REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. YAHIA FARES de MEDEA
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés et Environnement

Memoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en génie des procédés

Option : Procédés Pharmaceutiques

Thème

Etude des propriétés physicochimiques d'un complexe à base de biopolymères

Présenté par :

M^elle^ MAADADI Hafidha
M^elle^ RABHI Fatma Zohra

Proposé et encadré par :

Dr. MAACHOU Hamida
Dr. LEFNAOUI KERRACHE Sonia

Promotion 2015/2016

بسم الله الرحمن الرحيم

ملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة السلوك الفيزيائي والكيمائي لمركب متعدد الالكترونية المشكل من الكيتوزان والكاباكاراجينان كبوولیمرات حیویة .وقد تم تشكيل مركب متعدد ا لالكترونية في وسط حامض ، عن طريق خلط محاليل البوليمرات الاثنين بنسب محددة والأمثل منها هي النسبة (2/8) . وأكد التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء تشكيل المركب

الكيتوزان / الكاباكاراجينان من التفاعل بين مجموعات كبريتات الكاراجينان($-OSO_3^{2-}$) ومجموعات أمين البروتونية للكيتوزان($-NH_3^+$). وقد تم دراسة وتطوير أغشية مكونة من المركب متعدد الالكترونية من أجل أن تستخدم كلاصقات جلدية .

وأظهرت النتائج أن غشاء المركب متعدد الالكترونية الكيتوزان / الكاباكاراجينان هو مرشح للتحرير المطول للمادة الفعالة البيروكسيكام.

الكلمات المفتاحية: كيتوزان, كاراجينان ,،مركب ,المضاعفات الالكترونية.

Résumé

L'objectif de cette étude est l'étude du comportement physicochimique de complexes polyélectrolytes formés à bases de biopolymères qui sont le chitosane (CS) et le Kappa carraghénane (KC). Le complexe polyélectrolyte (KC /CS) a été formé en milieu acide, par le mélange des deux solutions polymériques avec des proportions déterminées et optimisées à (2/8). L'analyse par spectroscopie FTIR a confirmé la formation du complexe KC/CS par interactions entre les groupements sulfates ($-OSO_3^{2-}$) du carraghénane et les groupements amines protonés ($-NH_3^+$) du chitosane. L'élaboration de membranes de complexe polyélectrolyte a été abordée en vue d'être utilisé comme un système de libération. Les résultats ont montré que la membrane à base du complexe KC/CS est un candidat prometteur pour une libération prolongée du principe actif Piroxicam.

Mots clés : Chitosane, Kappa Carraghénane, Complexe polyélectrolytes,

Abstract:

The aim of this present work is the study of the physicochemical behavior of polyelectrolyte complexes formed by chitosan (CS) and kappa-carrageenan (KC)as biopolymers bases .The polyelectrolyte complex (KC / CS) has been formed in an acid medium, by mixing the two polymer solutions with defined and optimized proportions at 2/8. FTIR spectroscopy analysis confirmed the formation of the complex KC / CS by interactions between the carrageenan sulfate groups -OSO_3^{2-} and chitosan protonated amine groups -$NH3^+$. The development of polyelectrolyte complex membranes has been studied in order to be used as a liberation system. The results showed that the KC / CS complex membrane is a promising candidate for Piroxicam extended release.

Keywords: Chitosan, Carrageenan, polyelectrolyte complexe,.



REMERCIEMENT

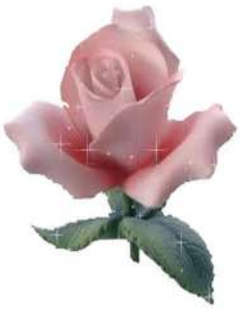
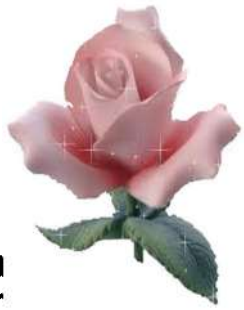
*Nous remercions tout d'abord, **ALLAH** de nous avoir donné la santé pour terminer ce travail.Nous remercions vivement notre promotriceDr.MAACHOUHamida qui nous a extrêmement aidé et encouragé tout au long de ce travail.*

Nous remercions aussi notre co-encadreur Dr.LEFNAOUISonia et tous les enseignants qui nous ont guidés tout au long de notre vie universitaire.

A tous nos collègues et amies qui nous ont soutenu et encouragé pour terminer ce travail et à toute la promotion

2015-2016



Dédicace

Je dédie ce travail à tous les membres de ma famille, surtout à mes parents, ma grand-mère et mes frères Billel et Walid.

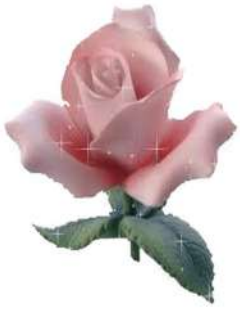
A ma sœur Souhila. je la remercie d'avoir été très patiente avec moi et pour les encouragements qu'elle n'a cessé de me prodiguer.

Sans oublier mes amis Fazo, Sarah et tous ceux que je ne peux pas citer ici car la liste serait trop longue, un grand merci à Khawla pour son aide et aimable assistance.

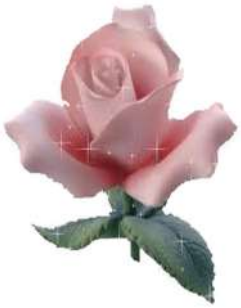
Avec toute ma gratitude.



Hafidha



Dédicace



Avec toute sincérité et modestie, je dédie ce travail à :

Ma source de tendresse qui donne à ma vie

Le gout et le sens mes chers parents.

À toute la famille RABHI

Et mon fiancé et sa famille,

À Mes amies :

Hafidha qui m'a aidé à terminer ce travail,

Et toutes mes amies de 2ème années master.



Fatma zohra

Table des matières

Nomenclature
Abréviation
Liste des figures
Liste des tableaux
Introduction générale

Introduction générale……01

Chapitre I : Généralités sur les biopolymères

I.1 Introduction……..……03

I.2 .Définition...……..……03

I.3.Défférentes classes de polymères……....…….……...……03

I.3.1.Classification selon l'origine……03

I.3.2.Classification selon la structure chimique……..……...……...…03

I.3.3.Classification selon le comportement thermique……..04

I.3.4.Classification selon l'architecture……...…...…04

I.4.Biopolymère……05

I.4.1.Définition……...…….05

I.4.2. Propriétés des biopolymères …….……..05

I.4.2.1.Biodégradabilité ……05

I.4.2.2.Biocompatibilité et bioresorbabilité…….….07

I.5. Effet de l'eau sur les polymères ……08

I.5.1. Actions chimiques de l'eau…… 08

I.5.2.Actions physiques de l'eau ……..……08

I.6. Les biopolymères étudiées ……..……....09

I.6.1. Chitosane ……09

I.6.1.1.Dénfition ……09

I.6.1.2.Voie d'obtention…….10

I.6.1.3.Caractéristique du chitosane……13

I.6.1.4..Propriétés antimicrobiennes……13

I.6.1.5..Mode d'action du chitosane……13

I.6.1.6. Propriétés du chitosane en solution……..……..14

I.6.1.7. Applications du chitosane……..……..15

I.6.2. Les carraghénanes……..……16

I.6.2.1.Définition ……..16

I.6.2.2.Structure…….....17

I.6.2.3.Extraction……...……18

I.6.2.4.Solubilité ……..18

I.6.2.5.Gélification des carraghénanes…….……19

I.7.Conclusion……..…….20

Chapitre II : Les composés polyélectrolytes

II.1.Introduction …….....…..21

II.2. Généralités sur les polyélectrolytes (PEs) ……..……21

II.2.1. Définition……...…….22

II.2.2. Classification des polyélectrolytes…….……22

II.2.2.1. Classification selon leur origine……..……22

II.2.2.2. Classification selon la nature de la charge……..……24

II.2.2.3. Classification selon l'interaction avec le solvant…….25

II.2.2.4. Classification selon l'architecture……..…….27

II.2.3. Propriétés générales des chaînes des polyélectrolytes……...…….27

II.2.4. Applications des polyélectrolytes……..30

II.3. Complexes de polyélectrolytes..……..31

II.3.1. Les complexes polyélectrolytes à base de polysaccharides……...……31

II.3.2. Mécanisme d'assemblage des complexes polyélectrolytes……32

II.3.3. Les complexes polyélectrolytes solubles dans l'eau……..34

II.3.4. Les différentes classes de complexes de polyélectrolytes……..…35

II.3.5. Constante de complexation ……...…36

II.3.6. Le complexe κ-Carraghénane / Chitosane……..37

II.4. Conclusion……..……..…….38

Chapitre III. Etude expérimentale

III.1. Introduction …….39

III.2. Matériels et produits……39

III.2.1. Principe actif, biopolymères et produits utilisés……..39

III.2.2.Materiels utilisés ……...……41

III.3.Préformulation……..…42

III.3.1 Etude de la formation du PEC ……..…….42

III.3.1.1. Préparation des solutions…….……..42

III.3.1.2. Préparation du polyélectrolyte CS-KC……..…43

III.3.1.3. Caractérisation ……..43

III.3.1.4. Résultats et discussions. ……...…….43

III.4. Formulation et caractérisation des membranes composites…….49

III.4.1. Protocole de formulation ……..……49

III.4.1.1. Préparation d'une membrane de CS (0.3%) …….….49

III.4.1.2. Préparation d'une membrane du complexe polyélectrolyte……..51

III.4.2. Test de gonflement……....53

III.4.2.1. Préparation des solutions tampons phosphate-citrate……..53

III.4.2.2. Gonflement……54

III.4.2.3. Analyse par FTIR…….56

III.5. Etude de la libération du PA à partir des membranes ……..…58

III.5.1. Détermination de la longueur d'onde maximale…….58

III.5.2. Courbe d'étalonnage…….…… 58

III.5.3. Etude de la cinétique de libération du Piroxicam à partir des membranes polymériques ……..……59

III.5.3.1. Préparations des membranes chargées……...59

III.5.3.2. Etude de la cinétique de libération du Piroxicam ……..59

III .5.3.2.1.Résultat et discusion …….……..60

III.6.Conclusion.....…...62

Conclusion générale……..63

Référence bibliographique

Nomenclature

C :	Concentration
e :	Charge électrique élémentaire
lB :	Longueur de Bjerum
kB :	Constante de Boltzman
$\mathbf{L_e}$:	Longueur de persistance électrostatique
$\mathbf{L_0}$:	Longueur de persistance intrinsèque
$\mathbf{L_T}$:	Longueur de persistance totale
$\mathbf{m_i}$:	Masse initiale
$\mathbf{m_f}$	Masse finale
T :	Température
ε ;	Constante diélectrique
λ :	Longueur d'onde
ξ_c :	Paramètre de charge

Abréviation

AMP : Adénosine 5'-monophosphate

ADN : Acide désoxyribonucléique

CEN : Comité Européen de Normalisation

CS : Chitosane

DD Degré de désacétylation

DDA : degré de d'acétylation

FTIR : Spectrophotomètre Infra-Rouge à Transformée de Fourier

GPE : guestpolyelectrolyte

HPE : host polyelectrolyte

HPMC : Hydroxypropylméthyl cellulose

IR : Infrarouge

$\mathbf{K_B}$: Constante de Boltzman

KC: Kappa-carraghenane

$\mathbf{L_e}$: longueur de persistance électrostatique

Lp: libération prolongée

$\mathbf{L_B}$: Longueur de Bjerum

NFU52001: la norme française unique

PAA : poly acide acrylique

PA :princip actif

PEs : Polyélectrolytes

pH : potentiel Hydrogène

Pka :puisancedu constante d'acidité

PMA : poly acide méthacrylique

PSSNa : Polystyrène sulfonate de sodium

PVP : Poly (vinylpyridine)

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

TG :taux de gonflement

UV : Ultra-violet

Liste des tableaux

Chapitre I

Généralités sur les biopolymères

Tableau I.1. Quelques propriétés et applications des gels de chitosane.....15

Chapitre II

Les composés polyélectrolytes

Tableau II.1. Comparaison des propriétés chimiques des polyélectrolytes naturels et artificiels ……....24

Chapitre III

Etude expérimentale

Tableau III.1 : Caractéristiques des biopolymères utilisés…….……40

Tableau III.2 : Caractéristiques des produits utilisés…….41

TableauIII.3: Matériels utilisé…….……42

Tableau III.4. Masses des complexespoly électrolytes…… ..……...44

Tableau III.5: Caractéristiques des mélanges KC/CS……...…….45

Tableau III.6: Solutions Tampons……..…54

Tableau III.7: Poids de la membrane KC/CS : 2/8……54

Tableau III.8 : Poids de la membrane du chitosane……..…….54

Liste des figures

Chapitre I

Généralités sur les biopolymères

Figure I.1. Structure des polymères. ……....5
Figure I.2. Libération contrôlée des principes actifs …….....8
Figure I.3 : Molécule de la cellulose (a), de la chitine (b), et du chitosane (c) ……..…10
Figure 1.4. Structure chimique idéale de la chitine……..……11
Figure 1.5. Production de la chitine et du chitosane……...12
Figure I.6. Algue rouge **(**Palmaria palmate*)*…….. 17
Figure I.7. Structures chimiques des carraghénanes…….….18
FigureI.8 : Modèles de gélification par jonction ponctuelle (1) et par zone de jonction …..20

Chapitre II.

Les composés polyélectrolytes

Figure II.1. Représentation schématique de deux types de polyélectrolyte ……....22
Figure II.2 Exemple d'un polyélectrolyte naturel (chitosane)……..….23
Figure II.3. Exemples de monomères pour des PEs……..25
Figure II.4. Structure chimique de l'acrylamidopropanesulfonate de sodium……..…26
Figure II.5. Structure chimique du PSSNa partiellement sulfoné……..…26
Figure II.6 : Représentation schématique du squelette des deux types d'amphiphiles……27
Figure II.7. Représentation schématique d'une chaîne polyélectrolyte……28
Figure II.8 : : Représentation de la longueur d'écran k^{-1}……...29

Figure II.9. Représentation de la libération des contre-ions lors de l'association de deux polyélectrolytes de charges oposées……32
Figure II.10 : Représentation schématique des étapes de formation des complexes polyélectrolytes…….. 33
Figure II.11 : Structure des complexes polyélectrolytes : modèle (a) en échelle et (b) de type « œufs brouillés »……....34

Chapitre III :

Étude expérimental

Figure III.1. Structure chimique de Piroxicam……..….40
Figure III.2. Aspect du complexe polyélectrolyte à différents ratios…….....44
Figure III.3: Variation de la conductivité en fonction de la composition du mélange à température ambiante ……..45
Figure III.4. Variation de pH en fonction du ratio (KC /KC+CS)……..46
Figure III.5. Spectre FTIR de κ-Carraghenane……...….47
Figure III.6 : Spectre infrarouge du chitosane…….48
Figure III-7 : Spectre infrarouge du Complexe 2/8…….49
Figure III.8. Procédé de préparation de la membrane de chitosane……48
Figure III.9 : Membrane de chitosane…….……51
Figure III.10. Procédé de préparation de la membrane du complexe polyélectrolyte…….…53
Figure III.11 : Membrane du complexe polyélectrolyte CPE (KC/CS)……..……51
Figure III.12. Variation du taux de gonflement de la membrane KC/CS : 2/8 en fonction du temps…….…….55
Figure III.13. Variation du taux de gonflement de la membrane de CS……56
Figure III.14 : Spectre FTIR de Membrane de chitosane……...57
Figure III.15: Spectre FTIR de Membrane KC/CS : 2/8…….57
Figure III.16. Courbe d'étalonnage de Piroxicam.....….59

Figure III.17: Variation de la masse en Piroxicam du milieu de libération en fonction du temps de la membrane de Cs ……..……60

Figure III.18: Zoom de la libération du piroxicam en fonction du temps de la membrane de Cs…….60

Figure III.19 : Variation de la masse en Piroxicam du milieu de libération en fonction du temps de la membrane de CPE ……..61

Figure III.20: Zoom de la libération du piroxicam en fonction du temps dela membrane de CPE……..61

Introduction générale

Introduction générale

En l'espace d'un siècle, les polymères sont devenus incontournables dans notre vie quotidienne. Ils sont utilisés dans une multitude d'applications et il serait désormais difficile de s'en passer. La plupart des matériaux polymères sont élaborés à partir du pétrole. Cependant, cette ressource est en diminution progressive et l'on atteindra dans les prochaines décennies un pic pour lequel la demande, tirée à la hausse par le développement des pays émergents, sera supérieure à l'offre, faisant grimper toujours plus haut les cours de l'or noir.

En outre, en ce début de siècle, les enjeux sociétaux et environnementaux liés au changement climatique sont très importants. Dans ce contexte, le concept de développement durable est apparu à la fin du XXème siècle. C'est pourquoi les polymères naturels reçoivent un intérêt grandissant auprès du monde académique et industriel. Ils sont en abondance, de nature très variée, et présentent souvent des caractéristiques intéressantes. Cependant, pour pouvoir remplacer à l'avenir une part non négligeable des polymères d'origine fossile par des biopolymères, de nombreux défis sont à relever. De très nombreuses études ont été conduites lors de la dernière décennie afin de développer des biopolymères plus performants, mais il reste encore du chemin à parcourir afin qu'ils puissent trouver leur place sur le marché concurrentiel des polymères[1].

Il existe une très grande diversité de biopolymères, parmi lesquels on trouve la famille des polysaccharides tels que le chitosane et carraghénane issus des produits marins. Ces biopolymères constituent une alternative intéressante dans le cadre du remplacement des polymères issus de la pétrochimie, car ils possèdent des propriétés physico-chimiques et biologiques importantes à savoir l'activité antifongique et antibactérienne.

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 interactions électrostatiques mises en jeu et les propriétés de chacun des polyélectrolytes et du complexe formé dépendent de plusieurs paramètres comme le ratio de charge, 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.

L'objectif de ce travail est l'étude les propriétés physico-chimiques d'un complexe à base des biopolymères carraghénane et chitosane pour usage pharmaceutique

Le mémoire est divisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre est une étude bibliographique. Nous présentons des généralités sur les polymères et leurs propriétés. Nous évoquerons en particulier les polymères biodégradables et quelques détails sur les biopolymères utilisés dans ce travail (chitosane et carraghénane).
- Le deuxième chapitre traite les polyélectrolytes et les complexes de polyélectrolytes en générale, puis une étude bibliographique sur le complexe chitosane- carraghénane.
- Le troisième chapitre représente notre travail pratique relatif à l'optimisation et la caractérisation du complexe chitosane- carraghénane, l'élaboration et la caractérisation d'une membrane à base du complexe polyélectrolyte obtenu. L'ensemble des résultats expérimentaux sera présenté avec les interprétations qui en découlent.

Enfin notre travail se termine par une conclusion générale, qui résume l'ensemble du travail.

Chapitre I

Etude bébliophraphique

I.1. Introduction

On rencontre dans plusieurs industries une classe spéciale de substances, appelée polymères. Ces substances peuvent être naturelles comme le caoutchouc naturel, le coton, les protéines, ou synthétiques comme les fibres synthétiques et le Cellophane. L'utilisation des polymères commence à s'accroitre dans différents secteurs, ou la stabilité mécanique et certaines propriétés rhéologiques sont demandées [1].

I.2.Définition

Le mot polymère d'origine grec (poly : plusieurs et mers : particules) désigne les 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, l'azote, parfois le chlore et certains autres éléments [1]

I.3 Différentes classes de polymères

I.3.1 Classification selon l'origine :

Les polymères peuvent être classés selon leurs origines. On distingue [2] :

a. **Les polymères naturels :** Ce sont des composés organiques formant la matière vivante, comme les protéines, les acides nucléiques, la cellulose, la chitine…
b. **Les polymères obtenus par modification chimique d'un polymère naturel:** exemple: méthyl cellulose.
c. **Les polymères synthétiques :** Ce sont les matières plastiques, les élastomères, les fibres, les adhésifs.

I.3.2.Classification selon la structure chimique

La structure chimique des motifs permet une classification des composés macromoléculaires en homopolymères et copolymères.

a. **Les homopolymères** : Ce sont des polymères qui ne possèdent qu'une seule unité. Ces homopolymères sont de longues chaînes formées par la répétition d'un monomère, leurs propriétés mécaniques et leurs écoulements à l'état fondu sont dues à la structure chimique

des monomères et à la longueur des chaînes. Il existe au sein des homopolymères différents familles. On trouve :

- Les homopolymères linéaires,
- Les homopolymères branchés,
- Les homopolymères étoilés.

b. Les copolymères : Ce sont des polymères qui possèdent plusieurs unités [3]. Comme pour les homopolymères, les copolymères peuvent se classer dans différentes familles, citons:

- Le mode statistique,
- Le mode alterné,
- Le mode séquencé,
- Le mode greffé.

I.3.3.Classification selon le comportement thermique

Les polymères sont souvent classés d'après leurs propriétés thermodynamiques en trois types :

a. Les thermoplastiques : Ils sont constitués de longues chaînes linéaires. On cite parmi eux : les polyamides et les polyoxyphenylène [4].

b. Les thermodurcissables : Les matières thermodurcissables sont les produits dont la transformation conduit, par une réaction chimique, à des composés macromoléculaires tridimensionnels qui sont des matières thermo durcies ou thermo rigides. Dans ce cas les chaînes de départs sont beaucoup plus courtes et plus réactives. Ces chaînes vont se lier ensemble chimiquement, cette réaction conduit à des liens chimiques rigides et met en jeu toutes les molécules présentes pour former un réseau tridimensionnel [5].

c. Les élastomères : Ces polymères présentent les mêmes qualités élastiques que le caoutchouc. Un élastomère au repos est constitué de longues chaînes moléculaires repliées sur elles même. Sous l'action d'une contrainte les molécules peuvent glisser les unes par rapport aux autres et se déformer [6]

I.3.4 Classification selon l'architecture

a. **Polymère linéaire :** Ils sont formés de longues chaines reliées avec de faibles liaisons chimiques de type Van Der Waals ou d'hydrogène [4], comme les vinyles (voir figure I.1.a).

b. **Polymères ramifiés :** La chaîne principale de ce type de polymères est liée à des ramifications pouvant ou pas être réactives (voir figure I.1.b).
c. **Polymères tridimensionnels :** Dans ces derniers, plusieurs chaînes principales sont liées à des chaînes latérales au niveau des nœuds, formant ainsi un réseau de trois dimensions, comme les plastiques (voir figure I.1.c).

