



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie des matériaux

Par :

DOUZA Hadjer

Sur le thème

Analyse de la libération du dihydroxybenzènesulfonate à partir d'un biocomposite

Soutenu publiquement le 03 juin 2024 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr BENABADJI K I	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr ZIANI CHERIF H	Professeur	Université de Tlemcen	Encadrant
Mr BENMANSOUR K	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur

*Il n'y a pas de bonheur sans douleur
ni de réussite sans erreur*

Nelson Mandela

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

*En premier lieu, je remercie chaleureusement mon directeur de mémoire Monsieur **ZIYANG Cherif Hocine**, pour son soutien indéfectible, ses conseils avisés et sa grande disponibilité tout au long de ce travail. Son expertise et ses encouragements m'ont été précieux et ont grandement facilité l'aboutissement de cette recherche.*

*Je remercie l'ensemble des membres du jury. Sincères remerciements à Mr **BENABAD JK** J, président de jury de ce mémoire. L'extrêmement reconnaissant envers Mr **BENMANSOUR K**, pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Un grand merci à l'ingénieur du laboratoire de recherche L. R. M de l'université Abou Bekr Belkaid Nemcen-Algérie Mr **BENABDELRAH Sid Ahmed** pour sa sympathie et leur grande disponibilité.*

Je souhaite également remercier tous mes enseignants pour la qualité de leur enseignement et les connaissances qu'ils m'ont transmises durant ces années d'étude. Leur dévouement et leur passion pour la matière ont été une source d'inspiration constante.

*Je tiens également à remercier Mlle **Chakroun Nassima** pour toute l'aide et ses conseils qu'elle m'a apporté tout au long de la préparation de ce travail.*

Un grand merci à mes collègues et amis de promotion pour leur aide, leurs échanges fructueux et leur soutien moral. Les moments de partage et de collaboration ont enrichi mon expérience et ont rendu cette période plus agréable.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers ma famille, pour leur amour, leur patience et leur compréhension tout au long de ce parcours. Leur soutien inconditionnel m'a donné la force et la motivation nécessaires pour mener à bien ce projet.

Enfin, je remercie toutes les personnes et institutions qui ont contribué, par leurs informations, documents, ou témoignages, à la réalisation de ce mémoire. Leur coopération a été essentielle à la réussite de ce travail.

A tous, merci infiniment.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à toutes les personnes qui ont marqué de manière significative mon parcours académique et personnel.

À mes parents, Pour votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible et vos nombreux sacrifices. Vous avez toujours cru en moi et m'avez offert les moyens de réaliser mes ambitions. Ce mémoire est le fruit de votre dévouement et de vos encouragements constants. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes frères, Pour votre soutien moral, votre compréhension et votre présence réconfortante. Vous avez su être là dans les moments difficiles et m'apporter la force nécessaire pour persévérer. Je vous en suis profondément reconnaissant.

À ma sœur, Pour ton affection, ton soutien et tes encouragements. Ta présence à mes côtés m'a été d'un grand réconfort. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu dans ce projet.

À Siradje et Ranime qui sont la joie de notre famille, Vos sourires et votre joie de vivre ont été une source constante de motivation. Merci pour les moments de bonheur partagés qui m'ont permis de rester positif et déterminé.

À mes amis, Pour les moments de partage, les discussions enrichissantes et le soutien indéfectible tout au long de ce parcours. Vous avez su m'apporter l'équilibre nécessaire entre travail et détente, et ce mémoire vous doit beaucoup.

Merci d'être toujours là pour moi.

Avec toute ma gratitude et mon affection.

Table des matières

<i>Introduction Générale</i>	1
<i>Chapitre 1 : Partie bibliographique</i>	3
1.1. INTRODUCTION	3
1.2. HYDROXYETHYLCELLULOSE (HEC)	3
1.2.1. Description	3
1.2.2. PROPRIETES	5
1.2.3. LES DOMAINES D'APPLICATION	6
1.3. CHITOSANE	7
1.3.1. Description	7
1.3.2. Préparation du chitosane :	7
1.3.4. Principales applications du chitosane	12
1.4. GLUTARALDEHYDE (GA).	13
1.4.1. Description	13
1.4.2. Les propriétés	15
1.4.3. Domaine d'utilisation	16
1.5. 2,5-DIHYDROXYBENZENESULFONATE DE DIETHYL AMMONIUM	16
1.5.1. Définition	16
1.5.2. La solubilité	17
1.5.3. Utilisation	17
<i>Chapitre 2 : Partie Expérimentale</i>	18
2.1. INTRODUCTION	18
2.2. Réactifs et solvants :	18
2.2.1. Les réactifs	18
2.2.2. Les solvants	18
2.3. Instruments	18
Spectroscopie UV-Visible : nous avons employé un spectromètre UV-visible (Specord 200 plus) pour étudier les échantillons dans une plage de longueurs d'onde allant de 190 à 800 nm.	18
Gravimétrie : Nous avons utilisé une balance de la marque OHAUS (modèle PA214) pour la gravimétrie, avec une capacité maximale de 210 g. Nous avons effectué des tests de gonflement. -	18
Epaisseur des films : Nous avons utilisé un micromètre de la marque ELECTRONIC OUTSIDE pour mesure les épaisseurs des films avec une capacité maximale de 0-25 mm 0.001 mm.	18
2.4. Logiciel de tracé des courbes	19
Origin :	19

2.5. Photos	19
2.6. Procédure expérimentale	19
2.6.1. Préparation des mélanges	19
2.6.2. Préparation des films	20
2.6.3. Protocole de gonflement	21
2.6.4. Vérification de la loi de BEER-LAMBERT	22
<i>Chapitre 3: résultats et discussion</i>	23
3.1. Introduction :	23
3.2. Résultats et discussion	23
3.2.1 Domaine de validité de la loi de BEER LAMBERT	23
3.2.2 Détermination du coefficient d’extinction molaire (ϵ) du DHBS.	24
3.2.3 Expérience 1 : Formation des films secs d’hydrogel de HEC	24
3.2.5. Protocole de gonflement et de suivi de la libération du DHBS par spectroscopie UV visible	26
<i>Conclusion Générale</i>	39
Références bibliographiques.....	40

Liste des figures :

Figure 1 : structure de L'hydroxyéthylcellulose.....	3
Figure 2: structure de la cellulose.....	4
Figure 3: formation d'hydroxyéthylcellulose à partir de cellulose.....	4
Figure 4: L'hydroxyéthylecllulose (HEC).....	5
Figure 5: structure chimique de chitosane [22].....	7
Figure 6: procédé de la fabrication de chitine et de chitosane [13]	8
Figure 7: Etat d'ionisation du chitosane	11
Figure 8: structures du chitosane en milieu acide (A) et en milieu neutre (B). [34].....	11
Figure 9: structure de glutaraldéhyde	13
Figure 10: Représentation schématique de la réaction de réticulation de l'AG.....	14
Figure 11: Hydratation et gonflement des chaines polymères réticulées	15
Figure 12: Schématisation d'une densification du réseau en ajoutent le glutaraldehyde	16
Figure 13: Structure de l'acide 2,5-dihydroxybenzène sulfonate.....	17
Figure 14 : représentation de l'absorbance en fonction de la concentration	23
Figure 15: spectre UV visible d'absorption de DHBS.....	24
Figure 16: film 5 %.....	25
Figure 17 : film 10 %.....	25
Figure 18: film 30 %.....	25
Figure 19: film CTS 1 %.....	25
Figure 20: augmentation des absorbances au cours du temps dans le film 5 %.....	26
Figure 21: augmentation des absorbances au cours du temps dans le film 10 %.....	27
Figure 22 : augmentation des absorbances au cours du temps dans le film 30 %.....	27
Figure 23: augmentation des absorbances au cours du temps dans le film CTS 1 %.....	28
Figure 24 : Augmentation de l'absorbance et de la concentration au cours du temps dans le film HEC-GTA-DHBS (5 %) ; (a) : absorbance $A = f(t)$; (b) : concentration $C = f(t)$; (c) : $\ln(C) = f(t)$ et (d) : les pentes de la courbe b.....	32
Figure 25: Augmentation de l'absorbance et de la concentration au cours du temps dans le film HEC-GTA-DHBS (10 %) ; (a) : absorbance $A = f(t)$; (b) : concentration $C = f(t)$; (c) : $\ln(C) = f(t)$ et (d) : les pentes de la courbe b.	33
Figure 26: Augmentation de l'absorbance et de la concentration au cours du temps dans le film HEC-GTA-DHBS (30 %) ; (a) : absorbance $A = f(t)$; (b) : concentration $C = f(t)$; (c) : $\ln(C) = f(t)$ et (d) : les pentes de la courbe b.	34
Figure 27: Augmentation de l'absorbance et de la concentration au cours du temps dans le film HEC-CTS-GTA-DHBS (1 %) ; (a) : absorbance $A = f(t)$; (b) : concentration $C = f(t)$;	35
Figure 28: représentation des états des films après le gonflement; (a) : film 5 %; (b) : film 10 %; (c) : film 30 %; (d) : film CTS 1 %.....	36

Liste des Tableaux

<i>Tableau 1 : La relation entre les valeurs DDA et la solubilité du chitosane à pH 6</i>	10
<i>Tableau 2 : principales applications du chitosane [38]</i>	13
<i>Tableau 3 : Elaboration de composite HEC/DHBS/GTA</i>	19
<i>Tableau 4: caractéristiques physiques des films</i>	20
<i>Tableau 5: les mesures et les concentrations des solutions préparées pour vérifier la loi de Beer-Lambert</i>	22
<i>Tableau 6: suivi de l'absorbance et de concentration pendant le gonflement du film réticulé à 5 %</i>	28
<i>Tableau 7: suivi de l'absorbance et de concentration pendant le gonflement du film réticulé à 10 %</i>	29
<i>Tableau 8: suivi de l'absorbance et de concentration pendant le gonflement du film réticulé à 30 %</i>	29
<i>Tableau 9: suivi de l'absorbance et de concentration pendant le gonflement du film CTS1 %</i>	30
<i>Tableau 10: représente les pentes et leur intervalle pour chacun des films</i>	36

Liste des abréviations

AA: acide acétique

GTA: glutaraldéhyde

CTS: chitosane

Da: Dalton

DDA: Degré de désacétylation

DHBS: 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium

DRX: Diffraction de Rayon X

HEC: hydroxyéthylcellulose

HPM: hydroxypropyl méthylcellulose

IR: Infrarouge

MC: méthylcellulose

MM: masse molaire

PS: poly styrène

SEC: chromatographie d'exclusion stérique

UV: uv-visible

Introduction Générale

La libération contrôlée des substances actives à partir des matrices polymériques est un domaine de recherche en plein développement dans le domaine pharmaceutique, biomédical, cosmétique et agriculture [1]. Il est essentiel de comprendre et contrôler ce processus pour améliorer l'efficacité des formulations et assurer une libération contrôlée des substances actives [2].

Parmi les biopolymères largement étudiés, on trouve l'hydroxyéthylcellulose (HEC) et le chitosane, particulièrement en raison de leur capacité à être utilisés comme matrice pour la libération contrôlée des substances actives [3]. L'hydroxyéthylcellulose (HEC) est un polymère semi-synthétique biocompatible capable de former des matrices solides. C'est un dérivé de la cellulose, couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique [4]. De son côté, le chitosane est un polysaccharide naturel dérivé de la chitine, biocompatible et biodégradable, et présente des propriétés antimicrobiennes, ce qui en fait un choix attractif pour différentes applications biomédicales [5].

Dans cette étude, nous nous concentrons sur la libération du 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium (DHBS), qui est une substance bioactive d'intérêt pharmacologique, à partir de matrices composées de HEC et de chitosane.

Le but principal de cette étude est de comprendre et d'analyser les mécanismes affectant la libération du 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium à partir des systèmes polymériques étudiés. On étudie la cinétique de libération afin de déterminer l'influence des taux de réticulation et la présence de CTS sur le processus de libération du DHBS. Aussi, cette étude pourrait aider à déterminer l'influence des propriétés physicochimiques des biopolymères sur la cinétique de libération du DHBS. Cette analyse permettrait d'améliorer les formulations afin d'obtenir une libération contrôlée efficace et prévisible du composite étudié. L'objectif de cette étude est d'analyser les interactions entre l'HEC, le chitosane et le 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium afin de créer des systèmes de libération innovants en combinant les caractéristiques uniques de ces polymères. Les résultats obtenus contribueront au développement de nouvelles stratégies pour la libération contrôlée de composés bioactifs.

Dans le premier chapitre, on présente les différents produits que nous avons utilisés lors de l'élaboration de ces films et qui sont : l'hydroxyéthylcellulose (HEC) et le chitosane comme

Introduction Générale

matrices polymériques, le glutaraldéhyde (GTA) comme agent réticulant et le 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium en tant que substance active.

Dans le deuxième chapitre, on présente le protocole expérimental utilisé pour l'élaboration des films composites à des taux de réticulation différents, à base de HEC, de chitosane, de glutaraldéhyde et de 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium.

Dans le troisième chapitre, on présente les résultats expérimentaux obtenus ainsi que leurs analyses et discussions.

Enfin, une conclusion générale résume les résultats obtenus au cours de cette étude.

*Chapitre 1 : Partie
bibliographique*

1.1. INTRODUCTION

L'objectif de cette étude est de suivre la cinétique de libération d'une substance active à partir de matrices biopolymériques formées par la combinaison d'hydroxyéthylcellulose et de chitosane. Le glutaraldéhyde est utilisé comme agent réticulant en présence de 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium en tant que substance active. Dans ce chapitre, nous présentons successivement les concepts liés à ces divers matériaux.

1.2. HYDROXYETHYLCELLULOSE (HEC)

1.2.1. Description

L'hydroxyéthylcellulose (HEC) est un biopolymère hydrophile (**figure 1**), dérivé de la cellulose (**figure 2**). Il est obtenu industriellement par une réaction d'éthérisation entre l'oxyde d'éthylène et l'alcali-cellulose qui est le produit de l'action de la soude caustique sur la cellulose [6].

Les groupes hydroxyle réactifs de chaque unité de la molécule de cellulose sont substitués par des groupes hydroxyéthyle ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) hydrophiles, ce qui permet au polymère de se dissoudre dans l'eau.

