i n_i d_i^3 / \sum_i n_i d_i^2 \quad (\text{Eq II-4})$$

- Distribution moyen en masse ou diamètre moyen en masse ou en volume:

$$d_{43} = \sum_i n_i d_i^4 / \sum_i n_i d_i^3 \quad (\text{Eq II-5})$$

- Dispersion :

$$\delta = d_{43} / d_{10} \quad (\text{Eq II-6})$$

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

La distribution en taille des particules est représentée par la fréquence (en nombre, en surface ou en masse) en fonction de la taille des particules. Elle peut être normale, étroite, large, oblique, bimodale, multimodale ou entre ces descriptions.

a.Méthode de détermination par microscopie optique :

On opté d'utiliser la microscopie optique pour la mesure de la taille des particules, car elle évite le comptage des agrégats qui peuvent altérer la taille moyenne des particules.

On a utilisé un microscope optique pour l'observation de nos particules et la détermination de la taille de nos microparticules : Microscope optique (OPTIKA 4083. B1), doté d'une caméra relié à un ordinateur.

Pour établir une distribution en taille d'un lot de microparticules, l'observation et la mesure se font sur une population de plus de 500 microparticules. Cette population est divisée en classes de microparticules de diamètres d_i qui correspond au centre de la classe ; le domaine de la classe varie selon la taille des microparticules.

On dénombre alors l'effectif dans chaque classe puis on réalise le calcul statistique à l'aide d'un tableur Excel ; les fréquences sont calculées pour chaque classe ce qui nous permet de tirer les diamètres moyens : en nombre d_{10} , en surface d_{32} et en masse d_{43} , ainsi que la polydispersité " δ " du lot de microparticules exprimée par d_{43}/d_{10} .

II-6.-2. Exemple de calcul :

La feuille de calcul suivante est celle d'un lot des microparticules fabriquées avec la polycondensation interfaciale.

Pour ce lot on a distingué quatre classes de microparticules de diamètres différents, on compte alors le nombre de microsphères de chaque classe puis on établit le calcul présenté sur la feuille ci-après.

Tableau II-4 : Exemple de calcul pour les résultats granulométrique

Classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface
	d_i (μm)	n_i	$n_i * d_i$	%	$n_i * d_i^2$	%
0	0	0	0	0	0	0
12,5	17,1	150	2565	13,661	43861,5	4,7221
50	37,09	270	10014,3	53,337	371430,387	39,988
75	68	66	4488	23,903	305184	32,856
100	122	14	1708	9,0970	208376	22,433
somme		500	18775,3	100	928851,887	100

	fréquence en masse	
$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0
750031,65	1,235	12825541,2
13776353,05	22,695	510964935
20752512	34,188	1411170816
25421872	41,880	3101468384
60700768,7	100	5036429676

code	d10 (μm)	d32 (μm)	d43 (μm)	Dispersion
lot 5	52,25	62,149	74,435	1,42

Ce résultat est tracé sous forme d'un histogramme plus représentatif de la courbe de distribution de taille des microsphères.

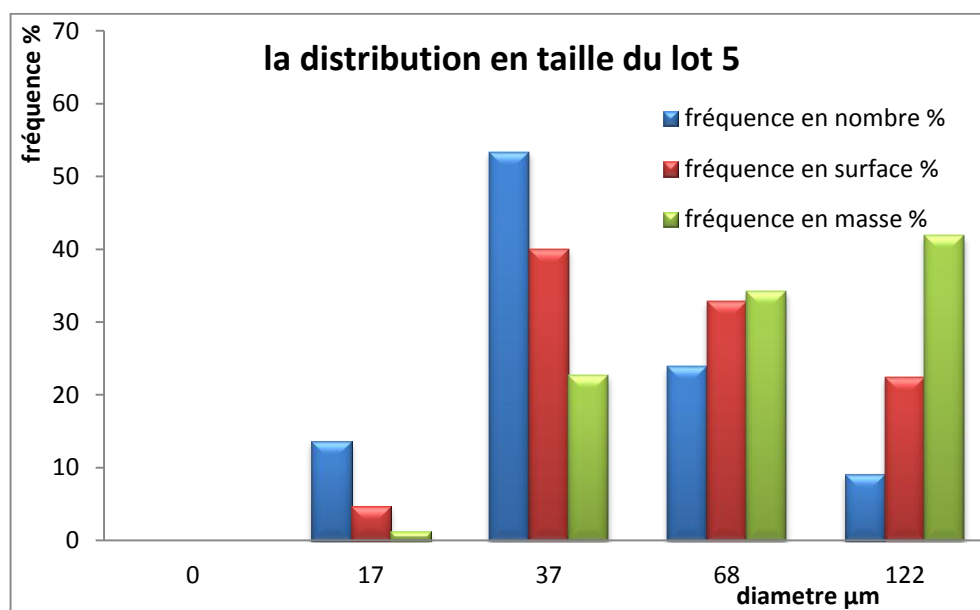


Figure II-11 : Exemple de représentation graphique de la distribution en taille de microsphères chargées par l'Amoxicilline (lot 5).

II-6-3. Microscopie électronique à balayage "MEB" :

La caractérisation de la surface et la morphologie des microparticules ont été effectuées par microscopie électronique à balayage. Nous avons utilisé deux appareils MEB :

- Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-chimies-Expertise S.P.A.C.R.A.P.C., Bou-Ismaïl (TIPAZA) Algérie: Des microparticules ont été déposées sur un film de carbone double-scotché fixé sur un talon sous vide bas 60 Pascal (15 et 20 KV).

- Quanta 200 (FEI, France) au Centre d'Imagerie de Bordeaux, à l'Université de Bordeaux-1, Les échantillons sont déposés sur les stubs (supports d'observation) et maintenus grâce à des pastilles autocollantes carbone et observés tels quels (pas de métallisation) en utilisant le mode Low Vacuum du microscope avec les paramètres suivants : Pression dans la chambre = 50 Pa + envoi de vapeur d'eau, Tension d'accélération 6 à 7 Kv. Les images sont obtenues en électrons secondaires via un détecteur spécifique (Large Field Detector).

II-6-4. Caractérisation des microparticules par spectroscopie Infrarouge :

L'étude comparative des spectres FTIR du produit actif, de la matrice et des lots de microsphères effectuée sur l'appareil FTIR (ATR) de 500 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} en utilisant un spectromètre Bruker Alpha FTIR (Université d'Oran 1, Ahmed Ben Bella) a permis d'en déduire la présence de l'agent encapsulé dans les microparticules.

Conclusion :

Ce chapitre a été destiné à la description détaillée du matériel, des méthodes et des techniques d'analyse qualitative et quantitative utilisée dans ce travail pour l'encapsulation des agents actifs dans différentes matrices biodégradables, la caractérisation des microparticules obtenues par différentes méthodes, L'étude de la libération de la molécule active dans un milieu artificiellement reconstitué à pH=1,2.

Références :

- [1] Adler A D, Longo F R, Finarelli J D, Goldmacher J, Assour J, Korsakoff J, *J Org Chem.*; 32; 476, (1967).
- [2] Kiil S, Dam-Johansen K, *J Control.Release.*; 90, 1-21, (2003).
- [3] kemal ÜNAL, Murat PALABIYIK ;Elif KARAZAN, Feyyaz ONIR *turk J Pharm.sci.*5(1), 1-16, 2008.
- [4] Sergio Freitas, Hans P. Merkle, Bruno Gander, *Journal of Controlled Release*, 102, 313-332, (2005).
- [5] S. Rabeau Etude d'un procédé continu de microencapsulation basé sur un micromélangeur , thèse doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques, (2009).
- [6] United States Pharmacopeia (USP 27); *the National Formulary* (NF 22), (2004).
- [7] Aiache J M, Devissaguet J Ph et Guyot-Hermann A M, Galencia II, *Biopharmacie, Technique et Documentation*, Paris 1ère Ed, 584, (1978).
- [8] Kaczmariski K., Bellot J. C., *Acta Chromatographica*, 13, 22-37, (2003).
- [9] Banker G S, Rhodes C T, *Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker; New York*; 4, 7-11, (2002).

Chapitre III :
SYNTHESE ET
CARACTERISATION DES
POLYMERES

Introduction :

Ce chapitre est entièrement dédié à l'expérimentation. Dans cette partie, les méthodes de synthèse mises en œuvre pour préparer les polymères utilisés sont présentées dans un premier temps, puis dans un deuxième temps les techniques d'analyse et de caractérisation employées sont décrites et détaillées.

Afin de réaliser des matrices d'enrobages des polymères biodégradables pour nos principes actifs nous avons préparés des différents échantillons à partir de monomères cycliques ou par polycondensation de diacide et de diols en utilisant des catalyseurs bien appropriés.

III-1 : Synthèse des polymères :

III-1-a- Synthèse de poly (Acide Lactide) « PLA » :

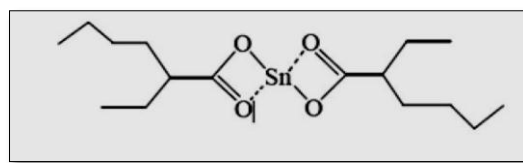
Le poly (acide lactique), peut être issu de ressources renouvelables. Généralement, il existe deux méthodes de la synthèse du PLA sont : réaction de polycondensation du α -hydroxy acide (l'acide lactique), et polymérisation par l'ouverture du cycle lactide.

III-1-a Matériels

Les réactifs utilisés sont le D,L-lactide (3,6-diméthyl-[1,4]dioxane-2,5-dione) et l'octanoate d'étain(II) (catalyseur), méthanol et chloroforme comme solvants organiques, le gaz d'azote N_2 (gaz inerte) afin d'éliminer l'oxygène et supprimer les réactions d'oxydation.

Pendant les dix dernières années, le mécanisme de la polymérisation d'ouverture d'anneau des esters cycliques employant le $Sn(Oct)_2/ROH$ conventionnel a été le sujet de beaucoup de discussions dans la littérature [1, 2].

L'octanoate d'étain (2-éthyl hexanoate d'étain) est l'amorceur le plus employé et sûrement le plus étudié. La préférence qui lui a été accordée réside dans ses nombreuses qualités : il est en effet soluble dans la majorité des lactones (utilisation dans la polymérisation en masse), il ne présente qu'une faible toxicité (il a été approuvé par la FDA américaine) et il a une activité catalytique très importante, ce qui permet d'obtenir des polymères de très forte masse molaire [3, 4].

Schéma III-a: Structure d'Octanoate d'étain $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ III-1-b Polymérisation

La polymérisation du D,L-lactide par ouverture de cycle a été faite en présence de 0.1% en mole d'octanoate d'étain à 120°C sous agitation magnétique et sous atmosphère inerte d'azote et en masse pendant 5 heures.

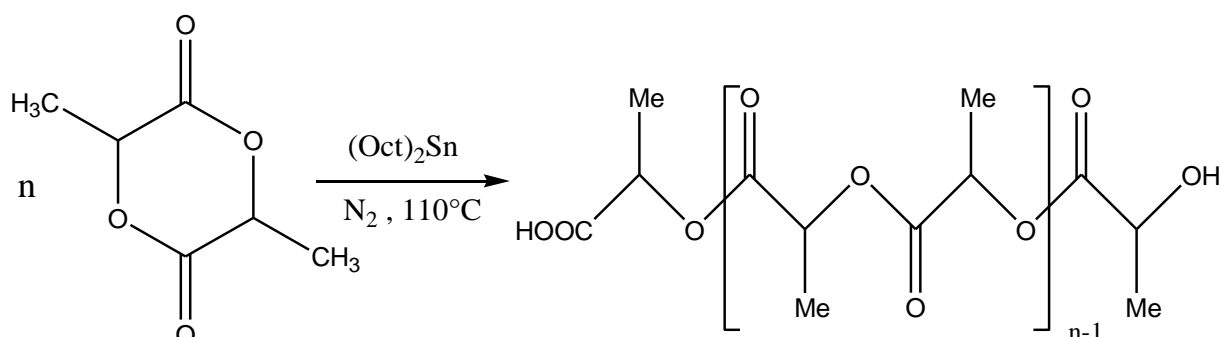


Figure III-1 : schéma de synthèse du PLA

Mode opératoire :

La polymérisation du D,L-acide lactique (3,6-Diméthyl-[1,4]dioxane-2,5-dione) par ouverture de cycle a été faite en présence de 0.1% en mole d'octanoate d'étain à 110°C sous agitation magnétique et sous atmosphère inerte d'azote pendant 5 heures.

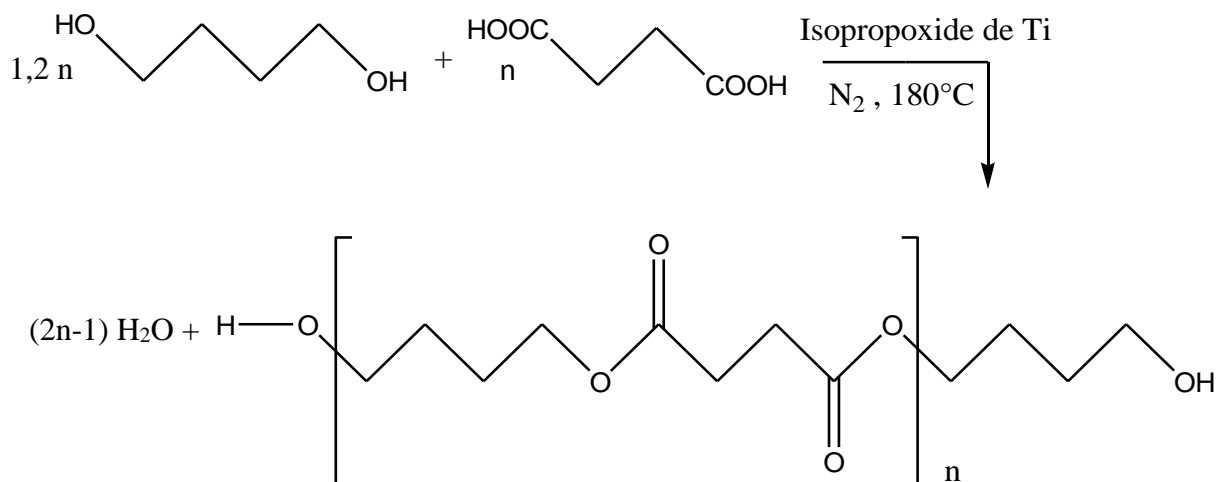
Purification :

Le polymère obtenu a été solubilisé dans le chloroforme puis purifié par précipitation dans le méthanol à plusieurs reprises

III-1-b- Synthèse du poly (Succinate de Butyl) « PBS » :III-1-b Matériels

Les réactifs utilisés pour cette synthèse sont :

- 1,4-butanediol (M.M = 90,12 g/Mol d = 1.014)
- Acide succinique (M.M = 118.09 g/Mole)
- Isopropoxide de titane (M.M = 284.22 g/Mole, d = 0.96)

III-1-b-polycondensation**Figure III-2** : schéma de synthèse du PBSMode opératoire :

- Dans un ballon bicol de 100 cc muni d'un réfrigérant, on fait réagir les monomères de départ : 0,12 mole (10,81g) de butan-1,4-diol en présence 0,1 mol (11,81g) d'acide succinique.
- On introduit 1 à 2 % d'isopropoxide de titane.
- Puis on maintient le mélange à reflux (180°C) sous courant d'azote pendant deux heures sous forte agitation.

Purification :

L'excès du Butan-1, 4-diol permet là aussi l'obtention d'un polymère à extrémités alcools.

Afin d'éliminer les monomères résiduels, on chauffe le polymère obtenu à 200°C dans un ballon de 100 cc pendant trois heures sous un vide poussé à l'aide d'une pompe à vide (max =10⁻³ mmHg).

III-1-c- Synthèse du poly (adébate d'éthyl) « PEA » :

La terminaison hydroxyle du prépolymère poly (Adébate d'Ethyle) a été synthétisé par une procédure de préparation en deux étapes, n compris l'estérification et la polycondensation : à l'aide d'un appareil du Dean Stark.

III-1-c-matériel :

Les réactifs utilisés pour cette synthèse sont :

- Ethylène glycol (M.M = 62,07 g/mol)
- Acide adépique (M.M = 146,14 g/mol)
- Isopropoxide de titane (M.M = 284,22 g/mol, d = 0,96)

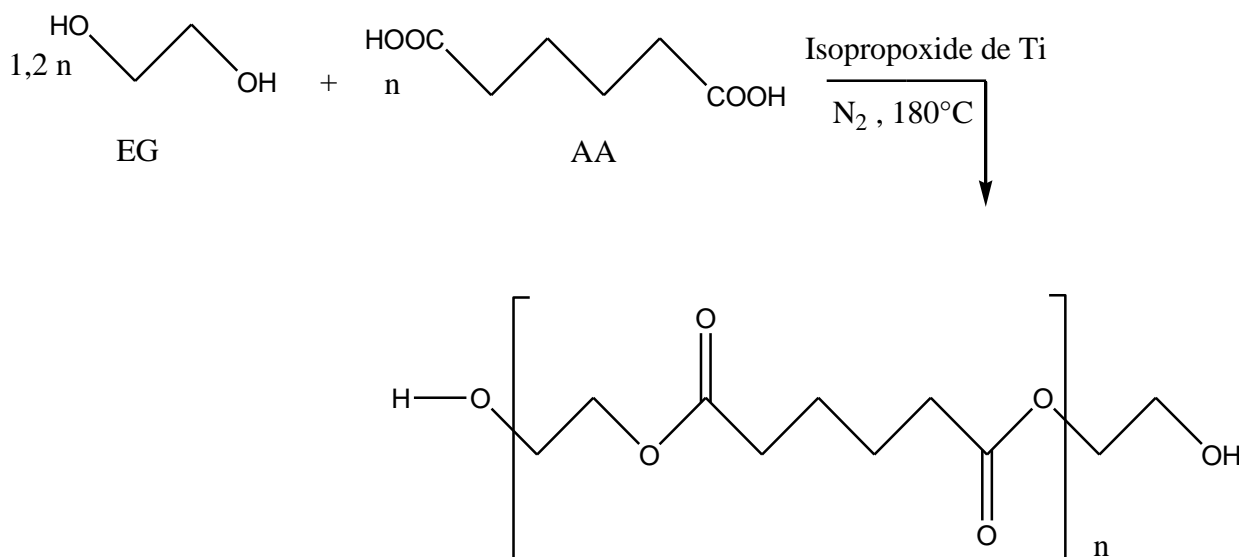
III-1-c-polymérisation :

Figure III-3 : Schéma de synthèse du PEA

Mode opératoire :

Le même mode opératoire que celui du PBS a été réalisé. On fait réagir 0,12 mol (7,44g) d'éthylène glycol en présence de 0,1 mol (14,61g) d'acide adépique.

L'acide adépique (AA) et l'éthylène glycol (EG) avec un rapport molaire 1 / 2 ont été ajoutés dans le ballon, avec 1 à 2 % en poids d'isopropoxide de titane comme catalyseur. Le réacteur a été évacué, puis rempli avec de l'azote à plusieurs reprises, afin d'éliminer l'oxygène. Ensuite, le mélange est chauffé à 180°C sous agitation pendant 4 h.

L'excès de l'éthylène glycol permet d'obtenir un polymère aux extrémités alcools.

La procédure d'estérification a été considérée comme complète, après la collecte d'un montant théorique de H₂O, qui a été retiré du mélange réactionnel par distillation et recueilli dans un cylindre gradué.

Un système de vide a été appliqué lentement pendant la réaction, pour éviter un moussage excessif et de minimiser la sublimation du prépolymère, qui est un problème potentiel lors de la procédure de polycondensation.

La polycondensation poursuivie pendant 1 h, et le prépolymère PEA a été enlevé, refroidi et broyé. Le prépolymère PEA a été dissous dans du chloroforme et précipité dans le méthanol, à plusieurs reprises, puis filtré et séché à 40°C à poids constant à l'emploi.

Purification :

Le même protocole de purification que celui du PBS a été utilisé.

III-2- Caractérisation des polyesters :

III-2-a- Spectroscopie Infrarouge :

Tous nos spectres IR ont été relevés sur un l'appareil FTIR (ATR) de 500 cm⁻¹ à 4000 cm⁻¹ en utilisant un spectromètre Bruker Alpha FTIR (Université d'Oran 1, Ahmed Ben Bella)

L'analyse par infrarouge d'un polyester linéaire donne un spectre de pics caractéristiques du type de liaison du système étudié, l'étude comparative avec les monomères de départ permet de confirmer la structure du polymère obtenu.

Les spectres Infrarouge des polyesters sont représentés sur les figures (III-4, III-5, III-6).

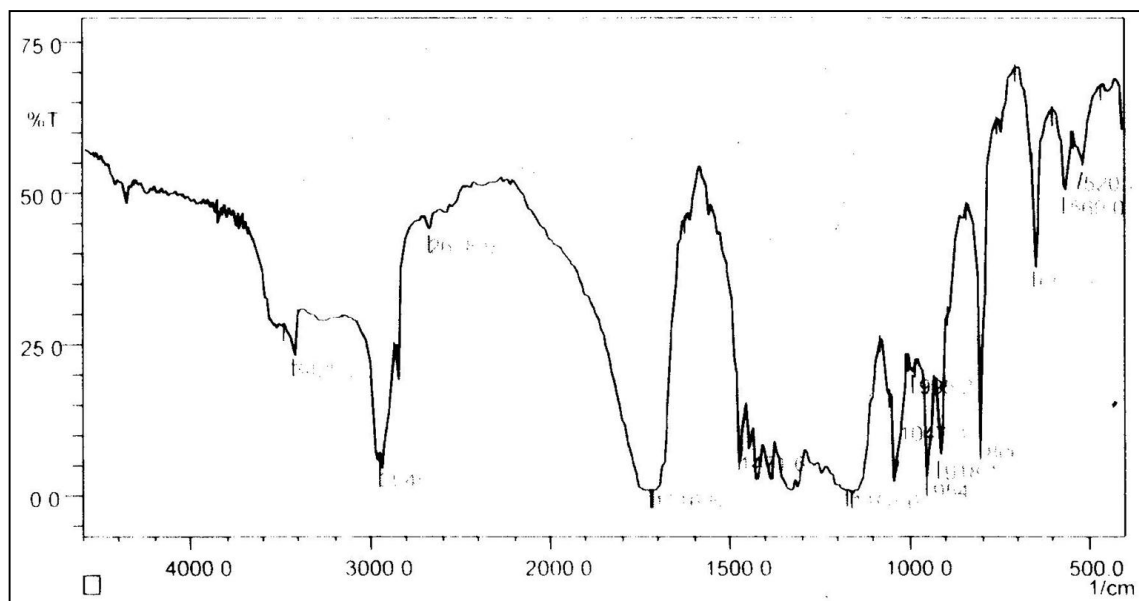


Figure III-4 : Spectre IR du poly (succinate de buthyl) (PBS).

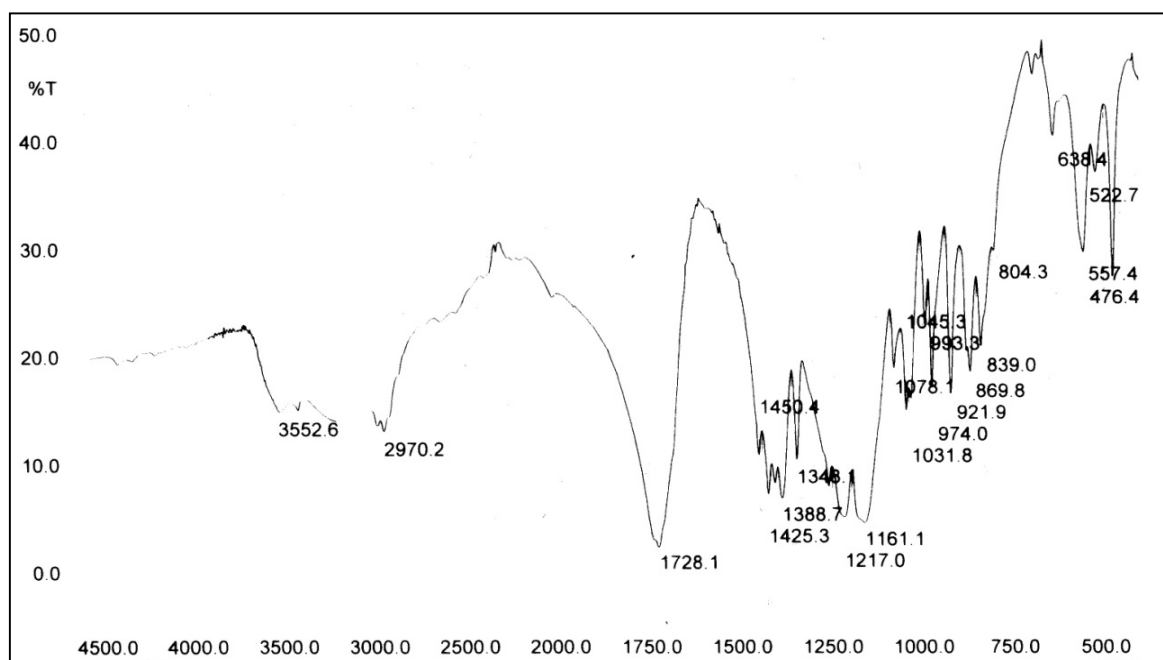
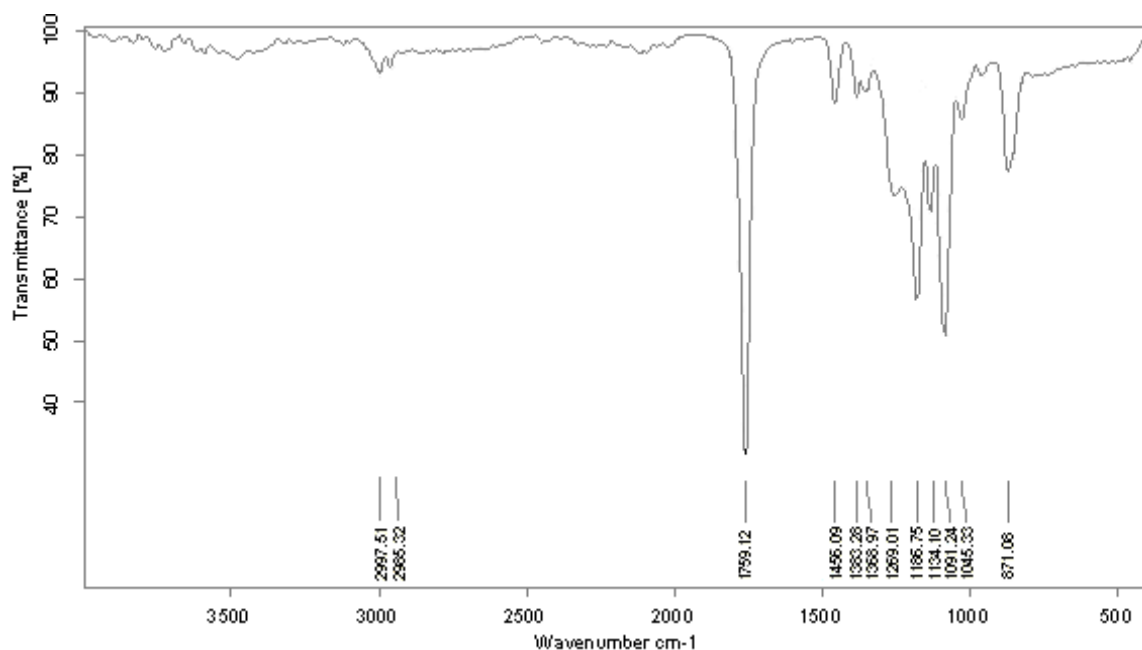


Figure III-5 : Spectre IR du polyadipate d'éthyl (PEA).

Tableau III-1 : Les fréquences des fonctions caractéristiques pour le PBS et PEA

Groupement	Fréquences (cm ⁻¹)
C=O ester	1716-1732
CH ₂	2945-2956
C-O-C ester	1100-1200
OH terminal	3429-3552

**Figure III-6**: Spectre IR du PLA.

Le spectre montre les bandes d'absorption caractéristiques de l'ester à 1759 cm⁻¹, les bandes de la fonction C-O-C apparaissent à 1090-1200 cm⁻¹. Les bandes à 2985 et 2997 cm⁻¹ correspondent aux groupes -CH₂, -CH₃ respectivement.

Les pics d'absorption caractéristiques de groupes hydroxyle -OH de l'acide lactique (3429-3552) disparus dans le spectre FT-IR du PLA, indiquant qu'un poids moléculaire élevé du PLA a été formée.

III-2-b-Résonnance magnétique nucléaire :

Les spectres RMN ^1H , (300 MHz) des polyesters (figure III-7, III-8 et III-9) ont été enregistrés sur un appareil Brücker au centre de recherches sur les polymères, de la Faculté des sciences d'Es-Sénia d'Oran (Algérie).

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C du polymère PBS (figure I-6 et I-7) ont été enregistrés sur un appareil Brücker AVANCE (500 MHz) de l'Université de RENNES- 1 (France).

Les spectres des polymères sont enregistrés dans le chloroforme, ils sont reportés en ppm par rapport aux TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutérié.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont notamment utilisés dans l'étude de la stéréorégularité des polymères. Les déplacements chimiques observés sur ces spectres permettent de déterminer la configuration des motifs monomères consécutifs se trouvant dans la chaîne principale des polymères. D'une façon générale les pics apparaissent plus larges que ceux des monomères, cela est dû à l'effet du voisinage des motifs. La largeur des pics est en rapport direct avec les masses moléculaires des chaînes de polymère.

La RMN des polymères permet de fournir des renseignements sur la microstructure des chaînes et de préciser la structure des motifs élémentaires. Une étude détaillée des intégrations pourrait déterminer la composition et la structure d'un copolymère.

A la différence des petites molécules organiques, les macromolécules en solution jouissent d'une liberté de mouvement relativement réduite, ce qui conduit à un élargissement des pics à la base, il y a une impossibilité de mettre en évidence les couplages spin-spin observé dans le cas des petites molécules. La résolution des pics est bien améliorée avec un appareil à champ élevé (300 ou 500 MHz). Le recours à la spectroscopie RMN ^{13}C bien que plus complexe, présente une meilleure résolution des pics des polymères et par conséquent une meilleure interprétation des spectres.

Le polylactide préparé a été analysé par RMN ^1H , l'analyse confirme parfaitement la structure du polymère c'est-à-dire les enchainements résultant de l'ouverture du cycle (OCO) du monomère.

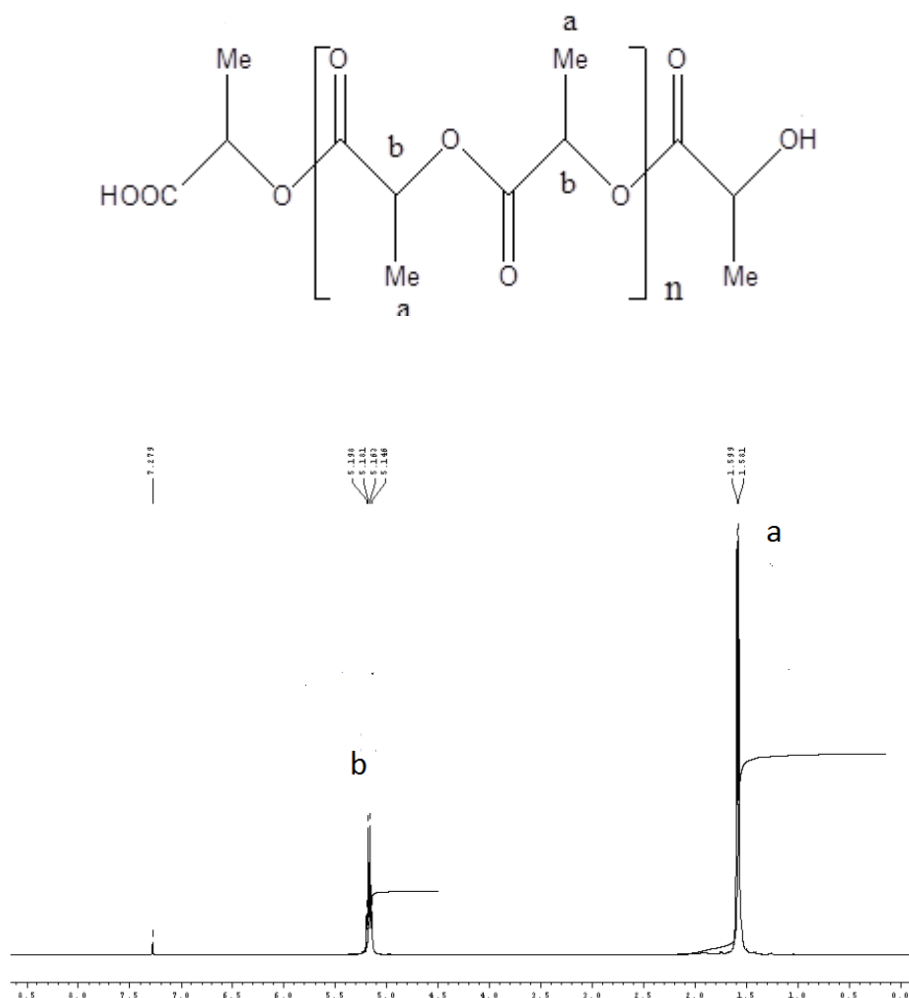


Figure III-7: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 300 Mhz) du PLA.

Les attributions des différents signaux sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau III-2 : Attribution des signaux RMN ^1H du polymère PLA.

Protons caractéristiques	Déplacements chimiques en ppm
CH3 (a)	1,58
CH (b)	5,17
CDCl_3	7,35

NB : Le PLA obtenu est de grande masse, les protons des extrémités de chaîne n'apparaissent pas sur ce spectre mais apparaissent sur celui du Polyacide lactique obtenu par polycondensation.

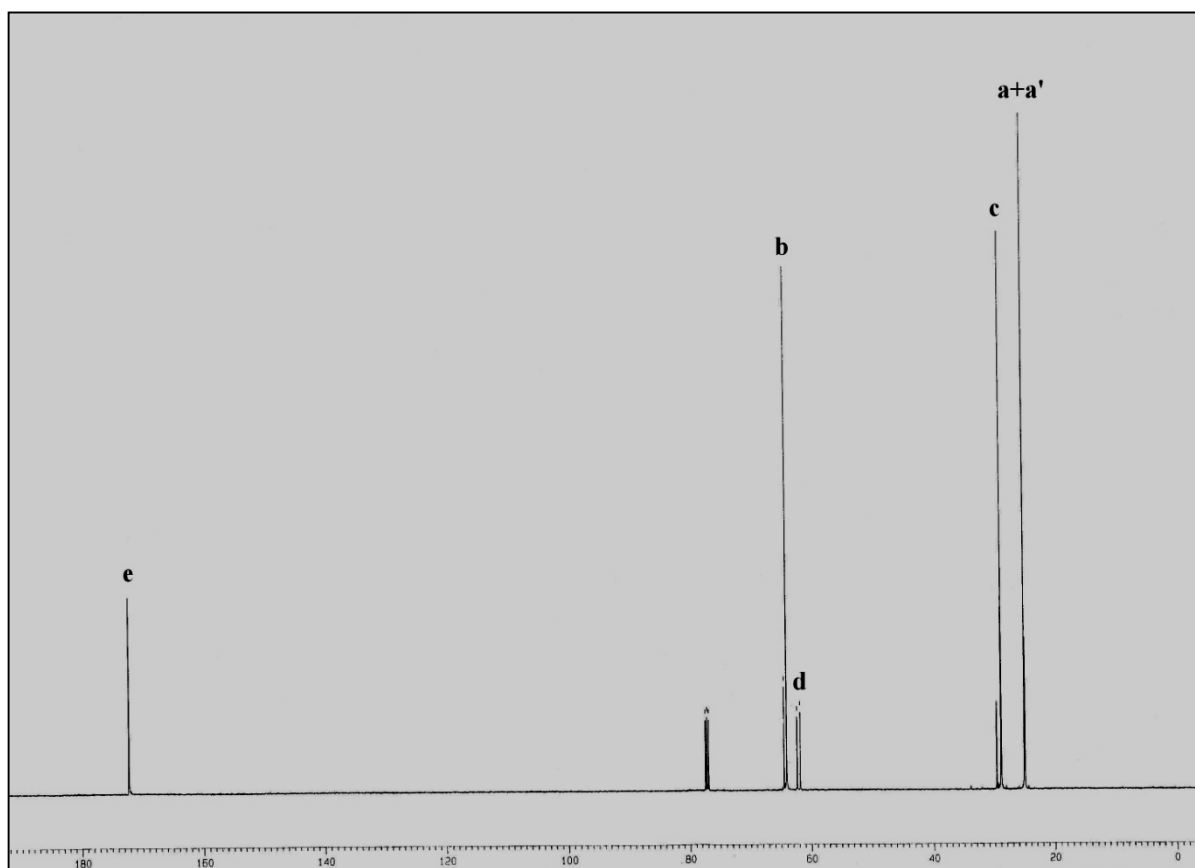
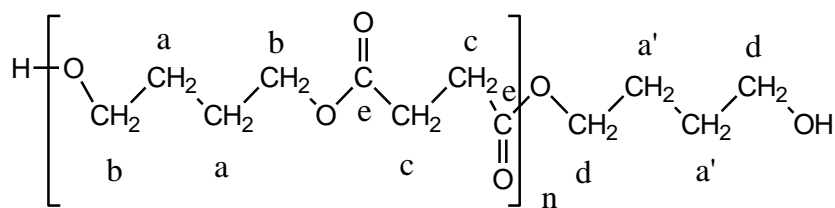


Figure III-9 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) du PBS.

Le tableau suivant résume les attributions des signaux aux carbones correspondants.

Tableau-I-4 : Attribution des signaux RMN ^{13}C du polymère PBS.

Carbones caractéristiques	Déplacements chimiques en ppm
$^a\text{CH}_2$	25
$^{a'}\text{CH}_2$	25
$^c\text{CH}_2$	29
$^d\text{CH}_2$	62
$^b\text{CH}_2$	64
$^e\text{CO ester}$	172

Le spectre RMN¹³C du polymère montre en particulier un signal à 172 ppm relatif aux carbones des esters, absent dans le cas des monomères de départ. Ce spectre a permis de déterminer avec exactitude la fonctionnalité des poly (butylène succinate) préparé.

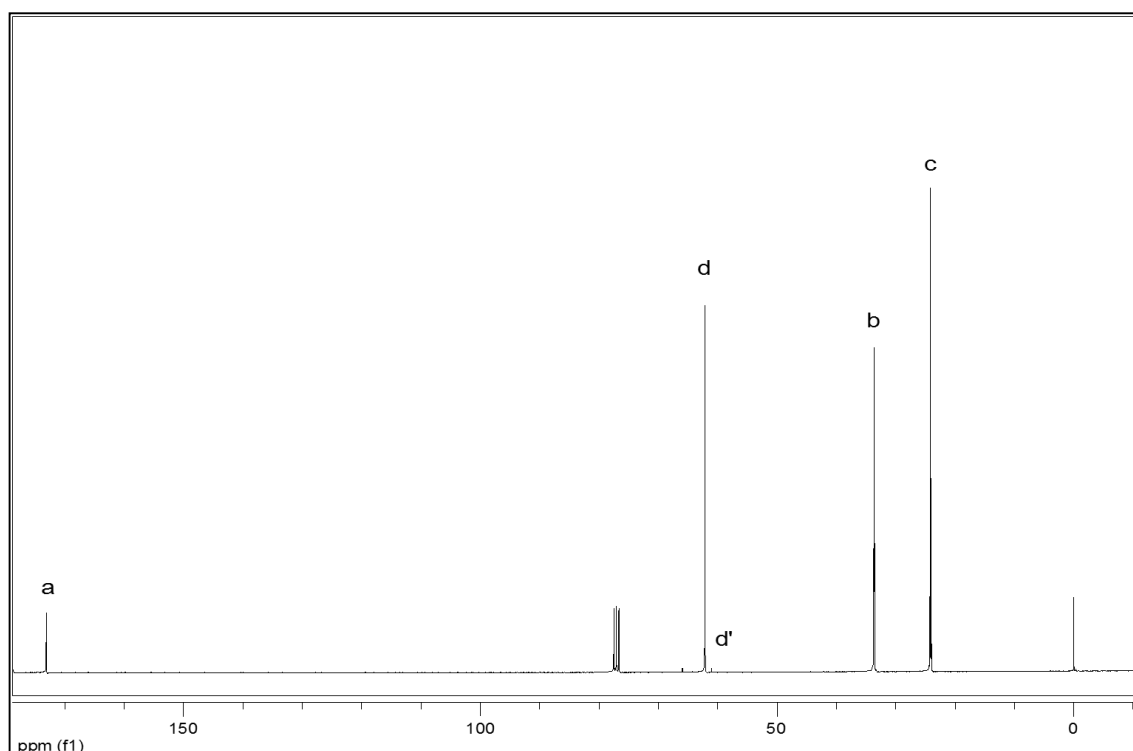
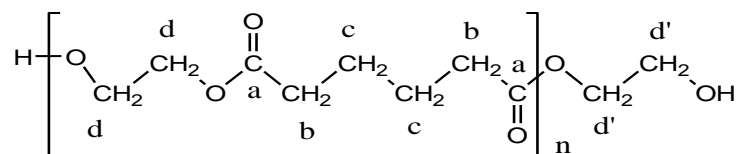


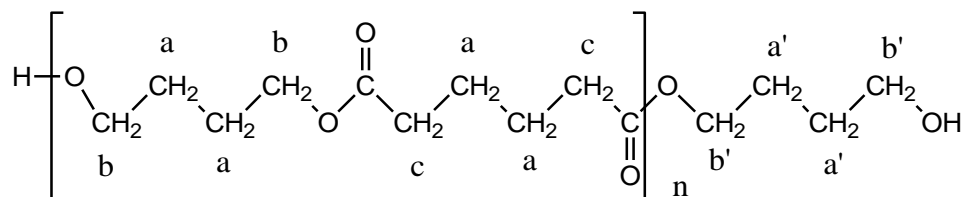
Figure III-10 : Spectre RMN ¹³C (CDCl₃, 300 Mhz) du PEA.

Le tableau suivant résume les attributions des signaux aux carbones correspondants.

Tableau-III-5 : Attribution des signaux RMN ¹³C du polymère PEA.

Carbones caractéristiques	Déplacements chimiques en ppm
^c CH ₂	24.17
^b CH ₂	33.64
^d CH ₂	62.10
^{d'} CH ₂	62.10

^a CO	173
-----------------	-----



III-2-c-Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC) :

Les polymères thermoplastiques semi cristallin présentent une morphologie plus complexe avec coexistence de phases amorphes et cristallines en proportion variables. Ils présentent une température de fusion de zones cristallines T_f , au delà de celle-ci, leur structure devient amorphe, ils présentent une température vitreuse T_g ($T_g < T_f$), en dessous du T_g les matériaux sont rigides, ils peuvent se fissurer ou se briser en éclats. Au dessus du T_g le polymère devient souple et capable de se déformer élastiquement, d'où la propriété de plasticité. Nos polymères seront alors utilisés à une température située entre la T_g et la T_f .

La T_g °C a été déterminée sur les courbes de chauffage entre 30 et 250 °C sur un échantillon du PBS de 10,4 mg (Figure I-10).

La T_g dépend de la vitesse, plus la vitesse de chauffage / refroidissement ou de sollicitation sont élevés, plus la T_g est grande, il en est de même pour le point fusion. On note dans notre cas une température de transition vitreuse T_g PBS = 65 °C.

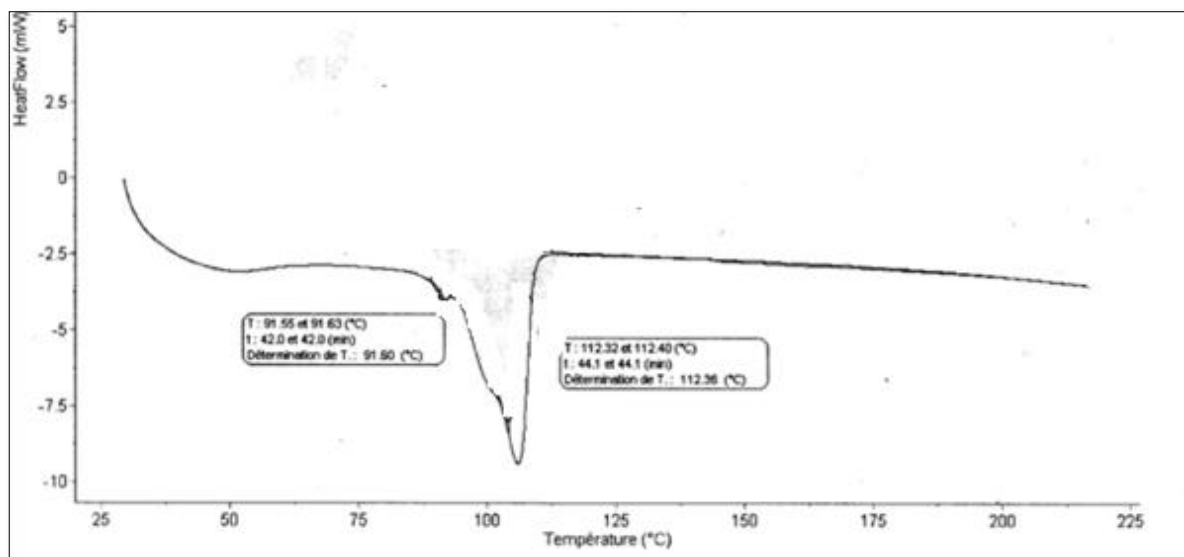


Figure III-11 : Thermogramme DSC du poly (Succinate de Butyl) (PBS).

Le thermogramme DSC de poly (D,L-Lactide) (PLA) est représenté dans la figure I-12.

La T_g °C et T_f °C ont été déterminée sur la courbe de chauffage entre 40 et 350 °C sur un appareil type DSC 200 PC PHOX d'un échantions de 17,2 mg.

La vitesse de chauffe utilisée est de 10 °C/mn ; Chauffage a en lieu sous atmosphère d'argon.

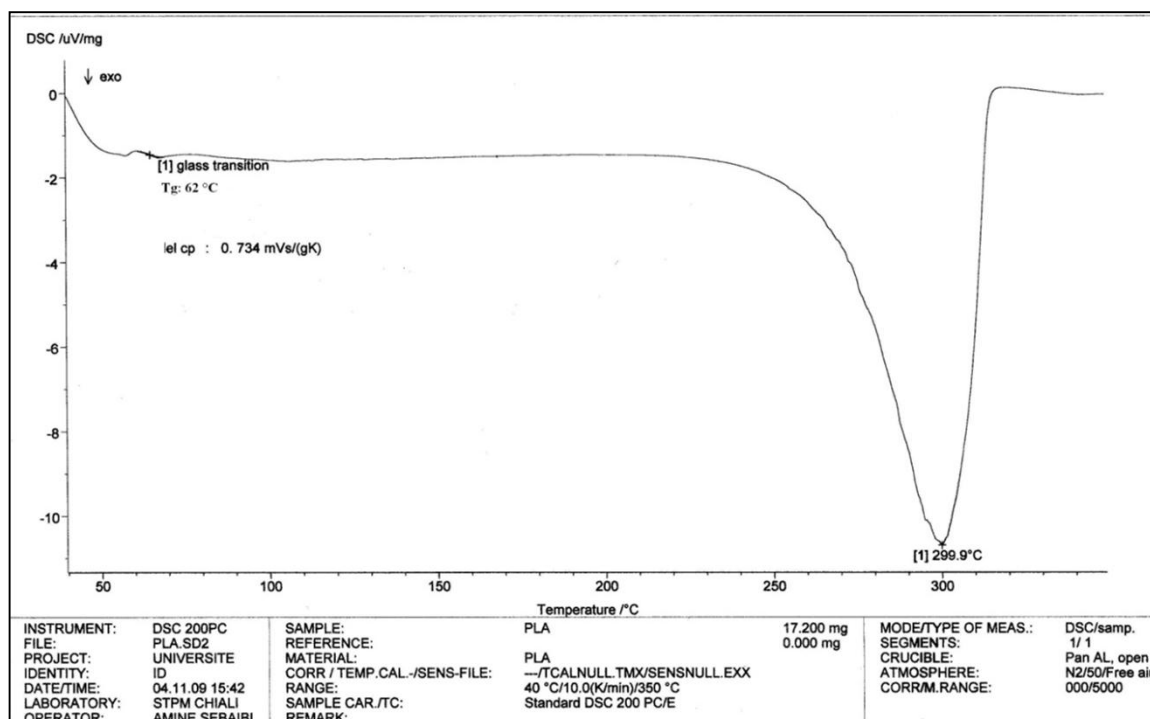


Figure III-12 : Thermogramme DSC du poly (Acide Lactique) (PLA).

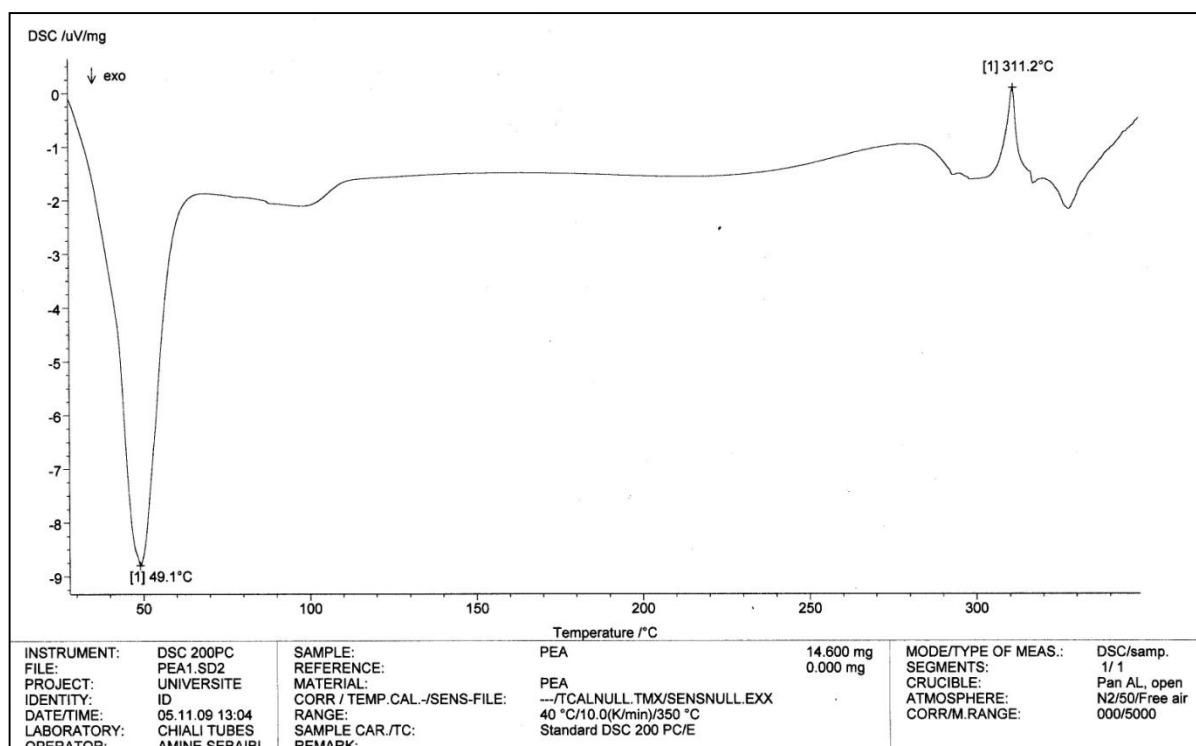


Figure III-13 : Thermogramme DSC du PEA.

Le tableau (III-6) suivant résume les propriétés thermiques des polyesters étudiés :

Tableau III-6 : Les propriétés thermiques des polyesters (PLA), (PBS) et (PEA)

Type de polymère	Température de fusion T_f (°C)	Température de transition vitreuse T_g (°C)
PLA	300	62
PBS	104	65
PEA	49,1	/

III-2-d-Détermination de la masse molaire par viscosimétrie :

L'étude viscosimétrique a été réalisée dans le chloroforme à ($20^{\circ}\text{C}\pm 1$) pour les deux polyesters (PBS et PEA) et à ($30^{\circ}\text{C}\pm 1$) pour le PLA.

Temps d'écoulement du solvant $t_0 = 16,91\text{sec}$ à 30°C et $t_0 = 18,18\text{sec}$ à 20°C .

La viscosité réduite de chacun des polymères a été déterminée à partir de la relation suivante :

$$\eta_{sp} = \frac{(t-t_0)}{t_0} \quad (1)$$

Et par la relation de Huggins :

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c} = [\eta] + k_H [\eta]^2 C \quad (2)$$

En solution dans le chloroforme, tous les polymères ont un comportement viscosimétrique régulier dans un domaine de concentration allant de 10^{-3} à 10^{-2} g/ml (0.1% à 1%).

Les indices limites de la viscosité mesurée ont permis d'estimer la masse molaire moyenne de tous les polymères, en utilisant la relation de Mark-Houwink :

$$[\eta] = K \cdot \overline{M}_v^a \quad (3)$$

Avec $K=24,4 \cdot 10^{-3}$ ml/g et $a=0,79$ à $T=20^\circ\text{C}$ [poly(oxysuccinyloxyhexaméthène)] pour les deux polyesters (PBS et PEA) .et $K=16,6 \cdot 10^{-3}$ ml/g et $a=0,79$ à $T=30^\circ\text{C}$ [polyoxy-1-oxo-3methyl-triméthylène] pour PLA.

K et **a** sont des constantes spécifiques au couple polymère solvant.

Donc l'équation (I-3) s'écrit:

$$[\eta](\text{dL/g}) = 24,4 \cdot 10^{-3} M_v^{0.79} \quad (4)$$

$$[\eta](\text{dL/g}) = 16,6 \cdot 10^{-3} M_v^{0.76}$$

Nous avons alors déterminé expérimentalement les viscosités réduites de tous nos polymères en fonction de leurs concentrations dans le chloroforme $\eta_{red}=f(C)$ (Figures I-1, I-2, I-3 et I-4). Les viscosités intrinsèques de tous les polymères ont été déterminées par extrapolation à concentration nulle des fonctions linéaires, puis calculer leurs masses molaires selon la relation de Mark-Houwink (Tableau I-15).

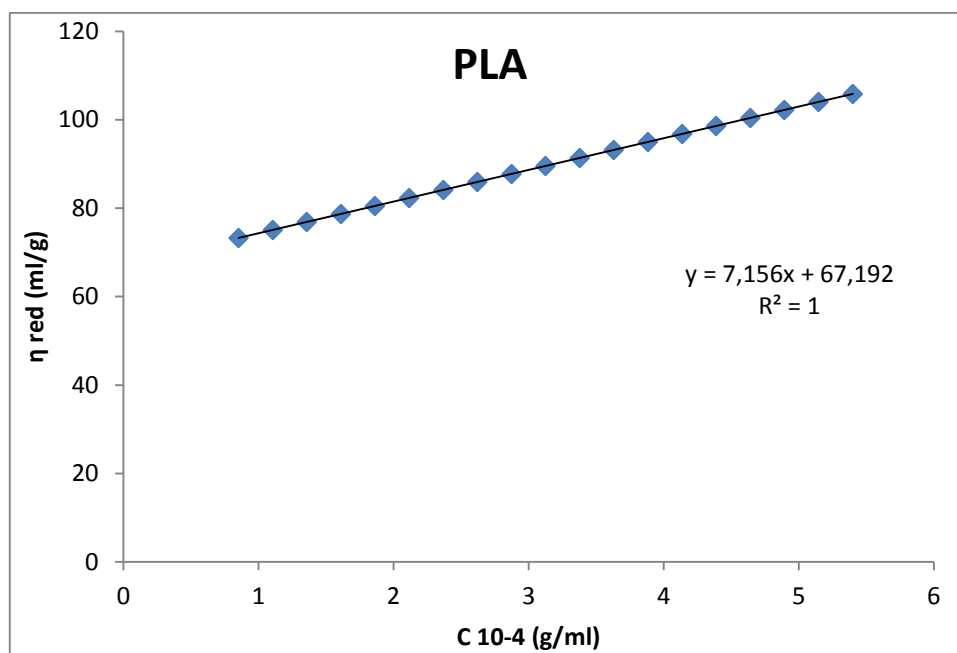


Figure III-13 : Evolution de la viscosité réduite du PLA en fonction de leurs concentrations.

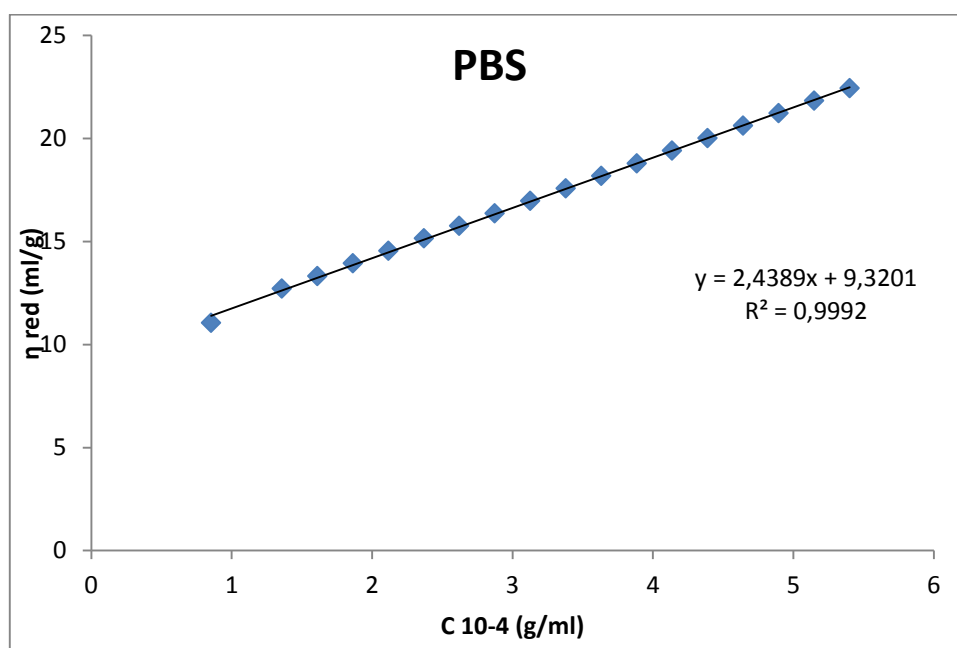


Figure III-14 : Evolution de la viscosité réduite du PBS en fonction de leurs concentrations.

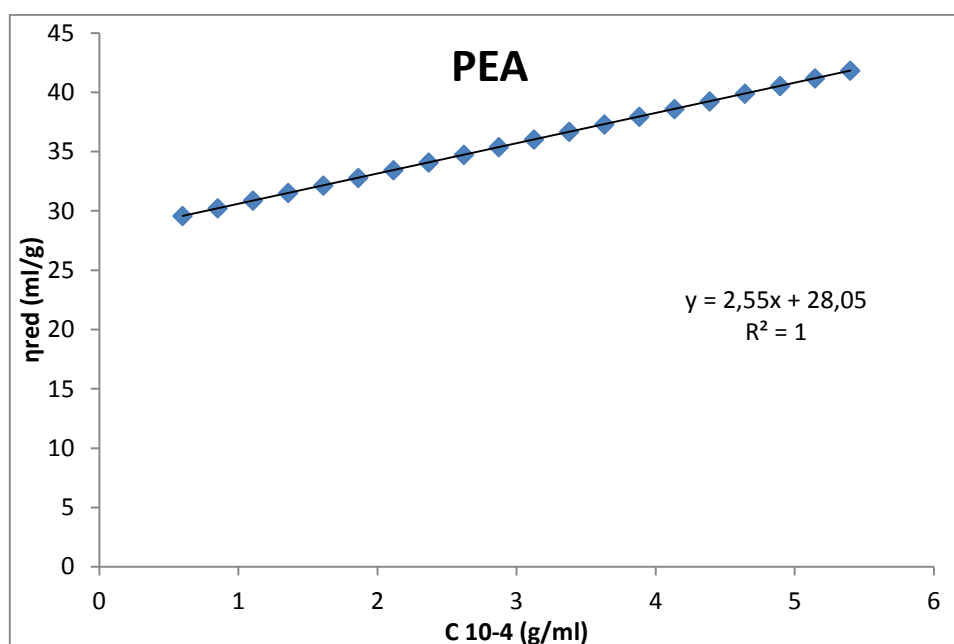


Figure III-15 : Evolution de la viscosité réduite du PEA en fonction de leurs concentrations.

Tableau III-7 : Masses molaires moyennes des polymères synthétisés.

polymères	$[\eta]$ (ml/g) ^(a)	M_v ^(b) g/mol
PBS	9.3201	1855
PEA	28.05	7483
PLA	67.192	53200

a) la viscosité intrinsèque du polymère final mesurée dans le chloroforme à 20°C pour (PBS et PEA) et à 30°C pour le PLA.

b) M_v est calculée à partir de la relation de Mark-Houwink.

II-2-e-Propriétés macromoléculaires (La solubilité) :

Le tableau (III-8) montre les résultats d'essais de solubilité effectués sur tous nos polymères synthétisés.

Tableau III-8 : la solubilité des polyesters synthétisés

Solvant	PLA	PEA	PBA
CH ₃ OH	insoluble	insoluble	insoluble
C ₂ H ₅ OH	insoluble	insoluble	insoluble
H ₂ O	insoluble	insoluble	insoluble
Ether diéthylique	/	insoluble	insoluble
CH ₃ Cl	soluble	soluble	soluble
CH ₂ Cl ₂	soluble	soluble	soluble
THF	insoluble	soluble	soluble
Acétone	soluble	soluble	soluble
dioxane	soluble	soluble	soluble
CH ₃ CN	soluble	soluble	/
toluène	soluble	/	/

Le poly (acide lactique) et les deux polyesters PBS et PEA sont solubles dans beaucoup de solvants organiques comme le chloroforme, l'acétonitrile, l'acétone et le dioxane. Dans l'eau et dans les alcools, les polymères ne sont pas solubles ni à chaud ni à froid.

CONCLUSION

Nous avons pu synthétiser le PLA à partir de D,L-lactide en utilisant la polymérisation par ouverture du cycle. Nous avons préparé deux polyesters (PBS et PEA) par polycondensation de diacide et de diols en utilisant des catalyseurs bien appropriés. On a bien remarqué que la masse molaire viscosimétrique de PLA obtenu par ouverture de cycle est plus grande et plus importante que celles des polyesters (PBS et PEA) obtenues par polycondensation.

Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par IR, DSC et RMN. Les polymères obtenus ont bien été confirmés et avec précision les structures des polyesters.

Références :

- [1] Manita Dumklang, Nilobon Pattawong, Winita Punyodom, Puttinan Meepowpan, Robert Molloy, and Mark Hoffman, *Chiang Mai J. Sci*; 36(2): 136-148, **2009**.
- [2] Yodthong Baimark and Robert Molloy, *Science Asia* 30: 327-334, **2004**
- [3] Christine Jérôme, Philippe Lecomte, Article 20, **2008**.
- [4] Achara Klewkla, wallika Suksomran, Anodar Charuchinda, Robert Molly, Wimol Naksata and Winita Punyodom, , 1, N°4, **2007**.

Chapitre IV :
CARACTERISATION DES
MICROPARTICULES

IV-1. Introduction

Ce chapitre regroupe les résultats concernant la formulation et la caractérisation des différents systèmes polymérique. Ces résultats sont donnés séparément pour chacun des deux principes actifs étudiés. Pour chaque méthode de synthèse adoptée, les paramètres du procédé étudiés sont présentés et leur influence sur les caractéristiques des microparticules obtenues en l'occurrence la taille et la contenance en matière active est discutée.

IV-2. Microencapsulation de l'Amoxicilline «AMO»

IV- 2-a. synthèse par le procédé d'évaporation de solvant :

Il existe plusieurs méthodes de microencapsulation par évaporation de solvant, le choix de la technique dépend de l'hydrophilicité ou l'hydrophobicité du principe actif à encapsuler [1, 2, 3].

IV-2-a-1.Application du procédé :

Cette technique consiste à préparer une émulsion (simple ou double) puis à éliminer le solvant organique par évaporation. Lors de cette élimination, le polymère précipite, ce qui conduit à la formation d'une microparticule. Dans un premier temps, le polymère choisi pour constituer les particules est dissous dans un solvant organique non miscible à l'eau. Il faut donc choisir le solvant organique en fonction de sa miscibilité avec l'eau et de sa volatilité [4]. Ce mélange est ensuite émulsifié dans une phase aqueuse contenant un tensioactif pour former une émulsion H/E stable. Le solvant organique est alors évaporé par élévation de la température ou sous pression réduite, ou simplement par agitation à température réduite. Cette méthode permet l'encapsulation des principes actifs hydrophobes par simple ajout du composé dans la solution de polymère. Après évaporation du solvant organique, le médicament encapsulé se trouve au sein de la matrice polymère [5].

Après évaporation du solvant organique, il se forme des microsphères contenant le principe actif hydrosoluble. Enfin, les microparticules préparées doivent être purifiées pour éliminer le solvant résiduel [4].

L'AMO a été encapsulé par le procédé d'émulsion-évaporation de solvant pour obtenir des systèmes matriciels (microsphères). Quatre polymères sont utilisés comme matrice

d'enrobage à savoir l'EC100, PMMA, PBS, PLA. Le protocole de fabrication adopté est détaillé dans le deuxième chapitre. Les paramètres choisis pour être étudiés sont la nature du polymère, la nature de surfactant, les pourcentages d'émulsifiant (% PVA), le pourcentage de polymère, le pourcentage de matière active, la vitesse d'agitation (N), pour chaque paramètres, on a choisie ces paramètres en se basant sur des travaux antérieurs [6].

Les compositions des différents milieux d'encapsulation sont données dans le tableau IV-1. On note que la phase organique composée de cet agent actif est une solution homogène quel que soit le polymère utilisé.

Par ailleurs, les viscosités des phases aqueuses fabriquées avec 0.72 et 1% en PVA et T80 sont faibles.

Les premiers essais de microencapsulation ont été réalisés trois fois pour vérifier la répétabilité du procédé dans des conditions précises ; un exemple est donné dans le tableau IV-1.

Tableau IV-1 : Vérification de la répétitivité du procédé (TPP1).

manipulation	Composition initial de la phase organique	Masse des microparticules récupérées(g)	% P.a	%P.a moyen
1	$m_{p.a}=0.564g+m_{pol}=1.80g$	$m_1=2.07$	30.65	24.74±5,91
2	$m_{p.a}=0.560g+m_{pol}=1.86g$	$m_2=2.11$	20.68	
3	$m_{p.a}=0.561g+m_{pol}=1.79g$	$m_3=2.27$	22.89	

Cette opération consiste à mesurer la masse de matière active dans la phase aqueuse à la fin de la manipulation (après évaporation du solvant).

- Comparer la quantité de matière solide (microsphères) récupérée après séchage.
- Comparer la quantité de matières active contenu dans les microsphères après extraction.

Compte tenu des résultats répétables obtenus (**Tableau IV-1**) le nombre de manipulation est réduit à deux. Les petites différences (dans le cas de concentration de principe actif dans la phase aqueuse et la quantité de microsphères récupérées) sont dues la perte de masse de la phase organique qui reste dans le ballon lors de la dispersion de la phase

organique dans la phase aqueuse et que peut différer d'une manipulation à une autre. Quant à l'incertitude sur la quantité de principe actif encapsulé, elle est due à la polydispersité des microsphères dans une prise d'essai.

Au cours de l'étape d'évaporation de solvant, les microsphères ont été observées par microscope optique. Les microparticules formées par l'émulsion deviennent plus sombres, plus petites et plus dures après une heure d'évaporation de solvant.

Tableau IV-2 : condition opératoires des différentes formulations de l'AMO effectués par évaporation de solvant.

code	Polymère matrice	Emulsifiant	La tige de rotation	Paramètre de la phase organique A (%)	Paramètre de la phase organique B (%)	Paramètre de la phase aqueuse C (%)	Vitesse (rpm)	Solvant
AEP1	EC	PVA	4	31	5.62	0.72	600	DCM
AEP2			6	31	5.62	0.72	600	DCM
AET1		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
AET2			6	50	3.75	0.5	600	DCM
AET3			6	50	3.75	2	600	DCM
ALP	PLA	PVA	6	31	5.62	0.72	600	DCM
ALT		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
ABP	PBS	PVA	6	31	5.62	0.72	600	DCM
ABT		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
APP1	PMMA	PVA	6	31	5.62	0.72	600	DCM
APP2			6	62	5.62	0.72	600	DCM
APP3			6	31	2.81	0.72	600	DCM
APP4			6	31	11.21	0.72	600	DCM
APT1		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
APT2			6	50	3.75	1	400	DCM
APT3			6	50	3.75	1	800	DCM
APT4			6	50	3.75	1	600	CHCl ₃

$$A\% = \frac{\text{principe actif}}{\text{polymère}}, B\% = \frac{\text{polymère}}{\text{solvant}}, C\% = \frac{\text{tensioactif}}{\text{eau}}$$

Nous présentons ci-dessous quelques exemples du choix des paramètres physicochimiques (A %, B % et C %) conduisant aux différentes formulations présentées dans le tableau

Remarque : les pourcentages données sont en masse et pour toutes les expériences $m_{DCM} = 32g$ (23.5 ml).

$$m_{p.a} = 0.56g \text{ et } m_{pol} = 1.8g \Rightarrow A\% = 31\%, B\% = 5.62.$$

$$m_{p.a} = 0.6g \text{ et } m_{pol} = 1.2g \Rightarrow A\% = 50\%, B\% = 3.75$$

$$m_{p.a} = 1.116g \text{ et } m_{pol} = 1.8g \Rightarrow A\% = 62\%, B\% = 5.62$$

$$m_{pol} = 3.6g, m_{p.a} = 0.56 g \Rightarrow B\% = 11.21\%$$

$$m_{pol} = 0.9g, m_{p.a} = 0.56 g \Rightarrow A\% = 31\%, B\% = 2.81\% .$$

$$\left. \begin{array}{l} m_{PVA} = 1.8g \Rightarrow C\% = 0.72\% \\ m_{PVA} = 7.5g \Rightarrow C\% = 3\% \end{array} \right\} \text{ dans 250ml d'eau}$$

$$\left. \begin{array}{l} : m_{T80} = 0.5g \Rightarrow C\% = 1\% \\ m_{T80} = 0.25g \Rightarrow C\% = 0.5\% \end{array} \right\} \text{ dans 50 ml d'eau}$$

IV-2-a-2. Résultats de la synthèse des microsphères chargées par l'AMO:

Les résultats de la microencapsulation qui nous intéressent englobent le rendement (T (taux d'encapsulation) = rapport de la quantité de principe actif encapsulé sur la quantité initiale), défini dans le chapitre précédent et les caractéristiques des microparticules à savoir la teneur en matière active, la morphologie, la surface et la taille des microsphères.

Après séchage, la poudre obtenue des microsphères a une couleur blanche (sauf que avec la matrice polymérique du PBS, les microsphères obtenues sont de couleur beige jaunâtre, la granulométrie de produit obtenu dépend des paramètres étudiés (nature de la matrice, nature du surfactant, % Polymère matrice, % Emulsifiant, vitesse d'agitation).

a) Taille et teneur en matière active :

La distribution en taille, établie par microscope optique, donne des courbes monomodales et larges, pour la plupart des lots de microsphères les feuilles de calculs correspondantes sont données dans l'annexe 1. On se contente de présenter les résultats les plus significatifs de la taille : le d_{10} , d_{32} , d_{43} , et la dispersion δ (tableau IV-3).