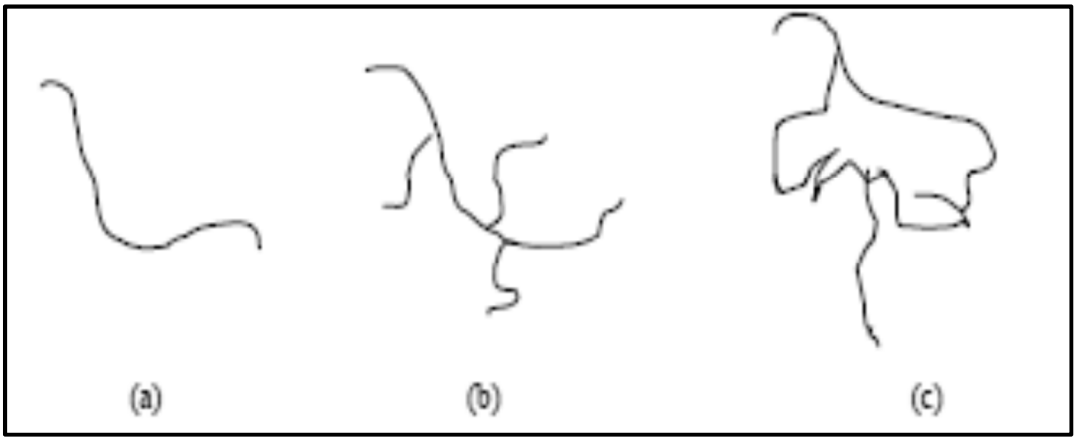


Figure I.1. Structure des polymères [4].

I.4. Biopolymères

I.4.1Définition :

Les biopolymères sont utilisés dans des domaines très variés tels que l'emballage, l'agriculture, la construction, l'automobile, l'électronique et le textile. Ils sont également employés pour des applications à forte valeur ajoutée dans le domaine médical (implants vasculaires, fils de suture, vis et broches, ligaments artificiels…).

I.4.2. Propriétés des biopolymères

I.4.2.1.Biodégradabilité

Le terme « dégradation » désigne de manière générale toutes les altérations chimique et/ou physique qu'un matériau est susceptible de subir. Cependant, il est important de différencier les altérations que subit ce matériau au cours de son utilisation, assimilée à un phénomène de vieillissement non désiré, de celles qu'il subit lorsqu'il est traité en fin d'utilisation afin de le faire disparaître de manière définitive ou partielle (le compostage par exemple).

Selon le Comité Européen de Normalisation (CEN), les notions de « dégradation » et de « matériau dégradable » sont décrites comme suit [7] :

« La dégradation est un processus irréversible entraînant un changement significatif dans la structure du matériau ; ce changement est classiquement caractérisé par une perte des propriétés initiales (masse molaire, structure moléculaire, résistance à la traction) et/ou une fragmentation. La dégradation est affectée par les paramètres environnementaux et se déroule en une ou plusieurs étapes. ».

Le terme dégradation rassemble donc les phénomènes biotiques et abiotiques que le matériau subit lorsqu'il est placé dans un milieu particulier pour être traité en fin de vie, sans distinction d'origine.

« Un matériau est considéré comme dégradable dans certaines conditions s'il subit une dégradation quelconque déterminée dans un temps donné et selon une méthode de mesure standardisée adaptée ».

Ces définitions restent trop vagues quant à l'information sur le degré de dégradabilité que le polymère doit atteindre pour être considéré comme dégradable. D'une manière plus spécifique, le CEN aborde également la notion de « biodégradation » [7], et la définit comme étant :

« Un type de dégradation engendrée par une activité biologique, particulièrement des attaques enzymatiques, entraînant un changement significatif dans la structure chimique du matériau ».

Sur cette base, un « plastique biodégradable » peut donc être considéré comme suit :
« Un matériau est biodégradable lorsque la dégradation résulte d'une action des microorganismes ; les sous-produits sont de l'eau, du dioxyde de carbone et/ou du méthane et de la biomasse ».

La biodégradation se décompose en trois étapes successives et/ou concomitantes (NFU52001) :

- **La fragmentation :** qui regroupe l'ensemble des phénomènes physiques et/ou chimiques et/ou biologiques concomitants et/ou successifs aboutissant à une désagrégation d'un matériau en morceaux de plus en plus petits (micro-fragments). Cette étape est susceptible d'aboutir à une séparation partielle ou totale des constituants du matériau ainsi qu'à une perte plus ou moins grande des caractéristiques physico-chimiques initiales de ce dernier. D'après la norme NF EN 13432 [8], on parle de désintégration lorsqu'il y a fracture d'un matériau en petits fragments, 90% ayant une granulométrie inférieure à 2 mm.
- **La bioassimilation :** définie comme le phénomène par lequel la (micro) faune

et/ou la (micro) flore, constituants élémentaires de la biomasse, utilise(nt) un matériau comme nutriment. Les molécules ou les fragments de molécules sont incorporés par les voies métaboliques des micro-organismes.

- **La minéralisation :** au court de laquelle les composés assimilés sont minéralisés. Ils sont transformés par les micro-organismes en eau et en dioxyde de carbone dans des conditions aérobies ou en eau et méthane dans des conditions anaérobies.

On utilisera la notion de *« biodégradabilité »* pour définir la capacité intrinsèque d'un matériau à être dégradé par une attaque microbienne, pour simplifier progressivement sa structure et finalement se convertir en CO_2 et/ou CH_4, H_2O, chaleur, résidus minéraux éventuels, et intervenir dans une réorganisation de la biomasse [8,9].

I.4.2.2. Biocompatibilité et biorésorbabilité

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. 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 [10].

En plus de la biocompatibilité, on recherche également pour des applications médicales spécifiques des matériaux biorésorbables pouvant se décomposer tout naturellement dans l'organisme humain pour être remplacés après par un tissu vivant. Les biopolymères sont dégradés naturellement dans l'organisme humain par hydrolyse (enzymatique) et libèrent des molécules assimilables et non toxiques. En pharmaceutique, les médicaments à libération contrôlée sont des exemples d'application où la biorésorbabilité des polymères joue un rôle important comme illustrée dans la figure (I.2) [11].

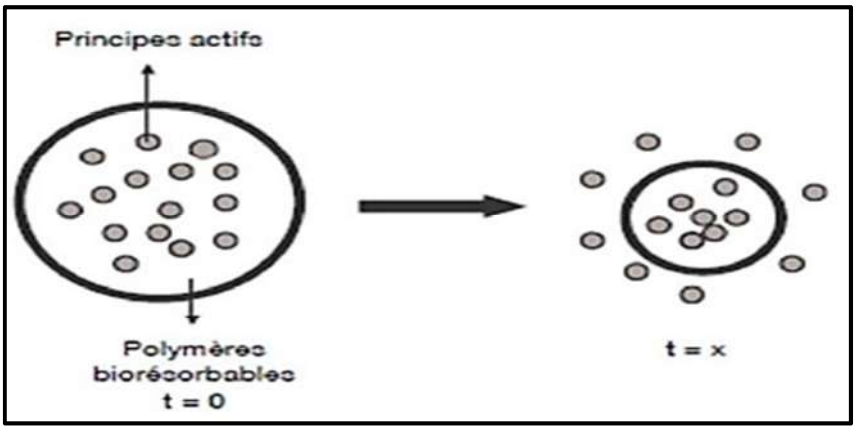


Figure I.2. Libération contrôlée des principes actifs [11].

I.5. Effet de l'eau sur les polymères

Les polymères, dans leurs utilisations quotidiennes, peuvent être mis en présence de milieux aqueux. Si les effets de tels milieux sur les métaux, et plus particulièrement leur corrosion, font l'objet d'études depuis de nombreuses années, les connaissances sur les matériaux polymères sont moins avancées. Les effets peuvent se produire à long terme et être d'origine chimique ou physique.

I.5.1. Actions chimiques de l'eau

Une réaction d'hydrolyse peut avoir lieu entre l'eau et le polymère. La chaîne est coupée, ce qui engendre une diminution de la masse molaire et une réduction des propriétés mécaniques. C'est une réaction lente, dont les effets, irréversibles, se manifestent à long terme (plusieurs mois à plusieurs années). Elle est favorisée par une augmentation de température. Les principaux groupements chimiques hydrolysables sont les esters, les amides, les imides, … [12]

I.5.2.Actions physiques de l'eau

L'action physique de l'eau sur un polymère peut se traduire par différents phénomènes dont la plastification ou le gonflement. Les molécules d'eau s'insèrent dans le réseau macromoléculaire et détruisent les liaisons secondaires entre groupements polaires. La cohésion mécanique du réseau est altérée, la température de transition vitreuse est diminuée et un gonflement du matériau peut apparaître. Les propriétés mécaniques du matériau peuvent s'en trouver altérées [12].

I.6. Les biopolymères étudiées

I.6.1. Chitosane

La chitine a été isolée pour la première fois à partir d'un champignon en 1811 par le chimiste français Henri Braconnot qui l'appelle **fungina** (figure I.3). Toutefois, c'est en 1823 qu'Auguste Odier isole le même résidu insoluble et le nomme **chitine**, du terme grec signifiant tunique (enrobage).

En 1859, C. Rouget obtient une chitine modifiée par traitement avec de la potasse concentrée à température élevée : un produit soluble dans les solutions aqueuses acides, baptisé **chitosane** ou **chitosane** par le chimiste allemand Félix Hoppe-Seyler en 1894.

Dès lors, ce polymère naturel suscite un grand intérêt en raison d'une part de son abondance, de son caractère filmogène et filable, de ses propriétés de biodégradabilité, biocompatibilité et non toxicité et, d'autre part, des dérivés issus de la chitine aux nombreuses applications potentielles [13].

I.6.1.1.Définition :

Le chitosane est un copolymère linéaire flexible de 2-acétamido-2-déoxy-ß-D glucopyranose et 2-amino-2-déoxy-ß-D-glucopyranose liés en (1-4). C'est un polysaccharide tel la cellulose. Cette macromolécule est obtenue par N-déacétylation d'un des polymères naturels les plus abondants, la chitine, extraite des carapaces de crustacés tels que les crabes et les crevettes [14].

La figure I.3 représente les motifs de la cellulose, de la chitine et du chitosane. Leurs structures diffèrent uniquement au niveau des groupements en position C2 : hydroxyle pour la cellulose, acétamide pour la chitine et amine pour le chitosane.

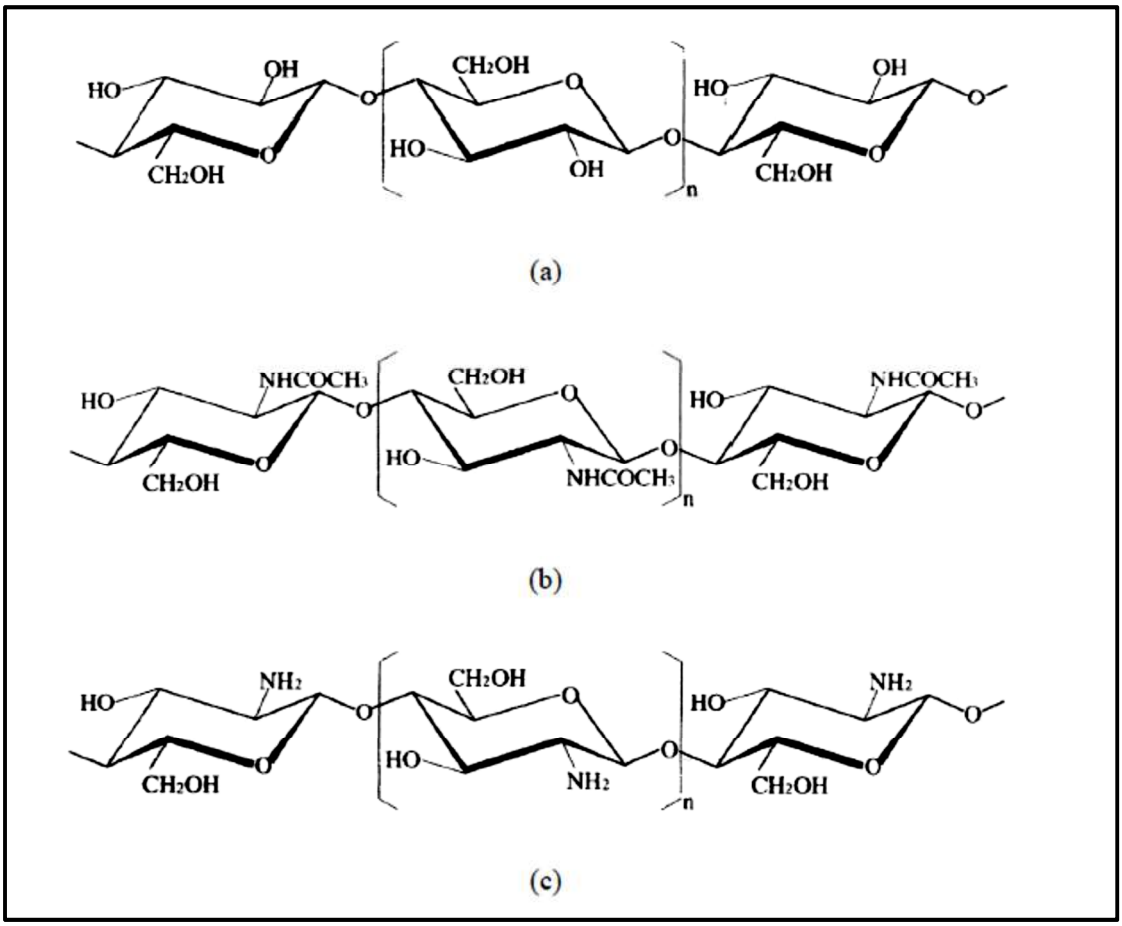


Figure I.3 : Molécule de la cellulose (a), de la chitine (b), et du chitosane (c) [15].

Le procédé de N-déacétylation de la chitine consiste à hydrolyser les groupements aminoacétylés de la chitine en milieu alcalin fort [13]. La chitine étant insoluble dans l'eau et de nombreux autres solvants, on ne peut l'utiliser que sous forme de, chitosane.

I.6.1.2.Voie d'obtention

Le chitosane est un dérivé déacétylé de la chitine, qui est un constituant de la paroi des crustacés (20 à 30 %) et des insectes. Il est, après la cellulose, le polysaccharide le plus répandu dans la nature. La chitine est un polymère composé d'unité N-acétyl-D-glucosamine et d'unité D-glucosamines, liées entre elles par des liaisons ß (1-4). La figure I.4 présente cette structure.

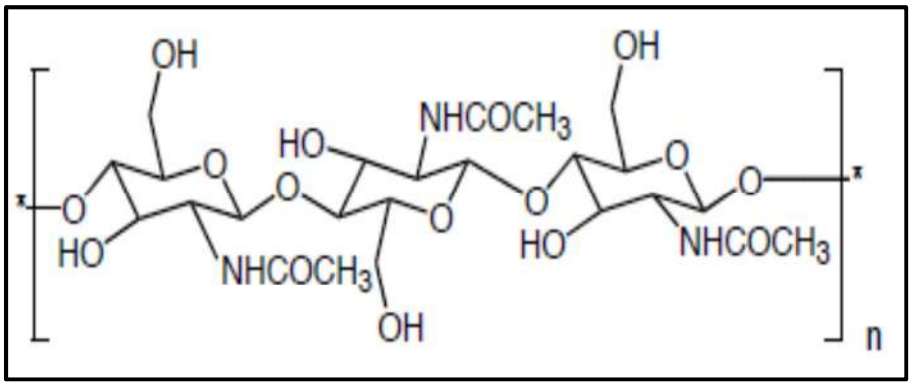


Figure 1.4. Structure chimique idéale de la chitine.

L'obtention de la chitine se fait en trois étapes [24] :

- **Étape 1 :** La déminéralisation se fait par l'acide chlorhydrique 1N, pendant 30 min, à température ambiante et avec un rapport solide / solvant de 1/15.
- **Étape 2 :** La déprotéinisation est effectuée dans un autoclave avec une pression de 15Psi, sous une température de 121°C, en présence d'une solution de soude NaOH à 3% et avec un pourcentage solide/solvant de 1/10.
- **Étape *3 :*** Le blanchiment se fait avec une solution d'hypochlorite de sodium NaOCl à
  0,32%, pendant 3 min et avec un rapport solide / solvant de 1/10.

La production de la chitine (figure I.5) est estimée en 2000 à 10000 tonnes. La majorité de cette quantité (soit 65 %) est transformée en glucosamines, 10 % sont transformés en oligosaccharides et 25 % sont transformés en chitosane. Les plus grands producteurs de chitine sont le Japon, l'Inde, la Norvège et l'Australie.

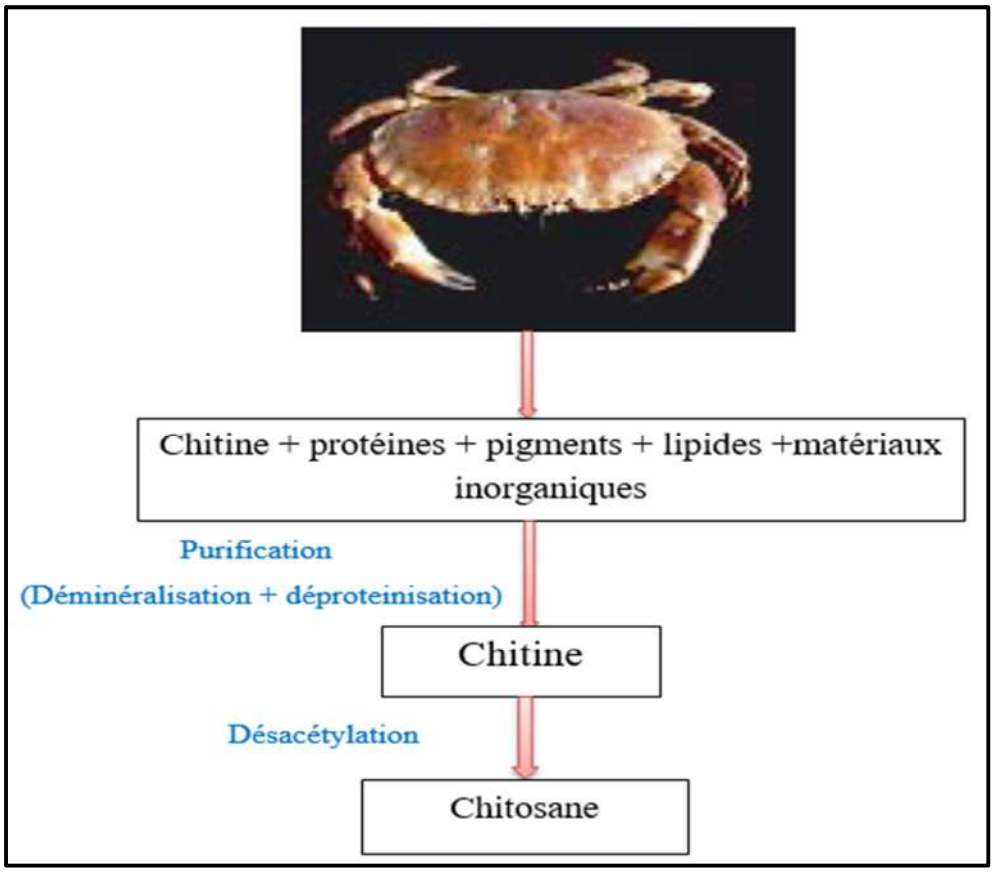


Figure 1.5. Production de la chitine et du chitosane

La déacétylation de la chitine permet l'obtention du chitosane. On parle du chitosane à partir d'un degré de déacétylation de 60 %.

Les meilleures conditions de déacétylation de la chitine (obtention d'un degré de déacétylation de 98 %) sont obtenues avec une solution de NaOH à 60 %, un chauffage de 80 °C et une durée de réaction de 120 min.

Le chitosane est aussi présent dans la nature au niveau des parois cellulaires de certaines souches fongiques, surtout les zygomycètes .L'obtention du chitosane à partir de ces souches fongiques est envisageable. D'ailleurs, cette méthode présente un certain avantage par rapport au procédé habituel utilisé pour la production du chitosane à partir de la chitine, puisque l'utilisation de ses souches fongiques permet la modulation des caractéristiques de ce dernier. Ainsi, S.Chatterjee *et al* 2005, ont pu obtenir du chitosane avec des masses moléculaires différentes à partir de la souche fongique, seulement en variant le milieu nutritionnel utilisé pour la culture de cette dernière [25].

I.6.1.3. Caractéristiques du chitosane

Le chitosane est caractérisé par un degré de d'acétylation (DD) et une masse moléculaire.

Le DD peut être déterminé par titrage potentiométrique, par RMN du proton ^{1}H, par spectroscopie FTIR et par spectroscopie UV [25]. La détermination de la masse moléculaire peut être réalisée par mesure de la viscosité ou par perméation sur gel.

I.6.1.4.Propriétés antimicrobiennes.

Le chitosane présente des propriétés très intéressantes, il est non-toxique, biodégradable, renouvelable, antibactérien et antifongique.

a. Activité antibactérienne du chitosane

Plusieurs travaux de recherches ont illustré l'activité anti-bactrienne du chitosane. Ainsi, I. M. Helander et al (2001) ont montré que l'utilisation du chitosane à forte concentration a un effet bactéricide sur des bactéries Gram négatif [26]. Blaise Ouattara et al (2000) ont montré que des films obtenus à partir d'une solution du chitosane présentent un effet inhibiteur sur les bactéries lactiques.

De plus, des films composites obtenus par combinaison dans les mêmes proportions du chitosane et de l'HPMC [27], inhibent complètement la croissance du Listeria [28].

L'enrobage des fruits par le chitosane a également permis l'inhibition de la croissance de la bactérie à Gram positif [29]. Le chitosane agit sur les bactéries à Gram positif et sur les bactéries à Gram négatif, cependant, son action sur ces derniers est moins important que celle qui est sur les bactéries à Gram positif.

I.6.1.5. Mode d'action du chitosane

Le mécanisme d'action du chitosane contre les bactéries et les souches fongiques est jusqu'à aujourd'hui mal connu. Cependant, il existe plusieurs éléments qui peuvent expliquer cette action :

- La formation de liaisons électrostatiques entre les charges positives du chitosane (transformation des motifs NH_2 du chitosane en motifs NH_3^+ en milieu acide) et les phospholipides de la membrane cellulaire qui ont une charge négative, perturbant ainsi les échanges entre la cellule microbienne et le milieu extérieur [30].
- La présence du chitosane peut aussi entraîner des déformations

morphologiques au niveau de la membrane cellulaire [31].

- L'inhibition peut aussi être due à l'enrobage des cellules microbiennes par le chitosane, éliminant ainsi tout échange avec le milieu extérieur [32].
- L'action du chitosane peut aussi se faire par formation de liaison avec les protéines et les électrolytes présents dans le cytoplasme [33].
- La formation des liaisons entre le chitosane et l'ADN des bactéries et l'inhibition de la synthèse du mRNA [34].
- Le chitosane peut aussi agir de façon indirecte sur les bactéries et les moisissures, et cela par complexation des métaux nécessaires pour leur croissance [35]

I.6.1.6. Propriétés du chitosane en solution

Les propriétés du chitosane sont dépendantes principalement de la masse molaire (qui est souvent très élevée comme pour tous les polysaccharides) et du degré de déacétylation (DDA) défini comme le pourcentage d'unités 2-acétamido-2-déoxy-glucopyranose de la chitine de départ qui sont, après déacétylation, des unités 2-amino-2-déoxy-glucopyranose. Le DDA varie considérablement selon le procédé de fabrication et sa valeur influence fortement la solubilité du chitosane.

