



## Mémoire de Master

Présenté par :

- ZERAGUINE-BOUHARIS Dalia

*En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie*

*Spécialité : Chimie analytique*

**Thème :**

Elaboration, évaluation et caractérisation de  
microparticules cellulosiques pour une  
application pharmaceutique

**Soutenu le :**

**Devant le jury composé de :**

Nom & Prénom	Département d'affiliation	Qualité
Mr BERKANI Madjid	Chimie	Président
Mme DJERADA Farida	Chimie	Examinatrice
Mr AZOUZ L' Hachemi	Chimie	Encadrant

2024-2025

## **Remerciements**

*Avant tout, je rends grâce à **Dieu**, Le Tout-Puissant, de m'avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.*

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur **AZOUZ L'Hachemi**, promoteur de ce mémoire et professeur tout au long de mon parcours universitaire.*

*Je le remercie sincèrement pour la qualité de son encadrement, pour sa rigueur scientifique, sa disponibilité, et ses conseils précieux tout au long de ce travail.*

*Je souhaite également saluer l'excellence de son enseignement : ses cours, toujours clairs et enrichissants, ont éveillé mon intérêt pour la recherche et ont fortement contribué à ma formation. Son professionnalisme, sa passion pour la science et sa bienveillance en font un enseignant remarquable que j'ai eu la chance d'avoir.*

*Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire des Matériaux Organiques de l'Université Abderrahmane Mira – Bejaïa, que je remercie pour les moyens mis à disposition. Mes remerciements vont également à l'ensemble des membres du CRAPS Bejaïa pour leur accueil, leur disponibilité et leur soutien.*

*Une mention toute particulière à **Tata Djazeya**, pour sa gentillesse, sa bienveillance constante et l'aide précieuse qu'elle m'a toujours apportée avec le sourire.*

*Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du jury pour l'honneur qu'ils nous font par leur présence, pour le temps consacré à la lecture attentive de ce mémoire, ainsi que pour les remarques constructives qu'ils formuleront lors de cette soutenance, et qui contribueront, sans nul doute, à l'amélioration de ce travail.*

*Enfin, afin de n'oublier personne, nous exprimons notre profonde gratitude à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.*

## ***Dédicace***

*Je dédie ce mémoire, fruit d'un long chemin de travail, de persévérance et de sacrifices :*

*À ma petite famille, mon pilier et ma source de force,  
À mon époux bien-aimé **Amirouche**, pour son soutien constant, sa patience et sa présence  
réconfortante,  
À ma précieuse **Sirine**, lumière de ma vie, qui a embelli mes journées même dans les moments  
les plus éprouvants.*

*À mes parents,  
À mon père **Ali** et à ma mère **Aiane Saïda**, pour leur amour inconditionnel, leurs prières et  
leurs innombrables sacrifices,  
À mon frère **Yanis Nani**, pour son affection fraternelle et son soutien sincère.*

*À ma belle-famille **Bouharis**,  
À ma belle-mère **Djamila** et à mon beau-père **Abdelkader**, pour leur bienveillance et leur  
soutien tout au long de ce parcours.*

*À mes beaux-frères : **Rabah, Hakim, Djamel, Athman**,  
À mes belles-sœurs : **Ndjema, Nora, Safia, Hassina, Ghania, Chafia, Dida, Linda**,  
Merci pour votre gentillesse, votre affection et votre encouragement*

*Aux jeunes garçons et filles qui égayent nos vies par leur innocence et leur énergie :  
**Abdallah, Mohamed, Rida, Mahrez, Smail, Yanis et Hilal**,  
**Rima, Sara, Kenza, Melisya, Linda, Imane et Nihan**,  
Puissiez-vous grandir dans la lumière, la paix et le savoir.*

*À ma tante adorable **Moni**, surnommée affectueusement **Mebrouka**, pour sa tendresse et sa  
bienveillance,  
À ma chère grand-mère **Djamila**, que Dieu la protège et lui accorde une guérison complète.  
À ma chère copine **Hania**, pour sa présence lumineuse et son amitié précieuse. Merci d'avoir  
été là.  
À l'ensemble de mes enseignants, du primaire jusqu'à ce jour, pour leurs efforts, leur savoir  
transmis et leur dévouement.  
À mes adorables amis, mes camarades, et tous ceux qui ont vécu avec moi les instants les plus  
difficiles durant ce travail. Merci pour votre présence, vos encouragements et votre amitié  
sincère.*

## *Liste des figures*

<b>Figure 1</b> : Formule chimique d'une chaîne linéaire cellulosique.....	4
<b>Figure 2</b> : Représentation des liaisons hydrogène intra- et inter-moléculaires au sein des chaînes cellulosiques.....	5
<b>Figure 3</b> : Principales réactions de modification chimique sur la structure de la cellulose.....	7
<b>Figure 4</b> : Réaction d'acétylation pour obtenir le triacétate de cellulose.....	11
<b>Figure 5</b> : Structure chimique du triacétate de cellulose.....	11
<b>Figure 6</b> : Schéma de synthèse industrielle du triacétate et diacétate de cellulose.....	12
<b>Figure 7</b> : Composition d'un médicament.....	16
<b>Figure 8</b> : Structure chimique des énantiomères R et S de l'Ibuprofène.....	18
<b>Figure 9</b> : Représentation schématique d'une microsphère et d'une microcapsule.....	21
<b>Figure 10</b> : Photographie obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB) d'une microcapsule.....	22
<b>Figure 11</b> : Photographie obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB) d'une (A) microsphère homogène et d'une (B) microsphère hétérogène.....	23
<b>Figure 12</b> : Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour obtenir des microsphères.....	26
<b>Figure 13</b> : Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour obtenir des microcapsules.....	27
<b>Figure 14</b> : Structure chimique de l'Ibuprofène.....	36
<b>Figure 15</b> : structure chimique de TAC.....	36
<b>Figure 16</b> : Illustration schématique des étapes de préparation des microsphères de TAC chargées d'IBF par la méthode d'évaporation du solvant d'une émulsion H/E...	37
<b>Figure 17</b> : Courbe d'étalonnage d'IBF dans le méthanol.....	42
<b>Figure 18</b> : Réaction globale de la synthèse de TAC.....	44
<b>Figure 19</b> : Photo du TAC synthèse.....	45
<b>Figure 20</b> : Spectre IRTF du TAC synthétisé.....	47
<b>Figure 21</b> : Diffractogramme du Triacétate de cellulose (TAC).....	48
<b>Figure 22</b> : Diagramme de parité comparatif entre les valeurs prédites et expérimentales....	51
<b>Figure 23</b> : Diagramme des résidus en fonction des valeurs prédite.....	51
<b>Figure 24</b> : $X_1$ (mg) leverage plot.....	52
<b>Figure 25</b> : $X_2$ (rpm) leverage plot.....	52
<b>Figure 26</b> : $X_1$ (mg)* $X_2$ (rpm) leverage plot.....	53

<b>Figure 27:</b> $X_1$ (mg)* $X_1$ (mg) leverage plot.....	53
<b>Figure 28:</b> $X_2$ (rpm)* $X_2$ (rpm) leverage plot.....	54
<b>Figure 29 :</b> Diagramme de Pareto.....	54
<b>Figure 30 :</b> Diagramme des profils d'interaction.....	55
<b>Figure 31 :</b> Spectre IRTF de l'IBF pur.....	56
<b>Figure 32 :</b> Spectres IRTF d'IBF, de TAC et des microsphères chargées d'IBF.....	58
<b>Figure 33 :</b> Spectre DRX de l'IBF pur.....	59
<b>Figure 34 :</b> Spectres DRX de l'IBF, du TAC et des microsphères.....	60
<b>Figure 35 :</b> Image des microsphères (formulation optimale) obtenue par microscopie optique, 40x.....	60

## *Liste des Tableaux*

<b>Tableau 1</b> : Teneur en cellulose de quelques fibres naturelles.....	3
<b>Tableau 2</b> : Degrés de polymérisation (DP) de la cellulose issue de différentes espèces végétales.....	4
<b>Tableau 3</b> : Quelques propriétés physico-chimiques de la cellulose .....	5
<b>Tableau 4</b> : Principales applications de la cellulose dans différents domaines.....	8
<b>Tableau 5</b> : Principaux dérivés de la cellulose. ....	9
<b>Tableau 6</b> : Solubilité des acétates de cellulose dans les solvants organiques.....	13
<b>Tableau 7</b> : Solubilité de l'ibuprofène dans certains solvants.....	18
<b>Tableau 8</b> : Caractéristiques physique de l'ibuprofène. ....	19
<b>Tableau 9</b> : Quelques caractéristiques physico-chimique de l'IBF.....	19
<b>Tableau 10</b> : Les principales techniques d'encapsulation. ....	24
<b>Tableau 11</b> : Applications industrielles de la microencapsulation.....	29
<b>Tableau 12</b> : Matériel utilisé pour la synthèse de TAC.....	31
<b>Tableau 13</b> : Matériel utilisé pour la détermination du degré du substitution .....	33
<b>Tableau 14</b> : Paramètres de préparation des microsphères et leurs intervalles de variation...	39
<b>Tableau 15</b> : Plan d'expériences composite centré.....	40
<b>Tableau 16</b> : Les bandes caractéristiques du TAC synthétisé.....	47
<b>Tableau 17</b> : Résultats expérimentaux du plan composite centré étudié.....	48
<b>Tableau 18</b> : Estimation des coefficients du modèle.....	49
<b>Tableau 19</b> : Résultats de l'ANOVA du modèle.....	50
<b>Tableau 20</b> : Bandes caractéristiques et type de vibration de liaison de l'IBF pur.....	57

## *Liste des abréviations*

<b>TAC</b> : Triacétate de cellulose.	<b>NC</b> : Nitrocellulose.
<b>DS</b> : Degré de substitution.	<b>DAC</b> : Dialdéhyde de cellulose.
<b>IBF</b> : Ibuprofène.	<b>BNC</b> : Cellulose bactérienne.
<b>AINS</b> : Anti-inflammatoire stéroïdien.	<b>CAB</b> : Cellulose acetatebutyrate
<b>E.E.%</b> : Efficacité d'encapsulation.	<b>CAP</b> : Acétate propionate.
<b>FTIR</b> : Infrarouge à transformée de Fourier.	<b>PLA</b> : Acide polylactique.
<b>DRX</b> : Diffraction des rayons X.	<b>PVA</b> : Alcool polyvinylique.
<b>AGU</b> : Anhydroglucopyranose.	<b>CDA</b> : Diacétate de cellulose.
<b>DP</b> : Degré de polymérisation.	<b>PA</b> : Principe actif.
<b>MCC</b> : cellulose microcristalline.	<b>DSC</b> : Calorimétrie différentielle.
<b>CMC</b> : Carboxyméthylcellulose.	<b>MEB</b> : Microscopique électronique à balayage.
<b>HPMC</b> : Hydroxypropylméthylcellulose.	<b>AG</b> : Unité anhydroglucose.
<b>CNC</b> : Nanocristaux.	<b>M<sub>v</sub></b> : Masse viscosimétrique moyenne.
<b>CNF</b> : Nanofibres.	<b>DCM</b> : Dichlorométhane.
<b>CA</b> : Acétate de cellulose.	<b>ΔH<sub>fus</sub></b> : Enthalpie de fusion.
<b>MC</b> : Méthylcellulose.	<b>ΔH<sub>sub</sub></b> : Enthalpie de sublimation.
<b>HPC</b> : Hydroxypropylcellulose.	<b>ΔH<sub>vap</sub></b> : Enthalpie de vaporisation.
<b>HEC</b> : Hydroxyéthylcellulose.	

## *Liste des équations*

<b>Equation 1</b> : Formule de Pourcentage d'acétylation (PA).....	34
<b>Equation 2</b> : Formule de Degré de substitution (DS).....	35
<b>Equation 3</b> : Equation de Mark-Houwink-Sakurada.....	35
<b>Equation 4</b> : Equation de Taux d'encapsulation.....	39
<b>Equation 5</b> : Loi de Beer Lambert.....	40
<b>Equation 6</b> : Loi de Bragg.....	43
<b>Equation 7</b> : La formule générale de modèle étudié.....	49
<b>Equation 8</b> : La formule de modèle final de l'efficacité d'encapsulation.....	50

# Sommaire

## Remerciements

Introduction générale.....	1
I.1.1 Généralités.....	3
I.1.2 Structure chimique de la cellulose.....	3
I.1.3 Propriétés physico-chimiques .....	5
I.1.4 Liaisons hydrogène dans la cellulose .....	5
I.1.5 Modification chimique de la cellulose .....	6
I.1.6 Principaux dérivés cellulosiques .....	9
I.1.7 Généralités.....	10
I.1.7.1 Structure chimique .....	11
I.1.7.2 Synthèse industrielle .....	11
I.1.7.3 Caractéristiques physico-chimiques de l'acétate de cellulose .....	12
I.1.7.4 Applications des acétates de cellulose .....	13
I.2 Généralités .....	15
I.2.1 Définition d'un médicament.....	15
I.2.2 Origines des médicaments.....	16
I.2.3 Composition d'un médicament .....	16
I.2.4 L'ibuprofène.....	17
I.2.4.1 Généralités .....	17
I.2.4.2 Structure de l'ibuprofène .....	18
I.2.4.3 Caractéristiques physicochimiques de l'ibuprofène .....	18
I.3 Introduction .....	20
I.3.1 Historiques de l'encapsulation .....	20
I.3.2 Définition de l'encapsulation .....	21
I.3.3 Types de structures des microparticules.....	21
I.3.3.1 Systèmes réservoirs (microcapsules) .....	22
I.3.3.2 Systèmes matriciels (microsphères).....	22
I.3.4 Objectifs de la micro-encapsulation .....	23
I.3.5 Procédés d'encapsulation .....	24
I.3.6 Procédé d'évaporation de solvant .....	25
I.3.7 Paramètres influençant l'encapsulation par évaporation de solvant .....	27
I.3.7.1 Effet du solvant organique .....	27
I.3.7.2 Effet de la température.....	28
I.3.7.3 Effet du rapport principe actif/polymère.....	28
I.3.7.4 Effet des interactions dans le système principe actif/polymère .....	28
I.3.7.5 Effet de la vitesse d'agitation .....	28

I.3.7.6	Effet du volume de la phase aqueuse interne .....	28
I.3.8	Applications de la microencapsulation .....	29
II	Introduction .....	31
II.1.1	Synthèse du TAC .....	31
II.1.2	Détermination du degré de substitution (DS).....	32
II.1.3	Détermination de la masse viscosimétrique moyenne ( $M_v$ ).....	35
II.1.4	Préparation des microsphères .....	36
II.1.5	Optimisation des paramètres de production des microsphères par utilisation des plans d'expériences .....	38
II.1.5.1	Paramètres de préparation des microsphères .....	38
II.1.5.2	Réponse mesurée .....	39
II.1.5.3	Réalisation du plan d'expériences .....	39
II.1.6	Techniques de caractérisation .....	40
II.2	Introduction .....	44
II.2.1	Synthèse de TAC.....	44
II.2.2	Caractérisation du TAC.....	45
II.2.2.1	Détermination de PA et DS.....	45
II.2.2.2	Détermination de la masse viscosimétrique moyenne ( $M_v$ ) de TAC.....	46
II.2.2.3	Spectre IRTF.....	46
II.2.2.4	Spectre DRX .....	47
II.2.3	Elaboration des microsphères de TAC chargées d'IBF .....	48
II.2.3.1	Analyse statistique .....	48
II.2.3.2	Analyse et validation graphique du modèle.....	50
II.2.3.3	Caractérisation par IRTF des microsphères .....	56
II.2.3.4	Caractérisation par DRX des microsphères .....	58
II.2.3.5	Caractérisation des microparticules par microscopie optique : .....	60
	Conclusion générale.....	61
	Références bibliographique.....	63
	Résumé.....	71
	Abstract .....	72

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

Le développement de systèmes d'administration contrôlée des médicaments constitue un axe de recherche prioritaire en formulation pharmaceutique. Ces systèmes permettent d'optimiser la biodisponibilité des principes actifs, d'assurer une libération prolongée ou ciblée, et de limiter les effets secondaires indésirables [1]. Parmi les stratégies les plus prometteuses figure l'encapsulation dans des matrices polymériques, qui permet une protection du principe actif, une meilleure stabilité et un meilleur contrôle de la cinétique de libération [2].

Parmi les matériaux d'encapsulation étudiés, les polymères d'origine naturelle ou biosourcés, tels que la cellulose et ses dérivés, présentent de nombreux avantages : biocompatibilité, biodégradabilité, non-toxicité et faible coût [3]. Le triacétate de cellulose (TAC), un biomédicaux intéressant, offre une bonne stabilité thermique, une perméabilité sélective et une capacité de rétention des principes actifs [4]. Ces propriétés en font un excellent candidat pour des applications dans le domaine de délivrance de médicaments.

Le triacétate de cellulose TAC est un polymère biosourcé obtenu par extraction de la cellulose puis modification chimique de celle-ci. Sa synthèse au laboratoire, plutôt que l'utilisation d'un polymère industriel, présente un intérêt majeur dans le développement de systèmes d'encapsulation. Cette approche permet un contrôle précis des conditions de réaction. Par ailleurs, la synthèse en laboratoire permet d'obtenir un polymère homogène, exempt d'additifs ou de résidus industriels, ce qui améliore la reproductibilité des résultats expérimentaux. Cette maîtrise des caractéristiques du polymère est essentielle pour garantir la fiabilité et la performance des formulations développées [3].

L'ibuprofène (IBF) est l'une des molécules actives sondes les plus largement utilisées pour évaluer et étudier les performances d'un vecteur de médicament. C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) très répandu pour ses propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Toutefois, sa faible solubilité dans l'eau et son absorption rapide dans le tractus gastro-intestinal limitent son efficacité thérapeutique, tout en augmentant le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux [5]. L'encapsulation de l'IBF dans des microparticules à base de TAC permettrait de prolonger sa libération, d'améliorer sa stabilité, et de réduire son irritation gastrique.

C'est donc dans ce contexte que se situe le présent portant sur le développement d'une formulation de microparticules à base de triacétate de cellulose (TAC) destinée à l'encapsulation de l'IBF. L'étude vise à optimiser les conditions de formulation et à caractériser les microparticules obtenues en termes de rendement de production et d'efficacité d'encapsulation (E.E. %).

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

Enfin, une caractérisation physico-chimique des microparticules a été réalisée à l'aide de techniques analytiques standards, afin d'évaluer leur qualité et leur pertinence pour une application pharmaceutique.

À cet effet, nous proposons de structurer ce mémoire en deux chapitres principaux :

Le premier chapitre est une étude bibliographique.

Le second chapitre est une présentation de la section expérimentale.

- Partie 1 : Description du matériel utilisé, des méthodes de synthèse du TAC, des techniques de préparation des microparticules, ainsi que des méthodes de caractérisation appliquées.
- Partie 2 : Présentation, discussion et interprétation des résultats obtenus, incluant l'étude statistique, l'évaluation de l'efficacité d'encapsulation et la caractérisation physico-chimique.

Enfin, une conclusion générale vient clore ce travail en résumant les résultats essentiels obtenus lors de cette étude expérimentale et en suggérant des perspectives de développement.

## I.1.1 Généralités

De production annuelle d'environ  $7,5 \times 10^{10}$  tonnes, la cellulose est l'un des biopolymères les plus abondants sur terre (plus de 50 % de la biomasse). Elle forme la structure rigide de nombreuse espèces en particulier des végétaux elle entre dans la composition de la paroi-cellulaire des plantes et du bois, avec des proportions allant jusqu'à 95 % dans les fibres de coton et de 40 à 55% dans le bois. On la retrouve également présent dans le monde animal, notamment dans l'enveloppe externe des tuniciers, un groupe d'animaux marins [6, 7, 8].

Le tableau 1 présente la teneur en cellulose de quelques fibres naturelles :

**Tableau 1 :** Teneur en cellulose de quelques fibres naturelles [7].

Fibre	Cellulose (%)
Coton	82,7
Jute	64,4
Lin	64,1
Ramie	68,6
Sisal	65,8

D'un point de vue historique, la composition chimique élémentaire de la cellulose a été déterminée par le chimiste Français Anselme Payen en 1839. La cellulose est composée de 44% de carbone, 6% d'hydrogène et le reste étant de l'oxygène. En 1913, grâce aux progrès des techniques puissantes d'analyse structural, notamment la diffraction des rayons X et la spectroscopie IR, la formule chimique de la cellulose a été définitivement établie par willtester et Zechmeister, soit donc près de trois quarts de siècle de travaux scientifiques [6, 7].

## I.1.2 Structure chimique de la cellulose

La cellulose est un homopolymère linéaire de la famille des polysaccharides naturels. La chaîne cellulosique consiste à une association d'unités d'anhydroglucopyranose (AGU) en conformation chaise liées par des liaisons  $\beta$ -(1→4) (Figure 1).

Chaque unité AGU possède trois groupes hydroxyles libres (-OH) :

- Deux alcools secondaires sur les atomes de carbone 2 et 3.
- Un Alcool primaire sur l'atome de carbone 6.

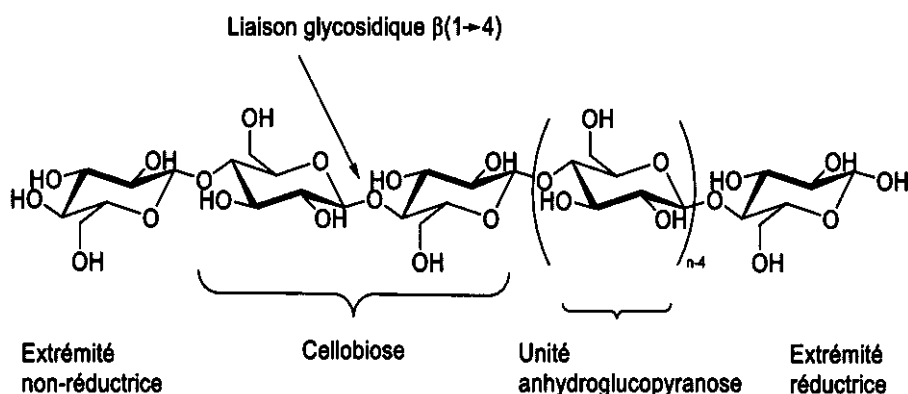
# CHAPITRE 1

Deux unités AGU successives, pivotées de  $180^\circ$  l'une par rapport à l'autre, conformation dite <tête-bêche>, forment un dimère appelé cellobiose.

