

**République algérienne démocratique et populaire**  
**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**  
**Université a. Mira de Bejaia**



**Faculté de Technologie**  
**Département de Génie des procédés**  
**Laboratoire des Matériaux Organiques**

**Mémoire**  
**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE**  
**Master**

**Domaine : Science et Technologie Filière : Génie des Procédés**  
**Spécialité : Génie pharmaceutique**  
Présenté par  
**AOULAK Dihia et SLIMANI Sarah**  
*Thème*

**Optimisation par le plan composite centré de  
la micro-encapsulation de l'acide ascorbique**

**Soutenue le 07/07/2022**  
**jury composé de :**

**Devant le**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Grade</b>		
M <sup>r</sup> kerkour abdelhakim	M.C.B	Université de Béjaïa	Président
M <sup>r</sup> REZGUI Farouk	professeur	Université de Béjaïa	Examinateur
M <sup>me</sup> KERROUCHE Djamila	M.C.B	Université de Béjaïa	Encadrant
M <sup>elle</sup> BOURICHE Sihem	docteur	Université de Béjaïa	Co- Encadrant

**Année Universitaire : 2021/2022**

## *Remerciements*

Avant tout nous tenons nos remerciements à notre **Dieu** de nous avoir donné la force et le courage.

A :

Notre promotrice M<sup>me</sup> Ammimer, qui nous a encadrées, guidé et accueilli au sein de son laboratoire.

Une reconnaissance et des remerciements infinies sont adressés à M<sup>elle</sup> BOURICHE, la Co-promotrice, qui nous a guidé dans chaque pas, qui était présente à tout moment pour répondre à nos questions.

On remercie vivement, les membres du jury qui ont accepté de valoriser ce travail.

Nous souhaitons remercier Mr Athmane Djermoune (DRX-CRAPC) pour nous avoir bien aidé à finir notre pratique. Ainsi que de nous permettre d'utiliser les matériels de leur laboratoire, et la technicienne Mme Rahmani Malika du laboratoire des matériaux organiques.

## ***DEDICACES***

### **A mon père**

Qui m'a toujours transmis l'amour de la science et l'envie du savoir, et qui m'a guidé dans cette voie avec toute son affection. Je rends grâce à

Dieu pour ses bienfaits et pour sa bienveillance

### **A ma mère**

Qui par son optimisme et son amour m'a toujours encouragé sur la voie du succès

Je ne saurais vous exprimer par ces quelques lignes toute ma reconnaissance pour vos sacrifices consentis.

Que dieu vous réserve bonne santé et longue vie.

### **A ma sœur**

### **A mes frères**

### **A mes oncles et tantes**

### **A tous mes cousins et**

### **cousines**

### **A mon binôme Sarah**

### **Et toute sa famille**

### **A mes amis**

## ***DEDICACES***

### **A mon père**

Qui m'a toujours transmis l'amour de la science et l'envie du savoir, et qui m'a guidé dans cette voie avec toute son affection. Je rends grâce à

Dieu pour ses bienfaits et pour sa bienveillance

### **A ma mère**

Qui par son optimisme et son amour m'a toujours encouragé sur la voie du succès

Je ne saurais vous exprimer par ces quelques lignes toute ma reconnaissance pour vos sacrifices consentis.

Que dieu vous réserve bonne santé et longue vie.

### **A ma soeur**

### **A mon frère**

### **A mes oncles et tantes**

### **A tous mes cousins et**

### **cousines**

### **A mon binôme Dihia**

### **Et toute sa famille**

### **A mes amis**

## **Abréviations**

## **Abréviations**

**PLA** : Poly acide(lactique).

**PLGA** : Poly(lactic-co-glycolic)acide.

**PCL** : Poly-caprolactone.

**PACAs** : Poly(alkyl cyanoacrylates).

**PVA** : Polyvinyle alcool.

**AA** : Acide ascorbique.

**DCM** : Dichlorométhane.

**CS** : Chitosane.

**ALG** : Alginate.

**EC** : Ethyle cellulose.

**PA** : Principe actif.

**MPs** : Microparticules.

**PH** : Potentiel en hydrogène.

**UV-Visible** : Ultraviolet-visible.

**IR-TF** : Infrarouge-transformation fourrier.

**(E1/H)** : Eau /Huile.

**(E1/H /E2)** : Eau/Huile/Eau.

**Abs** : Absorbance.

**EE(%)** : Taux d'encapsulation en pourcentage.

**C<sub>n</sub>** : Concentration de l'acide ascorbique non encapsulé.

**C<sub>0</sub>** : Concentration initial de l'acide ascorbique.

**Nm** : Nanomètre.

**PCC** : Plan composite centrée.

**DRX** : Diffractomètre X.

**X1** : Concentration du polymère (PLA).

**X2**: Volume de la phase aqueuse externe.

**X3** : Concentration de l'acide ascorbique.

**MSR** : Méthodologie des surfaces de réponses.

**$\lambda$  max** : Longueur d'onde maximale.

# Liste des figures

## Liste des figures

### Chapitre I : Rappels bibliographiques

<b>Figure I.1</b> : Schéma représentant la morphologie des microparticules.....	5
<b>Figure I.2</b> : Les différents procédés d'encapsulation.....	6
<b>Figure I.3</b> : Encapsulation par évaporation de solvant.....	7
<b>Figure I.4</b> : Classification des matériaux polymères biodégradable.....	8
<b>Figure I.5</b> : Représentation schématique des différents domaines d'application de la Micro-encapsulation.....	9

### Chapitre II : Préparation et caractérisations des microcapsules

<b>Figure II.1</b> : spectrophotométrie UV-visible.....	20
<b>Figure II.2</b> : Diffractomètre (DRX).....	21
<b>Figure II.3</b> : Spectroscopie infrarouge (IR-TF).....	22
<b>Figure II.4</b> : Spectre UV-visible de l'acide ascorbique dans l'eau distillée.....	23
<b>Figure II.5</b> : Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique dans l'eau distillée à 264,5 nm	24
<b>Figure II.6</b> : Plan composite centré à faces centrées avec 3 facteurs ( $3^k$ ).....	30
<b>Figure II.7</b> : Graphique des valeurs observées en fonction des valeurs prédites.....	34
<b>Figure II.8</b> : Profils pour les valeurs optimales prédites par JMP7.....	35
<b>Figure II.9</b> : Microscope de microparticule ( $\times 60$ ).....	36
<b>Figure II.10</b> : Microscope de PLA.....	36
<b>Figure II.11</b> : Diffractogramme DRX d'acide ascorbique.....	37
<b>Figure II.12</b> : Diffractogramme DRX du PLA.....	38
<b>Figure II.13</b> : Diffractogramme DRX du PLA.....	39
<b>Figure II.14</b> : Spectre IRTF de l'acide ascorbique.....	40
<b>Figure II.15</b> : Spectre IRTF du PLA.....	42
<b>Figure II.16</b> : Spectres IRTF du PLA, Acide ascorbique, MPs.....	44

# Liste des Tableaux

---

## Liste des tableaux

### Chapitre II : Préparation et caractérisations des microcapsules

<b>Tableau II.1</b> : Propriétés de poly acide lactique.....	13
<b>Tableau II.2</b> : caractéristiques physicochimiques du PVA.....	14
<b>Tableau II.3</b> : Propriétés physico-chimiques de dichlorométhane.....	15
<b>Tableau II.4</b> : Propriétés physico-chimiques d'acide ascorbique.....	16
<b>Tableau II.5</b> : Niveaux des paramètres d'élaboration des microparticules.....	18
<b>Tableau II.6</b> : Matrice d'expérience du PCC.....	19
<b>Tableau II.7</b> : Les absorbances de l'acide ascorbique dans de différentes concentrations.....	24
<b>Tableau II.8</b> : Matrice d'expérience avec résultat de taux d'encapsulation.....	26
<b>Tableau II.9</b> : Plan d'essais des trois facteurs utilisés par la méthodologie des surfaces de réponses (MSR).....	32
<b>Tableau II.10</b> : ANOVA pour l'effet des trois variables sur le taux d'encapsulation.....	33
<b>Tableau II.11</b> : Fréquences et groupements fonctionnels attribués au l'acide ascorbique.....	41
<b>Tableau II.12</b> : Fréquences et groupements attribués au PLA.....	43

# **Sommaire**

---

## Sommaire

Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....	1
<b>I.1. Généralités sur les polymères biodégradables.....</b>	<b>2</b>
I.1.1. Définition.....	2
I.1.2. Le poly (acide lactique).....	2
I.1.3. Propriétés du PLA.....	2
I.1.4. Application de PLA.....	3
<b>I.2. Micro-encapsulation.....</b>	<b>3</b>
I.2.1. Historique.....	3
I.2.2. Définition.....	4
I.2.3. Type des microparticules.....	4
I.2.3.1. Microcapsules.....	4
I.2.3.2. Mirosphères.....	4
I.2.4. Les procédés d'encapsulation.....	5
➤ Les procédés mécaniques.....	5
➤ les procédés chimiques.....	5
➤ les procédés physico-chimique.....	5
I.2.5. Technique par évaporation de solvant.....	7
I.2.6. Les polymères biodégradables utilisés en Micro-encapsulation par double émulsion.....	8

---

<b>I.2.7. Application des polymères biodégradables.....</b>	<b>9</b>
❖ <b>En médecine et pharmacie.....</b>	<b>9</b>
<b>I.2.8. Paramètres influençant l'encapsulation.....</b>	<b>10</b>
➤ <b>Taux d'encapsulation.....</b>	<b>10</b>
➤ <b>Effet de la concentration du polymère.....</b>	<b>10</b>
➤ <b>Effet de la concentration et la nature du tensioactif.....</b>	<b>11</b>
➤ <b>Effet de la vitesse d'agitation.....</b>	<b>12</b>
<b>II.1. Matériels et méthodes utilisée.....</b>	<b>13</b>
<b>II.1.1. Produits utilisés.....</b>	<b>13</b>
❖ <b>Poly acide lactique.....</b>	<b>13</b>
❖ <b>Le poly vinyle alcool (PVA).....</b>	<b>13</b>
❖ <b>Dichlorométhane(DCM).....</b>	<b>14</b>
❖ <b>Acide ascorbique.....</b>	<b>15</b>
<b>II.1.2. Méthodes.....</b>	<b>166</b>
<b>II.1.2.1 Mode opératoire de préparation des microparticules.....</b>	<b>16</b>
<b>II.1.2.2. Détermination du taux d'encapsulation.....</b>	<b>16</b>
<b>II.1.2.3. Détermination de rendement d'encapsulation.....</b>	<b>17</b>
<b>II.1.2.4. Optimisation des paramètres de préparation des microparticules... </b>	<b>17</b>
<b>II.1.2.5. Introduction à la méthodologie des plans d'expériences.....</b>	<b>17</b>
□ <b>Construction du plan d'expériences.....</b>	<b>18</b>
<b>II.1.2.6. Caractérisation des microparticules.....</b>	<b>20</b>
➤ <b>Dosage de l'acide ascorbique par UV-visible.....</b>	<b>20</b>
➤ <b>Caractérisation des microparticules par DRX.....</b>	<b>21</b>
➤ <b>Caractérisation des microparticules par IR-TF.....</b>	<b>22</b>
<b>II.2 . Résultats et discussions.....</b>	<b>23</b>
<b>II.2.1. Dosage d'acide ascorbique par UV-visible.....</b>	<b>23</b>

---

II.2.2. Efficacité d'encapsulation.....	25
II.2.3. Présentation et analyse des résultats des plans d'expériences.....	25
II.2.3.1. Détermination du modèle pour le taux d'encapsulation.....	27
II.2.3.2. Définition et intérêt des plans d'expériences .....	27
II.2.3.2.1. Termes de bases des plans d'expériences.....	28
II.2.3.2.1.1. Réponse.....	28
II.2.3.2.1.2. Facteur.....	28
II.2.3.2.2. Définition du plan composite centré PC.....	28
II.2.3.2.3. Propriétés du plan composite centré.....	28
a. Plans composites centrés isovariants.....	29
b. Plans composites centrés presque-orthogonaux.....	29
c. Plans composites centrés équiradieux.....	29
d. Plans composites centrés à faces centrées.....	30
II.2.3.2.4. Critères d'optimalité.....	30
II.2.3.2.5. Analyse statistique et validation du modèle.....	31
II.2.3.3. Plan d'expérience composite centré PCC.....	31
II.2.3.4. Analyse de la variance et détermination du modèle mathématique.....	33
II.2.3.5. Ajustement du modèle par détermination du Coefficient de détermination $R^2$ .....	34
II.2.3.6. Conditions optimales d'encapsulation de l'acide ascorbique dans le PLA.....	35
II.2.4. Caractérisation des microparticules.....	36
II.2.4.1. Morphologie des microparticules.....	36
II.2.4.2. Analyse structurale par diffractogramme des rayons X.....	37
II.2.4.1. Diffractogramme d'acide asorbique.....	37
II.2.4.2. Diffractogramme du PLA.....	38

<b>II.2.4.3. Diffractogramme des PLA pure, Acide ascorbique et MPs.....</b>	<b>38</b>
<b>II.2.5. Analyse spectrophotométrie IR-TF.....</b>	<b>39</b>
<b>II.2.5.1. Spectre infrarouge de l'acide ascorbique.....</b>	<b>40</b>
<b>II.2.5.2. Spectre infrarouge du PLA.....</b>	<b>42</b>
<b>II.2.5.3. Spectre infrarouge des PLA, Acide ascorbique et MPs.....</b>	<b>43</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>43</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>47</b>
<b>Summary.....</b>	<b>47</b>

# **Introduction générale**

## **Introduction générale**

Le souci principale de la pharmacie, il y'a quelque décennies, était de trouver des molécules actives et d'en réduire les effets indésirables. Il reste à mettre au point des formes galéniques qui permettent une bonne observance au traitement en diminuant le nombre de prise. Ceci assure un certain confort au patient et une meilleure biodisponibilité des médicaments [1].

