

Université A.MIRA – Bejaia -
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés

Mémoire de Master

Présenté par :

- AOUCI Katia
- BOUCHEROU Hakima

*En vue de l'obtention du diplôme de Master en génie des procédés
industriels*

Spécialité : polymères et composites

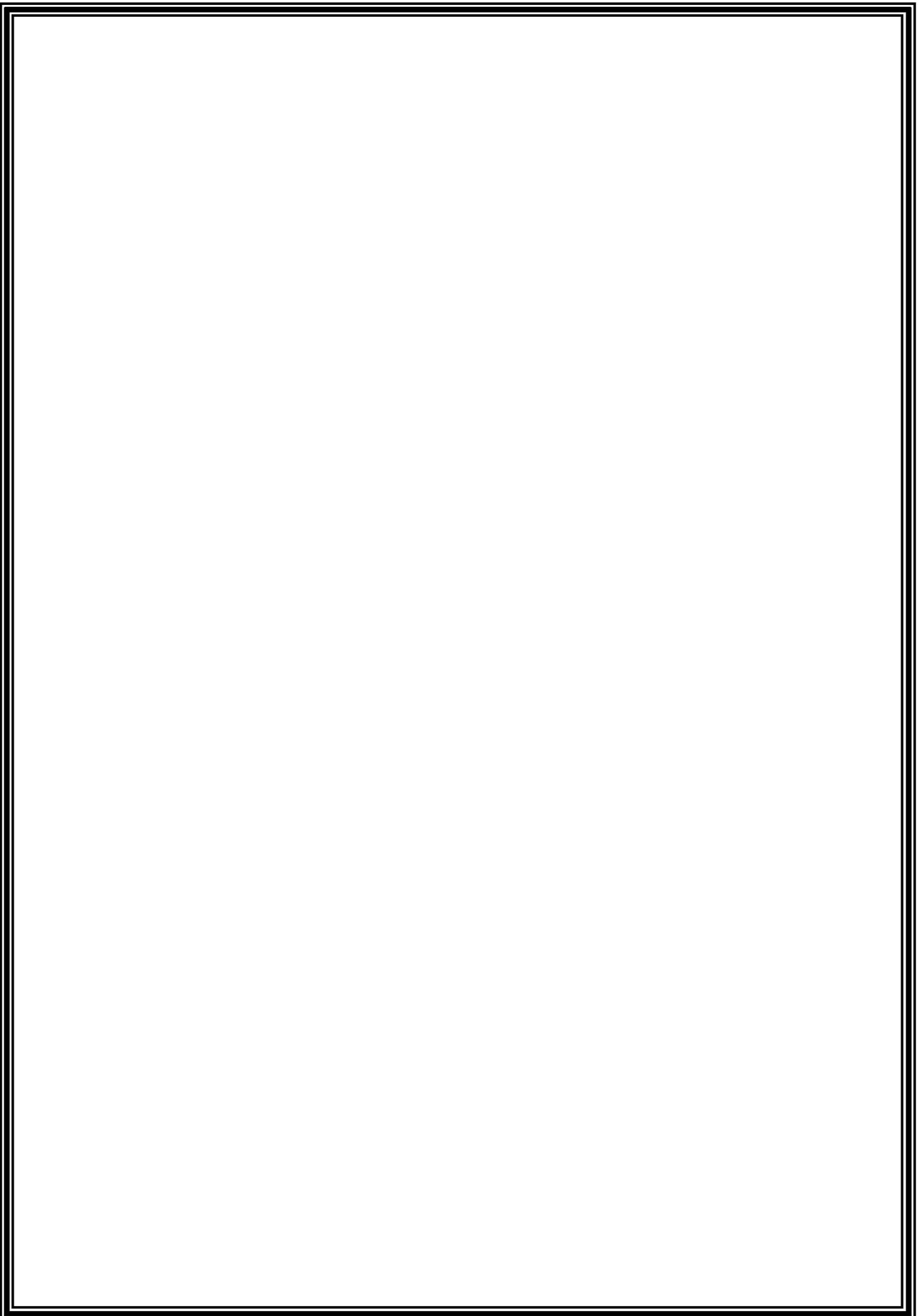
Thème :

Plastification du poly acide lactique par procédé extrusion réactif

Soutenu le : 29 juin 2016

Encadré par : Pr Rezgui Farouk

2015-2016



Remerciements

On remercie en premier lieu Allah le tout puissant de nous avoir a donné, la force et le courage d'achever ce travail.

Au terme de ce travail, on tiens à exprimer nos respect et nos remerciements les plus sincères à notre promoteur, Pr. Rezgui Farouk, qui nous a orientée et aidée tout le long du travail

Mes remerciements s'adressent également au membres du jury de notre travail

Ma profonde gratitude et mes vifs remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail, en particulier :

MR Azzoug Moufok, mademoiselle Saaoui Dalila et tout les membres du laboratoire des matériaux organiques ainsi que toutes les

Techniciennes et ingénieurs des labos du bloc 11 (chimie industrielle) surtout madame rabhi wahiba et madame Amrani yasmina et madame beradei elles étaient toujours a notre disposition e t elles sont un exemple dans la discipline et les qualités humaines

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail a mes chers oncles que Allah vous garde dans son vaste paradis , A mes grands parents adorées Mostapha et Nouara Ramtani que dieu vous garde amen

A mon oncle adorée Ramtani Lahcene et son adorable épouse Nabila qui méritent tout l'amour et le respect et la joie du monde que dieu vous garde,

A ma chère tante Ramtani Zahra que j'aime trop qui mérite tout l'amour et le respect et la joie du monde que dieu te grade chère tante Et a mon frère adoré Adel a qui je souhaite toute la réussite du monde .

A mes chers parents, je ne trouverai jamais l'expression forte pour leur exprimer tout mon amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour leurs sacrifices, leur soutien et leur encouragement.

*A mes anges Wissam ,Malak,
Sofia ,Ciline et Amel et Arisse*

A tous mes amies

*Hanane , Saida , Wahiba ,
Assia ,Katia KMT ,Lila ,
Linda*

A ma Binôme Hakima

*A Mr Adjebli Ahmed pour son
soutien et ca disponibilité
merci beaucoup monsieur*

KATIA A

DEDICACES

J'adresse mes plus sincères remerciements :

A mes chers parents, je ne trouverai jamais l'expression forte pour leur exprimer tout mon amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour leurs sacrifices, leur soutien et leur encouragement.

*A mes frères et à ma sœur ;
mes oncles et à mes tantes ;
A mes grands parents ;*

Et à tous mes amis

Et à toute la famille

Boucherou

*A mon binôme Aouci Katia
pour sa gentillesse et pour sa
compréhension*

Affectueux attachements.

HAKIMA B

Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01
Chapitre I : les polymères biodégradables	
I.1. Définition et catégories des polymères biodégradables :.....	03
I.2. Biodégradations des polymères	04
I.2.1. Mécanisme général de la biodégradation des polymères	04
I.2.1.1. Première étape ou dégradation primaire	05
I.2.1.2. Seconde étape ou biodégradation ultime.....	05
I.3. Application des polymères biodégradables.....	06
I.3.1. En médecine et pharmacie	06
I.3.2. En agriculture	06
I.3.2.3 En emballage	06
I.4. Le poly acide lactique	07
I.5. Synthèse du poly (acide lactique)	07
I.6 Stéréochimie du PLA	08
I.7 .Propriétés du poly acide lactique	09
a) Propriétés physiques.....	10
b) Propriétés thermiques.....	10
c) Propriétés mécaniques.....	10
d) Propriétés rhéologiques.....	11
I.8. dégradation du Pla	12
I.9. Facteurs influençant sur la biodégradation de poly acide lactique	12
I.10. Applications	13
❖ Applications médicales et pharmaceutiques	13
❖ Applications comme films/emballages	13

I.11. Recyclage du PLA	14
I.12. Marché du PLA.....	14

Chapitre II : Plans d'expérience

II.1 généralités sur les plastifiants	16
II.2 Principe d'actions	16
II.3 principes de sélection	17
II.4 la plastification	17
II.5 théorie de la plastification	17
II.5 .1. La théorie de la lubrification	18
II-5-2. La théorie de gels.....	18
II-6. Types des plastifiants	19
II-6-1. Les Phthalates	19
II-6-2. Les Epoxydes.....	19
II-6-3. Autres plastifiants primaires	19
II-6-4. Plastifiants secondaires (ou extendeurs).....	19

Chapitre III : PARTIE EXPERIMENTALE ET TECHNIQUES EXPIMENTALES.

III.1. Matériaux utilisés.....	21
III.1.1. Polyacide lactique (PLA)	21
III.1.2. Anhydride maléique	22
III.1.3. le principe actif (valsartan)	22
III.1.4. tensioactif (HPMC).....	22
III.1.5. PEG	22
III.1.6. les solvants	23
❖ Le dichlorométhane.....	23
❖ Éthanol.....	23
III.2 .Méthodes	23
III.2.1. Préparation des mélanges par extrusion.....	23
III.2.2. Préparation des microcapsules de PLA contenant.....	24
III.3 Technique de caractérisation	25
III.3.1 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).....	26
III.3.2. Microscopie électronique a balayage	26

III.3.3 Analyse calorimétrique différentiels (DSC)	27
III .3.4 Teste mécanique	28
III.3.5. spectroscopie UV	28

Chapitre IV : RESULTATS ET DISCUSSION

IV .1. résultats et discussion	29
IV.1.1. caractérisations des éprouvettes.....	29
IV.1.1.1 Analyse calorimétrie différentielle à balayage	29
IV .1.1.2 Teste de traction	31
IV.1.2. Caractérisation des microcapsules.....	33
IV.1.2.1. Analyse IR-TF.....	33
IV.1.2.2. Etude des microcapsules.....	39
IV .2. Etude de la cinétique de libération du principe actif.....	41
IV.2.1 Matériels utilisé pour cette étape.....	42
IV.2.2. Préparation des milieux physiologiques.....	42
IV.2.3. Courbes d'étalonnage du valsartan dans les milieux physiologiques.....	43
VI .2. 4 Résultats et discussion	44
VI.3. Taille et morphologie des micro encapsules	48

Conclusion

Référence bibliographiques

Liste des abréviations

- PLA** : Polyacide lactique.
- PEBD** : Polyéthylène basse densité.
- PEBDL** : Polyéthylène basse densité linéaire.
- PGA** : Poly (acide glycolique).
- PLLA** : Poly (L-acide lactique).
- PDLA** : Poly (D-acide lactique).
- PDLLA** : Poly (D,L-acide lactique).
- PE** : Polyéthylène.
- PCL** : Poly (ϵ -caprolactone).
- PHA** : Polyhydroxyalcanoate.
- PHBV** : Poly (hydroxybutyrate-co-hydroxyvalérates).
- PBAT** : polybutylène adipate/téréphtalate.
- Xc** : Taux de cristallinité.
- DRX** : Diffraction des rayons X.
- IRTF** : Infrarouge à transformée de Fourier.
- DSC** : Analyse différentielle calorimétrique.
- CO₂** : Dioxyde de carbone.
- CH₄** : méthane.
- H₂O** : eau.
- PVC** : Poly (chlorure de vinyle).
- Tc** : Température de cristallisation.
- Tf** : Température de fusion.
- LMO** : laboratoire des matériaux organique.
- N₂** : azote gazeux.
- HCL** : acide chlorhydrique.
- KOH** : Hydroxyde de potassium.

HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose
MEB: Microscopie électronique à balayage
PA : Principe actif
PCL : Poly (ϵ -caprolactone)
PEG : Poly (éthylène glycol)
PLA : Poly (acide lactique)

La liste de figures

Figures

FigureI .1 : Classification des polymères biodégradables.....	03
FigureI.2 : Les monomères optiques de l'acide lactique	07
Figure I.3 : Étapes de la biosynthèse du PLA.....	08
FigureI .4: Mécanisme d'hydrolyse de polyacide lactique	11
FigureI.5: le mécanisme de dégradation du PLA	12
FigureI.6 : quelques applications du PLA.....	14
FigureII.1 : Schéma représentant l'insertion du plastifiant	18
FigureII.2: Schématisation du mécanisme de plastification à l'échelle moléculaire.....	18
FigureIII.1 : Structure chimique du poly(acide lactique) (PLA).....	21
FigureIII.2: Structure chimique du valsartan	22
FigureIII.3 : Structure chimique de HPMC	22
Figure III.4 : Structure chimique du PEG	23
FigureIII.5 : Photo de la micro - extrudeuse bi-vis utilisée.....	24
Figure III.6 : Principales étapes de la micro encapsulation par évaporation de solvant.....	25
FigureIII .7 : microscope électronique a balayage.....	26
FigureIII .8 : microscope électronique a balayage.....	27
FigureIV.1 : Un calorimètre différentiel à balayage	29
Figure IV.2 : éprouvette - machine de traction – courbe contrainte déformation.....	30
FigureIV 3 : la contrainte a la rupture en fonction de la déformation.....	31
FigureIV4 : Spectre IR du valsartan pur	32
FigureIV.5: Spectre IR-TF du PIA.....	33
Figure IV.6: Spectres IR-TF du PLA greffé AM et du PEG contenant du valsartan.....	35
Figure IV.7: Liaisons hydrogènes intra et inter-moléculaires.....	37
Figure IV.8 : Effet de la concentration du tensioactif sur le taux d'encapsulation du	

valsartan	39
Figure IV.9 : Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal.....	40
Figure IV.10 : Profils de libération du valsartan	43
Figure IV.11 : Schéma représentant les mécanismes de libération d'un PA	45
Figure IV.12 : Micrographies par MEB des microcapsules de PLA contenant du valsartan de la formulation E1 (à gauche) et E7.....	47
Figure IV.13 : Micrographies par MEB des microcapsules de PLA contenant du valsartan de la formulation E5 (à gauche) et E4 (à droite) (grossissement de 100 a 150).....	45

La liste des tableaux

Tableau I.1 : comparaison des propriétés mécaniques du PLA avec celles des autres polymères synthétiques.....	10
Tableau III.2 : Principales caractéristiques physico-chimiques du PLA utilisé.....	21
Tableau III.3 : Caractérisation de l'anhydride maléique.	21
Tableau IV.1 : tableau représentant les propriétés thermiques des formulations	30
Tableau IV .2 : tableau qui représente le résultat de teste de traction	32
Tableau VI.3 : Bandes caractéristiques du valsartan.....	34
Tableau IV.4 : Principales bandes caractéristiques du PLA	36
Tableau IV.5 : Principales bandes caractéristiques PLA greffé AM et du PEG contenant du valsartan	37
Tableau IV.6 : Modèles mathématiques utilisés pour étudier la cinétique de libération du valsartan à travers les microcapsules de PLA.....	48

Introduction

Face à la pénurie du pétrole et aux inquiétudes environnementales de ces dernières années, une attention croissante est portée sur les polymères synthétiques, biodégradables, en particulier, l'acide poly lactique (PLA), issus des ressources renouvelables, qui se montrent prometteurs et s'imposent comme des matériaux révolutionnaires dans l'industrie et l'utilisation commerciale. Le PLA est un biopolyester synthétique, linéaire et aliphatique de haute masse moléculaire. Son principal avantage est qu'il est obtenu à 100 % à partir des ressources renouvelables riches en amidon tel que le maïs, par ailleurs il est non toxique, biodégradable, composable, recyclable, biocompatible et présente des propriétés mécaniques très intéressantes comparables à celles des polymères classiques. Comme inconvénients, le PLA possède une faible température de déformation à la chaleur, une importante hydrophobicité et une grande fragilité qui ont conduit à des efforts substantiel concertés par des chercheurs pour améliorer les caractéristiques du PLA par mélange avec des polymères non biodégradables et biodégradables. L'amélioration des propriétés souhaitables du PLA par ces voies contribue au développement des techniques tel que la modification chimique afin d'améliorer certaines de ses propriétés. Parmi ces techniques, le greffage radicalaire par un monomère polaire qui améliore l'adhésion et la compatibilité des polymères apolaires, qui peut être réalisé en solution dans un solvant inerte ou en phase solide. Mais d'un point de vue économique et environnemental, la technique la plus viable est le greffage en voie fondu par une extrudeuse. Par conséquent, l'extrusion a été considérée comme l'une des méthodes les plus pratiques et rentables car elle offre un meilleur degré de mélange, et est sans solvant.

Comme le poly(acide lactique) et ses dérivés sont bien tolérés et ne présentent aucune toxicité vis-à-vis de l'organisme, ils sont très utilisés dans le domaine médical, en particulier dans le domaine de la vectorisation de principes actifs. Grâce à ses propriétés de biocompatibilité et de biodégradabilité, le PLA est largement utilisé dans la libération contrôlée des principes actifs encapsulés.

L'hypertension est une maladie qui, avec le vieillissement de la population, touche de plus en plus de gens. L'hypertension artérielle est généralement bien contrôlée par l'administration d'antihypertenseurs, tel que le valsartan. Ce médicament est un antihypertenseur qui appartient à la famille des inhibiteurs de l'angiotensine II, une substance naturellement présente dans l'organisme.

Très peu d'études ont été consacrées à l'encapsulation du valsartan par des polyesters comme le PLA, PCL..., c'est ce qui justifie notre intérêt pour le système PLA-g-AM/PEG/valsartan.

L'objectif de ce travail est la mise au point de microcapsules du polymère biodégradable qui est le poly(acide lactique) greffé par anhydride maléique et le polyéthylène glycole (PEG) contenant du valsartan. La préparation des microcapsules est basée sur la méthode d'émulsion-évaporation qui est la plus largement développée avec de nombreux polymères.

Ce manuscrit s'articule autour de quatre chapitres :

Le premier chapitre présente le principe de la biodégradation.