En effet, le chitosane se dissout uniquement en milieu acide par protonation des groupes amine présents sur la macromolécule. L'équilibre suivant décrit l'état d'ionisation du polyélectrolyte en solution :

$$\text{Chit-NH}_2 + \text{H}_3\text{O}^+ \longrightarrow \text{Chit-NH}_3^+ + \text{H}_2\text{O} \qquad \text{(I.1)}$$

Le pKa du chitosane est approximativement 6,3. Ainsi, lorsque le DDA est peu élevé c'est-à dire lorsque les groupements amine sont en petite quantité, le chitosane est peu soluble.

En, général, on utilise du chitosane avec un DDA supérieur à 70 % pour avoir une grande partie soluble. De même, la conformation des chaînes du polymère en solution et donc la viscosité de ces solutions dépendent du pH et du DDA. En effet, ces deux paramètres déterminent la densité de charge sur la chaîne de polymère. Lorsque celle-ci est élevée, les chaînes de polymères sont très étendues et la viscosité est importante. En revanche, lorsque le polymère est peu chargé, les chaînes sont sous forme de pelotes statistiques caractérisées par une faible viscosité. Un certain nombre d'auteurs ont étudié l'effet du pH et du DDA sur la viscosité du chitosane en solution [15, 16, 17]. Les chaînes

de chitosane, dont le DDA vaut 85%, sont flexibles pour des pH supérieurs à 3 [16]. Dans le cadre de notre travail (pH > 4), les chaînes de chitosane peuvent être considérées comme flexibles.

I.6.1.7. Applications du chitosane

Les applications du chitosane sont variées et les nouvelles études pour en développer ne cessent de se multiplier à cause de ses propriétés physico-chimiques et biologiques [19]. Il est entre autres non fermentable, biocompatible, biodégradable et non toxique. De plus, son coût de fabrication est peu élevé.

A titre d'exemple, quelques propriétés utilisées dans les différents champs d'application du chitosane sont données dans le Tableau I.5. Une description plus complète des applications du chitosane pourra être trouvée dans [20].

TableauI.1. Quelques propriétésetapplications des gels de chitosane [21]

Champ application	**Applications**	**Proprieties**
Pharmacie	Encapsulation de medicaments	Matériel absorbable avec possibilité de contrôle de libération de principes actifs (enzyme, médicament)
Clinique	Membrane de dialyse, pansements	Rétention d'eau, d'ions, stimulation de la régénération des tissus
Cosmétiques	Crème, shampooing, démélant	Rétention de l'humidité, anti- électrostatique, surfactant
Industrie agro-alimentaire	Restructuration des purées de fruits, de légumes ou de viande	Formation de film, épaississant
Traitement des eaux	Agent flocculant de cations	Polyélectrolytes, chélation de métaux

Le chitosane est donc d'un grand intérêt en pharmacie, dans l'industrie agro-alimentaire, pour les cosmétiques à cause de ces propriétés viscoélastiques qui peuvent varier de

manière très significative même pour des petites quantités de polymère. Il peut donc être utilisé comme modificateur de texture, stabilisant…

Dans de nombreuses applications, le chitosane est utilisé sous forme d'hydrogels et plus précisément d'hydrogels chargés, le chitosane étant un polyélectrolyte en milieu acide. Les gels de chitosane se sont avérés très intéressants pour immobiliser des médicaments [21] ou les enzymes et permettre une libération contrôlée de ces molécules selon le pH du milieu environnant.

Récemment, Ramanathan et al [22] ont montré que le chitosane est aussi intéressant pour produire des matrices à libération contrôlée sous l'effet d'un champ électrique. Elles pourraient être utilisées pour des libérations transdermales de médicaments.

L'aspect biocompatible et non-toxique du chitosane a permis son utilisation dans la fabrication de peau artificielle [3] et dans la médecine vétérinaire [36].

Le chitosane a été aussi utilisé pour stimuler les défenses naturelles des plantes. Ainsi la pulvérisation des vignes par le chitosane augmente la production des chitinases, des ß-1,3-glucanase (qui dégradent la paroi des moisissures) et de la biosynthèse de composés phénoliques qui agissent comme anti-microbiens [37].Il a aussi été utilisé pour la fabrication de textiles ayant des propriétés antimicrobiennes [38].

La similitude qui existe entre le chitosane et la cellulose au niveau structural a permis son utilisation comme agent de couplage dans les composites bois-plastiques.

M.Eikenes et al ont montré que le chitosane peut être utilisé comme produit de préservation du bois contre Poria placenta et Coniophora puteana qui sont des pourritures cubiques. [39].

Un autre aspect de l'utilisation du chitosane, consiste en l'enrobage des fruits tel le litchi pour leur permettre de garder coloration et saveur [40].

I.6.2. Les carraghénanes

I.6.2.1.Définition

Ils sont extraits d'algues rouges (figure I.6) de la famille des Rodophyceae. Il y a 600 ans, dans le district du Carraghen en Irlande du Sud, les habitants utilisaient une mousse perlée en alimentation, en médecine et comme fertilisant. Elle fut ensuite utilisée pour gélifier le lait [44]. En France, les bretonnes avaient coutume de réaliser des entremets "blanc-manger" en faisant macérer des algues rouges maintenues dans une étamine ou un bas dans du lait chaud [41].

Ce n'est qu'en 1837 que le colloïde, principal constituant de ces algues rouges fut extrait par PEREIRA. La première purification de l'extrait a été brevetée en 1871 par BOURGADE. C'est dans les années 1930-1940 qu'ont été mis au point des procédés permettant d'obtenir des extraits à l'échelle industrielle avec la naissance des premières usines sur la Côte Est des Etats-Unis. En France, une usine d'extraction fonctionne depuis 1956 dans le Cotentin : la société CECA La principale algue rouge d'où sont extraits les carraghénanes est le Chondrus crispus qui croît dans les eaux tempérées du Maine aux Etats-Unis, le long des côtes des provinces maritimes du Canada, et en Europe, le long des côtes de Bretagne et de Normandie, en France, dans la péninsule Ibérique, et en Islande [42].

Certaines algues rouges d'où sont extraits les carraghénanes croissent également dans les eaux tropicales. C'est le cas d'Euchema cottoni qu'on trouve sur les côtes des Philippines, d'Indonésie et de Zanzibar [43]



Figure I.6. Algue rouge (Palmaria palmate*)* [44]

L'utilisation des carraghénanes n'a cessé d'augmenter pour atteindre aujourd'hui un marché mondial de l'ordre de 17000 tonnes dont la plus grande partie (80 %) est utilisée en alimentation [45]

I.6.2.2.Structure

Ce sont des polysaccharides sulfatés dont la structure chimique est un polymère linéaire de O-galactose et dont le motif de répétition est un dimère. L'un des résidus du dimère est un ~-O-galactose lié en 1-3 et le second résidu est un ß-D-galactose sulfaté ou non, lié en 1-4. Certains galactoses liés en 1-4 sont sous forme 3,6 anhydrogalactose.

Il existe différentes fractions de carraghénanes produits par différentes algues rouges (figure I.7). En effet, les chercheurs ont d'abord pensé qu'il existait deux fractions : le lambda et le kappa carraghénane. Plus tard, REES (1963) [46] a démontré l'existence de cinq fractions. Ainsi les principales fractions sont appelées : (kappa), (iota), (lambda) avec 2 fractions mineures: *Il* (mu) et v (nu) .Ces fractions diffèrent par:

- Le nombre et la position des groupements sulfates présents sur le digalactane de base,
- La présence d'un certain nombre de motifs 3,6 anhydro galactose liés en 1-4,
- La présence de cations fixés sur les groupements sulfates (Na^+, K^+, Ca^{2+}),

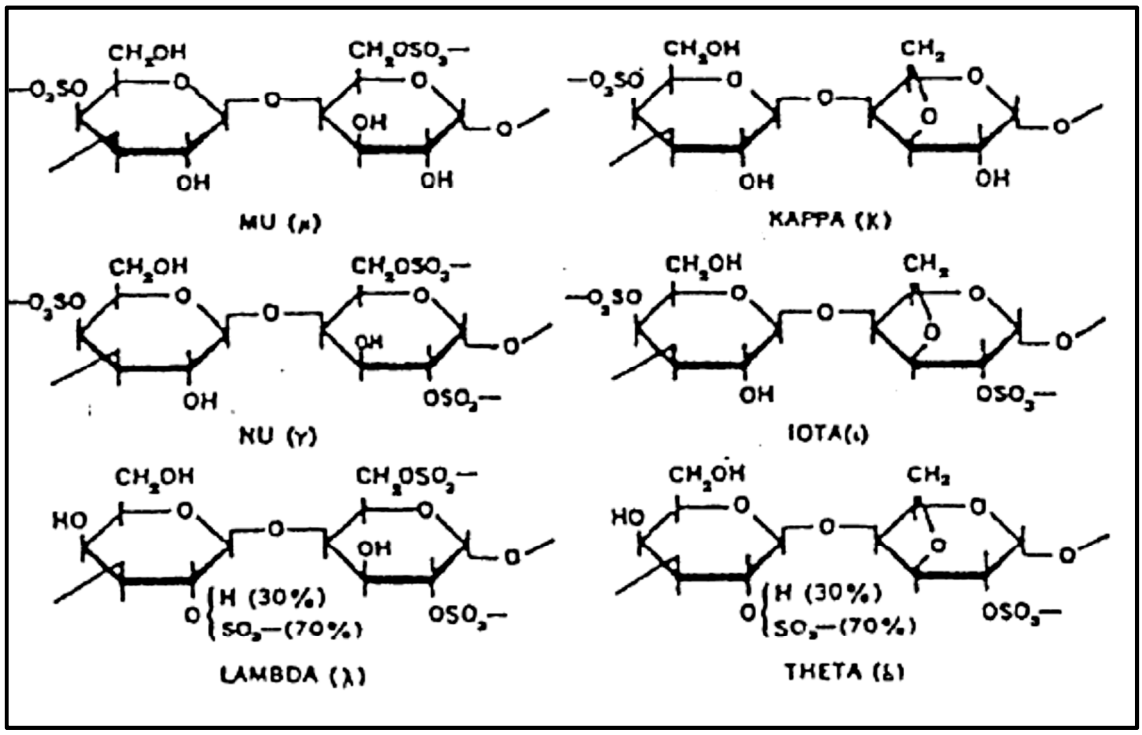


Figure I.7. Structures chimiques des carraghénanes

I.6.2.3.Extraction

Les procédés d'extraction reposent sur la solubilité de ces gommes dans l'eau à 100°C pendant plusieurs heures, éventuellement en milieu alcalin. Les carraghénanes sont ensuite récupérés à partir de la solution filtrée par séchage sur rouleaux chauffants ou par précipitation à l'alcool suivie d'un séchage [47].

I.6.2.4.Solubilité

La dispersion des carraghénanes dans l'eau dépend de la fraction utilisée :

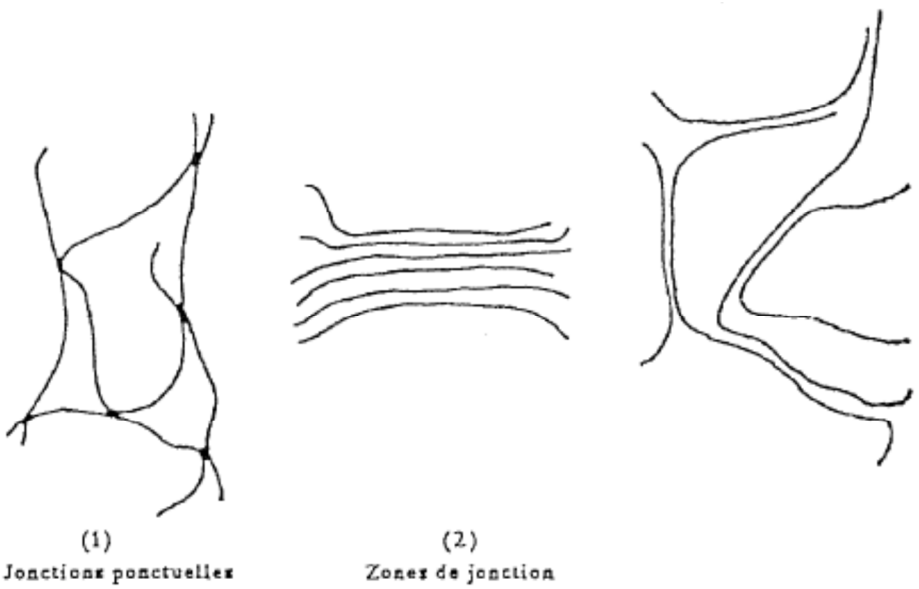
- Le K-carraghénane ne contient qu'un groupement sulfate, en plus, la présence de 3,6 anhydrogalactose, ce qui le rend insoluble dans l'eau.
- Seul le K-carraghénane sous sa forme sodique est soluble dans l'eau froide.
- En présence de cations K^+ et Ca^{2+}, un chauffage à 60°C est nécessaire pour obtenir sa solubilisation [48].

I.6.2.5.Gélification des carraghénanes

La gélification des carraghénanes se fait selon REES (1969) [49] par l'intermédiaire de doubles hélices : des réseaux se forment à la suite de jonctions de type hélicoïdal.

Dans le cas des kappa et iota carraghénanes, l'alternance des motifs C1 ou 1 C comme nous l'avons vu précédemment permet l'arrangement de la macromolécule en une spirale régulière dont le motif de répétition est constitué par trois di holosides. La double hélice qui se forme est stabilisée par des liaisons hydrogènes interchaines entre les 0-2 et les 0-6 des résidus galactoses. Dans ces 2 fractions, tous les groupements sulfates sont situés à l'extérieur de la spire. Les chaînes peuvent donc rapprocher leur face interne et former des doubles hélices.

La gélification des carraghénanes est également rendue possible par la présence de cations en excès dans la solution. Ainsi, les cations K^+, NH_4^+, Rb^+ et Ca^{2+} de faible diamètre ionique à l'état hydraté peuvent s'imbriquer dans la double hélice, neutraliser partiellement les groupements sulfates et permettre ainsi le rapprochement des doubles hélices les unes des autres [50]. La figure I.8 .représente les modèles de gélification des carraghénanes.



FigureI.8: Modèles de gélification par jonction ponctuelle (1) et par zone de jonction (2)

I.7.Conclusion

La définition du terme **biopolymère** est souvent sujette à controverse et il n'y a pas de distinction claire entre les « biopolymères », les « bioplastiques » et les « polymères biosourcés ». Les biopolymères sont considérés par certains auteurs comme étant uniquement des polymères biodégradables.

En pratique, ils rassemblent les polymères biosourcés, c'est- à dire produits à partir de ressources renouvelables, les polymères biodégradables et même parfois également les polymères biocompatibles.

Chapitre II

Les composés polyélectrolyte

II.1.Introduction

La très grande variété des systèmes polymères a amené les scientifiques et les industriels à les classer dans différentes catégories en fonction de leurs structures, de leurs natures, ou encore de leurs applications.

Les chaînes de polymères sont constituées de briques élémentaires à répétition, liées de manière covalente. Elles se trouvent aussi bien à l'état solide, liquide ou en solution. Dans le cas des polymères en solution, deux grandes classes sont distinguées : les polymères neutres et les polyélectrolytes [53].

Un polyélectrolyte est un polymère ionique comportant un grand nombre de sites ioniques et ayant une continuité des régions d'interactions ioniques [54]. Une fois dissous dans un solvant polaire comme l'eau, le polymère se dissocie, et apparaissent des charges sur son squelette et des contre-ions en solution. La charge est dépendante des groupements chimiques présents et parfois du pH de la solution. L'existence des charges électrostatiques confère aux solutions de polyélectrolytes des propriétés physico-chimiques remarquables qui donnent lieu à de nombreuses applications industrielles [53].

Dans ce présent chapitre, on traite les polyélectrolytes et les complexes de polyélectrolytes en générale, puis on donne un aperçu bibliographique sur les complexes chitosane- carraghénane.

II.2. Généralités sur les polyélectrolytes (PEs)

Pour de nombreuses applications, il est important d'avoir des polymères hydrosolubles. Du point de vue écologique et économique, l'eau est le solvant idéal. A cause des forces attractives de type Van der Waals entre les monomères, les chaînes hydrocarbonées sont souvent insolubles dans l'eau. Les deux catégories classiques des polymères hydrosolubles sont les polyélectrolytes et les polyampholytes [55] comme le montre la figure II.1.

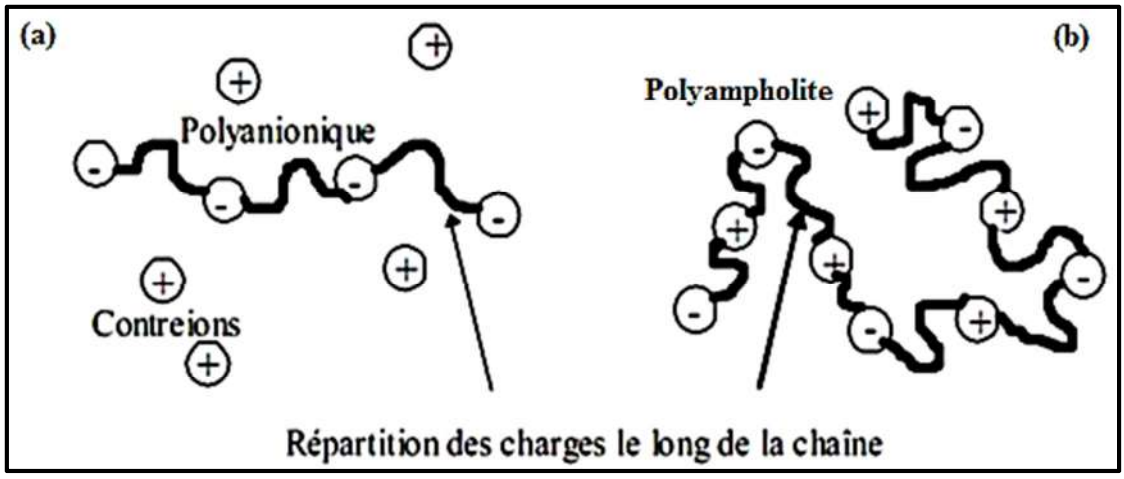


Figure II.1. Représentation schématique de deux types de polyélectrolyte :
(a) Polyanionique et (b) Polyampholyte.

II.2.1. Définition

Les polyélectrolytes peuvent être définis comme des macromolécules chargées possédant un nombre important de groupes ionisables. Ces groupes se dissocient en solution complètement ou partiellement selon la polarité du milieu pour donner des polyions (polyanions ou polycations). A chaque groupe ionisé est alors associé un contre-ion de signe opposé qui se déplace plus ou moins librement dans la solution et permet de remplir la condition d'électro- neutralité du système [56]

II.2.2. Classification des polyélectrolytes

Les polyélectrolytes (PEs) sont classés selon :

- Leur origine,
- La nature de la charge,
- L'interaction avec le solvant.

II.2.2.1. Classification selon leur origine

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

a. Les polyélectrolytes naturels,

b. Les polyélectrolytes synthétiques,

c. Les polyélectrolytes architecturaux.

a. Les polyélectrolytes naturels [57]

L'origine naturelle leur donne des propriétés uniques de biocompatibilité et de biodégradabilité. Ainsi, de plus en plus de matériaux recherchés pour des applications médicales sont des PEs naturels. Les polysaccharides, les protéines et les polynucléotides constituent les grandes classes des polymères naturels. Les organismes vivants sont constitués essentiellement de macromolécules formées de longues chaînes d'atomes qui adoptent, en se repliant, une structure spatiale bien définie. La fonction biologique de chaque macromolécule est étroitement reliée à sa structure, d'où l'intérêt de déterminer celle-ci. La figure II.2 montre la structure d'un polyélectrolyte naturel (chitosane).

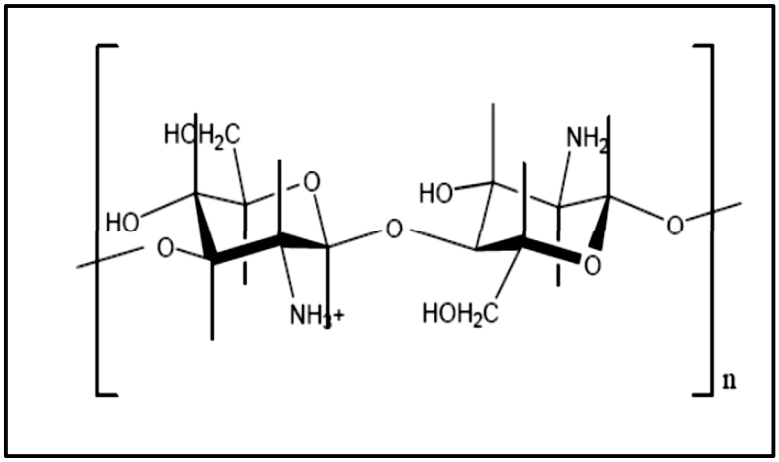


Figure II.2 Exemple d'un polyélectrolyte naturel (chitosane)

En général, les polyélectrolytes naturels se trouvent en petite quantité et leur extraction demande de grands efforts de purification. D'un point de vue chimique, ils sont souvent très complexes et peu réguliers (polydispersité, ramifications). C'est pourquoi la plupart des polyélectrolytes d'usage sont aujourd'hui d'origine synthétique.

b. Les polyélectrolytes synthétiques [58]

La majorité des PEs utilisés sont des PEs synthétiques. Leur synthèse est réalisée soit par polymérisation d'un monomère ionisable, soit par ionisation d'un polymère déjà formé.

Contrairement aux PEs existant dans la nature, les PEs synthétiques peuvent être fabriqués en grande quantité, à haute pureté et avec une grande régularité dans l'enchaînement des monomères. Néanmoins, les polymères naturels paraissent

irremplaçables pour des applications spécifiques. En effet, leur origine naturelle leur confère des propriétés uniques de biocompatibilité et de biodégradabilité. Le tableau II.1 donne une comparaison des propriétés chimiques des polyélectrolytes naturels et artificiels.

Tableau II.1. Comparaison des propriétés chimiques des polyélectrolytes naturels et artificiels [58].

