



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université Badji Mokhtar Annaba
Faculté de Médecine d'Annaba
Département de Pharmacie



THESE
DE DOCTORAT EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN SCIENCES MEDICALES
SPECIALITE : CHIMIE MINERALE

ETUDE DU COMPORTEMENT D'UN POLYMERE INORGANIQUE
ELABORE PAR LE PROCEDE SOL- GEL, APPLICATION DANS LE
DOMAINE PHARMACEUTIQUE

Présentée par
M.HOUAMRIA Hamza
Maitre assistant en Chimie Minérale

Pr KACIMI Ghouti	President	Faculté de Pharmacie d'Alger
Pr HADEF Youcef	Directeur de Thèse	Faculté de Médecine d'Annaba
Pr MERAH Abdelali	Co-Directeur de Thèse	Faculté de Médecine d'Annaba
Pr LALAOUNA Abd El Djalil	Membre	Faculté de Médecine de Constantine
Pr DJEBBAR Mohamed	Membre	Faculté de Médecine d'Annaba
Pr LAYACHI Fayçal	Membre	Faculté de Médecine d'Annaba

N° d'ordre :.....

Année : 2024/2025

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je rends grâce à Allah, le Tout-Puissant, qui m'a accordé la force, la patience et la persévérance indispensables à la réalisation de ce travail.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à **Monsieur HADEF YUCEF**, Directeur de cette thèse, pour son encadrement rigoureux, sa disponibilité constante ainsi que ses conseils avisés tout au long de cette étude. Son soutien et ses encouragements ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail.

Mes sincères remerciements s'adressent également à **Monsieur MERAH ABDELALI**, Co-directeur de cette thèse, pour son accompagnement précieux, ses orientations éclairées et ses remarques constructives qui ont grandement contribué à enrichir et améliorer ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement les membres du jury :

- Le **Professeur KACIMI Ghouti**, Président du jury, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'évaluer ce travail et pour l'intérêt porté à cette étude.
- Le Professeur **LAALAOUNA Abdeldjalil**, pour sa participation attentive à l'évaluation de cette thèse ainsi que pour ses observations pertinentes.
- Le Professeur **LAYACHI Fayçal**, pour le temps consacré à l'analyse approfondie de ce travail et ses précieux conseils.
- Le Professeur **DJEBBAR Mohamed**, pour son investissement dans l'examen de ce travail et ses recommandations enrichissantes.

Je remercie également chaleureusement ma famille, qui a toujours été un pilier solide à mes côtés, m'apportant soutien, amour et réconfort dans les moments de doute et de fatigue.

Enfin, mes pensées vont à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de ce travail. À vous tous, je témoigne ma plus sincère gratitude

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux.....	VIII
Liste des figures.....	X
Liste des annexes.....	XII
Liste des abréviations.....	VII
INTRODUCTION.....	1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I LES BIOMATERIAUX

I.1. Les différents types de biomatériaux.....	3
I.1.1. Hydroxyapatite.....	3
I.1.2. Verres bioactifs	4
I.1.2.1. Définition d'un verre.....	4
I.1.2.2. Structure de verres.....	4
I.1.2.3. Propriétés physiques des verres.....	5
I.2. Rappel sur la formation des gels.....	7
I.2.1. Définition d'un gel et critère pour l'obtention d'un aérogel.....	7
I.2.2. Définition de la gélification	8
I.2.3. Fonctionnalité du précurseur	8
I.2.4. Mécanismes réactionnels	10
I.2.4.1. Type monomère-amas	11
I.2.4.2. Type amas-amas	12
I.2.5. Réactions mise en jeu.....	13
I.2.6. Cinétique.....	13
I.2.7. Mode d'agrégation.....	13
I.3. Applications des biomatériaux dans le domaine médical	13
I.3.1. Bioactivité.....	13
I.3.1.1. Définition.....	13
I.3.1.2. Processus de bioactivité.....	14
I.3.2. Biomatériaux utilisés comme substituts osseux.....	16
I.3.3. Dentisterie.....	17
I.3.4. Ingénierie Tissulaire.....	17
I.3.5. Libération Contrôlée de Médicaments.....	17
I.3.6. Biocompatibilité.....	19

CHAPITRE II PROCEDE SOL-GEL : DE LA SYNTHESE AUX APPLICATIONS

II.1. Fondements et enjeux du procédé sol-gel.....	21
II.1.1. Définition et importance du procédé sol-gel.....	21
II.1.2. Domaines d'application.....	21
II.2. Principes fondamentaux du procédé sol-gel.....	22
II.2.1. Définition et terminologie.....	22
II.2.2. Voies de synthèse.....	23
II.2.3. Mécanismes essentiels : hydrolyse, condensation et formation du réseau polymérique.....	23
II.2.4. Transition sol-gel et structuration du matériau.....	23
II.3. Mécanismes réactionnels et facteurs influents.....	24
II.3.1. Hydrolyse (mécanismes acide, basique, neutre, catalyse fluorée).....	24

II.3.1.1. Catalyse acide de l'hydrolyse.....	24
II.3.1.2. Catalyse basique de l'hydrolyse.....	25
II.3.1.3. En milieu neutre (sans catalyseur).....	26
II.3.1.4. Catalyse par les ions fluorure.....	27
II.3.2. La condensation dans le procédé sol-gel.....	28
II.3.2.1. Mécanismes de condensation.....	28
II.4. Influence des paramètres physico-chimiques sur le procédé sol.....	29
II.4.1. pH.....	30
II.4.2. Température et humidité.....	30
II.4.3. Concentration en catalyseur.....	30
II.4.4. Contraintes stériques.....	30
II.5. Précurseurs utilisés dans le procédé sol-gel.....	31
II.5.1. Précurseurs silicatés.....	31
II.5.1.1. Précurseurs minéraux.....	31
II.5.1.2. Précurseurs alcoxydes.....	31
II.5.1.3. Mécanismes réactionnels et effets structuraux.....	32
II.5.2. Précurseurs phosphatés.....	32
II.5.2.1. Phosphate de triéthyle (TEP).....	33
II.5.2.2. Hexamétaphosphate de sodium.....	33
II.5.3. Précurseurs métalliques (autres que la silice).....	34
II.6. Conditions de synthèse et maîtrise des paramètres.....	35
II.6.1. Rôle des solvants, catalyseurs et additifs.....	35
II.6.2. Temps de gélification et vieillissement des gels.....	35
II.6.3. Problématiques spécifiques : séchage, réticulation, synérèse.....	37
II.6.4. Méthodes de séchage et obtention des matériaux finaux.....	37
II.6.4.1. Séchage évaporatif et formation des xérogels.....	37
II.6.4.2. Caractéristiques et traitement des xérogels.....	38
II.6.4.3. Séchage supercritique et obtention des aérogels.....	38
II.6.4.4. Effet sur les propriétés mécaniques et fonctionnelles.....	41
II.7. Perspectives et applications.....	41
II.7.1. Applications en chimie et catalyse.....	41
II.7.2. Applications en optique.....	41
II.7.3. Applications en biomédecine.....	42
II.7.4. Applications en électronique.....	42
II.7.5. Perspectives d'avenir.....	42

CHAPITRE III CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DU VERRE BIOACTIF

III.1. Analyse thermique différentielle (ATD).....	44
III.1.1. Principe de fonctionnement.....	44
III.1.2. Application à la caractérisation des verres bioactifs.....	45
III.1.3. Limites et perspectives.....	45
III.2. Techniques couplées en analyse thermique.....	46
III.2.1. Couplage DSC/ATG.....	46
III.2.2. Couplage DSC/Microscopie optique.....	46
III.2.3. Couplage DSC/Spectroscopie Raman.....	47
III.2.4. Couplage DSC/Diffraction des rayons X (DRX).....	47
III.3. Techniques apparentées et dérivées de la DSC.....	48
III.3.1. DSC à modulation de température (MTDSC).....	48
III.3.2. DSC à grande vitesse de balayage (Fast-DSC).....	49

III.4. Calibrages en analyse thermique.....	50
III.4.1. Calibrage en température et en enthalpie.....	50
III.4.2. Matériaux de calibrage usuel.....	50
III.4.3. Facteurs influençant la précision du calibrage.....	52
III.5. Transition vitreuse.....	54
III.5.1. Nature et signification de la transition vitreuse.....	54
III.5.2. Caractéristiques thermodynamiques et cinétiques de Tg.....	55
III.5.3. Application à la caractérisation des verres bioactifs.....	56
III.5.4. Interprétation thermodynamique de Tg.....	57
III.6. Fusion des polymères semi-cristallins.....	57
III.6.1. Comportement thermique à la fusion.....	57
III.6.2. Détermination du degré de cristallinité.....	58
III.6.3. Facteurs influençant le profil de fusion.....	58
III.6.4. Intérêt de l'étude dans les matériaux bioactifs hybrides.....	59
III.7. Interprétation des courbes DSC : mesures dynamiques.....	59
III.7.1. Détection et origine des artefacts.....	59
III.7.1.1. Principales sources d'artefacts.....	60
III.7.2. Analyse des transitions thermiques.....	61
III.8. Caractérisation des verres bioactifs par spectroscopie FTIR.....	63
III.8.1. Principe général de la spectroscopie FTIR.....	63
III.8.2. Applications de la FTIR dans l'analyse des verres bioactifs.....	64
III.8.2.1. Identification des groupes fonctionnels.....	64
III.8.2.2. Évaluation de la bioactivité in vitro.....	64
III.8.2.3. Suivi de la dégradation et de la dissolution.....	64
III.8.2.4. Étude de l'interface matériau/tissu.....	65
III.8.2.5. Analyse de l'évolution structurale.....	65
III.9. Caractérisation structurale par diffraction des rayons X (DRX).....	65
III.9.1. Principe de la diffraction des rayons X.....	65
III.9.2. Applications de la DRX aux verres bioactifs.....	67
III.9.2.1. Confirmation du caractère amorphe.....	67
III.9.2.2. Identification des phases cristallines après immersion.....	67
III.9.2.3. Suivi de l'évolution structurale en fonction du temps et de la composition...	67
III.9.3. Estimation de la taille des cristallites : méthode de Scherrer.....	67
III.10. Microscopie électronique à balayage (MEB) et analyse élémentaire par EDS.....	68
III.10.1. Principe de la microscopie électronique à balayage (MEB).....	69
III.10.2. Applications du MEB aux verres bioactifs.....	70
III.10.3. Analyse élémentaire par spectroscopie EDS.....	70
III.11. Essais de dissolution des verres bioactifs.....	71
III.11.1. Principe général de l'essai de dissolution.....	72
III.11.2. Objectifs et paramètres mesurés.....	72
III.11.3. Paramètres expérimentaux clés.....	72
III.11.4. Corrélation avec la bioactivité in vivo.....	73

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : ÉTUDE EXPERIMENTALE ET CRIBLAGE DES FACTEURS DE SYNTHÈSE DU VERRE BIOACTIF PAR SOL-GEL

I.1. Matériels	74
I.2. Réactifs.....	75
I.3. Protocole expérimental.....	76
I.3.1. Préparation de la solution sol-gel.....	76
I.3.2. Formation et séchage du gel.....	77
I.3.3. Préparation de l'échantillon en poudre.....	77
I.3.4. Protocole opératoire et paramètres expérimentaux.....	78
I.4. Plan d'expériences.....	79
I.4.1. Justification de l'utilisation d'un plan fractionnaire.....	79
I.4.2. Facteurs et niveaux étudiés.....	81
I.4.3. Critères d'optimisation (Réponses).....	81
I.4.4. Tableau du plan expérimental.....	82
I.4.5. Méthodes d'analyse.....	83
I.4.5.1. Spectroscopie infrarouge (FTIR).....	84
I.4.5.2. Analyses thermiques (ATG/DSC).....	84
I.4.5.3. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	85
I.4.5.4. Essais de dissolution et modélisation des profils.....	86
I.5. Résultats	89
I.5.1. Résultats du plan de criblage.....	89
I.5.1.1. Tableau des résultats expérimentaux.....	89
I.5.1.2. Effets principaux des facteurs.....	90
I.5.1.3. Analyse de la variance (ANOVA).....	90
I.5.2. Résultats des analyses physico-chimiques.....	97
I.5.2.1. Spectres infrarouges (FTIR).....	97
I.5.2.2. Résultats de l'analyse thermique.....	101
I.5.2.3. Résultats des essais de dissolution.....	116
I.5.2.4. Résultats de la microscopie électronique à balayage (MEB).....	118
I.6. Discussion	120
I.7. Conclusion	122
CHAPITRE II : OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE DU VERRE BIOACTIF	
II.1 Matériel et Méthodes.....	123
II.1.1. Appareillage et équipements utilisés.....	123
II.1.2. Démarche expérimentale.....	124
II.1.2.1. Approche par plan d'expériences (Plan Composite Central).....	124
II.1.2.2. Caractérisation physico-chimique.....	125
II.2. Résultats	126
II.2.1. Évaluation des réponses de dissolution et modélisation statistique.....	126
II.2.1.1. Modélisation de la dissolution à 1 h.....	126
II.2.1.1.1. Modélisation mathématique.....	126
II.2.1.1.2. Analyse de la variance.....	127
II.2.1.1.3. Ajustement du modèle.....	128
II.2.1.1.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	129
II.2.1.1.5. Equation finale.....	130
II.2.1.1.6. Représentations graphiques et résidus.....	130
II.2.1.2. Modélisation de la dissolution à 2 h.....	134
II.2.1.2.1. Modélisation mathématique.....	134
II.2.1.2.2. Analyse de la variance.....	134

II.2.1.2.3. Ajustement du modèle.....	135
II.2.1.2.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	136
II.2.1.2.5. Equations finales.....	137
II.2.1.2.6. Représentations graphiques et résidus.....	137
II.2.1.3. Modélisation de la dissolution à 4 h.....	139
II.2.1.3.1. Modélisation mathématique.....	139
II.2.1.3.2. Analyse de la variance.....	140
II.2.1.3.3. Ajustement du modèle.....	141
II.2.1.3.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	142
II.2.1.3.5. Equations finales.....	142
II.2.1.3.6. Représentations graphiques et résidus.....	144
II.2.1.4. Modélisation de la dissolution à 6 h.....	145
II.2.1.4.1. Modélisation mathématique.....	145
II.2.1.4.2. Analyse de la variance.....	145
II.2.1.4.3. Ajustement du modèle.....	146
II.2.1.4.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	147
II.2.1.4.5. Equations finales.....	147
II.2.1.4.6. Représentations graphiques et résidus.....	148
II.2.1.5. Modélisation de la dissolution à 10 h.....	150
II.2.1.5.1. Modélisation mathématique.....	150
II.2.1.5.2. Analyse de la variance.....	150
II.2.1.5.3. Ajustement du modèle.....	151
II.2.1.5.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	152
II.2.1.5.5. Equations finales.....	153
II.2.1.5.6. Représentations graphiques et résidus.....	153
II.2.1.6. Discussion	155
II.2.1.7. Conclusion.....	157
II.2.1.8. Optimisation multicritère par étude de désirabilité.....	157
II.2.2. Analyse par spectroscopie infrarouge (FTIR) des matrices minérales bioactives.	158
II.2.2.1. Bandes caractéristiques des groupements phosphatés.....	159
II.2.2.2. Synthèse des bandes FTIR identifiées dans les échantillons 01 à 17 (matrices non chargées).....	159
II.2.2.3. Bandes caractéristiques observées dans les matrices minérales chargées en diclofénac sodique (échantillons 01 à 17)	160
II.2.3. Caractérisation thermique par DSC et TG des matrices minérales seules et chargées en diclofénac sodique.....	161
II.2.3. 1. Analyse thermique par calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	161
II.2.3. 2. Analyse thermogravimétrique (TG).....	165
II.2.4. Caractérisation physicochimique des matrices minérales optimisées –essais répétés.....	169
II.2.4. 1. Synthèse spectroscopique (FTIR) des échantillons optimaux.....	169
II.2.4. 2. Comportement thermique (DSC et TG).....	170
II.2.5. Discussion	171
II.2.6. Conclusion	172
II.3. Etude chimiométrique (ACP et ACH).....	173
II.3.1. Corrélation entre l'analyse multivariée (ACP/ACH) et les profils de libération du diclofénac sodique.....	174
II.3.2. Comparaison multiple des scores de l'ACP (PC1 et PC2) entre groupes de formulation (test de Tukey HSD).....	175
II.3.2.1. Synthèse des résultats multivariés (ACP et ACH).....	176