Le second chapitre est consacré à une mise au point bibliographique sur la plastification

Le troisième chapitre présente le protocole expérimental et donne en détaille la méthode de greffage de l'anhydride maléique et le PEG comme plastifiant ainsi que la méthode d'émulsion évaporation du solvant pour la préparation des microparticules. Les différentes techniques utilisées pour la caractérisation des microparticules (UV-Visible, IR-TF, DSC et MEB) sont incluses dans ce même chapitre. Dans notre étude on a utilisé les plans d'expérience afin d'avoir la formulation optimale, celle qui aura le meilleur taux d'encapsulation.

Le quatrième et dernier chapitre est consacré à l'étude de la cinétique de libération des microcapsules de PLA contenant du valsartan, testés in vitro dans le milieu intestinal (pH=6,8).

Enfin, on terminera par une conclusion générale qui résume les résultats essentiels obtenus lors de la réalisation du travail expérimental.

Chapitre I

Les polymères biodégradables

I .1.définition et catégories des polymères biodégradables:

Les polymères biodégradables sont généralement, issus des ressources renouvelables et sont définies comme étant des matériaux aptes à subir une décomposition par des organismes biologiques (bactéries, champignons), dans un environnement favorables tels que l’humidité, le pH, la température ...etc [1]. La production des biomatériaux ne cesse de croitre et elle augmente d’environ 60 pour cent par an [2].

On utilisera la notion de « **biodégradabilité** » pour définir la capacité intrinsèque d’un matériau à être dégradé par une attaque microbienne, pour simplifier progressivement sa structure et finalement se convertir en CO₂ et/ou CH₄, H₂O, chaleur, résidus minéraux éventuels, et intervenir dans une réorganisation de la biomasse [3,4].

Il existe plusieurs types de polymères biodégradables et dits « biodégradables que l’on peut essayer de classer, en fonction de leurs origines (ressources fossiles ou renouvelables), de leur nature chimique ou encore de leur processus de biodégradation. Le but ici n’est pas de faire un inventaire exhaustif, mais de donner quelques groupes représentatifs de ce que sont ces matériaux aujourd’hui.

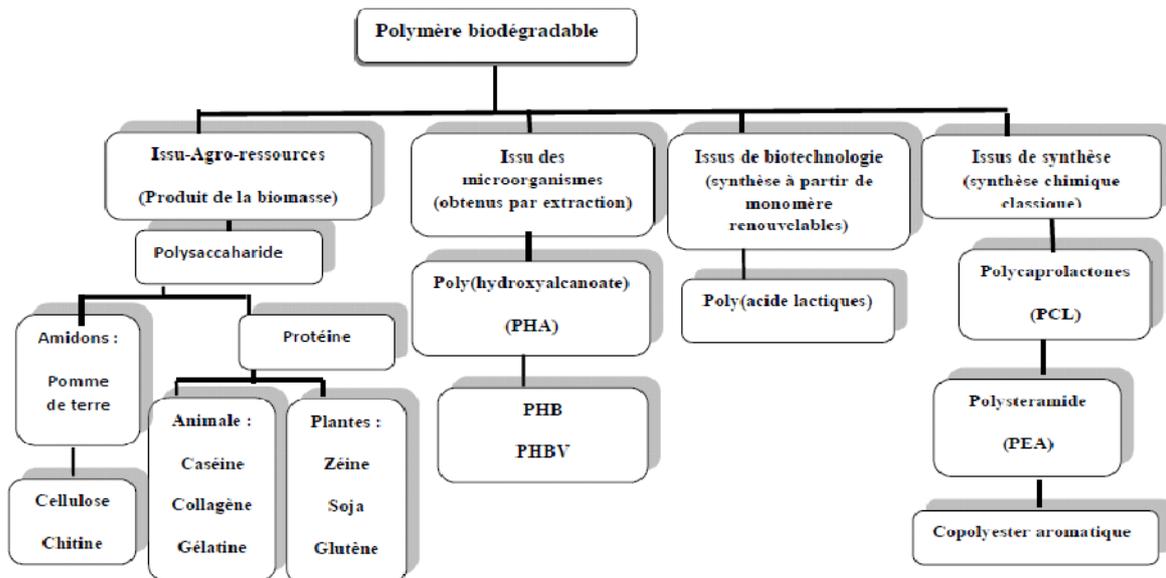


Figure I .1 : classification des polymères biodégradables.[4]

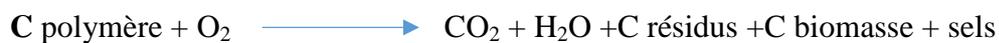
Parmi les polymères biodégradables, la famille des polyesters est devenue majeure et représentative de la révolution écologique qui a eu lieu dans le domaine de la chimie des matériaux [5]. Les polyesters sont fortement développés dans les applications biomédicales notamment comme matériaux biocompatibles mais ils sont aussi utilisés comme thermoplastiques dans de nombreuses applications de commodité [6].

Les polyesters biodégradables qui sont principalement développés dans le commerce sont les polyesters aromatiques tels que le poly(butylène adipate-co-téréphtalate) (PBAT) et aliphatiques tel que le poly(hydroxyalcanoate) (PHA), le poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalérate) (PHBV), le poly(acide lactique) (PLA) et le poly(caprolactone) (PCL) [7-8].

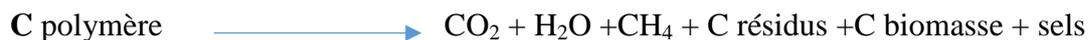
I .2 Biodégradation des polymères :

L'environnement biologique, dans lequel les polymères sont placés en vue de leur élimination est essentiel puisqu'il abrite les agents biologiques capables de procéder à une attaque biologique, les micro-organismes. Ces agents, champignons et bactéries notamment, sont capables de synthétiser des enzymes actives sur le polymère cible, afin d'initier le processus de fragmentation et de minéraliser les monomères et oligomères. Le processus biochimique est résumé par les équations suivantes (C'est le carbone) :

Conditions aérobies :



Conditions anaérobiques :



Aux cours de la dégradation d'un matériau, sa structure se simplifie progressivement. La biodégradation peut donc avoir lieu en présence ou en absence d'oxygène, en milieu solide ou aqueux, il existe trois éléments clés indispensable pour la biodégradation [9-10]:

- **Les microorganismes:** la base de tout processus de biodégradation est l'existence de microorganismes capables de synthétiser les enzymes actives sur le polymère cible, afin d'initier le processus de fragmentation et de minéraliser les monomères et oligomères formés par le processus.
- **L'environnement :** certains facteurs sont indispensables au processus de biodégradation, comme la température, l'humidité, les sels minéraux , l'oxygène. L'élément le plus significatif étant l'humidité.
- **Le substrat :** la structure du polymère influence le processus de biodégradation. Ces facteurs structuraux comprennent les liaisons chimiques, le degré d'hydrophobicité, la stéréo chimie, la distribution des masses moléculaires, la cristallinité et d'autres aspects morphologiques.

Les polymères biodégradables sont généralement dégradés en deux étapes

I.2.1.Première étape ou dégradation primaire :

Cette première étape correspond soit à une détérioration physico-chimique du produit, soit à une bio fragmentation du produit. Dans le cas de la détérioration physico-chimique, elle est généralement provoquée par des agents extérieurs (mécanique, chimique ou thermique). Dans le cas d'une bio fragmentation, elle est provoquée par des êtres vivants (bactéries, champignons, vers de terre, insectes, etc.) [11]. Cette première étape, très utile, a pour résultats le clivage de la chaîne principale formant des fragments de bas poids moléculaire (oligomères) ce qui permet d'augmenter la surface en contact avec les micro-organismes [11,12].

I.2.2.Secnde étape ou biodégradation ultime :

Il s'agit de la digestion du matériau par les microorganismes et les enzymes (Bio assimilation) qui va le transformer en métabolites, assimilés par la suite dans les cellules puis minéralisés. [11]. Dans des conditions aérobies, les fragments de bas poids moléculaire produits peuvent être assimilés par les microorganismes pour produire du dioxyde de carbone, eau et des produits métaboliques de ces microorganismes. Dans des conditions anaérobies, le méthane est principalement produit à la place du dioxyde de carbone et l'eau. Une nouvelle biomasse est produite dans les deux conditions [11,12].

I.3 Application des polymères biodégradables :

Trois grandes applications sont identifiées par rapport aux propriétés des bios polymères : la médecine, l'agriculture, et les emballages.

I.3.1 En médecine et pharmacie: plusieurs types de bio polymères sont actuellement employés dans le domaine médical. Les polyesters de synthèse tels que les polyacides (PLA) et les polyglycolides (PGA) ainsi que leurs copolymères polylactides-co-glycolides (PLGA) sont connus et utilisés pour les fils de suture et les implants médicaux. Ces bio polymères sont bien tolérés comme les polyhydroxyalcanoates (PHA), la cellulose ou les polyacides aminés conviennent également pour les applications médicales [13-15].

I.3.2 En agriculture: La propriété de biodégradabilité des biopolymères est essentielle dans les applications [16]. Dans ce domaine, les films de paillage à base de biopolymères s'imposent progressivement en remplacement aux paillis en polymères conventionnels. Leur fonction principale est de réduire l'évaporation de l'eau et d'accroître la température du sol pour favoriser la croissance des jeunes plantes au printemps.

I.3.3 En emballage: le secteur de l'emballage est un autre créneau important pour le marché des polymères biodégradables. Ces derniers apportent une solution aux problèmes de déchets mais nécessitent toutefois la mise en place d'une filière de gestion de déchets adéquate à ce type de produits, ainsi l'organisation d'une filière de compostage est indispensable pour assurer une valorisation optimale de ces emballages biodégradables [17]. Les biopolymères offrent aux emballages d'autres fonctions grâce à leurs propriétés intrinsèques. On peut citer, par exemple, leur perméabilité à la vapeur d'eau intéressante pour emballer les produits frais comme les fruits et les légumes [18].

I.4 Le poly(acide lactique):

Production :

L'acide polylactique (PLA) est un polyester aliphatique, linéaire et biodégradable, produit à partir d'acide lactique (monomère de base). Ce monomère a deux isomères optiques L et D.

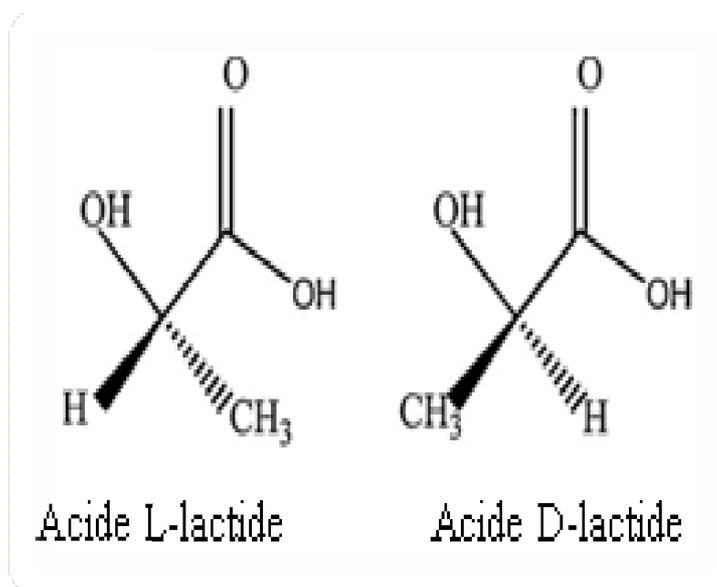


Figure I.2: Les monomères optiques de l'acide lactique.[19]

L'acide lactique peut être dérivé de la fermentation de différents polysaccharides naturels, principalement le glucose extrait de l'amidon de maïs. Il peut aussi être obtenu par voie pétrochimique. Cependant, la fermentation est plus respectueuse de l'environnement, d'où sa large utilisation depuis les années 1990 [19]. L'acide lactique dérivé de la fermentation existe presque exclusivement sous la forme l (99.5% de l'isomère l et 0.5% de l'isomère d) [20].

I.5 Synthèse du polyacide lactique

Il existe deux principales voies pour produire le PLA à partir de l'acide lactique:

- Polymérisation directe par condensation de l'acide lactique :

Elle consiste en l'élimination de l'eau, l'utilisation de solvant sous vide et à température élevée. En plus de cela, elle nécessite des réacteurs relativement grands et conduit à une coloration et une racémisation accrue. Elle ne peut produire que des polymères de bas ou moyen poids moléculaire ($M_w \sim 2-10 \text{ kDa}$) [21].

- Polymérisation par ouverture de cycle en utilisant un intermédiaire lactide:

Un prépolymère de faible poids moléculaire est d'abord produit par élimination de l'eau dans des conditions douces et sans utilisation de solvant. Un dimère cyclique intermédiaire, le lactide, est alors produit par dépolymérisation catalytique de ce prépolymère.

Le monomère lactide est en outre soumis à une polymérisation par ouverture de cycle en absence de solvant pour produire le PLA. En règle générale, le PLA a un faible poids moléculaire et possède des propriétés mécaniques médiocres [22], d'où la polymérisation par ouverture de cycle est la méthode favorisée [23]. Il est à mentionner qu'un processus biologique complet pour la production du PLA et de ses copolymères à partir de ressources renouvelables a été récemment développé par fermentation directe grâce à des bactéries. Jae Park et al. ont examiné les progrès récents dans la production de lactate contenant des homo- et co-polyesters par des bactéries métaboliquement modifiées [24,25]. Ce procédé n'est toutefois pas encore appliqué à l'échelle industrielle.

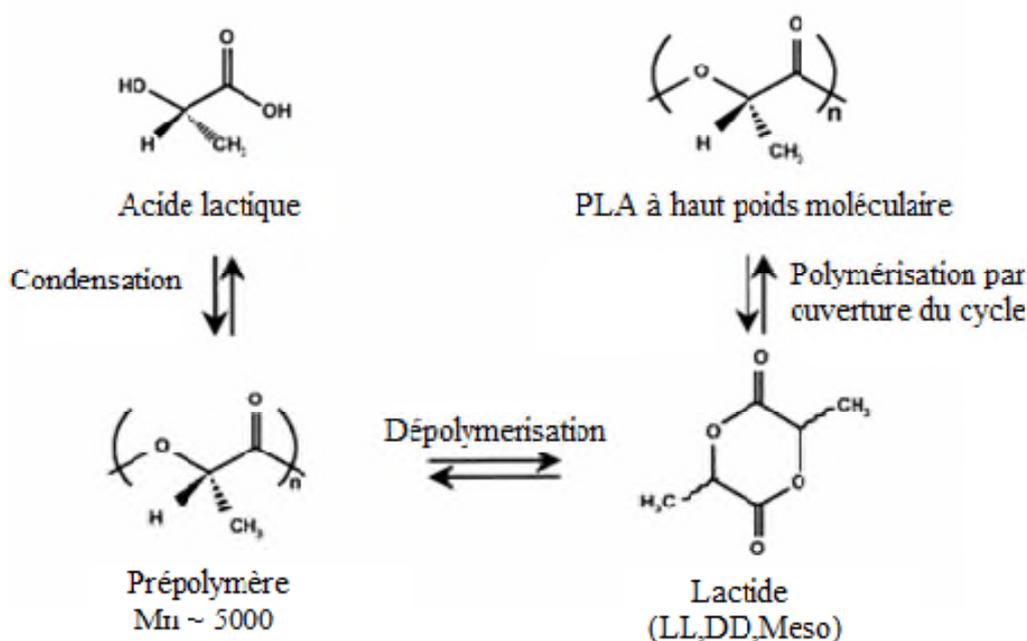


Figure I.3 : Étapes de la biosynthèse du PLA

I.6 Stéréochimie du PLA

L'acide lactide a trois stéréoisomères : L-lactide, D-Lactide et méso lactide. La composition stéréochimique du PLA a un effet significatif sur son point de fusion, la vitesse de cristallisation, l'étendue de sa cristallinité et ses propriétés mécaniques [26]. Le poly (D-lactide) ou poly (L-lactide) purs ont un point de fusion à l'équilibre cristallin à 207°C [27,28]. Or la présence de cristallites imparfaits, d'impuretés et de faible racémisation fait que le point de fusion typiques du PLA varie entre 170 et 180°C [29]. Un mélange en quantités égales de

poly(L-lactide) et poly(D-lactide) purs a une température de fusion plus élevée (230°C) et de meilleures propriétés mécaniques que les deux polymères purs. La résistance à la traction du stéréocomplexe est de 50 MPa tandis que celle du poly(L-lactide) pur est de 31 MPa [30-32]. La composition stéréochimique n'a par contre pas d'effet sur la température de transition vitreuse qui se situe entre 55 et 60°C pour le poly(L-lactide) ayant une Mv de 23-66 kDa et entre 49 et 52 °C pour le poly(D, L-lactide) ayant une Mv de 47.5-114 kDa [33]. Étant donné que la stéréochimie affecte le taux de cristallinité et que ce dernier influence la vitesse de dégradation et les propriétés mécaniques [33,34], la stéréochimie a donc un impact sur ces deux propriétés. Parmi les travaux qui se sont intéressés à relier les propriétés mécaniques à la stéréochimie, on cite ceux de Bigg [35] qui a observé une augmentation notable du pourcentage d'élongation et de la contrainte à la rupture du PLA avec différents ratios du L-lactide et du D, L-lactide selon une orientation biaxiale. Pour un copolymère avec un ratio 80/20 de L,lactide/D, L-lactide, l'élongation à la rupture a augmenté de 5.7 à 18.2 % et la contrainte à la rupture de 51.7 à 84.1 MPa pour une orientation biaxiale à 85 °C.