De même, la contenance en molécule active déterminée par extraction ainsi que le rendement de chacune de microencapsulation est donnés dans le tableau IV-3.

Tableau IV-3 : Résultats de l'encapsulation d'AMO.de l'efficacité d'encapsulation, teneur en matière active, les diamètres en nombre, surface, et en poids et la dispersion

Lot	EE %	T %	d ₁₀ (µm)	d ₃₂ (µm)	d ₄₃ (µm)	Dispersion ^a
AEP1	23.03	41.46	70,3043	81,5653	88,2070	1,25
AEP2	19.08	45.87	140,4993	157,3829	166,5936	1,18
AET1	28.39	53.25	124,8000	192,3425	210.0000	1,68
AET2	21.81	30.22	160,6986	199,2520	217.0000	1,35
AET3	22.6	27.35	102,2510	155,8868	167,4374	1,63
ALP	25.95	21.17	77,2907	91,4101	98,5704	1,27
ALT	23.12	37.58	231,1217	269,4498	291.0000	1,26
ABP	27.65	33.33	64.1200	62.4500	94.8100	1.48
ABT	17.08	34.11	131,7000	151,3911	180,1200	1,36
APP1	14.31	59.51	99,9500	128,1300	143,3100	1,43
APP2	32.55	82..92	57,7680	66,6054	71,6803	1,24
APP3	15.87	77.42	70,2191	78,4516	83,4612	1,19
APP4	27.94	87.05	49,9692	55,2708	58,6416	1,17
APT1	26.25	57.22	133.6700	147.6900	156.7900	1.17
APT2	27.7	42.34	230.5800	287.8000	301.6000	1.3
APT3	27.37	51.81	118.900	131.1100	135.5300	1.14
APT4	17.22	26.66	157.8900	171.0500	188.01000	1.19

b) Morphologie :

L'analyse par microscope électronique à balayage nous a permis de caractériser la surface et la morphologie de ces microparticules. Les photos enregistrées au MEB montrent que ces microparticules sont pour la plupart de forme sphérique. L'aspect de la surface dépend principalement le polymère d'enrobage. En effet, les microsphères fabriquées par le polyméthylméthacrylate sont des microsphères parfaitement sphériques avec une surface lisse; les microsphères d'Ethylcellulose possèdent une surface lisse et moins poreuse mais lorsqu'on a utilisé le PBS synthétique comme matrice polymérique, on a obtenu des particules non sphérique avec une surface rugueuse et poreuse, les microsphères du PLA possèdent également une surface poreuse et rugueuse (figure IV-1).

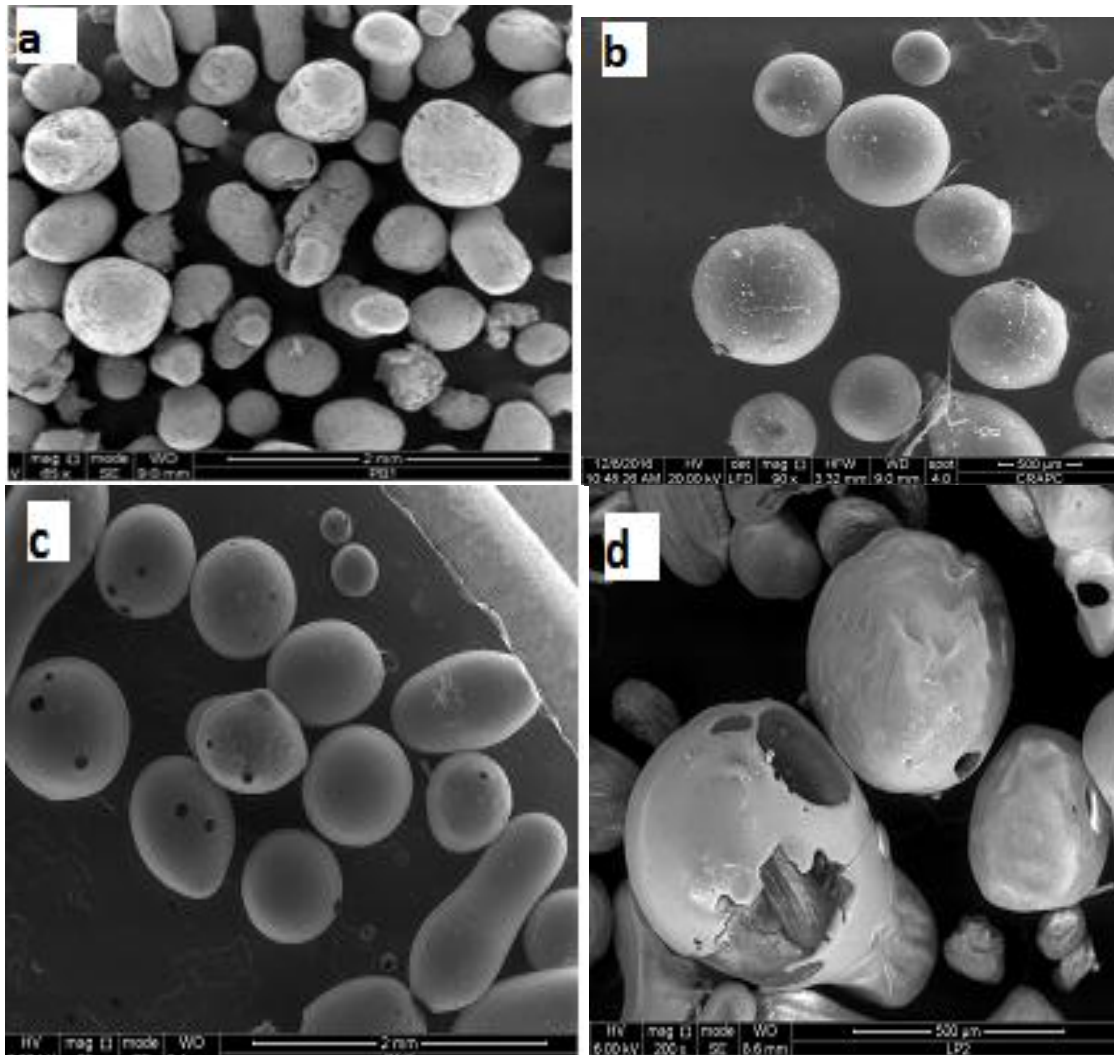


Figure IV-1 : Photos par MEB des microsphères d'AMO préparées avec : **a**: PBS, **b**: PMMA, **c**: EC et **d**: PLA.

Les photos prise par le MEB montrent que les microparticules préparées par le PLA possède une surface et très riche par les pores assez remarquable qui va facilite la dissolution de liquide gastrique vers la structure enchevêtré du polymère et par la suite le relargage du médicament vers l'extérieur ; tandis que d'après la figure les formulations composé du PMMA dépourvue par les pores engendre une diffusion difficile et par conséquent une libération plus lente, cette conclusion sera justifiés et détaillés dans le cinquième chapitre.

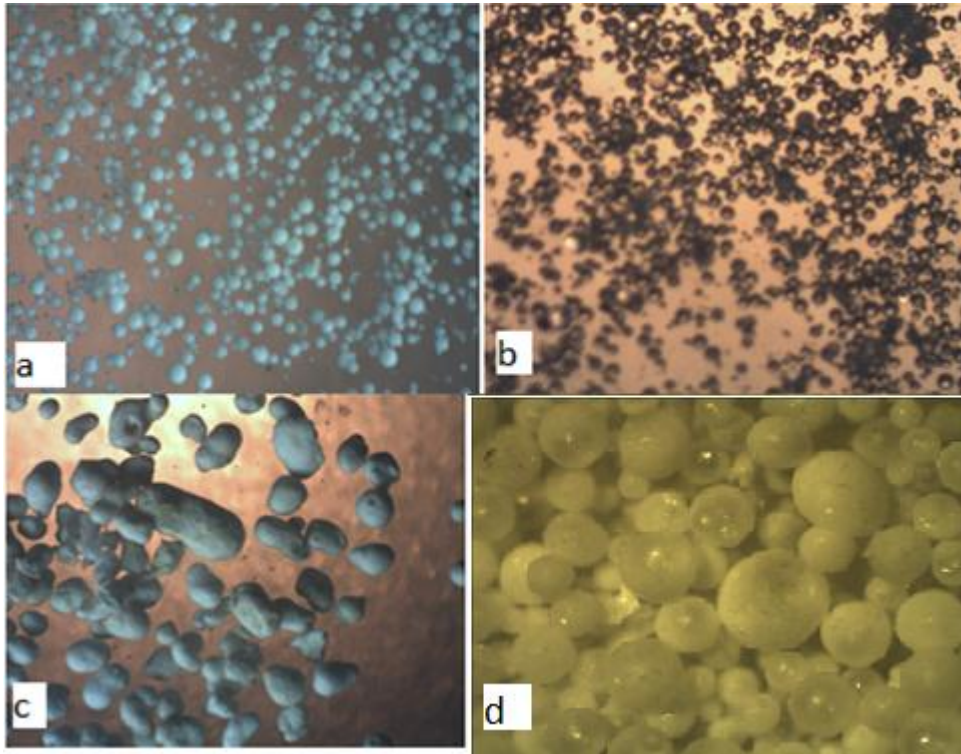
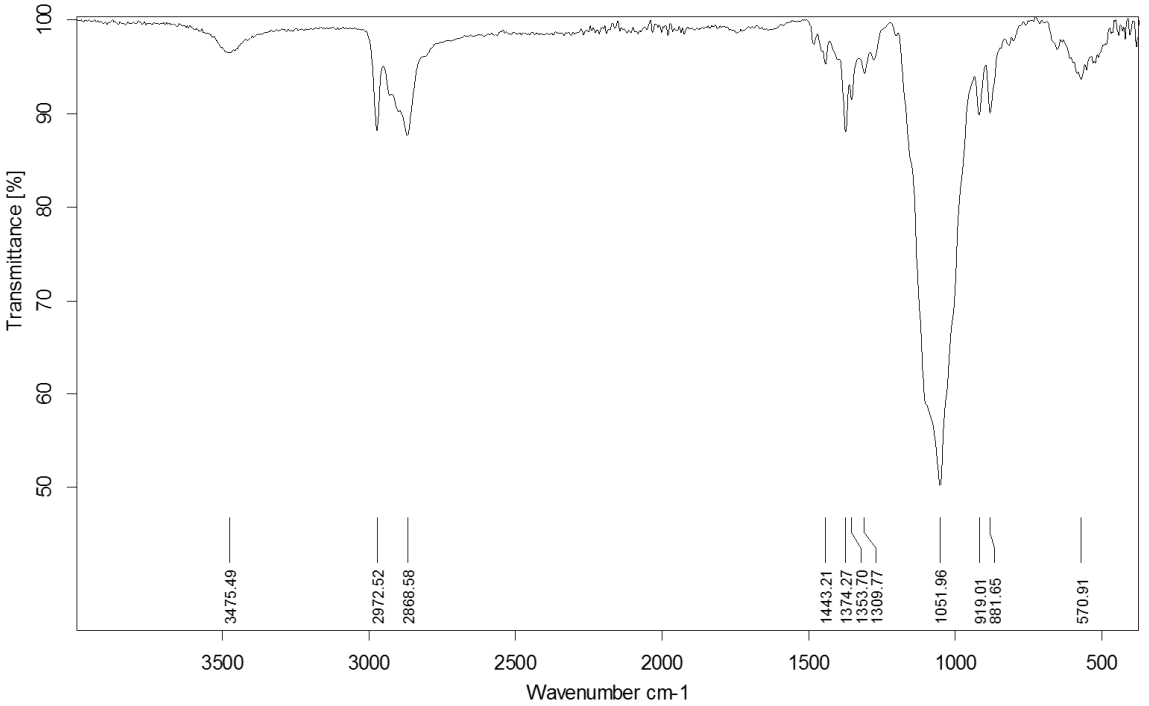
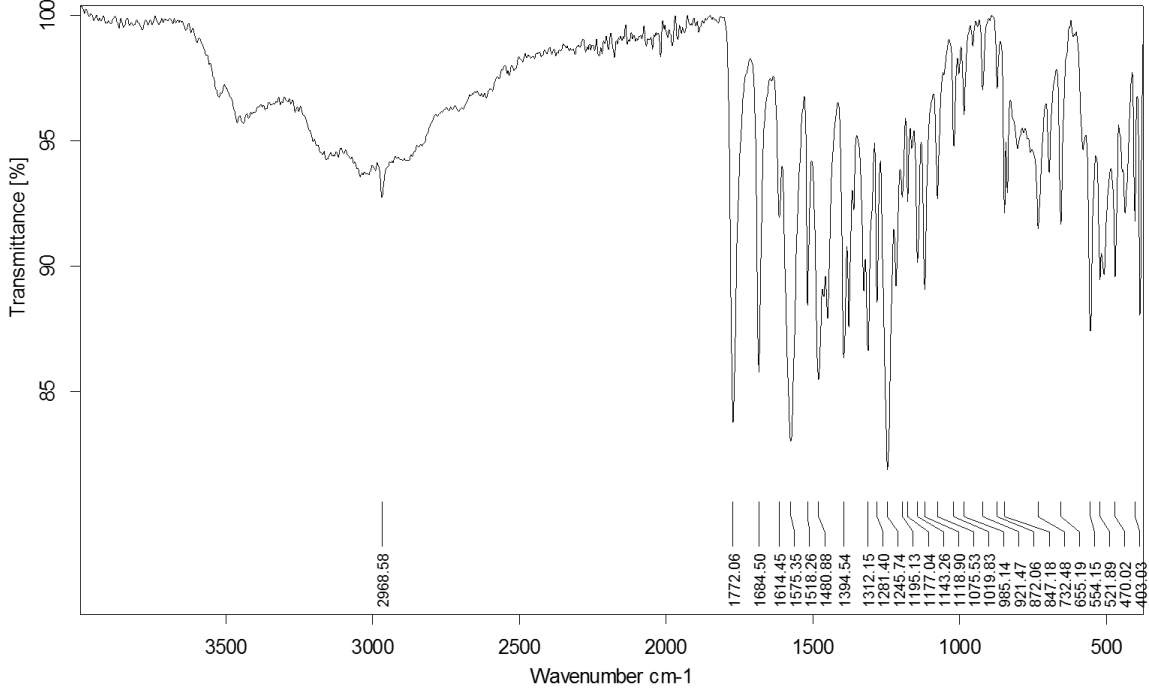


Figure IV-2 : images de microscope optique des formulations fabriquées par

a : PMMA, **b**: PLA., **c**: PBS et **d**: EC.

c) Caractérisation par IR :

Les spectres infrarouge des microsphères établis ont été comparés aux spectres du polymère matrice utilisé et de la molécule active (figure IV-3). Les résultats montrent que les spectres des formulations n'est que la somme des deux spectres FTIR du AMO et de la matrice polymérique utilisée. Les spectres IR d'AMO, PMMA, EC, PLA, PBS et les microparticules préparées ont été enregistrés sur un appareil FTIR (400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1}) en utilisant un spectromètre BRUKER ALPHA FTIR de Université d'Oran), la comparaison nous a permis d'en déduire la présence de l'agent encapsulé dans les microcapsules. Les spectres sont donnés sur les figures IV-3 à IV-6. Les spectres IR des autres échantillons sont présentés dans l'annexe.



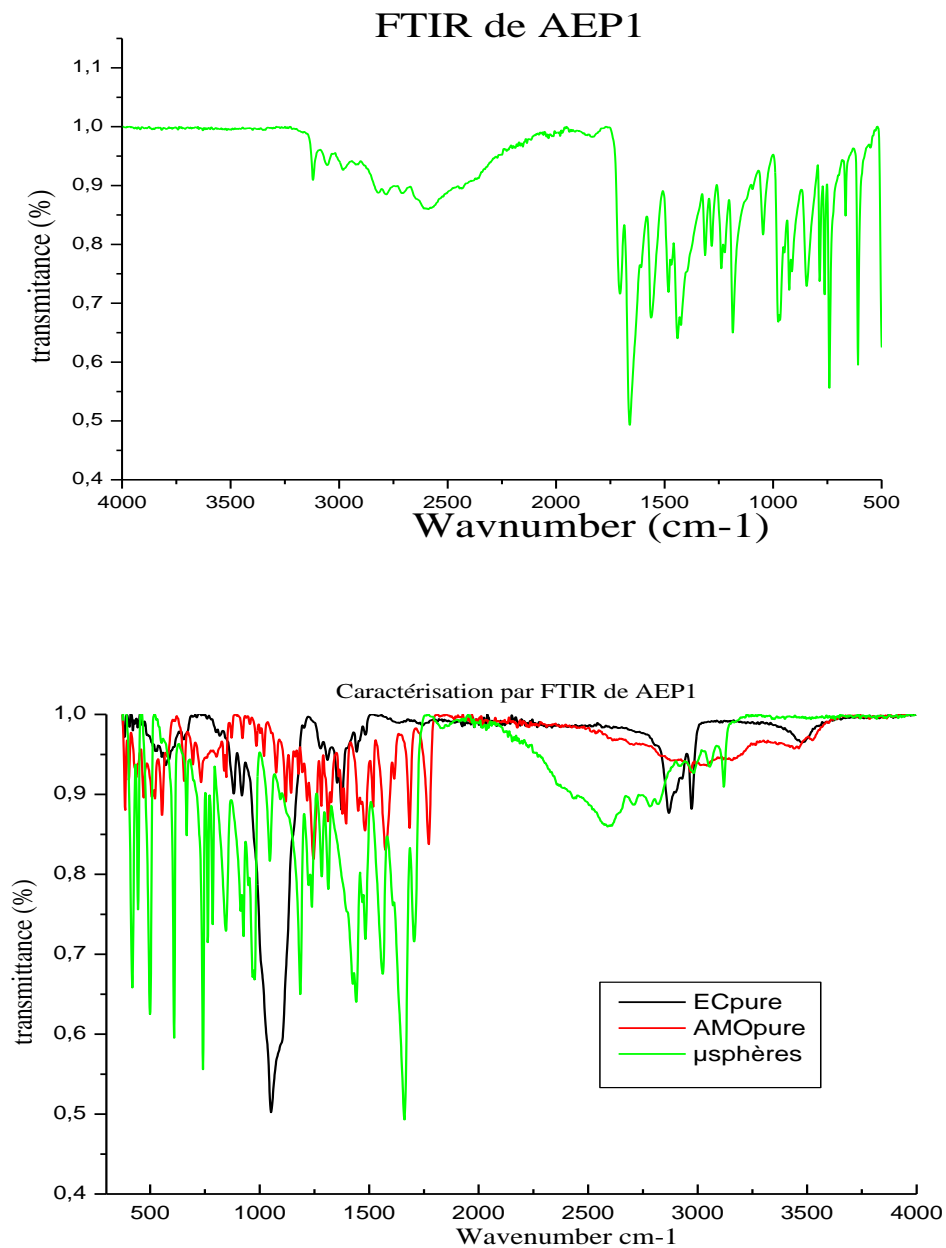


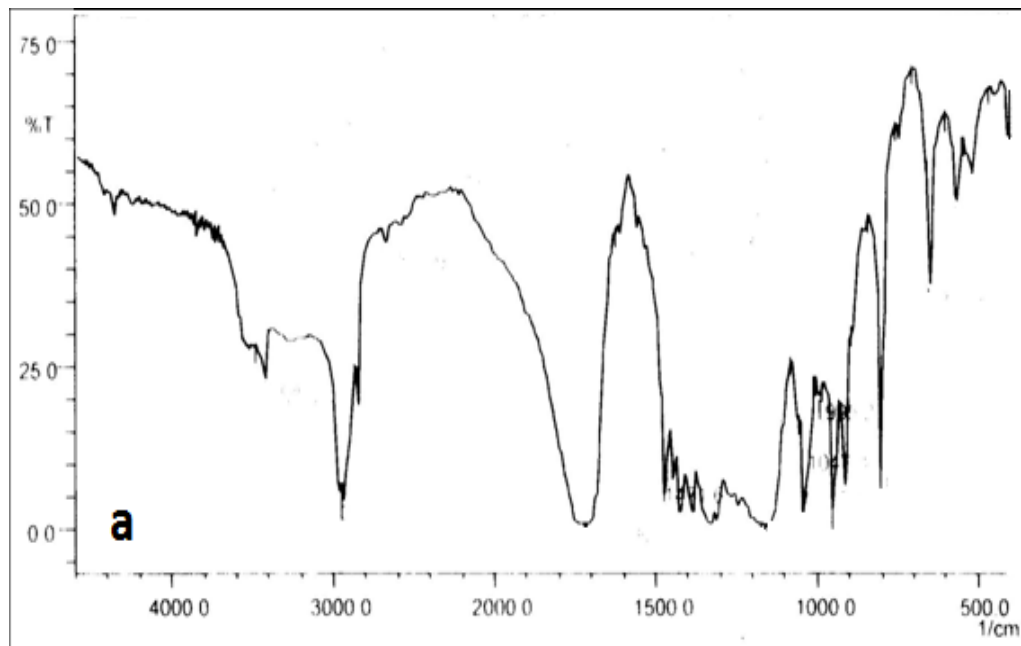
Figure IV-3 : spectre IR de AMO, EC, microsphères d'EC chargées par AMO.

Nous avons identifié les bandes IR d'AMO dans les microparticules. On retrouve les bandes d'absorption de la fonction alcool et l'acide carboxylique : $3000-3500\text{cm}^{-1}$, ν N-C=O (cyclique) à 1772 cm^{-1} , $\acute{\nu}$ N-C=O : 1684 , cycle aromatique : 1614 et 1518 cm^{-1} .

PMMA: ν CH₂, CH₃: 2945, 2956 cm⁻¹, ν C=O (ester): 1720 cm⁻¹, γ CH₂, CH₃:1380, 1430 cm⁻¹, C-O-C ester: 1141 cm⁻¹.

Les spectres de la matrice polymérique de PLA ont exposé les pics d'absorption caractéristiques d'ester à 1759-1760 cm⁻¹, pour attribuer la fonction C = O et la bande à 1090-1200 cm⁻¹ en raison de COC.

Les bandes à 2850-3050 cm⁻¹ correspondent aux groupes -CH₂, -CH₃ respectivement.



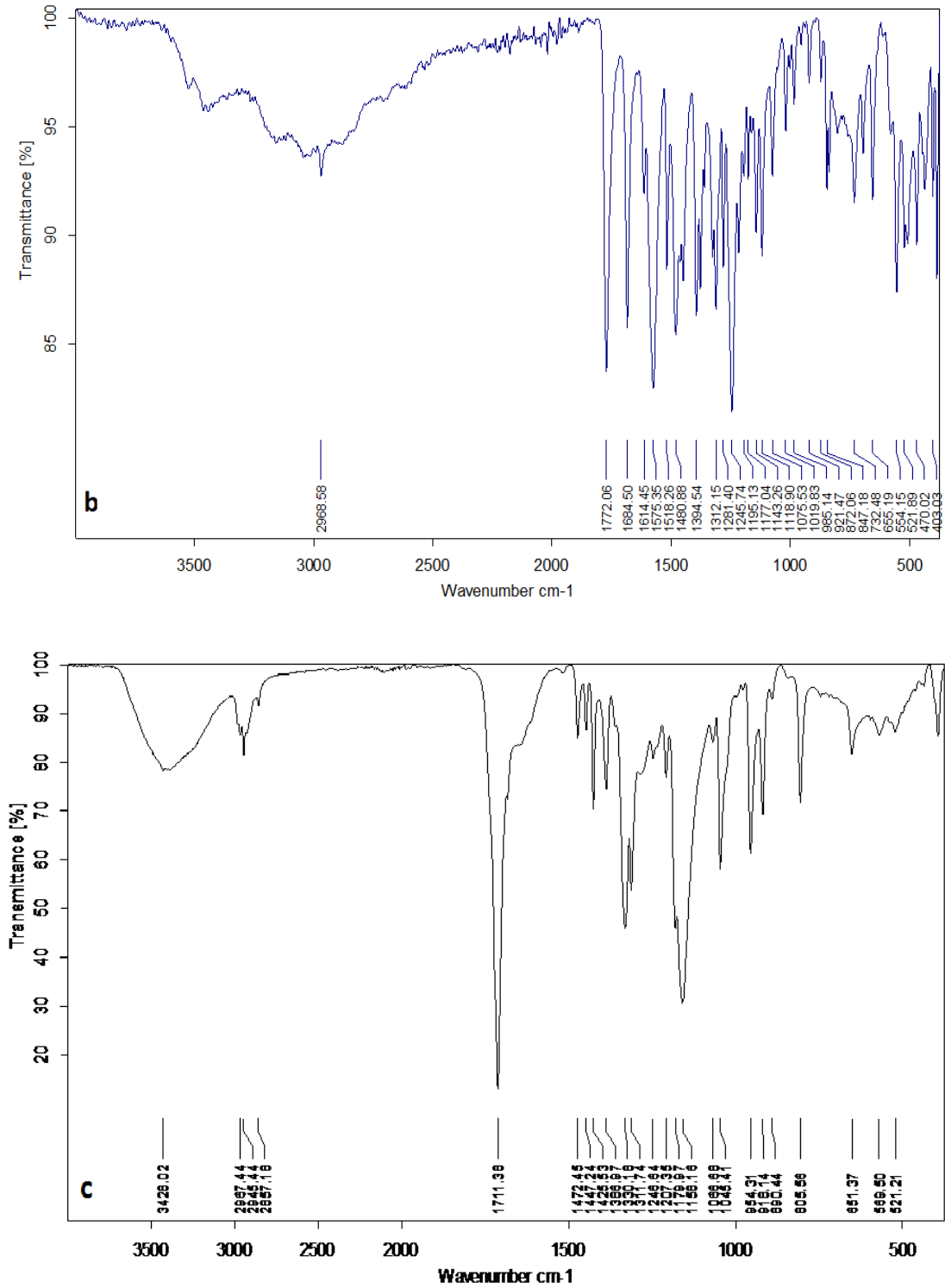
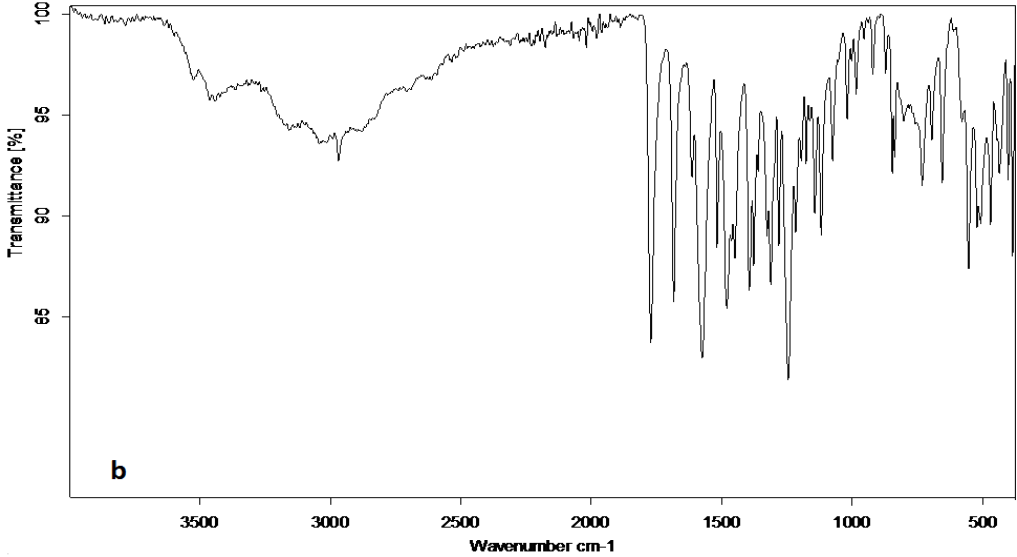
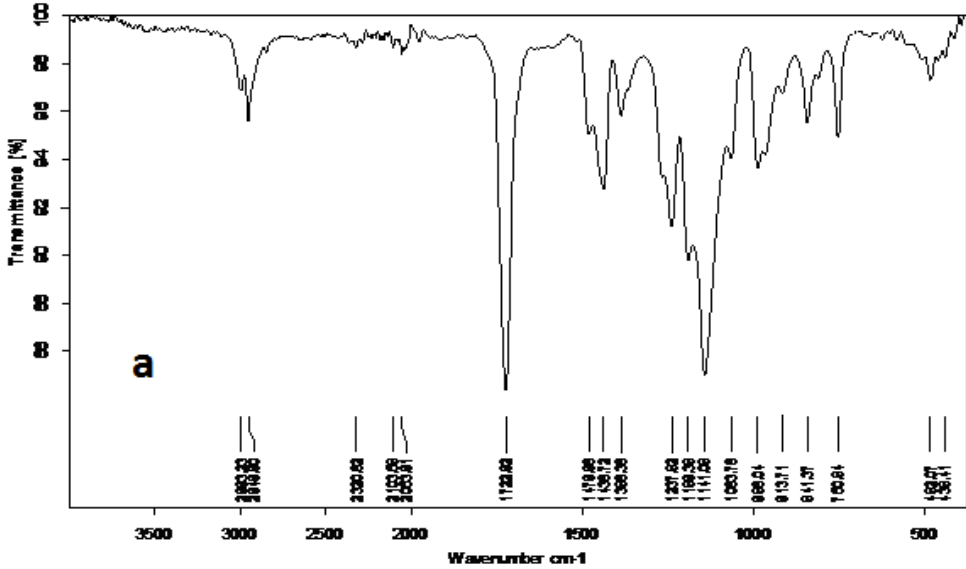


Figure IV-4 : spectre IR de : a : PBS, b : AMO, c : microsphères de PBS chargées par la AMO.



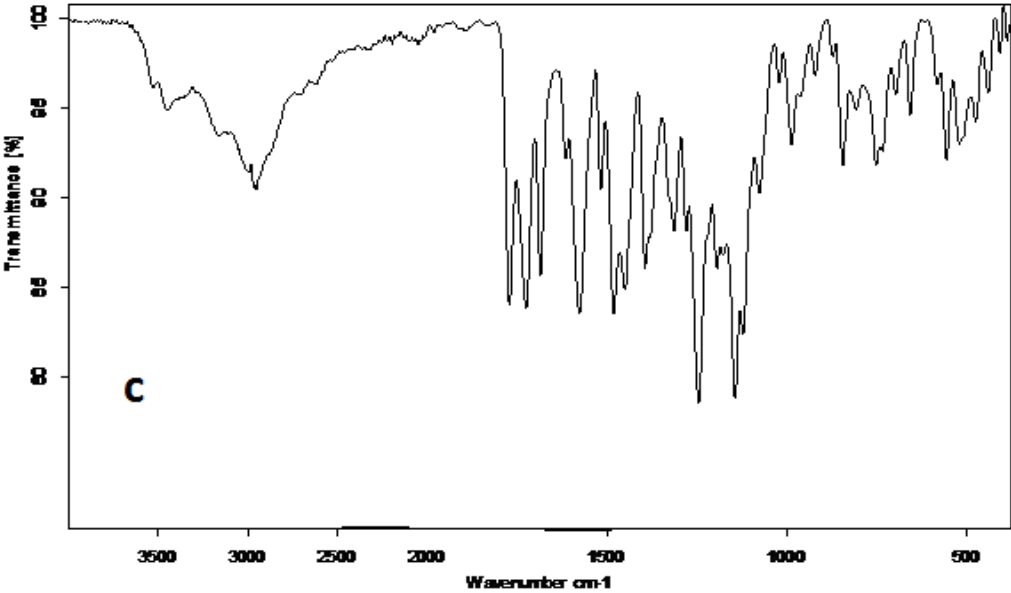
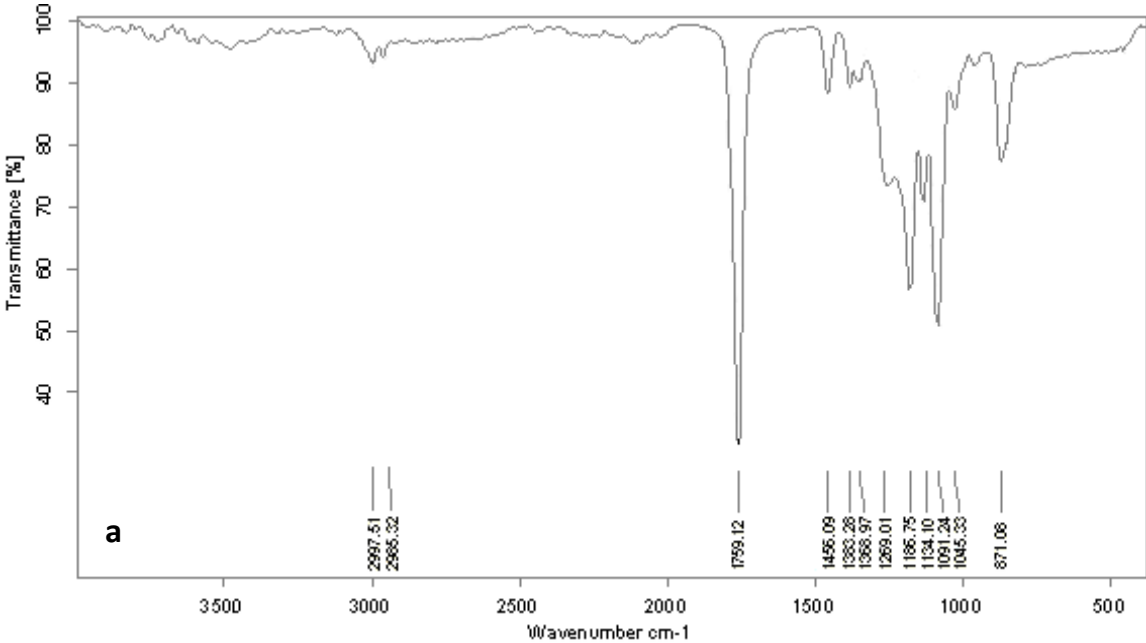


Figure IV-5 : spectre IR de : a : PMMA, b : AMO, c : microsphères de PMMA chargées par l'AMO



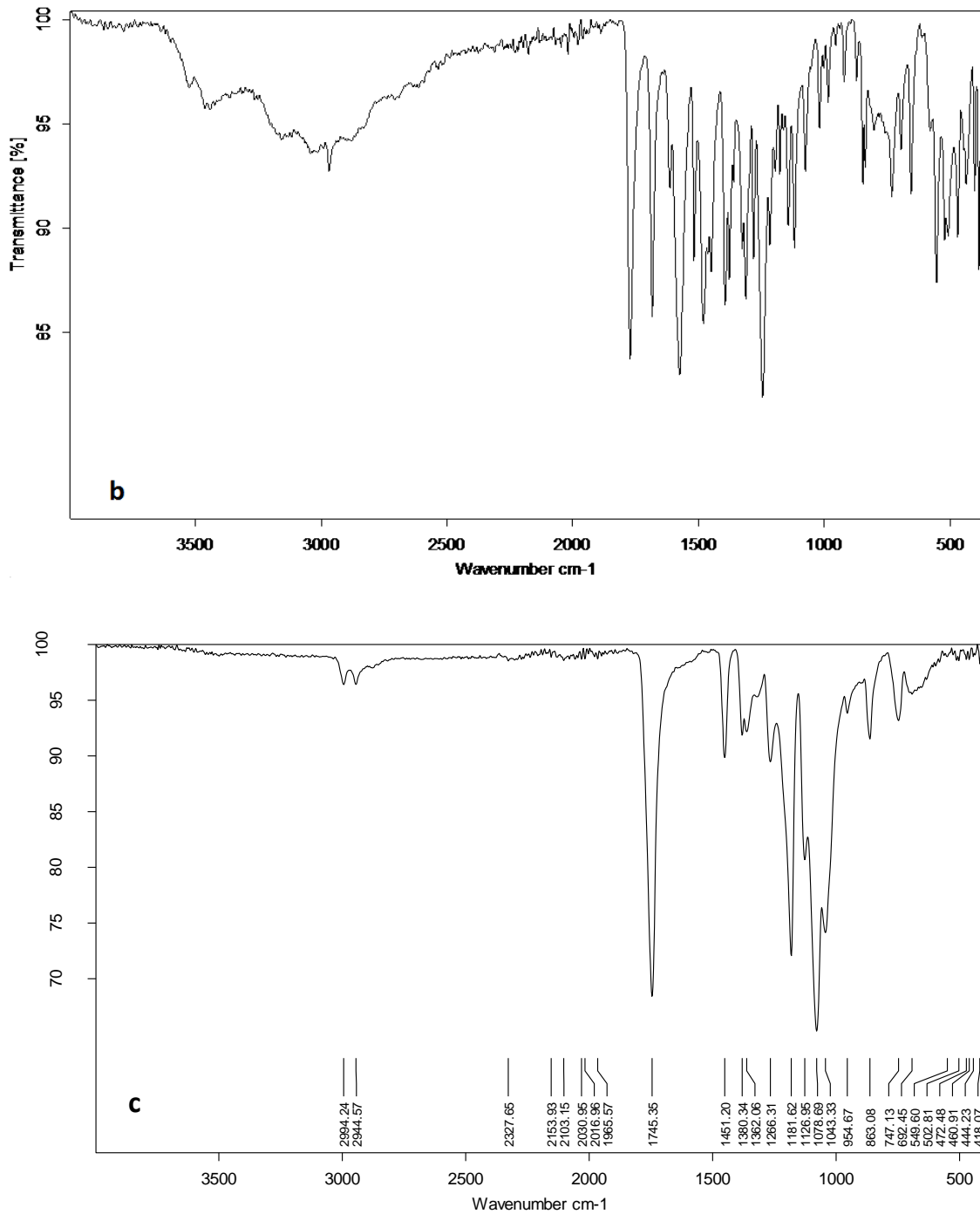


Figure IV-6 : spectre IR de : a : PLA, b : AMO, c : microsphères de PLA chargées par l'AMO

Par l'analyse Infra Rouge, nous avons aussi caractérisé les microsphères pour plus d'informations. Leurs spectres FTIR ont été comparés aux spectres de l'agent actif pur et du polymère support. Les résultats présentés dans les figures précédentes pour la matrice polymérique montrent que le spectre des microsphères n'est que la somme des spectres de

polymère support et de l'agent actif. De plus, les spectres des microsphères obtenus ne présentent pas de nouvelles bandes qui pourraient être issues d'interactions chimiques entre le polymère et le principe actif.

IV-2-b. Interprétations des résultats :

Le procédé de la microencapsulation par évaporation de solvant a permis de fabriquer des microsphères solides bien individualisées chargées d'un agent actif solide (AMO). Quatre matrices ont été utilisées : EC, PLA, PBS et PMMA. Le système matricielle du PLA est plus poreux (des pores très larges), les microsphères d'EC sont poreux puisque ces pores sont visibles par microscopie électronique (fig.VI-1), le PBS nous fournit des microparticules possèdent une surface rugueuse, par ailleurs les microsphères du PMMA paraissent non poreux et leur agrandissement est impossible car il provoque leur destruction par le faisceau d'électrons.

Le domaine de variation des paramètres physico-chimiques du procédé dans cette étude est restreint, nous nous sommes limité aux données suivantes :

- Nature de polymère : EC, PMMA, PLA, PBS
- 400, 600, 800 rpm pour la vitesse d'agitation
- B%=2.81, 5.62, 11.24 pour le polymère
- Tensioactif : PVA, T80
- Solvant organique : DCM, Chloroforme

L'influence de chaque paramètre physico-chimique étudié est discutée séparément dans les paragraphes suivants :

IV-2-b-1. Paramètres liés à la phase organique

a) Influence de la nature de polymère sur les caractéristiques des microsphères

Comme le montrent la figure (IV-1, IV-2), la nature de la matrice affecte la porosité et la surface des microsphères obtenues, de même l'influence de la nature du polymère apparaît aussi sur la taille des microparticules et la teneur en matière active.

❖ Effet de la nature de polymère sur la taille des microparticules

Les microsphères fabriquées par L'EC sont des microsphères de taille importante (entre 81.57 μm et 199.25 μm), que celles obtenus par le PMMA, PLA et PBS (entre 55.27 μm et 171.05 μm), en comparant la taille des microparticules préparées dans les mêmes conditions. En se basant sur la viscosité des quatre polymères utilisés (on remarque que les phases organiques préparées à base de l'EC sont plus visqueuses qu'avec le PMMA). Pour les polyesters aliphatiques synthétisés on retrouve que les microsphères fabriquées par PLA est de taille importantes que celles composées de PBS. Ceci est en accord avec les valeurs des masses viscosimétriques mesurée dans le troisième chapitre calculée à partir de la relation de Mark-Houwink montrent que MV_{PLA} égale à 53.200 g/l, $[\eta] = 67.19$ ml/g qui est largement supérieure à celle de PBS ($MV_{\text{PBS}} = 1857$ g/l, $[\eta] = 9.32$ ml/g).

Par conséquent en reliant la taille des microparticules à la viscosité de la phase organique, le diamètre des gouttelettes est proportionnel à la viscosité de la phase dispersée. Nos résultats sont en parfaite concordance avec cette théorie : si la solution organique est visqueuse pour la même concentration en polymère, le phénomène de rupture devient difficile et donc la taille des gouttelettes formées est plus grande [7].

❖ Effet de la nature de polymère sur la teneur en matière active

Concernant les résultats du rendement de l'encapsulation et la teneur en AMO dans les microsphères, on a remarqué qu'avec le PMMA on obtient le meilleur taux d'agent actif encapsulé accompagné du meilleur rendement d'encapsulation comparés aux autres polymères (EC, PLA, PBS).

Dans ce cas les résultats peuvent être interprétés de deux manières :

- Sachant que le PMMA est moins hydrophile que l'EC et que la molécule active hydrophobe, il peut exister une affinité entre les molécules de médicament et les macromolécules de PMMA, ce qui peut retenir d'avantage l'AMO dans le PMMA que dans les PLA, PBS, EC.

- De même, la lors de l'émulsion, la pénétration de l'eau dans les gouttelettes du PMMA est faible et donc solubilisation et le transfert du médicament vers la phase continue au cours de l'émulsion est faible comparé aux autres polymères.

b) Influence du paramètre B (% de polymère) sur les caractéristiques des microsphères.**❖ Effet du % pol. sur la taille des microparticules**

Concernant la taille des microparticules, en doublant le% du Pol., $\%polymère = \frac{\text{masse du polymère}}{\text{masse du solvant}}$, on obtient des microparticules de taille plus élevée, la taille (d_{32}) augmente on augmentant la concentration de polymère. En effet ce résultat est lié aussi à la viscosité de la phase organique ; en augmentant la quantité de polymère, la viscosité augmente [8]. Comme le montre les travaux antérieurs [9, 10, 11, 12] la stabilité de la gouttelette contre la rupture augmente avec l'augmentation de la viscosité. La taille est donc proportionnelle à la viscosité de la phase dispersée. La rupture des gouttelettes visqueuses est plus difficile dans ce cas c'est pourquoi on obtient des microparticules de taille plus élevée.

On peut conclure d'une façon générale que le diamètre moyen des microsphères est proportionnel à la viscosité de la phase dispersée, mais cette relation reste empirique et dépend des conditions opératoires et particulièrement la composition de la phase dispersée surtout le polymère et le principe actif utilisés (puisque dans notre cas lorsque le paramètre $B\% = 11.21\%$ (APP4) la concentration du polymère est 2 fois que celle lorsque $B=5.62\%$ (APP1) d'après la littérature l'augmentation des diamètres est proportionnel avec l'augmentations de la viscosité mais dans notre étude on a marqué une diminution des diamètres de $128,13\ \mu\text{m}$ à $55.27\ \mu\text{m}$.

Enfin, lorsque on a augmentant la concentration de polymère de 2.81% à 5.62% à 11.21% on a amélioré la dispersion de 1.43 à 1.18 à 1.17.

❖ Effet du % pol. sur la teneur en matière active

L'augmentation de la quantité de polymère de 2.81% à 5.62% puis à 11.21% favorise l'efficacité d'encapsulation EE de 59.51% à 77.42% puis à 87.05% avec une vitesse de 600 rpm et à 0.72% de PVA, avec pourcentage de la matrice polymérique PMMA ($A\%=31\%$).

c) Influence du solvant organique sur les caractéristiques des microsphères.

L'utilisation d'un co-solvant dans la phase organique à été étudiée par plusieurs chercheurs [13 - 15], c'est pour ça on a préféré travailler avec deux solvants séparés et faire

l'étude comparative de l'influence du solvant sur les caractéristiques des microsphères obtenues les solvants choisis sont DCM (CH_2Cl_2) et chloroforme (CHCl_3).

❖ Effet du solvant organique sur la taille des microparticules

Les résultats (Tableau IV-3) montrent clairement que les microsphères fabriquées avec le DCM (APT1) sont largement de taille plus faible ($d_{32} = 147.69 \mu\text{m}$) comparées aux microsphères obtenues avec le chloroforme comme solvant (APT4), où on a marqué une augmentation de diamètre de sauteur ($d_{32} = 171.05 \mu\text{m}$) mais aucune influence n'a été marquée sur l'indice de polydispersion, les mêmes résultats ont été obtenus quand on a changé l'émulsifiant (T80) ou la nature de la tige (6 pales).

❖ Effet du solvant organique sur la teneur en matière active

Une meilleure teneur des formulations en substance active préparée avec DCM ($\text{AMO}_{\text{encapsulé}} = 26,25\%$) est démontrée, avec de petites tailles des microsphères correspondantes (APT1). Cependant, la teneur en molécule active correspondantes (APT4) que reste limitée avec du chloroforme ($\text{AMO}_{\text{loaded}} = 17,22\%$). On déduit, le rôle important du solvant est bien clair, cette dernière influence sur les phénomènes de diffusion du principe actif lors de son évaporation. De plus, le DCM permet une solidification rapide des microgouttelettes et le piégeage de l'ingrédient actif, pour la simple raison qu'il s'évapore (39.6°C) plus vite que le chloroforme (61.2°C).

IV-2-b-2. Paramètres liés à la phase aqueuse

a. Influence de la nature du tensioactif sur les caractéristiques des microsphères.

L'AMO a été encapsulé dans le PMMA en utilisant deux émulsifiants dans les mêmes conditions opératoires : vitesse d'agitation (600 rpm), tige à 6 pales, concentration de polymère ($B=5.62\%$), solvant (DCM) ; l'objectif est d'étudier l'effet de tensioactif sur les caractéristiques physico-chimiques.

La morphologie des formulations préparées par PVA et T80 sont bien différentes (figure IV-7), les microsphères de PVA apparaissent sphériques homogènes et plus petites (figure IV-7.a) que ceux de T80, qui ont une surface rugueuse et poreuse (figure IV-7.b). Le fait que la surface des particules obtenues avec le T80 est beaucoup plus rugueuse avec des pores plus grands dans la surface peut être expliqué par la différence dans les structures chimiques de l'émulsifiant (figure IV-8) [16].

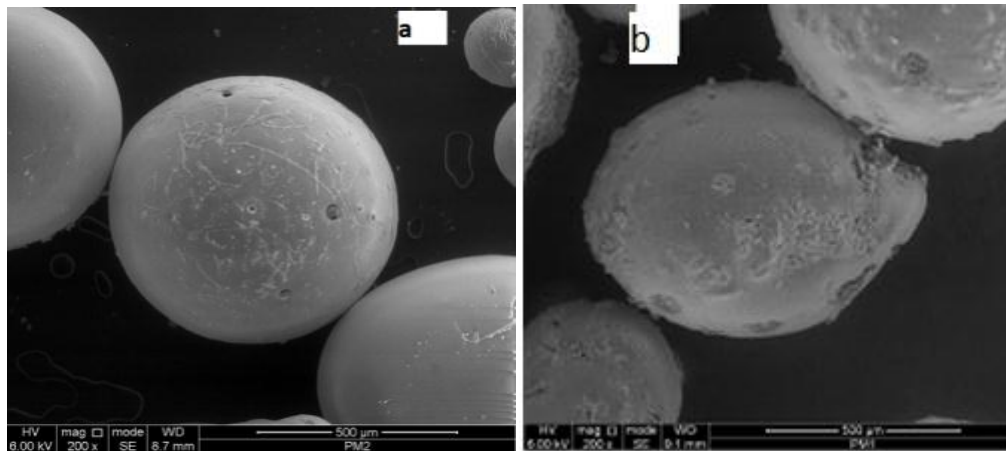


Figure IV-7 : Micrographies MEB des microsphères a : APP1 (PVA), b : APT1 (T80)

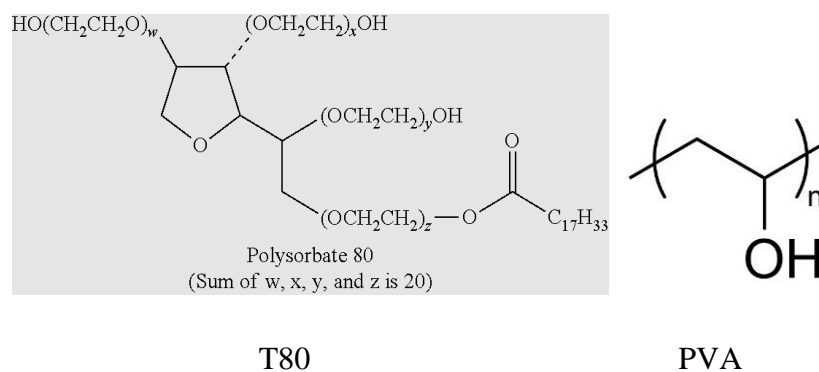


Figure IV-8 : structure des émulsifiants

❖ Effet de la nature du tensioactif sur la taille des microparticules

L'effet du tensioactif en comparant les systèmes matriciels préparés par PVA et T80 décrits dans le tableau IV-3 montrent leur action directe sur le chargement en matière active (Rd%) l'efficacité d'encapsulation (EE), le diamètre moyen de Sauter (d_{32}) et la distribution (δ) de ces systèmes polymérique. En effet, nous avons obtenu des microsphères de diamètre moyen de Sauter (d_{32}) variant (55.27 μm à 157.38 μm) avec le PVA et de l'ordre de (151.39 μm à 287.8 μm) avec le Tween 80 (Tableau IV-2). Les meilleurs résultats sont obtenus avec le PVA comme tensioactif. Cette observation est en accord avec la littérature [17]. De plus, le PVA agit plus fortement que le Tween 80 sur la réduction de la tension interfaciale diminuant la coalescence des gouttelettes d'émulsion [8].

❖ Effet de la nature de tensioactif sur la teneur en matière active

Pour les quatre matrices utilisées, le PVA favorise mieux l'encapsulation par rapport au T80, c'est-à-dire dans des conditions bien définies, on obtient une teneur en principe actif plus importante allant jusqu'à 28.39 % dans les microsphères d'EC, environ 32.55% dans les microsphères du PMMA, 27.65% dans les microsphères de PBS et 23.12% dans les microsphères du PLA, dans ce cas l'influence de ce paramètre ne peut être expliqué que par la structure chimique des tensioactifs (Figure IV-8) [18].

IV-2-b-3. Paramètres physique et mécanique

Influence de la vitesse d'agitation pendant l'émulsion sur les caractéristiques des microsphères.

❖ Effet de la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules

De façon générale, on note que l'augmentation de la vitesse d'agitation, diminue les diamètres moyen des microparticules, par ce que l'augmentation de la vitesse d'agitation de l'émulsion augmente l'énergie apportée au système et puisque la tension interfaciale est la même c'est la surface totale de gouttelettes qui augmente, de ce fait, les gouttelettes formées sont plus nombreuses et de plus petites tailles ; ce qui a été remarqué dans nos résultats.

De plus, en ce référant à la théorie de la rupture par inertie pour une turbulence isotropique [19, 20], nos résultats sont en accord avec la littérature « le diamètre maximum est inversement proportionnel a la vitesse d'agitation ». La taille des microparticules est alors déterminée par les conditions du processus de la microencapsulation [21].

Le tableau suivant (tableau IV-4) montre clairement l'influence de la vitesse d'agitation sur la taille des microparticules et plus spécialement le diamètre moyen de Sauter (d_{32}) quand on utilise le PMMA comme polymère et le T80 comme émulsifiant tout en gardant la pale à 6.

Tableau IV-4 : les valeurs de d_{32} à différentes vitesse d'agitation

N (rpm)	400	600	800
d_{32}	287.8	171.05	131.11

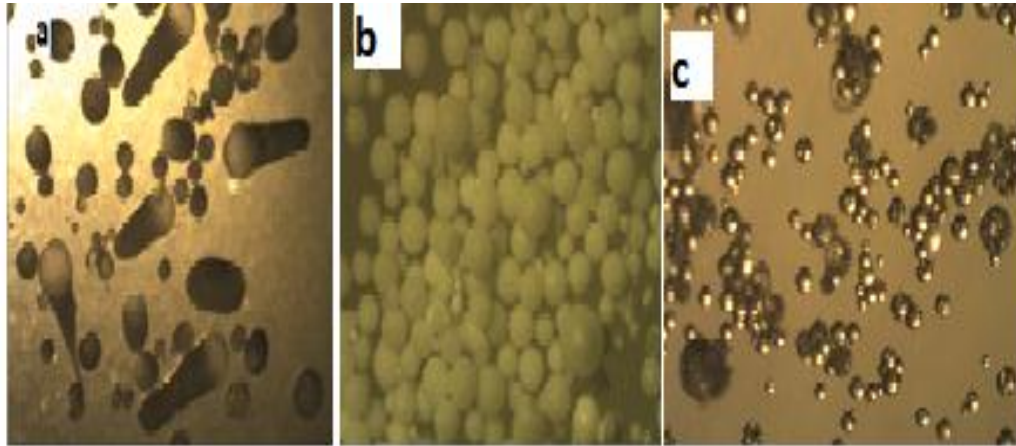


Figure IV-9: photo de microscope optique des formulations préparées à différentes vitesses a : APT2 (400rpm), b : APT1 (600rpm), c : APT3 (800 rpm)

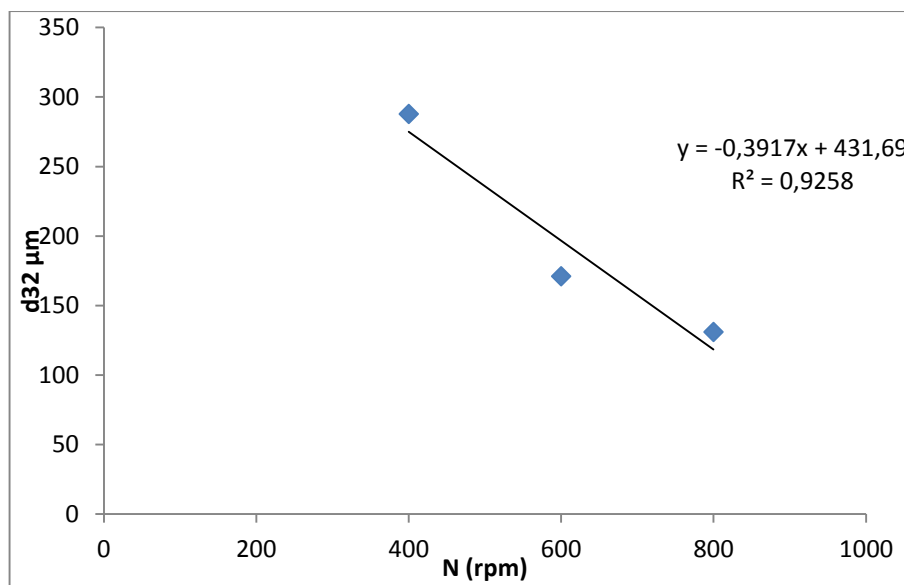


Figure IV-10 : l'évolution de d_{32} en fonction de la vitesse N

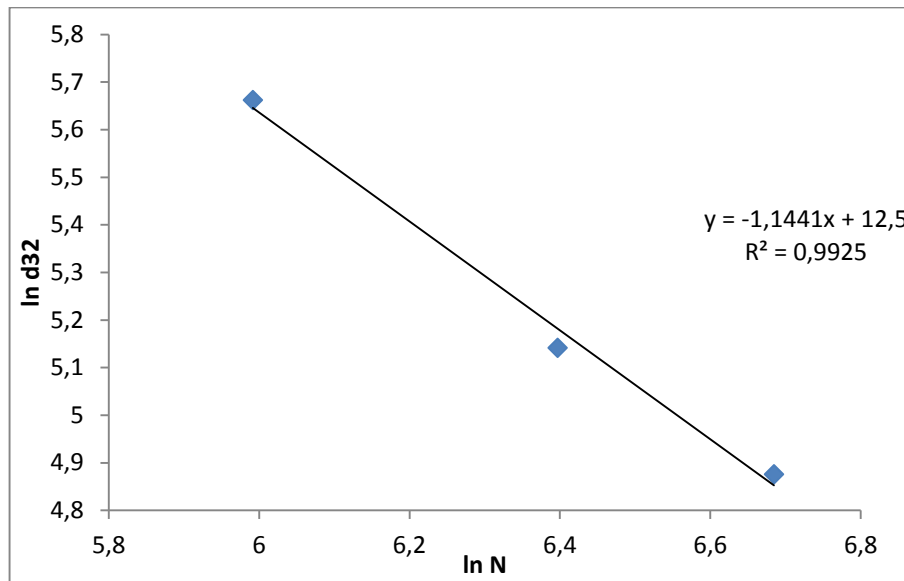


Figure IV-11 : l'évolution de $\ln d_{32}$ en fonction de $\ln N$

Les résultats illustrés dans les figures IV-10, IV-11 représentent respectivement l'évolution du diamètre de sauter (d_{32}) en fonction de la vitesse d'agitation et l'évolution du logarithme népérien de d_{32} en fonction du logarithme népérien de N (vitesse d'agitation), cela renforce nos résultats c'est-à-dire que le diamètre de sauter (d_{32}) diminue avec l'augmentation de la vitesse d'agitation.

❖ Effet de la vitesse d'agitation sur la teneur en matière active

L'augmentation de la vitesse d'agitation pendant l'étape de l'émulsion défavorise l'encapsulation, en effet lorsqu' on augmente la vitesse d'agitation de 400 rpm à 600 rpm puis à 800 rpm on note une chute de matière active contenue dans les microsphères ; on passe de 27,7 % à 27,37 % puis à 26,25 %.

L'augmentation de la vitesse d'agitation pendant l'étape de l'émulsion induit la diminution de la taille des microgouttelettes et par conséquent la surface totale de contact de la phase dispersée augmente avec la phase continue. Dans ce cas, le passage du principe actif à travers cette interface vers la phase aqueuse est plus important, ce qui fait diminuer le taux d'AMO encapsulé.

Puisque nous obtenons des microparticules bien sphériques et individualisées avec 600 rpm, l'augmentation de la vitesse n'est pas nécessaire du moment qu'elle défavorise l'efficacité d'encapsulation.

IV- 2-b. Synthèse par le procédé de la polycondensation interfaciale :

La polycondensation interfaciale permet de préparer une membrane polymère à la surface de gouttelettes d'émulsion, grâce à une réaction chimique de polycondensation entre nos monomères HMDI et HMDA (Hexaméthylène diamine et Hexaméthylène disocyanate), la réaction se déroule 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. Dans cette étude on a pus effectué une seule formulation avec ce procédé chimique.

IV-2-b-a. caractérisation par IR :

Le spectre infrarouge établi est comparé aux spectres des monomères utilisés et de l'agent actif (figure IV-12). Les résultats montre la disparition des certaines pics caractéristique des monomères et l'apparitions des autres pic qui montre la polymérisation.

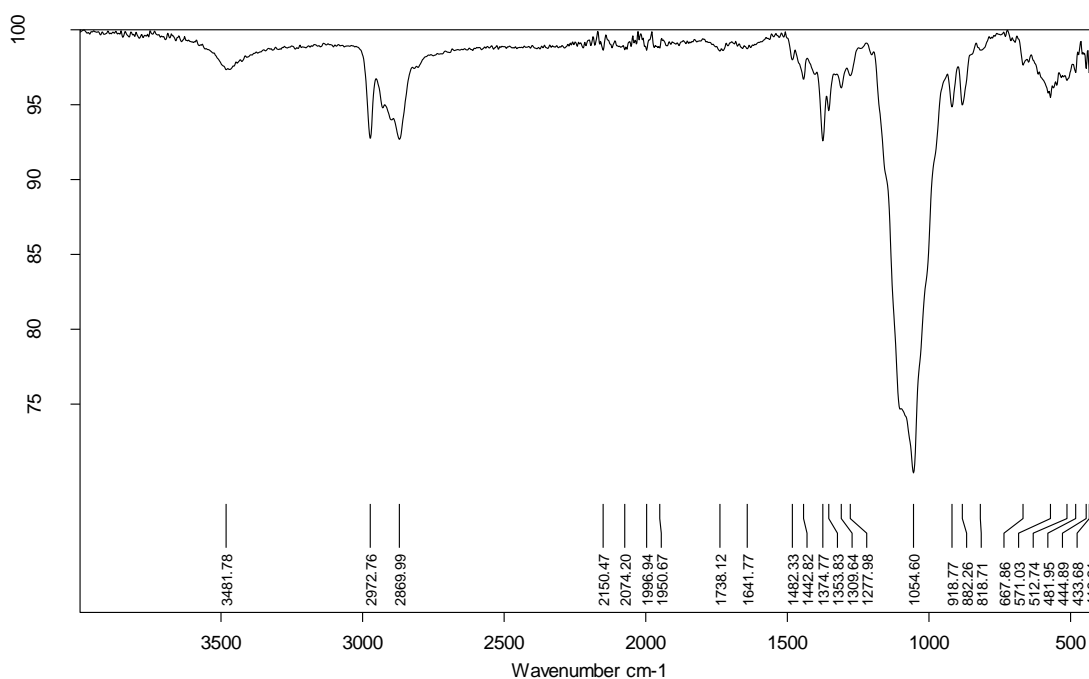


Figure IV-12 : Spectre IR des microsphères enrobées chargées par l'Amoxicilline.

Sur la figure IV-12, on observe un premier pic vers 3481 cm⁻¹. Il peut être attribué à l'élongation des liaisons N-H liées. Les pics à 2972 et 2909 cm⁻¹ sont certainement dus à la présence des groupements CH₂ des amines aliphatiques.

Contrairement au spectre de l'HMDI, celui correspondant à notre échantillon ne présente pas de pic entre 2275 et 2242 cm^{-1} . On en déduit que le polymère analyse ne possède plus de liaisons $\text{N}=\text{C}=\text{O}$. L'isocyanate a donc été consommé en totalité

Les pics à 1641, 1738 cm^{-1} correspondent à la déformation des amines primaires, et l'épaulement vers 1374 cm^{-1} correspond à la déformation des amines secondaires. L'épaulement à 1560 cm^{-1} témoigne de l'élongation de la liaison $\text{C}=\text{O}$. Les pics entre 1277 et 1054 cm^{-1} sont certainement dus à la vibration de la liaison $\text{C}-\text{N}$ formée lors de la réaction.

IV- 2-b-b. Résultats granulométriques de la microencapsulation

Les microparticules souhaitées sont obtenues avec succès. A leur état final, elles se présentent sous forme de poudre marron de microsphères enrobées. Elles sont caractérisées par la détermination de la taille moyenne déterminée par microscope optique, les résultats granulométriques de la synthèse des microsphères enrobées sont regroupés dans le tableau suivant (**tableau IV-5**)

Tableau IV-5: résultats granulométrique de la formulation du lot 5 (polycondensation interfaciale).

classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
	d_i (μm)	n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12,5	17,1	150	2565	13,66156599	43861,5	4,722119922	750031,65	1,235621337	12825541,2
50	37,09	270	10014,3	53,33762976	371430,387	39,98811783	13776353,05	22,69551663	510964935
75	68	66	4488	23,90374588	305184	32,85604565	20752512	34,18821943	1411170816
100	122	14	1708	9,097058369	208376	22,4337166	25421872	41,88064261	3101468384
somme		500	18775,3	100	928851,887	100	60700768,7	100	5036429676

code	d10 (μm)	d32 (μm)	d43 (μm)	Dispersion
lot 5	52,25	62,1490281	74,4352737	1,42459854

Ces résultats sont présentés sous forme d'un histogramme plus représentatif de la courbe de distribution de la taille des microsphères.

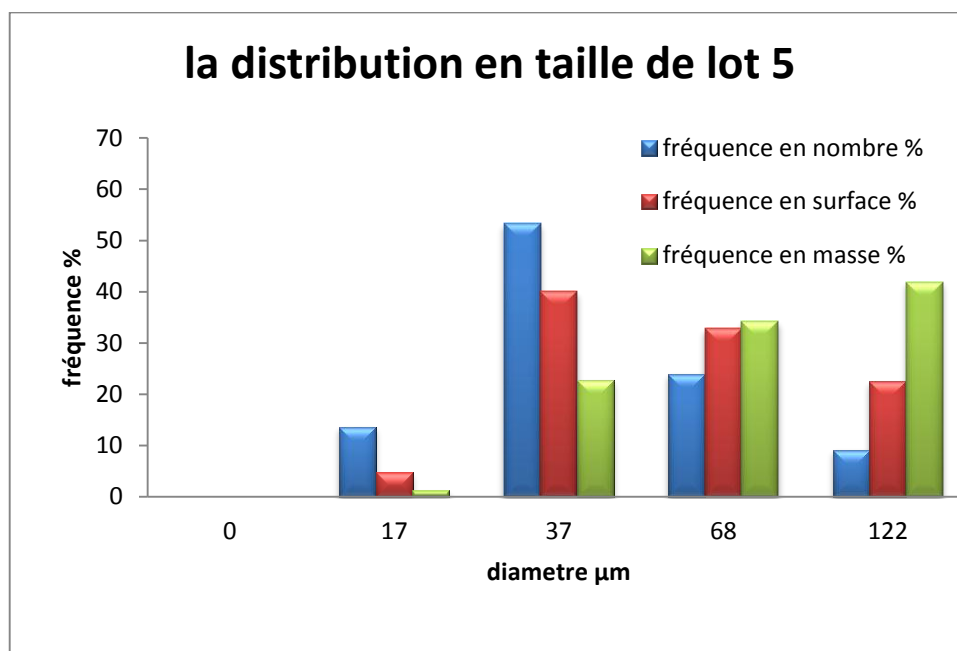


Fig. IV-13 Exemple de représentation graphique de la distribution en taille de microsphères chargées par l'Amoxicilline (lot 5).

IV- 2-b-c. Teneur en matière active :

La teneur en matière active ainsi que le l'efficacité de la microencapsulation déterminée par extraction comme à été décrit précédemment dans le deuxième chapitre des microsphères enrobées sont donnés dans le **tableau IV-6**

Tableau IV-6 : Efficacité d'encapsulation et la teneur en matière active.

Lot	EE %	T %
Lot 5	13.12	45.29

Au cours de la formation de ces microsphères enrobées, on a remarqué que les microsphères sont enveloppées séparément et en groupe. Celles-ci se séparent au cours de la centrifugation à l'aide d'une centrifugeuse réglée à 500 tr/mn pendant 15 mn en donnant des microparticules bien individualisées. Les résultats (tableau IV-6) montrent un rendement moyen en agent actif (45.29 %) avec ce procédé chimique.

IV-3. Microencapsulation de la Théophylline « THEO »

IV-3-a. Application du procédé

De la même manière on a procédé à la microencapsulation de la THEO par évaporation du solvant, la THEO est formulé pour fabriquer des systèmes matriciels à libération contrôlée. Le protocole expérimental de synthèse de ces systèmes à été déjà décrit dans le chapitre II. Nous étudions dans ce cas l'effet de la nature du polymère : les mêmes polymères ont été utilisés comme matrice d'enrobage à savoir l'EC 100, PMMA, PBS, PLA, le pourcentage de principe actif (31 % à 62 %), la nature de solvant organique (DCM, CHCl₃), la nature du (T80, PVA) et sa concentration PVA% (1 % à 3 %) dans la phase aqueuse ainsi que pale d'agitation (6 pale et 4 pale). Les Paramètres physiques et mécaniques ont été aussi changés (tableau IV-7).

Tableau IV-7 : Condition opératoires des différentes formulations de la THEO

code	Polymère matrice	Emulsifiant	La tige de rotation	A (%)	B (%)	C (%)	N (rpm)	Solvant organique
TEP1	EC	PVA	6	31	5.62	1	600	DCM
TEP2			4	31	5.62	1	600	DCM
TEP3			6	31	5.62	2	600	DCM
TEP4			6	31	5.62	3	600	DCM
TEP5			6	62	5.62	1	600	DCM
TET	T80	6	50	3.75	1	600	DCM	
TLP	PLA	PVA	6	31	5.62	1	600	DCM
TLT		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
TBP	PBS	PVA	6	31	5.62	1	600	DCM
TBT		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
TPP1	PMMA	PVA	6	31	5.62	1	600	DCM
TPT2		T80	6	50	3.75	1	600	DCM
TPT3			6	50	3.75	1	600	CHCl ₃

$$A\% = \frac{\text{principe actif}}{\text{polymere}}, B\% = \frac{\text{polymere}}{\text{solvant}}, C\% = \frac{\text{tensioactif}}{\text{eau}}$$

Les résultats de la microencapsulation qui nous intéressent englobent le rendement (Rdt= rapport de la quantité de principe actif encapsulé sur la quantité initiale) défini dans le chapitre précédent et les caractéristiques des microparticules à savoir la teneur en matière active, la morphologie, la surface et la taille des microsphères.

Après séchage, la poudre obtenue des microsphères est de couleur blanche (sauf avec la matrice polymérique de PBS ou la couleur est beige jaunâtre, la granulométrie du produit obtenu dépend des paramètres étudiés (nature de matrice, nature de surfactant, % PVA., pale de la tige d'agitation).

a) *Taille et teneur en matière active :*

La distribution en taille, établie par microscope optique, donne des courbes monomodales et larges pour la plupart des lots de microsphères, les feuilles de calcul correspondantes sont données dans l'annexe 1. On se contente de présenter les résultats les plus significatifs de la taille : le d_{10} , d_{32} , d_{43} , et la dispersion (tableau IV-8).

La contenance en molécule active déterminée par extraction ainsi que le rendement de chaque lot sont également donnés dans le tableau IV-8.

