République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. Yahia FARES de MÉDÉA
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de génie des procédés



Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : Génie des procédés
Option : **Procédés Pharmaceutiques**

Thème

Contribution à l'élaboration de nouveaux systèmes de libération des médicaments à base de composites pectine-chitosane

Présenté par :

M^{me} Bouziane Houria

Proposé et Dirigé par :

Dr Maachou Hamida

Dr Zouambia Yamina

Promotion 2015/2016

م-ل-خ-ص: الهدف من هذا العمل هو إنشاء نظام لتحرير المواد الفعالة باستعمال الكتوزان و البكتين للاستعمال الصيدلاني .أولا ، الكيتوزان (1%) تم مزجه مع البكتين (2%) بنسب مختلفة لإنشاء أغشية مركبة. الأغشية المشكلة كانت ذات مظهر غير متجانس .أكد تحليل الأشعة تحت الحمراء المطبق على المركب وجود تفاعل بين المبلمرات الحيوية . ثانيا، تم تحميل الأغشية بالاموكسيلين بواسطة التشريب . تختلف كمية المادة المحتجزة من غشاء إلى آخر و تتراوح بين 100 و 1000 مغ/غرام . أخيرا، اظهرت دراسة حركية تحرير الأموكسيلين أن الأغشية المركبة تحرر الأموكسيلين في وقت اقل من ساعتين . في حين غشاء الكيتوزان هو مرشح واعد لتحرير مطول للأموكسيلين.

الكلمات المفتاحية: كيتوزان،بكتين،مركب،متضاعف الألكتروليتي ،تحرير،الأموكسيلين.

Résumé : L'objectif de ce travail est l'élaboration d'un système de libération de principes actifs à base de chitosane et de pectine pour usage pharmaceutique. En premier lieu, le chitosane (SC 1%) est mélangé à la pectine (SP 2%) à différentes proportions afin d'élaborer des membranes complexes. Les membranes formées avaient un aspect hétérogène. L'analyse du complexe formé par spectroscopie FTIR a confirmé la réaction entre les deux biopolymères en question. En deuxième lieu, les membranes ont été chargées par l'Amoxicilline par imprégnation. La quantité de principe actif retenue varie de 100 à 1000 mg/g d'une membrane à une autre. Enfin, l'étude de la cinétique de libération de l'Amoxicilline a montré que les membranes complexes libèrent l'Amoxicilline à un temps inférieur à 2 heures. Tandis que la membrane de chitosane peut être un candidat prometteur pour une libération prolongée de l'Amoxicilline.

Mots clés :chitosane, pectine, complexe, polyélectrolyte, libération, amoxicilline

Abstract: The aim of this work is the development of a drug release system based on chitosan and pectin for pharmaceutical use. First, chitosan (SC 1%) is mixed with pectin (SP 2%) in different ratios to elaborate complex membranes. The formed membranes had a heterogeneous appearance. The analysis of the formed complex by FTIR spectroscopy confirmed the reaction between the two biopolymers in question. Secondly, the membranes were loaded with amoxicillin by impregnation. The amount of retained drug varied between 100 and 1000 mg / g from a membrane to another. Finally, the study of the release kinetics of amoxicillin showed that the complex membranes release amoxicillin in a time less than 2 hours. While, chitosan membrane may be a promising candidate for an extended release of amoxicillin.

Key words: chitosan, pectin, complexe, polyelectrolyte, release, amoxicillin

Remerciements

Tout d'abord je remercie ***ELAH*** *le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce modeste travail.*

Mes plus vifs remerciements vont à Dr.ZOUAMBIA YAMINA et Dr MAACHOU HAMIDA qui ont su, par leur disponibilité, leur aide précieuse et leurs conseils bénéfiques, apporter autant de richesse à ce travail. C'est une chance inouïe d'avoir eu l'occasion de travailler sous leur direction.

Mes remerciements vont particulièrement au président de jury Dr NEDJIOUI MOHAMED et à l'examinatrice Dr BENAISSA FAIZA qui me font l'honneur de juger ce travail.

J'exprime ma profonde gratitude à tous les enseignants du département de génie des procédés de la faculté des sciences et de la technologie de l'université de Médéa qui ont participé à ma formation.

Je remercie enfin mon mari Amine, ma mère, Naziha, Chahrazed et toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Résumé

Listes des figures

Liste des tableaux

Listes des abréviations et des symboles

Introduction générale 1

Chapitre I. Biopolymères

I.1. Introduction 3

I.2. Définition des polymères 3

I.3. Biopolymères 4

I.3.1. Définition 4

I.3.2. Propriétés des biopolymères 4

I.3.2.1. Biodégradabilité des biopolymères 4

I.3.2.2. Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères 5

I.3.2.3. Biocompatibilité 5

I.3.2.4. Propriétés chimiques 6

I.3.2.5. Autres propriétés 6

I.4. Les polysaccharides 7

I.4.1. Pectines 8

I.4.1.1. Définition des pectines 8

I.4.1.2. Origine des pectines 9

I.4.1.3. Structure des pectines 9

I.4.1.4. Nomenclature et classification des pectines 10

I.4.1.5. Types de pectine 11

I.4.1.6. Propriétés des pectines 12

I.4.1.7. Domaines d'application 13

I.4.2. Chitosane 14

I.4.2.1. Définition 14

I.4.2.2. Structure de la chitine et du chitosane 14

I.4.2.3. Préparation du chitosane 15

I.4.2.4. Propriétés du chitosane 15

I.4.2.5. Domaines d'application 17

Chapitre II. Complexes de polyélectrolytes

II.1. Polyélectrolytes 18
II.1.1. Définition 18
II.1.2. Classification des polyélectrolytes 19
II.1.2.1. Selon leur origine 19
II.1.2.2. Selon la conductibilité de la solution 19
II.1.2.3. Selon la nature des charges 20
II.1.2.4. Suivant l'interaction avec le solvant 20
II.1.3. Applications des polyélectrolytes 21
II.2. Complexes polyélectrolytes 22
II.2.1. Définition 22
II.2.2. Influence de l'environnement sur l'ionisation des complexes 22
II.2.3. Processus de formation du complexe polyélectrolyte 23
II.2.4. Les différentes classes de complexes polyélectrolytes 24
II.2.5. Constante de complexation 25
II.2.6. Paramètres influençant la complexation de polyélectrolytes 25
II.2.7. Mécanisme d'échange 26
II.2.8. Complexe polyélectrolyte pectine/chitosane 26

Chapitre III. Microencapsulation

III.1. Définition 28
III.2 Intérêt de la microencapsulation 28
III.3. Domaines d'application des microparticules 30
III.4. Microparticules 30
III.4.1. Types de microparticules 30
III.4.2. Caractéristiques des microparticules 31
III.5. Nature des matériaux enrobants 31
III.6. Procédés de microencapsulation 31
III.6.1. Procédés physico-chimiques 32
III.6.2. Procédés mécaniques 32
III.6.3. Procédés chimiques 32
III.7. Méthodes de microencapsulation adaptées pour les biopolymères 33
III.7.1. Extrusion 33
III.7.2. Coacervation simple et complexe 34

III.8. Systèmes de libération 36

Chapitre IV. Étude expérimentale

IV.1. Introduction 38

IV.2. Matériels et Produits 38

IV.2.1. Matériels 38

IV.2.2. Produits utilisés 38

IV.3. Caractérisation physicochimique des biopolymères 40

IV.3.1. Aspect général 40

IV.3.2. Détermination du degré d'estérification de la pectine 40

IV.3.3. Détermination du degré de désacétylation 41

IV.3.4. Détermination de la teneur en humidité des deux biopolymères 41

IV.3.5. Détermination du taux de cendre des deux biopolymères 42

IV.3.6. Analyse par FTIR 42

IV.4. Formulation des systèmes d'encapsulation non chargés 45

IV.4.1. Caractérisation 46

IV.4.1.1. Aspect général 46

IV.4.1.2. Caractérisation par FTIR 47

IV.4.1.3. Test de gonflement 47

IV.4.1.4. Test de porosité 52

IV.5. Cinétique de libération du principe actif à travers les membranes formulées 53

IV.5.1. Établissement de la courbe d'étalonnage 53

IV.5.2. Fixation de l'Amoxicilline trihydraté par les membranes préparées 55

IV.5.3. Cinétique de libération de l'Amoxicilline trihydraté par les membranes préparées 56

Conclusion générale 61

Références bibliographiques

Liste des figures

Chapitre I	**Biopolymères**	
Figure I.1	Schéma de la structure principale de la pectine	10
Figure I.2	Structure de la chitine et du chitosane	15
Chapitre II	**Complexes de polyélectrolytes**	
Figure II.1	Représentation d'un polyélectrolyte en solution	18
Figure II.2	Représentation schématique du squelette des deux types d'amphiphiles	21
Figure II.3	Schéma représentant la formation du complexe de polyélectrolyte	24
Chapitre III	**microencapsulation**	
Figure III.1	Formation des gouttes une par une à la ligne dans un système d'extrusion sous flux d'air coaxial	34
Figure III.2	Réticulation interfaciale des microcapsules par coacervation complexe (procédé physico-chimique)	35
Figure III.3	Principe de la coacervation simple	35
Figure III.4	Libération par diffusion	36
Figure III.5	Libération par gonflement	37
Figure III.6	Libération par dégradation	37
Chapitre IV	**Partie Expérimentale**	
Figure IV.1	Structure chimique de l'Amoxicilline trihydraté	39
Figure IV.2	Poudre de pectine et du chitosane	40
Figure IV.3	Spectre FTIR de la pectine	44
Figure IV.4	Spectre FTIR du chitosane	44
Figure IV.5	a) Membrane pectine/chitosane b) Membrane chitosane	46
Figure IV.6	Spectre FTIR des membranes SP/SC : 0/100, SP/SC : 70/30 et SP/SC : 50/50	47
Figure IV.7	Capacité de gonflement de la membrane SP/SC : 70/30	49
Figure IV.8	Capacité de gonflement de la membrane SP/SC : 50/50	49
Figure IV.9	Capacité de gonflement de la membrane SP/SC : 30/70	50
Figure IV.10	Capacité de gonflement de la membrane SP/SC : 0/100	51
Figure IV.11	Capacité de gonflement des membranes SP/SC dans le milieu neutre (pH= 6.8) et à un temps de 30 minutes	52
Figure IV.12	Porosité des membranes SP/SC	53
Figure IV.13	Courbe d'étalonnage de l'Amoxicilline trihydraté	55
Figure IV.14	Profil de libération du principe actif à travers les membranes SP/SC dans l'eau distillée	57
Figure IV.15	Profil de libération du principe actif à travers les membranes SP/SC (pH= 2.2)	58
Figure IV.16	Profil de libération du principe actif à travers les membranes SP/SC (pH= 6.8)	59
Figure IV.17	Profil de libération du principe actif à travers les membranes SP/SC (pH= 7.4)	60

Liste des tableaux

Chapitre I	**Biopolymères**	
Tableau I.1	Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues	6
Tableau I.2	Exemples des polysaccharides les plus courants	8
Tableau I.3	Teneur en substances pectiques de quelques végétaux	9
Chapitre III	**Microencapsulation**	
Tableau III.1	Formes principales et terminologie des produits issus de la microencapsulation	29
Chapitre IV	**Étude expérimentale**	
Tableau IV.1	Produits chimiques utilisés	39
Tableau IV.2	Caractéristiques spectrales de la pectine	45
Tableau IV.3	Caractéristiques spectrales du chitosane	45
Tableau IV.4	Les différents pourcentages des membranes préparées	46
Tableau IV.5	Solutions tampons	48
Tableau IV.6	Préparation des milieux de libération	56

Liste des abréviations et des symboles

DA: Degré d'acétylation

DE : Degré d'estérification

DM : Degré de méthylation

FTIR : Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier

GalA : Acide D-galacturonique

HG : Homogalacturonane

HM : Pectine hautement méthylée

KBr : bromme de potassium

LM : Pectine faiblement méthylée

LMA : Pectine faiblement méthylée amidée

MHS : Mark-Houwink-Sakurada

RG : Rhamnogalacturonanes

UV : ultra-violet

c : Concentration

C : Taux de cendre (%)

H : Teneur en humidité (%)

l : Epaisseur traversée (cm)

M : Masse moléculaire de (g/mol)

P_0 : Poids initial du biopolymère (g)

P_1 : Poids du biopolymère après séchage (g)

DO : densité optique

pH : potentiel hydrogène

V **:** volume effectif de la membrane à l'état mouillé (cm^3)

λ_{max} : longueur d'onde maximale (nm)

PNA : polysaccharides non amylacés

$[\eta]$: viscosité intrinsèque

k, a : constantes de MHS

LMPA : low methylated amidated pectin

DD : degré de désacétylation

DL : dose létale

f: taux de charge chimique

N : nombre de monomères par chaine

PSSNa : polystyrène sulfonate de sodium

HMP : hydrophobically modifed polyelectrolyte

CPE ou PEC : complexe de polyélectrolytes

pKa : constante d'acidité

PECs : polyelectrolyte complexes

PMA : poly (acide méthacrylique)

PVP : poly (4-vinylpyridine)

P_1 : masse initiale du biopolymère (g)

P_2 : masse du biopolymère après incinération (g)

T : transmitance

A : absorbance

SP : solution de pectine

SC : solution du chitosane

m_1 : masse de la membrane avant immersion

m_2 : masse de la membrane après immersion

mn : minute

P : porosité

m_0 : masse de la membrane à l'état sec

m_1 : masse de la membrane à l'état mouillé

d_{eau}: densité de l'eau à température ambiante

I_0 : intensité de la lumière incidente

I : Intensité de la lumière transmise

ε: Coefficient d'extinction dépendant de la nature de la substance et de la longueur d'onde de la radiation.

R^2 : coefficient de corrélation

Introduction générale

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération.

Les polysaccharides font partie des polymères utilisés en libération contrôlée d'un principe actif. Généralement caractérisés par des propriétés de gonflement, ils se situent dans la catégorie des hydrogels. Cellulose, pectine, chitosane et amidon sont les polysaccharides les plus intéressants pour des applications biomédicales.

Actuellement, les polyélectrolytes attirent une attention particulière dans la préparation des produits pharmaceutiques. Ce sont des polymères qui portent des groupes ionisables. Ces derniers se dissocient dans un solvant polaire tel que l'eau, ce qui a pour effet de rendre le polymère chargé tout en libérant des contre-ions en solution. La formation des complexes de polyélectrolytes se fait par des interactions acide-base. Les propriétés de chacun des polyélectrolytes et du complexe de polyélectrolytes dépendent de plusieurs paramètres comme les masses molaires, la concentration, la densité de charges, le pH, la force ionique, la température, la qualité du solvant, la nature et la force des interactions intermoléculaires et intramoléculaires.

Notre travail a pour objectif l'élaboration et la caractérisation d'un système d'encapsulation d'un principe actif (Amoxicilline) à base de complexe des polyélectrolytes pectine et chitosane pour usage pharmaceutique. Pour ce faire, ce mémoire est structuré en deux parties :

1-Une étude bibliographique, organisée en trois chapitres :

- Le premier chapitre présente des généralités sur les biopolyméres : définitions, comment sont-ils classés, leurs propriétés et quelques détails sur les biopolymères utilisés dans ce travail (pectine et chitosane).
- Le deuxième chapitre traite les polyélectrolytes et les complexes de polyélectrolytes en général, puis un aperçu bibliographique sur le complexe pectine/chitosane.

- Le troisième chapitre présente des généralités sur la microencapsulation : définition, mécanisme d'encapsulation et quelques procédés d'encapsulation.

2- Une étude expérimentale, organisée en un seul chapitre qui représente notre travail pratique relatif la caractérisation des deux biopolymères pectine et chitosane, l'élaboration et la caractérisation des membranes à base du complexe à différentes proportions et finalement, comme application, l'étude de la cinétique de libération de l'Amoxicilline trihydraté chargé dans les membranes élaborées.

Ce travail est, enfin, clôturé par une conclusion générale qui résume les principaux résultats obtenus.

I.1. Introduction

Les polymères naturels ont été parmi les premiers matériaux utilisés par l'Homme : bois et fibres végétales, cuir, tendons d'animaux, laine, etc. La notion de macromolécule n'est apparue que tardivement dans l'histoire de la chimie. Le terme « polymère » est utilisé pour la première fois en 1866 par Marcellin Berthelot. Mais il faut attendre les années 1920-1930 pour que l'idée de macromolécule soit acceptée, notamment grâce aux travaux d'Hermann Staudinger **[1].**

La chimie des polymères est née de la connaissance des biopolymères qui sont des polymères présents dans des organismes vivants ou ils se sont produits par eux même. Ils comprennent notamment les polysaccharides et sont soient issue de la pétrochimie (associés à un composé naturel), soient totalement dérivés à partir de ressources renouvelables par lesquelles sont fabriqués à partir des polymères naturels d'origine agricole, microbienne ou synthétique **[2,3]**.

I.2. Définition des polymères

Les polymères sont parmi les produits chimiques ayant le plus d'applications industrielles. Ce sont des macromolécules obtenues par la combinaison d'un grand nombre de molécules plus petites appelées « monomères ». Ils ont une masse molaire très importante.

Un monomère est un composé constitué de molécules simples pouvant réagir avec d'autres monomères pour donner un polymère. Contrairement au polymère, un monomère a une faible masse moléculaire **[4].**

Les polymères sont divisés en deux catégories **[5]**:

- Les polymères d'addition, obtenus par l'enchaînement d'un grand nombre de molécules monomères ; si ces molécules sont identiques on obtient un homopolymère, par contre si les monomères sont différents (en général deux) on obtient un copolymère.
- Les polymères de condensation, obtenus par la condensation d'un grand nombre de molécules, cette réaction s'effectue avec l'élimination d'une petite molécule, en général l'eau.

I.3. Biopolymères

I.3.1. Définition

Les biopolymères sont des polymères issus de la biomasse, c'est-à-dire produits par des êtres vivants (végétaux, algaux, animaux, fongiques, etc.). La cellulose et l'amidon par exemple sont des polysaccharides et sont d'origine végétale. Ils peuvent être produits par les systèmes biologiques, ou être synthétisés chimiquement à partir des produits d'origine biologique **[2,3].**

Les biopolymères sont donc des macromolécules constituées de plusieurs unités identiques appelées monomères. Le nombre moyen de ces unités dans les macromolécules est le degré de polymérisation; si ce degré est élevé on parle de hauts polymères, lorsqu'il est faible, le polymère est dit oligomère. Les monomères sont composés d'un petit nombre d'atomes légers, parmi lesquels, on trouve toujours le carbone et l'hydrogène, souvent l'oxygène et l'azote et parfois le chlorure et certains autres éléments **[2,3]**.

I.3.2. Propriétés des biopolymères

De par leur structure chimique, les biopolymères présentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications bien spécifiques en industries (plastique, alimentaire, pharmaceutique…etc.). La biodégradabilité est la plus importante **[6].**

I.3.2.1. Biodégradabilité des biopolymères

On désigne par dégradation biologique ou biodégradation l'ensemble des processus qui résultent de l'attaque d'un matériau par les organismes vivants : bactéries, mousses et moisissures, insectes, rongeurs. La biodégradation met essentiellement en jeu des réactions enzymatiques et, par conséquent, exige la présence de sites convenables sur le polymère **[4].**

Les biopolymères sont synthétisés dans les plantes ou les animaux par voie enzymatique et sont de ce fait dégradés rapidement dans un milieu biologique. La biodégradabilité de la plupart des biopolymères est due à la présence de liaisons facilement clivables comme les liaisons esters ou amides conduisant à la formation de molécules simples et de fragments de plus petites tailles. Ces derniers sont assimilables par les microorganismes pour leur biosynthèse. Il en résulte alors la formation de CO_2, H_2O en présence d'oxygène (ou la formation de CH_4, CO_2, H_2O en anaérobie) et une nouvelle biomasse (humus) **[6]**.

Le terme « biodégradabilité » suscite donc beaucoup de discussions. La définition émergeante proposée par de nombreux auteurs se traduit par une dégradation du matériau par les microorganismes comme les bactéries, les champignons et les algues **[7,8]**.

La dégradation des matériaux par les enzymes peut être le résultat d'un mécanisme radicalaire (oxydation biologique) ou d'un changement chimique (hydrolyse biologique). Dans le cas de l'oxydation biologique, les enzymes réagissent directement avec l'O_2 comme les cytochromoxidases qui sont des enzymes actives dans la chaîne respiratoire. La plupart du temps, l'oxygène est incorporé directement au substrat (cas des oxygénases). Parfois, il joue le rôle d'un accepteur dihydrogène (cas des oxydases) **[9]**.

I.3.2.2. Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères

La plupart des biopolymères comme la cellulose et les protéines sont hydrophiles, ce qui leur confère des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau. Ces propriétés sont dues notamment à la présence de fonctions polaires hydroxyle et/ou amine qui ont une forte réactivité avec l'eau par formation de ponts hydrogènes **[10]**, ce qui leur confère aussi une propriété antistatique.

La perméabilité à la vapeur d'eau pourrait être un inconvénient dans certaines applications, notamment pour les emballages alimentaires. Par exemple, les viennoiseries ne peuvent pas se trouver dans un endroit trop humide pour conserver leur fraîcheur. Par contre, pour certains types d'emballage, elle est avantageuse. En effet, en évitant les condensations, la durée de conservation des produits frais est allongée. Cette propriété trouve également une application dans les emballages des produits humides leur laissant la possibilité de continuer de les sécher pendant les étapes de stockage et de transport **[10]**.