La micro-encapsulation a donné la naissance à de nombreux produits commerciaux (crèmes cosmétiques, bas nylon à effet stimulant...). Elle regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active [2] (Richard et benoit, 2000). La terminologie (microcapsules) sous-entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000  $\mu\text{m}$ . Le terme nano capsules est réservé aux capsules dont la taille est inférieure au micro-encapsulation (10 nm à 1000 nm), est parmi les préparations pharmaceutiques en cours d'élaboration par les grandes firmes médicamenteuses, qui consiste à encapsuler selon un procédés déterminé un principe actif dans une autre matière inactive afin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité [3].

La micro-encapsulation par évaporation de solvant est une méthode largement utilisée depuis de nombreuses années [4]. Elle a été développée pour toutes sortes d'applications. Pour contrôler la vitesse de libération du principe actif.

Ce manuscrit est constitué comme suit :

- **Le premier chapitre :** Rappels bibliographique, définitions de la micro-encapsulation et des polymères biodégradables, leurs Applications dans le domaine pharmaceutiques.
- **Le deuxième chapitre :** Partie pratique présente le Matériel et méthodes utilisés pour note expérimentation, Récapitule les résultats obtenues et leurs interprétations.

Enfin, nous clôturons avec une conclusion Générale.

# **Chapitre I**

## **Rappels bibliographiques**

## I.1. Généralités sur les polymères biodégradables

### I.1.1. Définition

Le mot polymère d'origine Grec *polus-meros* est composé de deux mots, « Polus » qui veut dire plusieurs et « méos » qui veut dire partie est par définition une macromolécule organique ou inorganique constituée de l'enchaînement répété d'un monomères sont liés les uns autre par des liaisons covalentes [5]. Les polymères sont des matériaux composés de très longues chaînes (Macromolécules), elles même formées de molécule élémentaires (monomères) assemblées entre elles. Ces chaînes sont principalement constituées d'atomes de carbone sur lesquels sont fixés des éléments comme l'hydrogène ou l'oxygène. D'autres éléments, notamment le chlore, l'azote ou le fluor, peuvent encore intervenir dans la composition de la chaîne [6].

### I.1.2. Le poly (acide lactique) (PLA)

Le poly acide lactique (PLA) est un polyester aliphatique linéaire produit à partir de l'acide lactique [7,8]. Il s'agit d'un thermoplastique biodégradable et possède des propriétés de compatibilité [9, 10, 11]. Le PLA a été découvert en 1932 par Carothers. Il n'a pu produire qu'un PLA de faible poids moléculaire en chauffant l'acide lactique sous vide tout en retirant l'eau condensée [7]. En 1954, Du Pont a produit et breveté un polymère à haute poids moléculaire.

### I.1.3. Propriétés du PLA

Le poly acide lactique est bien connu pour sa facilité de mise en œuvre, sa biocompatibilité et sa biodégradabilité (principalement par hydrolyse). Le PLA peut présenter différentes propriétés physiques et chimiques en raison de la présence d'un groupe méthylique sur l'atome de carbone alpha. Les propriétés du PLA sont fortement liées au rapport entre les deux méso-formes D-lactide et L-lactide. La masse volumique du P (L-LA) se situe aux alentours de 1,25-1,29 g/cm<sup>3</sup> tandis que celle du P (D, L-LA) est de 1,27 g/cm<sup>3</sup>. Il est complètement soluble dans le chloroforme et dans d'autres solvants organiques comme : les fluorés, les chlorés, dioxane, dioxolane, furane, xylène, acétone etc. La masse molaire du PLA varie entre 100 et 300 Kg/mol. Sa résistance aux huiles et aux graisses ainsi que ses propriétés barrières aux arômes sont excellentes. Cependant, il n'est approprié à l'emballage des liquides carbonatés dû à sa faible barrière à l'oxygène O<sub>2</sub>, à la vapeur d'eau ainsi qu'au dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) [12].

**I.1.4.Applications de PLA**

Le poly (acide lactique) (PLA) peut être utilisé dans divers applications, parmi ces application on site en premier lieu l'application médicale et pharmaceutique. Ce polymère s'adapte à une utilisation comme matériel orthopédique à cause de leur biodégradabilité, biocompatibilité et thermo élasticité. Il est généralement utilisé pour fabriquer des prothèses pour le remplacement des os, des pièces plates d'acier, des broches. L'une des caractéristiques de ce polymère 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.

Cette spécificité nous permet d'éviter la nécessité de retirer la pièce après réparation par rapport à l'utilisation d'une pièce de métal [13]. En deuxième lieu l'application comme films/emballages, dans ce cas le PLA est utilisé dans des sacs (champs) de nombreux procédés : extrusion, thermoformage, injection : soufflage, filage et étirage [14].

Des applications ont été améliorées dans la production de nappes pour la fabrication de film de paillage agricole ou pour la conversion en produits d'hygiène comme les couches, les robes ou blouses pour les hôpitaux ou applications similaires [14].

**I.2. Micro-encapsulation****I.2.1.Historique**

On se réfère aux observations faites par les deux chimistes chercheurs Bungenburg de Jong et Kaas, et d'après les premiers essais d'encapsulation qui ont été effectués, on a pu confirmer que ce Phénomène physique permet de réaliser des systèmes colloïdaux. L'amélioration de ce système de l'échelle du laboratoire à la création industrielle aura duré une vingtaine d'années [15].

La première application industrielle de microparticules date des années 1950 quand Green et Schleicher ont encapsulé des particules de pigments dans des polymères naturels (protéines /gélatine et gomme arabique) par coacervation complexe. Cette stratégie, utilisée pour la protection de papier « Carbone », permet la duplication d'un texte ou d'une figure sous l'effet d'une faible pression en encapsulant des colorants [16].

**I.2.2.Définition**

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

- Les matériaux enrobant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides [17].
- Les matières actives sont d'origine très variées : principe actifs pharmaceutique, actifs cosmétique, additifs alimentaires, essence parfumées, microorganismes.

Les microparticules présentent une taille comprise entre environ 1µm et 1mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active.

**I.2.3.Type des microparticules**

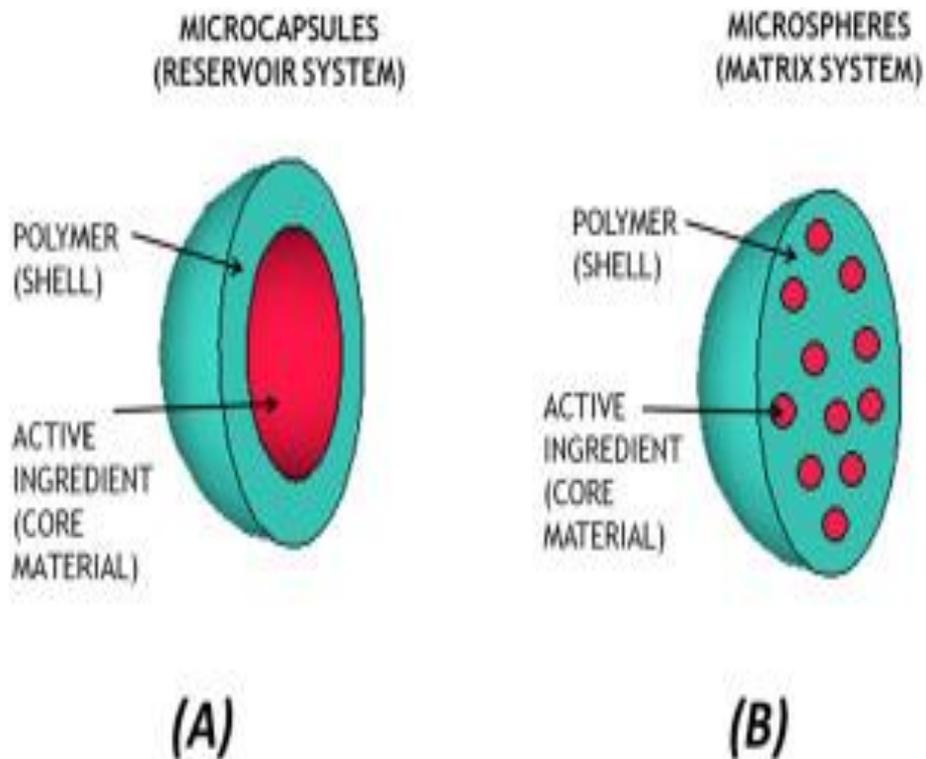
Selon leur microstructure, les microparticules ainsi obtenus par cette technique peuvent être classés en deux grandes catégories de morphologies, les microsphères et les microcapsules [18].

**I.2.3.1. Microcapsules**

La particule réservoir est constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entourée d'une écorce solide continue de matériau enrobant. Les microcapsules ne sont pas nécessairement sphériques (Figure I.1).

**I.2.3.2.Microsphères**

Un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve la matière active finement dispersée, à l'état moléculaire, de fines particules solides ou encore gouttelettes.



**Figure I.1** : Schéma représentant la morphologie des microparticules.

Un certain nombre de facteurs physico-chimique, permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère :

- ✓ Mouillabilité.
- ✓ Porosité.
- ✓ Tortuosité des pores.
- ✓ Degré de gonflement.

### I.2.4. Les procédés d'encapsulation

Plusieurs procédés permettant l'encapsulation de principe actifs sont disponibles. A chaque technique correspondent un intervalle de taille ainsi qu'un taux d'encapsulation et une structure interne différente. Il y a également diverses possibilités concernant la forme physique finale des microparticules qui peuvent être sous la forme de poudre ou de dispersion dans un liquide.

La classification des techniques d'encapsulation disponibles la plus répandue s'intéresse principalement au même principe du procédé (Figure I.2).

- **Les procédés mécaniques** : sont basés sur le séchage ou la solidification de gouttelettes contenant tous les constituants de la future particule.
- **Les procédés chimiques** : sont caractérisés par un déclenchement simultané de la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et de l'encapsulation du principe actif. les procédés chimiques n'utilisent donc pas de matrices enrobant préformées.
- **Les procédés physico-chimiques** : sont dépendants : de la solubilité des agents enrobant sous l'effet de variations des conditions physiques (température, pH, ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible ...), de changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobant.

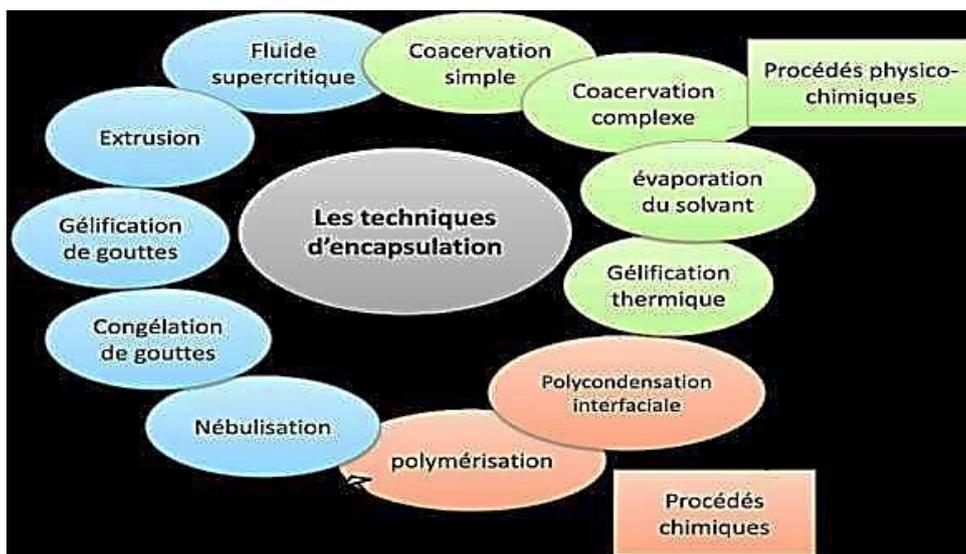


Figure I.2 : Les différents procédés d'encapsulation.

### I.2.5. Technique par évaporation de solvant

Plusieurs méthodes ont été développées et décrites dans la littérature pour la préparation de microparticules. Parmi elles, la méthode de double émulsion évaporation du solvant, ce procédé d'évaporation du solvant permet d'encapsuler une grande variété de principe actif solide ou liquide, hydrophile ou lipophile. Dans le cas d'un principe actif hydrophile, cette technique se focalise sur l'utilisation d'un solvant non miscible à l'eau (dichlorométhane, chloroforme, ou acétate d'éthyle), à travers lequel le polymère et le principe actif sont solubilisés, puis émulsionnés dans une phase aqueuse contenant un tensioactif, poly (alcool vinylique) afin de rendre la formation des émulsions plus facile et améliorer leurs stabilités.

La formation des microsphères est obtenue après évaporation du solvant, le principe actif étant incorporé dans la matrice. Cette technique est fréquemment appliquée dans les industries pharmaceutiques afin d'obtenir la libération contrôlée des principes actifs [19] (Figure I.4).