II.3.2.2. Profils de dissolution observés (données de la dissolution : plan fractionnaire et plan composite centrale).....	179
II.3.2.3. Corrélation structurale – fonctionnelle.....	180
II.3.3. Conclusion	180
CHAPITRE III DEVELOPPEMENT DE GELULES DE DICLOFENAC SODIQUE A LIBERATION PROLONGEEA BASE DE MATRICE MINERALE BIOACTIVE	
III.1. Méthodologie.....	181
III.1.1. Choix de la forme galénique : gélules à base de matrice minérale.....	182
III.1.1.1. Intérêt des gélules à matrice minérale comparativement aux formes conventionnelles.....	182
III.1.2. Principes de libération prolongée : diffusion, gonflement et érosion.....	183
III.1.3. Sélection des excipients.....	183
III.1.4. Rôle de la matrice minérale bioactive (verre phosphaté).....	184
III.1.5. Justification de l'utilisation de l'Avicel® comme agent de charge.....	184
III.1.6. Comparaison avec d'autres excipients (lactose, mannitol, DCP).....	184
III.1.7. Développement de la formulation.....	185
III.1.7.1. Protocole de remplissage des gélules.....	185
III.1.8. Essais pharmaco-techniques.....	185
III.1.8.1. Uniformité de masse et de teneur.....	186
III.1.8.1.1. Contrôle de l'uniformité de masse des gélules.....	186
III.1.8.1.2. Contrôle de l'uniformité de teneur.....	187
III.1.8.2. Évaluation du temps de désagrégation.....	187
III.1.8.2.1. Principe de l'essai.....	187
III.1.8.2.2. Description de l'appareillage.....	187
III.1.8.2.3. Caractéristiques des disques.....	188
III.1.8.2.4. Procédure expérimentale.....	188
III.1.8.3. Analyse granulométrique par tamisage.....	189
III.1.8.4. Études de dissolution in vitro.....	189
III.1.8.4.1. Conditions expérimentales (USP)	189
III.1.8.4.2. Modélisation cinétique (Weibull, Higuchi, Korsmeyer-Peppas)	191
III.1.8.5. Caractérisation spectroscopique (FTIR).....	191
III.1.8.5.1. Taux de chargement	191
III.1.8.6. Analyse du mélange physique.....	193
III.2. Résultats.....	193
III.2.1. Résultats pharmaco-techniques.....	193
III.2.1.1. Uniformité de masse et de teneur.....	193
III.2.1.1.1. Contrôle de l'uniformité de masse.....	193
III.2.1.1.2. Contrôle de l'uniformité de teneur.....	194
III.2.1.2. Désagrégation et granulométrie	195
III.2.1.2.1. Évaluation du temps de désagrégation.....	195
III.2.1.2.2. Analyse granulométrique par tamisage.....	195
III.2.1.3. Essai de dissolution et modélisation cinétique.....	196
III.2.1.4. Analyse du mélange physique (spectroscopie FTIR).....	198
III.2.1.5. Évaluation du taux de chargement par spectroscopie FTIR.....	199
III.2.1.6. Critère d'information d'Akaike (AIC) – Comparaison des modèles.....	200
III.3. Discussion.....	201
III.4. Conclusion.....	202
IV. Conclusion générale	204
Références bibliographiques.....	206
Annexe.....	VII

Liste des tableaux

Tableau 01 : Matériaux métalliques ($T_{fus} < 660$ °C).....	51
Tableau 02 : Matériaux métalliques ($T_{fus} > 660$ °C).....	51
Tableau 03 : Matériaux organiques ($T_{fus} < 300$ °C).....	51
Tableau 04 : Principaux équipements utilisés.....	75
Tableau 05 : Produits chimiques utilisés.....	75
Tableau 06 : Caractéristiques chimiques et structurales de l'hexamétaphosphate de sodium.....	77
Tableau 07 : Quantités de réactifs.....	78
Tableau 08 : Données et calculs pour l'incorporation du diclofénac sodique selon les ratios P_2O_5/Na_2O ...	78
Tableau 09 : Facteurs retenus et domaine expérimental.....	81
Tableau 10 : Plan factoriel fractionnaire à 5 facteurs codés à deux niveaux.....	82
Tableau 11 : Comparaison des avantages et des inconvénients entre les deux plans de criblage.....	83
Tableau 12 : Modèles mathématiques de libération du médicament.....	86
Tableau 13 : Comparaison entre libération par diffusion et par érosion.....	88
Tableau 14 : Résultats du criblage des facteurs d'un plan factoriel fractionnaire 2^{5-1}	89
Tableau 15 : ANOVA pour la dissolution à 1h.....	91
Tableau 16 : ANOVA pour la dissolution à 2h.....	92
Tableau 17 : ANOVA pour la dissolution à 4h.....	93
Tableau 18 : ANOVA pour la dissolution à 6h.....	94
Tableau 19 : ANOVA pour la dissolution à 10h.....	95
Tableau 20 : Bandes caractéristiques de la matrice minérale échantillon 01.....	98
Tableau 21 : Déplacement de la bande carboxylate dans les échantillons chargés.....	99
Tableau 22 : Bandes infrarouges caractéristiques du diclofénac sodique pur.....	100
Tableau 23 : Pics thermiques (DSC) des matrices minérales étudiées.....	102
Tableau 24 : Corrélations avec les applications biomédicales.....	104
Tableau 25 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique (TG) des matrices minérales.....	106
Tableau 26 : Pics caractéristiques du diclofénac sodique pur obtenus par analyse DSC.....	109
Tableau 27 : Pics caractéristiques du diclofénac sodique pur obtenus par analyse thermogravimétrique...	110
Tableau 28 : Pics thermiques (DSC) des matrices minérales chargées.....	112
Tableau 29 : Pics thermogravimétriques (TG) des matrices minérales chargées.....	113
Tableau 30 : Pourcentage de dissolution cumulée de la matrice chargée aux différents temps d'analyse...	117
Tableau 31 : Résultats de la microscopie électronique à balayage (MEB).....	119
Tableau 32 : Domaine expérimental des facteurs étudiés.....	124
Tableau 33 : Plan d'expérimentation.....	125
Tableau 34 : Plan d'expérimentation avec réponses.....	126
Tableau 35 : Analyse de la variance (dissolution à 1 h, Plan Central Composite).....	127
Tableau 36 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle.....	128
Tableau 37 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	129
Tableau 38 : Analyse de la variance (dissolution à 2 h, Plan Central Composite).....	134
Tableau 39 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle.....	135
Tableau 40 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	136
Tableau 41 : Analyse de la variance (dissolution à 4 h, Plan Central Composite).....	140
Tableau 42 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle.....	141
Tableau 43 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	142
Tableau 44 : Analyse de la variance (dissolution à 6 h, Plan Central Composite).....	145
Tableau 45 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle.....	146
Tableau 46 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	147
Tableau 47 : Analyse de la variance (dissolution à 10 h, Plan Central Composite).....	150
Tableau 48 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle.....	151
Tableau 49 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs.....	152
Tableau 50 : Solutions optimales proposées par le modèle.....	158
Tableau 51 : Validation expérimentale du modèle (solution 91).....	158

Tableau 52 : Synthèse des bandes caractéristiques observées dans les matrices minérales (échantillons 01 à 17).....	159
Tableau 53 : Synthèse des bandes FTIR spécifiques aux matrices chargées en diclofénac sodique.....	160
Tableau 54 : Synthèse comparative des températures thermiques caractéristiques (DSC) des matrices seules.....	163
Tableau 55 : Synthèse comparative des températures thermiques caractéristiques (DSC) des matrices chargées.....	164
Tableau 56 : Synthèse comparative des températures thermiques caractéristiques (DSC).....	165
Tableau 57 : Comparaison des profils thermogravimétriques des matrices minérales seules.....	166
Tableau 58 : Comparaison des profils thermogravimétriques des matrices minérales chargées.....	167
Tableau 59 : Comparaison des pertes de masse TG des matrices seules et chargées.....	169
Tableau 60 : Résumé des résultats FTIR, DSC et TG des trois essais optimaux (matrices seules et chargées).....	171
Tableau 61 : Validation des composantes principales de l'ACP par analyse de la variance (ANOVA).....	174
Tableau 62 : Comparaison multiple des scores de l'ACP1 entre groupes de formulation (test de Tukey HSD).....	175
Tableau 63 : Comparaison multiple des scores de l'ACP1 entre groupes de formulation (test de Tukey HSD).....	175
Tableau 64 : Comparaison des formes solides à libération modifiée.....	182
Tableau 65 : avantages et limites des principaux excipients évalués pour la formulation en comparaison avec l'Avicel®	184
Tableau 66 : Tolérances d'acceptation pour l'uniformité de masse.....	186
Tableau 67 : Critères d'acceptation USP pour le diclofénac sodique.....	190
Tableau 68 : Contrôle de l'uniformité de masse.....	193
Tableau 69 : Vérification de la conformité des unités	194
Tableau 70 : Résultats analytiques de l'essai de contrôle de l'uniformité de teneur.....	195
Tableau 71 : Résultats expérimentaux	195
Tableau 72 : résultats de l'analyse granulométrique.....	196
Tableau 73 : profils de libération du diclofénac sodique.....	197
Tableau 74 : Modèles de cinétique de libération.....	197
Tableau 75 : Comparaison entre le modèle de Higuchi et le Modèle de Weibull.....	198
Tableau 76 : Critère d'information d'Akaike (AIC) des modèles de cinétique de libération.....	201

Liste des figures

Figure 1 : Classification des biomatériaux.....	3
Figure 2 : Schéma de la structure de verre.....	5
Figure 3 : Evolution de l'enthalpie d'un système avec la température au voisinage de la transition vitreuse.....	6
Figure 4 : Divers cas d'agrégation, simulés numériquement.....	11
Figure 5 : Schéma illustrant les étapes des réactions physico-chimiques à l'interface verre bioactif-SBF.....	16
Figure 06 : Mécanisme d'hydrolyse par catalyse acide des alcoxydes métalliques.....	25
Figure 07 : Mécanisme d'hydrolyse par catalyse basique des alcoxydes métalliques... ..	25
Figure 08 : Mécanisme d'hydrolyse des alcoxydes métalliques $M(OR)_n$ (milieu neutre sans catalyseur).....	26
Figure 09 : Mécanisme d'hydrolyse par catalyse au fluorure des alcoxydes de silicium....	27
Figure 10 : Mécanisme d'oxalation des alcoxydes métalliques $M(OR)_n$	29
Figure 11 : Exemple de condensation pour le silicium.....	29
Figure 12 : Autre exemple de condensation.....	29
Figure 13 : Effet inductif des substituants fixés sur le silicium sur la vitesse de réaction...	32
Figure 14 : Mécanisme de transformation du sol en gel puis en verre après calcination....	34
Figure 15 : Représentation des phénomènes de synérèse.....	36
Figure 16 : Schéma des mécanismes de dissolution-reprécipitation pendant le vieillissement des gels.....	36
Figure 17 : Schéma des voies de transformation du sol en matériaux finis.....	38
Figure 18 : Développement de matériau de propriétés distinctes par différentes méthodes.....	39
Figure 19 : Principales étapes de transformation sol-gel et formation de couches minces ou de gels.....	40
Figure 20 : Influence de la masse de l'échantillon sur le pic de fusion de l'indium.....	52
Figure 21 : Influence de la vitesse de chauffage sur le pic de fusion de l'indium.....	53
Figure 22 : Représentation schématique de la transition vitreuse.....	55
Figure 23 : Variation de l'enthalpie au cours de la transition vitreuse et du vieillissement physique.....	56
Figure 24 : Artefacts observés en DSC (calorimétrie différentielle à balayage).....	60
Figure 25 : Interprétation des courbes DSC.....	63
Figure 26 : Principe de fonctionnement d'un diffractomètre à rayons X.....	66
Figure 27 : Principe de la loi de Bragg.....	66
Figure 28 : Estimation de la taille des cristallites : méthode de Scherrer.....	68
Figure 29 : Principe de la microscopie électronique à balayage (MEB).....	69
Figure 30 : Principe de la spectroscopie EDS.....	71
Figure 31 : Schéma du procédé sol-gel.....	76
Figure 32 : Étapes de l'élaboration d'un plan d'expériences.....	80
Figure 33 : Thermogramme ATG du $CuSO_4 \cdot 5H_2O$	85
Figure 34 : Mécanismes de libération contrôlée d'un médicament par diffusion matricielle, avec dispersion homogène dans la matrice polymère.....	88
Figure 35 : Spectre infrarouge du diclofénac sodique pur.....	100
Figure 36 : Thermogramme DSC du diclofénac sodique pur.....	110
Figure 37 : Thermogramme TG du diclofénac sodique pur.....	111
Figure 38 : Analyse comparative et fonctionnelle des résultats TG des matrices minérales chargées.....	116
Figure 39 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse.....	130

Figure 40 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R1).....	131
Figure 41 : Graphique de la normalité des résidus.....	132
Figure 42 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites....	133
Figure 43 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse.....	137
Figure 44 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R2).....	138
Figure 45 : Graphique de la normalité des résidus.....	138
Figure 46 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites....	139
Figure 47 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse.....	143
Figure 48 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R3).....	143
Figure 49 :Graphique de la normalité des résidus.....	144
Figure 50 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites....	144
Figure 51 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse.....	148
Figure 52 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R4).....	148
Figure 53 : Graphique de la normalité des résidus.....	149
Figure 54 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites....	149
Figure 55 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse.....	153
Figure 56 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R5).....	154
Figure 57 : Graphique de la normalité des résidus.....	154
Figure 58 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites....	155
Figure 59 : Projection des échantillons sur les deux premières composantes principales de l'ACP basée sur les données FTIR, TG et DSC.....	177
Figure 60 : Représentation des groupes par ACP avec classification K-means à partir des données FTIR, TG et DSC.....	177
Figure 61 : Dendrogramme de classification hiérarchique (ACH) basé sur les données FTIR, TG et DSC.....	179
Figure 62 : Spectres FTIR comparatifs – Avicel, matrice optimisée, formulation finale.....	199

Listes des annexes

- Annexe N°1** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 01 et 02
- Annexe N°2** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 03 et 04
- Annexe N°3** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 05 et 06
- Annexe N°4** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 07 et 08
- Annexe N°5** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 09 et 10
- Annexe N°6** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 11 et 12
- Annexe N°7** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 13 et 14
- Annexe N°8** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 15 et 16
- Annexe N°9** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 01 à 03
- Annexe N°10** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 04 à 06
- Annexe N°11** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 07 à 09
- Annexe N°12** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 10 à 12
- Annexe N°13** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 13 à 15
- Annexe N°14** : Spectre IR de la matrice Minérale chargée de l'échantillon 16
- Annexe N°15** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 01 à 04 du plan composite central
- Annexe N°16** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 05 à 10 du plan composite central
- Annexe N°17** : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 11 à 16 du plan composite central
- Annexe N°18** : Spectre IR de la matrice Minérale seule 17 du plan composite central
- Annexe N°19** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 01 et 02 du plan composite central
- Annexe N°20** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 03 à 05 du plan composite central
- Annexe N°21** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 06 à 08 du plan composite central
- Annexe N°22** : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 09 à 11 du plan composite central
- Annexe N°23** Spectre IR de la matrice Minérale chargée des échantillons 12 à 14 du plan composite central
- Annexe N°24** Spectre IR de la matrice Minérale chargée des échantillons 15 à 17 du plan composite central
- Annexe N°25** : Spectre infrarouge de la matrice seule minérale optimum de l'échantillon 01 à 03
- Annexe N°26** Spectre infrarouge des matrices minérales chargées optimum de l'échantillon 01 à 03
- Annexe N°27** : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 01 à 03
- Annexe N°28** : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 04 à 06
- Annexe N°29** : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 07 à 09
- Annexe N°30** : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 10 à 12
- Annexe N°31** : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 13 à 15
- Annexe N°32** : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale échantillon 16
- Annexe N°33** : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 01 et 02
- Annexe N°34** : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 03 à 05

Annexe N°35 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 06 à 08

Annexe N°36 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 09 à 11

Annexe N°37 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 12 à 14

Annexe N°38 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 15 et 16

Annexe N°39 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de l'échantillon 01 plan composite central

Annexe N°40 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 02 à 04 du plan composite central

Annexe N°41 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 05 à 07 du plan composite central

Annexe N°42 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 08 à 10 du plan composite central

Annexe N°43 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 11 à 13 du plan composite central