I.3.2.3. Biocompatibilité

Un matériau biocompatible est un matériau qui est capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner. La réponse biologique d'un matériau dépend de 3 facteurs : ses propriétés, la caractéristique de l'hôte et la demande fonctionnelle pour le matériau.

Les biopolymères par leur origine naturelle remplissent logiquement cette fonction et les implants médicaux en matériau inerte comme les céramiques sont de plus en plus remplacées par des polymères d'origine naturelle **[11, 12]**.

I.3.2.4. Propriétés chimiques

La présence de fonctions chimiques sur les molécules leur attribue des propriétés particulières qui facilitent leur réaction avec d'autres molécules. Leur réactivité est due à la

présence des fonctions alcool, acide, amine ou aldéhyde qui réagissent facilement grâce à leur site nucléophile et électrophile **[13,14 ,15]**.

I.3.2.5. Autres propriétés

Certains biopolymères possèdent des fonctionnalités qui leur apportent des propriétés physico-chimiques ou mécaniques particulières. On peut relever dans le **tableau I.1** quelques propriétés physico-chimiques intéressantes des biopolymères et les applications potentielles.

Tableau I.1 : Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues **[16].**

Biopolymères	Propriétés particulières	Applications ciblées
Polymères à base d'amidon	Antistatiques, Anticondensations Toucher naturel	Emballage et sacs
Polymères à base de cellulose	Transparence, Antistatiques	Emballages
Polymères à base de protéines	Comestibles Grandes diversités chimiques des acides aminés Perméabilité sélective aux gaz Siccativités	Galénique Emballages alimentaires
Polymères à base d'huile Polymères de synthèse à base d'acide lactique	Anticondensations Brillances Antibactériens	Peinture Vernis Emballage, Textile
Polyesters bactériens (polyhydroxyalcanoates)	Propriétés piézoélectriques Antioxydants Médical Matériau insolubilité dans l'eau	Emballage rigide
Caoutchouc	Élastomère	Vulcanisation

I.4. Les polysaccharides

D'un point de vue chimique, ce sont des biopolymères hydrophiles et stables, formés par l'enchainement de motifs similaires qui appartiennent au groupe des hydrates de carbones (sucres) **[17].**

Les polysaccharides sont donc des macromolécules constituées d'un très grand nombre de monosaccharides liés entre eux par des liaisons glycosidiques. La longueur de la chaine, le nombre et le type d'unités constitutives influent sur les propriétés fonctionnelles comme la viscosité, la capacité de rétention d'eau et la réticulation **[18]**.

On distingue :

- Les homo-polysaccharides dans lesquels le même résidu de sucre est répété des centaines ou des milliers de fois, conduisant à des macromolécules de masse moléculaire importante (10^4 à 10^6) et qui portent des noms qui dérivent de leur sucre constitutif **[19].**
- Les hétéro-polysaccharides présentent deux ou plusieurs types de monosaccharides.

Les polysaccharides peuvent être classés selon leurs origines (animale ou végétale) ; leur nature (réserve comme l'amidon ou structurale comme la cellulose) ; la présence d'amidon (polysaccharides non amylacés PNA ou amylacés) ; leurs solubilités dans l'eau ou leurs digestion dans le système gastro-intestinal humain **[20,21].**

Le **tableau I.2** donne des exemples des polysaccharides les plus abondants **[22].**

Tableau I.2 : Exemples des polysaccharides les plus courants **[22].**

Sources	Polysaccarides
Animale	Glycosaminoglycane ✓ Chitine ✓ Hyaluronate ✓ chondroitine
Bactérienne	✓ Curdlane ✓ Gellane ✓ Pullulane ✓ Xanthane
Végétale	✓ Amidon ✓ Pectine ✓ Oligosaccharides ✓ Cellulose …etc
algale	✓ Agar ✓ Carraghénane ✓ Ulvane ✓ Alginates

Les polysaccharides sont utilisés comme épaississants, stabilisants, agents de suspension, agents gélifiants, agents filmogènes, agents d'aération, floculants, liants, émulsifiants, lubrifiants, agents texturants et de structuration **[23, 24].** Ils sont principalement utilisés pour épaissir de l'eau en gel et sont souvent classés en deux groupes : épaississants et gélifiants **[25]**.

Dans cette étude nous nous intéressons principalement à deux polysaccharides, un d'origine végétale qui est la pectine et l'autre d'origine animale c'est le chitosane.

I.4.1. Pectines

I.4.1.1. Définition des pectines

Le mot « pectine » vient du mot grec « pectos », signifiant le « coagulât » **[26]**. Les pectines sont des macromolécules de nature glucidique, d'origine exclusivement végétale **[27]**.

Les substances pectiques sont présentes dans tous les végétaux, localisées dans la lamelle moyenne et la paroi primaire des cellules où elles jouent le rôle de ciment intercellulaire, responsables de la rigidité et de la cohésion.

Elles sont associées à d'autres composants chimiques membranaires tels que cellulose, hémicellulose, lignine, par des liaisons physiques et/ou chimiques **[28]**.

I.4.1.2. Origine des pectines

Les substances peptiques sont abondantes dans les fruits et les légumes et largement responsables de leur fermeté et forment la rétention de leur tissu. Le processus de la maturation implique l'hydrolyse enzymatique et la dépolymérisation des substances pectiques mères, pour rapporter en partie des pectines solubles.

La teneur en pectines d'un tissu végétal varie selon l'origine botanique et anatomique de ce végétal. Le **Tableau I.3** donne la teneur en substances pectiques de quelques végétaux.Les marcs de pomme (teneur en pectines 15-20%) et les écorces des agrumes (30-35%) constituent les sources industrielles de pectines **[29, 30]**.

Tableau I.3. Teneur en substances pectiques de quelques végétaux **[29].**

Origine	Teneur en pectines (% de la matière sèche)
Pomme	4.5
Carotte	10
Raifort	15
Tomate	3
Marc de pomme	15-20
Capitules de tournesol	25
Marc de betterave	15-20
Albédo des agrumes	30-35

I.4.1.3. Structure des pectines

Les pectines ont pour structure de base un enchaînement linéaire d'unités acide D-galacturonique (ou homogalacturonane (HG)) reliées entre eux par des liaisons glycosidiques α(1→4) (**Figure I.1**), plus ou moins estérifiés (méthylés) et/ou partiellement acétylés en O-2 ou O-3. La chaîne principale peut être interrompue par des enchaînements alternés de résidus rhamnose et acide D-galacturonique (rhamnogalacturonanes (RG)). Ces derniers enchaînements peuvent être ramifiés par des chaînes latérales riches en unités arabinose et galactose (arabinanes, galactanes et arabinogalactanes**) [26, 31]**.

Les zones à taux élevé de sucres neutres (L-arabinose, le D-galactose, le D-xylose, le D-glucose, le D-mannose, L-fucose et D-acide glucuronique) sont appelées « zones hérissées », alors que les zones constituées uniquement d'unités acide galacturonique sont dites « zones lisses » **[31, 32]**.

Les unités acides galacturoniques présentes dans les zones homogalacturonique et rhamnogalacturonique peuvent être méthyle-estérifié à la position 6, et acétylé à la position 2 et/ou 3**[26]**.

Les zones lisses sont très résistantes à l'hydrolyse acide comparativement aux zones hérissées qui sont beaucoup plus sensibles. En plus de l'hydrolyse acide, la pectine peut subir une attaque enzymatique par la polygalacturonase, la pectase-lyase, la pectine lyase, la rhamnogalacturonase, la pectine méthylestérase et la pectine acétylestérase **[33]**.

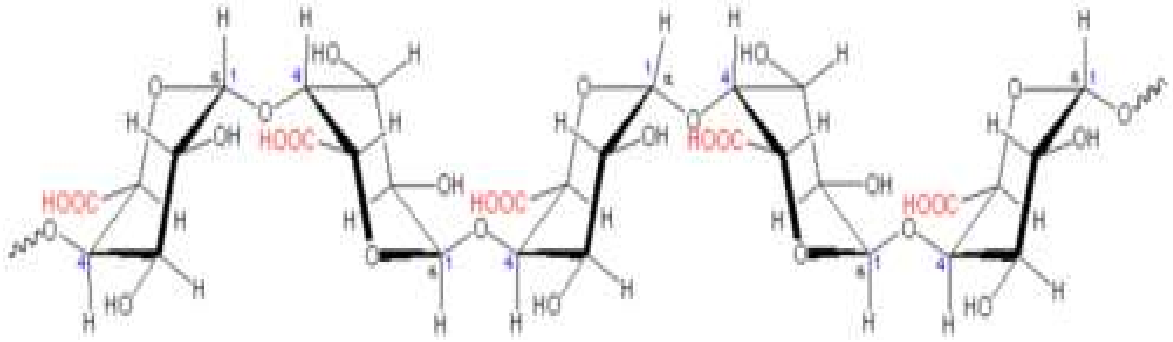


Figure I.1 : Schéma de la structure principale de la pectine **[34]**.

I.4.1.4. Nomenclature et classification des pectines

La pectine occupe une place particulière parmi les polysaccharides des membranes cellulaires végétales et se différencie surtout par sa structure et ses propriétés des autres polysaccharides constitutifs des membranes cellulaires **[35].**

Dès 1944, une nomenclature officielle des pectines a été adoptée par la division de l'agriculture et de la chimie de l'alimentation (société chimique des États Unis). Cette nomenclature a été reprise par KERTESZ en 1951.

Actuellement, on admet l'existence de cinq types de substances pectiques :

- **Protopectines**
  Ce sont des matières pectiques « noyées », liées au tissu végétal par des valences principales ou secondaires et probablement de manière purement mécanique par simple insertion. Il s'agit donc de hauts polymères insolubles dans l'eau. Par hydrolyse, les protopectines, donnent des acides pectiques.
- **Acides pectiniques**
  Ce sont des matières pectiques, qui se forment après hydrolyse acide, alcaline ou enzymatique, de la protopectine. Ils sont solubles dans l'eau et contiennent une proportion non négligeable de groupe methyl-esters.

  Il s'agit d'acide polygalacturonique partiellement ou complètement méthoxylé.

- **Acides pectiques**

  Les acides pectiques ont pour noyau essentiel un acide tétragalacturonique. Ils sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans une solution d'oxalate d'ammonium à 0.75%.

- **Pectinates**

  Il s'agit d'acides pectiniques liés partiellement à des ions métalliques.

- **Pectates**

  Ce sont des polygalacturoniques salifies.

I.4.1.5. Types de pectine

Les pectines sont divisées en référence à leur degré de méthylation en deux catégories **[29]**:

- **Les pectines hautement méthylées ou HM (High Methoxyl) :** ce sont des pectines dont plus de 50% des groupements carboxyles sont estérifiés avec le méthanol.
- **Les pectines faiblement méthylées ou LM (Low Methoxyl) :** ce sont des pectines dont moins de 50% de groupements carboxyles sont estérifiés.

Chez certaines pectines LM, les fonctions acides sont neutralisées par de l'ammoniac (NH_3) et forment une fonction amide. Ce sont les pectines amidées ou pectines LMA (Low Methylated Amidated Pectins).

I.4.1.6. Propriétés des pectines

- **La masse moléculaire**

La masse moléculaire et par voie de conséquence le degré de polymérisation d'un polysaccharide est une caractéristique physico-chimique importante **[31]**.

La détermination de la masse moléculaire des pectines est à l'heure actuelle, un défi à cause des problèmes d'hétérogénéité **[34, 36]**. La masse moléculaire (M) est calculée en fonction de la viscosité intrinsèque [η], d'après le modèle de Mark-Houwink-Sakurada (MHS) :

$$[\eta] = K.\ Ma \qquad \textbf{(I.1)}$$

K et a sont les constantes de MHS.

Il existe d'autres techniques pour la détermination de la masse moléculaire moyenne en poids et en nombre, utilisant des méthodes de chromatographie (par perméation de gel) ou par le détecteur de diffusion de lumière (laser light scattering detector) **[37]**.

- **Solubilité et précipitation des pectines**

Les pectines se comportent comme des polyélectrolytes grâce à la présence de groupements carboxyliques dans leur squelette. La solubilité des pectines dans l'eau est donc liée à l'état d'ionisation des groupes carboxyles mais aussi au degré de polymérisation et à leur distribution **[38].**

La pectine est généralement soluble dans l'eau et insoluble dans la plupart des solvants organiques. La solubilité dans l'eau augmente avec la diminution du poids moléculaire et l'augmentation de degré de distribution des groupes carboxyliques **[39]**.

Les substances pectiques sont précipitées par les composés organiques (isopropanol, éthanol, acétone), par les cations (Na^{+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Al^{3+} et NH^{4+} quaternaires) et par les polymères basiques (protéines, polyamide) **[29, 40]**.

- **Viscosité des pectines en solution**

Comme pour toutes les macromolécules, la viscosité des substances peptiques est une fonction de leur concentration et de leur masse moléculaire. Mais le caractère polyélectrolytique des pectines leur confère un comportement particulier : la viscosité dépend aussi du DM, de la présence d'électrolyte et du pH **[29].**

- **Propriétés gélifiantes**

Une bonne solubilisation des pectines est la première étape du procédé de gélification **[26]**.

Outre un nombre non négligeable de facteurs intrinsèques (masse moléculaire, charge…) et extrinsèque (température, pH, force ionique, nature des ions dans le milieu…), les mécanismes de gélification sont principalement gouvernés par l'appartenance des pectines aux familles HM ou LM **[41]**.

Les substances pectiques peuvent former des gels qui sont des réseaux macromoléculaires tridimensionnels **[42].** Les substances pectiques hautement méthylées (HM) et faiblement méthylées (LM) donnent des gels dans des conditions différentes.

- **Dégradation des pectines**

Les substances pectiques en solution peuvent subir deux principaux types de dégradation, des dépolymérisations et des déestérifications, dont tous les deux peuvent être réalisées chimiquement ou enzymatiquement **[29].**

- **Degré de méthylation**

Le degré de méthylation (DM) est défini comme le pourcentage des groupes carboxyliques estérifiés avec du méthanol. Le DM peut atteindre des valeurs allant souvent jusqu'à 70-80 % **[38]**.

- **Degré d'acétylation**

Le degré d'acétylation (DA) est défini comme le pourcentage des résidus de GalA estérifiés par un groupe d'acétyle **[43]**.

- **Degré d'amidation**

Ce paramètre concerne surtout la pectine faiblement méthylée amide (LMAP). Le degré d'amidation est le pourcentage de groupes carboxyliques sous la forme d'amide. Un degré d'amidation autour de 17 %, permet à ce type de pectine de tolérer plus de variation de contenu de calcium et de posséder un degré plus élevé de thermo réversibilité **[44]**.

I.4.1.7. Domaines d'application

La pectine, hétéropolysaccharide anionique hydrosoluble d'origine végétale, est largement utilisée en tant qu'agent gélifiant, épaississant et stabilisant dans l'industrie alimentaire, principalement pour les produits à base de fruits **[40]**. Cependant les industries pharmaceutiques et cosmétiques sont également des secteurs où les différentes propriétés de la pectine sont utilisées **[45]**.

Dans cette présente étude l'intérêt va se porter sur l'utilisation des pectines dans le domaine pharmaceutique.

I.4.2. Chitosane

I.4.2.1. Définition

Le chitosane est un biopolymère de la famille des polysaccharides dont la découverte a été attribuée à Rouget en 1859. C'est l'un des rares polyélectrolytes naturels cationiques. Il est obtenu par modification chimique de la chitine, un biopolymère issu des carapaces de certains crustacés et insectes ainsi que des champignons. La chitine est le polysaccharide le plus abondant après la cellulose **[46]**.

I.4.2.2. Structure de la chitine et du chitosane

La chitine est constituée d'unités de répétition N-acétyl-D-glucosamine et de D-glucosamine (**Figure I.2**). Les unités monosaccharides constitutives de la chitine sont liées entre elles par des ponts de β(1→4) glucosidiques **[47, 48]**. En fait, le terme chitine est donné à tout copolymère formé d'unités constitutives N-acétyl-D-glucosamine et D-glucosamine, dont le degré de désacétylation (DD) est supérieur à 50% **[17]**.

La désacétylation en milieu basique de la chitine permet d'obtenir le chitosane qui est un copolymère linéaire à arrangement aléatoire d'unités D-glucosamine et d'unités N-acétyl-D-glucosamine (**Figure I.2**) reliées par des liaisons β(1→4) **[17, 49]**.

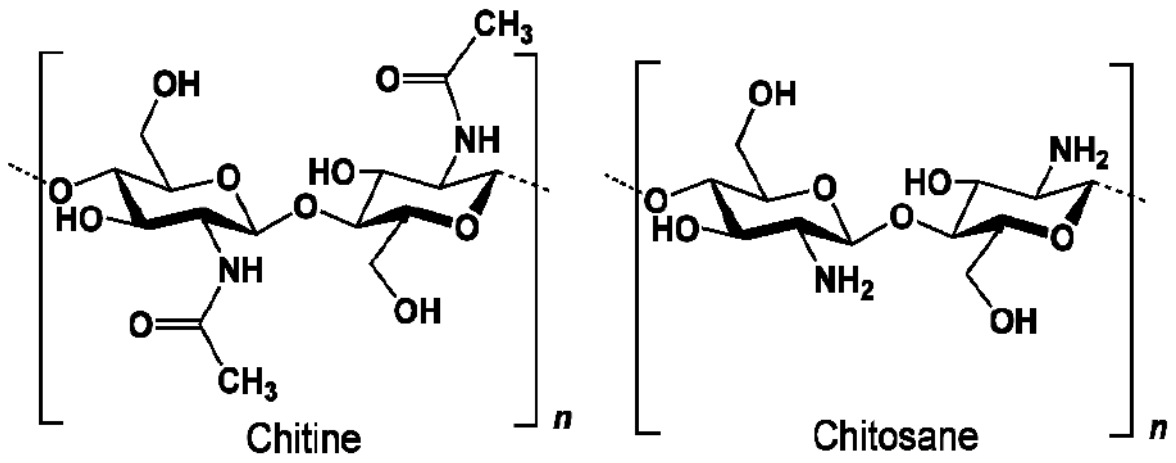


Figure I.2 : Structures de la chitine et du chitosane **[50]**.

I.4.2.3. Préparation du chitosane

En général, le chitosane est produit par une désacétylation partielle de la chitine brute dans une solution d'hydroxyde de sodium concentrée à une température de 110-115°C durant quelques heures, en atmosphère inerte et en présence d'un agent réducteur ($NaBH_4$). Le chitosane obtenu est alors séché puis redissous dans une solution d'acide organique afin de le purifier. La solution acidifiée est alors filtrée et séchée [**17]**. En effet, il est à noter que les

trois étapes d'extraction de la chitine (déprotéinisation, déminéralisation et décoloration) ainsi que l'étape de désacétylation influencent la qualité du produit fini, le chitosane **[17]**.

I.4.2.4. Propriétés du chitosane

Le chitosane et la chitine possèdent des propriétés chimiques et biologiques distinctes qui les rendent appropriées à de nombreuses applications industrielles. Parmi ces propriétés, on citera celles qui permettent à la chitine et à ses dérivés de concurrencer productivement d'autres biomatériaux existants :

- **Biocompatibilité**

  Le chitosane et la chitine sont des polysaccharides naturels qui sont non-toxiques et hypoallergéniques, les rendant compatibles avec le tissu vivant, et fortement appropriés pour l'usage biomédical et alimentaire (dose létale DL50= 16 g/kg pour les rats) **[49].**

- **Antimicrobien**

  Le chitosane et la chitine sont des antibacteriens efficaces dues à leurs résidus cationiques. Les applications potentielles incluent des produits de consommation tels que des éponges de ménage, couches de bébé et les serviettes hygiéniques, aussi bien que les pansements, la literie d'hôpital, les fils chirurgicaux...et dans l'industrie alimentaire **[49].**

- **Chélation**

  Le chitosane, capable de porter un nombre important de groupes amine sur sa chaîne, peut former des complexes multiples. La présence de doublets libres de la fonction amine est supposée être à l'origine de liaisons datives, idée confortée par le fait qu'une fixation beaucoup plus faible est observée sur la chitine. Cependant il peut également y avoir interaction par simple phénomène d'absorption, d'attractions électrostatiques ou échange d'ions **[49].**

- **Cicatrisant**

  Le chitosane peut former des films perméables qui sont utiles dans la peau artificielle et dans d'autres produits où la flexibilité, la protection et la non allergénicité sont essentiels **[49].**

- **Biodégradabilité**

  Le chitosane est biodegradable, il se décompose lentement en se transformant en éléments inoffensifs suivants : hydrate de carbone, dioxyde de carbone et l'eau **[17].**

- **Reproductibilité**

La production de la chitine et par la suite du chitosane est biologiquement reproductible puisque ils représentent le composant important de la biomasse **[17].**

- **Stabilité**

La chitine et le chitosane sont remarquablement stables dans les solutions alcalines concentrées même à températures élevées **[49].**

- **Le degré de désacétylation**

Le paramètre degré de desacétylation (DD) est extrêmement important car il influence les propriétés des chaines macromoléculaires des polymères et leur comportement en solution, à savoir : la solubilité du chitosane ; la flexibilité des chaines macromoléculaires ; la conformation du polymère ; et donc la viscosité des solutions **[17].**

- **La masse moléculaire**

La valeur de la masse moléculaire du chitosane dépend intimement du procédé de fabrication car celui-ci peut induire une dépolymérisation des chaines macromoléculaires et/ou une dégradation lors de sa production **[17].**

- **La viscosité**

La viscosité des solutions de chitosane est liée à la conformation des chaines macromoléculaires en solution. La viscosité va également dépendre, non seulement du DD, mais aussi du pH car ces deux paramètres déterminent la densité de charge sur la chaine de polymère. Plus le pH est bas, plus la viscosité est donc forte. La viscosité augmente également avec le DD car plus le polymère est désacétylé, plus la proportion de groupements amine libres est importante et plus il est soluble. La viscosité augmente également avec la concentration et elle est fonction de la masse moléculaire des chaines macromoléculaires. Comme pour les autres polysaccharides, la viscosité chute lorsque la température augmente **[17].**

- **La rigidité**

Comme la plupart des polysaccharides, le chitosane, en raison de la liaison glycosidique β-(1→4), est un polymère semi-rigide et, à ce titre est un bon agent épaississant c'est-à-dire qu'il augmente fortement la viscosité de la solution **[17].**

- **Polyélectrolyte en milieu acide**

La polycationicité est d'un grand intérêt puisque les chaines macromoléculaires de la polyamine sont dotées d'une forte densité de charge positive à l'inverse de la plupart des autres polymères naturels chargés négativement. En milieu acide, il se comporte comme un polycation, à forte densité de charge et dont l'état d'ionisation est décrit par l'équilibre suivant : **[50]**

$$\text{Chit-NH}_2 + \text{H}_3\text{O}^+ \leftrightarrow \text{Chit-NH}_3^+ + \text{H}_2\text{O}$$

Suite à cette propriété, le chitosane peut former des complexes polyanion-polycation.