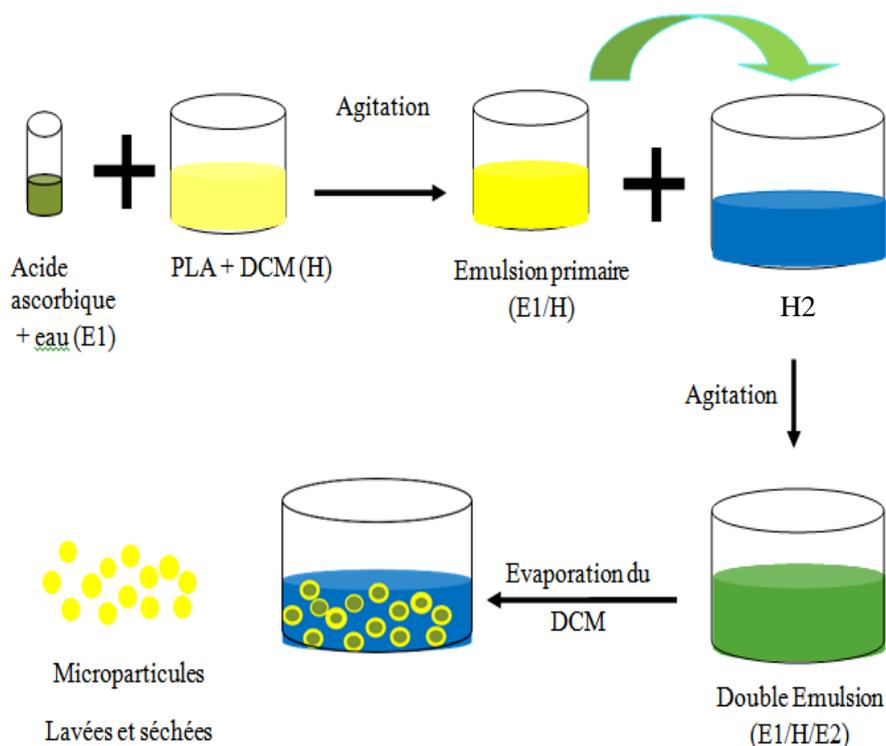


Figure I.3 : Encapsulation par évaporation de solvant [19].

**I.2.6. Les polymères biodégradables utilisés en Micro-encapsulation par double émulsion**

Les polymères biodégradables sont largement utilisés pour la conception des formes orale à libération prolongée. Souvent, un noyau contenant le médicament est recouvert d'un polymère, qui agit en tant que barrière à travers laquelle le médicament doit diffuser. Une autre possibilité consiste à incorporer un médicament dans le polymère lui-même formant ainsi un système matriciel (Figure I.4).

Les polymères biodégradables à base de sources renouvelables utilisés jusqu'à présent pour la préparation des nano composition sont :

- Polymères synthétiques comme : le poly (alkyl cyanoacrylate) (PACAs), le poly (lactique acide) (PLA) et poly (lactic-co-glycolique) acide (PLGA), le poly-caprolactone (PCL) et ces copolymères.
- Polymères naturel comme : Chitosane( CS ), alginate (ALG) et l'éthyle cellulose (EC).

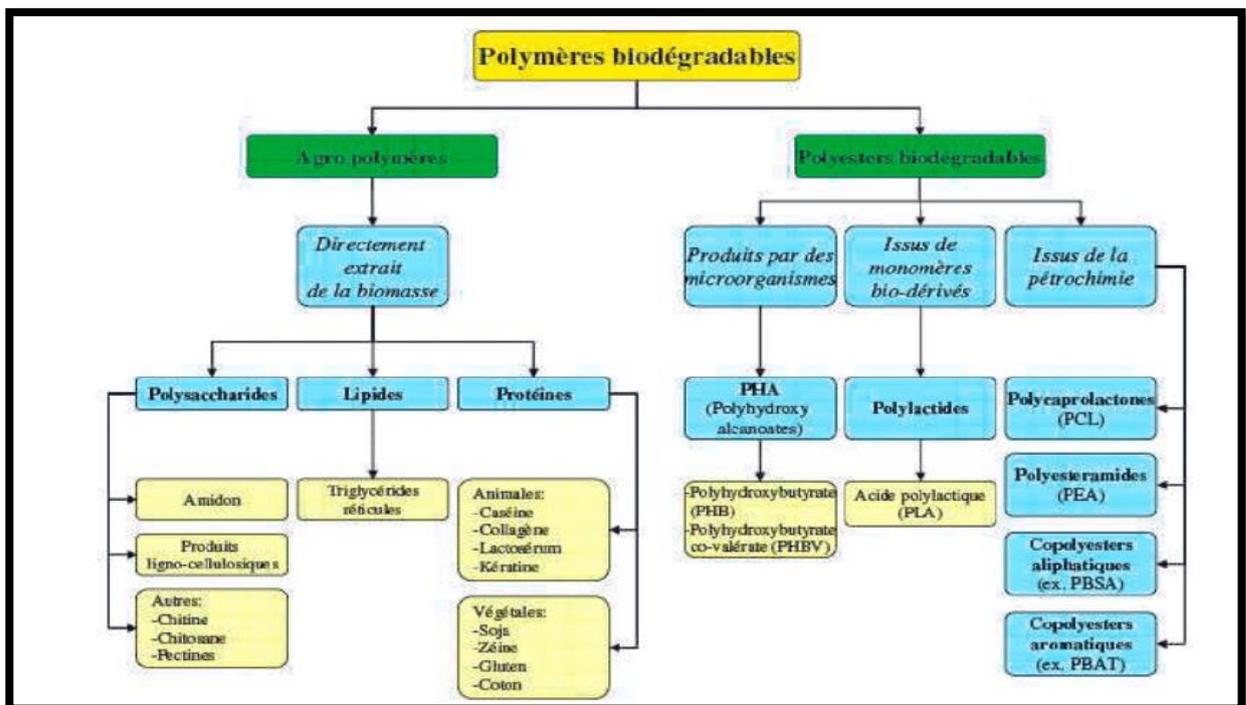


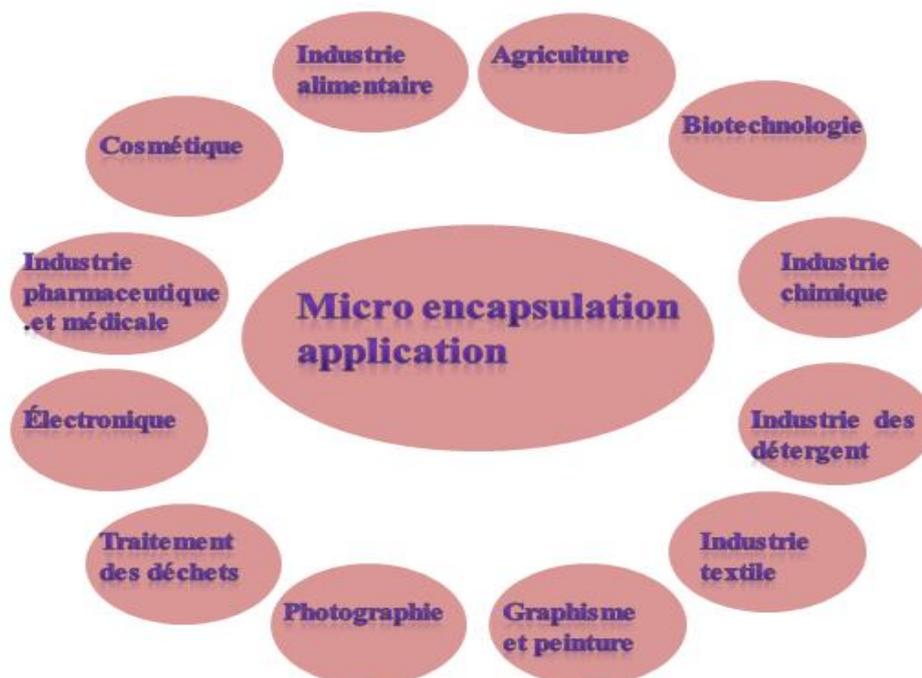
Figure I.4 : Classification des matériaux polymères biodégradable [20].

### I.2.7. Application des polymères biodégradables

Trois grands secteurs d'applications sont identifiés par rapport aux propriétés des biopolymères : la médecine, l'agriculture et les emballages (Figure I.5).

#### ❖ En médecine et pharmacie

Les polymères biodégradables ont vu leurs premières applications dans le domaine médical. Leurs propriétés de biocompatibilité et de biorésorbabilité associées à leur résistance mécanique sont très importantes pour assurer les fonctions attendues dans ce domaine. Plusieurs types de biopolymères sont actuellement employés dans le domaine médical. Les caractères biocompatible et biodégradable du PLA font de ces matériaux de bons choix pour le biomédicale et ils sont utilisés pour le fil de suture et les implants médicaux. Des biopolymères tels que la cellulose sont aussi utilisés dans le domaine pharmaceutique où les médicaments à libération contrôlée sont des exemples d'application [21, 22, 23].



**Figure I.5** : Représentation schématique des différents domaines d'application de la Micro-encapsulation.

### I.2.8. Paramètres influençant l'encapsulation

Avant de procéder à l'encapsulation d'un principe actif, il est nécessaire de connaître les paramètres à maîtriser pour contrôler le taux d'encapsulation :

#### ✓ Taux d'encapsulation

Le taux d'encapsulation du principe actif peut être influencé par plusieurs paramètres, à savoir : la concentration du polymère et/ou la concentration du principe actif, la nature et la concentration du tensioactif, le pH de la phase aqueuse, ...etc.

#### ✓ Effet de la concentration du polymère

La quantité du polymère et celle du principe actif affectent significativement le taux d'encapsulation de nombreux travaux ont été réalisés afin d'étudier l'effet de ces paramètres :

Maiti et al, ont réalisé l'encapsulation d'un antifongique (fluconazole) dans l'éthylcellulose, par la méthode de double émulsion-évaporation de solvant. Ils ont trouvé qu'en augmentant la concentration d'éthylcellulose dans la formulation de 1 à 2%, le taux d'encapsulation du principe actif augmente de 27,8% à 72,79%. L'augmentation de la concentration du polymère entraîne une augmentation de la viscosité de la phase organique, qui tend à minimiser la migration du principe actif de la phase aqueuse interne vers la phase aqueuse externe, ce qui explique l'augmentation de l'efficacité d'encapsulation [24].

Ce résultat concorde avec les travaux de Behera et al, qui ont montré que le taux d'encapsulation du Fluorouracile (antimétabolite) augmente avec l'augmentation de la concentration d'éthylcellulose. Ils ont suggéré que l'augmentation de la concentration du polymère entraîne une réticulation de ses chaînes, conduisant à l'augmentation de sa capacité à emprisonner le principe actif.

D'autre part, Benoit et al, ont étudié l'effet du rapport PA/polymère sur la taille des particules. Ils ont encapsulé l'albumine de sérum bovin (protéine) dans le PCL, et ont trouvé qu'en diminuant la concentration du polymère, le taux d'encapsulation diminue significativement, suggérant que la quantité du polymère utilisée était insuffisante pour couvrir entièrement le principe actif.

L'augmentation du taux d'encapsulation avec l'augmentation de la concentration du polymère a été expliquée de deux manières :

Quand la concentration du polymère est élevée, il précipite plus rapidement sur la surface de la phase dispersée et empêche la diffusion du principe actif à travers la frontière de la phase [25], une concentration élevée du polymère entraîne l'augmentation de la viscosité de la phase organique, ce qui retarde la diffusion du principe actif à travers les gouttelettes du polymère [26].

#### ✓ Effet de la concentration et la nature du tensioactif

Le surfactant, appelé aussi agent tensioactif, est fréquemment utilisé pour stabiliser les émulsions. Un tensioactif présente un caractère amphiphile, c'est à dire une partie est hydrophile et l'autre est hydrophobe. Il existe quatre différents types de tensioactifs classés selon la nature de leur partie hydrophobe : les tensioactifs anioniques (ont une HLB relativement élevée), cationiques, amphotères (se comportent comme tensioactifs anioniques en milieu basique, et cationiques en milieu acide), et les tensioactifs non ioniques [27].

Certaines études ont montré que le tensioactif n'a pas d'effet significatif sur le taux d'encapsulation. Alors que d'autres ont montré que la concentration du tensioactif dans la phase aqueuse influe sur le taux d'encapsulation du principe actif [28].

Samati et al, qui ont encapsulé le flurbiprofène sodique (AINS) dans le PLGA, par la technique d'émulsion-évaporation du solvant, ont montré que le taux d'encapsulation augmente avec l'augmentation de la concentration du tensioactif (PVA) dans la phase aqueuse. Des résultats similaires ont été obtenus par Khoee et Yaghoobian, qui ont encapsulé la pénicilline (antibiotique) dans le poly (butyladipate), par la méthode de double émulsion-évaporation de solvant, en utilisant le Tween 60 comme tensioactif. En effet, l'augmentation de la concentration du tensioactif entraîne l'augmentation de la viscosité de la phase aqueuse, et par conséquent retarde la diffusion du principe actif de la phase aqueuse interne vers la phase aqueuse externe, ce qui explique le taux d'encapsulation élevé.

Par contre, Saravana Kumar et al, Coimbra 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 (PVA) 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 (PVA), car le PA a montré une meilleure solubilité en présence du PVA.

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 [29].

✓ **Effet de la vitesse d'agitation**

La vitesse d'agitation est l'un des paramètres les plus importants qui peuvent affecter le taux d'encapsulation. Les résultats de l'étude de Yang et al, qui ont réalisé l'encapsulation d'une protéine dans des polyesters, ont montré que le taux d'encapsulation diminue (de 90 à 85,1%) lorsque la vitesse d'agitation est augmentée de 500 à 700 tr/min. Ce résultat a été confirmé par l'étude de Maiti et al, qui ont trouvé qu'en variant la vitesse d'agitation de 700 à 1300 tr/min le taux d'encapsulation du fluconazole dans l'éthylcellulose diminue. Même résultat a été observé par André-Abrant et al. Qui ont encapsulé le benzoate d'éthyle dans l'éthylcellulose [30].