I-7 Propriétés du polyacide lactique :

Les propriétés thermiques, mécaniques et celles de la biodégradation de PLA dépendent en grand partie du taux et de la distribution des deux stéréo-isomères de l'acide lactique dans la chaîne de polymère, et du mode de synthèse comme par exemple le choix du catalyseur qui conditionne la masse molaire.

a) Propriétés physiques

Les propriétés physiques du PLA, ainsi que d'autres polymères, dépendent de leurs caractéristiques moléculaires telles que la cristallinité, la morphologie et l'orientation des chaînes. Le PLA de haute masse moléculaire, peut être amorphe ou semi cristallin à la température ambiante, en fonction des taux de L, D et le méso lactide dans sa structure , et il peut être produit totalement amorphe ou jusqu'à 40 pourcent de cristallinité. Le PLA contenant plus de 93% d'acide lactique et semi-cristallin, alors que le PLA de 50-93% d'acide L lactique est strictement amorphe [36,37]. La présence de la forme méso et le D lactide dans la chaîne du PLA; provoque des imperfections dans la structure cristalline et par conséquent la réduction du taux de cristallinité. Selon kharas et col [38], le PLA est soluble dans la dioxine, l'acetonitrile, le chloroforme et le chlorure de méthylène.

b) Propriétés thermiques

Les PLA énantiomériquement purs sont semi cristallins avec une température de transition vitreuse T_g d'environ 60 °C, une température de cristallisation (T_C) de 110 °C et température de fusion T_f d'environ 180 °C. Les polymères préparés à partir du méso-lactide sont en général amorphes et transparents. La T_f et le taux de cristallinité dépendent de la masse molaire et de la pureté du polymère. La mobilité des chaînes varie en fonction de la température de transition vitreuse T_g pour la phase amorphe, et de la température de fusion pour la phase cristalline dans le cas du PLA semi-cristallins.

c) Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques du PLA ont été étudiées par divers chercheurs. Le PLA a un module de Young élevé et une haute contrainte à la rupture, mais il manque de ténacité qui peut être améliorée par un mélange avec d'autres polymères, par copolymérisation ou par modification structurale. Le PLA a des propriétés mécaniques semblables à celles du polystyrène [40]. La comparaison des propriétés mécaniques du PLA avec celles des autres polymères synthétiques est présentée dans le tableau ci-dessous:

Propriétés	PLA	PS	PET
Densité	1,25	1,04	1,3
Température de fusion (c°)	170	150- 170	250
Température de transition vitreuse	55-60	100	80
Module de Young (GPA)	2,5-4,5	3-3,4	2,4
Contrainte à la rupture (GPA)	40-60	40-60	59
Déformation (%)	3-6	1-4	13-16
Biodégradation	OUI	NON	NON

Tableau I.1 : comparaison des propriétés mécaniques du PLA avec celles des autres polymères synthétiques. [41]

d) Propriétés rhéologiques

Les propriétés rhéologiques du PLA, ont un profond effet sur la façon dont le polymère s'écoule lors de sa transformation, elle dépend de la température, la masse moléculaire et le taux de cisaillement. Le PLA semi cristallins à une viscosité de cisaillement supérieure à celle du PLA amorphe [42]. La température de travail du PLA dépend de sa viscosité de fusion, qui dépend à son tour de la masse moléculaire moyenne, du rapport L/D, du taux de cisaillement, du type de traitement et de la quantité de plastifiant [43].

I.8 Dégradation du poly(acide lactique)

Un autre point qui mérite une attention particulière est celui de la dégradation du PLA. En effet ce matériau étant biodégradable, il apparait légitime de se poser la question sur sa stabilité dans le temps. Deux processus majeurs ont été rapporté sur la dégradation du PLA. D'une part la dégradation par hydrolyse, processus durant lequel, comme l'illustre la figure 7, les molécules d'eau vont couper les chaines au niveau des liaisons ester et ainsi engendrer une diminution de sa masse molaire. Ce processus peut être accéléré par des acides ou des bases, l'humidité et la température [44].

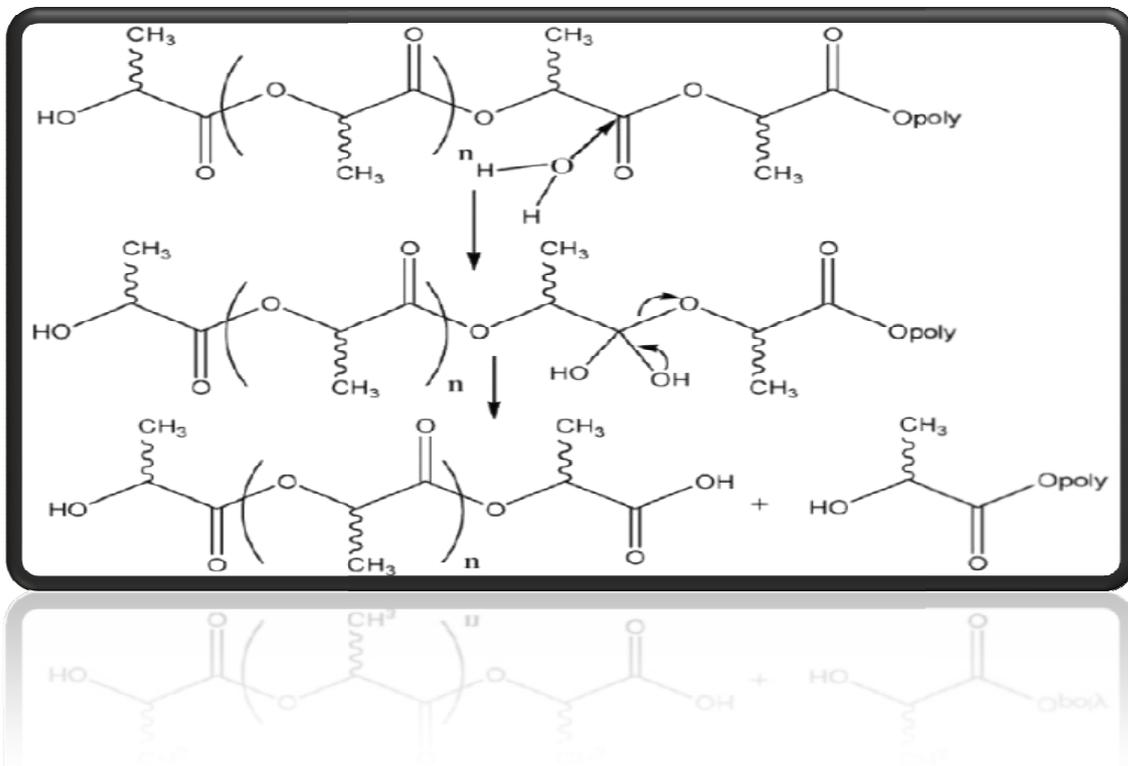


Figure I.4 : Mécanisme d'hydrolyse de polyacide lactique

L'autre processus de dégradation du PLA est la biodégradation. C'est à dire la décomposition enzymatique par les microorganismes. Dans cette phase les microorganismes interviennent pour poursuivre le processus de dégradation par la transformation des oligomères de faible masse moléculaire en dioxyde de carbone et l'eau en présence d'oxygène, ou méthane en absence d'oxygène [45].

Il est évident que ce second type de dégradation se fait en milieu très spécifique. Par conséquent, dans des conditions normales de stockage ou d'utilisation, la stabilité du PLA n'est pas remise en cause et grandit les propriétés d'usage du matériau pour des applications dans le secteur de l'emballage.

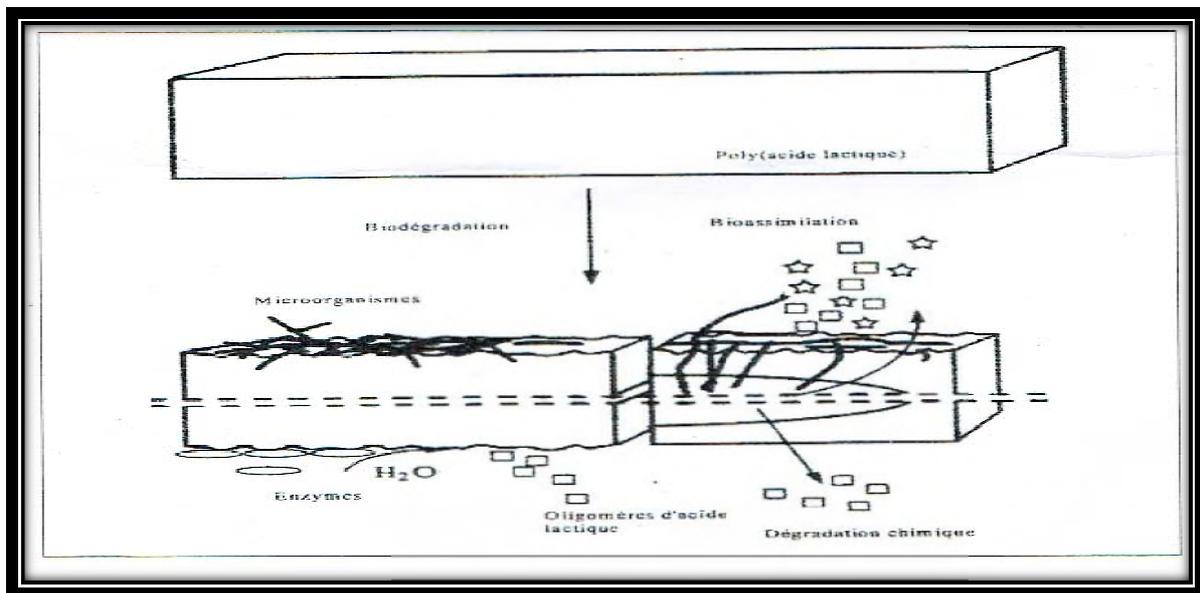


Figure I.5 : le mécanisme de dégradation du PLA [45].

I.9 Facteurs influençant la biodégradation du poly(acide lactique)

Plusieurs facteurs peuvent affecter la biodégradation, à savoir :

- facteurs associés avec la structure du 1^{er} ordre (structure chimique, masse moléculaire et la distribution de la masse moléculaire).
- facteurs associés avec la structure d'ordre supérieure (température de transition vitreuse (T_g), température de fusion (T_f), la cristallinité, et le module d'élasticité).
- facteurs liées aux conditions superficielles (propriété hydrophobe et hydrophile)

En effet plusieurs études ont montré que la partie cristalline du PLA est beaucoup plus résistante à la biodégradation que la partie amorphe. Les polymères de masse moléculaire

élevé ce dégradent lentement comparés à ceux de faible masse moléculaire, la température de fusion des polyesters affecte considérablement leur dégradation enzymatique. La biodégradation est inversement proportionnelle à l'augmentation de la température de fusion de plus les impuretés métalliques, ont une incidence sur le polymère et le taux de dégradation [46].

Le PLA a été surtout destiné à des applications à haute valeur ajoutée à cause du prix élevé de la matière première. De nos jours, on continue avec ce type d'applications mais à cause de la diminution remarquable du prix, le PLA est envisagé pour la fabrication d'autres produits d'une valeur ajoutée plus basse.

I.10 Applications du PLA

a) Applications médicales et pharmaceutiques :

Les PLA sont bien adaptés à une utilisation comme matériaux orthopédiques à cause de leur biodégradabilité, biocompatibilité et thermo élasticité. Ils peuvent être utilisés pour fabriquer des prothèses pour le remplacement des os, des pièces plates d'acier, des broches, ou d'autres objets. Une des performances les plus intéressantes est la possibilité de contrôler la vitesse de dégradation de façon à ajuster la diminution de résistance du matériel polymère de support en même temps que se produit la réparation de l'os fracturé. On peut de cette façon éviter la nécessité de retirer la pièce après réparation par rapport à l'utilisation d'une pièce de métal [47].

b) Applications comme films/emballages :

Actuellement, le PLA est utilisé dans de nombreux procédés : extrusion, thermoformage, injection : soufflage, filage et étirage [48]. Il peut être imprimé et scellé à chaud. Il est nécessaire d'ajouter des stabilisants, des inhibiteurs-UV, des plastifiants, des agents de renforcements ou d'autres additifs pour obtenir un matériau plastique répondant à un cahier des charges donné. Des applications ont été développées dans la production de nappes pour la fabrication de films de paillage agricole ou pour la conversion en produits d'hygiène comme les couches, les robes ou blouses pour les hôpitaux ou applications similaires.



Pailles en PLA



Emballage en coussin d'air fait en PLA



Confection des emballages en PLA



emballages des produits cosmétique

Figure I.6 : quelques applications du PLA [49].

I.11 Le recyclage du PLA

Peu d'études sur le recyclage PLA ont été effectuées. Le PLA et le PLA orienté peuvent être hydrolysés par l'eau bouillante ou par la vapeur d'eau pour donner l'acide lactique, qui peut être recyclé. Cette technique pourrait conduire à du recyclage moléculaire et permettrait le recyclage des matériaux à la fois dans l'usine de fabrication de post-consommation emballage. Tubi et col ont montré que le PLLA pourrait être hydrolysé à 180 à 350 degrés Celsius pendant 30 min, et l'obtention de l'acide L-lactique comme produit final.

I.12 Marché du PLA

Globalement, les bioplastiques représentent près de 300.000 tonnes de plastiques du marché. Même si elle ressemble beaucoup, mais ne représente que moins de 1 pourcent des 181 millions de tonnes de matières plastiques synthétiques que le monde produit chaque année.[50]

Néanmoins, le marché des bioplastiques augmente de 20 à 30 % chaque année, mais cette augmentation n'est pas suffisante pour répondre à tous les besoins.

En 1954, DuPont a breveté un PLA de haut poids moléculaires, actuellement NatureWorks LLC est le leader en technologie des polymères lactiques aux cours des dernières 10 ans .

NatureWorks LLC a construit une usine d'acide lactique dans la ville Blair au Nebraska (Etats Unis), [51].

Chapitre II

Les plastifiants

II-1. Généralités sur les plastifiants

Un plastifiant est une molécule ou un oligomère, à l'état solide ou à l'état liquide plus ou moins visqueux, ajouté aux formulations de différents types de matériaux pour les rendre plus flexibles, plus résistants, plus résilients et/ou plus faciles à manipuler [52]. un plastifiant rend le plastique souple et flexible. Il abaisse la température de transition vitreuse du matériau final en s'insérant entre les chaînes macromoléculaires et en remplaçant une partie des interactions polymère-polymère par des interactions polymère-plastifiant. Par exemple, le polychlorure de vinyle est rigide ; par ajout de plastifiants tels les phthalates d'alkyle ou les phosphates, il devient souple. La proportion en masse peut atteindre 50 parties de plastifiant pour 100 parties de polymère. On obtient des matériaux totalement différents (obtention par exemple d'un plastisol). Un plastifiant idéal est :

- compatible avec la matrice polymère, pour éviter le phénomène de migration.
- peu volatil (il présente une faible tension de vapeur pour être peu sensible à l'évaporation) pour être permanent.
- difficilement extractible par les liquides (eau, solvants...) qui seront en contact avec le matériau plastifié.
- performant vis-à-vis de certaines propriétés [souplesse (au détriment de la rigidité), tenue chimique (éviter l'oxydation), aux chocs à froid, à la chaleur, résistivité électrique, etc.].
- non toxique, alimentaire, inodore, incolore, peu coûteux, etc. [53].

Les plastifiants sont des additifs utilisés pour améliorer la flexibilité ou la plasticité des polymères et occasionnellement ils sont utilisés pour faciliter le processus de la mise en forme d'un polymère [54].

La quantité de plastifiant ajoutée à un polymère varie selon l'effet désiré. Une petite addition de plastifiant peut être faite pour améliorer la transformabilité du polymère à l'état fondu. Ceci diffère des grandes additions faites avec l'intention spécifique de transformer complètement les propriétés du produit [55].

II-2. Principe d'action

Les plastifiants habituellement à faible poids moléculaire forment les liaisons secondaires entre les chaînes de polymère et augmentent ainsi la distance intermoléculaire des chaînes de polymère. En d'autres termes, ils écartent les chaînes de polymère à part. Pour cette raison, les plastifiants réduisent les forces latérales de liaison covalente des chaînes et établissent plus de mobilité pour les macromolécules. En conséquence, un matériel plus mou et plus facilement

déformable est obtenu. Pour les polymères cristallins, la région cristalline reste inchangée, parce que les plastifiants occupent seulement les régions amorphes des polymères. Les plastifiants réduisent le module, la résistance à la traction, la dureté, la densité, la température de transition vitreuse, la charge électrostatique et la résistivité volumique d'un polymère. En revanche, ils augmentent la flexibilité, l'élongation à la rupture, la dureté, la constante diélectrique et le facteur de puissance. Afin d'éviter la séparation de phase, les plastifiants devraient être fortement compatibles avec le polymère de base [56].

II-3. Principe de sélection

Les plastifiants sont généralement choisis sur la base des critères suivants :

- Compatibilité du plastifiant avec le polymère concerné.
- Caractéristiques de transformations.
- Les propriétés thermiques, électriques et mécaniques désirées du produit fini.
- Résistance à l'eau, produits chimiques, rayonnement solaire, intempéries, saleté, micro-organismes.
- Effets du plastifiant sur les propriétés rhéologiques du polymère.
- Toxicités, et coûts .

II-4. La plastification

La plastification peut être réalisée soit par addition d'un composant (plastifiant), qui agit physiquement selon un processus de plastification externe, soit par greffage chimique de segments moléculaires. S'il s'agit d'une plastification interne, un plastifiant a pour rôle principal d'augmenter la flexibilité des macromolécules, d'abaisser la zone de ramollissement du matériau et de faciliter sa mise en forme [57].