I. 4.2.5. Domaines d'application

Les applications du chitosane sont nombreuses et variées. On cite des domaines de traitement des eaux, agriculture et alimentaire, médecine, cosmétique, super absorbant, phase stationnaire pour la chromatographie, capteur ou encore support pour la catalyse **[50]**.

Ce présent chapitre est consacré à l'étude des polyélectrolytes: définitions, classification, propriétés et domaines d'application.

II.1. Polyélectrolytes

II.1.1. Définition

Les polyélectrolytes sont des macromolécules composées de monomères chargés et présentent des propriétés uniques en raison de leur flexibilité et des interactions électrostatiques. Ils sont attirés par les surfaces et interfaces de charges opposées et présentent une transition vers un état adsorbé lorsque certaines conditions sont remplies en ce qui concerne les densités de charge du polymère et de la surface et les propriétés de la solution **[51].**

L'ionisation de ces polyélectrolytes en solution aqueuse en donnant des chaînes polymères chargées appelées ployions (les macroions), et de petits ions libres appelées contreions de charges opposées. Il peut y avoir deux types de contreions: ceux libérés par les macromolécules en s'ionisant en solution et ceux dus à un sel ajouté. Ce dernier induit aussi des ions de même charge que celle portée par le polyion appelé coion **[52,53]**.

La **figure II.1** montre le comportement d'un polyélectrolyte en solution.

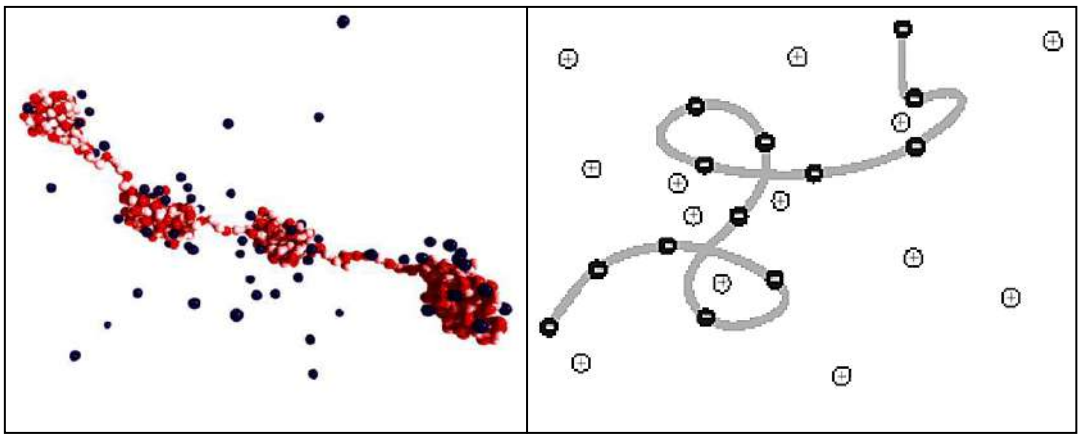


Figure II.1. Représentation d'un polyélectrolyte en solution.

II.1.2. Classification des polyélectrolytes

Les polyélectrolytes sont classés selon différentes catégories. On peut définir plusieurs types de polyélectrolytes suivant leur origine (naturelle ou synthétique), la conductibilité de la solution, la nature des charges et l'interaction avec le solvant (hydrophobe, hydrophile).

II.1.2.1. Selon leur origine

On peut classer les différents polyélectrolytes en fonction de leur origine; ainsi on trouve **[54] :**

- **Polyéléctrolytes naturels :** se trouvent souvent en petite quantité et leur extraction demande de grands efforts de purification. Par ailleurs, leur structure chimique est souvent très complexe et peu régulière (polydispersité, ramifications).

  L'origine naturelle des polyélectrolytes leur confère des propriétés uniques de biocompatibilité et de biodégradabilité. Ainsi, de plus en plus de matériaux pressentis pour applications médicales (greffes, vecteurs thérapeutiques) sont des polyélectrolytes naturels. Les polysaccharides, les protéines et les poly nucléotides constituent les grandes classes des polymères naturels **[55].**
- **Polyélectrolytes synthétiques** : Leur synthèse est réalisée soit par polymérisation d'un monomère ionisable, soit par ionisation d'un polymère déjà formé.

  Les polymères synthétiques ont l'intérêt de pouvoir être fabriqués en grande quantité, à haute pureté et avec une grande régularité dans l'enchaînement des monomères. Aujourd'hui, les polyélectrolytes commerciaux sont obtenus, d'une manière prédominante, par polymérisation, polycondensation ou par polyaddition **[56].**

II.1.2.2. Selon la conductibilité de la solution

Parmi les électrolytes, on distingue **[57]**:

- Les électrolytes forts : qui sont bon conducteurs de courant.
- Les électrolytes faibles : qui sont faiblement conducteurs de courant.

  Deux paramètres suffisent à décrire un polyélectrolyte: la longueur de la chaîne N (nombre de monomères par chaîne) et le taux de charge chimique, f ($0< f \leq 1$).Lorsque f est faible, la présence de monomères ionisables, éventuellement dissociés, constitue une faible perturbation par rapport au cas neutre. Les forces de Van der Waals et électrostatiques sont en compétition. On parle d'un polyélectrolyte faiblement chargé.

Lorsque le taux de charge *f* est suffisamment important pour que les forces d'origine électrostatique soient prépondérantes, on parle alors d'un polyélectrolyte fortement chargé **[56].**

II.1.2.3. Selon la nature des charges

On distingue **[58]**:

- **Polyélectrolytes anioniques :** comme les copolymères acrylamides acrylates, les polyacrylonitriles et le polystyrène sulfaté.
- **Polyélectrolytes cationiques :** comme les polyéthylènes amines ou les polyvinyles amines.

Si l'enchaînement des monomères ionisables le long de la chaîne se fait par les parties chargées négativement on parle de polyélectrolyte anionique qui se dissocie pour former un polyanion (polyacide), et des contre-ions de charges positives. Dans le cas contraire, le polyélectrolyte est dit cationique et il se dissocie pour former un polycation (polybase) et des contre-ions anioniques. Les polyampholytes contiennent à la fois des groupes acides et basiques et par conséquent possèdent des charges positives et négatives **[56].**

II.1.2.4. Suivant l'interaction avec le solvant

Sachant que l'eau est le solvant le plus courant des polyélectrolytes, on distingue 3 classes de polyélectrolytes: hydrophile, hydrophobe et amphiphile **[50]**.

- **Polyélectrolyte hydrophile**

Un polyélectrolyte est dit hydrophile lorsque son squelette est en situation de bon solvant dans l'eau. La plupart des protéines chargées solubles dans l'eau seront donc des polyélectrolytes hydrophiles **[56].**

- **Polyélectrolyte hydrophobe**

Un polyélectrolyte est dit hydrophobe lorsque son squelette est en situation de mauvais solvant dans l'eau. C'est par exemple le cas du PSSNa (polystyrène sulfonate de sodium) partiellement sulfoné qui peut être considéré comme une molécule de polystyrène sur laquelle ont été greffés des groupes sulfonates de sodium **[56].**

- **Polyélectrolyte amphiphile**

Les polyélectrolytes amphiphiles sont généralement composés de deux sous unités distinctes (**figure II.3**): une ou plusieurs portions polyélectrolytes associées à des portions

neutres hydrophobes. Lorsque ces sous unités s'enchaînent sous forme de bloc, on parle de copolymère à blocs. Lorsque des chaînes hydrophobes sont greffées sur un squelette de polyélectrolyte, on parle de polyélectrolyte modifié hydrophobe (Hydrophobically Modifed Polyelectrolyte, noté souvent HMP).

Les copolymères à blocs peuvent former en solution aqueuse de nombreuses structures par auto- -association des parties neutres qui se trouvent en mauvais solvant. Les assemblages se font au fur et à mesure qu'on augmente la fraction en monomère: micelle puis cylindre avec un cœur hydrophobe et enfin phase lamellaire. Ils persistent même à grande dilution **[59].**

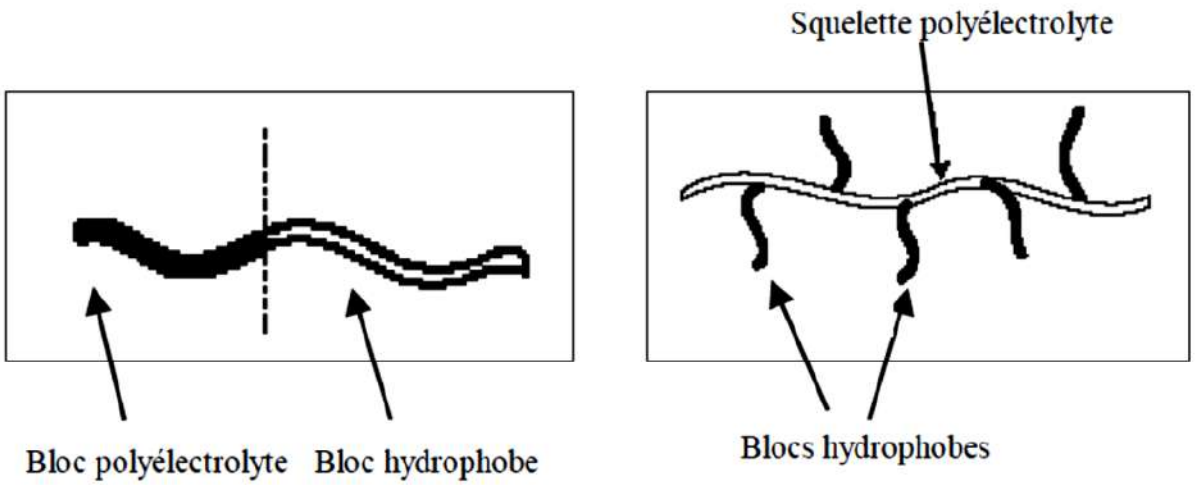


Figure II.2. Représentation schématique du squelette des deux types d'amphiphiles **[56].**

II.1.3. Applications des polyélectrolytes

L'existence des charges confère aux solutions de polyélectrolytes des propriétés physico-chimiques remarquables qui donnent lieu à de nombreuses applications industrielles. L'utilisation des polyélectrolytes est donc de plus en plus importante de nos jours, dans différents domaines notamment dans l'industrie agro-alimentaire, la médecine, l'industrie cosmétique, l'industrie papetière ou encore l'industrie pétrolière **[50]**.

- L'industrie pétrolière surtout dans la récupération assistée du pétrole en utilisant la viscosité due aux effets de charges.
- L'industrie des peintures pour obtenir la qualité en améliorant l'adhésion et l'homogénéité.

- L'industrie textile.
- L'industrie du papier : les super absorbants, par exemple, sont des gels de polyélectrolyte.
- Le traitement des eaux usées et des minerais grâce aux propriétés de floculation.

L'application la plus remarquable de cette interaction forte consiste à effectuer la complexation sur une surface afin de la protéger. Les complexes de polyélectrolytes sont d'une grande importance. Ils trouvent leurs applications dans la technologie des membranes comme hydrogels pour l'ultrafiltration sélective. En effet, les interactions entre quelques polyacides forts et polybases quand ils sont mélangés dans un rapport équivalent en ions, produisent des membranes fortes et durables de haute sélectivité **[56].**

II.2. Complexes polyélectrolytes

II.2.1. Définition

Les complexes de polyélectrolytes sont généralement formés par interaction électrostatique entre deux solutions de polyélectrolytes de charges opposées. Ces complexes présentent des propriétés physico-chimiques uniques, car les interactions électrostatiques dans les gels de complexes polyélectrolytes sont considérablement plus fortes que la plupart des interactions de liaison secondaire **[60]**.

II.2.2. Influence de l'environnement sur l'ionisation des complexes

Les interactions électrostatiques mises en jeu et les propriétés des complexes polyélectrolytes dépendent de plusieurs paramètres intrinsèques aux polymères (ratio de charges, structure des polymères…) ou relatives à l'environnement (pH, température, force ionique, densité de charge…) qui influent sur l'ionisation des complexes **[61,62]**.

- **Excès de réactifs :** il favorise la formation du complexe.
- **Influence de la dilution :** à dilution infinie, le complexe est totalement ionisé (destruction). Au contraire, une augmentation de la concentration entraîne une diminution du coefficient d'ionisation, d'où une augmentation du pourcentage de la forme complexée (molarisation).
- **Influence du pH :** le pH contrôle la densité de charge dans le cas des polyélectrolytes faibles. L'acidification du milieu entraîne une destruction du complexe, alors que l'alcalinisation provoque l'effet inverse.

II.2.3. Processus de formation du complexe polyélectrolyte

Dans un processus de complexation qui est étroitement lié aux processus d'auto-assemblage, les polyanions réagissent avec les polycations dans une solution aqueuse et forment des polysels en libérant des contres-ions.

La formation de complexes de polyélectrolytes se fait alors par expulsion des contre-ions liés aux chaînes de polyélectrolytes est des molécules d'eau qui solvatent ces molécules. Cette expulsion s'accompagne d'une augmentation d'entropie, favorisant alors fortement le rapprochement de chaînes de polyélectrolytes de charges opposées. Une fois que les polyélectrolytes sont suffisamment proches (de l'ordre de la longueur de Debye), les interactions électrostatiques entre polyélectrolytes de charges opposées permettent la cohésion du complexe**[63,64]**. D'autres interactions, comme la liaison hydrogène et les interactions hydrophobes, peuvent également contribuer au processus de complexation **[65]**.

Il est probable, qu'initialement, un complexe amorphe est formé (cinétiquement déterminé) qui peut être partiellement et lentement réorganisé à une structure ordonnée et thermodynamiquement favorisée **[66,62]**. Même la formation des particules de polyélectrolytes complexes macroscopiquement anisotropique (comme les fibres, en solutions très diluées a été reportée **(figure II.3) [66, 67]**.

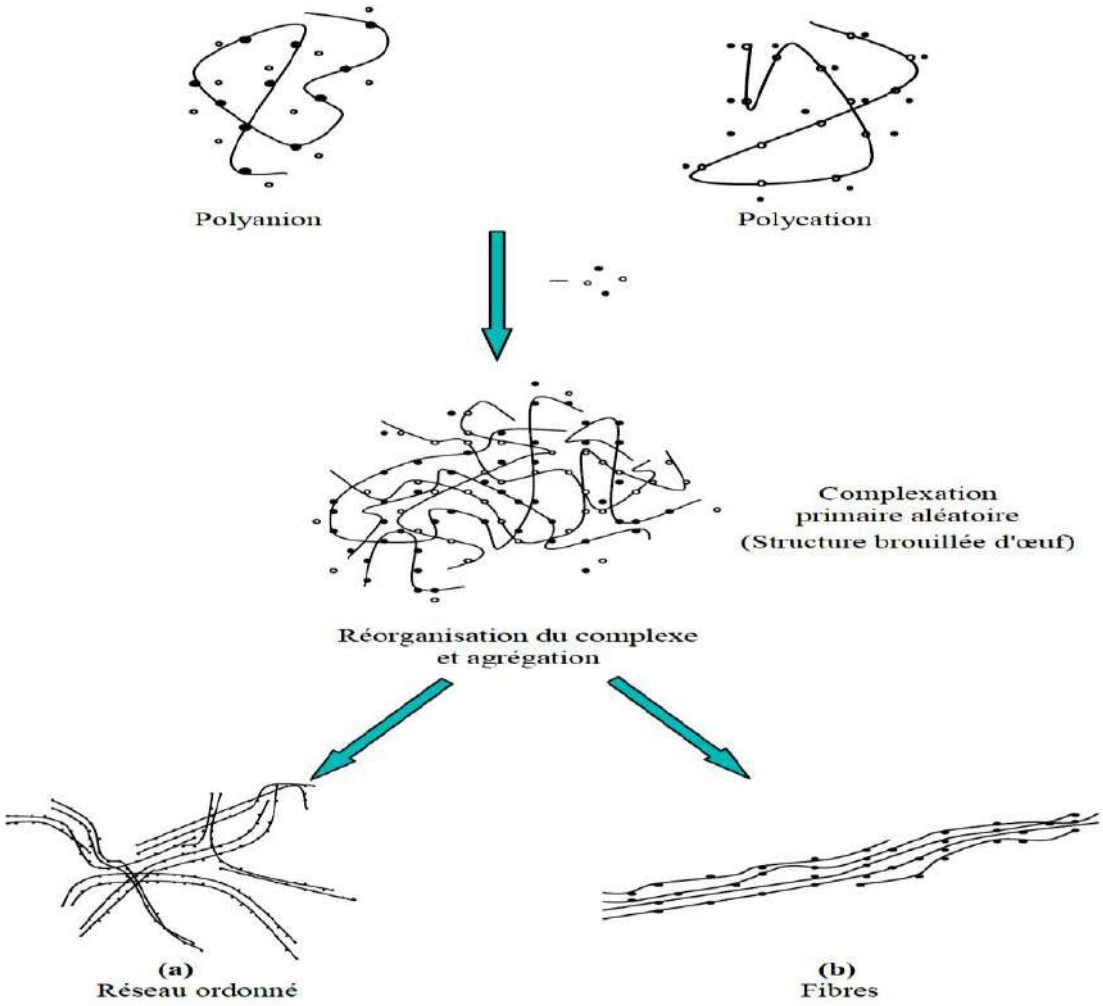


Figure II.3. Schéma représentant la formation du complexe de polyélectrolyte **[50]**

II.2.4. Les différentes classes de complexes de polyélectrolytes

Les complexes de polyélectrolytes peuvent être classés selon la nature de leur constituant polymère. Il existe quatre classes de complexes de polyélectrolytes en dehors de ceux composé de biopolyméres.

Les différents exemples de complexes de polyélectrolytes qui sont formés à partir de forces électrostatiques peuvent être résumés comme suit :

- Les acides polymériques peuvent former des complexes par un transfert de protons aux polymères basiques complémentaires résultant en une paire polycation-polyanion. Par exemple, les polycarboxylates synthétiques peuvent former de tels complexes avec le polyéthylène imine **[68].**

- Similairement, les sels d'acides polymériques (ex : polyélectrolyte anionique) peuvent s'associer via des interactions électrostatiques avec des polyélectrolytes de charges opposées (polyélectrolytes cationiques) **[67].** Un autre exemple simple de ce type de complexe est l'association du polystyrène sulfonate de sodium avec le chlorure de polyvinyltrimethyl ammonium.
- En plus des complexes interpolymères, les complexes intrapolymères de polyampholytes ont également été largement étudiés. Dans ces systèmes, les complexes peuvent être formés entre les constituants de charges opposées sur la même chaîne de polymère ou encore sur la même unité monomère **[69].**
- Finalement, les polyélectrolytes en solution peuvent être liés entre eux par des ions multivalents pour former des gels **[69].**

Les interactions électrostatiques sont considérablement plus fortes que les liaisons hydrogènes, par conséquent, les complexes de polyélectrolytes montrent des propriétés chimiques et physiques uniques **[69].**

Les complexes de polyélectrolytes (CPE) peuvent se présenter sous forme de complexes solubles, de coacervats liquides ou de précipités solides.