En effet, l'augmentation de la vitesse d'agitation, lors de la formation de l'émulsion, entraîne une diminution de la taille des gouttelettes, augmentant ainsi la surface d'échange entre la phase dispersée et la phase continue, et de ce fait, favorise le transfert du PA dans cette dernière avant que les gouttelettes durcissent, ce qui explique la diminution du taux d'encapsulation.

# **Chapitre II**

## **Partie expérimentale**

## II.1. Matériels et méthodes utilisées

### II.1.1. Produits utilisés

#### ❖ Poly acide lactique (PLA)

Quelques propriétés caractéristiques du Poly acide lactique sont données dans le tableau II.1 ci-dessous [31].

**Tableau II.1** : Propriétés de poly acide lactique [31].

Propriétés	Spécification
Formule développée du PLA	$\left[ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{OOC}-\text{CH}- \end{array} \right]_n$
Masse molaire	72,0627 g/mol
Température de fusion (°C)	160
Densité	1,21 g/cm <sup>3</sup>

#### ❖ Le poly vinyle alcool (PVA)

Quelques propriétés caractéristiques du Poly vinyle alcool sont données dans le tableau II.2 ci-dessous [31].



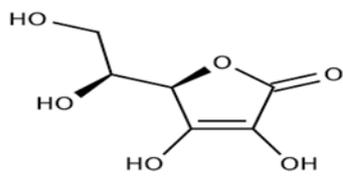
**Tableau II.3** : Propriétés physico-chimiques de dichlorométhane [31].

Caractéristique	Spécification
Formule développée de dichlorométhane	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{---} \text{C} \text{---} \text{H} \\    \\  \text{Cl} \\    \\  \text{Cl}  \end{array}  $
Masse molaire	84,99 g/mol
Densité	1,33 g/cm <sup>3</sup> à 20°C
Point de fusion	-95,7 °C
Point d'ébullition	39,75°C
La pression de vapeur	435 mm Hg à 25°C
Solubilité dans l'eau	13g/L à 25°C

#### ❖ Acide ascorbique(AA)

Quelques propriétés caractéristiques d'acide ascorbique sont données dans le tableau II.4 ci-dessous [32].

**Tableau II.4** : Propriétés physico-chimiques d'acide ascorbique [32].

Caractéristique	Spécification
Structure chimique l'acide ascorbique	
Masse molaire	146g/mol
Point de fusion	190°C
Densité	1,65g/cm <sup>3</sup>

## II.1.2. Méthodes

### II.1.2.1. Mode opératoire de préparation des microparticules

L'encapsulation est effectuée par la méthode de double émulsion/évaporation du solvant décrite par D.Ibraheem et al [33]. 1ml de solution d'acide ascorbique est ajouté à 10 ml d'une solution de dichlorométhane à une concentration adéquaté en PLA (voir le tableauII.5) une émulsion eau dans huile (E<sub>1</sub>/H) est formé par agitation.

Cette émulsion est introduite dans la phase aqueuse contenant de PLA sous agitation pour former une double émulsion (E<sub>1</sub>/H/E<sub>2</sub>). Le solvant est ensuite évaporé sous agitation modérée (300tr/min) à la température ambiante et sous pression atmosphérique pendant une nuit.

Les microparticules sont récupérées après centrifugation à 1500 tr/min pendant 15min puis lavées à l'eau distillée et séchées dans un dessiccateur.

### II.1.2.2. Détermination du taux d'encapsulation

Les taux d'encapsulation sont calculés par détermination de la concentration de l'acide ascorbique non encapsulé présente dans le surnageant récupéré après centrifugation, à la longueur d'onde de 264,5 nm. Ils sont calculés par la relation suivante :

$$EE (\%) = \frac{c_0 - c_n}{c_0} \times 100 \dots \dots \dots \text{(Equation 1)}$$

Avec  $C_0$  : Concentration initiale de l'acide ascorbique.

$C_n$  : Concentration de l'acide ascorbique non encapsulé.

### II.1.2.3. Détermination de rendement d'encapsulation

Le rendement d'encapsulation est déterminé par le calcul de rapport entre la masse des microparticules et la masse du polymère et l'acide ascorbique utilisé.

$$R = \frac{\text{Masse des microparticules}}{\text{Masse du polymère} + \text{Masse d'acide ascorbique}} \times 100 \dots \dots \dots \text{(Equation 2)}$$

### II.1.2.4. Optimisation des paramètres de préparation des microparticules

L'objectif de cette étude est de déterminer les conditions optimales de préparations des microparticules de PLA contenant de l'acide ascorbique par l'utilisation de la méthode des plans d'expériences.

### II.1.2.5. Introduction à la méthodologie des plans d'expériences

La planification expérimentale sera utilisée pour étudier l'influence des différents paramètres expérimentaux sur le taux d'encapsulation, tout en limitant le nombre d'expériences à réaliser, contrairement à la méthode classique qui consiste à étudier un seul facteur à la fois en fixant les autres à un niveau déterminé. La méthodologie des plans d'expériences permet de faire varier tous les facteurs simultanément à chaque expérience mais d'une manière programmée [34].

Les avantages de cette méthode sont notamment une diminution du nombre d'essais, un nombre plus important de facteurs étudiés, une détection des interactions entre facteurs, une détection des optimums ainsi qu'une optimisation et une modélisation des résultats par l'élaboration d'un modèle mathématique de prédiction [35].

➤ **Construction du plan d'expériences**

• **Choix des paramètres de préparation des microparticules de PLA**

Nous avons choisi d'étudier l'influence de trois facteurs différents sur le taux d'encapsulation à savoir ; la concentration du polymère, le volume de la phase aqueuse externe, la concentration l'acide ascorbique. Le plan composite centré (PCC) de la méthodologie réponse surface (RSM) a été utilisé. Ces trois facteurs sont représentés en trois niveaux codés par -1,0, et +1 pour la valeur minimale, moyenne et maximale respectivement. Le tableau (II.5) représente les facteurs utilisés ainsi que leurs niveaux.

**Tableau II.5 :** Niveaux des paramètres d'élaboration des microparticules.

<b>Facteur indépendant</b>	<b>Niveau utilisé</b>		
<b>Concentration du polymère (<math>X_1</math>)</b>	-1	0	+1
<b>Volume de la phase aqueuse externe (<math>X_2</math>)</b>	-1	0	+1
<b>Concentration l'acide ascorbique (<math>X_3</math>)</b>	-1	0	+1

En utilisant le logiciel JMP7, l'application du plan PCC nous a permis d'identifier la matrice expérimentale suivante (tableau II.6).

Tableau II.6 : Matrice d'expérience du PCC.

Expérience N°	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
1	1	-1	-1
2	-1	1	1
3	0	0	0
4	0	0	1
5	-1	-1	1
6	1	1	-1
7	0	0	-1
8	0	0	0
9	0	1	0
10	-1	0	0
11	1	-1	1
12	-1	1	-1
13	-1	-1	-1
14	0	-1	0
15	1	1	1
16	1	0	0

Afin de prédire le rendement d'encapsulation, une équation polynomiale de second ordre a été élaborée. Sa forme générale est la suivante [36] :

$$Y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_{12} x_{12} + b_{11} x_1^2 + b_{22} x_2^2 \quad (\text{Equation 3})$$

$b_0$  : L'effet moyen général.

$b_1, b_2$  : L'effet linéaire du  $i^{\text{ème}}$  facteur.

$b_{11}, b_{22}$  : L'effet quadratique de l'  $i^{\text{ème}}$  facteur.

$b_{12}$ , L'effet d'interaction entre les facteurs  $i$  et  $j$

#### II.1.2.6. Caractérisation des microparticules

##### ➤ Dosage de l'acide ascorbique par UV-visible

La spectrophotométrie UV-visible est utilisée afin de caractériser la bande d'absorption UV-visible de l'acide ascorbique et de le quantifier dans les microparticules (taux d'encapsulation). Le spectrophotomètre UV-visible utilisé dans cette étude est de marque spectro Scan50 (chypre).



**Figure II.1** : spectrophotométrie UV-visible.

➤ **Caractérisation des microparticules par DRX**

Pour l'analyse par diffraction des rayons X, nous avons utilisé un diffractomètre X

«EMPYREAN» comme dispositif expérimental. L'émission des rayons X est effectuée grâce à une radiation  $\text{Cu}(K\alpha)$  à température ambiante pour une gamme de 2  $\theta$  comprises entre 5 et 80°, avec un pas de 0,03°.

Notre travail a fait appel à cette technique dans le but d'explorer les paramètres enregistrés qui seront ensuite utilisés pour mettre en avant l'impact que présente l'encapsulation de l'acide ascorbique dans du PLA sur la structure de départ des deux matériaux initialement séparés.



**Figure II.2** : Diffractomètre (DRX).

➤ **Caractérisation des microparticules par IR-TF**

L'analyse par spectrophotométrie infrarouge permet de distinguer les bandes caractéristiques des principales fonctions chimiques du PLA et de l'acide ascorbique ; il s'agit d'un outil indispensable pour le suivi des modifications chimiques induites au cours de l'encapsulation et les interactions entre les différents composants.

Les spectres infrarouges des différentes formulations sont enregistrés à la température ambiante dans la plage de  $400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$  sur des pastilles de KBr refermant 2% de l'échantillon préparé à l'aide d'une presse hydraulique sous une pression de 90KN pendant 1min. Nous avons utilisé le spectromètre infrarouge à transformée de Fourier de marque Shimadzu (Kyoto, Japon).

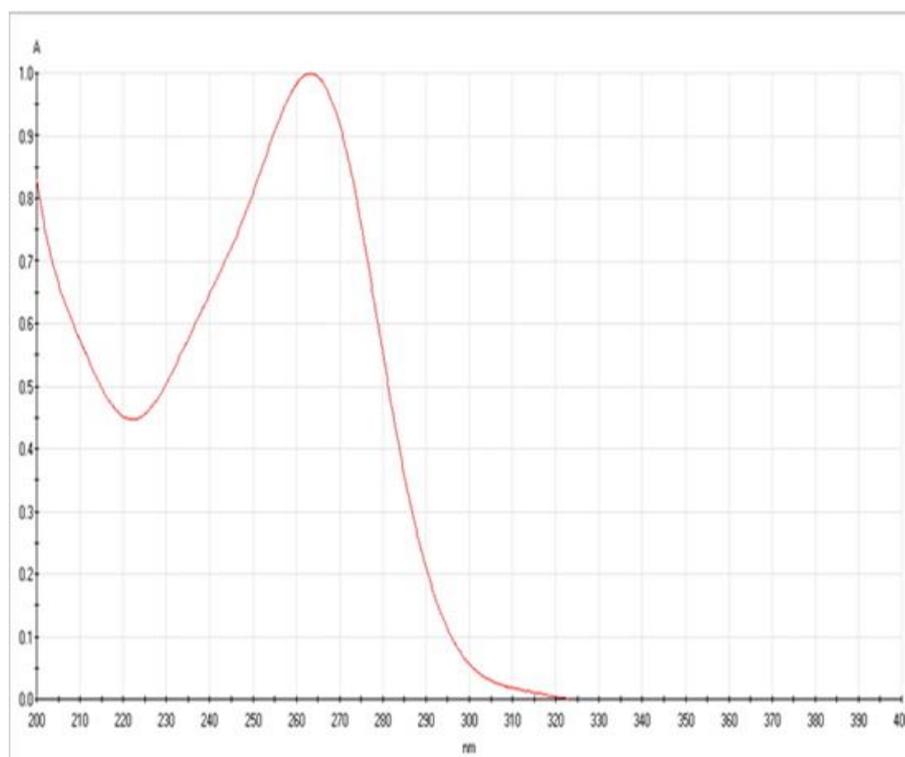


**Figure II.3 :** Spectroscopie infrarouge (IR-TF).

## II.2. Résultats et discussions

### II.2.1. Dosage d'acide ascorbique par UV-visible

Pour déterminer la longueur d'onde caractéristique de l'acide ascorbique, un balayage est effectué sur une solution aqueuse contenant l'acide ascorbique entre 200 et 320nm.