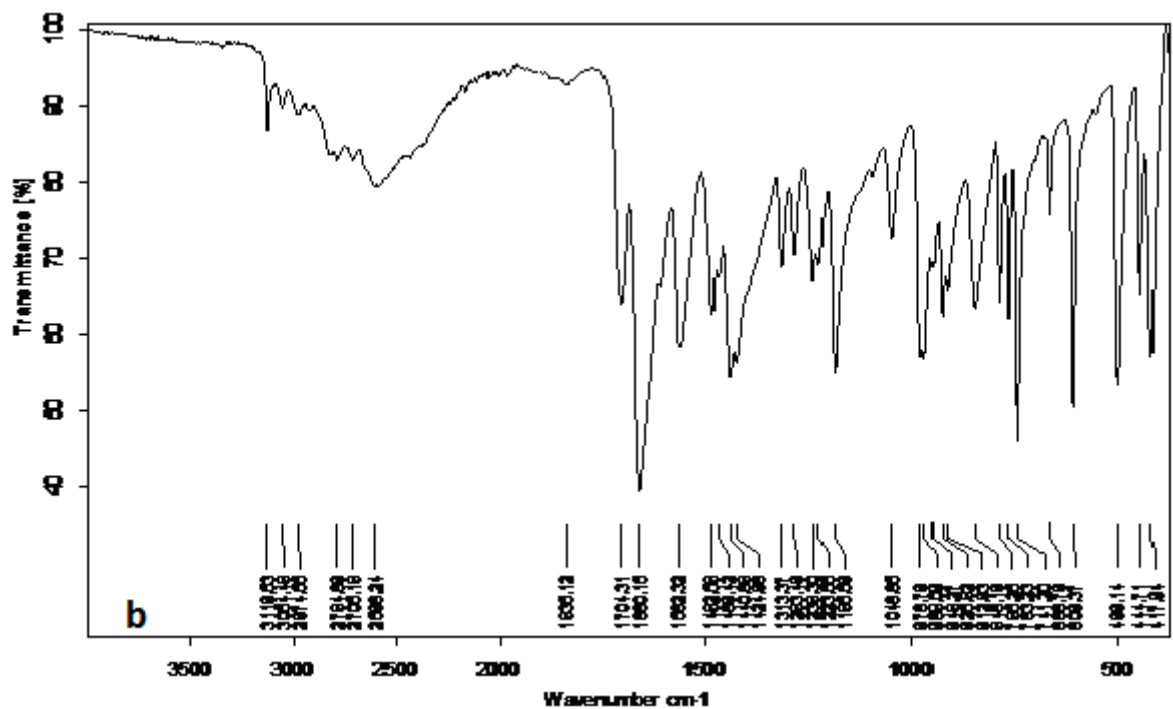
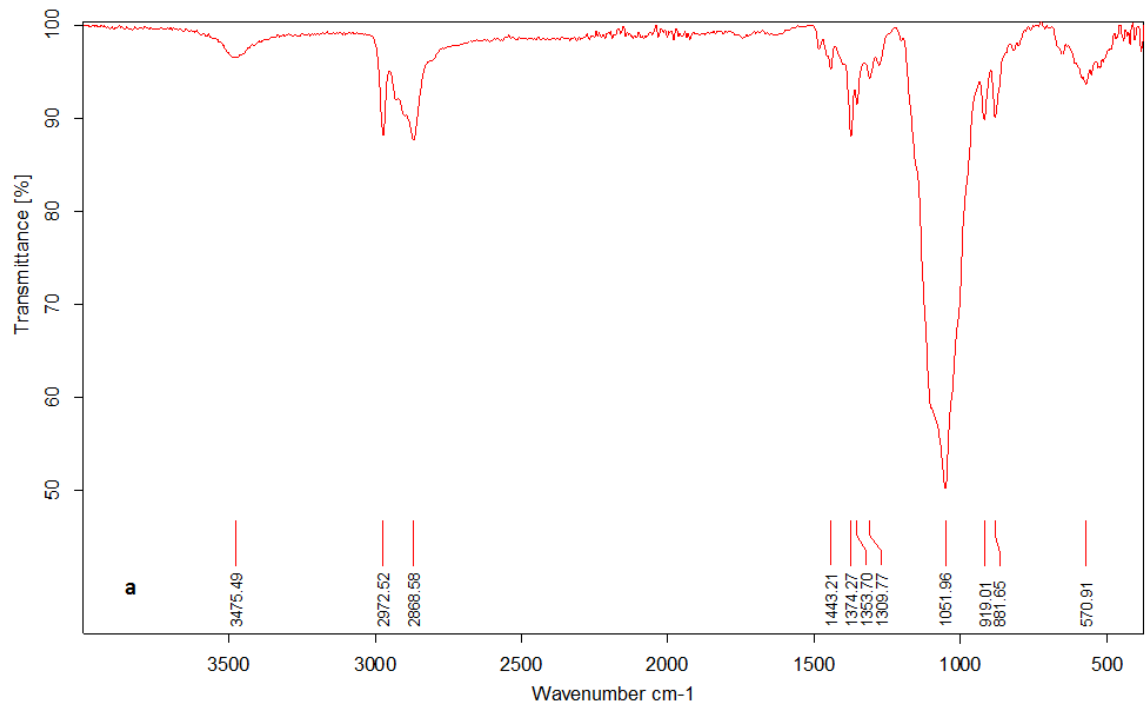
Tableau IV-8 : Résultats de l'encapsulation de la THEO de l'efficacité d'encapsulation, teneur en matière active, les diamètres en nombre, surface, et en poids et la dispersion

Lot	EE%	T%	d_{10}	d_{32}	d_{43}	Dispersion δ
TEP1	15.23	21.6	178.4132	192.5578	203.0769	1.13
TEP2	14.03	20.39	207.0945	249.6247	281.2415	1.35
TEP3	17.69	54.78	102,4358	154,8566	166.0000	1,35
TEP4	21.08	68.19	30,65869	33,5854	35,4847	1,15
TEP5	13.16	26.68	91.2265	115.7 9874	126.24567	1.37
TET	15.42	20.5	299,3756	336,0279	357,4353	1,19
TLP	24.88	31.32	77,6508	89,0406	94,2899	1,21
TLT	19.69	48.7	295.4558	377.7554	401.8215	1.36
TBP	16.53	63.91	71,0084	88,3675	94,2270	1,32
TBT	08.44	19.26	141,0384	155,0355	161,6538	1,14
TPP1	24.74	72.41	165.9600	190.5000	211.5200	1.28
TPT1	29.1	70.06	168.9500	186.8900	201.3800	1.19
TPT2	17.14	50.49	202,4358	254,8566	266.58531	1,31

IV-3-b. caractérisation par IR :

L'analyse FTIR montre que le spectre des formulations préparées est la somme des spectres du principe actif (THEO) et la matrice polymérique figure [IV-14- 17].

Les spectres montrent la présence effective de médicament dans le spectre des microsphères préparées : les bandes de : CH₂ et CH₃ à 2972 cm⁻¹ et à 2868 cm⁻¹, les bandes caractéristiques de C = O à 1764 cm⁻¹, (C-N) à 1200-1350 cm⁻¹, la bande de vibration aromatique (N = C) à 1660 cm⁻¹ et le groupe amino (NH) à 3475.49 cm⁻¹.



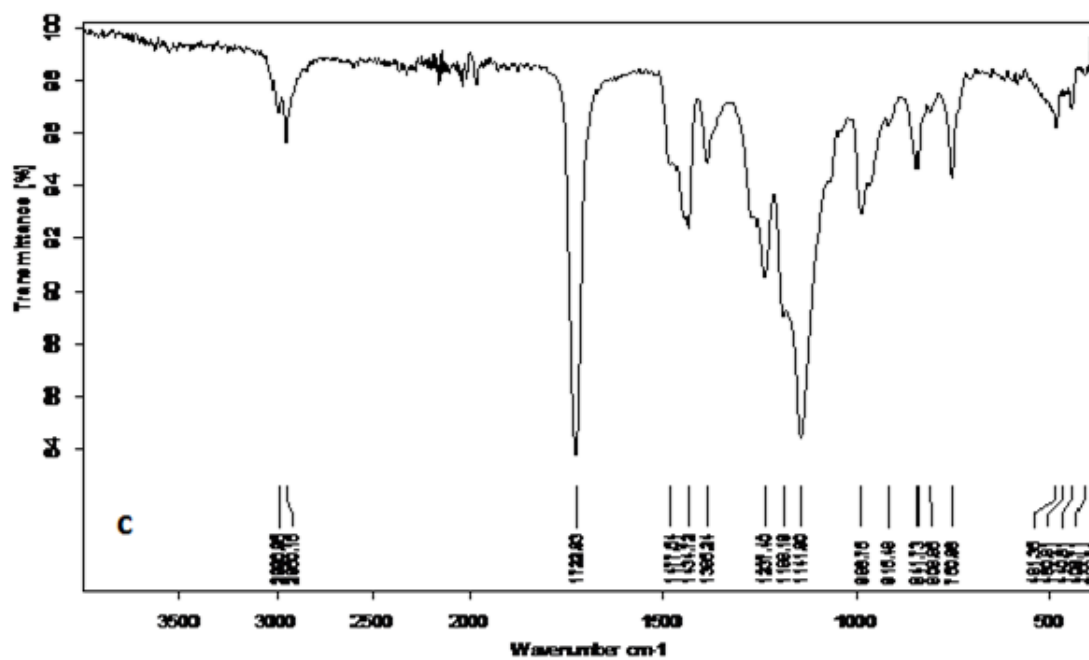
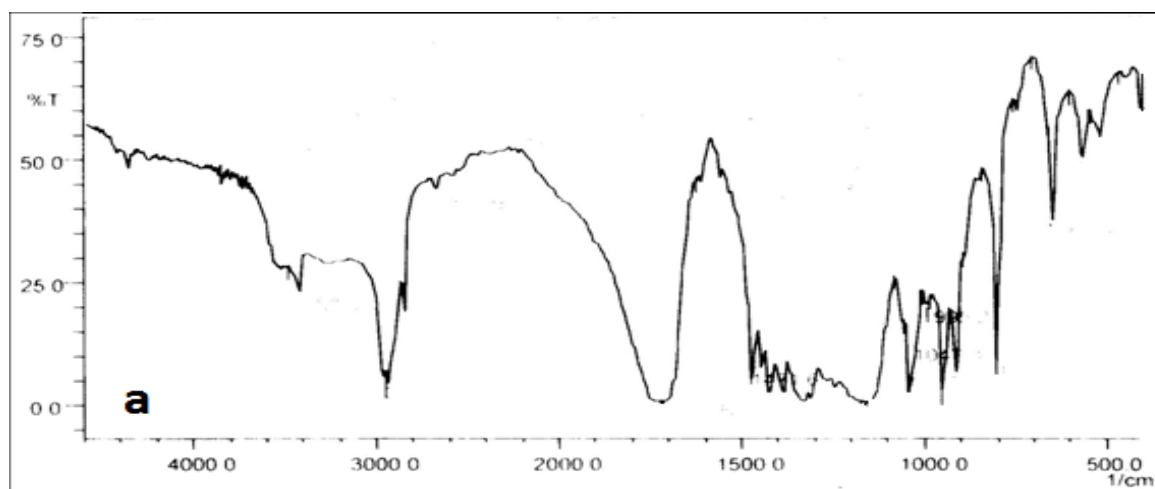


Figure IV-14 : spectre IR de : a : EC, b : THEO, c : microsphères d'EC chargées par la THEO.



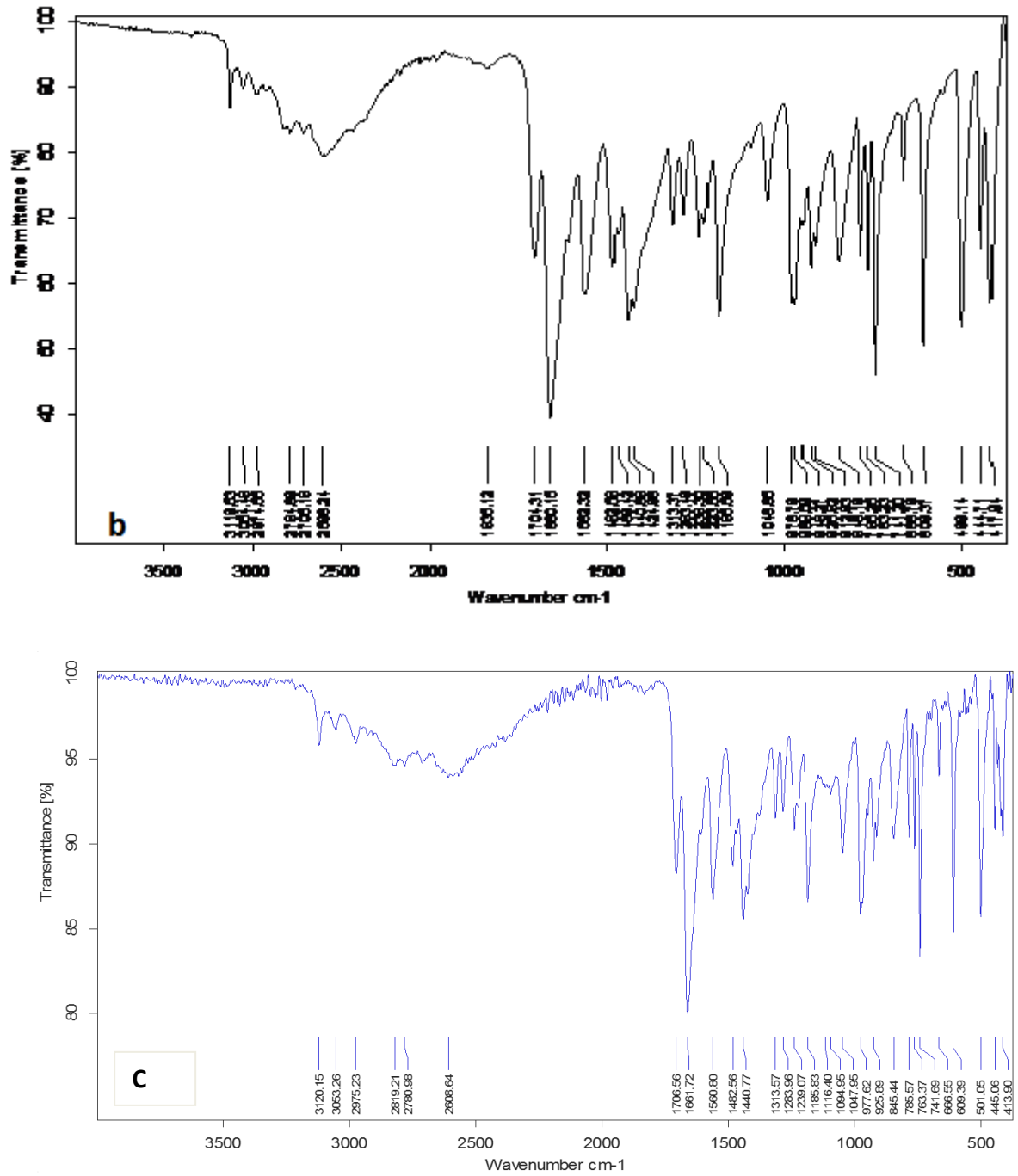


Figure IV-15 : spectre IR de : a : PBS, b : THEO, c : microsphères du PBS chargées par la THEO.

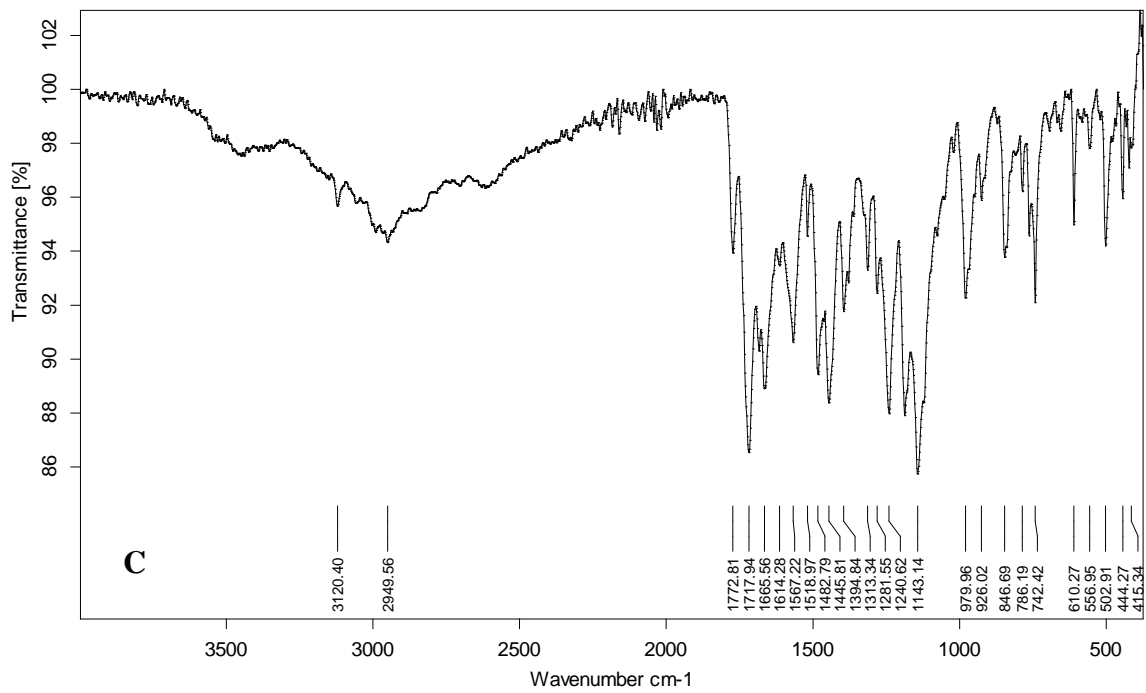
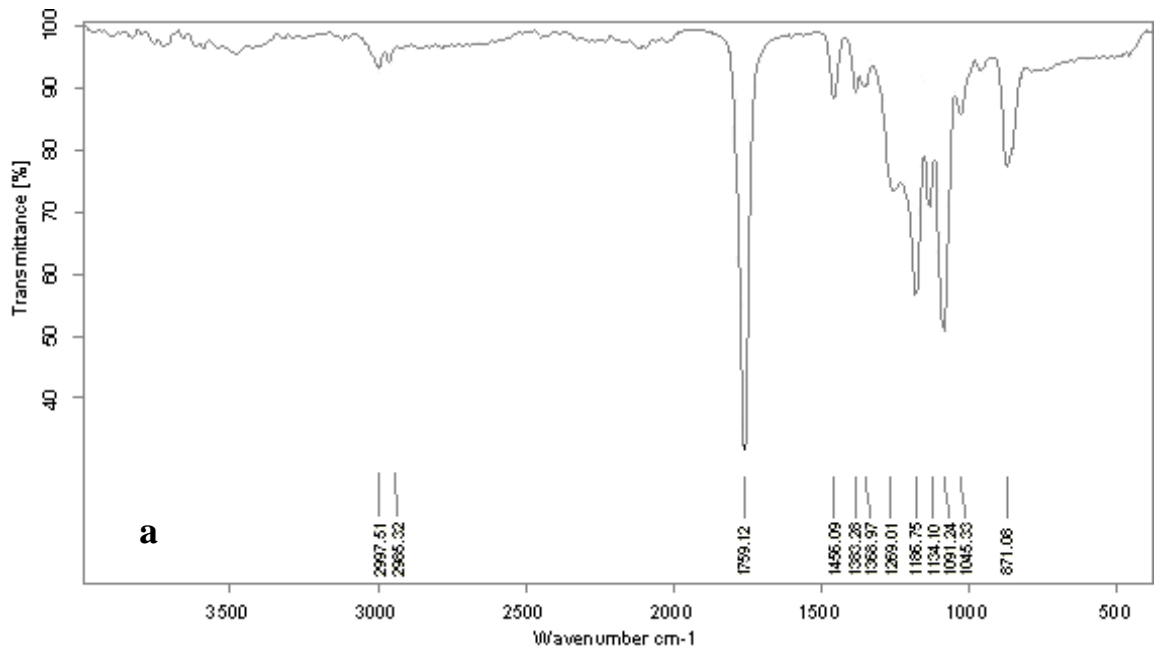


Figure IV-16 : spectre IR de : a : PMMA, b : THEO, c : microsphères du PMMA chargées par la THEO.



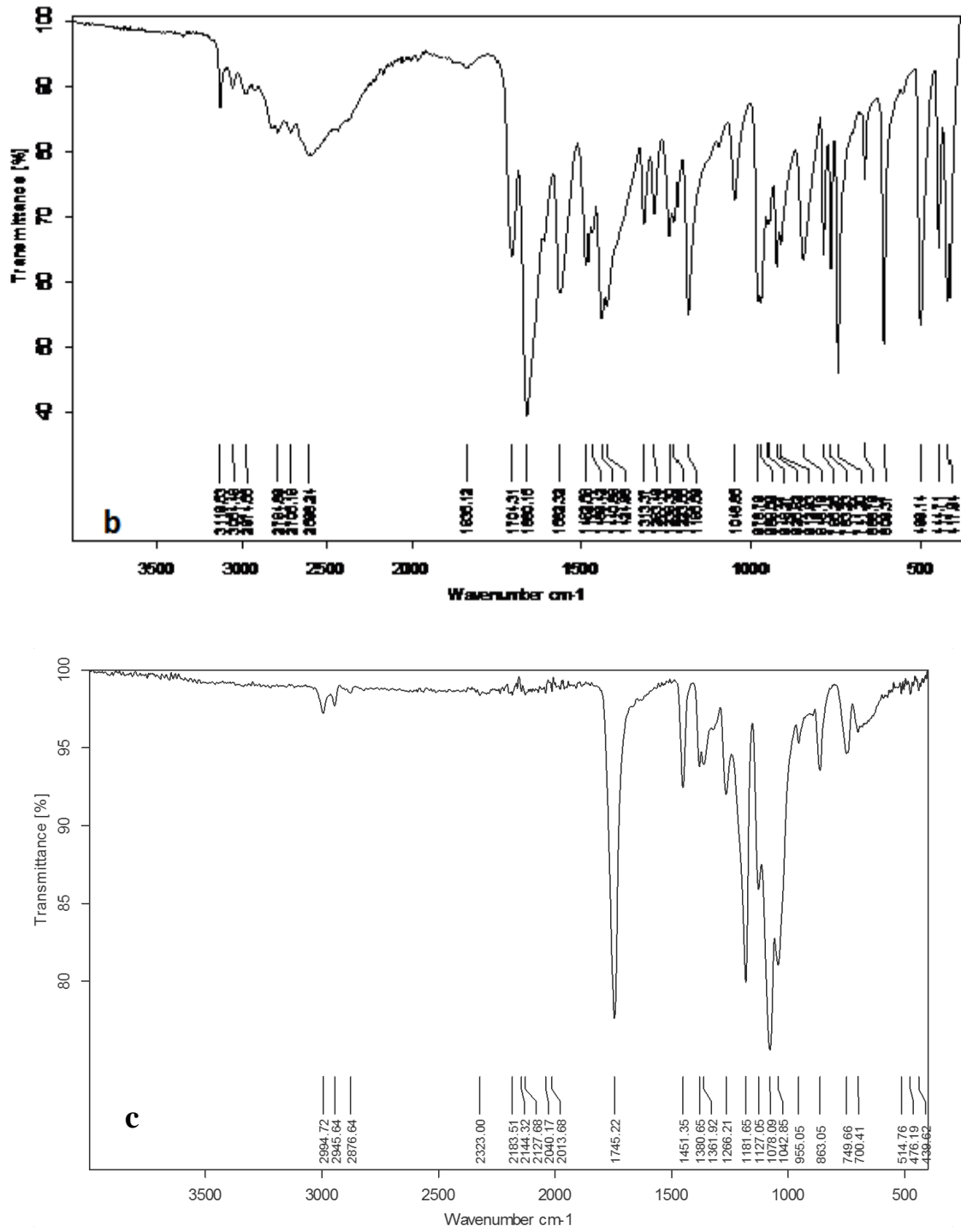


Figure IV-17 : spectre IR de : a : PLA, b : THEO, c : microsphères du PLA chargées par la THEO.

IV-c. Influence des paramètres étudiés sur les caractéristiques des systèmes matriciels obtenus :

1. Influence de la nature de polymère sur les caractéristiques des microsphères

La microencapsulation de la THEO a été prévue comme précédemment dans quatre polymères ; EC, PMMA, PLA, PBS. La teneur en THEO dans les microparticules est déterminée par extraction complète dans l'éthanol comme a été le cas dans le chapitre précédent.

❖ Effet de la nature de polymère sur la teneur en matière active

En comparant les matrices utilisées, on note que le taux de la THEO encapsulé le plus élevé se trouve dans le PMMA et le plus faible dans le PBS. Cela est expliqué par le fait que le PMMA est moins hydrophile que l'EC et les polyesters et que la THEO est un produit actif hydrophobe, il y a alors une affinité entre la molécule active et la molécule de la matrice, les résultats du (**tableau IV-8**) montrent que le taux d'encapsulation est dans la gamme de (13,16 – 21,08 %) avec l'EC, cet intervalle est augmenté jusqu'à (17,14 - 29,10 %) avec le PMMA et avec les polyesters aliphatiques synthétisés. La THEO a été encapsulée dans le PBS à 16,53 % avec le PVA comme surfactant et 08,44 % en utilisant le T80 par contre en présence du PLA, la THEO est encapsulée à 24,88 % (PVA) et à 19,96 % en présence du T80.

En se basant sur la viscosité de la phase organique comme a été montré dans les paragraphes précédents avec l'AMO, la solution du PMMA est plus visqueuse qu'avec le PBS du PBS, en effet le principe actif est plus mobile, ce qui facilitera son entraînement vers la phase externe et donc la diminution de la quantité emprisonnée dans les microsphères (du fait de sa masse moléculaire importante $M_n=350.000$ g/mol).

❖ Effet de la nature de polymère sur la taille des microparticules

Les effets comparatifs entre les quatre matrices utilisés décrits dans le tableau IV-6 montrent l'action directe de polymère utilisé sur les diamètres moyens d_{32} et sur la dispersion δ

D'après l'étude comparative des diamètres moyens d_{32} et la dispersion des microparticules à partir des quatre polymères (EC, PMMA, PLA, PBS) en présence de deux tensioactifs (PVA, T80) (voir **tableau IV-8**) le meilleur résultat est obtenu avec le couple (PLA-PVA) ou on note ($d_{32} = 77.65 \mu\text{m}$, $\delta = 1.51$) et le couple (PBS-PVA) avec $d_{32} = 71.01$,

δ 1.32, des études antérieures [18] ont montrées que les tailles des microsphères sont plus petites avec le PBS qu'avec l'EC car le PBS est moins hydrophile que l'EC

2. Influence de pourcentage initial en principe actif sur les caractéristiques des microsphères

❖ Effet du %THEO_i sur la teneur en matière active

En principe l'augmentation de la quantité initiale en principe actif dans la phase organique permet d'augmenter la quantité encapsulée dans les microsphères c'est-à-dire le rendement de la microencapsulation, mais nos résultats (**tableau IV-8**) prouvent tout à fait l'inverse, avec A= 31 % on obtient une efficacité de 15.23 % et lorsque A a été doublé à 62 % l'efficacité décrites 13.16 %, en effet : la diminution de taux d'encapsulation est causé par la perte de masse de l'agent actif lors de l'émulsion.

❖ Effet du % THEO_i sur la taille des microparticules

On remarque que l'augmentation du paramètre A ($A\% = \frac{\text{principe actif}}{\text{polymere}}$) de 31% à 62 % a permis de diminuer les diamètres de sauteur d_{32} de 178.41 μm à 91.23 μm . Cette diminution est reliée à la décroissance de la viscosité de la phase organique, effectivement la quantité d'agent actif augmente.

3. Influence du solvant organique sur les caractéristiques des microsphères

❖ Effet du solvant organique sur la taille des microparticules

L'utilisation du CHCl_3 au lieu du DCM a été effectuée afin d'étudier l'effet de solvant organique sur les caractéristiques des formulations préparées dans le PMMA comme matrice polymérique sous une agitation 600 rpm, avec T80 comme émulsifiant à C = 01 % ou A=50 et B =3.75 % en utilisant la tige à 6 pale. Les résultats (Tableau IV-6) montrent clairement que les microsphères fabriquées avec le DCM (TPT1) sont largement de taille plus faible ($d_{32}= 186.89 \mu\text{m}$) comparées aux microsphères obtenues avec le chloroforme comme solvant (TPT2) ou on a marqué une augmentation de diamètre de sauteur ($d_{32}= 202.44 \mu\text{m}$)

Enfin, une bonne dispersion est obtenu $\delta = 1.19$ avec des systèmes microparticulaires fabriquées en présence de DCM, cependant elle est égale à 1.31 avec le chloroforme.

❖ Effet de solvant organique sur la teneur en matière active

La teneur en substance active (% THEO) dans les microsphères obtenues par le DCM (%THEO = 29.1%) est plus important que celle obtenu avec le chloroforme (% THEO = 17.41 %), cela peut être expliqué par la rapidité de solidification des microgouttelettes et le piégeage de l'agent actif dans un milieu plus volatil (T_{eb} (DCM) = 39.6°C

4. Influence de la nature de tensioactif sur les caractéristiques des microsphères.

❖ Effet de la nature de tensioactif sur la taille des microparticules

Avec le PVA comme tensioactif, on obtient des microsphères de la théophylline avec de petits diamètres de sauter (d_{32}) compris entre 33.59 μm à 249.92 μm (tableau IV-6) mieux que celles obtenues avec le T80, d_{32} de gamme de 155.04 – 377.75 μm à la même concentration en effet, la tension interfaciale O/W réduit la coalescence des gouttelettes.

Le PVA agit plus fortement que le T80 sur l'abaissement de la tension interfaciale O/W réduisant la coalescence des gouttelettes.

❖ Effet de la nature de tensioactif sur la contenance en matière active

Les résultats ont montré qu'à la même concentration $C = 1\%$ en PVA et en T80, les teneurs en matière active sont les meilleurs avec le PVA [15.23 à 24.74 %], avec le T80 on obtient la gamme [28.44 à 19.69 %] en teneur ; cela est en conformité par la littérature [22, 23].

5. Influence de la concentration de tensioactif sur les caractéristiques des microsphères.

❖ Effet de la concentration de tensioactif sur la contenance en matière active

L'utilisation de tensioactif a pour but de réduire la tension interfaciale et stabiliser l'émulsion et donc obtenir de particules de taille plus petite [24]. Dans notre cas l'augmentation de la concentration en PVA favorise l'efficacité d'encapsulation, en effet, l'augmentation du pourcentage de PVA de [1% à 3%] permet d'améliorer le taux de médicament encapsulé de [15.23 % à 21.08 %].

❖ Effet de la concentration de tensioactif sur la taille des microparticules

L'augmentation de la concentration de surfactant (PVA) de (1% à 3%) conduit à une diminution de la taille des microsphères de l'EC de [192.56 μm à 33.59 μm], cela est expliqué par l'obtention d'une meilleure émulsion à forte concentration du principe actif

6. Influence de Mobile d'agitation sur les caractéristiques des microsphères

❖ Effet du Mobile d'agitation sur la taille des microparticules

Afin d'étudier l'effet du mobile d'agitation, nous avons pour cela effectué la microencapsulation de la théophylline en utilisant deux types de pales avec l'EC et le PVA comme émulsification tout en gardant la même vitesse d'agitation (600 rpm), le meilleur résultats obtenus avec le mobile d'agitation à 6 pales ($d_{32} = 192.56 \mu\text{m}$, $\delta = 1.13$) du tableau IV- 6, en effet quand on augmente le nombre de pales, l'énergie apportée au système augmente ainsi que la surface totale de gouttelettes et par conséquent leur nombre augmente avec des petits tailles.

❖ Effet de Mobile d'agitation sur la teneur en matière active

. A partir de la quantité de la théophylline encapsulé et le rendement de la microencapsulation, on peut déduire que la meilleure formulation a été préparée TPT1 avec 6 pales avec un taux de 15.23 %, Cependant, avec quatre pales le taux d'encapsulation a été diminué à 14.03%, ces résultats sont en conformité avec la littérature de « pour les microsphères plus petites, une plus grande zone efficace produit un plus grand nombre de molécules de médicament dans la surface des microsphères »[22, 23].

Conclusion :

Ce quatrième chapitre englobe les résultats expérimentaux de fabrication de deux variétés de microparticule, le premier chargé par l'AMO et le deuxième chargé par la THEO.

- Les systèmes matriciels de l'AMO dispersé dans une matrice de polymère (l'EC, PMMA, PLA et PBS) ont été fabriqués par la microencapsulation par évaporation de solvant ce procédé a permis d'obtenir d'une façon générale des systèmes monolithiques bien sphériques, individualisés, à l'état solide et qui sont chargées

d'un produit actif solide. Ces microparticules sont plus faciles à manipuler et permettent de limiter l'évaporation et la perte du produit actif.

- Les systèmes réservoirs (les microcapsules) sont fabriqués par la technique de la microencapsulation par polymérisation interfaciale, ces systèmes permettent une meilleure protection de l'agent actif.

Nous avons étudié l'influence d'un bon nombre de paramètres physique-chimique (paramètres liées à la phase aqueuse et paramètres liée à la phase organique) et paramètres mécaniques sur les caractéristiques des microparticules obtenus : la taille des systèmes polymériques, la teneur en matière active et la morphologie.

La variation des paramètres physico-chimiques en l'occurrence (la nature de polymère utilisé, le % en polymère dans la phase, la quantité initial du produit actif dans la phase organique, le solvant organique utilisé, la nature de surfactant, le pourcentage de tensioactif utilisé, la vitesse d'agitation pendant l'émulsion et l'effet de Mobile d'agitation sur la taille des microparticules a permis d'optimiser les meilleurs conditions pour une bonne microencapsulation comme suit :

Les microsphères de la théophylline :

D'après ce qui précède, on obtient un meilleur résultat en prenant comme polymère matrice le PLA avec le PVA comme tensioactif un rapport A % (principe actif/ polymère) = 31 % en utilisant le DCM comme solvant et un agitateur mécanique à 6 pales et une vitesse de 600 rpm / min [EE = 24.88%, $d_{32} = 89.04 \mu\text{m}$, $\delta = 1.21$]

Ces composés sont fabriqués avec succès et sont destinés pour une meilleure protection de l'agent actif accompagné d'une libération contrôlée qui va étudier dans le chapitre suivant.

Référence :

- [1] M. Iqbal, N. Zafar, H. fessi, A. Elaissari, *Inter. J. Pharmaceu*, 1. (2015)
- [2] Y. Y. Yong, H. H. Chia, T. S. Chung, *J. Control. Rel.*, 69(1), 251, (2000).
- [3] S. Salatin, M. Jelvehgari, S. Maleki-Dizaj, K. Adibkia, *Therapeu. Deliv.*, 6, 8- 16, (2015).
- [4] Tirkkonen S, Turraka L, Paronen S, *Journal of microencapsulation*, 11(6), 616-626, (1994).
- [5] Urbán-Morlán Z, Mendoza-Elvira S E, Hernández-Cerón R S, Alcalá-Alcalá S, Ramírez-Mendoza H, Ciprián-Carrasco A, Piñón-Segundo A, Quintanar-Guerrero D, *J Mex Chem. Soc*, 59, 173, (2015).
- [6] A. André-Abrant, J. L. Traverdet and J. Jay, *Eur. Polym. J.*, 37, 955-963, (2001).
- [7] Thèse el bahri zineb, *Elaboration des microparticules charges d'agent actifs ; relation entre les paramètres du procédé et les caractéristiques de ces microparticules*, université JEAN MONNET de Saint Etienne, (2007).
- [8] M. Mouffok, A. Mesli, I. Abdelmalek And Etienne Gontier, *J. Serb. Chem. Soc.*, 81, 1-19, (2016).
- [9] N.T. Hwisa, P. Katakam, , B.R. Chandu, S.K. Adiki, *Biological Medicinal Chemistry*, 22, 1-8, (2013).
- [10] Yang, C.Y., Tsay, S.Y., Tsiang, R.C. *Journal of Microencapsulation*, 17, 269-277, (2000).
- [11] R. C. Mehta, B. C. Thanoo, P. P. DeLuca. *J. Control. Rel.* 41, 249-257, (1996).
- [12] Das Parichay K., *Chem Eng Technonologie*, 19, 39-42, (1996).
- [13] Wang J. et Schwendeman S. P., *J. of pharma sci*, 88, 1090-1099, (1999).
- [14] Bodmeier R. et McGinity J. W., *Int. J. Pharm* , 43, 179-186, (1988).
- [15] El Bahri Z., Taverdet, J.-L., *Journal of Applied Polymer Science*, 103, 2742–2751, (2006).
- [16] I Boukhouya, H. Bakouri , I. Abdelmalek, M. I. Amrane and K. Guemra, *Chemistry International* , 4, 120-129, (2018).
- [17] Li, M., Rouaud, O., Poncelet, D., *International Journal of Pharmaceutics* 363, 26-39, (2008).
- [18] Chirani S., Lebig M. O., Bouameur S., Mouffok M., Chirani N., Chafi N., Guemra K., *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 51, 1-12, (2017).
- [19] Hinze, J.O. ; *A L Ch E. J.* 1955, 1, 289-295.

- [20] Kolmogoroff, A.N., Dokl Akad Nauk USSR, 66, 825, 1949 (a); Levich. *E.Int.J.Mod. Phys. B*, 10, 23-25 (b), **(1996)**,
- [21] Jeffery H., Davis S., o'Hagan D. T., *Pharm. Res.*, 10, 362, **(1993)**.
- [22] Zang Z, Sun A, Long L. *J of Med and Biol Eng.*, 3(4), 293-298, **(2013)**.
- [23] Yunpeng C., Yinghui C., Xiaoyun H., Zhenguo L., Weien Y., *Int J Nanomedicine*, 8, 1111-1120, **(2013)**.
- [24] Thèse el bahri zineb, Elaboration des microparticules charges d'agent actifs ; relation entre les paramètres du procédé et les caractéristiques de ces microparticules, université JEAN MONNET de Saint Etienne, **(2007)**.

Chapitre V :
ETUDE CINETIQUE

V-1. Introduction :

Notre étude dans cette partie concerne l'étude cinétique de façon « in-vitro » des transferts de matière des agents actifs encapsulés dans des polymères biodégradables et biocompatibles établies dans le dernier chapitre. L'étude a été suivie dans un milieu physiologique gastrique reconstitué de pH=1.2 porté à 37°C. Le choix de ce milieu est conforme aux normes décrites par la Pharmacopée Américaine **U.S.P** [1].

Les cinétiques de libération de l'Amoxicilline et de la théophylline ont été suivies à l'aide du même spectrophotomètre UV- Vis-2410 PC – SHIMADZU. Cet appareil étant préalablement calibré à la longueur d'onde λ_{\max} de chaque médicament.

De nombreux polymères synthétiques ont été employés dans différents domaines parmi lesquels, le domaine biomédical en tant que polymères vecteurs de principes actifs tels que l'insuline, Chlorhydrate de propranolol et l'Amoxicilline [2, 4]. L'objectif principal de la mise au point de polymères vecteurs répond à la nécessité d'accroître la période d'activité du principe actif ou du médicament grâce à sa libération contrôlée [5].

Avant de présenter les résultats des cinétiques de libération des agents actifs encapsulés il faut présenter quelque notion pharmacocinétiques.

V-2. Notions Pharmacodynamiques et Pharmacocinétiques

V-2-1. Libération contrôlée

Par définition, le rôle d'un système à libération contrôlée est de délivrer la bonne quantité d'un principe actif, au bon endroit et au bon moment.

Plusieurs phénomènes peuvent être utilisés pour contrôler de manière efficace les espèces libérées.

- **Pénétration** : pénétration de l'eau dans la matrice du fait des gradients de concentration
- **Dissolution** : dissolution des cristaux et des agrégats polymorphes du principe actif
- **Dissolution des excipients**

- **Diffusions des ions/molécules** de PA et / ou des excipients dissous du fait des gradients de concentration.
- **Gonflements** et/ ou dissolution du polymère

Le contrôle de la libération de principe actif à partir de comprimés matriciels polymériques nécessite trois types de processus de transport de masse (figure V- 1)

Le principal objectif de la microencapsulation de principes actifs est le contrôle de la libération de la molécule active à partir du système d'administration.

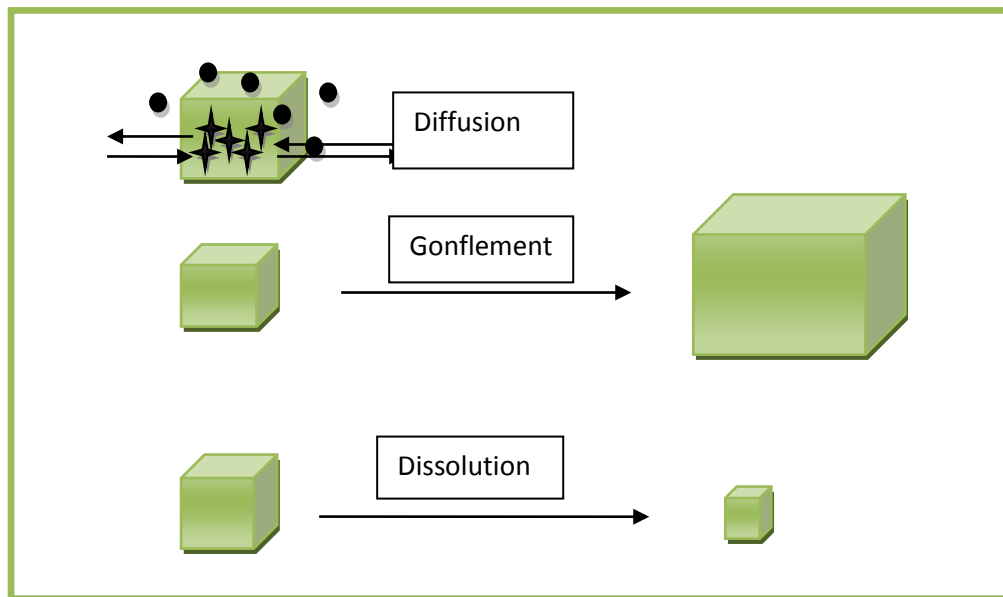


Figure V-1 : processus de transport de masse

V-2-2. 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 [6].

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 [7, 8].

Dans certains cas, la libération initiale ne suit jamais une cinétique d'ordre 1.

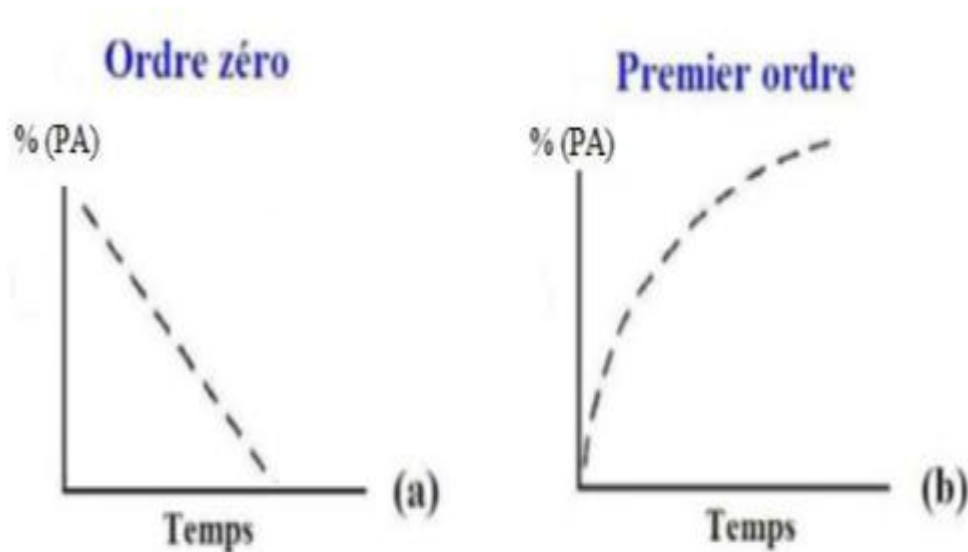


Figure V-2 : Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée.

Cette importante libération initiale est alors suivie d'une diffusion prolongée du principe actif. 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.

Comme illustré à la **Figure V-3**, il arrive qu'une importante quantité de principe actif soit libérée dès que la forme entre en contact avec le liquide de dissolution [7].

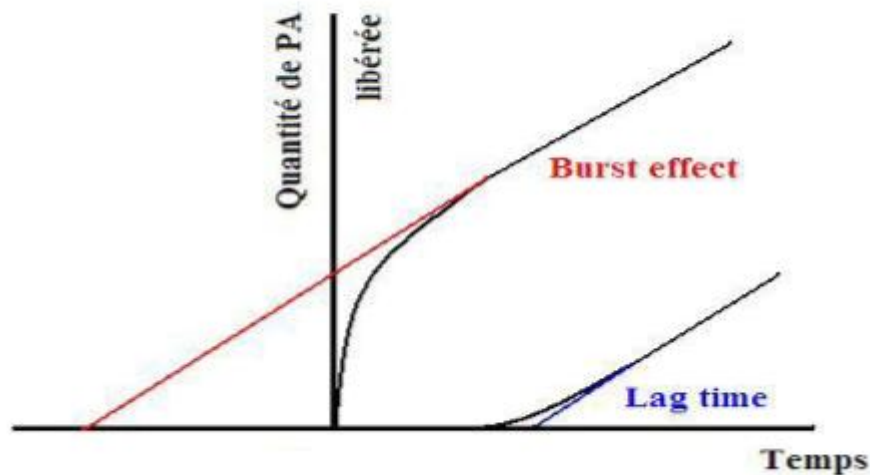


Figure V-3 : Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Log time », délai de libération.

Les causes provoquant un burst effect peuvent être attribuées à de nombreux phénomènes physico-chimiques :

- Conditions de fabrication : le principe actif peut se concentrer en surface lors de la fabrication ou du stockage de la forme matricielle, surtout lorsqu'il est incorporé en concentration importante. Dans le cas des formes enrobées, de mauvaises conditions de préparation peuvent conduire à une non homogénéité de l'enrobage,
- Manque de cohésion de la matrice : force de compression trop faible, teneur en agent liant insuffisante,
- Hétérogénéité de la matrice : un burst effect peut apparaître si des pores ou des fissures apparaissent à l'intérieur et/ou en surface de la matrice lors de la fabrication.

V-II-3- Classification des formes à libération :

Il existe dans la littérature [9-12], plusieurs types de formulation à libération modifiée ou contrôlée, qui peuvent être classés en :

a)- Formes à libération retardée ou différée :

Ce sont des formes entériques ou gastro-résistantes destinées à éviter la libération du principe actif dans l'estomac.

Du fait que la libération du principe actif prend place après un temps de latence par rapport aux formes conventionnelles, ces formes à libération retardées permettent un contrôle rigoureux de la libération du principe actif ainsi que le lieu de cette dernière.

b)- Formes à libération répétée :

La libération obtenue avec une seule prise par ces formes est pareille à celle des prises répétées d'une forme conventionnelle. Leur avantage est d'éviter l'accroissement des effets indésirables causés par des administrations suivies.

c)- Formes à libération prolongée ou progressive :

Comparées aux formes conventionnelles, elles assurent une concentration plasmatique efficace pendant une période beaucoup plus longue. Une lente diminution de la concentration plasmatique en principe actif est observée après passage par un maximum.

d)- Formes à libération soutenue ou constante :

Elles sont appelées aussi formes à libération d'ordre cinétique zéro. Elles offrent une vitesse de libération indépendante du temps, et une concentration plasmatique efficace constante pendant un temps plus long. Ce qui correspond au cas « idéal ».

La figure V-4 suivante représente les profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir de ces différentes formes à libération modifiée :

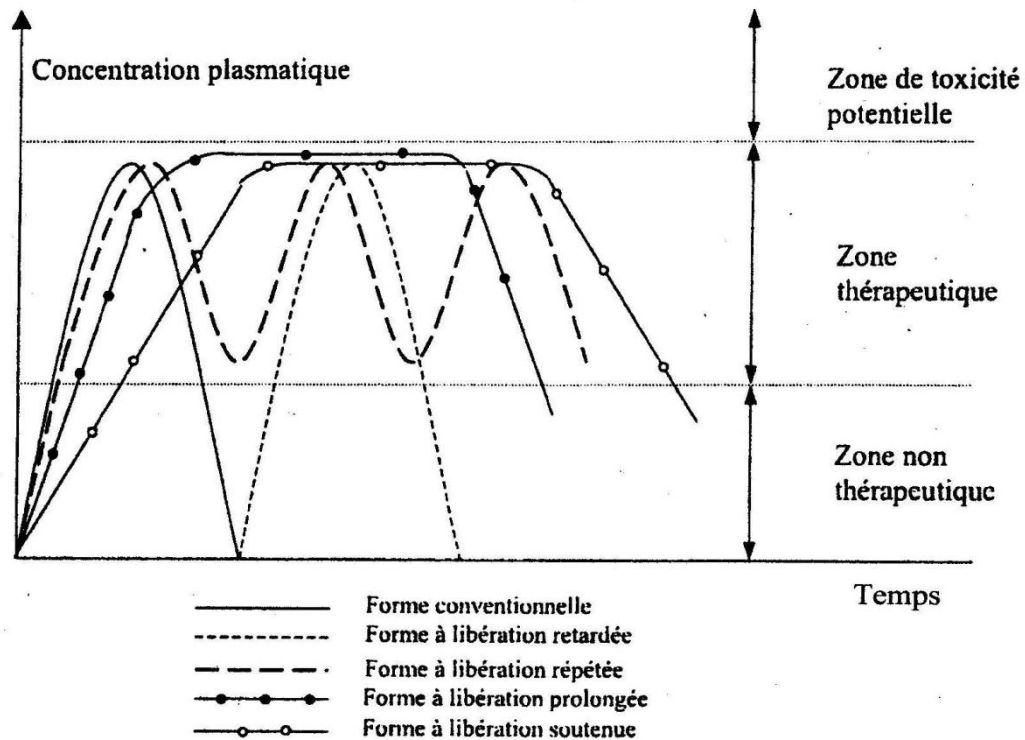


Figure V-4 : profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir de différentes formes à libération [42].

V-2-4. Les différents types de libération

Lorsqu'on considère les interactions matière active/milieu extérieur, les microparticules peuvent être classées en deux catégories: celles qui ne doivent pas libérer leur contenu telles que les microréacteurs contenant des enzymes ou des bactéries, et celles qui sont formulées de façon à libérer la matière active encapsulée. Dans ce dernier cas, il faut distinguer deux types de systèmes le comme montre la **figure V-5**.

- ✓ Les systèmes à libération déclenchée
- ✓ Les systèmes à libération prolongée

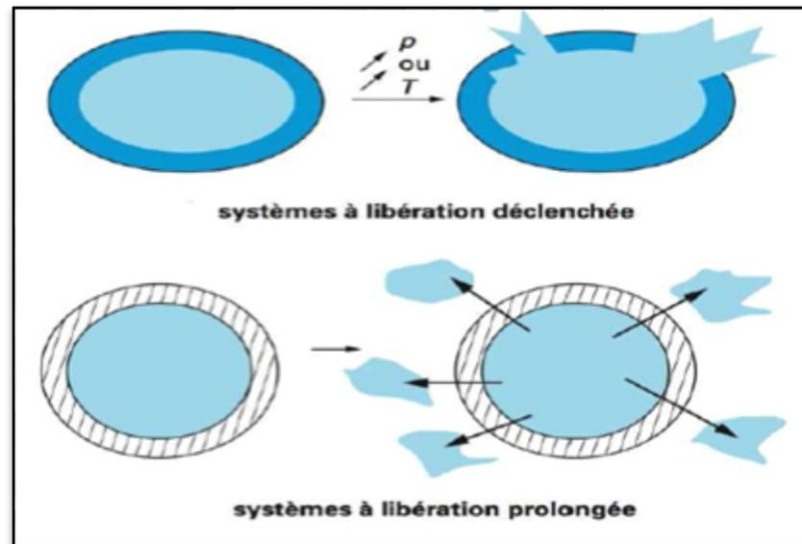


Figure V-5 : systèmes à libération déclenchée et prolongée [14]

➤ **les systèmes à libération déclenchée**

Qui sont généralement des microcapsules formées par une membrane ayant une faible perméabilité qui vont libérer brutalement leur contenu par fracturation sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique), d'un cisaillement ou par exemple par fusion due à une variation de la température [15].

➤ **les systèmes à libération prolongée**

Dans lesquels le principe actif peut être libéré par diffusion passive à travers la membrane polymérique ou par dégradation/dissolution progressive du matériau enrobant. La libération dépendra donc de la structure des systèmes étudiés (microcapsules ou microsphères) [16, 17].

V-2-5. Mécanismes de la libération contrôlée :

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 [6].

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

A) Systèmes à libération déclenchée : Les mécanismes de la libération connus dans ce cas sont :

❖ **Mécanismes de libération par éclatement** : sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique) [14]

❖ **Mécanismes de libération par fusion** : sous l'effet de la température [15]

B) Systèmes à libération prolongée : sont majoritairement des microsphères [18]

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 métabolismes. La dégradation peut s'effectuer selon une hydrolyse en masse, il est uniforme dans toute la matrice polymère ou bien se produit 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 à la possibilité de se libérer progressivement de la matrice selon le pH du milieu.

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.

Les systèmes de libération contrôlés par gonflement sont initialement secs et quand ils sont placés dans le corps, ils absorberont l'eau ou autres fluides du corps et gonfleront. Ces systèmes permettant la diffusion du PA à travers: le réseau gonflé dans l'environnement externe. La plus part des matières utilisées dans ces systèmes sont les hydrogels (absorbant de l'eau ou autres fluides sans être dissoudre).

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.

La **figure V-6** illustre les changements de base de la structure de ce système sensible. De nouveau, pour ce type de système, le dégagement de drogue s'accompli seulement quand le polymère gonfle [19].

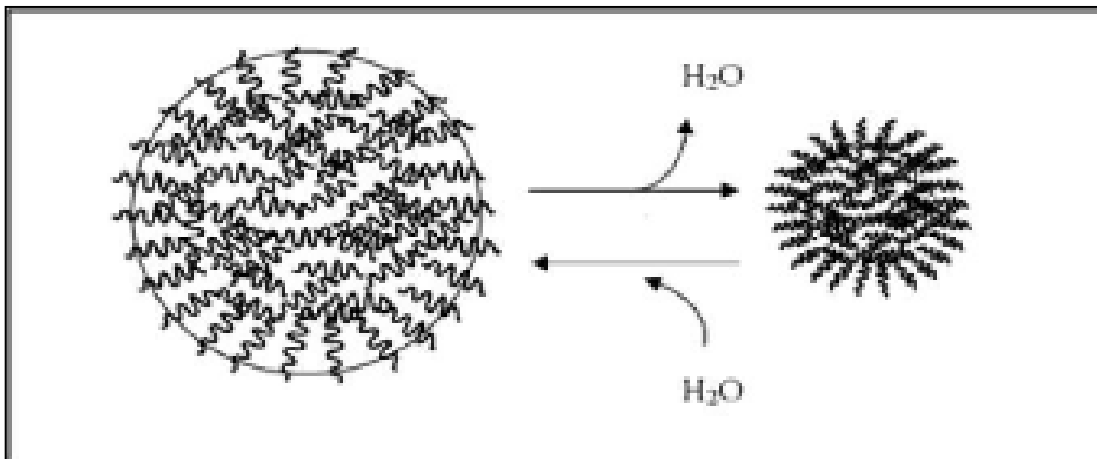


Figure V-6 : *Processus de gonflement d'un hydrogel [18]*

À partir d'une microsphère, le phénomène de diffusion de la molécule active à travers une matrice sera décrit par une cinétique obéissant à la loi d'Higuchi [14]

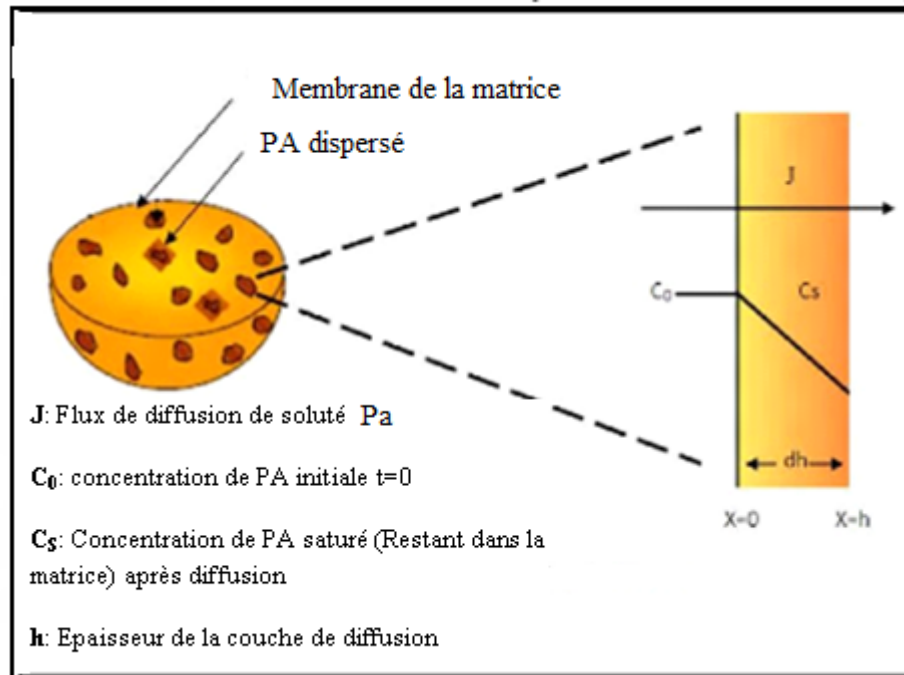


Figure V-7 : illustration schématique d'une paroi matricielle [14]

V-2-6. Traitement Mathématique de la diffusion selon Fick:

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 Crank [13] et permettent de calculer aisément les diffusivités selon les deux cas :

Selon Fick, la diffusion de la matière dans un milieu isotrope est basée sur l'hypothèse que le flux de matière est proportionnel au gradient de concentration.

La première loi de Fick est alors annoncée comme suit :

$$F = -D \cdot S \cdot \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{Eq.V-1}$$

La densité de flux J_s est donnée par l'équation suivante :

$$J_s = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{Eq.V-2}$$

La deuxième loi de Fick relie la vitesse de diffusion au gradient de concentration :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad \text{Eq.V-3}$$

Modèle de diffusion dans une sphère pleine de rayon R

Selon Fick, la diffusion de la matière dans un milieu isotrope est basée sur l'hypothèse que le flux de matière est proportionnel au gradient de concentration en fonction du temps.

Dans le cas particulier d'une diffusion radiale (sphère) et si D est la constante de diffusion et r est la distance au centre de la sphère ; l'équation V-3 pour la symétrie sphérique est alors énoncée comme suit :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(D r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad \text{Eq.V-4}$$
$$0 < r < R$$

a. Coefficient de diffusion "D" :

Pour la résolution des équations de Fick, Crank [13] a proposé des solutions analytiques en tenant compte de :

- La constante de diffusion.
- La concentration uniforme dans la sphère à t=0.
- Le transfert radial.
- La concentration d'équilibre est atteinte à la surface dès l'instant initial

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

En tenant compte des conditions initiales suivantes

$$\begin{array}{llll}
 t = 0 & 0 \leq r \leq R & C = C_0 & C_0 = C_{\text{initiale}} \\
 t > 0 & 0 \leq r \leq R & C = f(t, r) & \\
 & r = R & C = C_{\infty} & C_{\infty} = C \text{ à l'équilibre}
 \end{array}$$

Où

C_0 est la concentration finale à l'équilibre supposée atteinte à la surface des microparticules dès l'instant où ces dernières sont en contact avec le liquide diffusant. La diffusion dans les temps courts, si « $M_t / M_{\infty} < 10\%$ », est exprimée par :

R : est le rayon de la sphère

r : la distance au centre de la forme galénique (abscisse radiale de 0 à R)

La solution de l'équation (deuxième loi de fick) donnant le profil des concentrations est :

$$\frac{C - C_0}{C_{\infty} - C_0} = 1 + \frac{2R}{\pi r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \sin \frac{n\pi r}{R} \exp\left(-\frac{D n^2 \pi^2 t}{R^2}\right) \quad \text{Eq.V-5}$$

La concentration au centre est donnée par :

Quand $r \rightarrow 0$

$$\frac{C - C_0}{C_{\infty} - C_0} = 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \exp\left(-\frac{D n^2 \pi^2 t}{R^2}\right) \quad \text{Eq.V-6}$$

Les quantités totales des matières diffusées sont exprimées par l'équation suivante :

$$\frac{m_t}{m_{\infty}} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{D n^2 \pi^2 t}{R^2}\right) \quad \text{Eq.V-7}$$

Avec : m_t : la masse d'agent actif transférée au temps t

m_∞ : la masse d'agent actif transférée à l'équilibre.

b. Calcul de la diffusivité pour les temps courts

La diffusion dans les temps courts si $\frac{m_t}{m_\infty} < 10\%$ est exprimée par

Soit $Z = \frac{nR}{\sqrt{Dt}}$

Donc : fonction d'erreur erf Z

$$\text{erf } Z = \frac{2}{\pi^{1/2}} \int_0^Z \exp(-n^2) \, dn$$

$$\text{erf}(-Z) = -\text{erf } Z$$

$$\frac{2}{\pi^{1/2}} \int_Z^\infty \exp(-n^2) \, dn = \frac{2}{\pi^{1/2}} \int_Z^\infty \exp(-n^2) \, dn - \frac{2}{\pi^{1/2}} \int_0^Z \exp(-n^2) \, dn$$

$$= \frac{2}{\pi^{1/2}} \int_Z^\infty \exp(-n^2) \, dn - \frac{2}{\pi^{1/2}} \int_0^Z \exp(-n^2) \, dn = 1 - \text{erf } Z = \text{erfc } Z$$

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 6 \left(\frac{Dt}{R^2} \right)^{1/2} \cdot \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^\infty i \text{erfc} \frac{nR}{\sqrt{Dt}} \right\} - 3 \frac{Dt}{R^2} \quad \text{Eq.V-8}$$

L'équation est encore simplifiée au premier terme dans les temps les plus courts de la cinétique :

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 6 \sqrt{\frac{Dt}{\pi R^2}} = kt^{1/2} \quad \text{et} \quad K = 6 \sqrt{\frac{D}{\pi R^2}} \quad \text{Eq.V-9}$$

Cette équation simplifiée permet de déterminer le coefficient de diffusivité ($D_{t,c}$), il est alors calculé à partir de la tangente obtenue en traçant la droite $\frac{m_t}{m_\infty} = f(\sqrt{t})$

$$K^2 = \frac{36D}{\pi R^2} \implies D = \frac{\pi R^2 K^2}{36} \rightarrow D_{t,c} = \frac{\pi}{36} R^2 (\tan \alpha)^2 \quad \text{Eq. V-10}$$

K étant la pente de la droite.

c. Calcul de la diffusivité D pour les temps longs :

Pour les temps longs de la libération, le calcul de D revient de l'équation. Lorsque t est grand le premier terme de la série deviennent prépondérants, on aura alors : pour n=1

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\frac{D\pi^2 t}{R^2}\right) \quad \text{Eq.V-11}$$

Cette équation est simplifiée comme suit

$$\ln\left(1 - \frac{m_t}{m_\infty}\right) = \left(-\frac{D\pi^2 t}{R^2}\right) + \ln\frac{6}{\pi^2} \quad \text{Eq.V-1}$$

Le coefficient de diffusion est calculé à partir de la pente P obtenue du tracé de $\ln\left[1 - \left(\frac{m_t}{m_\infty}\right)\right] = f(t)$ à des valeurs de $\frac{m_t}{m_\infty} > 60\%$

$$D_{t,l} = -p \left(\frac{R}{\pi}\right)^2 \quad \text{Eq.V-12}$$

V-2-7. Paramètres influençant la libération d'un PA:

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

- Solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la paroi polymérique ;
- Taux d'encapsulation ;
- Interactions chimiques entre le PA et le polymère ;
- Caractéristiques morphologique du système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme) ;
- Caractéristiques du polymère tel que le poids moléculaire (des études récentes montrent que les polymères de faibles poids moléculaires présentent une porosité plus élevée que celle des plus grandes masses, et par conséquent une libération plus élevée [18])

V-2-8. Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules :

: La diffusion du PA selon les modes de la cinétique de libération obéit aux trajets de la figure V-8 :

À partir des microcapsules, on peut obtenir des cinétiques de libération d'ordre 0 ou d'ordre 1 (profils A et D), en fonction de la solubilité dans l'eau de la matière active.

Les cinétiques d'ordre 0 peuvent être modifiées dans leur phase initiale: Soit la vitesse de libération est exagérément marquée (effet de BURST) en raison de la présence d'un excès de matière active dans la membrane (profil B), soit un temps de latence qui précède la libération, temps nécessaire par exemple pour que le principe actif diffuse à travers la membrane, avant d'atteindre le milieu extérieur (profil C).

À partir des microsphères, la cinétique de libération prolongée obéissant à la loi d'HIGUCHI (profil E) [6]

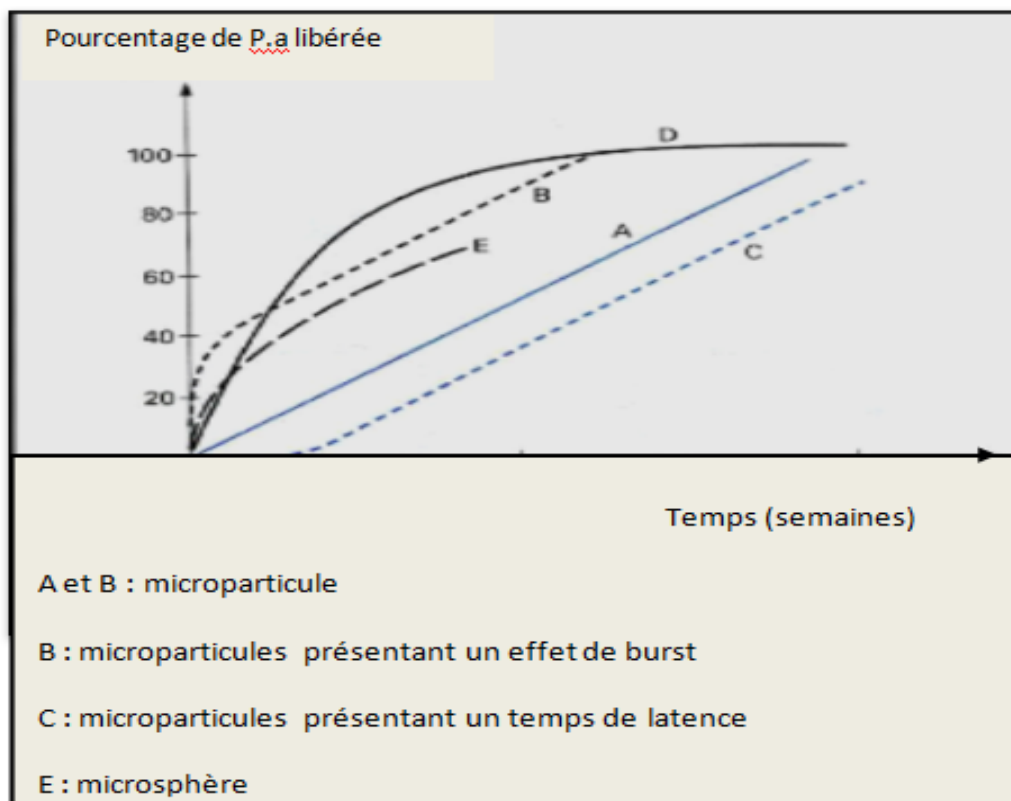


Figure V-8 : Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules [14]

Les microparticules à libération prolongée sont très largement utilisées dans les domaines agroalimentaires et pharmaceutiques [14]

V-2. Modélisation des cinétiques de relargage du principe actif selon les équations d'Higuchi, Korsmeyer-Peppas et Hixon-Crowel :

Les modèles mathématiques utilisés pour décrire la libération des principes actifs ne sont pas toujours précis et sont des approximations de la libération réelle, car les paramètres changent durant la libération ; par exemple, le gonflement de la matrice à cause d'un changement dans la porosité et la tortuosité, tout comme la distance de diffusion du PA change avec le gonflement et l'érosion de la matrice.

Les modèles mathématiques les plus utilisés par les pharmaciens pour décrire la libération des principes actifs des systèmes matriciels sont ceux de Higuchi et Peppas [20-24].

➤ *Modèle d'Higuchi :*

Higuchi a développé des modèles décrivant la libération des principes actifs solubles et peu solubles incorporés dans des matrices solides. L'équation **V-13** ci-dessous résume le modèle d'Higuchi et elle est connue comme le modèle simplifié d'Higuchi. Selon lui, la libération de médicament dépend de la racine carrée du temps en obéissant à la loi de Fick qui décrit la diffusion. Cette approche est utilisée pour plusieurs formes pharmaceutiques dont les matrices contenant des principes actifs solubles [25-29].

$$Q_t = k_H t^{1/2} \quad \text{Eq.V-13}$$

Ou : Q_t : quantité de médicament libéré au temps t .

k_H : constante de libération d'Higuchi.

C'est un modèle qui permet de calculer la constante de libération d'Higuchi et de comparer la vitesse de libération du principe actif à partir des formulations étudiées.

➤ *Modèle de Korsmeyer-Peppas:*

En 1983, Korsmeyer et al [30] donnent une relation simple qui décrit la libération du médicament à partir du système polymère. Ce modèle permet d'attribuer aux cinétiques de libération le type de diffusion sur la base de la valeur de l'exposant n selon l'équation suivante :

$$m_t/m_\infty = k_{K,P} t^n \quad \text{Eq.V-14}$$

M_t/M_∞ : fraction de médicament libérée au temps t .

$k_{K,P}$: constante de vitesse de libération.

n : exposant de libération.

Dans ce modèle, la valeur de n caractérise le mécanisme de libération du médicament. Les valeurs donnant le type de mécanisme sont citées (31) :

Tableau V-1 : les valeurs donnant le mécanisme de transport de l'agent actif d'après le n caractérisé.

n	Mécanisme de transport de l'agent actif
$n \leq 0,5$	mécanisme de diffusion Fickien (Cas I)
$0,5 < n < 1$	transport matière non Fickien (Erosion et diffusion)
$n = 1$	Cas II (Relaxation) de transport,
$n > 1$	Super-Cas II de transport

Modèle d'Hixon-Crowel

En 1931 Hixon et Crowel [26-29] donnent une relation simple qui montre que la surface régulière des particules est proportionnelle à la racine cubique de son volume. Ce modèle permet d'attribuer aux cinétiques de libération des systèmes où il y a un changement dans la surface et le diamètre des particules ou des comprimés, selon l'équation suivante :

$$W_t^{1/3} = k_{H-c}t + W_0^{1/3} \quad \text{Eq.V-15}$$

Ou: W_0 : fraction initiale de médicament dans la forme sphérique.

W_t : fraction de médicament libérée au temps t

k_{H-c} : constante de la vitesse de libération

V-4. Analyse des quantités transférées.

Les systèmes élaborés sont destinés à un relargage naturel au contact de milieu gastrique (pH physiologique), c'est-à-dire sans intervention de forces mécaniques. En effet, la libération à partir de ce type de systèmes est en général gouvernée par les phénomènes de diffusion. Quand ces formulations sont prises par le corps humain, leur contenu diffuse à l'extérieur de la matrice.

V-4-1. Calcul de la masse du principe actif libéré au cours du temps :

Le taux de principe actif 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

Ce même volume est dilué dans une fiole jaugée, avec une solution de pH « vierge » (pH du milieu réactionnel).

Pour chaque prélèvement dilué, la densité optique est lue sur le spectrophotomètre UV calibré à λ_{max} de l'agent actif.

NB/ : le volume de dilution (V_d) est choisi de telle façon à obtenir une densité optique située dans le domaine de gamme étalon.

Connaissant la valeur de ϵ , la concentration de la solution diluée (C_d) est déterminée par la loi de Beer-Lambert :

$$D.O. = \epsilon.C_d.l \quad \text{Eq.V-16}$$

D.O. : Densité Optique lue à chaque prélèvement.

C_d : Concentration du prélèvement dilué.