II.2.5. Constante de complexation

Un polyélectrolyte faible, ayant une constante d'acidité pKa comprise entre 1 et 14, présente une densité de charge qui dépend du pH. Cette constante d'acidité est différente de celle du monomère : par exemple le pKa du poly (acide acrylique) est de 4,75 alors que celui de l'acide acrylique est de 4,35. En réalité, pour un polyélectrolyte, il y a une distribution de pKa. Ceci est dû à un phénomène d'ionisation locale sur chaque monomère induit par les motifs monomériques voisins lors du repliement de la chaîne de polyélectrolyte **[70].**

La formation de complexes de polyélectrolytes (CPE : complexes de polyélectrolytes, PECs an anglais pour PolyElectrolyte Complexes) se fait par expulsion des contre-ions liés aux chaînes de polyélectrolytes et des molécules d'eau qui solvatent ces molécules **[71, 72].**

II.2.6. Paramètres influençant la complexation de polyélectrolytes

Les interactions électrostatiques mises en jeu et les propriétés des CPEs dépendent de plusieurs paramètres comme le ratio de charges, le pH (contrôlant la densité de charge dans le cas des polyélectrolytes faibles), la force ionique, la température, la concentration des polymères, la densité de charge et la structure des polymères **[62].** La longueur de chaîne, la

ramification du polyélectrolyte ainsi que la longueur de chaîne relative entre les deux composés complémentaires jouent également un rôle important **[73].**

La formation de complexes est influencée majoritairement par la nature et la densité des charges présentes sur les deux macromolécules. Une faible densité de charges inhibe la formation des complexes, alors qu'une forte densité peut induire une précipitation ou une gélification. Une forte concentration en sel inhibe la formation de complexes en créant un effet d'écran électrostatique. De même, une force ionique insuffisante inhibe la complexation. En effet, la forte charge portée par les macromolécules induit une modification de leur configuration de manière à favoriser la formation d'agrégats et ce, au détriment des complexes **[56].**

II.2.7. Mécanisme d'échange

Il a été montré que les CPEs solubles étaient des structures stables thermodynamiquement, mais des phénomènes d'échanges peuvent exister entre le complexe (chaînes concentrées) et le milieu (chaînes diluées) **[74].** Ainsi, Bakeev et al, en étudiant les interactions entre poly (4-vinylpyridine) (PVP) et poly(acide méthacrylique) (PMA), ont montré que ce phénomène d'échange possédait une constante d'échange qui augmentait avec l'augmentation de la force ionique de la solution, la diminution de la longueur de chaîne et la diminution de la densité de charge.

II.2.8. Complexe polyélectrolyte pectine/chitosane

Lorsque les solutions acides de chitosane et de pectine sont mélangées, une solution homogène est obtenue sans interactions ioniques entre les deux polymères. Un complexe de polyélectrolyte peut être obtenu par l'ajustement du pH de ce mélange à une valeur de 5,5 dans lequel les interactions électrostatiques entre les groupes acides carboxyliques négativement chargés de la pectine et les groupes amines chargés positivement du chitosane se produisent **[75].**

Les interactions qui se produisent entre les polyanions et les polycations, conduisent à la formation d'un complexe polyélectrolyte (PEC). En tant que polysaccharide chargé positivement, le chitosane a été incorporé avec de la pectine pour la fabrication de divers matériaux composites. En plus des interactions ioniques, il existe d'autres types d'interactions qui peuvent se former entre des groupes amino et des groupes carboxyle, tels que les liaisons hydrogène et des liaisons covalentes formées en utilisant des produits chimiques de

conjugaison spécifiques, comme le 1-éthyl-3- (3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC) et de N-hydroxysuccinimide (NHS) **[76].**

Le champ d'application de films réalisés avec de la pectine combinée avec d'autres polysaccharides a été élargi pour inclure le chitosane pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le chitosane est un dérivé de la chitine, le second polysaccharide le plus abondant sur la terre, après la cellulose, qui est disponible dans le commerce et d'une source renouvelable stable (déchets de l'industrie des mollusques et crustacés). De plus, le chitosane a l'aptitude de former des films et des membranes **[77].**

Les caractéristiques du complexe sont différentes selon les conditions opératoires. La concentration de la solution d'acide acétique, les proportions de la pectine et du chitosane, et l'agitation sont les principaux paramètres de la préparation du complexe chitosane-pectine **[78].**

III.1. Définition

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui conduisent à des particules individualisées, constituées d'un matériau enrobant et d'une matière active, de taille comprise entre 1µm et 1000µm. Le choix du procédé est fonction de la structure souhaitée des particules (microcapsule ou microsphère), des propriétés de la molécule encapsulée, de la nature du matériau utilisé et de l'application visée.

Les matières actives sont d'origines très variées : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules, ou encore catalyseurs de réaction chimique... Les matériaux enrobants sont des polymères d'origine naturelle, synthétique, ou des lipides **[79]**.

III.2. Intérêt de la microencapsulation

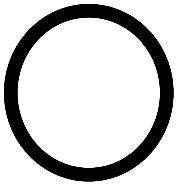
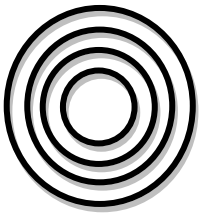
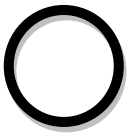
Sur le plan industriel, la microencapsulation est mise en œuvre pour remplir les objectifs suivants **[79]**:

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

La microencapsulation peut être réalisée par différents procédés physiques ou chimiques donnant lieu à la formation de capsules de grandeurs et de formes variées suivant la technologie mise en œuvre : microcapsules, microsphères, liposomes, niosomes, nanocapsules et nanosphères **[80]**.

Le **Tableau III.1** donne les principales formes et la terminologie des produits issus de la microencapsulation **[80].**

Tableau III.1. Formes principales et terminologie des produits issus de la microencapsulation

Terminologie	Description	taille	Illustration schématique
microcapsules	Produits d'enrobage d'un noyau liquide à l'aide d'une membrane solide.	µm	
Nanocapsules	Même structure que celles des microcapsules mais plus petites.	nm	
Microsphères	les cœurs et les membranes sont tous les deux solides. Souvent, il n'y a pas de distinction claire entre elles : la membrane solide épaisse fonctionne comme une matrice poreuse dans laquelle les substances actives sont enchâssées.	µm	
Nanosphères ou nanoparticules	Même structure que celles des microsphères mais plus petites.	nm	
Liposomes	membrane lipidique souvent constituée de phospholipides et de cholestérol. Sous-types : unilamellaires (une couche lipidique) et multilamellaire (plusieurs couches lipidiques).	µm	
Niosomes	Structures similaires aux liposomes mais leurs membranes sont constituées de molécules amphiphiles synthétiques (détergents).	nm	

III.3. Domaines d'application des microparticules

Les microparticules présentent un très large champ d'applications puisqu'il va du domaine pharmaceutique au domaine alimentaire en passant par la cosmétique, la parfumerie, les produits phytosanitaires, la chimie, le domaine biomédical… Une des premières applications de la microencapsulation a été le papier autocopiant sans carbone à base de microcapsules d'encre sensibles à la pression.

Depuis les années 80, la communication olfactive s'est développée sous forme d'encarts parfumés dans les magazines pour faire connaître un parfum ou un adoucissant. Des encres contenant des microcapsules enferment le parfum et le libèrent au moment opportun.

Récemment, le domaine du textile utilise les microparticules pour parfumer les tissus ou déposer sur la peau des actifs cosmétiques.

D'autres applications sont à l'étude comme les répulsifs pour insectes, les colorants, les vitamines, les antimicrobiens ou encore les cristaux liquides. Dans le domaine pharmaceutique, certaines stratégies de délivrance sur site telles que la chimio-embolisation ou l'implantation intracrânienne sont spécifiques aux microparticules **[6]**.

III.4. Microparticules

Les microparticules sont des particules dont la taille est comprise entre 1 μm et 1 mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active **[79]**.

III.4.1. Types des microparticules

Les microparticules obtenues présentent deux types de morphologies:

- Soit une **microcapsule**, c'est-à-dire une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant.
- Soit une **microsphère**, c'est-à-dire une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions **[79]**.

III.4.2. Caractéristiques des microparticules

Sur le plan physico-chimique, un certain nombre de facteurs permettent de caractériser la membrane d'une microcapsule ou la matrice d'une microsphère : charge électrique de surface (potentiel zéta), mouillabilité, porosité, tortuosité des pores, degré de gonflement... Pour les microcapsules, l'épaisseur de la membrane peut également être déterminée. Dans le cas des microsphères, l'état physique de la matière active dispersée dans une matrice polymère ou lipidique est important à déterminer, car il peut influer sur sa cinétique de libération ou encore sur sa stabilité au sein du système **[79]**.

III.5. Nature des matériaux enrobants

Les polymères formant le matériau enrobant peuvent être d'origine naturelle (gélatine, chitosane, pectine, alginate de sodium, agarose…), hémi-synthétiques (dérivés de la cellulose…) ou synthétique comme les copolymères des acides lactique et glycolique couramment utilisés. Selon le domaine d'application des microparticules, des propriétés de biocompatibilité et/ou de biodégradabilité seront requises. Les lipides (acides gras, alcools gras, glycérides, cholestérol…) seront plutôt utilisés sous forme solide, de même que les cires naturelles ou minérales. L'ensemble des composés va intervenir dans le profil de libération de la matière active **[6]**.

Pour la réalisation de formes pharmaceutiques à libération contrôlée, on fait appel dans la majorité des cas à des matériaux de nature polymérique. Ces composés sont synthétiques, semisynthétiques ou naturels. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse **[81]**.

Pour convenir à la réalisation d'une forme à libération contrôlée, le polymère doit répondre aux trois exigences générales suivantes:

- Il doit présenter certaines caractéristiques de libération du PA en relation avec les propriétés physico-chimiques de ce dernier et les exigences pharmacocinétiques.
- Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de son intégrité au cours du traitement.
- Il doit être compatible avec les muqueuses et les tissus récepteurs.

III.6. Procédés de microencapsulation

Les procédés de microencapsulation permettent de préparer des microparticules de type microcapsule ou microsphère. Les choix du procédé et de la formulation déterminent

complètement les caractéristiques finales des microparticules (morphologie, structure, taille, teneur en matière active, stabilité, profil de libération...).

Une classification intéressante peut aussi s'opérer en tenant compte du principe de la microencapsulation, qui permet ainsi de répartir les procédés industriels en trois groupes **[79]**:

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

III.6.1. Procédés physico-chimiques

Ils sont basés sur la maîtrise **[79] :**

- de variations de solubilité et de conditions de précipitation des agents enrobants. Il s'agit, par exemple, de la précipitation contrôlée d'un polymère en solution, par ajout d'un non-solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation simple), ou encore par variation de température et de pH de la solution (coacervation complexe)
- de changements d'état (fusion et solidification) des agents enrobants (gélification thermique d'émulsions).

Les membranes obtenues peuvent être renforcées par adsorptions successives de polyélectrolytes de charges opposées.

III.6.2. Procédés mécaniques

Ils mettent en œuvre des techniques de pulvérisation (nébulisation-séchage, nébulisation - enrobage), de formation de gouttes ou gouttelettes (*prilling*) et d'extrusion (extrusion/sphéronisation) **[79].**

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

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives constituées de particules solides (granulés, cristaux). Des matières actives liquides peuvent néanmoins être encapsulées après absorption par des supports particulaires poreux.

III.6.3. Procédés chimiques

Ils sont basés sur la formation in situ du matériau enrobant par polycondensation, polymérisation radicalaire, ou polymérisation (polyaddition) anionique d'unités monomères.

Ils se démarquent ainsi des deux classes de procédés décrites précédemment, qui font appel à des agents enrobants préformés, tels que des polymères ou des lipides **[79].**

III.7. Méthodes de microencapsulation adaptées pour les bioplymères

À l'exclusion des méthodes d'enrobage par voie sèche ou humide (atomisation, nébulisation…) de même que les procédés utilisés dans le cas des corps gras et cires naturelles (fusion à chaud, nébulisation, perlage, gélification thermique d'émulsion), les méthodes privilégiées de production de microcapsules utilisant des biopolymères tels que les protéines et les polysaccharides sont l'extrusion et la coacervation **[80]**.

III.7.1. Extrusion [80]

Le procédé d'extrusion ou co-extrusion est la méthode physique de prédilection pour la formation de billes à base de bioplymères dont les tailles varient de quelques millimètres à quelques dizaines de micromètres aujourd'hui. Les biopolymères couramment utilisés sont l'alginate, le carraghénane, l'agar, la pectine ou le chitosane et la complexation ionique à l'origine de la formation des billes se fait à l'aide de Ca^{++}, K^{+} ou autres ions.

La méthode de dispersion par extrusion est très simple dans le sens où la solution de biopolymères (ou suspension) chauffée ou non tombe goutte à goutte dans un bain contenant le milieu séquestrant conduisant à la gélification des gouttes ou la formation d'une membrane autour de ces gouttes sphériques **(Figure III.1).**

La co-extrusion permet d'entourer le matériel à encapsuler (sous forme liquide) d'une membrane de biopolymère.

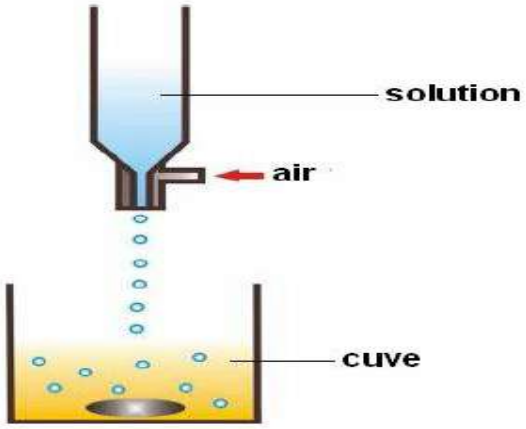


Figure III.1. Formation des gouttes une par une à la ligne dans un système d'extrusion sous flux d'air coaxial **[82]**

III.7.2. Coacervation simple et complexe [80]

La coacervation se définit comme la séparation d'un système colloïdal en deux phases liquides. La phase la plus concentrée est la phase coacervée, l'autre phase étant la solution d'équilibre. La coacervation se produit par interaction directe ou indirecte. Dans la première situation, les interactions mises en jeu entre biopolymères sont de nature hydrogène, hydrophobe ou encore électrostatique et on parlera, dans ce dernier cas, de coacervation complexe. Dans la seconde situation, les interactions se font par passage en mauvais solvant ou par incompatibilité thermodynamique et on parlera de coacervation simple (ou désolvatation). Il y a compression du biopolymère à la surface du colloïde ou de la gouttelette (supporté par le fait que la concentration en biopolymère dans la microcapsule augmente mais l'épaisseur de la couronne reste constante) et la succession de dépôt des coacervats à la surface provient de la quantité croissante de non solvant ajouté (coacervation simple) ou de l'abaissement de pH (coacervation complexe).

Les **figures III.2** et **III.3** montrent respectivement le procédé d'encapsulation par coacervation complexe et le procédé d'encapsulation par coacervation simple.

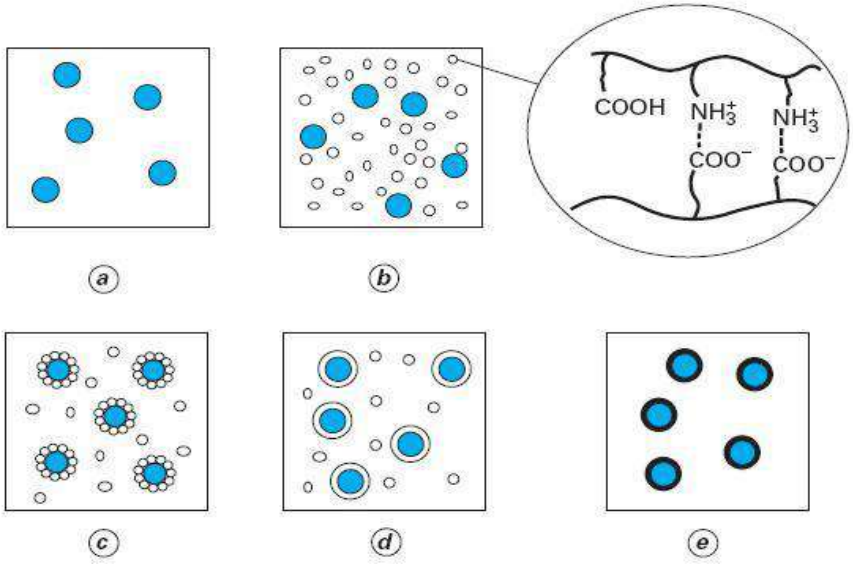


Figure III.2. Réticulation interfaciale des microcapsules par coacervation complexe (procédé physico-chimique) **[82]**

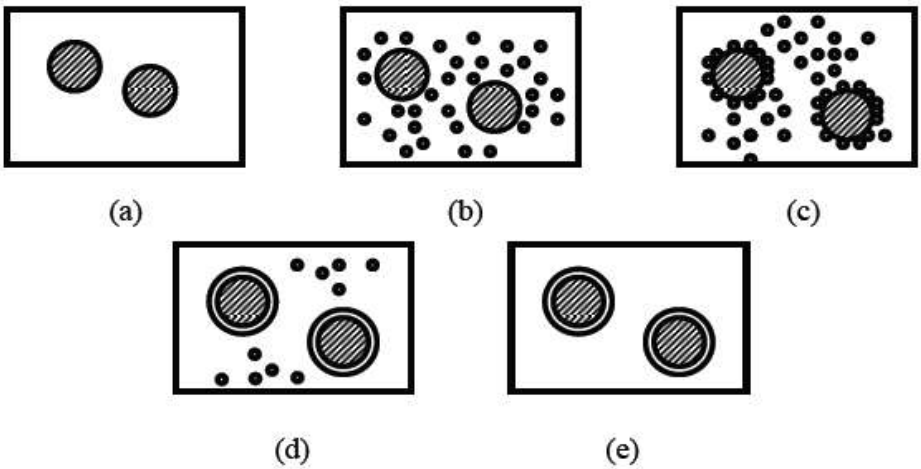


Figure III.3. Principe de la coacervation simple **[83]**

Dans notre étude, on s'inspirant de ces méthodes de préparation, on s'intéressera à la préparation des membranes de chitosane et du complexe pectine-chitosane en vu de les utiliser comme support de matière active.

III.8. Systèmes de libération

Lorsque l'on considère les interactions matière active/milieu extérieur, les systèmes de libération peuvent être classées en deux catégories : ceux qui ne doivent pas libérer leur contenu telles que les microréacteurs contenant des enzymes ou des bactéries, et ceux qui sont formulées de façon à libérer la matière active encapsulée. Dans ce dernier cas, il faut distinguer les systèmes à libération déclenchée des systèmes à libération prolongée **[79]**.

- Les systèmes à **libération déclenchée** sont généralement des microcapsules (microréservoirs) formées d'une membrane étanche, qui vont libérer brutalement leur contenu par éclatement sous l'effet d'une pression (mécanique ou osmotique) ou par fusion sous l'effet de la température. De nombreux exemples de systèmes sensibles à la pression se rencontrent dans les domaines de la papeterie et de la visserie.
- Les systèmes à **libération prolongée** se distinguent les uns des autres par les mécanismes de libération mis en jeu (diffusion passive, dégradation/dissolution du matériau enrobant, échange d'ions...) et par leur structure (réservoir ou matricielle) qui va directement influer sur la cinétique de libération résultante.

Les figures suivantes représentent les différentes méthodes de libération du principe actif.

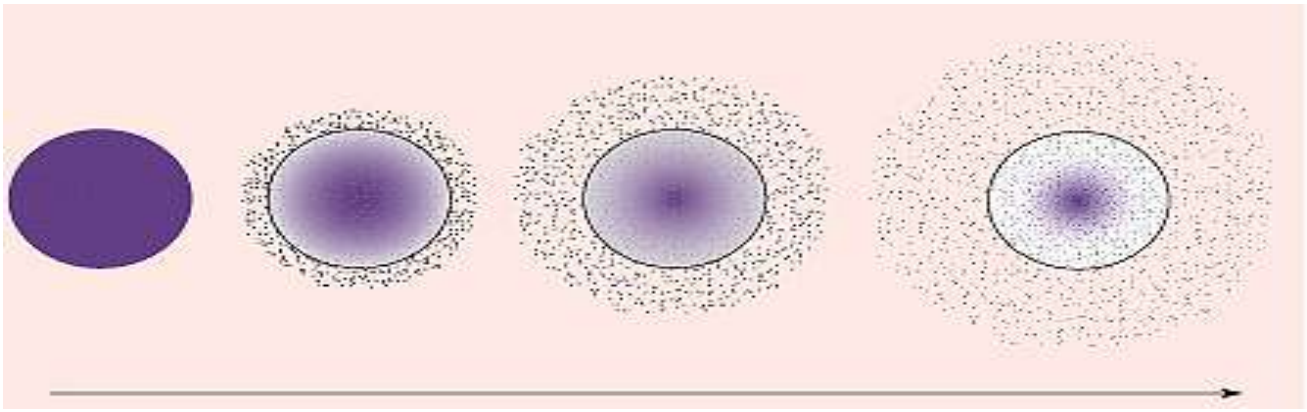


Figure III.4. Libération par diffusion **[83]**

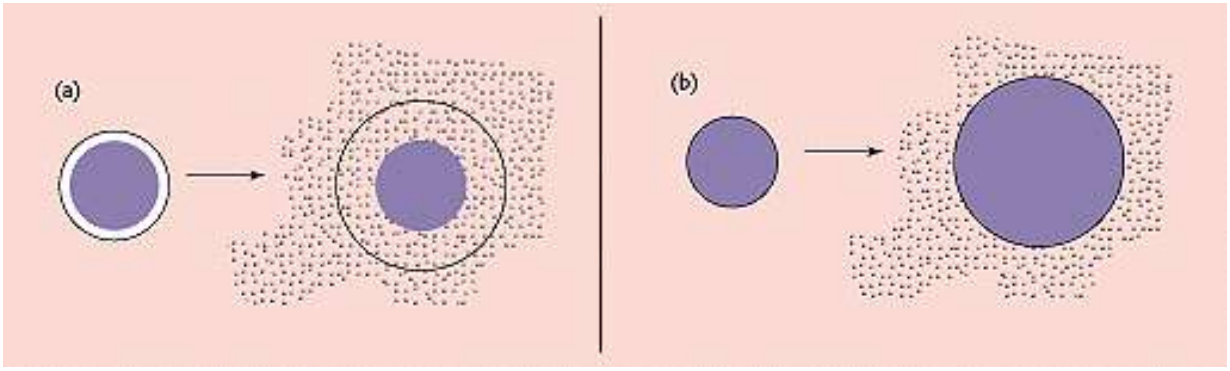


Figure III.5. Libération par gonflement **[83]**

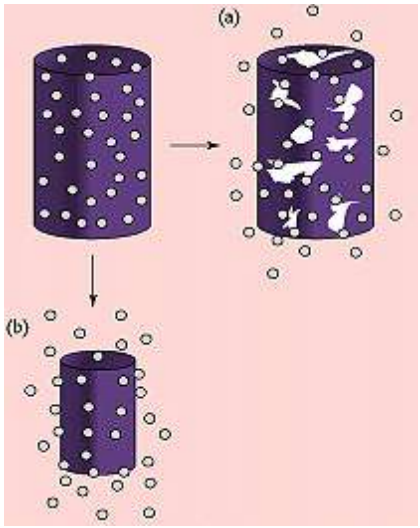


Figure III.6. La libération par dégradation **[83]**

IV.1. Introduction

Cette étude expérimentale, réalisée au sein du laboratoire de chimie 1 au niveau du hall technologique de l'université de Médéa, a été consacré à l'élaboration des membranes à base du complexe polyélectrolytique pectine/chitosane.