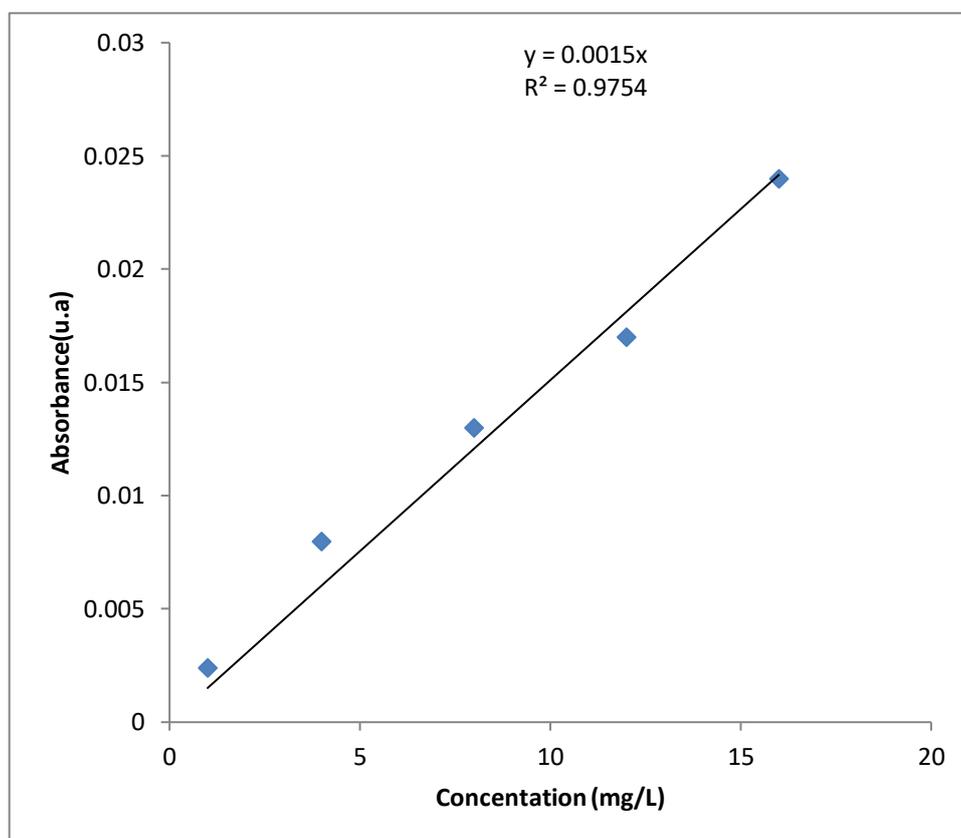
**Figure II.4 :** Spectre UV-visible de l'acide ascorbique dans l'eau distillée.

L'acide ascorbique présente une absorbance maximale à une longueur d'onde  $\lambda_{\max}=264,5\text{nm}$ . Un résultat similaire a été trouvé par S.Rubesh, et N. Duganna [37].

La courbe d'étalonnage a été réalisée à l'aide de six étalons standards dont les absorbances sont mesurées à la longueur d'onde maximale  $\lambda_{\max}=264,5\text{nm}$  (Tableau II.7), les résultats sont présentés sur la figure II.5.

**Tableau II.7** : Les absorbances de l'acide ascorbique à différentes concentrations.

[L'aide ascorbique] en mg/L	1	4	6	8	12	16
Abs à $\lambda=264,5\text{nm}$	0,0024	0,008	0,008	0,013	0,017	0,024

**Figure II.5** : Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique dans l'eau distillée à 264,5 nm.

**II.2.2. Efficacité d'encapsulation**

Pour qu'on puisse déterminer le taux du principe actif présent dans les microparticules du PLA, on a procédé comme suit : à la fin de la centrifugation on récupère 1ml du surnageant qu'on dilue dans 50 ml d'eau distillée et la concentration du principe actif est dosée par spectrophotomètre UV-visible à la longueur d'onde  $\lambda_{\max} = 264,5\text{nm}$ .

**II.2.3. Présentation et analyse des résultats des plans d'expériences**

Les essais sont menés conformément au plan composite centré (PCC) pour 3 facteurs à savoir la concentration du polymère, le volume de la phase aqueuse externe, la concentration l'acide ascorbique. L'ensemble des résultats sont consignés dans le tableau (II.8).

Tableau II.8 : Matrice d'expérience avec résultat de taux d'encapsulation

Expérience	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	taux d'encapsulation
1	1	-1	-1	87,82
2	-1	1	1	33,49
3	0	0	0	65,08
4	0	0	1	45,16
5	-1	-1	1	24,33
6	1	1	-1	99,26
7	0	0	-1	71,44
8	0	0	0	50,82
9	0	1	0	59,52
10	-1	0	0	65,27
11	1	-1	1	72,82
12	-1	1	-1	52,99
13	-1	-1	-1	49,08
14	0	-1	0	67,34
15	1	1	1	90,18
16	1	0	0	80,63

**II.2.3.1. Détermination du modèle pour le taux d'encapsulation**

Le traitement des résultats expérimentaux a été effectué par régression linéaire multiple à l'aide du logiciel JMP7.

**II.2.3.2. Définition et intérêt des plans d'expériences**

La méthode des plans d'expériences repose sur des bases statistiques, la différence principale avec la méthode intuitive qui consiste généralement à fixer le niveau de toutes les variables sauf une et mesurer la réponse pour plusieurs valeurs de la variable mobile, vient du fait que l'on fait varier tous les niveaux à la fois chaque expérience.

Cette méthode conduit à établir un plan comportant le minimum d'expériences, tout en apportant le maximum de précisions dans les résultats. Le principe de la méthode consiste à ne pas étudier tous les points expérimentaux possibles, mais seulement certains points choisis pour leur propriété d'orthogonalité, que nous allons définir Gillon. [36].

L'intérêt majeur des plans d'expérience réside dans le fait qu'ils permettent d'optimiser le nombre d'expériences à réaliser lors de la phase d'essais, en déterminant au préalable les réels facteurs ou combinaisons de facteurs influents sur la réponse du système à étudier (Belkadi et Makked) [38]. Par ailleurs, ces plans permettent de (Bahloul) [39] :

- Etudier un grand nombre des variables ;
- Détecter les interactions entre ces variables ;
- Détecter les zones optimales du domaine d'étude ;
- Obtenir un modèle expérimental du phénomène ;
- Obtenir une meilleure précision ;

### II.2.3.2.1. Termes de bases des plans d'expériences

#### II.2.3.2.1.1. Réponse

On qualifie de réponse la grandeur, généralement notée « y », qui est observée pour chaque expérience réalisée. En d'autres termes, c'est le résultat mesuré d'une étude. Sachant qu'à chaque point du domaine d'étude correspond une réponse. L'ensemble de ces dernières, forme la surface de réponse. La valeur d'une réponse ne peut être modifiée que de manière indirecte en faisant varier les facteurs [38].

#### II.2.3.2.1.2. Facteur

Un facteur peut être toute variable obligatoirement contrôlable, pouvant influencer sur la réponse observée. La différence fondamentale entre la notion de variable et celle de facteur tient donc dans le fait que tout facteur doit pouvoir être modifié sans difficulté.

La valeur donnée à un facteur pour réaliser une expérience est appelée niveau. Les facteurs peuvent être quantitatifs, qualitatifs, contrôlables, incontrôlables, continus ou discontinus [38].

### II.2.3.2.2. Définition du plan composite centré PCC

Un plan composite centré (plan de Box et Wilson) est un plan utilisé dans la construction d'une surface de réponse. Ils permettent d'établir des modèles mathématiques du second degré. Ils sont utilisés pour les variables continues.

Un plan composite est constitué de trois parties :

- Un plan factoriel dont les facteurs prennent deux niveaux.
- Au moins, un point expérimental situé au centre du domaine d'étude.
- Des points axiaux, ces points expérimentaux sont situés sur les axes de chacun des facteurs. [42]

#### II.2.3.2.3. Propriétés du plan composite centré

Les plans d'expérience composite centrés présentent l'avantage de pouvoir faire varier le paramètre  $\alpha$  (distance des points axiaux au centre, appelé également critère de rotatabilité dans la littérature anglo-saxonne) pour obtenir diverses propriétés. Les configurations les plus courantes sont.

### a. Plans composites centrés isovariants

C'est la propriété la plus souvent recherchée pour ce type de plan d'expérience (la plupart des logiciels proposent automatiquement des plans isovariants). La dispersion de la réponse moyenne prédite au point  $x$  ne dépend que de la distance entre  $x$  et le centre du domaine.

Un plan d'expérience composite centré est isovariant par transformations orthogonales si et seulement si [40] :

$$a = (n_f)^{1/4} \dots \dots \dots \text{(Equation 4)}$$

### b. Plans composites centrés presque-orthogonaux

Pour un modèle d'ordre deux, il est impossible d'obtenir un plan d'expérience usuel orthogonal à cause des termes non diagonaux. L'objectif des plans composites centrés presque-orthogonaux est de se rapprocher le plus possible d'une situation d'orthogonalité.

Un plan d'expérience composite centré est presque orthogonal si et seulement si [40, 41] :

$$a = \left( \frac{n_f(\sqrt{N} - \sqrt{n_f})^{1/4}}{4} \right) \dots \dots \dots \text{(Equation 5)}$$

On remarque que la presque-orthogonalité est atteinte pour une valeur du paramètre  $\alpha$  dépendant du nombre total d'expériences  $N$ .

### c. Plans composites centrés équiradieux

L'objectif de ce type de plan est d'avoir toutes les unités expérimentales (réplications centrales exclues) situées à la même distance du centre du domaine. Cela est possible si et seulement si [41, 42] :

$$a = \sqrt{k} \dots \dots \text{(Equation 6)}$$

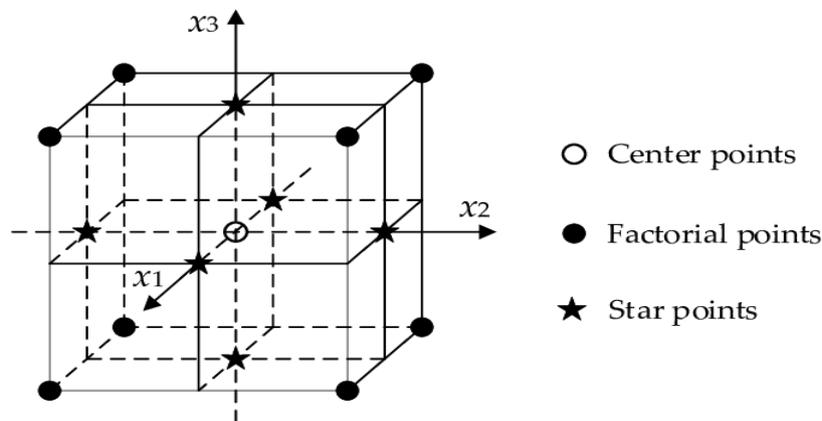
L'utilisation d'un tel plan d'expériences peut être utile pour positionner tous les points expérimentaux aux bornes du domaine expérimental.

#### d. Plans composites centrés à faces centrées

Pour ce type de plan on considère que la valeur du paramètre  $\alpha = 1$ . Un plan composite est à faces centrées si on considère la partie factorielle comme étant les sommets ou un sous-ensemble des

sommets du cube unité  $[-1, 1]^k$ , donc choisir  $\alpha = 1$  équivaut à prendre les points axiaux au centre des faces de ce cube

Le principal intérêt de ce type de plan réside dans le fait que tous les facteurs considérés ont uniquement trois niveaux distincts ( $-1, 0$  et  $1$  sous forme codée) [42].



**Figure II.6 :** Plan composite centré à faces centrées avec 3 facteurs ( $3^k$ ).

On remarque que la presque-orthogonalité est atteinte pour une valeur du paramètre  $\alpha$  dépendant du nombre total d'expériences  $N$ .

#### II.2.3.2.4. Critères d'optimalité

Il n'existe pas de critère naturel et universel permettant d'affirmer qu'un plan est meilleur qu'un autre, c'est pourquoi divers critères mathématiques ont été étudiés. Chacun ayant pour but d'ordonner les plans d'expérience dans un sens particulier [41 - 43]. Un critère optimal est un critère qui dépend de la valeur des niveaux choisis pour chacun des paramètres. Le point optimal choisi se situe bien dans la direction de la diminution du critère. La distance au centre du domaine

Est plus faible et la validité du modèle peut être testée au point optimal théorique [43].

#### **II.2.3.2.5. Analyse statistique et validation du modèle**

Pour l'analyse statistique et la validation de l'équation de régression de second ordre, elle se fait exactement comme dans le cas du plan factoriel complet  $2^k$ . Dans le cas du plan composite centré, les points au centre seront pris en considération dans les calculs. La variance de reproductibilité sera calculée au centre

#### **II.2.3.3. Plan d'expérience composite centré PCC**

La méthode de surface de réponse a été utilisée pour optimiser les conditions expérimentales pour l'encapsulation de l'acide ascorbique dans un polymère biodégradable le PLA. La méthodologie (PCC) est utilisée pour optimiser les expériences et déterminer les conditions Optimales [44].

Les résultats expérimentaux illustrés dans le tableau II.9, montrent que le taux d'encapsulation varie entre 24,33 (%) et 90,18 (%) impliquant que les facteurs ont une influence significative sur le taux d'encapsulation de l'acide ascorbique.

Les valeurs expérimentales et prédites du modèle ont montré une bonne concordance les unes et les autres, car ils fournissent une erreur inférieure à 13,64% [45].

**Tableau II.9 :** Plan d'essais des trois facteurs utilisés par la méthodologie des surfaces de réponses (MSR).

Expériences	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Mesure y	Prédit y	Résiduel y
1	1	-1	-1	87,82	90,05	-2,23
2	-1	1	1	33,49	32,19	1,30
3	0	0	0	65,08	56,65	8,41
4	0	0	1	45,16	46,98	-1,82
5	-1	-1	1	24,33	23,79	0,53
6	1	1	-1	99,26	100,73	-1,46
7	0	0	-1	71,44	65,91	5,53
8	0	0	0	50,82	56,65	-5,83
9	0	1	0	59,52	73,16	-13,64
10	-1	0	0	65,27	68,44	3,19
11	1	-1	1	72,82	73,37	-0,55
12	-1	1	-1	52,99	53,36	-0,37
13	-1	-1	-1	49,08	50,54	-1,46
14	0	-1	0	67,34	63,62	3,71
15	1	1	1	90,18	89,64	0,53
16	1	0	0	80,63	76,92	3,71

**II.2.3.4. Analyse de la variance et détermination du modèle mathématique:**

L'analyse de la variance (ANOVA) est la méthode statistique la plus disponible pour l'analyse des données d'expériences [46]. La signification de chaque coefficient a été déterminée en utilisant la valeur de la probabilité. La valeur de probabilité inférieure à 0,05 indique que les termes du modèle sont significatifs [47].