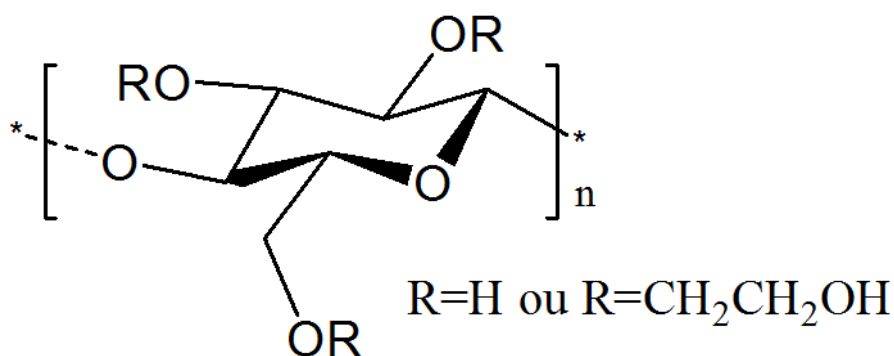


Figure 1 : structure de L'hydroxyéthylcellulose

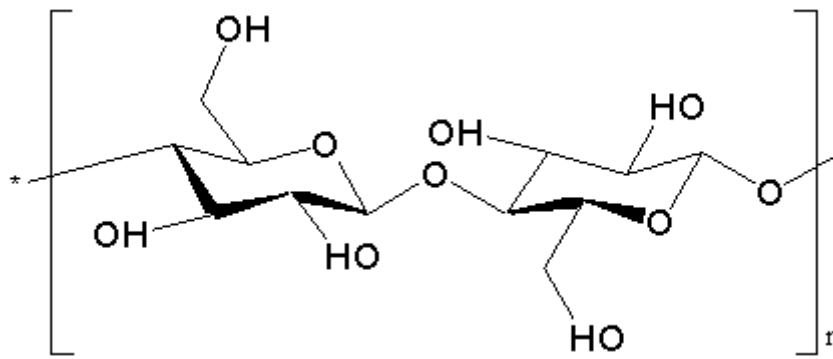


Figure 2: structure de la cellulose

On utilise une solution d'hydroxyde de sodium dans la fabrication industrielle de l'hydroxyéthylcellulose pour gonfler la cellulose et la transformer en cellulose alcaline active. En réagissant avec de l'oxyde d'éthylène gazeux, cette cellulose alcaline réactive subit une série de réactions d'éthérisation qui aboutissent à la formation d'hydroxyéthylcellulose (figure 3).

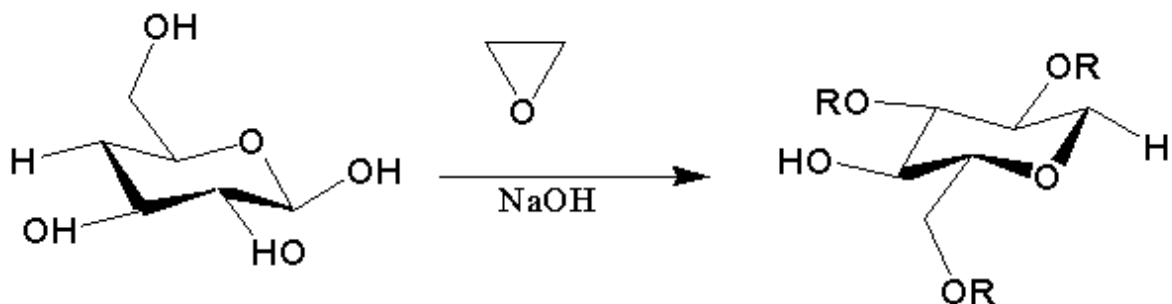


Figure 3: formation d'hydroxyéthylcellulose à partir de cellulose

Les solutions de l'hydroxyéthylcellulose (HEC) interagissent faiblement ou cations, car c'est un polymère non ionique, biodégradable et hydrosoluble [7] [9]. Il se présente sous la forme d'une poudre, inodore, peu coûteuse, insipide, il est incolore ou jaunâtre clair (figure 4) et surtout non toxique. Elle peut se dissoudre dans l'eau chaude ou froide et former une solution claire et visqueuse. En particulier, elle est soluble dans une solution contenant plus de 60 % d'éthanol et reste stable dans des pH de 3 à 10. [10]

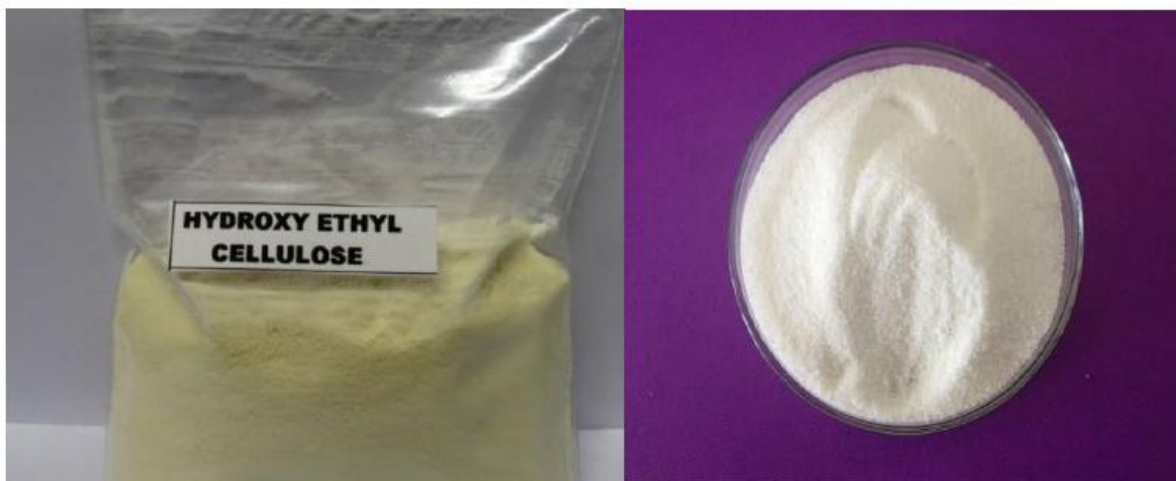


Figure 4: L'hydroxyéthylecellulose (HEC)

1.2.2. PROPRIETES

a) La solubilité

En fonction de la différence de solubilité, le HEC est divisé en produits solubles dans les alcalins et solubles dans l'eau [7].

Solubilité dans l'eau

La solubilité élevée de l'hydroxyéthylcellulose (HEC) dans l'eau est maintenue à une grande échelle de températures, même dans la zone des hautes températures où d'autres éthers de cellulose non ioniques chimiquement modifiés, tels que la méthylcellulose (MC) et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), présentent des points de trouble [11].

Il est capable de retenir l'eau et de gonfler de manière significative comme les autres celluloses et forme ainsi des solutions homogènes [12]. Cette caractéristique est importante lorsqu'il s'agit d'augmenter la viscosité d'une préparation, et elle doit être lisse et transparente [13]. Même lorsque le point d'ébullition de l'eau est atteint, la solution de HEC ne précipite pas et ne gélifie pas [14].

Solubilité dans les solvants

L'hydroxyéthylcellulose est un biopolymère hydrosoluble sans charge ionique, qui ne se dissout pas dans les solvants organiques, mais qui se gonfle ou se dissout partiellement dans certains solvants. Il montre donc une faible solubilité dans les solvants homogènes avec l'eau et composés de groupements polaires [15].

b) Viscosité

En raison de l'instabilité de la viscosité avec le taux de cisaillement, l'écoulement des solutions du HEC est non newtonien. Cette propriété présente de nombreuses applications pour contrôler la viscosité des solutions, des dispersions et des émulsions [16]. Cette caractéristique dépend de la température de manière relative, elle diminue lorsque la température augmente et inversement. Par conséquent, il est facile de modifier la viscosité des solutions en modifiant la concentration du polymère sans impacter la densité. [14] [17]

c) Compatibilité

L'une des caractéristiques de l'HEC est sa compatibilité avec différents matériaux. En raison de son absence de charge ionique, il peut être utilisé en combinaison avec d'autres matériaux tels que les matériaux hydrosolubles et les polymères anioniques et cationiques, afin d'obtenir des solutions transparentes avec une valeur de viscosité (η) plus élevée. [14] [18].

d) Absorption d'humidité

Le HEC absorbe l'humidité de l'atmosphère, tout comme autre matériau hygroscopique ou finement divisé. Selon l'humidité relative de l'air ambiant et l'humidité de HEC initiale, la quantité d'humidité absorbée varie. C'est pourquoi les sacs ouverts non utilisés peuvent retenir.

1.2.3. LES DOMAINES D'APPLICATION

Le HEC joue un rôle important dans l'industrie et exerce une influence significative sur la recherche et le développement dans divers domaines. En raison de ses caractéristiques exceptionnelles et de haute performance, il est approprié pour être utilisé dans divers domaines tels que :

Produits médicaux

Couleur

Polymérisation en émulsion

Couches de papier

Alternatives au sol agricole

Emballages de médicaments

Décomposition du charbon

Médicaments

Produits de soin et tampons absorbants

Gestion des eaux usées et de l'eau potable

1.3. CHITOSANE

1.3.1. Description

Le chitosane est un polysaccharide linéaire qui dérive de la chitine. Il s'agit d'un polymère cationique partiellement acétylé de glucosamine [19]. Le mot chitosane ne se réfère pas à une structure chimique spécifique, mais à une famille de copolymères linéaires avec un arrangement aléatoire d'unités N-acétyle-D-glucosamine et de D-glucosamine en proportions différentes [20], liées entre elles par des liaisons β -(1-4) qui confèrent au chitosane de bonnes caractéristiques filmogènes [21].

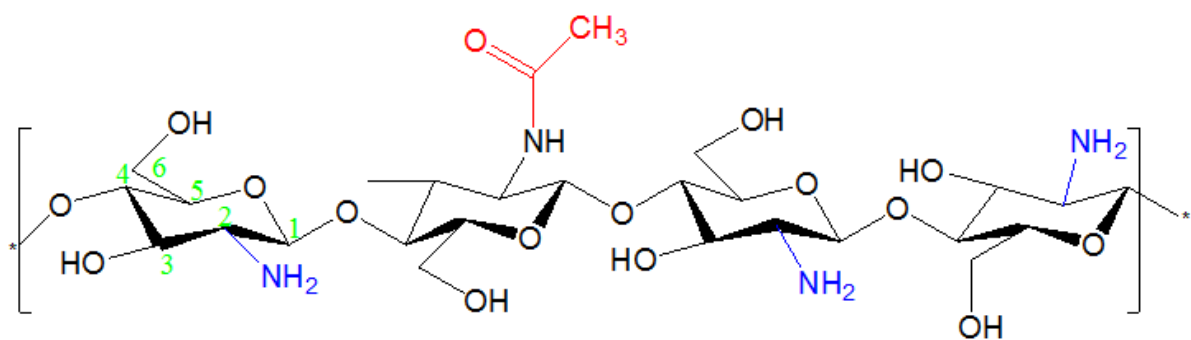


Figure 5: structure chimique de chitosane [22]

Les groupes fonctionnels réactifs du chitosane sont généralement composés de trois types : les groupes aminés sur le carbone (C2), les groupes hydroxyles secondaires primaires sur le carbone (C3) et (C6) (figure 5). Grâce à sa composition chimique, le chitosane offre de nombreuses options pour des modifications covalentes et ioniques, ce qui permet d'ajuster ses propriétés mécaniques et biologiques.

1.3.2. Préparation du chitosane :

Les déchets de l'industrie crustacée sont une source importante de chitine et de chitosane. Différentes méthodes ont été développées pour produire la chitine à partir des exosquelettes. Ces méthodes consistent généralement à déprotéiniser les 7 protéines, à déminéraliser les minéraux, à blanchir la couleur et à désacétyler les groupements d'acétamides. La préparation classique de la chitine et du chitosane est illustrée dans la figure (6).

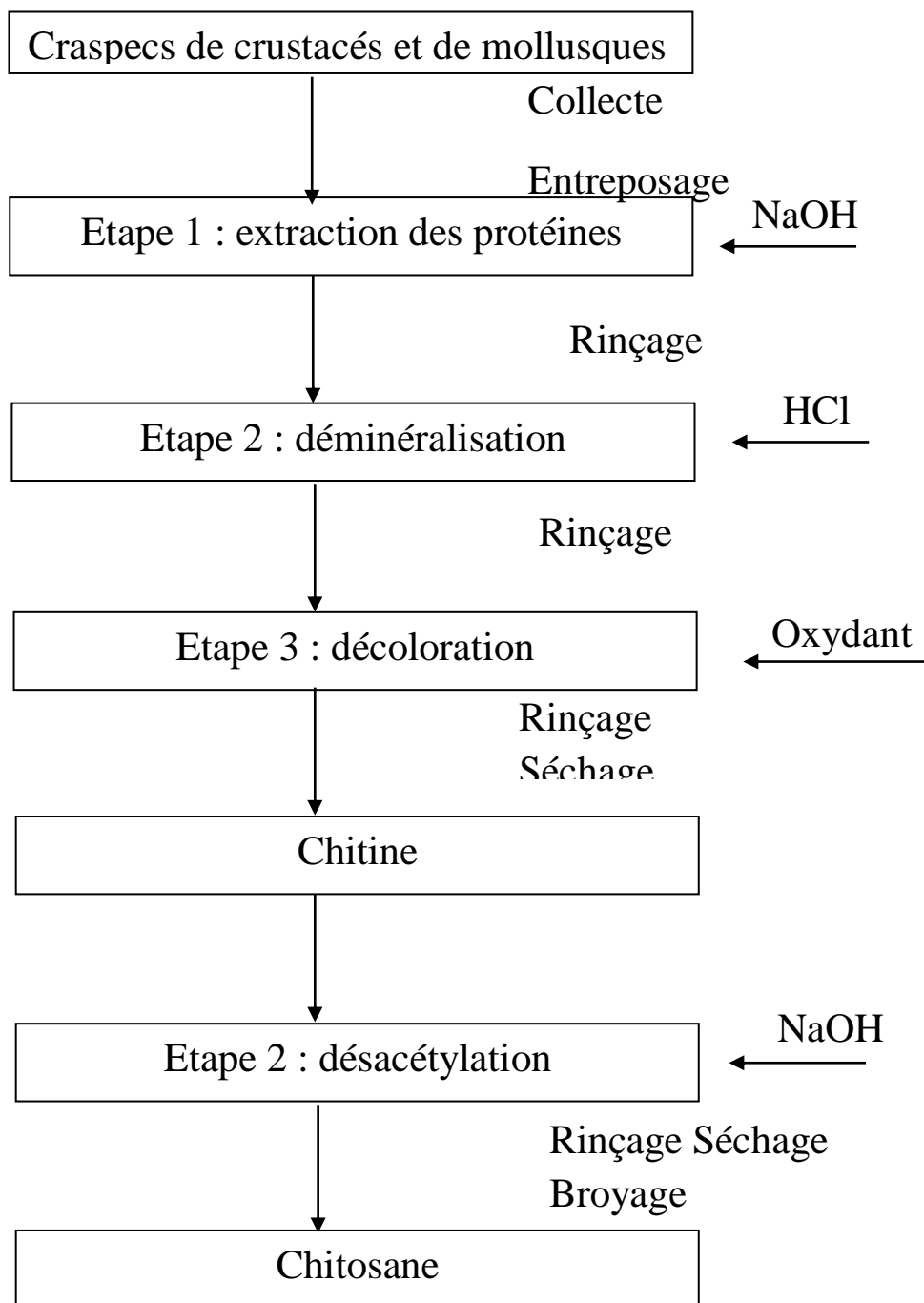


Figure 6: procédé de la fabrication de chitine et de chitosane [13]