L'ensemble du polymère adopte une structure étirée, en double hélice, avec une périodicité de 1,036 nm, stabilisée par un réseau dense de liaisons hydrogène intra- et inter-moléculaires, contribuant à la rigidité et à l'insolubilité de la cellulose.

La chaîne linéaire de la cellulose possède deux extrémités (Figure 1) :

- Une extrémité réductrice (R), où le carbone anomérique de l'AGU est libre ;
- Une extrémité non réductrice (NR), où ce carbone est engagé dans une liaison  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-glycosidique [9, 10].



**Figure 1** : Formule chimique d'une chaîne linéaire cellulosique.

On définit aussi le degré de polymérisation (DP) comme le nombre d'unités glucose constituant une chaîne cellulosique. Ce degré détermine donc la longueur des chaînes cellulosiques. Il varie en fonction de l'origine végétale et de la structure pariétale, et peut s'étendre de 150 à 26500 unités, comme le montre le tableau 2 [11].

**Tableau 2** : Degrés de polymérisation (DP) de la cellulose issue de différentes espèces végétales [7].

Origine de la cellulose	DP	Référence
Fibres de coton (paroi primaire)	2000 à 6000	[12]
Fibres de coton (paroi secondaires)	13000 à 14000	[13]
Lin, chanvre, ramie	1000	[13]

# CHAPITRE 1

Bois de bouleau	1000	[14]
Bois de l'epicéa	8000	[14]
Pulpe de betterave (parenchyme)	800 à 7500	[14]

La masse molaire de la cellulose, ou son DP, peut être déterminée par différentes techniques à savoir la viscosimétrie, la diffusion de la lumière ou encore la chromatographie d'exclusion stérique [11].

## I.1.3 Propriétés physico-chimiques

Les principales caractéristiques physico-chimiques de la cellulose sont regroupées dans le tableau 3 suivant.

**Tableau 3** : Quelques propriétés physico-chimiques de la cellulose [15].

Propriété	Détails
Masse molaire (d'une unité de base (AGU))	162 g/mol
Formule brute	$(C_6H_{10}O_5)_n$
Température de fusion	$>150^\circ\text{C}$ (décomposition thermique)
Paramètre de solubilité	$32,02 \text{ MPa}^{1/2}$
Masse volumique	$70 \text{ à } 400 \text{ kg.m}^{-3}$

## I.1.4 Liaisons hydrogène dans la cellulose

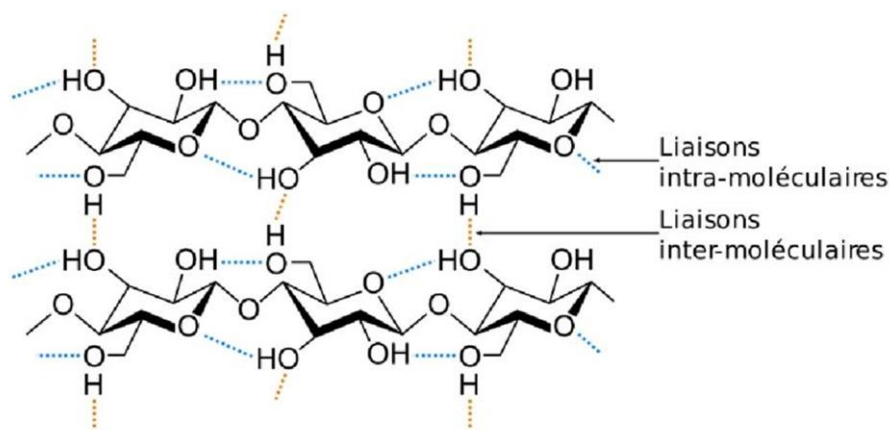
La cellulose se caractérise par la présence de liaisons hydrogène intra- et inter-moléculaires, notamment concentrées dans les régions cristallines de la structure.

La présence de deux fonctions alcools en  $C_2$  et  $C_3$ , et d'une fonction alcool primaire en  $C_6$  est à l'origine de la réactivité de la cellulose. Ces groupes hydroxyles sont à l'origine de la formation de liaisons hydrogène, qui peuvent apparaître selon deux modalités (Figure 2).

- La première correspond à des liaisons hydrogène intramoléculaires, c'est-à-dire entre des hydroxyles (-OH) appartenant à une même chaîne cellulosique. Ces interactions s'établissent notamment entre les hydroxyles en  $C_2$  et  $C_6$ , ainsi qu'entre le groupe hydroxyle en  $C_3$  et l'atome d'oxygène du cycle glucopyranosique.

- La seconde modalité implique des liaisons hydrogène intermoléculaires, qui se forment entre deux chaînes cellulose distinctes. Elles s'établissent principalement entre les groupes hydroxyles en C<sub>3</sub> et C<sub>6</sub>, ainsi qu'entre ceux en C<sub>2</sub> et C<sub>6</sub> [16, 17].

Les propriétés de la cellulose sont étroitement liées à la présence et à l'intensité des liaisons hydrogène inter- et intra-moléculaires. En effet, ces liaisons confèrent aux fibres une grande résistance mécanique, rendent la cellulose pratiquement insoluble en raison de la difficulté à rompre ce réseau d'interactions, et expliquent l'absence du phénomène de fusion, car la température nécessaire à leur rupture étant supérieure à celle de la dégradation thermique du cycle glucopyrannosique. Il convient également de souligner que la rigidité de la cellulose est renforcée par la présence de liaisons covalentes de type  $\beta$ -(1→4)-glycosidiques entre les unités de glucose, ainsi que par la conformation chaise des cycles pyraniques [8].



**Figure 2 :** Représentation des liaisons hydrogène intra- et inter-moléculaires au sein des chaînes cellulose.

### I.1.5 Modification chimique de la cellulose

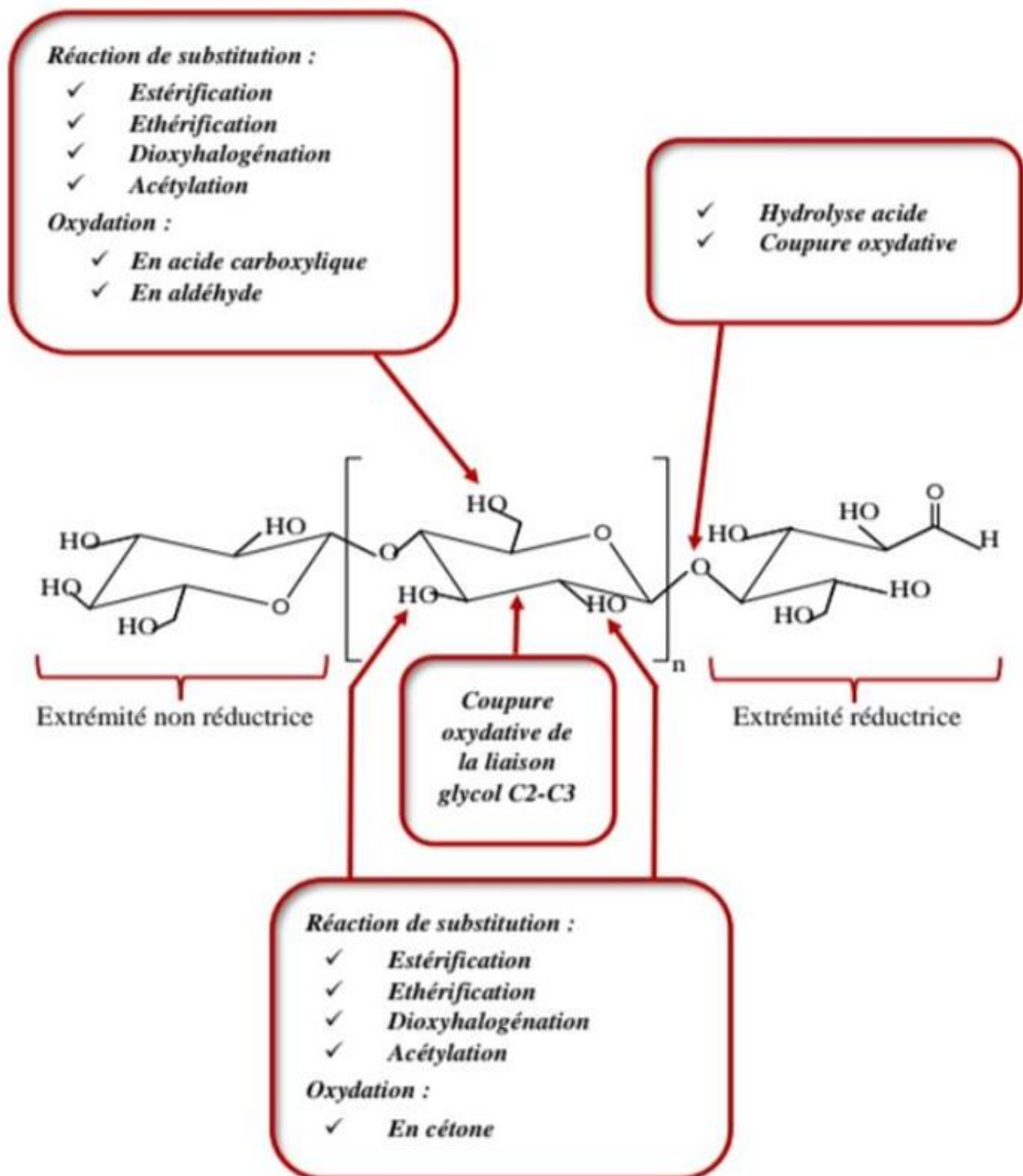
Grâce à ses propriétés intéressantes, à savoir sa capacité élevée d'absorption de l'humidité, sa résistance mécanique, sa durabilité notable, sa stabilité thermique, sa biocompatibilité, sa faible densité et son coût relativement bas, la cellulose est un matériau largement exploité dans divers domaines comme le montre le tableau 4 ci-dessous. Cependant, la cellulose présente également certains inconvénients qui peuvent limiter son application dans plusieurs domaines. Par exemple, son caractère fortement hydrophile, sa faible solubilité dans les solvants organiques et sa faible stabilité dimensionnelle peuvent restreindre son utilisation dans certaines applications, notamment dans la fabrication de composites. Afin de remédier à ces problèmes, une modification physique ou chimique contrôlée de sa structure est souvent nécessaire.

# CHAPITRE 1

Selon la nature des transformations effectuées, les modifications de la cellulose peuvent être regroupées en deux grandes catégories :

- Modifications au niveau des hydroxyles libres ;
- Modifications au niveau de son squelette moléculaire [18].

La Figure 3 suivante, illustre les types de réactions concernant la modification chimique de la cellulose.



**Figure 3 :** Principales réactions de modification chimique sur la structure de la cellulose.

# CHAPITRE 1

---

Parmi les réactions les plus courantes, on peut citer :

- L'oxydation des alcools primaires en aldéhydes, ces derniers étant facilement convertis en fonctions acides hydrophiles.
- Les alcools secondaires peuvent être oxydés en cétones ou, en cas de clivage entre les atomes de carbone C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, en dialdéhydes, puis en diacides.
- Les réactions d'estérification et d'éthérification des hydroxyles primaires et secondaires, visant notamment à réduire le caractère hydrophile de la cellulose.
- Possibilité de coupure oxydative des liaisons entre C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, modifier les liaisons glycosidiques de type  $\beta$ -(1→4), ainsi que, dans une moindre mesure, les fonctions aldéhydes localisées à l'extrémité réductrice de la chaîne polymérique [19].

**Tableau 4** : Principales applications de la cellulose dans différents domaines.

Secteur/ Domaine	Application	Type/forme de la cellulose	Réf.
<b>Industrie pharmaceutique</b>	Agent de charge, liant, désintégrant dans les comprimés	Cellulose microcristalline (MCC)	[20]
<b>Biomédecine</b>	Support pour la libération contrôlée de médicaments	Cellulose modifiée, hydrogels	[21]
<b>Agroalimentaire</b>	Additif alimentaire (épaississant, stabilisant, fibre alimentaire)	CMC, MCC	[22]
<b>Emballage</b>	Matériau biodégradable pour emballages alimentaires	Nano cellulose, papier cellulosique	[23]
<b>Textile</b>	Fabrication de fibres (coton, viscose, lyocell)	Cellulose naturelle ou régénérée	[24]
<b>Papier/carton</b>	Fabrication de papier, carton ondulé	Pulpe cellulosique	[25]
<b>Energie</b>	Production de bioéthanol de seconde génération	Cellulose lignocellulosique	[26]
<b>Cosmétique</b>	Épaississant ou stabilisant dans les crèmes	HPMC, CMC, MCC	[27]

# CHAPITRE 1

<b>Génie tissulaire</b>	Scaffolds pour la régénération osseuse ou cutanée	Cellulose bactérienne	[28]
<b>Industrie plastique</b>	Renforcement de matériaux biodégradables	Nanocellulose (CNC, CNF)	[29]

## I.1.6 Principaux dérivés celluloses

La cellulose peut subir différents types de modification chimique donnant naissance à plusieurs classes de dérivés. Le tableau 5 suivant en résume les principaux dérivés.

**Tableau 5** : Principaux dérivés de la cellulose.

<b>Classe de dérivés</b>	<b>Exemple</b>	<b>Type de modification</b>	<b>Principe de modification</b>	<b>Réf.</b>
<b>Esters de cellulose</b>	Acétate de cellulose (CA), Triacétate de cellulose (TAC)	Estérification	Substitution des groupes (-OH) par des groupes esters (R-COO-R'), pour améliorer la solubilité et la thermo plasticité.	[10, 19]
<b>Ethers de cellulose</b>	Carboxymethylcellulose (CMC), Méthylcellulose (MC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyéthylcellulose (HEC)	Éthérification	Remplacement des groupes (-OH) par des groupes éthers (-O-R) pour améliorer la solubilité et la stabilité.	[19, 30]
<b>Nitrates de cellulose</b>	Nitrocellulose (NC)	Nitration	Remplacement des groupes (-OH) par des groupes nitrate (-ONO <sub>2</sub> ), rendant la cellulose plus réactive et inflammable.	[31]
<b>Celluloses oxydées</b>	Dialdéhyde de cellulose (DAC)	Oxydation	Transformation partielle des groupes (-OH) en groupes carbonyle (-CHO) ou carboxyle (-COOH).	[29, 32]

## CHAPITRE 1

<b>Nanocellulose</b>	Nanocellulose (CNC), Nanofibres (CNF), Cellulose bactérienne (BNC)	Fragmentation/ Hydrolyse	Fragmentation mécanique ou chimique de la cellulose pour obtenir des structures manométriques .	[29]
<b>Cellulose régénérée</b>	Viscose, lyocell	Dissolution / régénération	Dissolution de la cellulose puis précipitation pour obtenir des fibres transformables.	[29, 31]
<b>Esters mixtes</b>	Cellulose acétate-butyraté (CAB), acétate-propionate (CAP)	Estérification multiple	Réaction simultanée et successive de la cellulose avec plusieurs acides pour moduler les propriétés finales.	[10, 29]
<b>Composites à base de cellulose</b>	Cellulose/PLA, Cellulose/PVA	Modification physico-chimique et incorporation	Association de la cellulose avec d'autres polymères ou charges pour créer des matériaux fonctionnels.	[30]

### I.1.7 Généralités

Comme déjà indiqué, la cellulose peut être chimiquement modifiée par substitution de ses groupes hydroxyles natifs par divers groupes fonctionnels tels que des acides, des chlorures ou des oxydes spécifiques, dans le but de corriger certaines propriétés défavorables ou de conférer de nouvelles fonctionnalités [33].

Dans le cas de l'acétate de cellulose, les groupements hydroxyles présents sur la molécule de cellulose peuvent être substitués par des groupes acétyles ( $R = \text{COCH}_3$ ). Lorsque, en moyenne, deux des trois hydroxyles sont estérifiés, on obtient le diacétate de cellulose (CDA). En revanche, lorsque l'estérification est complète, c'est-à-dire que les trois groupements hydroxyles sont substitués, on parle alors de triacétate de cellulose (CTA) [10].

L'acétylation est une voie de modification chimique permettant de réduire le nombre de groupements hydroxyles présents sur la cellulose. Cette transformation entraîne une augmentation de l'hydrophobicité et une diminution des interactions par liaisons hydrogène.

La première synthèse de l'acétate de cellulose a été réalisée en 1865 par Schützenberger. Sa production industrielle à grande échelle a commencé au début des années 1920 [11].

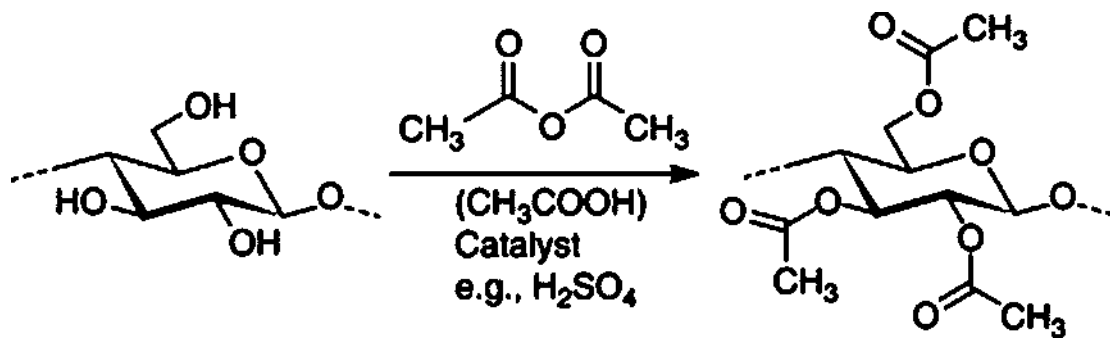


Figure 4 : Réaction d'acétylation pour obtenir le triacétate de cellulose.

### I.1.7.1 Structure chimique

Le triacétate de cellulose (TAC) est un ester organique obtenu par estérification complète de la cellulose. Dans cette réaction, les groupements hydroxyles (-OH) portés par les atomes de carbone C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>6</sub> de chaque unité de glucose sont remplacés par des groupements acétyles (Figure 2). Ce dérivé est généralement obtenu en traitant la cellulose avec de l'anhydride acétique en présence d'un catalyseur acide. [16, 34].

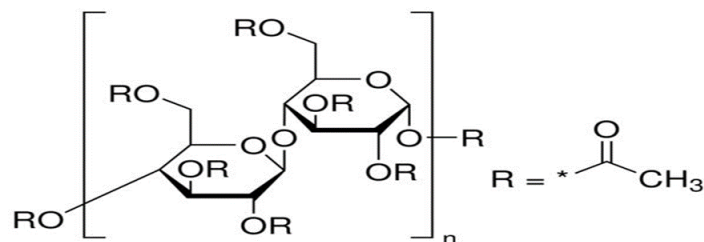


Figure 5 : Structure chimique du triacétate de cellulose.

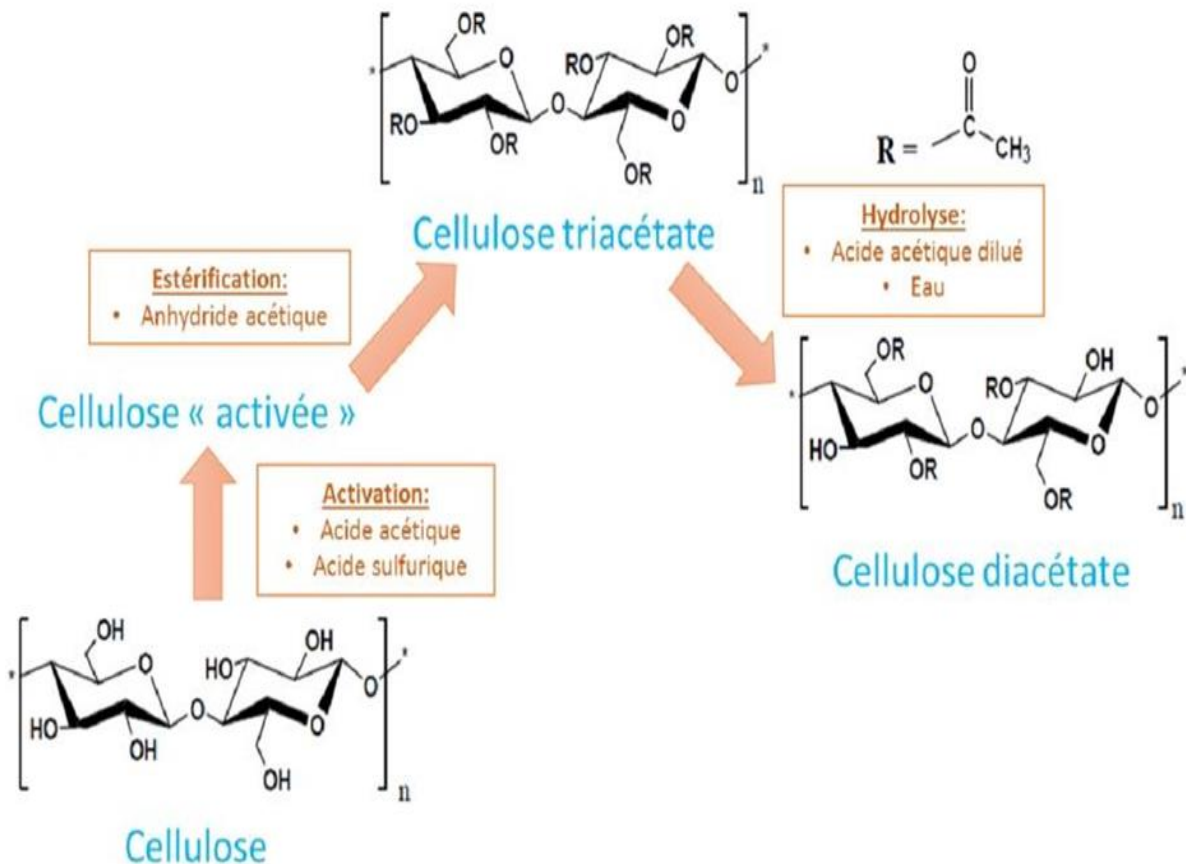
### I.1.7.2 Synthèse industrielle

Bien que l'acétate de cellulose puisse être synthétisé avec un large éventail de degrés de substitution (DS), la forme la plus courante est le diacétate de cellulose, correspondant à un DS d'environ 2,45.

À l'échelle industrielle, l'acétylation de la cellulose est généralement réalisée selon le procédé à l'acide acétique. La cellulose activée est d'abord entièrement estérifiée pour former le triacétate de cellulose (DS = 3). Ce dernier, subit ensuite une étape d'hydrolyse contrôlée pour de réduire le degré de substitution et obtenir le diacétate de cellulose souhaité (DS 2,45) [10].