Propriété	**Polyélectrolyte naturel**	**Polyélectrolyte artificiel**
Nature chimique	Elaborée	Rudimentaire
Enchainement	Irréguliers	Réguliers à très réguliers
Biocompatibilité	Excellente	Souvent mauvaise

II.2.2.2. Classification selon la nature de la charge [56]

La classification des PEs est établie en fonction de la nature des charges portées par le polymère.

a.PEs anioniques si l'enchaînement des monomères ionisables le long de la chaîne se fait par les parties chargées négativement. Ces PEs se dissocient pour former des polyanions (polyacides) et des contre-ions de charges positives (Figure II.3.a).

b.PEs cationiques dans le cas contraire et ils se dissocient pour former des polycations (polybases) et des contres-ions de charges négatives. Nous citons comme exemple le poly (4-vinyl-N-alkyl-pyridimiun) (Figure II.3.b).

c.Les polyampholytes qui contiennent à la fois des groupes acides et basiques et par conséquent possèdent des charges positives et négatives. Nous citerons comme exemple le copolymère acide maléique/diallyamine (Figure II.3.c)

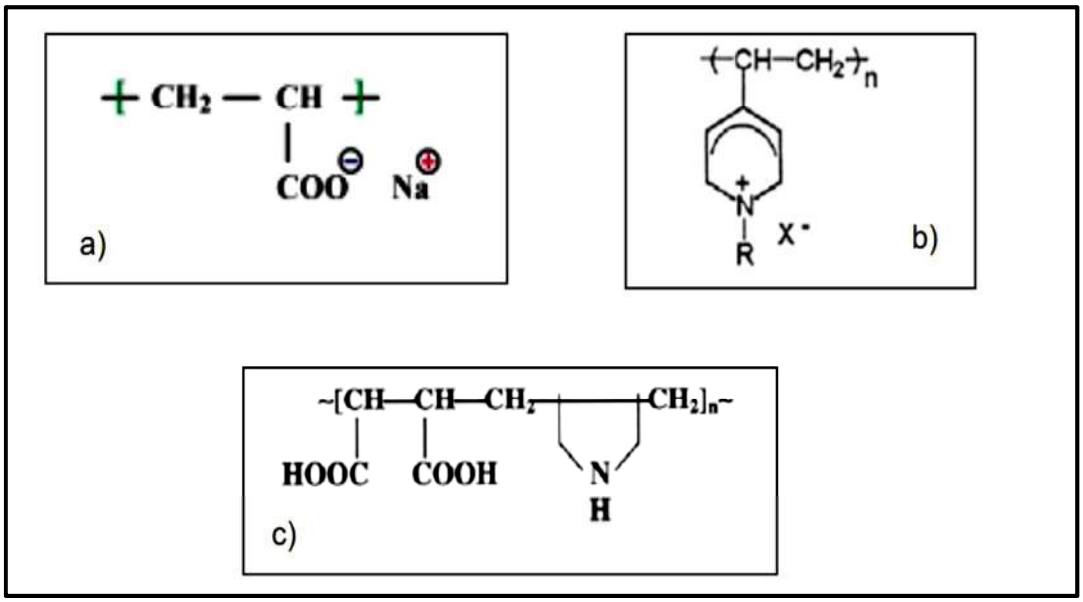


Figure II.3. Exemples de monomères pour des PEs :

a) anionique (acrylate de sodium)

b) cationique (poly (4-vinyl-N-alkyl-pyridimiun))

c) ampholyte (acide maléique/diallyamine) [59]

II.2.2.3. Classification selon l'interaction avec le solvant [56]

Sachant que l'eau est le solvant le plus courant des PEs, on distingue trois classes de PEs:

a.Polyélectrolyte hydrophile : Un PE 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 PEs hydrophiles. Par exemple l'AMAMPS est un copolymère composé de l'enchaînement aléatoire de monomères acrylamide neutres et de monomères ionisables acrylamidopropanesulfonate de sodium [56] (Figure II.4).

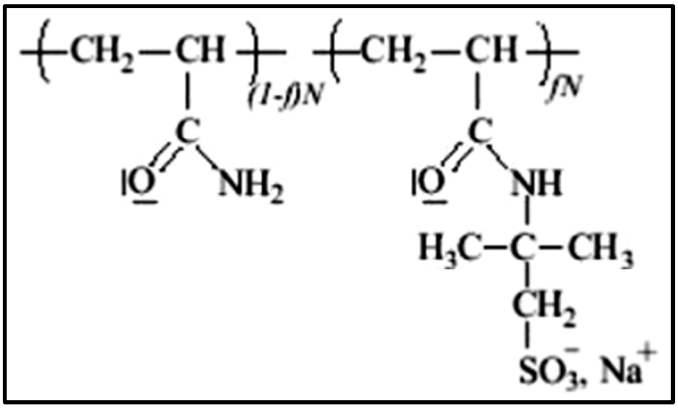


Figure II.4. Structure chimique de l'acrylamidopropanesulfonate de sodium [56].

***b.*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) (Figure II.5) partiellement sulfoné qui peut être considéré comme une molécule de polystyrène sur laquelle ont été greffés des groupes sulfonates de sodium [56]

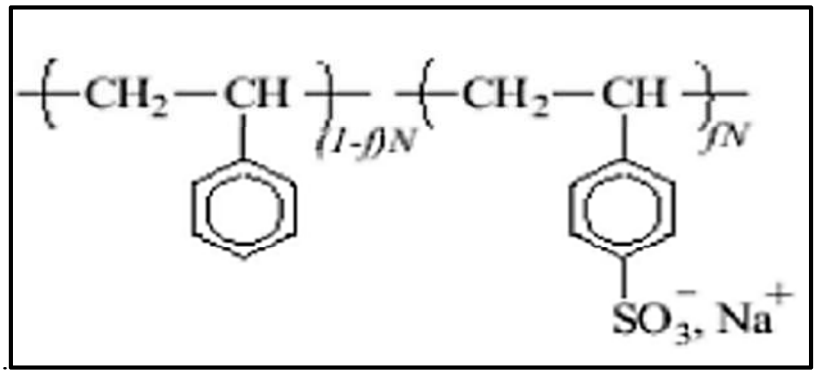


Figure II.5. Structure chimique du PSSNa partiellement sulfoné [56].

c. Polyélectrolyte amphiphile : Les polyélectrolytes amphiphiles sont généralement composés de deux sous unités distinctes : une ou plusieurs portions polyélectrolytes associent à des portions neutres hydrophobes. Lorsque ces sous unités s'enchaînent sous forme de bloc, on parle de copolymères à blocs. Lorsque des chaînes hydrophobes sont greffées sur un squelette de polyélectrolytes, on parle de polyélectrolytes modifié hydrophobe (Figure II.6).

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 [60].

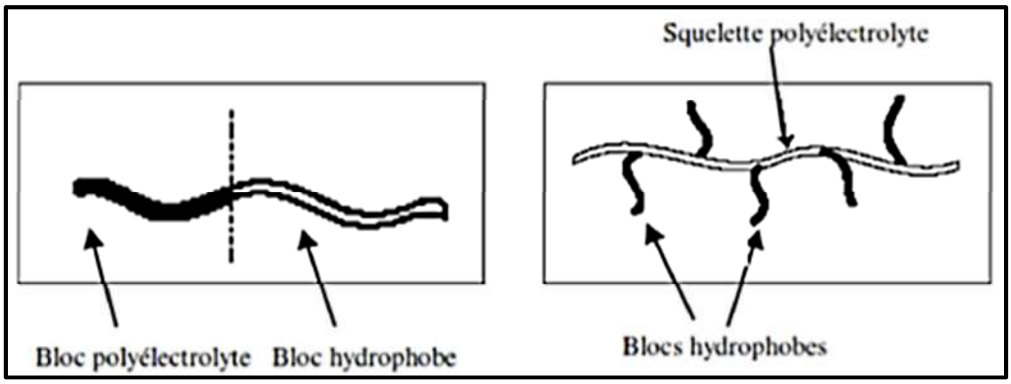


Figure II.6 : Représentation schématique du squelette des deux types d'amphiphiles

II.2.2.4. Classification selon l'architecture [56]

Les PEs peuvent également être classés d'un point de vue architectural. Selon cette classification, on peut trouver quatre types de PEs :

a. PEs flexibles où les chaînes peuvent se replier facilement comme le PSSNa, le poly (acide méthacrylique) PMA, le poly(acide acrylique) PAA et les polypeptides (polylysine).

b. PEs semi-rigides de type vermiculaire "worm like" où les chaînes présentent une certaine rigidité comme certains polysaccharides naturels (xanthane, succyloglucane…)

c. PEs rigides de type bâtonnets "rod like″ schématisés par des cylindres, les fragments d'ADN avec une longueur inférieure à 50nm (puisqu'au dessus de celle-ci, l'ADN est de type semi-rigide) constituent le système le plus représentatif de cette catégorie mais nous pouvons aussi citer les whiskers (microcristaux de cellulose).

d. **PEs globulaires** dont la forme et la conformation sont peu sensibles au milieu environnant comme par exemple les particules de latex, les colloïdes minéraux ou certaines protéines compactes (l'héparine).

II.2.3. Propriétés générales des chaînes des polyélectrolytes [61]

La présence des charges le long de la chaîne de PE fait intervenir quelques paramètres spécifiques tels que :

a. Taux de charge

Il représente le rapport entre la taille d'un monomère *a*, et la distance entre deux charges successives le long de la chaîne *b* (Figure II.7), correspond au pourcentage de monomères chargés (Eq. II.1).

$$f = \frac{a}{b} \qquad \text{(II.1)}$$

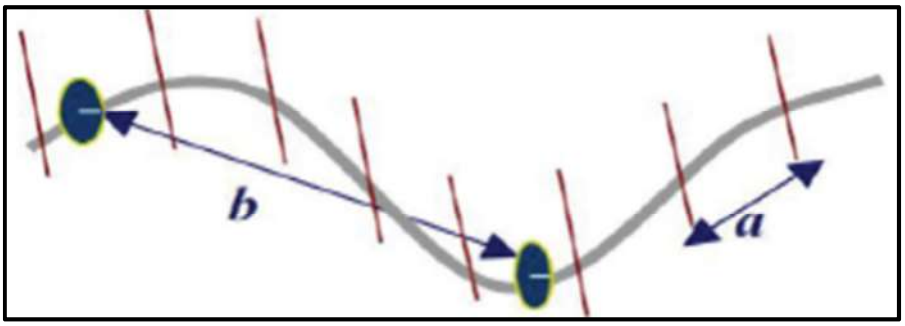


Figure II.7. Représentation schématique d'une chaîne polyélectrolyte

b. Longueur de Bjerrum

Si on considère deux charges élémentaires *e* distinctes, la distance d'équilibre, fixée par la compensation entre l'énergie électrostatique et l'énergie thermique $\mathbf{K_BT}$, est appelée longueur de Bjerrum l_B, ou c'est la distance au-delà de laquelle l'interaction électrostatique entre deux charges élémentaires devient inférieure à l'énergie thermique $\mathbf{K_BT}$ (Eq .II.2).

$$l_B = \frac{e^2}{4\pi\varepsilon_r\varepsilon_0 K_B T} \qquad \text{(II.2)}$$

e : Charge d'électron

ε_r: Constante diélectrique relative (ε_r=78,5 pour H_2O a 25°C)

ε_0 : Constante diélectrique du vide

K_B: Constante de Boltzmann ($K_B = 1.38 \times 10^{-23} J.K^{-1}$)

T : Température absolue

Dans l'eau, à T=20°C l_B = 0,712 nm.

c. Paramètre de charge : le paramètre de charge ou de densité linéaire ξ_c définit par Manning [62] qui représente le rapport de la longueur de Bjerrum l_B et de la distance entre deux sites ioniques successifs le long de la chaîne *b* (Eq.II.3).

$$\xi_c = \frac{l_B}{b} \qquad \text{(II.3)}$$

D'après la théorie de Manning [63], il existe un paramètre de densité de charge critique

- ξ_0 au-delà duquel il y a condensation des contre-ions sur le polyion, de manière à ce que ξ_c ne dépasse pas ξ_0. Ce seuil est défini par rapport à la valence du contre ion.
- ξ_0 = 1 pour les contre ions monovalents ; 1/2 pour les contre ions divalents et 1/3 pour les contre-ions trivalents

d. Force ionique : La force ionique I, qui dépend de l'ensemble des ions libres de la solution et effectivement de la concentration en contre-ions dissociés et en sel ajouté, est donnée par la relation suivante (Eq.II.4):

$$I = \frac{1}{2}\sum_i C_i Z_i^2 \qquad \text{(II.4)}$$

Avec C_i la concentration en ions de charge Z_i.

e. Longueur d'écran de Debye-Hückel : La longueur de Debye-Hückel k^{-1} [64] est la distance à partir de laquelle les interactions électrostatiques sont écrantées en présence de sel (Eq.II.5).

$$k^{-1} = (4\pi l_b I)^{-1/2} \qquad \text{(II.5)}$$

La figure II.8. représente la longueur k^{-1} c'est-à-dire l'échelle sur laquelle les interactions électrostatiques sont écrantées.

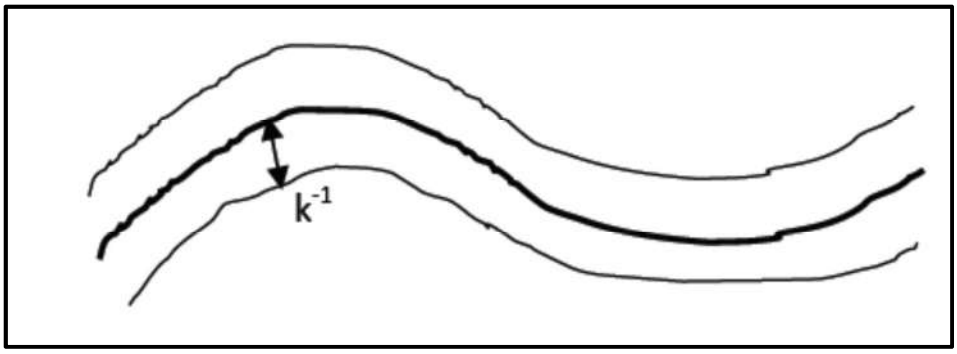


Figure II.8 : Représentation de la longueur d'écran k^{-1}

f. Longueurs de persistance intrinsèques et électrostatiques *:* Lorsque les répulsions électrostatiques entre les charges le long de la chaîne ne sont pas écrantées, le polyélectrolyte voit sa taille et sa rigidité augmenter. Ces interactions électrostatiques sont à l'origine de la longueur de persistance électrostatique **L_e** qui

s'additionne à la longueur de persistance intrinsèque $\mathbf{L_0}$ (due à la rigidité naturelle de la molécule, structure hélicoïdale en double hélices comme pour les polysaccharides). En utilisant le modèle le plus simple, la longueur de persistance totale $\mathbf{L_T}$ peut s'écrire (Eq.II.6) [65] :

$$L_T = L_0 + L_e \qquad \text{(II.6)}$$

II.2.4. Applications des polyélectrolytes [66]

L'utilisation des polyélectrolytes est de plus en plus importante de nos jours dans différents domaines. Aussi sont-ils l'objet d'une recherche très active dans les milieux académiques et industriels. Les polyélectrolytes trouvent des applications importantes notamment dans le domaine industriel tels que l'industrie agro-alimentaire, la médecine, l'industrie cosmétique, l'industrie papetière ou encore l'industrie pétrolière.

- 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 polyélectrolytes.
- Le traitement des eaux usées et des minerais : grâce aux propriétés de floculation.

Actuel1lement, la majeure partie des applications utilise les propriétés des polyélectrolytes au voisinage d'une surface. L'adsorption successive sur une surface de polyélectrolytes cationiques et anioniques permet la création de multicouches de polyélectrolytes.

Lorsqu'on ajoute un polyélectrolyte à une solution de polyélectrolyte de charge opposée, il se forme des complexes inter-chaînes. 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. 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 trouvent aussi 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. Par exemple le mélange du polystyrène sulfoné ou polyéthylène avec le chloride ammonium du polyvinyl benzyltrimethylène donne des films stables et rigides avec une grande perméabilité et une bonne sélectivité pour le transport des petites molécules.

II.3. Complexes de polyélectrolytes

II.3.1. Les complexes polyélectrolytes à base de polysaccharides

Après avoir présenté les composants de notre étude pris individuellement et leurs principales caractéristiques, nous aborderons dans les paragraphes qui vont suivre la formation de complexes électrostatiques entre polyions. Cette technologie a suscité, et continue encore, un grand intérêt dans la communauté scientifique et plusieurs revues ont été publiées sur l'association des polyélectrolytes notament le chitosane avec le sulfate de dextrane, ou l'héparine [67].

II.3.2. Mécanisme d'assemblage des complexes polyélectrolytes

La formation des complexes polyélectrolytes (CPEs) résulte d'interactions électrostatiques attractives entre un polyanion et un polycation en solution aqueuse (Figure II.8). A de très faibles concentrations en sel, la réaction est essentiellement contrôlée par le gain entropique lié à la libération des contre-ions initialement associés aux macromolécules **[68]**.

D'autres interactions secondaires telles que les liaisons hydrogènes, les interactions hydrophobes et de van der Waals complètent la formation des CPEs et participent au maintien de la stabilité du système.

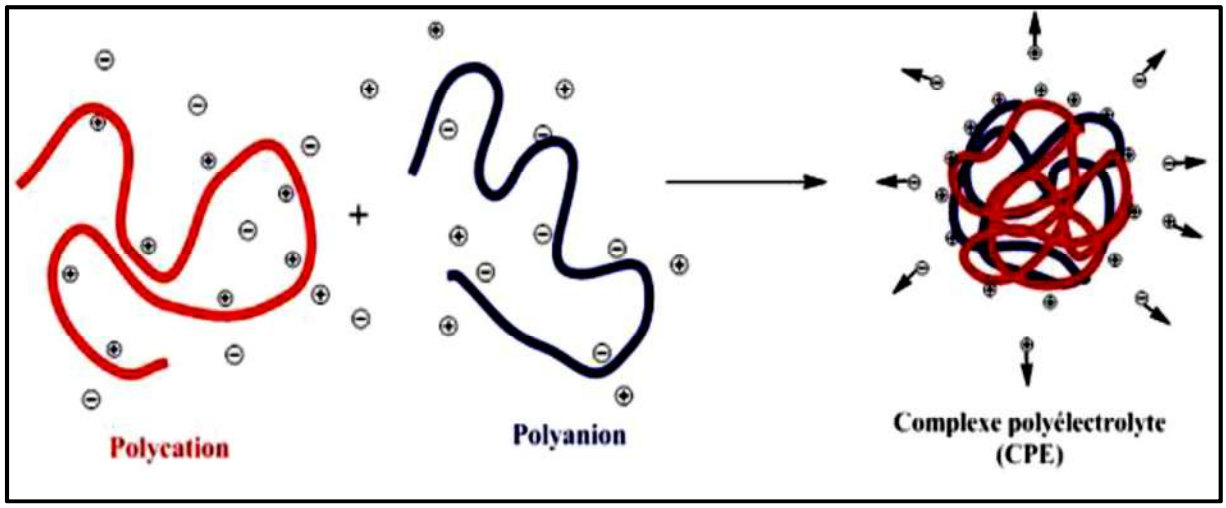


Figure II.9. Représentation de la libération des contre-ions lors de l'association de deux polyélectrolytes de charges opposées.

La réaction de complexation polyélectrolyte peut être représentée par l'équation suivante [68] :

$$(—A^- c^+)_n + (—C^+ a^-)_m \Leftrightarrow (—A^-C^+)_x + (—A^-c^+)_{n-x} + (—C^+a^-)_{m-x} + xa^- + xc^+$$

Où :

A^- : le polyanion, C^+ : le polycation, a^-, c^+ les contre-ions, et n, m le nombre de groupe anionique et cationique en solution.

La formation des CPEs peut être aussi décrite comme un mécanisme en trois étapes [69] (Figure II.10). La première est instantanée et conduit à la formation d'un complexe primaire de type agrégats dans lesquels les chaînes polyélectrolytes adoptent un arrangement aléatoire qui peut être métastable et dont l'évolution conduirait à un complexe secondaire par la formation de nouvelles interactions électrostatiques, liaison hydrogène ou interaction hydrophobe etc. Sous certaines conditions, les complexes primaires et secondaires peuvent subir des réarrangements structuraux suite à des échanges entre chaînes polyélectrolytes ou le milieu de conservation pour ainsi former divers structures stables de types agrégats enchevêtrés, réseaux ordonnés, fibres etc… comme le montre la figure II.9.

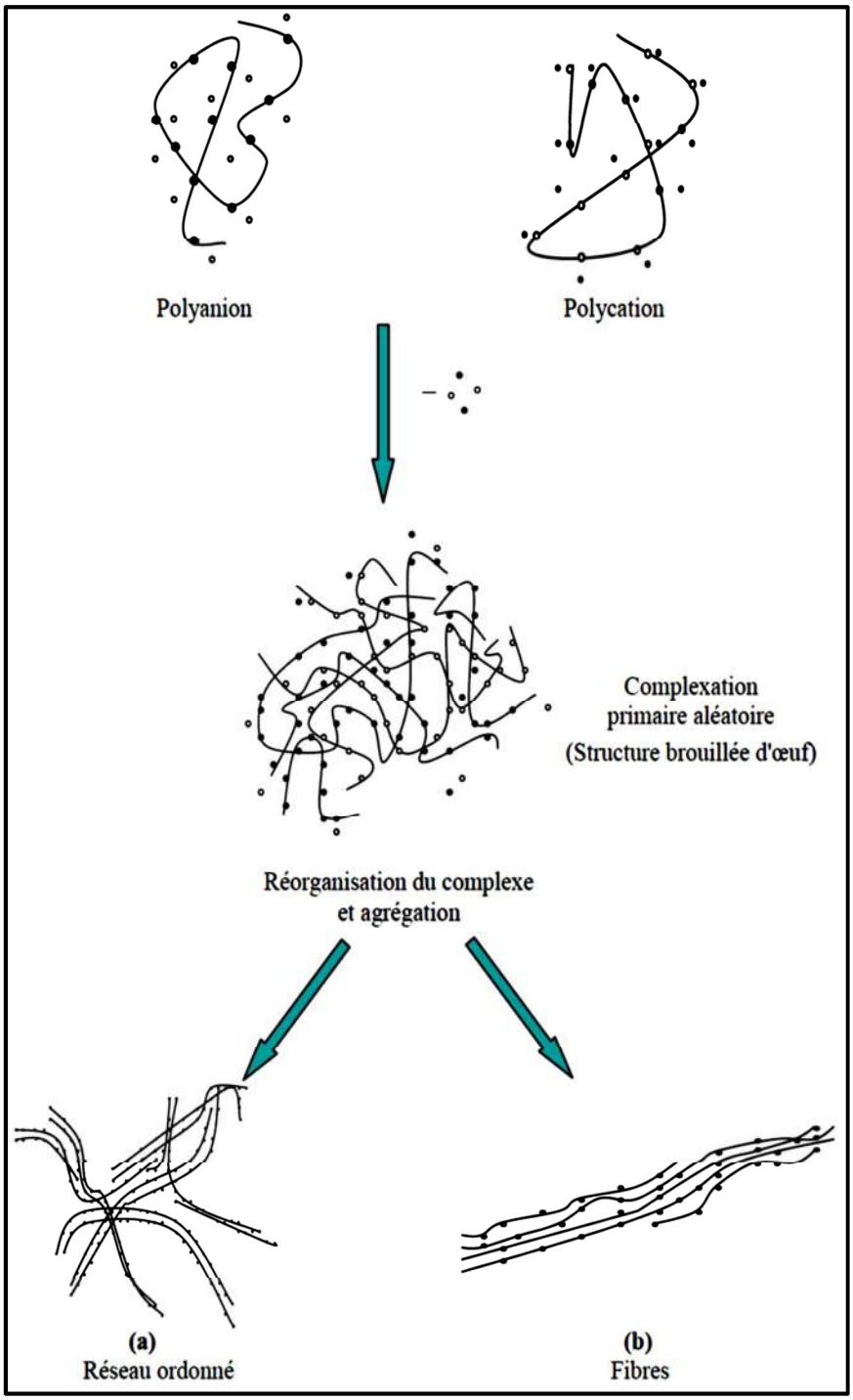


Figure II.10 : Représentation schématique des étapes de formation des complexes polyélectrolytes [70].