**Tableau II.10 :** ANOVA pour l'effet des trois variables sur le taux d'encapsulation.

Termes de régression	coefficients	Erreur de std	P ( $\alpha < 0,05$ )
X <sub>1</sub>	24,23	1,83	0,0002
X <sub>2</sub>	4,77	1,83	0,0597
X <sub>3</sub>	-9,46	1,65	0,0047
X <sub>1</sub> *X <sub>2</sub>	1,96	1,85	0,3493
X <sub>1</sub> *X <sub>3</sub>	2,51	1,85	0,2459
X <sub>2</sub> *X <sub>3</sub>	1,39	1,85	0,4935
X <sub>1</sub> *X <sub>1</sub>	-3,97	4,38	0,4161
X <sub>2</sub> *X <sub>2</sub>	11,73	4,38	0,0554
X <sub>3</sub> *X <sub>3</sub>	-0,20	3,85	0,9595

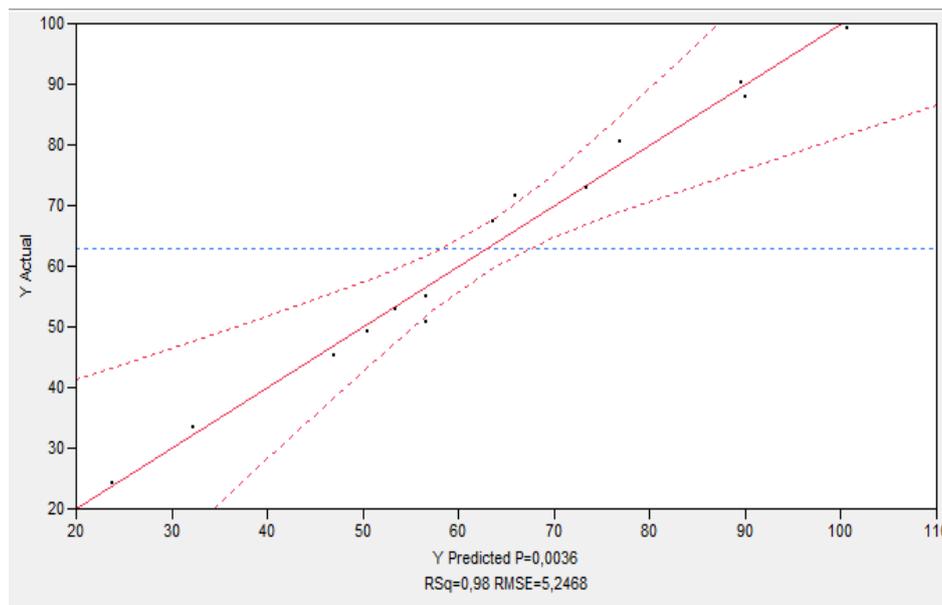
Des valeurs de probabilité  $P < 0,05$  indiquent que les effets concentration du polymère ( $X_1$ ) et concentration d'acide ascorbique ( $X_3$ ) sont hautement significatifs sur le taux d'encapsulation. Dans ce cas ( $X_1$ ) et ( $X_3$ ) sont des termes significatifs. Contrairement au volume de la phase aqueuse externe ( $X_2$ ) et aux effets d'interactions ( $X_1*X_2$ ) ( $X_1*X_3$ ) ( $X_2*X_3$ ) et aux effets quadratiques ( $X_1^2$ ) ( $X_2^2$ ) ( $X_3^2$ ) qui sont non significatifs avec des probabilités de 0,0597, 03493, 02459, 0,4935 0,4161et 0,9595, respectivement.

L'analyse de la régression a été réalisée pour adapter les données expérimentales à un modèle mathématique qui relie le taux d'encapsulation de l'acide ascorbique dans le PLA et les facteurs étudiés. L'équation polynomiale finale déduite en éliminant les termes non significatifs est représenté par la relation suivante :

$$EE (\%) = 56,65 + 24,24X_1 - 9,46X_3 \quad (\text{Equation 7}) .$$

### II.2.3.5. Ajustement du modèle par détermination du Coefficient de détermination $R^2$

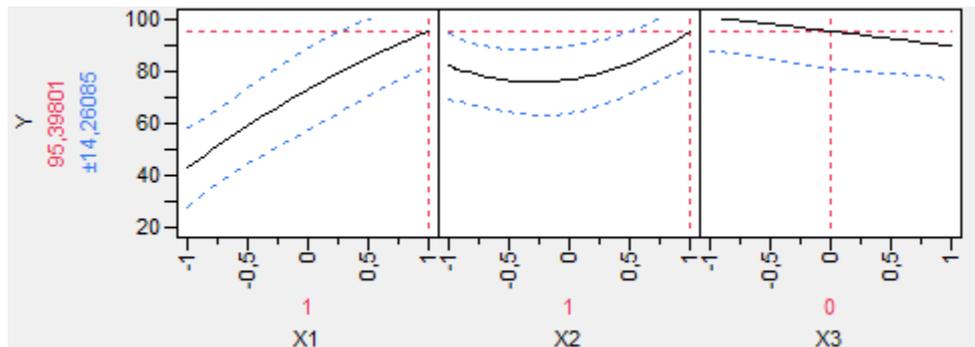
La qualité de l'ajustement du modèle est expliquée par la valeur de  $R^2$  [48]. La valeur  $R^2$  était de 0,98, ce qui implique que la variation de l'échantillon est statistiquement significative à 98% et que seulement 2% de la variance totale ne pouvait être expliquée par le modèle. En d'autres termes, un coefficient de détermination proche de 1 indique un degré élevé de corrélation entre les données observées et prédites (Figure II.7).



**Figure II.7 :** Graphique des valeurs observées en fonction des valeurs prédites.

### II.2.3.6. Conditions optimales d'encapsulation de l'acide ascorbique dans le PLA

En utilisant un modèle mathématique pour décrire l'expérience, nous avons optimisé trois variables expérimentales pour une encapsulation maximale de l'acide ascorbique dans le PLA. Les conditions optimales ont été obtenues par le logiciel JMP7 (Figure II.8).



**Figure II.8 :** Profils pour les valeurs optimales prédites par JMP7.

La figure indique que les conditions optimales pour d'encapsulation de l'acide ascorbique dans le PLA étaient les suivantes :

- Concentration du polymère X1: 1
- Le volume de la phase aqueuse externe X2 : 1
- Concentration de l'acide ascorbique X3 : 0

Dans ces conditions, deux expériences ont été réalisées et le taux d'encapsulation trouvé est de 92 %, ce résultat est proche de celui prédit par le modèle ce qui confirme l'adéquation du modèle prévu.

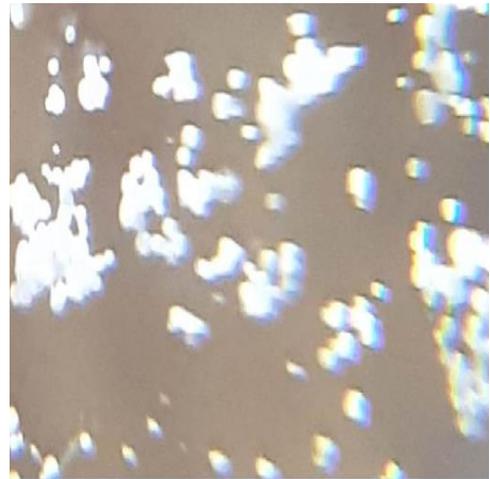
## II.2.4. Caractérisation des microparticules

### II.2.4.1. Morphologie des microparticules

L'analyse par microparticules a permis de voir la forme des particules obtenues. Les résultats obtenus sont représentés sur les figures (II.9) et (II.10).



**Figure II.9 :** Microscope de microparticule ( $\times 60$ ).



**Figure II.10 :** Microscope de PLA.

D'après ces résultats, on remarque que certaines particules ont une forme sphérique figure (II.9). Par ailleurs, nous avons une agglomération entre les particules comme montré sur la figure (II.10).

## II.2.4.2. Analyse structurale par diffractogramme des rayons X

### II.2.4.2.1. Diffractogramme de l'acide ascorbique

L'acide ascorbique présente plusieurs pics de diffraction caractéristiques d'un état cristallin, comme c'est représenté sur la figure (II.11) [37].

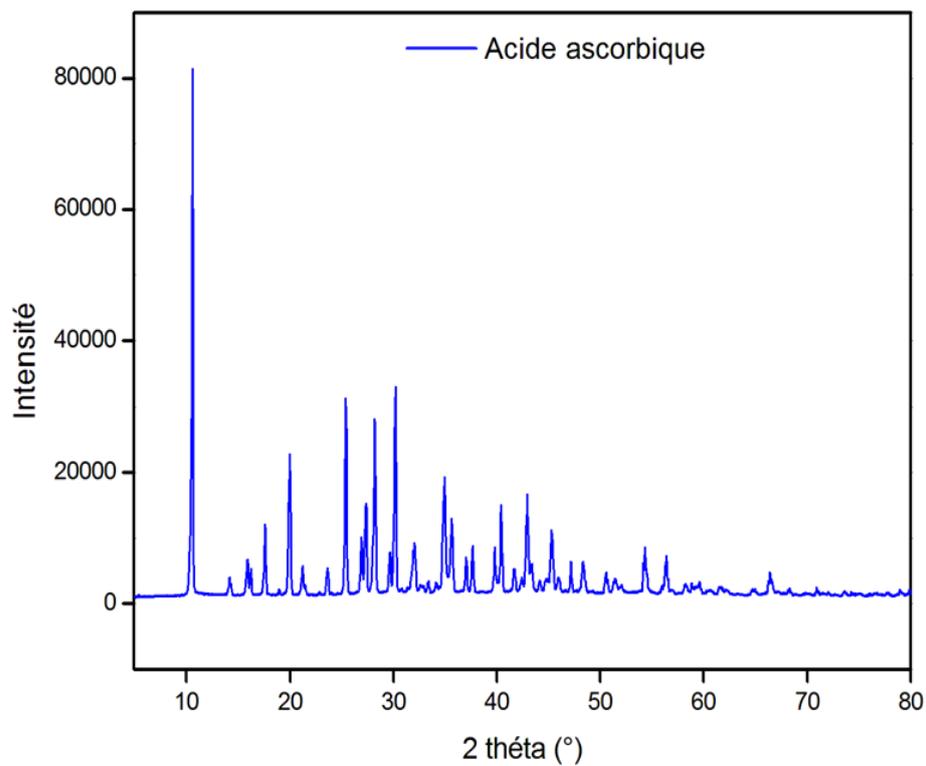
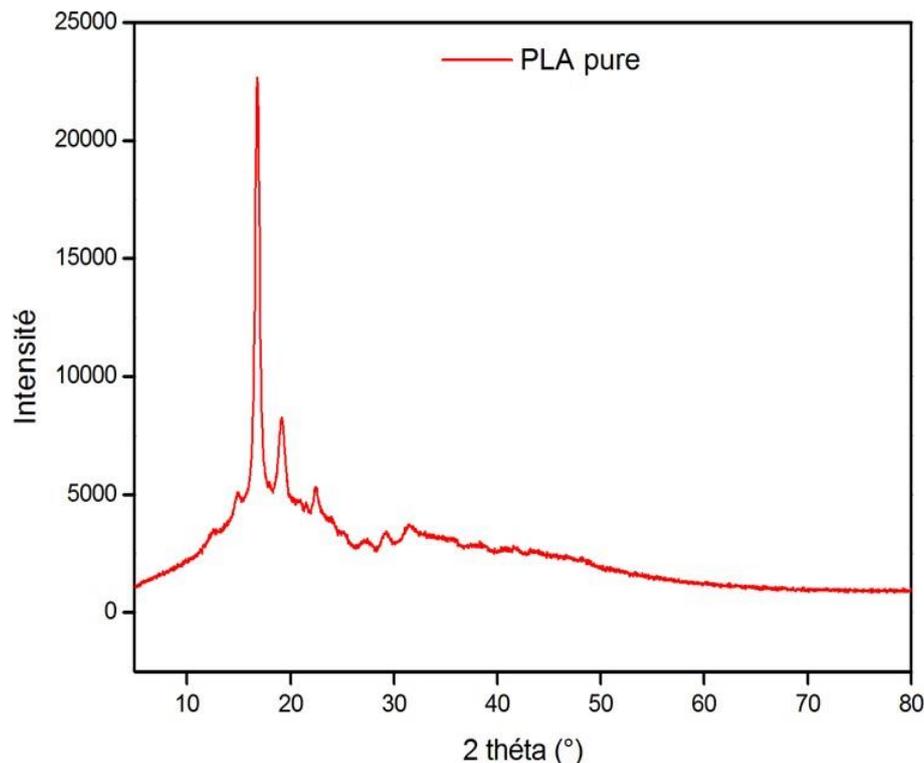


Figure II.11 : Diffractogramme DRX d'acide ascorbique.

### II.2.4.2. Diffractogramme du PLA

Le diffractogramme du PLA (figure II.12) montre la présence de deux pics intenses indiquent sa nature semi cristalline. Les pics sont comparables à ceux indiquées par la littérature [49].