II-5. Théories de la plastification

La compréhension du mécanisme de plastification s'est affinée au cours du temps, mais nombreux phénomènes ne sont encore que partiellement quantifiés. Cela tient à ce que les polymères qui fixent les molécules relativement simples des plastifiants sont des ensembles complexes comportant, dans le cas des polymères semi-cristallins, des domaines cristallins et des domaines amorphes qui réagissent différemment vis-à-vis des plastifiants [58]. Certaines théories ont été proposées pour expliquer les mécanismes de l'action des plastifiants [59]:

II-5-1. La théorie de la lubrification

La théorie de la lubrification postule que le plastifiant, par insertion entre deux chaînes de polymère, réduit les forces de liaisons inter-chaînes. Cette théorie reflète ce qui se passe à des températures légèrement inférieures à la température de fusion, pour lesquelles l'effet plastifiant est très dépendant du coefficient de friction des chaînes de polymère mais, à plus basse température, cette théorie conduit à représenter les portions de chaînes de polymère non liées à d'autres chaînes [59,61] (Figure II-1).

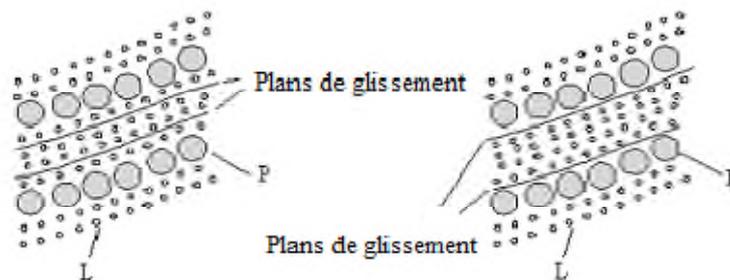


Figure II-1. Schéma représentant l'insertion du plastifiant (L) entre les chaînes du Polymère. [61]

II-5-2. La théorie de gels

La théorie de gels postule que la rigidité d'un polymère provient d'une structure tridimensionnelle [62]. Le plastifiant brise un certain nombre d'interactions intermoléculaires en masquant les centres de forces attractives et en solvatant les chaînes de polymères en ces points (Figure II-2).

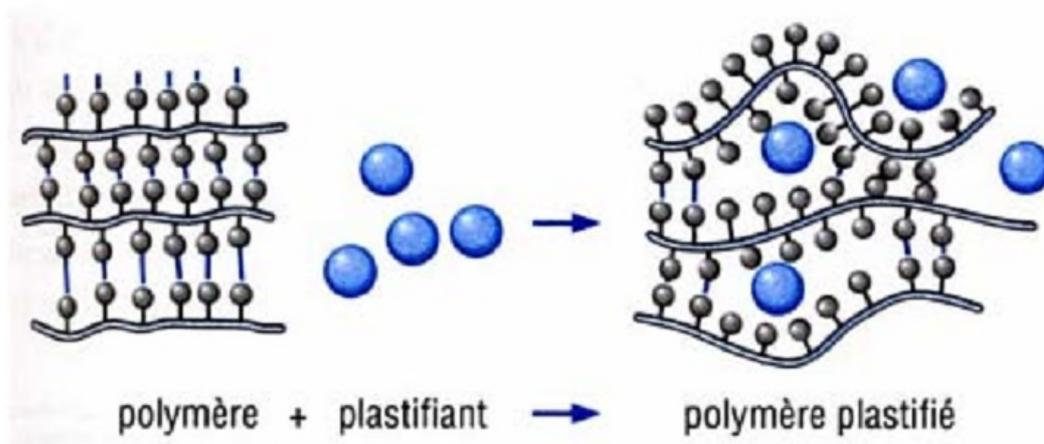


Figure II-2. Schématisation du mécanisme de plastification à l'échelle moléculaire.[62]

II-6. Types des plastifiants:

II-6-1. Les Phthalates

Les phthalates d'alcools en C6 à C12 (nombre de carbones des radicaux R et R' ; peuvent être considérés comme les plus courants des plastifiants du PVC car ils présentent le plus souvent un ensemble des propriétés requises acceptables. Les phthalates d'alcools linéaires ou semi-linéaires de même masse moléculaire sont à recommander pour leurs performances aux basses températures, mais sont plus onéreux.

II-6-2. Les Epoxydes

Ce sont, le plus souvent, les dérivés époxydés d'acides gras dont les plus connus sont l'huile de soja époxydée, les époxy-stéarates et époxy-tallates d'octyle. Tallate: sel ou ester des acides gras ou huile de tall, résine liquide obtenue comme sous-produit de la pâte à papier. Ces produits sont principalement utilisés comme coadjuvants dans les systèmes de stabilisation thermique des mélanges de PVC plastifiés. Comme les quantités à mettre en œuvre sont relativement importantes (de 3 à 7 pcr), leur action plastifiante ne peut être négligée. Ils sont en effet d'excellents plastifiants par eux-mêmes, mais leur prix très élevé limite, en général, leur utilisation comme plastifiants à des cas exceptionnels. Il faut signaler les bonnes performances à froid de l'époxy-stéarate d'octyle.

II-6-3. Autres plastifiants primaires

Comme il a été dit, de nombreuses substances sont utilisables en tant que plastifiants, ou l'ont été quand leur prix les rendait attrayants pour les formulateurs. Elles sont, le plus souvent, du type diester obtenu par réaction soit d'un mono alcool sur un diacide, soit d'un dialcool sur un monoacide, par exemple le benzoate de glycol ou l'iso-butyrate du triméthyl-2,2,4 pentane diol_{1,3}.

On trouve aussi d'autres esters :

- des mono esters (oléates, palmitates, pélargonates) ;
- des tris ou polyesters (trimellitates et pyromellitates pour les hautes températures, citrates, pentaérythrates...).

II-6-4. Plastifiants secondaires (ou extendeurs)

Ce sont des produits qui, employés seuls, conduisent à des polymères plastifiés ayant des performances médiocres. Leur principal inconvénient est une compatibilité très limitée qui se

traduit par de l'exsudation. Cela peut être, en partie, pallié par l'addition d'un plastifiant primaire qui augmente la compatibilité du plastifiant secondaire.

Chapitre III

Partie expérimentale et techniques de
caractérisations

Chapitre III : Partie expérimentale

Dans ce chapitre, nous présenterons une description sommaire des matériaux utilisés dans les différentes formulations, le mode de préparation des mélanges PLA-g-MA, ainsi que les diverses techniques de caractérisation utilisées.

III.1. Matériaux utilisés

III.1.1. Poly(acide lactique) (PLA)

Le PLA utilisé dans notre travail est commercialisé par la société Cargill-Dow sous le nom commerciale « NatureWorks 3001D ».

❖ formule brute : $(C_3H_4O_2)_n$

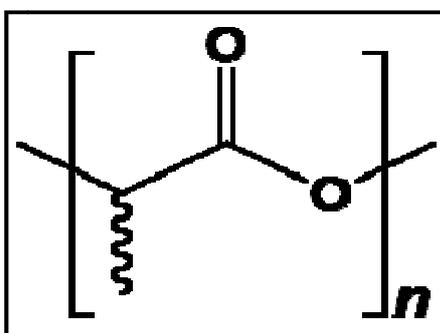


Figure III .1 : Structure chimique du poly(acide lactique) (PLA).

Tableau III.2: Principales caractéristiques physico-chimiques du PLA utilisé.

Propriétés	Valeur
Densité (g/cm ³)	1,26
Température de fusion (°C)	170-180
Masse moléculaire en poids (g/mole)	150 000
Indice de fluidité à chaud (g/10min)	5-9

III.1.2. Anhydride maléique

Tableau III.3 : Caractérisation de l'anhydride maléique.

Formule chimique	Masse moléculaire	Point de fusion	Pureté
C ₄ H ₂ O ₃	98.06 g/mole	52-54°C	99.5%

III.1.3. Principe actif : Le valsartan :

Le valsartan utilisé a été gracieusement fourni par l'unité pharmaceutique SAIDAL (Alger). Sa formule brute est $C_{24}H_{29}N_5O_3$, et sa masse molaire est de 435,19 g/mol. Il présente une faible biodisponibilité (25 %) due à sa faible solubilité dans l'eau (3.08 $\mu\text{g/ml}$); il est soluble dans le méthanol et l'éthanol.

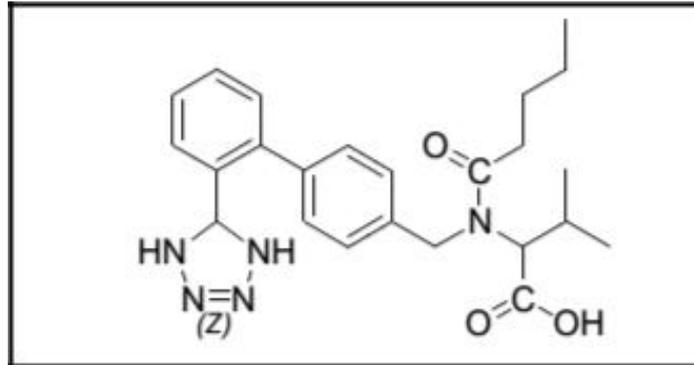


Figure III.2 : Structure chimique du valsartan.

III.1.4. Le tensioactif : L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)

L'HPMC a été utilisé comme tensioactif dans notre étude en raison de son caractère non toxique. Il est constitué de 29 % de groupements méthyles, et de 10 % de groupements hydroxypropyles. Ce produit a été gracieusement fourni par l'unité pharmaceutique SAIDAL (Alger).

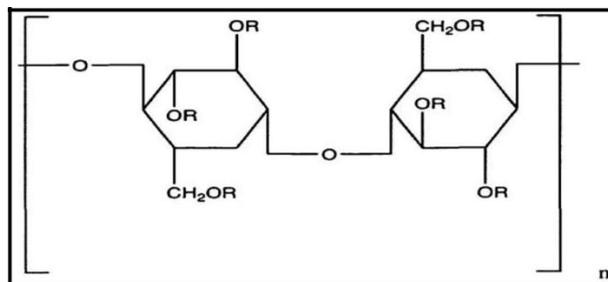


Figure III.3 : Structure chimique de HPMC.

III.1.5. (PEG 2000)

Le PEG 2000 ($\bar{M}_w = 2000$ g/mol), qui est utilisé comme tensioactif non ionique, a été fourni par Biochem Chemopharma (Montréal, Québec).

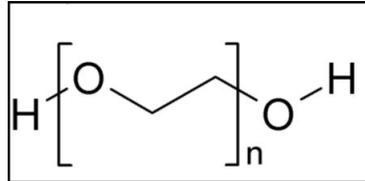


Figure III.4 : Structure chimique du PEG.

III.1.6. Les solvants

❖ Le dichlorométhane

Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) est le solvant organique utilisé pour la préparation des microcapsules, car il présente une faible température d'ébullition ($T_{\text{eb}} = 39,6$ °C). Il a été obtenu auprès de la société Sigma-Aldrich (Allemagne).

❖ L'éthanol

L'éthanol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$), pur à 96% en volume, a été fourni par Biochem Chemopharma (France).

III.2.METHODES

III.2.1. Préparation des mélanges par extrusion

L'extrusion est un procédé continu permettant de faire réagir des polymères à l'état fluide dans un système vis - fourreau. L'extrudeuse bi-vis est composée de deux vis parallèles dans un fourreau chauffé. Le produit à traiter est introduit par un système d'alimentation à une extrémité. Les deux vis tournent, avalent la matière et la font progresser. Celle - ci est donc convoyée, fondue (ou plastifiée), malaxée puis mise en pression pour passer à l'extérieure . Les mélanges (PLA – peroxyde – anhydride maléique) sont mélangés à sec, puis introduits dans une mini-extrudeuse à double vis de type « 5 & 15 Micro Compounder DSM Xplore », au niveau du laboratoire des matériaux organiques (LMO) à l'université de Bejaïa. La longueur de la vis est de 135 mm. Cet appareil se compose d'une trémie d'alimentation en granulés et de deux vis Co-rotative qui entraîne la matière (voir la figure III.5).

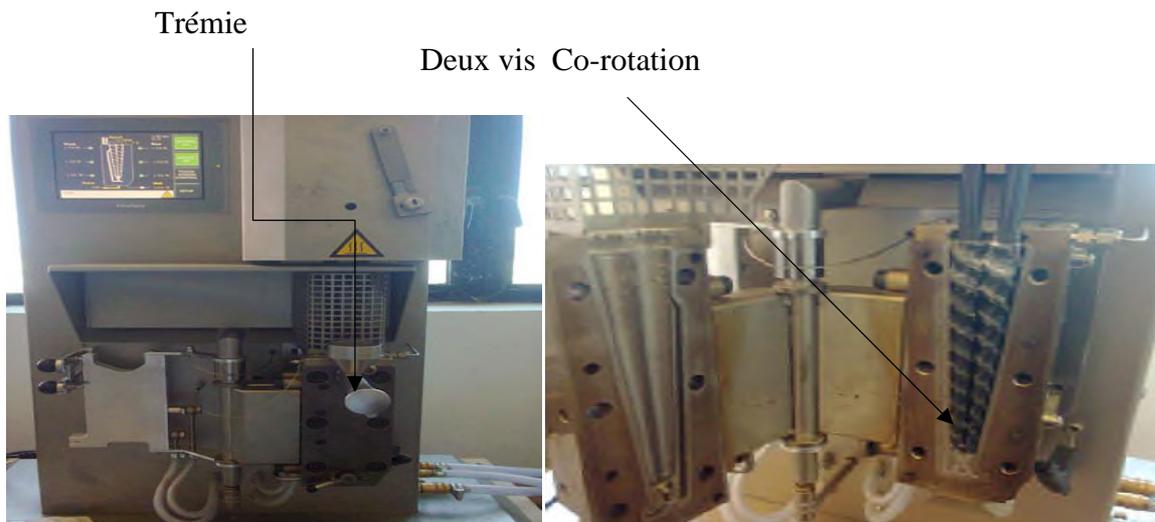


Figure III.5 : Photo de la micro - extrudeuse bi-vis utilisée.

Afin d'étudier l'influence des paramètres d'extrusion sur le greffage du PLA, on a varié le profil de la température dans les trois zones de l'extrudeuse (1,2 et 3) (170°C, 190°C et 170 °C) respectivement afin de permettre à la matrice de fondre. Quatre paramètres influençant la réaction de greffage ont été choisis avec deux niveaux, bas et haut :

- La vitesse de rotation des vis variant de 10 à 30 tours/min,
- Le temps de séjour variant de 5 à 30 min pour créer suffisamment de cisaillement et permettre à l'anhydride maléique de se disperser dans la matrice.
- Le pourcentage d'anhydride maléique allant de 2 et 10 % respectivement par rapport à la quantité de PLA
- Le pourcentage de peroxyde de benzoyle .

La réaction de greffage en extrusion est effectuée sous atmosphère inerte avec un balayage au gaz d'azote pour éliminer l'oxygène à l'intérieur du fourreau.

- Le pourcentage du PEG a été varié entre 10 et 20 %

III.2.2. Préparation des microcapsules de PLA contenant du valsartan

La méthode d'émulsion-évaporation du solvant est la plus utilisée pour la préparation des microcapsules de polymères contenant des principes actifs hydrophobes. Le mode opératoire utilisé est tiré de la littérature, avec quelques modifications (figure III.6).

- ❖ Préparation de la phase organique
100 mg du polymère (PLA), et 40 mg du valsartan ont été dissous dans 10 ml de dichlorométhane

❖ Préparation de l'émulsion



La phase organique est dispersée dans 40 ml d'une solution aqueuse contenant une quantité (2% en masse) d'un tensioactif sous une agitation magnétique, pendant 5min, formant une émulsion huile/eau

❖ Evaporation du solvant

L'agitation magnétique est maintenue pendant 10 à 15 heures, à température ambiante, afin d'éliminer la totalité du dichlorométhane et permettre la formation de microparticules .

❖ Centrifugation et séchage des microcapsules

Après évaporation du solvant, la solution est centrifugée à 6000 tr/min pendant 40 min. Les microcapsules obtenues sont ensuite lavées à l'eau distillée puis centrifugées une seconde fois, et séchées dans un dessiccateur sous vide.

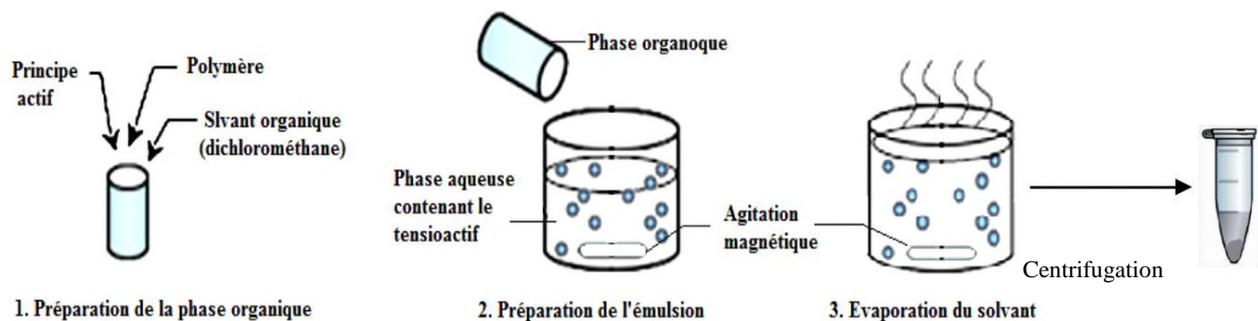


Figure III.6 : Principales étapes de la micro encapsulation par évaporation de solvant.

III. 3. Technique de caractérisation

Afin de confirmer le greffage de l'anhydride maléique et le PEG sur le PLA et mettre en évidence les performances des matériaux composites élaborés, nous avons effectué les tests suivants :

- La spectroscopie (IRTF).
- Morphologie et taille des microcapsules (MEB)
- Test thermique (DSC).
- Teste mécanique
- Spectroscopie UV visible

III.3.1. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF)

La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau à analyser. Elle permet, via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau .

Les spectres IRTF ont été enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier, Modèle « SHIMADZU FTIR-8400S », piloté par ordinateur muni d'un logiciel de traitement des données, dans un domaine de nombre d'ondes balayé de 4000 à 400 cm^{-1} . Le temps de scan est de 40 et la résolution de 4. L'analyse est faite sur des échantillons sous forme de films.

III.3.2. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La taille et la forme des microcapsules ont été étudiées à l'aide d'un microscope électronique à balayage. Son principe ressemble à celui de la microscopie optique à la lumière directe. Lorsque le faisceau d'électrons est focalisé sur l'échantillon, une partie des électrons le traverse et le reste est réémis. Le résultat est une représentation en pseudo tridimensionnel de la surface de l'objet étudié.



Figure III .7 : microscope électronique a balayage

III.3.3 La calorimétrie à balayage différentiel

La calorimétrie à balayage différentiel est une technique utilisée pour étudier ce qui arrive aux polymères lorsqu'ils sont chauffés. Cette technique sert à étudier les transitions thermiques d'un polymère. Les transitions thermiques sont les changements qui interviennent dans un polymère lorsqu'il est chauffé. La fonte d'un polymère cristallin ou la transition vitreuse en sont des exemples. Ainsi comment peut on étudier ce qui arrive à un polymère lorsqu'on le chauffe? La première étape consiste à le chauffer, évidemment. C'est ce que l'on fait dans la Calorimétrie à Balayage Différentiel (DSC). Le polymère est chauffé dans un dispositif qui ressemble à cela:

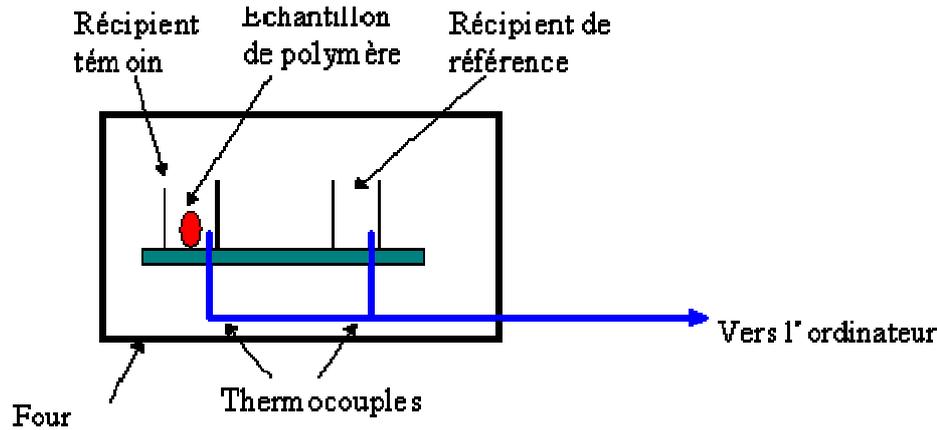


Figure III .8 : microscope électronique a balayage

Il y a deux récipients. Dans l'un des deux, le récipient témoin, on met l'échantillon de polymère. L'autre, laissé vide, constitue le récipient de référence. Les deux récipients se trouvent dans un four qui chauffe habituellement à quelque chose comme $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{minute}$. Chaque récipient contient un thermocouple relié à un ordinateur. L'ordinateur fait la différence entre la température de l'échantillon et celle de référence, et les convertit en flux de chaleur.

Pourquoi les deux récipients n'auraient-ils pas la même température? C'est simple : ils sont différents! L'un contient le polymère et l'autre pas...

L'échantillon de polymère représente de la matière supplémentaire dans le récipient témoin par rapport au récipient de référence. La présence de cette matière supplémentaire et son "inertie thermique" (plus y'a de matière, plus il faut de temps pour que tout soit chaud!) font que le récipient témoin ne sera pas à la même température que le récipient de référence.

Mesurer la quantité de chaleur supplémentaire à fournir au récipient témoin est ce que nous mesurons lors d'une manipulation DSC.

Dans les grandes lignes, voici ce que nous faisons lors d'une manipulation DSC : Sur l'axe des abscisses nous traçons la température (du four). Sur l'axe des ordonnées nous traçons la différence de chaleur entre les deux récipients, témoin et référence.

III.3.4 Tests mécaniques:

Les propriétés mécaniques des matériaux sont d'un grand intérêt puisqu'elles conditionnent non seulement les problèmes de mise en forme des matériaux mais également leur comportement en service dans des applications industrielles extrêmement diversifiées. Le choix du matériau d'une pièce industrielle dépendra des propriétés mécaniques, résistance, dureté, ductilité ... Il est donc nécessaire de mesurer ces grandeurs physiques par des essais mécaniques. L'essai de traction est le procédé expérimental le plus largement utilisé dans l'étude du comportement mécanique, il permet l'étude des propriétés mécaniques de base.

III.3.5. Spectrophotométrie UV-visible

a) Courbe d'étalonnage :

Une courbe d'étalonnage du valsartan est réalisée afin de déterminer le taux d'encapsulation du principe actif. Le spectrophotomètre utilisé est de marque EVOLUTION600.

Pour déterminer la bande caractéristique du valsartan (λ_{\max}), un balayage de longueurs d'onde est effectué sur une solution d'éthanol contenant le valsartan entre 200 nm et 400 nm.

Chapitre IV

Résultats et discussion

IV .1. résultats et discussion

IV.1.1. caractérisations des éprouvettes

IV.1.1.1 Analyse calorimétrie différentielle à balayage

La **calorimétrie différentielle à balayage** (en anglais, *Differential Scanning Calorimetry* ou DSC) est une technique d'analyse thermique. Elle mesure les différences des échanges de chaleur entre un échantillon à analyser et une référence (par exemple alumine, mais peut aussi être de l'air).

Elle permet de déterminer les transitions de phase :

- la température de transition vitreuse (T_g) des polymères, des verres métalliques et des liquides ioniques ;
- les températures de fusion et de cristallisation ;
- les enthalpies de réaction, pour connaître les taux de réticulation de certains polymères.

Les analyses sont réalisées sous balayage d'un gaz inerte (par exemple, l'azote ou l'argon) pour éviter toute réaction du matériau à étudier avec l'atmosphère du four.

L'appareil subit des changements de température importants. Par conséquent, la position de certains éléments de la DSC va varier. L'ensemble des calculs réalisés par l'interface informatique se fait par rapport au thermocouple positionné entre l'échantillon et la référence. En bougeant, les résultats vont être faussés. Il est donc nécessaire de calibrer régulièrement en vérifiant par exemple les températures de fusion à l'aide de l'indium, du zinc ou du plomb (généralement, on utilise l'indium - $T_f = 156,6 \text{ °C}$; $\Delta H = 28,45 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$).



Figure IV.1 : Un calorimètre différentiel à balayage

Tableau IV.1 : tableau représentant les propriétés thermiques des formulations

Echantillons	Tf (degré Celsius)	Enthalpie de fusion J/g	Tg (degré Celsius)	Taux de cristallinité
E1	175,4	-122,87	117,4	23,01
E2	167,9	-29,46	116,8	35,31
E3	177	-24,20	114,17	26,10
E4	172,24	-32,64	12	44,01
E5	174,6	-54,4	116,6	65,20
E6	171,4	-18,21	116	24,55

On remarque une augmentation du taux de cristallinité jusqu'à 65,20 pour cent cas de la formulation E4 (PLA- G- AM avec 10 pour cent du PEG comme plastifiant) avec une vitesse de 20 tours par minute on remarque aussi que le taux de cristallinité a diminué dans la formulation E6 (PLA- G- AM avec 20 pour cent du PEG comme plastifiant) avec une vitesse de 80 tours par minute on conclure que le taux de cristallinité a diminué avec l'augmentation de la vitesse de rotation durant ce processus

IV .1.1.2 Teste de traction

❖ L'essai de traction

L'essai le plus fréquemment utilisé afin de déterminer le comportement mécanique d'un matériau est l'**essai de traction**. Cet essai est caractérisé par sa facilité de mise en œuvre et par la richesse des informations fournies.

On exerce une force de traction sur un barreau de dimension standardisée, jusqu'à sa rupture, en suivant un processus de mise en charge à une vitesse de déformation constante.

L'éprouvette d'essai est prélevée dans le matériau à caractériser et usinée à des dimensions normalisées, afin d'assurer une meilleure comparaison des essais effectués dans différents laboratoires. Pour chaque type de matériau, il existe un type d'éprouvette.

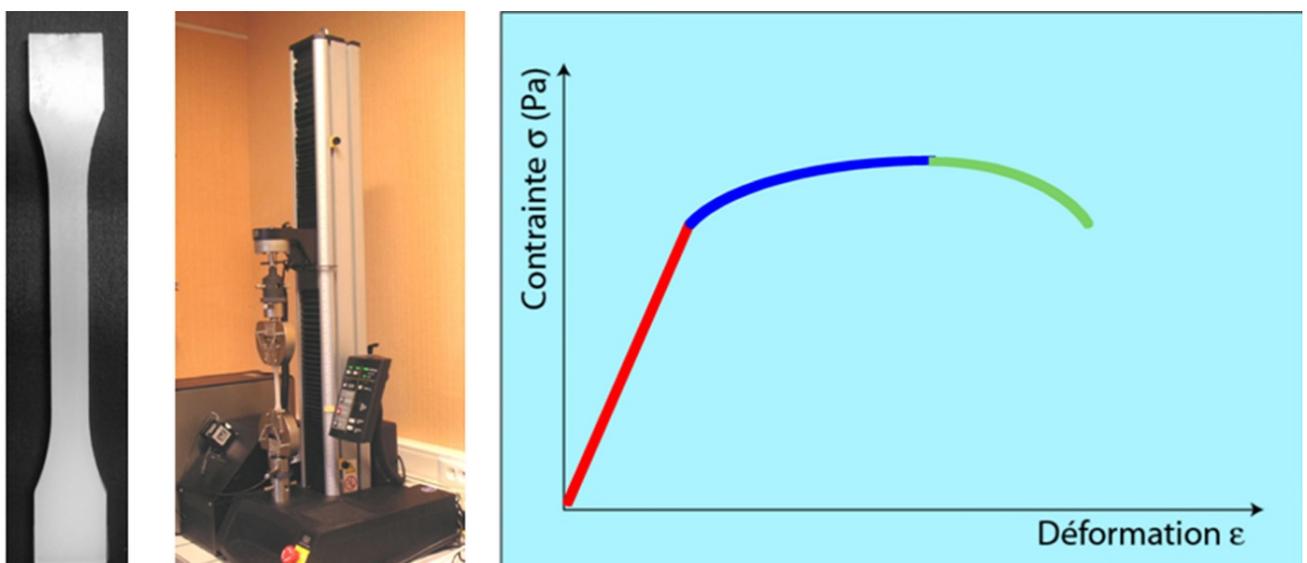


Figure IV.2 : éprouvette - machine de traction – courbe contrainte déformation

Tableau IV .2 : tableau qui représente le résultat de teste de traction

Echantillons	Température d'essaie (Degré Celsius)	Contrainte a la rupture (MPA)	La déformation	Module de young (MPA)
E1	28	55,2	16,8	3267
E2	28	55,8	17,1	3248
E3	28	56,1	17,6	3184
E4	28	22	8	2745
E5	28	21,3	8,6	2455
E6	28	58,8	18,1	3248
E7	28	43,4	13,0	3337

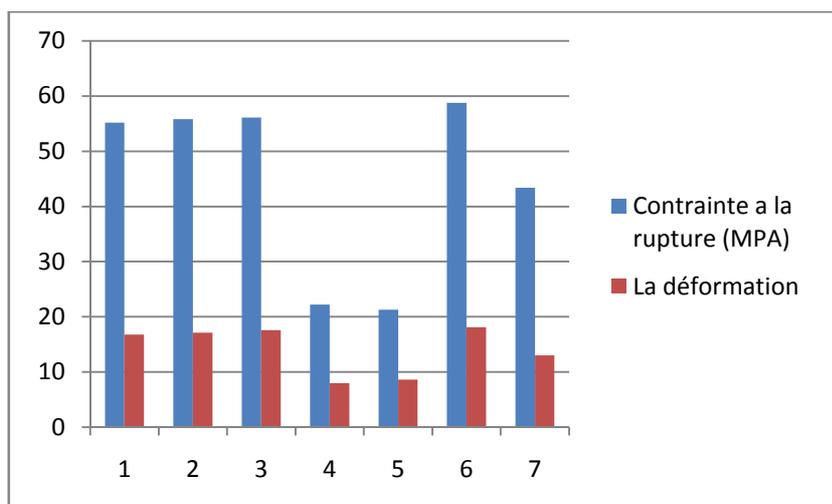


Figure IV 3 : graphe représentant la contrainte a la rupture en fonction de la déformation

On comparant les résultats obtenus avec la formulations E3 (PLA vierge) , on remarque dans le formulation E6 (PLA-G- 10 AM et 10 PEG) une augmentation de la contrainte a la rupture et la déformation par rapport a la formulation E3 (PLA vierge) Et une diminution pour la formule E7 (PLA-G-AM et 20 PEG) par rapport a E6 et E3 on remarque aussi quand on a augmenté le pourcentage du PEG utilisé la contrainte de déformation a diminué cela veut dire aussi que le PEG est un très bon plastifiant pour le PLA .

IV.1.2. Caractérisation des microcapsules

IV.1.2.1. Analyse IR-TF

Pour confirmer la présence du PA dans les microcapsules de PLA et étudier les interactions susceptibles d’être établies entre le PA et le polymère, les spectres IR-TF du valsartan, du PLA greffé AM avec différents pourcentages de PEG (10/20) pour cent , et des microcapsules du PLA-g-AM-PEG contenant du valsartan ont été enregistrés entre 400 et 4000 cm^{-1} .



Specte IR du valsartan

Le spectre IR du valsartan est représenté sur la figure VI.4.

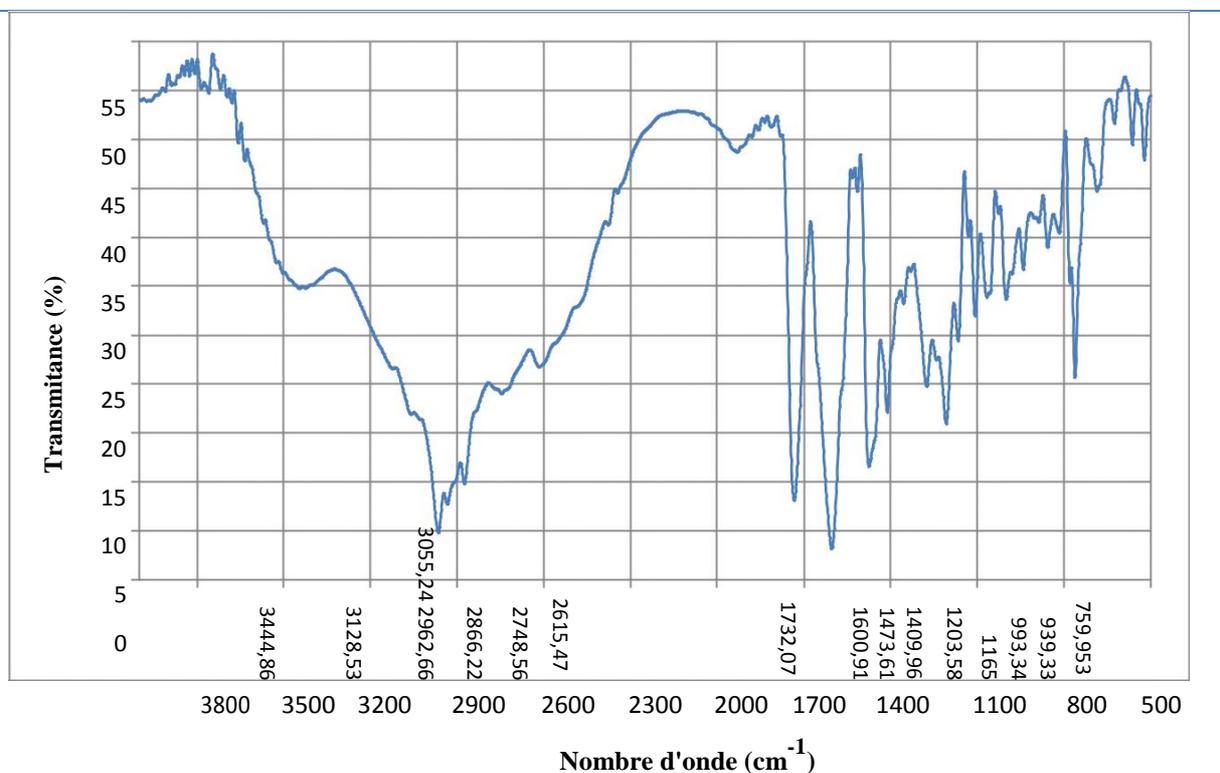


Figure IV.4 : Spectre IR du valsartan pur

D'après le spectre IR-TF obtenu, on observe que le valsartan présente des bandes nettes et fortes à $3444,86 \text{ cm}^{-1}$ et à $3128,53 \text{ cm}^{-1}$. Ces bandes sont attribuées, selon **Raja Rajeswari et al. (2012)**, à l'élongation de la liaison N-H et de la liaison O-H respectivement. Une bande est apparue à $2962,66 \text{ cm}^{-1}$, correspond à l'élongation de la liaison C-H du groupement CH_3 .

Une bande intense est observée à $1732,07 \text{ cm}^{-1}$, correspondant, à l'élongation du C=O du groupement carboxyle, une autre bande est observée à $1600,92 \text{ cm}^{-1}$ est attribuée, selon **Jensen et al.**, à l'élongation du groupement carbonyle (C=O) de la fonction amide, même attribution a été donnée par **Pravin et al.** par contre **Etcheverry et al.**, **Islas et al.** ont attribué cette bande à l'élongation de la liaison C=C du noyau aromatique. Ces bandes sont susceptibles d'être déplacées si des interactions entre le PA et le polymère sont établies.