Notre étude expérimentale comporte plusieurs parties :

- Caractérisation physicochimique de la pectine.
- Caractérisation physicochimique du chitosane.
- Préparation des membranes à base du composite pectine/chitosane à différentes proportions et leur caractérisation.
- Encapsulation du principe actif dans les membranes pectine/chitosane.
- Caractérisation physicochimique du système d'encapsulation formulé.

IV.2. Matériels et produits

IV.2.1. Matériels

- Balance électronique.
- Étuve.
- Agitateur magnétique avec plaque chauffante.
- Thermomètre.
- Four à moufle type LM312.06, DB 005001, NertZ : 230V/50HZ/2.8KW.
- Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).
- pH-mètre.
- Spectrophotomètre ultra-violet UV.

IV.2.2. Produits utilisés

a) Principe actif

Le principe actif utilisé dans notre travail est l'Amoxicilline trihydraté (2*S*, 5R, 6R)-6-[(*R*)-(-)-2-amino-2-(*p*hydroxyphenyl) acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acide trihydraté.

La formule chimique de l'Amoxivilline trihydraté est $C_{16}H_{19}N_3O_5S.\ 3H_2O$ (voir **figure IV.1**). C'est une poudre très fine blanche de poids moléculaire égal à 419.45 g/mol.

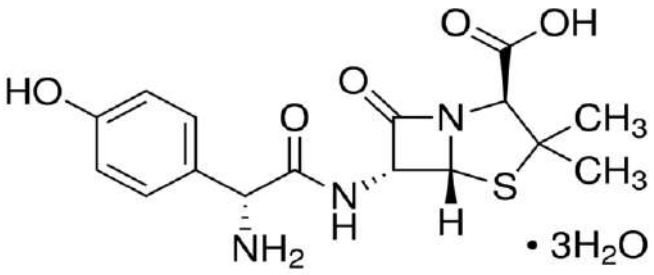


Figure IV.1. Structure chimique de l'amoxicilline trihydraté

b) Produits chimiques utilisés

Les différents produits chimiques utilisés dans cette étude sont regroupés dans le **tableau IV.1**.

Tableau IV.1. Produits chimiques utilisés

produit	Formule	fournisseur	pureté	Pictogramme de danger + les phrases R et S	Masse molaire g/mol
Pectine	Acide galacturonique	Sigma-Aldrich	-	-	-
Chitosane	N-acetyl-D-glucosamine	Sigma-Aldrich	-	-	-
Acide chloridrique	HCl	Riedel-de Haën	37%	Corrosif R34-37 S26-45	36.46
Éthanol	C_2H_6O	Sigma-Aldrich	96%	Inflammable	46.07
Hydroxyde de sodium	NaOH	Riedel-de Haën	-	Corrosif R35 S26-37/39-45	40
Acide acétique	CH_3COOH	CHEM LAB	99-100%	Corrosif Inflammable	60.25
Phénolphtalène	$C_{20}H_{14}O_4$	Riedel-de Haën	-	-	318.23
Acide citrique monohydraté	$C_6H_8O_7.H_2O$	Riedel-de Haën	-	Irritant	210.14
phosphate de sodium di-sodique	$HNa_2O_4P.2H_2O$	Sigma-Aldrich	98.5%-101%	-	177.99

IV.3. Caractérisation physicochimique des biopolymères

Avant de passer à la formulation du système de libération du principe actif, les deux biopolymères utilisés ont été soumis à des tests physicochimiques appropriés.

IV.3.1. Aspect général

La pectine utilisée est une poudre fine de couleur marron sans odeur caractéristique comme le montre la **figure IV.2.A.** Alors que le chitosane est une poudre moins fine avec une couleur jaune pâle aussi sans odeur caractéristique (voir **figure IV.2.B**).

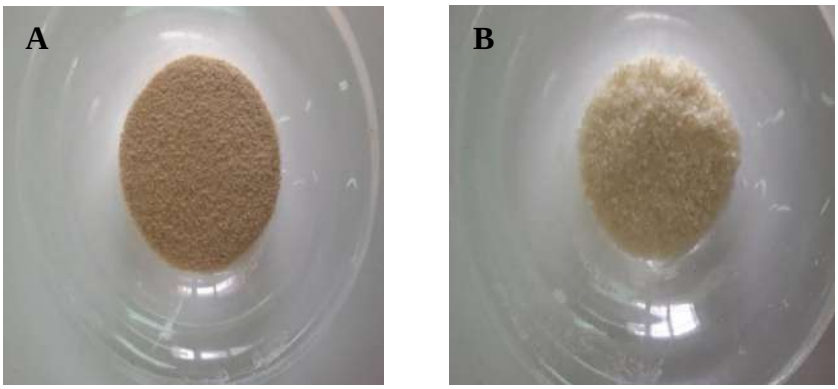


Figure IV.2. Poudre de pectine et du chitosane

IV.3.2. Détermination du degré d'estérification de la pectine

La détermination du degré d'estérification a été faite par la méthode titrimétrique. Un échantillon de pectine (0.2 g) est transféré dans un erlenmeyer de 250ml, mouillé par 1ml d'éthanol (96%), 20ml d'eau distillée chauffée à 40°C est ajouté à l'échantillon, la solution est soumise à une agitation pendant 2 heures. Après la dissolution complète, la solution est titrée avec NaOH (0.1M) en présence de phénophtaléine jusqu'à apparition de la couleur rose. Le résultat est enregistré comme **titre initial**. A la solution précédente, 10ml de NaOH (0.1M) a été ajoutée, et le mélange est agité rigoureusement pendant 2 heures, puis 10ml d'HCl (0.1M) a été ajoutée tout en agitant jusqu'à la disparition de la couleur rose. La solution ainsi obtenue est titrée avec NaOH (0.1M) jusqu'au changement de la couleur (apparition d'une couleur rose), ce volume de titrage est enregistré comme le **titre final.** Le degré d'estérification, exprimé en pourcentage, est calculé par la formule **IV.1 [84] :**

$$\boldsymbol{DE}(\%) = \frac{\boldsymbol{Titre\ final}}{\boldsymbol{titre\ initial + titre\ final}} \times 100 \qquad \textbf{(IV.1)}$$

Le degré d'estérification de la pectine est de **83.96 %.**

La détermination du degré d'estérification, nous a permis de conclure qu'on a une pectine hautement méthylée avec un degré d'estérification supérieur à 50% et qui est de l'ordre de **83.96 %**.

Il est à noter que le DE est un paramètre d'intérêt qui influence fortement la solubilité des pectines et leur tendance de former un gel.

IV.3.3. Détermination du degré de désacétylation

Il a été rapporté que le degré de désacétylation (DD) est l'une des caractéristiques chimiques les plus importantes du chitosane. De plus, le DD détermine la teneur du polysaccharide en groupements amine réactifs qui conditionnent la versatilité du chitosane.

Plusieurs méthodes ont été décrites pour la détermination du DD du chitosane. La technique la plus adoptée pour une caractérisation rapide est la spectroscopie infrarouge qui permet en outre de travailler sur des échantillons solides.

Le DD est calculé en utilisant la formule décrite par BRUGNEROTTO et al **[49]** :

$$\mathbf{A_{1320}/A_{1420} = 0.3822 + 0.03133\ DA} \qquad \mathbf{(IV.2)}$$

Avec :

DA : degré d'acétylation. **DA = 100 – DD**

A_{1320} : absorbance à 1320 cm^{-1}.

A_{1420} : absorbance à 1420 cm^{-1}.

Le résultat obtenu est le suivant :

DD = 81.63 %

IV.3.4. Détermination de la teneur en humidité des deux biopolymères

Un échantillon de biopolymère (1g) est chauffé dans l'étuve à 105°C pendant 5h, (l'échantillon est gardé pour la détermination du taux de cendres).

La teneur en humidité (H) est exprimée en pourcentage et elle est donnée par la formule suivante :

$$H\% = (P_0 - P_1) / P_0 \qquad \mathbf{(IV.3)}$$

Avec:

P_0 : Poids initial du biopolymère en g.

P_1 : Poids du biopolymère après séchage en g.

Les teneurs en humidité trouvés sont de l'ordre de 13.33% et 6.67 % pour la pectine et le chitosane respectivement.

Il faut noter ici que, le mode de stockage a aussi une influence sur la teneur en humidité. De ce fait, il faut stocker les biopolymères dans des flacons hermétiquement fermés et dans des endroits secs.

IV.3.5. Détermination du taux de cendres des deux biopolymères

Un échantillon de biopolymère (1g) a été incinéré dans un four à moufle à 600°C pendant 4h, puis refroidi et stocké dans un dessiccateur. Le taux de cendres (C%) est exprimé en pourcentage, et il est donné par la formule suivante **[39]**:

$$\boldsymbol{C\% = \frac{P_2}{P_1} \times 100} \qquad \textbf{(IV.4)}$$

Avec :

P_1 : masse initiale du biopolymère en g.

P_2 : masse du biopolymère après incinération en g.

Les résultats obtenus montrent que la pectine est plus riche en minéraux avec un taux de cendre de l'ordre de 0.99 % par rapport au chitosane qui a un taux de 0.61%.

Les cendres sont souvent des oxydes de métaux restés après calcination de toute la matière organique. Donc, les résultats, nous ont permis de dire que les deux biopolymères sont pauvres en minéraux avec des taux de cendres ne dépassant pas les 1%.

IV.3.6. Analyse par FTIR

L'infrarouge analytique regroupe plusieurs méthodes d'identification et de dosage non destructives fondées sur l'étude de l'absorption (ou la réflexion), par l'échantillon, des radiations électromagnétiques comprises entre 1 et 1000 µm. La partie la plus riche en informations et la plus accessible d'un point de vue expérimental est celle du moyen infrarouge (4000-400 cm^{-1}). Les absorptions dans ce domaine, qui constituent une sorte d'empreinte digitale des composés examinés, permettent de déduire la nature des liaisons et la présence des différents groupements fonctionnels **[49].**

a. Principe de la spectroscopie d'absorption infrarouge

Les bandes d'absorption dans le domaine spectral de l'infrarouge proviennent de l'interaction de la composante électrique des radiations électromagnétiques incidentes avec les dipôles électriques des liaisons non symétriques.

L'infrarouge s'intéresse aux excitations des niveaux de vibrations des liaisons entre les différents atomes. Dès ses origines, l'infrarouge a servi comme méthode semi empirique d'analyse structurale. Il existe une corrélation entre les positions des maxima d'absorption de certaines bandes et les fonctions organiques. De ce fait nous pourrons avoir des informations sur les déformations des liaisons et le squelette du composé étudié. Les bandes d'absorption sont nombreuses et différentes avec chaque composé.

b. Dispositif et protocole expérimentaux

Le spectromètre utilisé est un appareil à transformé de Fourier (FTIR) qui réalise une analyse simultanée de toute la bande spectrale. Les spectromètres infrarouges représentent, en fonction de la longueur d'onde, le rapport en chaque point des intensités transmises avec ou sans échantillon. Ce rapport, appelé transmitance T, peut être remplacé par son pourcentage (%T) ou par l'absorbance A = log (1/T). Enfin, dans le domaine du moyen infrarouge, il est très fréquent d'exprimer les longueurs d'ondes sous forme de nombre d'onde (en cm^{-1}).

L'échantillon à analyser se présente sous forme de poudre. Cette dernière va être broyée en présence de KBr sec dans un mortier en agate pour réaliser un mélange qui est ensuite comprimé pour former une pastille translucide. Les spectres d'absorption infrarouge sont enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}. Ces expériences sont réalisées au laboratoire physico-chimie du HALL technologique.

c. Résultats et discussions

Les spectres FTIR de la pectine et du chitosane sont représentés sur les **figures IV.3** et **IV.4** respectivement.

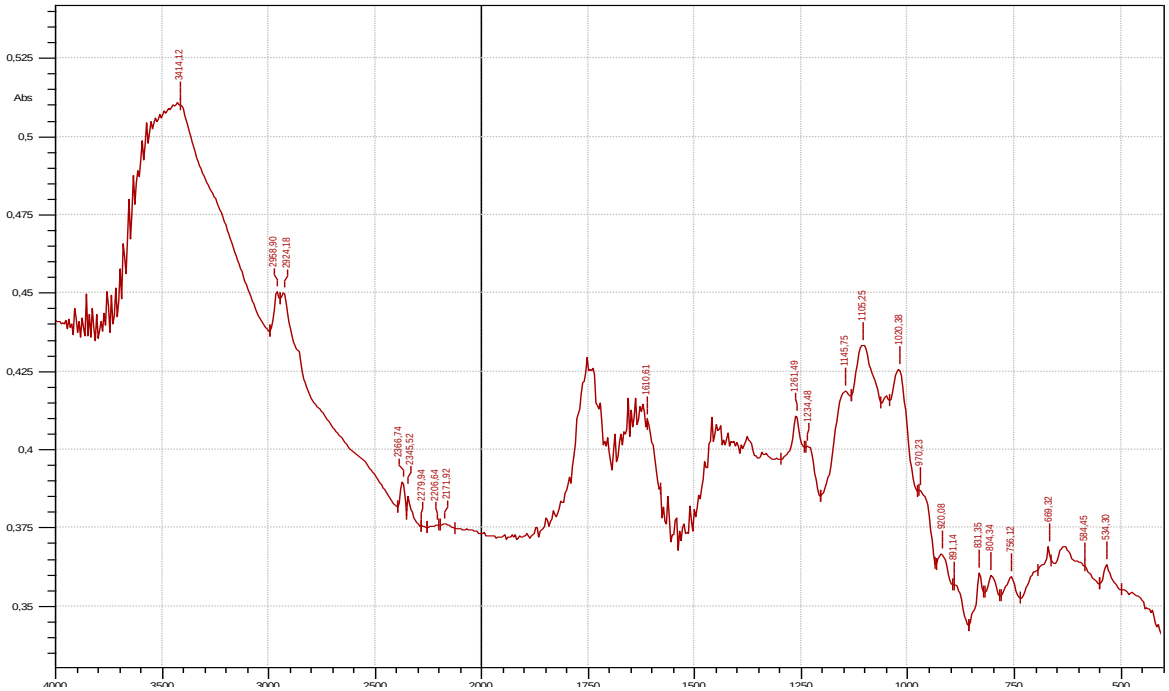


Figure IV.3. Spectre FTIR de la pectine

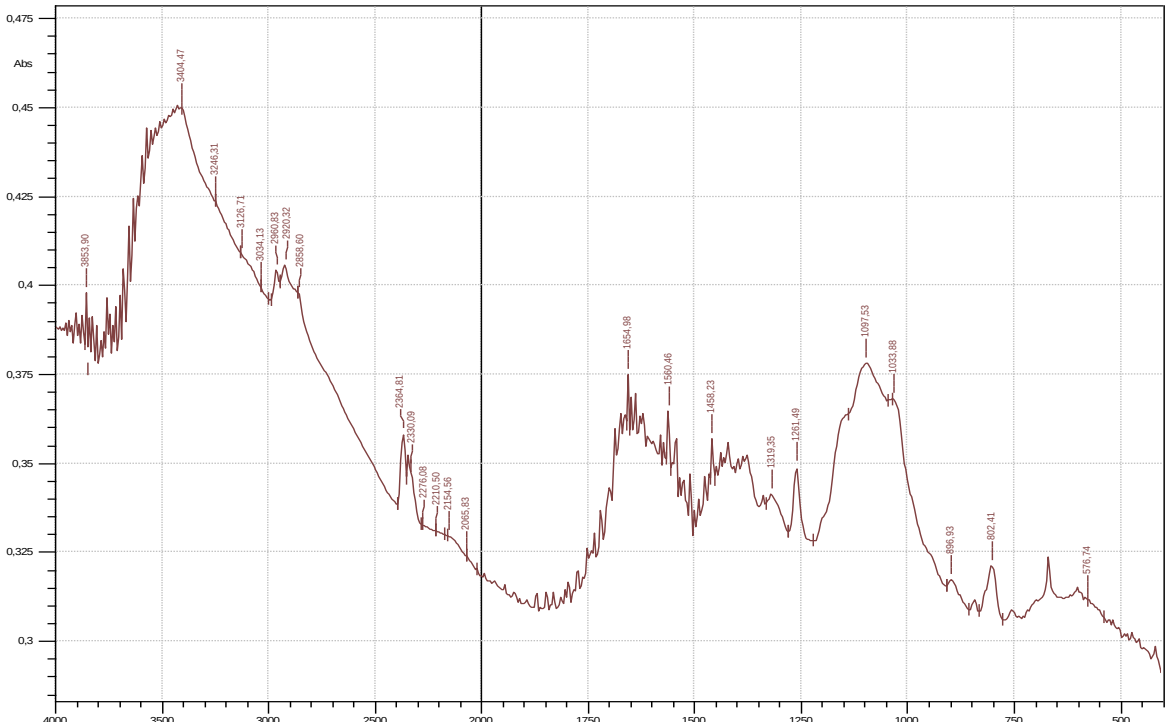


Figure IV.4. Spectre FTIR du chitosane

Les groupements fonctionnels de la pectine, ainsi que leurs fréquences correspondantes sont représentés dans le **Tableau IV.2**.

Tableau IV.2. Caractéristiques spectrales de la pectine

Nombre d'onde cm^{-1}	Groupes fonctionnels
3414.12	L'élongation de la liaison -OH
2800-2900 1440	L'élongation de la liaison aliphatique C-H
1750	Groupes carbonyles esters $–COOCH_3$
1600-1650	Les ions carboxyles $–COO^-$
1375	L'élongation asymétrique C-C-O
1261.46	L'élongation symétrique C-O
1145.75	C=O
1020.38-891.14	Les liaisons β-glucidiques caractéristiques des substances pectiques.

Les groupements fonctionnels du chitosane, ainsi que leurs fréquences correspondantes sont représentés dans le **Tableau IV.3.**

Tableau IV.3 : Caractéristiques spectrales du chitosane

Nombre d'ondes cm^{-1}	Groupes fonctionnels
3404.47	L'élongation de la liaison –OH
2960.82, 2920.32	L'élongation de la liaison aliphatique C-H
1261, 1033.88	Groupements amine primaire libre $–NH_2$
1654.98, 1600	Groupements amines acétylés

IV.4. Formulation des systèmes d'encapsulation non chargés

Dans cette étude, nous avons choisi la forme membranaire comme système d'encapsulation des principes actifs.

Pour étudier les propriétés des membranes (propriétés morphologiques, Taux de gonflement etc...), nous avons opté en premier lieu pour la préparation des membranes sans principe actif, à base des deux biopolymères : la pectine et le chitosane.

Des mélanges des deux solutions de la pectine (SP (2 %) et du chitosane SC (1 %)) ont été réalisés à différentes proportions **(Tableau IV.4).** Les mélanges ont été maintenus sous

agitation magnétique, pendant 10 min à température ambiante avant d'être coulés dans des boites Pétri. Puis l'échantillon est séché dans l'étuve à 40°C jusqu'à l'obtention d'un film continu. Par la suite une solution de NaOH (1.5 M) est ajoutée le long de la surface de la membrane pour la solidifier. Après 3 heures de contact, l'excès de NaOH est éliminé et les membranes obtenues sont lavées à l'eau distillée jusqu'à neutralisation. Enfin, les membranes sont séchées à l'air libre.

Tableau IV.4. Les différents pourcentages des membranes préparées **[85]**

Mélanges	SP (2 %)	SC (1 %)
20 ml SP + 0 ml SC	100	0
14 ml SP + 6 ml SC	70	30
10 ml SP + 10 ml SC	50	50
6 ml SP + 14 ml SC	30	70
0 ml SP + 20 ml SC	0	100

IV.4.1. Caractérisation

IV.4.1.1 Aspect général

Les membranes obtenues sont sous forme d'un film continu très fin (quelques micromètres d'épaisseur) comme le montre la **figure IV.5**. La membrane de chitosane est transparente, tandis que celles du complexe pectine/chitosane sont de couleur marron avec une certaine hétérogénéité de la surface représentée par des endroits foncés. En ce qui concerne la membrane de pectine seule, cette dernière a été dissoute après le lavage avec l'eau distillée. Ceci est justifier par le type de la pectine utilisée qui est une pectine hautement méthylée.