Annexe N°44 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 14 à 16 du plan composite central

Annexe N°45 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de l'échantillon 17 du plan composite central

Annexe N°46 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargées des échantillons : 01 et 02 du plan composite central

Annexe N°47 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargées des échantillons : 03 à 05 du plan composite central

Annexe N°48 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargées des échantillons : 06 à 08 du plan composite central

Annexe N°49 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 09 à 11 du plan composite central

Annexe N°50 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 12 à 14 du plan composite central

Annexe N°51 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 15 à 17 du plan composite central

Annexe N°52 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seules des échantillons optimums : 01 et 03

Annexe N°53 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons optimums : 01 et 03

Annexe N°54 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 01

Annexe N°55 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 02

Annexe N°56 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 03

Annexe N°57 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 04

Annexe N°58 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 05

Annexe N°59 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 06

Annexe N°60 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 07
Annexe N°61 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 08
Annexe N°62 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 09
Annexe N°63 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 10
Annexe N°64 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 11
Annexe N°65 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 12
Annexe N°66 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 13
Annexe n°67 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 14
Annexe N°68 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 15
Annexe N°69 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 16
Annexe N°70 : Model de Kormey er peppas
Annexe N°71 : Model de Hixone
Annexe N°72 : Model Ordre zero
Annexe N°73 : Model Higuchi
Annexe N°74 : Model Ordre un
Annexe N°75 : Model de Weibul

Liste des abréviations

- **Sol-gel** : solution-géification
- **SBF** : Simulated Body Fluid
- **TEOS** : tétra ethyl ortho silicate
- **TEP** : tri ethyl phosphate
- **FTIR** : spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
- **DRX** : diffraction des rayons X
- **MEB** : microscopie électronique à balayage
- **EDS** : spectroscopie de dispersion d'énergie
- **ATD** : analyse thermique différentielle
- **DSC** : calorimétrie différentielle à balayage
- **ATG** : analyse thermogravimétrique
- **LGC** : Laboratory of the Government Chemist, Royaume-Uni
- **EDX** : Energy Dispersive X-ray
- **MSE** : erreur quadratique moyenne
- **AIC** : critère d'information d'Akaike
- **MSC**: critère de sélection du modèle⁴
- **ANOVA** : Analyse de la variance
- **Tg** : transition vitreuse
- **Tc** : température de cristallisation
- **Tm** : température de fusion
- **DCF-Na** : Diclofénac sodique
- **PCC** : Plan composite central
- **USP** : United States Pharmacopée
- **ACP** : Analyse en Composantes Principales
- **ACH** : Analyse Hiérarchique par Chaînage
- **AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien

Introduction

Générale

Dans un contexte scientifique où l'innovation en chimie des matériaux s'oriente de plus en plus vers la biocompatibilité, la fonctionnalisation ciblée et la durabilité, le procédé sol-gel s'impose comme une méthode de choix pour la synthèse de matériaux inorganiques aux propriétés ajustables. Ce procédé repose sur la transformation d'un sol – système colloïdal de précurseurs hydrolysés – en un gel tridimensionnel, à travers des réactions d'hydrolyse et de polycondensation, menées généralement à température ambiante. L'intérêt majeur de cette technique réside dans sa capacité à élaborer des matériaux de haute pureté, sous forme de poudres, de films minces ou de monolithes, avec un contrôle rigoureux des caractéristiques texturales et structurales.

L'application des matériaux issus du procédé sol-gel dans le domaine biomédical, en particulier dans la conception de verres bioactifs, a suscité un intérêt croissant. Ces matériaux, dotés de propriétés physicochimiques modulables et d'une bioactivité remarquable, sont capables d'interagir positivement avec les tissus vivants, favorisant notamment la régénération osseuse. En parallèle, leur utilisation comme matrices dans les systèmes de délivrance prolongée de principes actifs ouvre des perspectives prometteuses en pharmacotechnie, notamment pour optimiser la cinétique de libération, améliorer la biodisponibilité des médicaments et réduire la fréquence des administrations.

Le présent travail de thèse s'inscrit dans cette dynamique pluridisciplinaire, à la croisée de la chimie des matériaux, de la physicochimie des solides et de la technologie pharmaceutique. Il vise principalement à synthétiser un polymère inorganique bioactif, de type verre phosphaté, par la voie sol-gel, en vue de son utilisation comme excipient matriciel pour des formulations à libération prolongée. Cette approche ambitionne de concilier les propriétés bioactives intrinsèques du matériau avec sa capacité à moduler la libération du diclofénac sodique, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) largement utilisé en thérapeutique.

Les objectifs poursuivis dans cette recherche sont :

- **Objectif principal**

Développer une matrice minérale bioactive, élaborée par la voie sol-gel, en vue de son utilisation comme excipient à libération prolongée dans des formulations pharmaceutiques solides.

Objectifs secondaires

- Étudier et optimiser les conditions physico-chimiques de la synthèse sol-gel des matrices minérales à travers une approche expérimentale et statistique.
- Caractériser les matrices élaborées à l'aide de techniques analytiques (DSC, TG, FTIR, DRX, MEB/EDS) et évaluer leur potentiel galénique dans des formulations à libération prolongée.
- Explorer les relations structure-fonction par des analyses chimiométriques (ACP, ACH) afin de corrélérer les propriétés du matériau aux profils de libération du principe actif.

Ce travail constitue une contribution originale au développement de systèmes hybrides à base de matériaux minéraux bioactifs pour des applications en pharmacotechnie avancée, tout en s'inscrivant dans une perspective de valorisation biomédicale des procédés sol-gel.

Partie
théorique

Chapitre I

Les Biomatériaux

I.1. Les différents types de biomatériaux

Les biomatériaux, utilisés dans de nombreuses applications biomédicales telles que la substitution tissulaire, le revêtement ou la fabrication de prothèses, ainsi que le comblement osseux, sont caractérisés par leur stabilité à long terme, leur reproductibilité et leurs propriétés biomécaniques. Selon leur nature, on distingue quatre grandes catégories de biomatériaux :

- Les biomatériaux métalliques
- Les biomatériaux céramiques
- Les biomatériaux polymériques
- Les biomatériaux naturels[3]

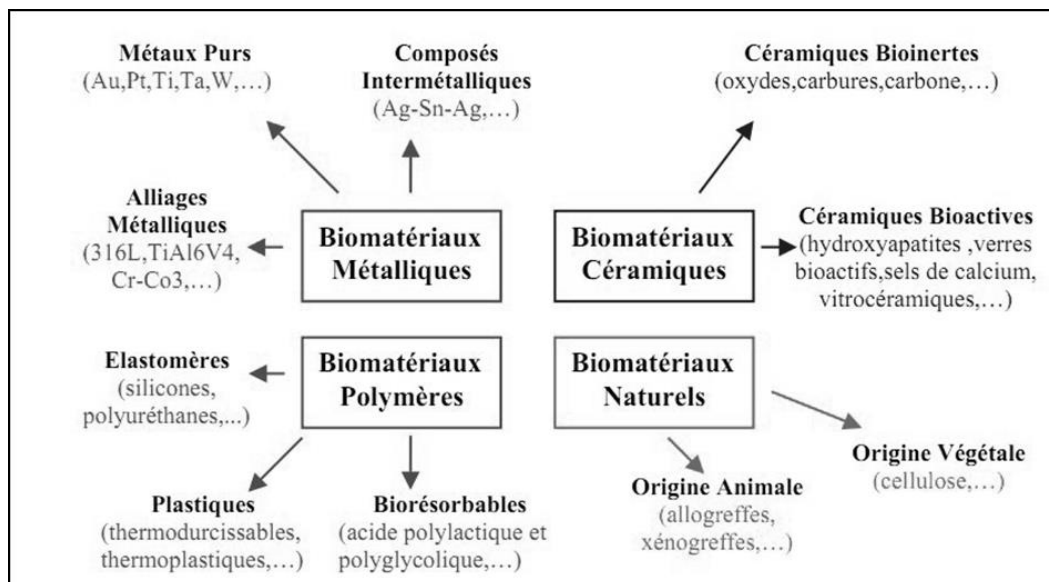


Figure 1 : Classification des biomatériaux.[4]

Parmi eux, les biomatériaux céramiques occupent une place prépondérante en médecine. Les plus utilisés sont l'hydroxyapatite (HA) et les verres bioactifs.

I.1.1. Hydroxyapatite

Dès 1771, Scheele identifie la présence de phosphate de calcium dans les os, amenant de nombreux chercheurs à penser qu'il s'agissait de la structure minérale principale des os et des dents. Toutefois, ce n'est qu'au XIXe siècle, grâce à la diffraction des rayons X, que l'on établit que l'hydroxyapatite est le constituant principal des tissus minéralisés. Ce

phosphateminéral joue un rôle fondamental en biologie, où il forme l'apatite osseuse dont la formule chimique est proche de celle de l'hydroxyapatite.[5]

Une propriété essentielle de cette structure est sa capacité à permettre des échanges ioniques. En effet, le calcium peut être substitué par des cations tels que Na^+ , K^+ , Mg^{2+} ou Sr^{2+} , tandis que les groupes hydroxyles (OH^-) peuvent être remplacés par des ions fluorures ou chlorures.[6]

I.1.2. Verres bioactifs :

I.1.2.1. Définition d'un verre :

Selon Zarzycki, le verre est défini comme un solide non cristallin présentant une transition vitreuse. Structurellement, il s'agit d'un matériau amorphe, sans ordre à longue portée, ce qui exclut toute description en termes de maille cristalline. Les verres peuvent être élaborés soit par fusion, soit par procédé sol-gel.

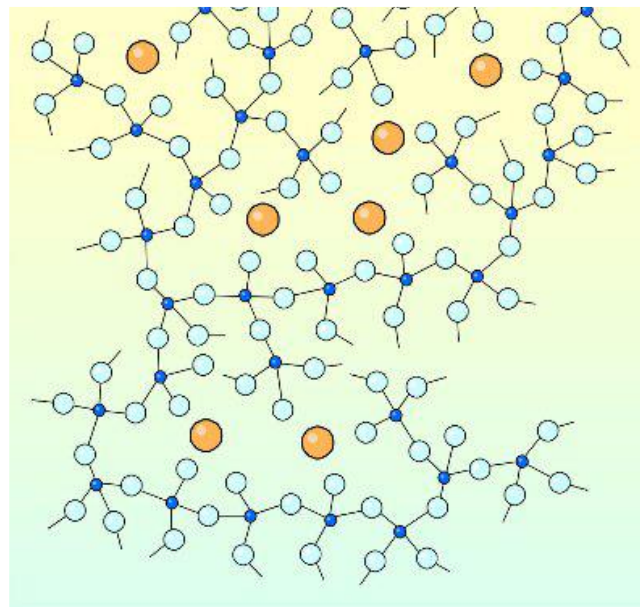
I.1.2.2. Structure de verres

La structure d'un verre repose sur un réseau d'oxydes, tel qu'illustré dans la Figure 2 :

- Les oxydes formateurs, tels que le SiO_2 ou le B_2O_3 , sont constitués de cations à faible coordination. Ils participent à la construction du réseau vitreux en formant une structure tridimensionnelle désordonnée. En revanche, les oxydes modificateurs, d'origine alcaline ou alcalino-terreuse, comme le Na_2O , le CaO ou le P_2O_5 , s'insèrent entre les unités structurales du réseau. Ces cations intercalés établissent des liaisons avec les atomes d'oxygène, ce qui entraîne une dépolymérisation du réseau vitreux par la création d'oxygènes non pontants.[4]
- Les oxydes intermédiaires, tels que l'alumine (Al_2O_3), présentent un comportement dual dans les structures vitreuses : ils peuvent agir soit comme des formateurs de réseau, soit comme des modificateurs, en fonction de leur environnement chimique. Pour qu'un oxyde contribue efficacement à la formation d'un réseau vitreux, certains critères structuraux doivent être respectés. Ces critères incluent généralement la capacité de l'élément à former des liaisons tétraédriques ou octaédriques stables, la compatibilité dimensionnelle entre les cations et les anions, ainsi qu'une faible énergie d'activation de la transition vitreuse. L'idée sous-jacente est celle d'un réseau tridimensionnel désordonné mais continu, dans lequel les unités

structuraless'agencent sans symétrie cristalline stricte, assurant ainsi la stabilité mécanique et chimique du matériau vitreux :

- Chaque atome d'oxygène ne doit être lié qu'à un maximum de deux cations.
- Le cation formateur doit être entouré d'un nombre réduit d'atomes d'oxygène (généralement 3 ou 4).
- Les polyèdres formés par les atomes d'oxygène autour du cation ne doivent partager que leurs sommets, et non leurs arêtes ou leurs faces.
- Au moins trois sommets de chaque polyèdre doivent être partagés avec des polyèdres voisins.[7]



- silicium, Si
- oxygène, O
- cation modificateur comme le sodium (Na), le potassium (K), ou encore le calcium (Ca)

Figure 2 : Schéma de la structure de verre.[8]

I.1.2.3. Propriétés physiques des verres

- **L'état vitreux**

L'état vitreux est un état thermodynamiquement métastable, situé entre l'état liquide et l'état cristallin. Bien que l'on puisse définir le verre comme un solide non cristallin, cette définition ne distingue pas toujours clairement les matériaux amorphes des verres. De même, définir le

verre comme un matériau obtenu par le figeage d'un liquide surfondu limite cette définition aux matériaux issus d'un processus de trempe (refroidissement rapide). Une définition plus générale décrit le verre comme un solide amorphe présentant une transition vitreuse, caractérisée par des variations brusques de propriétés thermodynamiques telles que le coefficient de dilatation thermique ou la capacité calorifique.[9]

- **La transition vitreuse**

En principe, l'état thermodynamiquement le plus stable pour des températures inférieures à la température de fusion T_f est l'état cristallisé. À T_f , une variation de l'enthalpie H est observée, ainsi qu'un changement dans sa pente. Cependant, si le refroidissement du liquide est suffisamment rapide ou si sa viscosité est trop élevée, la cristallisation ne se produit pas, ce qui conduit à un liquide surfondu sans discontinuité dans H à T_f , et sa pente reste constante. En continuant à refroidir, la viscosité du liquide augmente, et le liquide surfondu se rapproche d'un état quasi-solide. [10]

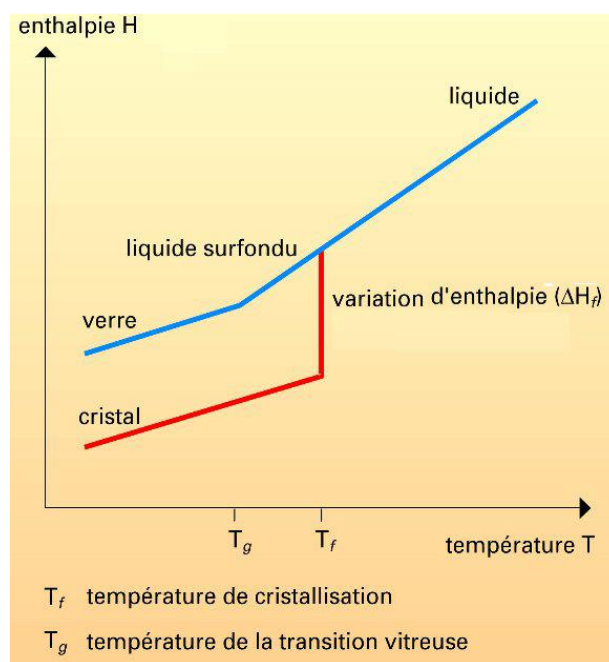


Figure 3 : Evolution de l'enthalpie d'un système avec la température au voisinage de la transition vitreuse.[4]

- **Phénomène de Cristallisation**

Lorsqu'un verre est soumis à un chauffage, il peut subir un phénomène de cristallisation. Ce processus se produit lorsque la température atteint des valeurs comprises entre la température de transition vitreuse T_g et la température de fusion T_f . À ces températures, la viscosité du liquide est suffisamment faible pour permettre la mobilité des atomes, ce qui entraîne une réorganisation structurale et la formation d'une ou plusieurs phases cristallines. Il est à noter que la cristallisation d'un verre est un phénomène exothermique, libérant de la chaleur au cours du processus.[7]

I.2. Rappel sur la formation des gels

I.2.1. Définition d'un gel et critère pour l'obtention d'un aérogel

Un gel est un système biphasique solide-liquide thermodynamiquement stable, constitué par l'interpénétration d'un réseau solide tridimensionnel et d'un réseau liquide. Une classification des gels, applicable aux systèmes organiques comme inorganiques, est proposée, prenant en compte différentes catégories de gels :[11]

- Gels lamellaires : Ces gels incluent des mésophases et des gels d'argile, qui présentent une structure ordonnée en couches.
- Gels à liaison covalente : Ces gels sont formés par des réseaux polymériques covalents, offrant une stabilité chimique élevée.
- Gels constitués par agrégation physique : Ces gels se forment par l'agrégation physique (cristallisation) de chaînes polymériques, souvent avec des zones de cristallisation locales.
- Gels particuliers : Ces gels sont constitués de particules de taille submicronique liées entre elles pour former un réseau poreux.