1.3.3. Propriétés physico-chimiques du chitosane :

a) Degré de Désacétylation (DDA)

Une des propriétés significatives du chitosane est le degré de désacétylation (DDA). Il a une influence non seulement sur ses caractéristiques chimiques et physiques, mais également sur la biodégradation et l'activité immunologique de chitosane [24]. De nombreuses techniques ont été développées pour mesurer le DDA, telles que la spectroscopie infrarouge [25], la spectroscopie UV, la résonance magnétique nucléaire, la titration colloïdale et la titration potentiométrique [26]. Cependant, la technique la plus facile reste la spectroscopie IR [27].

b) Masse moléculaire :

Les chitosanes industriels ont une masse molaire (MM) d'environ 100-500 kDa. Les mesures viscosimétriques peuvent être utilisées pour déterminer la MM, telles que la chromatographie d'exclusion stérique (SEC), combinée à diverses techniques de détection telles que la réfractométrie, la microviscosimétrie et la diffusion statique de la lumière multi-angle [24]. En réalité, les masses de chitosanes varient en fonction du type d'application souhaitée.

c) Cristallinité :

La cristallinité joue un rôle important en contrôlant diverses propriétés telles que l'accessibilité des sites internes dans les chaînes macromoléculaires, les caractéristiques de gonflement dans l'eau et les caractéristiques de diffusion [9]. En général, la cristallinité est déterminée à l'aide de mesures de diffraction de rayons X [20]. En réalité, le chitosane se présente habituellement sous forme de poudre semi-cristalline. Il se cristallise dans le système orthorhombique et il existe deux catégories de produits : Le chitosane I, qui présente une faible DDA, est plus désordonné que le chitosane II, qui présente une forte DDA, sous forme d'amine libre [28].

d) Solubilité :

Le chitosane ne se dissout ni dans l'eau ni dans les solutions alcalines concentrées ou diluées, et même dans les solvants purs et les acides concentrés, car ils ne peuvent pas hydrater le matériau [28].

Par contre, il se dissout dans la majorité des solutions organiques acides [7, 29, 30, 31]. La solution de chitosane est généralement préparée à partir d'acide acétique dilué (0,1-1 %). En général, le chitosane se dissout facilement à un pH de 3-4, les groupes aminés du chitosane sont protonés et le polymère chargé positivement devient soluble.

D'autre part, il a une stabilité relativement élevée dans un milieu acide concentré (plus le milieu est acide, plus les groupements aminés sont protonés, ce qui favorise la solubilité de la chitosane), même s'il se dégrade après une longue exposition. Il est difficile de contrôler la solubilité du chitosane [32], car elle est influencée par la valeur de DDA, la force ionique, le pH, la nature de l'acide utilisé et la répartition des groupes acétyles le long de la chaîne macromoléculaire [9]. En règle générale, on utilise un chitosane dont le DDA dépasse 70 % afin d'améliorer sa solubilité. En outre, la solubilité du chitosane augmente avec la diminution de la masse molaire [26]. La relation entre les valeurs DDA et la solubilité du chitosane à pH 6 est illustrée dans le tableau 1 [25].

Tableau 1 : La relation entre les valeurs DDA et la solubilité du chitosane à pH 6

DDA %	Solubilité de chitosane
≥ 75	Parfaite
$= 50$	Moyen
≤ 45	Faible

e) Viscosité :

Le degré de désacétylation du chitosane influence la viscosité de ce polymère. Plus il est désacétylé, plus il y a de groupements aminés libres, ce qui entraîne une solubilité importante du chitosane et, par conséquent, une viscosité importante [12].

La viscosité est aussi dépendante de : la concentration du polymère (elle augmente avec la concentration), la température (elle diminue lorsque la température augmente) [15], le poids moléculaire (la viscosité intrinsèque augmente en fonction de l'augmentation du poids moléculaire) [16] et enfin le pH (plus il est bas, plus la viscosité est élevée). Le viscosimètre est utilisé pour mesurer ce paramètre.

Comportement du chitosane en milieu acide :

L'un des rares polyélectrolytes naturels cationiques est le chitosane [31,33]. Il se comporte comme un polycation dans un milieu acide, avec une charge élevée et dont l'état d'ionisation est défini par l'équilibre suivant.

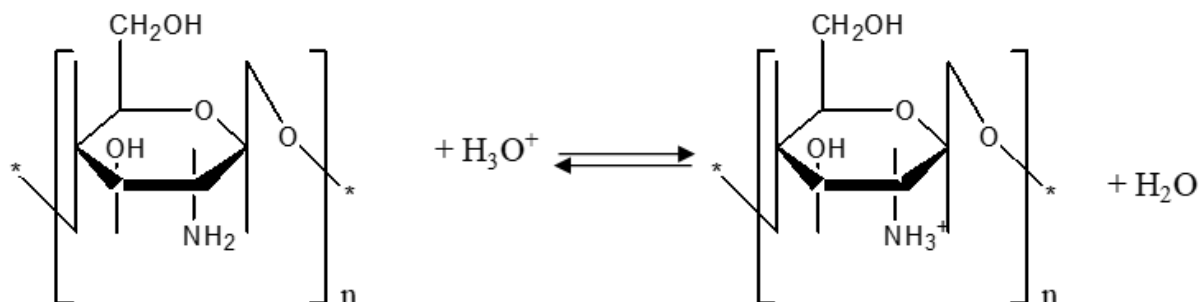


Figure 7: Etat d'ionisation du chitosane

Le chitosane, qui présente un faible pKa entre 6,3-6,7, se dissout dans un milieu acide en protonant les fonctions amine présentes sur la macromolécule [27]. Les groupements aminés sont protonés en dessous de ce pKa, ce qui rend le chitosane un polyélectrolyte cationique soluble dans l'eau acidifiée [29]. Les groupements aminés sont déprotonés au-dessus du pKa, ce qui rend le chitosane insoluble dans l'eau (Figure 8). Le degré de neutralisation des groupes NH_3^+ et du DDA influence le pH du chitosane. La valeur du pKa augmente généralement lorsque le DDA diminue [27].

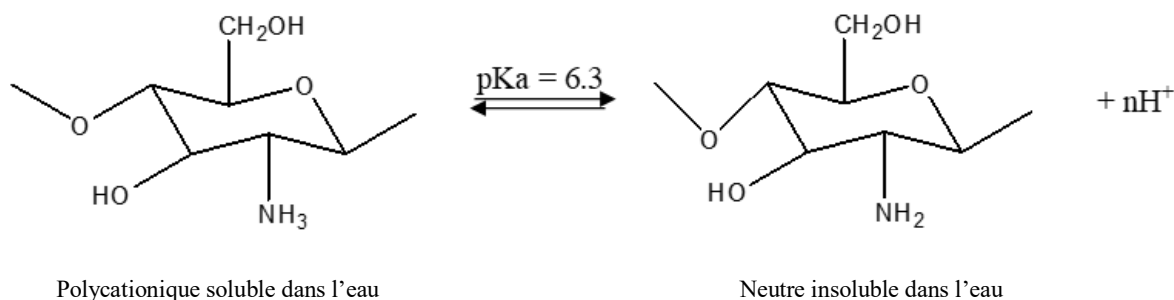


Figure 8: structures du chitosane en milieu acide (A) et en milieu neutre (B). [34]

f) Propriétés de biocompatibilité du chitosane :

Il est essentiel que le polymère soit biocompatible pour une utilisation thérapeutique [35]. Le chitosane présente une compatibilité biologique, ce qui signifie qu'il peut provoquer des réactions inflammatoires et des réactions de rejet très limitées (propriétés immunologiques). Les principales caractéristiques de la biocompatibilité du chitosane sont sa non toxicité, sa cytocompatibilité et son hémocompatibilité.

g) Biodégradabilité :

Le chitosane est biodégradé par des enzymes qui le transforment en oligomères. Ce rôle est principalement joué par des lysozymes [36] qui dégradent les liaisons (1-4) glycosidiques des unités N-acétylglucosamine en des résidus N-acétylglucosamine et D-glucosamine, qui sont ensuite métabolisés dans l'organisme. Il est donc possible de dégrader facilement un chitosane de DDA 50 % *in vivo* dans le sang et les tissus, sans accumulation dans le corps [37]. L'origine et les caractéristiques du polysaccharide (DDA, masse molaire) influencent la dégradation [38]. Une analyse plus approfondie a révélé d'abord une augmentation de la sensibilité enzymatique aux DDA inférieure à 50 %, puis une augmentation avec le DDA, et finalement une absence de dégradation pour un chitosane de DDA à 97 % [39].

1.3.4. Principales applications du chitosane

Le tableau 2 présente quelques applications du chitosane dans différents domaines d'exploitation.

Tableau 2 : principales applications du chitosane [38]

Domaine d'exploitation	Applications
Potentiel biomédical	Sutures chirurgicales, Implants dentaires, Peaux artificielles, Reconstructions osseuses
Agriculture	Mécanisme défensive, Stimule la croissance des plantes, Enrobage (protection), Libération de fertilisants et nutriments
Traitement des eaux	Polymère écologique, Pouvoir séquestrant (métaux lourds colorants etc), Diminution de la turbidité, Diminution des odeurs, Bactéricides
Alimentaire	Non digestible (diète aux fibres), Hypocholestérolémiant, Agent de conservation, Stabilisateur, Antimicrobien, Enrobage protecteur (fruits)
Cosmétique	Crèmes, Traitement de l'acné, Produits hydratants, Formulation de dentifrices, Formulation de shampoings
Biopharmaceutique	Immunostimulants, Anti tumoraux, Anti coagulants, Bactériostatiques, Libérations contrôlées (matricees)

1.4. GLUTARALDEHYDE (GA).

1.4.1. Description

Le glutaraldéhyde (N° CAS 111-30-8) est l'un des aldéhydes aliphatiques qui présente deux groupements d'aldéhydes sur sa chaîne principale, qui est linéaire et composée de cinq carbones [24]. Il est également connu sous le nom de 1,5-pentanedial ou d'aldéhyde glutarique. Sa structure chimique est C₅H₈O₂ (**figure 9**) [25].

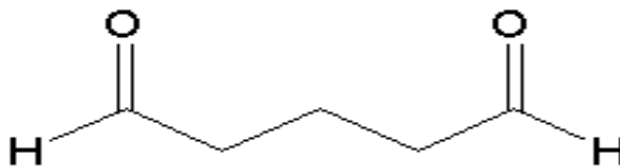


Figure 9: structure de glutaraldéhyde

À l'état pur, il s'agit d'un liquide huileux ou de cristaux incolores à odeur âcre, soluble dans l'eau et l'alcool, ainsi que dans les solvants organiques. De plus, il est toxique, irritant et inflammable [40]. Cependant, en réalité, ce produit est commercialisé sous forme de solutions aqueuses à une teneur de 25 % ou 50 %. Cela entraîne l'hydratation des groupements aldéhydes dans ces solutions [40]. Il peut prendre différentes formes selon les conditions de la solution, comme le pH, la concentration, la température.

Il s'agit d'un produit extrêmement réactif qui s'oxyde à l'air et se polymérise à la chaleur. Il a la capacité de former des liaisons covalentes avec des groupes fonctionnels tels que les aminés, les thiols, les phénols, les groupes hydroxyles et l'imidazole [26]. De plus, ses aldéhydes réagissent généralement rapidement avec des groupes aminés, ce qui entraîne la réticulation des molécules voisines [27]. La Figure 10 présente une représentation schématique de la réaction de l'AG avec les groupes hydroxyle et aminé (très fréquents dans les hydrogels). [26]

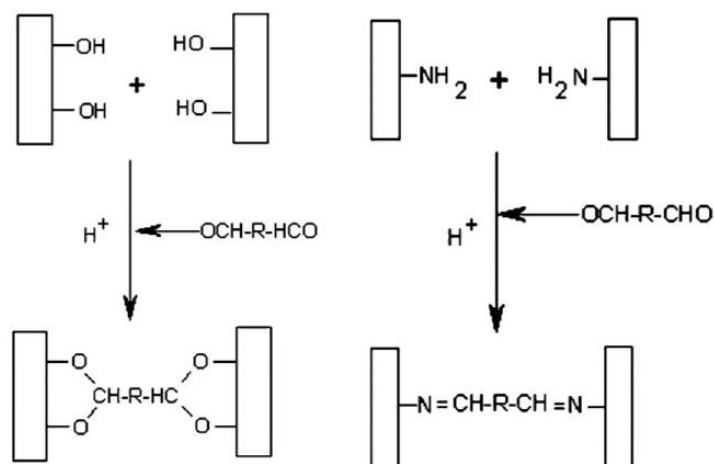


Figure 10: Représentation schématique de la réaction de réticulation de l'AG

En raison de son efficacité pour stabiliser les biomatériaux, de sa facilité d'accès dans le commerce à faible coût [29], de son économie et de sa capacité à réticuler efficacement les tissus de collagène en solution aqueuse, le glutaraldéhyde est le plus fréquemment employé comme agent de réticulation [26]. Il est préférable d'utiliser des GLU à faible concentration afin d'éviter la toxicité. Cela permet de réguler les caractéristiques physicochimiques, ce qui permet d'obtenir des matériaux stables avec une large utilisation.

1.4.2. Les propriétés

a) Propriétés physiques

Le glutaraldéhyde se présente à l'état pur sous la forme d'un liquide huileux incolore à odeur caractéristique, avec une limite de détection olfactive d'environ 0,04 ppm. En toutes proportions, il se dissout dans l'eau et l'éthanol. [33]

b) Propriétés chimiques

La présence d'eau polymérise le glutaraldéhyde, un produit extrêmement réactif. La réaction de condensation se produit plus rapidement dans un environnement alcalin, avec un contact vigoureux avec des bases fortes [35].