A l'issue des réorganisations de chaînes, les CPEs peuvent présenter des structures très différentes (Figure II.11) selon les caractéristiques initiales des polyélectrolytes (densité de charges, ou conformation) et les conditions expérimentales (nature du solvant, force ionique, pH, concentration en polymère, etc.).

Deux structures modèles sont répertoriées dans la littérature **[71]**:

- Le modèle en forme d'échelle, correspond selon Michael et al à un complexe parfaitement régulier, formé suite à un réarrangement conformationnel des chaînes. La réaction de complexation se produit de site chargé en site chargé par un mécanisme de type « zip » par analogie avec une fermeture éclair.
- Le modèle dit en « œufs brouillés » est obtenu après complexation aléatoire entre les deux polyélectrolytes. Dans ce cas, les chaînes sont très enchevêtrées ce qui rend tout réarrangement impossible. L'utilisation de polyélectrolytes de masse molaire élevée ou de forte concentration favorise la formation de ce genre de structure.

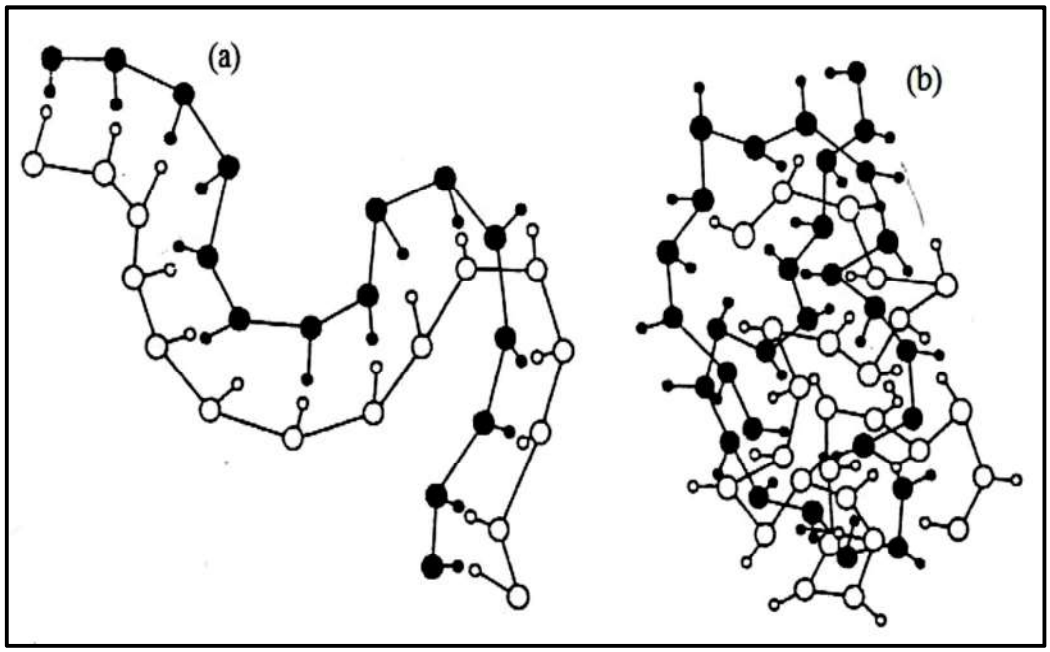


Figure II.11 : Structure des complexes polyélectrolytes :
modèle (a) en échelle et (b) de type « œufs brouillés ».

La modulation des paramètres intrinsèques ou extrinsèques aux polyélectrolytes conduit par ailleurs à la formation de complexes macroscopiquement différents dont :

- Les complexes solubles dans l'eau sous forme d'une seule phase homogène
- Les complexes agrégés à l'état colloïdal
- Les complexes hydrogels

II.3.3. Les complexes polyélectrolytes solubles dans l'eau

Kabanov [72] et Tsuchida [73] ont été les premiers à étudier la formation et la stabilité des complexes solubles dans l'eau. Selon ces auteurs, le procédé est non

stœchiométrique et fait intervenir des macroions de faibles densités de charge et de masses moléculaires très différentes.

Le macroion de forte masse moléculaire appelé « hôte » (host, HPE) est pris en excès par rapport à celui de faible masse appelé « invité » (guest, GPE). Les complexes ainsi formés sont thermodynamiquement stables et présentent une structure en échelle avec des segments hydrophile et des segments hydrophobes, qui correspondent à une distribution uniforme du macroion de faible masse molaire le long des chaînes polyélectrolytes de forte masse moléculaire.

II.3.4. 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 biopolymères.

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

1. Des sels d'acides polymériques (ex : polyélectrolyte anionique) peuvent s'associer via des interactions électrostatiques avec des polyélectrolytes de charges opposées (polyélectrolytes cationiques) [74].

2. Des acides polymériques peuvent former des complexes par un transfert de protons aux polymères basiques complémentaires résultant en une paire polycation-polyanion [75].

3. 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 de monomère [76].

4. Des polyélectrolytes en solution peuvent être liés entre eux par des ions. Les interactions électrostatiques sont considérablement plus fortes que les liaisons hydrogènes, par conséquent, les complexes de polyélectrolytes montrent des propriétés chimiques et physiques uniques [77].

Les complexes de polyélectrolytes (CPE) peuvent se présenter sous forme de complexes solubles, de coacervats liquides ou de précipités solides multivalents pour former des gels [78].

II.3.5. 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 [79].

La formation de complexes de polyélectrolytes se fait par expulsion des contre-ions liés aux chaînes de polyélectrolytes et des molécules d'eau qui solvates ces molécules [80]. 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.

L'augmentation d'entropie constitue donc la force motrice de la complexation entre polycations et polyanions en solution aqueuses. L'importance de l'entropie dans la réalisation de la complexation de chaînes polymériques de charges opposées peut être évaluée par microcalorimétrie.

Pour certains couples polycation/polyanion, le phénomène de complexation est endothermique. Dans ce cas seule l'augmentation de l'entropie que l'on attribue la libération des contre-ions et des molécules d'eau solvatant les chaînes de polyélectrolytes favorise la formation de complexes. Les interactions sont alors faibles lorsque l'enthalpie de complexation est négative (réaction exothermique), l'entropie mais également l'enthalpie du processus sont favorables à la complexation. Les interactions entre polycations et polyanions sont alors fortes. C'est en particulier le cas du système poly(allylamine) /poly(styrène sulfonate) à pH 7,4 [81].

De part le très grand nombre de liaisons électrostatiques mises en jeu, la complexation entre deux polyélectrolytes de charges opposées ainsi que l'adsorption d'un polyélectrolyte sur une surface de charge opposée, est irréversible en l'absence de sel. En effet, il faut que toutes les liaisons électrostatiques se rompent simultanément pour

dissoudre le complexe (ou désorber la chaîne de polyélectrolyte de la surface), ce qui est hautement improbable.

II.3.6. Le complexe κ-Carraghénane / Chitosane

En raison de la considération de la substance biocompatible et non toxique comme les composants de complexes de polyélectrolytes dans de telles applications, plusieurs CPEs à base de chitosane ont été étudiés pour des formulations à libération contrôlée en combinaison avec des polyanions synthétiques ou naturels.

Le polyanions naturel est le κ-carraghénane, un polysaccharide acide avec des groupes sulfate [82]. Dans une solution acide, les groupes sulfate chargés négativement de κ-carraghénane se lient aux groupes amino chargés positivement de chitosane et forment un CPE de type acide-base [83].

Comme dans le cas de la préparation d'autre CPE, beaucoup de facteurs peuvent affecter les propriétés physico-chimiques du CPE chitosan-carraghénane. En particulier, le type de carraghénane, le rapport de poids, le solvant de gélification et les concentrations en sel se sont avérés les facteurs les plus importants influençant les propriétés physico-chimiques, telles que stabilité, comportements de gonflement, et profils de dissolution [84 ,85].

Jusqu'aux dernières années, l'attention croissante a été attirée pour développer des systèmes de livraison de nano-échelle en utilisant le CPE chitosan-carraghénane. En diminuant la concentration des solutions de chitosan et de carraghénane, les nanoparticles peuvent être facilement préparés par la méthode ionique de gélation et les charges de surface dépendent du rapport de masse et de l'ordre de mélange des deux polymères [86].

Le CPE chitosane-carraghénane a été exploré pour les applications d'encapsulation et la libération contrôlée de composés bioactifs. Après l'augmentation du pH, les groupes amino sont désionisés et l'affinité de liaison entre deux molécules de polyélectrolyte devient plus faible, ce qui conduit au gonflement et à la désintégration du CPE et finalement la libération du médicament chargé [87].

II.4. Conclusion

Les polyanions et les polycations peuvent co-réagir en solution aqueuse et forment des poly-sels dans un processus de complexation étroitement liée aux processus d'auto-assemblage.

La conception générale est que la force d'entraînement principale de la formation du complexe est le gain d'entropie provoquée par la libération de contre-ions à faible poids moléculaire.

Les propriétés macroscopiques des polyélectrolytes sont beaucoup utilisées depuis longtemps, mais leur comportement à l'échelle microscopique est mal compris. La théorie, en particulier, est difficile : aux interactions à courte portée (volume exclu, van der Waals) viennent s'ajouter des interactions à longue portée (interactions électrostatiques) qui peuvent être écrantées à moyenne échelle par la présence d'ions libres en solution ou à courte échelle par des effets de localisation des contre-ions sur la chaîne (condensation, adsorption).

La diversité de ces interactions, en particulier en régime semi dilué (où les chaînes sont interpénétrées) se caractérise par une grande quantité de longueurs caractéristiques qui interviennent pour paramétrer les systèmes.

.

Chapitre III

Etude expérimentale

III.1. Introduction

Les dispositifs transdermiques sont des formes pharmaceutiques spécifiquement intéressantes pour toute médication de longue durée nécessitant de faibles taux plasmatiques. Une forme galénique à libération prolongée, ou LP, permet l'absorption régulière et soutenue dans le temps du principe actif d'un médicament. Dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique.

C'est dans cette optique, que nous avons voulu élaborer des membranes (dispositif transdermique) à base du complexe de polyélectrolyte chitosane/κ-carraghénane, non chargée et chargée par un anti-inflammatoire, puis une étude de la cinétique de libération de ce principe actif in vitro. Notre étude expérimentale comporte :

- La préparation des complexes polyélectrolytes (PEC) et leur caractérisation.
- L'élaboration des membranes carraghénane-chitosane et leur caractérisation.
- L'étude de la cinétique de libération in vitro des membranes chargées en principe actif.

III.2. Matériels et produits

III.2.1. Principe actif, biopolymères et produits utilisés

a) Principe actif

Le principe actif utilisé dans notre étude est : Piroxicam (1,1-dioxide de 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide).

C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams de formule brute $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ (Figure III.1).

Il possède les propriétés suivantes : activité antalgique, activité antipyrétique, activité anti-inflammatoire, inhibition des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines [87].

C'est une poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune dont la masse molaire est égale à 331.4 g/mol. Sa teneur est de 98.5 à 101.5% (sur substance desséchée).

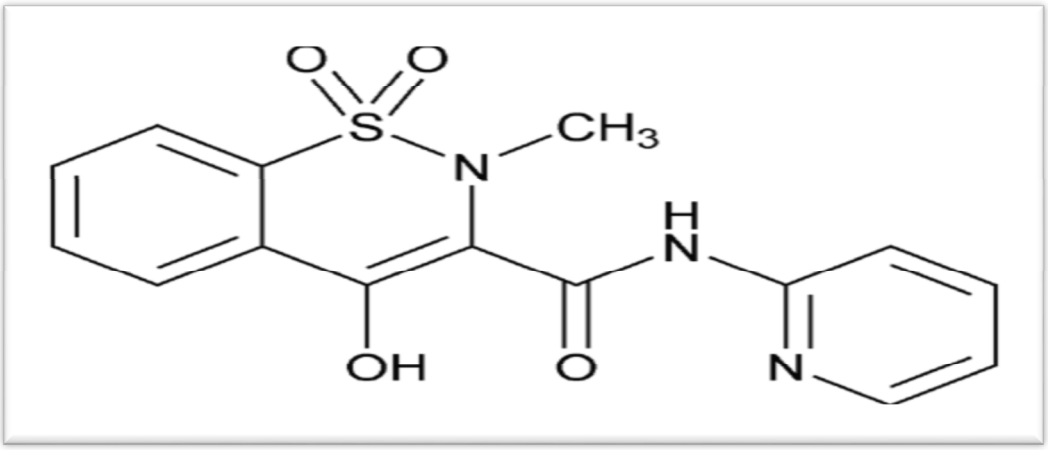
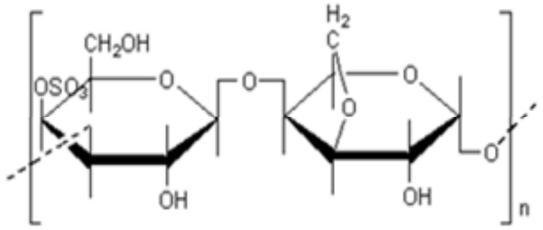


Figure III.1. Structure chimique de Piroxicam **[87]**

b) Biopolymères

Le tableau III.1 récapitule les caractéristiques principales des biopolymères utilisés.

Tableau III.1. Caractéristiques des biopolymères utilisés

Polymère	**Formule**	**Fournisseur N° Lot**	**Pureté**	**Masse molaire**
Kappa-Carraghénane		Danisco (Danemark) Lot:SRCCG 169	Sous forme de gel Potassique 0.56mg/g	385 KDa
Chitosane	[C6O4H9(NH2)0.81(NHCOCH3)0.19]n	Sigma-Aldrich,USA	-	208 KDa

c) Produits utilisés

Les produits utilisés sont donnés dans le Tableau (III.2). Ils étaient disponibles au niveau du Hall de technologie (Université de Médéa).

Tableau III.2 : Caractéristiques des produits utilisés

Produit	**Formule**	**Fournisseur N° Lot**	**Pureté (%)**	**Masse Molaire (g/mol)**
Acide chlorhydrique	HCl	Riedel-de Haën (Allemagne) Lot : #SZBC 1950V	36.5 – 38	36.46
Acide citrique	$C_6H_8O_7.H2O$	Riedel-de Haën (Allemagne) Lot : 27102	99.5 -100.5	210.14
Acide acétique	CH_3COOH	Chem-Lab (Belgique) Lot : 21.1561004.1000	99.8	60.05
Acétate de sodium trihydraté	$C_2H_3O_2Na.$ $3H_2O$	Riedel-de Haën (Allemagne) Lot : 61310	99 – 101	136.08
Phosphate de sodium di-sodique	$Na_2HPO_4.$ $2H_2O$	Riedel-de Haën (Allemagne) Lot : #SZBC 2120V	98.5–101	177.99
Hydroxyde de sodium	NaOH	Fluka chemika (Allemagne) Lot : 71692	97.0	40.00
Glycérol	$C_3H_8O_8$	Sigma-Aldrich (Allemagne) Lot : SZBC 123BV	99 – 101	92.09
Méthanol	CH_4O	Riedel-de Haën (Allemagne) Lot : 43270	99.5	32.04
Isopropanol (2-propanol)	C_3H_8O	Merck KGaA (Allemagne) Lot : CE 200-661-7	99.5	60.10
Ethanol	C_2H_6O	Sigma-Aldrich (Allemagne) Lot : #SZBE 0020V	96	46.07

III.2.2.Materiels utilisés :

Toutes les manipulations ont été faites au niveau du laboratoire de chimie de l'annexe de la faculté des sciences et de la technologie (Université de Médéa), en utilisant le matériel donné dans le Tableau (III.3).

Tableau III.3 : Matériels utilisés

Matériel	**Marque**
Balance électrique	KERN ALS 220-4N (d = 0.1 mg)
Agitateur magnétique + plaque chauffante	OVAN®
Centrifugeuse	Hettich ZENTRIFUGEN EBA 20
Spectrophotomètre UV-Visible	UV-1600pc
Spectrophotomètre FTIR	BRUKER, TENSOR II
pH mètre	HI 2209 - HANNA®
Conductimètre	EC 214 - HANNA®
Etuve	Ipp 500 – memmert
Thermomètre	Checktemp 4 - HANNA®

III.3.Préformulation

III.3.1 Etude de la formation du PEC

III.3.1.1. Préparation des solutions

Suite à une étude antérieure [88], les solutions de CS et de KC ont été préparées comme suivant :

- La solution de CS (0.3 %) a été préparée par la solubilisation de 0.3g de chitosane dans un volume de 100 ml d'acide acétique 1% à la température ambiante sous agitation magnétique jusqu'à la dissolution complète.
- La solution de KC (0.6 %) a été réalisée par la solubilisation de 0.6g de Kappa carraghénane dans un volume de 100ml de l'eau distillée à la température de 90 ± 2 °C sous agitation magnétique jusqu'à dissolution complète.

III.3.1.2. Préparation du complexe polyélectrolyte CS-KC

Différents volumes des solutions de CS (0.3 %) et KC (0.6 %) ont été prélevés de telle façon à obtenir une solution finale de 10 ml (Tableau III.5). Les mélanges ont été maintenus sous agitation magnétique 1500 r.p.m, pendant 10 min à température ambiante.

III.3.1.3. Caractérisation du mélanges polyélectrolytes CS-KC

Pour étudier les propriétés des mélange préparés, des mesures conductimétriques et pH-métrique ont été effectués sur le surnageant des mélanges réactionnels à température ambiante, en utilisant un conductimètre numérique Hanna Instruments EC 214 avec une erreur de 0.01 μS/cm, et un pH-mètre numérique Hanna Instruments HI 2209 respectivement. Les résultats sont résumés dans le tableau (III.5).

De plus, nous avons effectué une analyse par spectrophotométrie infra-rouge (FTIR) du complexe polyélectrolyte formé. L'analyse spectroscopique par FTIR a été réalisée par un spectrophotomètre FTIR au niveau du laboratoire Matériaux et Environnement (université de Médéa) sur le CS, le KC et le PEC CS-KC. Les spectres FTIR ont été enregistrés dans l'intervalle 4000-500 cm^{-1}.

IV.3.1.4. Résultats et discussions

a. Aspect général

Les mélanges obtenus (Figure III.2) comportent deux phases, un culot blanc et le surnageant. Plus on augmente la concentration de KC plus le volume de culot augmente.



Figure III.2. Aspect du complexe polyélectrolyte à différents ratios

Suite aux résultats obtenus, nous avons mesuré les masses des complexes formés après élimination du surnageant par filtration et séchage. Les résultats (tableau III.4) montrent que la masse la plus élevée obtenue était pour un rapport KC/CS de 8/2 ce qui confirme notre observation.

Tableau III.4.les masses des complexes polyélectrolytes PEC

Ratio (KS/CS)	Masse(g)
1/9	0,0034
2/8	0,0049
3/7	0,0089
4/6	0,0133
5/5	0,0183
6/4	0,0220
7/3	0,0274
8/2	0,0275
9/1	0,0028

b. pH et conductivité

Les résultats de la conductivité et du pH du surnagent sont rassemblés dans le Tableau (III.5).

Tableau III.5 : Caractéristiques des mélanges KC/CS

N°	KC (ml)	CS (ml)	Ratio KC/CS	pH	Conductivité ($mS.cm^{-1}$)
1	1	9	1/9	3.53	2.30
2	2	8	2/8	3.55	2.87
3	3	7	3/7	3.56	3.50
4	4	6	4/6	3.57	4.10
5	5	5	5/5	3.60	4.30
6	6	4	6/4	3.61	4.56
7	7	3	7/3	3.63	4.65
8	8	2	8/2	3.65	4.90
9	9	1	9/1	3.90	5.40

La Figure (III.3) représente la variation de la conductivité en fonction de la composition du mélange réactionnel (rapport entre le volume de KC et le volume total du mélange (KC + CS)). On remarque l'existence de deux parties ayant la même allure mais avec des pentes différentes.

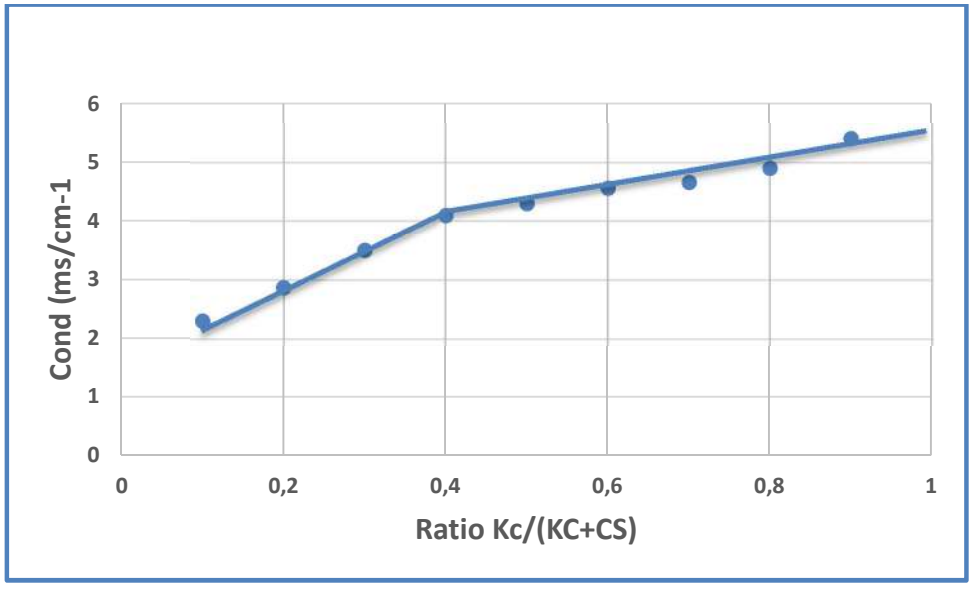


Figure III.3 : Variation de la conductivité en fonction de la composition du mélange à température ambiante.