L'obtention d'un aérogel impose des contraintes sur les énergies de liaison qui assurent la cohésion du réseau solide. Ces énergies doivent être suffisamment élevées pour supporter les traitements de séchage supercritique, qu'il s'agisse de solvants classiques comme l'eau, l'éthanol ou l'éther, ou de CO_2 . Cette contrainte est le critère limitatif qui fait que tout gel ne peut être transformé en aérogel. Les gels chimiques, dont la cohésion est assurée par des liaisons fortes, constituent a priori de meilleurs candidats que les gels physiques, dont la cohésion est assurée par des forces faibles telles que les forces de van der Waals, les liaisons

hydrogène, les enchevêtrements de chaînes polymériques avec éventuellement des zones de cristallisation, les liaisons électrostatiques ou les rapprochements de zones hydrophobes[12]

I.2.2. Définition de la gélification :

La gélification est un processus complexe qui transforme une solution en un matériau solide, généralement sous forme de gel, en créant un réseau tridimensionnel continu qui emprisonne le solvant. Ce phénomène peut être initié par divers mécanismes, notamment des réactions chimiques entre solutés, la déstabilisation d'un sol, ou la précipitation d'un polymère en présence d'un non-solvant. Ces dernières méthodes peuvent être considérées comme des cas particuliers de réactions chimiques, où la formation et l'organisation des entités de fortes masses moléculaires (comme les colloïdes ou les macromolécules) sont cruciales. Pour que la gélification se produise efficacement, plusieurs conditions doivent être remplies[13] :

I.2.3. Fonctionnalité du précurseur :

Selon l'approche dite « polymériste », la fonctionnalité f d'un précurseur correspond au nombre de sites réactifs qu'il porte, susceptibles de participer à la formation de chaînes macromoléculaires. Cette fonctionnalité joue un rôle déterminant dans la nature du gel obtenu après polymérisation.

La relation entre la fonctionnalité f (avec $f > 2$) et la capacité d'un système à former un gel a été étudiée, entre autres, par Flory[14], à travers une modélisation statistique reposant sur les hypothèses suivantes :

- tous les groupes fonctionnels ont une réactivité identique, indépendamment de l'avancement de la réaction ;
- aucune liaison intramoléculaire (formation de cycles) ne se forme au sein d'une même macromolécule ou amas ;
- les effets de gêne stérique ne sont pas pris en compte.

Ces hypothèses permettent d'établir une relation entre la fonctionnalité f , le degré d'avancement de la réaction au moment de la gélification, et les degrés de polymérisation moyens (en nombre et en poids) du système [13].

Dans le cas d'une polymérisation par polycondensation entre deux types de monomères — l'un étant trifonctionnel ou plus, l'autre difonctionnel — l'approche statistique conduit à l'expression suivante :

$$p_c = \frac{1}{(r[1 + (f - 2)])^{1/2}}$$

- p_c : fraction des sites réactifs de type A ayant réagi au moment de la transition sol-gel par rapport au nombre initial de sites A ;
- f : fonctionnalité du monomère ;
- r : rapport entre le nombre total de groupements A et le nombre total de groupements B.

En fonction de la valeur de f :

- Si $f=2$, les polymères sont linéaires et, si un gel se forme, il s'agira d'un gel physique, sans véritable réseau tridimensionnel.
- Si la solution contient un précurseur de fonctionnalité supérieure à 2, une ramification peut se produire. Si la concentration de ce précurseur est suffisante, un réseau tridimensionnel chimique peut alors se former, conduisant à un gel de nature chimique.

Cependant, dans la réalité, la valeur de p_c tend à être sous-estimée en raison de la formation de liaisons intramoléculaires au cours de la croissance des macromolécules ou amas. De plus, cette modélisation ne prend pas en compte les effets de stéréo-encombrement qui peuvent limiter l'accessibilité des sites réactifs.

Enfin, cette approche purement moléculaire ne permet pas de distinguer de manière rigoureuse un état de précipitation d'un véritable état de gélification. Elle permet donc de définir une condition nécessaire à la formation du gel, mais en aucun cas une condition suffisante [12].

I.2.4.Mécanismes réactionnels :

La synthèse sol-gel des oxydes métalliques repose sur deux étapes réactionnelles successives : l'hydrolyse suivie de la condensation. Les conditions de formation du gel peuvent être corrélées non seulement à des paramètres moléculaires tels que l'aptitude du précurseur à s'hydrolyser puis à polycondenser, mais aussi à la cinétique relative entre ces deux processus.

En fonction de la vitesse de chacune des étapes, plusieurs scénarios peuvent être envisagés :

- **Hydrolyse et condensation lentes** : formation de sols ou de colloïdes susceptibles de gélifier par un mécanisme d'agrégation ;
- **Hydrolyse et condensation rapides** : apparition d'un précipité à consistance gélatineuse ;
- **Hydrolyse rapide et condensation lente** : formation possible d'un gel monolithique, homogène et structuré ;
- **Hydrolyse lente et condensation rapide** : favorise l'apparition d'un précipité non gélatineux.

Ce modèle cinétique, bien adapté aux systèmes sol-gel basés sur les alkoxydes métalliques, doit néanmoins être interprété avec précaution. Il ne fournit que des tendances générales, dont la validité dépend fortement de la nature chimique de l'élément métallique impliqué. Par ailleurs, cette approche ne prend pas en compte des phénomènes essentiels tels que la diffusion des espèces (solutés ou agrégats) au sein de la solution.

De nombreux modèles décrivant ces processus s'appuient sur la notion de géométrie fractale. La croissance du réseau issu de l'agrégation produit une structure présentant une autosimilarité à différentes échelles. Dans le cas particulier des gels formés par agrégation aléatoire, cette autosimilarité est de nature statistique, ce qui signifie que la structure apparaît, en moyenne, identique quel que soit le niveau d'observation.[15]

La description précise du mécanisme d'agrégation nécessite de spécifier si la croissance s'effectue par ajout de monomères sur un noyau initial ou par fusion d'amas préexistants. Ces entités (monomères ou agrégats) se déplacent soit par mouvement brownien, soit par trajectoire balistique, et la formation du gel dépend alors de l'étape limitante du processus :

- soit la diffusion des espèces réactives dans le milieu,
- soit la vitesse de réaction chimique conduisant à la formation de nouvelles liaisons.

Ces différents mécanismes d'agrégation ont fait l'objet de simulations numériques la figure 4 illustre la géométrie des structures résultant de divers modes de croissance. La dimension fractale volumique D_f indiquée pour chaque schéma traduit le degré de compacité de la structure formée.[12,13]





Type d'agrégation	Étape limitante	
	Réaction	Diffusion
Monomère-amas	 $D_f = 3,00$	 $D_f = 2,50$
Amas-amas	 $D_f = 2,09$	 $D_f = 1,75$

Figure 4 : Divers cas d'agrégation, simulés numériquement[16]

I.2.4.1. Type monomère-amas :

Dans le mécanisme d'agrégation de type monomère-amas, des monomères réactifs sont générés progressivement au cours du temps. Ceux-ci se condensent préférentiellement sur les amas déjà formés, sans toutefois réagir entre eux. La nature du réseau obtenu dépend alors du mécanisme limitant :

- Lorsque l'agrégation est contrôlée par la diffusion, le réseau formé est peu dense et présente une structure lâche.
- En revanche, si le processus est limité par la réaction chimique, la structure résultante est généralement plus compacte.[8]

Il est probable que, dès le début de la réaction, l'hydrolyse et la condensation des espèces chimiques introduites conduisent à la formation d'amas isolés. Ces derniers poursuivent ensuite leur croissance par condensation mutuelle[12].

Dans une agrégation limitée par la diffusion, l'union entre amas s'effectue instantanément dès leur contact, ce qui favorise la formation d'un réseau peu organisé. À l'inverse, lorsque l'agrégation est limitée par la cinétique de réaction, tous les contacts entre amas ne conduisent pas nécessairement à une liaison efficace : la probabilité de collage est alors inférieure à 1. Cette situation favorise une interpénétration plus importante des amas, ce qui aboutit à la formation d'un réseau solide plus dense et compact.

I.2.4.2.Type amas-amas :

La catalyse acide favorise préférentiellement l'hydrolyse au détriment de la polycondensation. Cette condition réactionnelle conduit à la formation majoritaire de dimères et d'espèces de faible masse molaire, faiblement étendues et capables de diffuser librement dans le milieu. Leur agrégation progressive sous forme de structures ramifiées donne lieu à la formation d'un amas compact, dont la dimension fractale reflète cette compacité. Ce type de morphologie peut être rattaché à un mécanisme d'agrégation amas-amas, limité par la cinétique de réaction dans ce cas, la dimension fractale du gel est généralement de l'ordre de 2,0.

Lors du séchage supercritique, qui induit un retrait important du réseau, une restructuration se produit, augmentant la densité de la structure. Cette compaction se traduit par une augmentation de la dimension fractale, laquelle atteint environ 2,2 dans les aérogels obtenus en milieu acide.

À l'inverse, en catalyse basique, l'agrégation suit également un mécanisme amas-amas, mais cette fois contrôlée par la diffusion. En effet, la condensation est fortement favorisée, si bien que tout contact entre amas est supposé irréversible. L'agrégation est alors limitée uniquement par la vitesse de diffusion des amas, laquelle peut être choisie indépendante ou inversement proportionnelle à leur taille.

Dans ce contexte, la dimension fractale des gels formés en milieu basique, estimée à 1,8, est en accord avec les prédictions du modèle cinétique d'agrégation amas-amas limité par la diffusion. Par ailleurs, l'absence de réarrangement structurel significatif au cours du séchage implique que l'aérogel basique conserve une dimension fractale proche de 1,8 [12]

I.2.5. Réactions mise en jeu :

Le processus chimique doit aboutir à la formation de liaisons entre les entités moléculaires, condition essentielle à l'édification d'un réseau solide. Ce mécanisme peut impliquer des réactions de condensation, de polymérisation, ou encore d'autres transformations chimiques susceptibles de générer une structure réticulée.[11]

I.2.6. Cinétique :

La cinétique des réactions chimiques doit être ajustée de manière optimale afin de favoriser une organisation structurale cohérente du gel. Une réaction trop rapide peut engendrer une structuration désordonnée, tandis qu'une cinétique trop lente risque de retarder significativement le processus de gélification.

I.2.7. Mode d'agrégation :

Les entités moléculaires doivent s'organiser par agrégation de manière à constituer un réseau continu capable de piéger le solvant au sein de sa structure. Cette structuration peut résulter de mécanismes d'agrégation tels que la nucléation suivie de croissance, ou encore de processus de réticulation chimique.

Le respect de ces conditions est fondamental pour l'obtention d'un gel stable présentant les propriétés recherchées, qu'il s'agisse de gels inorganiques issus, par exemple, du procédé sol-gel, ou de gels organiques utilisés dans des domaines aussi variés que la biologie ou la gastronomie.[5]

I.3. Applications des biomatériaux dans le domaine médical :**I.3.1. Bioactivité :****I.3.1.1. Définition**

La bioactivité désigne la capacité d'un matériau à établir des liaisons chimiques fortes à l'interface entre un implant et le tissu vivant. Ce phénomène repose sur des modifications de surface de l'implant, induites notamment par l'action des ostéoblastes, qui synthétisent des fibres de collagène stimulant la formation d'hydroxyapatite carbonatée via des échanges ioniques avec le milieu physiologique. La bioactivité est ainsi étroitement liée aux propriétés

physico-chimiques du matériau et s'oppose à la bioinertie, dans laquelle le matériau, bien que biocompatible, ne réagit pas chimiquement avec les tissus environnants.[17]

Dans le cas des implants bioactifs, la fixation interfaciale résulte d'un ensemble de réactions physico-chimiques se produisant à l'interface implant/tissu hôte, un mécanisme désigné sous le terme de « fixation bioactive ». Cette interaction favorise un environnement propice à l'ostéogenèse, assurant une liaison solide et durable entre le matériau implanté et les structures osseuses environnantes. Cette connexion agit comme un pont naturel résistant entre les composants biologiques et non biologiques.

L'optimisation de la bioactivité passe par le contrôle des cinétiques de réaction à l'interface implant/tissu ainsi que par la régulation du relargage ionique, en particulier du calcium et du silicium, issus de la dissolution du matériau.[18]

Le concept de verre bioactif a été introduit en 1969 par Larry Hench, avec le développement du Bioglass® 45S5, une composition contenant 45 % de SiO_2 , 24,5 % de CaO , 6 % de P_2O_5 et 24,5 % de Na_2O . Ce matériau présente des propriétés mécaniques et bioactives remarquables, facilitant son intégration dans le tissu osseux. Depuis, de nombreux autres verres bioactifs ont été élaborés, incluant des vitrocéramiques et des composites bioactifs, qui se sont révélés efficaces comme substituts osseux ou revêtements de prothèses dans diverses applications médicales.[11]

I.3.1.2. Processus de bioactivité

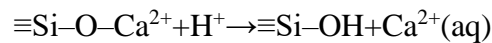
La capacité d'un verre bioactif à se lier au tissu osseux résulte d'un ensemble de réactions physico-chimiques se produisant à sa surface. Contrairement aux verres traditionnels, les verres bioactifs sont partiellement solubles au contact de fluides biologiques, qu'ils soient naturels (comme le plasma sanguin) ou simulés, tels que le SBF (*Simulated Body Fluid*), dont la composition est proche de celle du plasma humain. Cette dissolution contrôlée est directement influencée par des facteurs physico-chimiques tels que la composition chimique du verre, sa morphologie de surface, ainsi que la concentration ionique à l'interface entre le matériau et le fluide environnant.

Le processus de bioactivité débute par une hydrolyse de la surface du verre, puis évolue en plusieurs étapes successives, menant à la formation d'une couche phosphocalcique à l'interface implant/tissu receveur. Celle-ci précipite finalement sous forme d'un phosphate

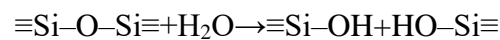
decalcium dont la structure est proche de l'hydroxyapatite, composant principal du tissu osseux [19].

Les étapes principales de ce mécanisme sont les suivantes :

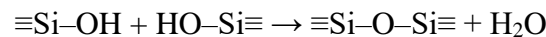
1. Échange ionique initial : les cations modificateurs (Na^+ , Ca^{2+} , etc.) présents à la surface du verre sont rapidement échangés avec des protons (H^+ ou H_3O^+) issus du fluide biologique, selon une réaction typique :



2. Hydrolyse du réseau vitreux : les liaisons $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ sont rompues par hydrolyse, ce qui entraîne la formation de groupes silanols ($\equiv\text{Si}-\text{OH}$) à la surface, et la libération de silicium hydraté dans le milieu sous forme de $\text{Si}(\text{OH})_4$:



3. Condensation et repolymérisation : les groupes silanols se condensent pour former une couche enrichie en silice amorphe (SiO_2) à la surface du verre :



4. Migration ionique : les ions Ca^{2+} et PO_4^{3-} , provenant à la fois du matériau et du fluide biologique, diffusent à travers la couche de silice vers la surface. Cette accumulation permet la formation d'une couche de phosphate de calcium amorphe.
5. Cristallisation de l'hydroxyapatite : la couche amorphe se cristallise progressivement, en intégrant des anions hydroxydes (OH^-) et carbonates (CO_3^{2-}) présents dans le milieu, pour donner une hydroxyapatite carbonatée, structurellement similaire à celle de l'os naturel.

Bien que le mécanisme de bioactivité ait été largement décrit de manière qualitative dans la littérature, les données quantitatives relatives à la physico-chimie du processus et au rôle des éléments traces présents dans le verre ou le milieu biologique restent encore limitées et peu documentées [20,21].