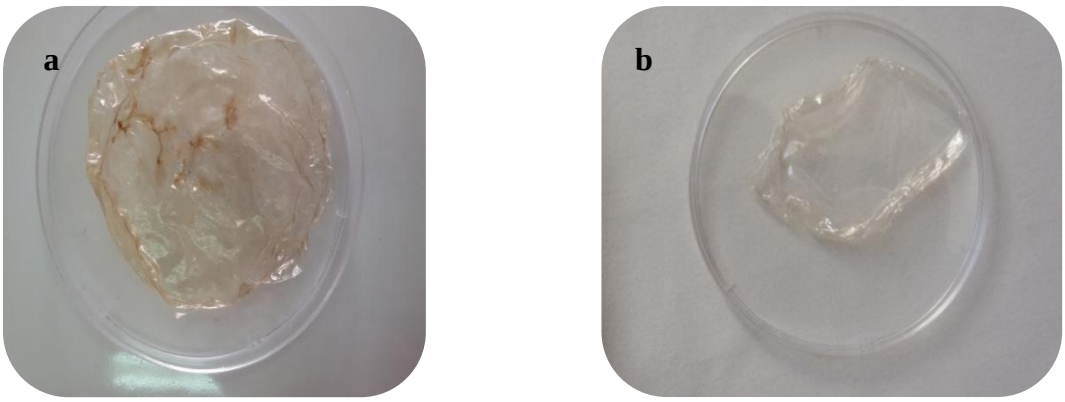


Figure IV.5. a) membrane pectine/chitosane b) membrane chitosane

IV.4.1.2. Caractérisation par FTIR

Les spectres FTIR des différentes membranes préparées sont donnés sur la **figure IV.6.**

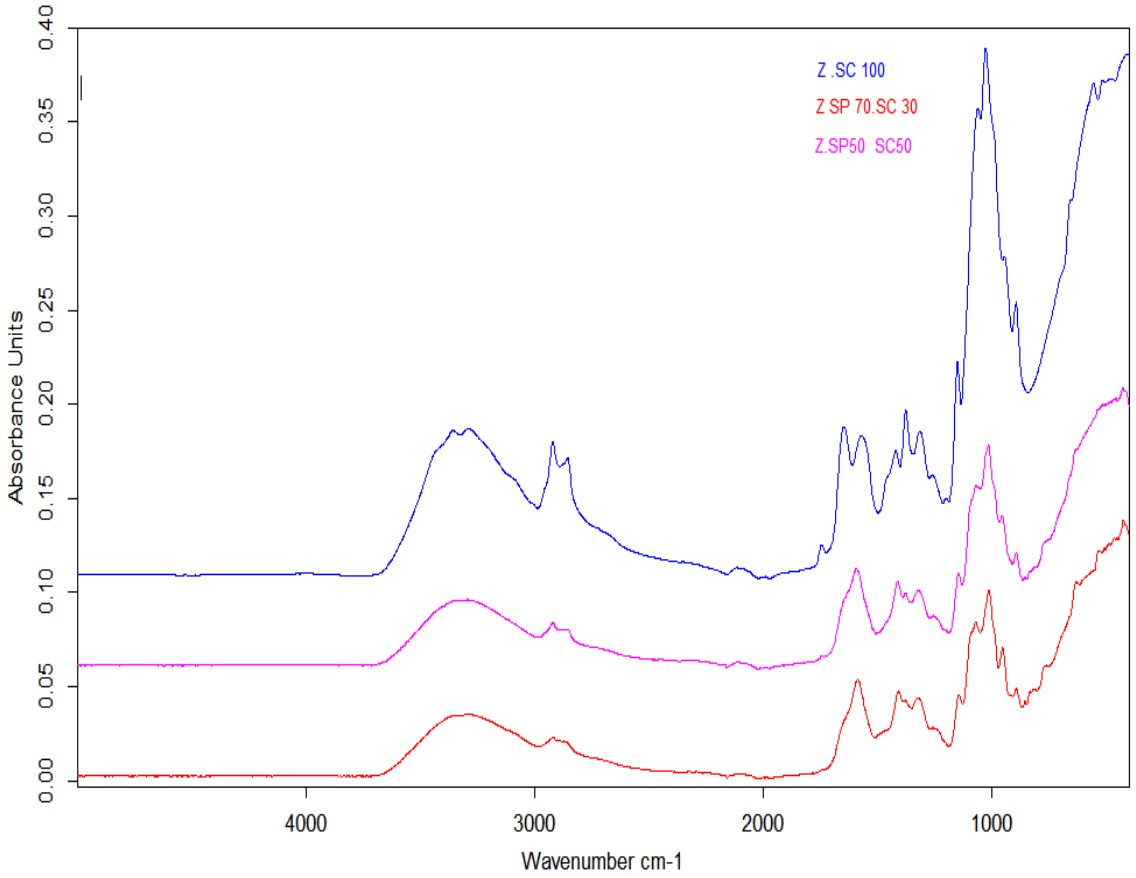


Figure IV.6. Spectre FTIR des membranes SP/SC : 0/100, SP/SC : 70/30 et SP/SC : 50/50

L'analyse de la **figure IV.6** montre que le spectre de la membrane de chitosane (SP/SC : 0/100) présente tous les pics caractéristiques du chitosane.

Concernant les spectres des membranes complexes SP/SC : 70/30 et 50/50, et par comparaison avec ceux des produits de base (chitosane et pectine) et de la membrane SP/SC : 0/100, on remarque que ces spectres présentent aussi les pics caractéristiques du chitosane et de la pectine avec une modification des deux pics des amides (chitosane) et la disparition du pic caractéristique du groupement carbonyle ester de la pectine. Ceci peut être du à la formation d'un complexe par interaction entres les groupements amides du chitosane et les groupements carbonyle ester de la pectine lors de la formation de la membrane.

IV.4.1.3. Test de gonflement

Afin de réaliser les tests de gonflement, nous avons coupé les membranes en petits carrés (1.25×1.25) cm^2. Les tests ont été appliqués sur les membranes en utilisant des différents

milieux : pH = 4, pH = 6.8 et pH = 8 et une température égale à 37°C. Chaque carrée est immergé dans 5 ml du milieu approprié. Les membranes ont été pesées à des intervalles de temps réguliers.

a) Préparation des solutions tampons *(phosphate-citrate)*

Cette méthode nous permet de préparer plusieurs solutions tampon à différents pH (de 2.2 à 8.0). Dans ce travail, on avait besoin de Tampon pH = 4, Tampon pH = 6.8 et Tampon pH = 8. On devait préparer d'abord deux solutions A et B, puis les mélanger en différents volumes selon le pH désiré.

Solution A : Solution d'acide citrique ($C_6H_8O_7$, H_2O) 0,50 M.

Solution B : Solution de phosphate de sodium di-sodique (Na_2HPO_4, 2 H_2O) 0,50 M.

Mélanger suivant les indications du tableau IV.4 ci-dessous et diluer jusqu'à 200ml **[86].**

Tableau IV.5. Solutions Tampons

pH	Na_2HPO_4, $2H_2O$ (0.5 M)	$C_6H_8O_7$, H_2O (0.5 M)
4	30.84 ml	24.58 ml
6.8	61.80 ml	9.10 ml
8	77.80 ml	1.10 ml

b) Calculs

La capacité de gonflement est calculée par la relation IV.5 **[87]**

$$\text{capacité de gonflement} = \frac{m_2}{m_1} \qquad \textbf{(IV.5)}$$

Avec :

m_1 : masse de la membrane avant immersion.

m_2 : masse de la membrane après immersion.

c) Résultats et discussions

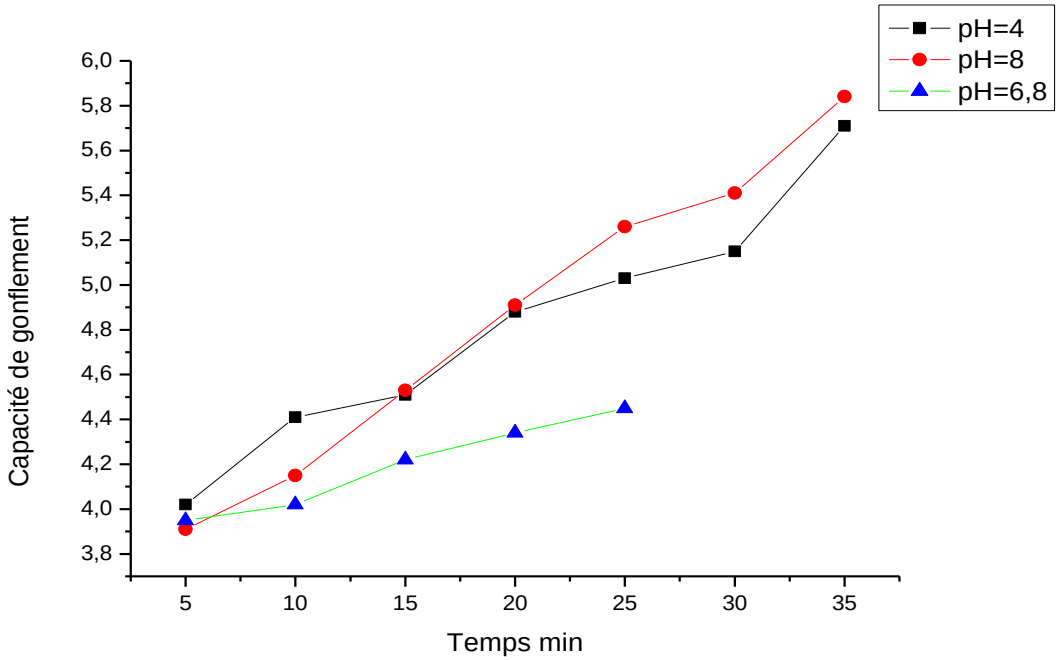


Figure IV.7. Capacité de gonflement de la membrane SP/SC : 70/30

L'analyse de la **figure IV.7** montre que l'alcalinité du milieu a une influence sur la capacité de gonflement de la membrane composite SP/SC : 70/30. Cette dernière montre une meilleure capacité de gonflement après 35 min de l'ordre de 5.84.

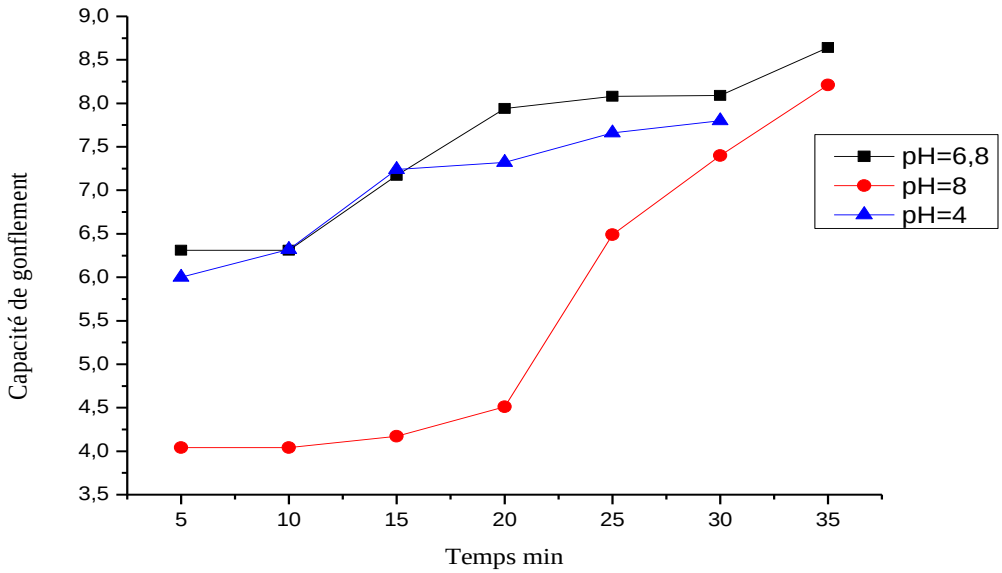


Figure IV.8. Capacité de gonflement de la membrane SP/SC : 50/50

La **figure IV.8** montre que la membrane composite SP/SC : 50/50 a une meilleure capacité de gonflement dans le milieu neutre (pH=6.8) qui est de l'ordre de 8.64 après 35 min d'immersion.

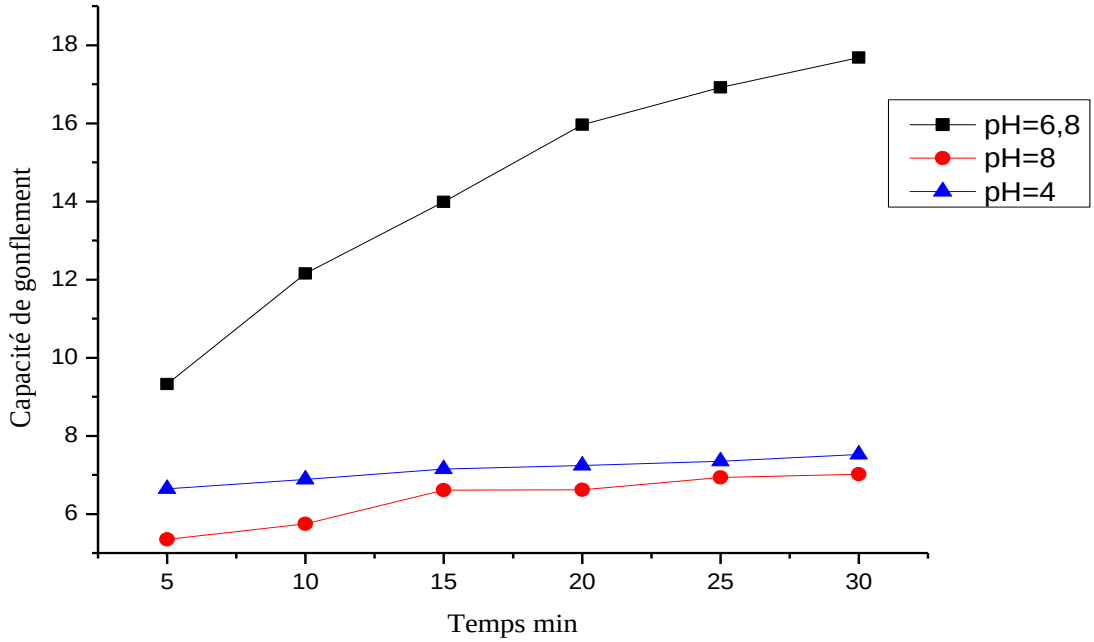


Figure IV.9. Capacité de gonflement de la membrane SP/SC : 30/70

L'analyse de la **figure IV.9** montre que les capacités de gonflement de la membrane composite SP/SC : 30/70 dans les milieux acide (pH=4) et basique (pH=8) sont très faibles (7.02 (pH=8), 7.52 (pH=4)) par rapport à celle enregistrée dans le milieu neutre (pH=6.8) après 30min et qui est de l'ordre de 17.68.

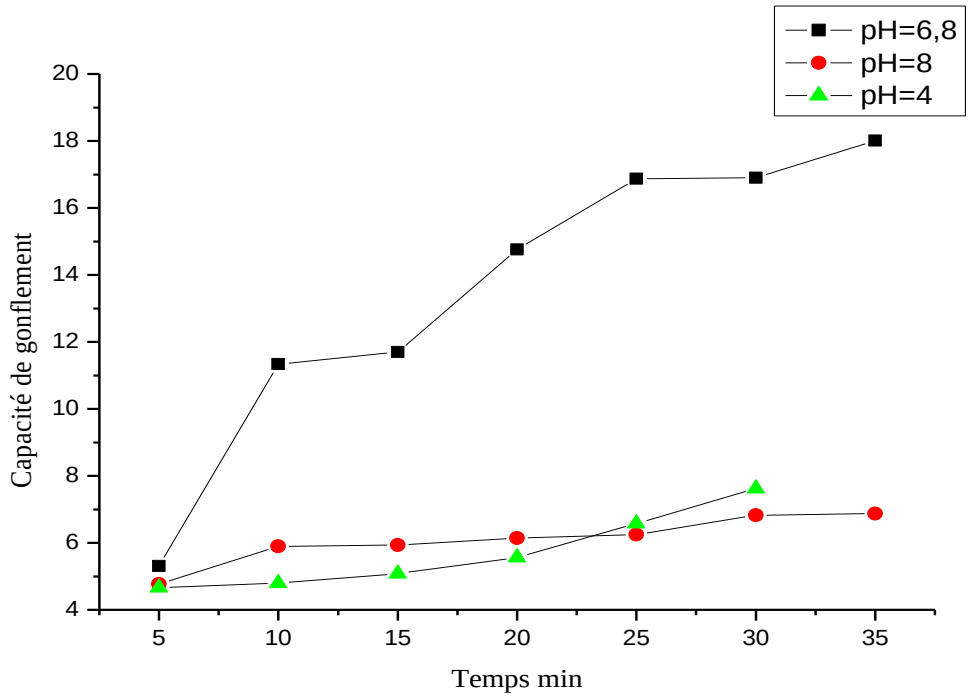


Figure IV.10. Capacité de gonflement de la membrane SP/SC : 0/100

Les résultats obtenus **(figure IV.10)** montrent que la capacité de gonflement est meilleure dans le milieu neutre (pH=6.8) pour la membrane SP/SC : 0/100. Elle est de l'ordre de 18.01 à 35 minutes, alors qu'elle ne dépasse pas 8 pour les deux autres milieux.

- **Conclusion**

A la lumière de ces résultats, nous constatons que le milieu neutre (pH=6.8) peut être considéré comme un milieu adéquat pour un meilleur gonflement des différentes membranes étudiées.

La **figure IV.11** représente la capacité de gonflement des quatre membranes dans le milieu neutre (pH = 6.8) après un temps d'immersion de 30 minutes.

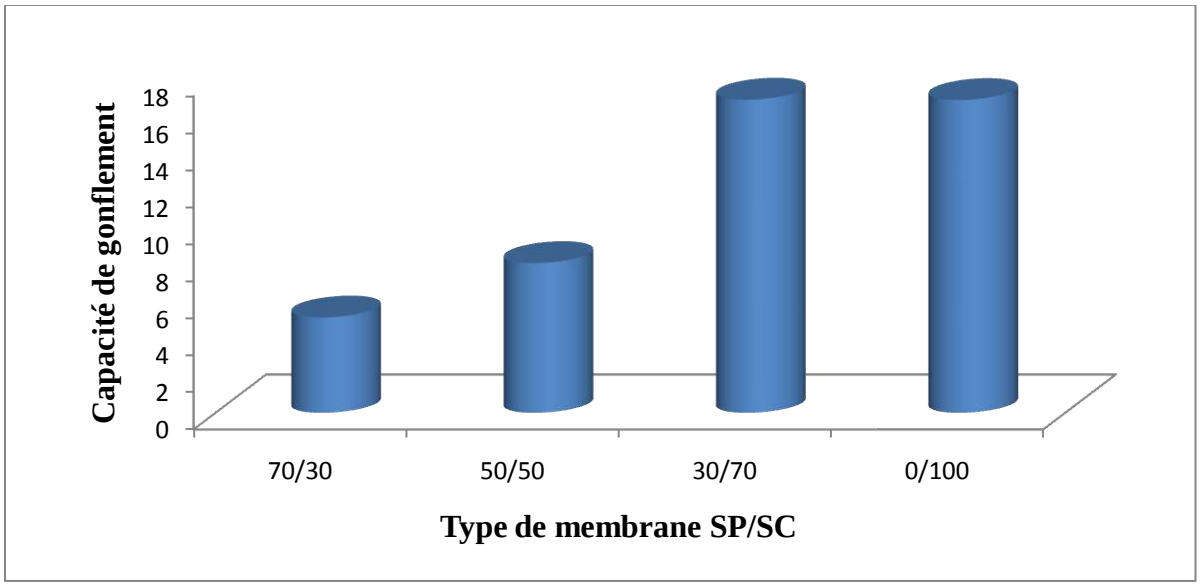


Figure IV.11. Capacité de gonflement des membranes SP/SC dans le milieu neutre (pH= 6.8) et à 30 minutes.

Les résultats obtenus **(figure IV.11)** montrent que la capacité de gonflement est meilleure pour les membranes SP/SC : 30/70 et 0/100 (≈ 17), alors qu'elle ne dépasse pas 6 pour la membrane SP/SC : 70/30 et pour la membrane SP/SC : 50/50 elle est de l'ordre de 8.

IV.4.1.4. Test de porosité [49]

La porosité, notée P, des membranes composites a été mesurée par la détermination de la quantité d'eau absorbée par les membranes après immersion dans l'eau distillée et calculée en utilisant l'équation **IV.6.**

$$\mathbf{P\ \%} = \frac{(\mathbf{m_1 - m_0})}{\mathbf{deau}} \times \frac{\mathbf{100}}{\mathbf{v}} \qquad \textbf{(IV.6)}$$

Avec m_0 : masse de la membrane à l'état sec

m_1 : masse de la membrane à l'état mouillé

deau : densité de l'eau à température ambiante

V : volume effectif de la membrane à l'état mouillé

Les résultats obtenus sont représentés par l'histogramme donné sur la **figure IV.12**.