Par définition, la conductivité d'une solution est liée à la présence des ions dans la solution et aussi à leurs mobilités, le phénomène de complexation peut etre expliquer de la façon suivante :

La réaction mise en jeu lors du mélange est représenté par l'équation (III.1).

$$^{\wedge\wedge\wedge}OSO_3^{2-},2K^+ + 2(CH_3COO^-, {}^+NH_3{}^{\wedge\wedge\wedge}) \rightleftharpoons {}^{\wedge\wedge\wedge}OSO_3^{2-}, 2{}^+NH3{}^{\wedge\wedge\wedge} + 2CH_3COO^-,2K^+ \quad (III.1)$$

La formation du PEC est accompagnée par la libération des ions K^+ et H^+ dans le milieu avec des mobilités différentes de celles des macro-ions qui ont réagi. La figure (III.3) montre que la mobilité des ions K^+ libérés pendant la réaction est faible devant la mobilité des ions H^+ libérés après la fin de la réaction, ce qui explique la variation brutale de l'allure de la conductivité. Le point d'équivalence est marqué par le point d'intersection des deux droites.

La figure (III.4) représente les résultats obtenus de la variation de pH en fonction de la composition du mélange réactionnel.

On remarque une faible augmentation du pH en fonction de la concentration en κ-carraghénane. Les valeurs de pH des mélanges réactionnels restent toujours en milieu acide. Cela est dû au caractère acide de la solution de chitosane. Cette acidité est avantageuse pour la formation du complexe. Les molécules de carraghénane se combinent aux molécules de chitosane par formation d'une liaison entre les groupements $-OSO_3^{2-}$ du carraghénane et les groupements $-NH_3^+$ du chitosane. Les variations de pH permettent la formation ou la rupture du complexe carraghénane-chitosane.

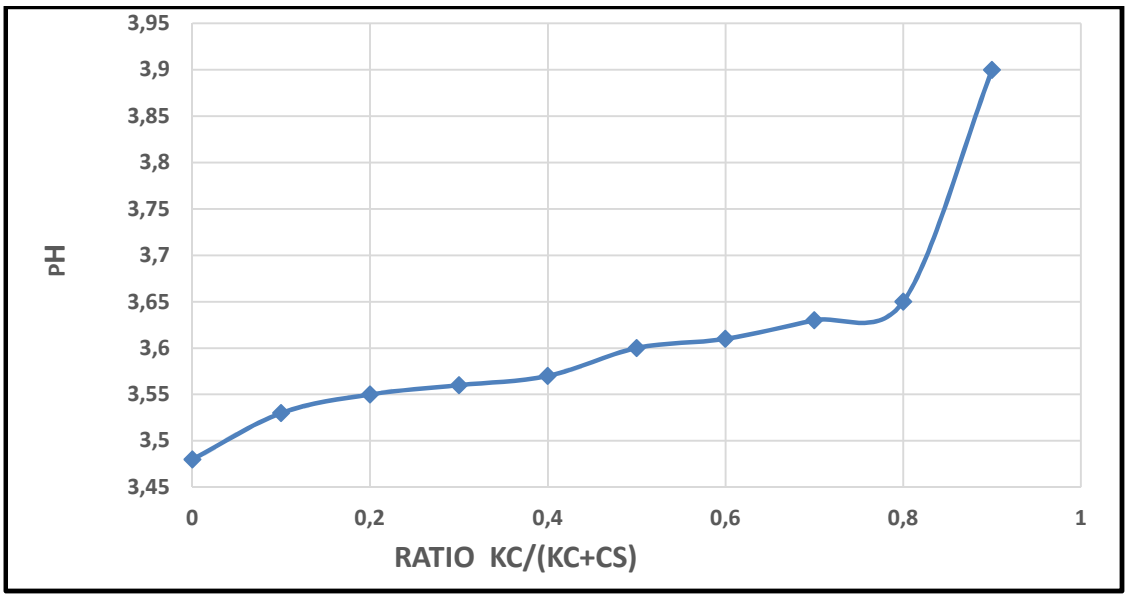


Figure III.4. Variation de pH en fonction du ratio (KC /KC+CS)

c. Analyse par FTIR

Les spectres FTIR obtenus sont présentés dans les figures (III.5, III.6, III.7).

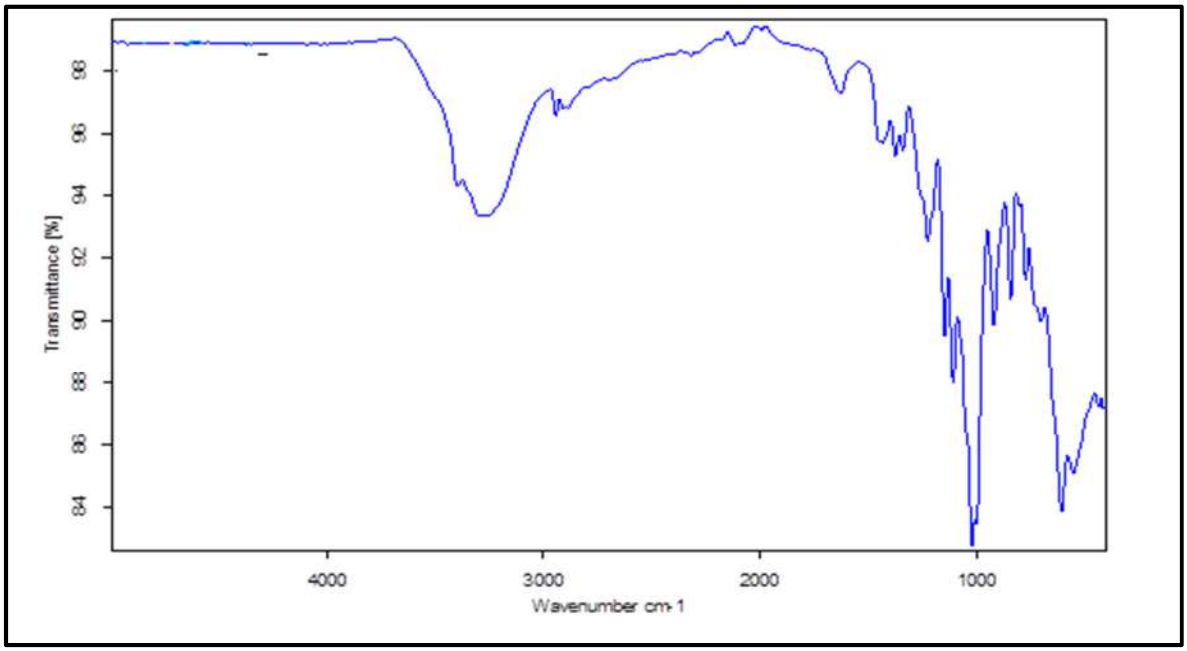


Figure III.5. Spectre FTIR de κ-Carraghénane

L'analyse de la figure III.5 permet de révéler les pics d'absorption caractéristiques de la molécule de KC

- Le pic à 1206 cm^{-1} est attribué à la vibration systématique de la liaison O=S= O et
- le pic à 850 cm^{-1} est attribué à l'élongation de la liaison C_4-O-S.
- Le pic à 930 cm^{-1} est attribué à la liaison C-O-C de 3,6 anhydro-D galactose.
- Les pics observés à 1035 cm^{-1}, 2965 cm^{-1} et 3250 cm^{-1} correspondent à l'élongation des liaisons C-O-O, C-H et O-H respectivement.

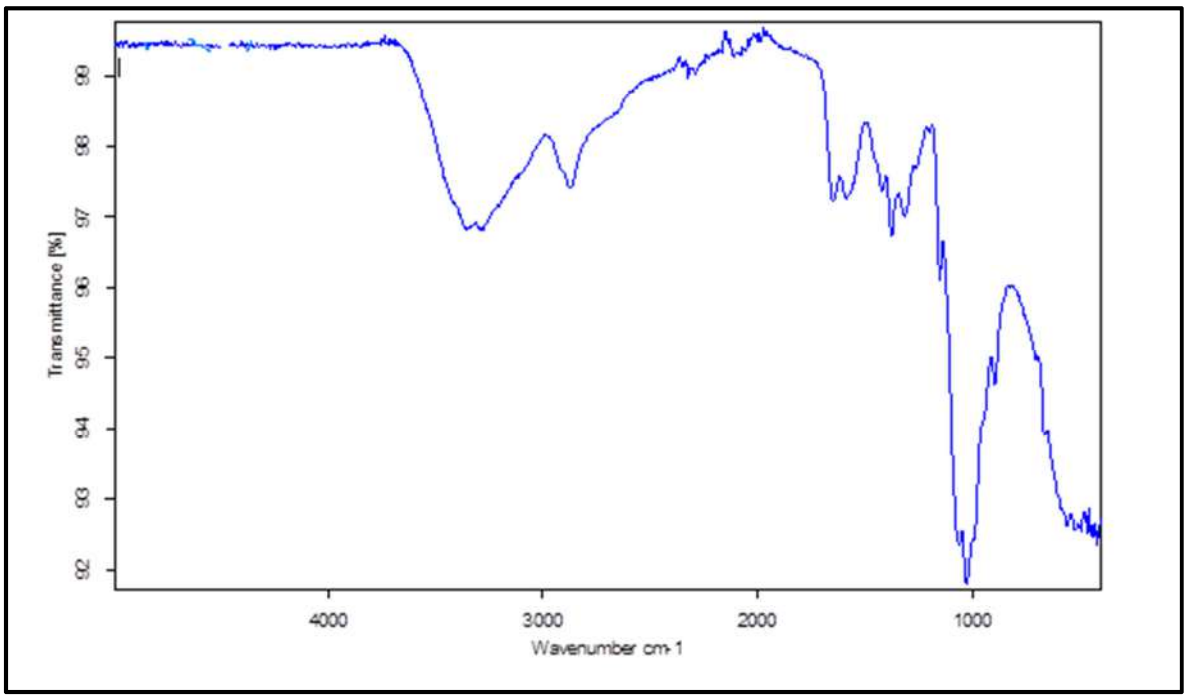


Figure III.6 : Spectre infrarouge du chitosane

La figure III.6 présente le spectre FTIR du Chitosane. Les pics caractéristiques sont :

- 3310 cm^{-1} : large bande caractéristique des liaisons O-H.
- 2896. 55 cm^{-1} : pic caractéristique d'élongation des liaisons C-H.
- 1620.68 et 1590 cm^{-1} : pics caractéristiques de la vibration et de l'élongation de la liaison N-H des groupements amides.
- 10 34 cm^{-1} : bande caractéristique des liaisons C-O-C du glucose et C-N des groupements amines.
- 1344.83 cm^{-1} : bande caractéristique des groupements C-O-H.

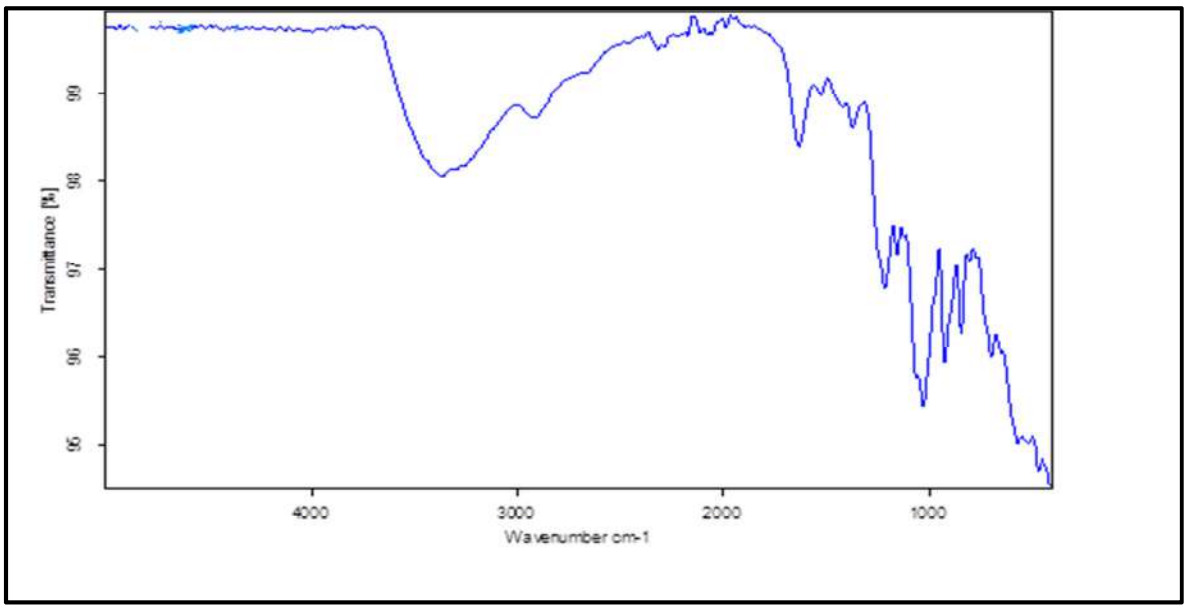


Figure III-7 : Spectre infrarouge du Complexe 2/8

La figure III.7 représente le spectre FTIR du complèxe 2/8. En comparant le spectre du complexe avec les spectres des produits de base (chitosane et κ-carraghénane), on remarque une modification des pics caractéristiques des groupements amides et des groupements amines du chitosane ainsi que les groupements sulfoniques du carraghénane. Ces modifications confirment la participation de ces groupements dans la formation du complexe.

III.4. Formulation et caractérisation des membranes polymériques

III.4.1. Protocole de formulation

III.4.1.1. Préparation de la membrane de CS (0.3%)

La membrane de chitosane a été préparée par séchage d'un volume de 20 ml de la solution de chitosane 0.3% préalablement étalé sur une boite de pétri, en mettant cette dernière dans une étuve à 50°C jusqu'à séchage complet.

Après le séchage, une solution de NaOH est ajoutée pour solidifier la membrane par régénération des groupements amines libres et par conséquent on garantit une insolubilité de la membrane. Par la suite, la membrane est lavée par l'eau distillée jusqu'à neutralisation. Finalement, un séchage à l'air libre est effectué pour obtenir la membrane finale. L'organigramme de la figure (III.8) récapitule les étapes de la préparation.

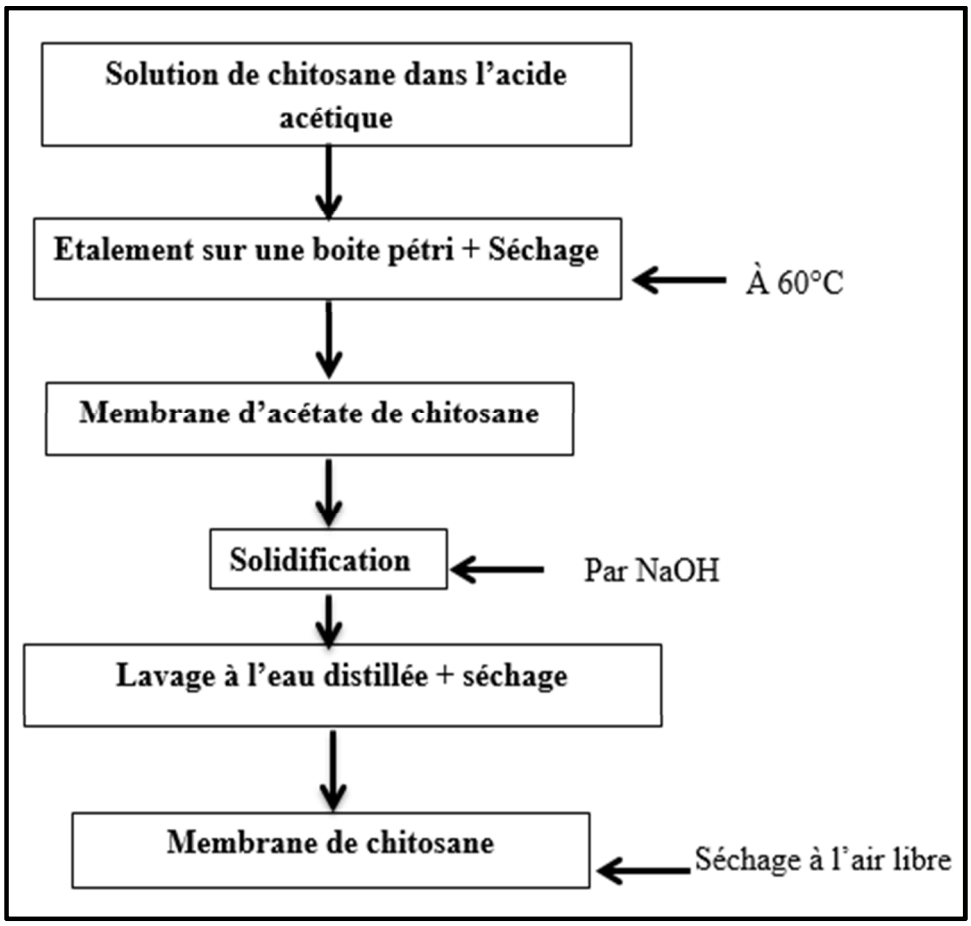


Figure III.8. Procédé de préparation de la membrane de chitosane

La figure III.9 représente la membrane obtenue. C'est un film continu transparent, d'un aspect homogène et présentant des plis suite au séchage.



Figure III.9 : Membrane de chitosane

III.4.1.2. Préparation de la membrane du complexe polyélectrolyte

Suite aux résultats obtenus dans la section III.3, nous avons procédé à l'élaboration des membranes du complexe polyélectrolyte. Un volume de 20 ml de chaque mélange KC/CS à différents ratios ont été prélevés et mis dans des boites de pétri. Ces dernières ont été mises dans une étuve à 50 °C jusqu'à séchage complet. Une solution de NaOH a été ajoutée pour solidifiée les membranes obtenues. Par la suite, les membranes résultantes ont été rincée plusieurs fois par l'eau distillée jusqu'à la neutralisation.

L'organigramme de la figure (III.10) récapitule les étapes de la préparation des membranes du complexe polyélectrolyte.

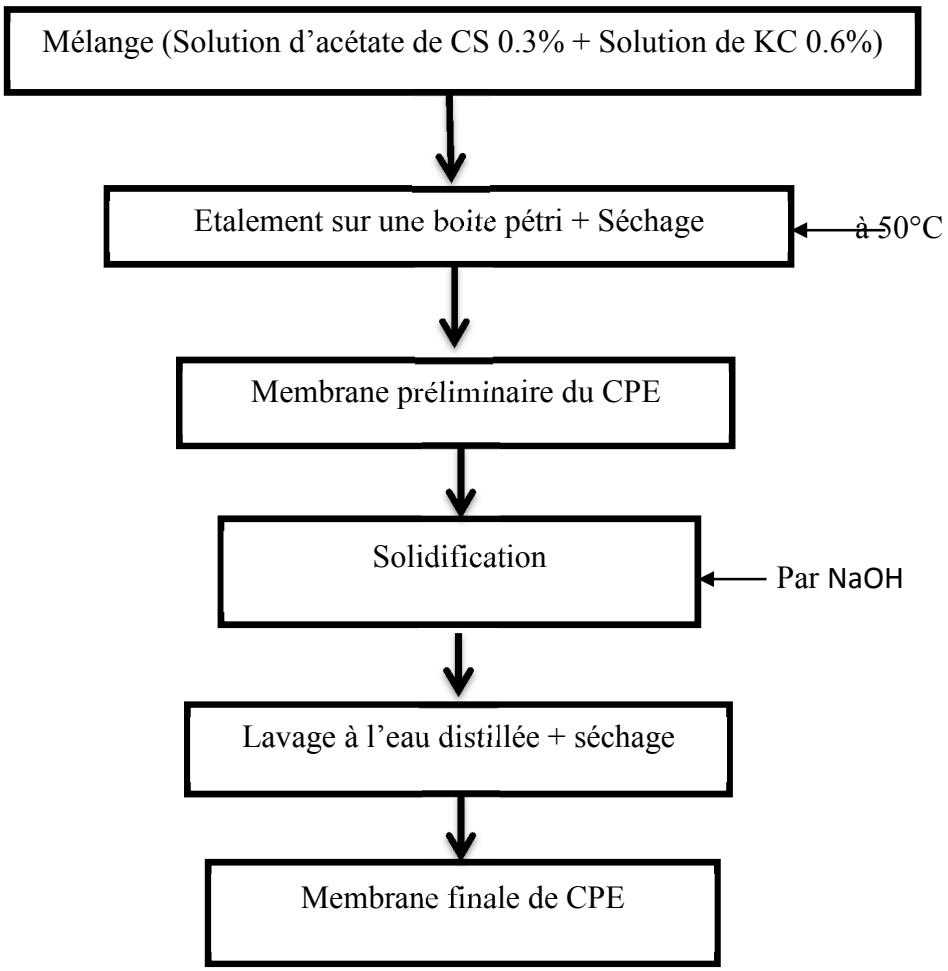


Figure III.10. Procédé de préparation de la membrane du complexe polyélectrolyte

Les résultats obtenus, après le premier séchage, ont montré la formation de membranes avec un aspect hétérogène (Présence d'endroits transparents et d'autres endroits présentant des taches jaunâtres).

Mais après la solidification et le rinçage, on a remarqué que les membranes n'étaient pas formées par un film continu. Cela est dû à la rupture du film dans certains endroits, à l'exception de la membrane KC/CS : 2/8.

La membrane KC/CS : 2/8 (figure III.11) est la seule membrane ayant un aspect plus ou moins homogène présentant des taches jaunâtres réparties sur la surface. Cette membrane va être utilisée pour la suite de cette étude.

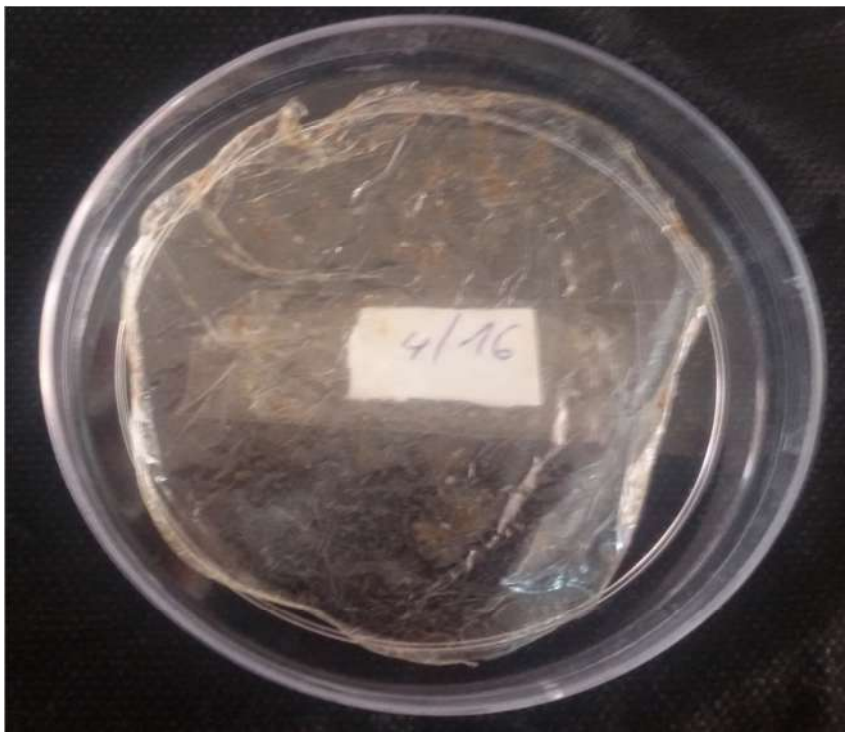


Figure III.11 : Membrane du complexe polyélectrolyte CPE (KC/CS)

III.4.2. Etude du gonflement des membranes polymériques

III.4.2.1. Préparation des solutions tampons phosphate-citrate

Cette méthode nous permet de préparer plusieurs solutions tampon à différents pH (allant de 2.2 à 8.0).