# CHAPITRE 1

La Figure 3 suivante illustre un schéma explicatif des étapes de production industrielle du diacétate de cellulose.



**Figure 6 :** Schéma de synthèse industrielle du triacétate et diacétate de cellulose.

### I.1.7.3 Caractéristiques physico-chimiques de l'acétate de cellulose

- Les acétates de cellulose présentent une bonne résistance aux acides faibles et font preuve d'une stabilité remarquable dans les milieux contenant des acides minéraux, des huiles ou encore du pétrole.
- Parmi les solvants utilisés pour le TAC, le mélange éthanol-eau est fréquemment employé comme agent de gonflement. En effet, lorsqu'un échantillon sec de TAC est bouilli dans ce mélange pendant 15 minutes, son volume augmente d'environ 40 %. Dans d'autres solvants, tels que le 1,4-dioxane ou le diméthoxyéthane, le TAC forme plutôt un gel, en raison d'un gonflement excessif.
- D'un point de vue densimétrique, la masse volumique des acétates de cellulose est légèrement inférieure à celle de la cellulose native, avec des valeurs comprises entre 1,27 et 1,32 g/cm<sup>3</sup>.

# CHAPITRE 1

---

- Leur solubilité dans les solvants organiques dépend fortement du degré de substitution (DS), qui reflète la teneur en groupements acétyle.

Le tableau 6 suivant, montre la solubilité des acétates de cellulose à différents DS dans divers solvants organiques.

**Tableau 6 :** Solubilité des acétates de cellulose dans les solvants organiques.

DS <sub>acétyle</sub>	% <sub>massique</sub> en acétyle	Solvant approprié
2,8 - 3,0	43 - 44,8	Dichlorométhane (ou chloroforme)
2,2 - 2,7	37 - 42	Acétone
1,2 - 1,8	24 - 32	2-méthoxyéthanol
0,6 - 0,9	15 - 20	Eau

La solubilité des acétates de cellulose a fait l'objet de nombreuses recherches, en raison de leur aptitude à se dissoudre dans divers solvants organiques classiques. Par exemple, Akpabio et al. (2012) ont évalué la solubilité de ces polymères dans l'acétone, le chloroforme, ainsi que dans un mélange chloroforme/méthanol (9 :1, v/v). Les essais ont été menés à température ambiante, sous agitation continue, pendant environ 30 minutes. Les résultats ont révélé que le diacétate de cellulose est soluble dans l'acétone, tandis que le triacétate de cellulose se dissout efficacement dans le chloroforme pur ainsi que dans le mélange chloroforme/méthanol [16].

## I.1.7.4 Applications des acétates de cellulose

L'acétate de cellulose est présent dans de nombreux produits du quotidien, tels que les montures de lunettes, les filtres de cigarettes, certains textiles utilisés dans l'habillement, ou encore les réservoirs d'encre des feutres. En industrie, l'acétate de cellulose il est largement exploité dans plusieurs secteurs, principalement sous forme de films, de fibres, de plastiques et de revêtements.

Voici quelques applications importantes :

- Le triacétate de cellulose est utilisé depuis les années 1950 comme support de film pour les émulsions photographiques, grâce à sa clarté, sa résistance aux rayures et à l'humidité.
- Plus récemment, il est employé pour protéger les films polarisants des écrans LCD, en raison de sa faible perméabilité à la vapeur d'eau et de sa stabilité optique [35].

# CHAPITRE 1

---

- Le TAC est utilisé en tant que isolants électriques, plastique optiquement transparents et textile [11].
- Le TAC est utilisé pour la fabrication des filtres à cigarettes [9].
- Le TAC est utilisé dans la fabrication de membranes hautes performances, présentant des pores bien définis.
- Il est également reconnu comme un excellent absorbant polymérique chiral pour la séparation chromatographique des énantiomères [36].

## I.2 Généralités

Actuellement, l'industrie pharmaceutique mondiale recherche de nouvelles formes médicamenteuses plus efficaces, et ce afin de remédier aux formes galéniques classiques. Tout comme les paysés du monde entier, l'Algérie est dans l'obligation de suivre et d'adopter cette politique de développement de recherche. Le défi est donc de produire des médicaments innovants, capables de traiter les pathologies les plus courantes, tout en veillant à réduire les coûts de production et à garantir l'efficacité, la qualité, la sécurité et la tolérance des produits [37, 38].

Pour développer un nouveau médicament, il faut au moins 10 à 15 ans d'études et d'essais. Il s'agit donc d'un processus complexe et qui beaucoup de temps. De plus, grâce aux tests in vitro ensuite in vivo, sur plusieurs molécules synthétisées peu de ces molécules accèdent aux essais précliniques. À titre d'exemple, 10 000 molécules synthétisées et soumises à des tests préliminaires in vitro et in vivo chez l'animal, environ seulement vingt molécules accèdent à la phase préclinique, qui évalue leur profil pharmacocinétique et toxicologique. Parmi elles, une dizaine seront testées chez l'homme lors de la phase I, et environ 5 seront évaluées pour des indications thérapeutiques précises au cours de la phase II [38, 39].

### I.2.1 Définition d'un médicament

Le système de santé repose sur plusieurs piliers, parmi lesquels les médicaments occupent une place importante. Leur rôle ne se limite pas uniquement au traitement des maladies, mais également ils peuvent être utilisés à des fins préventives. Dans certains cas, ils interviennent dans le cadre du diagnostic médical, comme c'est le cas des produits de contraste iodé administrés avant un examen radiologique, leur usage étant alors intégré à la procédure diagnostique [40].

Selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [41].

## I.2.2 Origines des médicaments

Des médicaments peuvent avoir des origines variées, en fonction de la nature des substances actives qu'ils contiennent. Ils peuvent être d'origine :

- Minérale ou inorganique.
- Animale, en étant extraits de tissus humains ou animaux.
- Végétale, obtenus à partir des plantes ou de leurs extraits.
- Microbiologique, comme c'est le cas pour certains vaccins, antibiotiques ou enzymes produits par des micro-organismes.
- Synthétique, produits artificiellement par synthèse chimique ou à partir de précurseurs naturels (hémisynthèse) comme l'acide acétylsalicylique (aspirine) [42].

## I.2.3 Composition d'un médicament

Un médicament est une combinaison d'un ou de plusieurs molécules actives et de plusieurs excipients ; le tout étant conditionné dans un récipient adapté (Figure 7) [38, 43].

Chaque composant du médicament joue un rôle spécifique et complémentaire. Leur combinaison permet d'obtenir l'effet thérapeutique recherché. Ces composants peuvent varier en nature, en quantité et en état physique.

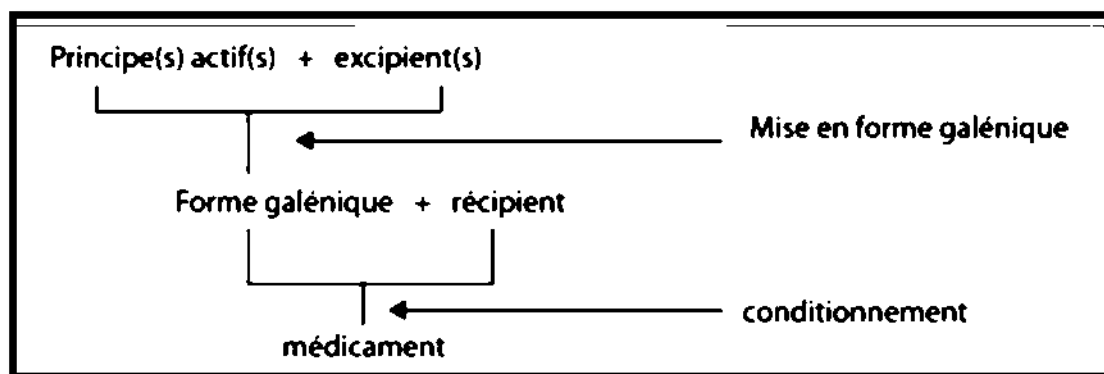


Figure 7 : Composition d'un médicament

### a) Le principe actif (PA)

Le PA d'un médicament est une substance, qu'elle soit d'origine synthétique ou naturelle, possédant un mécanisme d'action spécifique permettant d'exercer un effet curatif ou préventif dans l'organisme. Dotée de propriétés pharmacologiques, cette substance constitue l'élément essentiel responsable de l'activité thérapeutique du médicament [37].

### **b) Les excipients**

Un excipient est une substance d'origine naturelle ou synthétique inerte, mais possède un rôle essentiel dans à la mise en forme et l'administration d'un médicament. Il agit en fait d'un vecteur ou transporteur de principes actifs, contribuant ainsi à diverses propriétés du produit, telles que sa stabilité, son profil biopharmaceutique, son aspect, son acceptabilité par le patient ainsi que sa facilité de fabrication [37, 38].

### **c) Récipient**

Un récipient à usage pharmaceutique désigne tout article conçu pour contenir un médicament, et qui peut être en contact direct avec le médicament. Le système de fermeture est considéré comme faisant partie intégrante du récipient [44].

### **d) Le conditionnement**

Le conditionnement sert à conserver et identifier le médicament. On distingue deux types de conditionnement de médicaments :

- i) Conditionnement primaire : celui-là est en contact direct avec le médicament, comme c'est le cas des blisters, flacons ou tubes.
- ii) Conditionnement secondaire : appelé « conditionnement externe », contient le conditionnement primaire ainsi que la notice.

Les deux conditionnements ensemble assurent la conservation, l'identification et le transport du médicament [40].

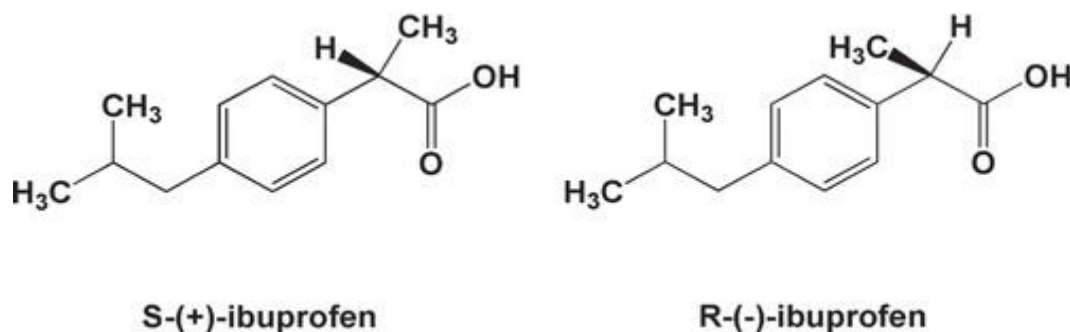
## **I.2.4 L'ibuprofène**

### **I.2.4.1 Généralités**

L'ibuprofène est l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus couramment utilisés dans le traitement de diverses maladies. Ce composé a été découvert par le pharmacologiste britannique Stewart Adams au sein du département de recherche de la société Boots Pure Drug Company Ltd à Nottingham (Royaume-Uni). Il est principalement utilisé pour soulager la douleur, réduire l'inflammation et faire baisser la fièvre. L'ibuprofène présente une bonne tolérance chez la majorité des patients et se révèle souvent plus efficace que l'aspirine ou le paracétamol dans le traitement de divers types de douleurs. À l'instar de l'aspirine, du paracétamol ou de l'indométacine, il est aujourd'hui considéré comme une référence standard dans de nombreuses études cliniques et expérimentales [45].

## I.2.4.2 Structure de l'ibuprofène

L'ibuprofène (IBF) appartient à la classe des acides 2-arylpropanoïques possédant une fonction acide carboxylique. Son nom systématique est acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl) phényle] propanoïque. De point de vue stéréochimique, l'IBF se présente sous deux formes énantiomériques, R et S, mais seule la forme racémique est couramment utilisée en thérapeutique. La figure 8 suivante illustre les deux énantiomères de l'IBF.



**Figure 8 :** Structure chimique des énantiomères R et S de l'ibuprofène.

## I.2.4.3 Caractéristiques physicochimiques de l'ibuprofène

L'IBF se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, légèrement cireuse, dégageant une faible odeur et possédant un goût prononcé et caractéristique. Lorsqu'il est avalé, il peut provoquer une sensation de brûlure au niveau de la gorge. En raison de la diversité des méthodes de synthèse, des impuretés peuvent être présentes dans le produit final [45]. L'IBF est faiblement soluble dans l'hexane, mais présente une bonne solubilité dans des solvants organiques tels que l'éthanol, l'octanol, le diméthylsulfoxyde et le chloroforme. La solubilité approximative de l'IBF dans différents solvants à température ambiante, est résumée dans le tableau 7 suivant.

**Tableau 7 :** Solubilité de l'ibuprofène dans certains solvants [45].

Solvant	Solubilité approximative à température ambiante (%)
Acétone	>10
Ethanol	>10
Octanol	33,0
Hexane	3,3
Eau distillée	< 0,1

## CHAPITRE 1

---

L'ibuprofène est pratiquement insoluble à des pH acides, mais sa solubilité augmente de manière significative à des pH alcalins [45].

L'ibuprofène est une poudre essentiellement non hygroscopique. En effet, des études de stabilité menées sur une période de trois mois, dans des environnements présentant différents taux d'humidité relative (0, 31, 58, 86, 94 et 100 %), ont montré que sa masse demeure inchangée. Par ailleurs, ses caractéristiques physiques, notamment la densité, sont étroitement liées à la taille des particules [45], comme l'illustre le tableau 8 suivant.

**Tableau 8 :** Caractéristiques physique de l'ibuprofène [45].

Catégories disponible	IBF 25	IBF 38	IBF50
Taille des particules ( $\mu\text{m}$ )	20-33	33-45	45-60
Densité volumique ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	0,2-0,4	0,25-0,7	0,4-0,6
Densité tapée ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	0,4-0,6	0,5-0,7	0,6-0,8

Selon des études par la calorimétrie différentielle (DSC), le point de fusion de l'ibuprofène peut être influencé par son degré de cristallinité ainsi que le solvant utilisé lors sa cristallisation. De plus, la stéréochimie de l'ibuprofène joue un rôle déterminant dans ses propriétés et sa forme cristalline. Il a été démontré que l'isomère (+)-IBF présente un point de fusion inférieur à celui de l'isomère (-)-IBF. En effet, les points de fusion des isomères purs se situent entre 47 et 54 °C, tandis que le composé racémique fond à une température plus élevée, comprise entre 76 et 78 °C [45]

Le tableau 9 suivant regroupe quelques autres caractéristiques physico-chimiques de l'ibuprofène.

**Tableau 9 :** Quelques caractéristiques physico-chimique de l'IBF [45].

Masse molaire ( $\text{g}/\text{mol}$ )	$\text{pK}_a$	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	$\Delta H_{\text{fus}}$ (KJ/mol)	$\Delta H_{\text{sub}}$ (KJ/mol)	$\Delta H_{\text{vap}}$ (KJ/mol)
206,27	5,2	265	25 - 26	121	42,7

## I.3 Introduction

L'encapsulation est une technologie de plus en plus exploitée dans le domaine pharmaceutique pour surmonter les limitations associées aux substances actives telles que leur instabilité, leur faible biodisponibilité ou leur libération incontrôlée. Cette approche consiste à enfermer le principe actif dans une matrice ou une enveloppe, permettant ainsi de le protéger des agressions extérieures (oxydation, hydrolyse, pH, etc.) et de moduler sa libération selon un profil prédéfini. L'intérêt majeur de cette technique réside dans la possibilité de cibler le site d'action, de prolonger l'effet thérapeutique, et de réduire la fréquence d'administration.

Parmi les différentes stratégies d'encapsulation, la microencapsulation se distingue par sa capacité à produire des particules de taille micrométrique à libération contrôlée, particulièrement adaptées aux formulations orales, injectables ou topiques [46].

### I.3.1 Historiques de l'encapsulation

Les premières tentatives d'encapsulation ont été réalisées après la découverte du phénomène de coacervation, qui est un phénomène physique permettant la formation de systèmes colloïdaux, en 1931 par les chimistes Bungenberg de Jong et Kaas. Vingt ans plus tard, la technique d'encapsulation passe de l'échelle du laboratoire à celle de la production industrielle [48, 49, 50].

L'une des premières applications majeures remonte à 1953, lorsque B. Green et L. Schleicher ont mis au point des microcapsules colorantes par coacervation de gélatine et de gomme arabique, destinées à la fabrication de papier autocopiant sans carbone. Les technologies issues de cette application ont ensuite ouvert la voie au développement de divers produits à base de microcapsules dans les années suivantes [50].

Ce n'est qu'en 1970 que les microparticules ont été utilisées pour la première fois dans le domaine pharmaceutique. W. M. Holliday a développé une formulation orale à libération prolongée, à base d'acide acétylsalicylique encapsulé dans un revêtement mince et continu d'éthylcellulose. Cette nouvelle approche visait à réduire l'effet irritant de l'acide acétylsalicylique sur la muqueuse gastrique, tout en diminuant la fréquence d'administration et en améliorant l'observance thérapeutique [51, 52].

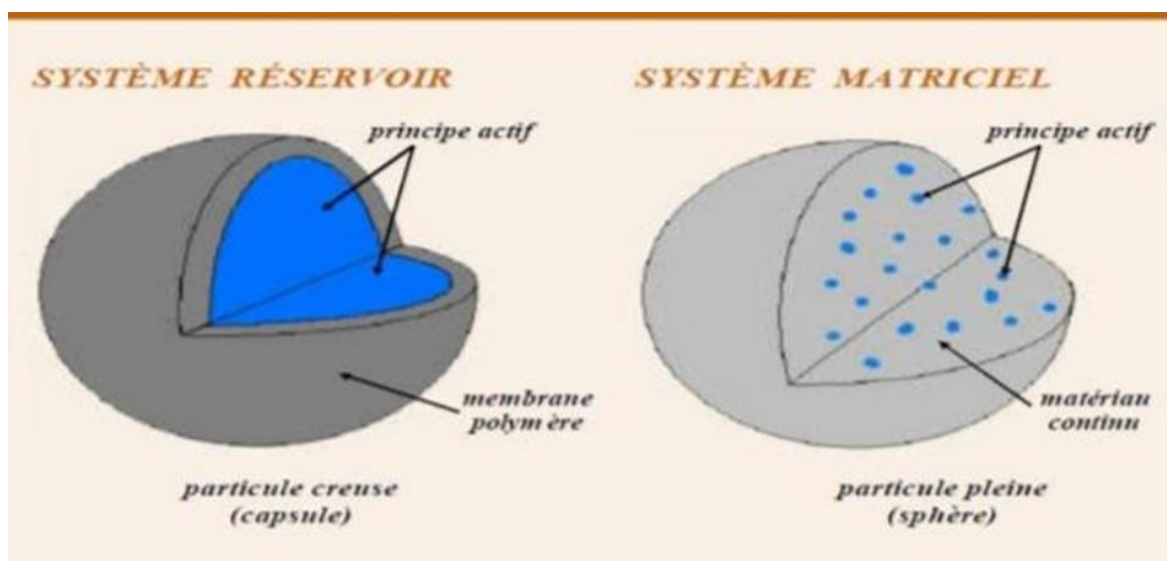
## I.3.2 Définition de l'encapsulation

La microencapsulation est une technique destinée à protéger des substances sensibles qu'elles soient à l'état solide, liquide ou gazeux également appelées substances actives, en les entourant d'un matériau d'enrobage pour former des particules de taille micrométrique. Ce procédé permet non seulement d'isoler les molécules encapsulées de leur environnement, mais aussi de maîtriser leur libération dans un milieu donné. Le contenu de chaque microcapsule est ainsi protégé par la couche d'enrobage, et sa libération peut être déclenchée par divers facteurs tels que la température, l'activité enzymatique, les variations de pH, une action mécanique ou encore par simple diffusion à travers un enrobage poreux [46].

## I.3.3 Types de structures des microparticules

Les microparticules sont des systèmes dont la taille varie entre 1  $\mu\text{m}$  et 1 mm, pouvant renfermer entre 5% et 90% (en masse) de principe actif [46]. Leurs caractéristiques dépendent principalement des propriétés physico-chimiques du principe actif et du polymère d'enrobage, ainsi que de leur composition et de la méthode de fabrication utilisée. Elles peuvent être administrées soit sous forme de poudre sèche pour une utilisation par inhalation, soit sous forme de suspension aqueuse en vue d'une injection [46].

On distingue deux structures courantes de microparticules, la structure réservoir, également appelée microcapsule, et la structure matricielle, désignée sous le nom de microsphère [47]. La figure 9 suivante illustre les deux structures courantes des microparticules.



**Figure 9** : Représentation schématique d'une microsphère et d'une microcapsule.

### I.3.3.1 Systèmes réservoirs (microcapsules)

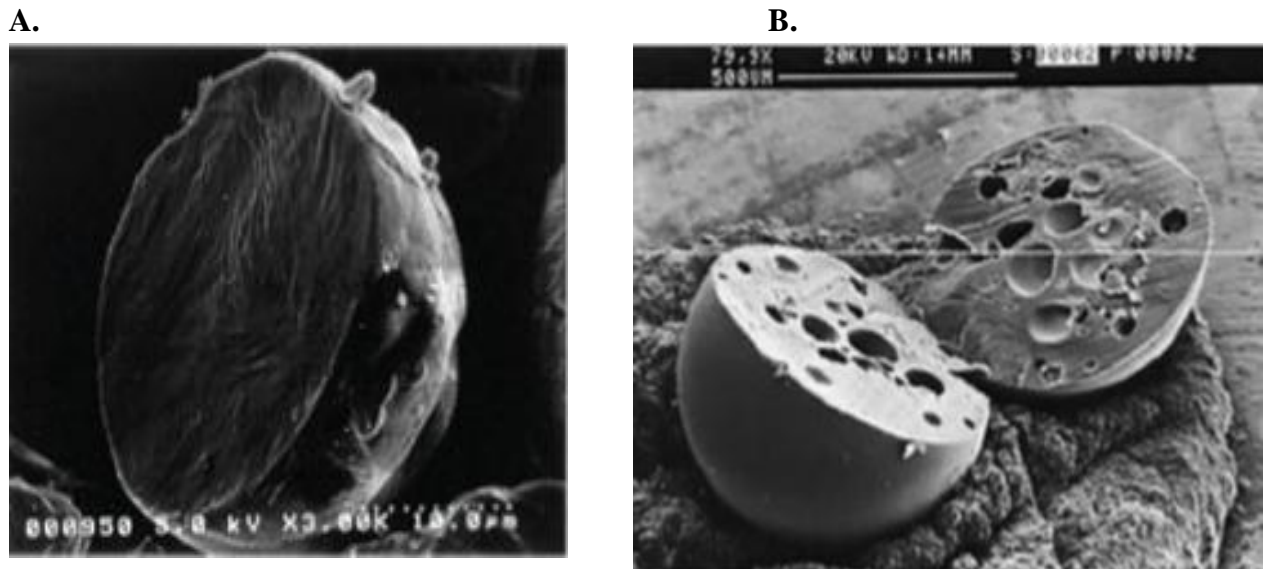
La microcapsule est une particule sphérique à structure réservoir, constituée d'un cœur (ou noyau) contenant le principe actif, sous forme liquide ou solide [47], entouré d'une enveloppe polymérique continue, poreuse ou non poreuse, dont l'épaisseur n'excède que quelques nanomètres [55]. La figure 10 suivante montre une image MEB d'une microcapsule.