En ce qui concerne l'efficacité de la réaction, celle-ci est renforcée par la présence en solution d'un polymère de glutaraldéhyde qui favorise les réactions entre les groupes aminés [30].

a) Toxicité

Selon des études, le glutaraldéhyde est absorbé par la peau, mais son absorption est faible en raison de son interaction avec les protéines de la peau. Il est un puissant irritant local, irritant respiratoire et sensibilisateur allergique. Il est donc préférable d'utiliser des GLU à des concentrations faibles afin d'éviter la toxicité et d'obtenir des matériaux stables pour diverses applications.

b) Comportement chimique du glutaraldéhyde en solution aqueuse

Il est révélé par des études que le glutaraldéhyde, commercial, est composé de divers éléments, mais il faut connaître lequel de ces composants est le plus efficace pour les réactions avec les polysaccharides. Dans une solution aqueuse, il peut se présenter sous des formes basiques telles que le monomère dialdéhyde, le dimer, le trimer et le polymère [41] **figure (11)**.

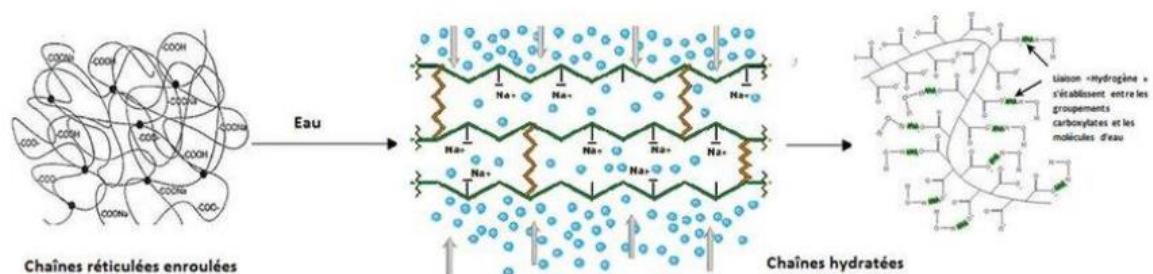


Figure 11: Hydratation et gonflement des chaînes polymères réticulées

c) Agent de réticulation

Le glutaraldéhyde est l'un des agents de réticulation de polymères les plus efficaces en raison de ses caractéristiques uniques. Les procédures sont élaborées à partir d'observations empiriques, du rapport polymère-glutaraldéhyde et de la concentration finale. Elle combine la biochimie, la biotechnologie, l'ingénierie et la médecine dans une approche multidisciplinaire.

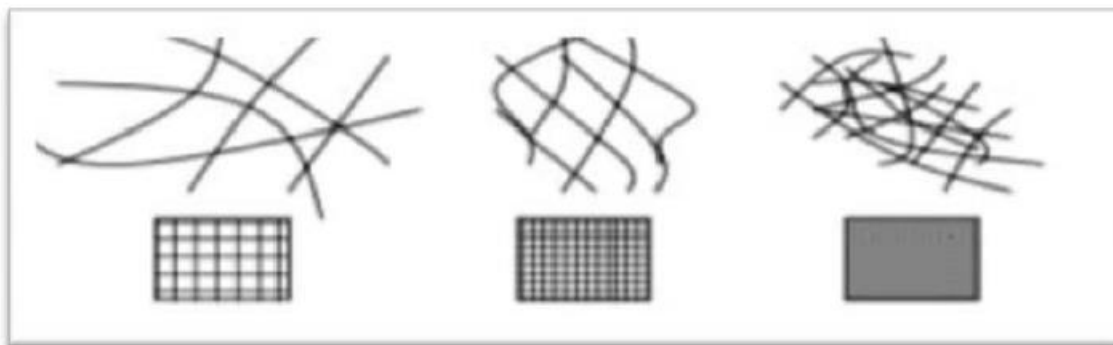


Figure 12: Schématisation d'une densification du réseau en ajoutant le glutaraldéhyde

1.4.3. Domaine d'utilisation

Le glutaraldéhyde est largement employé dans divers domaines en raison de ses propriétés remarquables, telles que :

- Agent de réticulation
- Désinfectant pour équipements médicaux
- Conservateur dans les traitements industriels de l'eau
- Élément chimique intermédiaire pour les adhésifs et les matériaux électriques
- Conservateur pour les produits cosmétiques

1.5. 2,5-DIHYDROXYBENZÈNESULFONATE DE DIÉTHYL AMMONIUM

1.5.1. Définition

Le 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium, de formule $C_6H_6O_5S$, est un acide dihydroxybenzènesulfonique, une hydroquinone dont un des hydrogènes phényles est remplacé par un groupe acide sulfonique. Il agit en tant que métabolite [42]. En tant que produit commercial, il est présent sous forme de sel (comme l'acide potassium, par exemple).

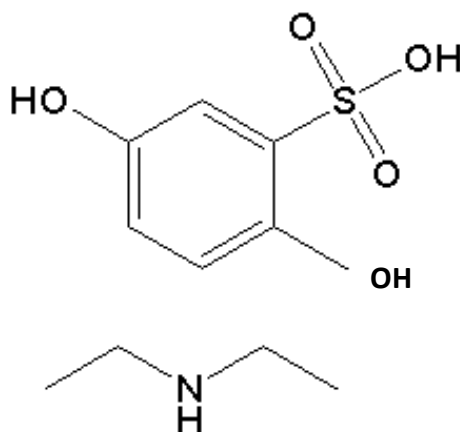


Figure 13: Structure de l'acide 2,5-dihydroxybenzène sulfonate

1.5.2. La solubilité

La poudre cristalline blanche ou presque blanche de 2 du 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium est très soluble dans l'eau et l'alcool déshydraté, presque insoluble dans le dichlorométhane et librement soluble dans l'alcool méthylique. [42]

1.5.3. Utilisation

Dans le domaine médical, il est employé comme un agent hémostatique synthétique, non hormonal et non thrombogène, principalement destiné à diminuer les saignements capillaires. Malgré l'incertitude quant à son mécanisme d'action, il semble préserver la stabilité de la paroi capillaire et résoudre l'adhésion plaquettaire excessive. Il peut être utilisé en petite dose pour diminuer la ménorragie, pour la prévention et le traitement de l'hémorragie péri-ventriculaire. On l'emploie également pour la prévention et la gestion des hémorragies des petits vaisseaux sanguins. [42]-[43].

Le choix de cette substance est en rapport avec le thème de recherche d'une doctorante en laboratoire LRM.

*Chapitre 2 : Partie
Expérimentale*

2.1. INTRODUCTION

Dans cette section, nous exposons la sélection des éléments utilisés lors de notre travail ainsi que la méthode de préparation des films, afin de suivre la cinétique de libération du 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium à partir d'une matrice de biopolymère.

Nous avons utilisé diverses méthodes de caractérisation pour suivre cette cinétique.

2.2. Réactifs et solvants :

Les réactifs et les solvants ont été utilisés sans purification préalable.

2.2.1. Les réactifs

□ L'hydroxyéthylcellulose (HEC) : masse molaire moyenne ($MM=720000$ g/mol), viscosité ($\nu=90-160$ centipoises (CP), densité ($\rho = 0.5$ g/mol à 25°C), source (aldrich).

□ Le sel de diéthyle ammonium 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium (DHBS) : a été généreusement offert par les laboratoires FRATER-RAZES.

□ Le glutaraldéhyde (GTA) : $MM = 100.12$ g/mol, la concentration ($[C] = 25$ wt%) dans l'eau, densité ($\rho = 1.062$ g/ml à 25°C), source (aldrich).

□ Le chitosane : (CTS) ($M : 310000-375000\text{Da}$), degré de désacétylation supérieur à 75%, viscosité de 800-2000 centipoise (cP) source (aldrich).

2.2.2. Les solvants

□□ L'acide acétique glacial : pureté (90 à 100%), source (aldrich).

□□ L'eau distillée : pH (8.04)

2.3. Instruments

Spectroscopie UV-Visible : nous avons employé un spectromètre UV-visible (Specord 200 plus) pour étudier les échantillons dans une plage de longueurs d'onde allant de 190 à 800 nm.

Gravimétrie : Nous avons utilisé une balance de la marque OHAUS (modèle PA214) pour la gravimétrie, avec une capacité maximale de 210 g. Nous avons effectué des tests de gonflement.

Épaisseur des films : Nous avons utilisé un micromètre de la marque ELECTRONIC OUTSIDE pour mesurer les épaisseurs des films avec une capacité maximale de 0-25 mm 0.001 mm.

2.4. Logiciel de tracé des courbes

Origin :

Origin est un logiciel de traitement et d'analyse de données scientifiques développé par OriginLab pour Microsoft Windows. Il est particulièrement adapté pour représenter des graphes en 2D et 3D, ainsi que pour analyser des pics. Il permet également l'importation de fichiers de différents formats tels qu'Excel, ASCII, Mathematica ou SigmaPlot (en) et l'exportation des graphes en format JPEG, GIF, TIFF, etc. Dans cette étude, nous avons utilisé la version OriginPro 8.5.

2.5. Photos

Les photographies publiées dans ce mémoire ont été obtenues à l'aide d'un téléphone portable Realme C55 et sont exposées sans traitement d'image.

2.6. Procédure expérimentale

2.6.1. Préparation des mélanges

- **Expérience 1** : Élaboration d'hydrogel HEC/DHBS/GTA

Trois solutions avec un taux de réticulation différent ont été préparées. Pour cela, nous avons mélangé dans trois béchers de 50 ml, 500 mg de HEC et 650 mg de DHBS dans 20 ml d'eau, puis les avons agités à température ambiante (18° C) pendant 48 heures d'abord, avant d'ajouter diverses quantités de GTA à chaque bécher :

Tableau 3 : Elaboration de composite HEC/DHBS/GTA

Solutions	HEC	DHBS	GTA solution aqueuse (25 %)
Solution 1	500 mg	650 mg	23 mg
Solution 2	500 mg	650 mg	47 mg
Solution 3	500 mg	650 mg	140 mg

- **Expérience2:** Élaboration de composite HEC/CTS/DHBS/GTA

Solution 4: Dans un bécher de 50 ml, 150 mg de HEC et 650 mg de DHBC ont été mélangés avec 10 ml d'eau et agités à 18 °C.

Parallèlement, dans un autre bécher de 50 ml, on a mélangé 350 mg de chitosane avec 15 ml d'acide acétique (1 %), puis on a agité à température ambiante (18 °C). Après 72 heures d'agitation, cette solution a été ajoutée à la solution de HEC/GTA DHBS. Une fois que l'on a agité pendant 48 heures, on incorpore 5 mg de GTA.

2.6.2. Préparation des films

Les solutions ont été agitées pendant 5 jours avant d'être versées dans des moules en plastique (Ps) de diamètre 4.2 cm et séchées à température ambiante pendant un mois.

Les films obtenus ont été démoulés : les caractéristiques physiques des films sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4: caractéristiques physiques des films

Film	5 % de GTA	10 % de GTA	30% de GTA	CTS 1 % de GTA
Masse de film (g)	1.1320	1.1463	1.1861	1.1914
Masse théorique de film (g)	1.173	1.197	1.290	1.231
Taux de récupération	97%	96%	92%	97%
Diamètres de film (cm)	4.1	4.1	4.2	4.2
Epaisseur de film (mm)	0.851	0.834	0.854	0.659
Epaisseur de paroi (mm)	0.250	0.289	0.154	0.188
Masse de morceau (mg)	54.9	54.4	54.8	54.3

2.6.3. Protocole de gonflement

Nous avons effectué des essais de gonflement afin de suivre la libération de DHBS. Il a été fait comme suit :

Chaque film obtenu a été coupé, pesé à sec, puis plongé dans un bécher contenant 50 ml d'eau distillée (pH 8.04). À des intervalles de 10 minutes, des prélèvements de solvant ont été effectués et les absorbances ont été mesurées.

Cette opération a été répétée pendant une durée de 90 minutes. Tous les films obtenus ont été soumis à ce Protocole.

Après avoir mesuré les absorbances maximales des films aux différents temps de gonflement, on a calculé les concentrations de DHBS libérées en utilisant la loi de Beer-Lambert.

- Premièrement, on a calculé les concentrations de DHBC initiales dans les films.

Calculer la concentration de DHBC dans le film 5 %

$$n = \frac{m}{M} = \frac{0.65}{263.31} = 2.47 \times 10^{-3} \text{ mol} \qquad C = \frac{n}{m} = \frac{2.47 \times 10^{-3}}{1.132} = 2.18 \times 10^{-3} \text{ mol/g}$$

Calculer la concentration de DHBC dans le morceau de film 5 %

$$1.132\text{g} \quad \longrightarrow \quad 2.47 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$54.9 \times 10^{-3} \text{ g} \quad \longrightarrow \quad x$$

$$x = \frac{54.9 \times 10^{-3} \times 2.47 \times 10^{-3}}{1.132} = 1.19 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$C = \frac{n}{v} = \frac{1.19 \times 10^{-3}}{0.05} = 0.0238 \text{ mol/l}$$

- Deuxièmement, on a calculé du DHBS puisqu'il n'existe pas dans la littérature.

C'est pour cela qu'on a préparé une solution de DHBS de concentration 2×10^{-3} g/ml.

On fait dissoudre 200 mg de DHBC dans 100 ml d'eau. Ensuite, on a mesuré l'absorbance maximale et on a calculé.

$$\text{Selon la loi de Beer Lambert } A = \varepsilon l c \longrightarrow \varepsilon = A/l c$$

D'après la courbe de « de DHBS 2×10^{-3} g/ml » (figure 14) on a

$$C = 2 \times 10^{-3} \text{ g/ml} = 2 \text{ g/l}$$

$$C = \frac{2}{263.31} = 0.76 \times 10^{-2} \text{ mol/l}$$

$$\varepsilon = \frac{4.97}{1 \times 0.76 \times 10^{-2}} = 653.95 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

- enfin on a calculé les concentrations de DHBS libéré

La solution de film 5 % de DHBC après 10 min de gonflement

$$C = \frac{A}{\varepsilon L} = \frac{3.97}{653.95 \times 1} = 0.607 \times 10^{-2} \text{ mol/l} \quad \rightarrow \quad C = \frac{A}{\varepsilon L} = \frac{3.97}{653.95 \times 1} = 0.607 \times 10^{-2} \text{ mol/l}$$

2.6.4. Vérification de la loi de BEER-LAMBERT

Afin d'utiliser convenablement les absorbances mesurées nous avons au préalable déterminé les absorbances maximale à différentes concentrations de DHBS pour définir le domaine d'application de la loi de Beer-Lambert. Différentes masses de DHBS ont été dissoutes dans des béchers de 10 ml contenant 5 ml d'eau. Le tableau ci-dessous montre les masses ainsi que les concentrations des solutions.