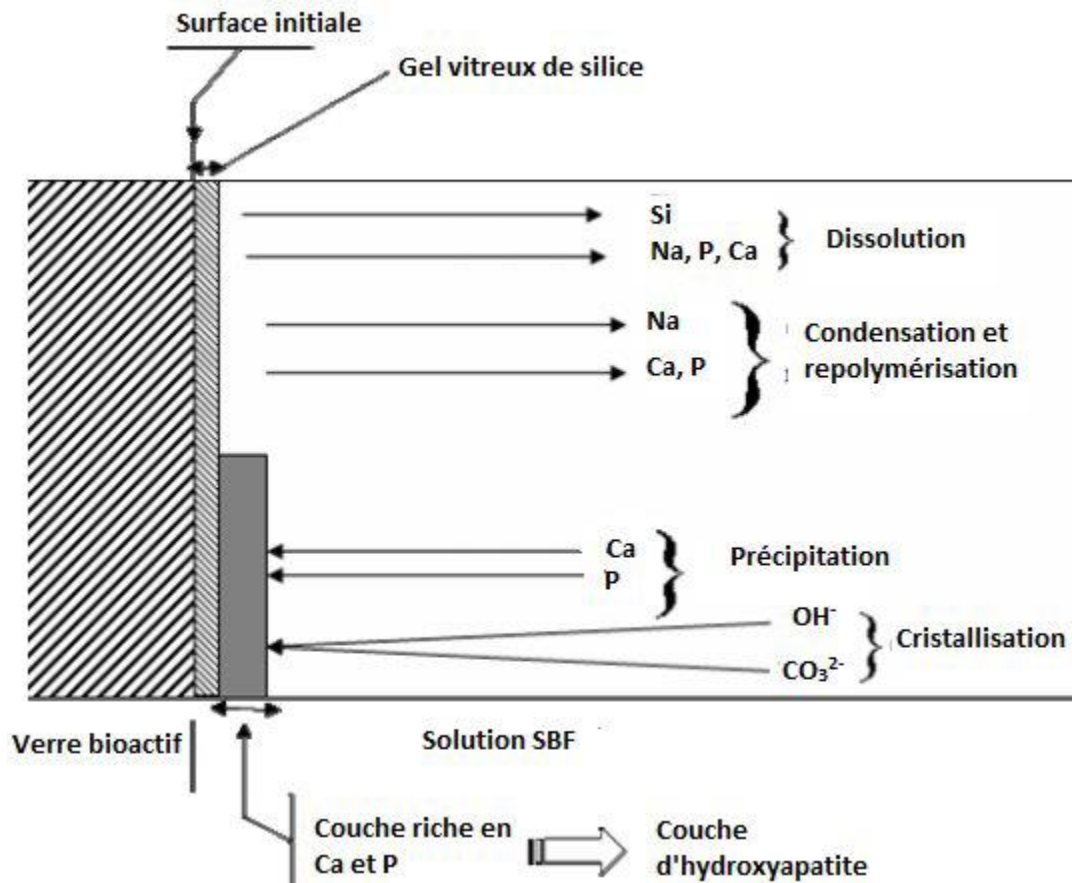


Figure 5 : Schéma illustrant les étapes des réactions physico-chimiques à l'interface verre bioactif-SBF .[17]

I.3.2. Biomatériaux utilisés comme substituts osseux

Le tissu osseux joue un rôle fondamental dans l'organisme, tant sur le plan biomécanique que métabolique. Bien qu'il se distingue par sa dureté et sa rigidité apparente, il ne s'agit pas d'un tissu inerte. Au contraire, l'os constitue une structure dynamique, en perpétuel renouvellement, assurée par l'action coordonnée de trois types cellulaires spécialisés : les ostéoblastes (responsables de la formation osseuse), les ostéocytes (qui participent à son maintien et à sa régulation), et les ostéoclastes (chargés de sa résorption).[17]

Ce tissu hautement spécialisé remplit plusieurs fonctions essentielles :

- Il possède une capacité d'autoréparation remarquable, et peut adapter sa masse, sa forme et ses propriétés mécaniques en réponse aux contraintes biomécaniques. Cette plasticité permet à l'os de résister aux efforts physiques tout au long de la vie, sans provoquer de fractures ni de douleurs.

- Il constitue le principal support mécanique du squelette, jouant un rôle central dans la locomotion. Il transmet les forces générées par la contraction musculaire à travers le corps et assure également la protection des organes internes vitaux.
- Enfin, le tissu osseux agit comme un réservoir majeur de minéraux, en particulier de calcium et de phosphore, indispensables à de nombreuses fonctions métaboliques. À ce titre, il participe activement au maintien de l'homéostasie minérale de l'organisme.

I.3.3. Dentisterie

Dans le domaine dentaire, ces matériaux sont employés pour le traitement de l'hypersensibilité dentinaire, comme poudre d'aéropolissage, ainsi que comme matériaux de restauration. Ils contribuent également à la reminéralisation des tissus dentaires et possèdent des propriétés antibactériennes qui peuvent s'avérer particulièrement utiles en parodontologie

I.3.4. Ingénierie Tissulaire

Les verres bioactifs suscitent un intérêt croissant en ingénierie tissulaire, en particulier pour la conception de structures poreuses destinées à favoriser la régénération osseuse. Plusieurs études ont démontré leur capacité à améliorer la tolérance biologique et à stimuler la régénération du tissu osseux, notamment chez des patients souffrant d'ostéoporose.[22]

I.3.5. Libération Contrôlée de Médicaments

Des recherches récentes se sont intéressées à l'utilisation des verres bioactifs comme systèmes de libération contrôlée de médicaments. Grâce à leur structure poreuse, ces matériaux permettent l'incorporation d'agents thérapeutiques dans leur matrice, assurant ainsi une libération ciblée et prolongée du principe actif directement au niveau du site d'action.

Parmi les voies d'administration, la voie orale demeure l'une des plus pratiques pour le patient. À cet égard, les formes pharmaceutiques à enrobage entérique, telles que les comprimés, les gélules ou les granules, utilisent des polymères sensibles au pH pour protéger la substance active de l'environnement acide de l'estomac. Ces dispositifs permettent une libération du médicament dans la partie supérieure de l'intestin grêle, tout en réduisant les effets indésirables tels que le goût désagréable ou l'irritation gastrique.

Des polymères similaires, présentant toutefois une sensibilité au pH différent, sont également utilisés pour l'administration ciblée au côlon. Cette stratégie repose sur les variations de pH au

niveau de la jonction iléocaecale, permettant aux polymères de résister à l'acidité gastrique et de se désintégrer à un pH neutre à légèrement alcalin, typique de l'iléon terminal et du côlon. Cette approche permet une distribution efficace du médicament dans le côlon et une amélioration de sa biodisponibilité. Elle est également envisagée pour la libération orale de peptides et de protéines, les propriétés pH-dépendantes de solubilité ou de gonflement des polymères contribuant à préserver la stabilité de ces biomolécules dans l'estomac, avant leur libération dans un environnement plus favorable.[15]

Un système d'administration de médicaments se définit comme une formulation ou un dispositif conçu pour acheminer une substance thérapeutique vers son site d'action de manière contrôlée, tout en maintenant sa concentration dans la fenêtre thérapeutique. L'un des défis majeurs est de garantir une administration optimale via une voie pharmaceutiquement acceptable, tout en assurant une efficacité ciblée et durable sans compromettre l'intégrité physiologique du patient. Pour cela, divers matériaux porteurs ont été explorés, notamment les biopolymères et les biocéramiques.[4]

Au cours des deux dernières décennies, les verres bioactifs sont apparus comme une alternative prometteuse dans ce domaine. Ils offrent la possibilité de charger et de libérer des agents thérapeutiques multifonctionnels avec une cinétique ajustable, optimisée en fonction des besoins spécifiques du site cible. La fonctionnalisation des parois poreuses améliore significativement la capacité de chargement, tant pour les substances chargées que non chargées. De plus, la méthode d'immersion post-synthèse rend ces matériaux particulièrement adaptés au chargement non thermique de biomolécules thermosensibles, telles que les enzymes ou les protéines.

À titre d'exemple, un verre bioactif magnétique obtenu par voie sol-gel a permis l'immobilisation de l'enzyme thermosensible glucose oxydase dans ses mésopores et sur ses parois par interactions électrostatiques, renforcées par des ions Fe^{3+} . Cette stratégie a permis de réduire la mobilité de l'enzyme et d'obtenir une stabilité améliorée, avec une conservation de 85 % de l'activité enzymatique initiale, supérieure à celle de l'enzyme libre.

Contrairement aux supports pharmaceutiques classiques, généralement inertes, les verres bioactifs présentent une activité pharmacologique propre, liée à la libération in situ d'ions issus de leur dissolution dans le milieu physiologique. Ces ions contribuent à la régénération des tissus durs et mous, ajoutant une dimension thérapeutique au matériau lui-même.[10]

En intégrant des agents thérapeutiques dans un système basé sur le verre bioactif, il est possible d'améliorer significativement les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Cette approche permet de surmonter les limites du traitement systémique, telles que l'effet pic-plateau, les interactions hors site cible, la nécessité de fortes doses pour atteindre la zone d'action, la fréquence élevée d'administration, et le manque d'observance thérapeutique.[10]

I.3.6. Biocompatibilité

Lorsqu'un biomatériau est introduit dans l'organisme, quelle que soit sa qualité, il demeure perçu comme un corps étranger, suscitant une réaction variable des tissus environnants. Cette interaction sous contrainte biologique constitue le dénominateur commun à tous les biomatériaux et fonde la notion de biocompatibilité, définie comme la capacité d'un matériau à être utilisé dans une application spécifique sans induire de réponse indésirable de la part de l'hôte.

Cependant, la biocompatibilité reste une notion relative, difficile à mesurer de façon absolue. Elle est généralement évaluée par comparaison avec des matériaux de référence. Elle traduit un état d'équilibre à l'interface tissu/matériau, équilibre extra-physiologique qu'il convient de maintenir sans qu'il ne devienne pathologique.[5]

La biocompatibilité dépend d'une manière complexe de multiples facteurs :

- le site d'implantation,
- les conditions d'utilisation (durée et nature du contact avec les tissus vivants),
- mais aussi les propriétés intrinsèques du matériau lui-même.

La réponse biologique locale est influencée par les signaux émis par le matériau, modifiant l'environnement cellulaire habituel. Parmi les paramètres déterminants figurent :

- la nature chimique du matériau,
- ses propriétés physico-chimiques et électriques de surface,
- ainsi que la libération éventuelle de produits cytotoxiques, susceptibles d'altérer la réponse cellulaire et, par conséquent, la biocompatibilité.

Ainsi, un matériau biocompatible doit, d'une part, ne pas provoquer de réactions locales néfastes pour la santé du receveur, et, d'autre part, ne pas générer de produits de dégradation toxiques, ni voir ses propriétés altérées par l'action des tissus environnants[7]

Chapitre II
Procédé Sol-Gel :
De la synthèse aux applications

Le procédé sol-gel constitue une technique de chimie douce permettant l'élaboration de matériaux inorganiques ou hybrides à partir de solutions colloïdales évoluant vers des gels tridimensionnels [6,23]. Ce procédé repose sur deux étapes fondamentales : l'hydrolyse et la condensation de précurseurs, généralement des alcoxydes métalliques, dans un solvant organique ou aqueux, conduisant à la formation d'un réseau oxydique [19,24]. L'un des avantages majeurs de cette méthode réside dans sa capacité à opérer à température ambiante, à haute pureté, et avec un contrôle précis des propriétés structurales et texturales du matériau obtenu [25,26].

Initialement développé pour les systèmes silicatés, le procédé sol-gel a été étendu à de nombreux autres métaux tels que le zirconium, le titane, le phosphore, le calcium, l'aluminium ou encore le niobium, élargissant ainsi ses applications à des domaines variés : optique [27], électronique [28], bio-ingénierie [29], catalyse [26], ou encore formulation pharmaceutique [30]. Il permet également l'immobilisation de composés organiques (pigments, enzymes, médicaments) par encapsulation ou greffage covalent [31].

Le comportement du système sol-gel est influencé par plusieurs paramètres essentiels : la nature et la concentration du précurseur, le type de catalyseur (acide, base ou ion fluorure), le pH, la température, le solvant et le rapport molaire eau/métal. Ces facteurs déterminent les cinétiques de réaction, la morphologie du gel, la porosité, et les propriétés finales du matériau [32,33].

Le présent chapitre propose une analyse approfondie du procédé sol-gel en intégrant successivement :

- les principes physico-chimiques de la gélification (mécanismes, transition sol-gel, états successifs du système),
- les différentes classes de précurseurs utilisés (silicatés, phosphatés, métalliques),
- les paramètres de formulation et leur influence sur la structure du gel,
- ainsi que les méthodes de séchage (xérogel, aérogel) et les enjeux associés à la maîtrise de la texture et de la stabilité du matériau final.

Une attention particulière est portée sur les matériaux bioactifs et les systèmes hybrides à porosité contrôlée, dans le cadre de leurs applications biomédicales, catalytiques ou optoélectroniques [34,35]

II.1. Fondements et enjeux du procédé sol-gel

II.1.1. Définition et importance du procédé sol-gel

Le procédé sol-gel est une méthode de synthèse chimique fondée sur la transformation progressive d'un sol « suspension colloïdale d'oligomères ou de nanoparticules en phase liquide » en un gel solide tridimensionnel, par le biais de réactions d'hydrolyse et de condensation [8,23]. Considéré comme une technique de chimie douce, ce procédé se déroule généralement à température ambiante et sous pression atmosphérique, ce qui réduit les besoins énergétiques et permet l'obtention de matériaux aux morphologies et compositions parfaitement maîtrisées [21].

L'un des principaux atouts du sol-gel réside dans sa capacité à générer une large variété de matériaux (monolithes, films minces, fibres, poudres ou mousses) dont les caractéristiques structurales peuvent être modulées à l'échelle nanométrique[13]. Par ailleurs, il offre la possibilité d'incorporer de manière contrôlée des espèces organiques ou inorganiques, ouvrant ainsi la voie à la conception de matériaux hybrides et multifonctionnels, parfaitement adaptés à des applications spécifiques[36,37]. Cette flexibilité, combinée à la simplicité relative de mise en œuvre, explique l'essor du sol-gel dans de nombreux secteurs technologiques et sa pertinence face aux défis actuels en matière de durabilité, d'innovation biomédicale et de performance industrielle.

II.1.2. Domaines d'application

Le procédé sol-gel a trouvé des applications dans un large éventail de domaines scientifiques et industriels, en raison de la diversité des matériaux qu'il permet de synthétiser et des performances qu'il offre.

- **Optique**

Dans le secteur optique, le sol-gel est utilisé pour fabriquer des revêtements ophtalmiques, des filtres, des lentilles, des fibres optiques et des guides d'ondes, grâce à sa capacité à générer des couches minces aux indices de réfraction modulables

[38]. Cette technique est devenue essentielle pour le développement de dispositifs photoniques et optoélectroniques de pointe.

- **Biomatériaux**

En biomédecine, les verres bioactifs et les céramiques obtenus par voie sol-gel sont employés comme revêtements d'implants, matrices pour l'ingénierie tissulaire ou systèmes de libération contrôlée de médicaments [5,17]. Leur biocompatibilité, leur porosité et leur activité biologique confèrent à ces matériaux des propriétés remarquables pour interagir avec les tissus vivants.

- **Électronique**

Dans le domaine électronique, le procédé est exploité pour élaborer des couches diélectriques, électrochromiques, des matériaux piézoélectriques, ainsi que pour la miniaturisation de dispositifs à hautes performances [39]. Les films ainsi élaborés présentent une qualité structurale et fonctionnelle indispensable aux composants de nouvelle génération.

- **Catalyse**

En catalyse hétérogène, les matériaux issus du sol-gel servent de supports catalytiques, de membranes réactives ou de capteurs, grâce à leur grande surface spécifique et leur porosité modulable, optimisant ainsi l'efficacité des réactions chimiques [11,40].

Cette polyvalence, associée à une adaptabilité remarquable des formulations et des conditions opératoires, positionne le procédé sol-gel comme une technologie clé pour répondre aux enjeux actuels de développement durable, d'innovation biomédicale et d'optimisation industrielle [4,41].