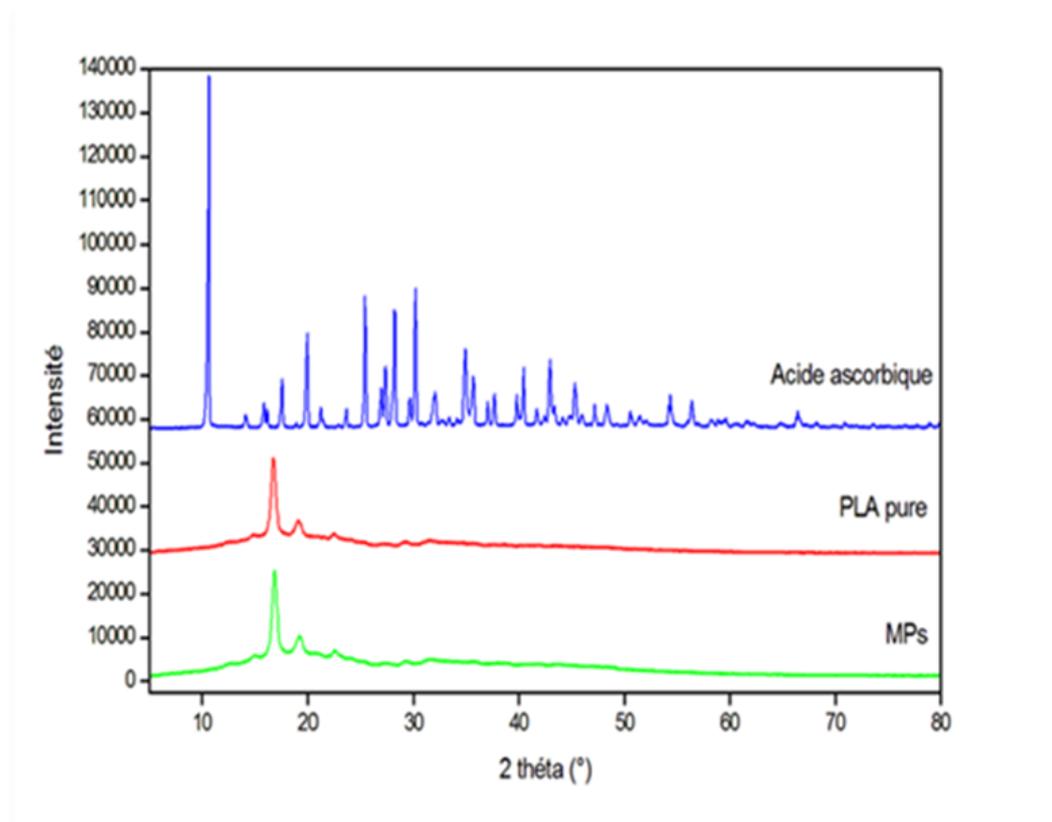
**Figure II.12 :** Diffractogramme DRX du PLA.

### II.2.4.3. Diffractogramme des PLA pure, Acide ascorbique et MPs

Les résultats de l'analyse par diffraction des rayons X des microparticules, et de l'acide ascorbique et de PLA en fonction de l'angle de Bragg ( $2\theta$ ), sont représentés dans la figure (II.13). Les différents Diffractogramme des MPs révèlent une structure semi-cristalline ainsi pour le PLA avec un léger déplacement des rais ; la phase amorphe se manifeste par des régions larges et dispersées, alors que la phase cristalline exhibe des pics de diffraction typiques qui sont intenses et nettement aigus. Comme on remarque aussi l'absence des pics caractéristiques d'acide ascorbique,

Cette absence peut s'expliquer par la dispersion moléculaire d'acide ascorbique dans la matrice du PLA. Des résultats similaires à nos résultats ont été rapportés par **Baofeng Lin** [51].

Ils ont expliqué la cristallinité diminuée après l'encapsulation par la dispersion moléculaire d'acide ascorbique dans la matrice du polymère.



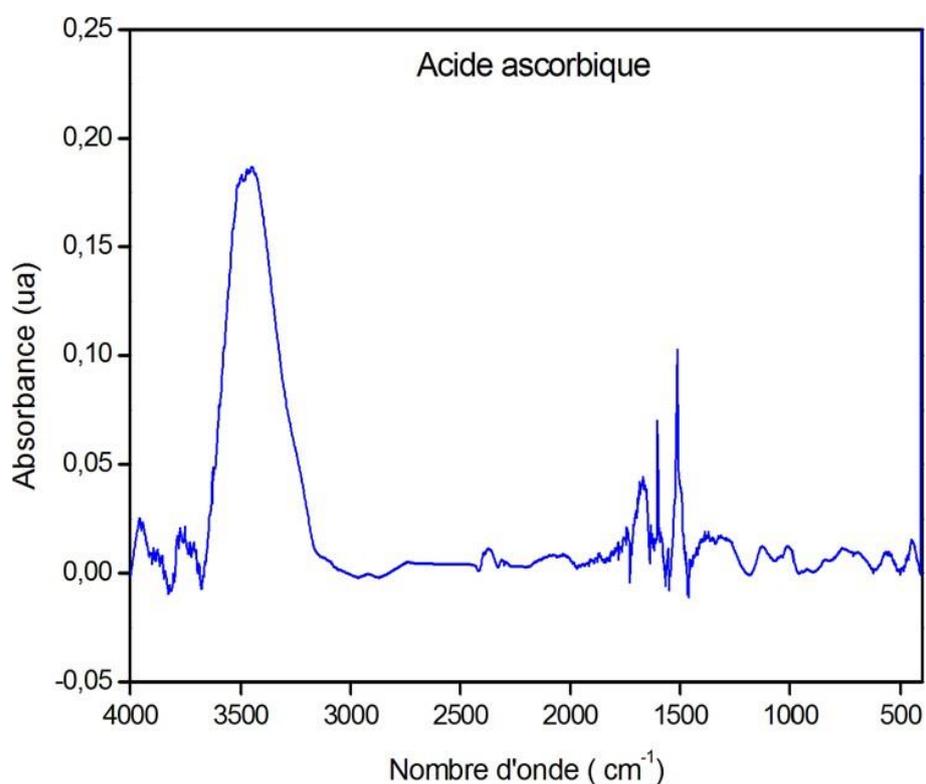
**Figure II.13 :** Diffractogramme DRX du PLA pure, acide ascorbique, et MPs.

### II.2.5. Analyse spectrophotométrie IR-TF

Les spectres infrarouges présentés ci-dessous ont été obtenus sur des poudres l'acide ascorbique, microparticules, et de PLA pure. L'utilisation de cette technique d'analyse nous a permis d'identifier les groupements caractéristiques de PLA et d'acide ascorbique, et aussi d'identifier les interactions entre ces derniers dans les microparticules.

### II.2.5.1. Spectre infrarouge de l'acide ascorbique

La figure (II.14) montre le spectre infrarouge a transformé de Fourier (IR-TF) de l'acide ascorbique pur, la comparaison avec les spectres de cette substance, trouvé dans la littérature[50], nous a permet d'indexer notre spectre.



**Figure II.14** : Spectre IRTF de l'acide ascorbique.

Le tableau (II.11) résume les pics caractéristiques de l'acide ascorbique pur ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

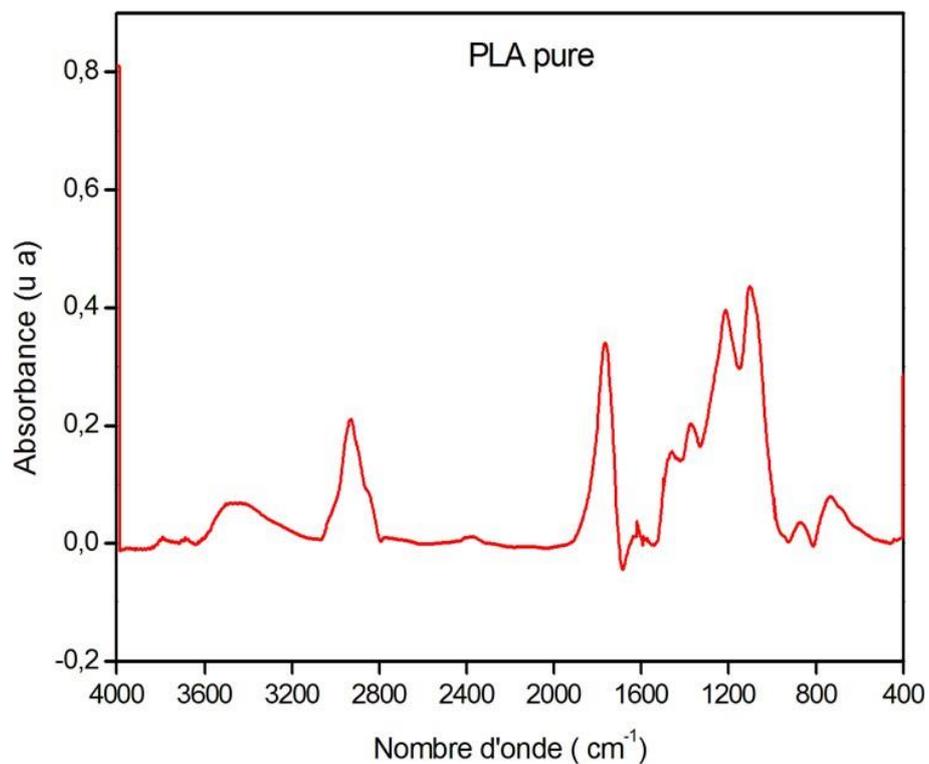
**Tableau II.11** : Fréquences et groupements fonctionnels attribués au l'acide ascorbique.

Fréquence (cm <sup>-1</sup> )	Attribution des groupements fonctionnels
700-800	<b>-OH</b>
900-1100	<b>-C=O</b>
1300-1450	<b>CH</b> dans les groupes CH <sub>2</sub> et CH
1550	<b>C=C</b>
1650-1700	<b>C=O</b>
3400	<b>CH</b>

Le spectre Le spectre IR-TF de l'acide ascorbique présente les bandes observées au voisinage de 3400 cm<sup>-1</sup> correspondent à l'étirement des liaisons CH. Les bandes présentées à 1650 et 1700 cm<sup>-1</sup> sont respectivement caractéristiques des vibrations de déformation axiale de C=O du cycle  $\gamma$ -lactone et de la double liaison adjacente au groupe =O. Il y a une absorption intense dans la région entre 1550 cm<sup>-1</sup> correspondant au groupe C=C. Plusieurs bandes d'absorption sont observées entre 1200 et 1450 cm<sup>-1</sup>, caractéristiques des vibrations de déformation angulaire de CH dans les groupes CH<sub>2</sub> et CH. Les bandes apparaissant dans la gamme spectrale comprise entre 900 et 1100 cm<sup>-1</sup> correspondent à la déformation CO des alcools. La déformation angulaire de OH est observée dans la région comprise entre 700 et 800 cm<sup>-1</sup>[49].

### II.2.5.2. Spectre infrarouge du PLA

La figure (II.14) montre le spectre IR-TF du PLA. La comparaison avec les spectres du PLA trouvé dans la littérature [50], nous a permis d'indexer notre spectre.



**Figure II.15 :** Spectre IRTF du PLA.

Le tableau (II.12) résume les pics caractéristiques du PLA ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

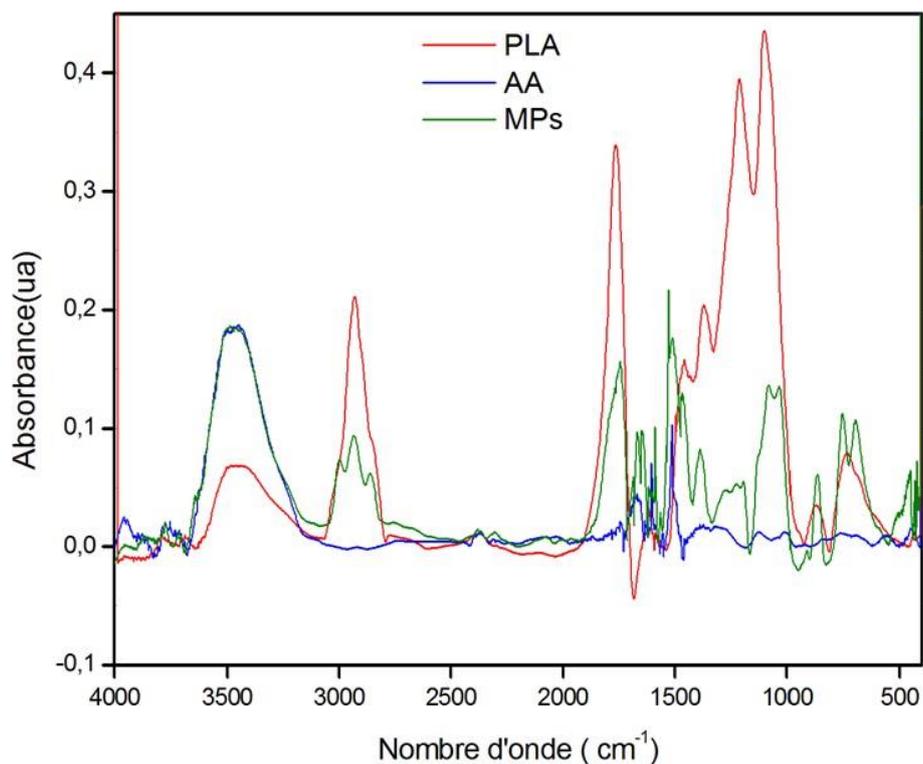
**Tableau II.12** : Fréquences et groupements attribués au PLA.