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

L : la largeur de la cuve en quartz (l= 1 cm).

$$C_d = D.O. / \varepsilon \quad \text{Eq.V-17}$$

$$C_p \cdot V_p = C_d \cdot V_d \quad \text{Eq.V-18}$$

$$C_p = C_d \cdot V_d / V_p \quad \text{Eq.V-19}$$

Où V_p : Volume prélevé

C_p : Concentration du volume prélevé.

$$C_R = V_f \cdot C_d \cdot V_d / V_p \quad \text{Eq.V-20}$$

Où C_R : Concentration réelle prélevée.

$$m_t = C_R \cdot M_{p.a} \quad \text{Eq.V-21}$$

$$m_t = C_d \cdot V_d \cdot M_{p.a} / V_p \quad \text{Eq.V-22}$$

Or $C_d = D.O. / \varepsilon$

Pour calculer la masse m_t du principe actif libéré dans le flacon, on applique la relation suivante :

$$m_t = D.O. \cdot V_d \cdot V_f \cdot M_{p.a} / \varepsilon \cdot V_p \quad \text{Eq.V-23}$$

Avec:

V_f : Volume du flacon

V_d : Volume de la fiole de dilution

$M_{p.a}$: Masse molaire du principe actif

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

Le pourcentage du principe actif libéré est le rapport de la masse libérée m_t à la masse initiale en principe actif (M_i) contenue dans la forme galénique :

$$\% \text{ p.a} = (m_t / m_i) \cdot 100 \quad \text{Eq.V-24}$$

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

V-4-2.Exemple de calcul :

Un exemple de calcul des microsphères (APP1) est donné par la suite :

APP1: microsphères chargées d'Amoxicilline préparées à base de PMMA en utilisant PVA comme surfactant.

$$m_t = D.O .V_d .V_p.M_M / \epsilon.V_f$$

D.O : Densité Optique lue à chaque prélèvement (variante au cours du temps);

ϵ : Coefficient d'extinction moléculaire = 6068.3 L.cm⁻¹.mole⁻¹;

V_d : Volume de dilution du prélèvement (10 ml) ;

V_f: Volume du flacon (réacteur) (variante au cours du temps de 100 à ...)

M_M : Masse Molaire du principe actif (365.4 g/mole).

$$\implies m_t = DO * 10 * 365.4 / (6068.3 * V_f)$$

$$m_t = DO / 0,6021 * V_f$$

Pour **t = 1mn** DO=0,0064 et V_f=100

$$\implies m_t = 0.0064 / (0,6021 * 100) = \mathbf{0.0001065 \text{ g}}$$

$$\mathbf{Pa\% = m_t / m_i * 100}$$

Pour **t = 1mn** **m_i** = 0,01463 **Pa %** = (0,0001065/ 0,01431)* 100 = **0.7447%**

$$\mathbf{C_t = m_t / M_M}$$

$$\mathbf{C_t = 0,0001065 / 365,4 = 2.914 * 10^{-7} \text{ mole}}$$

V-IV-3.Calcul de m_∞:

Les valeurs de m_∞ sont obtenus en traçant les graphes log (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 log (m_∞/m_i), connaissant m_i, la masse initiale, on peut facilement calculer m_∞.

Ce calcul a été repris pour l'ensemble des formulations étudiées.

On donnera à titre d'exemple la détermination de m_∞ pour la formulation APP1 à pH =1,2. (Les autres résultats sont en annexe).

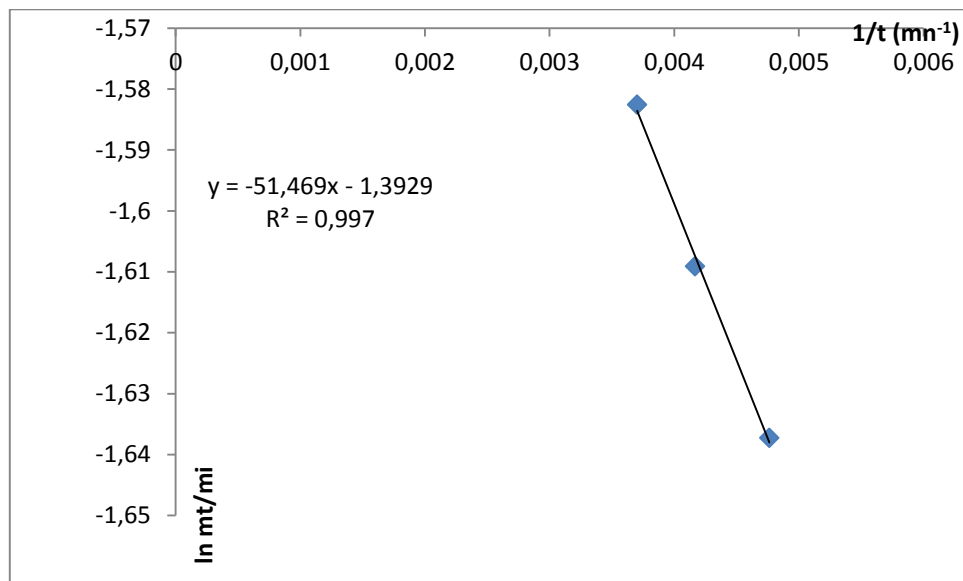


Figure V-9 : $\ln(m_t/m_i)$ en fonction de $1/t$ de la formulation APP1 (détermination de m_∞)

Par extrapolation si : $t \rightarrow \infty$, $1/t \rightarrow 0 \Rightarrow m_t \rightarrow m_\infty$

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

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

$$\Rightarrow m_\infty = m_i \exp(-x)$$

$$x = -0,6049 \Rightarrow m_\infty = \exp(-x) \cdot 0,1398$$

$$= \exp(-1,3929) \cdot 0,01431$$

$$m_\infty = 0,00355 \text{ g}$$

$$m_\infty = \mathbf{3,55 \text{ mg.}}$$

Les différentes valeurs de m_∞ de toutes les microsphères dispersées dans le pH=1,2 sont calculées avec la même façon et rassemblées dans les tableaux par la suite.

Les calculs pour le reste des temps pour le pourcentage libéré d'amoxicilline sont reportés dans la feuille d'Excel suivante :

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

Tableau V-2 : variation du % Pa libéré en fonction du temps

t(min)	1/t	racine t	D.O.	Vf	mt	%Pa	ordre0 Ct *10 ⁻⁶	C0/Ct
0		0	0	100	0	0	0	
1	1	1	0,0177	100	0,00010657	0,74473	2,91658	134,2757
3	0,33333	1,7320	0,0294	99	0,00017881	1,24951	4,89342	80,0311
6	0,16666	2,4494	0,0499	98	0,00030658	2,14241	8,39024	46,6763
10	0,1	3,1622	0,0727	97	0,00045126	3,15349	1,23499	31,7108
15	0,0666	3,8729	0,125	96	0,00078398	5,47857	2,14555	18,2529
20	0,05	4,4721	0,1615	95	0,00102357	7,15283	2,80123	13,9804
30	0,03333	5,4772	0,2092	94	0,00133999	9,36403	3,66719	10,6791
40	0,025	6,3245	0,2509	93	0,00162438	11,3513	4,44547	8,8095
50	0,02	7,0710	0,2745	92	0,00179648	12,5540	4,91648	7,9655
60	0,01666	7,7459	0,2821	91	0,00186651	13,0433	5,10813	7,6667
75	0,01333	8,6602	0,2878	90	0,00192538	13,4548	5,26924	7,4322
90	0,01111	9,4868	0,2865	89	0,00193822	13,5445	5,3043	7,3830
105	0,0095	10,2469	0,3213	88	0,00219835	15,3623	6,01628	6,5094
125	0,008	11,1803	0,3352	87	0,00231982	16,2111	6,3487	6,1685
145	0,0068	12,0415	0,3504	86	0,00245321	17,1433	6,71376	5,8331
160	0,0062	12,6491	0,3732	85	0,00264357	18,4736	7,23474	5,4131
180	0,0055	13,4164	0,3844	84	0,00275532	19,2545	7,54057	5,1935
210	0,0047	14,4913	0,3837	83	0,00278344	19,4510	7,61752	5,1411
240	0,0041	15,4919	0,3899	82	0,00286291	20,0063	7,83501	4,9984
270	0,0037	16,4316	0,3955	81	0,00293988	20,5442	8,04566	4,8675
300	0,0033	17,3205	0,4273	80	0,00321597	22,4735	8,80122	4,4496
390	0,0025	19,7484	0,4224	79	0,00321933	22,4970	8,81043	4,4450
3120	0,0003	55,8569	0,4171	78	0,00321969	22,4995	8,81142	4,4445
4560	0,0002	67,5277	0,4117	77	0,00321928	22,4967	8,81029	4,4450
4570	0,00021	67,6017	0,4078	76	0,00323074	22,5768	8,84166	4,4293
4580	0,000218	67,6756	0,4027	75	0,00323288	22,5917	8,8475	4,42639

Tableau V-3 : Exemple de calcul de cinétique de la formulation APP1.

ordre1	ordre2	m inf=3.55 mg						Hixon-Crowell
ln C0/Ct	1/Ct-1/C0	(1/Ct-1/C0)*10e5	mt/mi	log mt/mi	mt/m∞	1-(mt/m∞)	ln [1-(mt/m∞)]	mt1/3
3,8432	1166325,96	11,6632	0,02142	-1,6690	0	1	0	0,0306
3,4566	784189,83	7,8418	0,0315	-1,5012	0,0299	0,9700	-0,0304	0,0363
2,9043	440546,12	4,4054	0,0547	-1,2613	0,0503	0,9496	-0,0516	0,0435
2,6376	331451,25	3,3145	0,0715	-1,1455	0,0862	0,9137	-0,0902	0,0494
2,3682	247153,44	2,4715	0,0936	-1,0285	0,1269	0,8730	-0,1357	0,0594
2,1758	199413,44	1,9941	0,1135	-0,9449	0,2205	0,7794	-0,2492	0,0650
2,0751	177862,80	1,7786	0,1255	-0,9012	0,28800	0,7119	-0,3396	0,0711

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

2,0368	170231,83	1,7023	0,1304	-0,8846	0,37704	0,6229	-0,4732	0,0758
2,0058	164245,92	1,6424	0,1345	-0,8711	0,45706	0,5429	-0,6107	0,0784
1,9991	162988,82	1,6298	0,1354	-0,8682	0,5054	0,4945	-0,7041	0,0794
1,8732	140681,03	1,4068	0,1536	-0,8135	0,525	0,4748	-0,7448	0,0802
1,8194	131977,95	1,3197	0,1621	-0,7901	0,5417	0,4582	-0,7803	0,0804
1,7635	123413,26	1,2341	0,1714	-0,7659	0,5453	0,4546	-0,7882	0,0838
1,6888	112687,41	1,1268	0,1847	-0,7334	0,6185	0,3814	-0,9638	0,0853
1,6474	107081,37	1,0708	0,1925	-0,7154	0,6527	0,3472	-1,0576	0,0869
1,6372	105741,67	1,0574	0,1945	-0,711	0,690	0,3097	-1,1720	0,0891
1,6091	102097,68	1,0209	0,2000	-0,6988	0,743	0,2561	-1,3619	0,0904
1,5825	98756,05	0,9875	0,2054	-0,6873	0,77528	0,2247	-1,4929	0,0907
1,4928	88085,98	0,8808	0,2247	-0,648	0,7831	0,2168	-1,5287	0,0915
1,4917	87967,29	0,8796	0,224	-0,6478	0,8055	0,1944	-1,6376	0,0923
1,4916	87954,55	0,8795	0,2249	-0,6478	0,8272	0,1727	-1,7557	0,0952
1,4918	87969,04	0,8796	0,2249	-0,6478	0,9048	0,0951	-2,3528	0,0952
1,4882	87566,36	0,8756	0,2257	-0,6463	0,9058	0,0941	-2,3628	0,0952
1,4875	87491,71	0,8749	0,2259	-0,6460	0,9059	0,09405	-2,3638	0,0952

Les deux tableaux présentent le calcul en fonction du temps de la variation de la masse, la concentration et le pourcentage libéré des microsphères APP1 (APP1 : microsphères chargées par l'amoxicilline dans le PMMA comme matrice polymérique en utilisant le PVA).

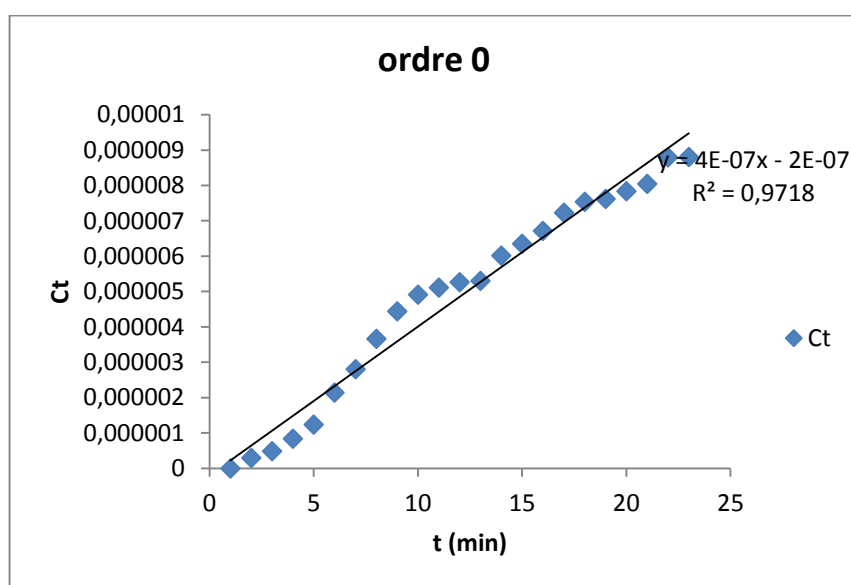


Figure V-10 : Concentration d'AMO libéré en fonction du temps par la formulation APP1

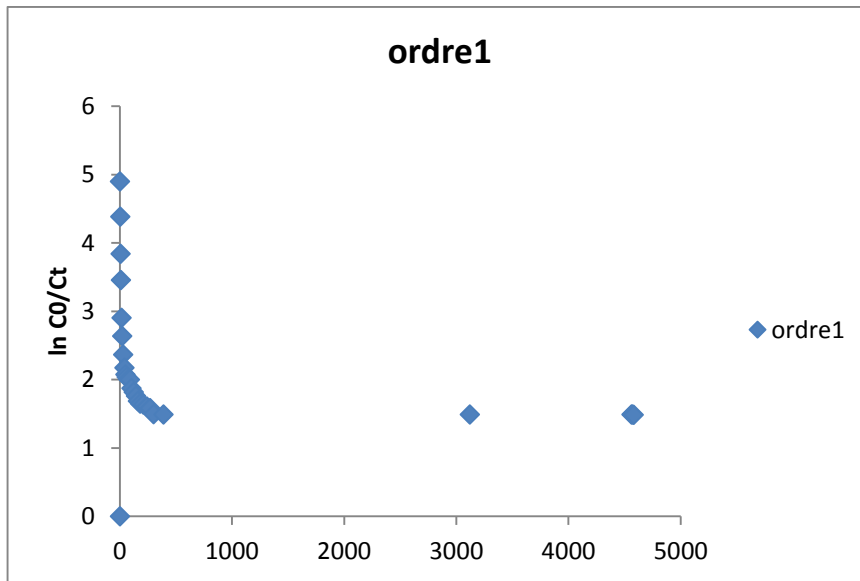


Figure V-11 : $\ln (C_0/C_t)$ en fonction du temps de la formulation APP1

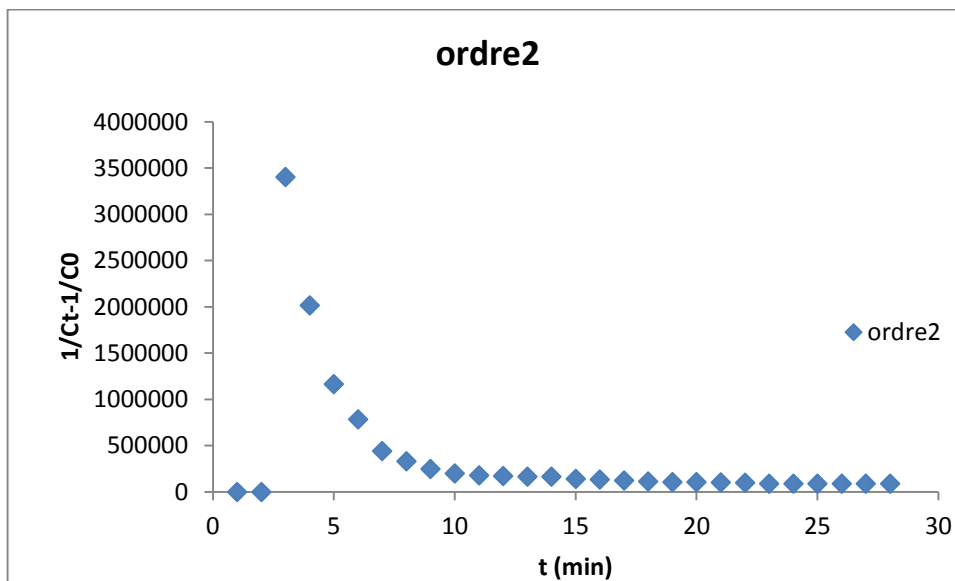


Figure V-12 : $1/C_t - 1/C_0$ en fonction du temps de la formulation APP1

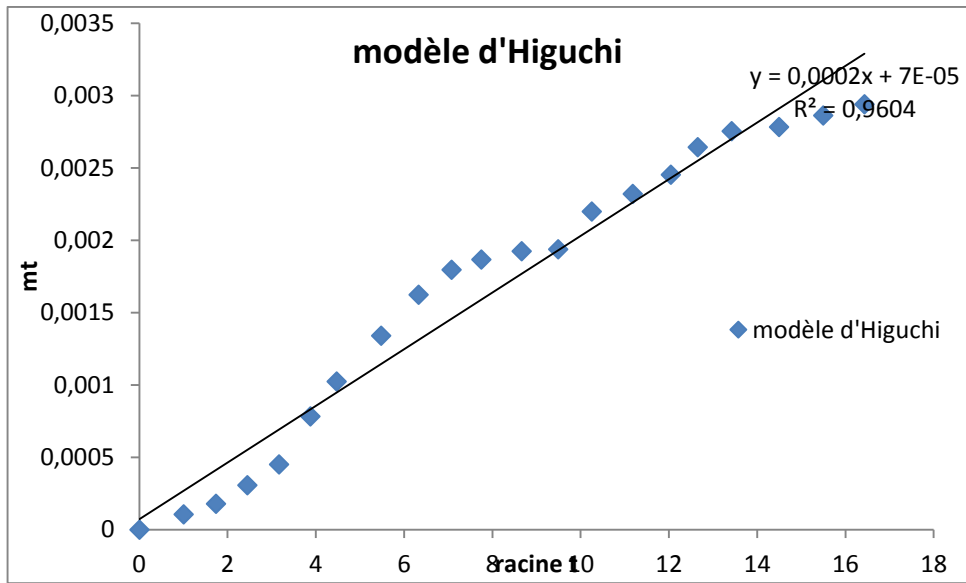


Figure V-13 : m_t libéré de la formulation APP1 en fonction de la racine carrée du temps au pH=1,2.

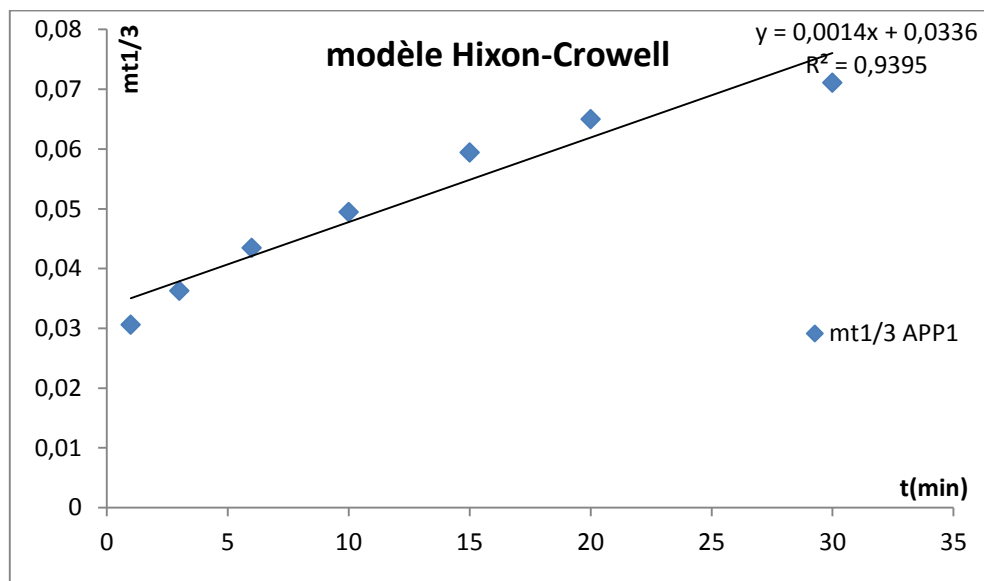


Figure V-14 : $m_t^{1/3}$ en fonction du temps de la formulation APP1

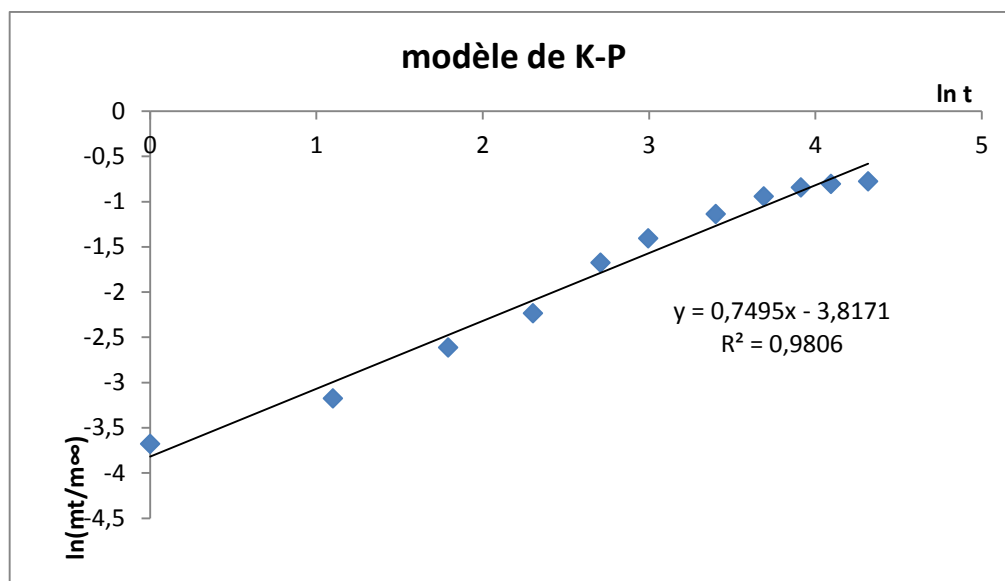


Figure V-15 : $\ln (mt/m_{\infty})$ en fonction de $\ln t$ pour la formulation APP1.

V-4-a. Etude de libération d'AMO à partir de différentes formulations

L'étude de la cinétique de la libération des deux principes actifs réalisée dans un milieu physiologique pH = 1,2 à 37 °C selon le protocole détaillé dans le deuxième chapitre. D'autre paramètre peuvent influe la cinétique de libération telle que la nature du polymère matrice et des paramètres physico-chimiques du procédé, (le % tensioactif, la concentration du Polymère, la nature de tensioactif et la vitesse d'agitation) sur le relargage de cet agent actif.

Les figures suivantes (figures V-16- 46) illustrent les profils de libération de la molécule active à partir de différentes formulations synthétisées, elles représentent quelques tracés du pourcentage de principes libéré en fonction du temps. Les autres profils sont donnés par la suite.

❖ L'influence de la nature de la matrice sur la vitesse de la libération :

Rappelons que la solubilité d'AMO est de 3430 mg/l à 37 °C, la quantité maximale de médicament encapsulé ne dépasse pas 32,5 mg dans 100 mg de microsphères (tableau IV-3) ; et puisque les libérations sont établies dans 100 ml de pH 1,2, dans ce cas et a l'extérieur des microparticules, les conditions de saturation de la solution sont évitées ($m_{\infty} \ll$ solubilité).

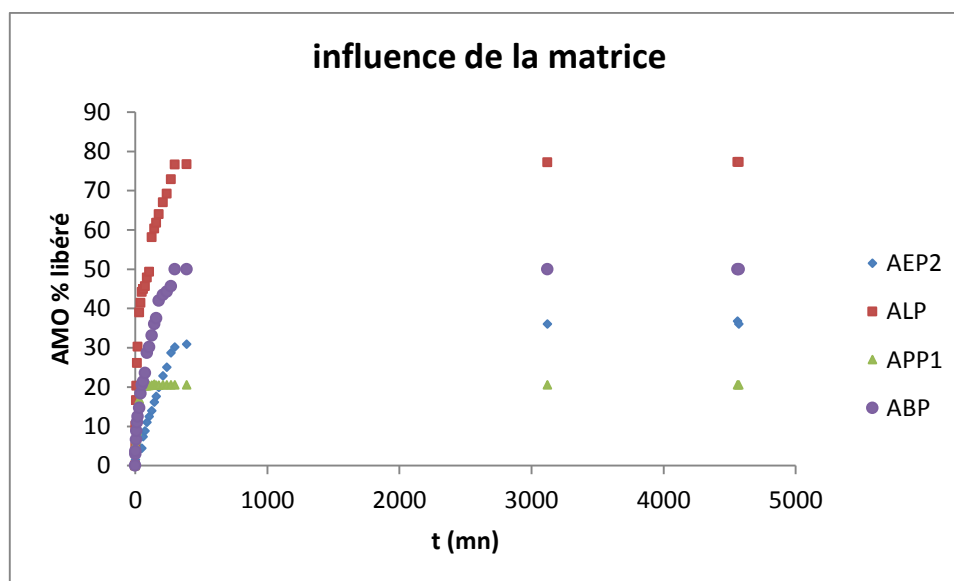
Profil de libération

Figure V-16 : profils de libération d'AMO à partir des microsphères AEP2 (EC), ALP (PLA), ABP(PBS), APP1(PMMA).

A première vue, la figure V-16 montre que les microsphères composées de PMMA (APP1) libèrent très lentement la matière active, cette quantité d'agent actif libérée ne dépasse pas les 20 % de la quantité encapsulée (figure V-16).

D'après les résultats de l'encapsulation (tableau IV-3) les microsphères de PMMA contiennent plus d'agent actif, mais son relargage est le plus faible et le plus lent. Ces résultats peuvent être interprétés par la structure polymérique des formulations ; en se référant aux photos prises par le MEB (figure IV-1), les microsphères du PMMA possèdent une surface lisse et dépourvue de pores, contrairement à l'EC qui possèdent une surface lisse et poreuse mais lorsqu'on a utilisé le PBS synthétique comme matrice polymérique, on a obtenu des particules non sphériques avec une surface rugueuse et poreuse, les microsphères de PLA possèdent une surface rugueuse et très riche par les pores assez grandes et par conséquent un relargage rapide et une vitesse de libération plus important ; la mobilité de l'agent actif est naturellement plus facile dans les systèmes poreux.

Les résultats obtenus sont sûrement reliés de la matrice à absorber le milieu pH. En effet, le dérivé de la cellulose (EC) représente de matrice plus hydrophile que le PMMA, ainsi que les deux polyesters synthétisés (PLA, PBS).

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

L'absorption d'une grande quantité de solution du milieu permet une solubilisation plus facile de l'agent actif et par conséquent un relargage plus rapide. En comparant maintenant les deux polyesters aliphatiques, le PLA représente le profil de libération le plus rapide de la matière active ou on remarque un pourcentage maximal de libération égale à 77 % par rapport au PBS ou les microsphères libèrent à travers la matrice polymérique 50 % on peut expliquer ça par la différence de structure la plus compliqué de PBS par rapport à celle du PLA ou on a une structure simple qui favorise d'avantage l'absorption de milieu et par conséquent la libération de l'agent actif.

De ce fait, on peut supposer que le processus de libération de la matière active à partir de ces systèmes polymériques se déroule en 4 étapes : [33]

1. Pénétration du milieu pH dans les microsphères
2. Dissolution de l'agent actif
3. Diffusion de l'agent actif dans la matrice polymérique
4. Transfert du principe actif vers la solution

Modélisation de la libération :

D'après les équations (V-9, 13) le pourcentage de principe actif libéré est proportionnel à la racine carré du temps. La constante « k » qui est fonction du coefficient de diffusion, est considérée comme une constante de libération d'Higuchi [34- 37] et elle est utilisée pour décrire la vitesse de libération de l'agent actif.

De ce fait, nous avons tracé le taux d'AMO libéré en fonction de la racine carrée du temps selon les trois modèles cités auparavant. Les figures V-17, 18 et 19 représentent quelques exemples d'illustrations, le complément est donné dans l'annexe.

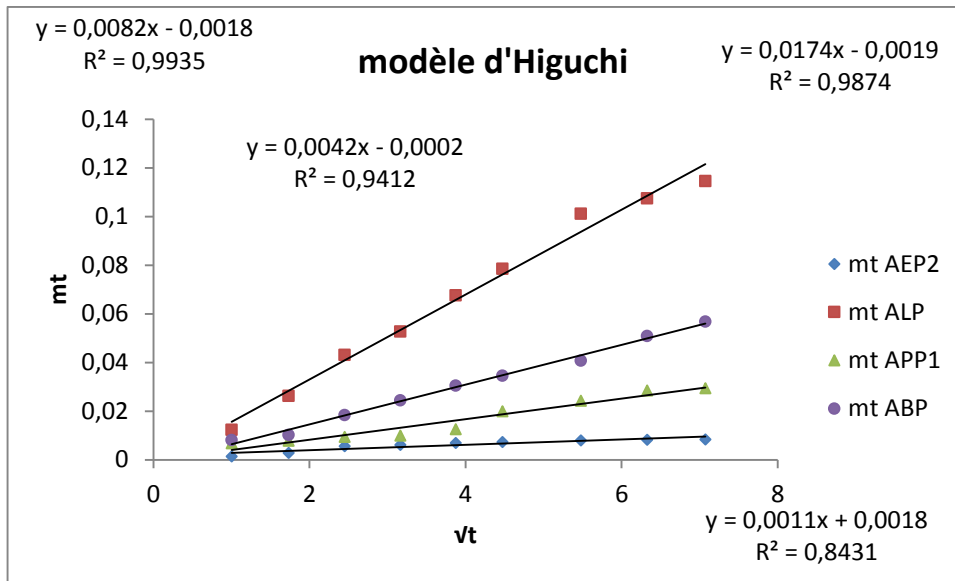


Figure V-17 : AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations AEP2, ALP, ABP, APP1.

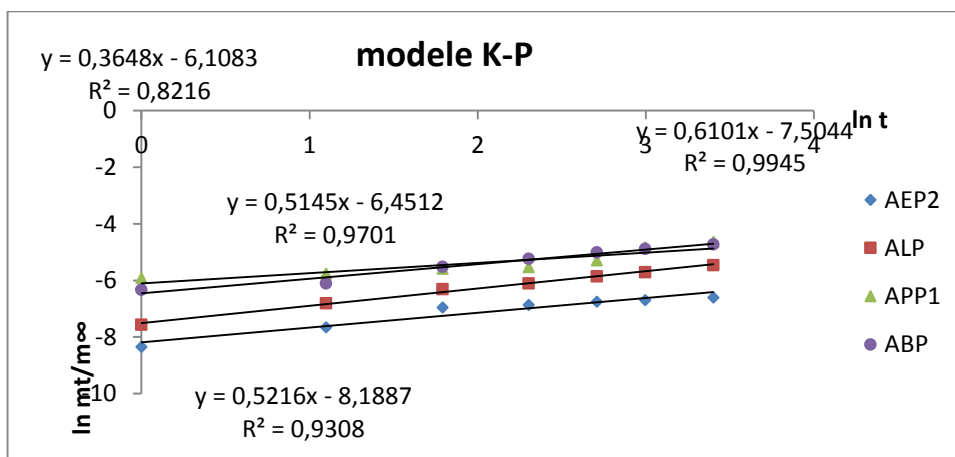


Figure V-18 : $\ln \frac{mt}{m_{\infty}}$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations AEP2, ALP, ABP, APP1

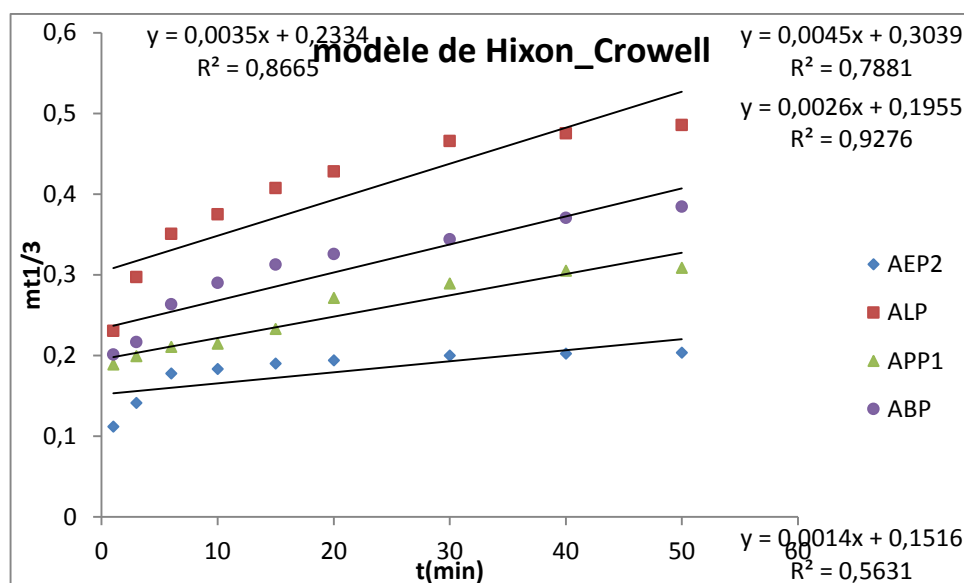


Figure V-19 : $m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations AEP2, ALP, ABP, APP1

Les modèles cinétique de Higuchi [25- 27], de Korsmeyer-Peppas [25, 30] et de Hixon-Crowell [25] ont été appliqués plus les modèles classique de l'ordre 0 et 1 et qui sont classés dans l'annexe sur le profil de libération in-vitro de L'AMO et de la THEO. L'objectif de cette étude est de déterminer le mécanisme qui gère le transfert du principe actif (AMO et THEO) du centre des microparticules jusqu'à leur dissolution dans le milieu gastrique à pH 1.2. Les constants k et les coefficients de corrélation de chaque modèle ont été déterminés pour les quatre formulations.

Tableau V-4 : Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés

code	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$\sqrt[3]{m_t} = f(t)$		$m_t = f(\sqrt{t})$		$\text{Ln}(m_t/m_\infty) = f(\text{Ln } t)$		
	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
AEP2	0,0025	0,6475	0,0015	0,8907	0,5216	$2,77 \cdot 10^{-4}$	0,9308
ALP	0,0072	0,8516	0,0195	0,9975	0,6101	$5,5 \cdot 10^{-4}$	0,9915
APP1	0,0036	0,962	2,0852	0,9805	0,7495	3,8	0,9816
ABP	0,0049	0,8606	0,0078	0,9879	0,514	$1,57 \cdot 10^{-3}$	0,9701

D'après les résultats des modèles cinétiques empiriques testés, on distingue que :

➤ Pour les microsphères de l'EC (AEP2), le modèle donnant le coefficient de régression le plus élevé est le modèle de Korsmeyer Peppas ($R^2=0,9308$). Ce modèle montre que la libération se fait par diffusion, et puisque « n » est pas loi de 0,5 ($n=0,52$), on peut dire que le mécanisme de diffusion est du type Fickien, avec constante de libération $k_{K-P}=2,77 \cdot 10^{-4}$.

➤ Pour les microsphères du PLA (ALP), le modèle donnant le coefficient de corrélation le plus élevé est le modèle d'Higuchi avec $R^2=0,9975$. Cela montre que la libération se fait par diffusion et comme n est supérieur à 0,5 cela indique une libération par un mécanisme non fickien, avec une constante de libération $k_H=0,9975$.

➤ Pour les microsphères du PMMA (APP1), le modèle qui représente plus le mécanisme de libération est le modèle de Korsmeyer-Peppas ($R^2=0,9816$), ce modèle montre que la libération se fait par diffusion, et n étant supérieur à 0,5 ($n = 0,74$), on peut dire que le mécanisme de diffusion est du type non-Fickien, et le coefficient R^2 de l'équation de Higuchi est ($R^2 = 0,9805$) cela montre que la libération se fait bien par diffusion, avec une constante de libération $k_H=2.852$ qui correspond au valeur de constante la plus élevée.

➤ Quant aux microsphères du PBS (ABP), il semble aussi que le modèle le plus représentatif du mécanisme de libération d'AMO dans ce cas est le modèle d'Higuchi ($R^2=0.9879$). Ce qui montre que le transfert de la matière se fait par diffusion, là aussi n est supérieur à 0.5 indiquant une libération par un mécanisme non fickien avec une constante de libération $k_H=0.9879$.

Nous constatons que l'expression %mt en fonction de la racine carré du temps $mt = f(t^{1/2})$ est parfois linéaire au-delà des premières 30 minutes ($\sqrt{30}= 5.48$) ou la masse libérée ne dépasse pas 0.1g. Les résultats de libération obtenus et qui sont représentés par les équations $mt=f(t^{1/2})$, leur domaine de validité, les temps de demi libération (temps correspondant à la libération de 50% du principe actif : $t_{50\%}$) ainsi que les taux de principe actif libéré maximum, sont données dans le **tableau V-5**

Tableau V-5 : résultats des cinétiques d'AMO à partir des quatre matrices utilisées

Matrice	code	Equation d'Higuchi	% Pa valide*	t ^{1/2}	% AMO
EC	AEP2	y = 0.0015 t ^{1/2} +0.0008	31.42	/	36.06
PLA	ALP	y = 0.00195 t ^{1/2} +0.0072	32.6	110	77.28
PMMA	APP1	y = 2.0852 t ^{1/2} +2.4363	18.79	/	20.53
PBS	ABP	y = 0.0078 t ^{1/2} +0.0008	40.02	300	49.9

* : valeur de % de Pa libéré jusqu'à la quelle l'équation % Pa lib.=f(t^{1/2}) est linéaire

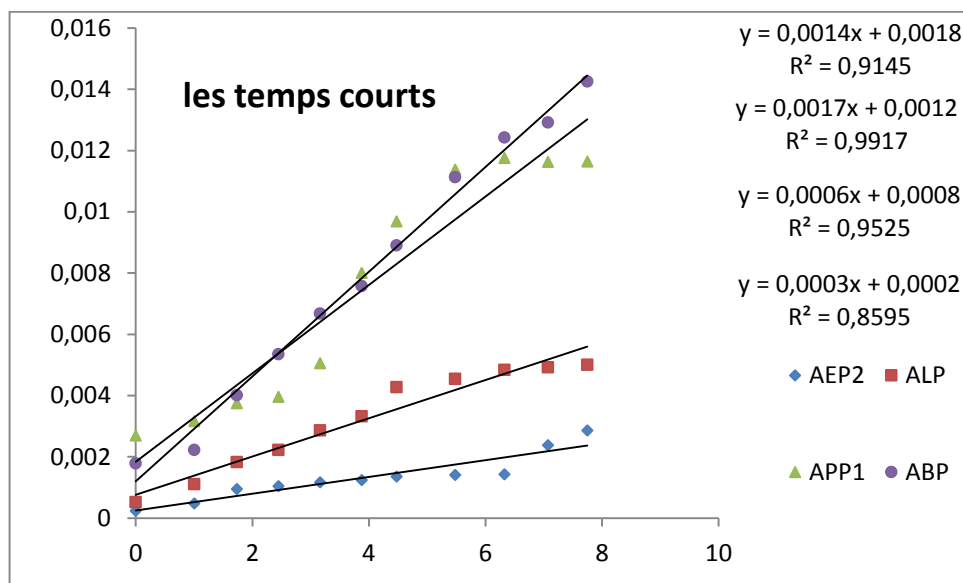


Figure V-20 : (mt/m[∞]) en fonction de √t d'AMO libéré par les microsphères d'APP1 pour les temps courts à pH = 1.2 et à 37°C.

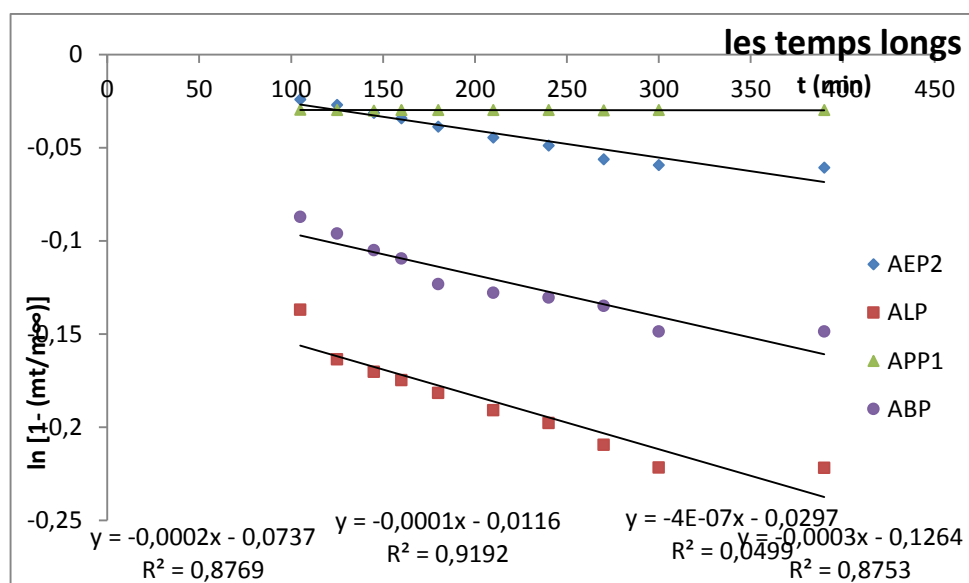


Figure V-21 : $\ln [1-(mt/m_{\infty})]$ en fonction de t d'AMO libéré par les microsphères d'APP1 pour les temps longs à $\text{pH} = 1.2$ et à 37°C .

Tableau V-6 : Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APP1, ALP, ABP, AEP2.

Micro-sphères	$M_t/m_{\infty}=f(t^{1/2})$ (temps courts)	R^2	D_{10} (μm)	$D_{t,c}$ (cm^{-1} sec^{-1})	$\ln [1-(mt/m_{\infty})]$ (temps longs)	R^2	$D_{t,c}$ (cm^{-1} sec^{-1})
APP1	$0,0014x + 0,0018$	0,9145	99,95	$3,02 \cdot 10^{-12}$	$-4 e^{-7}x + 0,0297$	0,499	$4,46 \cdot 10^{-12}$
ABP	$0,0017 x + 0,0012$	0,9917	64,12	$7,04 \cdot 10^{-10}$	$-0,0002x - 0,0737$	0,8769	$1,2 \cdot 10^{-10}$
ALP	$0,006 x + 0,0008$	0,9525	77,29	$8,33 \cdot 10^{-9}$	$-0,0003x - 0,2164$	0,8753	$1,8 \cdot 10^{-9}$
AEP2	$0,0003 x + 0,0002$	0,8595	140,5	$1,4 \cdot 10^{-10}$	$-0,0001 x - 0,0116$	0,9192	$6 \cdot 10^{-11}$

On note que pour les formulations microsphères dans le $\text{pH} = 1,2$, les coefficients de diffusion au temps courts $D_{t,c}$ sont de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-12} et entre 10^{-9} , 10^{-12} au temps longs $D_{t,l}$ (même ordre de grandeurs).

L'influence de la nature de polymère sur la diffusivité (**tableau V-6**) est observée pour le premier principe actif (AMO). Le coefficient de diffusion de la formulation de PLA (ALP) correspondant au coefficient le plus élevé $D_{t,l} = 1,8 \cdot 10^{-9}$, $D_{t,c} = 8,33 \cdot 10^{-9}$, dans les deux temps

courts et longs et pour le deuxième polyester aliphatique PBS (ABP) les $D_{t,1}$ $D_{t,c}$ sont successivement $1,2 \cdot 10^{-10}$ et $7,04 \cdot 10^{-10}$, le coefficient le plus faible c'est le coefficient de la formulations APP1 qui est de l'ordre de 10^{-12} dans les temps courts et longs, et en fin pour les microsphères de AEP2 on note que $D_{t,c} = 1,4 \cdot 10^{-10}$ et $D_{t,l} = 6 \cdot 10^{-11}$.

❖ L'influence de la vitesse d'agitation sur la vitesse de la libération :

D'après le tableau IV-3 du chapitre précédent, concernant la caractérisation des microparticules, la taille des microsphères diminue sensiblement lorsqu'on augmente la vitesse d'agitation. Cela est vérifié avec d'autres formulations contenant l'amoxicilline comme principe actif il s'agit de : (APT1, APT2 et APT3) préparées par PMMA comme polymère matrice et T80 comme surfactant. Obtenues à partir de trois vitesses d'émulsion 400, 600 et 800 rpm, la figure V-22 montre que le meilleur résultat correspond à la vitesse de 800 rpm (APT3). Ces résultats sont en accord avec plusieurs travaux empiriques [38,39].

Profil de libération

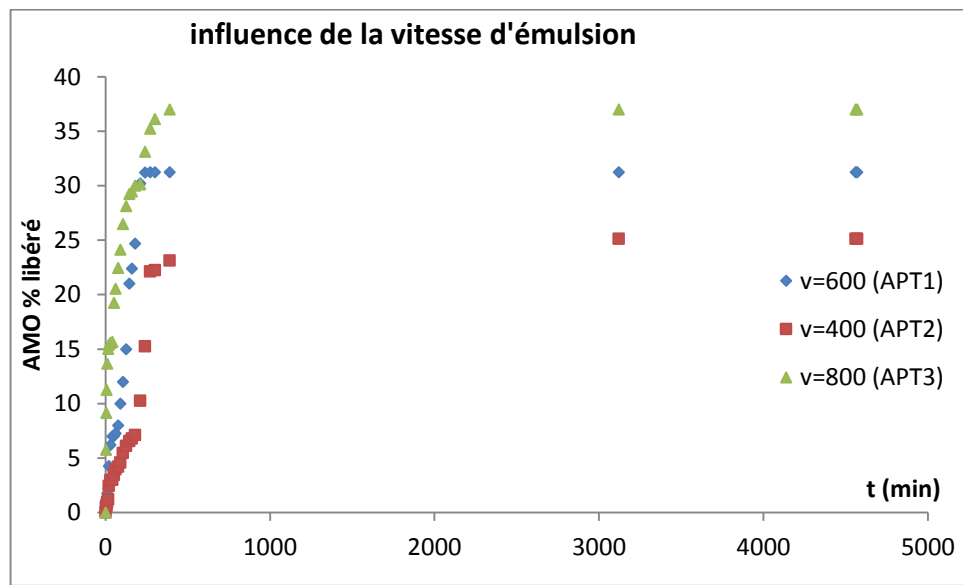


Figure V-22 : profils de libération d'AMO à partir des microsphères APT1 APT2, APT3

Modélisation de la libération :

Nous avons appliqués les trois modèles mathématiques à la cinétique de libération de l'AMO pour les trois autres formulations APT1, APT2 et APT3, les résultats sont rassemblées dans les figures suivants : (fig. V.21-23).

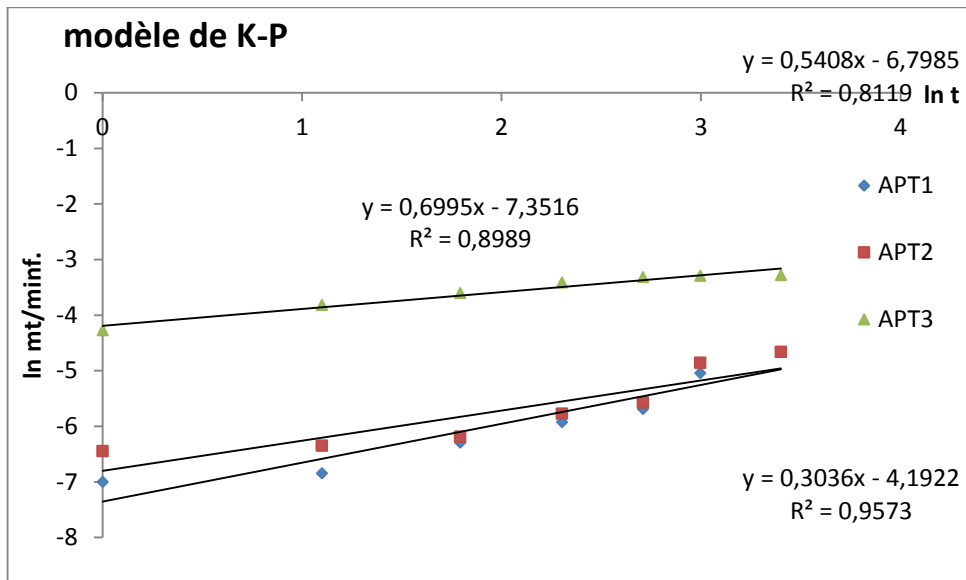


Figure V-23 : $\ln mt/m_{\infty}$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations APT1, PT2, APT3

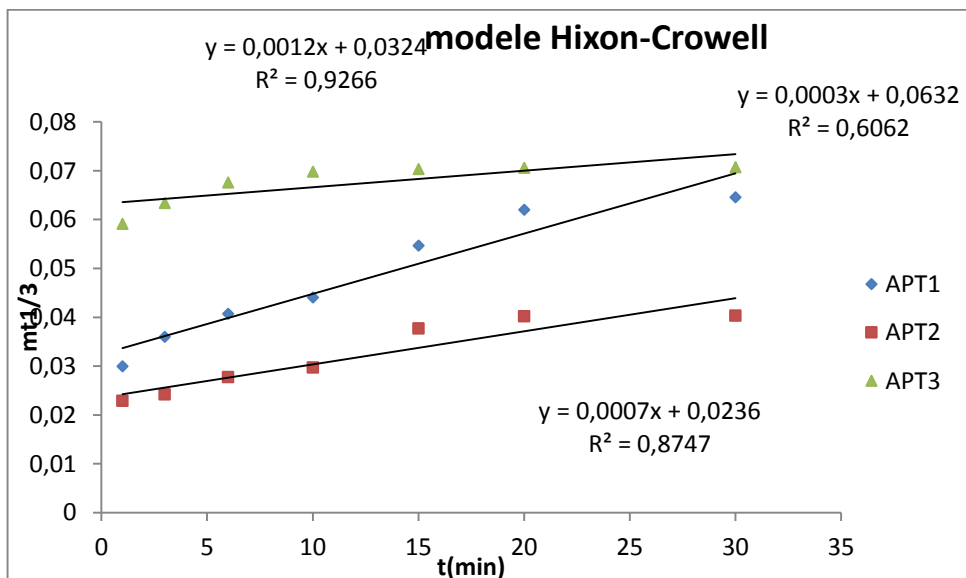


Figure V-24 : $mt^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations APT1, APT2, APT3.

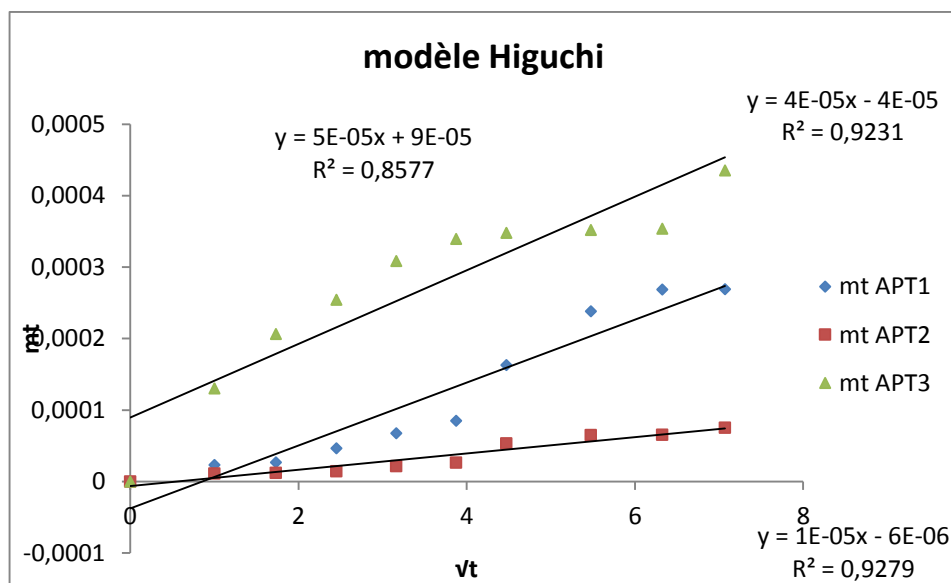


Figure V-25 : AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations APT1, APT2, APT3

Tableau V-7 : Résultats des modèles cinétiques empiriques testés

code	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$\sqrt[3]{m_t} = f(t)$		$m_t = f(\sqrt{t})$		$\ln(m_t/m_\infty) = f(\ln t)$		
	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
AEP1	$7,00 \cdot 10^{-03}$	0,9537	0,00001	0,9273	0,5408	0,0006	0,90
APT2	$1 \cdot 10^{-03}$	0,98	0,00004	0,92	0,6995	0,011	0,81
AEP3	$6 \cdot 10^{-04}$	0,66	0,00005	0,857	0,3036	0,015	0,96

Le tableau V-7 montre que les trois cinétiques ont un coefficient de corrélation supérieur à 0.81 dans trois modèles empiriques testés

➤ Pour les microsphères du APT1 ($V=400$ rpm), le modèle donnant le coefficient de corrélation le plus élevé est le modèle de Hixon-Crowell avec $R^2=0,9537$. Cela montre que la libération se fait par dissolution et puisque n est supérieur à 0,5, la libération se fait par un mécanisme non fickien, avec constante de libération $k_{H-C} = 7 \cdot 10^{-3}$.

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

➤ Pour la formulation APT2 (V= 600 rpm) le modèle qui représente plus le mécanisme de libération est le modèle de Hixon-Crowel ($R^2=0,98$), ce modèle montre aussi que la libération se fait par dissolution.

➤ Pour les microsphères APT3 (V = 800 rpm), le modèle le plus représentatif du mécanisme de libération d'AMO dans ce cas est le modèle de Korsmeyer-Peppas ($R^2=0.96$). qui montre que le transfert de la matière se fait par diffusion et comme n est inférieur à 0,5 (n = 0,3036) cela indique une libération par un mécanisme fickien avec une constante de libération $K_{K-P}=0,015$.

Tableau V-8 : résultats des cinétiques d'AMO à partir des trois vitesses d'émulsion

vitesse	code	Equation d'Higuchi	% Pa valide*	$t^{1/2}$	% AMO
600	APT1	$y = 0,0004 t^{1/2} + 0,0004$	29,3	/	31,25
400	APT2	$y = 0,0001 t^{1/2} + 0,00006$	22,5	/	25,12
800	APT3	$y = 0,005 t^{1/2} + 0,0009$	27,6	/	37,0

* : valeur de % de Pa libéré jusqu'à la quelle l'équation % Pa lib.=f($t^{1/2}$) est linéaire

Le tableau suivant résume les résultats de la cinétique de libération de l'AMO pour les formulations APT1, APT2 et APT3 et pour les temps courts et les temps longs, les figures correspond sont classées dans l'annexe.

Tableau V-9: Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APT1, APT2, APT

lot	$M_t/m_\infty = f(t^{1/2})$ (Les temps courts)	R^2	D_{10} (μm)	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$)	$\text{Ln}[1-(m_t/m_\infty)]$ (Les temps longs)	R^2	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$)
APT1	$0,0002x - 0,0013$	0,974	230,58	$2,77 \cdot 10^{-10}$	$-0,0002x + 0,0009$	0,91	$1,08 \cdot 10^{-10}$
APT2	$0,0008 x - 0,0008$	0,9384	133,67	$2,93 \cdot 10^{-10}$	$-0,0002x - 0,0035$	0,91	$2,62 \cdot 10^{-10}$
APT3	$0,0015 x + 0,0159$	0,9174	118,9	$1,04 \cdot 10^{-9}$	$-0,0003x - 0,0021$	0,98	$4,3 \cdot 10^{-9}$

Les résultats relatifs aux coefficients de diffusion (tableau V-9) montrent qu'en augmentant la vitesse d'agitation de 600 rpm à 800 rpm, le coefficient de diffusion dans ces systèmes polymériques devient plus important de $2,93 \cdot 10^{-10}$ à $4,3 \cdot 10^{-9}$, mais lorsqu'on a diminué la vitesse d'agitation de 600 rpm à 400 rpm on remarque que les coefficients de diffusion sont pratiquement les mêmes pour les deux formulations (de l'ordre de 10^{-10}). On peut dire que dans cette gamme (400, 600 rpm), l'effet de la vitesse d'agitation n'a pas beaucoup d'influence sur la diffusion.

❖ L'influence de la concentration de polymère sur la vitesse de la libération :

Profil de libération

La variation du %Pol./solvant a un effet sur la libération du principe actif, l'augmentation de ce facteur de 2,81% à 5,62% à 11,12% engendre une libération plus lente par ce que l'augmentation de la concentration du polymère augmente la taille des microparticules, et d'après la littérature les petites microsphères ont une libération plus rapide de principe actif encapsulé [40, 41].

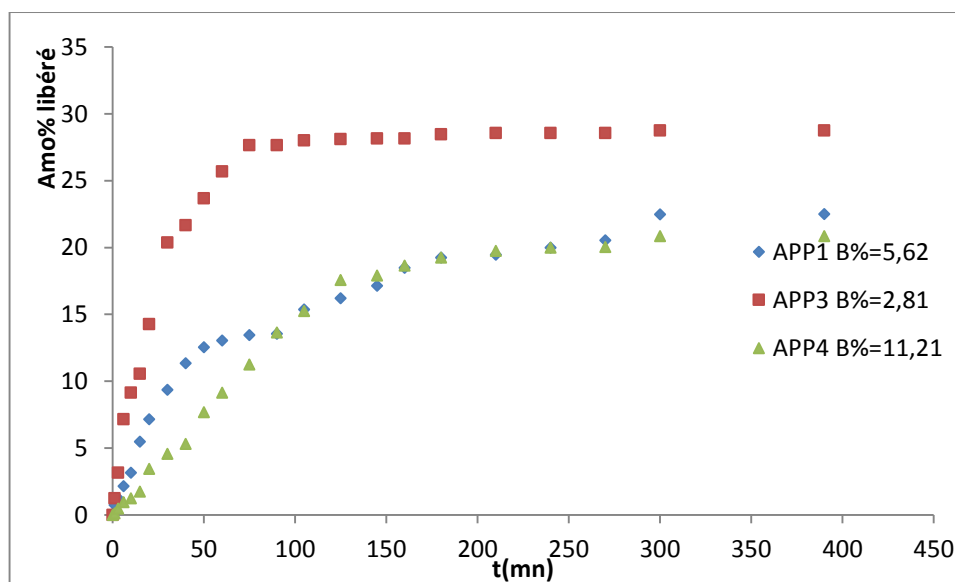


Figure V-26 : profils de libération d'AMO à partir des microsphères APP1 APP4, APP3

Modélisation de la libération :

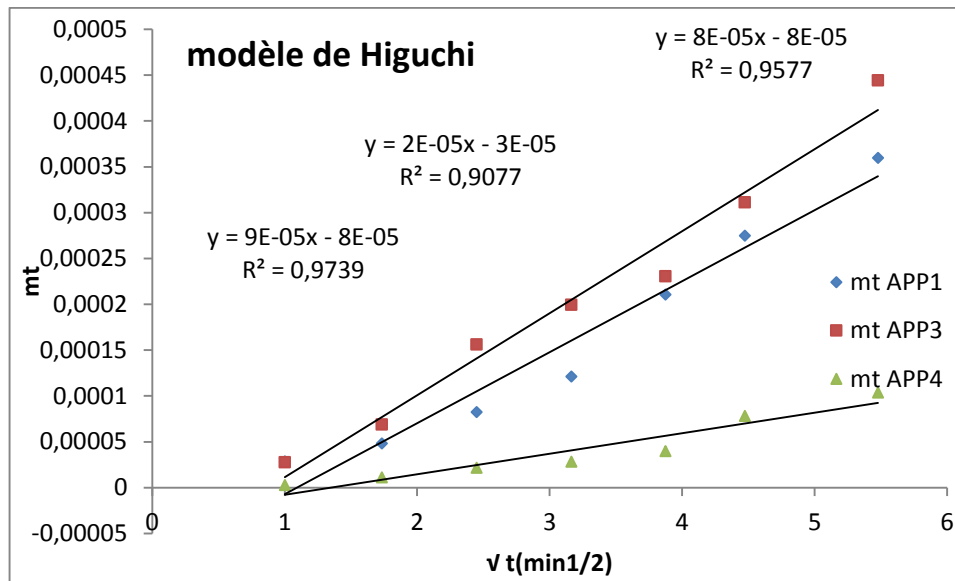


Figure V-27 : AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations APP1, APP3, APP4

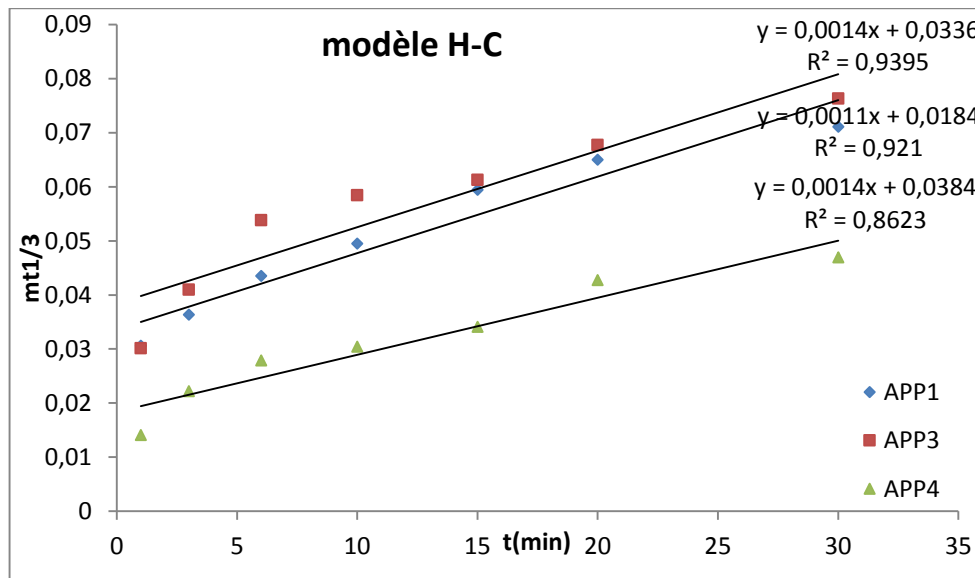


Figure V-28 : $m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations APP1, APP3, APP4.

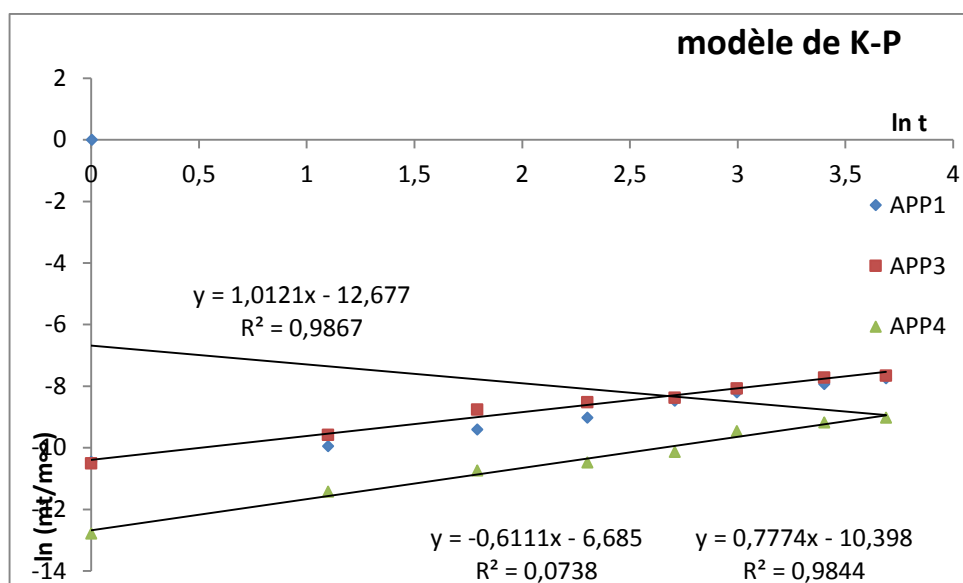


Figure V-29 : $\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations APP1, APP3, APP4.

Tableau V-10 : Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés

code	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$\sqrt[3]{m_t} = f(t)$		$m_t = f(\sqrt{t})$		$\ln (m_t/m_\infty) = f(\ln t)$		
	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
APP1	0,0014	0,9395	8,00E-05	0,9518	0,7791	0,010	0,9747
APP3	0,0014	0,8623	2,00E-05	0,919	0,8023	0,012	0,9855
APP4	0,0011	0,921	9,00E-05	0,9795	1,028	0,0055	0,9845

La constante de la libération de l'équation de Higuchi diminue de 0,9795 à 0,9518 à 0,919. ces résultats peuvent manifestement s'expliquer par le fait qu'en augmentant la concentration de polymère dans ce cas la libération devient plus lente puisque le parcours du principe actif dans ces microsphères pour arriver à la surface est plus long et surtout le temps de libération et la vitesse de libération.

D'après les résultats des modèles cinétiques empiriques testés, on distingue que :

Pour tous les microsphères, le modèle qui représente plus le mécanisme de libération est le modèle de Korsmeyer-Peppas ($R^2_{APP1}=0,9747$, $R^2_{APP3}=0,9855$, $R^2_{APP4}=0,9845$), ce modèle montre que la libération se fait par diffusion, et puisque « n » de APP1, APP3 est supérieur à

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

0,5, on peut dire que le mécanisme de diffusion est du type non-Fickien et pour la dernière formulation (APP4) n est supérieur à 1 le mécanisme de type « Super Cos II de transport ».

Tableau V-11 : résultats des cinétiques d'AMO à partir des trois concentrations de polymère (paramètre B) utilisées.

B (%Pol/slv)	code	Equation d'Higuchi	% Pa valide*	t ^{1/2}	% AMO
5,62	APP1	y = 0,00008 t ^{1/2} + 0,00008	12,5	/	22,58
2,81	APP3	y = 0,00002 t ^{1/2} + 0,00003	13,7	/	20,7
1,21	APP4	y = 0,00009 t ^{1/2} + 0,00008	15	/	28,7

* : valeur de % de Pa libéré jusqu'à la quelle l'équation % Pa lib. = f (t^{1/2}) est linéaire

Tableau V-12: Valeurs de diffusivités aux courts D_{t,c} et aux temps longs D_{t,l} pour les microsphères APP1, APP3, APP4.

lot	M _t /m _∞ = f(t ^{1/2}) (Les temps courts)	R ²	D ₁₀ (μm)	D _{t,c} (cm ² sec ⁻¹)	Ln [1-(m _t /m _∞)] (Les temps longs)	R ²	D _{t,c} (cm ² sec ⁻¹)
APP1	0,0202x - 0,0013	0,95	99,95	3,48 .10 ⁻¹⁰	-0,0008x + 0,0793	0,81	8,1 .10 ⁻⁹
APP3	0,0117x - 0,0019	0,95	70,21	5,88 .10 ⁻⁸	-0,0002x - 0,057	0,49	2,62 .10 ⁻⁸
APP4	0,0014 x - 0,029	0,94	49,97	4,27 .10 ⁻¹²	-0,0006x - 0,034	0,82	4,3 .10 ⁻¹¹

Un meilleur coefficient de diffusion est obtenu avec la formulation APP3 et qui correspond à la concentration la plus faible en polymère (D_{t, c} = 4,27 .10⁻⁸ pour les temps courts et D_{t,l} = 2,62 .10⁻⁸ pour les temps longs).

❖ L'influence du solvant organique sur la vitesse de la libération :

Nous avons étudiés la cinétique de libération de l'AMO à partir les deux formulations APT1, APT4 obtenus lors de l'utilisation du DCM et du chloroforme respectivement et ce pour étudier l'influence du solvant sur les paramètres cinétiques.

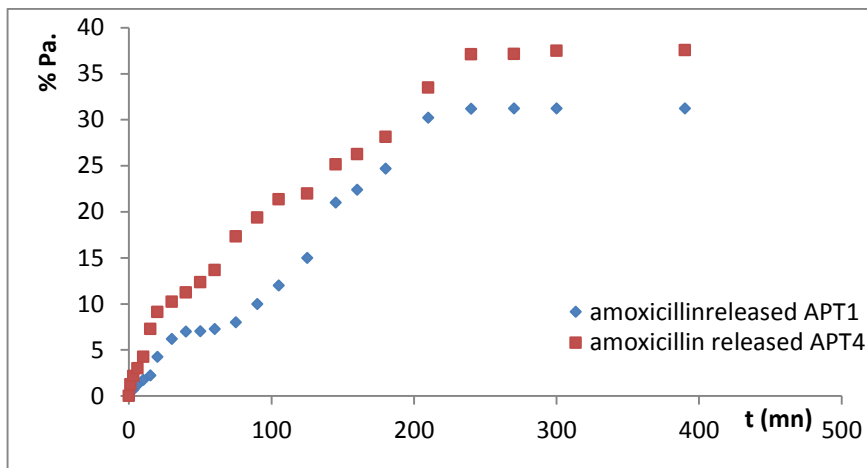
Profil de libération

Figure V-28 : profils de libération d'AMO à partir des microsphères APT1 APT4.

Les résultats montrent (tableau V-28) que dans le milieu gastrique, l'agent actif se libère plus rapidement à partir des microsphères de chloroforme (APT4). Malgré que la taille de celles-ci soit plus grande que la taille des microsphères de DCM (APT1). Ce résultat peut être relié à la structure interne des microparticules fabriquées avec le chloroforme et qui peuvent contenir des cavités et des pores ouverts permettant une libération plus rapide.