Tableau 5: les masses et les concentrations des solutions préparées pour vérifier la loi de Beer-Lambert

Solution	1	2	3	4	5	6
Masse (mg)	2.85	5.71	8.56	11.41	14.26	17.12
C (mol/l) $\times 10^{-2}$	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8

Chapitre 3: résultats et discussion

3.1. Introduction :

Le but de cette étude consiste à étudier le processus de libération du 2,5-dihydroxybenzène sulfonate à partir d'un hydrogel ou d'un composite obtenu par mélange de HEC, CTS, GTA, DHBS. Afin de mener cette étude, nous avons réalisé diverses expériences en utilisant des taux différents de réticulation pour tenter de comparer la libération du DHBS.

Les résultats obtenus à partir des expériences élaborées précédemment seront discutés dans ce chapitre.

3.2. Résultats et discussion

3.2.1 Domaine de validité de la loi de BEER LAMBERT

Dans cette expérience, on a d'abord vérifié le domaine de validité de la loi de BEER-LAMBERT. La figure (14) représente le tracé des absorbances obtenues pour des solutions de DHBS à différentes concentrations.

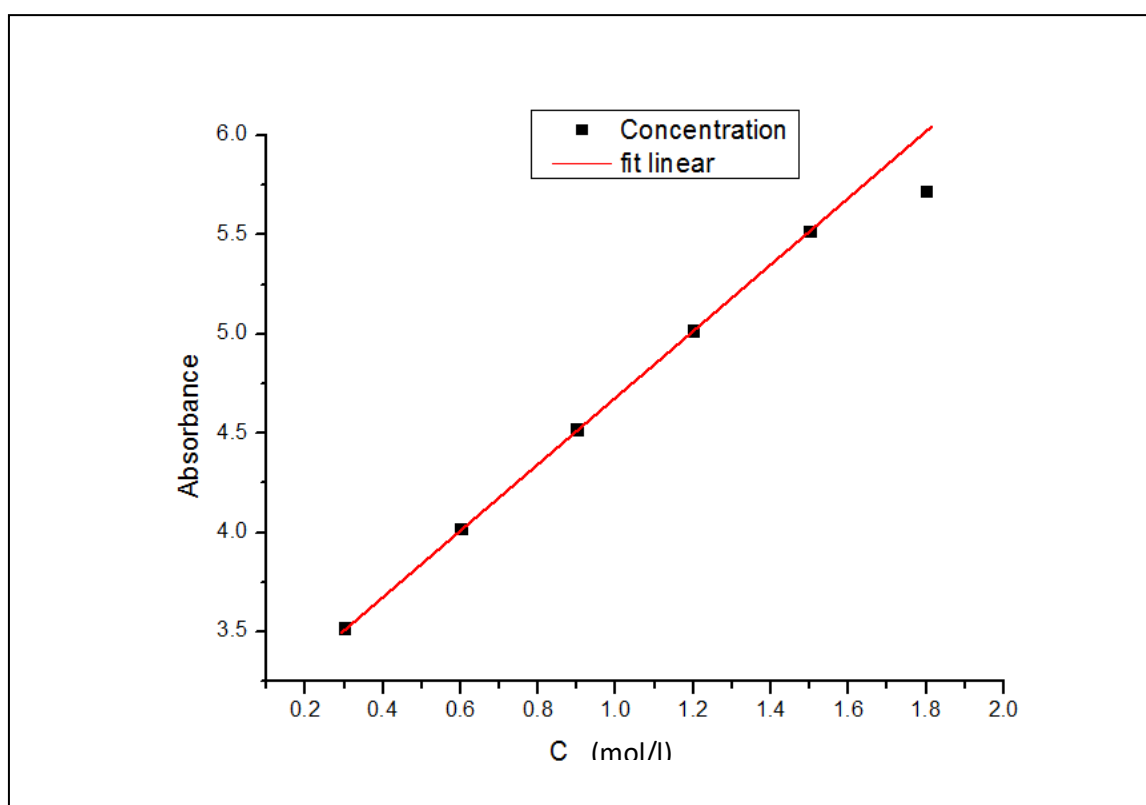


Figure 14 : représentation de l'absorbance en fonction de la concentration

D'après la figure (13), on observe que les absorbances augmentent de façon linéaire en fonction des concentrations dans l'intervalle 0,2 à 1,6 mol/l, Au-delà de cette concentration, l'augmentation n'est plus linéaire. Cela veut dire que la loi de BEER-LAMBERT est vérifiée dans le domaine de concentration allant de 0,2 mol/l jusqu'à 1,6 mol/l.

3.2.2 Détermination du coefficient d'extinction molaire (ϵ) du DHBS.

La figure (15) représente le spectre d'absorption UV-visible de la solution aqueuse de DHBS de concentration de $C = 2 \text{ g/l}$.

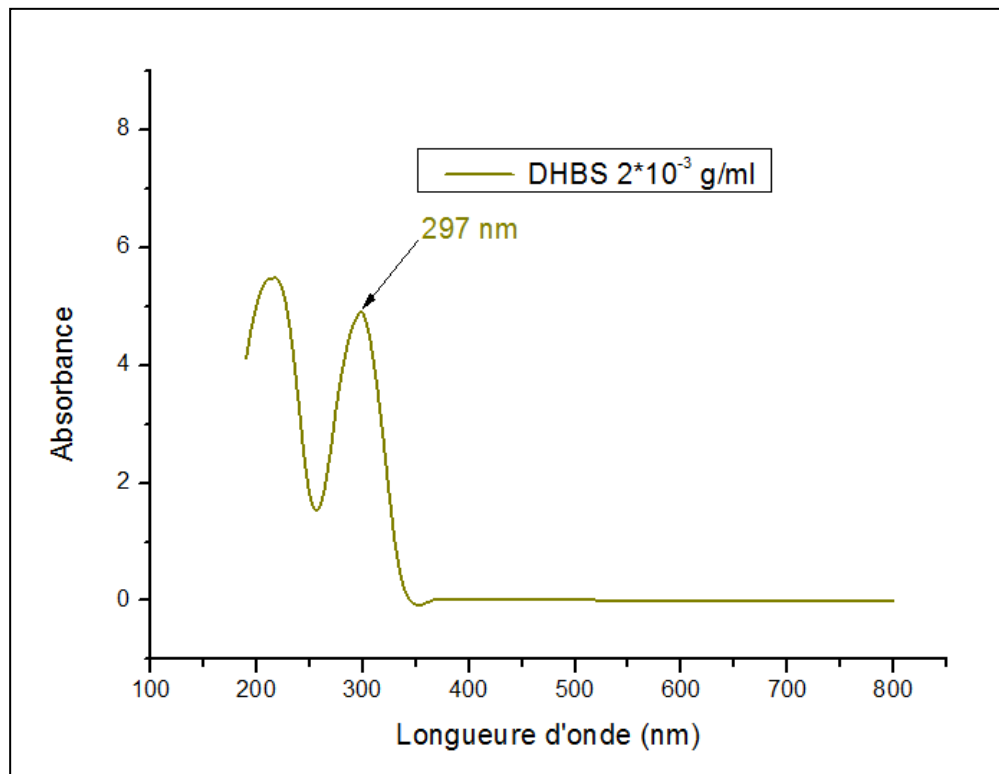


Figure 15: spectre UV visible d'absorption de DHBS

3.2.3 Expérience 1 : Formation des films secs d'hydrogel de HEC

Cette expérience a été menée sur des hydrogels formés par réticulation du HEC par le GTA en présence de DHBS. L'étude a porté sur l'analyse de la libération du DHBS à partir de 3 films obtenus avec des taux de réticulation différents.

Les figures (16,17, 18) représentent l'état des films secs obtenus avec des taux de réticulation de 5, 10 et 30 %, respectivement, après avoir coulé des solutions aqueuses de HEC, DHBS et GTA dans des moules en plastique (PS). On a remarqué que les films sont plus opaques au centre que sur les parois. Ils sont faciles à déformer et à démouler. On a



Figure 16: film 5 %



Figure 17 : film 10 %



Figure 18: film 30 %

3.2.4. Expérience 2 : Formation du composite

Dans cette expérience, on a étudié la libération du DHBS à partir d'un composite formé de HEC, CTS, GTA (1 %) en présence de DHBS. La figure (19) représente l'état du film (CTS 1 %), obtenu après avoir coulé une solution aqueuse de mélange dans un moule en plastique (PS). On a remarqué que le film est plus cassant et difficile à démouler.



Figure 19: film CTS 1 %

3.2.5. Protocole de gonflement et de suivi de la libération du DHBS par spectroscopie UV visible

Pour réaliser le suivi de la libération du DHBS on a placé un morceau de film dans l'eau pour gonfler et libérer le DHBS. Dans un premier temps nous avons essayé de sortir le film de la solution toutes les 10 min pour mesurer son absorbance, mais les fluctuations dues aux erreurs expérimentales étaient nombreuses et le film se fragmentait en petits morceaux. Nous avons donc décidé de maintenir le film dans l'eau sous agitation pendant 90 minutes et de prélever des échantillons de solution (3 ml pour la mesure de l'absorbance) à des intervalles de temps réguliers.

La spectroscopie UV visible a été utilisée pour analyser l'eau de gonflement afin de surveiller la libération éventuelle du DHBS dans le solvant. Les figures (20 à 23) illustrent les spectres UV visibles obtenus. Les tableaux (6 à 9) résument les résultats de gonflement de ces films.