Pour ce présent travail, des solutions : tampon pH = 2.2, tampon pH = 6.8 et tampon pH = 7.4 ont été préparés.

Pour cela, il faut préalablement préparer deux solutions A et B. Par la suite, des mélanges avec différents volumes de ces deux solutions nous permettront d'obtenir des solutions tampons au 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, $2H_2O$) 0,50 M.

Les mélanges suivants (tableau III.8) ont été réalisés pour avoir les solutions tampons désirées [87] :

Tableau III.6 : Solutions Tampons

pH	Na_2HPO_4, $2H_2O$ (0.5 M)	$C_6H_8O_7$, H_2O (0.5 M)
2.2	1.6 ml	39.2 ml
6.8	61.80 ml	9.10 ml
7.4	72.68 ml	3.66 ml

III.4.2.2. Test de gonflement

Afin de réaliser le test de gonflement, nous avons coupé les membranes de chitosane et de KC/CS : 2/8 en petits carrés (1.5×1.5) cm^2. Les membranes découpées sont tout d'abord pesés puis immergé dans des solutions tampon (pH = 2.2, 6.8 et 7.4) et dans l'eau distillée à une température ambiante. Les échantillons sont pesés à des intervalles de temps réguliers.

Les résultats obtenus sont regroupés dans les Tableaux (III.7) et (III.8).

Tableau III.7 : Poids de la membrane KC/CS : 2/8

	Masse (g)						
t (mn)	0	5	10	15	20	30	40
pH = 2.2	0.0066	0.2283	0.2284	0.2311	0.2531	0.2625	0.2641
pH = 6.8	0.0053	0.0474	0.0582	0.0700	0.0759	0.0870	0.0872
pH = 7.4	0.0061	0.0628	0.0700	0.0833	0.0841	0.0856	0.0890

Tableau III.8 : Poids de la membrane du chitosane

	Masse (g)							
t(min)	0	5	10	15	20	30	40	50
pH = 2.2	0.0106	Dissolution complète de la membrane						
pH = 6.8	0.0091	0.0897	0.0898	0.1024	0.1075	0.1160	0.1185	0.1139
pH = 7.4	0.0088	0.0816	0.0901	0.1007	0.1011	0.1083	0.1093	0.1065

La variation de la masse (ou le taux de gonflement) a été calculée en utilisant l'équation suivante :

$$TG = \frac{m_f - m_i}{m_i} \qquad (III.1)$$

Où mi et m_f sont respectivement la masse initiale et la masse finale de la membrane.

Les figures (III.12 et III.13) représentent les taux de gonflement en fonction du temps pour la membrane KC/CS : 2/8 et la membrane de chitosane respectivement dans les différents milieux étudiés.

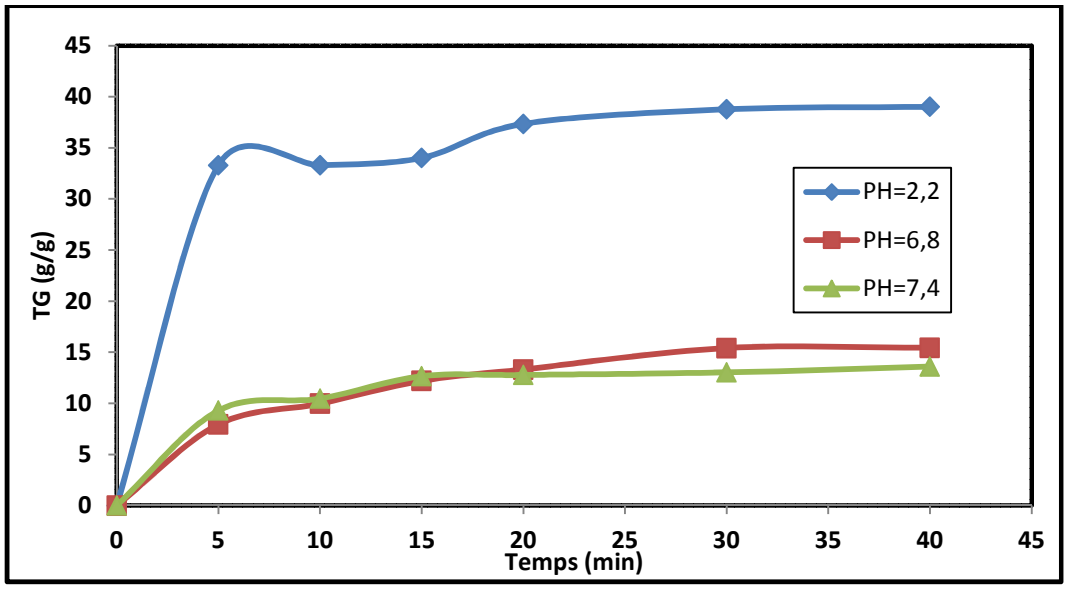


Figure III.12. Variation du taux de gonflement de la membrane KC/CS : 2/8

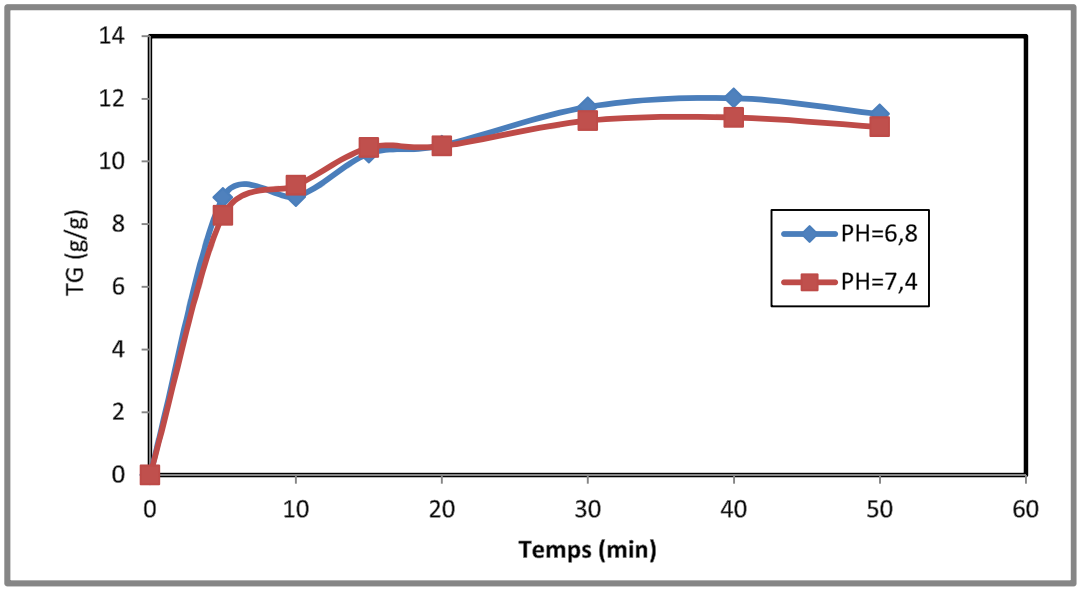


Figure III.13. Variation du taux de gonflement de la membrane de CS

Le taux de gonflement de la membrane KC/CS : 2/8 augmente avec la diminution du pH. Par contre, pour la membrane de chitosane le taux de gonflement est plus important à pH=6,8 et 7,4 et elle est complètement dissoute à pH=2,2. Cette dissolution est causée par la solubilité du chitosane dans les milieux acides.

III.4.2.3. Analyse par FTIR

Les spectres FTIR des membranes étudiées sont représentés par les figures (III.14, III.15)

La figure III .14 représente le spectre FTIR de la membrane de chitosane. On remarque la présence de tous les pics caractéristiques du chitosane.

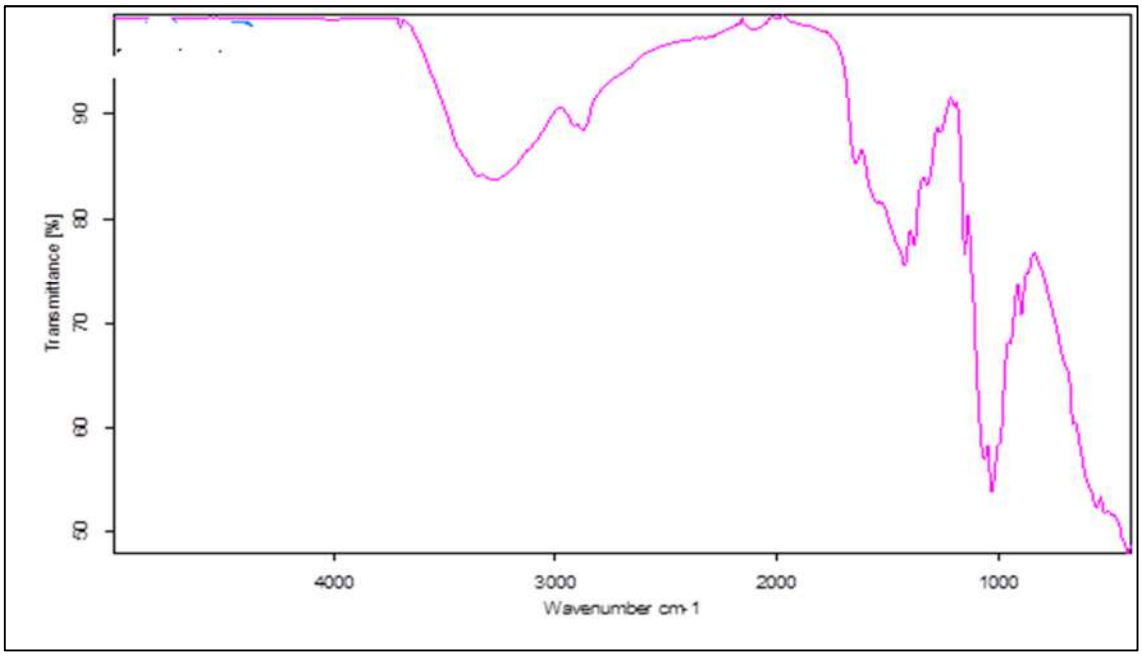


Figure III.14 : Spectre FTIR Membrane de chitosane

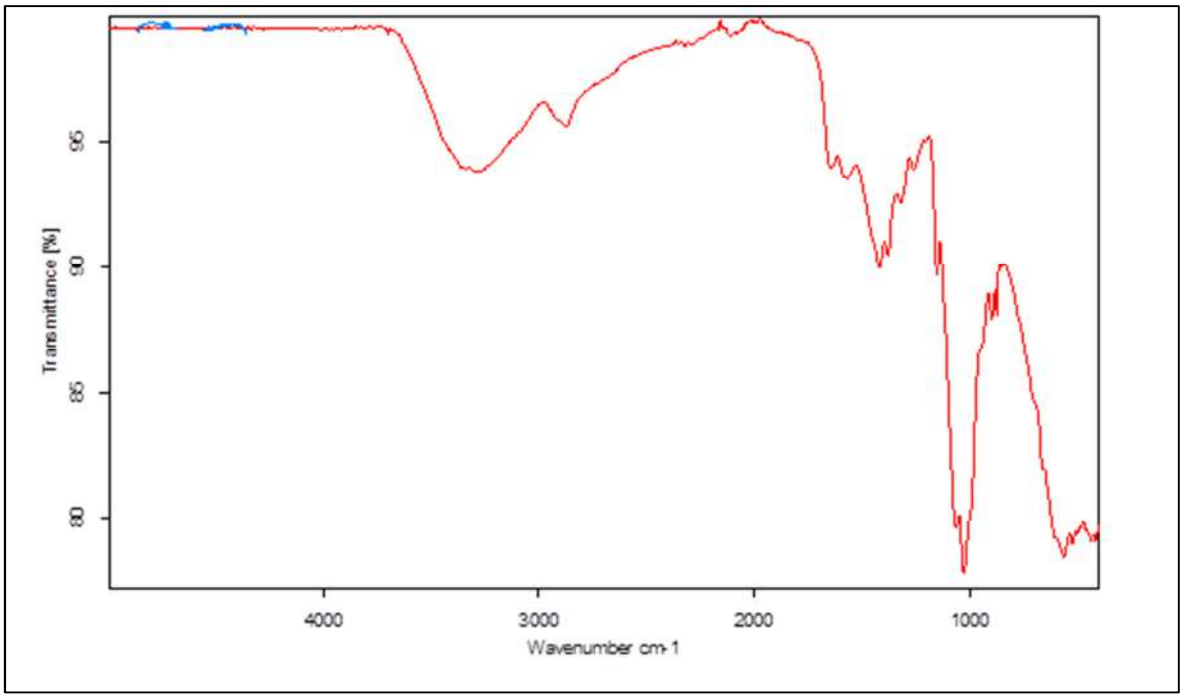


Figure III.15 : Spectre FTIR de Membrane KC/CS : 2/8

La figure III .15.représente le spectre FTIR de la membrane 2/8. Par comparaison avec les spectres de κ-carraghénane et de la membrane de chitosane, on remarque la présence de tous les pics caractéristiques de la membrane de chitosane et la modification des deux pics entre 800 et 900 cm^{-1} caractéristiques des groupements sulfates du carraghénane ce qui indique la formation du complexe polyélectrolyte chitosane-carraghénane.

III.5. Etude de la libération du PA à partir des membranes polymériques

Après la préparation des membranes et leur caractérisation, notre objectif est de les utiliser comme dispositif transdermique (support) pour la libération de principes actifs (PA). Dans cette optique, notre choix s'est porté sur le piroxicam comme PA anti-inflammatoire.

Le dosage du Piroxicam se fait par spectrophotométrie UV-Visible. La détermination de la longueur d'onde d'absorption optimale et l'établissement d'une courbe d'étalonnage est nécessaire pour l'étude de la libération du PA à partir des membranes polymériques.

III.5.1. Détermination de la longueur d'onde optimale

Pour déterminer la longueur d'onde optimale, il est nécessaire d'effectuer un balayage en longueur d'onde entre (200-600)nm d'une solution de Piroxicam à 0.1mg/ml préparée dans un solvant à base d'isopropanol (40 % d'isopropanol + 60 % de l'eau distillée) sous agitation magnétique à température ambiante.

Le résultat de cette analyse a permis l'obtention d'un spectre d'absorption présentant un pic maximal défini à une longueur d'onde $\lambda max = 330$ nm.

III.5.2. Courbe d'étalonnage

A partir de la solution mère de Piroxicam (0.1mg/ml), plusieurs solutions ont été préparées par dilution, et des mesures de densité optique correspondantes à une longueur d'onde de 330 nm ont été effectuées. La courbe d'étalonnage obtenue représente la variation de l'absorbance en fonction de la concentration *(A =f(c))* mesurée pour plusieurs solutions à différentes concentration en Piroxicam (Figure III.16).

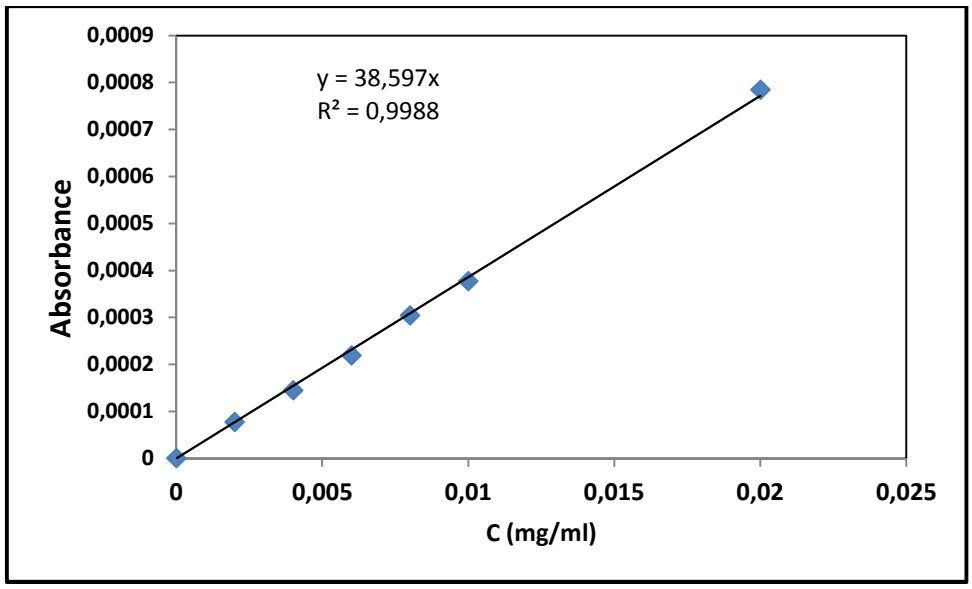


Figure III.16. Courbe d'étalonnage du Piroxicam

III.5.3. Etude de la cinétique de libération du Piroxicam à partir des membranes polymériques

IV.5.3.1. Préparations des membranes chargées

Afin de charger les membranes par le principe actif, un échantillon de (1.5× 1.5) cm^2 de la membrane KC/CS : 2/8 et de la membrane de Cs sont placées dans 20 ml d'une solution saturée de Piroxicam pendant 3 heures. La quantité de Piroxicam retenue par les membranes est déterminée par mesure de la densité optique de la solution avant et après immersion des membranes polymériques.

Les quantités de Piroxicam retenues par la membrane de Cs et la membrane de KC/CS : 2/8 sont respectivement de l'ordre de 73.68 mg/g et de 284.61mg/g.

III.5.3.2. Etude de la cinétique de libération du Piroxicam

Une étude de la cinétique de libération du Piroxicam a été effectuée par immersion de la membrane chargée dans le milieu de dissolution (isopropanol 40% + eau distillée 60%). La densité optique du milieu de libération est mesurée à des intervalles de temps réguliers.

III .5.3.2.1.Résultats et discussion

a. Membrane de chitosane

Les résultats de la libération du Piroxicam en fonction du temps sont illustrés par les figures (III.17), (III.18), (III.19) et (III .20)

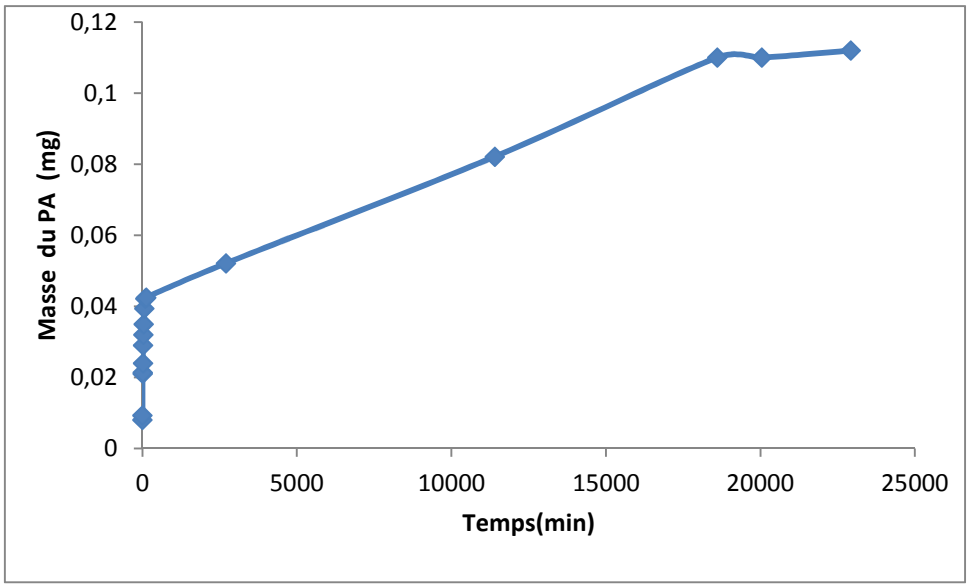


Figure III.17 : Variation de la masse en Piroxicam libéré en fonction du temps de la membrane de Cs

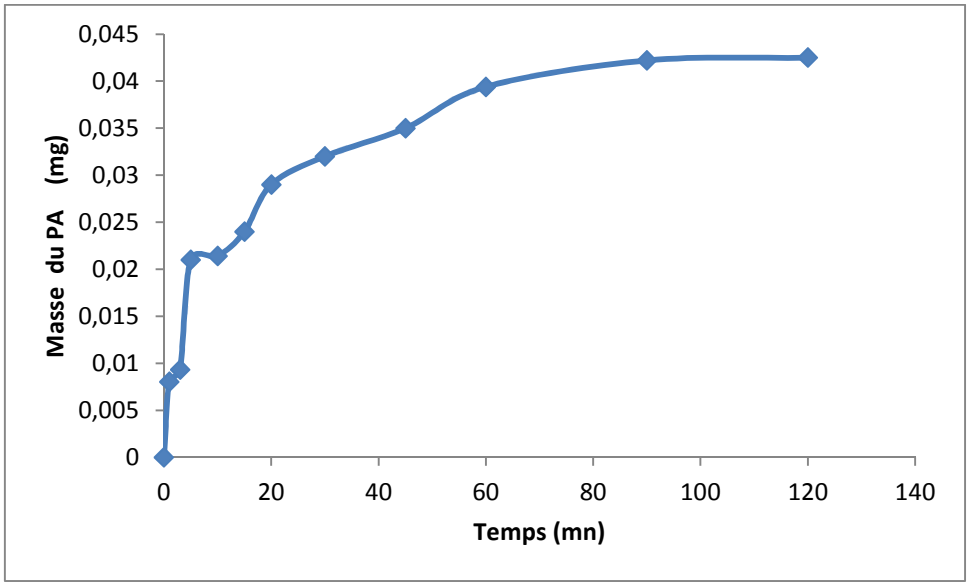


Figure III.18 : Zoom de la libération du Piroxicam en fonction du temps de la membrane de Cs

Les figures III.17 et III.18 montrent que la vitesse de libération du Piroxicam est importante durant les 30 premières minutes, puis la quantité en PA diminue avec le temps jusqu'à atteindre un équilibre après 13 jours avec un taux de libération final de 33.33 %. La quantité de Piroxicam libérée reste donc faible par rapport à la quantité initialement retenue par la membrane.

b. Membrane complexe KC/CS : 2/8

Les résultats de la libération du Piroxicam à partir de la membrane complexe KC/CS sont illustrés par les figures (III.19) et (III.20).