Tableau VI. 3 : Bandes caractéristiques du valsartan

Nombre d'onde (cm^{-1})	Attribution
3444,86 (m)	v N-H
3128,53 (F)	v O-H
3055,24 (F)	v C-H aromatique
2962,66 (TF)	v_{as} C-H de CH_3
2866,22 ; 2748,56 ; 2615,47 (m)	v_{s} C-H de CH_2
1732,07 (F)	v C=O acide + v C=O amide
1600,92 (TF)	v C=C
1473,61 (F)	δ NNH + v C-C _{tz-biph}
1409,96 (m)	v N=N (tetrazole)
1203,56 (m)	v C-O (COH)
1165 (f)	v C-N (tetrazole)+ v N-N
1105,21 (f)	v N-N (tetrazole) + δ CCH
1055,06 (f)	v C-N
993,34 (f)	δ NNN + v NN
939,12 (f)	v C-C (amide)
942- 762	δ_{hp} CCH
759,95 (m)	δ N-H

s= symétrique; as = asymétrique; ν = vibration de valence; δ = vibration de déformations ; hp = hors du plan ; m= moyenne ; f : faible ; F : forte ; TF : très forte ; tz= tetrazole ; biph= biphényle.

❖ **Spectre IR-TF du PLA**

Le spectre IR-TF du PLA est représenté sur la figure ci-dessous (**Figure IV.5**) :

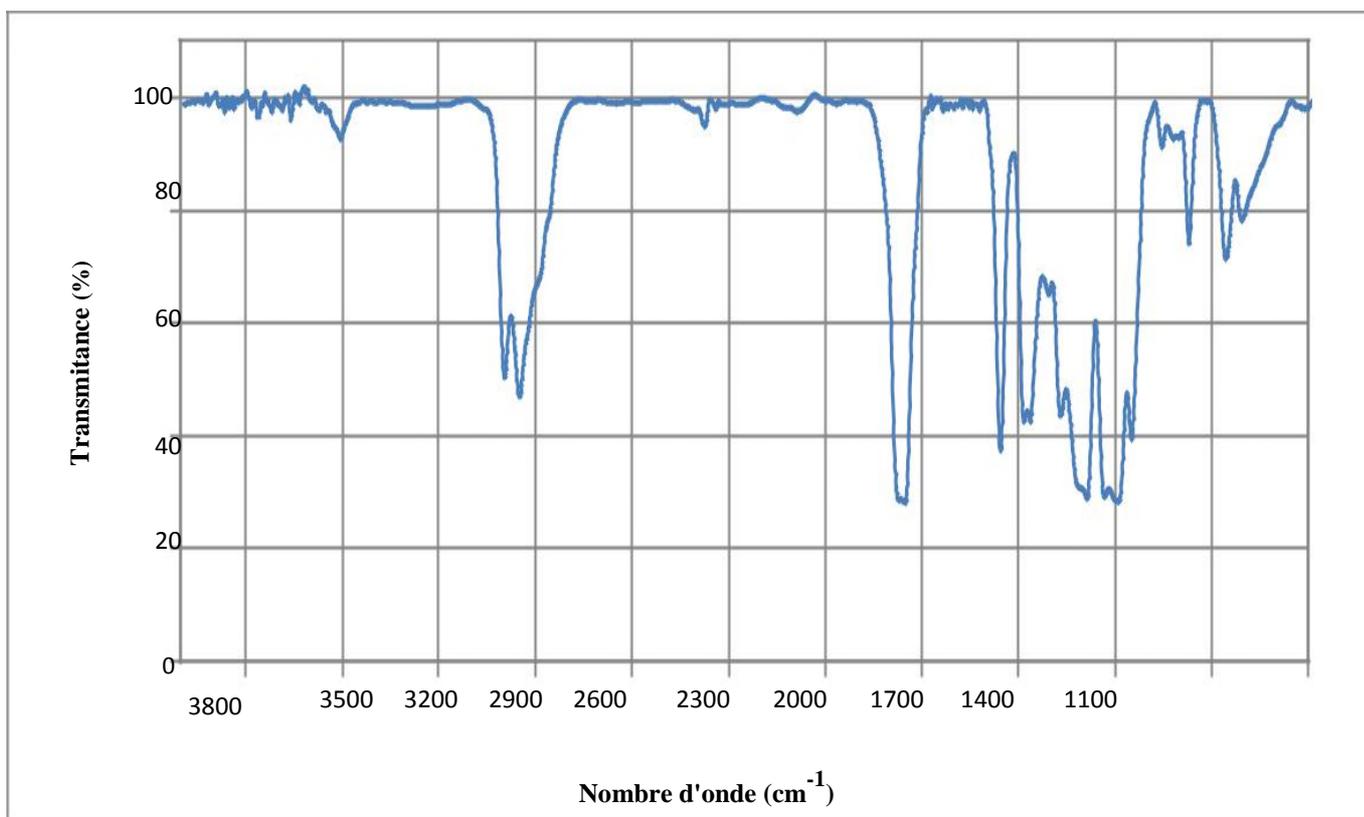


Figure IV.5: Spectre IR-TF du PLA

Le PLA est un polyester aliphatique composé essentiellement d'unités subséquentes d' α -hydroxy-acide. Le spectre IR représenté en figure VII.2 révèle l'existence de plusieurs groupements fonctionnels. Une bande étroite et intense, est détectée à $1755,22\text{ cm}^{-1}$, correspond à la vibration d'élongation de la liaison du groupe C=O de la fonction ester. Les bandes situées entre $3000\text{ et }2800\text{ cm}^{-1}$, sont attribuées à la vibration d'élongation de la liaison C-H du groupe CH₃. D'autres bandes sont observées dans la région $1300\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$ qui sont caractéristiques de la vibration d'élongation de la liaison C-O du groupe ester .

Les principales bandes caractéristiques du PLA et leurs attributions sont résumées sur le tableau IV.4

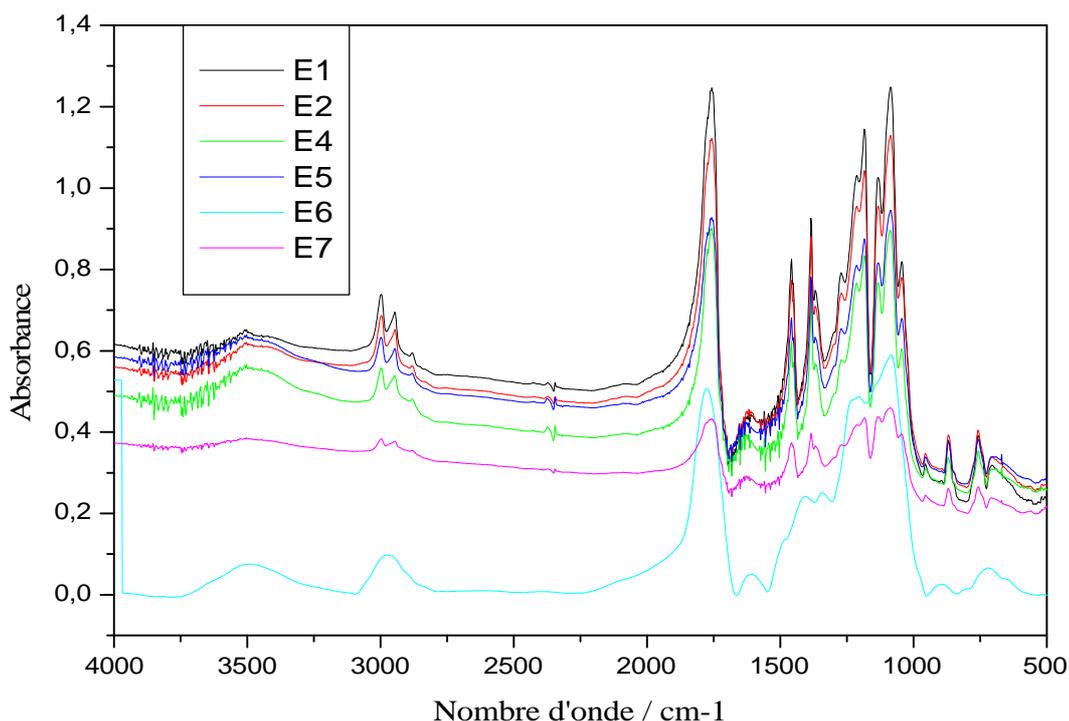
Tableau IV.4: Principales bandes caractéristiques du PLA

Nombres d'onde (cm^{-1})	Attribution
3000-3600 (f)	ν_{as} OH (COOH)
2947,23 et 2993,52	ν_{as} et ν_{s} CH
1755,22	ν C=O Forte
1454,32	ν_{as} CH ₃
1377,17	ν_{s} CH ₃
1188,15 (F)	ν_{as} C-O-C (ester)
1093,63 (F)	ν_{s} C-O-C (ester)
867,96 (f)	ν C-C
754,16	δ CH ₂

s= symétrique; as = asymétrique; ν = vibration de valence; δ = vibration de déformation ; F = forte ; f = faible

➤ **Spectre IR-TF des microcapsules de PLA contenant le valsartan**

Le spectre IR-TF des microcapsules de PLA est représenté sur la figure VI.6



Figur IV.6: Spectres IR-TF du PLA greffé AM et du PEG contenant du valsartan

Tableau IV.5: Principales bandes caractéristiques PLA greffé AM et du PEG contenant du valsartan

Nom de l'échantillons	Nombre d'onde	Attributions	Intensité
E1	3065,13 1755 1081,59	(C-H) V C=O C-O	Variables Forte Forte
E2	3000 1780 1093,59	Vs O-H(COOH) -C-H Vs C-O-C ester	Faible Moyenne Forte
E4	3002,78 1761,32 1093,56	Vs O-H(COOH) Vs C-O Vs C-O-C ester	Faible Forte Forte
E5	3002,02 1779,48 715,78	Vs O-H(COOH) C-H δ C-H déformation	Faible Moyenne Forte
E6	2960 1780 708	CH ₃ C-H C-H	Forte Moyenne Forte
E7	3000 1093,31 1083,31	Vs O-H(COOH) Vs C-O-C ester Vs C-O-C ester	Faible Forte Forte

s= symétrique; as = asymétrique; v = vibration de valence; δ = vibration de déformation

On remarque, que toutes les bandes du PLA apparaissent dans le spectre des microcapsules sans aucun changement dans le nombre d'onde. Les bandes supplémentaires situées à 3444 et à 1620 cm^{-1} , confirment la présence du valsartan dans les microcapsules.

La majorité des bandes du valsartan sont confondues avec celles du PLA. Pour mieux élucider la présence des bandes caractéristiques du valsartan dans le spectre des microcapsules de PLA, on s'intéresse à la région située entre 1500 et 2000 cm^{-1} (figure VI.5).

En comparant le spectre IR-TF du valsartan à celui des microcapsules de PLA, on remarque que la bande de C=O de la fonction amide (située vers 1620 cm^{-1}), s'est un peu décalée vers des nombres d'ondes plus élevés, ce qui indique qu'il ya eu probablement des interactions entre le valsartan et le PLA. Le déplacement des bandes vers des nombres d'onde plus élevés peut être expliqué par la rupture des liaisons hydrogènes intermoléculaires et intramoléculaires et la formation de liaisons plus faibles, entre l'hydrogène de la fonction hydroxyle terminal du PLA et le C=O de la fonction amide du valsartan (figure II.14).

Un résultat similaire a été observé dans la littérature, **Raja Rajeswari et al. (2011)** [ont remarqué le déplacement de la bande correspondant à l'élongation du carbonyle de l'amide (vers 1600 cm^{-1}) dans le spectre IR de la dispersion solide du valsartan dans le soluplus (copolymère de poly (vinyle caprolactame) et de polyacétate de vinyle greffé sur le PEG), vers des nombres d'ondes plus élevées, indiquant la présence d'interactions entre le PA et la matrice. **Pravin et al.** , ont aussi constaté le déplacement de cette bande vers des nombres d'ondes plus faibles et une diminution de son intensité, lors de la complexation du valsartan avec la methyl- β -cyclodextrin. Ce résultat a été expliqué par la rupture des liaisons hydrogènes intermoléculaires et la formation de nouvelles liaisons avec la cyclodextrine.

Hamishehkar et al. qui ont encapsulé l'insuline dans le PLGA, ont remarqué le déplacement des bandes dans la région de l'amide secondaire de l'insuline, correspondant aux vibrations des liaisons C-N et N-H, vers des nombres d'ondes plus élevés. Ce résultat a été expliqué par des interactions entre le N de l'amide II, et le groupement carboxylique du PLGA.

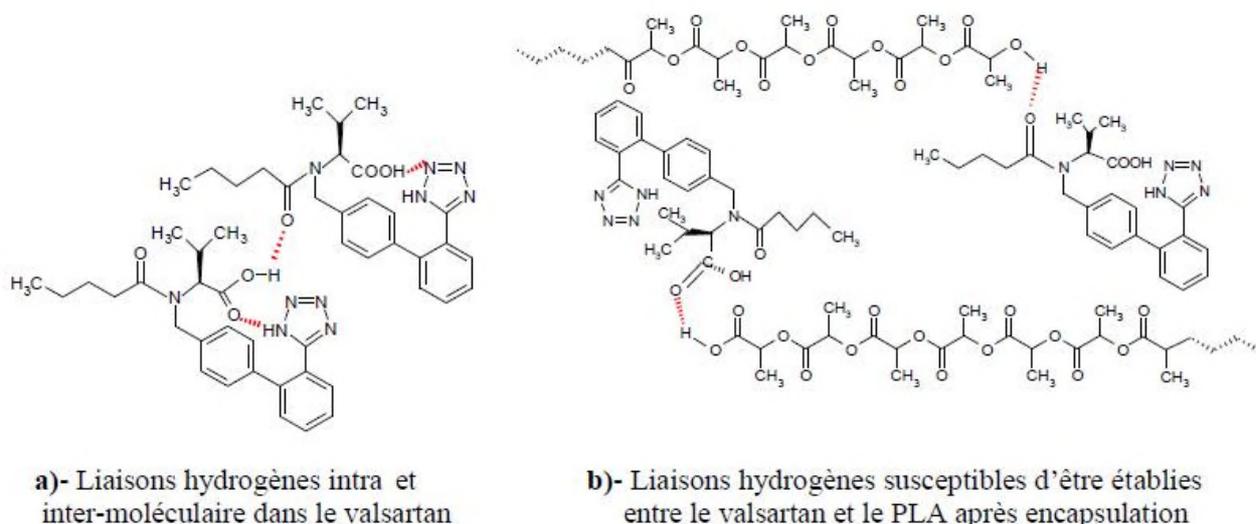


Figure IV.7: Liaisons hydrogènes intra et inter-moléculaires

IV.1.2.2. Etude des microcapsules

a). Taux d'encapsulation

Le taux d'encapsulation du principe actif est déterminé à l'aide d'une courbe d'étalonnage obtenue par spectrophotométrie UV-visible (λ_{\max}). Le spectrophotomètre utilisé est de marque SpectroScan50.

➤ Taux du valsartan encapsulé

Pour déterminer le taux du principe actif présent dans les microcapsules de PLA, on a procédé comme suit :

Après séchage des microcapsules, 10 mg sont dissous dans environ 0,1 ml de dichlorométhane, puis 10 ml d'éthanol sont ajoutés, en agitant pendant environ 5 min dans le vortex. 1 ml du surnageant est ensuite dilué dans 10 ml d'éthanol et la concentration du principe actif est dosée par spectrophotomètre UV – visible à la longueur d'onde $\lambda_{\max} = 249$ nm.

Le taux du valsartan encapsulé est calculé par la formule suivante :

$$EE (\%) = \frac{Q(mg)}{Qi(mg)} * 100 \quad ;$$

EE : taux d'encapsulation ;

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

Qi : quantité du principe actif initiale (en mg).

Formulations	ABS	C(mg/l)	Taux d'encapsulation
E1	0,43	7,69711	46,18266
E2	0,591	12,594247	75,565482
E4	0,518	10,373806	62,242836
E5	0,429	7,666693	46,000158
E6	0,54	11,04298	66,25788
E7	0,483	9,039219	55,855265

➤ **Effet de la concentration du PA sur le taux d'encapsulations**

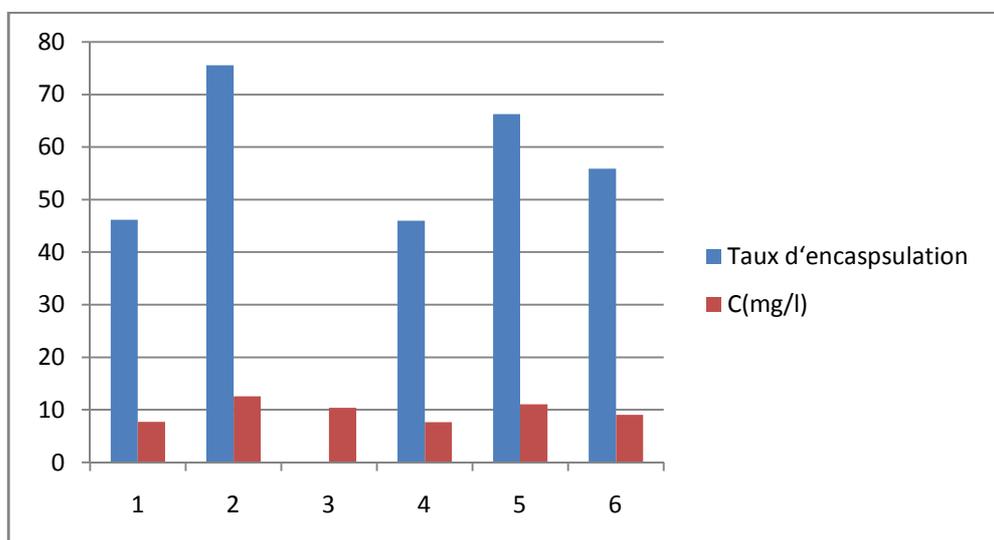


Figure I.8 : Effet de la concentration du tensioactif sur le taux d'encapsulation du valsartan

On remarque que le taux d'encapsulation du valsartan augmente avec l'augmentation de la concentration du tensioactif. Cette augmentation est probablement due à la diminution de la solubilité du valsartan dans la phase aqueuse, en effet, **SaravanaKumar et al.** ont trouvé que l'augmentation de la concentration du tensioactif a un effet négatif sur le taux d'encapsulation. Considérant que, dans le procédé d'évaporation du solvant, l'efficacité d'encapsulation du principe actif se traduit par le partage de ce dernier entre la phase organique dispersée et la phase aqueuse continue. L'augmentation de la concentration du tensioactif dans la phase continue entraîne une diminution du taux d'encapsulation. Ce résultat a été expliqué par l'augmentation de la solubilité du PA dans la phase continue, due à la présence d'une quantité élevée du tensioactif

(valsartan) ce résultat a été déjà rapporté dans la littérature , puisque les tensioactifs sont très utilisés pour améliorer la solubilité des principes actifs faiblement solubles dans l'eau

IV-2. Etude de la cinétique de libération du principe actif

L'essai de dissolution trouve son importance dans le contrôle d'une formulation mais aussi pour expliquer son comportement. Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude d'une forme galénique à libérer le principe actif qu'elle contient, dans un milieu déterminé. Il permet ainsi la validation des choix à faire à différents stades de développement de la forme médicamenteuse.