II.2. Principes fondamentaux du procédé sol-gel

II.2.1. Définition et terminologie

Le procédé sol-gel est un processus de transformation chimique au cours duquel des précurseurs en solution, le plus souvent des alcoxydes métalliques ($M(OR)_n$), évoluent progressivement vers un matériau solide, via des réactions d'hydrolyse et de condensation [21,23]. Le terme « sol » désigne la suspension colloïdale initiale, composée de particules ou d'oligomères nanométriques dispersés dans un liquide, tandis que le terme « gel » se réfère au réseau tridimensionnel formé par les interactions et réticulations des précurseurs, immobilisant le solvant au sein de la matrice solide [21].

II.2.2. Voies de synthèse

Deux approches principales sont utilisées pour réaliser des matériaux par sol-gel :

- **Voie inorganique (colloïdale)**

Elle utilise des sels métalliques solubles, comme les chlorures ou nitrates, dissous dans l'eau. Bien qu'économique, cette méthode présente des limitations en termes de contrôle de la réaction, notamment à cause de la précipitation rapide des hydroxydes métalliques, ce qui en restreint les applications à certains domaines, comme la céramique [42].

- **Voie organométallique (chimie des alcoxydes)**

Elle repose sur l'emploi d'alcoxydes métalliques dissous dans des solvants organiques (par exemple TEOS pour le silicium), permettant un meilleur contrôle des tailles de particules, des morphologies et des propriétés finales [3,36]. Cette voie est particulièrement adaptée à la fabrication de matériaux hautement poreux ou dopés.

II.2.3. Mécanismes essentiels : hydrolyse, condensation et formation du réseau polymérique

Le procédé sol-gel repose sur trois étapes fondamentales qui structurent la formation du matériau :

- **Hydrolyse** : Les précurseurs de type alcoxydes interagissent avec l'eau, entraînant le remplacement des groupes alcoxy ($-OR$) par des groupes hydroxyle ($-OH$) et la libération concomitante d'alcool[5].
- **Condensation** : Les groupes hydroxyle et alcoxy réagissent entre eux, générant des liaisons oxydiques ($M-O-M$) tout en libérant de l'eau ou de l'alcool. Ce processus permet la construction progressive du réseau polymérique [37].
- **Polymérisation** : L'enchaînement des réactions de condensation conduit à la formation d'un maillage tridimensionnel qui évolue jusqu'à l'obtention d'un gel solide [13].

II.2.4. Transition sol-gel et structuration du matériau

La transition sol-gel correspond à la transformation de la solution en un réseau gélifié, marquée par l'apparition d'une viscosité infinie et la formation d'un point de gel [36].

À ce stade, le réseau solide piège encore une grande quantité de solvant interstitiel. Ce réseau continue de s'organiser par des mécanismes secondaires, tels que la réticulation, la synérèse et la densification, qui renforcent la cohésion du matériau[19].

Les conditions opératoires comme le pH, la nature du solvant et la concentration des réactifs influencent fortement les cinétiques de gélification et les propriétés finales du matériau, qu'il s'agisse de sa porosité, de sa surface spécifique ou de sa morphologie [38].

II.3. Mécanismes réactionnels et facteurs influents

II.3.1. Hydrolyse (mécanismes acide, basique, neutre, catalyse fluorée)

L'hydrolyse constitue la première étape du procédé sol-gel. Elle implique la réaction des précurseurs alcoxydes ($M(OR)_n$) avec l'eau, entraînant la rupture des liaisons $M-OR$ et la formation de groupes hydroxyles ($M-OH$), avec libération d'alcool. L'hydrolyse peut être accélérée par l'ajout de catalyseurs acides ou basiques, qu'ils soient de nature organique ou inorganique.[5,23].

II.3.1.1. Catalyse acide de l'hydrolyse

En milieu acide, l'hydrolyse des précurseurs alcoxydes est catalysée par la protonation des groupes alcoxy ($-OR$), ce qui augmente leur réactivité électrophile et facilite leur substitution par l'eau [43]. La présence d'un catalyseur acide entraîne en effet la protonation du groupe alcoxyde, diminuant la densité électronique autour du centre métallique et le rendant plus électrophile. Cette activation accroît la capacité de départ du groupe $-OR$, rendant inutile le transfert de proton entre le nucléophile (eau) et le groupe partant (alcool), ce qui accélère considérablement la réaction d'hydrolyse[44]. Cependant, à mesure que les groupes alcoxyde sont remplacés par des groupes hydroxyle ($-OH$), l'intermédiaire réactionnel, qui est chargé positivement, devient moins stable, ce qui tend à ralentir la cinétique des étapes ultérieures d'hydrolyse [44].

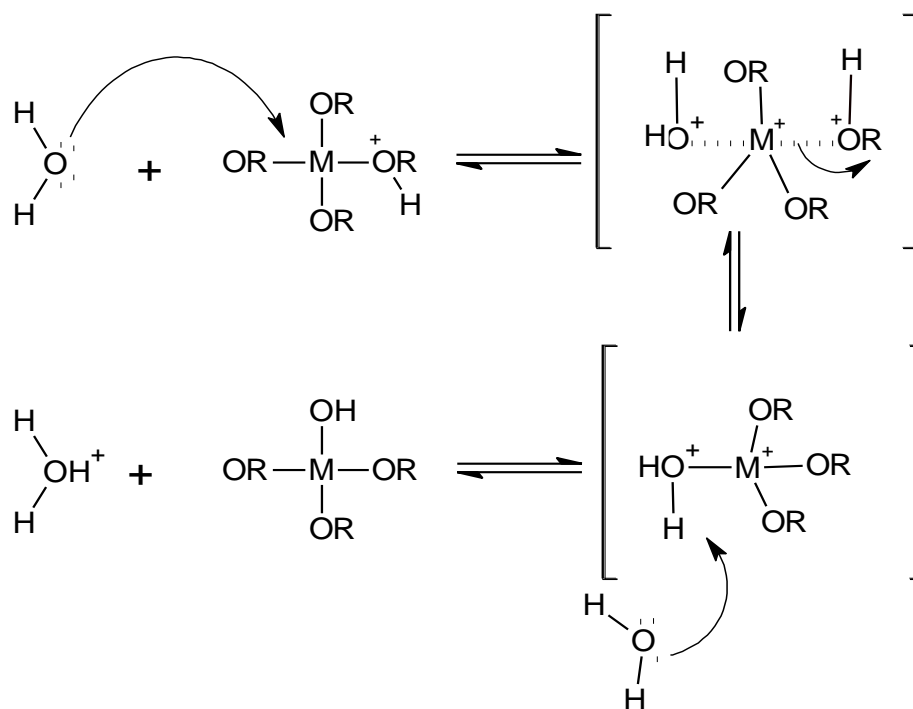


Figure 06 : Mécanisme d'hydrolyse par catalyse acide des alcoxydes métalliques [16]

II.3.1.2. Catalyse basique de l'hydrolyse

En milieu basique, les ions hydroxyde (OH^-) jouent le rôle de nucléophiles très réactifs, attaquant directement le centre métallique et favorisant ainsi la rupture des liaisons M-OR [45]. Cette réactivité accrue des hydroxydes par rapport à l'eau accélère la substitution des groupes alcoxyde ($-\text{OR}$) et, par conséquent, la réaction d'hydrolyse [12].

Dans certains cas, cette réaction suit un mécanisme de type SN_2 , caractérisé par une inversion de configuration du tétraèdre central, et peut s'accompagner de réactions annexes, telles que des dismutations [12,45].

Sous catalyse basique, l'intermédiaire réactionnel porte une charge négative, et l'introduction progressive de groupes hydroxyle ($-\text{OH}$) tend à stabiliser davantage cette espèce. Cette stabilisation contribue à accélérer les réactions d'hydrolyse successives, mettant en lumière l'importance des catalyseurs dans la maîtrise des cinétiques réactionnelles et l'optimisation de la structuration du réseau polymérique [18].

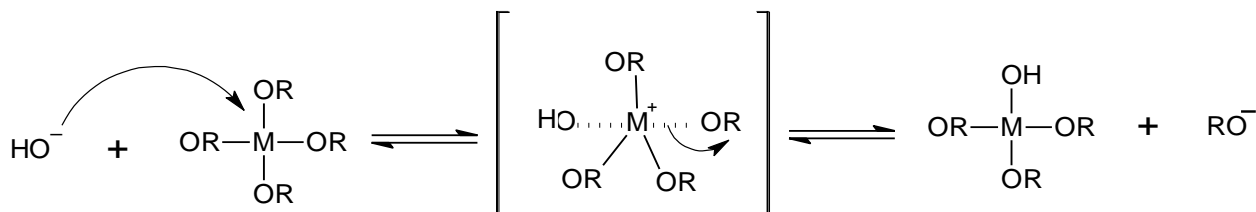


Figure 07 : Mécanisme d'hydrolyse par catalyse basique des alcoxydes métalliques



II.3.1.3. En milieu neutre (sans catalyseur)

Le pH joue un rôle déterminant dans les systèmes sol-gel, notamment ceux à base de silicium. Il influence directement les cinétiques d'hydrolyse, de condensation et de gélification. En milieu acide, la gélification est particulièrement sensible au point isoélectrique du précurseur hydroxylé, qui se situe autour de pH 2,2. À ce point, les charges de surface s'annulent, réduisant les interactions électrostatiques et allongeant ainsi le temps de gel. Cette propriété revêt une importance majeure pour la synthèse contrôlée des gels de silice et pour l'ajustement de leurs caractéristiques dans diverses applications technologiques.

En milieu neutre, c'est-à-dire en l'absence de catalyseur acide ou basique, les réactions d'hydrolyse et de condensation sont nettement plus lentes, nécessitant souvent des ajustements particuliers pour atteindre des cinétiques acceptables[3]. Ces observations soulignent l'importance cruciale du pH comme levier de contrôle des étapes clés du procédé sol-gel, en complément de l'action des catalyseurs acides et basiques mentionnés précédemment.

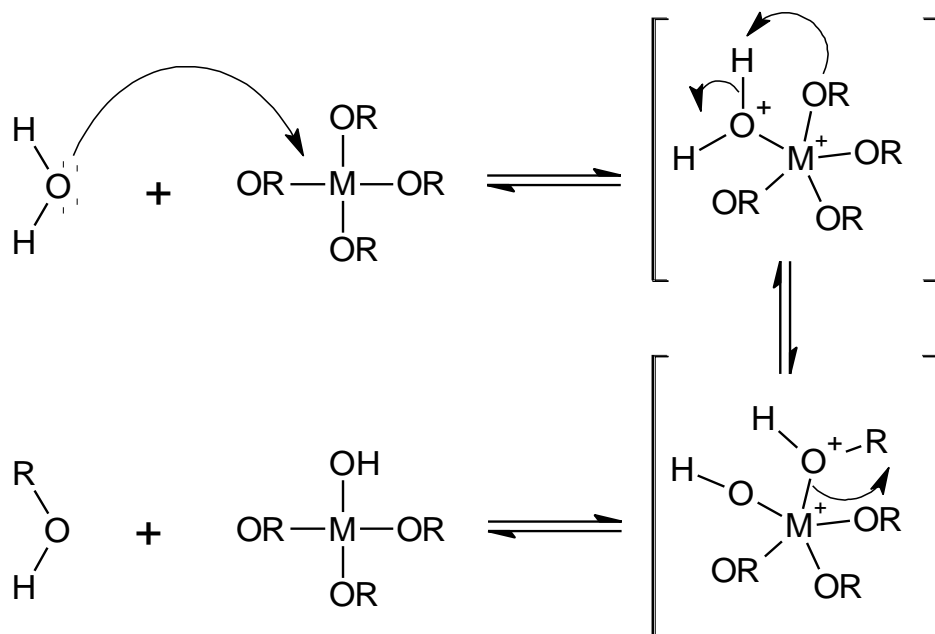


Figure 08 : Mécanisme d'hydrolyse des alcoxydes métalliques $M(OR)_n$ (milieu neutre sans catalyseur)[12]

II.3.1.4. Catalyse par les ions fluorure

L'utilisation d'ions fluorure (HF, KF, NaF, NH₄F) dans les systèmes sol-gel à base de silicium constitue une alternative catalytique particulièrement efficace, présentant plusieurs similitudes avec la catalyse basique. En raison de leur taille comparable à celle des ions hydroxyde (OH⁻), les ions fluorure (F⁻) agissent comme des nucléophiles capables d'attaquer le centre silicium, induisant la formation d'états de transition penta ou hexacoordinés et fragilisant ainsi les liaisons Si-OR [38,40]. Ce mécanisme, qui repose sur l'attaque nucléophile du fluorure, facilite ensuite l'hydrolyse, conduisant à la génération de groupes hydroxyle (-OH) et à l'accélération des étapes de condensation [39,40].

Malgré ces avantages cinétiques, l'emploi des fluorures reste limité à l'échelle industrielle en raison de leur toxicité et des contraintes de sécurité associées. Leur comportement catalytique proche de celui des milieux basiques souligne toutefois l'intérêt d'explorer des systèmes alternatifs pour moduler les mécanismes réactionnels dans les procédés sol-gel.

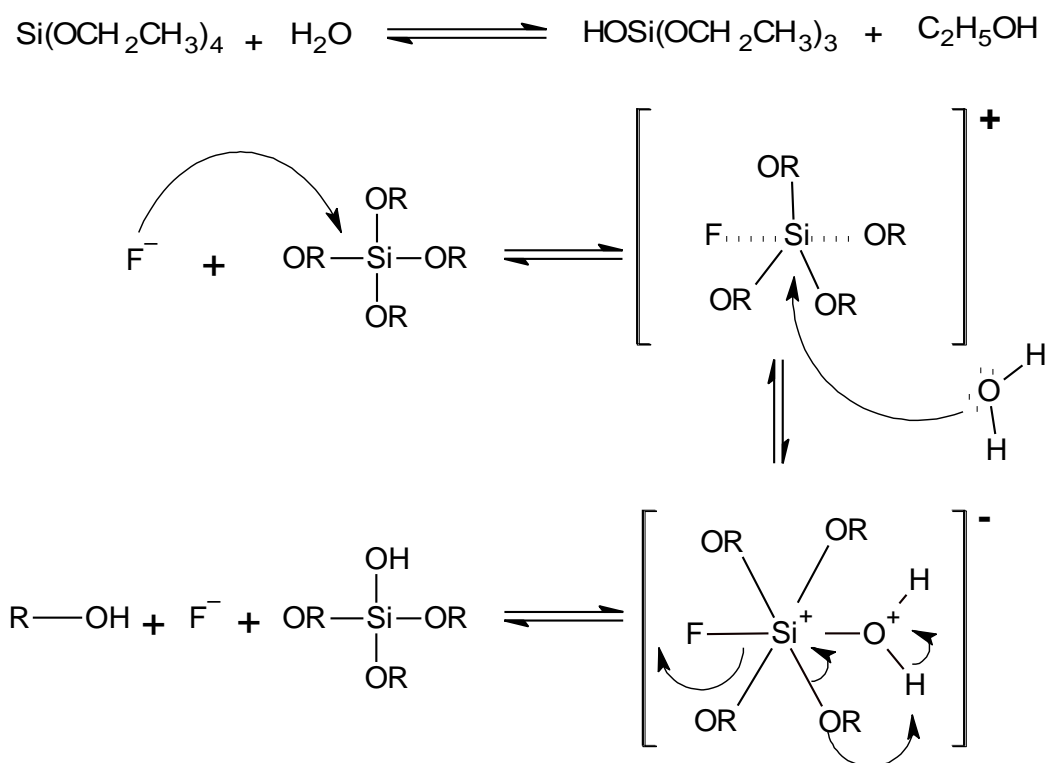


Figure 09 : Mécanisme d'hydrolyse par catalyse au fluorure des alcoxydes de silicium Si(OR)_n [40]

II.3.2. La condensation dans le procédé sol-gel

La condensation représente une étape clé du procédé sol-gel, au cours de laquelle les précurseurs partiellement hydrolysés interagissent pour former des réseaux polymériques tridimensionnels. Cette étape repose sur des réactions de substitution nucléophile, où les groupes alcoxy ($-OR$) et hydroxyle ($-OH$) participent à l'établissement de liaisons métalloxanes ($M-O-M$), et plus spécifiquement, dans les systèmes à base de silicium, de liaisons siloxanes ($Si-O-Si$), caractéristiques des réseaux issus du sol-gel [11,37].