**Figure 10** : Photographie obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB) d'une microcapsule [56].

### I.3.3.2 Systèmes matriciels (microsphères)

La microsphère consiste à une structure matricielle constituée d'un réseau macromoléculaire continu, formant une matrice dans laquelle le principe actif est finement réparti, soit sous forme de particules solides, soit sous forme de gouttelettes liquides, dispersées dans une matrice polymérique [47]. Selon l'état physique du principe actif, la microsphère peut être homogène (principe actif dissous à l'état moléculaire) ou hétérogène (principe actif en suspension) [53]. La figure 11 suivante montre deux images MEB d'une microsphère.



**Figure 11** : Photographie obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB) d'une (A) microsphère homogène et d'une (B) microsphère hétérogène [47, 57].

Plusieurs facteurs physico-chimiques permettent de caractériser la membrane des microcapsules ou la matrice des microsphères, parmi lesquels on retrouve la charge électrique de surface, la mouillabilité, la porosité, la tortuosité des pores, ainsi que le degré de gonflement. Le taux d'encapsulation, également appelé teneur en principe actif, peut atteindre des valeurs élevées dans les microcapsules, de l'ordre de 85 à 90% en rapport massique. En comparaison, les microsphères présentent généralement des taux d'encapsulation plus faibles, variant entre 20 et 35% [58].

### I.3.4 Objectifs de la micro-encapsulation

Les principaux objectifs de l'encapsulation sont les suivants [50, 59] :

- Améliorer la solubilité des molécules actives hydrophobes ;
- Masquer les propriétés organoleptiques désagréables (goût, odeur) de certains médicaments afin d'améliorer l'adhésion du patient au traitement ;
- Convertir les médicaments liquides en poudres à écoulement libre ;
- Protéger les substances actives sensibles à l'humidité, à la lumière, à l'oxygène ou à la température ;
- Prévenir les incompatibilités entre les principes actifs et les excipients ;
- Stabiliser les médicaments volatils ou susceptibles de se vaporiser à température ambiante ;
- Cibler un site d'absorption spécifique, notamment pour les médicaments présentant une toxicité à pH acide ;

- Faciliter l'administration parentérale grâce à la forme sphérique et à la taille contrôlée des particules ;
- Assurer une libération prolongée et plus contrôlée de principes actifs.

## I.3.5 Procédés d'encapsulation

Il existe plusieurs procédés ou techniques permettant d'encapsuler des substances actives, au sein d'une matrice polymérique. Le choix du procédé d'encapsulation à utiliser repose sur plusieurs critères notamment la nature des matériaux utilisés ainsi que des propriétés de solubilité de la substance active à incorporer. On distingue alors trois grandes catégories de méthodes :

- Les méthodes chimiques,
- Les méthodes mécaniques,
- les méthodes physico-chimiques.

Les principales techniques relevant de chaque catégorie sont présentées dans le tableau **10** ci-dessous [47].

**Tableau 10** : Les principales techniques d'encapsulation [47, 53].

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Tailles de microcapsules obtenues (µm)	Structures obtenues
<b>Procédés physico-chimiques</b>	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2-1200	Microcapsules Microsphères
	Evaporation extraction de solvant	0,5-200 µm	Microsphères
	Gélification thermique d'émulsions (hot melt)	0,5-200	Microsphères
<b>Procédés chimiques</b>	Polycondensation interracial	2-2000	Microcapsules
	Polymérisation en milieu dispersé	2-2000	Microcapsules
<b>Procédés mécanique</b>	Nébulisation/séchage (spray drying)	1-200 µm	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200-800 µm	Microsphères

	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	35-5000 $\mu\text{m}$	Microcapsules
	Extrusion/sphéronisation	2200 $\mu\text{m}$ .	Microsphères

Dans ce qui suit, nous nous intéresserons au procédé de préparation de microparticules par la technique d'évaporation de solvant.

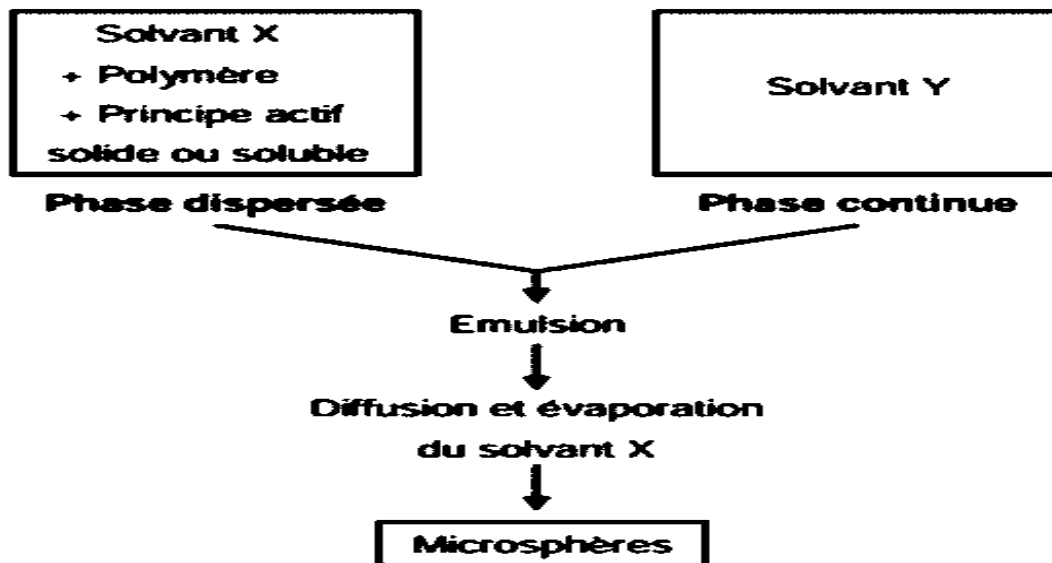
### I.3.6 Procédé d'évaporation de solvant

Dans le cadre de cette étude, notre attention s'est portée exclusivement sur l'un des procédés physico-chimiques les plus couramment utilisés : procédé d'évaporation de solvant.

Cette technique permet l'encapsulation d'une grande variété de principes actifs, qu'ils soient solides ou liquides, hydrophiles ou lipophiles. Avec ce procédé et selon la nature de la molécule active, des systèmes réservoirs ou matriciels peuvent être obtenus. Le principe général de la technique d'évaporation de solvant repose sur l'utilisation de deux solvants : un solvant X, dans lequel le polymère est dissous (phase dispersée), et un solvant Y, formant la phase continue. Le solvant X diffuse d'abord vers la phase continue. Puis, il s'évapore à l'interface entre le milieu en suspension et l'atmosphère. Le choix du solvant X dépend de sa miscibilité avec le solvant Y ainsi que de sa volatilité : un point d'ébullition bas et une tension de vapeur élevée sont préférables pour faciliter l'évaporation. Cette dernière peut être accélérée par une réduction de la pression à l'interface ou par le renouvellement de la phase gazeuse.

Un exemple de solvant X le plus couramment utilisé est le dichlorométhane en raison de sa forte volatilité et de sa capacité à solubiliser de nombreux polymères.

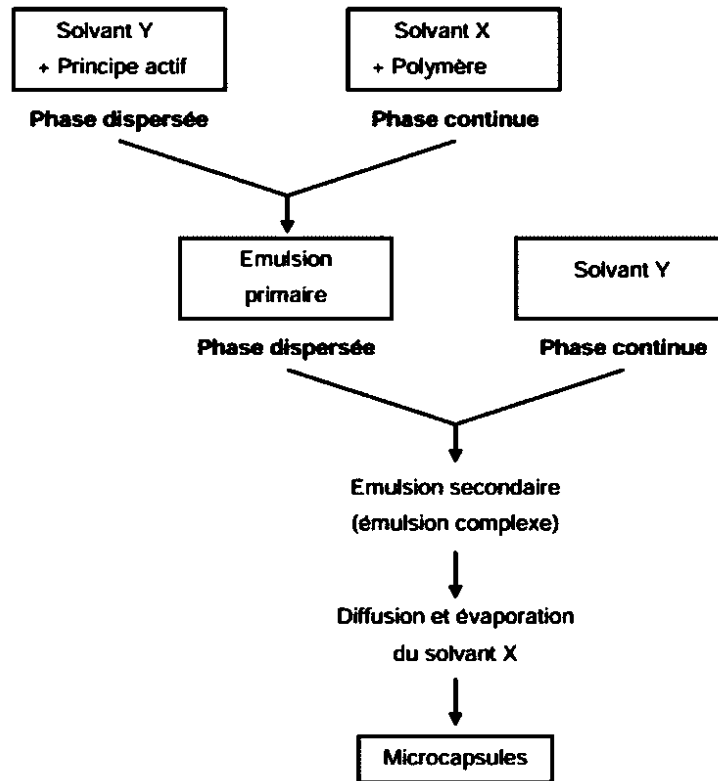
Le schéma de figure 12 illustre les principales étapes du procédé d'évaporation de solvant permettant d'obtenir des microsphères [60].



**Figure 12** : Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour obtenir des microsphères.

Ce procédé est utilisé pour la micro-encapsulation de principes actifs sous forme solide ou ceux solubles dans la solution polymérique. Deux situations peuvent se présenter : soit le principe actif solide est dispersé dans la solution de polymère, soit il y est dissous. La solution ainsi obtenue est ensuite introduite dans un solvant non miscible, constituant la phase continue d'une émulsion. Après évaporation complète du solvant, suite à sa diffusion à travers la phase continue, un système matriciel dense contenant le principe actif se forme enfin.

Le schéma de figure 13 par contre illustre les principales étapes du procédé d'évaporation de solvant permettant d'obtenir des microcapsules [60]. Ce procédé est utilisé pour la micro-encapsulation de principes actifs liquides non miscibles avec le solvant du polymère. Une émulsion primaire, où le principe actif est dispersé dans la solution polymérique, est d'abord formée. L'émulsion primaire est ensuite dispersée dans une émulsion secondaire, préparée à l'aide d'une phase continue de même nature que celle du principe actif. Après évaporation complète du solvant, suite à sa diffusion à travers la phase continue, un système réservoir contenant le principe actif se forme enfin. Toutefois, une membrane polymérique non continue ou contenant des trous peut entraîner une baisse du rendement d'encapsulation [60].



**Figure 13 :** Schéma du procédé de microencapsulation par évaporation de solvant pour obtenir des microcapsules.

## I.3.7 Paramètres influençant l'encapsulation par évaporation de solvant

Le procédé de microencapsulation par émulsion suivie de l'évaporation du solvant, ainsi que la qualité du produit final obtenu, dépendent de plusieurs paramètres clés. Parmi ceux-ci figurent [47] :

- La nature et la solubilité de la substance active à encapsuler,
- Le type de solvant organique utilisé,
- La concentration en tensioactif,
- Les conditions opératoires telles que la température et la vitesse d'agitation lors de l'émulsification,
- La concentration du polymère dans la phase organique.

### I.3.7.1 Effet du solvant organique

L'influence du solvant organique sur le taux d'encapsulation a fait l'objet de plusieurs études. Selon l'ensemble de ces études, une précipitation rapide d'une concentration élevée du polymère dans la phase organique permet d'améliorer significativement le rendement d'encapsulation [61].

### **I.3.7.2 Effet de la température**

La température joue un rôle important dans le processus de la microencapsulation, notamment en affectant la viscosité de la phase organique et la vitesse d'évaporation du solvant. En effet, une élévation de la température entraîne une diminution de la viscosité, ce qui favorise la formation de gouttelettes de plus petite taille. Toutefois, au-delà d'un certain seuil thermique, l'évaporation rapide du solvant provoque une augmentation de la viscosité de la phase dispersée [62].

### **I.3.7.3 Effet du rapport principe actif/polymère**

Le rapport entre le principe actif et le polymère constitue un paramètre déterminant dans la qualité des microparticules obtenues par microencapsulation en utilisant la méthode d'évaporation de solvant. Selon la littérature, le taux d'encapsulation augmente avec l'élévation du rapport polymère/principe actif [63].

### **I.3.7.4 Effet des interactions dans le système principe actif/polymère**

Les interactions physico-chimiques entre la substance active et le polymère peuvent fortement influencer le taux d'encapsulation. Ces interactions peuvent être de nature hydrophile, hydrophobe ou ionique. En présence d'interactions hydrophiles ou ioniques, une encapsulation efficace est généralement observée lorsque le polymère présente des groupes carboxyliques libres. À l'inverse, dans le cas d'interactions hydrophobes, l'utilisation de polymères hydrophobes permet d'atteindre des taux d'encapsulation particulièrement élevés [64].

### **I.3.7.5 Effet de la vitesse d'agitation**

La vitesse d'agitation durant le processus de micro-encapsulation joue un rôle essentiel dans le contrôle de la taille des microparticules. Une augmentation de cette vitesse conduit généralement à une réduction de la taille des particules formées, en favorisant la dispersion efficace de la phase organique, conduisant ainsi à diminuer le taux d'encapsulation [65].

### **I.3.7.6 Effet du volume de la phase aqueuse interne**

L'augmentation du volume de la phase aqueuse interne peut entraîner une diminution du taux d'encapsulation. En effet, la présence d'une fine couche de chlorure de méthylène, qui agit comme une barrière à la diffusion du principe actif vers la phase aqueuse externe. Par ailleurs, une dilution excessive de la phase organique favorise la diffusion de la phase interne vers l'extérieur, entraînant ainsi une réduction de l'efficacité d'encapsulation [65].

## I.3.8 Applications de la microencapsulation

La première application industrielle de la microencapsulation remonte à la fin des années 1950, avec la fabrication de capsules contenant des colorants utilisées pour la duplication sur papier sous faible pression. Par la suite, les recherches dans ce domaine se sont intensifiées visant à encapsuler une grande variété de composés, et à proposer des matériaux enveloppants innovants, tels que des polymères biocompatibles adaptés au secteur médical [66].

La microencapsulation trouve désormais des applications dans de nombreux domaines industriels, présentés dans le tableau 11 suivant, où sont également indiqués des exemples de composés encapsulés [67, 68, 69].

**Tableau 11** : Applications industrielles de la microencapsulation.

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

## CHAPITRE 1

---

<b>Textile</b>	Colorants, pigments, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs
<b>Graphisme et impression</b>	Colorants, pigments, révélateurs, cristaux liquides, toners, composés photosensibles...
<b>Photographie</b>	Halogénures d'argent, pigments, colorants, composés photopolymérisables, révélateurs pour photographies couleurs, plastifiants...
<b>Électronique</b>	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
<b>Traitement des déchets</b>	Microorganismes, substrats, détoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs...

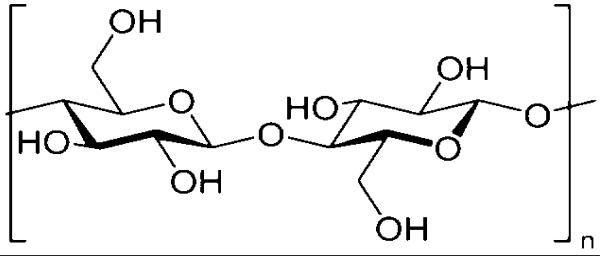
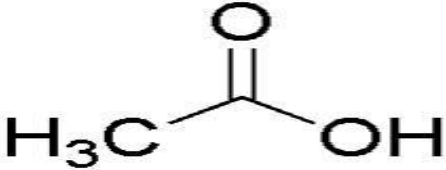
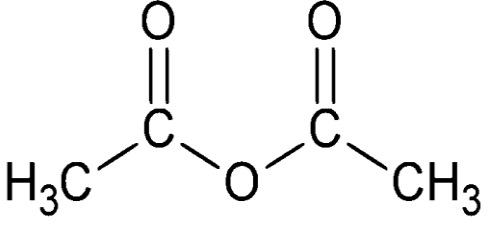
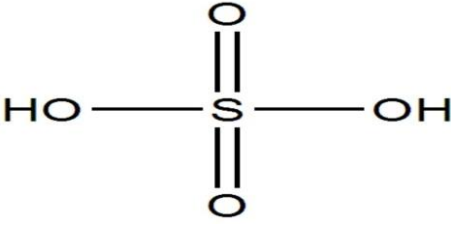
## II Introduction

Cette partie décrit le matériel et méthodes utilisés dans la synthèse du triacétate de cellulose (TAC) et dans la fabrication de microsphères de TAC chargées d'IBF, ainsi que l'optimisation des paramètres de fabrication par utilisation de la méthodologie des plans d'expériences, et ce, afin d'obtenir un taux d'encapsulation meilleur.

### II.1.1 Synthèse du TAC

#### ➤ Matériel

**Tableau 12 :** Matériel utilisé pour la synthèse de TAC

<p><b>La Cellulose</b></p>	<p>La cellulose (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>n</sub>, fournie par BIOCHEMChemopharma (France), est un solide cristallin blanc</p>	
<p><b>Acide acétique</b></p>	<p>L'acide acétique (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 99,8-100,5 %), fourni par Honeywell FLUKA, Germany</p>	
<p><b>Anhydride acétique</b></p>	<p>L'anhydride acétique (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, ≥ 98 %), fourni par Fluka Analytical, Switzerland</p>	
<p><b>Acide sulfurique</b></p>	<p>L'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 95-97 %), fourni par Honeywell FLUKA, Germany</p>	

#### ➤ Méthode

La synthèse du triacétate de cellulose (TAC) a été effectuée selon une méthode classique décrite dans la littérature avec certaines modifications adaptées aux conditions expérimentales de ce travail [36].

### **Préparation du mélange initial**

Nous avons introduit 9,0 g de cellulose (préalablement séchée à 110 °C pendant 24 h) dans un ballon bicol de 250 mL, puis on a ajouté 68,25 mL d'acide acétique. Le mélange a été agité pendant 1 h à température ambiante afin d'assurer une bonne imprégnation de la cellulose, et ainsi préparer la cellulose à la réaction d'acétylation.

### **Réaction d'acétylation**

Nous avons ensuite ajouté 29,25 mL d'anhydride acétique en tant que réactif, puis 0,72 mL d'acide sulfurique, utilisé comme catalyseur. Le mélange a été porté à reflux à 80 °C sous agitation magnétique constante pendant 2 h.

### **Précipitation du produit**

Après la réaction, nous avons laissé le mélange refroidir à température ambiante, puis nous l'avons versé lentement dans un grand bécher. Un excès d'eau distillée tiède a été ajouté progressivement, sous agitation continue, afin de précipiter le triacétate de cellulose (TAC) formé.

### **Récupération et purification du produit**

Le précipité a été récupéré par filtration sous vide, puis abondamment lavé à l'eau distillée jusqu'à obtention d'un pH neutre (environ pH 7).

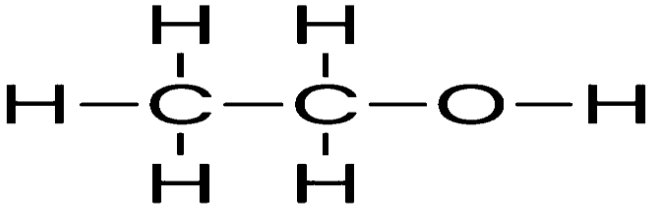


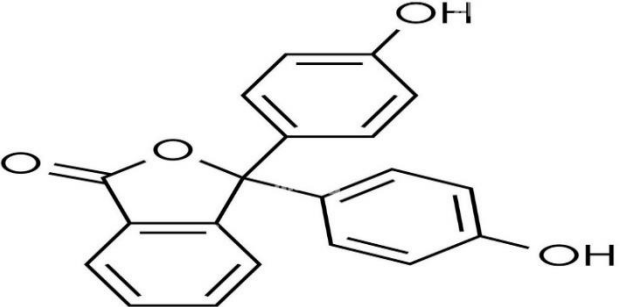
### **Séchage et conservation**

Le produit obtenu a été enfin séché dans une étuve réglée à 70 °C pendant 24 h. Après séchage, le produit a été broyé à l'aide d'un mortier, puis conservé dans un flacon propre, sec et bien fermé.

## **II.1.2 Détermination du degré de substitution (DS)**

### **➤ Matériel**

**Tableau 13 :** Matériel utilisé pour la détermination du degré de substitution

<p><b>Ethanol</b></p>	<p>L'éthanol (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O, 96 %), fourni par BIOCHEM Chermopharma, France</p>	
<p><b>Hydroxyde de sodium</b></p>	<p>L'hydroxyde de sodium (NaOH)</p>	
<p><b>Acide chlorhydrique</b></p>	<p>L'acide chlorhydrique (HCl)</p>	
<p><b>Phénolphtaléine</b></p>	<p>La phénolphtaléine (C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, fournie par BIOCHEM Chemopharma, France</p>	

### ➤ Méthode

Le DS représente le nombre moyen de groupements fonctionnels introduits par unité anhydroglucose (AG). Pour les esters cellulés, cette valeur peut varier de 0 à 3, selon le nombre de groupes hydroxyles acylés [70].

Il existe plusieurs méthodes pour déterminer le DS des esters carboxyliques de cellulose. La plus ancienne, mais encore largement employée aujourd'hui, est la méthode volumétrique, développée par Genung et Mallatt en 1941. Elle consiste à saponifier l'ester de cellulose à l'aide d'une solution basique (souvent de la soude), introduite en excès. Après hydrolyse, l'excédent

## CHAPITRE 2

---

de base est ensuite titré par dosage en retour à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique. Cette méthode, bien que classique, reste fiable et a été utilisée dans de nombreuses études [70, 71]. Le DS est influencé par plusieurs paramètres réactionnels, notamment la durée de la réaction, la température, la quantité de réactif utilisée ainsi que la longueur de sa chaîne carbonée. Une augmentation du temps de réaction, de la température ou de la quantité de réactif favorise généralement une élévation du DS. En revanche, l'utilisation de réactifs à longue chaîne carbonée tend à réduire le DS, en raison des effets d'encombrement stérique qui limitent l'accessibilité aux sites réactifs [18].