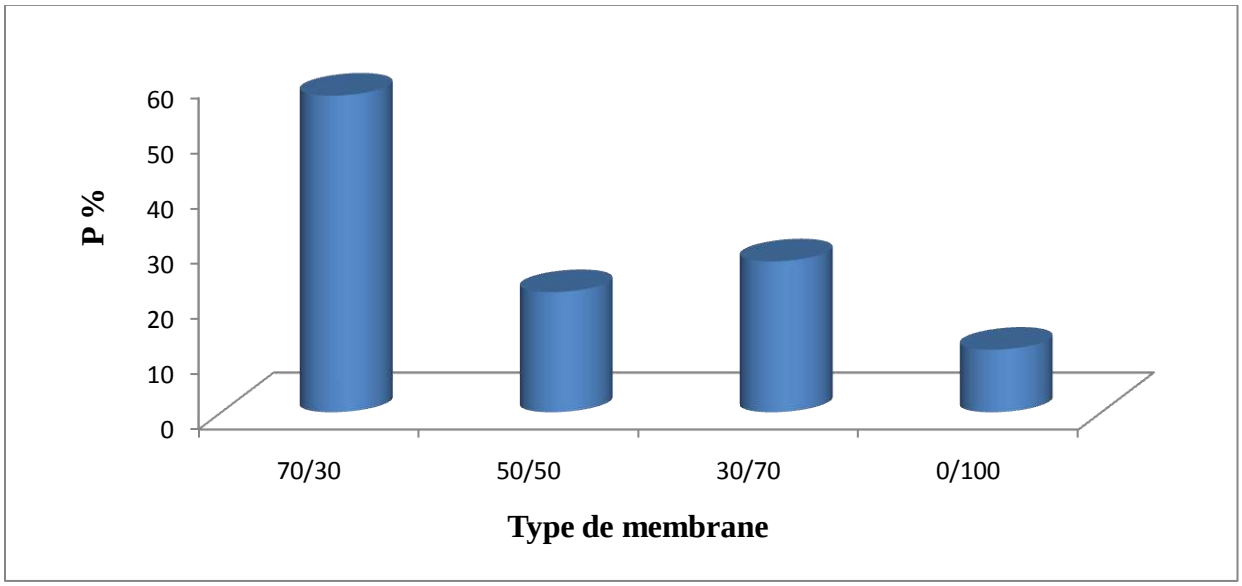


Figure IV.12. Porosité des membranes SP/SC

Les résultats obtenus montrent que la porosité est la plus faible pour la membrane SP/SC : 0/100 et elle est la plus élevée pour la membrane composite SP/SC : 70/30.
Ces résultats montrent également que plus la teneur en pectine augmente plus la porosité augmente. Ce qui est peut être dû à l'élargissement du réseau tridimensionnel suite au phénomène de complexation pectine/chitosane.

IV.5. Cinétique de libération du principe actif à travers les membranes formulées

Après la préparation des membranes polyélectrolytes et leurs caractérisation, nous avons voulu les utiliser comme support pour la libération des principes actifs. Dans cette optique, nous avons choisi l'Amoxicilline trihydraté comme principe actif et la spectroscopie UV-Visible comme méthode de dosage.

IV.5.1. Établissement de la courbe d'étalonnage

a. Principe de la spectroscopie UV-visible

La substance à analyser est exposée à une radiation lumineuse de longueur d'onde « λ » déterminée ou variable. Une partie de cette lumière (I_0) est absorbée par cette substance, provoquant de ce fait des changements dans la molécule, l'autre partie de la lumière est transmise (I). L'absorption de cette radiation est déterminée par la loi de Beer-Lambert donnée par la relation suivante **[6]** :

$$T = \frac{I_0}{I} = e^{\varepsilon C l} \qquad \textbf{(IV.7)}$$

L'absorbance (ou densité optique) est donnée par la relation suivante :

$$\textbf{A (DO) = - logT} \qquad \textbf{(IV.8)}$$

Avec :

I_0 : Intensité de la lumière incidente.

I : Intensité de la lumière transmise.

ε: Coefficient d'extinction dépendant de la nature de la substance et de la longueur d'onde de la radiation.

C : Concentration de la substance analysée(en mol/l).

l : Épaisseur traversée (en cm) ;

T : Transmitance.

b. Détermination de la longueur d'onde maximale

Avant de doser l'amoxicilline trihydraté pour établir la courbe d'étalonnage, on avait besoin d'effectuer un balayage de longueur d'onde entre (200-400) nm pour déterminer λ_{max}, longueur d'onde où l'absorption est maximale. Pour la détermination de λ_{max}, on a pris une solution assez concentrée (1.67 g/l), ainsi le pic d'absorption est mieux défini à une longueur d'onde λ_{max}= 320 nm.

c. Courbe d'étalonnage

Pour établir la courbe d'étalonnage, nous avons préparés des solutions de l'Amoxicilline trihydraté par dilution de la solution mère dont les concentrations obtenues varient entre 0.2 g/l et 1.2 g/l. La densité optique (DO) a été mesurée pour chaque concentration à une longueur d'onde λ=320 nm. Enfin nous avons tracé la courbe d'étalonnage représentant l'évolution de la DO en fonction de la concentration **(figure IV.13).**

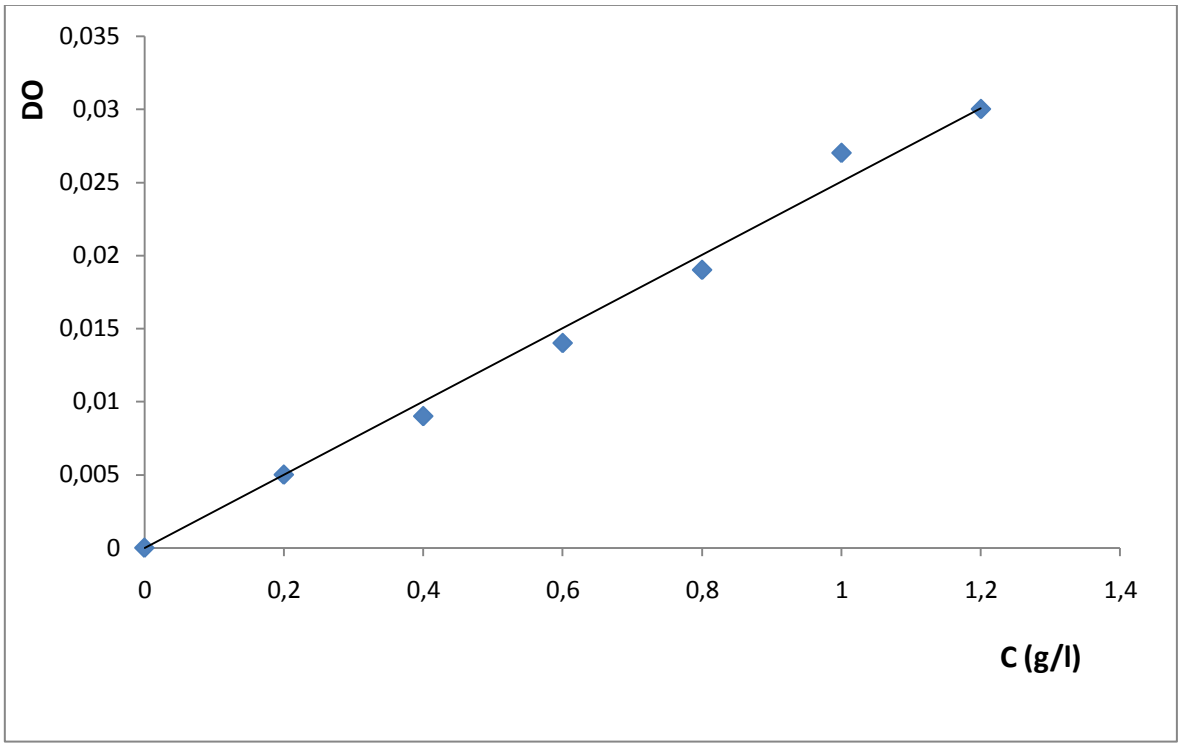


Figure IV.13. Courbe d'étalonnage de l'Amoxicilline trihydraté

La courbe d'étalonnage est une droite qui passe par l'origine son équation est :
DO = 0.0251 C avec un coefficient de corrélation R^2= 0.9906.

IV.5.2. Fixation de l'Amoxicilline trihydraté par les membranes préparées

Afin de charger la membrane par le principe actif, un échantillon de (1.25 × 1.25) cm^2 de chaque membrane a été placé dans 10 ml d'une solution saturée d'Amoxicilline trihydraté pendant 3 heures. Les carrés ont été ensuite récupérés, lavés afin d'éliminer l'excès de principe actif à la surface et enfin séchés. La quantité du principe actif retenue par la membrane a été déterminée par mesure de la densité optique de la solution avant et après immersion en utilisant un spectrophotomètre UV-Visible.

Les quantités des principes actifs retenues varient d'une membrane à une autre en fonction de la composition de ces dernières et surtout de l'hétérogénéité de la surface. Les quantités enregistrées varient de 100 à 1000 mg/g.

IV.5.3. Cinétique de libération de l'Amoxicilline trihydraté par les membranes préparées

L'étude de la cinétique de libération de l'Amoxicilline trihydraté a été effectuée par immersion de chaque carré chargé dans 10 ml des milieux de libération de pH approprié (2.2, 6.8 et 7.4) et à une température de 25°C. Une étude préliminaire a été effectuée dans l'eau distillée. La densité optique du milieu de libération a été mesurée à des intervalles de temps réguliers.

a. Préparation des milieux de libération solutions tampons phosphate-citrate

Les milieux de libération sont des solutions tampons phosphate-citrate, préparés de la même manière décrite dans la section **IV.4.1.3** (**Tableau IV.6)**.

Tableau IV.6 : Préparation des milieux de libération **[86]**

pH	Na_2HPO_4, $2H_2O$ (0.5 M)	$C_6H_8O_7$, H_2O (0.5 M)
2.2	1.60 ml	39.20 ml
6.8	61.80 ml	9.10 ml
7.4	72.68 ml	3.66 ml

b. Résultats et discussions

Les résultats de la libération de l'Amoxicilline trihydraté en fonction du temps sont illustrés sur les **figures** de **IV.14 à IV.17.**

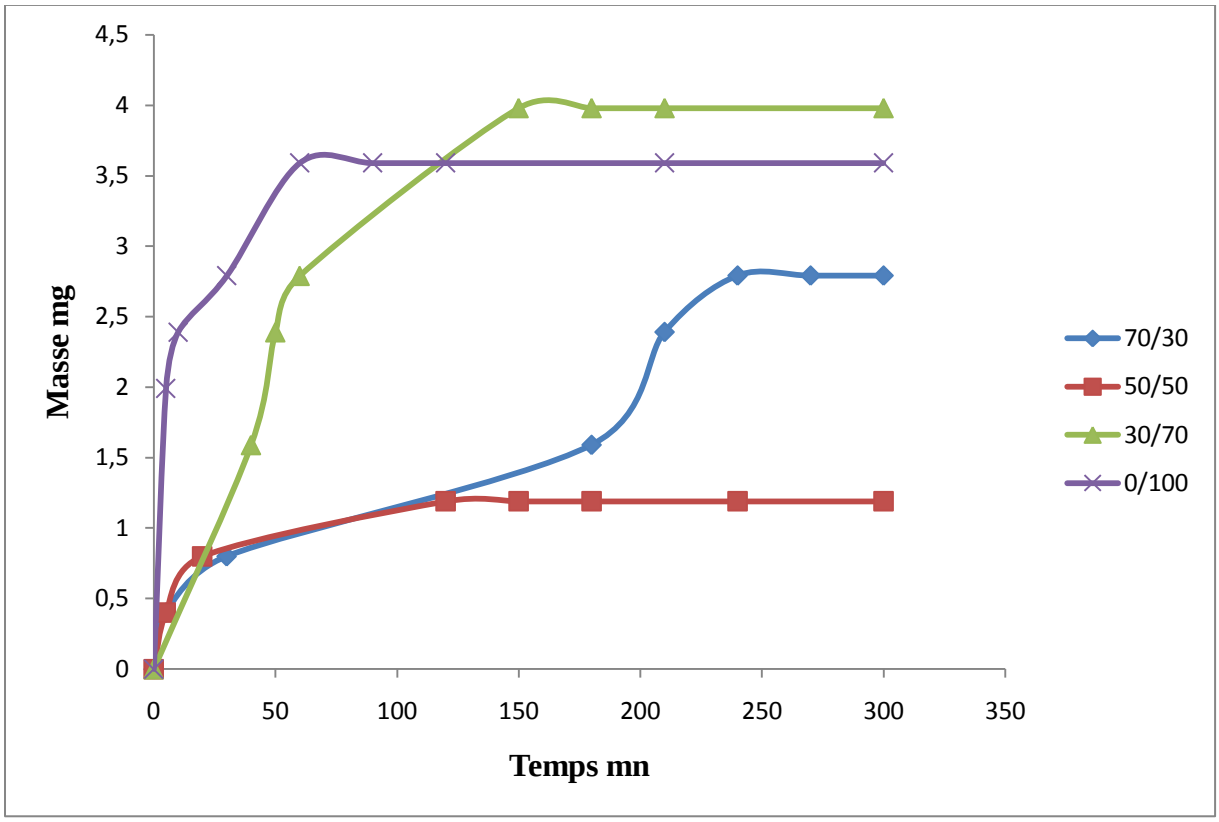


Figure IV.14. Profil de libération du principe actif à travers les membranes SP/SC dans l'eau distillée.

L'analyse de la **figure IV.14** montre que pour la membrane composite SP/SC : 30/70 la libération de l'Amoxicilline n'a commencé qu'à la 30ème minute et elle a progressé jusqu'à l'équilibre à la 120ème minute avec une libération de 3.98 mg d'Amoxicilline. Enfin, pour la membrane de chitosane seul SP/SC : 0/100, la diffusion du PA dans le milieu extérieur est considérable dès la 5ème minute, puis la libération augmente jusqu'à l'atteinte de l'équilibre à la 60ème minute avec une masse libérée de 3.59 mg. Nous remarquons aussi que ces deux membranes présentent le même profil de libération avec un retard observé pour la membrane SP/SC : 30/70 (un écart de 30 minutes pour le début de libération et un écart de 60 minutes pour l'atteinte de l'équilibre).

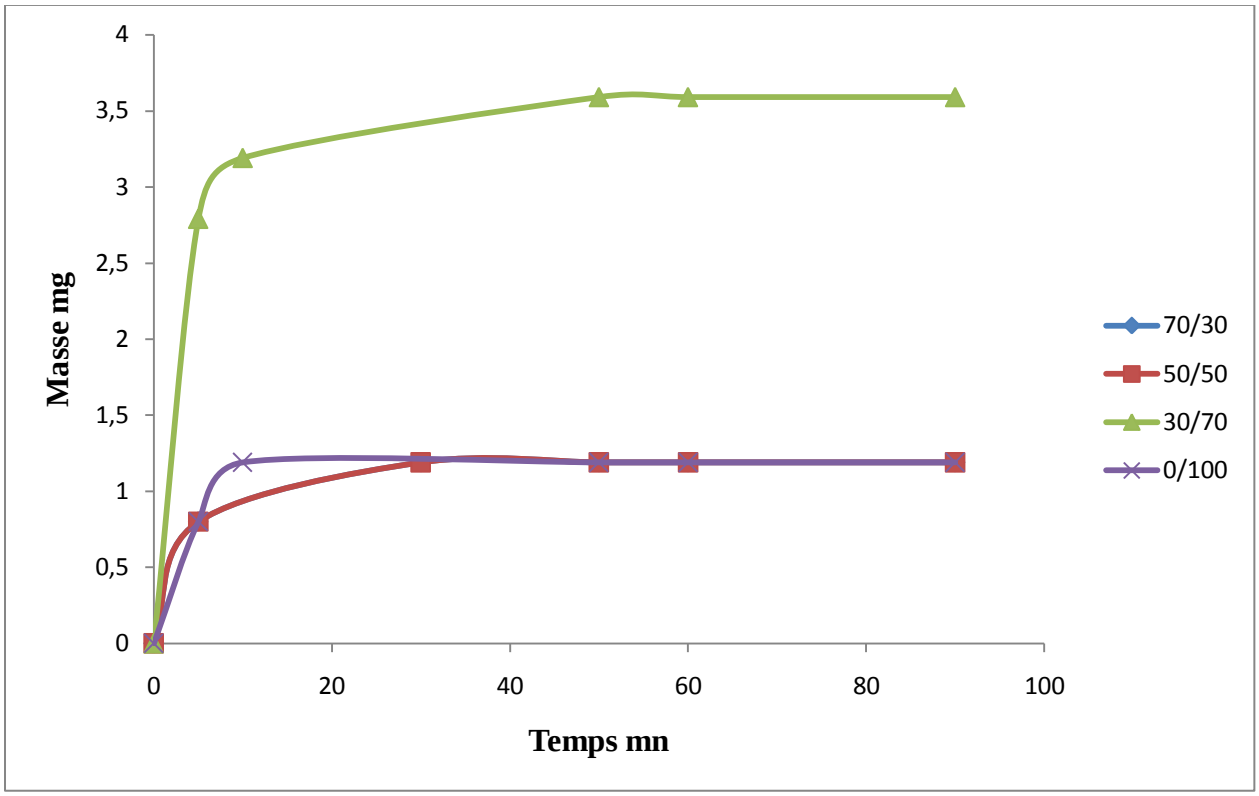


Figure IV.15. Profil de libération du principe actif à travers les membranes SP/SC (pH=2.2).

Concernant la libération dans le milieu tampon pH = 2.2, l'analyse de la figure **IV.15** montre que la cinétique de libération de l'Amoxicilline est identique pour les deux membranes SP/SC : 70/30 et 50/50 où l'équilibre est atteint à la 30ème minute avec une masse libérée de 1.19 mg. La membrane de chitosane (SP/SC : 0/100) s'est dégradée complètement à la 10ème minute vu que le chitosane est complètement soluble dans les milieux acides. Pour la membrane composite SP/SC : 30/70, la libération est considérable dès la 5ème minute (de l'ordre de 2.79 mg) et l'équilibre est atteint rapidement (après 20 minutes).

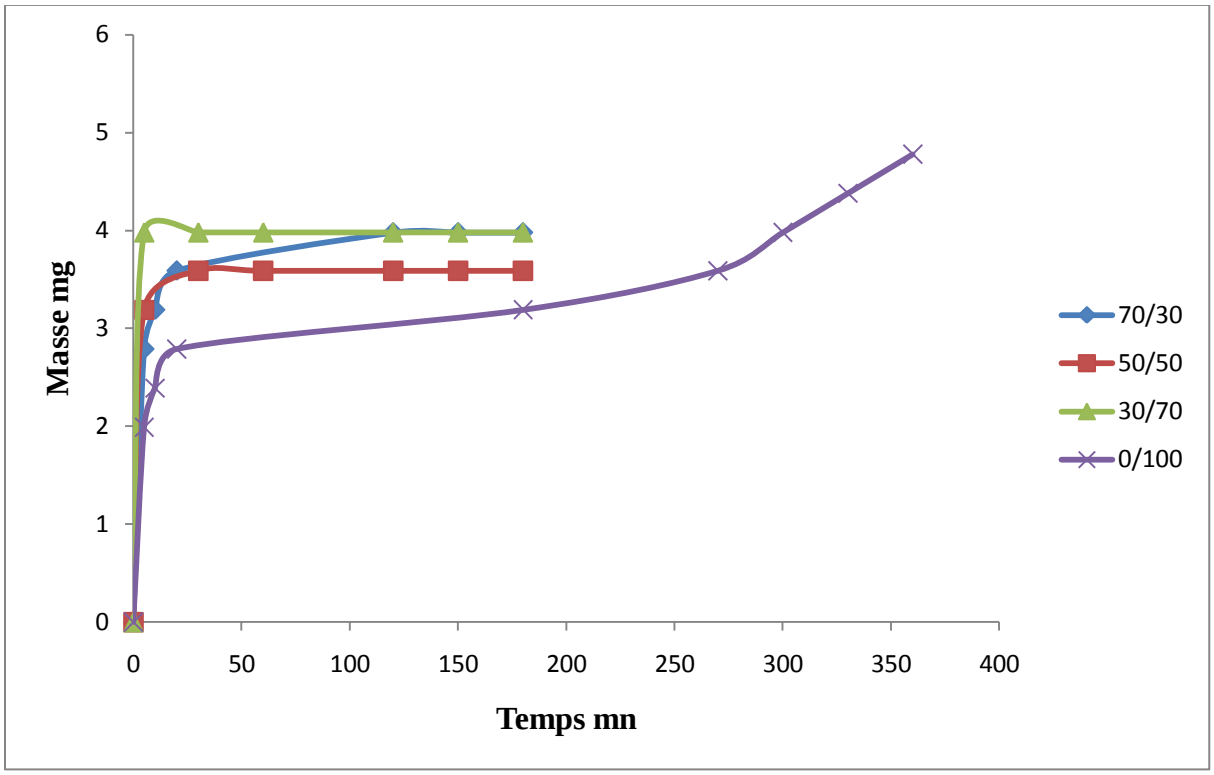


Figure IV.16 Profil de libération du principe actif à travers les membranes SP/SC (pH=6.8).

Passant maintenant à la libération dans le milieu tampon pH = 6.8. L'analyse de la **figure IV.16** montre que dès la 5ème minute la libération est considérable pour les quatre membranes, elle augmente jusqu'à l'atteinte de l'équilibre à 120, 30 et 5 minutes avec un maximum de libération de 3.98 ; 3.59 et 3.98 mg pour les membranes SP/SC : 70/30, 50/50 et 30/70 respectivement. Pour la membrane SP/SC : 0/100, la libération est lente par rapport aux précédentes, elle augmente d'une manière importante après 150 minutes pour atteindre une valeur de 4.78 mg à 360 minutes (6 heures).