L'approche la plus considérée pour améliorer la biodisponibilité d'un principe actif administré par voie orale, est son incorporation dans une matrice polymérique qui va retarder sa vitesse de libération, ainsi il sera absorbé progressivement et ne sera pas perdu dans le tractus gastro-intestinal.

nous allons étudier la cinétique de libération *in vitro* du valsartan contenu dans les microcapsules de PLA greffé AM contenant du PEG comme plastifiant , dans le milieu intestinal (pH= 6,8). Pour ce faire, nous allons d'abord préparer les milieux physiologiques simulés, puis réaliser les courbes d'étalonnage du valsartan dans les deux milieux, afin de doser la quantité du valsartan libérée. Par la suite nous allons suivre la libération *in vitro* du valsartan contenu dans les formulations préparées, et comparer les résultats à ceux d'un médicament générique (Sarteg[®]), puis étudier l'effet du pH et du rapport massique PA/polymère sur la cinétique de libération du valsartan.

Des lois numériques seront aussi appliquées, afin de comprendre le phénomène qui régit la libération du valsartan à partir des microcapsules de PLA.

IV.2.1 Matériels utilisé pour cette étape

➤ Microcapsules de PLA contenant du valsartan

Les formulations utilisées dans cette étude sont les microcapsules préparées en utilisant l'HPMC à 0,2% (g/ml) .

➤ **Médicament générique du valsartan (Sarteg[®])**

Le médicament générique du valsartan utilisé dans cette étude est le Sarteg[®], qui se présente sous forme de comprimés de 80mg. Ces derniers sont broyés pour peser la quantité nécessaire au test de dissolution.

➤ **Dihydrogénophosphate de potassium (KH₂PO₄)**

Le dihydrogénophosphate de potassium (KH₂PO₄), pur à 99,5%, utilisé pour préparer les milieux physiologiques, a été fourni par Biochem Chemopharma (Montréal, Québec).

➤ **Hydroxyde de sodium**

L'hydroxyde de sodium (NaOH), pur à 98%, a été fourni par Biochem Chemopharma (Royaume-Uni).

➤ **Acide chlorhydrique**

L'acide chlorhydrique (HCl), utilisé dans cette étude, a été fourni par Biochem Chemopharma (Royaume-Uni).

IV.2.2. Préparation des milieux physiologiques

Le milieu physiologique a été préparé selon la pharmacopée européenne (édition 2008).

Une solution aqueuse de 250 ml contenant 6,8 g de phosphate monopotassique a été mélangée, dans une fiole de 1 litre, avec 77 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 0,2 M et complété avec l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

La solution obtenue est ajustée au pH 6,8, avec une solution d'acide chlorhydrique à 2 N ou d'hydroxyde de sodium à 2 N, en ajoutant quelques gouttes de celles-ci et en contrôlant la valeur du pH à l'aide d'un pH-mètre

IV.2.3. Courbes d'étalonnage du valsartan dans les milieux physiologiques

Les courbes d'étalonnage du valsartan dans les deux milieux physiologiques ont été réalisées à l'aide des solutions mères de 40 mg/l, des dilutions ont été ensuite préparées, pour obtenir des solutions filles qui sont analysées par spectrophotométrie UV-Visible de marque

Optizen.

Le spectre UV-visible du valsartan est enregistré dans chaque milieu, puisque la longueur d'onde maximale change en changeant le solvant. En effet, la longueur d'onde maximale augmente avec l'augmentation de la polarité du solvant.

❖ Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal (pH= 6,8)

Les absorbances des solutions standards ont été mesurées à une longueur d'onde maximale, $\lambda_{\max} = 249$ nm. La courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal est représentée sur la figure IV.6:

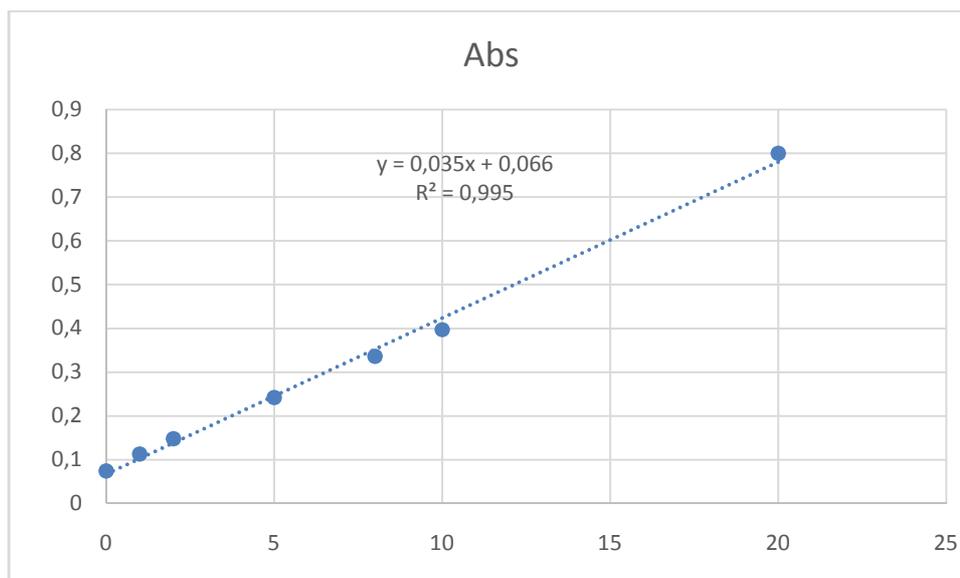


Figure IV.9 : Courbe d'étalonnage du valsartan dans le milieu intestinal (pH=6,8)
à $\lambda_{\max} = 249$ nm

Le test de dissolution *in vitro* du valsartan est réalisé selon les recommandations de l'USP 30. Une quantité des microcapsules de PLA contenant du valsartan (40 mg) est introduite dans un bac de 900 ml contenant le milieu de dissolution. Le dissolutest est réglé à une température de 37°C et une agitation de 100 tours/min.

Pour chaque bac, des prélèvements de 5 ml sont effectués toutes les 5 minutes pendant les premières 15 minutes, puis toutes les 15 minutes pendant 2 heures, puis chaque heure jusqu'à atteindre sept à huit heures, et ce à l'aide d'une seringue dotée d'un filtre de porosité 0,45µm. Le volume du milieu de dissolution est réajusté, après chaque prélèvement.

Le dosage des échantillons obtenus est ensuite réalisé à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible.

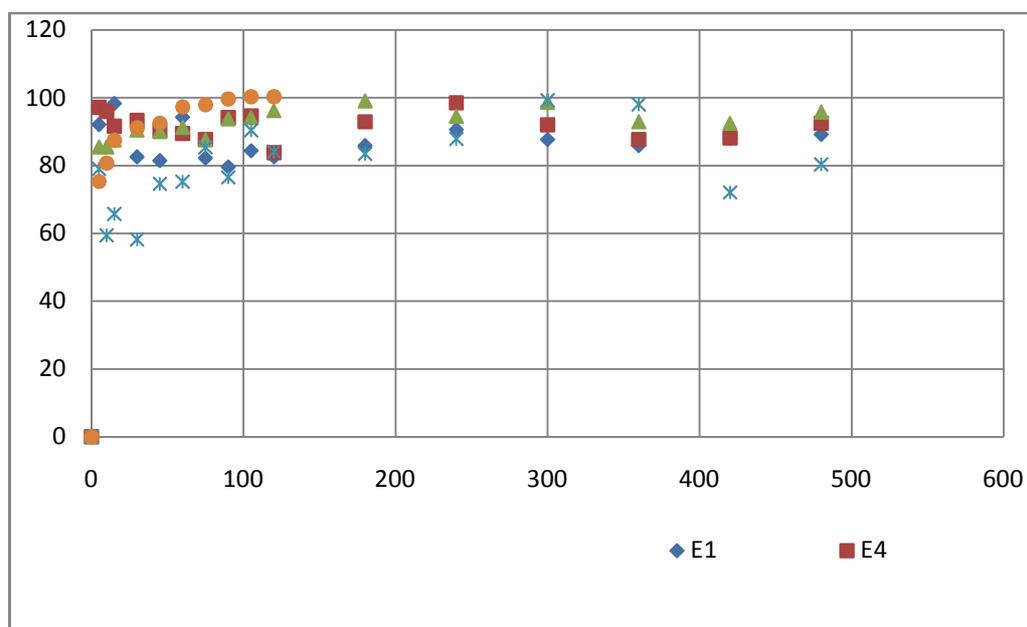
VI .2. 4 .RESULTATS ET DISCUSSION

❖ Etude de la libération *in vitro* du valsartan contenu dans les microcapsules de PLA

➤ Profil de libération du valsartan contenu dans les microcapsules de PLA et dans le médicament générique (Sarteg[®]), dans le milieu intestinal (pH=6,8)

La libération *in vitro* du valsartan contenu dans les microcapsules de PLA, et dans le médicament générique (Sarteg[®]), a été étudiée dans le milieu intestinal (pH=6,8). Les profils de libération sont représentés sur la figure IV.7 :

Le pourcentage du valsartan libéré en fonction du temps



Temps (min)

IV.10 : Profils de libération du valsartan contenu dans les microcapsules de PLA greffé AM contenant du PEG comme plastifiant et dans le princeps (Sarteg[®]), dans le milieu intestinal (pH=6,8)

Les profils de libérations montrent un effet burst c'est à dire une libération rapide du PA qui atteint les 100 pour cent, pendant les premières 100 min et 78 pour cent dans le cas des micro encapsules du PLA formulation E7. ceci est dû à la dissolution rapide du principe actif dans le milieu intestinale. En effet, la littérature rapporte que la dissolution du valsartan est plus rapide dans les milieux où le pH est égale ou supérieur à 5. on remarque aussi que cet effet burst concerne toutes les formulations cela veut dire que notre formulation n'as pas donné un résultat positive pour cette application pharmaceutique.

La cinétique de libération du valsartan contenu dans les différentes formulations, a été étudiée dans le milieu intestinal (pH=6,8). Les résultats de cette étude ont montré que le valsartan contenu dans les formulations préparées présente une libération modifiée.

Le pH du milieu de dissolution joue un rôle important dans la libération du valsartan. En effet, les résultats ont montré que la libération *in vitro* du valsartan est plus rapide dans le milieu intestinal, que dans le milieu gastrique, car ce dernier présente une faible solubilité dans le milieu acide.

L'étude de la libération *in vitro* du valsartan contenu dans les formulations préparées avec différents rapports massiques PA/polymère, a indiqué que l'augmentation du rapport PA/polymère entraîne une augmentation de la vitesse de libération du valsartan.

Les modèles mathématiques utilisés pour étudier le mécanisme de libération du valsartan à travers les microcapsules de PLA, ont révélé que la libération du valsartan ne suit pas le même mécanisme, dans les deux milieux étudiés.

On comparant avec la littérature et les travaux qui ont été effectués on remarque que Dans le milieu gastrique, la libération du valsartan à travers les microcapsules de PLA est régie par un mécanisme de diffusion non fickienne, qui peut se produire par une érosion du PLA ou par gonflement de ses chaînes. Par contre, dans le milieu intestinal, la libération du

valsartan est contrôlée par une diffusion fickienne à travers les chaînes macromoléculaires du PLA.

❖ **Mécanisme de libération du valsartan à partir des microcapsules de PLA**

La libération d'une substance active contenue dans une matrice polymère peut être régie par trois mécanismes principaux: la diffusion à travers les pores de la matrice, la diffusion par gonflement des chaînes du polymère, ou libération par l'érosion (dégradation) du polymère (figure IV.11):

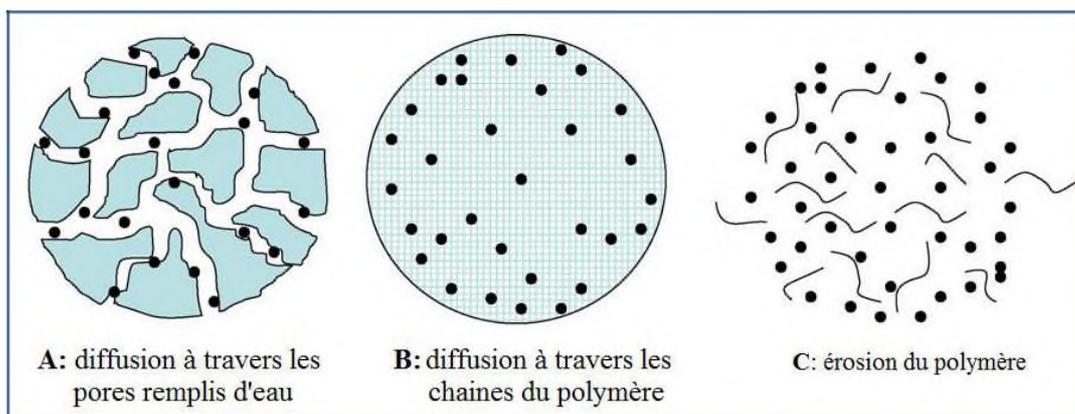


Figure IV.11 : Schéma représentant les mécanismes de libération d'un PA à partir d'une matrice polymère

La diffusion se produit quand un agent actif passe à travers une matrice polymère donnant une libération contrôlée. La diffusion peut se produire sur une échelle macroscopique, à travers les pores de la matrice, ou sur une échelle moléculaire, par le passage entre les chaînes du polymère. L'érosion permet la diffusion du PA après la dégradation du polymère.

Afin de décrire le mécanisme qui gouverne la libération du valsartan à partir des microcapsules de PLA, plusieurs modèles mathématiques peuvent être appliqués. Dans notre étude on utilise quatre types d'équations, résumées sur le tableau VI.4:

Tableau IV.6 : Modèles mathématiques utilisés pour étudier la cinétique de libération du valsartan à travers les microcapsules de PLA

Modèle	Ordre 0	Ordre 1	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
Equation	$M_t = M_0 + K t$	$\log M_t = \log M_0 - K t$	$M_t = K_H t^{1/2}$	$M_t/M_\infty = K t^n$

Avec M_t : quantité du PA libérée à un temps t .

M_∞ : quantité totale du PA encapsulé (quantité initiale introduite dans le milieu de dissolution).

M_0 : quantité du PA libérée à

$t=0$. K, K_H : constantes.

n : exposant décrivant le mécanisme de libération du PA.

Selon **Ritger et Peppas**, lorsque la valeur de l'exposant « n » (dans l'équation de Korsmeyer-Peppas) est égale à 0,5 (cas d'une sphère), le relargage est régi par une diffusion de type fickien, et lorsque « n » varie entre 0,5 et 1, la libération du principe actif est contrôlée par une diffusion non fickienne appelée aussi transport anormale (diffusion par gonflement/relaxation du polymère). Une cinétique d'ordre zéro est obtenue quand « n » est égal à 1, dans ce cas la libération du PA est régie par un mécanisme de transport de cas II.

VI.3. Taille et morphologie des microcapsules :

La taille des microcapsules est importante, car elle permet de contrôler la cinétique de libération du PA. D'après la littérature plus la taille est faible plus la libération du principe actif est rapide. Pour cela il est intéressant d'obtenir des microcapsules de faible taille avec un meilleur taux d'encapsulation, sachant que la taille des microcapsules administrées par voie orale est comprise entre 1 et 1000 μm . Afin d'étudier la morphologie et la taille des microcapsules, l'analyse par microscopie électronique à balayage a été réalisée sur les formulations préparées avec différentes concentrations du TA.