Dans notre étude, le DS de l'échantillon synthétisé a été évalué par la méthode de titrage acido-basique.

- **Reactifs 1 : la solution de NaOH (0,25 M)**
- **Reactifs 2 : la solution de HCl (0,25 M)**

### ➤ Préparation de l'échantillon pour le tirage

Nous avons introduit 0,1 g de TAC dans trois tubes à essai, puis on a ajouté 5 mL d'éthanol 96 % et 5 mL de solution de NaOH à 0,25 M dans chacun d'eux. Les tubes ont été soigneusement fermés, puis maintenus sous agitation à température ambiante pendant 24 h.

Après 24h, nous avons ajouté 10 mL d'une solution d'HCl à 0,25 M dans chaque tube, puis laissé reposer pendant 30 min.

Enfin, nous avons titré l'excès d'acide chlorhydrique avec une solution de NaOH à 0,25 M en présence de la phénolphthaléine comme indicateur coloré.

- **Pourcentage d'acétylation (PA)**

Le pourcentage d'acétylation a été calculé en se basant sur l'équation (1) [36] :

$$PA (\%) = [(V_{bi} + V_{bt}) \times U_b - (V_a \times U_a)] \times M \times 100 / M_{TAC} \quad (1)$$

$V_{bi}$  : Volume de NaOH ajouté au mélange (5 mL) ;

$V_{bt}$  : Volume de NaOH versé au titrage ;

$U_b$  : Concentration de NaOH (0,25 M) ;

$V_a$  : Volume de HCl ajouté au mélange (10 mL) ;

$U_a$  : Concentration de HCl (0,25 M) ;

$M$  : Masse molaire du groupe acétyle (43 g/mol) ;

$M_{TAC}$  : Masse du TAC utilisé (0,1 g).

- **Degré de substitution (DS)**

La valeur du DS peut être estimée à partir du pourcentage d'acétylation (PA) en utilisant l'équation (2) [36].

$$DS = (3,82 \times PA)/(102,4 - PA) \quad (2)$$

### II.1.3 Détermination de la masse viscosimétrique moyenne ( $M_v$ )

➤ **Matériel**

**L'acétone**

L'acétone ( $C_3H_6O$ ,  $\geq 99,5\%$ ), fourni par Honeywell Riedel-de Haën<sup>TM</sup>, Allemagne.

➤ **Méthode**

**Préparation de la solution mère**

Une solution mère de TAC à 0,5 g/dl a été préparée en faisant dissoudre 0,50 g de TAC dans 100 mL d'acétone.

**Préparation des solutions filles**

À partir de la solution mère de TAC à 0,5 g/dl, on a préparé les solutions filles suivantes : 0,20 - 0,25 - 0,30 - 0,35 - 0,40 et 0,50 g/dl, en effectuant des dilutions avec de l'acétone dans des fioles jaugées de 20 mL.

**Détermination de la viscosité des solutions**

A l'aide d'un viscosimètre de type Ubbelohde, le temps d'écoulement de chacune des 6 solutions préparées a été déterminé. Le temps d'écoulement du solvant pur (l'acétone) a été aussi déterminé. Les mesures ont été effectuées à une température constante de 20 °C. Afin de garantir la précision des résultats, chaque mesure a été répétée trois fois, et la valeur moyenne des temps d'écoulement a été retenue pour les calculs de viscosité [10].

L'équation de Mark-Houwink-Sakurada (3) suivante permet de calculer la  $M_v$  du TAC.

$$[\eta] = K \times M^\alpha \quad (3)$$

Où :

$[\eta]$  : viscosité intrinsèque (en dl/g),

## CHAPITRE 2

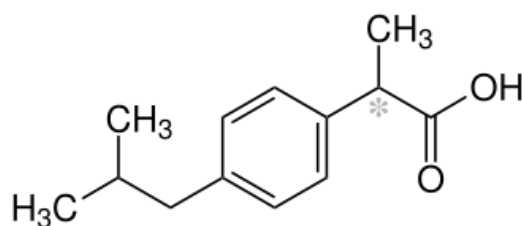
M : masse molaire moyenne (g/mol),

K et  $\alpha$  : coefficients de Mark-Houwink, spécifiques au couple polymère/solvant et à la température (K=0,0149 et  $\alpha=0,82$ )

### II.1.4 Préparation des microsphères

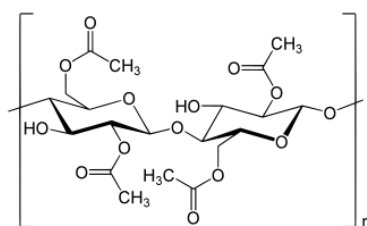
#### ➤ Matériel

L'ibuprofène (IBF), choisi comme molécule active modèle a été généreusement fourni par le groupe SAIDAL (Médéa, Algérie). C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à caractère acide dont la structure chimique est illustrée dans la figure 14 suivante.



**Figure 14 :** Structure chimique de l'Ibuprofène.

Le triacétate de cellulose (TAC), choisi pour la production des microsphères a été synthétisé par réaction d'estérification, réalisée au sein du Laboratoire des Matériaux Organiques (LMO) de l'Université Abderrahmane Mira de Béjaïa. Ce polymère est insoluble dans l'eau, mais soluble dans divers solvants organiques tels que : dichlorométhane (DCM), chloroforme, acétonitrile, acétone, mélanges éthanol-chloroforme. La figure 15 suivante illustre sa structure chimique.



**Figure 15 :** structure chimique de TAC.

Le solvant choisi est le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), fourni par Sigma-Aldrich (Allemagne). Il est conforme aux normes ACS, ISO et Pharmacopée Européenne, avec une pureté adaptée à l'analyse.

## CHAPITRE 2

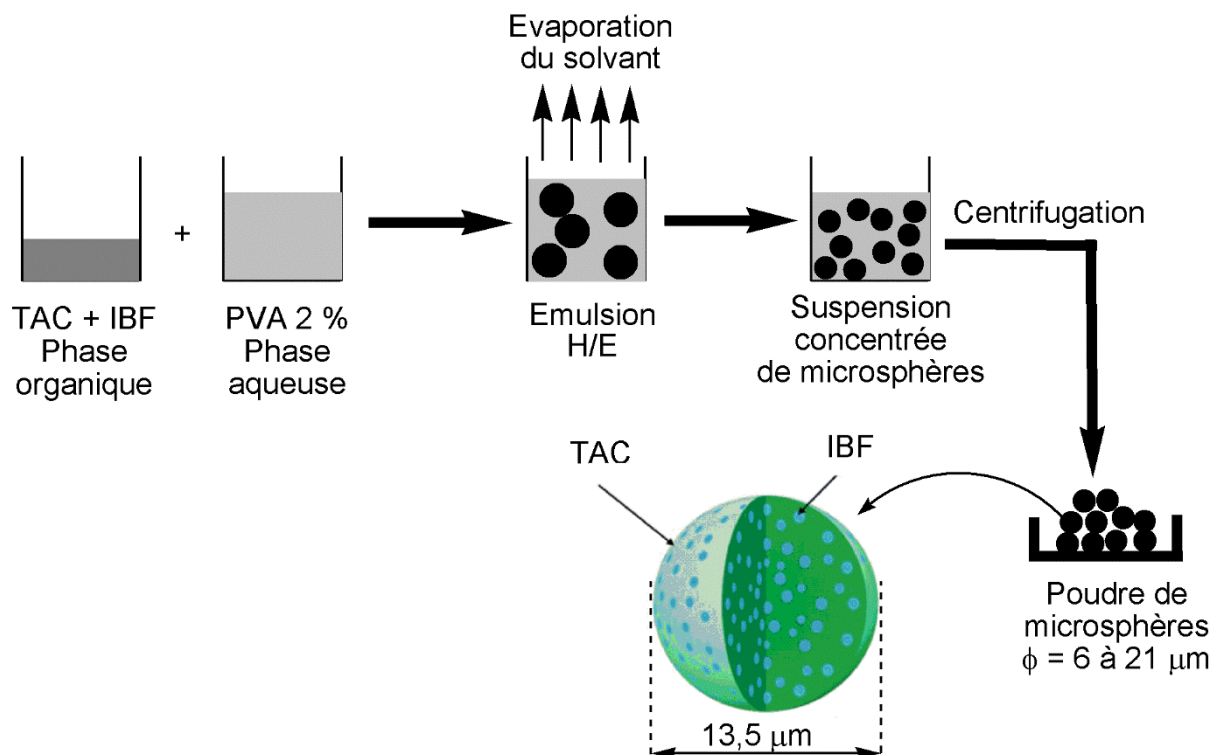
Le méthanol ( $\text{CH}_4\text{O}$ ), utilisé lors de la détermination du taux d'encapsulation des microsphères a été fourni par Biochem Chemopharma (France).

Le tensioactif choisi et l'alcool polyvinylique (PVA), choisi comme stabilisant pour la fabrication des microsphères est fourni par Biochem Chemopharma (France) Ce polymère linéaire hydrophile est décrit dans la Pharmacopée Européenne.

### ➤ Méthode de préparation

Parmi les différentes méthodes de préparation décrites dans la section bibliographique, [la méthode d'encapsulation par évaporation du solvant d'une émulsion simple huile/eau (H/E) a été choisie]. C'est une technique simple qui permet l'obtention de particules sphériques de l'ordre du micromètre. Dans la présente étude, nous avons choisi de travailler avec la méthode décrite par Fan et al. [88], avec quelques modifications. La méthode d'émulsion-évaporation se réalise en trois (03) étapes : (i) préparation des deux phases organique et aqueuse, (ii) préparation d'une émulsion H/E par ajout de la phase organique dans la phase aqueuse, et (iii) évaporation complète du solvant et récupération des microsphères par centrifugation.

Il faut d'abord sécher le TAC synthétisé à  $100\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 2 h.



**Figure 16 :** Illustration schématique des étapes de préparation des microsphères de TAC chargées d'IBF par la méthode d'évaporation du solvant d'une émulsion H/E.

### ➤ Préparation de la phase aqueuse (PVA 2 %) Alcool polyvinylique

L'eau distillée (20 mL) a d'abord été chauffée entre 70 et 80 °C, puis on a ajouté progressivement 0,4 g de PVA sous agitation continue jusqu'à dissolution complète du polymère.

### ➤ Préparation de la phase organique

Une masse de TAC, variable selon le tableau **12**, ainsi que 30 mg d'IBF, sont dissous dans 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis le mélange est laissé sous agitation magnétique jusqu'à dissolution complète.

### ➤ Emulsification et formation des microsphères

La phase organique a été ajoutée progressivement à la phase aqueuse de PVA, sous agitation, à une vitesse variable selon les indications du tableau **12**. L'agitation est maintenue jusqu'à évaporation complète du solvant. Les microsphères formées sont ensuite séparées par centrifugation, puis lavées trois fois à l'eau distillée (pH neutre des eaux de lavage) et une fois à l'éthanol. Enfin, les microsphères sont récupérées dans une boîte de pétri et laissées sécher dans un dessiccateur sous vide.

## II.1.5 Optimisation des paramètres de production des microsphères par utilisation des plans d'expériences

L'objectif de cette étude est d'optimiser les conditions de préparation des microsphères de TAC contenant de l'IBF, selon une approche méthodique et scientifique. Pour ce faire, des plans d'expériences ont été mis en œuvre afin de structurer et rationaliser les essais.

### II.1.5.1 Paramètres de préparation des microsphères

La quantité du TAC ( $X_1$ ) et la vitesse d'agitation ( $X_2$ ) sont les deux facteurs choisis pour étudier la micro-encapsulation de l'IBF dans les microsphères de TAC. Le tableau **12** suivant résume les paramètres qui seront étudiés ainsi que leurs limites de variation.

**Tableau 14** : Paramètres de préparation des microsphères et leurs intervalles de variation.

Paramètres	Code	Niveaux		
		Min	Centre	Max
		-1	0	+1
La quantité du TAC (mg)	X <sub>1</sub>	100	250	400
Vitesse d'agitation (tr/min)	X <sub>2</sub>	600	800	1000

### II.1.5.2 Réponse mesurée

La réponse mesurée est l'efficacité d'encapsulation (E.E. %). La détermination de l'E.E. des microsphères de TAC chargées d'IBF a été réalisée par une méthode directe, reposant sur l'éclatement des microsphères suivi de l'extraction de l'IBF selon les étapes décrites ci-dessous [72] :

- Une quantité de 10 mg de microsphères sèches a été prélevée et dissoute dans environ 0,5 mL de dichlorométhane. Cette étape permet la dissolution du polymère (TAC), entraînant ainsi la libération du principe actif (ibuprofène).
- Ensuite, 10 mL de méthanol sont ajoutés au mélange, qui est soumis à une agitation pendant environ 2 h. Une fois ce temps écoulé, l'agitation est arrêtée et le surnageant est récupéré par centrifugation.
- La concentration en IBF est alors déterminée par spectrophotométrie UV-visible, à une longueur d'onde maximale  $\lambda_{\max} = 264$  nm.

L'E.E. de l'ibuprofène est ensuite calculé à l'aide de l'équation (4) suivante :

$$E.E. (\%) = [Q(\text{mg})/Q_i(\text{mg})] \times 100 \quad (4)$$

**E.E.** : Efficacité d'encapsulation (en %) ;

**Q** : quantité du principe actif encapsulée (en mg) ;

**Q<sub>i</sub>** : quantité du principe actif initiale (en mg).

### II.1.5.3 Réalisation du plan d'expériences

Les expériences à réaliser sont déterminées par le logiciel Minitab 17 (Minitab Inc, PA, USA). Le plan d'expériences composite centré (CCD) est présenté dans le tableau 13 ci-dessous. Chaque expérience sera répétée deux fois (deux réplicats) afin de vérifier la reproductibilité des résultats.

**Tableau 15 :** Plan d'expériences composite centré.

N° expérience	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>
1	-1	-1
2	1	-1
3	-1	1
4	1	1
5	-1	0
6	1	0
7	0	-1
8	0	1
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0
13	0	0

### II.1.6 Techniques de caractérisation

#### Spectrophotométrie UV-visible

➤ **Principe**

La spectrophotométrie UV-Visible repose sur l'excitation d'électrons au sein d'une molécule sous l'effet d'une onde électromagnétique. Lorsqu'un photon est absorbé, un électron passe de son état fondamental à un état excité, correspondant à un niveau d'énergie plus élevé. Cette technique utilise une source lumineuse composée de deux lampes couvrant l'ensemble du spectre UV-visible : (i) une lampe au deutérium, émettant dans la gamme de 180 à 400 nm (ultraviolet), et (ii) une lampe au tungstène, couvrant les longueurs d'onde de 400 à 800 nm (visible).

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé un spectrophotomètre UV-Visible UV-1900i pour quantifier le principe actif dissous. Cette quantification repose sur la loi de Beer-Lambert, qui relie l'absorbance (A) à la concentration (C) selon l'équation (5) suivante [45, 73].

$$A = \varepsilon \times l \times C \quad (5)$$

où :

**A** : est l'absorbance (sans unité),

## CHAPITRE 2

---

$\epsilon$  : est le coefficient d'absorption molaire ( $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ ),

$l$  : est la longueur du trajet optique (cm),

$C$  : est la concentration de la solution ( $mol \cdot L^{-1}$ ).

### ➤ **Méthode de dosage de PA par spectrophotomètre UV-visible**

Le dosage du principe actif a été effectué par spectrophotométrie UV-Visible. À cette fin, une courbe d'étalonnage a été établie à partir de six (6) solutions étalons. Les mesures d'absorbance ont été réalisées à une longueur d'onde de 264 nm, correspondant au maximum d'absorption du principe actif.

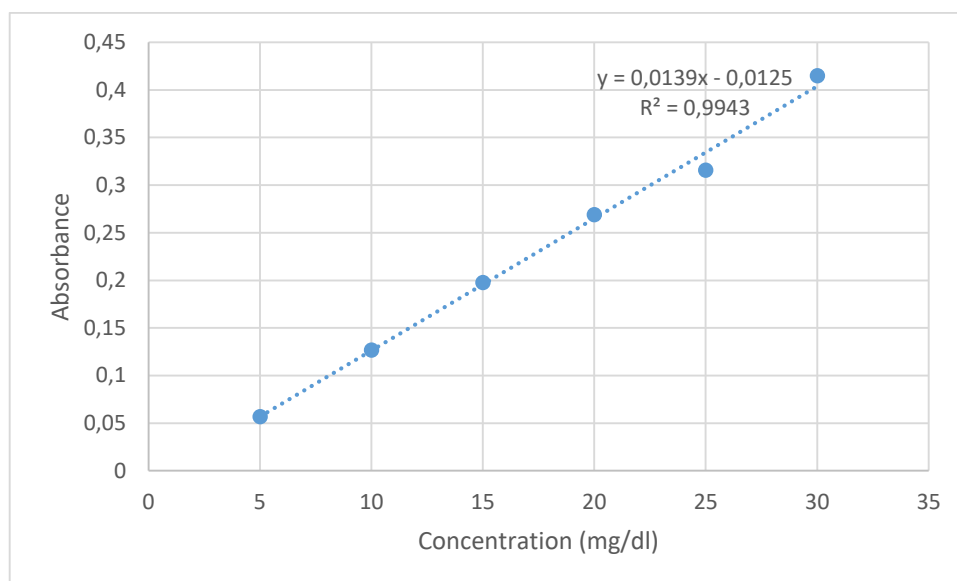
#### • **La courbe d'étalonnage de l'IBF dans le méthanol**

Le traçage de la courbe d'étalonnage constitue une étape essentielle dans notre étude, car il permet de déterminer la concentration en principe actif dans les différentes solutions préparées.

Pour ce faire, les étapes suivantes ont été réalisées :

- ✓ **Préparation de la solution mère** : une masse de 30 mg d'IBF a été dissoute dans 100 mL de méthanol.
- ✓ **Préparation des solutions filles** : des volumes variables de la solution mère ont été prélevés afin d'obtenir des solutions de concentrations différentes, conformément à la loi de dilution :  $C_1 V_1 = C_2 V_2$
- ✓ **Mesure des absorbances** : les absorbances ( $A$ ) des différentes solutions ont été mesurées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible, à une longueur d'onde de 264 nm.

Le tracé de la courbe  $A = f(C)$  (absorbance en fonction de la concentration) a permis d'obtenir la courbe d'étalonnage (Figure 17), indispensable pour le calcul de l'efficacité d'encapsulation des microsphères préparées.



**Figure 17 :** Courbe d'étalonnage d'IBF dans le méthanol.

### Spectrométrie infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF)

#### ➤ Principe

Le rayonnement infrarouge se situe entre la lumière visible et les ondes submillimétriques. Il se divise en trois régions : l'infrarouge proche ( $13\ 300\text{--}4\ 000\ \text{cm}^{-1}$ ), moyen ( $4\ 000\text{--}450\ \text{cm}^{-1}$ ) et lointain ( $450\text{--}10\ \text{cm}^{-1}$ ). Lorsqu'une longueur d'onde infrarouge correspond à l'énergie de vibration d'une molécule, celle-ci absorbe le rayonnement.

L'IRTF permet d'enregistrer toutes les fréquences infrarouges simultanément grâce à un interféromètre. Le signal obtenu, appelé interférogramme, est ensuite converti en spectre par une transformée de Fourier. Cette méthode permet une acquisition rapide et précise des spectres d'absorption moléculaire [73].

#### ➤ Mode opératoire

L'analyse par IRTF permet d'identifier les bandes spécifiques correspondant aux principales fonctions chimiques présentes dans le TAC, l'ibuprofène et les microsphères formulées. Elle constitue un outil essentiel pour évaluer les modifications chimiques survenues lors du processus d'encapsulation ainsi que les interactions possibles entre les différents constituants du système.

Les spectres IRTF des différents échantillons ont été obtenus par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier en mode ATR (Attenuated Total Reflectance). Chaque échantillon, sous forme de poudre fine, a été directement déposé sur le cristal de l'accessoire ATR en diamant, puis pressé à l'aide du bras de contact pour assurer une bonne adhérence. Les analyses ont été

## CHAPITRE 2

---

effectuées dans une plage spectrale de 4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$ , à température ambiante, avec une résolution de 4  $\text{cm}^{-1}$  et l'accumulation de 16 scans par spectre. Après chaque mesure, le cristal ATR a été soigneusement nettoyé avec de l'éthanol afin d'éviter toute contamination croisée.

### Diffraction des rayons X (DRX)

#### ➤ Principe

La source des rayons X utilisée est un tube en céramique doté d'une anode en cuivre. La diffraction des rayons X (DRX) est une méthode d'analyse physico-chimique permettant de caractériser les structures cristallines. Elle fournit des informations sur la structure cristallographique des mailles, ainsi que sur la nature et l'orientation des plans réticulaires responsables de la diffraction. Dans le cadre de ce travail, cette technique a été employée pour analyser la structure cristalline des échantillons TAC, l'ibuprofène pur et les microsphères, dans le but d'évaluer l'impact du procédé de formulation sur leur structure cristalline initiale. Les mesures ont été réalisées à température ambiante, sur une plage angulaire définie en  $2\theta$ . Afin de déterminer les distances réticulaires  $d$  (espacement entre les plans cristallins), l'analyse repose sur l'application de la loi de Bragg (Equation 6) [74].

$$n \lambda = 2d \cdot \sin(\theta) \quad (6)$$

où :

$d$  : distance inter-réticulaire ;

$\lambda$  : longueur d'onde du rayon X incident ;

$\theta$  : angle d'incidence (ou angle de diffraction) ;

$n$  : ordre de diffraction (souvent égal à 1 dans les analyses courantes).

Les analyses de diffraction des rayons X (DRX) ont été réalisées à l'aide d'un diffractomètre Empyrean (Malvern Panalytical) en configuration réflexion-transmission avec spinner. Le rayonnement utilisé provient d'un tube à anode de cuivre ( $\text{Cu K}\alpha$ ,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ), sous une tension de 45 kV et un courant de 40 mA. Le balayage a été effectué sur une plage angulaire de  $5^\circ$  à  $75^\circ$  ( $2\theta$ ), avec un pas de  $0,026^\circ$ .