II.3.2.1. Mécanismes de condensation

On distingue principalement deux types de mécanismes, qui dépendent à la fois de l'état d'hydrolyse des précurseurs et des conditions réactionnelles :

- **Alcoxolation** : Ce mécanisme désigne la condensation entre deux molécules d'alcoxyde, dont au moins une est partiellement hydrolysée, impliquant la réaction entre un groupe $M-OR$ et un groupe $M-OH$, avec libération d'un alcool[3]. Cette réaction est favorisée lorsque le rapport molaire H_2O /alcoxyde est inférieur à 1 et présente des analogies avec le mécanisme d'hydrolyse, notamment par le remplacement du groupe alcoxy par un hydroxyle au niveau du centre métallique [36,37]
- **Oxolation** : Ce mécanisme survient lorsque les deux espèces en présence portent des groupes hydroxyle ($M-OH$), issus de l'hydrolyse. La réaction, qui libère une molécule d'eau, conduit à la formation de ponts $M-O-M$ entre les centres métalliques, modifiant ainsi la sphère de coordination sans altérer la coordinance du métal [11,46]. Les groupes hydroxyles se comportent ici comme des nucléophiles puissants, facilitant la polymérisation progressive du réseau.

L'efficacité de ces mécanismes est fortement influencée par la nature chimique des précurseurs, le rapport molaire eau/alcoxyde et les conditions opératoires, ce qui permet d'ajuster finement la structure et les propriétés des matériaux obtenus [23].

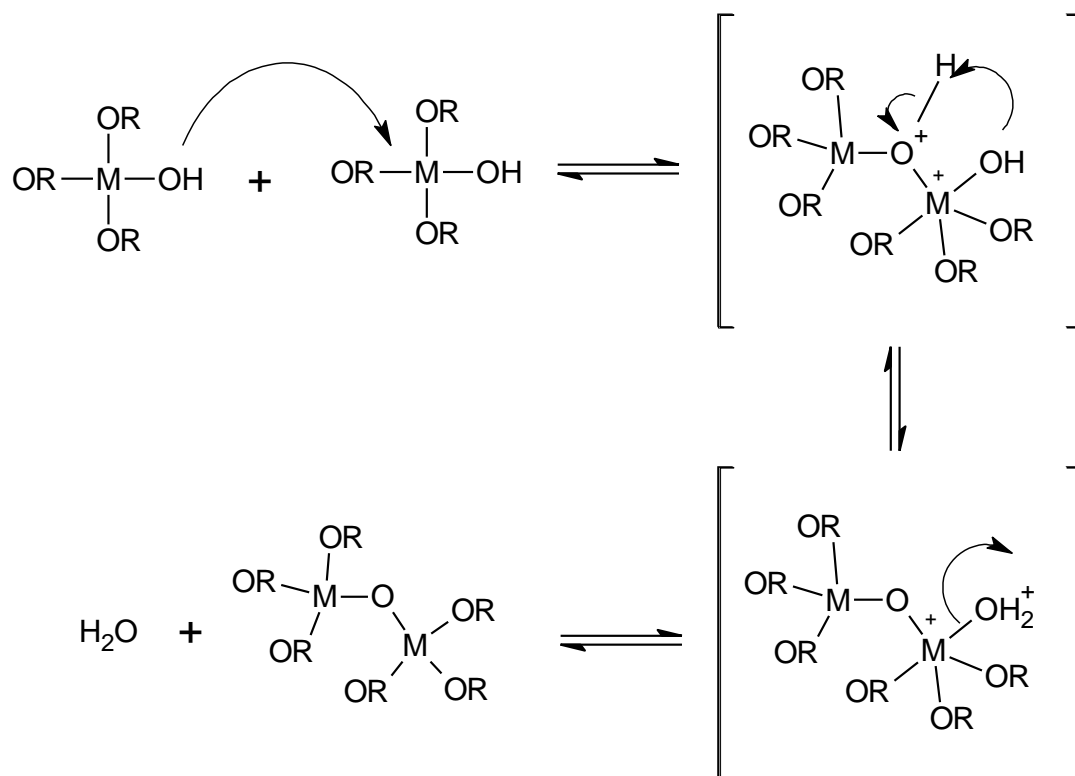


Figure 10 : Mécanisme d'oxalation des alcoxydes métalliques $M(OR)_n$ [40]

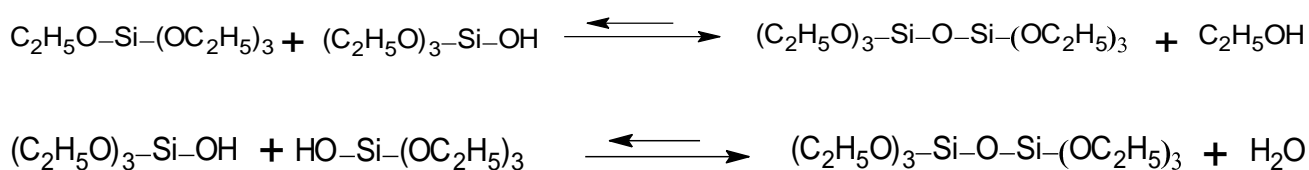


Figure 11 : Exemple de condensation pour le silicium[36]

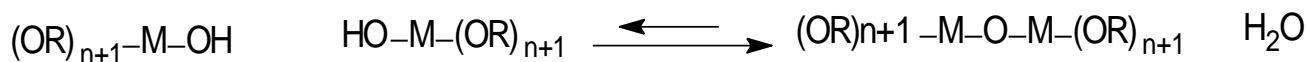


Figure 12 : Autre exemple de condensation [46]

II.4. Influence des paramètres physico-chimiques sur le procédé sol-gel

La cinétique des réactions d'hydrolyse et de condensation, ainsi que la structure finale des matériaux issus du procédé sol-gel, sont fortement conditionnées par divers facteurs physico-chimiques. Un contrôle rigoureux de ces paramètres permet d'ajuster la morphologie, la porosité et la densité du gel, en fonction des applications visées[13,38].

II.4.1.pH

Le pH constitue un facteur déterminant dans l'évolution des étapes du procédé. En milieu acide, la réaction d'hydrolyse est favorisée alors que la condensation est ralentie, ce qui peut entraîner la formation de réseaux peu réticulés. À l'inverse, un pH basique accélère simultanément l'hydrolyse et la condensation, conduisant à une structuration plus rapide et plus dense du réseau polymérique[36,37].

II.4.2.Température et humidité

L'élévation de la température augmente la vitesse des réactions, accélérant la formation du réseau tridimensionnel et influençant directement la densité, la porosité et la cristallinité du matériau obtenu [15]. Par ailleurs, l'humidité ambiante conditionne la disponibilité en eau pour l'hydrolyse, un facteur critique notamment dans les synthèses menées à l'air libre ou à pression atmosphérique [47].

II.4.3. Concentration en catalyseur

L'ajout d'un catalyseur acide, basique ou fluoré permet d'ajuster les vitesses d'hydrolyse et de condensation. Une concentration adéquate est essentielle pour éviter la formation de gels trop fragiles, trop compacts ou hétérogènes. Elle permet également de moduler les propriétés finales du matériau, en particulier sa connectivité structurale [12,37]

II.4.4. Contraintes stériques

La nature des groupes alkyles (R) portés par les précurseurs alcoxydes influence fortement la réactivité. Les chaînes volumineuses engendrent un encombrement stérique important, réduisant l'accessibilité du centre métallique aux agents nucléophiles et ralentissant ainsi l'hydrolyse et la condensation [3,42]. Cette limitation peut affecter la connectivité du réseau et conduire à des structures moins homogènes.

En résumé, la maîtrise fine de ces paramètres (pH, température, catalyseur, nature des précurseurs, humidité) est indispensable pour orienter le développement du réseau polymérique et obtenir des matériaux sol-gel aux propriétés optimales, qu'il s'agisse de films minces, de biomatériaux, de membranes ou de supports catalytiques.

II.5. Précurseurs utilisés dans le procédé sol-gel

Les précurseurs jouent un rôle fondamental dans la maîtrise du procédé sol-gel, influençant directement la cinétique des réactions d'hydrolyse et de condensation, la taille des particules formées, ainsi que la structure finale du réseau. Parmi eux, les précurseurs silicatés occupent une place prépondérante en raison de leur grande polyvalence et de leur compatibilité avec de nombreuses applications[3,36].

II.5.1. Précurseurs silicatés

Deux grandes classes de précurseurs silicatés sont principalement utilisées : ceux issus de la voie minérale et les alcoxydes de silicium.

II.5.1.1. Précurseurs minéraux

La voie minérale repose sur l'utilisation de silicates alcalins, tels que le méta-silicate de sodium (Na_2SiO_3), pour préparer des sols de silice. Après élimination des ions alcalins par échange ionique, on obtient une solution d'acide monosilicique ($\text{Si}(\text{OH})_4$), instable à l'état libre. En contrôlant le pH (entre 8 et 9) et en maintenant la température à reflux ($\approx 95^\circ\text{C}$), il est possible de former des particules nanométriques (5–10 nm), stabilisées sous forme d'anions tels que $\text{Si}(\text{OH})_3^-$ par répulsion électrostatique[4]. Bien que cette méthode soit ancienne et moins contrôlée, elle reste utilisée pour certaines formulations, et des améliorations technologiques comme l'électrodialyse ont permis d'optimiser ses performances.

II.5.1.2. Précurseurs alcoxydes

Les alcoxydes de silicium, en particulier le tétraéthylorthosilicate (TEOS, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$) et le tétrachlorure de silicium (SiCl_4), représentent une avancée majeure dans le domaine sol-gel. Leur formule générale, $\text{M}(\text{OR})_n$ (où M est un métal de valence n et R une chaîne alkyle $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$), assure une grande pureté et une solubilité élevée dans les solvants organiques, conditions indispensables aux réactions d'hydrolyse et de condensation en milieu alcoolique [42,46].

II.5.1.3. Mécanismes réactionnels et effets structuraux

La condensation des alcoxydes suit un mécanisme bimoléculaire de type SN2, influencé par deux grands types d'effets :

- **Effet électronique** : Les substituants riches en électrons exercent un effet inductif donneur, enrichissant le centre silicium et modifiant sa réactivité.
- **Effet stérique** : Les substituants volumineux limitent l'accessibilité des sites réactifs, ralentissant les réactions de substitution [46,48].

La réactivité des alcoxydes varie selon les conditions : en milieu basique, le caractère électrophile du silicium est crucial, et les substituants attracteurs facilitent la réaction ; en milieu acide, l'activation se produit au niveau du groupe partant, et l'effet donneur de certains substituants augmente la réactivité vis-à-vis des protons [38,40].

Des études cinétiques ont montré que les substituants alkyles tendent à diminuer la vitesse d'hydrolyse en milieu basique, mais à l'augmenter en milieu acide comme illustré par la **Figure 13**. Au fur et à mesure de la polycondensation, la densité électronique autour du silicium diminue, ce qui modifie progressivement sa réactivité et, par conséquent, la structuration du réseau final.

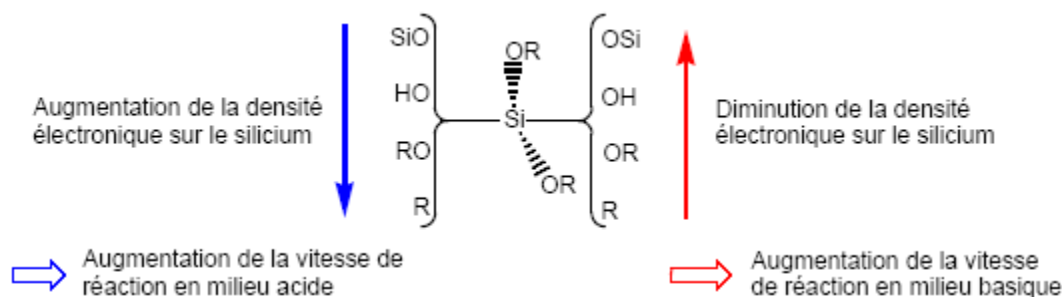


Figure 13 : Effet inductif des substituants fixés sur le silicium sur la vitesse de réaction[19]

II.5.2. Précurseurs phosphatés

Les précurseurs phosphatés occupent une place essentielle dans la synthèse de matériaux bioactifs par voie sol-gel, en particulier pour l'élaboration de verres bioactifs et de matériaux à base d'hydroxyapatite, largement utilisés en ingénierie biomédicale[5,49].

II.5.2.1. Phosphate de triéthyle (TEP)

Le phosphate de triéthyle (TEP), ester de l'acide phosphorique, est l'un des précurseurs phosphatés les plus employés pour la synthèse de matériaux bioactifs. Son mécanisme d'hydrolyse repose sur une substitution de type SN2, où les groupes éthyles sont remplacés par des ions hydroxyles [45,50].

- SN2 avec inversion de configuration (SN2eI), cinétiquement plus favorable,
- SN2 avec conservation de configuration (SN2eR), à cinétique plus lente [5].

Des études expérimentales et de modélisation DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) ont montré que l'hydrolyse du TEP en milieu acide est lente, avec des constantes de vitesse faibles ($k_1 \approx 7,0 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; $k_2 \approx 6,8 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; $k_3 \approx 3,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) et une barrière énergétique de l'ordre de $20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cette faible réactivité peut générer des hétérogénéités structurales et des séparations de phase, évoluant souvent vers une cristallisation localisée lors de la calcination finale [15,45].

La condensation du TEP dépend de plusieurs facteurs :

- la température et le temps d'agitation, qui influencent la cristallisation,
- la présence d'ions calcium, qui favorise la formation de ponts Ca–O–P essentiels à la structuration du réseau [17,38].

II.5.2.2. Hexamétaphosphate de sodium

L'hexamétaphosphate de sodium constitue une source bien définie de P_2O_5 , offrant un apport contrôlé en phosphore dans les formulations de verres bioactifs. Sa bonne solubilité en milieu aqueux permet une libération progressive des ions phosphate, facilitant leur incorporation homogène dans le réseau vitreux et améliorant les propriétés mécaniques et bioactives des matériaux [38,44]. Cette libération contrôlée est particulièrement intéressante pour des applications biomédicales impliquant une délivrance prolongée de principes actifs, assurant une exposition thérapeutique soutenue sans pics de concentration [17].

Les précurseurs phosphatés jouent un rôle central dans la maîtrise des propriétés structurales, mécaniques et bioactives des matériaux sol-gel. Leur sélection et leur mise en œuvre conditionnent fortement la performance des biomatériaux développés pour des applications médicales avancées.

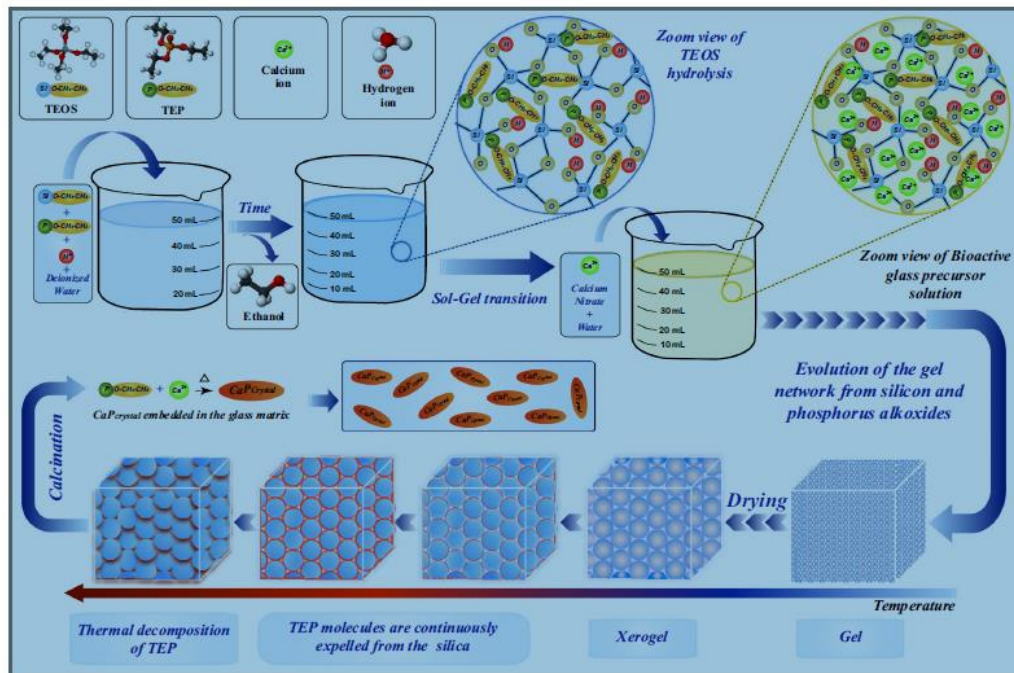


Figure 14: Mécanisme de transformation du sol en gel puis en verre après calcination[45]

Cette figure illustre le mécanisme lié aux événements qui se produisent pendant l'évolution du sol vers la phase gel et l'étape de calcination qui conduit à la séparation de phase dans le verre.