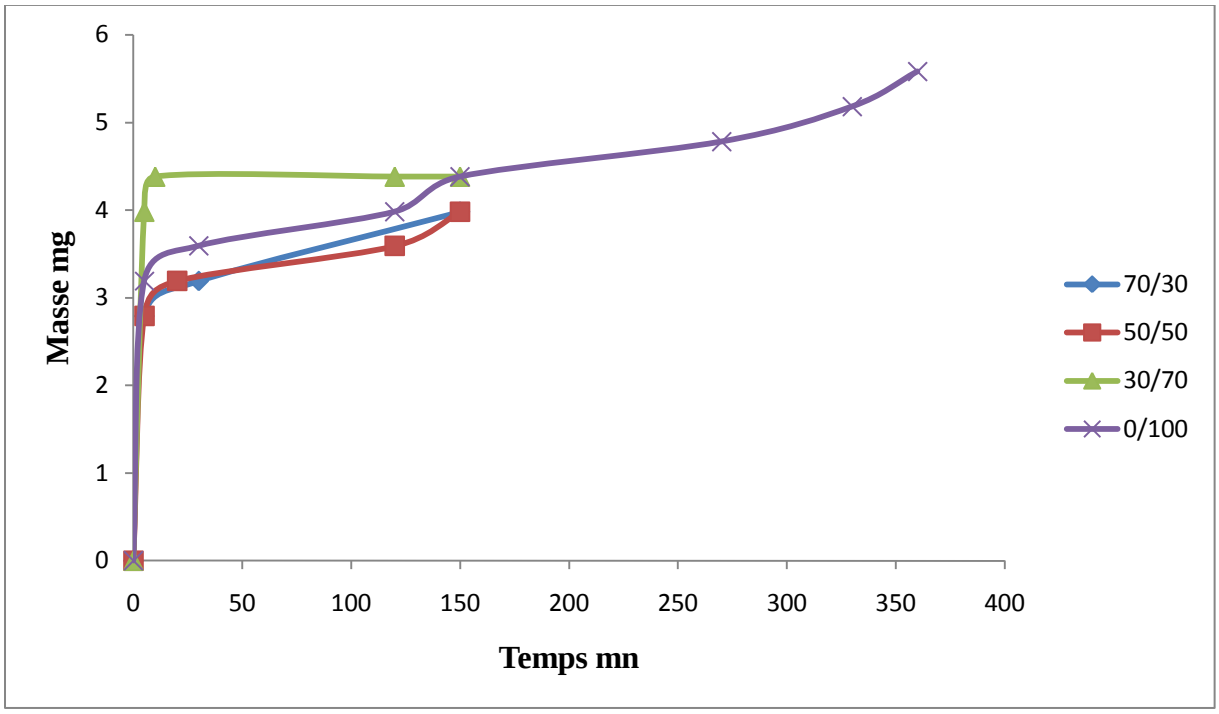


Figure IV.17. Profil de libération du principe actif à travers les membranes SP/SC (pH=7.4)

Enfin, concernant la libération dans le milieu tampon pH=7.4, l'analyse de la **figure IV.17** montre que pour les membranes SP/SC : 70/30 et 50/50, la libération est considérable dès la 5ème minute, puis l'équilibre est atteint après 150 minutes. Le même comportement est remarqué pour la membrane SP/SC : 30/70 sauf que l'équilibre est atteint rapidement (après 10 mn). Pour la membrane SP/SC : 0/100, on remarque une libération de l'Amoxicilline aussi importante dès la 5ème minute et la membrane continue sa libération même après 6 heures.

- **Conclusion**

  A la lumière de ces résultats, nous avons constaté que les membranes complexes libèrent l'amoxicilline rapidement tandis que la membrane de chitosane peut être un candidat prometteur pour la libération prolongée de l'Amoxicilline dans les milieux : pH= 6.8 et pH= 7.4.

Conclusion générale

Contrairement aux cas des polymères neutres, l'étude des propriétés des polyélectrolytes en solution est difficile à mener malgré les nombreux efforts à la fois théoriques et expérimentaux déployés depuis leurs découvertes. Ceci est dû principalement au nombre important de paramètres influant sur le comportement de ces systèmes chargés.

Notre objectif a été d'élaborer un dispositif à base d'un complexe polyélectrolyte de deux biopolymères (pectine et chitosane) pour un éventuel usage pharmaceutique, puis d'étudier ses caractéristiques. A cet effet, plusieurs techniques ont été utilisées: FTIR, tests de gonflement, de porosité, spectroscopie UV-visible et la cinétique de libération du principe actif.

Le complexe polyélectrolyte a été formé, par mélange des deux solutions polymériques à différentes proportions.

Le test de gonflement a confirmé que le milieu neutre (pH=6.8) peut être considéré comme un milieu adéquat pour un meilleur gonflement des différentes membranes étudiées.

L'analyse par spectroscopie FTIR a confirmé la formation du complexe pectine/chitosane par interaction entres les groupements amides du chitosane et les groupements carbonyle ester de la pectine lors de la formation de la membrane

Par la suite, les membranes de polyélectrolyte élaborées ont été utilisées comme dispositif d'encapsulation. Les membranes élaborées avaient un aspect hétérogène.

Enfin, une étude sur la possibilité d'usage de ces membranes comme dispositif à libération prolongée de principe actif dans différents milieux a été abordée. Les résultats ont montré que les membranes complexes diffusent l'amoxicilline rapidement tandis que la membrane de chitosane peut être un candidat prometteur pour la libération prolongée de l'Amoxicilline dans les milieux : pH= 6.8 et pH= 7.4. Ces résultats nous encouragent à poursuivre cette recherche.

Références bibliographiques

[1]. INFOR Sciences 8.ulb.ac.be. « Printemps des sciences 2010 : Les polymères ». Université libre de Bruxelles.2010. (Consulté le 3 novembre 2015).

[2]. A. Ram. « Fundamentals of polymer engineering ». Ed. Plenum pression, New York. 1997.

[3]. JP. Mercier. « Chimie des polymères: synthèse, réaction, dégradation ». Ed Lavoisier. Paris.1993.

[4]. A. Mitidji. H. Titraoui. **«** Modification et caractérisation d'un biopolymère à usage pharmaceutique ». Mémoire de Master en bioprocédés pharmaceutiques. Université de Médéa.2012.

[5]. Bts Bat 1. « Les polymères ».

[6]. K**.**Mazoun. S. Djouat. « Formulation des systèmes de libération des principes actifs à base de biopolymères ». Mémoire de Master en procédés pharmaceutiques et analytiques. Université de Médéa.2015.

[7]. Plastics Europe (Association of plastics Manufacturers in Europe).2001. Biodegradable plastics. Position.

[8]. D. Rutot. P. Dubois. « Les (bio) polymères biodégradables : l'enjeu de demain ? ». Chim. Nouv. 86, p. 66–75. 2004.

[9]. R. Chandra. R. Rustgi. « Biodegradable polymers, Prog. Polym ». Sci. 23, p. 1273–1335. 1998.

[10]. R. Auras. B. Harte. S. Selke. "An overview of polylactides as Packaging Materials". Macromol. Biosci.4, p. 835–864. 2004.

[11]. JC. Middleton. AJ. Tipton. "Synthetic biodegradable polymers as medical devices". Med. Plast. Biomater. Mag.p. 30–39. 1998.

[12]. JW. Liu. Q. Zhao. CX. Wan. "Research progresses on degradation mechanism in vivo and medical applications of polylactic acid". Space Med. Eng. 14 (4), p. 308–312. 2001.

[13]. R.Kumar. V. Choudhary. S. Mishra. IK. Varma. B. Mattiason. "Adhesives and plastics based on soy proteinproducts". Ind. Crop Prod. 16, p. 155–172. 2002.

[14]. M. Okada. "Chemical syntheses of biodegradable polymers. Prog. Polym". Sci. 27, p. 87–133. 2002.

[15]. JEG. Van Dam. B. de Klerk-Engels. PC. Struik. R. Rabbinge. "Securing renewable resource supplies for changing market demands in a bio-basedeconomy". Ind. Crop Prod. 21, p. 129–1. 2005.

[16]. Biotechnol. « Les polymères issus du végétal: matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique ». Argon. Soc. Environ. 10 (3), P 185-196. 2006.

[17]. CG. Gini. PM. Badot et E. Guibal. « Chitine et chitosane : Du biopolymère à l'application ». Préface de George A.F. Roberts Presses universitaires de Frouche-comité. 2007.

[18]. GO. Phillips. PA.Williams. « Biochimie » 2éme édition de BOEK, P : 362-363. 2004.

[19]. D. Robet. B. Vian. « science de la vie » 3ème édition, 2004.

[20]. D. Voet. J.G. Voet. "Biochimie ». 2éme édition de BOEK. P: 363. 2005.

[21]. M. Izydorczyk. "Chemical and physical properties and applications". Food carbohydrates. P: 165. 2005.

[22]. GO. Phillips. PA. Williams. "Hand Books of Hydrocolloids". CRC Press. Boca Raton. p450, 04. 2000.

[23]. RL. Whistler. JN. BeMiller. "industrial Gums" 3éme edition. Academic press. New York.1993.

[24]. M. Glickman. « origines et classification des hydrocolloides,des hydrocolloides alimentaires ». Florida. P :1,3-18.1982.

[25]. DA. Ress. « la forme des molécules, des polymères glucides ». P57.1967.

[26]. MC. Realet. E. Bonnin. JF. Thybault. "Pectins in Biopolymers vol 8, Polysaccharides II.", Steinbiichel A.(Ed). Wiley –VCH Verlag Gmbh. Weinheim. Chap 12. 345-380. 2002.

[27]. Z. Boual. "Contribution à l'étude des polysaccharides de quelques plantes spontanées à caractère medicinal de la région de Ghardaia (Sahara septentrional Est algérien) : Biochimie et analyse des sous produits ». Mémoire de magister en Biologie. Université Kasdi Merbah Ourgla. 2009.

[28]. E. Aubree. « Mécanismes de gélification des pectines. La texture des produits sucrés ». Systems Bio Industries (SBI). Centre de développement Alimentaire, Baupte, Carentan.

[29]. JF.Thibault. « Les polymères végétaux, polymères pariétaux et alimentaires non azotés ». ed. Gauthier-Villars. Bordas. Paris. P: 232-251. 1980.

[30]. SH. Christensen. M. Glicksman. « Pectins in Food Hydrocolloids vol III ». Chap 9,205-229.

[31]. Y. Habibi. "Contribution à l'étude morphologique, ultrastructurale et chimique de la figue de barbarie, les polysaccharides pariétaux: caractérisation et modification chimique ». Thèse Doctorat. Université Joseph Fourier (France) & université Cadi Ayyard (Maroc). 2004.

[32]. JK. Choi. BH. Lee. CH. Cake. W. Shin. "Computers Modeling of the Rhamnogalacturonase –"Hairy" "Pectin complex" Proteins: Structure, Function and Bioinformatics". CRC Press. 55, 22-33. 2004.

[33]. G. Maude. "Etude qualitative et quantitative des interactions entre la β-Lactoglobuline et la pectine en système dilué ». Thèse Doctorat. Université Laval. Québec. 2003.

[34]. Fr.wikipedia.org/wiki/Pectine. 48k. Consulté janvier 2016.

[35]. Y. Zouambia. « Valorisation de la pectine dans la formulation d'une émulsion à usage pharmaceutique ». Thèse d'Ingéniorat. Université de Médéa. 2001.

[36]. V. Prasanna. TN. Prabha. RN. Tharanatha. "Fruit Ripening Phenomena – An Overview". Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 47: 19. 2007.

[37]. H.Leroux & E. Schubert. "Actualités des industries alimentaires et agroalimentaires : Les applications des pectines HM dans les industriesagroalimentaires ». Revues des I.A.A : 615-618. 1983.

[38]. BR. Thakur. KS. Rakesh. HK. Handa. "Chemistry and uses of pectin", A review, Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 37(1): 47-73. 1997.

[39]. Y. Zouzambia. "Extraction, caractérisation et modification des propriétés émulsifiantes d'un biopolymère naturel ». Mémoire de Magister en Génie des Procédés. Université de Médéa. 2006.

[40]. Cpkelco a Huber Company. « Genu: Pectin Book ». Rev 04/05 CP Kelco U.S ; Inc. 2003.

[41]. A. Voragen. JF. Thibault. W. Pilnik. Axelos? M.A.V, Renerd, C.M.G.C. "Pectins: in Food polysaccharides and their applications". Ed: Stephen, A.M, New York. Marcel Dekker. P : 287-339. 1995.

[42]. http://www.boulangerie.net/pat_BN/recette_pat/technologie_de_base/lespectines.htm. Consulté en janvier 2016.

[43]. A. Lekbir. « Extraction et appréciation des pectines à partir des écorces d'oranges et de dattes ». Mémoire de Magister en Sciences Agronomiques. Université de Batna. 2008.

[44]. L. Matia-Merino. K. Lau & E. Dickinson. « Effects of low-methoxyl amidated pectin and ionic calcium on rheology and microstructure of acid-inducedsodium caseinate gels". Food Hydrocolloids, 18 (2): 271–281. 2004.

[45]. CS. Pappas. A. Malovikova. Z. Hromadkova. P.A. Tarantilis. A. Eblingerova. M.G. Polission. "Determination of the degree of esterification of pectinates with decyl and benzyl ester groups by diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy (DRIFTS) and curve-fitting deconvolution method". Carbohydrate Polymers.p : 56, 465-469. 2004.

[46]. Pei Lian Ma. "Formation et caractérisation physico-chimique des complexes AND/Chitosane pour la thérapie génique". Thèse présentée en vue de l'obtention du diplôme de Philosophie Doctor (Ph.D). Université de Montréal. Avril 2010.

[47]. C. Mansat. « Les glycoaminoglycanes, les molécules du mouvement ». La lettre de l'observation du mouvement. N^0 7 : 11 (38).

[48]. BK. Simpson. N. Gagne, and MV. Simpson. « Bioprocessing of chitin and chitosan ». in Fisheries Processing: Biotechnological applications. ed. Martin. A M, Chapman & Hall, London.: 155-173 (46). 1994.

[49]. H. Maachou. "Synthèse et caractérisation d'un échafaudage biocomposite d'hydroxyapatite/Chitosane par voie biomimétique: usage orthopédique". Mémoire de Magister en Génie des Procédés. Université de Médéa. 2005.

[50]. H. Goudjil. « Élaboration d'un dispositif transdermique à base de biopolymères pour usage pharmaceutique ». Mémoire de Master option : Procédés Pharmaceutiques. Université de Médéa. Juin 2015.

[51]. G. Roland. Winkler and G. Andrey. Cherstury. "Strong and weak polyelectrolyte Adsorption onto oppositely charged curved surfaces". Adv polym. Sci (2014): 1-56. DOI: 10, 1007/12-2012-183. Springer verlage Berlin Heidelberg 2013. Published on line: 15 March 2013.

[52]. D. Baigl. Thèse de doctorat, Université Paris VI. France. 2003.

[53]. A. Bray. J. Lewis. R. Roberts. R. Walter. "Essential cell biology". Garland Publishing. USA. 1998.

[54]. C. Onesippe. "Etude des systèmes polyélectrolytes/tensioactif en phase aqueuse et à l'interface liquide/gaz. Application à l'élaboration de micro-capsules ». HAL. Université Montpellier IV. Sciences et Techniques du Languedoc. 2005.

[55]. Chapman and Hall**. «** Bloom and Fawcett ». A textbook of histology. USA.

[56]. A. Kasmi, Mémoire de magister. Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen. Algérie, 2006.

[57]. M M. baillot « Chimie analytique : chimie des solutions ». Guilley III Masson. 2006.

[58]. Centre de documentation- INHC- Boumerdes. « Le traitement des eaux résiduaires urbaines et industrielles ». Innovation 1285. A Paris. Décembre 1992.

[59]. MR. Tant. KA. Mauritz. GL. Wilkes. "Ionomers: synthesis, structure, properties and applications". Edition Chapman and Hall. London. 1997.

[60]. Songata Jana, Abhisek Bamerjee, Arigit Gandhi. "Preparation and characterization of chitosan. Based Polyelectrolyte complex as a carrier of Aceclofenac". Departement of pharmaceutics, Gupta College of technological Sciences, Ashram More, GT. Rood, Asansol-713301, West Benzal, India. Volume 3 (issue 2) 2014. Journal of pharma Scitech.

[61]. M. Guermet. E. Guermet. C. Herrenknecht. Trottmann. "Chimie analytique: Equilibres en solution". DUNOD. 2000.

[62]. B. Philipp. H. Dautzenberg. K.J. Linow. J. Kotz and W. Dawydoff. Prog. "Polyelectrolyte complexes-recent: developments and open problems". Progress in Polymer Science. 14, 91, 1989.

[63]. SA. Sukhishvili. E. Kharlampieva et V. Izumindov. « Where Polyelectrolyte Multilayers and Polyelectrolyte Complexes Meet". Macromolecules 39: 8873-8881. 2006.

[64]. R. Von Klitzing. "Internal Structure of polyelectrolyte multilayer assemblies". Physical Chemistry Chemical Physics 8: 5012-5033. 2006.

[65]. C. Ankerfors. "Polyelectrolyte complexes: Preparation, characterization and use for control of wet and dry adhesion between surfaces". Thèse de Doctorat. L'université de Berlin. 2012.

[66]. E. Tsuchida and K. Abe. chapter 5 in "Development in ionic polymers- 2". Edition A. Wilson and S. Prosser. 1986.

[67]. VA. Kabanov and AB. Zezin. Pure Appl. Chem, 56 (3), 343. 1984.

[68]. K. Abe. E. Tsuchida. Macromol. Chem, 176, 803. 1975.

[69]. C. Ghezouali. Thèse de magister. Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen. Algérie. 2010.

[70]. GS. Manning. "The molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to the electrostatic properties of polynucleotides". Quarterly Reviews of Biophysics 11: 179-246. 1978.

[71]. SA. Sukhishvili. E. Kharlampieva et V. Izumrudov. "Where Polyelectrolyte Multilayers and Polyelectrolyte Complexes Meet". Macromolecules 39: 8873– 8881. 2006.

[72]. R. von Klitzing. "Internal structure of polyelectrolyte multilayer assemblies". Physical *Chemistry Chemical Physics 8: 5012-5033.* 2006.

[73]. AF. Thunemann. M. Muller. H. Dautzenberg. JFO. Joanny et H. Lowen. "*Advanced Polymer Science".p: 113–171.* 2004.

[74]. KN. Bakeev. VA. Izumrudov. SI. Kuchanov. AB. Zezin et VA. Kabanov. "Kinetics and Mechanism of Interpolyelectrolyte Exchange and Addition Reactions." *Macromolecules 25: 4249-4254.* 1992.

[75]. Josia H. Hamman. « Chitosan based polyelectrolyte Complexes as Potential Carrier Materials in Drug Delivery Systems". department of pharmaceutical sciences. Tshwane University of Technology. Private Bag X680. Pretoria. 0001. Sought Africa: 19. April2010.

[76]. B. Hasturi. D. Siswanta. and Tiriyono. "The Synthesis of Carboxymethyl Chitosan-Pectin Film as Adsorbent for Lead (II) Metal". International Journal of Chemical Engineering and Applications, vol.4, N^0 .6. December 2013.

[77]. PD. Hoagland* and N P. Easter. **"**Chitosan/Pectin Laminated films". J. Agric food Chem. 44, 1915-1974. Regional Research. Center, Agricultural Research Service, U.S. Department of Agriculture, 600 East Mermaid Lane, Philadelphia, Pemsylvanta 19118. 1996.

[78]. Wu Li, Wang Hao, Zhu Xiaohua, Hou Yinchen, Liu Wangwang, Yang Gongming, Jiang Aimin. "Pectin-Chitosan complex: Preparation and application in colon-specific capsule". College of Food Engineering, Henan University of Animal Husbandry and Economy, Zhengzhou 450011, China; 2. College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China).2015.

[79]. JP. Benoit. J. Richard. MC. VENIER- JULIENNE. « Microencapsulation ». Techniques de l'Ingénieur. Référence J2210/10 Juin 2013.

[80]. T. Vandamme. D. Poncelet. P. Subra-Paternault. « Microencapsulation : Des sciences aux technologies ». Lavoisier . 2007.

[81]. Y. Bakouri. « Extraction et transformation par voie chimique de la chitine en chitosane : Application à l'encapsulation d'un antibiotique (collyre) pour usage oculaire ». Magister en Génie des Procédés. Université Abderrahmane Mira de Bejaia. 2010.

[82]. P. He. « Conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation ». Université de Technologie de Compiène. 2009.

[83]. K. Aouimer. I. Haddou. « Élaboration et caractérisation des systèmes de vectorisation des matières actives ». Master en Génie des Procédés Pharmaceutiques et Analytiques. Université de Médéa. 2013.

[84]. Vinicius BorgesV. Maciela. CristianaM.P. Yoshidab. TelmaTeixeiraFrancoa. « Chitosan/pectin polyelectrolyte complex as a pH indicator ». Carbohydrate Polymers 132 (2015) 537–545. Journal homepage: www.elsevier.com/locate/carbpol.2015.

[85]. Po-Hui Chen. Ting-Yun Kun Kuo. Jen-Yuan Kuo. Yen-Po Tseng. Da-Ming Wang. Juin-Yih Lai. Hsyue-JenHsieh. « Novel chitosan-pectin composite membranes with enhanced strength, hydrophilicity and controllable disintegration". Carbohydrate Polymers. 2010.

[86]. « préparation d'une solution tampon **».**Conception, réalisation et mise à jour du site: AMMOUR A. Conseiller National "Communication" 18 rue Chevreul, 94600 Choisy Le Roi. Amar.ammour@snptes.org. Consulté en janvier 2016.

[87]. E. Hagesaether. M. Hiorth. S. Arne Sande. « Mucoadhesion and drug permeability of free mixed films of pectin and chitosan: an in vitro and ex vivo study ». European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 71 325-331. 2009. www.elsevier.com/locate/ejpg.