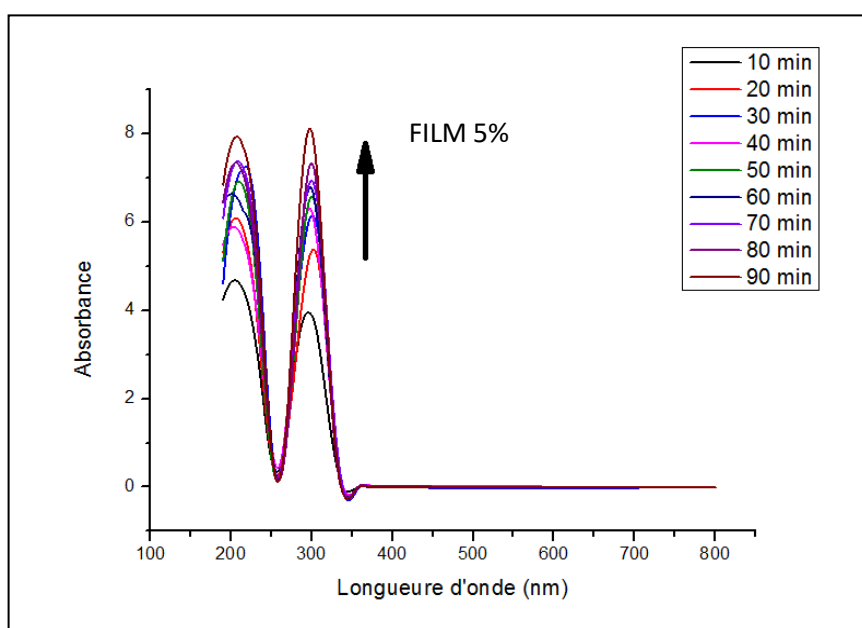


Figure 20: augmentation des absorbances au cours du temps dans le film 5 %

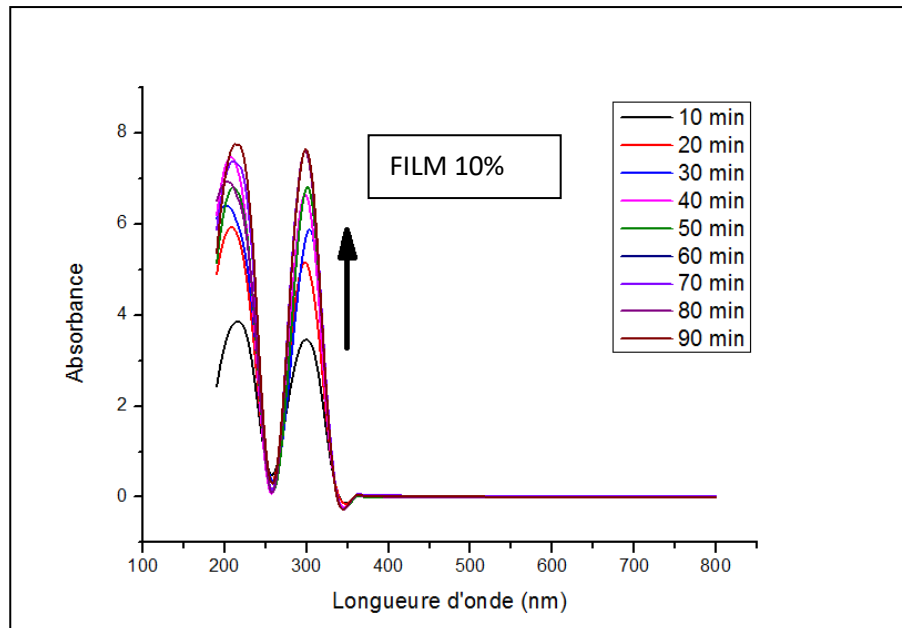


Figure 21: augmentation des absorbances au cours du temps dans le film 10 %

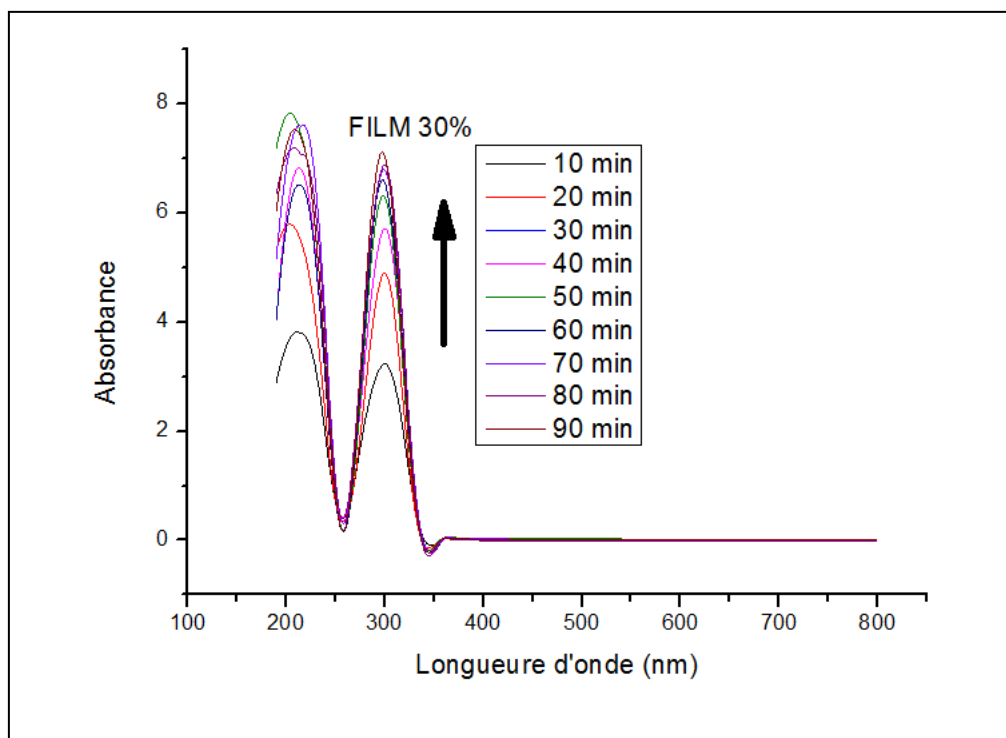


Figure 22 : augmentation des absorbances au cours du temps dans le film 30 %

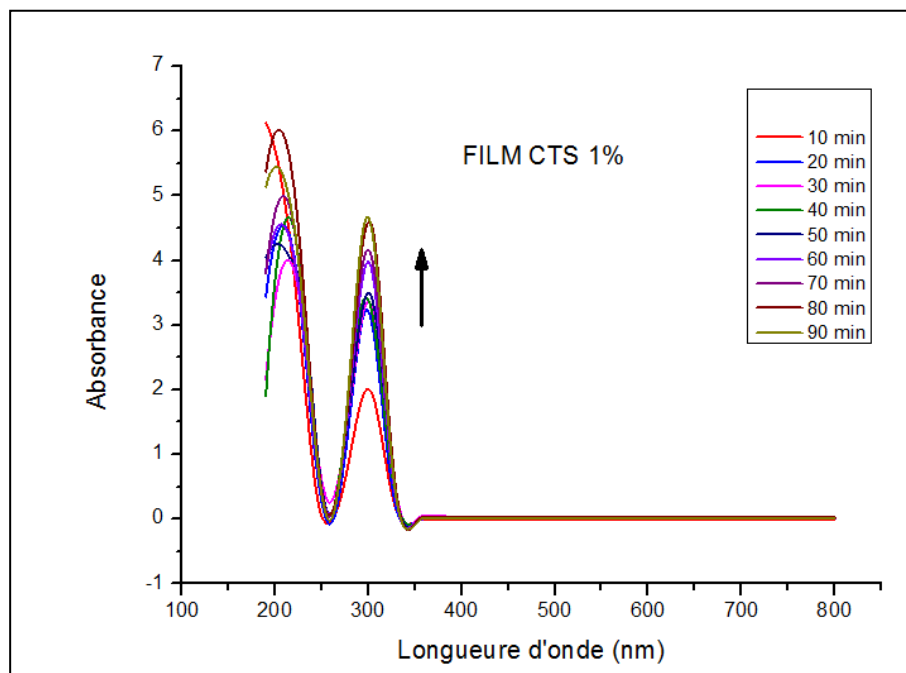


Figure 23: augmentation des absorbances au cours du temps dans le film CTS 1 %

On observe que lorsqu'on superpose les courbes de l'absorbance des films HEC-GTA-DHBS (5, 10 et 30 %) et du film HEC-CTS-GTA-DHBS (1 %) à des temps différents, l'absorbance à 297 nm augmente dans le temps.

Les tableaux (6 à 9) résument les résultats obtenus.

Tableau 6: suivi de l'absorbance et de concentration pendant le gonflement du film réticulé à 5 %

temps (min)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Absorbance	0	3.97	5.45	6.2	6.376	6.61	6.81	6.99	7.35	8.11
Concentration C (mol/l) × 10 ⁻²	0	0.607	0.833	0.948	0.972	1.010	1.041	1.068	1.123	1.175
Ln(C)	/	-5.104	-4.787	-4.658	-4.633	-4.594	-4.565	-4.539	-4.488	-4.390
Concentration initiale C₀ (mol/l)	/	0.028	0.0238	0.0238	0.028	0.028	0.028	0.028	0.0238	0.0238
Taux de libération $\frac{C}{C_0}$ %	/	25.5	35	39.8	40.9	42.5	43.8	44.9	47.2	52.1

Tableau 7: suivi de l'absorbance et de concentration pendant le gonflement du film réticulé à 10 %

temps (min)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Absorbance	0	3.49	5.23	5.95	6.68	6.83	7.28	7.62	7.65	7.69
Concentration C (mol/l) × 10 ⁻²	0	0.533	0.799	0.909	1.021	1.044	1.113	1.165	1.169	1.124
Ln(C)	/	-5.233	-4.829	-4.700	-4.584	-4.562	-4.498	-4.452	-4.448	-4.443
Concentration initiale C ₀ (mol/l)	/	0.0234	0.0234	0.0234	0.0234	0.0234	0.0234	0.0234	0.0234	0.0234
Taux de libération $\frac{C}{C_0}$ %	/	22.8	34.2	38.9	43.7	44.6	47.6	49.8	50	50.3

Tableau 8: suivi de l'absorbance et de concentration pendant le gonflement du film réticulé à 30 %

temps (min)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Absorbance	0	3.26	4.89	5.73	6.33	6.34	6.63	6.84	6.95	7.16
Concentration C (mol/l) × 10 ⁻²	0	0.498	0.747	0.876	0.967	0.969	1.013	1.045	1.062	1.094
Ln(C)	/	-5.301	-4.896	-4.737	-4.638	-4.636	-4.591	-4.560	-4.544	-4.515
Concentration initiale C ₀ (mol/l)	/	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022
Taux de libération $\frac{C}{C_0}$ %	/	22.7	34	39.8	44	44.1	46.1	47.5	48.3	49.8

Tableau 9: suivi de l'absorbance et de concentration pendant le gonflement du film CTS1 %

temps (min)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Absorbance	0	2.061	3.274	3.412	3.480	3.561	4.028	4.230	4.681	4.750
Concentration C (mol/l) × 10 ⁻²	0	0.315	0.501	0.522	0.532	0.545	0.616	0.647	0.716	0.726
Ln(C)	/	-5.76	-5.30	-5.26	-5.24	-5.21	-5.09	-5.04	-4.94	-4.93
Concentration initiale C ₀ (mol/l)	/	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023
Taux de libération $\frac{c}{c_0}$ %	/	13.7	21.8	22.7	33.25	23.1	26.8	28.1	31.1	31.6

On constate que :

- Dans le **tableau 6**, l'absorbance commence à 0 et atteint 3.97 après 10 min de gonflement, correspondant à une concentration de DHBS libérée de 0,607 (mol/l). Après 90 min, on a une absorbance de 8.11 pour une concentration de 1.175 mol/l.

Dans le **tableau 7**, l'absorbance commence de 0 et atteint 3.49 après 10 min de gonflement, correspondant à une concentration de DHBS libéré de 0,533 (mol/l). Après 90 min, on a une absorbance de 7,69 pour une concentration de 1,124 mol/l.

- Dans le **tableau 8**, l'absorbance commence de 0 et atteint 3.26 après 10 min de gonflement, correspondant à une concentration de DHBS libéré de 0,498 (mol/l). Après 90 min, on a une absorbance de 7.16 pour une concentration de 1.094 (mol/l).

- Dans le **tableau 9**, l'absorbance commence de 0 et atteint 2.061 après 10 min de gonflement, correspondant à une concentration de DHBS libérée de 0,315 (mol/l). Après 90 min, on a une absorbance de 4.750 pour une concentration de 0,726 mol/l.

En comparant les résultats des taux de libération obtenus pour chacun des films à des temps différents, on remarque que :

- Les valeurs des taux de libération pour les trois films de HEC-GTA -HBS sont proches à des intervalles de temps identiques.

- De 20 min jusqu'à 90 min, le taux de libération augmente continuellement avec une évolution plus lente à partir de 60 min sans atteindre de palier. Cette croissance de la libération est plus prononcée lorsque le film contient du CTS.

Le taux de libération max atteint après 90 min de gonflement est voisin de 50 % quel que soit le film de HEC utilisé. Cette valeur chute à 30 % lorsque le composite contient le CTS. On pense que des interactions de type ionique entre les sites ammonium du CTS et sulfonate du DHBS sont à l'origine de la rétention de ce dernier dans le film. Par contre, les films ne contenant pas le CTS ne sont pas ioniques et l'interaction moins forte entre le HEC et le DHBS favorise une libération plus importante de DHBS.

À partir des valeurs indiquées dans les tableaux (6 à 9) on a tracé les graphiques représentant l'absorbance et la concentration en fonction du temps. Par ailleurs, nous avons représenté dans chaque cas la courbe $\ln(C) = f(t)$. Ces graphiques sont illustrés dans les figures (24 à 27).

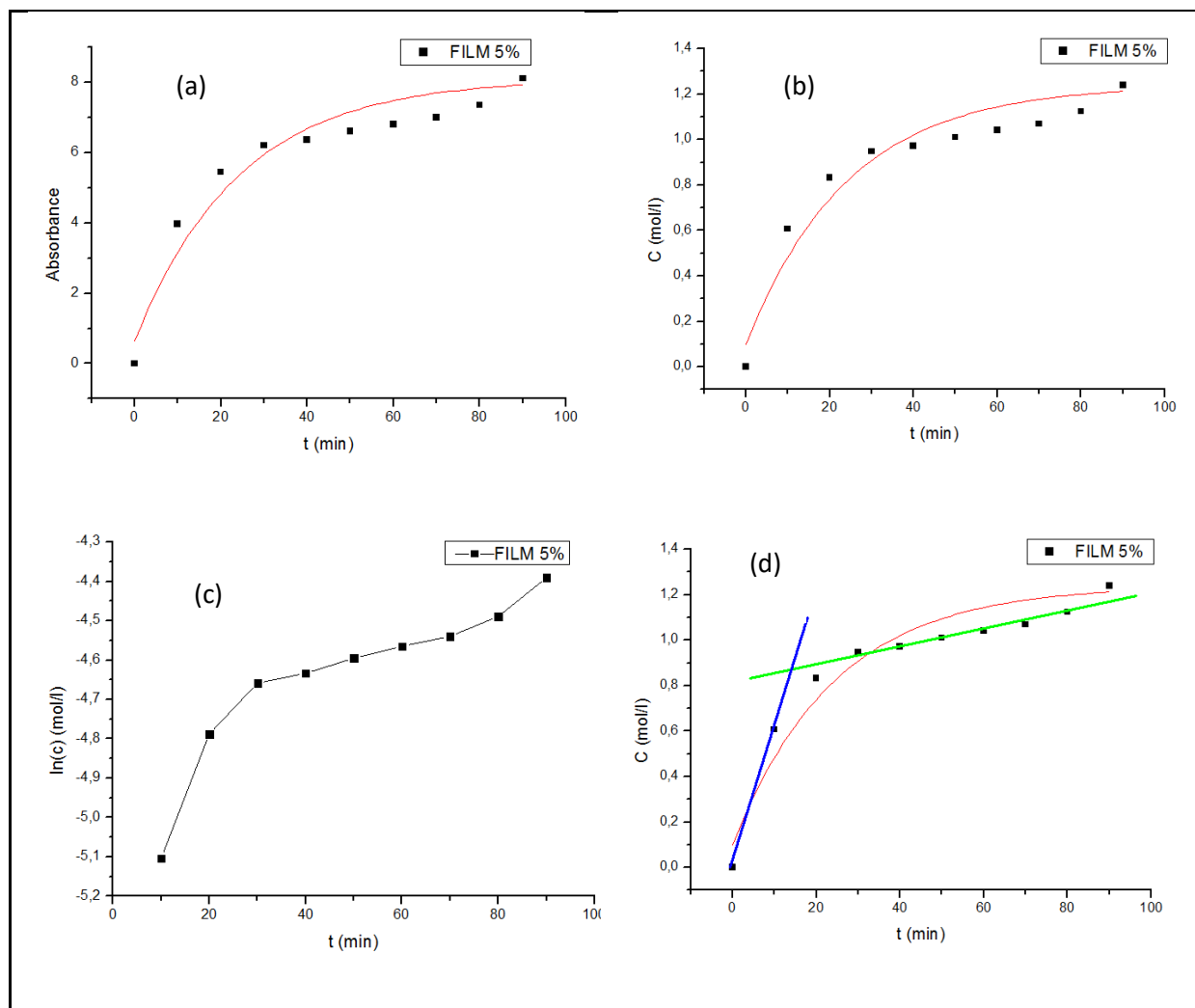


Figure 24 : Augmentation de l'absorbance et de la concentration au cours du temps dans le film HEC-GTA-DHBS (5 %) ; (a) : absorbance $A = f(t)$; (b) : concentration $C = f(t)$; (c) : $\ln(C) = f(t)$ et (d) : les pentes de la courbe b.