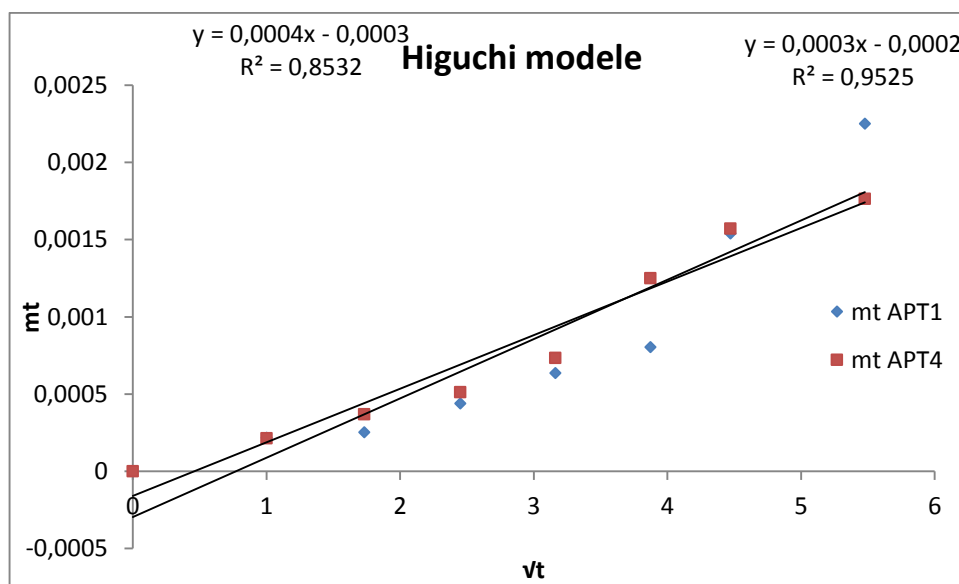
Modélisation de la libération :

Figure V-29 : AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations APT1 et APT4

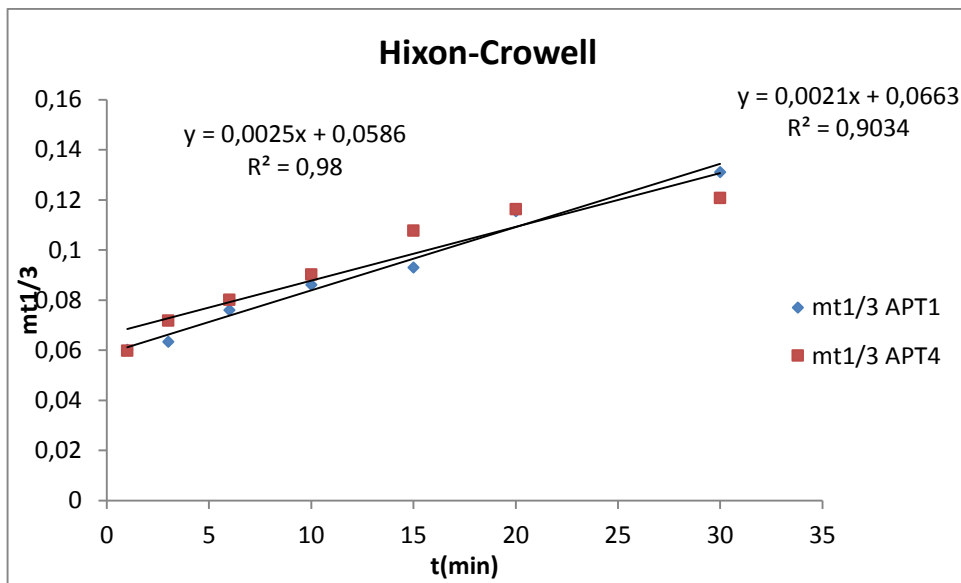


Figure V-30 : $mt^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations APT1 et APT4.

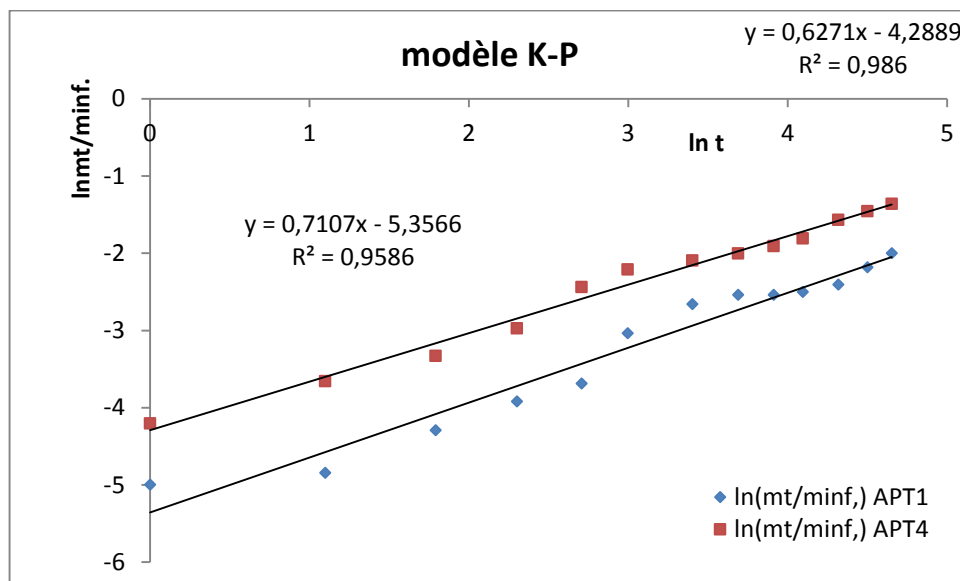


Figure V-31 : $\ln mt/m_{\infty}$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations APT1 et APT4.

Tableau V-13: Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés

code	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$\sqrt[3]{m_t}=f(t)$		$m_t=f(\sqrt{t})$		$\ln(m_t/m_\infty)=f(\ln t)$		
	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
APT1	0,0025	0,98	0,0004	0,85	0,71	0,0047	0,96
APT4	0,0021	0,9034	0,0003	0,95	0,62	0,0137	0,99

D'après les résultats des modèles cinétiques empiriques testés, on distingue que :

➤ Pour les microsphères du APT1 (DCM), le modèle qui représente plus le mécanisme de libération est le modèle de Hixon-Crowell ($R^2=0,98$), ce modèle montre que la libération se fait par dissolution, et puisque « n » est supérieur à 0,5, on peut dire que le mécanisme de diffusion est du type non-Fickien.

➤ Pour les microsphères du APT4 (CHCl_3), il semble aussi que le modèle le plus représentatif du mécanisme de libération d'AMO dans ce cas est le modèle de Korsmeyer-Peppas ($R^2=0,999$) qui confirme que le mécanisme de la libération est de type par diffusion, et puisque n est supérieur à 0.5 on note que la diffusion de type non fickien.

Tableau V-14 : résultats des cinétiques d'AMO à partir des deux solvants organique utilisés

Solvant organique	code	Equation d'Higuchi	% Pa valide*	t ^{1/2}	% AMO
DCM	APT1	$y = 0.0004 t^{1/2} + 0.0003$	10.87	/	31.24
CHCl_3	APT4	$y = 0.0003 t^{1/2} + 0.0002$	7.54	/	27.55

* : valeur de % de Pa libéré jusqu'à la quelle l'équation % Pa lib.=f (t^{1/2}) est linéaire

Tableau V-15: Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APT1, APT4.

lot	$M_t/m_\infty = f(t^{1/2})$ (Les temps courts)	R^2	D_{10} (μm)	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$)	$\ln \left[\frac{1 - (M_t/m_\infty)}{1 - (M_{t,c}/m_\infty)} \right]$	R^2	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$)
-----	---------------------------------------------------	-------	-------------------------------	---------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	-------	---------------------------------------------

					(Les temps longs)		
APT1	$0,0137x - 0,0163$	0,96	133,67	$2,92 \cdot 10^{-10}$	$-0,0017x - 0,054$	0,97	$5,05 \cdot 10^{-10}$
APT4	$0,026x - 0,0206$	0,98	157,89	$1,47 \cdot 10^{-9}$	$-0,0020x - 0,0037$	0,98	$3,08 \cdot 10^{-8}$

Lors de la cinétique de libération de l'AMO utilisant des microsphères à partir de deux solvant organique : le chloroforme (formulation APT4) et le DCM (formulation APT1) et d'après les résultats des coefficients de diffusion aux temps courts et aux temps longs les meilleurs libérations s'effectues avec APT4 (chloroforme) : $D_{t,c} = 1,47 \cdot 10^{-9}$, $D_{t,l} = 3,08 \cdot 10^{-8}$, voir tableau V-15.

❖ L'influence de la concentration de surfactant sur la vitesse de la libération :

Profil de libération

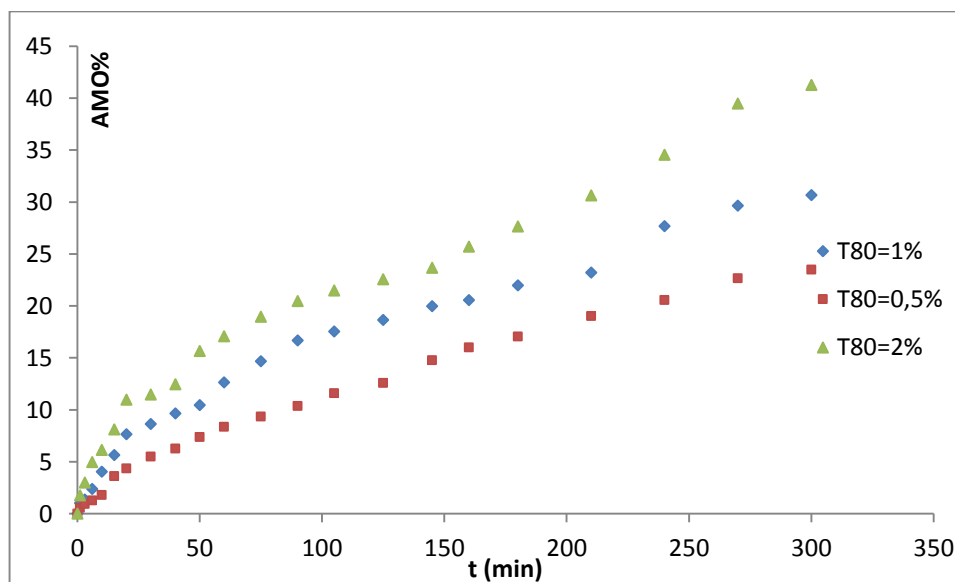


Figure V-32 : profils de libération d'AMO à partir des microsphères AET1 AET2, AET3.

D'après les résultats de la **figure V-32** faisant varier le % AMO en fonction de la concentration du tensioactif (T 80), le meilleur résultat de libération est obtenu avec la teneur

= 2 % en T 80, on obtient jusqu'à 45 % en AMO après 300 min de l'étude cinétique de libération.

Modélisation de la libération :

Nous avons appliqué là aussi les trois modèles empiriques sur l'étude cinétique de la libération à partir des trois formulations AET1, AET2 et AET3 faisant intervenir l'influence de la teneur en tensioactif (T 80) sur la libération de l'AMO.

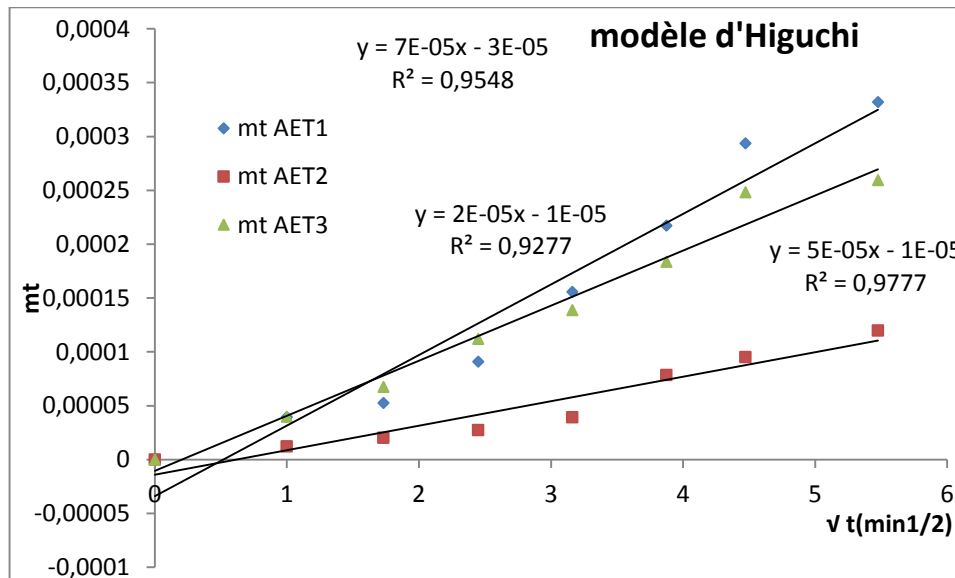


Figure V-33 : AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations AET1 et AET2, AET3.

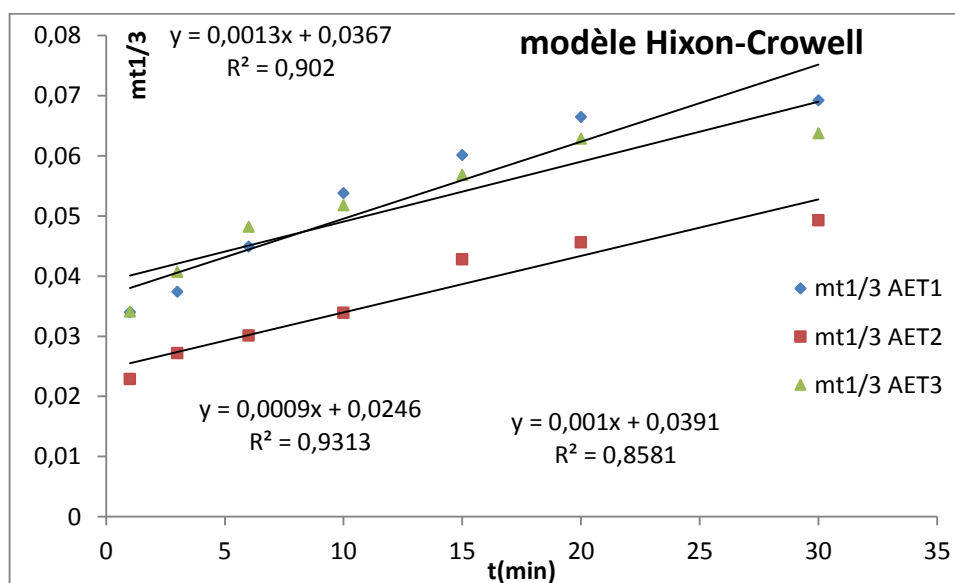


Figure V-34 : $m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations AET1, APE2, AET3.

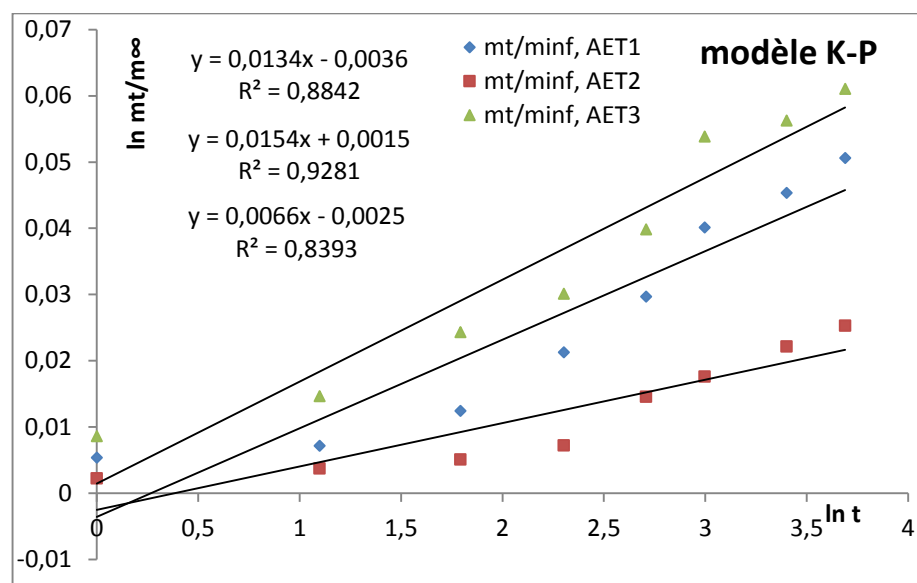


Figure V-35 : $\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations APT1 et APT4.

Tableau V-16: Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés

code	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$\sqrt[3]{m_t} = f(t)$		$m_t = f(\sqrt{t})$		$\ln(m_t/m_\infty) = f(\ln t)$		
	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
AET1	0,00367	0,98	0,0007	0,95	0,13	1,0036	0,88
AET2	0,009	0,93	0,0002	0,93	0,07	1,025	0,83
AET3	0,001	0,86	0,0005	0,97	0,15	1,015	0,93

La variation de la quantité initiale de surfactant change le type de mécanisme de la libération d'après les résultats marqués dans le **tableau V-14**, d'après les résultats des modèles empiriques testés on distingue que :

➤ Le transfert de la matière active vers le milieu extérieur est une libération par diffusion dans les deux formulations AET2, AET3, puisque le modèle donnant le coefficient de corrélation le plus grand est le modèle d'Higuchi avec $R^2=0,97, 0,93$. Cela montre que la libération se fait par diffusion.

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

Pour les microsphères AET1, le modèle qui représente plus le mécanisme de libération est le modèle de Hixon-Crowel ($R^2=0,98$), ce modèle montre que la libération se fait par dissolution, et puisque « n » est inférieur à 0,5, on peut dire que le mécanisme de diffusion est du type Fickien.

Tableau V-17 : résultats des cinétiques d'AMO à partir des trois pourcentages de tensioactifs utilisés.

% T80	code	Equation d'Higuchi	% Pa valide*	$t^{1/2}$	% AMO
1	AET1	$y = 0,00047t^{1/2} + 0.0003$	12,7	/	36,98
0,5	AET2	$y = 0,0002 t^{1/2} + 0.0001$	9,84	/	25,68
2	AET3	$y = 0,0005 t^{1/2} + 0.0001$	7,83	/	45,35

* : valeur de % de Pa libéré jusqu'à la quelle l'équation % Pa lib.=f ($t^{1/2}$) est linéaire

Tableau V-18 : Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APT1, APT4.

lot	$M_t/m_\infty = f(t^{1/2})$ (Les temps courts)	R^2	D_{10} (μm)	$D_{t,c}$ (cm^{-1} sec^{-1})	$\text{Ln}[1-(m_t/m_\infty)]$ (Les temps longs)	R^2	$D_{t,c}$ (cm^{-1} sec^{-1})
AET1	$-0,0087x + 0,0382$	0,99	124,8	$1,28 \cdot 10^{-10}$	$-0,0097x - 0.0084$	0,98	$1,37 \cdot 10^{-10}$
AET2	$-0,0104x - 0,0416$	0,99	160,69	$5 \cdot 10^{-10}$	$-0,005x - 0.0055$	0,98	$2,7 \cdot 10^{-10}$
AET3	$-0,0048x + 0,0225$	0,98	102,25	$1,06 \cdot 10^{-10}$	$-0,0108x - 0.002$	0,97	$5 \cdot 10^{-10}$

Pour les microsphères de l'AMO encapsulées dans l'EC comme matrice polymérique et T80 comme surfactant en changeant la quantité initiale de surfactant, on remarque que la diffusivité est pratiquement la même pour les trois formulations, le coefficient de diffusion dans les temps courts et longs $D_{t,c}$ et $D_{t,l}$ est de l'ordre de 10^{-10} , on peut dire que l'effet de la concentration de surfactant n'est pas remarquable sur la diffusivité de cet agent actif.

V-4-b. Etude de la libération d'AMO à partir des microsphères enrobées :

Profil de libération

Nous avons aussi étudié la libération de l'AMO à partir des nouveaux systèmes fabriqués (les microsphères enrobées). Ces derniers ont été fabriqués dans le but de protéger l'agent actif et de ralentir sa libération. Le profil obtenu est présenté dans la figure suivante (**figure V-36**). Le profil obtenu montre un très grand ralentissement de la libération lorsque les microsphères sont enrobées

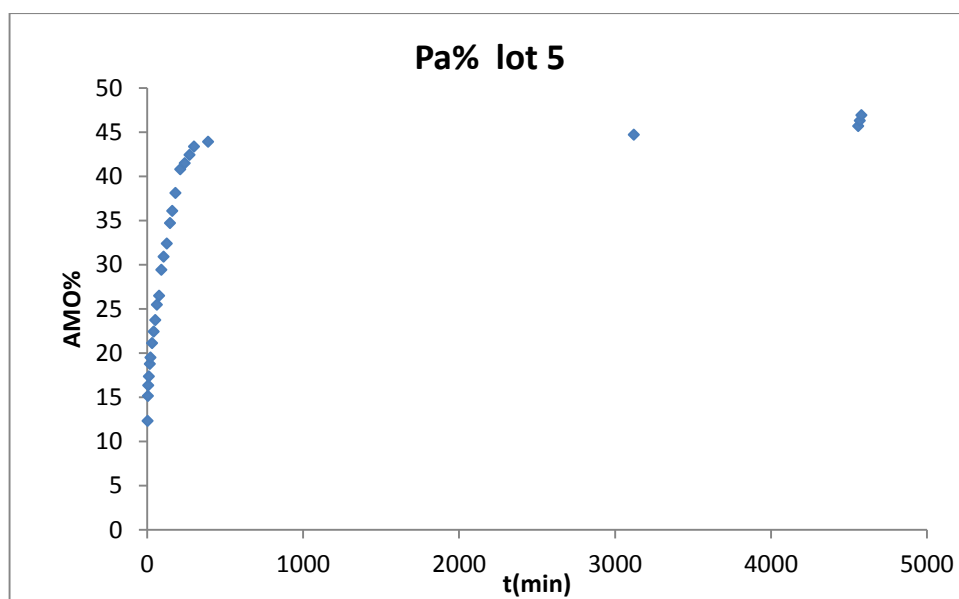


Figure V-36 : profils de libération d'AMO à partir des microsphères enrobées.

Modélisation de la libération :

On a essayé d'attribuer un ordre réactionnel classique à cette cinétique. On donne dans l'annexe, les courbes obtenues pour les ordres cinétiques classiques : $n = 0$, $n = 1$ et $n = 2$ pour le lot 5, aucune linéarité n'a pu être obtenue.

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 cinétique. Dans les figures suivantes, nous donnons les droites de la formulation.

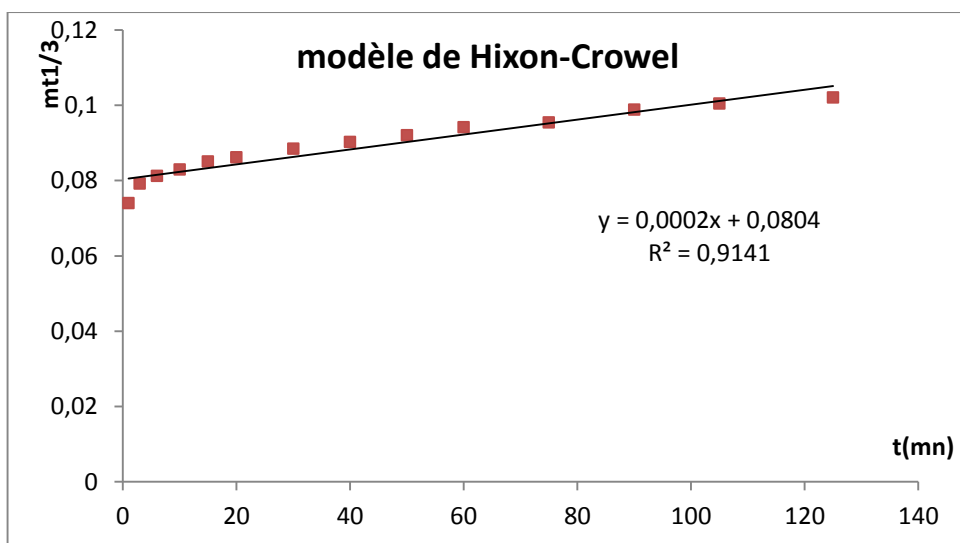
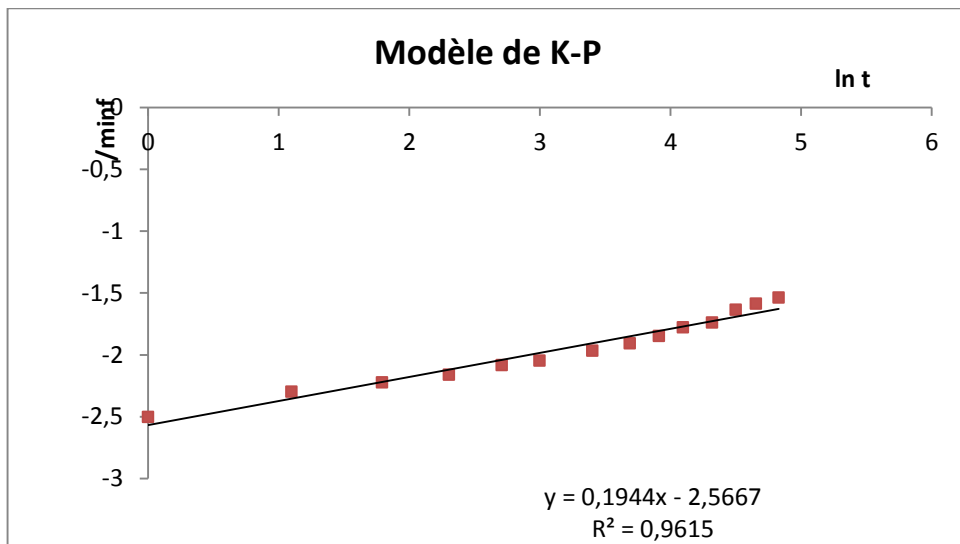
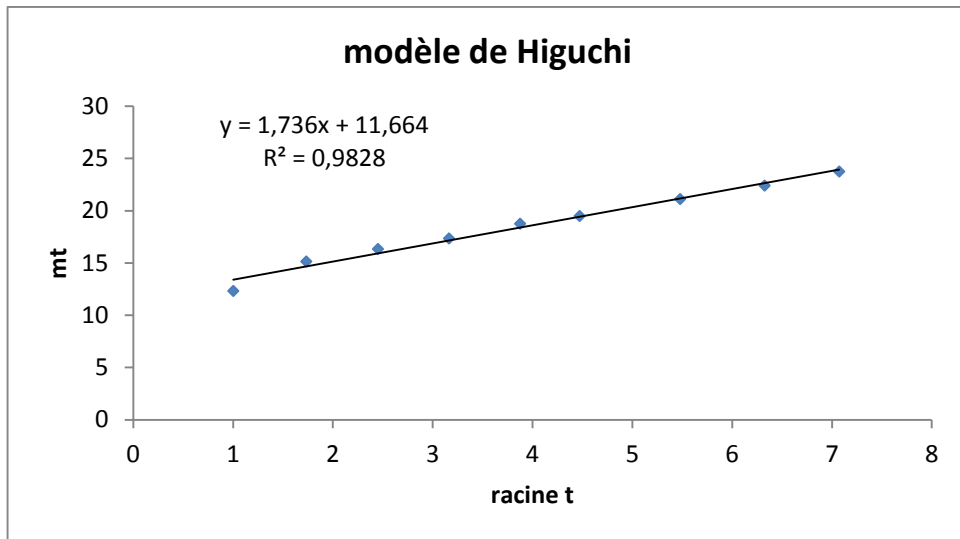


Figure V-37 : modélisation de la libération d'AMO à partir des microsphères enrobées par les modèles de Higuchi, Korsmeyer-Peppas et Hixon-Crowell.

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

Les résultats donnés par l'équation d'Higuchi, montrent que la valeur de la constante de libération le plus élevé d'Higuchi (k_H) égale à $1,736 \text{ mn}^{1/2}$ contrairement aux $k_{H.C.} = 2 \cdot 10^{-4} \text{ mn}^{1/2}$ et $k_{K-P} = 0,08 \text{ mn}^{1/2}$. Nous avons constaté d'après les valeurs du coefficient de corrélation R^2 que le transfert de la matière active se fait vers l'extérieur de la matrice polymérique, il est régi par diffusion fickienne.

Tableau V-19: Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés

lot	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$\sqrt[3]{m_t} = f(t)$		$m_t = f(\sqrt{t})$		$\text{Ln}(m_t/m_\infty) = f(\text{Ln } t)$		
	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
Lot 5	0,0002	0,91	1,736	0,98	0,1944	0,07678	0,96

Les valeurs des coefficients de diffusion de principe actif étudié, sont présentées dans le **tableau V-20**, on note que : les coefficients de diffusion sont plus faibles au temps courts " $D_{t,c}$ " de libération, il sont de l'ordre de $10^{-13} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, et de l'ordre de $10^{-12} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ aux temps long $D_{t,l}$.

Tableau V-20 : Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères lot 5.

lot	$M_t/m_\infty = f(t^{1/2})$ (Les temps courts)	R^2	D_{10} (μm)	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$)	$\text{Ln}[1-(m_t/m_\infty)]$ (Les temps longs)	R^2	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$)
Lot 5	$0.0405x + 0.2476$	0.99	52.25	$3.9 \cdot 10^{-13}$	$-0.0086x + 0.3202$	0.98	$2.38 \cdot 10^{-12}$

V-5. Etude de la libération de la THEO à partir de différentes formulations choisies

L'étude de la libération de la THEO est réalisée dans le milieu gastrique pH 1.2 ± 0.1 à $25 \text{ }^\circ\text{C}$ selon le protocole détaillé dans le chapitre « matériels et méthodes ». L'objectif de ce suivi est d'étudier l'influence de quelque paramètre sur la libération, la vitesse de libération et la diffusivité. On va étudier dans cette partie l'influence de la nature de polymère et la nature de tensioactif, et le mobile d'agitation sur la libération et le phénomène de diffusion.

Les figures suivantes (figure V-37- 46) illustrent les profils de libération et sa modélisation de la libération de la THEO à partir de quelques formulations, elles représentent quelques tracés du % de THEO libéré en fonction du temps, et le modèle de Higuchi (la masse libéré en fonction la racine carré du temps) et le modèle de Korsmeyer-Peppas ($\ln m_t/m_{\infty}$ en fonction $\ln t$), et le modèle de Hixon-Crowel qui représente la racine troisième de la mase en fonction du temps les autre modélisation théorique (ordre0, 1) sont classé dans l'annexe de la libération.

❖ L'influence du mobile d'agitation sur la vitesse de la libération :

Profil de libération

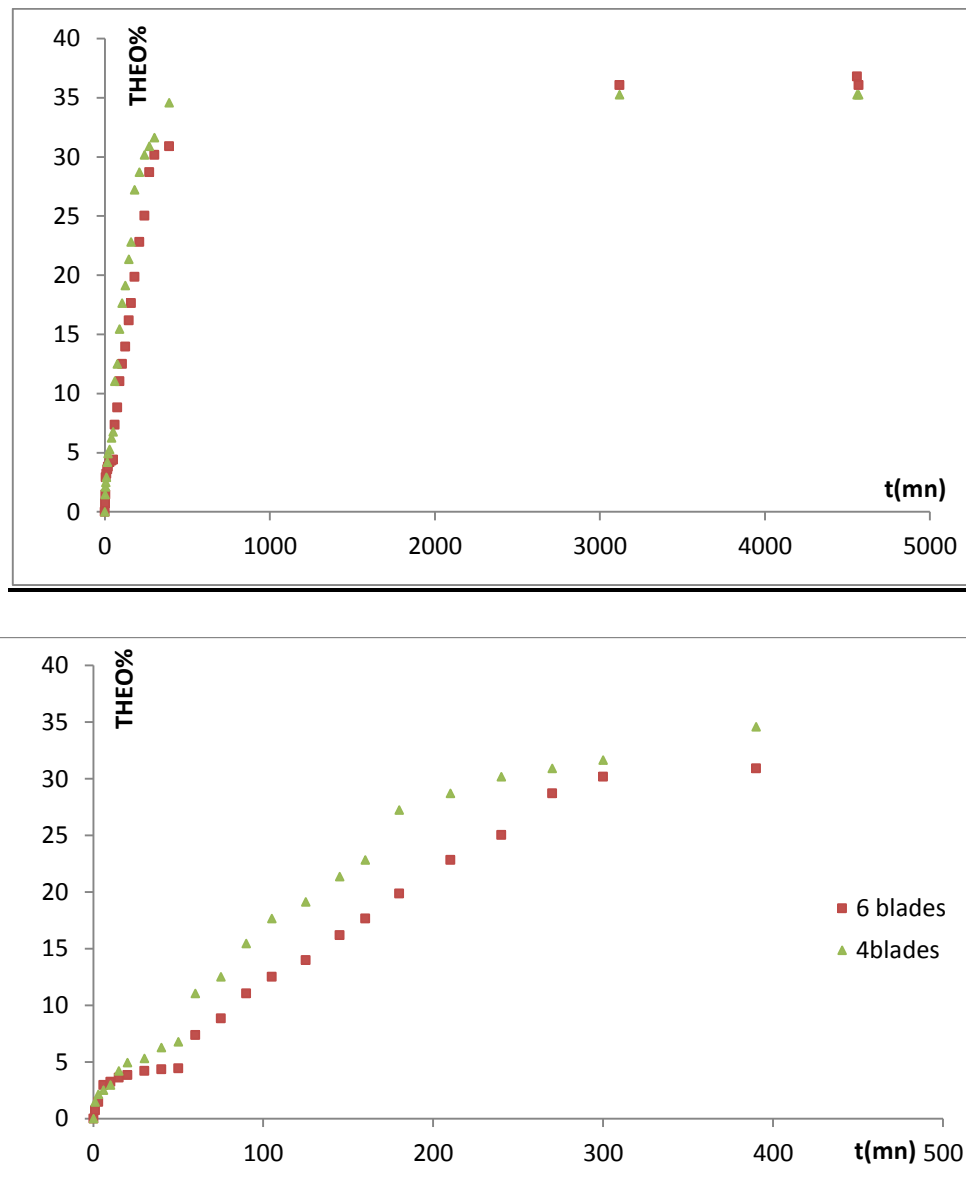


Figure V- 38 : profils de libération de la THEO à partir des microsphères TEP1, TEP2

La microencapsulation est réalisée en utilisant deux types de pale (mobile d'agitation à 6 pales et mobile d'agitation à 4 pales) pour étudier l'effet de ce dernier sur les la vitesse de libération. Les microsphères élaborées à partir de l'EC avec du PVA comme émulsifiant et en utilisant 4 lames (TEP2) sont plus grandes avec une vitesse de libération plus lente, par rapport aux formulations en utilisant 6 pales (TEP1) où la vitesse de la libération devienne plus rapide dans les petits systèmes polymériques.

Modélisation de la libération :

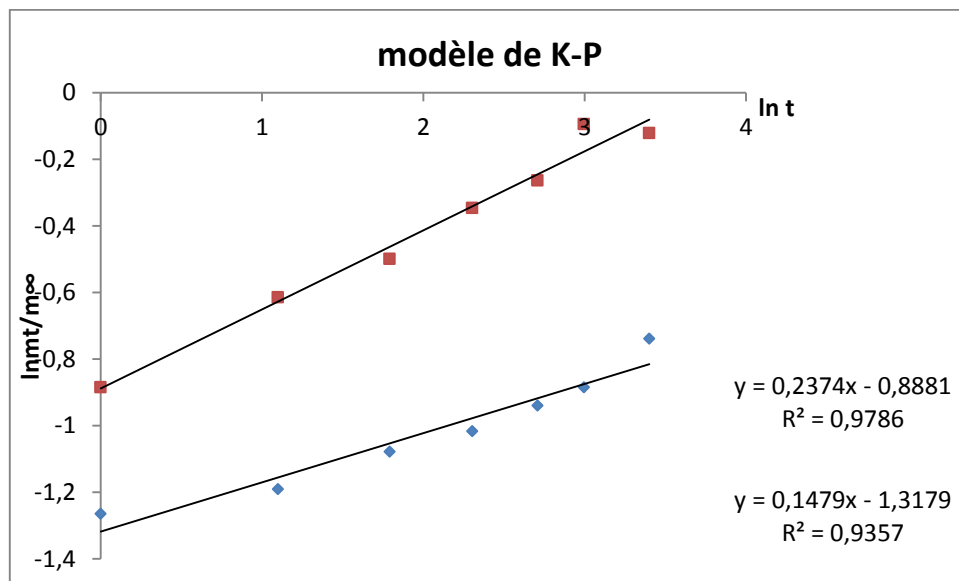


Figure V-39 : $\ln mt/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations TEP1, TEP2

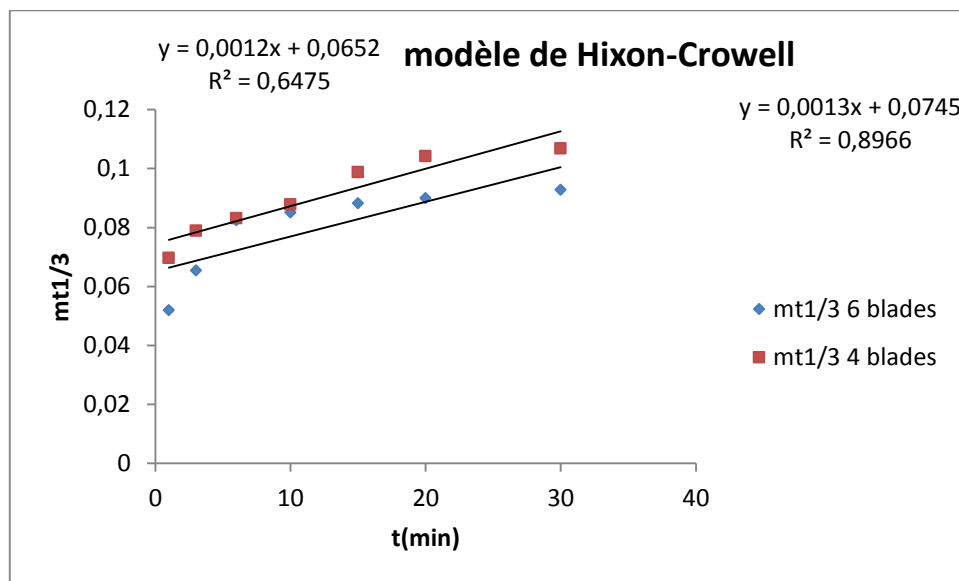


Figure V-40 : $m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations TEP1, TEP2.

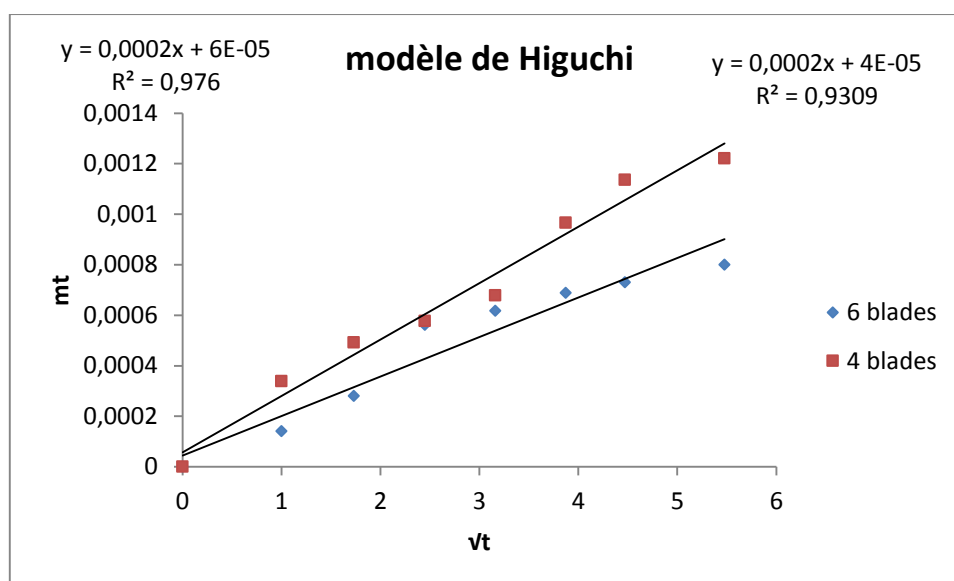


Figure V-41 : m_t de la THEO libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations TEP1, TEP2.

Tableau V-21 : Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés

code	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$\sqrt[3]{m_t} = f(t)$		$m_t = f(\sqrt{t})$		$\ln(m_t/m_\infty) = f(\ln t)$		
	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
TEP1	0,0013	0,89	0,0002	0,98	0,23	0,88	0,97
TEP2	0,0012	0,64	0,0002	0,93	0,15	0,94	0,94

Le **tableau V-21** montre que les deux cinétiques de libération de la THEO encapsulée dans l'EC ont la même constante de libération de Higuchi ($k_H = 0,0002$), d'après ces résultats on peut dire que le modèle le plus représentatif de la libération à partir de la formulation TEP1 dans le milieu gastrique pH 1,2 c'est le modèle de Higuchi avec coefficient de corrélation $R^2 = 0,98$, qui montre que la libération se fait par diffusion. Et puisque n est inférieur à 0,5 on peut dire que la diffusion est la diffusion fickienne.

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

Pour les microsphères de TEP2, le modèle qui représente plus le mécanisme de libération est le modèle de Korsmeyer-Peppas ($R^2=0,94$), ce modèle montre que la libération se fait par diffusion, et puisque « n » est inférieur à 0,5, on peut dire que le mécanisme de diffusion est du type Fickien.

Tableau V-22 : résultats des cinétiques de la THEO à partir des deux pales d'agitation utilisés

Numéro de mobile	code	Equation d'Higuchi	% Pa valide*	$t^{1/2}$	% AMO
4pales	TEP1	$y = 0,0002 t^{1/2} - 0,00004$	4,35	/	35,25%
6 pales	TEP2	$y = 0,0002 t^{1/2} + 0,00006$	20,87	/	36,06

* : valeur de % de Pa libéré jusqu'à la quelle l'équation % Pa lib.=f($t^{1/2}$) est linéaire

Tableau V-23: Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères TEP1, TEP2

lot	$M_t/m_\infty = f(t^{1/2})$ (Les temps courts)	R^2	D_{10} (μm)	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$)	$\text{Ln}[1-(m_t/m_\infty)]$ (Les temps longs)	R^2	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$)
TEP1	$0,0219x + 0,0268$	0,90	70,3	$2,06 \cdot 10^{-10}$	$-0,0281x + 0,1559$	0,94	$1,4 \cdot 10^{-8}$
TEP2	$0,0152 x + 0,019$	0,87	140,5	$3,97 \cdot 10^{-9}$	$-0,0258x + 0,1609$	0,88	$5,16 \cdot 10^{-8}$

D'après les résultats du **tableau V-23**, le choix de la pale d'agitation n'a pas d'influence sur les temps longs de la libération de la Théophylline, mais une légère influence sur les temps courts, $D_{t,c} = 2,06 \cdot 10^{-10}$ avec la pale à 4 et $D_{t,c} = 3,97 \cdot 10^{-9}$ avec la pale à 4, les microsphères sont plus petites et la libération de la théophylline est plus marquée dans les temps courts.

❖ *L'influence de la nature de polymère sur la vitesse de la libération :*

Profil de libération

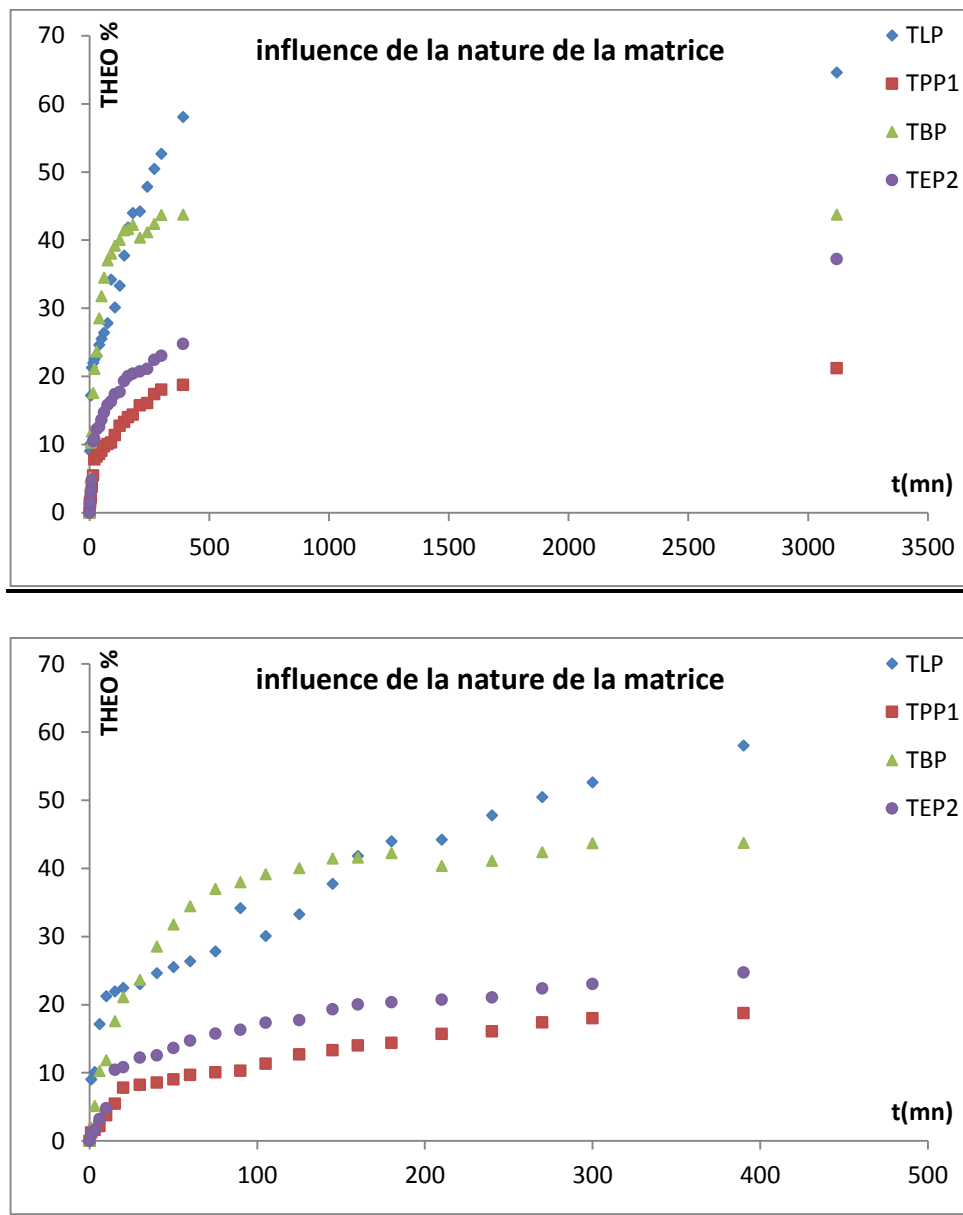


Figure V-42 : profils de libération de la THEO à partir des microsphères TLP, TPP1, TBP, TEP2.

D'après les résultats de l'encapsulation, les formulations de PMMA contient plus d'agent actif, mais son relargage est le plus faible et le plus lent. Ce résultat peut interpréter par la structure polymérique des microparticules ; en se référant aux photos pris au MEB (IV-1), les microsphères de PMMA possèdent une surface lisse et dépourvue des pores contrairement à microsphères de l'EC. La mobilité de l'agent actif est naturellement plus

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

facile dans les systèmes poreux. Ce polymère s'avère donc une bonne matrice pour encapsuler mais pas efficace pour une libération naturelle du moment où 80 % de matière active restent emprisonnées dans les microsphères. Toutefois, ces systèmes peuvent être destinés pour d'autres mécanismes de libération par l'intermédiaire de forces mécaniques. Pour les deux polyesters aliphatiques, le PLA représente le profil de libération le plus rapidement de la matière active ou on marque un pourcentage maximal de libération égale à 65 % par rapport au PBS ou les microsphères libèrent à travers la matrice polymérique 45 % on se référant toujours par la morphologie décrit dans les photos MEB (IV-1) et aussi par la taille des microparticules, on peut aussi expliquer par la structure la plus compliqué de PBS par rapport au sel du PLA ou on a une structure simple qui favorise d'avantage l'absorption de milieu et par conséquent la libération de l'agent actif.

Modélisation de la libération :

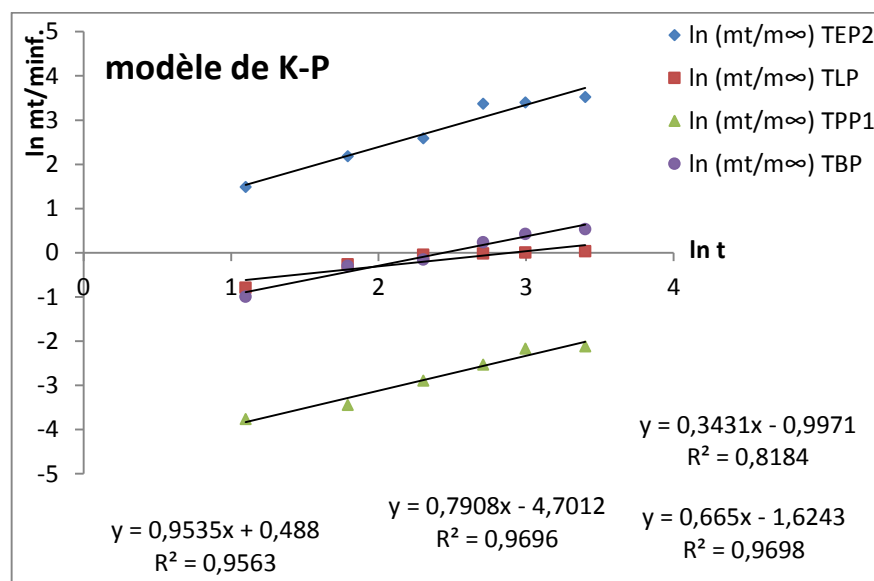


Figure V-43 : $\ln mt/m_{\infty}$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations TLP, TPP1, TBP, TEP2.

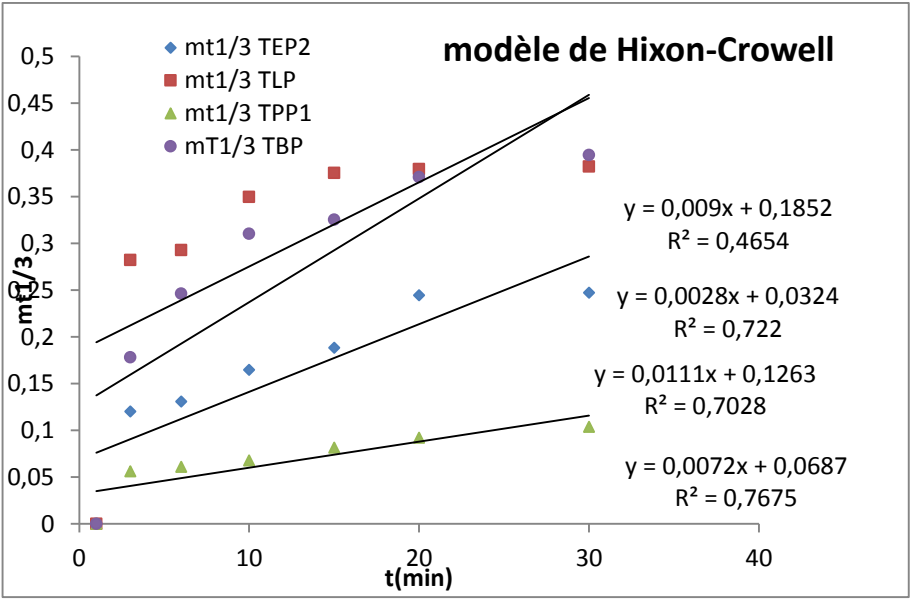


Figure V-44 : $m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations TLP, TPP1, TBP, TEP2.

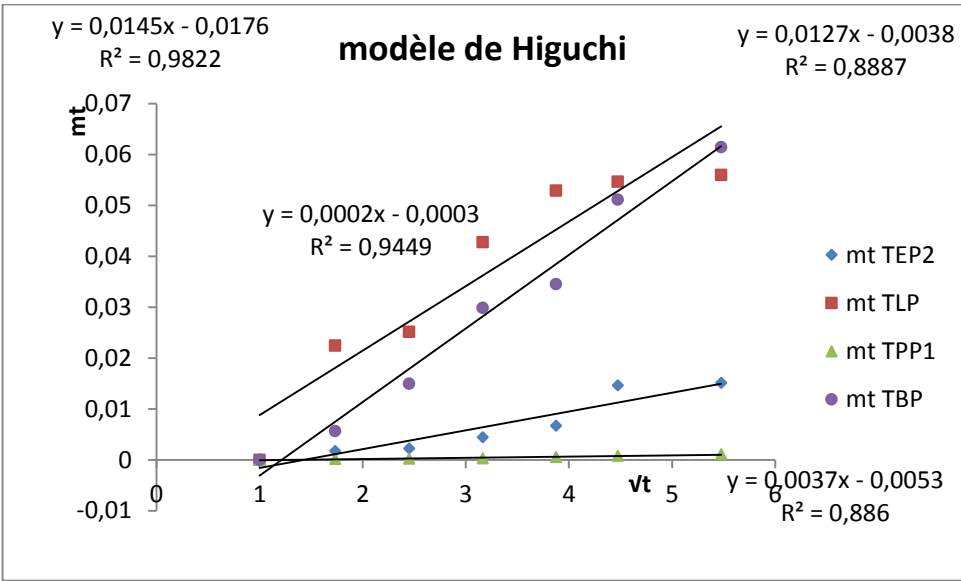


Figure V-45 : m_t de la THEO libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations TLP, TPP1, TBP, TEP2.

Tableau V-24 : Résultats des modèles cinétiques empiriques testés

de	co	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
		$\sqrt[3]{m_t}=f(t)$		$m_t=f(\sqrt{t})$		$\text{Ln}(m_t/m_\infty)=f(\text{Ln } t)$		
		<i>k</i>	R²	<i>k</i>	R²	n	<i>k</i>	R²
P2.	TE	0.00 7	0,76	0,00 37	0,8 83	0 ,95	1. 63	0,9 5
P	TL	0.00 9	0,46	0,00 02	0,9 4	0 ,3	2. 69	0,8 1
P1	TP	0.00 28	0,72	0,01 27	0,8 8	0 .8	1. 11	0,9 7
P	TB	0.01 1	0.7	0.01 45	0.9 8	0 .6	5. 075	0.9 6

D'après les résultats des modèles cinétiques empiriques testés, on distingue que :

➤ Pour les microsphères de l'EC (TEP2), le modèle donnant le coefficient de régression le plus grand est le modèle de Korsmeyer Peppas ($R^2=0,95$). ce modèle montre que la libération se fait par diffusion, et puisque « n » est supérieur à 0,5 ($n = 0.95$), on peut dire que le mécanisme de diffusion est du type non-Fickien. Avec constante de libération $k_{K-P}=1.63$.

➤ Pour les microsphères de PLA (TLP), le modèle donnant le coefficient de corrélation le plus grand est le modèle d'Higuchi avec $R^2=0,94$. Cela montre que la libération se fait par diffusion et puisque n est inférieur à 0.5 indique une libération par un mécanisme de type fickien. Avec constante de libération $k_H=0.0002$.

➤ Pour les microsphères de PMMA (TPP1), le modèle qui représente plus le mécanisme de libération est le modèle de Korsmeyer-Peppas ($R^2=0,97$), ce modèle montre que la libération se fait par diffusion, et puisque « n » est supérieur à 0,5 ($n = 0.8$), on peut dire que le mécanisme de diffusion est du type non-Fickien.

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

➤ Pour les microsphères de PBS (TBP), il semble aussi que le modèle le plus représentatif du mécanisme de libération de la THEO dans ce cas est le modèle d'Higuchi ($R^2=0.98$), qui montre que le transfert de la matière se fait par diffusion et puisque n est supérieur à 0.5 ($n = 0.6$) indique une libération par un mécanisme non fickien avec constante de libération $k_H=0.0145$.

Tableau V-25 : résultats des cinétiques de la THEO à partir des quatre matrices utilisées

matrice	code	Equation d'Higuchi	% Pa valide*	$t^{1/2}$	% AMO
EC	TEP2	$y = 0,0037 t^{1/2} - 0,0053$	7,84	/	37,185
PLA	TLP	$y = 0,0002 t^{1/2} + 0,0003$	22,09	270	64,38
PMMA	TPP1	$y = 0,0127 t^{1/2} + 0,0037$	7,52	/	21,28
PBS	TBP	$0,0127t^{1/2} + 0,0176$	32,6		43,73

* : valeur de % de Pa libéré jusqu'à la quelle l'équation % Pa lib.= $f(t^{1/2})$ est linéaire

Tableau V-26 : Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères TLP, TPP1, TBP, TEP2.

lot	$M_t/m_\infty = f(t^{1/2})$ (Les temps courts)	R^2	D_{10} (μm)	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$)	$\text{Ln}[1-(m_t/m_\infty)]$ (Les temps longs)	R^2	$D_{t,c}$ ($\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$)
TEP2	$0,36x + 0,7987$	0,91	207,09	$4,8 \cdot 10^{-8}$	$-0,049x - 0,19$	0,93	$4,1 \cdot 10^{-9}$
TLP	$0,1872 x + 0,099$	0,99	77,65	$1,84 \cdot 10^{-7}$	$-0,037x - 0,237$	0,87	$0,65 \cdot 10^{-7}$
TPP1	$0,0624 x + 0,2335$	0,96	165,96	$9,35 \cdot 10^{-10}$	$-0,017x - 0,64$	0,92	$2,17 \cdot 10^{-9}$
TBP	$0,1793 x + 0,6057$	0,84	71,008	$1,41 \cdot 10^{-8}$	$-0,012 x - 1,099$	0,77	$0,8 \cdot 10^{-8}$

L'influence de la nature de polymère sur la diffusivité (**tableau V-26**) est observée pour le deuxième principe actif (THEO). Le coefficient de diffusion de la formulation de PLA (TLP) correspondant au coefficient le plus élevé d'ordre de 10^{-7} , dans les deux temps courts et longs et pour le deuxième polyester aliphatique PBS (TBP) les $D_{t,l}$ $D_{t,c}$ sont successivement $1,41 \cdot 10^{-8}$ et $0,8 \cdot 10^{-8}$, le coefficient le plus faible c'est le coefficient de la formulations TPP1 qui est de l'ordre de 10^{-10} dans les temps courts et longs, et en fin pour les microsphères de TEP2 on note que $D_{t,c} = 4,1 \cdot 10^{-9}$ et $D_{t,l} = 4,8 \cdot 10^{-8}$.

❖ *L'influence de la nature de surfactant sur la vitesse de la libération :*

Profil de libération

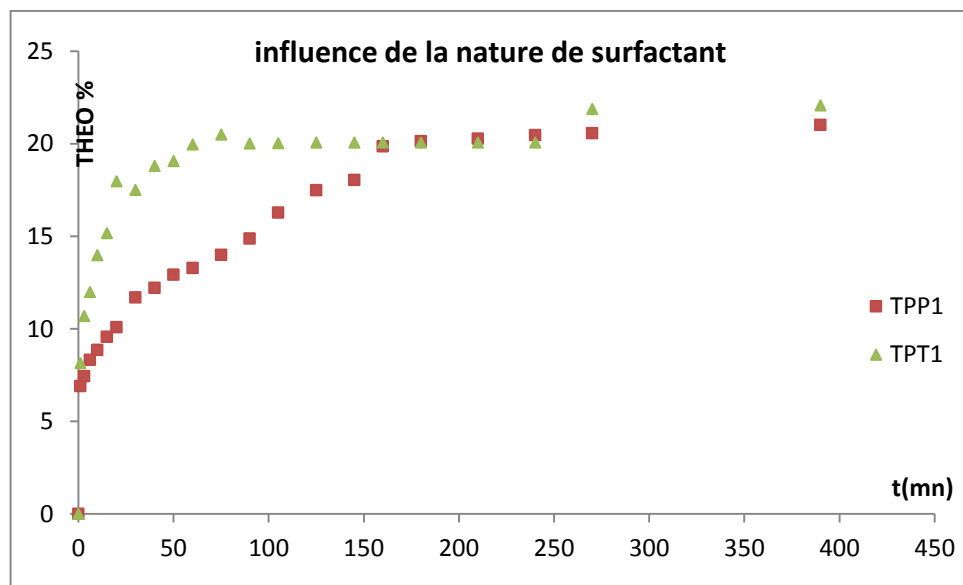
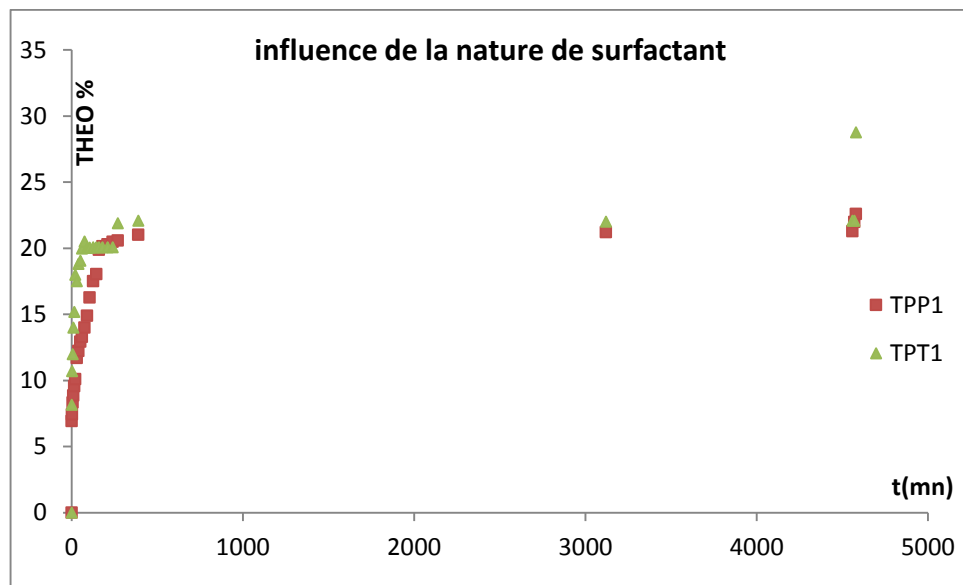


Figure V-46 : profils de libération de la THEO à partir des microsphères TPP1, TPT1.

Les résultats illustrent dans la **figure V-46** qui représente le profil de la libération à partir des microparticules des deux formulations TPP1 et TPT1, pour étudier l'influence de la nature du surfactant sur la libération et la vitesse de la libération. Toutefois en comparant les résultats de libération des microsphères préparées par PMMA (N = 600 rpm, avec 6 pales,

avec $B = 5.62 \%$). Les microsphères préparées par T80 se libèrent l'agent actif plus rapidement malgré sa grande taille et le relargage des microparticules fabriquées par PVA comme tensioactif est plus lente et plus faible malgré la petite taille et la contenance importante en principe actif ; cela peut baser sur la morphologie et la surface des microparticules (figure IV-8) les systèmes polymériques de T80 possède une surface poreux et rugueuse. La mobilité de l'agent actif est logiquement plus faible dans les systèmes poreux.

Modélisation de la libération :

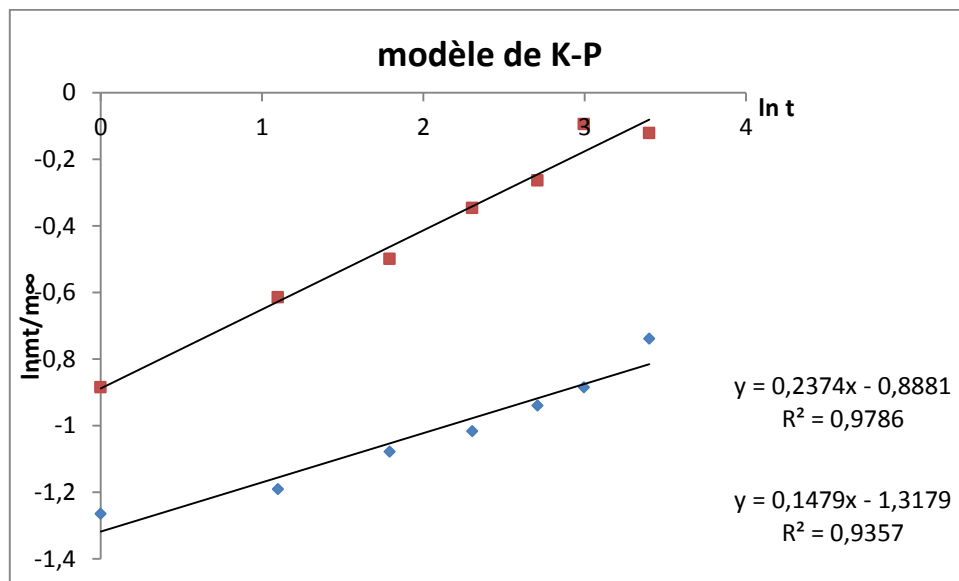


Figure V-47 : $\ln mt/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations TPP1, TPT1.

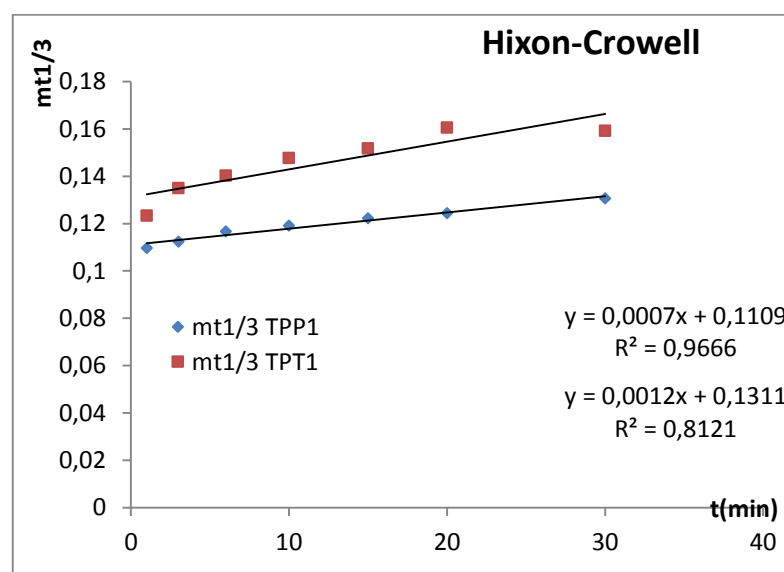


Figure V-48 : $m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations TPP1, TPT1.

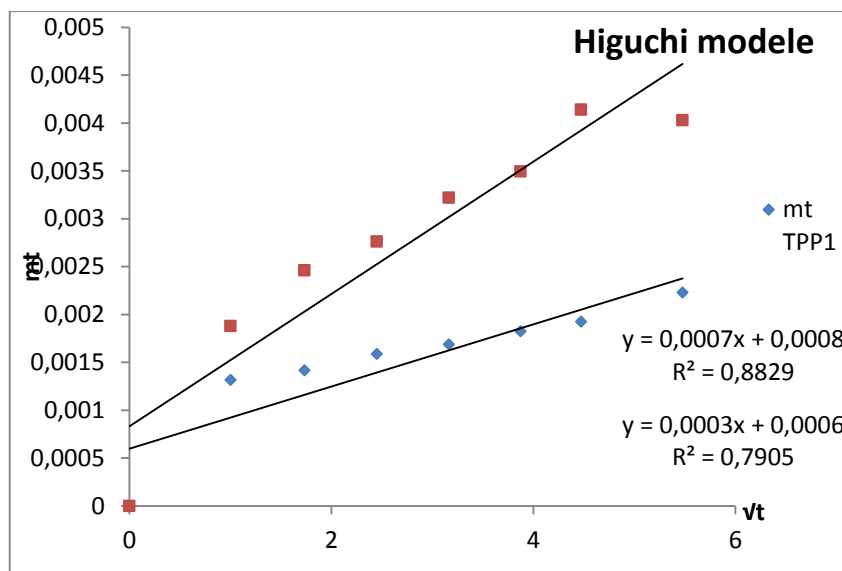


Figure V-49 : m_t de la THEO libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations TPP1, TPT1

Tableau V-27 : Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés

code	Hixon - Crowell		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$\sqrt[3]{m_t} = f(t)$		$m_t = f(\sqrt{t})$		$\ln(m_t/m_\infty) = f(\ln t)$		
	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
TPP1	0,0007	0,97	0,0003	0,79	0,23	2,43	0,98
TPT1	0,0012	0,81	0,0007	0,88	0,15	0,27	0,94

➤ Le transfert de la matière active vers le milieu extérieur est une libération par diffusion dans les deux formulations TPP1 et TPT1, puisque le modèle donnant le coefficient de corrélation le plus grand est le modèle de Korsmeyer-Peppas avec $R^2=0,98, 0,94$. Cela montre que la libération se fait par diffusion. et puisque n dans les cas est inférieur à 0,5 cela confirme que la diffusion est de type fickien ($n = 0,23, 0,15$)

Tableau V-28 : résultats des cinétiques de la THEO à partir des deux tensioactifs utilisés

surfactant	code	Equation d'Higuchi	% Pa valide*	t ^{1/2}	% AMO
PVA	TPP1	$y = 0,0007 t^{1/2} - 0,0008$	20,3	/	28,76%
T80	TPT1	$y = 0,0003 t^{1/2} + 0,0006$	20,01	/	22,58

* : valeur de % de Pa libéré jusqu'à la quelle l'équation % Pa lib.=f (t^{1/2}) est linéaire

Tableau V-29: Valeurs de diffusivités aux courts D_{t,c} et aux temps longs D_{t,l} pour les microsphères TPT11, TPP1

lot	M _t /m _∞ = f(t ^{1/2}) (Les temps courts)	R ²	D ₁₀ (μm)	D _{t,c} (cm ² 1 sec ⁻¹)	Ln [1-(m _t /m _∞)] (Les temps longs)	R ²	D _{t,c} (cm ² 1 sec ⁻¹)
TPT1	0,0567x +0,5104	0,99	165,69	4,04. 10 ⁻¹⁰	-0,0904x +0,2164	0,97	2,51.10 ⁻⁸
TPP1	0,1872 x +0,099	0,82	168,95	8 .10 ⁻¹⁰	-0,3156x + 0,7131	0,93	9,13 .10 ⁻⁸

Les résultats regroupé dans le **tableau V-29** montre que le coefficient de diffusion pour les deux formulations (TPP1, TPT1) dans les temps courts D_{t,c} est de l'ordre de 10⁻¹⁰, et dans les temps longs D_{t,l} est de l'ordre de 10⁻⁸, ces résultats montre que l'effet de la nature de surfactant est remarquable sur la diffusivité.

V-6. Caractérisation des microsphères après libération :

Deux échantillons microsphères préparées ont été caractérisés par microscope optique après libération de principe actif prises sont données dans les **figures V-50 et V-51** Une analyse microscopie a été réalisée sur les formulations lot 1 et lot 2, les photos des microsphères ont été réalisées après la fin de l'étude de libération de principe actif, il montre pratiquement le même aspect.

Les microsphères caractérisées après libération ont été récupérées du milieu (pH=1,2) par filtration puis séchées à l'étuve (T=40°C) pendant 1 heure pour éliminer toute trace de liquide trouvé sur la surface ou dans les pores des microsphères.