Pour une faible concentration du tensioactif (formulations E1 et E7), on a obtenu des microsphères sous une forme sphérique avec une surface rugueuse et irrégulière. Les images MEB sont représentées sur la figure IV.12 :

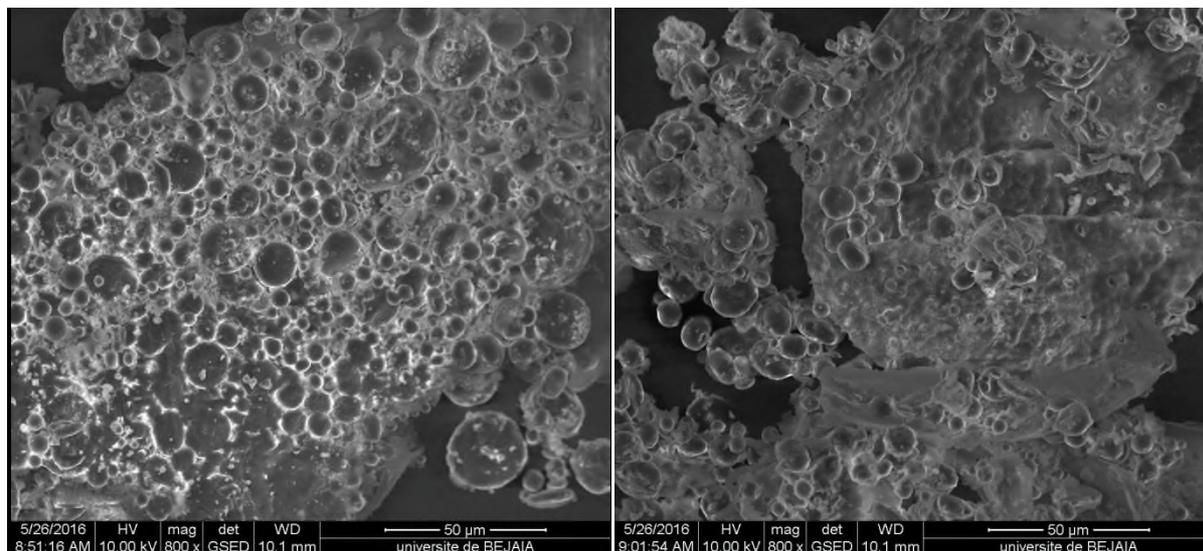


Figure IV.12 : Micrographies par MEB des microcapsules de PLA contenant du valsartan de la formulation E1 (à gauche) et E7 (à droite) (grossissement de 100 a 150)

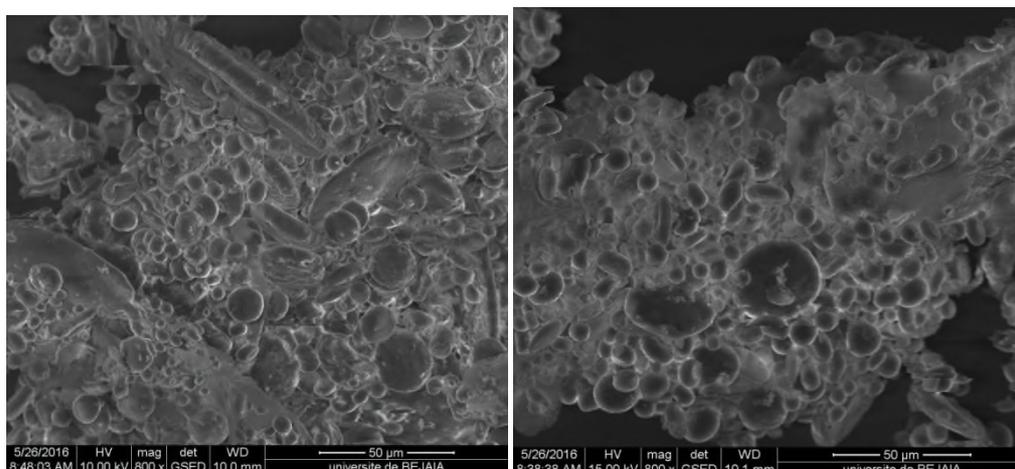


Figure IV.1 3 : Micrographies par MEB des microcapsules de PLA contenant du valsartan de la formulation E5 (à gauche) et E4 (à droite) (grossissement de 100 a 150)

D'après les résultats du MEB, on remarque que la concentration du tensioactif influe sur la morphologie des microcapsules. En effet, on a obtenu des agrégats de polymère, qui se forment pendant la préparation des microsphères (E4 et E4). Ce phénomène est probablement dû à la faible concentration du tensioactif qui est insuffisante pour empêcher la coalescence des gouttelettes de l'émulsion. Dans ce cas les microcapsules s'agglomèrent et forment des agrégats. Des résultats similaires sont été trouvés par **Chacon et al.** , qui ont expliqué la formation des agrégats de polymère lors de la préparation des microcapsules de PLGA contenant la cyclosporine, par la faible concentration du tensioactif qui était insuffisante pour stabiliser l'émulsion.

L'analyse MEB réalisée sur les différentes formulations montre que la taille des microcapsules varie entre 3 et 29 μm .

Conclusion

Dans ce travail, de nouvelles façons de plastification polylactide (PLA) à faible poly moléculaire (éthylène glycol) (PEG) ont été développés pour améliorer la ductilité de PLA tout en maintenant le plastifiant contenu à un maximum 20 % poids.. A cette fin, un mélange réactif de anhydride greffé PLA (MAG-PLA), un copolymère avec du PEG, avec des chaînes terminées par des groupes hydroxyle, ont joué. Au cours de la transformation par fusion, une fraction de PEG a été greffée dans l'un anhydride chaînes PLA fonctionnalisés. Le rôle de la fraction greffée était d'améliorer la compatibilité entre le PLA et le PEG. L'extrusion réactive et fusion-mélange de propre et PLA modifié avec le PEG n'a pas induit de toute baisse dramatique de poids moléculaire PLA. le greffage réactif du PEG dans le PLA modifié dans les mélanges PLA / PEG a montré un effet sur les propriétés thermiques de PLA. Il a été démontré par DSC que la mobilité acquise par des chaînes PLA dans les mélanges plastifiés a abouti à la cristallisation. Le greffage d'une fraction de PEG en PLA n'a pas affecté ce processus. Cependant, les résultats de DSC obtenus après la seconde le chauffage a montré un effet intéressant sur la Tg lorsque 20 poids.% PEG ont été mélangé en fusion avec PLA pur ou 10 en poids.% MAG-PLA. Dans ce dernier cas, la Tg affichée par le mélange réactif a été déplacé à des températures encore plus basses à environ 172 c , tandis que la Tg nette PLA et PLA mélangé avec 20 poids.% PEG était environ 100 et 174 respectivement. viscoélastique En ce qui concerne et les propriétés viscoélastiques, la présence de MAG-PLA n'a pas d'influence de manière significative la comportement de plastifiée PLA. En effet, avec ou sans MAG-PLA, le rendement du module d'élasticité et diminution du stress, tandis que les augmentations ultimes de contrainte avec l'ajout de PEG en PLA et On a choisi d'appliqué notre formulation dans le domaine pharmaceutique comme application (micro encapsulation du principe actif qui est la valsartan et on se basant sur le taux d'encapsulations calculé et sur les différentes technique de caractérisation , les résultats obtenu on utilisant notre formulation comme excipient n'est pas compatible pour une telle application .

- [1] S. S. Ray, M. Bousmina, *Progress in Materials Science*, vol. 50, 962-1079, (2005).
- [2] www.encyclo.ecolo.org/bioplastique.
- [3] Khabbaz, F., S. Karlsson, and A.C. Albertsson, Py-GC/MS an effective technique to characterizing of degradation mechanism of poly (L-lactide) in the different environment. *Journal of Applied Polymer Science*, 2000. **78**(13): p. 2369-2378.
- [4] Hakkarainen, M., S. Karlsson, and A.C. Albertsson, Rapid (bio)degradation of polylactide by mixed culture of compost microorganisms - low molecular weight products and matrix changes. *Polymer*, 2000. **41**(7): p. 2331-2338.
- [5] Vert M., *Biomacromolecules*, **2005**, 6, 538.
- [6] a) Kricheldorf H.R., *Chemospheres*, **2001**, 43, 49. b) Degradable Aliphatic Polyesters : *Advance in Polymer Science 157*, Albertsson A.C., Ed : Springer-Verlag : New-York **2002**. c) Edlund U., Albertsson A.C., *Adv. Polym. Sci.*, **2002**, 157, 67. d) Naira L.S., Laurencin C.T., *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, 32, 762.
- [7] K. M. Nampoothiri, N. R. Nair, R.P. John, *Bioresource Technology*, Vol.101, 8493-8501, (2010).
- [8] F. Carrasco, P. Pagès, J. Gámez-Pérez, O. O. Santana, M. L. MasPOCH, *Polymer Degradation and Stability*, vol. 95, 116-125, (2010).
- [9] Kaplan D.L., Mayer J.M., Ball D., MacCassie J., Allen A.L., Stenhouse P., *Fundamentals of biodegradable polymers*. In. Ching C., Kaplan D.L., Thomas E.L. (eds), *Biodegradable polymers and packing*, Technomic publishing, Inc., Lankaster, Pennsylvanie, 1-42, (1993)
- [10] Van der Zee M., *Structure-Biodegradability relationships of polymeric materials*, Thèse de doctorat, université de Twente, Pays-Bas, (1997).
- [11] D. Wyart, *Les polymères biodégradables*, AM3579, *Traité Plastiques et composites*,

Techniques de l'ingénieur, Paris, 2000

- [12] Matsumora, S., Mechanism of biodegradation, In: Biodegradable polymers for industrial applications, Ed. R. Smith, CRC Press Inc, New York, 2005.
- [13] Pillai O., Polymers in drug delivery, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 5: 447–451, (2001)
- [14] James Lee L., Polymer Nanoengineering for Biomedical Applications, *Ann. Biomed. Eng.*, 34:75–88, (2006)
- [15] Chen G.Q., Wu Q., The application of polyhydroxyalkanoates as tissue engineering materials, *Biomaterials*, 26: 6565–6578, (2005)
- [16] Chiellini E., Solaro R., Biodegradable polymers and plastic, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New-York, USA, (2003)
- [17] Davis G., Song J.H., Biodegradable packaging based on raw materials from crop and their impact on waste management, *Ind. Crop. Prod.*, 23: 147–161, (2006)
- [18] Petersen K., Vaeggemose N.P., Bertelsen G., Lawther M., Olsen M.B., Nilsson N.H., Mortensen G., Potential of biobased materials for food packaging, *Trends in Food Sci. Technol.*, 10: 52–68, (1999)
- [19] Gupta B, Revagade N, Hilborn J. Poly (lactic acid) fiber: an overview. *Prog Polym Sci*; 32:455–82, **2007**.
- [20] Erwin T.H. Vink, Karl R. Rabago, David A. Glassner, Patrick R. Gruber. Applications of life cycle assessment to NatureWorks™ polylactide (PLA) production, *Polymer Degradation and Stability* 80, 403–419, **2003**.
- [21] Garlotta D. A literature review of poly (lactic acid). *J Polym Environ*; 9:63–84, **2001**.
- [22] Erwin T.H. Vink, Karl R. Rabago, David A. Glassner, Patrick R. Gruber. Applications of life cycle assessment to NatureWorks™ polylactide (PLA) production, *Polymer Degradation and Stability* 80, 403–419, **2003**.
- [23] Gupta B, Revagade N, Hilborn J. Poly (lactic acid) fiber: an overview. *Prog Polym Sci*; 32:455–82, **2007**.
- [24] Garlotta D. A literature review of poly (lactic acid). *J Polym Environ*; 9:63–84, **2001**.
- [25] Yu Kyung Jung, Tae Yong Kim, Si Jae Park et Sang Yup Lee. Metabolic Engineering of *Escherichia coli* for the Production of Polylactic Acid and its Copolymers, *Biotechnol.*

and bioeng., 105: 161–171, **2010**.

[26] Drumright RE, Gruber PR, Henton DE. Polylactic acid technology. *Adv. Mater*;12:1841–6, **2000**.

[27] Gilding DK, Reed AM. Biodegradable polymers for use in surgery polyglycolic/poly (lactic acid) homo- and copolymers. 1. *Polymer*; 20:1459–64, **1979**.

[28] Kricheldorf HR, Kreiser-Saunders I, Boettcher C. Poly lactones. 31. Sn(II) octoate initiated polymerization of l-lactide: a mechanistic study. *Polymer*;36:1253–9, **1995**. poly (lactic acid) s. 2. Stereocomplex formation in concentrated solutions. *Macromolecules*; 24: 2719–24, **1991**.

[29] Garlotta D. A literature review of poly (lactic acid). *J Polym Environ*; 9:63–84, **2001**.

[30] Garlotta D. A literature review of poly (lactic acid). *J Polym Environ*; 9:63–84, **2001**.

[31] Ikada Y, Jamshidi H, Tsuji H, Hyon SH. Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactides). *Macromolecules*; 20:904–6, **1987**.

[32] Tsuji H, Horii F, Hyon SH, Ikada Y. Stereocomplex formation between enantiomeric poly (lactic acid) s. 2. Stereocomplex formation in concentrated solutions. *Macromolecules*; 24: 2719–24, **1991**.

[33] Perego G, Cella GD, Bastioli C. Effect of molecular weight and crystallinity on poly(lactic acid) mechanical properties. *J Appl Polym Sci*; 59:37–43, **1996**.

[34] Janorkar AV, Metters AT, Hirt DE. Modification of poly (lactic acid) films: enhanced wettability from surface-confined photografting and increased degradation rate due to an artifact of the photografting process. *Macromolécules*; 37:9151–9, **2004**.

[35] Bigg DM. Polylactide copolymers: effect of copolymer ratio and end capping on their properties. *Adv Polym Technol*; 24: 69–82, **2005**.

[36] h.tsuji, y.ikada, crystallization from the melt of poly(acid)s whit he different optical ourities and their blends, *macromol.chem.phys.*, 1996, 197, 3483-3499.

[37] D.R.WITZKE.PH.D.thesis, Michigan state university, East Lansing, MI 1997, p.389.

[38] G.B.kharas, F.SANCHEZ-riera, D.K.severson, polymers of lactic acid in :plastics from microbes, D,P.mobley, ed., hanser publishers, munich 1994, p.93-258.

- [39] K.enomoto, M.AJOKA, A.YAMAGUCHI, brevet US, 5, 310, 865, 1994.
- [40] Drumright R.E.P.R.gruberand.E.henton,polyacidicacidtechnology,adv.mat;2000,12,184
1-1846.
- [41] sarasua ,j.R. et al.; CRYSTALLIZATION AND MELTING BEHAVOIR of
polylacides,macromolecules,1998,31,3895-3905.
- [42] cohn,D,H,younes,and G.MAROM,amorphous and crystalline morphologies in glycolic
acid and lactic acid polymers ,polymer;1987,28,2018-2002.
- [43] roubigot,S.; et al.;innestigation of nanodispersion in polystyrene-manotmollonite
nanocomposites by solid-state NMR,journal of plym sci.,2003,41,3188-3213.
- [44] Bastioli. Handbook of biodegradable polymers. Ed. Rapra Technology Limited. United
Kingdom (2005)
- [45] J.-F. Zhang, X. Sun. Poly(lactic acid)-based bioplastics. Ed. Woodhead Publishing
Limited. Kansas State University, USA (2005)
- [46] Y. Tokiwa . B. P. Calabria. Biodegradability and biodegradation of poly(lactide). Appl
Microbiol Biotechnol 72 (2006) 244-251
- [47] Dimitriu S., Polysaccharides. Structural diversity and functional versatility, Marcel
Dekker, Sherbrooke, Canada, (1998)
- [48] Wong W.K., Ourieva G., Tse M.F., and Wang H.C. Filler-filler interaction and filler-
polymer interaction in carbon black and silica filled expro polymer., Macromol.
Symp., 194: 175–184,(2003)
- [49] J. H. Chang, Y. U. An, D. Cho, E. P. Giannelis, Polymer, vol. 44, 3715-3720, (2003).
- [50] Tsuju et col. Boiteux, European Polymer Journal, vol. 43, 2819-2835, (2007).
- [51] Su, Z., Li, Q., Liu, Y., Xu, H., Guo, W., Wu, C. (2009). Phase structure of
compatibilized poly(lactic acid)/linear low-density polyethylene blends. Journal of
Macromolecular Science, Part B, 48(4), 823-833
- [52] Ehrenstein. G. W, Montagne. F, Matériaux polymères; structure,
propriétés et

- applications, Hermès Science Publications, Paris, 2000, Pages : 148-153.
- [53] Compette, P. ; Ernoult, I. Physique des polymères : structure, fabrication, emploi.
Hermann éditeurs, Canada, 2000, Pages 67-70.
- [54] Daniels, C.A. Polymers: Structure and Properties; Technomic: Lancaster, Pennsylvanie, 1989, 21-27.
- [55] Plasticizers in: Encyclopedia of Polymer Science and Technology. By Brian L.W.
1sted. Vol.3, 498–524.
- [56] Johannes, K. F. a concise introduction to additive for thermoplastic polymers.
Montanuniversitat Leoben, Austria: Scrivener Publishing.1976, 5-14.
- [57] Champetier. G, Monnerie. L, Composés macromoléculaires naturels et synthétiques In : Introduction a la chimie macromoléculaire, Masson et Cie, Paris, 1969, Pages : 485-580.
- [58] Sears, J.K.; Darby, J.R. The technology of plasticizers, New York, Willey & Sons Ed., 1982, 1 166.
- [59] Sears, J.K.; Darby, J.R. *The* technology of plasticizers, New York, Willey & Sons Ed., 1982, 1 166.
- [60] Suyatma, N.E. développement de films biodégradables a base de chitosane: Eudes dumélange chitosane/PLA de la plastification et de la compatibilisation. Thèse dedoctorat, REIMS : Université de Reims, 16/06/ 2006, 242.
- [61] Trotignon, J.-P. ; Verdu, J, Dobraczynski , A.et al. Matières Plastiques: Structurespropriétés, mise en oeuvre, normalisation. AFNOR/Nathan, Paris. 1996.25.
- [62] Champetier. G, Monnerie. L, Composés macromoléculaires naturels et synthétiques In : Introduction a la chimie macromoléculaire, Masson et Cie, Paris, 1969, Pages : 485-580