### Microscopie optique

La taille et la forme des microsphères ont été examinées à l'aide d'un microscope optique, au sein de Laboratoire Biomathématiques Biophysique Biochimie et de Scientométrie (3BS).

### II.2 Introduction

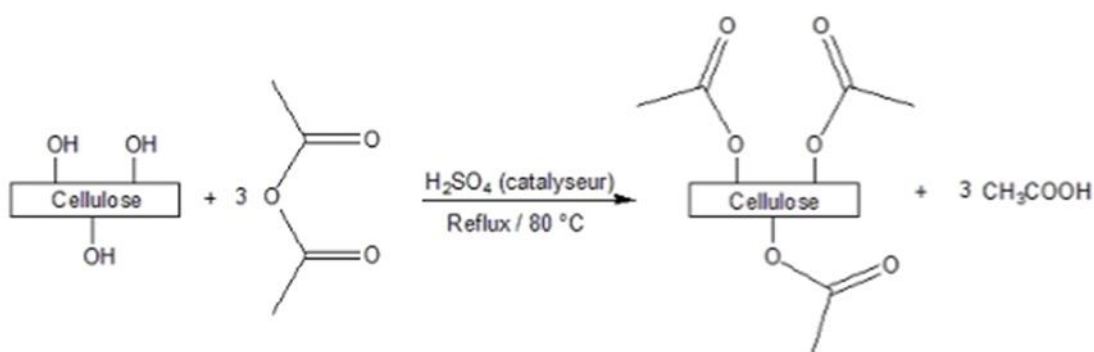
La seconde partie de cette section expérimentale est dédiée à la présentation des résultats obtenus lors de la synthèse, l'élaboration, de l'évaluation et de la caractérisation des microsphères de TAC. Ces résultats font l'objet d'une analyse critique, d'une interprétation rigoureuse et d'une discussion approfondie, en s'appuyant sur les fondements scientifiques.

#### II.2.1 Synthèse de TAC

Le TAC a été synthétisé par estérification de la cellulose à l'aide d'anhydride acétique, dans un milieu réactionnel constitué d'acide acétique, servant à la fois de solvant et d'agent gonflant. L'acide sulfurique a été utilisé comme catalyseur pour activer la réaction. Cette estérification chimique modifie la structure de la cellulose en substituant les groupes hydroxyles libres par des groupements acétates.

Afin de favoriser cette réaction, un prétraitement indispensable a été réalisé : la cellulose a été préalablement activée par l'acide acétique. Ce traitement de gonflement permet d'augmenter la porosité du polymère, améliorant ainsi la diffusion des réactifs au sein de sa structure. L'ouverture des pores induite par ce procédé augmente la surface spécifique et rend davantage accessibles les groupements hydroxyles réactifs [10].

La réaction globale de cette synthèse est illustrée dans la figure 18 :



**Figure 18** : Réaction globale de la synthèse de TAC.

Au cours de l'acétylation, la substitution des groupements hydroxyles par des groupements acétates rompt le réseau de liaisons hydrogène, entraînant la libération et la dissolution des chaînes de cellulose. Cette dissolution marque la fin de la réaction [10].

## CHAPITRE 2

---

Du point de vue mécanistique, la réaction s'effectue en trois étapes successives : (i) Fixation de protons acides sur l'oxygène du carbonyle de l'anhydride acétique, il se forme ainsi un carbocation ; (ii) Attaque nucléophile de la cellulose sur le carbocation formé ; (iii) élimination d'une molécule d'acide acétique et formation de l'acétate.

Le produit obtenu se présente sous forme d'une poudre blanche, comme illustré sur la figure 19 ci-dessous.



**Figure 19** : Photo du TAC synthésé.

Le rendement de la réaction, défini comme le rapport entre la masse expérimentale de TAC (13,31g) et la masse théorique de TAC (15,84%), est de 84 %.

Ce rendement est considéré comme satisfaisant, ce qui témoigne de l'efficacité du procédé utilisé. Toutefois, de légères pertes peuvent être attribuées à des réactions secondaires, telles que l'hydrolyse, susceptibles de se produire en parallèle à la réaction principale.

### II.2.2 Caractérisation du TAC

#### II.2.2.1 Détermination de PA et DS

Le pourcentage d'acétylation (PA) a été déterminé à l'aide de l'équation (1) (voir partie 1 de la section pratique).

Le dosage de l'excès d'acide chlorhydrique par une solution de soude à 0,25 M a permis de mesurer le volume de soude consommé,  $V_{\text{NaOH}} = 9,5-9,2-9,1$  mL, utilisé dans le calcul de PA. Trois essais ont été réalisés, avec un volume moyen de 9,3 mL, ce qui a permis de déterminer un PA de 46,2 %.

## CHAPITRE 2

---

Par la suite, le degré de substitution (DS) a été calculé à partir de l'équation (2) (voir partie 1 de la section pratique). L'injection de la valeur de PA dans cette équation a donné une valeur de DS pratiquement égal à 3.

### Interprétations

Le pourcentage d'acétylation obtenu (46,2 %) indique une acétylation significative, traduisant une bonne efficacité de la réaction chimique. Un tel taux suggère que près de la moitié des groupements hydroxyles disponibles sur la cellulose ont été substitués par des groupements acétyles.

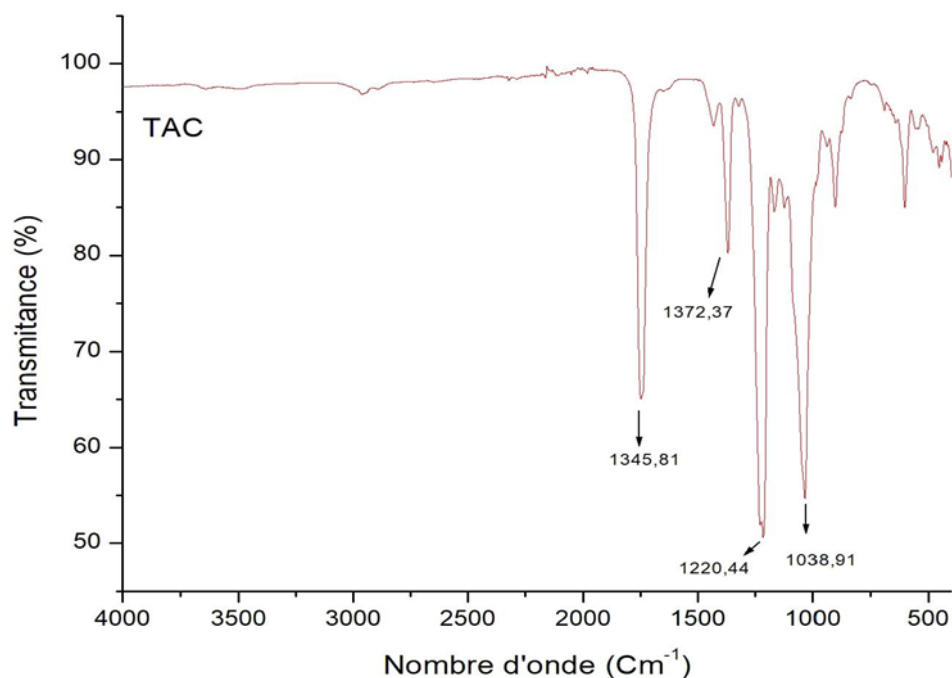
La valeur élevée du DS ( $\approx 3$ ) reflète une acétylation quasi complète de la cellulose, ce qui témoigne de l'efficacité de la synthèse réalisée. Selon la littérature, ce niveau de substitution confère au polymère des propriétés hydrophobes intéressantes pour des applications pharmaceutiques ou industrielles [75].

### II.2.2.2 Détermination de la masse viscosimétrique moyenne ( $M_v$ ) de TAC

La viscosité intrinsèque  $[\eta]$  a été déterminée par la méthode graphique, et la valeur obtenue est égale à 1,29 ml/g. L'utilisation de l'équation 3 de Mark-Houwink-Sakurada (voir partie 1, section pratique) a permis d'obtenir la valeur de la masse viscosimétrique moyenne de TAC :  $M_v = 3136,58$  g/mol.

### II.2.2.3 Spectre IRTF

La figure 20 suivante présente le spectre IRTF du TAC synthétisé.



**Figure 20** : Spectre IRTF du TAC synthétisé.

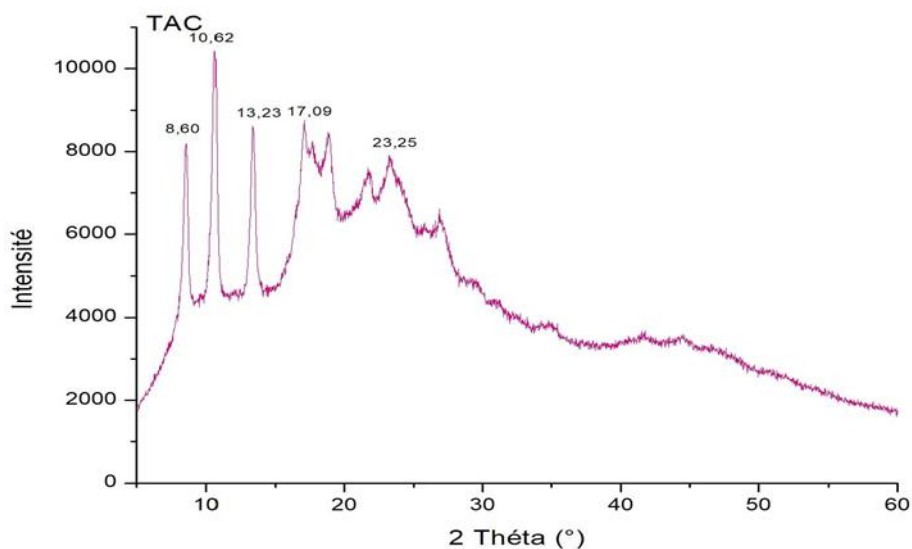
L'identification des bandes caractéristiques du TAC a été faite sur la base des spectres trouvés dans la littérature. Ces bandes traduisent les vibrations des liaisons fonctionnelles typiques du TAC. Le tableau **14** suivant présente les principales bandes observées, accompagnées des types de vibrations correspondantes [83].

**Tableau 16** : Les bandes caractéristiques du TAC synthétisé.

Nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )	Liaison et type de vibration
1745,81	Vibration d'élongation du groupe ester C=O
1372,37	Vibration de déformation angulaire du groupe méthyle C-H
1220,44	Vibration d'élongation de la liaison C-O du groupe ester
1039,91	Vibration d'élongation C-O-C de cycle glucidique

### II.2.2.4 Spectre DRX

La figure **21** suivante montre le spectre DRX du TAC synthétisé.



**Figure 21** : Diffractogramme du Triacétate de cellulose (TAC).

Le spectre DRX du TAC présente des pics larges et moyennement intenses. On observe cinq principaux pics identifiés à  $2\theta = 8,60^\circ$ ,  $10,62^\circ$ ,  $13,23^\circ$ ,  $17,09^\circ$  et  $23,25^\circ$ . Ces signaux traduisent une organisation semi-cristalline du polymère, avec des zones amorphes prédominantes, comme c'est souvent le cas pour les dérivés cellulosiques [89].

### II.2.3 Elaboration des microsphères de TAC chargées d'IBF

#### II.2.3.1 Analyse statistique

Durant la préparation des microsphères de TAC chargées d'IBF, l'influence des deux facteurs :  $X_1$  : quantité de TAC (mg) ;  $X_2$  : vitesse d'agitation (tr/min), sur l'efficacité d'encapsulation (E.E.) a été examinée. L'E.E. des microsphères a été déterminée à l'aide de l'équation de la courbe d'étalonnage (voir partie 1, section pratique). Les résultats expérimentaux et prédits par le modèle, exprimés en valeurs moyennes, sont regroupés dans le tableau 15 suivant.

**Tableau 17** : Résultats expérimentaux du plan composite centré étudié.

N° exp.	E.E. exp. (%)	N° exp.	E.E. exp. (%)	E.E. prédite (%)
1	50,03	14	50,89	50,50
2	54,12	15	44,09	50,06
3	15,64	16	14,02	8,84
4	81,48	17	84,64	79,49

## CHAPITRE 2

5	25,34	18	30,24	35,24
6	79,37	19	56,09	70,35
7	42,42	20	29,98	36,71
8	27,46	21	14,59	30,56
9	37,00	22	39,51	39,22
10	37,04	23	53,87	39,22
11	34,36	24	47,14	39,22
12	51,85	25	46,91	39,22
13	25,59	26	39,06	39,22

Le modèle étudié s'écrit sous la forme générale suivante (Equation 7) :

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_{12}X_1X_2 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 \quad (7)$$

où :

- Y : représente la réponse mesurée, à savoir l'efficacité d'encapsulation.
- $X_i$  : désigne la valeur du facteur i choisie par l'expérimentateur pour chaque essai.
- $a_i$ ,  $a_{ij}$  et  $a_{ii}$  : sont les coefficients du modèle mathématique, correspondant respectivement aux effets linéaires, aux interactions entre facteurs, et aux effets quadratiques.

Pour identifier les termes statistiquement significatifs dans le modèle, le test t de Student a été appliqué, et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 16 suivant. Selon ce test, seuls les coefficients associés à des p-valeurs inférieures à 0,05 sont considérés comme ayant un effet statistiquement significatif sur la réponse mesurée. Ces derniers contribuent donc de manière significative à la qualité prédictive du modèle [76].

**Tableau 18** : Estimation des coefficients du modèle.

Coefficient	Valeur estimée	Probabilité (p-valeur)	Conclusion
$a_0$ (intercept)	39,21931	< 0,0001*	Significatif
$a_1$ ( $X_1$ )	17,5525	< 0,0001*	Significatif
$a_2$ ( $X_2$ )	-3,058333	0,2542	Non significatif
$a_{12}$ ( $X_1X_2$ )	17,77125	< 0,0001*	Significatif
$a_{11}$ ( $X_1^2$ )	13,574914	0,0021*	Significatif
$a_{22}$ ( $X_2^2$ )	-5,572586	0,1622	Non significatif

\* signifie que le terme est significatif.

Après avoir exclu les coefficients non significatifs (ayant une p-valeur > 0,05), le modèle final obtenu pour l'efficacité d'encapsulation (E.E. %) s'écrit comme suit (Equation 8) :

$$E. E. (\%) = 39,22 + 17,55 X_1 + 17,77 X_1 X_2 + 13,57 X_1^2 \quad (8)$$

Les coefficients du modèle présentent des signes positifs, traduisant l'effet des facteurs étudiés sur l'E.E. En effet, un coefficient positif indique qu'une augmentation du facteur (du niveau minimal au niveau maximal) entraîne une hausse de l'E.E., on parle de l'effet synergique [76, 77].

### II.2.3.2 Analyse et validation graphique du modèle

Une analyse de la variance (ANOVA) a été réalisée afin de valider le modèle obtenu, portant sur l'étude du taux d'ibuprofène encapsulé dans les microparticules de TAC.

Les résultats de l'ANOVA sont présentés dans le tableau 17 suivant.

**Tableau 19** : Résultats de l'ANOVA du modèle.

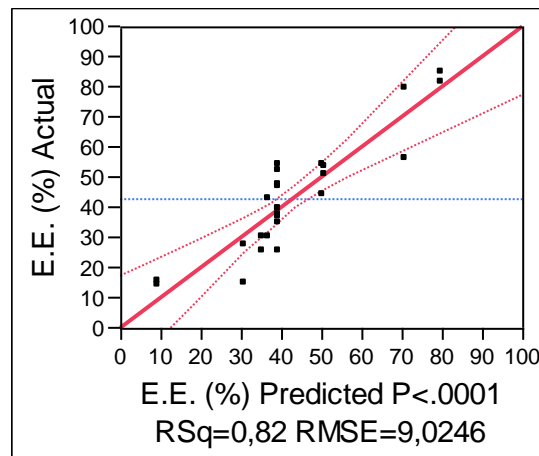
Source	Degré de liberté	Somme des Carrés	Carrés Moyenne	F	p-valeur
Modèle	5	7354,8027	1470,96	18,0611	<0,0001
Erreur	20	1628,8714	81,44		
Totale	25	8983,6921			

Selon la littérature, un modèle est considéré comme statistiquement significatif lorsque la valeur de P est inférieure à 0,05 et que la valeur du test F est relativement élevée, indiquant une bonne capacité du modèle à expliquer la variabilité de la réponse [78].

Dans notre cas, la valeur de P < 0,0001, soit bien inférieure à 0,05, et la valeur de F = 18,0611 est élevée. Ces résultats confirment que le modèle est hautement significatif sur le plan statistique et qu'il représente de manière fiable l'effet des facteurs sur l'E.E. des microsphères. La validation de ce modèle quadratique a également été vérifiée à l'aide du diagramme de parité comparant les valeurs prédites aux valeurs expérimentales (figure 22). Une droite de corrélation entre ces deux séries de données a été obtenue, avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,82$  et un coefficient de détermination ajusté  $R^2_{adj} = 0,77$ , tous deux relativement élevés. Ces

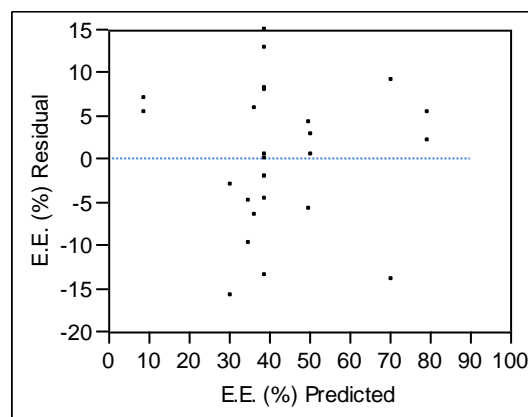
## CHAPITRE 2

résultats témoignent d'une bonne adéquation du modèle de régression aux données expérimentales et confirment ainsi sa validité.



**Figure 22 :** Diagramme de parité comparatif entre les valeurs prédites et expérimentales.

Les résidus, correspondant aux écarts entre les taux d'encapsulation expérimentaux et les valeurs prédites par le modèle, ont été tracés en fonction de ces dernières. La répartition aléatoire observée (figure 23), sans tendance apparente ni structure particulière, suggère une variance homogène des erreurs et l'absence de biais systématique. Cela indique que le modèle de régression explique correctement la variabilité des données, confirmant ainsi sa qualité d'ajustement et sa fiabilité [14].

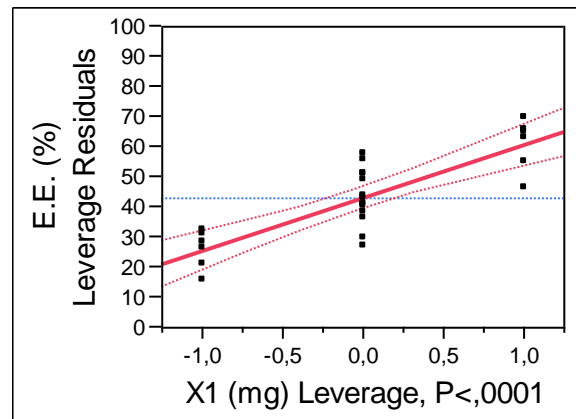


**Figure 23 :** Diagramme des résidus en fonction des valeurs prédites.

L'analyse des leverage plots (figures 24, 25, 26, 27 et 28) permet d'évaluer l'effet individuel de chaque facteur ainsi que leurs interactions et termes quadratiques sur l'efficacité d'encapsulation (E.E. %), tout en tenant compte des autres variables du modèle.

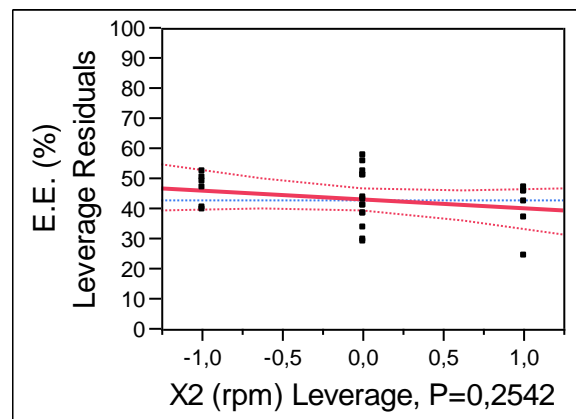
## CHAPITRE 2

Les résultats montrent que le facteur  $X_1$  (quantité de TAC en mg) a un effet hautement significatif sur l'E.E. ( $P < 0,0001$ ), avec une relation positive : l'augmentation de  $X_1$  entraîne une amélioration notable de la réponse comme le montre la figure 24.



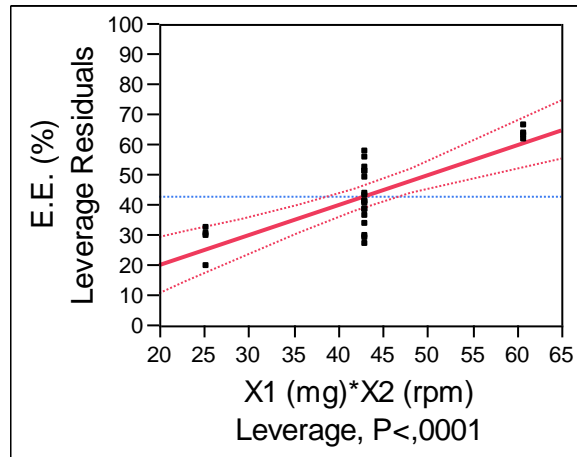
**Figure 24** :  $X_1$  (mg) leverage plot.

En revanche, le facteur  $X_2$  (vitesse d'agitation en rpm) n'a pas montré d'influence significative ( $P = 0,2542$ ), indiquant une contribution négligeable lorsqu'il est pris isolément (figure 25).



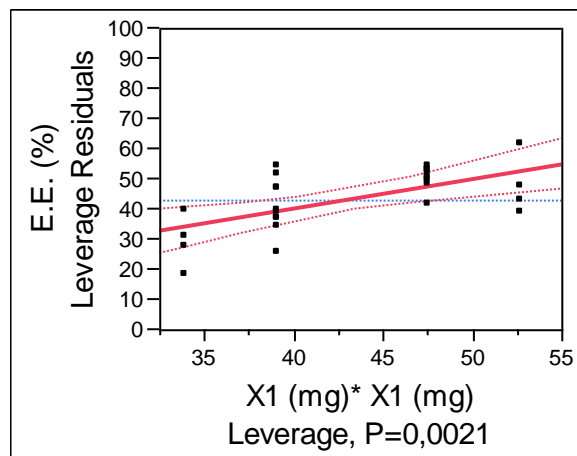
**Figure 25** :  $X_2$  (rpm) leverage plot.