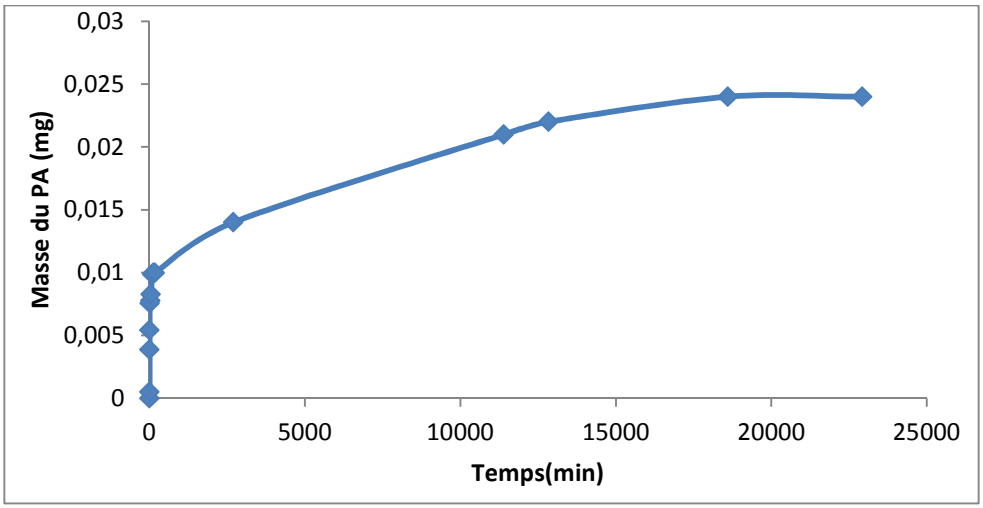


Figure III.19 : Variation de la masse en Piroxicam du milieu de libération en fonction du temps de la membrane de KC/CS : 2/8

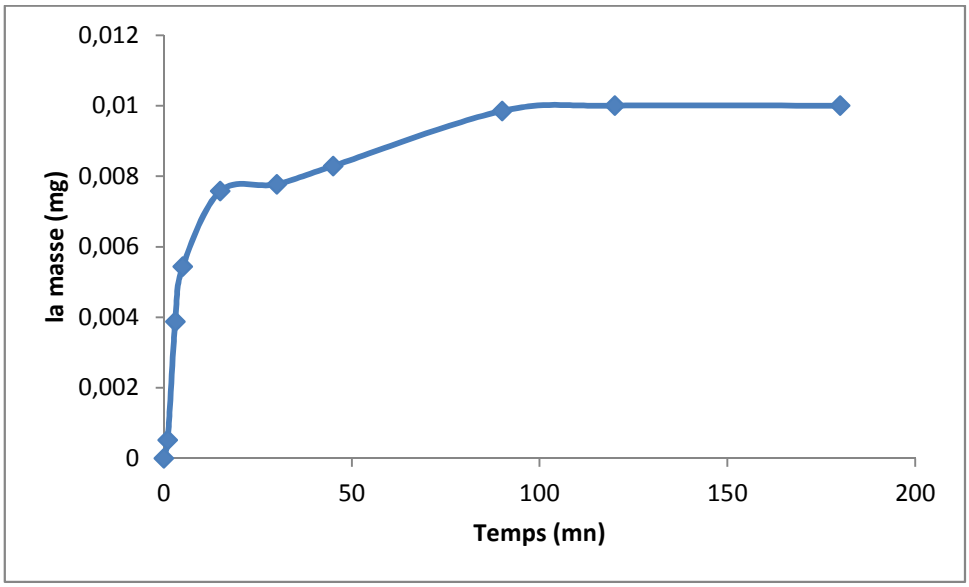


Figure III.20 : Zoom de la libération du Piroxicam en fonction du temps de la membrane de KC/CS : 2/8

D'après les résultats obtenus dans les figures (III 19) et (III.20), la vitesse de libération du Piroxicam est rapide et importante durant les 15 premières minutes, puis la quantité de PA libéré diminue avec le temps. La membrane continue sa libération progressivement jusqu'à l'atteinte de l'équilibre après 13 jours. Le taux de libération final atteint 6.90 %. En comparant les deux membranes étudiées, on remarque que cette dernière valeur est atteinte après seulement 20 mn de libération à partir de la membrane de chitosane.

III.6.Conclusion

La mise au point, l'optimisation et la caractérisation de membranes polymériques à base de CS et d'un complexe polyélectrolyte KC/CS : 2/8 ont été obtenues.

Les membranes polymériques obtenues ont été par la suite utilisées comme dispositif transdermique (support) pour la libération d'un principe actif (PA) qui est le Piroxicam.

L'étude de la cinétique de dissolution du Piroxicam à partir des membranes polymériques indique une libération importante du PA durant les 30 premières minutes, puis la quantité diminue avec le temps jusqu'à atteindre un équilibre après 13 jours avec un taux de libération final de 33.33 % pour la membrane de CS.

Pour la membrane de KC/CS, la vitesse de libération du Piroxicam est rapide et importante durant les 15 premières minutes, puis la quantité libérée diminue avec le temps. La membrane continue sa libération progressivement jusqu'à l'atteinte de l'équilibre après 13 jours. Le taux de libération final atteint 6.90 %.

La comparaison des résultats de la cinétique de dissolution du PA indique une libération prolongée du Piroxicam à partir des deux membranes étudiées. Néanmoins, la vitesse de libération à partir de la membrane de chitosane est plus élevée par rapport à la membrane complexe.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif principal de cette étude est de proposer de nouvelles connaissances sur le comportement physicochimique de complexes polyélectrolytes, puis d'étudier leurs caractéristiques et leurs comportements. A cet effet, plusieurs techniques ont été utilisées : FTIR, tests de gonflement et la cinétique de libération du principe actif.

La première partie de notre travail a été consacrée à l'étude du comportement du complexe (KC /CS). Le complexe polyélectrolyte a été formé en milieu acide, par le mélange des deux solutions polymériques avec des proportions déterminées et optimisées.

L'analyse par spectroscopie FTIR a confirmé la formation du complexe KC/CS par interactions entre les groupements sulfate $-OSO_3^{2-}$ du carraghénane et les groupements amines protonés $-NH_3^+$ du chitosane.

Par la suite, et en se basant sur les résultats de la formation du polyélectrolyte, l'élaboration des membranes de polyélectrolyte a été abordée en vue de les utiliser comme dispositif transdermique.

Enfin, une étude préliminaire sur la possibilité d'utilisation de ces membranes polymérique comme dispositif transdermique à libération prolongée de principe actif a été abordée.

Les résultats ont montré que la membrane à base du complexe KC/CS est un candidat prometteur pour une libération prolongée du Piroxicam. (PA). Néanmoins, la quantité libérée reste très faible par rapport à la quantité initialement retenue par la membrane complexe KC/CS. Ces résultats nous encouragent de poursuivre cette recherche.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

[1] R. Khelladi., Contribution à 'étude de l'analyse des interactions Polymère / Tensioactif sur les propriétés physico- chimiques et rhéologique de ces systèmes, Mémoire de magistère, C. U de Medèa (2001).

[2] A. Ram., Fundamentals of polymer engineering, Ed. Plenum Press, New York.(1997).

[3] S. Jouenne, Thèse de Doctorat, Modification et caractérisation d'un biopolymère à usage pharmaceutique, Option chimie et physicochimique des polymères; Université Pierre et Marie Curie, (2005).

[4] D. Le Yhuelci, Plastiques composites et élastomères dans les industries agro-alimentaires, Ed .CETIM , (1996).

[5]J.P.Mercier ,Chimie des polyméres ,http//.www.civil.usherbrooke.Ca/cours /gci/116 Notes cours/5.2 polyméres.p6,(2000)

[6] M. Fontanille, P. Vairon ; Polymérisation; Techniques de l'ingénieur, Traité plastiques et composites, (A3 040).

[7] Pagga, U., D.B. Beimborn, and M. Yamamoto, Biodegradability and compostability of polymers - Test methods and criteria for evaluation,Journal of Environmental Polymer Degradation, 1996. 4(3): p. 173-178. ,

[8] Calmon-Decriaud, A., V. Bellon-Maurel, and F. Silvestre, Standard methods for testing the aerobic biodegradation of polymeric materials. Review and perspectives, in Blockcopolymers Polyelectrolytes Biodegradation.. p. 207-226 (1998).

[9] Lenz, R.W., Biodegradable Polymers. Advances in Polymer Science,Davis, G., Characterization and characterisitics of degradable polymer sacks, Materials, 107: p. 1- 40,(1993).

[10] SC. Chen, Y. Lu, Micro and nano-fabrication of biodegradable polymers for drug delivery. Adv. Drug Delivery Rev. 56, p.1621–1633, (2004).

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

[12] Verdu J., Action de l'eau sur les plastiques**,** Techniques de l'ingénieur, AM3165, 1-8 , (2000).

[13] J.EMPEREUR Conception de nouveaux papiers adhésifs. Thèse Génie des Procédés. Saint-Martin d'Hères : Laboratoire de Génie des Procédés Papetiers, 201 p , (2006)

[13] A. Muzzarelli, A. Riccardo, Chitin, Pergamon Press, Oxford, chap 2 (1977)

[14] K. Okuyama, K. Noguchi, M. Kanenari, T. Egawa, K. Osawa, K. Ogawa, Structural diversity of chitosan and its complexes, Carbohydrate Polymers, 41, 237-247 (2000)

[15] M. W. Anthonsen, K. M. Varum, O. Smidsrod, Solution properties of chitosans : conformation and chain stiffness of chitosans with different degrees of N-acetylation, carbohydrate Polymers, 22, 193-201 (1993)

[16] M. Rinaudo, G . Pavlov, J. Desbrières, Influence of acetic concentration on the solubilization of chitosan, Polymer, 40, 7029-7032 (1999)

[17] J-H Pa, T. L. Yu, Light scattering study of chitosan in acetic acid aqueous solutions, Macromolecular Chemistry and Physics, 202, 985-991 (2001)

[18] R. Muzzarelli, V. Baldassarre, F. Conti, P. Ferrara, G. Biagini, G. Gazzanelli, V. Vasi, Biological activity of chitosan : ultrastructural study, Biomaterials, 9, 247-252, (1988).

[19] M.N.V.R. Kumar,A,revieu of chitin and chitosan application,reactive and functionel polymers,46,1-27,(2000).

[20] T. Chandy, D. L. Mooradian, G. H. R. Rao, Chitosan/Polyethylene glycol-alginate microcapsules for oral delivery of hirudin, Journal of Applied Polymer Science, 70, 2143- 2153 (1998)

[21] S. Ramanathan, L. H. Block, The use of chitosan gels as matrices for electrically-modulated drug delivery, Journal of Controlled Release, 70, 109-23 (2001)

[22] L. Chen, Y. Du, X. Zeng « Relationships between the molecular structure and moisture absorbtion and moisture retention abilities of carboxylmethyl chitosan : Effect of degree of deacetylation and carboxymethylation », Carbohydrate research, 338, 333-340, (2003).

[23] S. Chatterjee, M. Adhya, A. K. Guba, B. P. Chatterjee ,Chitosan from Mucor rouxii , production and physio-chemical characterization , Process Biochemistry, 40, 395-400, (2005).

[24] S. C. Tan, E. Khor, T. K. Tan, S. M. Wong,The degree of deacetylation of chitosa, advocating the first derivative UV-spectrophotometry method of determination »,Talanta, 45, 713-719(1998).

[25] I. M. Helander, E. L. N. Lassila, R. Ahvenainen, J. Rhoades, S. Roller ,Chitosan distrupts the barrier properties of the outer membrane of Gram negative bacteria , International Journal of Food Microbiology, 71, 235-244,(2001).

[26] B. Ouattara, R. E. Simard, G. Piette, A. Bégin, R. A. Holley ,Inhibition of surface spoilage bacteria in processed meats by application of antimicrobial films prepared with chitosan , International Journal of Food Microbiology, 62, 139-148(2000).

[27] H. Moller, S. Grelier, P. Pardon, V. Coma,Antimicrobial and physicochemical properties of chitosan –HPMC based films, Journal of Agricultural Food and Chemistry, 52, 6585-6591(2004).

[28] F. Devlieghere, A. Vermeulen, J. Debevere, Chitosan,antimicrobial activity,interactions with food components and applicability as a coating on fruit and vegetables ,Food Microbilogy, 21, 703-714(2004).

[29] P. Laflamme, N. Benhamou, G. Bussières, M. Dessureault , Differentiel effect of chitosan on root rot fungal pathogens in forest nurseries , Canadian Journal of Botany, 77, 1460-1468(1999).

[30] K. M. Torr, C. Chittenden, R. A. Franich, B. Kreber , Advances in understanding bioactivity of chitosan and chitosan oligomers against selected wood inhibition fungi ,Holzforschung, 59, 559-567(2005).

[31] A. Bégin, M. V. Calsteren ,Antimicrobial films produced from chitosan,International Journal of Biological Macromolecules, 26, 63-67(1999).

[32] A. Bégin et M. R. V. Calsteren 1999, X. F. liu et al(2001), F. Devlieghere et al 2004, Caiqun Qin et al 2005, Y. Peng et al 2005, T. S.Yang et al (2005)

[33] Laflamme et al 1999, 93Roller et Covill 1999, I.M. Helander et al 2001, B. K. Choi et al 2001.

[34] R. A. A.Muzzareli, C. Muzzarelli, R. Tarsi, M. Miliani, F. Gabbanelli, M. Cartolari Fungistatic Activity of modified chitosans against Saprolegnia parasitica (2001), Biomacromolecules, 2, 165-169. (2001)

[35] P. Laflamme, N. Benhamou, G. Bussières, M. Dessureault **,** Differentiel effect of chitosan on root rot fungal pathogens in forest nurseries , Canadian Journal of Botany, 77, 1460-1468(1999).

[36] F. Devlieghere et al 2004, X. F. Liu, Properties of antimicrobial plastics containing Traditional food preservaties , Packaging Technology and Science, 16 229,(2001).

[37] Roller et CovillContribution to the preparation of chitins and chitosans with controlled physico-chemical properti. Polym., 44: 7939-7952. (1999).

[38] A. D. Martino, M. Sittinger, M.V.Risbud, Chitosan: a versatile biopolymer fororthopaedic tissue engineering, Biomaterials, 26, 5983-5990(2005).

[39] S.Senel, S.J.McClure Potential applications of chitosan in veterinary medicine»,Advanced Drug Delivery Reviews, 56, 1467-1480 (2004) .

[40] E. Amborabé, A. Aziz, P.T.Aziz, D. Quantinet, L.Dhuicq, G.Vernet Essaisd'emploi du chitosan contre Botrytis cinerea , Phytoma ,la défense des végétaux, N°571(2004) .

[41] Y. Shin, D. I. Yoo, J. Jang « Molecular weight effect on antimicrobial activity ofchitosan treated cotton fabrics », Journal of Applied Polymer Science, 80, 2495-250(2001), K. F. El-tahlawy, M. A. El-bendary, A. G. Elhendawy, S. M. Hudson « Theantimicrobial activity of cotton fabrics treated with different crosslinking agents andchitosan », Carbohydrate polymers, 60, 421-430 (2005).

[42] E. Larnoy, M. Eikenes, H. Militz « Uptake of chitosan based impregnation solutionwith varying viscosities in four different European wood species », Holz als Roh undWerkstoff, 1-7(2005).

[43] Y. Jiang, J. Li, W. Jiang « Effects of chitosan coating on self life cold stored litchifruit at ambient temperature », LWT, 38, 757-761(2005)

[44] TOWLE G. A., Carrageenan. In : "Industrial gums. Pollysaccarides and their derivatives", VVHISTLER (1973)

[45]AMAT M. A., 1989 Les carraghénanes : production à partir de cultures de "Chondrus Crispus" et applications alimentaires.Océanis, 1 5, 661-671.PEDERSEN J. K., (1990)

[46] PHllLlPS G. O., WEDlOCK D. J., WILLIAMS P. A., Seaweed extracts. Sources and production methods in: gams and stabilizers for the food industry". eds. London,Pergamon Press, 5,475-481.

[47] REES D. A., Characterization of carbohydrate sulfate by acid hydrolysis.Biochem. J., 88, 343-345, (1963).

[48] AMAT M. A., Les carraghénanes : production à partir de cultures de "Chondrus Crispus" et applications alimentaires , Océanis, 1 5, 661-671,(1989).

[49] REES D. A., 128 Structure, conformation and mechanism in the formation of polysaccharides gels and networks. Adv. Carboh. Chem. Biochem., 24, 267-332. (1969)

[50] TOWLE G. A., Carrageenan. In : "Industrial gums. Polysaccaharides and their derivatives", VVHISTLER R. L, BE MillER J. N." eds, Academie Press, New-york, p. 83-1141973.

[51] MC NELLY W. H., PETTITT D. J., Algin. In : "Industrial gums. Polysaccharides and their derivatives", WHISTLER R. l., BE MILLER J. N., eds, Academie Press, New-York, p. 49-831973.

[52] REES D. A., 128 Structure, conformation and mechanism in the formation of polysaccharides gels and networks.Adv. Carboh. Chem. Biochem., 24, 267-332. (1969)

[53] Bouchikhi N. Thèse de magister. Algérie: Université de Tlemcen; (2010)

[54] Hess M, Jones R.G, Kahovec J. Terminology of polymers containingionizable or ionic groups and of polymers containing ions; IUPAC Recommendations (2006).

[55] Zitouni M.A. Thése de magister.Algérie : Université de Tlemcen; (2010).

[56] Side-lakhdar E. Thèse de doctorat. Algérie: Université de Tlemcen; (2007).

[57] Bloom and Fawcett. A ‘’textbook of histology’’, Chapman and Hall, USA.

[58] Donath E, Sukhorukov G.B, F.Caruso, S.A.Davis and H .Mohwald,‘’Angew Chem.Int’’.Ed 37, 2202. (1998).

[59] Baigl D. Thèse de doctorat. Université Paris VI : France ; (2003).

[60] Tant M, R, Mauritz K. A et Wilkes G. L, _editeurs. Ionomers: ‘’synthesis, structure,properties and applications’’. Chapman and Hall: London, (1997).

[61] Esquenet C. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, France, (1992).

[62] Manning .GS. J of Chem Phys, 51: 924; (1969).

[63] Manning. G. S. J of Chem Phys, 51: 934; (1971).

[64] Debye. P, Hückel .E. J of Chem Phys, 24: 185; (1923)

[65] Odijk, T., J. Polym. Sci. Pol. Phys., , 15, 477. (1977).

[66] Kasmi A. Thèse de magister. Algérie : Université de Tlemcen; (2006).

[67] Boddohi, S., Moore, N., Johnson, P. a & Kipper, M. J. Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan.

[68] M. COSTALAT. Structure et mécanisme d'élaboration de biomatériaux. Du Diplôma du doctorat.(2014)

[68] BThünemann, A. F., Müller, M., Dautzenberg, H., Joanny, J. & Löwen, H. Polyelectrolyte Complexes. Adv Polym Sci. 166, 113–171 (2004).

[69] Lankalapalli, S. & Kolapalli, V. R. . Polyelectrolyte complexes: A review, Adv Polym Sci. 168,24-29, (2001).

[70] M. COSTALAT. Structure et mécanisme d'élaboration de biomatériaux, applicability in drug delivery technology. Indian J Pharm Sci. 71**,** 481,487 (2009).

[71] Kabanov, V. A. & Zezin, A. Soluble interpolymeric complexes as a new class of synthetic polyelectrolytes. Pure Appl. Chem 56**,** 343–354 (1984).

[72] Tsuchida, E. & Abe, K. Interactions between macromolecules in solution and intermacromolecular complexes. Advances in Polymer Science. H.-J. Cantow, G. Dall'Asta et al., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany. 45: 1-130. *Adv.* Polym.Sci. 45**,** 1–130 (1982).(2009).

[73] V. A. Kabanov and A. B. Zezin, Pure Appl. Chem, 56(3), 343, (1984).

[74] K. Abe, E. Tsuchida , Macromol. Chem, 176, 803, (1975).

[75] C. Ghezouali, Thèse de magister, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie, (2010).

[76] G. S. Manning, "The molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to the electrostatic properties of polynucleotides." Quarterly Reviews of Biophysics 11: 179-246**, (**1978).

[77] S. A. Sukhishvili, E. Kharlampieva, et V. Izumrudov, "Where Polyelectrolyte Multilayers and Polyelectrolyte Complexes Meet.Macromolecules 39: 8873– 8881, (2006).

[78] N. Laugel, C. Betscha, M. Winterhalter, J. C. Voegel, P. Schaaf, et V. Ball, "Relationship between the Growth Regime of Polyelectrolyte Multilayers and the

Polyanion/Polycation Complexation Enthalpy." Journal of Physical Chemistry B 110: 19443-19449, 2006. Chemical Physics 8: 5012-5033, (2006).

[79] T. Sakiyama, C. H. Chu, T. Fujii, et T. Yano, "Preparation of a polyelectrolyte complex gel from chitosan and K-carrageenan and its pH-sensitive swelling," Journal of Applied Polymer Science, vol. 5

[80] C. Li, S. Hein, et K. Wang, "Chitosan-Carrageenan Polyelectrolyte Complex for the Delivery of Protein Drugs," Hindawi Publishing Corporation ISRN Biomaterials, 10, 5402-629807,. 0, no. 11(2013)

[81] C. Tapia, Z. Escobar, E. Costa, J. Sapag-Hagar, F. Valenzuela, C. Basualto, M.a.Nella Gai, M. Yazdani-Pedram, Eur. J. Pharm. Biopharm. 57, 65–75, (2004).

[82] T. Mitsumata, Y. Suemitsu, K. Fujii, T. Fujii, T. Taniguchi, K. Koyama, Polymer, 44, 7103–7111, 2003. pp. 2021–2025, (1993).

[83] Y. Luo, Q. Wang, ,Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery,International Journal of Biological Macromolecules 64, 353– 367, (2014).

[84] J. Berger, M. Reist, J. M. Mayer, O. Felt, et R. Gurny, "Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications," European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 57, no.1, pp. 35–52, (2004).

[85] C. H. Chu, T. Sakiyama, et T. Yano, "pH-Sensitive swelling of a polyelectrolyte complex gel prepared from xanthan and chitosan," Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, vol. 59, no. 4, pp. 717–719, (1995).

[86] C. Ghezouali, Thèse de magister, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie, (2010).

[87] Pharmacopée Européenne 6.0 : Monographies générales des formes pharmaceutiques : Piroxicam (2896), Edition (2008).