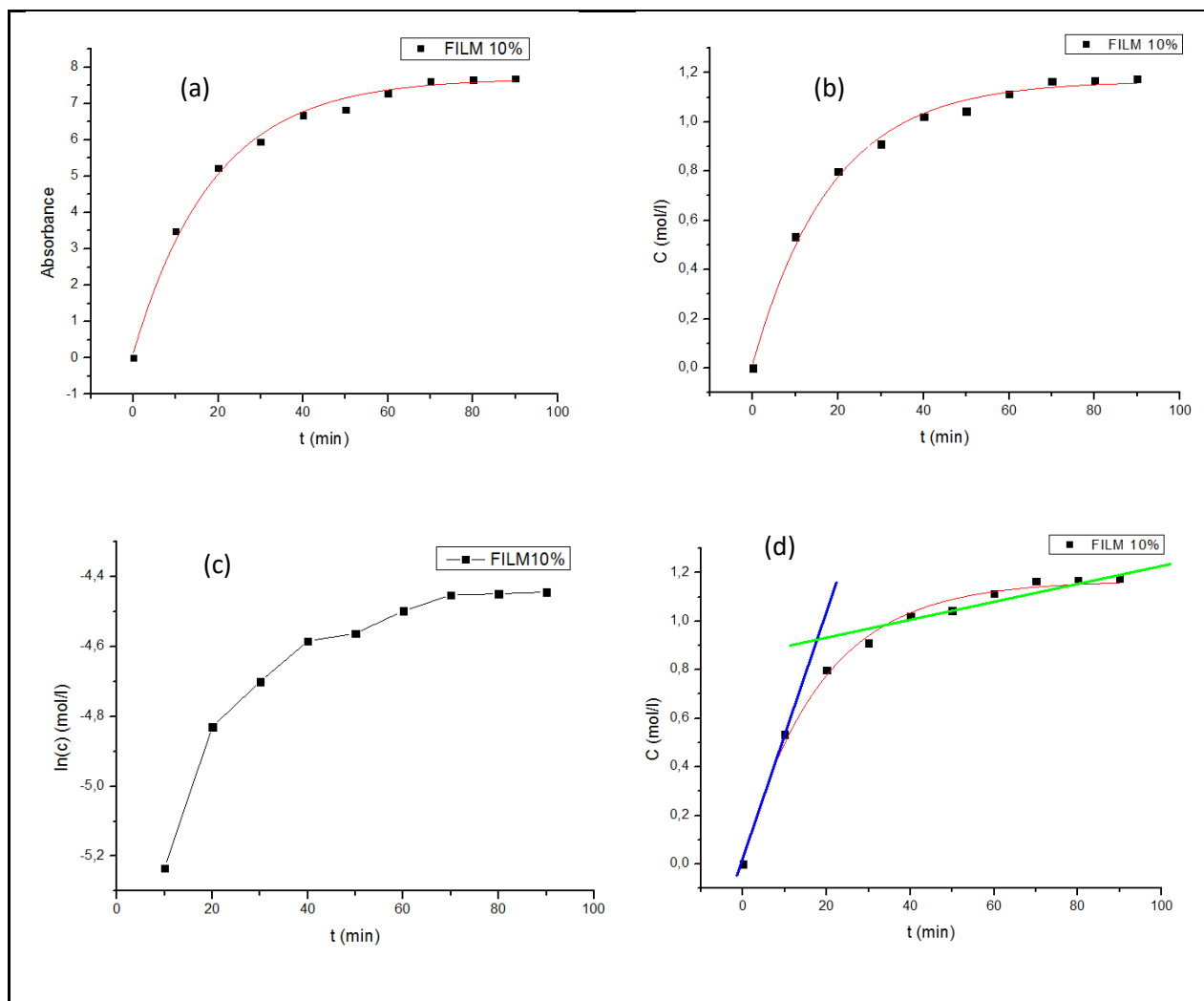


Figure 25: Augmentation de l'absorbance et de la concentration au cours du temps dans le film HEC-GTA-DHBS (10 %) ; (a) : absorbance $A = f(t)$; (b) : concentration $C = f(t)$; (c) : $\ln(C) = f(t)$ et (d) : les pentes de la courbe b.

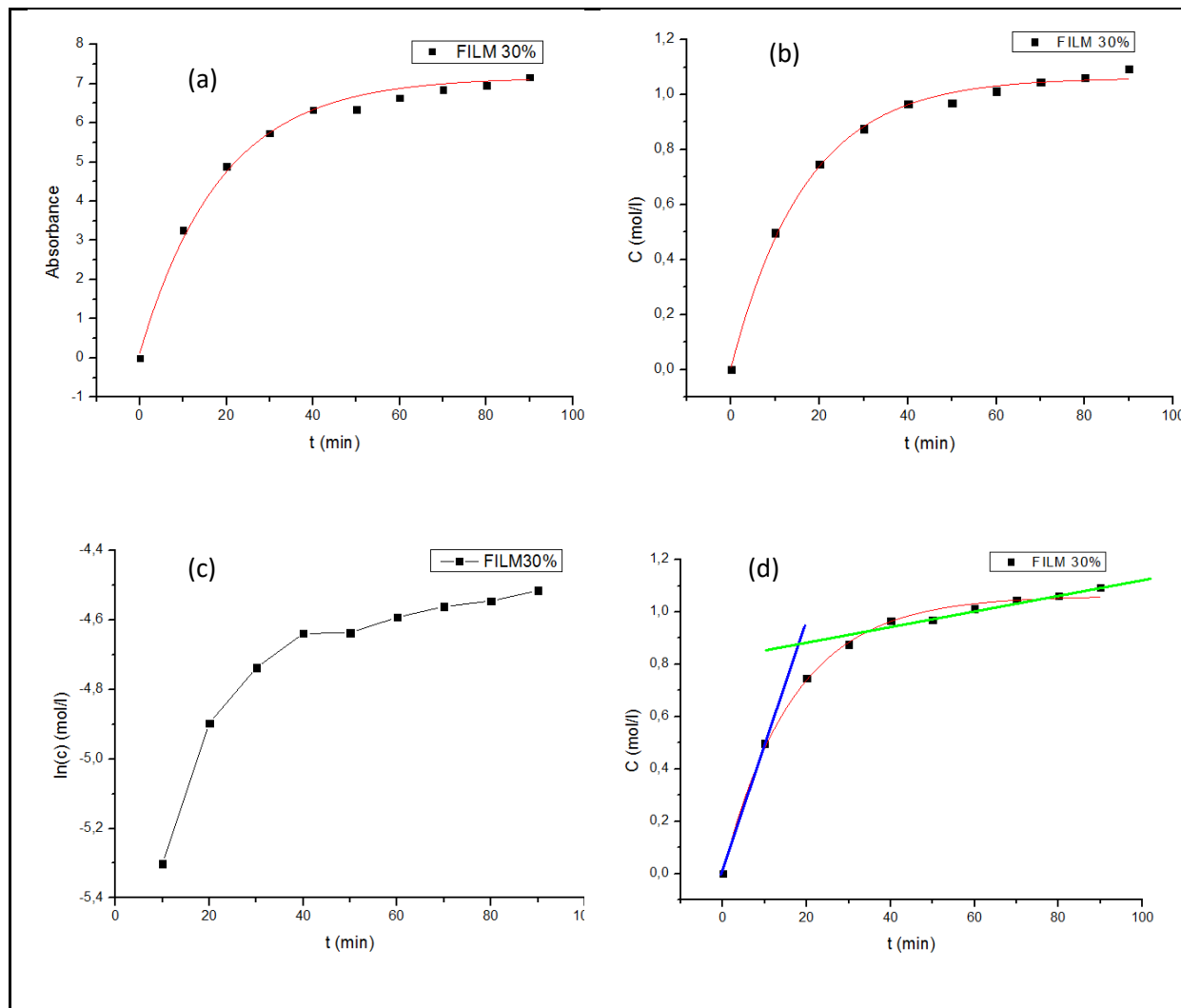


Figure 26: Augmentation de l'absorbance et de la concentration au cours du temps dans le film HEC-GTA-DHBS (30 %) ; (a) : absorbance $A = f(t)$; (b) : concentration $C = f(t)$; (c) : $\ln(C) = f(t)$ et (d) : les pentes de la courbe b.

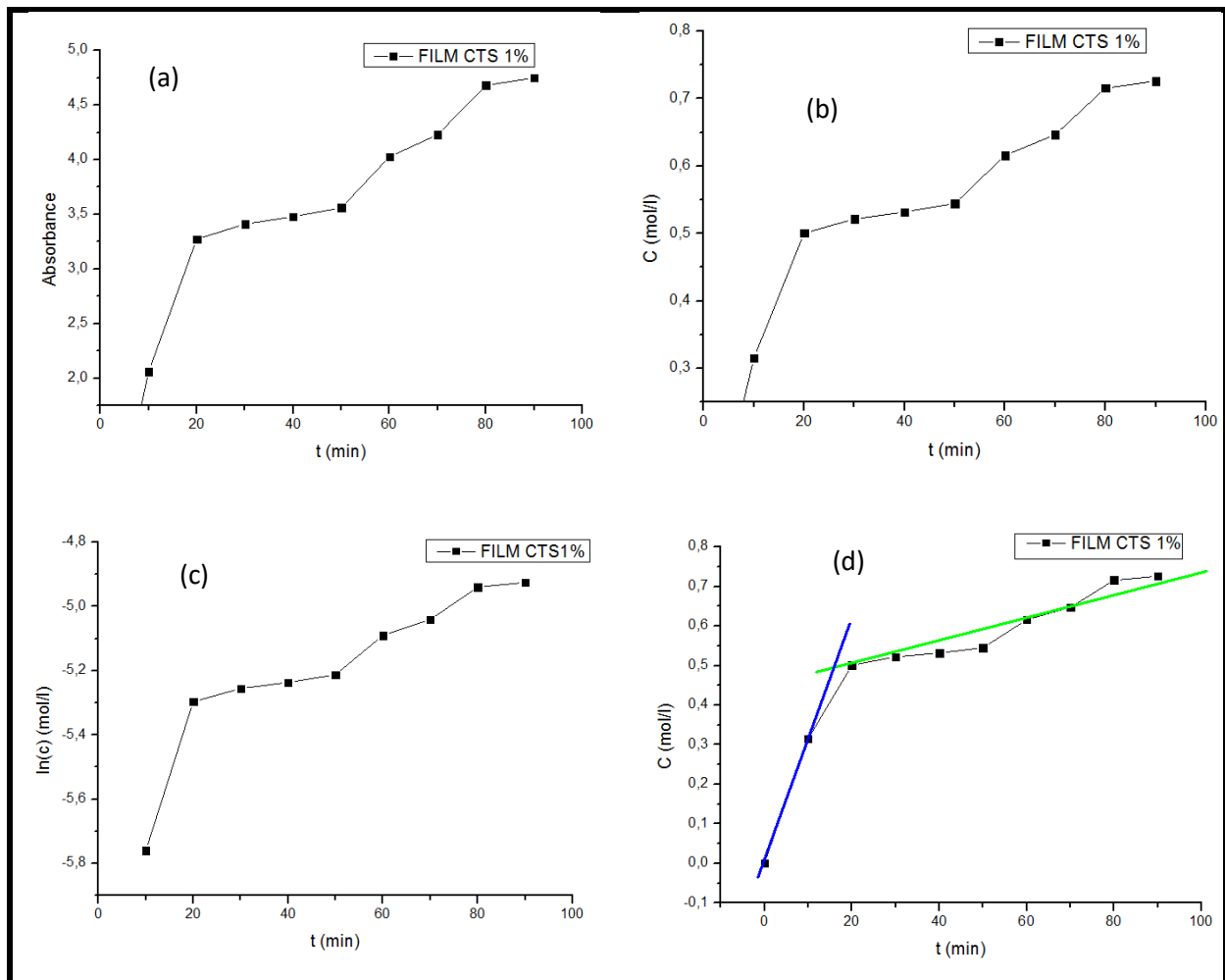


Figure 27: Augmentation de l'absorbance et de la concentration au cours du temps dans le film HEC-CTS-GTA-DHBS (1 %) ; (a) : absorbance $A = f(t)$; (b) : concentration $C = f(t)$;

(c) : $\ln(C) = f(t)$ et (d) : les pentes de la courbe b.

D'après les figures (24, 25, 26, 27), on observe que :

- Dans tous les cas (courbes a et b), la libération de DHBS à partir de l'hydrogel ou du composite est rapide dans un premier temps entre 0 et 20 min, puis elle devient moins rapide par la suite. Les expériences ont été menées pendant 90 min ce qui représente un intervalle de temps assez significatif.
- D'après les courbes (c), le tracé de $\ln(C) = f(t)$ ne donne pas de droite, c'est-à-dire que cette cinétique n'est pas du premier ordre. Par ailleurs, on a tracé la fonction $(\frac{1}{C}) = f(t)$ qui ne donne pas de droite, c'est-à-dire que cette cinétique n'est pas du deuxième ordre non plus.
- L'examen de l'allure des courbes (d), c'est-à-dire de la concentration en fonction du temps révèle que la libération du DHBS semble se dérouler en 02 étapes successives suggérant une cinétique complexe. Une première étape rapide entre 0 et 10 min (pente

élevée), suivie d'une deuxième étape plus lente à partir de 20 min sans atteindre de plateau. Nous avons tenté de représenter les pentes de ces deux étapes dans le but de visualiser les vitesses de libération. Dans chaque cas l'intersection des deux pentes se situe entre 10 et 20 min. Nous pensons que le passage de la première étape de libération de l'excès de DHBS à la deuxième étape se fait dans cet intervalle de temps. Le calcul de la pente à ce niveau du rayon de courbure est le même pour les trois films ($\text{tg } \alpha = 2.26.10^{-3}$). La deuxième étape où la pente est plus faible révélerait une libération du DHBS piégé dans le réseau.

- On résume dans le tableau 9 les pentes et leur intervalle de temps pour chacun des films obtenus.

Tableau 10: représente les pentes et leur intervalle pour chacun des films

Film	Pente	Intervalle
HEC/ GTA/ DHBS (5 %)	6.07×10^{-2}	0 min a 10 min
	0.38×10^{-2}	40 min a 80 min
HEC/ GTA/ DHBS (10 %)	5.33×10^{-2}	0 min a 10 min
	0.37×10^{-2}	40 min a 80 min
HEC/ GTA/ DHBS (30 %)	4.98×10^{-2}	0 min a 10 min
	0.31×10^{-2}	50 min a 90 min
HEC/ CTS/ GTA/ DHBS (1 %)	1.86×10^{-2}	10 min a 20 min
	0.51×10^{-2}	20 min a 50 min

L'analyse des courbes (d) et du tableau 10 montre par ailleurs que, dans le cas des hydrogels de HEC, les premières pentes de 0 à 10 min sont voisines, suggérant un phénomène identique de libération (cinétique d'ordre 1). Lors de la deuxième étape on observe que les pentes sont plus petites et voisines se qui suggère une diminution de la vitesse de libération du DHBS. On constate aussi que la vitesse de libération à partir du composite contenant le CTS est plus petite (voir la pente).

La figure 28 illustre les images des films après le gonflement.

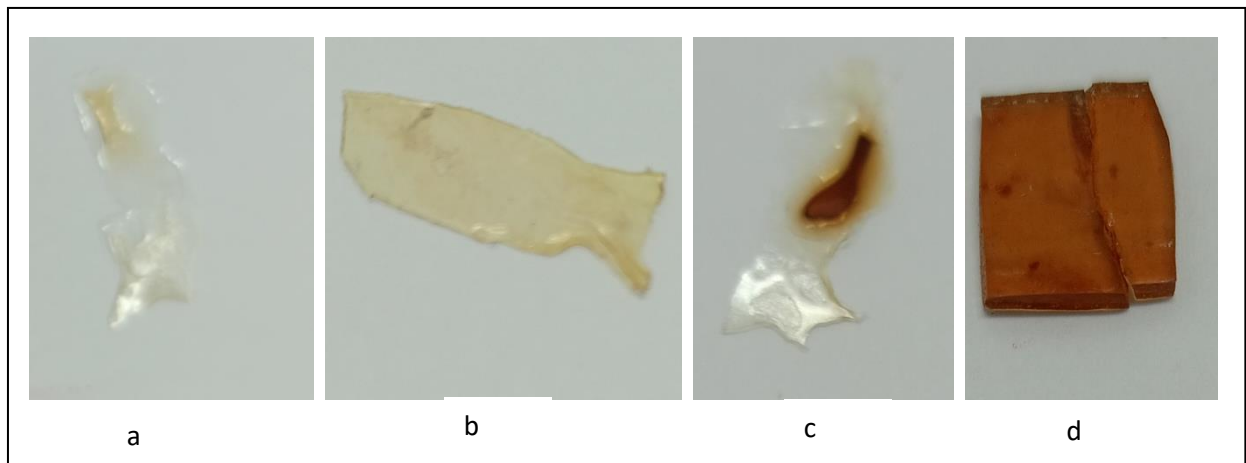


Figure 28 : les images des films après le gonflement

D'après la figure (28), on peut voir que le film 5 % et 10 % deviennent transparents, contrairement au film 30 %. En effet, la présence de couleur dans le film révèle la persistance du DHBS piégé. Cette couleur s'estompe lorsque le taux de réticulation diminue. Le film à 30 % est marron au centre, celui de 10 % est plus clair alors que le film de 5 % est transparent. La couleur dans le composite monte aussi bien la présence de DHBS que l'état d'oxydation des sites ammonium. À partir de ces résultats, on pense que le taux de libération diminue lorsque le degré de réticulation augmente.