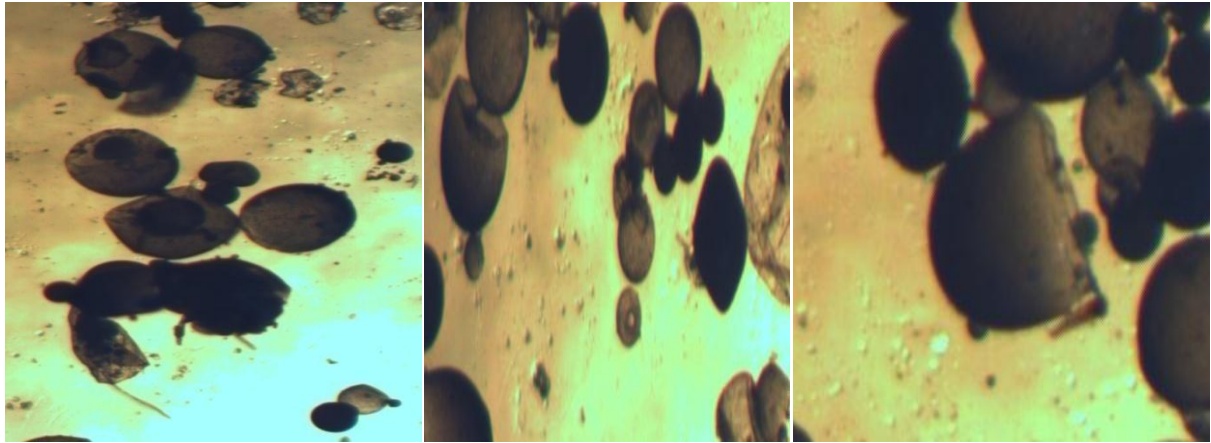


Figure V-50 : Images de microscope optique de la formulation lot1 (AET1) après libération

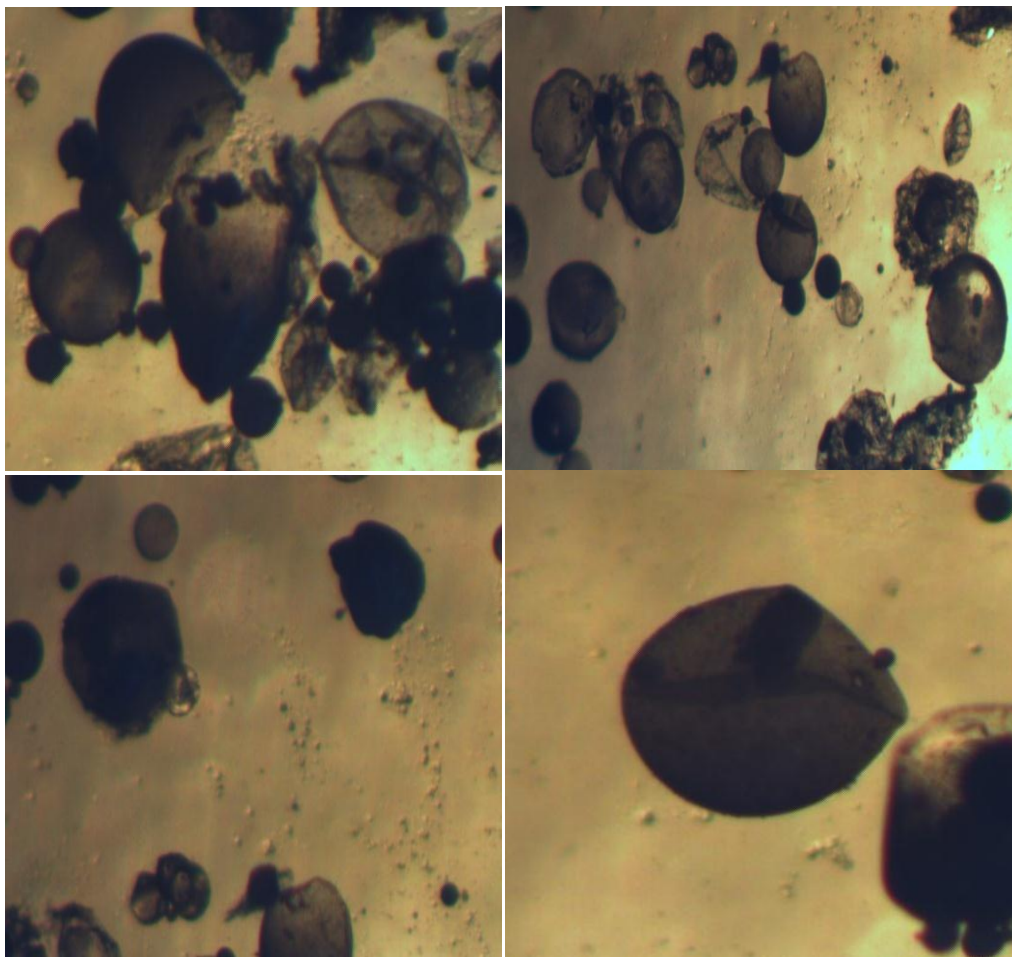


Figure V-51 : Images de microscope optique de la formulation lot2 (AET2) après libération

Les photos montrent que certaines microsphères d'EC sont aplaties et deviennent très ridées et quelques microsphères sont cassées et elle commence à perdre la forme sphérique après libération de l'AMO. Par ailleurs les microsphères apparaissent intactes. En effet, ces matrices sont hydrophiles et les microsphères contiennent plus de volume libre, après solubilisation et libération de l'AMO. Cette déformation peut être due à la désorption pH 1.2

V-7. Conclusion

Dans ce dernier chapitre, on a suivi la libération des deux agents actifs encapsulés à partir des microsphères réalisées par quatre polymères comme matrice polymérique, la libération a été réalisée dans le dispositif décrit dans le deuxième chapitre, dans un milieu physiologique gastrique reconstitué de pH=1.2 porté à 37°C, pour suivie de l'étude de l'influence de quelque paramètres de l'encapsulation sur la vitesse de la libération.

On a constaté que la libération de la matière active est gouvernée par la diffusion et selon le système considéré, on a pu appliquer plusieurs modèles de diffusion pour calculer le coefficient de diffusion efficace(D).

La libération de l'agent actif est contrôlée principalement par la nature du polymère matrice et sa concentration dans la phase organique. En effet, les systèmes polymériques du PMMA libèrent plus lentement et plus faiblement la matière active encapsulée, dans notre cas on a une libération naturelle du moment où 80 % de matière active restent emprisonnée dans les microsphères, comparées aux microsphères cellulosiques et celle des polyesters aliphatiques, et plus la phase organique est concentré en polymère plus la libération devient lente.

Les formulations fabriquées par le PLA synthétisé présent des taux de libération plus élevé aux temps courts et aux temps infini avec une libération égale à 77 % pour l'AMO et 65% de la THEO. En se référant aux photos MEB, ces systèmes présentent une surface très poreuse, les résultats montrent aussi que le principe actif protoné (AMOH⁺) et ainsi que le deuxième agent actif (THEO) encapsulés dans des microsphères à base de polymère matriciel PBS sont plus facilement libérés que si l'on utilise les deux polymères biocompatibles.

Pour calculer les coefficients de diffusion d'Amoxicilline et Theophylline, on a appliqué le modèle théorique de diffusion dans une sphère en se basant sur plusieurs hypothèses dans chaque matrice polymérique aux temps courts et aux temps longs calculées avec le diamètre moyen en nombre (d_{10}), les $D_{t,c}$ et $D_{t,1}$ sont de l'ordre de $10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ dans les microsphères

Chapitre V : étude cinétique des agents actifs encapsulés

de PLA et de l'ordre de $10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ dans celles du PBS, et $10^{-11} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ lorsque on a utilisé l'EC comme matrice polymérique, avec le PMMA, on a obtenu les coefficients les plus faibles (de l'ordre de $10^{-12} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$).

On conclue que la libération et la vitesse de libération ainsi que la diffusivité des deux molécules actives utilisées peuvent être améliorées en fonction de certains paramètres de l'encapsulation, notamment la nature de polymère et sa concentration. La nature du tensioactif influe plus sur la vitesse de libération et que sur la diffusivité.

D'une façon générale, la vitesse de libération des principes actifs des microsphères est améliorée avec la vitesse d'agitation (800 rpm), la concentration du tensioactif (2 %) la teneur en polymère dans la phase organique (B=2.81 %) et en utilisant le chloroforme comme solvant organique.

Références

- [1] United States Pharmacopeia (USP 27); *the National Formulary* (NF 22) (2004).
- [2] Creque, H. M., R., Folkman, *J.Diabetes.*, 29, 37-40, (1980).
- [3] D'Emanuele, A., Staniforth, *J. N. Pharm. Res*, 8, 913-918, (1991).
- [4] Patel, V.R., Amiji, M.M. *Pharm. Res*, 13, 588-593, (1996).
- [5] Siepmann, J., Peppas, N. A. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 163-174, (2012).
- [6] Pourcelot-Roubeau Y, Rochat M H, "Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique, in *S.T.P. PHARMA*; 190-193, (1990).
- [7] Jantzen G W, Robinson J R, In, *Modern Pharmaceutics*,; Ed. G.S. Banker; C.T. Rhodes; Marcel Dekker; New York; 501-528, (2002).
- [8] Welling P G, Dobrinska M R, In, *Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*, Ed. D.L. Wise; Marcel Dekker; New York; 253-291, (1987).
- [9] Wouessidjewe D., Brossard, C.. Goujon J. J, Puisieux F., Devissaget J. P., *Labo. Pharma. Prob. Tech.*, 31, 837-841, (1983).
- [10] Capan Y., *Labo. Pharma. Prob. Tech.*, 31, 837-841, (1983).
- [11] Brossard C., Lefort des Ylouses D., Duchène D., Puisieux F., Cartensen J.T., *J. Pharm. Sci.*, 72, 162-169, (1983).
- [12] Brossard C., *Labo. Pharma. Prob. Techn.*, , 30, 75-85, (1982).
- [13] Cranck J, *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon, Oxford; 2nd Ed; 6, 85-97, (1975).
- [14] Richard J., Benoit J.P., *Microencapsulation. Techniques de l'ingénieur*, J2210, 1-18, (2000).
- [15] Guery J., Emulsions doubles cristallisables : stabilité, encapsulation et relargage, (2006).
- [16] Bartkowiak A., Hunkeler D. *Chem. Mater*, 11, 2486-2492, (1999).
- [17] . Smith K.L et.Herbig S.M., *Controlled Released*, 47, 915-935, (1992).
- [18] Igor G, Mattiasson B O, *Smart polymers Applications in Biotechnology and Biomedicine*,; CRC Press, New york, 2^{eme} édition, 148-166, (2008).
- [19] Xiaoling L I, Bhaskara R J, *Controlled Release Drug Delivery Systems*, McGRAW-HILL; New York, 2006.

- [20] Tahara K, Yamamoto K, Nishihata T, *Journal of Controlled Release*, 35, 59-66, (1995).
- [21] Mourao S C, Da Silva V, Bresolin T M B, Serra C H R, Porta V, *International Journal of Pharmaceutics*, 386; 201-207, (2010).
- [22] Kalam M A, Humayun M, Parvez N, Yadav S, Garg S, Amin S, Sultana and Y, Ali A, *Continental J. Pharmaceutical Sciences*, 1, 30-35, 2007..
- [23] Akhter D T, Uddin R, Sutradhar K B, Shohel Rana M D, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(3), 1573-1579, (2012).
- [24] Akhter M, Banik S, Salim Hossain M, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02(05), 188-194, 2012..
- [25] Ramteke K. H., *Sch acad. J. Pharm.*, 3(5), 388- 39, (2004).
- [26] Higuchi T., *J Pharm*, , 50, 874- , (1961).
- [27] Higuchi T., *J Pharm*, 52, 1145-149, (1963).
- [28] Arifini D.Y., Lee L.Y., Wang C.H., *Adv. Drug Deliv*, 2006, (58), 1274-
- [29] Dash S., Murthy P. N., Nath L., Chowdhury, *Acta polo. Pharm. Drug research*, , 67, 217-223, (2010).
- [30] Korsmeyer R. W., Gurny R., Doelker R. E, Buri P. Peppas N. A., *Int. J. Pharm.*, (15), 25- (1983).
- [31] -. Riger P L, Peppas N A, *J. Control. Rel*, 5, 37-42, (1987).
- [32] Aiache J M, Guyot-Hermann A M, Galenica 2 : Biopharmacie 1982; Paris: Tech et DOC.
- [33] Thèse el bahri zineb, Elaboration des microparticules chargées d'agent actifs ; relation entre les paramètres du procédé et les caractéristiques de ces microparticules, université JEAN MONNET de Saint Etienne, (2007).
- [34] Wilson N. K., Chuang J. C., Iachan R., Lyu C., Gorbon S. M., Morgan M. K., Ozkaynak H., and Cheldon L. S., *Journal of exposure Alalysis and environment Epidemiology*, 14(3), 187-202, (2004).
- [35] Yang, C.Y., Tsay, S.Y., Tsiang, R.C., *Journal of Microencapsulation*, , 17, 269-277, (2000).
- [36] Duarte A. R. C, Costa M. C., Luisa Simplicio A., Cardoso M. M, Duarte C. M. M., *international journal of pharmaceutics*, 308, 168-174, (2006).
- [37] Amperiado A., Georgarakis M., *international journal of pharmaceutics*, 115, 1-8, (1995).

- [38] Deshmukh, V., Warad, SH., Solunke, R., I Walunj, SH., Palve, SH., Jagdale, G., *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2, 2278–4357, (2013).
- [39] Chirani, S., lebig, M.O., Bouameur, S., Mouffok, M., chirani, N., Chafi, N., Guemra, K., *Indian journal of Pharmaceutical Education and Research*, 5, 1-12, (2017).
- [40] Mouffok M., Mesli A., Abdelmalek I. And Etienne Gontier, J. *Serb. Chem. Soc.*, 81, 1-19, (2016).
- [41] Hwisa N.T., Katakam P., Chandu B.R, Adiki S.K., *Biological Medicinal Chemistry*, 22, 1-8, (2013).
- [42] Abdelmalek I., Etude de la libération de principes actifs aux pH physiologiques à partir de microparticules préparées et caractérisées. Tests biologiques, université de Sidi Bel Abbes, (2017).

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Durant cette étude, nous avons pu préparer des microparticules chargées par l'antibiotique (amoxicilline) et l'alcaloïde (théophylline) en utilisant la microencapsulation par polycondensation interfaciale et par évaporation de solvant. Cette technique (la microencapsulation) permet de protéger et moduler la pharmacocinétique de n'importe quel principe actif soluble dans le milieu physiologique. Le but recherché est de prolonger et contrôler pour modifier la vitesse de libération d'agent actif dans le milieu physiologique reconstitué pH 1.2.

Dans un premier temps, on a synthétisé des polymères biodégradables qui vont être utilisés par la suite comme matrices enveloppées d'un agent actif. Nous avons pu synthétiser le poly (acide lactique) à partir d'un monomère cyclique (D,L-lactide) par polymérisation par ouverture du cycle, et nous avons préparé deux polyesters (PBS et PEA) par polycondensation de diacide et de diols en utilisant des catalyseurs bien appropriés. On a bien remarqué que la masse molaire viscosimétrique du polymère (PLA) obtenu par ouverture de cycle est plus grande et plus importante que celles des polyesters (PBS, PEA) obtenues par polycondensation. Tous les polyesters synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques IR, RMN 1H ou RMN 13C. Les spectres obtenus ont confirmés la structure des polymères et copolymères à blocs obtenus.

Ces systèmes monolithiques ont été obtenus par le procédé d'émulsion-évaporation de solvant en utilisant l'Ethylcellulose (EC), PMMA comme matrice d'enrobage et les polyesters synthétiques (PLA, PBS). Les résultats ont montré l'effet appréciable de la nature de polymère, le solvant organique, la concentration de polymère, la vitesse d'agitation, la quantité initiale de principe actif, la nature du tensioactif et sa concentration sur la taille et la forme des microparticules obtenues et leurs teneurs en matière active (amoxicilline) et (théophylline).

Ces microparticules ont été caractérisées par leur distribution en taille, leur morphologie et leur teneur en matière active par microscopie optique, SEM, par spectroscopie FTIR. La DSC a été pour l'obtention des températures vitreuse T_g des polymères matriciels préparés. L'aspect externe des microparticules préparées quant à leur sphéricité et porosité superficielle ont été appréciée grâce aux images en Microscopie Electronique à balayage (MEB).

Conclusion Générale

L'étude de la libération des deux agents actifs à partir de leurs microsphères a été entreprise dans un milieu aqueux de pH 1,2 reproduisant le milieu gastrique à $T=37^{\circ}\text{C}$.

L'influence des paramètres physique-chimique du procédé de préparation des formulations a été étudiée sur la vitesse de relargage des deux matières actives encapsulées.

Différents modèles mathématiques ont été testés pour choisir les mécanismes de libération. L'Application des modèles de diffusion d'Higuchi, de Korsmeyer –Peppas et Hixon-Crowel à nos résultats montre que la libération des agents actifs à partir des différentes formulations est régie essentiellement par le phénomène de diffusion fickien pour certains systèmes et non-fickien pour les autres.

Les coefficients de diffusion ont été calculés en appliquant le modèle de diffusion dans le cas d'une géométrie sphérique. La diffusivité de l'agent actif au temps courts de relargage $D_{t,c}$ à partir des microsphères préparées est l'ordre de entre 10^{-7} et 10^{-11} et de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-12} pour les temps longs $D_{t,l}$.

Les perspectives de cette étude seront d'élaborer à l'avenir des systèmes chargés par un agent actif utilisé médicament chargé dans des micro- et nanoparticules confectionnées avec des polymères matriciels synthétisés biodégradables synthétiques.

L'intérêt repose toujours sur le pouvoir de ces véhicules micro- et nanoparticulaires de libérer au bon moment et pour le temps suffisant les quantités de médicaments optimales nécessaire aux soins médicaux.

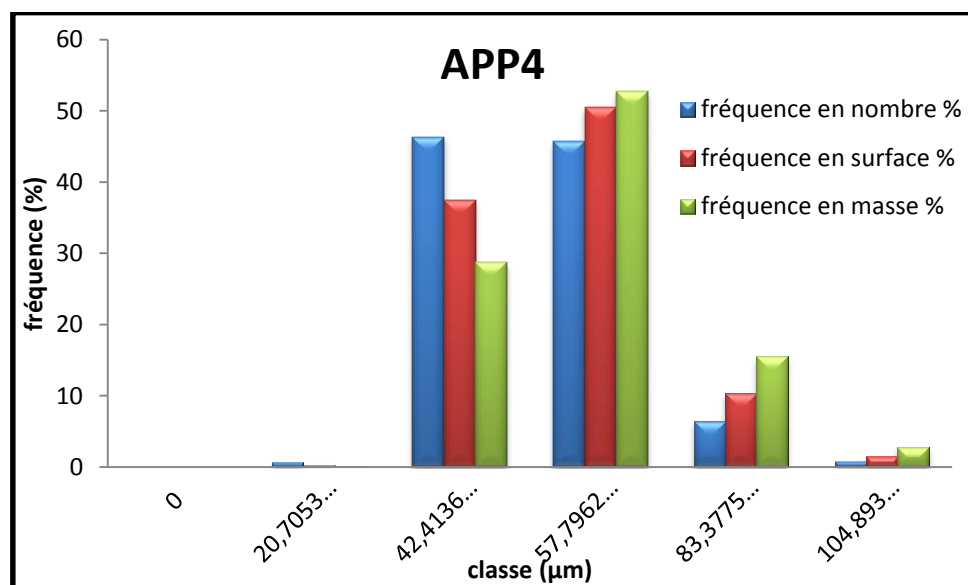
Ce type d'étude devrait être à l'avenir complété par des tests in-vivo par des équipes médicales et pharmacologues.

ANNEXE

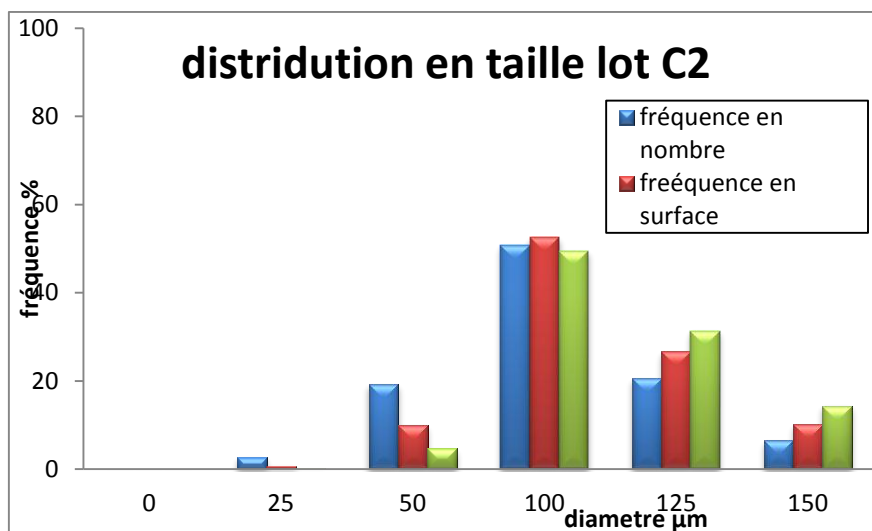
APP4

classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
μm		n_i	n_i*d_i	%	$n_i*d_i^2$	%	$n_i*d_i^3$	%	$n_i*d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25	20,7053917	9	186,348525	0,65888009	3858,4192	0,26019068	79890,0807	0,09747185	1654155,41
25-50	42,4136541	309	13105,8191	46,3387795	555865,678	37,4845398	23576294,6	28,7648358	999956801
50-75	57,7962315	224	12946,3559	45,7749587	748250,579	50,4579249	43246063,7	52,7634195	2499459507
75-100	83,377534	22	1834,30575	6,48562969	152939,89	10,3134293	12751750,9	15,5580861	1063209542
100-125	104,89345	2	209,7869	0,7417521	22005,2717	1,48391512	2308208,87	2,81618678	242115991
		566	28282,6161	100	1482919,84	99,9999999	81962208,1	100	4806395997

N° Lot	d_{10} (μm)	d_{32} (μm)	d_{43} (μm)	Dispersion
APP4	49,969286	55,270829	58,641612	1,1735531



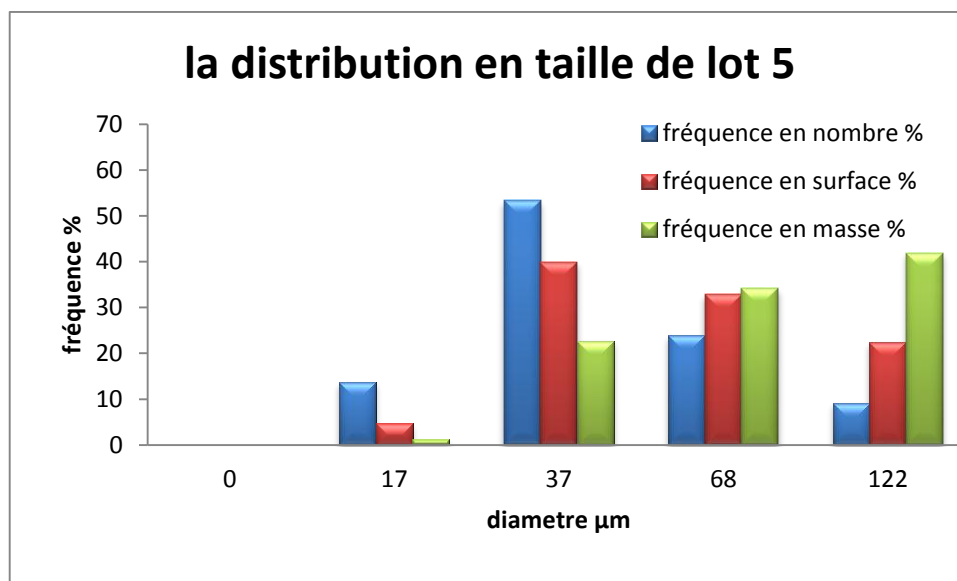
Lot C2



N° Lot	d ₁₀ (µm)	d ₃₂ (µm)	d ₄₃ (µm)	Dispersion
lot C2	82,55	106,21772	112,52256	1,3630838

Lot 5 poly inter

classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
	d _i (µm)	n _i	n _i *d _i	%	n _i *d _i ²	%	n _i *d _i ³	%	n _i *d _i ⁴
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12,5	17,1	150	2565	13,66156599	43861,5	4,722119922	750031,65	1,235621337	12825541,2
50	37,09	270	10014,3	53,33762976	371430,387	39,98811783	13776353,05	22,69551663	510964935
75	68	66	4488	23,90374588	305184	32,85604565	20752512	34,18821943	1411170816
100	122	14	1708	9,097058369	208376	22,4337166	25421872	41,88064261	3101468384
somme		500	18775,3	100	928851,887	100	60700768,7	100	5036429676

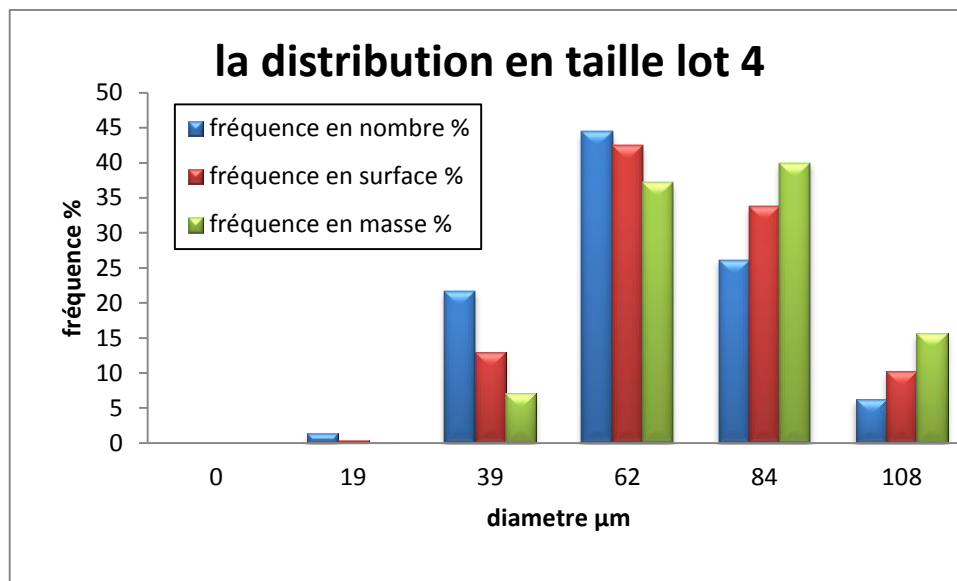


code	d10 (µm)	d32 (µm)	d43 (µm)	Dispersion
lot 5	52,25	62,1490281	74,4352737	1,42459854

Lot 4

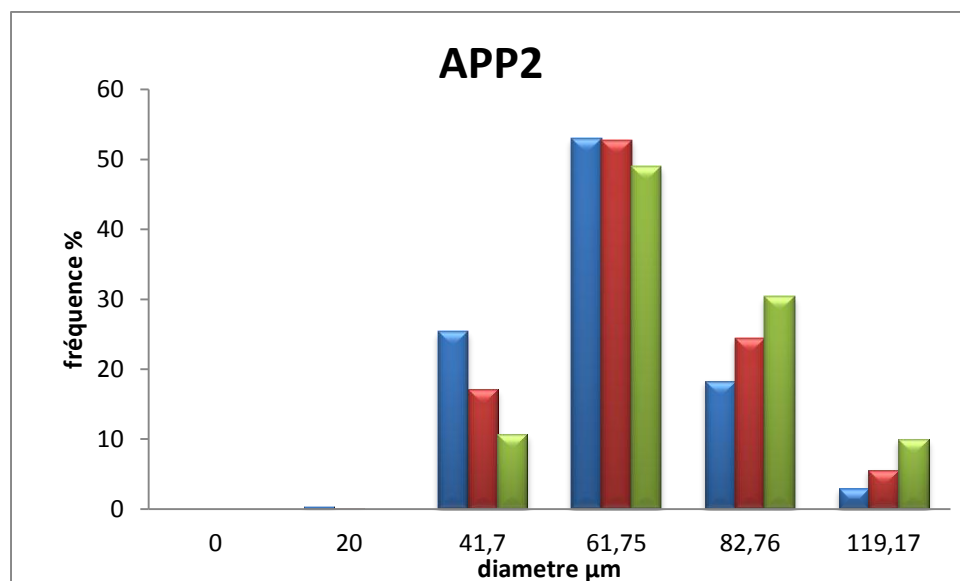
classe	centre de classe	effectif	fréquence en nombre			fréquence en surface		fréquence en masse		
			di (µm)	ni	ni*di	%	ni*di ²	%	ni*di ³	%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25µm	19,03	22	418,66	1,40539593	7967,0998	0,40854439	151613,909	0,10865465	2885212,692	
25-50µm	39	166	6474	21,7325115	252486	12,9472131	9846954	7,05685492	384031206	
50-75µm	62,55	212	13260,6	44,5143871	829450,53	42,5333395	51882130,7	37,1815151	3245227272	
75-100µm	84,65	92	7787,8	26,1427948	659237,27	33,8049849	55804434,9	39,9924485	4723845415	
100-125µm	108,73	17	1848,41	6,20491066	200977,619	10,3059182	21852296,5	15,6605267	2376000203	
somme		509	29789,47	100	1950118,52	100	139537430	100	10731989309	

N° Lot	d10 (µm)	d32 (µm)	d43 (µm)	Dispersion
lot 4	58,5254813	71,5533075	76,9111865	1,31414872

**APP2**

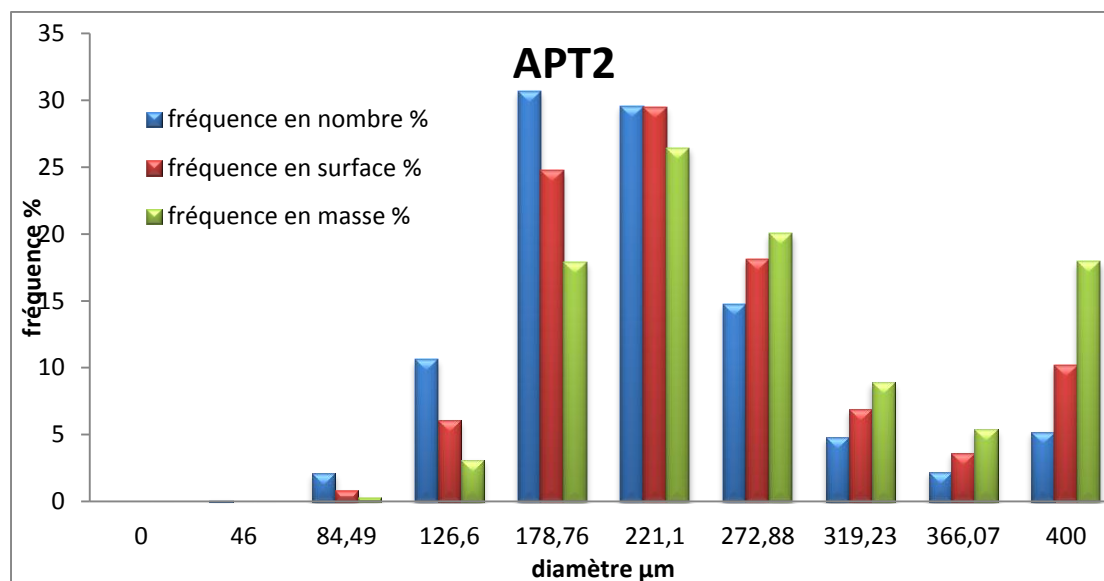
classe	centre de classe d_i (μm)	effectif n_i	$n_i * d_i$	fréquence en nombre %	$n_i * d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i * d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i * d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25 μm	20	5	100	0,346212076	2000	0,111641751	40000	0,033523332	800000
25-50 μm	41,7	176	7339,2	25,40919671	306044,64	17,08367979	12762061,49	10,69567069	532177964
50-75 μm	61,75	248	15314	53,01891737	945639,5	52,78642492	58393239,13	48,93839891	3605782516
75-100 μm	82,76	64	5296,64	18,33760732	438349,9264	24,46907672	36277839,91	30,40385202	3002354031
	119,17	7	834,19	2,88806652	99410,4223	5,549176819	11846740,03	9,92855505	1411776009
somme		500	28884,03	100	1791444,489	100	119319880,5	100	8552890520

N° Lot	d_{10} (μm)	d_{32} (μm)	d_{43} (μm)	Dispersion
APP2	57,76806	66,6054021	71,6803477	1,2408301

**APT2**

classe	centre de classe d_i (μm)	effectif n_i	$n_i * d_i$	fréquence en nombre %	$n_i * d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i * d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i * d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-50	46	2	92	0,091867123	4232	0,019069166	194672	0,003553009	8954912
50-100	84,49	25	2112,25	2,109199254	178464,0025	0,804149247	15078423,57	0,275200188	1273976008
100-150	126,6	84	10634,4	10,61904062	1346315,04	6,066423538	170443484,1	3,110807878	21578145083
150-200	178,76	172	30746,72	30,70231218	5496283,667	24,76596014	982515668,3	17,93214624	1,75635E+11
200-250	221,1	134	29627,4	29,58460882	6550618,14	29,51673486	1448341671	26,43405645	3,20228E+11
250-300	272,88	54	14735,52	14,71423733	4021028,698	18,11854017	1097258311	20,02634373	2,9942E+11
300-350	319,23	15	4788,45	4,781533989	1528616,894	6,887865936	487980370,9	8,906255293	1,55778E+11
350-400	366,07	6	2196,42	2,193247687	804043,4694	3,622976854	294336192,8	5,37200558	1,07748E+11
400	434,29	12	5211,48	5,203953002	2263293,649	10,19828009	982925798,9	17,93963164	4,26875E+11
somme		504	100144,64	100	22192895,56	100	5479074592	100	1,50854E+12

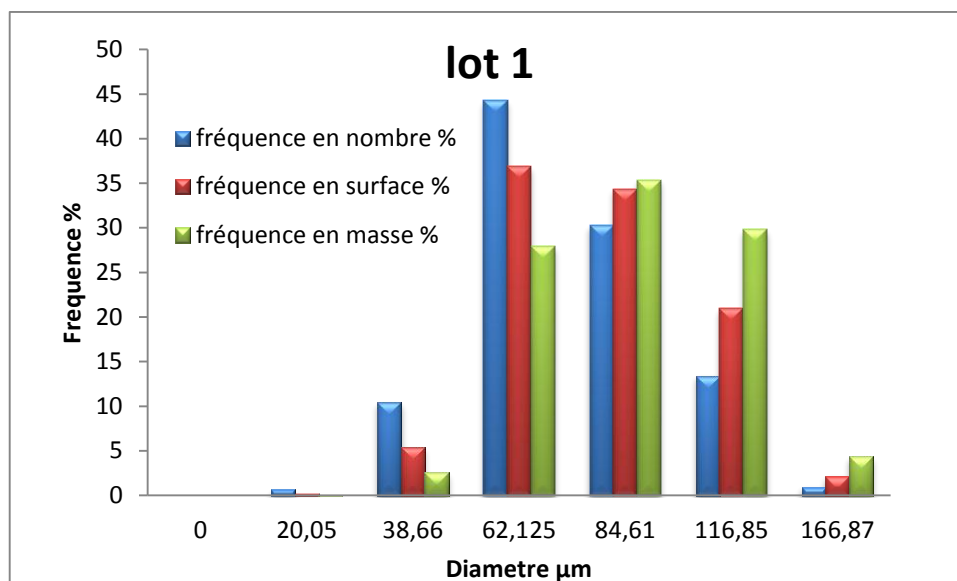
N° Lot	d_{10} (μm)	d_{32} (μm)	d_{43} (μm)	Dispersion
APT2	198,699683	246,88417	275,32829	1,38565038



Lot 1

classe	centre de classe d_i (μm)	effectif n_i	$n_i * d_i$	fréquence en nombre %	$n_i * d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i * d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i * d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25 μm	20,05	12	240,6	0,688850457	4824,03	0,185322929	96721,8015	0,045185088	1939272,12
25-50 μm	38,66	94	3634,04	10,40444769	140491,9864	5,397227307	5431420,194	2,537372111	209978704,7
50-75 μm	62,125	249	15469,125	44,28891866	961019,3906	36,9191171	59703329,64	27,89133563	3709069354
75-100 μm	84,61	125	10576,25	30,28036013	894856,5125	34,37736293	75713809,52	35,37087941	6406145424
100-150 μm	116,85	40	4674	13,38190788	546156,9	20,98150229	63818433,77	29,81377029	7457183985
150-175 μm	166,87	2	333,74	0,955515177	55691,1938	2,13946745	9293189,509	4,34145749	1550754533
somme		522	34927,755	100	2603040,013	100	214056904,4	100	19335071273

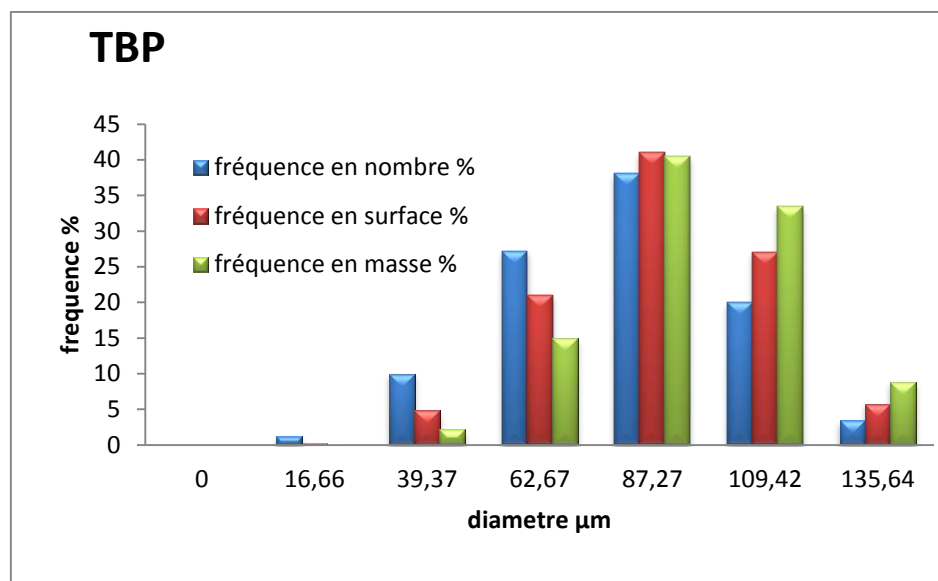
N° Lot	d_{10} (μm)	d_{32} (μm)	d_{43} (μm)	Dispersion
lot 1	66,911408	82,2334284	90,3267817	1,34994591



TBP

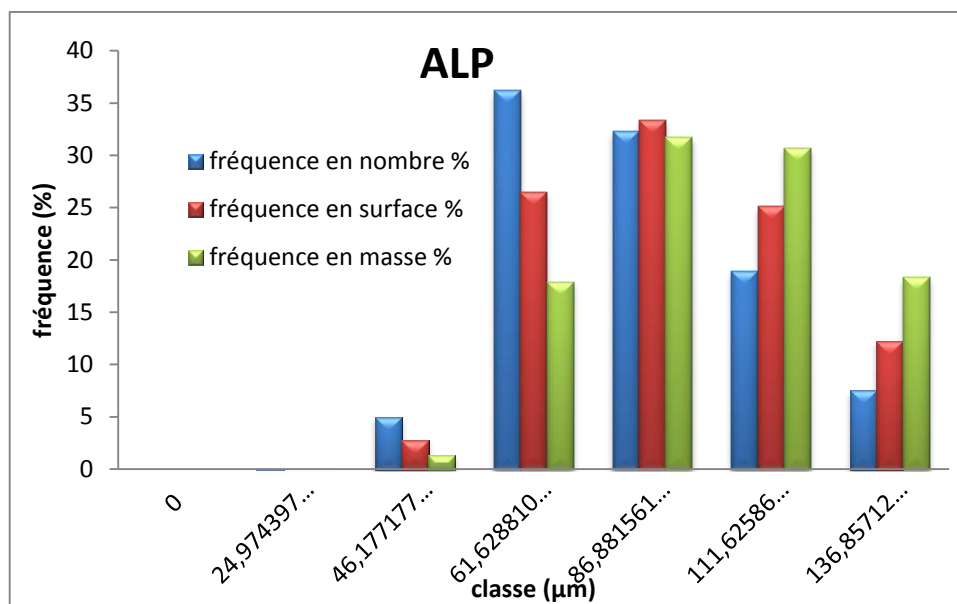
classe	centre de classe d_i (µm)	effectif n_i	$n_i * d_i$	fréquence en nombre %	$n_i * d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i * d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i * d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25µm	16,66	27	449,82	1,266948342	7494,0012	0,260558217	124850,06	0,049123215	2080001,999
25-50µm	39,37	90	3543,3	9,979943224	139499,721	4,850252577	5492104,016	2,160910513	216224135,1
50-75µm	62,67	154	9651,18	27,18319884	604839,4506	21,02960553	37905288,37	14,91412688	2375524422
75-100µm	87,27	155	13526,85	38,09928456	1180488,2	41,04428231	103021205,2	40,53448453	8990660575
100-150µm	109,42	65	7112,3	20,03227223	778227,866	27,05813091	85153693,1	33,50437466	9317517099
150-175µm	135,64	9	1220,76	3,438352804	165583,8864	5,757170451	22459798,35	8,836980187	3046447048
somme		500	35504,21	100	2876133,125	99,99999999	254156939,1	99,99999999	23948453282

N° Lot	d_{10} (µm)	d_{32} (µm)	d_{43} (µm)	Dispersion
TBP	71,00842	88,36758524	94,2270291	1,32698389

**ALP**

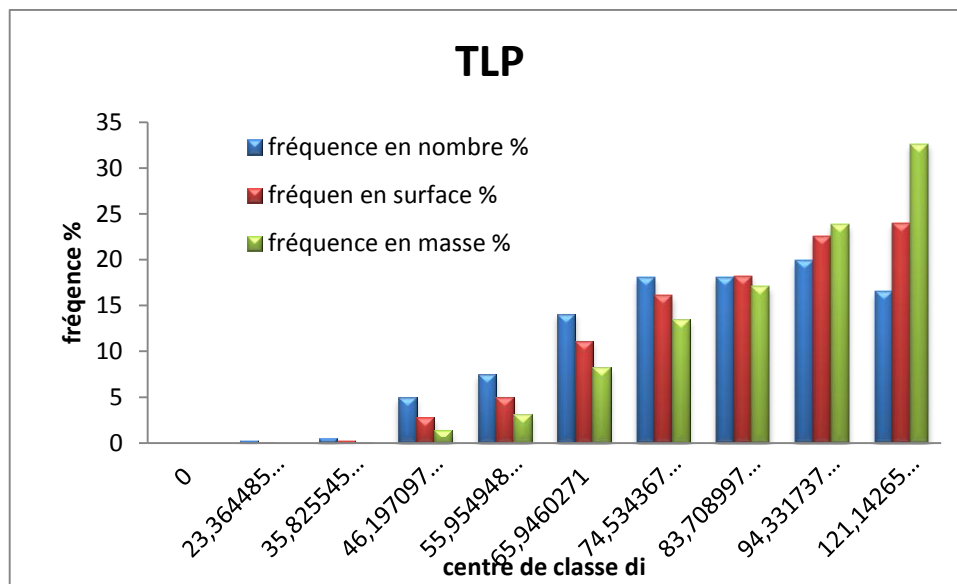
classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
	d_i (μm)	n_i	$n_i \cdot d_i$	%	$n_i \cdot d_i^2$	%	$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25 μm	24,97439776	1	24,97439776	0,057291274	623,7205434	0,017006311	15577,04494	0,004646336	389027,3163
25-50 μm	46,17717772	47	2170,327353	4,978731443	100219,5919	2,732578843	4627857,906	1,380401945	213701417
50-75 μm	61,62881024	256	15776,97542	36,19238521	972316,2243	26,51109123	59922692,07	17,87379871	3692964219
75-100 μm	86,88156162	162	14074,81298	32,28762419	1222841,732	33,34189834	106242399,3	31,69008589	9230505558
100-125 μm	111,6258603	74	8260,313663	18,94916143	922064,6192	25,14093525	102926256,4	30,70094358	11489231918
125-150 μm	136,8571216	24	3284,570918	7,534806435	449516,9214	12,25649003	61519591,96	18,35012355	8419394275
somme		564	43591,97474	99,99999999	3667582,809	99,99999999	335254374,6	100	33046186414

code	d_{10} (μm)	d_{32} (μm)	d_{43} (μm)	Dispersion
ALP	77,29073535	91,41017179	98,57048533	1,275320837

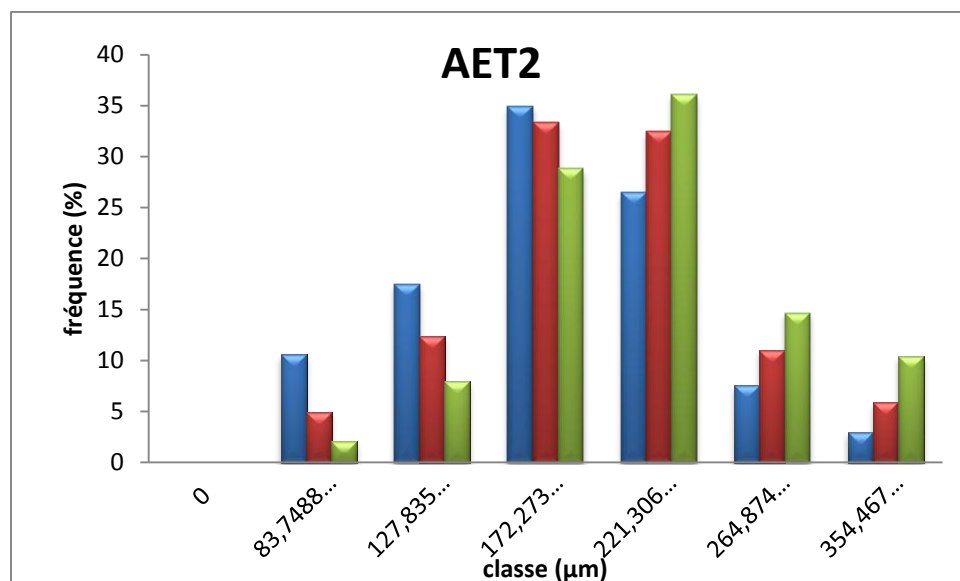
**TLP**

classe	centre de classe d_i (µm)	effectif n_i	$n_i * d_i$	fréquence en nombre %	$n_i * d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i * d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i * d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-30µm	23,364486	4	93,45794393	0,240713307	2183,596821	0,067362227	51018,61731	0,017676014	1192023,769
30-40µm	35,8255452	6	214,953271	0,553640606	7700,818121	0,237564119	275886,0074	0,095584026	9883766,622
40-50µm	46,1970975	42	1940,278094	4,997443097	89635,21627	2,765175187	4140886,824	1,434660049	191296952,3
50-60µm	55,9549485	52	2909,657321	7,494207627	162809,7255	5,022550643	9110009,801	3,156272476	509750129
60-70µm	65,9460271	83	5473,520249	14,09777602	360956,9147	11,13523396	23803674,48	8,247069347	1569757762
70-80µm	74,5343673	94	7006,23053	18,04547425	522204,9599	16,10960801	38922216,31	13,48507002	2901042768
80-90 µm	83,7089976	84	7031,5558	18,11070284	588604,4877	18,15798067	49271491,66	17,07070095	4124467178
90-100 µm	94,3317377	82	7735,202492	19,92303805	729675,0926	22,50989672	68831519,45	23,84750786	6492996839
>100 µm	121,142656	53	6420,560748	16,5370042	777803,7795	23,99462846	94225215,4	32,64545927	11414692819
		500	38825,41645	100	3241574,591	100	288631918,5	100	27215080238

N° Lot	d_{10} (µm)	d_{32} (µm)	d_{43} (µm)	Dispersion
TLP	77,650833	89,0406531	94,2899191	1,21428085

**Lot AET2**

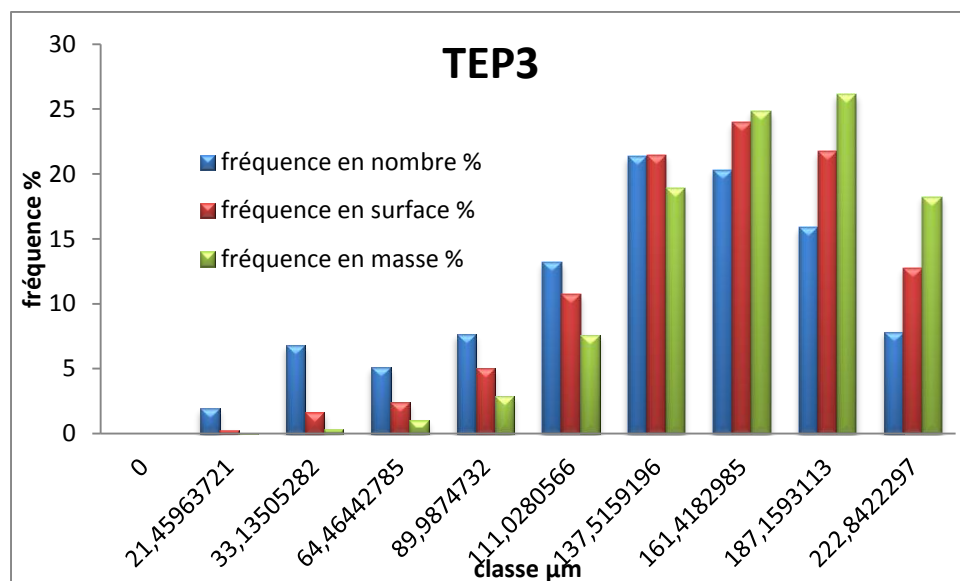
Classe (µm)	d _i (µm)	n _i	n _i *d _i	%	n _i *d _i ²	%	n _i *d _i ³	%	n _i *d _i ⁴
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-100µm	83,74882979	120	10049,85957	10,56394452	841663,9789	4,900003781	70488373,31	2,059549996	5903318778
100-150µm	127,8350851	130	16618,56106	17,46865772	2124435,168	12,36804784	271577350,5	7,935026799	3,4717E+10
150-200µm	172,2737769	193	33248,83894	34,94963161	5727903,06	33,34673618	986767493,7	28,83166248	1,6999E+11
200-250µm	221,3069565	114	25228,99304	26,51954297	5583351,667	32,50518611	1235634565	36,10313366	2,7345E+11
250-300µm	264,8740441	27	7151,599191	7,517428131	1894273	11,02808852	501743750,2	14,66009627	1,329E+11
300-400µm	354,4671649	8	2835,737319	2,980795054	1005175,768	5,851937575	356301804,7	10,41053079	1,263E+11
somme		592	95133,58913	100	17176802,64	100	3422513337	100	7,43E+11
N° Lot	d ₁₀ (µm)	d ₃₂ (µm)	d ₄₃ (µm)	Dispersion					
AET2	160,69863	199,252062	2,17E+02	1,35E+00					



TEP3

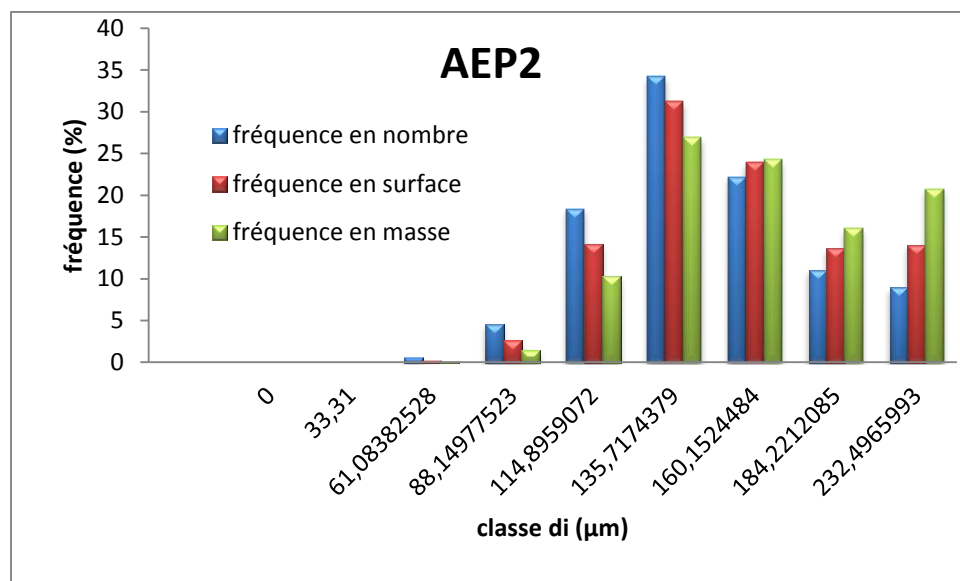
classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
μm	d_i (μm)	n_i	$n_i * d_i$	%	$n_i * d_i^2$	%	$n_i * d_i^3$	%	$n_i * d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25	21,4596372	61	1309,03787	1,916496698	28091,47778	0,300662896	602832,9218	0,04138975	12936575,8
25-50	33,1350528	140	4638,90739	6,791591681	153710,4416	1,645161814	5093203,6	0,34969291	168763570,3
50-75	64,4644278	54	3481,0791	5,096473343	224405,7727	2,401813464	14466189,74	0,99323027	932554644,8
75-100	89,9874732	58	5219,27345	7,641276511	469669,2293	5,026866576	42264347,18	2,90181656	3803261809
100-125	111,028057	81	8993,27259	13,16659939	998505,5782	10,68699843	110862133,9	7,61165373	12308807281
125-150	137,51592	106	14576,6875	21,34099713	2004526,584	21,45443443	275654316,5	18,9260763	37906856833
150-175	161,418298	86	13881,9737	20,32390148	2240804,569	23,98331611	361706860,8	24,834335	58386106021
175-200	187,159311	58	10855,2401	15,89261259	2031659,253	21,74483521	380243946,6	26,1070679	71166195177
>200	222,84223	24	5348,21351	7,830051197	1191807,824	12,75591106	265585112,9	18,2347375	59183578725
		668	68303,6851	100	9343180,729	99,99999999	1456478944	100	2,43869E+11

N° Lot	d_{10} (μm)	d_{32} (μm)	d_{43} (μm)	Dispersion
TEP3	102,251026	155,886843	167,43741	1,63751325

**AEP2**

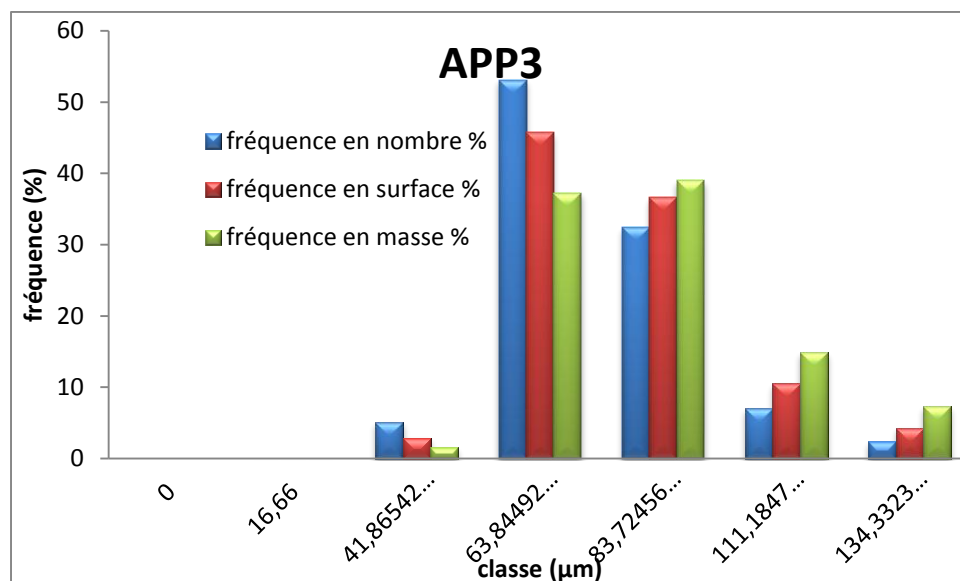
classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
µm		n_i	$n_i \cdot d_i$	%	$n_i \cdot d_i^2$	%	$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-50	33,31	1	33,31	0,041593487	1109,5561	0,00931486	36959,3137	0,00197148	1231114,739
50-75	61,0838253	8	488,6706022	0,61019256	29849,86969	0,25059338	1823344,22	0,09726084	111376840
75-100	88,1497752	41	3614,140784	4,512900525	318585,6978	2,67456672	28083257,6	1,49801735	2475532849
100-125	114,895907	128	14706,67612	18,36391285	1689736,895	14,1855522	194143853	10,356023	22306334164
125-150	135,717438	202	27414,92246	34,23242905	3720683,038	31,2355987	504961569	26,9356641	68532090438
150-175	160,152448	111	17776,92178	22,19766312	2847017,548	23,9010679	455956831	24,3216529	73022602874
175-200	184,221208	48	8842,618007	11,04158853	1628997,775	13,6756398	300095939	16,00772	55284036508
>200	232,496599	31	7207,394577	8,999719909	1675694,729	14,0676665	389593326	20,7816903	90579123355
		570	80084,65433	100	11911675,11	100	1874695080	100	3,12312E+11

N° Lot	d_{10} (µm)	d_{32} (µm)	d_{43} (µm)	Dispersion
AEP2	140,499394	157,382993	166,593667	1,18572517

**APP3**

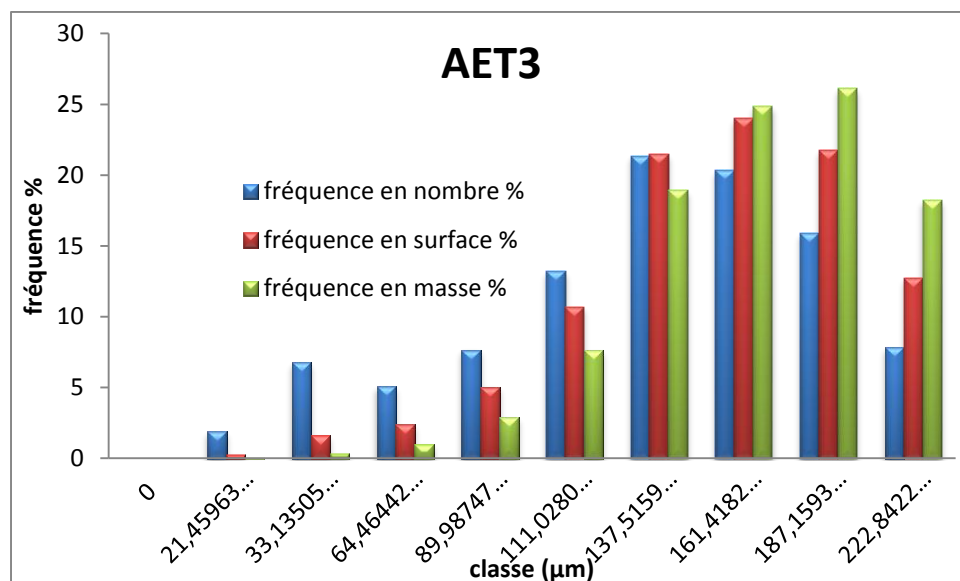
classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
µm		n_i	$n_i * d_i$	%	$n_i * d_i^2$	%	$n_i * d_i^3$	%	$n_i * d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25	16,66	1	16,66	0,0418443	277,5556	0,00940786	4624,0763	0,00199785	77037,1111
25-50	41,8654223	49	2051,405693	5,15243875	85882,9657	2,91103857	3595526,63	1,55346359	150528241
50-75	63,8449299	331	21132,6718	53,0781393	1349213,95	45,7321637	86140470,1	37,2173808	5499632273
75-100	83,7245672	154	12893,58335	32,3843298	1079509,69	36,5904263	90381481,2	39,0497289	7567150391
100-125	111,184756	25	2779,618908	6,98146458	309051,251	10,4754197	34361788	14,8461664	3820507026
125-150	134,332383	7	940,3266807	2,36178326	126316,324	4,28154393	16968372,8	7,33126242	2279401950
		567	39814,26643	100	2950251,73	100	231452263	99,9999999	1,9317E+10

N° Lot	d ₁₀ (µm)	d ₃₂ (µm)	d ₄₃ (µm)	Dispersion
APP3	70,219165	78,4516997	83,461258	1,1885823



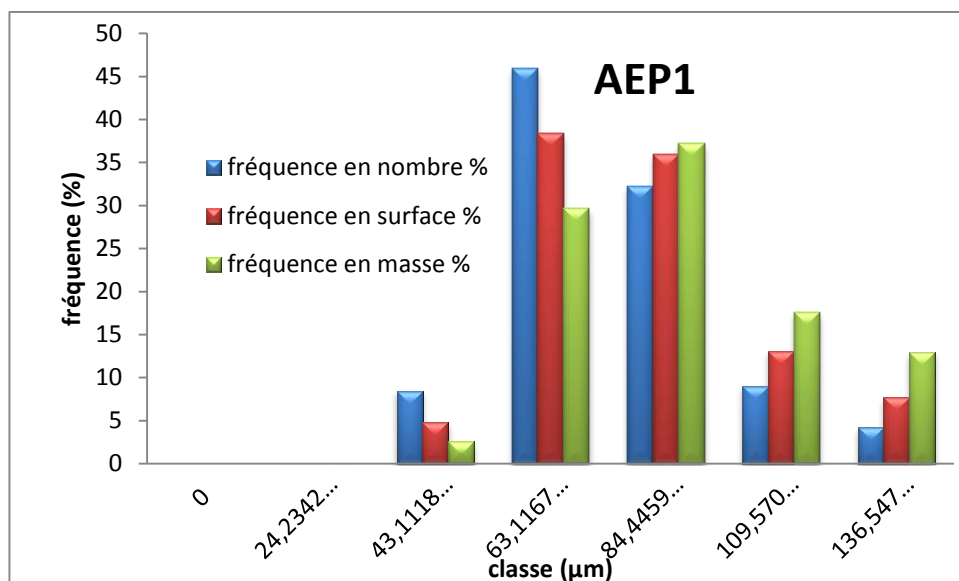
classe µm	centre de classe di (µm)	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
				%	ni*di2	%	ni*di3	%	ni*di4
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25	21,4596372	61	1309,03787	1,9164967	28091,4778	0,3006629	602832,922	0,04138975	12936575,8
25-50	33,1350528	140	4638,9074	6,79159168	153710,442	1,64516181	5093203,6	0,34969291	168763570
50-75	64,4644279	54	3481,0791	5,09647334	224405,773	2,40181346	14466189,7	0,99323027	932554645
75-100	89,9874732	58	5219,27345	7,64127651	469669,229	5,02686658	42264347,2	2,90181656	3803261809
100-125	111,028057	81	8993,27259	13,1665994	998505,578	10,6869984	110862134	7,61165373	1,2309E+10
125-150	137,51592	106	14576,6875	21,3409971	2004526,58	21,4544344	275654317	18,9260763	3,7907E+10
150-175	161,418299	86	13881,9737	20,3239015	2240804,57	23,9833161	361706861	24,834335	5,8386E+10
175-200	187,159311	58	10855,2401	15,8926126	2031659,25	21,7448352	380243947	26,1070679	7,1166E+10
>200	222,84223	24	5348,21351	7,8300512	1191807,82	12,7559111	265585113	18,2347376	5,9184E+10
		668	68303,6851	100	9343180,73	100	1456478944	100	2,44E+11

N° Lot	d10 (µm)	d32 (µm)	d43 (µm)	Dispersion
AET3	102,251026	155,886843	167,437409	1,63751325

**AEP1**

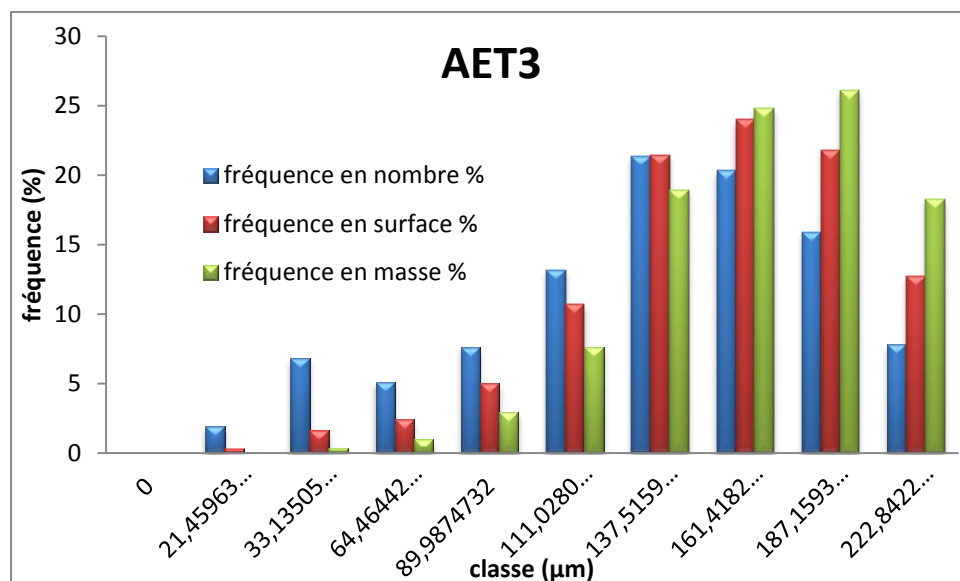
classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
µm	di (µm)	ni	ni*di	%	ni*di2	%	ni*di3	%	ni*di4
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25	24,2342426	1	24,2342426	0,06894095	587,298512	0,02209967	14232,7346	0,00656614	344919,5423
25-50	43,1118993	69	2974,72105	8,4624105	128245,874	4,82581171	5528923,21	2,55071571	238362380,6
50-75	63,116794	256	16157,8993	45,9655793	1019834,8	38,3757431	64368703,1	29,6958839	4062746176
75-100	84,4459805	134	11315,7614	32,1907891	955570,565	35,9575203	80694093,3	37,2274461	6814291827
100-125	109,570151	29	3177,53438	9,03936869	348162,923	13,1011521	38148264	17,5993358	4179911057
125-150	136,547377	11	1502,02115	4,27291142	205097,048	7,71767313	28005464	12,9200523	3824072658
		500	35152,1715	100	2657498,51	100	216759680	100	19119729019

N° Lot	d10 (µm)	d32 (µm)	d43 (µm)	Dispersion
AEP1	70,304343	81,5653065	88,2070364	1,25464563



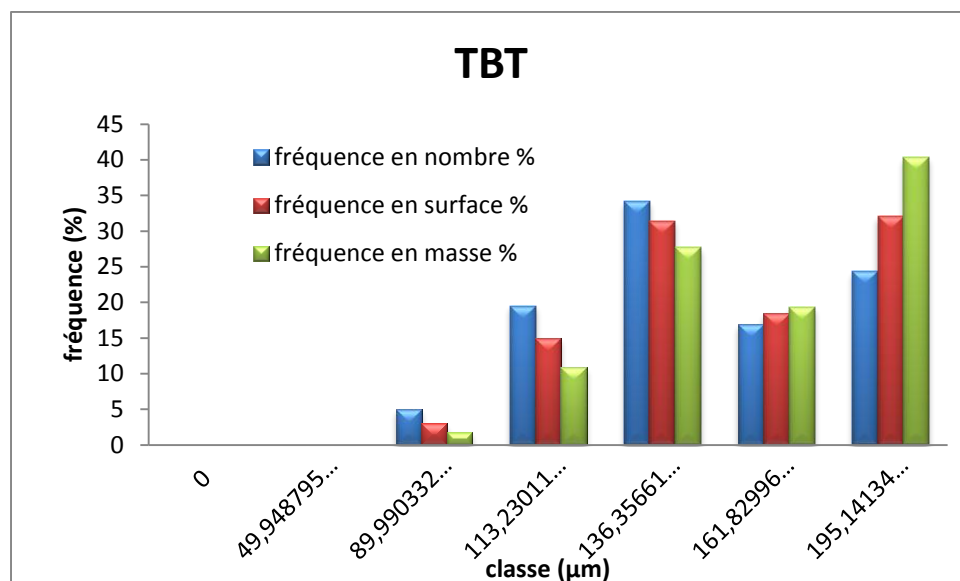
centre de classe di (µm)	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
			%	ni*di2	%	ni*di3	%	ni*di4
0	0	0	0	0	0	0	0	0
21,4596372	61	1309,03787	1,9164967	28091,4778	0,3006629	602832,922	0,04138975	12936575,8
33,1350528	140	4638,9074	6,79159168	153710,442	1,64516181	5093203,6	0,34969291	168763570
64,4644279	54	3481,0791	5,09647334	224405,773	2,40181346	14466189,7	0,99323027	932554645
89,9874732	58	5219,27345	7,64127651	469669,229	5,02686658	42264347,2	2,90181656	3803261809
111,028057	81	8993,27259	13,1665994	998505,578	10,6869984	110862134	7,61165373	1,2309E+10
137,51592	106	14576,6875	21,3409971	2004526,58	21,4544344	275654317	18,9260763	3,7907E+10
161,418299	86	13881,9737	20,3239015	2240804,57	23,9833161	361706861	24,834335	5,8386E+10
187,159311	58	10855,2401	15,8926126	2031659,25	21,7448352	380243947	26,1070679	7,1166E+10
222,84223	24	5348,21351	7,8300512	1191807,82	12,7559111	265585113	18,2347376	5,9184E+10
	668	68303,6851	100	9343180,73	100	1456478944	100	2,44E+11

N° Lot	d10 (µm)	d32 (µm)	d43 (µm)	Dispersion
AET3	102,251026	155,886843	167,437409	1,63751325

**TBT**

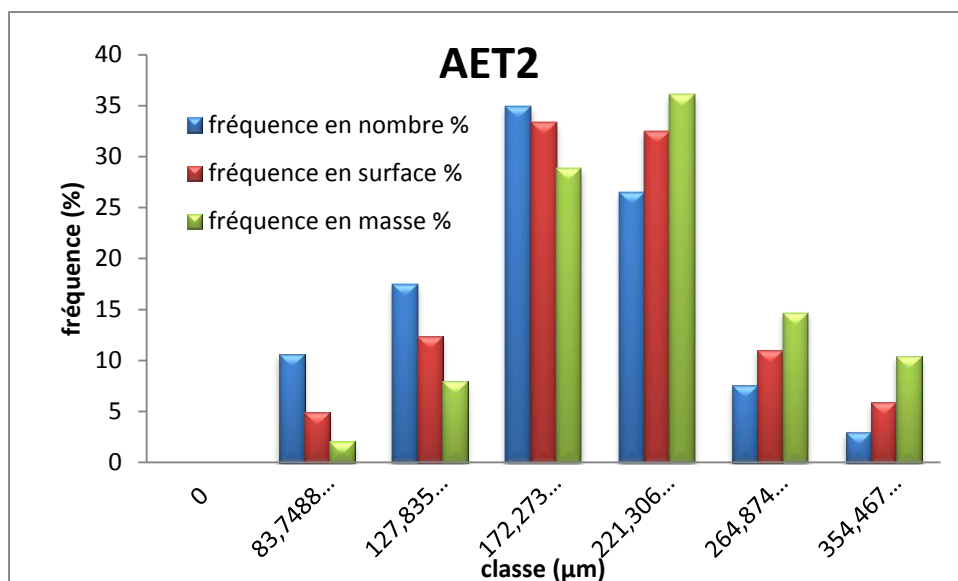
Classe (µm)	centre de classe d_i (µm)	effectif n_i	$n_i * d_i$	fréquence en nombre %	$n_i * d_i^2$	fréquence en surface %	$n_i * d_i^3$	fréquence en masse %	$n_i * d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-50µm	49,94879552	1	49,94879552	0,059321621	2494,882174	0,020009709	124616,3595	0,006446657	6224437,06
50-75µm	89,99033213	47	4229,54561	5,023214243	380618,2142	3,052673173	34251959,51	1,771923274	3082345213
100-125µm	113,2301149	145	16418,36667	19,49925143	1859053,545	14,91017159	210500846,6	10,88963535	2,3835E+10
125-150µm	136,3566142	211	28771,24559	34,17013172	3923149,635	31,46484638	534947401,1	27,67391307	7,2944E+10
150-175µm	161,8299641	88	14241,03684	16,91334855	2304626,481	18,48380127	372957620,8	19,29385348	6,0356E+10
175-200µm	195,1413422	105	20489,84093	24,33473244	3998415,059	32,06849785	780256081,1	40,36422819	1,5226E+11
somme		597	84199,98443	100	12468357,82	99,99999997	1933038525	100	3,12483E+11