L'interaction entre  $X_1$  et  $X_2$  s'est révélée très significative ( $P < 0,0001$ ), traduisant une synergie entre les deux facteurs. Cela suggère que l'effet de  $X_1$  sur la réponse dépend du niveau de  $X_2$ , justifiant pleinement l'inclusion de cette interaction dans le modèle.



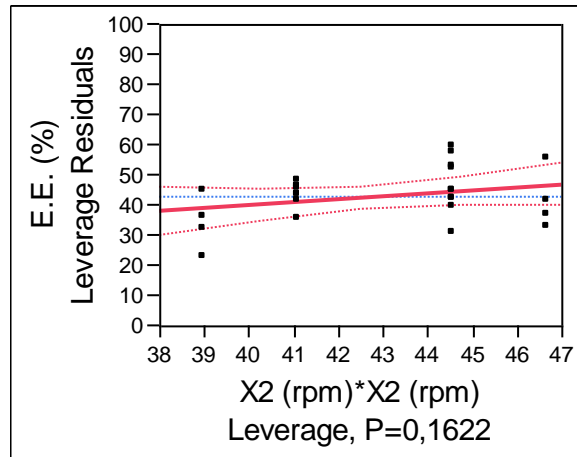
**Figure 26 :**  $X_1$  (mg)\* $X_2$  (rpm) leverage plot.

Concernant les effets quadratiques, le terme  $X_1^2$  présente une signification statistique notable ( $P = 0,0021$ ), indiquant une relation non linéaire entre  $X_1$  et l'efficacité d'encapsulation. Ce comportement pourrait refléter un effet de saturation ou un optimum à une certaine concentration.



**Figure 27 :**  $X_1$  (mg)\*  $X_1$  (mg) leverage plot.

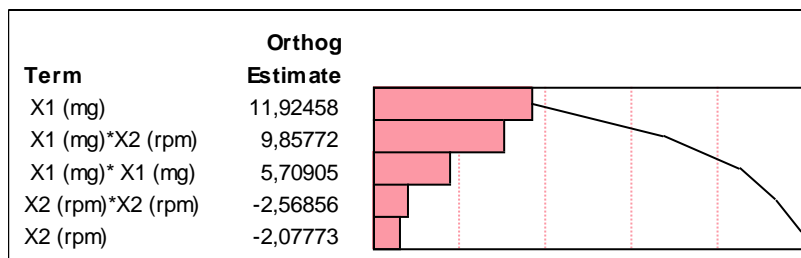
En revanche, l'effet du terme quadratique  $X_2^2$  n'est pas significatif ( $P = 0,1622$ ), ce qui suggère que la relation entre  $X_2$  et l'E.E. reste essentiellement linéaire ou négligeable dans les plages étudiées (figure 28).



**Figure 28:**  $X_2$  (rpm)\* $X_2$  (rpm) leverage plot.

En résumé, seuls les termes  $X_1$ ,  $X_1^2$  et l'interaction  $X_1*X_2$  ont montré un effet significatif sur l'efficacité d'encapsulation. Le facteur  $X_2$  ainsi que son effet quadratique  $X_2^2$  n'ont pas présenté d'influence notable dans les conditions expérimentales étudiées.

Le diagramme de Pareto (figure 29) est un outil graphique permettant d'identifier visuellement les effets les plus influents dans un modèle statistique, en particulier dans le cadre des plans d'expériences. Chaque barre représente un effet (principal, interaction ou quadratique), et sa longueur est proportionnelle à son importance sur la réponse étudiée. Les barres sont classées par ordre décroissant de contribution, facilitant ainsi la hiérarchisation des facteurs.



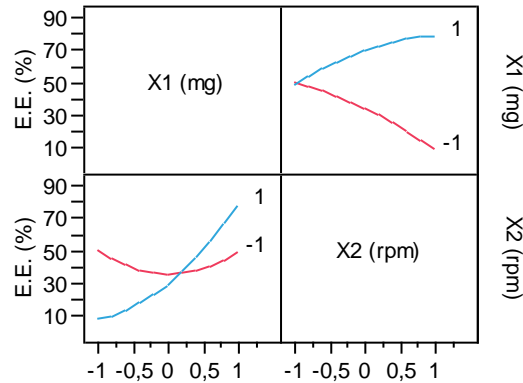
**Figure 29 :** Diagramme de Pareto.

Le diagramme de la figure 30 montre que les effets  $X_1$ , l'interaction  $X_1*X_2$ , ainsi que le terme quadratique  $X_1^2$ , dépassent clairement la ligne de signification statistique, ce qui indique qu'ils ont une influence significative sur l'E.E. À l'inverse, les effets  $X_2$  et  $X_2^2$  apparaissent en dessous du seuil critique, suggérant qu'ils n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur la réponse dans les conditions expérimentales explorées.

## CHAPITRE 2

En Conclusion, ce graphique confirme les résultats obtenus par les leverage plots et renforce la validité du modèle en mettant en évidence les facteurs à privilégier pour l'optimisation de la formulation.

Le diagramme des profils d'interaction permet d'évaluer l'effet principal de chaque facteur ainsi que l'existence d'éventuelles interactions entre eux sur l'efficacité d'encapsulation (figure 30).



**Figure 30 :** Diagramme des profils d'interaction.

L'analyse du graphique montre que le facteur  $X_1$  (mg) exerce un effet principal positif sur l'E.E. En effet, quelle que soit la valeur de  $X_2$ , l'augmentation de la masse de TAC entraîne une augmentation significative de l'efficacité d'encapsulation. Cela se traduit par une pente croissante dans les deux courbes du graphique correspondant.

En revanche, le facteur  $X_2$  (rpm) présente un effet plus modéré, voire légèrement négatif. L'augmentation de la vitesse d'agitation semble induire une diminution de l'E.E., en particulier lorsque la masse de TAC est élevée.

Par ailleurs, les courbes obtenues ne sont pas parallèles, ce qui témoigne d'une interaction entre les deux facteurs. Autrement dit, l'effet de la masse de TAC sur l'E.E. dépend du niveau de la vitesse d'agitation, et inversement. Plus précisément, l'effet bénéfique de l'augmentation de  $X_1$  est plus marqué lorsque  $X_2$  est faible.

Ces observations sont en accord avec les résultats du diagramme de Pareto, où le terme d'interaction  $X_1 * X_2$  apparaît comme statistiquement significatif. Cette interaction devra être prise en compte lors de l'optimisation des conditions de formulation.

Le logiciel utilisé a permis de déterminer les conditions opératoires optimales permettant de maximiser le taux d'encapsulation, avec une désirabilité maximale égale à 1.

Les valeurs optimales des facteurs sont :  $X_1 = 400$  mg de TAC et  $X_2 = 800$  rpm, pour une valeur prédite du taux d'encapsulation de 70,35 %.

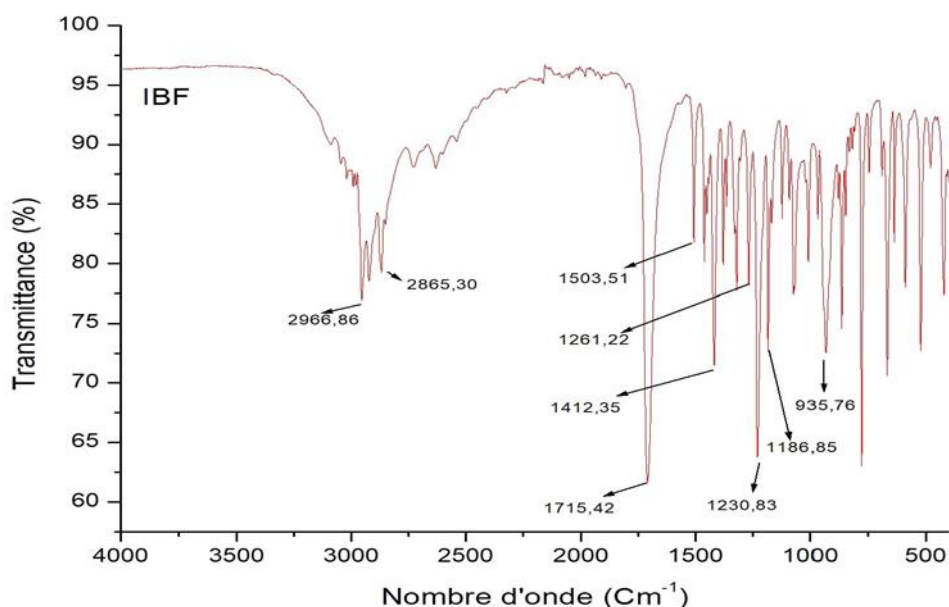
Afin de valider cette prédiction, des essais expérimentaux ont été réalisés dans les mêmes conditions optimales, et la valeur expérimentale moyenne obtenue est égale à 77,78 %, avec un rendement massique égal à 61,63 %. On constate que la valeur expérimentale est proche de la valeur prédite, avec une erreur moyenne de 7,43 %.

Ces résultats montrent que le modèle présente une bonne capacité de prédiction, bien qu'une variabilité expérimentale soit observée, probablement liée à des facteurs secondaires non modélisés.

### II.2.3.3 Caractérisation par IRTF des microsphères

L'analyse par IRTF a été réalisée dans le but de confirmer l'incorporation de l'IBF au sein des microsphères de TAC, ainsi que d'identifier d'éventuelles interactions entre le principe actif et le polymère. À cet effet, les spectres IRTF de l'IBF pur, du TAC pur et des microsphères de TAC chargées d'IBF ont été enregistrés dans la gamme spectrale de 4000 à 500  $\text{cm}^{-1}$ , en utilisant un spectrophotomètre de type PerkinElmer Spectrum Two.

La figure 31 illustre le spectre IRTF correspondant à l'ibuprofène pur.



**Figure 31** : Spectre IRTF de l'IBF pur.

## CHAPITRE 2

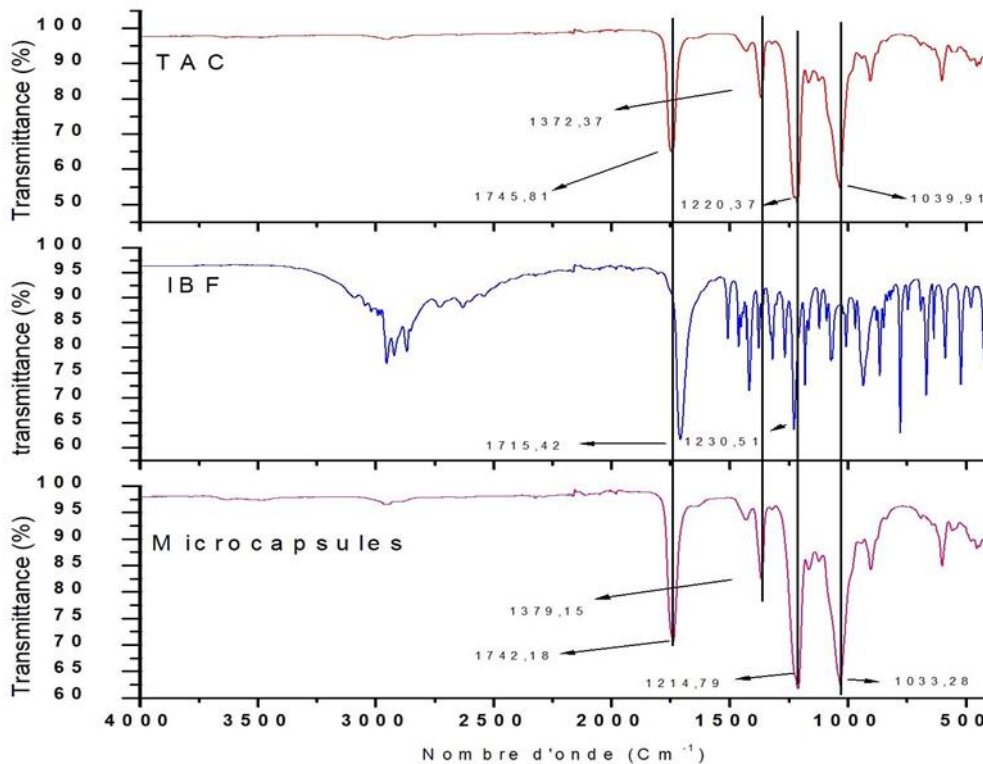
---

La comparaison du spectre obtenu avec ceux rapportés dans la littérature a permis l'assignation des différentes bandes d'absorption caractéristiques de l'IBF. Le tableau **18** suivant récapitule les principaux pics observés ainsi que les types de vibrations moléculaires associées [80, 81, 82].

**Tableau 20** : Bandes caractéristiques et type de vibration de liaison de l'IBF pur.

Nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )	Liaison et type de vibration
2966,86	Vibration d'élongation antisymétrique de CH <sub>3</sub> (aromatique)
2865,30	Vibration d'élongation antisymétrique C-H de CH <sub>3</sub>
1715,42	Vibration d'élongation de C=O
1503,51	Vibration d'élongation de C-C
1412,35	Vibration d'élongation /déformation antisymétrique de C-C-O-H
1261,22 1230,83 1186,85	Vibration d'élongation de C-O (COOH) et vibration de déformation de O-H
935,76	Vibration de déformation hors du plan de O-H dans les dimères acides

La figure **32** suivante montre les spectres IRTF de TAC, de l'IBF et des microsphères chargées d'IBF.



**Figure 32 :** Spectres IRTF d'IBF, de TAC et des microsphères chargées d'IBF.

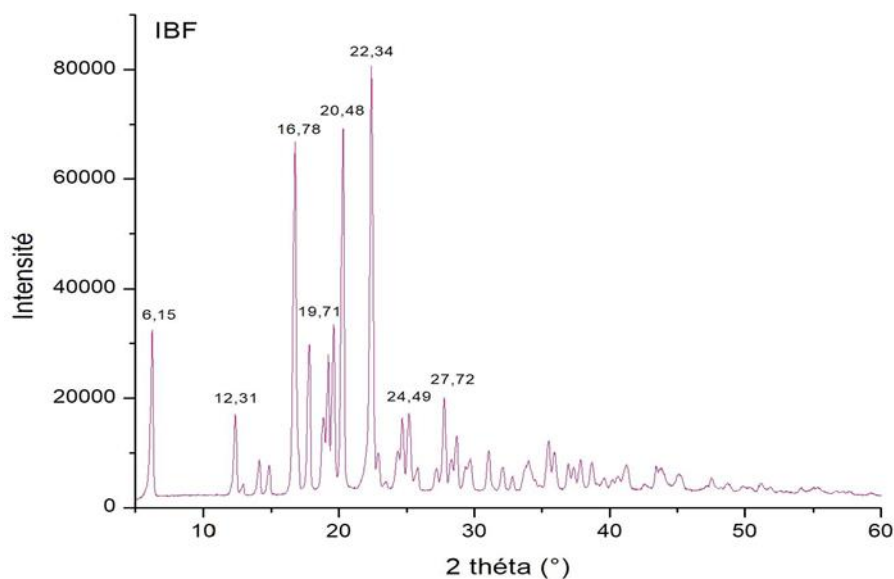
Le spectre IRTF des microsphères chargées d'IBF présente plusieurs bandes caractéristiques à la fois du TAC et de l'IBF, confirmant la présence du principe actif à l'état intacte dans la matrice polymérique. Un résultat similaire a été rapporté dans la littérature [87].

Certaines bandes, telles que celles du groupement carbonyle, subissent un léger décalage : par exemple, la bande observée à  $1745,81\text{ cm}^{-1}$  dans le TAC et à  $1715,42\text{ cm}^{-1}$  dans l'IBF apparaît à  $1742,18\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre des microparticules. Des déplacements similaires sont notés pour les bandes autour de  $1379,15\text{ cm}^{-1}$  et  $1033,28\text{ cm}^{-1}$ . Ces modifications peuvent être attribuées à des interactions physiques entre le principe actif et le polymère, notamment des liaisons hydrogène ou un recouvrement de bandes.

Enfin, la superposition partielle des signaux, accompagnée de faibles décalages, suggère une compatibilité entre l'IBF et le TAC, et confirme que le principe actif est bien encapsulé, sans formation de nouvelles liaisons chimiques.

### II.2.3.4 Caractérisation par DRX des microsphères

L'analyse par DRX a été menée pour caractériser l'état physique de l'IBF, du polymère TAC, ainsi que des microparticules obtenues après encapsulation. La figure 33 suivante montre le spectre DRX de l'IBF pur.



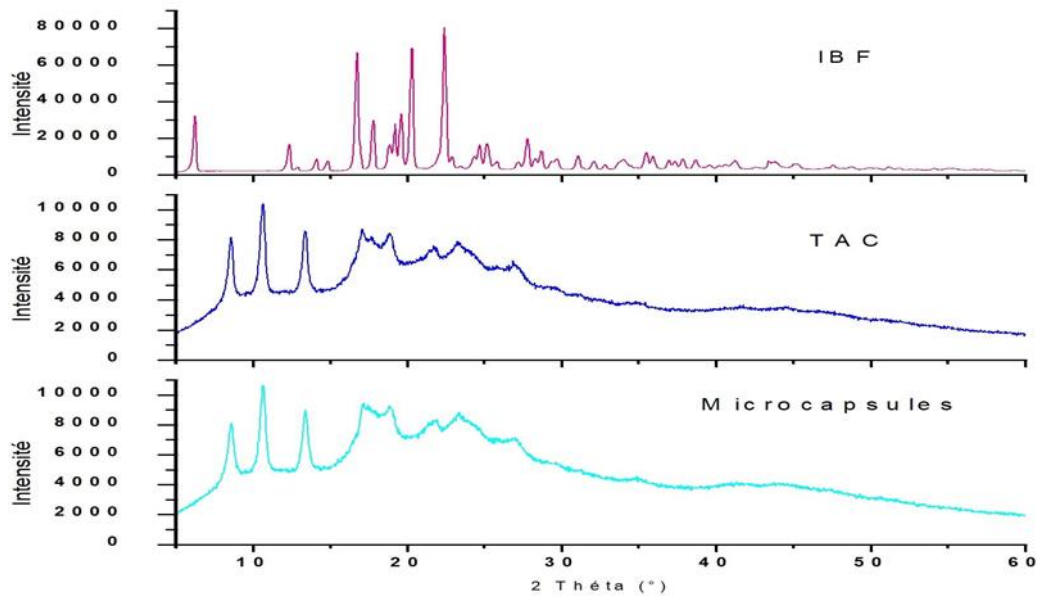
**Figure 33** : Spectre DRX de l'IBF pur.

Le spectre DRX de l'IBF présente de nombreux pics intenses et étroits, notamment autour de  $2\theta \approx 6,5^\circ$ ,  $16,5^\circ$ ,  $19,5^\circ$ ,  $22^\circ$  et  $23,5^\circ$ , indiquant une structure cristalline bien définie et caractéristique du principe actif sous sa forme pure.

La figure 34 suivante montre les spectres DRX de l'IBF pur, du TAC pur et des microsphères chargées d'IBF.

La comparaison des spectres DRX des microsphères et de l'IBF révèle l'absence des pics de diffraction caractéristiques de l'IBF. Ce résultat indique une dispersion moléculaire de l'IBF dans les microsphères de TAC, on parle de l'amorphisation de l'IBF. Un résultat similaire a été rapporté dans la littérature [86]. L'amorphisation de l'IBF dans indique aussi la possibilité d'existence des interactions physiques faibles entre l'IBF et le TAC [85].

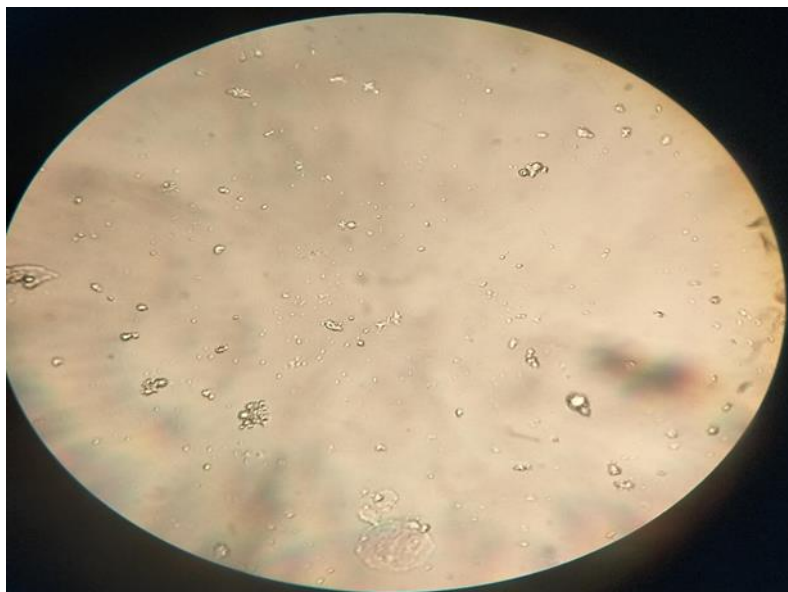
La dispersion moléculaire du principe actif peut être considérée comme bénéfique sur le plan biopharmaceutique, dans la mesure où l'état amorphe favorise en général une meilleure biodisponibilité du principe actif.



**Figure 34 :** Spectres DRX de l'IBF, du TAC et des microsphères.

### II.2.3.5 Caractérisation des microparticules par microscopie optique :

La microcapsule optimale a été caractérisée par microscopie optique à un grossissement de 40×. L'image de la figure 35 ci-dessous illustre la forme des particules observées.



**Figure 35 :** Image des microsphères (formulation optimale) obtenue par microscopie optique, 40x

Les microparticules apparaissent sphériques, bien formées et relativement homogènes. La taille de ces microsphères varie entre 6 et 21  $\mu\text{m}$  (objectif 40×). Ces dimensions sont conformes à la

## CHAPITRE 2

---

littérature, qui rapporte des distributions de 1–100  $\mu\text{m}$  pour des microparticules obtenues par cette méthode [84].

Cette variation de taille peut s'expliquer par une distribution hétérogène des particules formées, liée aux conditions de formulation ou à la méthode d'agitation utilisée durant l'encapsulation.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

---

Ce travail de recherche avait pour objectif de développer une formulation optimale d'encapsulation de l'ibuprofène (IBF) dans des microsphères à base de triacétate de cellulose (TAC), un polymère dérivé de la cellulose, afin de proposer un système de délivrance adapté à des applications pharmaceutiques.