Fréquences (cm <sup>-1</sup> )	Attribution des groupements fonctionnels
3446	-OH
2800-3000	C-H
1751	-C=O ester
1300-1050	-C-O ester

Le spectre du PLA (figure II.14) révèle l'existence d'une bande d'adsorption intense observé à 1751cm<sup>-1</sup> qui est due à la vibration d'élongation de la liaison du groupe carbonyle ester C=O. Les bandes situées dans la région 2800-3000 cm<sup>-1</sup> sont dues à la vibration d'élongation de la liaison -CH du groupe CH<sub>3</sub>. D'autres bandes sont observées dans la région 1300-1050 cm<sup>-1</sup> qui sont caractéristiques de la vibration d'élongation de la liaison C-O de l'ester. Une bande large observée à 3446 cm<sup>-1</sup> est attribué à la vibration d'élongation de l'hydroxyde OH terminal [50].

### II.2.5.3. Spectre infrarouge des PLA, Acide ascorbique et MPs

Les spectres d'absorption IRTF des microparticules de PLA contenant de l'acide ascorbique sont représentés sur la figure (II.15) ci-dessous.



**Figure II.16 :** Spectres IRTF du PLA, Acide ascorbique, MPs.

La comparaison de ces spectres avec celui de l'acide ascorbique et du PLA montre l'absence des bandes caractéristiques du principe actif, cependant toutes les bandes caractéristiques du PLA sont présentes avec un décalage de leurs longueurs d'ondes et un changement de leurs formes.

# Conclusion et perspectives

## Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons étudié l'encapsulation d'acide ascorbique dans un polyester qui est le PLA. Nous avons dans un premier temps utilisé le plan d'optimisation dit de composite centré, afin de dégager les conditions optimales du taux l'encapsulation.

L'étude statistique résultante de plan de composite centré nous a permis de suivre l'effet des paramètres d'encapsulation. Trois facteurs ont un effet important à savoir la concentration du polymère, et le volume de la phase aqueuse, et la concentration de l'acide ascorbique. Un modèle de corrélation est utilisé, qui est significatif,  $P = (<0,05)$  et  $R^2=98\%$ .

Dans les conditions optimales déterminées par JMP7, l'efficacité d'encapsulation donnée est de  $92, \pm 0,43\%$ .

Les microparticules obtenues sont caractérisées par DRX et IRTF. Après interprétation des résultats nous avons ressorti les conclusions suivantes :

L'analyse structurale menée par DRX montre que l'acide ascorbique est de nature cristalline, le PLA est de nature semi cristalline, tandis que les microparticules d'acide ascorbique sont semi cristallines.

L'analyse par IRTF de différentes formulations montre que l'incorporation d'acide ascorbique dans le PLA provoque un léger décalage des bandes caractéristiques vers des nombres d'ondes plus élevés et aussi un léger changement de leurs formes. En se basant sur la structure des deux matériaux et l'ensemble des résultats obtenus, on peut dire que cela est due à la formation des liaisons hydrogènes entre les oxygènes des groupements carbonyles du PLA et les hydrogènes et des imines d'acide ascorbique.

La microscopie nous a permis d'observer la morphologie des poudres obtenues, ou ces dernières sont sous forme sphérique.

En perspectives, il serait nécessaire de poursuivre ce travail en :

- Caractérisons les microparticules obtenues par d'autre méthode de caractérisation telle que le MEB, le potentiel.
- Détermination de la taille des particules ainsi que leur surface.
- Etablir une de la cinétique de libération d'acide ascorbique à partir des microparticules.
- Etudier la stabilité des microparticules obtenues.

# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

- [1] : A. Lahnine, (Les formes galéniques orales à libération modifiée ), thèse de Doctorat en pharmacie, université de cheikh antadiop de Dakar, juillet (2002).
- [2] : P-B. Deasy, Micro-encapsulation and drug processus, 1-19, (1984).
- [3] : Boh al Kardos D, Microcapsules patent and product, 6, 47-83, (2003).
- [4] : Suave J, Dall Ango E.C, Pezzin A.P.T, Meier M.M, Silva D.A.K.J. Appl. Polym. Sci., 117, 3419-3427, (2010).
- [5] : I. ZOUBIR, (Elaboration et caractérisation d'un matériau composite polymère-ZnO), mémoire de master, Université de Tlemce, Algérie(2017).
- [6] : A. Methia, M. Rezzoug, (Etude de la diffusion de l'iraganox 1076 dans un polymère recyclé à base de PEHD), mémoire de master, Université Abderrahmane Mira-Béjaia, Algérie
- [7] : M. Jamshidian, E-A. Tehrany, M. Imran, M. Jacquot, S. Desobry, (Poly- Lactic Acid: production, applications, nanocomposites, and release studies), Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2010.
- [8] : M. Jamshidian, E-A. Tehrany, F. Cleymand, S. Leconte, T. Falher, S. Desobry, (Effets des Antioxydants Phénoliques Synthétiques sur les Propriétés Structurales, Mécaniques et Barrières du Film d'Acide Poly Lactique. Inclusion et Libération de Molécules Antioxydantes dans un Emballage à Base d'Acide Poly Lactique en Contact Alimentaire, 87(2), 34, (2010).
- [9] : D. Rutot, P. Dubois, (Les biopolymères biodégradables, l'enjeu de demain. chimie nouvelle, (86), 66-74. (2004)
- [10] : A-J. Lasprilla, G-A. Martinez, B-H. Lunelli, A-L. Jardini, R. Maciel Filho. (Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices—A review). Biotechnology advances, 30(1), 321-328, (2012).
- [11] : M. Pluta, J-K. Jeszka, G.Boiteux, (Polylactide/montmorillonite nanocomposites: structure, dielectric, viscoelastic and thermal properties). European Polymer Journal, 43(7), 2819-2835, (2007).
- [12] : J. Mario, (Développement de polymères et composites alvéolaires bio-sourcés à base de poly (acide lactique)).Thèse de doctorat, Université de Lille 1, (2011).

- [13] : S-S. Ray, K. Yamada, M. Okamoto, Y. Fujimoto, A. Ogami, K. Ueda, (New polylactide/layered silicate nanocomposites). Designing of materials with desired properties. *Polymer*, 44(21), 6633-6646, (2003).
- [14] : N. Ceyhan, G. Ozdemir, (Poly--hydroxybutyrate (PHB) production from domestic wastewater using *Enterobacter aerogenes* 12Bi strain). *African Journal of Microbiology Research*, 5(6), 690-702, (2011).
- [15] : A. Hamache, S. chanemi, (Optimisation des paramètres d'encapsulation de chlorhydrates de metformine dans la matrice PLA). Mémoire de fin de cycle université de Bejaia, (2016).
- [16] : Y-H. Yong, S. Yamaguchi, Y. Matsumura, (Effects of enzymatic amidation by proteinglutaminase). On structure and functional properties of wheat gluten *J. Agric. Food chem.*, 54, 6034.6040, (2006).
- [17] : J. Richard, J-P. Benoit, (Micro-encapsulation technique de l'ingénieur). *J2210*, p1- 20, (2000).
- [18] : F. Thron, (Conception et mise en œuvre d'un procédé intensifié continu de micro-encapsulation par polycondensation interfaciale thèse de doctorat). université de Toulouse, (2009).
- [19] : S. Bouriche, M, G-B. José, F. Rezgui, A, Alvarez. (Optimization of preparation method by W /O/W emulsion for entrapping metformin hydrochloride into poly(lactic acid ) microparticules using box behnken design) *.Journal of drug delivery science and technology* 51(2019)419-429,(2019).
- [20] : O. Abegunde , (Overview of thin film deposition techniques). *Aims mater,Sci.*6,174,(2019).
- [21] : O. Pillai, (Polymers in drug delivery), *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 5 447-451, (2001).
- [22] : L. Jameslee, (Polymer Nanoengineering for Biomedical Applications), *Ann. Biomed. Eng*, 34 75-88, (2006).
- [23] : G-Q. Chen, Q. Wu, ( The application of polyhydroxyalcanoates as tissue engineering materiels), *biomaterials*, 266565-6578, (2005).
- [24] : H. Rafati, A-G-A. Coombes, J. ADLER, J. Holland, S-S. Davis, (Protein-loaded PLGA micropartiles for oral administration:formulation), structural and release characteristics, *J.Control.Release*, 43, 89-102, (1997).
- [25] : H. Rafati, A-G-A. Combes, J. Adler, J.,Holland, S-S. DavisS,( Protein- loded PLGA characteristics). *Contrl.Release*,43,89-102, (1997).
- [26] : R. Bodmeier, J-W. McGinity, (Solvent selection in the preparation of PLA microspheres prepared by the solvent evaporation method). *Int.J.Pharm.* 43, 179-186, (1998).

- [27] : A-A. André, J-L. Taverdet, J. Jay, (Micro-encapsulation par évaporation de solvant, Eur. Polym). J.control Release, 37,955-963, (2001).
- [28] : N. Bolourtchian, K Karimi, R. Aboofazeli,(Preparation and characterization of ibuprofen microspheres). J. Microencapsulation, 22,,529-538 (2005).
- [29] : S-H. Park, H-K Choi, (The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs). Int.J.Pharm., 321,35-41, (2006).
- [30] : A-A. André, J-L. Taverdet, J. Jay,(Micro-encapsulation par évaporation de solvant), Eur.Polym.J, 37,955-963,(2001).
- [31] : Pharmacopée européenne, 6eme édition, (2008).
- [32] : M. Sari, W. Fadia, (Comparaison entre deux méthodes de dosage de la vitamine C). Mémoire de Master, Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen, (2017).
- [33] : D. Ibraheem, M. Iqbal, G. Agusti, H. Fessi, A. Elaissari, , (Effects of process parameters on the colloidal san propertie spoly caprolactone microparticles prepare dby double emulsion like process), Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 454 79-91,( 2014).
- [34] : J.Goupy, L.Greighton, (introduction au plan d'expérience), Dunod.(2005)
- [35] : J-H. Lim, J-S. Lee, , (A statistical design and analysis illustrating the interactions between key experimental factors for the synthesis of silver nanoparticles), Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 322 155-163,( 2008)
- [36] : Gillon, (1997).
- [37] : A-L. Yahiaoui, I. Yahiaoui, F. Aissani-Benissad, H. Aït-Amar,(Optimization of silver cementation yield in fixed bed reactor using factorial design and central composite design). The Canadian Journal of Chemical Engineering, 88(6), 1099- 1106, ( 2010)
- [38] : Belkadi et Makked, 2016 ; Linder 2005)
- [39] : Bahloul, (2016)
- [40] : Tinsson. W. (Plans d'expérience : constructions et analyses statistiques). Springer Science and Business Media, Vol. 67 (2010).
- [41] : Karam, S. (Application de la méthodologie des plans d'expériences et de l'analyse de données à l'optimisation des processus de dépôt. LIMOGES) (2004).
- [42] : Goupy. J. (Modélisation par les plans d'expériences. Techniques de l'ingénieur. Mesures et contrôle R275) (2000).

- [43] : Abib. S, Belgharbi. A. (Utilisation des plans d'expériences par la formulation des pates cimentaires auto-placantes. Mémoire de master). Université de Bouira (2016).
- [44] : S-R. kumar, N. Duganath, N. Devanna, (Quantization of aid in ayurvedic amla capsule by various analytical technique), Scholar Research Library, (2013).
- [45] : R. Tewari, M-k Singh, S. Zafar, S. Powar. (Parametric optimization of laser drilling of microwave-processed kenaf/HDPE composite). (Polymers and Polymer Composites, 096739112090570. doi 10.1177/0967391120905705, (2020).
- [46] : J. Goupy, L. Creighton, (Introduction aux plans d'expériences: avec applications). Paris(2013)
- [47] : J. Goupy, L. Jacques. (Étude comparative de divers plans d'expériences.) Revue de statistique appliquée 3845-44, (1990).
- [48] : D. Baş, I-H Boyacı,., 2007. (Modeling and optimization), Usability of response surface methodology. Journal of food engineering 78, 836-8455, (2007).
- [49] : S, Bouriche, M, José Gozar-Bernal, F, Rezgui, A, Alvarez, (Optimization of preparation method by W/O/W emulsion for entrapping metformin hydrochloride into poly(lactic acid ) microparticles using box behnken design) .Journal of drug delivery science and technology 51(2019)419-429,(2019).
- [50] : E-J. Damasceno, J-M-F Almeida, I-N Silva, M-S-B. Silva, N-S Fernandes. (Évaluation de la libération d'acide ascorbique dans les comprimés à libération prolongée, (Journal des sciences pharmaceutiques et de la recherche sur les médicaments 104297-305(2018).
- [51] : L.Fengjiao, L.Baofeng, M Fang, X.Chuanhui, L. Minjie (Novel Composite Microparticles of Alginate Coated with Chitosan For Controlled Release and Protection of Ascorbic Acid ), college of chemistry and chemical Engineering,(2015).

## **Résumé**

Les polymères biodégradables sont plus utilisés dans le domaine pharmaceutique pour la microencapsulation de diverses molécules actives. Cette étude porte sur l'optimisation de quelques paramètres expérimentaux sur la microencapsulation de l'acide ascorbique dans le PLA. La spectrophotométrie infrarouge (IR-TF) nous a permis d'identifier les différents groupements fonctionnels, la diffraction des rayons X nous permet d'identifier la structure de l'acide ascorbique après microencapsulation.

**Mots clés :** acide ascorbique, optimisation, encapsulation, double émulsion, poly acide lactique.

## **Summary**

Biodegradable polymers are very used in the pharmaceutical field for microencapsulation of various active molecules. This study focuses on the optimization of some experimental parameters on the microencapsulation of ascorbic acid in PLA. Infrared spectrophotometry (IR-TF) allowed us to identify the different functional groups, and for X-ray diffraction to identify the structure of ascorbic acid after microencapsulation.

**Keywords :** ascorbic acid, optimization, encapsulation, double emulsion, poly acid lactic.