N° Lot	d_{10} (µm)	d_{32} (µm)	d_{43} (µm)	Dispersion
TBT	141,0384999	155,0355351	161,6538699	1,146168387

**AET2**

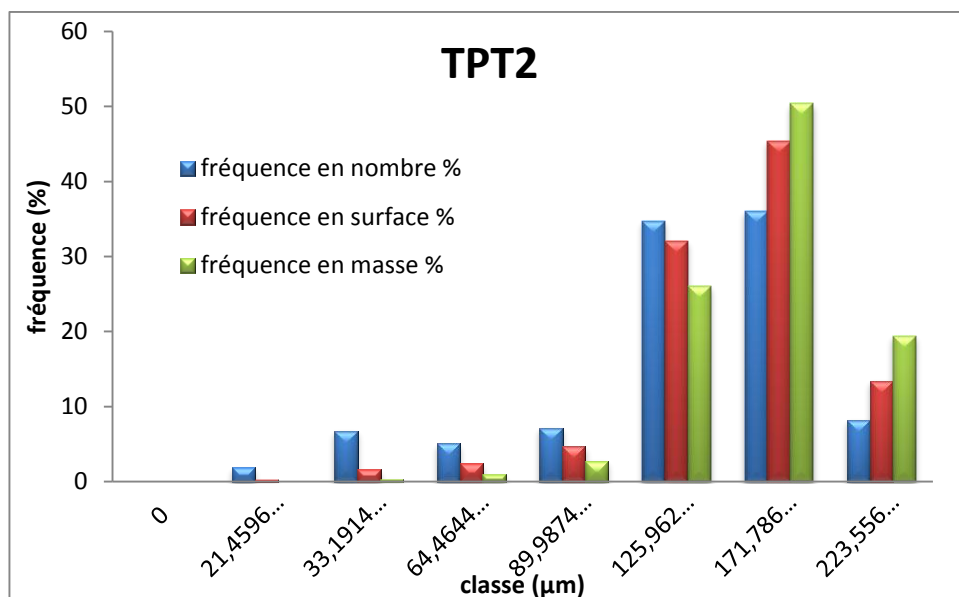
Classe (µm)	centre de classe d _i (µm)	effectif n _i	n _i *d _i	fréquence en nombre %	n _i *d _i ²	fréquence en surface %	n _i *d _i ³	fréquence en masse %	n _i *d _i ⁴
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-100µm	83,74882979	120	10049,85957	10,56394452	841663,9789	4,900003781	70488373,31	2,059549996	5903318778
100-150µm	127,8350851	130	16618,56106	17,46865772	2124435,168	12,36804784	271577350,5	7,935026799	3,4717E+10
150-200µm	172,2737769	193	33248,83894	34,94963161	5727903,06	33,34673618	986767493,7	28,83166248	1,6999E+11
200-250µm	221,3069565	114	25228,99304	26,51954297	5583351,667	32,50518611	1235634565	36,10313366	2,7345E+11
250-300µm	264,8740441	27	7151,599191	7,517428131	1894273	11,02808852	501743750,2	14,66009627	1,329E+11
300-400µm	354,4671649	8	2835,737319	2,980795054	1005175,768	5,851937575	356301804,7	10,41053079	1,263E+11
somme		592	95133,58913	100	17176802,64	100	3422513337	100	7,43E+11

N° Lot	d ₁₀ (µm)	d ₃₂ (µm)	d ₄₃ (µm)	Dispersion
AET2	160,69863	199,252062	2,17E+02	1,35E+00

**TPT2**

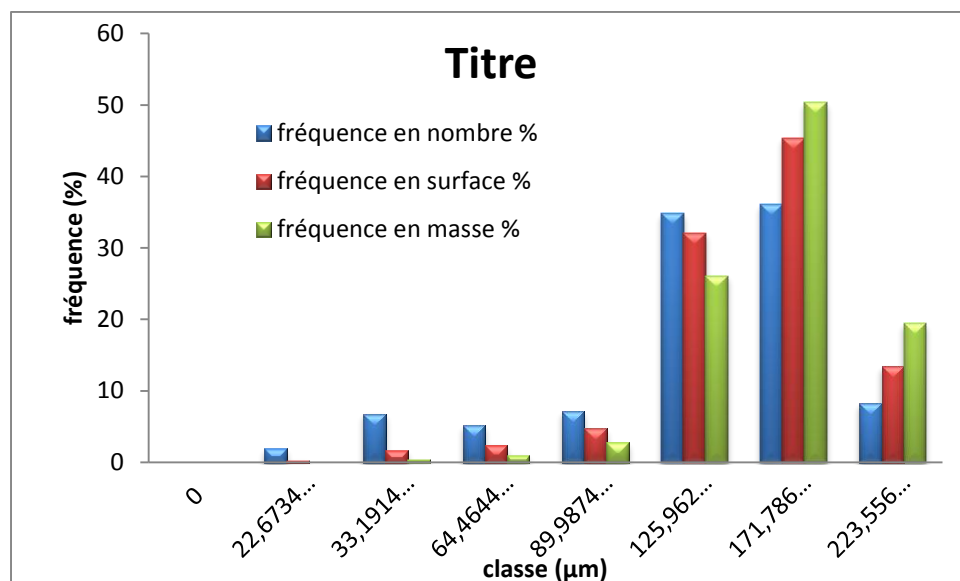
	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
Classe (µm)	d_i (µm)	n_i	$n_i \cdot d_i$	%	$n_i \cdot d_i^2$	%	$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25µm	21,45963721	62	1330,497507	1,953171947	28551,99381	0,307151849	612715,4287	0,042564319	13148650,8
25-50µm	33,19146968	139	4613,614286	6,772791344	153132,6387	1,647344613	5082697,334	0,353086506	168702194
50-75µm	64,46442785	54	3481,079104	5,110228329	224405,7727	2,414074778	14466189,74	1,004942072	932554645
75-100µm	89,9874732	54	4859,323553	7,133492845	437278,2479	4,704078583	39349564,62	2,733548619	3540967891
100-150µm	125,9627028	188	23680,98812	34,76371917	2982921,269	32,08917005	375736825,2	26,10181052	4,7329E+10
150-200µm	171,7862064	143	24565,42752	36,06207727	4220001,603	45,39722535	724938066,5	50,36023828	1,2453E+11
>200	223,5561948	25	5588,90487	8,204519099	1249434,306	13,44095478	279318779	19,40380967	6,2443E+10
somme		665	68119,83496	100	9295725,83	100	1439504838	99,99999998	2,39E+11

N° Lot	d_{10} (µm)	d_{32} (µm)	d_{43} (µm)	Dispersion
TPT2	202,43584	254,856637	266,58531	1,31E+00



	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
Classe (µm)	d_i (µm)	n_i	$n_i \cdot d_i$	%	$n_i \cdot d_i^2$	%	$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25µm	22,67341167	50	1330,497507	1,953171947	28551,99381	0,307151849	612715,4287	0,042564319	13148650,8
25-50µm	33,19146968	139	4613,614286	6,772791344	153132,6387	1,647344613	5082697,334	0,353086506	168702194
150-175µm	64,46442785	54	3481,079104	5,110228329	224405,7727	2,414074778	14466189,74	1,004942072	932554645
75-100µm	89,9874732	54	4859,323553	7,133492845	437278,2479	4,704078583	39349564,62	2,733548619	3540967891
100-150µm	125,9627028	188	23680,98812	34,76371917	2982921,269	32,08917005	375736825,2	26,10181052	4,73E+10
150-200µm	171,7862064	143	24565,42752	36,06207727	4220001,603	45,39722535	724938066,5	50,36023828	1,25E+11
>200	223,5561948	25	5588,90487	8,204519099	1249434,306	13,44095478	279318779	19,40380967	6,24E+10
somme		665	68119,83496	100	9295725,83	100	1439504838	99,99999998	2,39E+11

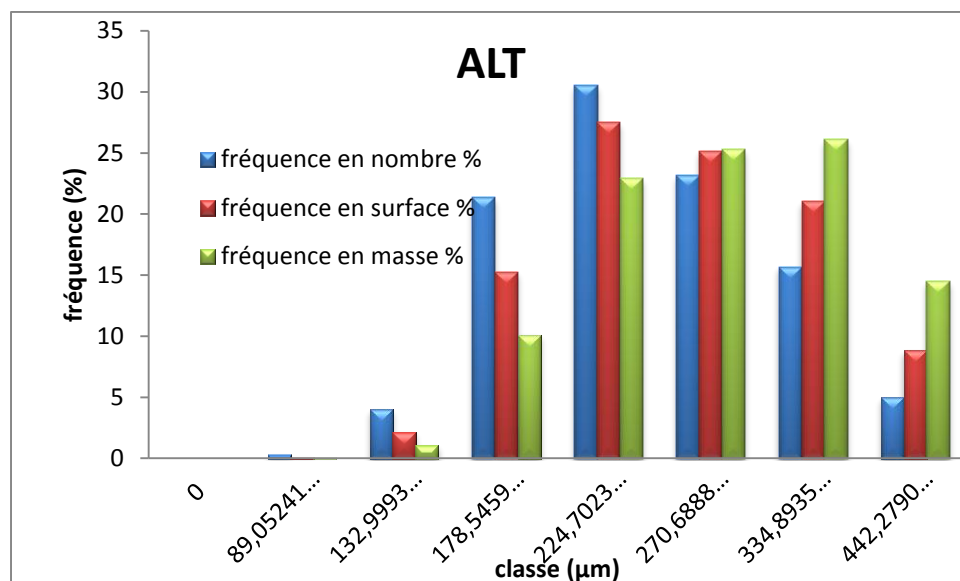
N° Lot	d_{10} (µm)	d_{32} (µm)	d_{43} (µm)	Dispersion
code	102,43584	154,85664	1,66E+02	1,35E+00



ALT

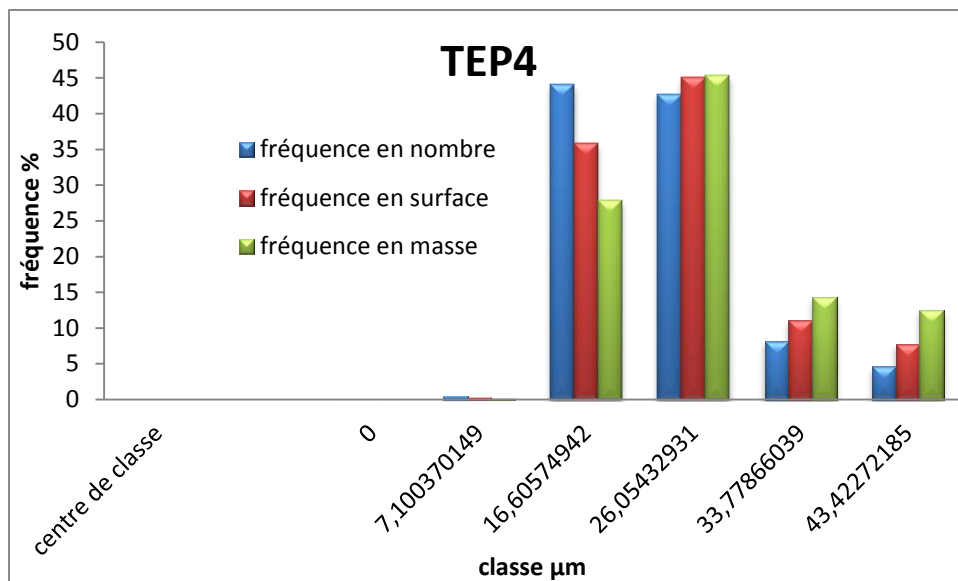
	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
Classe (µm)	d_i (µm)	n_i	$n_i \cdot d_i$	%	$n_i \cdot d_i^2$	%	$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-100µm	89,05241597	4	356,2096639	0,308244162	31721,33116	0,110027337	2824861,177	0,036363723	251560713
100-150µm	132,9993838	35	4654,978431	4,028161135	619109,2628	2,147417553	82341150,42	1,05995678	1,0951E+10
150-200µm	178,5459739	138	24639,3444	21,32152726	4399255,742	15,25908199	785469400,8	10,11114871	1,4024E+11
200-250µm	224,702381	157	35278,27381	30,52786894	7927112,121	27,4956631	1781240968	22,92946395	4,0025E+11
250-300µm	270,6888309	99	26798,19426	23,18967664	7253971,873	25,16083584	1963569166	25,27652868	5,3152E+11
300-400µm	334,8935522	54	18084,25182	15,64911232	6056299,332	21,00663691	2028215597	26,10870582	6,7924E+11
>400 µm	442,2790024	13	5749,627031	4,975409551	2542939,307	8,820337269	1124688660	14,47783234	4,9743E+11
somme		500	115560,8794	100	28830408,97	100	7768349802	100	2,26E+12

code	d_{10} (µm)	d_{32} (µm)	d_{43} (µm)	Dispersion
ALT	231,12175	269,44	2,91E+02	1,26E+00

**TEP4**

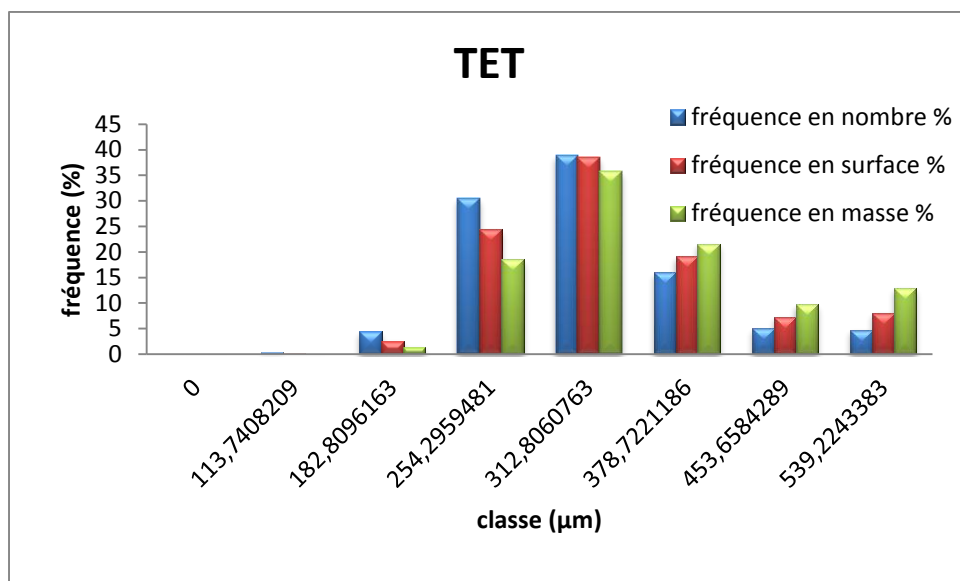
classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
µm		n_i	$n_i \cdot d_i$	%	$n_i \cdot d_i^2$	%	$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-10	7,10037015	1	7,10037015	0,04027723	50,4152563	0,00893888	357,966981	0,00188979	2541,69806
10 -20 µm	16,6057494	5	83,0287471	0,47098497	1378,75457	0,24446025	22895,2529	0,12086902	380192,833
20-30	26,0543293	298	7764,19013	44,0427798	202290,767	35,8671901	5270550,25	27,8243806	137320652
30-40	33,7786604	223	7532,64127	42,7293066	254442,531	45,1139654	8594727,85	45,3734368	290318393
40-50	43,4227218	33	1432,94982	8,12848376	62222,5815	11,0323827	2701873,85	14,2637794	117322717
50-60	53,9224338	15	808,836507	4,58816793	43614,4331	7,73306261	2351796,38	12,4156444	126814585
		575	17628,7468	100	563999,482	100	18942201,6	100	672159081

N° Lot	d_{10} (µm)	d_{32} (µm)	d_{43} (µm)	Dispersion
TEP4	30,65869	33,585495	35,484739	1,1574121



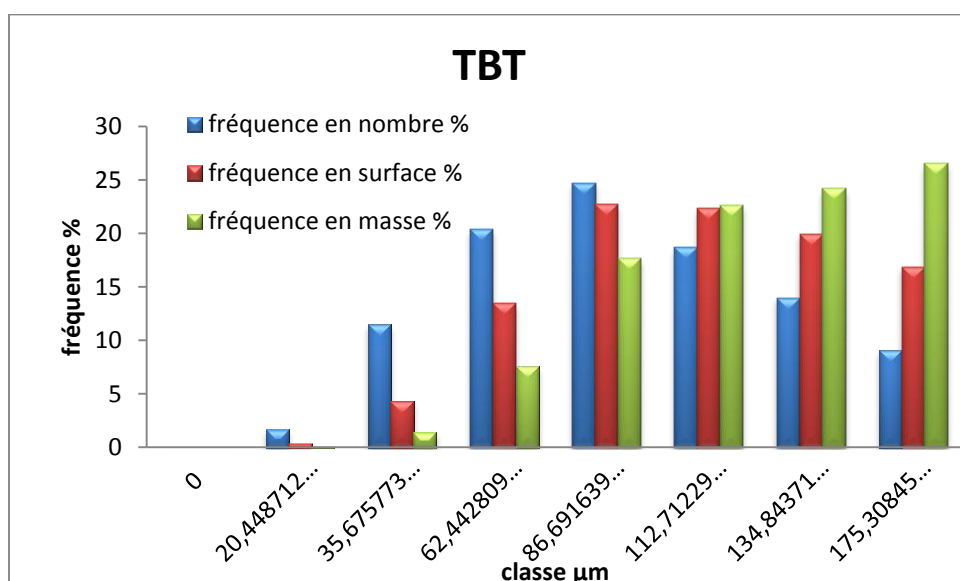
classe	centre de classe	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
µm		n_i	$n_i \cdot d_i$	%	$n_i \cdot d_i^2$	%	$n_i \cdot d_i^3$	%	$n_i \cdot d_i^4$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70-150	113,740821	6	682,444925	0,4006257	77621,846	0,14379152	8828772,49	0,04867145	1004191830
150-215	182,809616	41	7495,19427	4,40001434	1370193,59	2,53823148	250484564	1,38087668	4,5791E+10
215-275	254,295948	204	51876,3734	30,4537519	13191951,6	24,4375882	3354659828	18,4936406	8,5308E+11
275-325	312,806076	212	66314,8882	38,929806	20743700	38,4269148	6488755397	35,7713499	2,0297E+12
325-400	378,722119	72	27267,9925	16,0075315	10326991,9	19,1303595	3911060252	21,5609768	1,4812E+12
400-500	453,658429	19	8619,51015	5,06003806	3910313,43	7,24370682	1773946648	9,77945111	8,0477E+11
500-600	539,224338	15	8088,36507	4,74823214	4361443,31	8,07940774	2351796380	12,9650335	1,2681E+12
		569	170344,769	99,9999997	53982215,6	100	1,814E+10	100	6,4837E+12

N° Lot	d ₁₀ (µm)	d ₃₂ (µm)	d ₄₃ (µm)	Dispersion
TET	299,37569	336,02792	357,43538	1,1939359



TBT

classe	centre de classe di (µm)	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
		ni	ni*di	%	ni*di2	%	ni*di3	%	ni*di4
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-25	20,4487126	31	633,910089	1,64331484	12962,6452	0,35574479	265069,405	0,06533447	5420328,07
25-50	35,6757739	124	4423,79597	11,4680137	157822,345	4,33125155	5630434,29	1,38779289	200870101
50-75	62,4428091	126	7867,79395	20,3960511	491287,156	13,4828072	30677350,1	7,56137201	1915579915
75-100	86,6916394	110	9536,08034	24,7208281	826698,438	22,6877816	71667842,9	17,6647338	6213002798
100-125	112,712292	64	7213,5867	18,7001189	813059,892	22,3134875	91641844,1	22,5879378	1,0329E+10
125-150	134,84371	40	5393,7484	13,9824668	727313,046	19,9602646	98073589,5	24,1732383	1,3225E+10
150-200	175,308459	20	3506,16919	9,08920674	614661,119	16,8686628	107755294	26,5595907	1,889E+10
somme		515	38575,0846	100	3643804,64	100	405711424	100	5,0779E+10

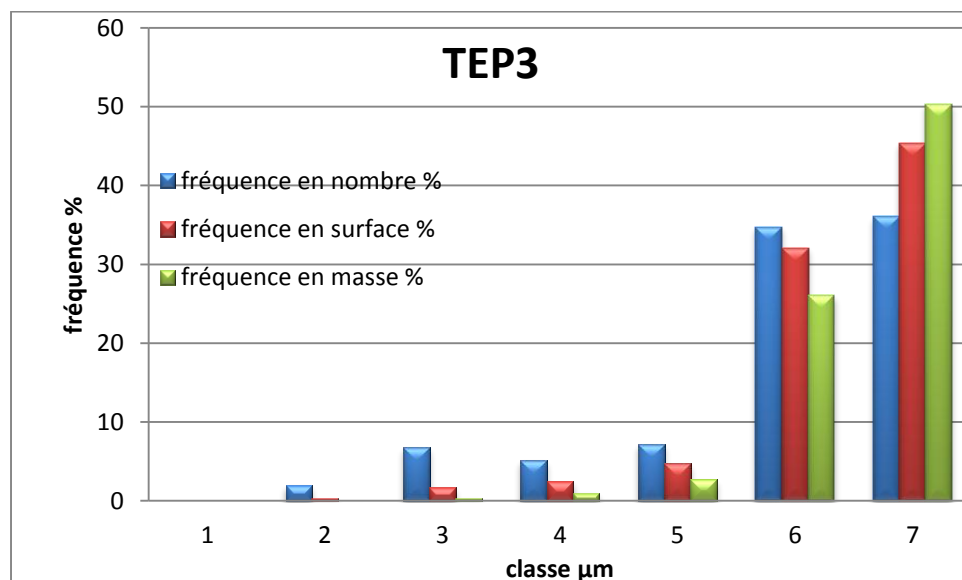


N° Lot	d10 (µm)	d32 (µm)	d43 (µm)	Dispersion
TBT	74,903077	111,342804	125,16053	1,67096646

TEP3

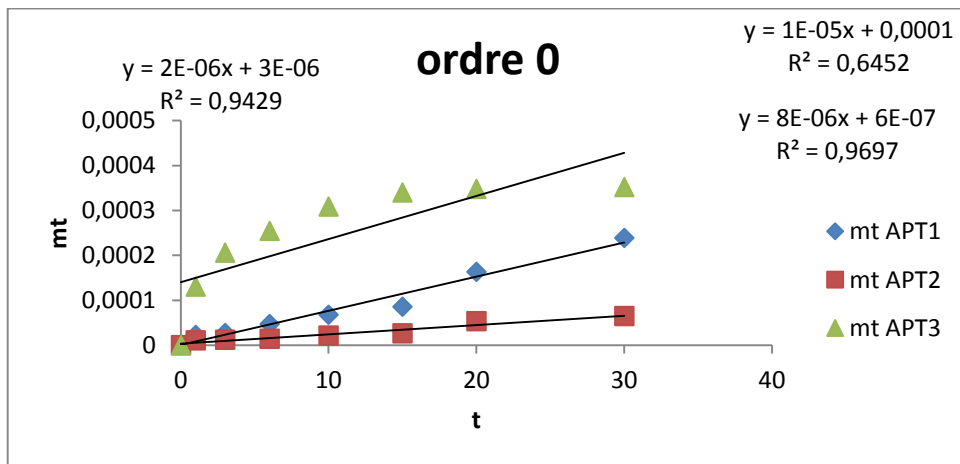
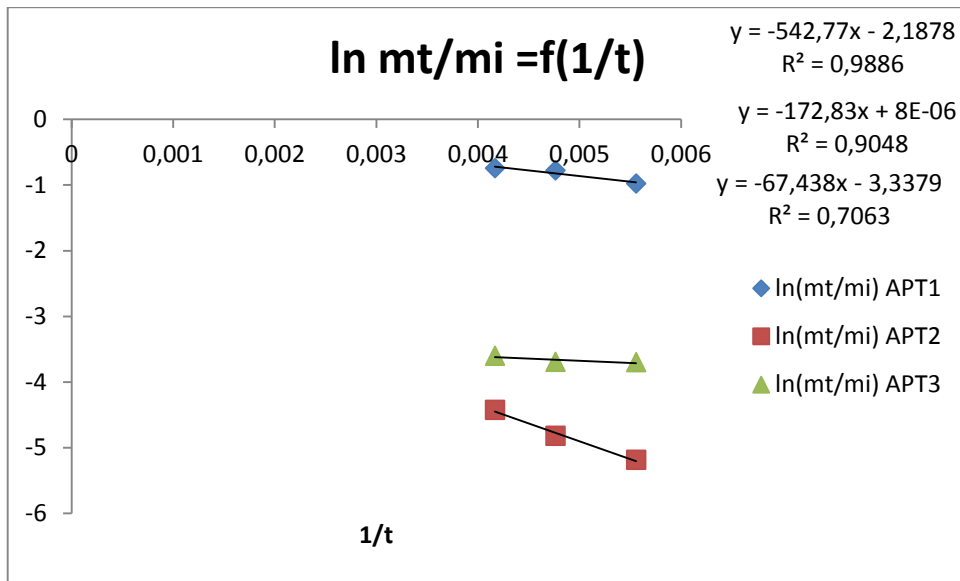
centre de classe di (µm)	effectif		fréquence en nombre		fréquence en surface		fréquence en masse	
	ni	ni*di	%	ni*di ²	%	ni*di ³	%	ni*di ⁴
0	0	0	0	0	0	0	0	0
21,4596372	62	1330,49751	1,95317195	28551,9938	0,30715185	612715,429	0,04256432	13148650,8
33,1914697	139	4613,61429	6,77279134	153132,639	1,64734461	5082697,33	0,35308651	168702195
64,4644279	54	3481,0791	5,11022833	224405,773	2,41407478	14466189,7	1,00494207	932554645
89,9874732	54	4859,32355	7,13349285	437278,248	4,70407858	39349564,6	2,73354862	3540967891
125,962703	188	23680,9881	34,7637192	2982921,27	32,0891701	375736825	26,1018105	4,7329E+10
171,786206	143	24565,4275	36,0620773	4220001,6	45,3972254	724938067	50,3602383	1,25E+11
	640	68119,835	100	9295725,83	100	1439504838	100	2,39E+11

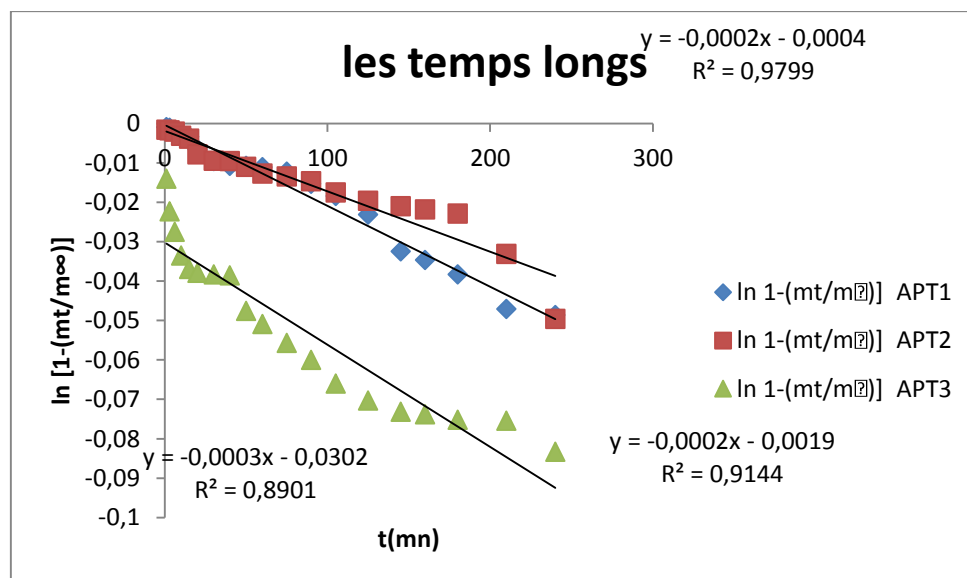
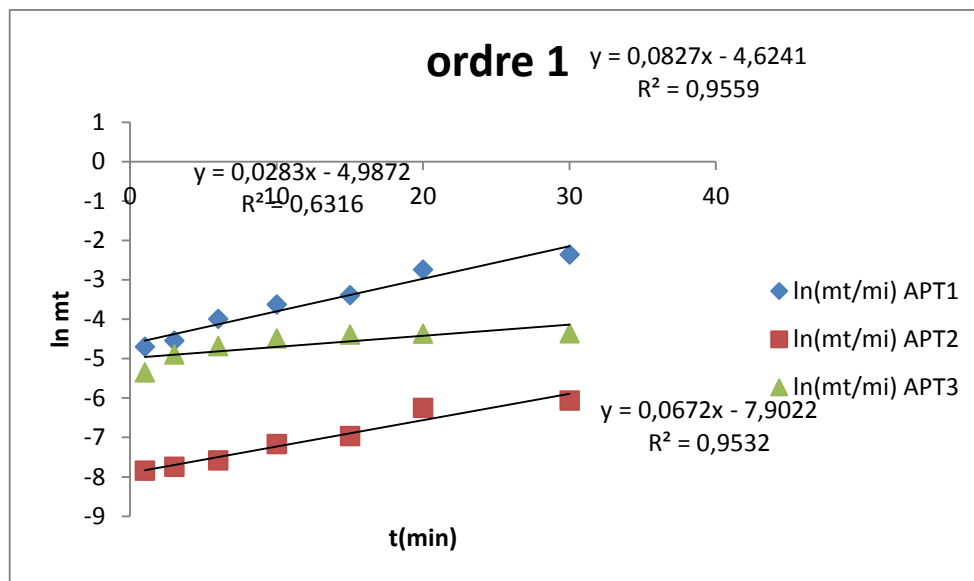
code	d10 (µm)	d32 (µm)	d43 (µm)	Dispersion
TEP3	102,435842	154,856637	1,66E+02	1,35E+00



APT1, APT2, APT3 (influence de la vitesse d'agitation)

lots	Ordre 0		Ordre 1	
	$m_t=f(t)$		$\ln m_t=f(t)$	
	K	R ²	K	R ²
AET1	2,00E-05	0,94	0,0672	0,9532
AET2	8,00E-06	0,9697	0,0827	0,9559
AET3	1,00E-05	0,645	0,0283	0,6316





TTP1, TPT1 (influence de la nature du surfactant)

#VALEUR!			t(min)	racine t	mt	mt	1/t
DO TPP1	DO TPT1	vf	T(min)		TPP1	TPT1	
0	0	100	0	0	0	0	#DIV/0!
0,2209374	0,32911719	99	1	1	0,00131764	0,0018782	1
0,24036047	0,42686084	98	3	1,73205081	0,001419	0,00246086	0,33333333
0,27174774	0,47399069	97	6	2,44948974	0,00158792	0,00276074	0,16666667
0,29210473	0,54697779	96	10	3,16227766	0,00168928	0,00321903	0,1
0,31879388	0,58745225	95	15	3,87298335	0,00182442	0,00349362	0,06666667
0,34008449	0,68873579	94	20	4,47213595	0,00192578	0,00413953	0,05
0,39801625	0,66341945	93	30	5,47722558	0,00222985	0,00403025	0,03333333

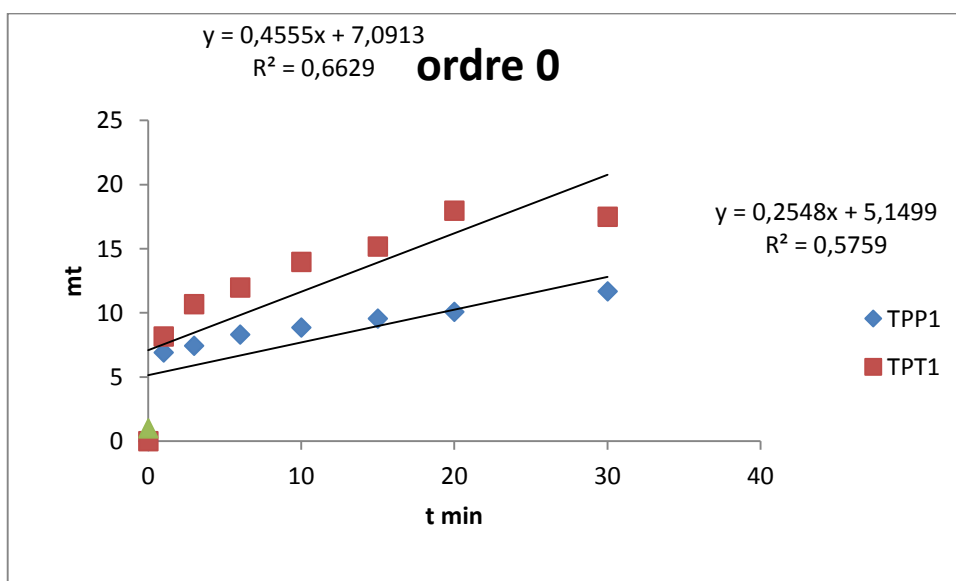
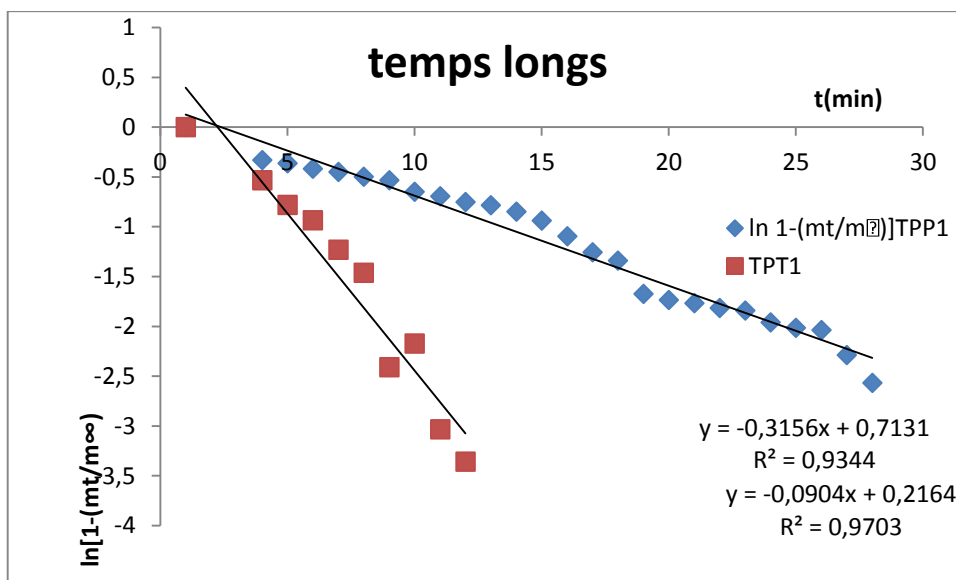
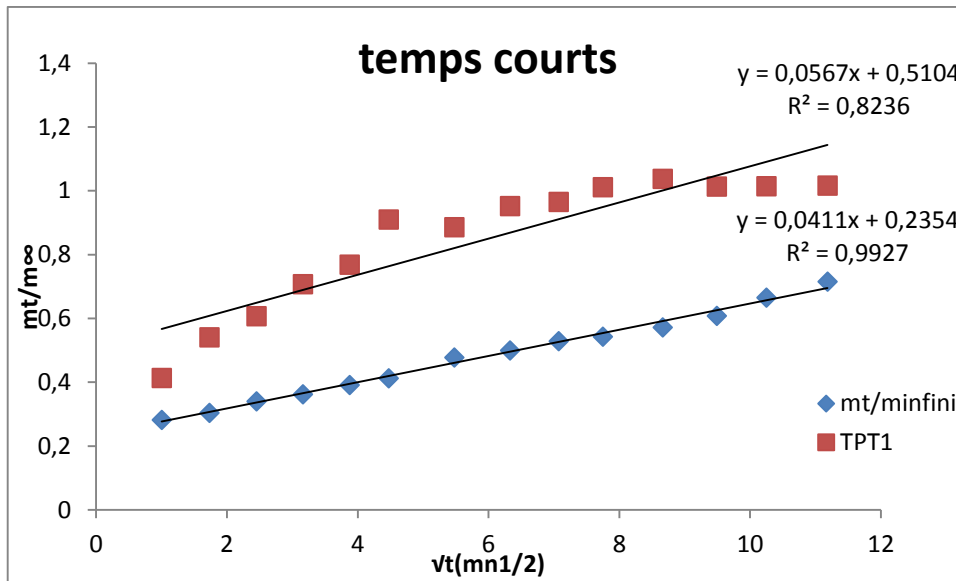
0,42063081	0,70490838	92	40	6,32455532	0,00233121	0,00432884	0,025
0,44990549	0,7070549	91	50	7,07106781	0,00246635	0,00438974	0,02
0,46736757	0,73242567	90	60	7,74596669	0,00253392	0,00459778	0,01666667
0,49782523	0,7435395	89	75	8,66025404	0,00266906	0,00471999	0,01333333
0,53534831	0,71810299	88	90	9,48683298	0,00283799	0,00461032	0,01111111
0,59242869	0,71057549	87	105	10,2469508	0,0031049	0,00461443	0,00952381
0,64431511	0,70353989	86	125	11,1803399	0,00333802	0,00462186	0,008
0,67234949	0,69535919	85	145	12,0415946	0,00344275	0,00462186	0,00689655
0,74912345	0,68683875	84	160	12,6491106	0,00379075	0,00461958	0,00625
0,76828472	0,6787473	83	180	13,4164079	0,00384142	0,00462016	0,00555556
0,78312566	0,67081353	82	210	14,4913767	0,00386845	0,00462184	0,0047619
0,80041024	0,66238407	81	240	15,4919334	0,00390562	0,0046201	0,00416667
0,81462168	0,71344867	80	270	16,4316767	0,00392589	0,00503848	0,0037037
0,85314444	0,70203841	78	390	19,7484177	0,00400875	0,00508502	0,0025641
0,87185296	0,69052691	77	3120	55,8569602	0,00404414	0,0050666	0,00032051
0,8862765	0,68403743	76	4560	67,5277721	0,00405765	0,00508502	0,0002193
0,92800505	0,67503694	75	4570	67,6017751	0,00419279	0,00508502	0,00021882
0,96644841	0,86761261	74	4580	67,6756973	0,00430826	0,00662401	0,00021834

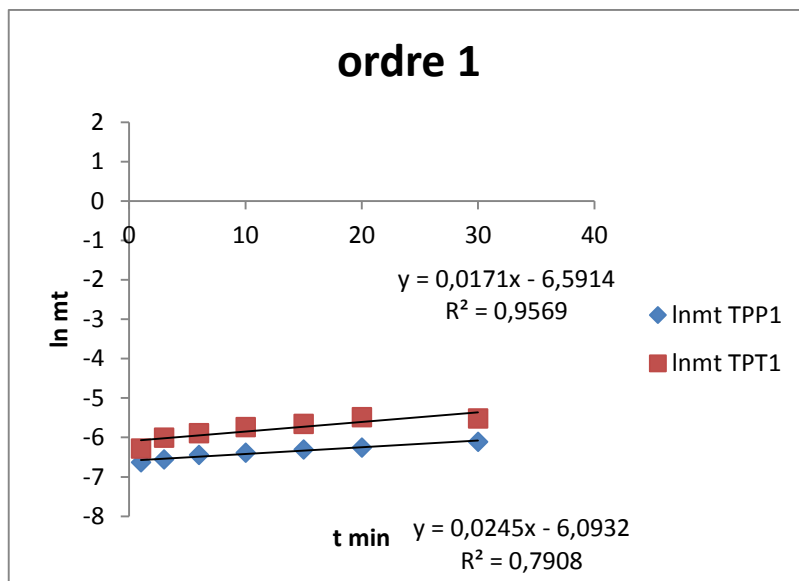
ln t	ln(mt/mi)	ln(mt/mi)	mt1/3	mt1/3	mt/mi		ln (mt/mi)	
	TPP1	TPT1	TPP1	TPT1	TPP1	TPT1	TPP1	TPT1
0	- 2,932580 1	- 2,226730 26	0,109630 68	0,123380 74	0,053259 45	0,107880 6	- 2,932580 1	- 2,226730 26
1,098612 29	- 2,858472 13	- 1,956533 71	0,112372 58	0,135008 88	0,057356 33	0,141347 52	- 2,858472 13	- 1,956533 71
1,791759 47	- 2,745994 15	- 1,841547 6	0,116665 7	0,140284 04	0,064184 46	0,158571 83	- 2,745994 15	- 1,841547 6
2,302585 09	- 2,684118 74	- 1,687964 29	0,119096 93	0,147652 81	0,068281 34	0,184895 53	- 2,684118 74	- 1,687964 29
2,708050 2	- 2,607157 7	- 1,606106 22	0,122191 73	0,151737 14	0,073743 85	0,200667 45	- 2,607157 7	- 1,606106 22
2,995732 27	- 2,553090 48	- 1,436461 35	0,124413 89	0,160564 86	0,077840 73	0,237767 65	- 2,553090 48	- 1,436461 35
3,401197 38	-2,406487	- 1,463216 35	0,130644 73	0,159139 26	0,090131 37	0,231490 52	-2,406487	- 1,463216 35
3,688879 45	- 2,362035 24	- 1,391745 04	0,132594 94	0,162976 08	0,094228 25	0,248641 04	- 2,362035 24	- 1,391745 04
3,912023 01	- 2,305682 3	- 1,377775 49	0,135109 18	0,163736 75	0,099690 76	0,252138 82	- 2,305682 3	- 1,377775 49
4,094344	-	-	0,136331	0,166283	0,102422	0,264088	-	-

56	2,278653 63	1,331472 11	96	54	01	21	2,278653 63	1,331472 11
4,317488 11	- 2,226693 89	- 1,305238 77	0,138713 78	0,167743 97	0,107884 52	0,271107 79	- 2,226693 89	- 1,305238 77
4,499809 67	- 2,165324 95	- 1,328748 12	0,141580 58	0,166434 59	0,114712 65	0,264808 56	- 2,165324 95	- 1,328748 12
4,653960 35	- 2,075440 72	- 1,327857 23	0,145886 72	0,166484 03	0,125501 1	0,265044 58	- 2,075440 72	- 1,327857 23
4,828313 74	- 2,003044 14	- 1,326247 02	0,149450 11	0,166573 41	0,134923 93	0,265471 7	- 2,003044 14	- 1,326247 02
4,976733 74	- 1,972149 8	- 1,326247 02	0,150997 11	0,166573 41	0,139157 37	0,265471 7	- 1,972149 8	- 1,326247 02
5,075173 82	- 1,875858 76	- 1,326741 55	0,155922 29	0,166545 95	0,153223 33	0,265340 45	- 1,875858 76	- 1,326741 55
5,192956 85	- 1,862578 34	- 1,326616 02	0,156614 05	0,166552 92	0,155271 77	0,265373 76	- 1,862578 34	- 1,326616 02
5,347107 53	- 1,855566 92	- 1,326252 35	0,156980 51	0,166573 11	0,156364 27	0,265470 29	- 1,855566 92	- 1,326252 35
5,480638 92	- 1,846005 79	- 1,326627 9	0,157481 61	0,166552 26	0,157866 46	0,265370 61	- 1,846005 79	- 1,326627 9
5,598421 96	- 1,840828 9	- 1,239940 45	0,157753 6	0,171435 13	0,158685 84	0,289401 45	- 1,840828 9	- 1,239940 45
5,966146 74	- 1,819941 64	-1,230745	0,158855 78	0,171961 41	0,162035 21	0,292074 9	- 1,819941 64	-1,230745
8,045588 28	- 1,811153 14	- 1,234374 77	0,159321 83	0,171753 48	0,163465 53	0,291016 66	- 1,811153 14	- 1,234374 77
8,425077 9	- 1,807817 02	-1,230745	0,159499 1	0,171961 41	0,164011 78	0,292074 9	- 1,807817 02	-1,230745
8,427268 48	- 1,775054 05	-1,230745	0,161250 54	0,171961 41	0,169474 29	0,292074 9	- 1,775054 05	-1,230745
8,429454 28	- 1,747886 33	- 0,966344 08	0,162717 44	0,187804 92	0,174141 63	0,380471 47	- 1,747886 33	- 0,966344 08

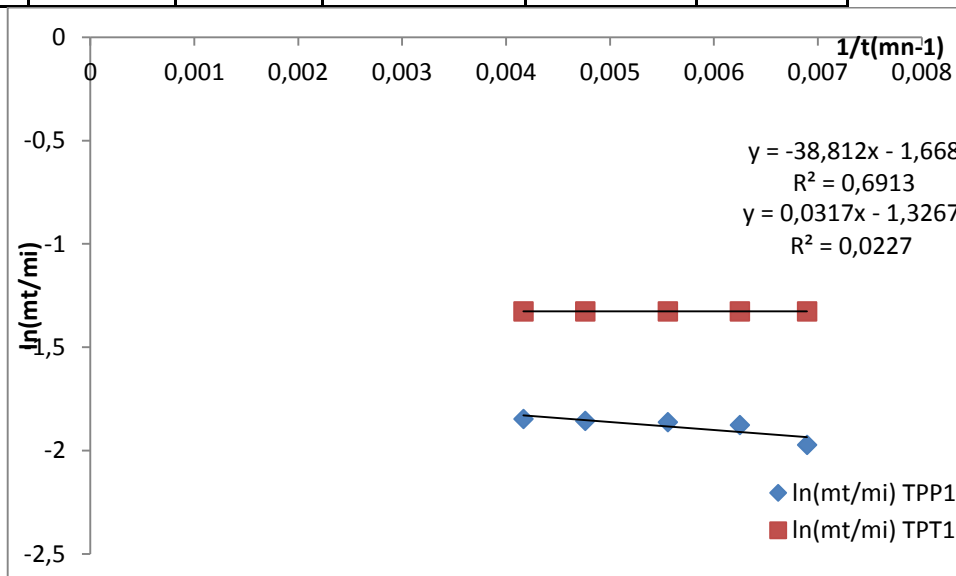
mt/minfini	TPT1	$1-(m_t/m_\infty)$	
TPP1	TPT1	TPP1	TPT1
251,710731	913,679941		
0,28239149	0,41297299	0,71760851	0,58702701

0,30411391	0,54108628	0,69588609	0,45891372
0,34031795	0,60702189	0,65968205	0,39297811
0,36204037	0,70779051	0,63795963	0,29220949
0,3910036	0,76816629	0,6089964	0,23183371
0,41272602	0,91018794	0,58727398	0,08981206
0,47789329	0,88615875	0,52210671	0,11384125
0,49961571	0,95181189	0,50038429	0,04818811
0,52857894	0,96520158	0,47142106	0,03479842
0,54306056	1,01094453	0,45693944	- 0,01094453
0,57202379	1,0378159	0,42797621	-0,0378159
0,60822782	1,01370209	0,39177218	- 0,01370209
0,6654302	1,01460558	0,3345698	- 0,01460558
0,71539178	1,01624063	0,28460822	- 0,01624063
0,73783828	1,01624063	0,26216172	- 0,01624063
0,81241859	1,01573819	0,18758141	- 0,01573819
0,82327981	1,01586571	0,17672019	- 0,01586571
0,82907245	1,01623521	0,17092755	- 0,01623521
0,83703734	1,01585363	0,16296266	- 0,01585363
0,84138183	1,10784505	0,15861817	- 0,10784505
0,85914081	1,11807916	0,14085919	- 0,11807916
0,86672465	1,11402814	0,13327535	- 0,11402814
0,86962097	1,11807916	0,13037903	- 0,11807916
0,89858421	1,11807916	0,10141579	- 0,11807916
0,92333133	1,45646622	0,07666867	- 0,45646622

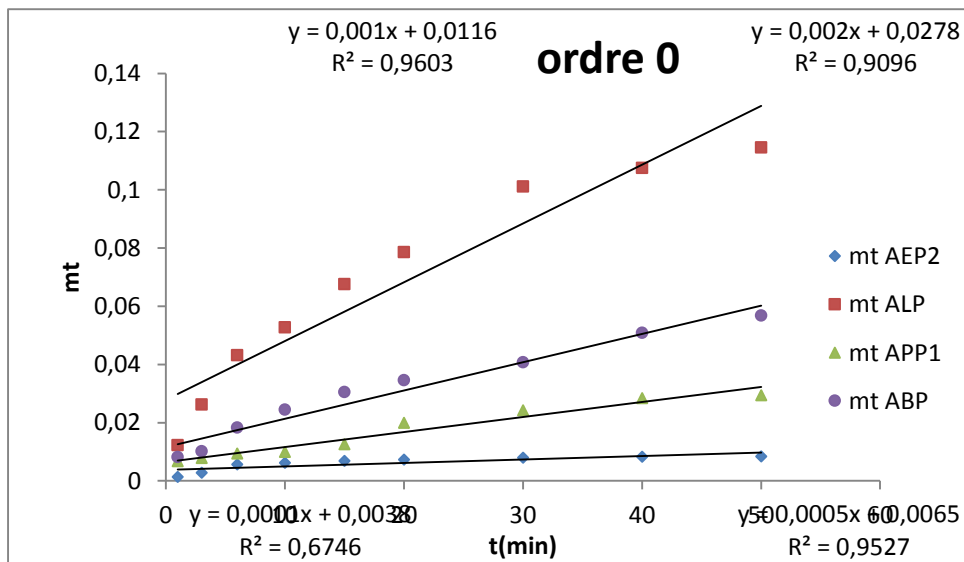
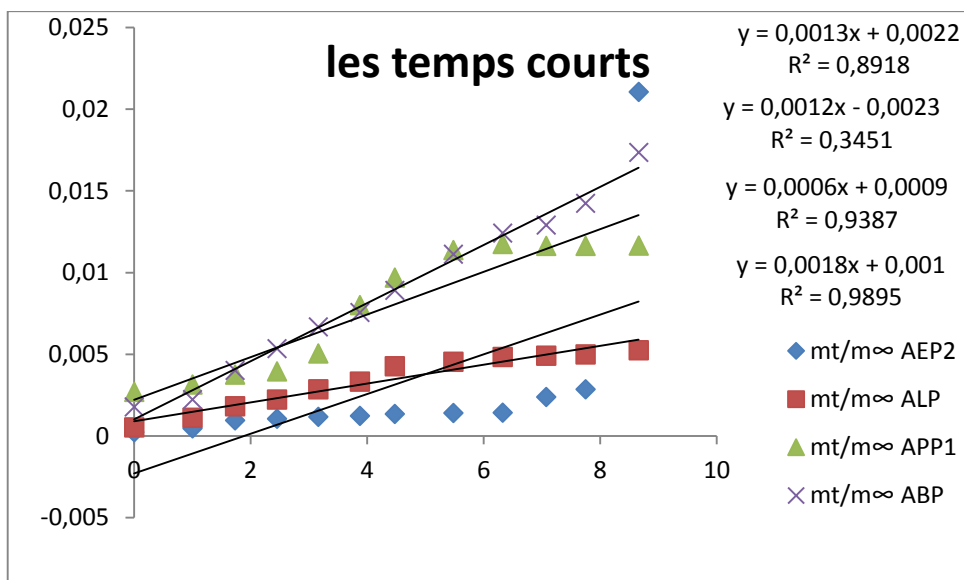
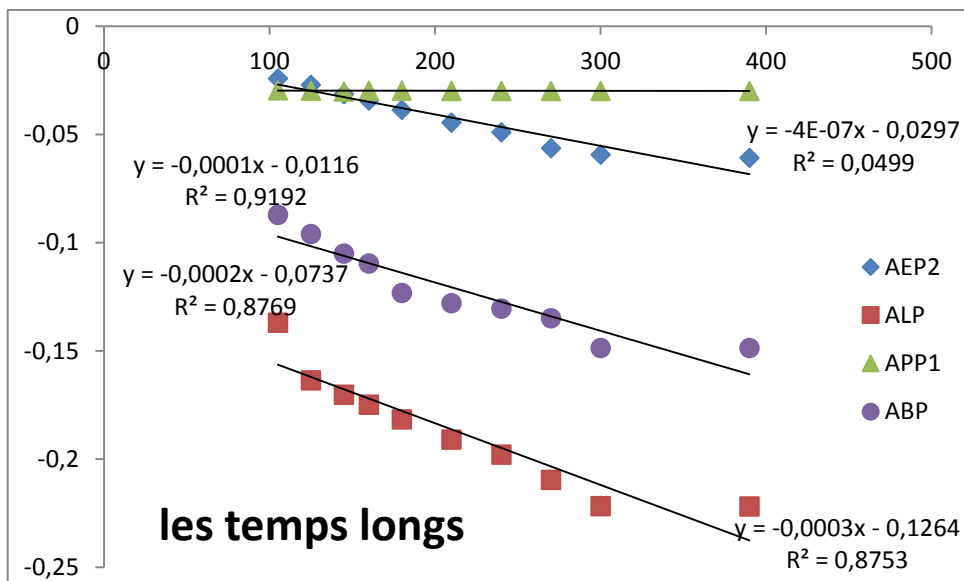


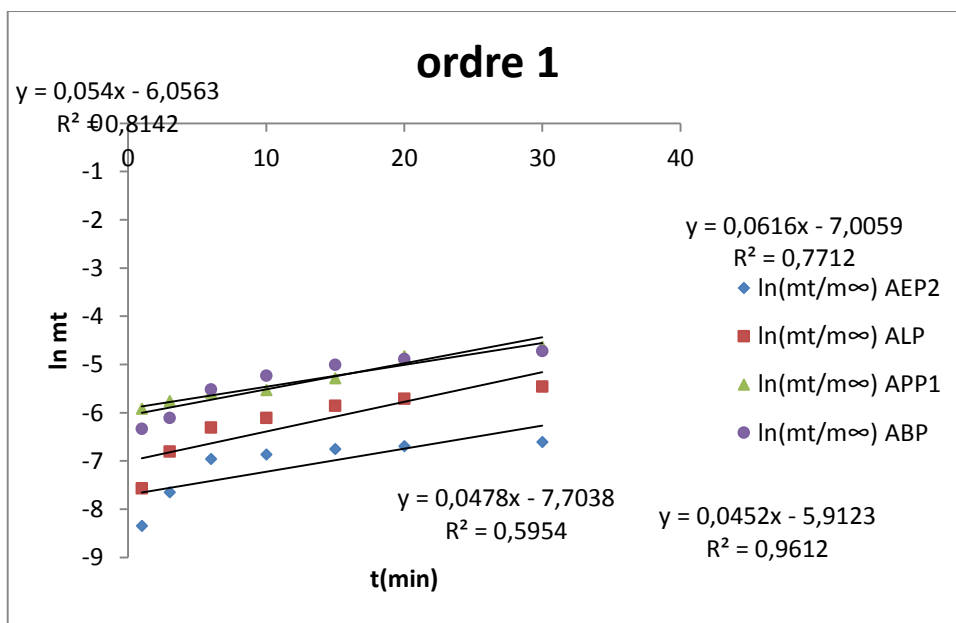
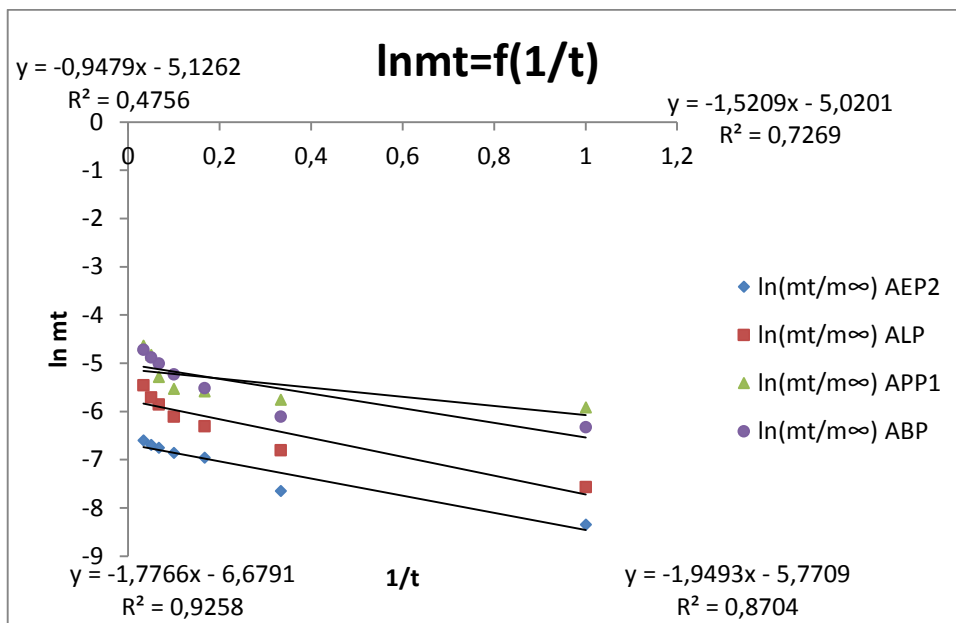


	code	Ordre 0		Ordre 1	
		$m_t=f(t)$		$\ln m_t=f(t)$	
		K	R ²	K	R ²
PVA	TPP1	0,2548	0,5759	0,0171	0,9569
T80	TPT1	0,4555	0,6629	0,0245	0,7908



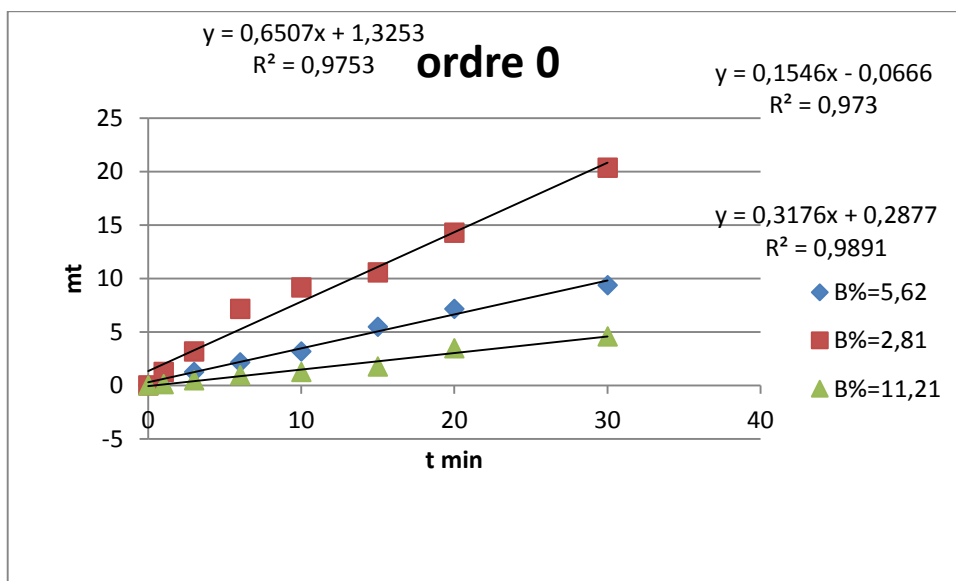
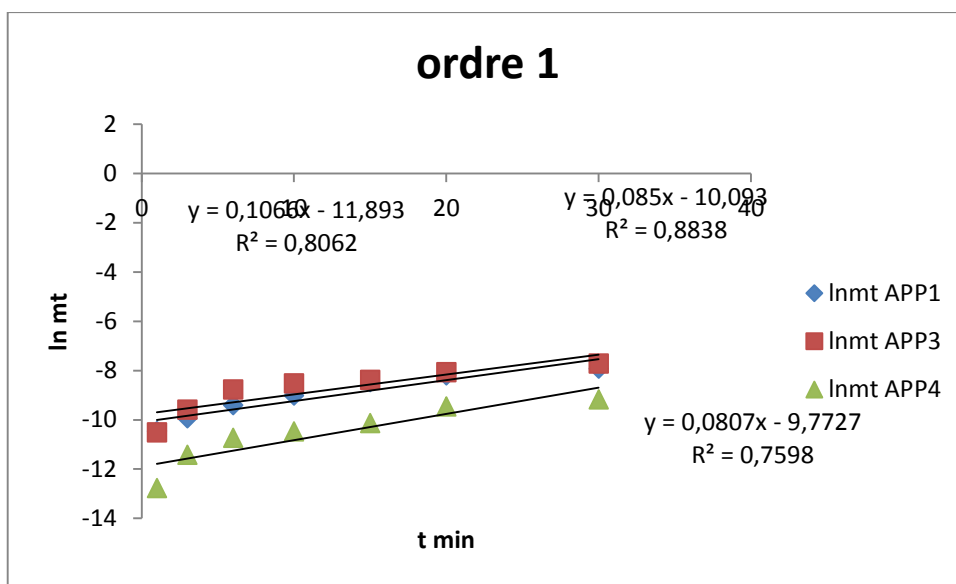
AEP2, APP1, ABP, ALP (influence de la nature du polymère)

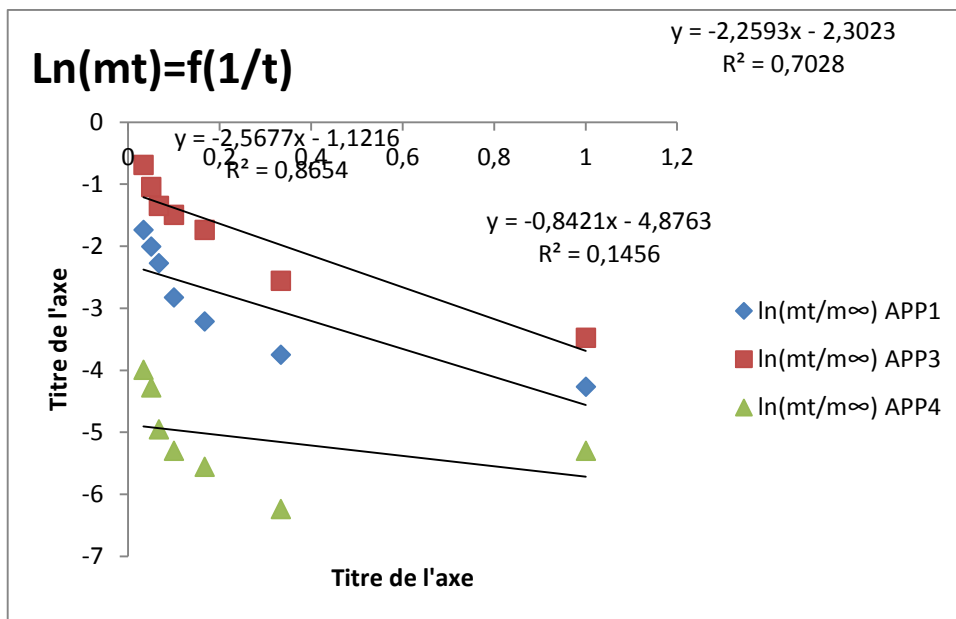




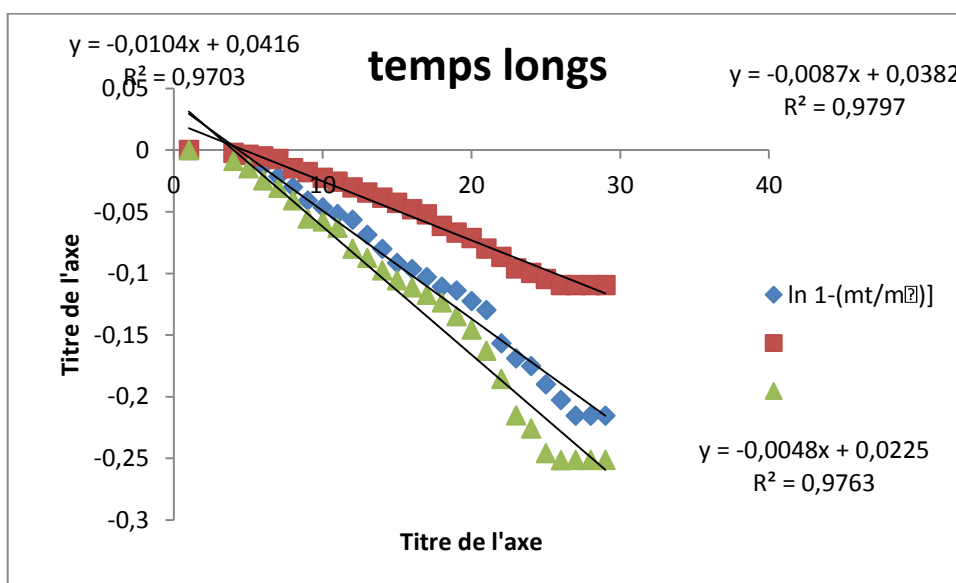
lots	Ordre 0		Ordre 1	
	$m_t=f(t)$		$\ln m_t=f(t)$	
	K	R ²	K	R ²
AEP2	0.0002	0.7469	0,00478	0.594
ALP	0.0029	0.9619	0,061	0,7712
APP1	0.0006	0.9505	0,0542	0,9612
ABP	0.0012	0.9363	0.054	0.8142

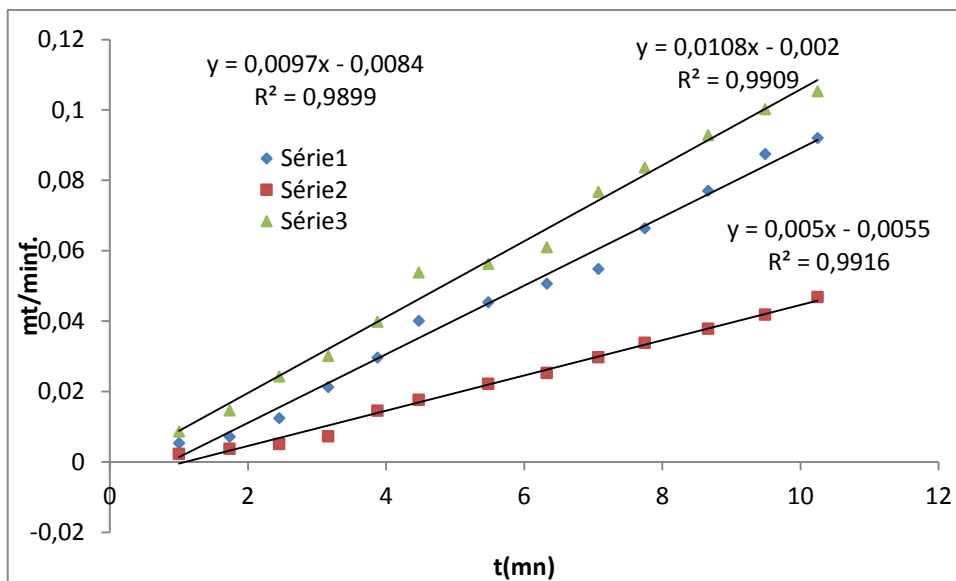
APP1, APP3, APP4 (influence de la concentration du polymère)



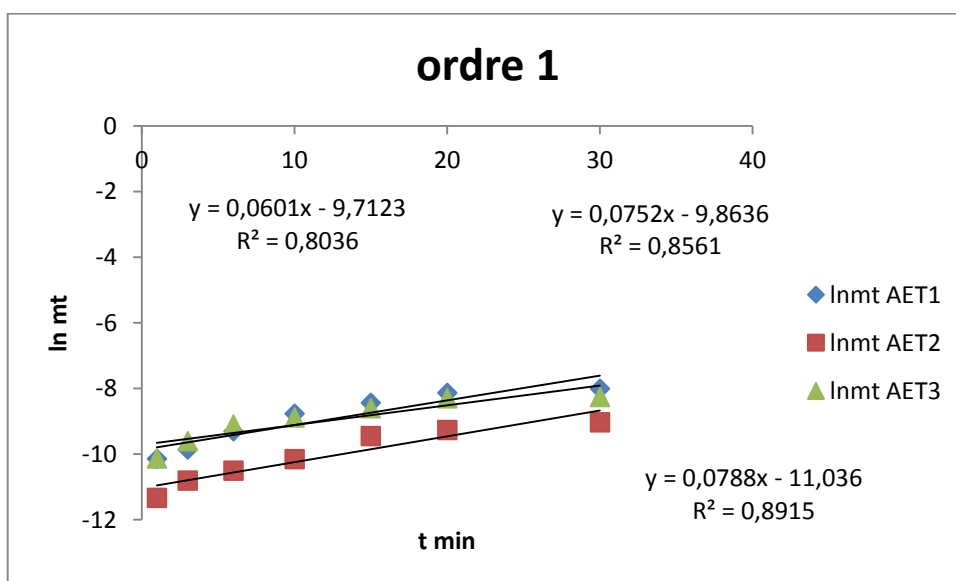
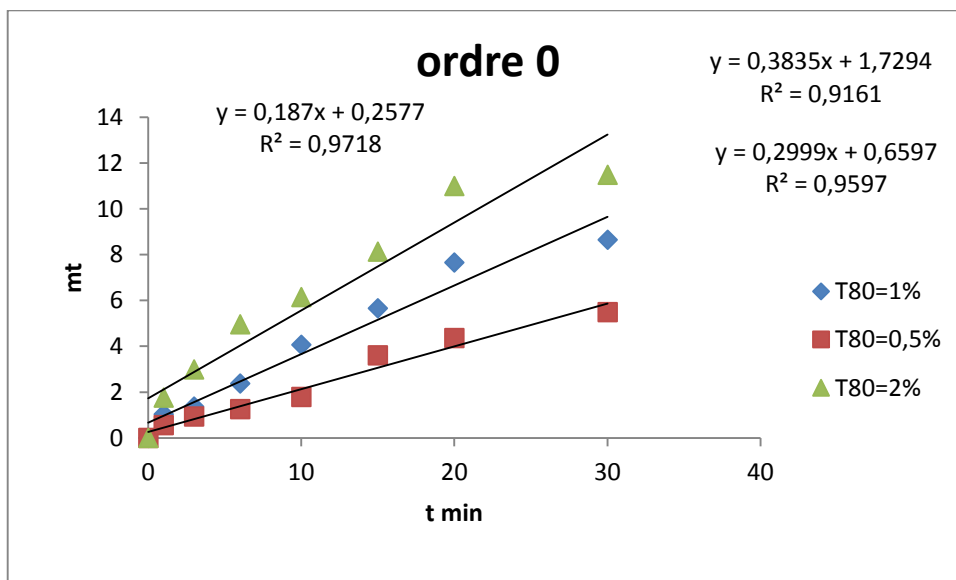