Dans un premier temps, la synthèse du TAC a été réalisée avec succès, affichant un rendement de 84 %, un pourcentage d'acétylation de 46,2 % et un degré de substitution proche de 3, témoignant d'une acétylation quasi complète. Ces résultats traduisent une efficacité élevée du protocole synthétique utilisé et confèrent au polymère des propriétés hydrophobes intéressantes pour l'encapsulation de substances actives peu solubles.

Dans un second temps, des microsphères à base de TAC chargées d'IBF ont été fabriquées avec succès via la méthode d'évaporation de solvant d'une émulsion H/E. Les effets de deux paramètres, la masse de TAC et la vitesse d'agitation, sur l'efficacité d'encapsulation de l'IBF dans les microsphères de TAC (E.E.) ont été étudiés en utilisant un plan composite centré. La modélisation statistique, effectuée à l'aide du logiciel Minitab 17, a permis d'identifier les paramètres influençant significativement l'E.E., en particulier la masse de TAC ( $X_1$ ) et son interaction avec la vitesse d'agitation ( $X_1 * X_2$ ). Le modèle obtenu, avec un  $R^2$  de 0,82 et une p-valeur  $< 0,0001$ , s'est révélé hautement significatif et prédictif.

L'étude statistique a permis d'identifier l'optimum correspondant à une efficacité d'encapsulation maximale. Les conditions optimales ( $X_1 = 400$  mg,  $X_2 = 800$  rpm) ont permis d'atteindre une E.E. prédite de 70,35 %, avec une moyenne expérimentale de 77,78 %, validant ainsi la fiabilité du modèle.

Les échantillons avant et après encapsulation ont été caractérisés par les techniques IRTF et DRX. Les résultats ont révélé que l'IBF a été bien encapsulé à l'état moléculaire dans les microparticules de TAC. L'analyse par IRTF des microparticules de TAC chargées d'IBF a révélé des déplacements caractéristiques de certaines bandes fonctionnelles, traduisant l'existence d'interactions physiques entre le principe actif et le polymère. Par ailleurs, les analyses par DRX ont révélé une amorphisation de l'IBF dans les microparticules, indiquant ainsi sa dispersion moléculaire et non particulaire.

L'analyse par microscopie optique a montré que les microparticules obtenues sont de forme sphérique et de tailles homogènes comprises entre 6 et 21  $\mu\text{m}$ . Ces microsphères répondent donc aux critères attendus pour une administration orale.

Enfin, on peut dire que les résultats obtenus dans ce travail confirment le potentiel du TAC à encapsuler des principes actifs lipophiles tels que l'IBF. Le TAC sous forme de microsphères

## CONCLUSION GÉNÉRALE

---

pourrait donc se présenter comme candidat prometteur pour la vectorisation contrôlée ou prolongée de principes actifs hydrophobes.

En perspectives, des études complémentaires, notamment sur la stabilité à long terme, la biocompatibilité, et la cinétique de libération *in vitro* et *in vivo*, seraient toutefois nécessaires pour confirmer l'applicabilité pharmaceutique du système développé.

## Références Bibliographiques

- [1] Park K., Controlled drug delivery systems: Past forward and future back, *Journal of Controlled Release*, 2014, 190, 3–8.
- [2] Vasir J.K., Labhasetwar V., Biodegradable nanoparticles for cytosolic delivery of therapeutics, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, 59(8), 718–728.
- [3] Klemm D., Heublein B., Fink H.P., Bohn A., Cellulose: Fascinating biopolymer and sustainable raw material, *Angewandte Chemie International Edition*, 2005, 44(22), 3358–3393.
- [4] Zhang L., Song X., Liu H., Liu Y., Wang T., Application of cellulose triacetate in drug delivery: A review, *Cellulose*, 2020, 27(14), 8073–8092.
- [5] Rainsford K.D., Ibuprofen: Pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, 2009, 17(6), 275–342.
- [6] Martin C., Films multicouches à base de nanocristaux de cellulose relation entre structure et propriétés mécaniques et/ou optiques, Thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes, France, 2015.
- [7] Ben Mabrouk A., Élaboration de nanocomposites à base de whiskers de cellulose et de polymère acrylique par polymérisation in situ, Thèse de doctorat, Universités de Grenoble et de Sfax, Tunisie, 2011.
- [8] Mazza M., Modification chimique de la cellulose en milieu liquide ionique et CO<sub>2</sub> Supercritique, Thèse de doctorat, Institut national polytechnique de Toulouse, France, 2009.
- [9] Dreux X., Comportement viscoélastique à l'état fondu et structure d'acétates de cellulose plastifiés, Thèse de doctorat, Université de Lyon, France, 2019.
- [10] Decroix C., Développement d'un matériau à base d'acétate de cellulose par plastification réactive en extrusion, Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon 1, France, 2019.
- [11] Raggab R. (2021), Extraction et caractérisation du biopolymère à partir d'une plante médicinale et optimisation des procédés d'extraction, Mémoire de Master, Université 8 Mai 1945 Guelma, Algérie.
- [12] Marx-Figini, M.. Empirical relationships between the degree of substitution and acetyl content of cellulose acetates. *Journal of polymer science part A-1: Polymer Chemistry*, 1969, 57-67.
- [13] Goring, D.A.L., Timell, T.E., Infrared spectra of cellulose and related polysaccharides. *Tappi*, 1962, 45 (6), 454-460.

- [14] Dinand, E.. Etude des modifications chimiques de la cellulose et des conséquences structurales : acétylation, caractérisation et propriétés de solubilité. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier : Grenoble,1997.
- [15] Sediri K., Derriche H., Synthèse et caractérisations des microsphères à matrice d'éthyle cellulose, triacétate de cellulose et libération de principe actif, Mémoire de Master, Université Ibn Khaldoun, Algérie, 2016.
- [16] Ladoui N., Makhoukh S., Modification chimique de la cellulose, Mémoire de Master, Université A. MIRA – Bejaïa, Algérie, 2022.
- [17] Granström M., Cellulose Derivatives: Synthesis, Properties and Applications, Academic Dissertation, University of Helsinki, Finland, 2009.
- [18] Benkaddour A., Production de nanocellulose et modification chimique de sa surface par des agents hydrophobes, Thèse de doctorat, Université du Québec à Trois-Rivières, Québec, 2014.
- [19] Tayeb H., Étude de la réactivité de la cellulose extraite à partir de différents matériaux lignocellulatiques, Mémoire de Master, Université A. MIRA de Béjaïa, Algérie, 2014.
- [20] Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6<sup>th</sup> ed., Pharmaceutical Press, London, UK, 2009.
- [21] Lin N., Dufresne A., Nanocellulose in biomedicine: current status and future prospect, Macromolecular Rapid Communications, 2014, 35(9), 831-851.
- [22] FDA. GRAS Notice Inventory. (s.d.). U.S. Food and Drug Administration. Disponible sur <https://www.fda.gov>
- [23] Klemm D., Kramer F., Moritz S., Lindström T., Ankerfors M., Gray D., Dorris A., Nanocelluloses: a new family of nature-based materials, Angewandte Chemie International Edition, 2011, 50(24), 5438-5466.
- [24] Lewin M. (2007), Handbook of Fiber Chemistry, 3<sup>rd</sup> ed., CRC Press, 2007.
- [25] Biermann C.J., Handbook of Pulping and Papermaking, 2<sup>nd</sup> ed., Academic Press, 1996.
- [26] Sánchez O.J., Cardona C.A., Trends in biotechnological production of fuel ethanol from different feedstocks, Bioresource Technology, 2008, 99(13), 5270-5295.
- [27] Balsam M.S., Sagarin E., Gershbein L.L., Cosmetics: Science and Technology, Vol 2, Wiley-Interscience, 2009.
- [28] Czaja W., Young D.J., Kawecki M., Brown R.M., The future prospects of microbial cellulose in biomedical applications, Biomacromolecules, 2006, 8(1), 1-12.
- [29] Habibi Y., Lucia L.A., Rojas, O.J. , Cellulose nanocrystals: Chemistry, self-assembly, and applications, Chemical Reviews, 2010, 110(16), 3479-3500.

- [30] Thakur V.K., Thakur M.K., Gupta R.K., Graft copolymers of cellulose: A review of synthesis, characterization and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 93(Pt A), 296-313.
- [31] Berlioz S., Étude de la structure des microfibrilles de cellulose par diffusion des rayons X aux petits angles et modélisation, Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier Grenoble 1, France, 2007.
- [32] Kim U.J., Kimura S., Kotov N.A., Wada M., Kato T., Tempo-oxidized cellulose nanofibers, *Biomacromolecules*1(3),2000, 488-492.
- [33] Seddiqi H., Erfan O., Honarkar H., Jianfeng J., Lester C.G., Bacabac G.R., Jenneke K.N., Cellulose and its derivatives: towards biomedical applications, *springer link. Cellulose*, 2021, 28, 1893-1931.
- [34] Guido T., Sanjiv K.J., Gopinath S., Manoj S., Adsorption of TNT, DNAN, NTO, FOX7, and NQ on to cellulose, chitin, and cellulose triacetate, *Insights from Density Functional Theory Calculations, Surface Science*, 2017, 668, 54-60.
- [35] [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1435\\_6007.a05\\_419.pub2](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1435_6007.a05_419.pub2)
- [36] Nabili A. Fattoum A., Brochier-Salon M.-C., Bras J., Elaloui E., Synthesis of cellulose triacetate-1 from microfibrillated date seeds cellulose (*Phoenixdactylifera L*), *Iranian Polymer Journal*, 2017, 26, 137-147.
- [37] Le Hir, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7<sup>ème</sup> Edition pp : 120-269, Masson, Paris, 2001.
- [38] Hamadoun N., Mokhnache A., Évaluation microbiologique « Bioévaluation » et physico-chimique dans l'industrie pharmaceutique, Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1, Algérie, 2017.
- [39] Marcel G.A., Garnier M. (1987), *Le médicament de l'an 2000*, Edition, pp : 5-33, Masson, Paris, 1987.
- [40] Prouchand Y.C., Les médicaments génériques et biosimilaires, Thèse doctorat, Université de Picardie Jules Verne, France, 2018.
- [41] France, Législateurs, Article L5111-1 du Code de la Santé Publique paru au JORF le 27/02/2007. Disponible sur [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr).
- [42] Badache C, Djerafi N., Contrôle qualité physico-chimique d'Idéos 500mg/400 UI, Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1, Algérie, 2022.
- [43] Talbert M., Willoquet G., Labayle D., *Guide pharmaco*, Edition La France,2001, pp : 25-44.

- [44] Chauvel A.M., Méthodes et outils pour améliorer la qualité de votre organisation, Dunod, p : 30, Paris, France, 1996.
- [45] Azouz L., Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations, Mémoire de Magister, Université Abderrahmane Mira de Béjaïa, Algérie, 2011.
- [46] Benita, S., Microencapsulation: Methods and Industrial Applications. 2<sup>nd</sup> ed., Taylor & francis group. New york, 2006.
- [47] Assas N., Élaboration et caractérisation de microparticules chargées de principe actif thérapeutique par encapsulation : optimisation et modélisation des transferts de matières, Thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie, 2019.
- [48] Kissoum Dj., Dahdah H., Encapsulation de chlorhydrate de metformine par double émulsion et étude de sa cinétique de libération, Mémoire d'Ingénieur, Université de Béjaïa, Algérie, 2011.
- [49] Ankit K., Kumar S.P., Arunabha B., Microencapsulation as a novel drug delivery system, Internationale Pharmaceutique Scientia 1(1), 2011.
- [50] Agnihotri N., Mishra R., Goda C., Arora M., Microencapsulation a novel approach in drug delivery: a review, Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, ISSN 2249-1023.
- [51] Dubey R., Shami T.C., Bhasker Rao K.U., Microencapsulation Technology and Applications, Defence Science Journal, 2009, 59(1), 82-95.
- [52] Amaouz C., Aitout S., Microencapsulation d'un antihypertenseur « Hydrochlorothiazide » à l'aide d'un polymère biodégradable « Poly Acide Lactique (PLA) », Mémoire de Master. Université A. MIRA Béjaïa, Algérie, 2022.
- [53] Nesterenko A., Etude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en microencapsulation, Thèse de doctorat, Institut National polytechnique de Toulouse, France, 2012.
- [54] Benoit J.P, Richard J., Clair M., Microencapsulation, techniques de l'ingénieur, 2013, J 2210, 1-22.
- [55] Zaoudi D, Zaoudi K., L'encapsulation de l'ibuprofène dans une matrice de polyacide lactique, Mémoire de Master, Université A. MIRA Béjaïa, Algérie, Algérie, 2021.
- [56] CREATHES. Les techniques de microencapsulation et leurs applications, 2017. Consulté sur : <https://www.creathes.com>

- [57] Bile J., Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés, Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon 1, France, 2015.
- [58] Belhadj N., Ben Halima K., Etude de l'activité antibiotique et antioxydante de l'érythromycine et la quercitine à partir des microsphères, Mémoire de Master, Université Ibn Khaldoun Tiaret, Algérie, 2018.
- [59] Bachioua A., Djermouni R., Stratégies d'encapsulation pour améliorer la solubilité des principes actifs hydrophobes, Mémoire de Master, Université A. MIRA Béjaïa, Algérie, 2024.
- [60] Ensait S., Microencapsulation d'un diisocyanate et d'un phosphate d'ammonium Application : élaboration d'un système polyuréthane monocomposant à propriété retardatrice de flamme pour l'enduction textile, Thèse de doctorat, Université des sciences et technologies de Lille, Algérie, 2002.
- [61] Hwisa N., Katakam P., Chandu B., Adiki S., Solvent evaporation techniques as promising advancement in microencapsulation », VRI Biological Medicinal Chemistry ,2013,1, 8-22.
- [62] Andre-Abrant A., Taverdet J.L., Jay J. Eur. Polym J., Microencapsulation par évaporation de solvant, 2001, 37, 955-967.
- [63] Venkata N.N., Prasanna P.M., Narayan Sakarkar S., Surya P.S., Seetha R P., Srawa G., Microencapsulation technique, factors influencing encapsulation efficiency, Journal of Microencapsulation, 2010, 27(3), 187-197.
- [64] Sethi R. K., Barik B.B., Sahoo S.K., Preparation and determination of drug-polymer interaction and in-vitro release of didanosine microspheres made of cellulose acétate phthalate or ethyl cellulose polymers, Int. J. Drug Dev. & Res, 2013, 5(2), 341-353.
- [65] Shashank T., Prerana V., Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables), International journal of pharmacy & life sciences, 2011, 2, 998-1005.
- [66] Vandamme, T. F., Poncelet, D., & Subra-Paternault, P. Microencapsulation : des sciences aux technologies (1<sup>re</sup> éd.). Tec & Doc, Paris, 2007.
- [67] Gibbs, B.F., Kermasha, S., Inteaz, A., & Mulligan, C.N. Encapsulation in the food industry: A review. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 1999, 50(3), 213–224.
- [68] Finch C.A, Bodmeier R., Microencapsulation, in: Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Electronic Release, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2000.

- [69] Madene A. Jacquot M., Scher J., Desorby S., Flavour encapsulation and controlled release- a review, *International Journal of Food Science and Technology*, 2006, 41, 1-21.
- [70] Crepy L., Conception et mise en forme de nouveaux matériaux à partir de macromolécules naturelles, Thèse de doctorat, Université D'Artois, Arras, France, 2010.
- [71] Berlioz S., Etude de l'estérification de la cellulose par une synthèse sans solvant. Application aux matériaux nanocomposites, Thèse de doctorat, Université Joseph-Fourier-Grenoble 1, France, 2009.
- [72] Hombreiro P.M., Zinuttic L.A., Ubrich N., Astier A., Hoffman M., Bodmeier R., Maincent P. The preparation and evaluation of poly(ε-caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and a hydrophilic drug, *J. Controlled Release*, 2000, 65, 429-438.
- [73] Gross J. Caractérisation de surfaces biofonctionnalisées pour l'étude de protéines de la chaîne respiratoire par spectroscopie infrarouge couplée à l'électrochimie, Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg, France, 2011.
- [74] Bizet S. Nanomatériaux hybrides organique/inorganique par copolymérisation de polysisquioxanes polyédrique (POSSTM) avec des monomères méthacrylates, Thèse de Doctorat, Institut National des Sciences Appliquées, Lyon, France, 2004.
- [75] Heinze, T., Koschella A. Solvents applied in the field of cellulose chemistry: a mini review, *Macromolecular Bioscience*, 2005, 5(6), 520–525.
- [76] Sadoun O., Rezgul F., G'Sell C. Optimization of valsartan encapsulation in biodegradable polyesters using Box-Behnken design, *Materials Science and Engineering*, 2017, C PMID: 29853082.
- [77] Deshmukh R.K., Naik J.B. Diclofenac Sodium-Loaded Eudragit® Microspheres: Optimization Using Statistical Experimental Design, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2013, 8, 276-287.
- [78] Azouz L., Dahmoune F., Rezgul F., G'Sell C. Full factorial design optimization of anti-inflammatory drug release by PCL-PEG-PCL microspheres, *Materials Science and Engineering*, 2015, C 58, 412-419.
- [79] Yahiaoui I., Yahia Cherif L., Madi K., Aissani-Benissad F., Fourcade F., Amrane A. The feasibility of combining an electrochemical treatment on a carbon felt electrode and a biological treatment for the degradation of tetracycline and tylosin- application of the experimental design methodology, *Separation Science and Technology*, 2018, 53, 337-348.
- [80] Zaoudi D., Zaoudi K. L'encapsulation de l'ibuprofène dans une matrice de polylactide, Mémoire de Master, Université de Bejaia, Algérie, 2021.

- [82] Bulut E. Ibuprofen microencapsulation within acrylamide-grafted chitosan and methylcellulose interpenetrating polymer network microspheres: Synthesis, characterization, and release studies, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2016, 44, 1098-1108.
- [83] Bulut E. Development and optimization of Fe<sup>3+</sup>-crosslinked sodium alginate-methylcellulose semi-interpenetrating polymer network beads for controlled release of ibuprofen, *International Journal of biological Macromolecules*, 2020, 168, 823-833.
- [84] El-Sakhawy, M., Hassan, M. L., Hassan, E. A., El-Wakil, N. A., & Oksman, K. Synthesis and characterization of cellulose triacetate from sugarcane bagasse. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 198, 223–230.
- [85] Ghosh A., Chauhan R.S. Microencapsulation: A review of pharmaceuticals and process parameters. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 2014, 3(4), 1004–1013.
- [86] Fernandez-Carbalido A., Herrero-Vanrell R., Molina-Martinez I.T., Pastoriza P. Biodegradable ibuprofen-loaded PLGA microspheres for intraarticular administration, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 279, 33-41.
- [87] Nabid M.R., Rezaei S.J.T., Sedghi R., Niknejad H., Entezami A.A., Oskooie H.A., Heravi M.M. pentaerythritol-centered amphiphilic A4B8 star-block copolymers based on PCL and PEG for hydrophobic drug delivery, *Polyme*, 2011, 52, 2799-2809.
- [88] Sediri K., Bennabi L., Khane Y., Belarbi L. Preparation, characterization and antioxidant activity of microspheres made of cellulose triacetate (CTA) to control the release of vitamin C, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2020, 95, 1800-1807.
- [89] Fan, T. F., Feng, J. G., Ma, C., Yu, C., Li, J., & Wu, X. M. Preparation of porous alumina microspheres via an oil-in-water emulsion method and a sol–gel process. *Journal of Porous Materials*, 2014, 21(1), 113–119.
- [90] Kamide, K. *Cellulose and Cellulose Derivatives: Molecular Characterization and Its Applications*. Elsevier, 2005.

## *Résumé*

Le présent travail porte sur l'élaboration, l'évaluation et la caractérisation de microsphères à base de triacétate de cellulose (TAC) chargées d'ibuprofène (IBF). Les effets de deux paramètres, la masse de TAC et la vitesse d'agitation, sur l'efficacité d'encapsulation (E.E.) de ces microsphères ont été étudiés en utilisant un plan composite centré généré par le logiciel statistique Minitab 17. Le TAC, obtenu par acétylation de la cellulose, présente un pourcentage d'acétylation de 46,2 %, et un degré de substitution (DS) proche de 3. Des microsphères de TAC chargées d'IBF ont été élaborées avec succès par la méthode d'évaporation de solvant d'une émulsion H/E. L'étude statistique a révélé une influence significative de la masse de polymère ( $X_1$ ), de son carré ( $X_1^2$ ) et de son interaction avec la vitesse d'agitation ( $X_1 * X_2$ ). Le modèle obtenu présente un bon ajustement ( $R^2 = 0,82$  ;  $p < 0,0001$ ), et prédit une E.E. maximale de 70,35 % pour des conditions optimales fixées à 400 mg de TAC et 800 rpm.

Les analyses par IRTF et DRX ont révélé que l'IBF a été bien encapsulé à l'état moléculaire au sein des microsphères de TAC.

Ces résultats suggèrent que le TAC pourrait se présenter comme un bon vecteur pour l'encapsulation de médicaments hydrophobes, ouvrant ainsi des perspectives intéressantes pour la mise au point de formulations pharmaceutiques à libération contrôlée ou prolongée.

**Mots clés :** Triacétate de cellulose, ibuprofène, microsphères, encapsulation, plan d'expérience, efficacité d'encapsulation.

### *Abstract*

This study focused on the development, evaluation and characterization of cellulose triacetate (CTA)-based microspheres loaded with ibuprofen (IBF). The effects of two parameters, CTA mass and stirring speed, on the encapsulation efficiency (E.E.) of these microspheres were studied using a centered composite design generated by the statistical software Minitab 17. CTA, obtained by cellulose acetylation, has an acetylation percentage of 46.2% and a degree of substitution (DS) close to 3. CTA microspheres loaded with IBF were successfully prepared using the solvent evaporation method of an O/W emulsion. The statistical study revealed a significant influence of the polymer mass ( $X_1$ ), its square ( $X_1^2$ ) and its interaction with stirring speed ( $X_1 * X_2$ ). The resulting model exhibited a good fit ( $R^2 = 0.82$ ;  $p < 0.0001$ ) and predicted a maximum E.E. of 70.35% for optimal conditions set at 400 mg of TAC and 800 rpm.

FTIR and XRD analyses revealed that IBF was well encapsulated in the molecular state within TAC microspheres.

These results suggest that TAC could be a good vector for the encapsulation of hydrophobic drugs, thus opening up interesting prospects for the development of controlled- or extended-release pharmaceutical formulations.

**Keywords :** Cellulose triacetate, ibuprofen, microspheres, encapsulation, experimental design, encapsulation efficiency.