Conclusion Générale

Le but de cette étude est de suivre la libération d'une substance active 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium à partir d'un composite composé d'hydroxyéthylcellulose, de chitosane et de glutaraldéhyde.

Afin d'analyser cette libération, nous avons réalisé une recherche sur les divers facteurs qui jouent un rôle dans cette réaction, tels que l'agent réticulant et le taux de réticulation.

Le gonflement et l'UV-visible sont les deux méthodes employées pour étudier les résultats de nos expériences.

Selon les expériences précédentes, nous avons obtenu les conclusions suivantes :

La vitesse et la quantité de libération de la 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium sont influencées par le taux de réticulation, comme le montrent les résultats de notre étude. Il a été constaté que le film réticulé à 5 % de glutaraldéhyde a présenté une libération plus rapide et des quantités significativement plus élevées de 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium par rapport aux films réticulés à 10 % et 30 %. Cela indique que la réticulation joue un rôle crucial dans le contrôle de la libération du composé actif.

En outre, notre recherche souligne également le rôle particulier du chitosane en tant qu'agent de réticulation. On a constaté que les films avec du chitosane réticulé à 1 % ont libéré moins de 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium que les films avec des taux de réticulation plus élevés (5 %, 10 % et 30 %). Cela met en évidence l'importance de la concentration de chitosane lors de la fabrication du film et son influence sur la vitesse de libération du composé actif.

En résumé, notre étude donne des informations essentielles pour concevoir et optimiser des systèmes de libération contrôlée à base de polymères. Les résultats obtenus permettent de mener des futures recherches pour approfondir les mécanismes qui sous-tendent la libération contrôlée dans ces systèmes et développer des applications concrètes dans des domaines tels que la pharmacie et la biotechnologie.

Références bibliographiques

- [1] H. Lennernäs et B. Abrahamsson, « The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension », *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 57, no 3, p. 273-285, mars 2005.
- [2] E. Gue, J. F. Willart, S. Muschert, F. Danede, E. Delcourt, M. Descamps, et J. Siepmann, « Accelerated ketoprofen release from polymeric matrices: importance of the homogeneity/heterogeneity of excipient distribution », *Int. J. Pharm.*, vol. 457, no 1, p. 298-307, nov. 2013.
- [3] Rinaudo. M, *Chitin and chitosan: Properties and applications. Progress in Polymer Science (Oxford)*. 2006: p (603-632).
- [4] Majewicz, T.G., P.E. Erazo-Majewicz, and T.J. Podlas, *Cellulose ethers. Encyclopedia of polymer science and technology*, 2002
- [5] S. Krenzlin, F. Siepmann, D. Wils, L. Guerin-Deremaux, M. P. Flament, et J. Siepmann, « Non-coated multiparticulate matrix systems for colon targeting », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, mars 2011.
- [6] Abdel-Halim, E., *Chemical modification of cellulose extracted from sugarcane bagasse: Preparation of hydroxyethyl cellulose*. *Arabian Journal of Chemistry*, 2014. **7**(3): p. 362-371
- [7] Demina, T.S., et al., *Solid-State Synthesis of Water-Soluble Chitosan-g-Hydroxyethyl Cellulose Copolymers*. *Polymers*, 2020. **12**(3): p. 611.
- [8] Wine, Y., et al., *Elucidation of the mechanism and end products of glutaraldehyde crosslinking reaction by X-ray structure analysis*. *Biotechnology and bioengineering*, 2007. **98**(3): p. 711-718.
- [9] López-Gallego, F., et al., *Enzyme stabilization by glutaraldehyde crosslinking of adsorbed proteins on aminated supports*. *Journal of Biotechnology*, 2005. **119**(1): p. 70-75.
- [10] Joubert, F., et al., *Preparation of an antibacterial poly (ionic liquid) graft copolymer of hydroxyethyl cellulose*. *Biomacromolecules*, 2015. **16**(12): p. 3970-3979
- [11] Jilal, I., et al., *New quaternized cellulose based on hydroxyethyl cellulose (HEC) grafted EDTA: synthesis, characterization and application for Pb (II) and Cu (II) removal*. *Carbohydrate polymers*, 2018. **180**: p. 156-167.
- [12] Migneault, I., et al., *Glutaraldehyde: behavior in aqueous solution, reaction with proteins, and application to enzyme crosslinking*. *Biotechniques*, 2004. **37**(5): p. 790-802.
- [13] Hooshmand, S., et al., *Enhanced alignment and mechanical properties through the use of hydroxyethyl cellulose in solvent-free native cellulose spun filaments*. *Composites Science and Technology*, 2017. **150**: p. 79-86
- [14] Bacchin, P., et al., *Drying colloidal systems: Laboratory models for a wide range of applications*. *The European Physical Journal E*, 2018. **41**(8): p. 1-34
- [15] Majewicz, T.G., P.E. Erazo-Majewicz, and T.J. Podlas, *Cellulose ethers*. *Encyclopedia of polymer science and technology*, 2002.
- [16] Meadows, J., P. Williams, and J. Kennedy, *Comparison of the extensional and shear viscosity characteristics of aqueous hydroxyethyl cellulose solutions*. *Macromolecules*, 1995. **28**(8): p. 2683-2692.
- [17] Joubert, F., et al., *Preparation of an antibacterial poly (ionic liquid) graft copolymer of hydroxyethyl cellulose*. *Biomacromolecules*, 2015. **16**(12): p. 3970-3979.
- [18] Majewicz, T.G., P.E. Erazo-Majewicz, and T.J. Podlas, *Cellulose ethers*. *Encyclopedia of polymer science and technology*, 2002.

- [19] Baldwin E.A, Nisperos-carriedo M.O, and Baker R.A, Use of edible coating to preserve quality of lightly (and slightly) processed products. *Food Science and Nutrition*, 1995: p (509-523)
- [20] Roberts GAF, Structure of chitin and chitosan. In: *Chitin Chemistry*, Macmillan, and London, 1992: p (1-53).
- [21] Caroline. C, Rachel. A et Marguerite. R, Synthèse et étude d'hydrogels thermosensibles obtenus par modification chimique contrôlée du chitosane. *L'actualité chimique* N° 294–février, 2006.
- [22] Henni-Silhadi, W., et al., Solubilization of Insoluble Drugs into Hydrophobized Polysaccharide Aggregates. *PharmSciFair, Nice*, June, 2005: p. 12-17.
- [23] Crini, G., et al, *Chitine et chitosane: du biopolymère à l'application*. 2009: Presses Univ. FrancheComté.
- [24] Nystrom. B, Kjaniksen. A.L and Iversen. C, Characterization of association phenomena in aqueous systems of chitosan of different hydrophobicity. *Advances in Colloid and Interface Science*. 1999: p (81-103).
- [25] Engelhardt, J., *Sources, industrial derivatives and commercial application of cellulose*. *Carbohydr Eur*, 1995. **12**: p. 5-14.
- [26] Grabovac. V, Guggi. D and Bernkop-Schnurch. A, Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005: p (1713- 1723).
- [27] Sorlier. P, Denuziare. A, Viton. C and Domard. A, Relation between the degree of acetylation and the electrostatic properties of chitin and chitosan. *Biomacromolecules*. 2001: p (765-772).
- [28] Kurita K: Chitin and chitosan: Functional biopolymers from marine crustaceans. *Mar Biotechnol*, 2006 : p (203-226)
- [29] Shepherd. R, Reader. S and Falshaw. A, Chitosan functional properties. *Glycoconjugate Journal*. 1997: p (535-542)
- [30] Benmansour, K., S. Kara Slimane, and A. Benosman, *Adsorptive removal of Acidol Red 2BE-NW from aqueous solutions using chitosan/montmorillonite beads*. *Desalination and Water Treatment*, 2016. **57**(44): p. 21071-21082.
- [31] Wine, Y., et al., Elucidation of the mechanism and end products of glutaraldehyde crosslinking reaction by X-ray structure analysis. *Biotechnology and bioengineering*, 2007. **98**(3): p. 711-718.
- [32] Ratajska. M and Boryniec. S, Physical and chemical aspects of biodegradation of natural polymers. *Reactive and Functional Polymers*.1998: p (35-49).
- [33] Abdel-Halim, E., *Chemical modification of cellulose extracted from sugarcane bagasse: Preparation of hydroxyethyl cellulose*. *Arabian Journal of Chemistry*, 2014. **7**(3): p. 362-371.
- [34] Majewicz, T.G., P.E. Erazo-Majewicz, and T.J. Podlas, *Cellulose ethers*. *Encyclopedia of polymer science and technology*, 2002.
- [35] Dolcé, P., et al., Outbreak of glutaraldehyde-induced proctocolitis. *American journal of infection control*, 1995. **23**(1): p. 34-39.
- [36] Shortliffe, L.M.D., et al., Treatment of urinary incontinence by the periurethral implantation of glutaraldehyde cross-linked collagen. *The Journal of urology*, 1989. **141**(3): p. 538-541.
- [37] Monsan, P., G. Puzo, and H. Mazarguil, *Etude du mécanisme d'établissement des liaisons glutaraldéhyde-protéines*. *Biochimie*, 1976. **57**(11-12): p. 1281-1292.

- **[38]** CCPCT. Green seal standard and environmental evaluation for general-purpose, bathroom and glass cleaners used for industrial and institutional purposes. Knoxville, TN : University of Tennessee, 2000, 83 p
- **[39]** Deloffre-Bonnamour N.(1995), Les rejets des établissements de santé : des effluents liquides aux déchets solides - Mémoire de Maîtrise - IUP Génie de l'environnement - Ecodéveloppement - Université Claude-Bernard – Lyon 1, 75 p
- **[40]** Kummerer K. (2001), Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review. Chemosphere, 45, 6-7, 957-969.
- **[41]** Ghinwa. NAJA. « Réactivité des associations organo-minérales dans une lagune d'eaux de mine ; Fixation du plomb par des matières biologiques ». thèse doctorat université Henri Poincaré, Nancy1 France (2001).
- **[42]** H. Sigel, C. P. Da Costa, R. B. Martin, Coord. Chem. Rev. 2001, 219-221, 435
- **[43]** Krarpiel A.M.L., Kellu K., Morel F.M.M., 1999. A model for metal adsorption on Montmorillonite. Journal of colloid and interface science 218, 43-54.

ملخص

التحكم في تحرير المواد الفعالة من المصفوفات البوليمرية هو مجال بحث يتطور بشكل كبير في مجالات متعددة. ومع ذلك، من الضروري فهم هذا العملية والتحكم فيها لتحسين فعالية التركيبات وضمان تحرير منظم للمواد الفعالة.

هدف هذا العمل هو تطوير أفلام هيدروجيل ومواد مركبة حيوية لفهم وتحليل الآليات التي تؤثر على تحرير المواد الفعالة من 2،5- على عملية تحرير الكيتوسان الأنظمة البوليمرية المدروسة. ندرس حركية التحرير لتحديد تأثير نسب التشابك ووجود ال- أيضاً، قد تساعد هذه الدراسة في تحديد تأثير الخصائص الفيزيائية والكيميائية. ديهيدروكسي بنزين سلفونات دي إيثيل الأمونيوم ستمكننا هذه التحليلات من تحسين . 2،5-ديهيدروكسي بنزين سلفونات دي إيثيل الأمونيوم للبوليمرات الحيوية على حركية تحرير التركيبات للحصول على تحرير منظم فعال ويمكن التنبؤ به للمادة المركبة المدروسة.

الكلمات الرئيسية: تحرير منظم، كيتوسان، هيدروكسي إيثيل سيلولوز، جلتار ألدهيد، 2،5-ديهيدروكسي بنزين سلفونات دي إيثيل الأمونيوم.

Résumé

La libération contrôlée des substances actives à partir des matrices polymérique est un domaine de recherche en plein de développement dans devers domaines.

Cependant, il est essentiel de comprendre et contrôler ce processus pour améliorer l'efficacité des formulations et assurer une libération contrôlée des substances actives.

Le but de ce travail est donc d'élaboré des films hydrogels et biocomposite a fine de comprendre et d'analyser les mécanismes affectant la libération des substances actives à partir des systèmes polymériques étudiés. On étudie la cinétique de libération afin de déterminer l'influence des taux de réticulation et la présence de CTS sur le processus de libération du DHBS. Aussi, cette étude pourrait aider à déterminer l'influence des propriétés physicochimiques des biopolymères sur la cinétique de libération du DHBS. Cette analyse permettrait d'améliorer les formulations afin d'obtenir une libération contrôlée efficace et prévisible du composite étudié.

Mots clés : libération contrôlée, Chitosane, hydroxyéthylcellulose, glutaraldéhyde , 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthyle ammonium de diéthyle ammonium.

Abstract

The controlled release of active substances from polymeric matrices is a rapidly developing field of research across various domains. However, it is essential to understand and control this process to improve the efficacy of formulations and ensure a controlled release of active substances.

The aim of this work is to develop hydrogel and biocomposite films in order to understand and analyze the mechanisms affecting the release of active substances from the studied polymeric systems. We study the release kinetics to determine the influence of crosslinking rates and the presence of CTS on the release process of DHBS. Additionally, this study could help determine the influence of the physicochemical properties of biopolymers on the release kinetics of DHBS. This analysis would allow for the improvement of formulations to achieve an effective and predictable controlled release of the studied composite.

Keywords: controlled release, Chitosan, hydroxyethyl cellulose, glutaraldehyde, 2,5-dihydroxybenzenesulfonate diethyl ammonium..