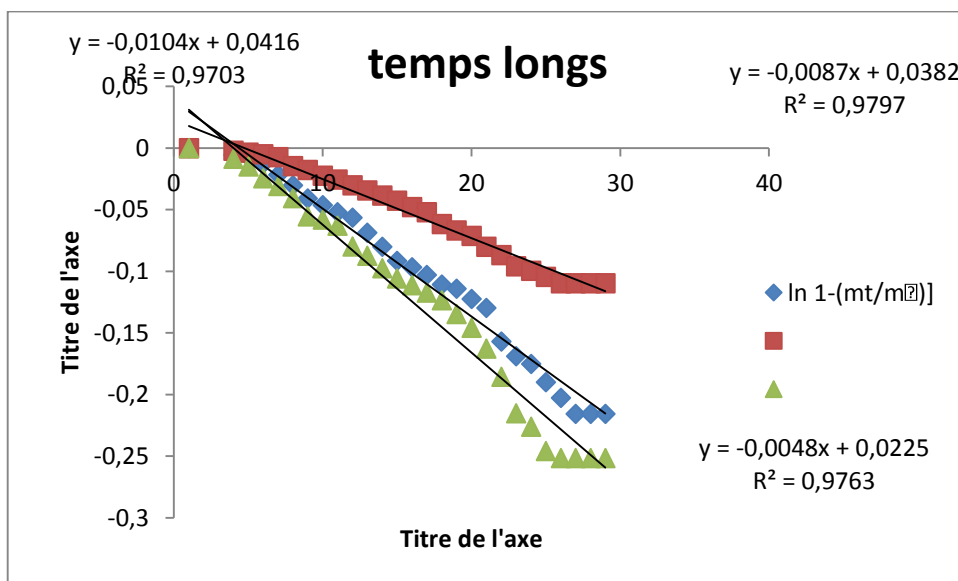
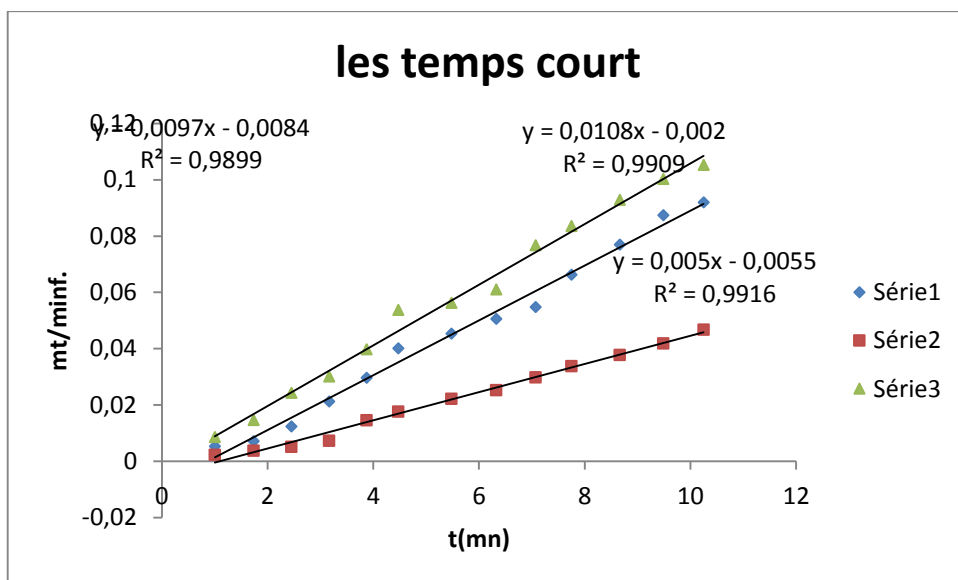
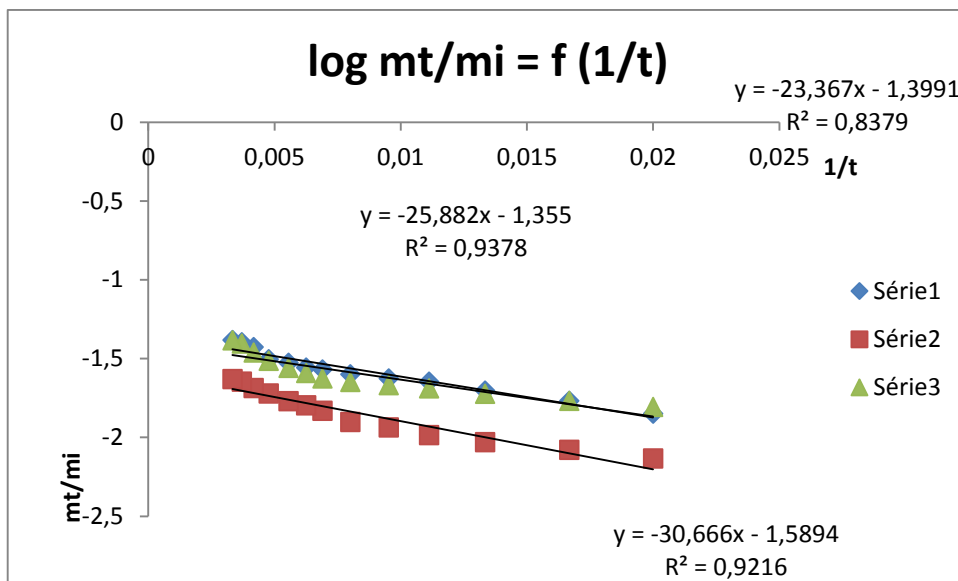
lots	Ordre 0		Ordre 1	
	$m_t=f(t)$		$\ln m_t=f(t)$	
	K	R ²	K	R ²
APP1	3,176	0,989	0,085	0,8838
APP2	0,6507	0,9753	0,0807	0,7598
APP3	0,1546	0,973	0,1066	0,8062



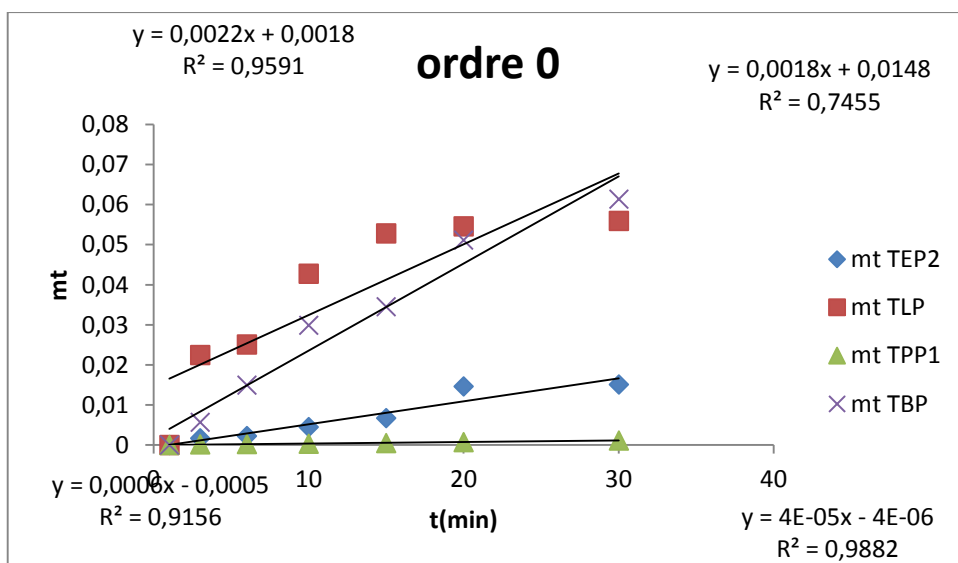
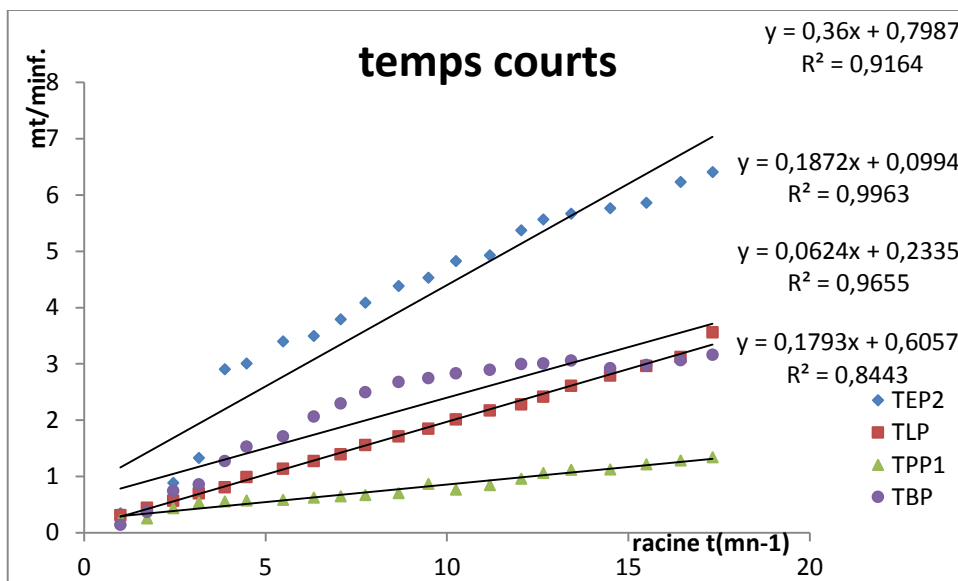


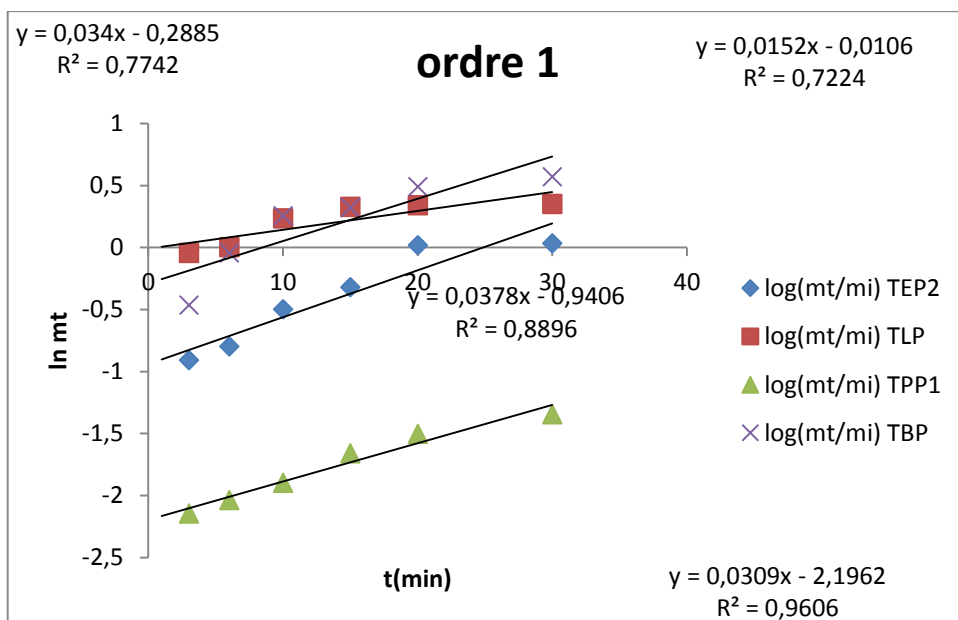
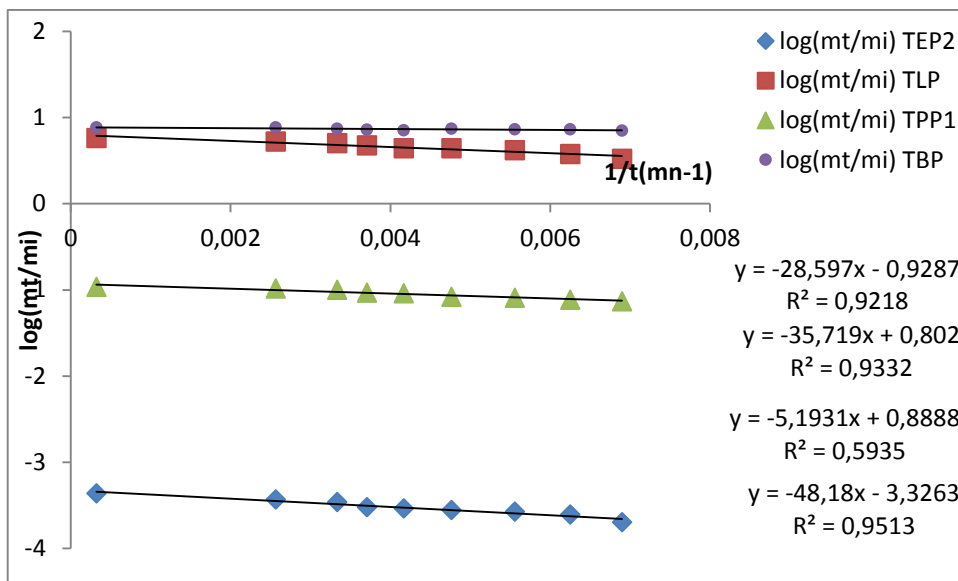
AET1, AET2, AET3(influence de la concentration de tensioactif)





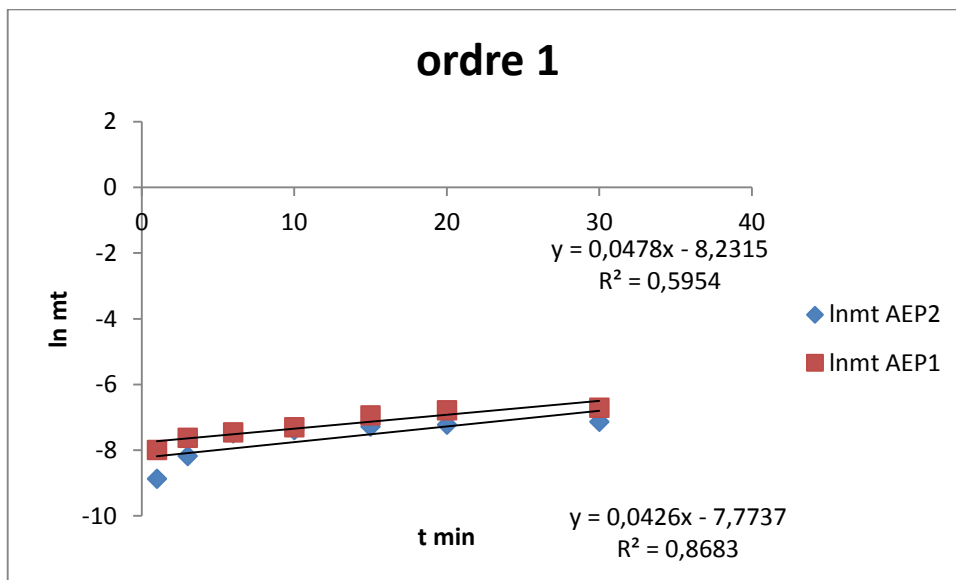
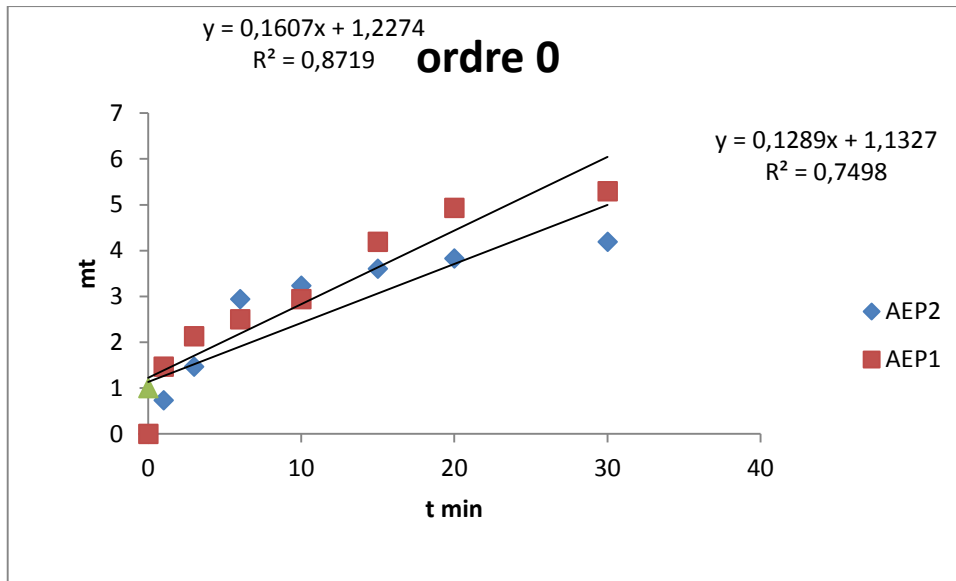
TEP2, TLP, TBP, TPP1(influence de la nature du polymère)



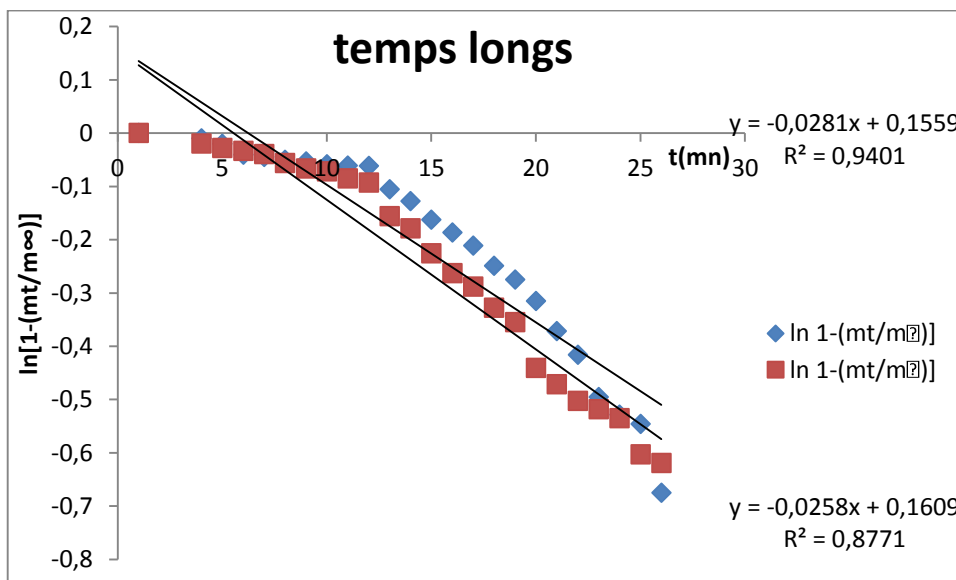
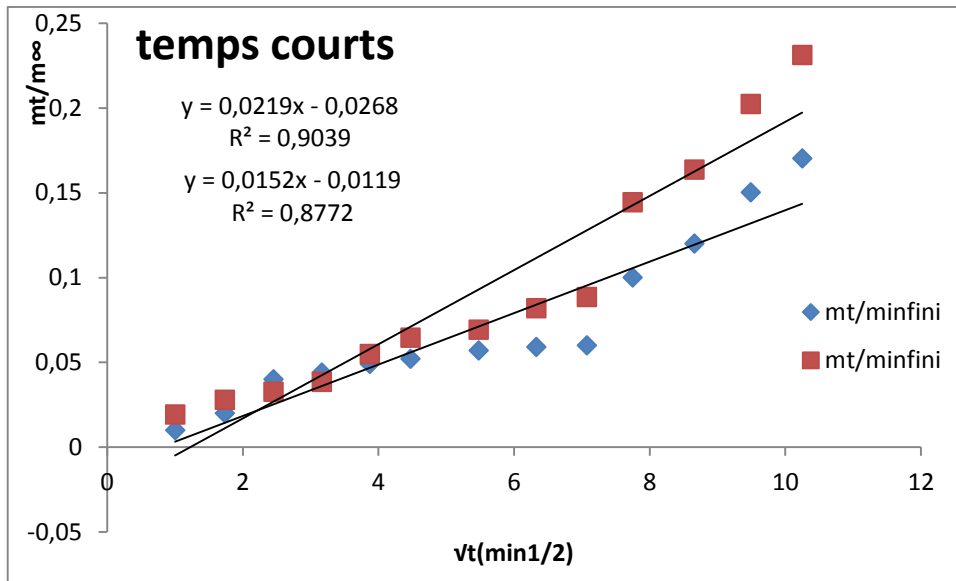


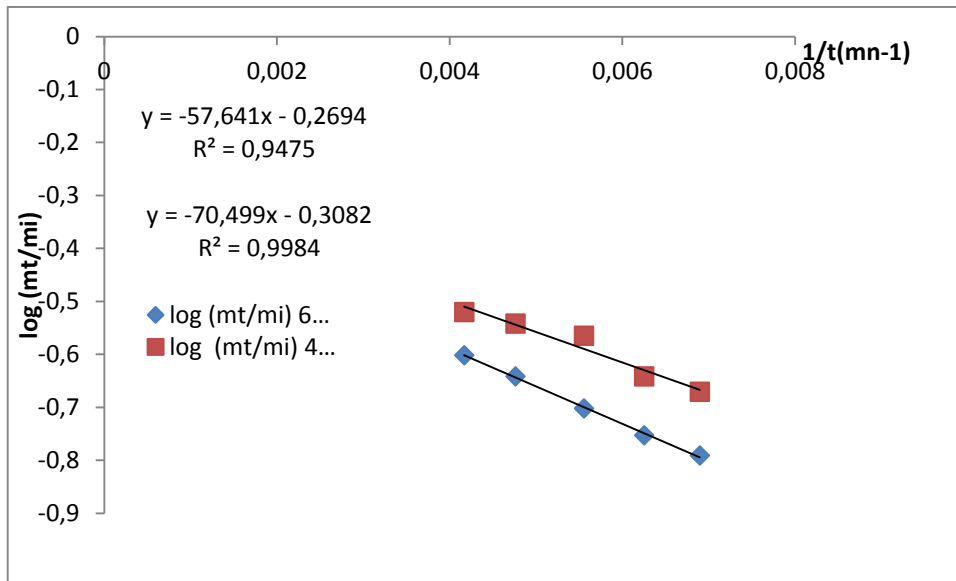
polymer	code	Ordre 0		Ordre 1	
		$m_t=f(t)$		$\ln m_t=f(t)$	
		K	R ²	K	R ²
EC	AEP2	0.0002	0.7469	0,00478	0.594
PLA	ALP	0.0029	0,9619	0,061	0,7712
PMMA	APP1	0.0006	0,9505	0,0542	0,9612
PBS	ABP	0.0012	0.9363	0.054	0.8142

AEP1, AEP2 (mobile d'agitation)

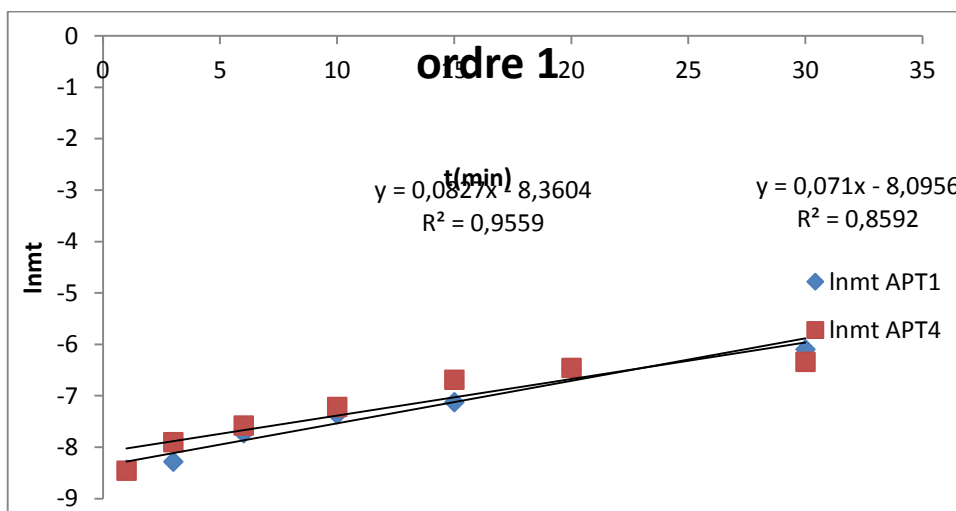
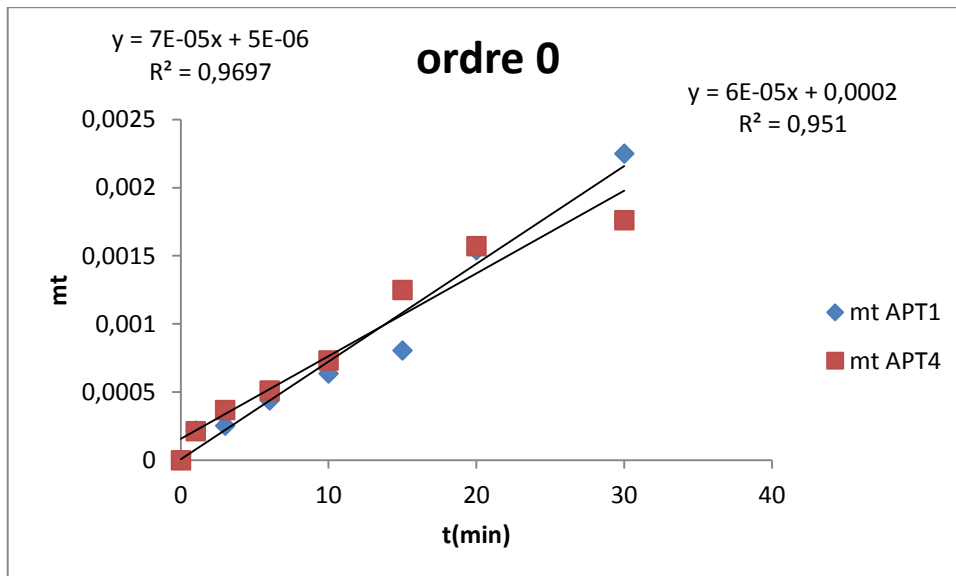


	lots	Ordre 0		Ordre 1	
		$m_t=f(t)$		$\ln m_t=f(t)$	
		K	R^2	K	R^2
6blade	AEP2	0,1289	0,7498	0,0478	0,5954
4blade	AEP1	0,1607	0,8719	0,0426	0,8683

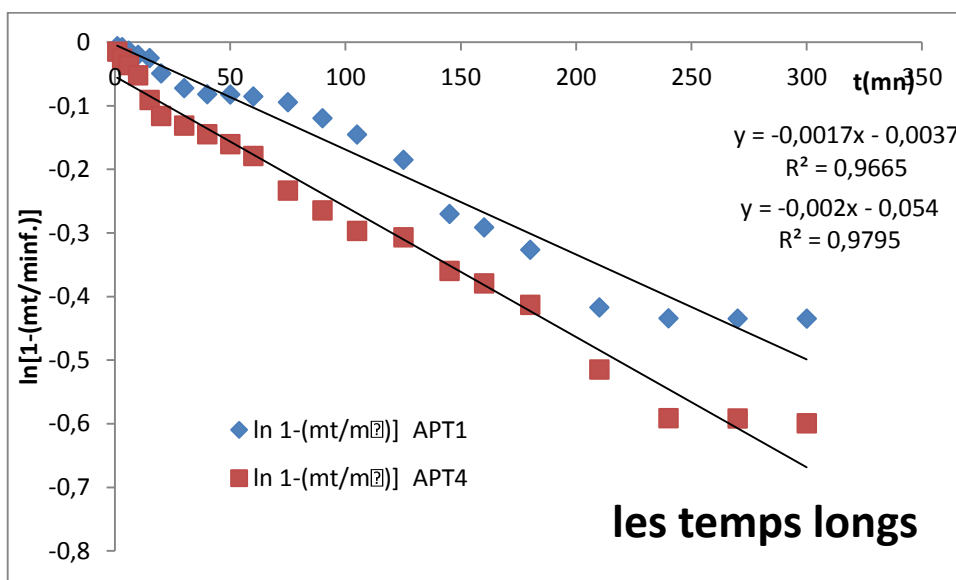
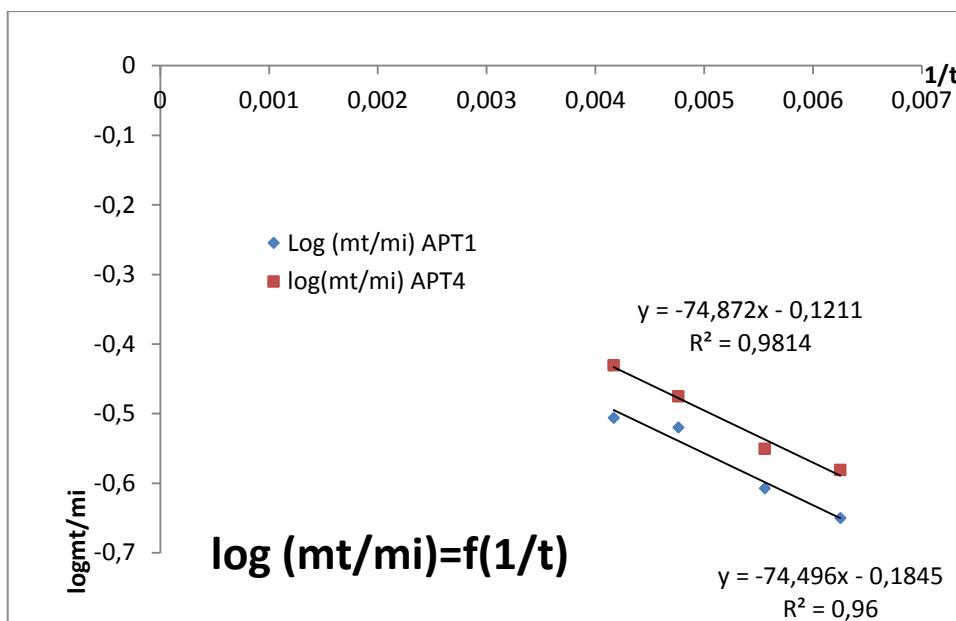


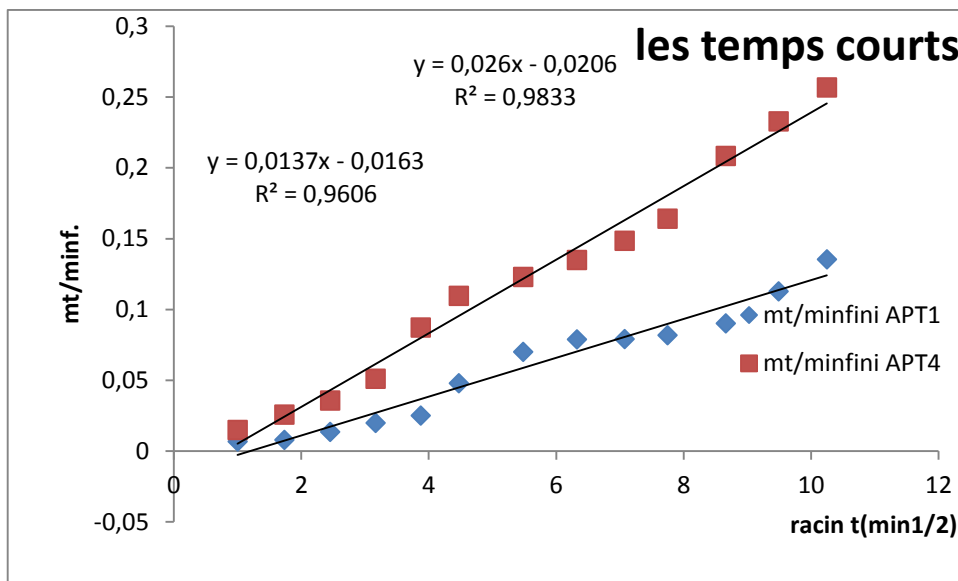


APT1, APT4 (influence de solvant organique)

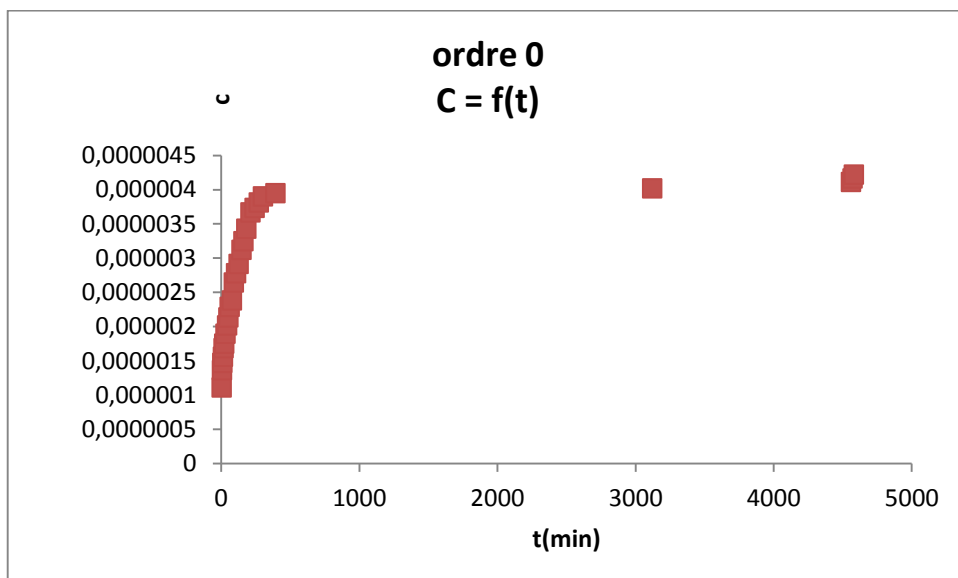
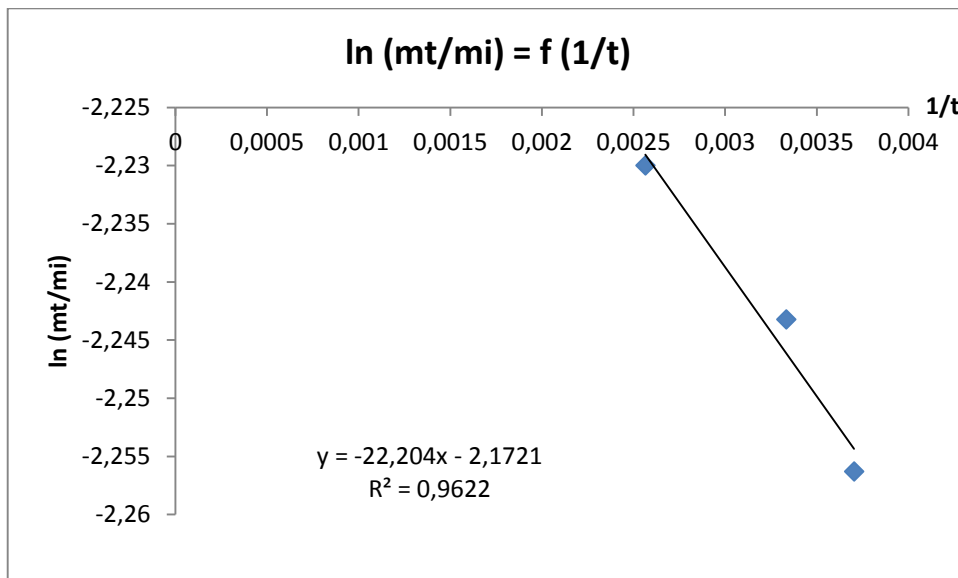


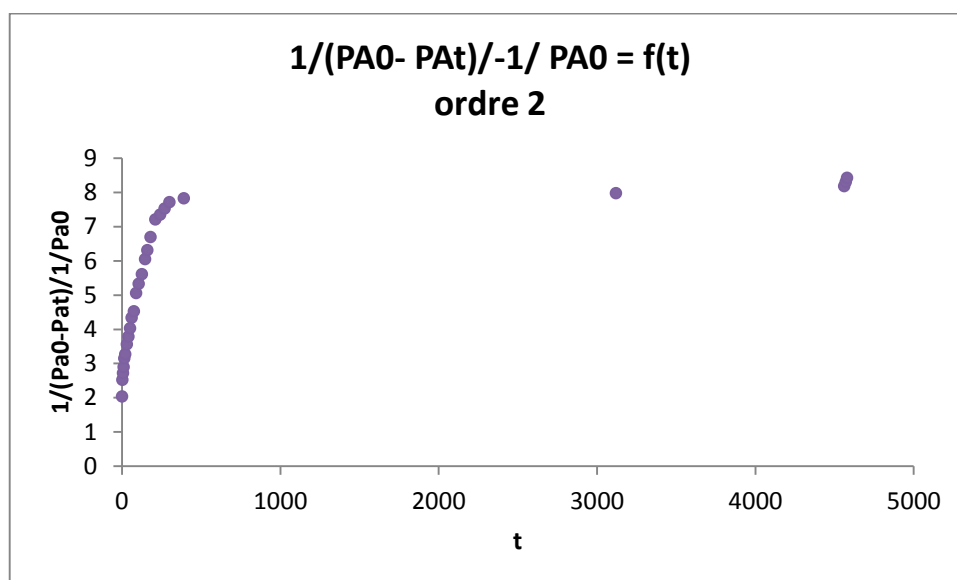
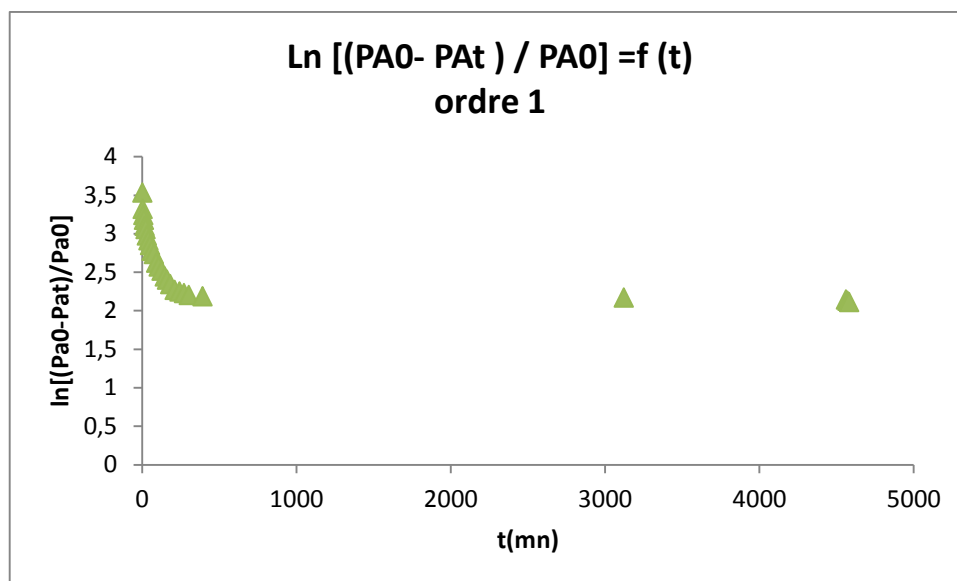
	lots	Ordre 0		Ordre 1	
		$m_t=f(t)$		$\ln m_t=f(t)$	
		K	R ²	K	R ²
DCM	APT1	7 ^e 10 ⁻⁵	0,9697	0,0827	0,9559
chloroforme	APT4	6 ^e 10 ⁻⁵	0,951	0,071	0,8592





Lot 5 (polycondensation interfaciale)





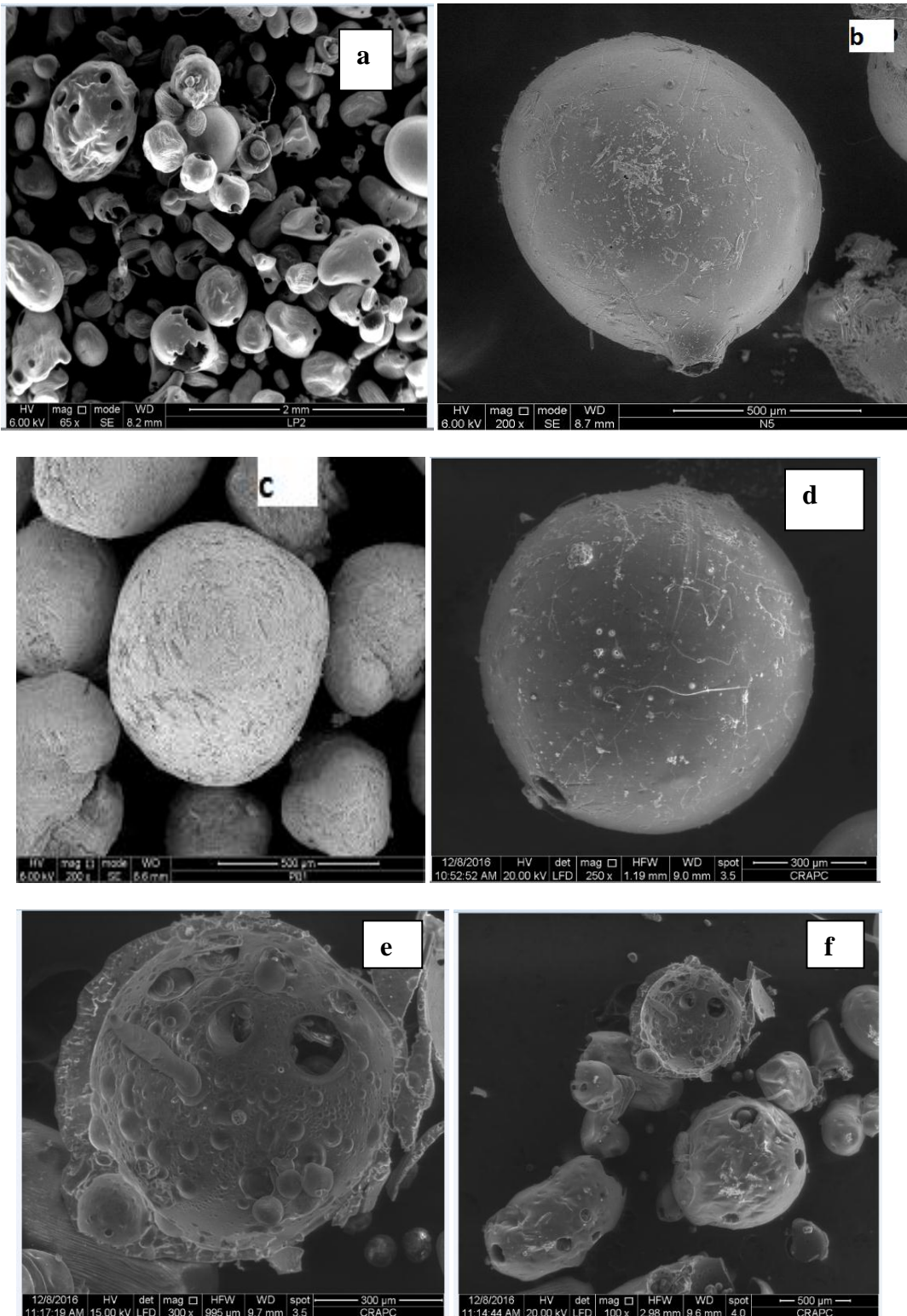


Figure : Image MEB de :a, e, f :ALT, b, d : APT2, c : ABT.

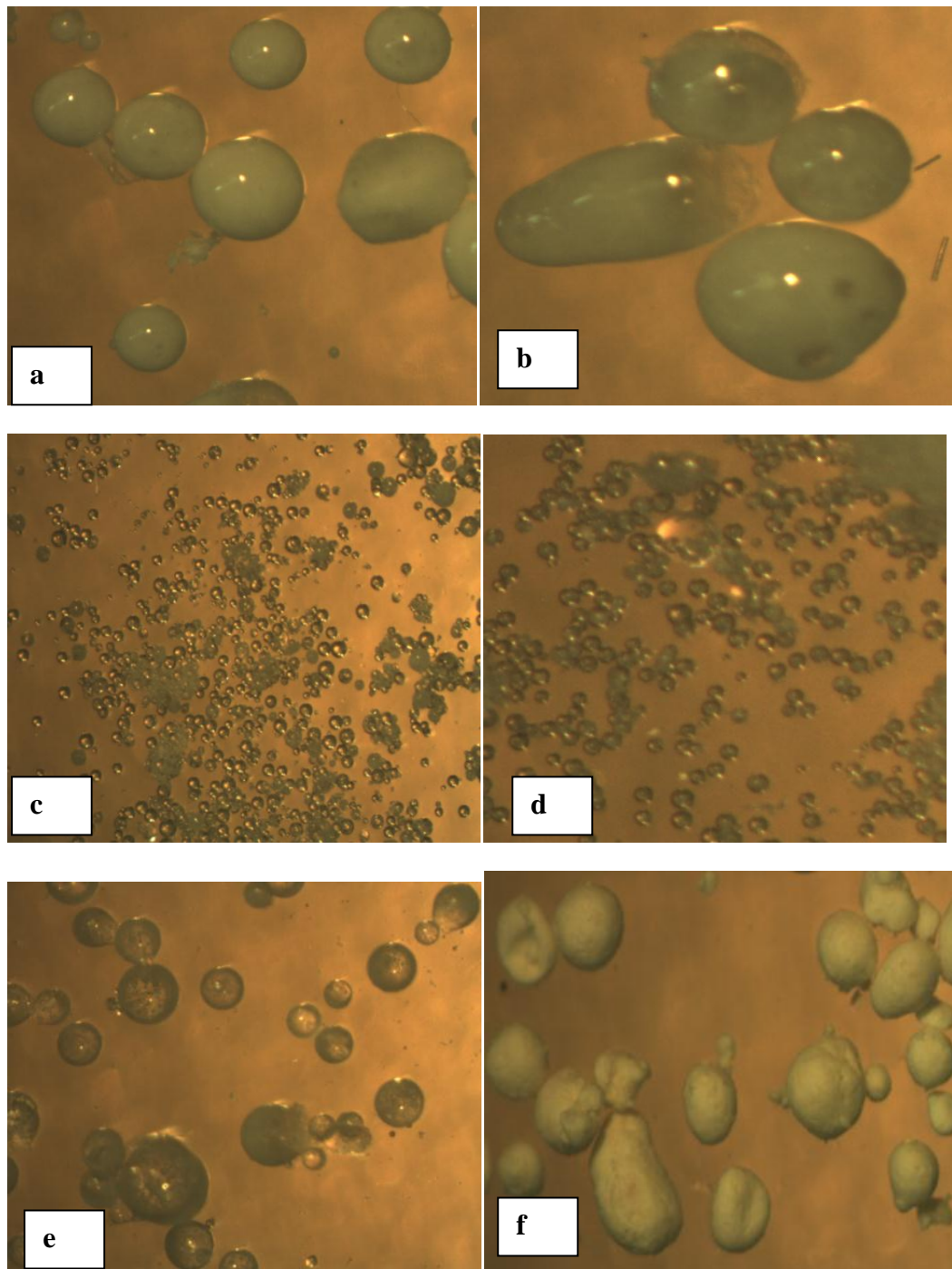


Figure : Image par microscope optique de : a:APP2, b : APP1, c, d : ALP, e :ALT, f : ABP

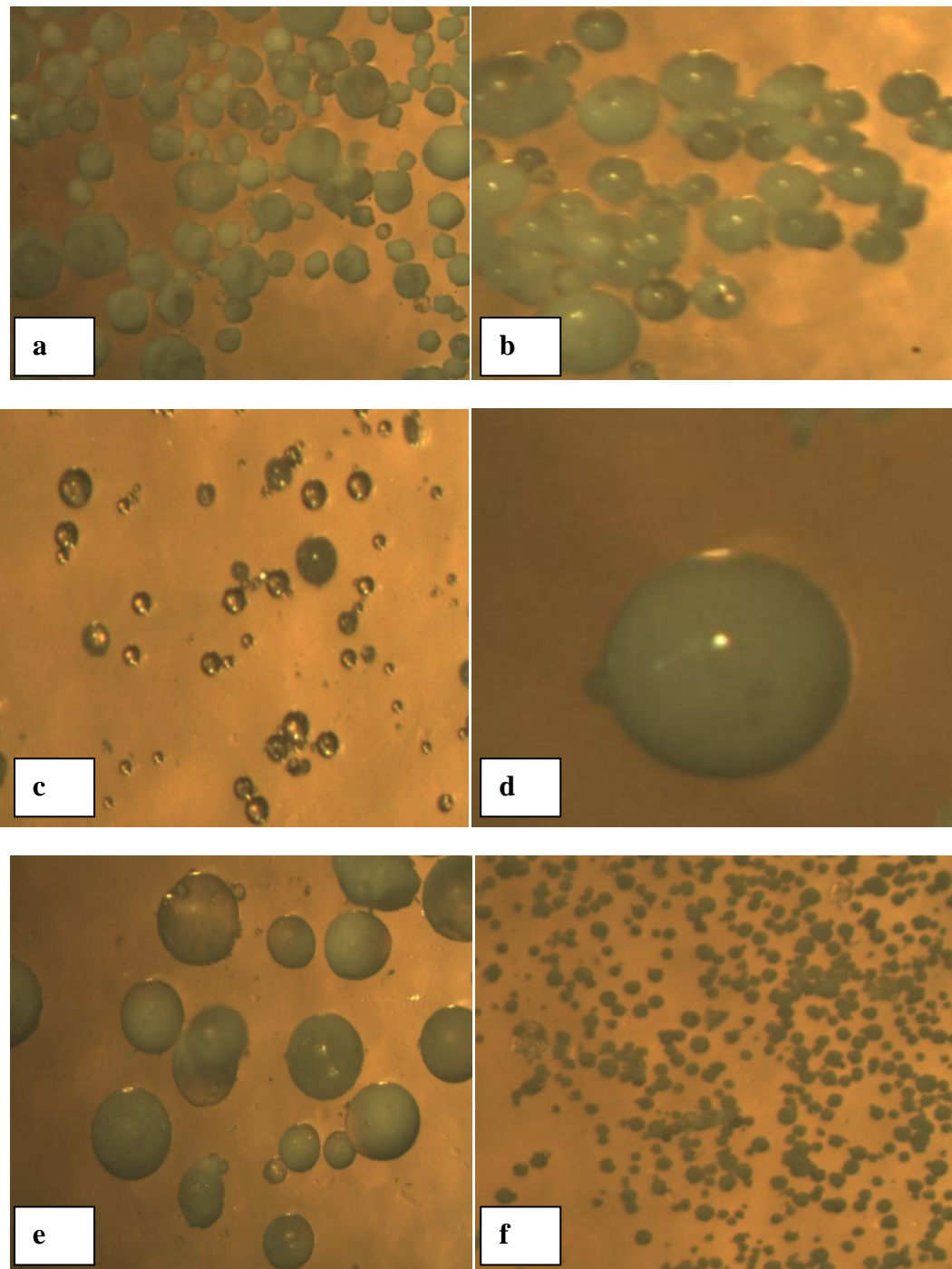


Figure : Image par microscope optique de : a : ABT, b, d : APT1, c : APT2, c : ABT, e : ALT, f : microsphères fabriquées par PEA.

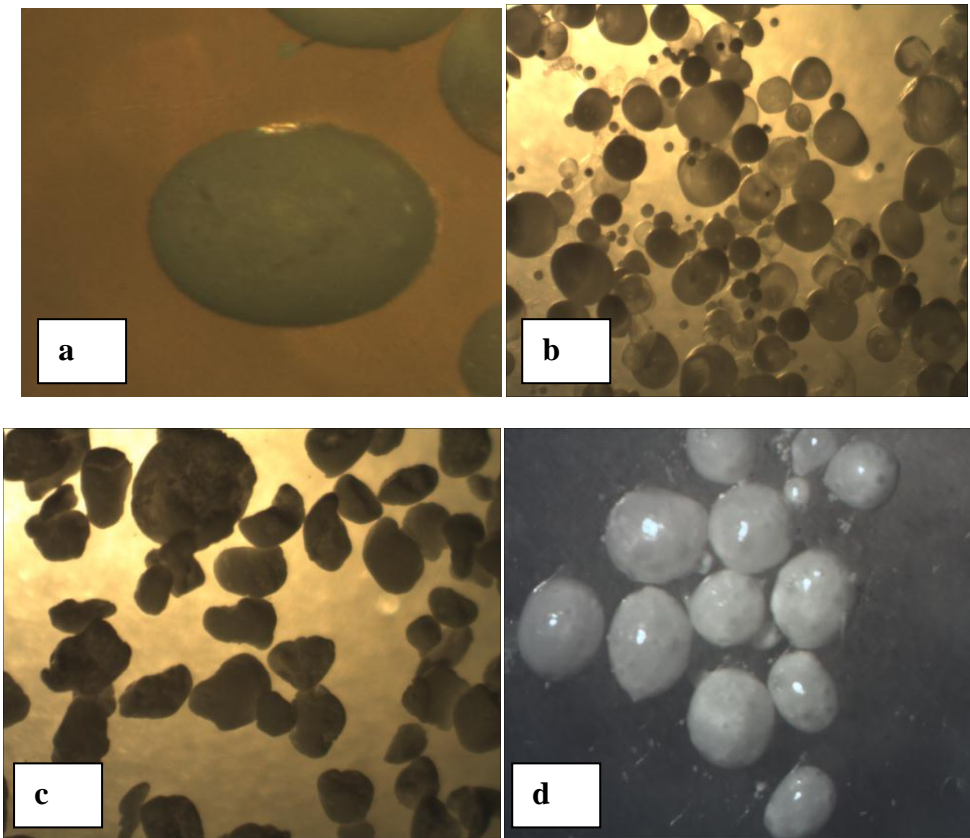


Figure : Image par microscope optique de : a : APP4, b, d : AEP1, c : microsphères fabriquées par PEA, d : APT4.

Liste des tableaux

Liste des tableaux

N° tableau	Légende	page
Tableau I-1	Structure et dénomination d'esters (carbonates) les plus couramment utilisés en polymérisation par ouverture de cycle	15
Tableau I-2	Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures microparticulaires.	26
Tableau I-3	Les techniques des différents Procédés de la microencapsulation.	30
Tableau I-4	Exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode de microencapsulation par évaporation de solvant.	34
Tableau I-5	Caractéristiques des principaux solvants utilisés dans la littérature pour le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant.	40
Tableau I-6	Influence des paramètres du procédé sur les propriétés des microsphères	42
Tableau I-7	Exemples de polymères synthétisés pour l'encapsulation par polycondensation interfaciale en fonction des domaines d'application	45
Tableau II-1	Caractéristique de dispositif expérimental.	68
Tableau II-2	longueur d'onde λ_{\max} , et ε d'AMO	78
Tableau II-3	longueur d'onde λ_{\max} , et ε de la Theo.	81
Tableau II-4	Exemple de calcul pour les résultats granulométrique	84
Tableau III-1	Les fréquences des fonctions caractéristiques pour le PBS et PEA	94
Tableau III-2 :	Attribution des signaux RMN ^1H du polymère PLA	97
Tableau III-2 :	Attribution des signaux RMN ^1H du polymère PBS	98
Tableau-I-4 :	Attribution des signaux RMN ^{13}C du polymère PBS.	99
Tableau-III-5	Attribution des signaux RMN ^{13}C du polymère PEA.	102
Tableau III-6 :	Les propriétés thermiques des polyesters (PLA), (PBS) et (PEA)	103
Tableau III-7	Masses molaires moyennes des polymères synthétisés.	106
Tableau III-8	la solubilité des polyesters synthétisés	106
Tableau IV-1	Vérification de la répétitivité du procédé (TPP1).	110
Tableau IV-2	condition opératoires des différentes formulations de l'AMO effectués par évaporation de solvant.	111
Tableau IV-3	Résultats de l'encapsulation d'AMO.de l'efficacité d'encapsulation, teneur en matière active, les diamètres en nombre, surface, et en poids et la dispersion	114
Tableau IV-4	les valeurs de d_{32} à différentes vitesse d'agitation	128
Tableau IV-5	résultats granulométrique de la formulation lot 5 (polycondensation	132

Liste des tableaux

	interfaciale).	
Tableau IV-6	l'efficacité d'encapsulation et la teneur en matière active de la formulation lot 5 encapsulée par le procédé de la microencapsulation par polycondensation interfaciale	133
Tableau IV-7	Condition opératoires des différentes formulations de la THEO	134
Tableau IV-8	Résultats de l'encapsulation de la THEO de l'efficacité d'encapsulation, teneur en matière active, les diamètres en nombre, surface, et en poids et la dispersion	135
Tableau V-1	les valeurs donnant le mécanisme de transport de l'agent actif d'après le n caractérisé	166
Tableau V-2	variation du % Pa libéré en fonction du temps	171
Tableau V-3	Exemple de calcul de cinétique de la formulation APP1.	172
Tableau V-4	Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés	179
Tableau V-5	résultats des cinétiques d'AMO à partir des quatre matrices utilisées	181
Tableau V-6	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APP1, ALP, ABP, AEP2.	182
Tableau V-7	Résultats des modèles cinétiques empiriques testés	185
Tableau V-8	résultats des cinétiques d'AMO à partir des trois vitesses d'émulsion	186
Tableau V-9	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APT1, APT2, APT	186
Tableau V-10	Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés	189
Tableau V-11	résultats des cinétiques d'AMO à partir des trois concentrations de polymère (paramètre B) utilisées.	190
	∴	
Tableau V-12	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APP1, APP3, APP4.	190
Tableau V-13	Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés	193
Tableau V-14	résultats des cinétiques d'AMO à partir des deux solvants organique utilisés	193
Tableau V-15	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APT1, APT4	195
Tableau V-16	Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés	196
Tableau V-17	résultats des cinétiques d'AMO à partir des trois pourcentages de tensioactifs utilisés	197
Tableau V-18	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères APT1, APT4	197
Tableau V-19	Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés	200

Liste des tableaux

Tableau V-20	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères lot 5	200
Tableau V-21	Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés	204
Tableau V-22	résultats des cinétiques de la THEO à partir des deux pales d'agitation utilisés	204
Tableau V-23	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères TEP1, TEP2	205
Tableau V-24	Résultats des modèles cinétiques empiriques testés	208
Tableau V-25	résultats des cinétiques de la THEO à partir des quatre matrices utilisées	209
Tableau V-26	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères TLP, TPP1, TBP, TEP2 :	209
Tableau V-27	Résultats des modèles cinétiques théoriques et empiriques testés	213
Tableau V-28	résultats des cinétiques de la THEO à partir des deux tensioactifs utilisés	214
Tableau V-29	Valeurs de diffusivités aux courts $D_{t,c}$ et aux temps longs $D_{t,l}$ pour les microsphères TPT11, TPP1	214

Liste des figures

N° figure	légende	page
Figure I- 1	Nombre de publication mentionnant la microencapsulation depuis 1970	5
Figure I-2	Classification des polymères biodégradables	8
Figure I-3	structure du poly (acide lactique)	9
Figure I-4	Classement des principaux polymères biosourcés ou partiellement biosourcés selon leur origine et leur biodégradabilité	10
Figure I-5	structure de la cellulose	11
Figure I-6	Synthèse de l'oligomère	13
Figure I-7	Schéma général de la polymérisation par ouverture de cycle	14
Figure I-8	Méthodes de synthèse du PLA	17
Figure I-9	Réaction de rétroscission	18
Figure I-10	Réaction de redistribution	18
Figure I-11	Mécanisme de polymérisation cationique du lactide.	19
Figure I-12	Carbone secondaire du lactide	19
Figure I-13	Amorçage selon une réaction de déprotonation	21
Figure I-14	Mécanisme d'amorçage anionique du lactide	21
Figure I-15	Représentation schématique des différentes formes de microparticules	25
Figure I-16	Photographies obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) représentant	26
Figure I-17	représentation schématique des différents domaines d'application de la microencapsulation.	27
Figure I-19	Les différents procédés d'encapsulation.	29
Figure I-19	Comportement d'un coacervat (3) vis-à-vis d'une phase liquide non miscible	31
Figure I-20	Schéma de principe du procédé de microencapsulation par coacervation complexe	32
Figure I-21	Schéma de principe du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant	33
Figure I-22	Schéma de principe du procédé d'encapsulation par gélification thermique	35
Figure I-23	formation d'un film d'enrobage par spraycoating sur des particules solides	37
Figure I-24	Mécanisme de la polycondensation interfaciale	37

Liste des figures

Figure I-25	Les étapes principales de la microencapsulation par évaporation de solvant	39
Figure I-26	Exemples de morphologies de microparticules	39
Figure I-27	Schéma de principe de la microencapsulation par polycondensation	43
Figure I-28	Images MEB de la section des capsules polyamide respectivement à t = 25 et t = 60 minutes	45
Schéma I-1	Structure de l'amoxicilline	49
Schéma I-2	structure de la Théophylline	49
Schéma II-1	structure de l'Amoxicillin	63
Schéma II-2	structure de la théophylline	64
Schéma II-3	structure du Tween 80	64
Figure II- 1	Illustration schématique de la technique utilisée	67
Figure II- 2	dispositif expérimental de l'encapsulation par émulsion évaporation de solvant	68
Schéma 4	Schéma fonctionnel du procédé d'encapsulation par polycondensation interfaciale pour le système modèle choisi	71
Figure II- 3	dispositif expérimental de libération	72
Figure II- 4	pH et temps de séjour des matières solides le long du tractus digestif	74
Figure II- 5	Le spectre d'absorption d'amoxicilline dans le milieu pH=1.2	76
Figure II- 6	Droite d'étalonnage d'Amo dans pH=1.2, dans l'éthanol et pH=8 à $\lambda_{\max}=229\text{nm}$	78
Figure II-7	Spectre UV de la théophylline à pH = 1,2 (37°C, C =2.10 ⁻⁴ Mole/L)	79
Figure II-8	Droite d'étalonnage de la Théophylline dans pH=1,2	79
Figure II-9	Droite d'étalonnage de la Théophylline à l'éthanol absolu	80
Figure II-10	Droite d'étalonnage de la Théophylline à pH=8,0.	80
Figure II-11	Exemple de représentation graphique de la distribution en taille de microsphères chargées par l'Amoxicilline	85
Schéma III-a	Structure d'Octanoate d'étain Sn(Oct) ₂	89
Figure III-1	schéma de synthèse du PLA	89
Figure III-2	schéma de synthèse du PBS	90
Figure III-3	schéma de synthèse du PEA	91
Figure I-4	Spectre IR du poly (succinate de buthyl) (PBS).	93
Figure III-5	Spectre IR du polyadipate d'éthyl (PEA).	93
Figure III-6	Spectre IR du PLA	95
Figure III-7	Spectre RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 Mhz) du PLA.	97

Liste des figures

Figure III-8	Spectre RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 Mhz) du PBS.	98
Figure III-9	Spectre RMN ¹³ C (CDCl ₃) du PBS	100
Figure III-10	Spectre RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 300 Mhz) du PEA	101
Figure III-11	Spectre DSC du poly (Succinate de Butyl) (PBS).	103
Figure III-12	Spectre DSC du poly (Acide Lactique) (PLA).	103
Figure III-13	Evolution de la viscosité réduite du PLA en fonction de leurs concentrations.	105
Figure III-14	Evolution de la viscosité réduite du PBS en fonction de leurs concentrations.	106
Figure III-15	Evolution de la viscosité réduite du PEA en fonction de leurs concentrations.	106
Figure IV-1	Photos par MEB des microsphères d'AMO préparées avec : a : PBS, b : PMMA, c : EC et d : PLA	114
Figure IV-2	images de microscope optique des formulations fabriquées par a : PMMA, b : PLA., c : PBS et d : EC.	115
Figure IV-3	spectre IR de AMO, EC, microsphères d'EC chargées par AMO.	117
Figure IV-4	spectre IR de : a : PBS, b : AMO, c : microsphères de PBS chargées par la AMO	119
Figure IV-5	: spectre IR de : a : PMMA, b : AMO, c : microsphères de PMMA chargées par l'AMO	121
Figure IV-6	spectre IR de : a : PLA, b : AMO, c : microsphères de PLA chargées par l'AMO	122
Figure IV-7	Micrographies MEB des microsphères a : APP1 (PVA), b : APT1 (T80)	127
Figure IV-8	structure des émulsifiants	127
Figure IV-9	photo de microscope optique des formulations préparées à différent vitesses a : APT2 (400rpm), b : APT1 (600rpm), c : APT3 (800 rpm)	129
Figure IV-10	l'évolution de d ₃₂ en fonction de la vitesse N	129
Figure IV-11	l'évolution de ln d ₃₂ en fonction de ln N	130
Figure IV-12	spectre IR des microsphères enrobées chargés par l'Amoxicilline	131
Figure IV-13	Exemple de représentation graphique de la distribution en taille de microsphères chargées par l'Amoxicilline	133
Figure IV-14	spectre IR de : a : EC, b : THEO, c : microsphères d'EC chargées par la THEO	135
Figure IV-15	spectre IR de : a : PBS, b : THEO, c : microsphères du PBS chargées par la THEO	139

Liste des figures

Figure IV-16	spectre IR de : a : PMMA, b : THEO, c : microsphères du PMMA chargées par la THEO	140
Figure IV-17	spectre IR de : a : PLA, b : THEO, c : microsphères du PLA chargées par la THEO	142
Figure V-1	processus de transport de masse	151
Figure V-2	Cinétiques de libération d'ordre 0 (a) et d'ordre 1 (b) après administration orale d'une forme à libération prolongée	152
Figure V-3	Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Log time », délai de libération.	153
Figure V-4	profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir de différentes formes à libération.	155
Figure V-5	systèmes à libération déclenchée et prolongée	156
Figure V-6	<i>Processus de gonflement d'un hydrogel</i>	158
Figure V-7	illustration schématique d'une paroi matricielle	159
Figure V-8 :	Profils de libération obtenus à partir de différents types de microparticules	164
Figure V-9	$\ln (m_t/m_i)$ en fonction de $1/t$ de la formulation APP1 (détermination de m_∞)	170
Figure V-10	Concentration d'AMO libéré en fonction du temps par la formulation APP1	173
Figure V-11	$\ln (C_0/C_t)$ en fonction du temps de la formulation APP1	173
Figure V-12	$1/C_t - 1/C_0$ en fonction du temps de la formulation APP1	174
Figure V-13	m_t libéré de la formulation APP1 en fonction de la racine carrée du temps au pH=1,2	174
Figure V-14	$: m_t^{1/3}$ en fonction du temps de la formulation APP1	175
Figure V-15	$\ln (m_t/m_\infty)$ en fonction de $\ln t$ pour la formulation APP1	175
Figure V-16	profils de libération d'AMO à partir des microsphères AEP2 (EC), ALP (PLA), ABP(PBS), APP1(PMMA).	176
Figure V-17	AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations AEP2, ALP, ABP, APP1.	178
Figure V-18	$\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations AEP2, ALP, ABP, APP1	178
Figure V-19	$m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations AEP2, ALP, ABP, APP1	179

Liste des figures

Figure V-20	(m_t/m_∞) en fonction de \sqrt{t} d'AMO libéré par les microsphères d'APP1 pour les temps courts à pH = 1.2 et à 37°C.	181
Figure V-21	$\ln [1-(m_t/m_\infty)]$ en fonction de t d'AMO libéré par les microsphères d'APP1 pour les temps longs à pH = 1.2 et à 37°C	181
Figure V-22	profils de libération d'AMO à partir des microsphères APT1 APT2, APT3	183
Figure V-23	$\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations APT1, PT2, APT3	184
Figure V-24	$m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations APT1, APT2, APT3	184
Figure V-25	AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations APT1, APT2, APT3	185
Figure V-26	profils de libération d'AMO à partir des microsphères APP1 APP4, APP3	187
Figure V-27	AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations APP1, APP3, APP4	188
Figure V-28	$m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations APP1, APP3, APP4	190
Figure V-29	$\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations APP1, APP3, APP4.	191
Figure V-30	$m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations APT1 et APT4.	192
Figure V-31	$\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations APT1 et APT4.	192
Figure V-32	profils de libération d'AMO à partir des microsphères AET1 AET2, AET3	194
Figure V-33	AMO% libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations AET1 et AET2, AET3	195
Figure V-34	$m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations AET1, APE2, AET3.	195
Figure V-35	$\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations APT1 et APT4.	196
Figure V-36	profils de libération d'AMO à partir des microsphères enrobées	198
Figure V-37	modélisation de libération d'AMO à partir des microsphères enrobées par les modèles de Higuchi, Korsmeyer-Peppas et Hixon-Crowell	199
Figure V- 38	profils de libération de la THEO à partir des microsphères TEP1, TEP2	

Liste des figures

		202
Figure V-39	$\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations TEP1, TEP2	202
Figure V-40	$m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations TEP1, TEP2.	203
Figure V-41	m_t de la THEO libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations TEP1, TEP2	203
Figure V-42	profils de libération de la THEO à partir des microsphères TLP, TPP1, TBP, TEP2	206
Figure V-43	$\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations TLP, TPP1, TBP, TEP2	207
Figure V-44	$m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations TLP, TPP1, TBP, TEP2	207
Figure V-45	m_t de la THEO libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations TLP, TPP1, TBP, TEP2	208
Figure V-46	profils de libération de la THEO à partir des microsphères TPP1, TPT1.	211
Figure V-47	$\ln m_t/m_\infty$ en fonction de $\ln t$ à partir des formulations TPP1, TPT1.	212
Figure V-48	$m_t^{1/3}$ libéré en fonction du temps à partir des formulations TPP1, TPT1.	212
Figure V-49	m_t de la THEO libéré en fonction de la racine carrée du temps à partir des formulations TPP1, TPT1	213
Figure V-50	Images de microscope optique de la formulation lot1 (AET1) après libération	215
Figure V-51	Images de microscope optique de la formulation lot2 (AET2) après libération	215

Elaboration de microparticules d'Amoxicilline et de la Théophylline à partir de polymères biodégradables , Etude cinétique de leur libération.

يتناول العمل الذي تم إجراؤه في هذه الرسالة الى تحسين ظروف التشغيل لتطوير الكريات المجهرية المحملة بالأموكسيسيلين والثيوفيللين كعنصر نشط علاجي واستناداً إلى بوليميرات قابلة للتحلل بيولوجياً ومتوافقة حيويًا كمصفوفة بوليميرية أعدها التكاثر البيني والتبخير المذيبات. وقد تم تحليل هذه الأنظمة البوليميرية التي تم الحصول عليها (FTIR، DSC)، معاملات الصيغة على الحجم، مورفولوجيا الجسيمات الدقيقة ومعدل الإطلاق. المجهر الضوئي والكترون المسح الضوئي لدراسة تأثير تغير دراسة حركية لإطلاق المبدئين النشطين المدروسين أجريت في وسط اصطناعي من الرقم الهيدروجيني $\text{pH} = 1.2$ إعادة إنتاج وسط المعدة متبوعاً باستخدام الحلول التحليلية التي اقترحها Higuchi و Kormeyer و Peppas

Résumé:

Le travail entrepris dans cette thèse porte sur l'optimisation des conditions opératoires pour l'élaboration de microsphères chargées par l'Amoxicilline et la Théophylline comme principes actifs thérapeutiques et à base de polymères biodégradables et biocompatibles synthétisés comme matrice polymérique. Les microsphères ont été préparées par polycondensation interfaciale et par évaporation de solvant. Ces systèmes polymériques obtenus ont été caractérisés par FTIR, DSC, microscopie optique et électronique à balayage (MEB) pour étudier l'effet de la variation des paramètres de formulation sur la taille, la morphologie des microparticules et la vitesse de libération des deux principes actifs.

Une étude cinétique de la libération de ces deux principes a été réalisée utilisant un milieu artificiellement reconstitués de $\text{pH}=1,2$ et reproduisant le milieu stomacal suivi par la préparation de solutions analytiques proposées par Cranck Higuchi, Kormey et Peppas.

Abstract:

The work carried out in this thesis concern the optimization of the operating conditions for production of microspheres loaded with Amoxicillin and Theophylline as therapeutic active ingredients and based on biodegradable and biocompatible polymers synthesized as a polymeric matrix. Microspheres were prepared by interfacial polycondensation and by solvent evaporation. These polymeric systems obtained were characterized by FTIR, DSC, optical microscopy and scanning electron microscope (MEB) in order to study the effect of variation of the formulation parameters on the size, morphology of the microparticles and release rate of the two active ingredients.

A kinetic study of the release of these two principles was performed using an artificially reconstituted $\text{pH} = 1.2$ medium and reproducing the stomach medium followed by the preparation of analytical solutions proposed by CranckHiguchi, Kormey and Peppas.

Par : **BOUKHOUYA Imene**

Département de Chimie, Faculté des sciences Exactes

Université Djillali Liabes – Sidi Bel Abbes –

Email : imene.bellebna@yahoo.fr