II.5.3. Précurseurs métalliques (autres que la silice)

Le procédé sol-gel permet également d'incorporer une large gamme de métaux, notamment des métaux de transition et des terres rares, dans des matrices inorganiques, ouvrant la voie à des matériaux dopés ou hybrides aux propriétés optiques, catalytiques ou biomédicales spécifiques [10].

Les précurseurs métalliques courants incluent :

- les alcoxydes métalliques, tels qu'Al (O-iPr)₃, Ti(O-iPr)₄ et Zr(O-iPr)₄.
- les acétates (cobalt, zinc, magnésium),
- les trifluoroacétates (par exemple, rhénium), et
- les acétylacétonates, qui améliorent la stabilité en solution[19,40].

Ces composés sont choisis en fonction des propriétés ciblées, de la compatibilité avec les solvants et des conditions opératoires [12,47].

II.6. Conditions de synthèse et maîtrise des paramètres

II.6.1. Rôle des solvants, catalyseurs et additifs

Le choix des solvants et catalyseurs est un levier central pour maîtriser les réactions d'hydrolyse et de condensation. Les solvants organiques, tels que les alcools (éthanol, isopropanol), assurent une bonne solubilité des alcoxydes et permettent de moduler la polarité du milieu, ce qui influence directement les cinétiques réactionnelles [3,16]. Les catalyseurs, acides (HCl, HNO₃) ou basiques (NH₄OH, NaOH), sont indispensables pour activer les étapes clés du procédé, tandis que les ions fluorure, bien que très efficaces, nécessitent des précautions en raison de leur toxicité [38,40].

Des additifs tels que les tensioactifs, complexants (acide citrique, acide acétique) ou agents encapsulants (pigments, arômes, principes actifs) peuvent également être intégrés à la formulation. Ils permettent d'ajuster la stabilité colloïdale, de réguler la cinétique de gélification ou de conférer des fonctionnalités spécifiques au matériau final [17,49].

II.6.2. Temps de gélification et vieillissement des gels

Le temps de gélification, ou point de gel, correspond au moment où le réseau polymérique se propage à l'ensemble du volume, conférant au système une viscosité infinie (Brinker et al. 1984 [6]). Ce paramètre dépend fortement du rapport molaire eau/alcoxyde, du pH, de la température et de la concentration en catalyseur [19,37].

Après gélification, le gel entre en phase de vieillissement, au cours de laquelle des réactions de réticulation secondaire ($M-OH \rightarrow M-O-M$) renforcent la densité et la cohésion du réseau. Ce processus est accompagné de synérèse, c'est-à-dire de l'expulsion partielle du solvant interstitiel, et parfois de phénomènes de dissolution-reprécipitation, qui modifient la texture et la perméabilité du gel [46,51].

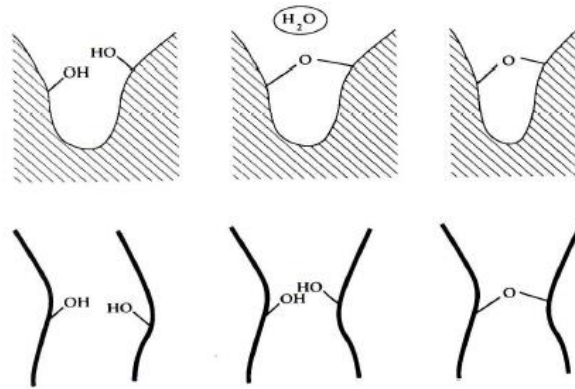
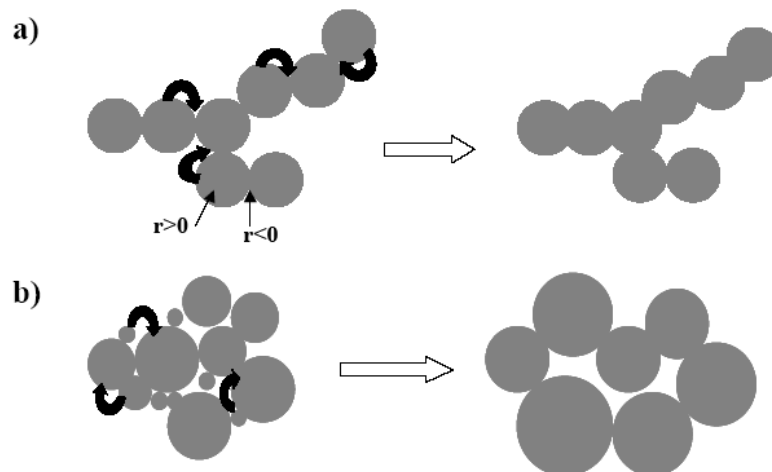


Figure 15 : Représentation des phénomènes de synérèse [44]

Un autre phénomène intervient durant le vieillissement : la dissolution-reprécipitation, illustrée en Figure 16. Deux mécanismes coexistent :

- Reprécipitation de la silice dissoute au niveau des jonctions interparticulaires.
- Dissolution des petites particules, suivie de leur incorporation dans les particules plus grosses.



(a) Reprécipitation de la silice dissoute au niveau des jonctions interparticulaires;

(b) Dissolution des petites particules et incorporation dans les particules plus grosses.

Figure 16 : Schéma des mécanismes de dissolution-reprécipitation pendant le vieillissement des gels.[52]

Ces mécanismes contribuent à la croissance des agrégats, à l'homogénéisation du réseau, à la réduction de la surface spécifique, et à l'augmentation de la perméabilité. Ils améliorent également la résistance mécanique du gel en consolidant les zones de contact [13].

II.6.3. Problématiques spécifiques : séchage, réticulation, synérèse

Le séchage constitue l'une des étapes les plus critiques du procédé sol-gel, car il conditionne la morphologie finale du matériau et sa stabilité mécanique [4,13].

- Le séchage évaporatif, réalisé à température modérée sous atmosphère contrôlée, est adapté à la formation de xérogels, mais induit des contraintes capillaires susceptibles de provoquer des fissures, notamment dans les gels à pores fins [16].
- Le séchage supercritique, notamment au CO₂, permet d'éviter ces tensions interfaciales et de préserver la structure poreuse initiale, aboutissant à des aérogels aux propriétés remarquables [13,40].

La maîtrise de la réticulation et de la synérèse, par un contrôle rigoureux des paramètres opératoires, est indispensable pour obtenir des matériaux homogènes, sans défauts, et pour garantir des performances optimales dans les applications visées [12,47].

II.6.4. Méthodes de séchage et obtention des matériaux finaux

II.6.4.1. Séchage évaporatif et formation des xérogels

Le séchage évaporatif est la méthode la plus couramment utilisée pour l'obtention de xérogels. Il consiste à éliminer le solvant contenu dans les pores du gel par évaporation lente, généralement à température ambiante ou modérée [13]. Cependant, ce mode de séchage entraîne une contraction de volume de 5 à 10 % et peut induire des contraintes mécaniques importantes à l'origine de fissures et de déformations, en particulier dans les gels mésoporeux ou microporeux [3,16]. Pour limiter ces effets, des solvants à point d'ébullition élevée ou des atmosphères de séchage contrôlées (par exemple, atmosphère sèche ou inerte) sont utilisés.

Pour limiter ces effets indésirables, plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre, telles que l'utilisation de solvants à point d'ébullition élevé ou le recours à des atmosphères contrôlées (par exemple, des environnements secs ou inertes) afin de mieux réguler la cinétique d'évaporation et réduire les contraintes mécaniques.

II.6.4.2. Caractéristiques et traitement des xérogels

La formation du xérogel repose donc sur un séchage conventionnel, au cours duquel le gel humide se transforme en matériau solide partiellement rétracté. Une fois formé, le xérogel peut être soumis à un traitement thermique modéré, destiné à augmenter sa densité et à ajuster ses propriétés mécaniques et texturales selon les besoins applicatifs[49]. Le contrôle précis des conditions de séchage — notamment la vitesse d'évaporation, la température, l'humidité et la pression — est essentiel pour préserver l'intégrité structurale du xérogel et éviter l'apparition de défauts mécaniques.

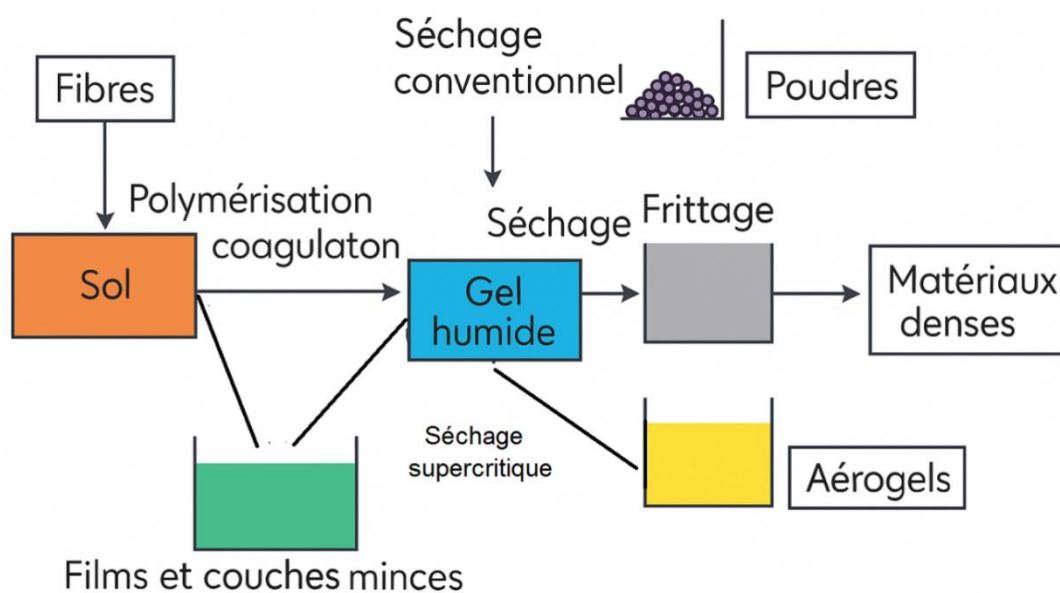


Figure 17 : Schéma des voies de transformation du sol en matériaux finis.[13].

II.6.4.3. Séchage supercritique et obtention des aérogels

Le séchage supercritique constitue une méthode avancée et efficace pour préserver l'intégrité structurale des gels, en particulier pour la fabrication d'aérogels. Contrairement au séchage évaporatif, qui induit une réduction de volume de 5 à 10 % et peut provoquer fissures et déformations en raison des tensions capillaires, le séchage supercritique permet d'éliminer le solvant sans retrait significatif du volume, maintenant intact le réseau poreux [12,13].

- **Principe du séchage supercritique**

Le procédé consiste à porter le système à des températures et pressions supérieures au point critique du solvant par exemple, pour le CO₂ supercritique, au-delà de 32 °C et 85 bar ce qui

place le solvant à l'état de fluide supercritique, une phase unique où liquide et gaz ne sont plus distinguables [38,40]. Dans ces conditions, l'absence de tension interfaciale supprime les forces capillaires, éliminant les contraintes mécaniques internes responsables des déformations ou fissurations des gels fragiles.

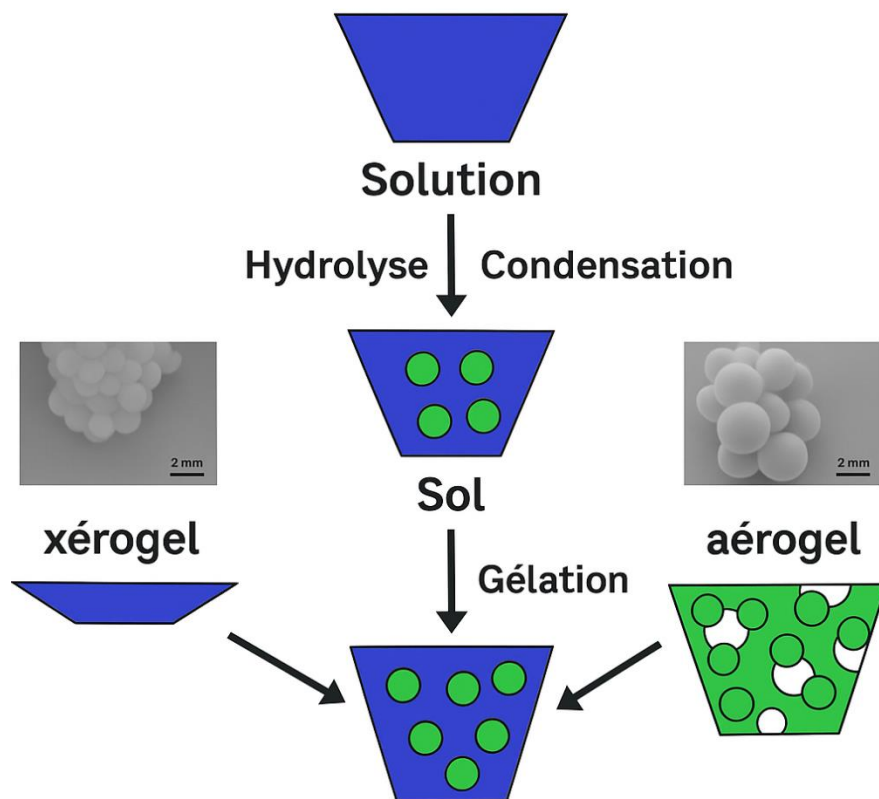


Figure 18 : Développement de matériau de propriétés distinctes par différentes méthodes [45].

- **Propriétés des aérogels**

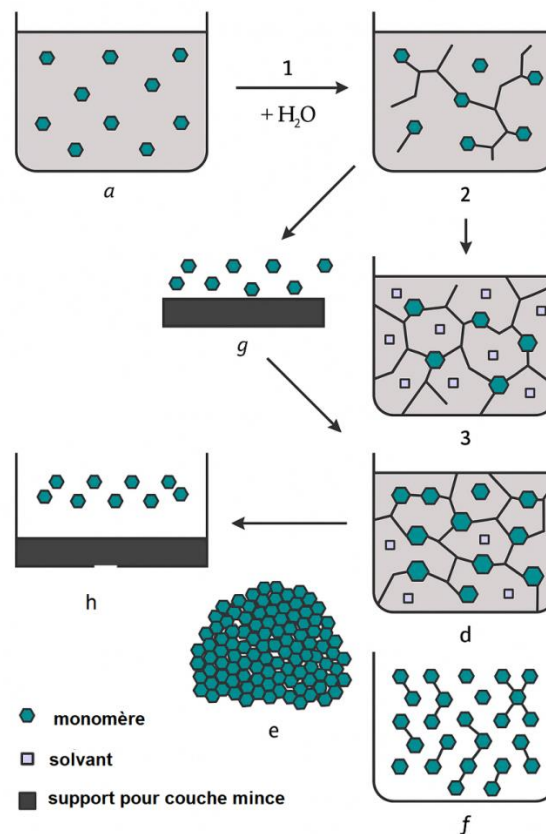
Grâce à ce procédé, on obtient des aérogels, matériaux ultralégers caractérisés par une porosité extrêmement élevée (> 90 %), une faible densité apparente et une grande surface spécifique. Ces propriétés exceptionnelles rendent les aérogels particulièrement adaptés à des applications de pointe dans des domaines tels que l'isolation thermique, la catalyse, l'optique ou encore la biomédecine [4,13].

- Étapes du procédé

Le processus typique de séchage supercritique comprend :

1. Le lavage du gel avec un solvant compatible (par exemple, l'éthanol) afin d'éliminer les résidus ;
2. Le remplacement progressif du solvant par le fluide supercritique choisi (comme le CO_2) ;
3. La dépressurisation contrôlée pour éviter la formation de ménisques destructeurs et préserver la structure[12].

Le séchage supercritique s'impose comme une méthode de référence pour la production d'aérogels, permettant d'obtenir des matériaux de haute performance aux propriétés uniques, sans compromettre leur architecture interne.



(a) Solution de monomères dans un solvant, (b) Début de la réaction d'hydrolyse après ajout d'eau, (c) Réactions de condensation, formation progressive du réseau, (d) Formation du gel avec piégeage des solvants, (e) Séchage menant à un matériau dense (xerogel ou poudre), (f) Structure réticulée finale, (g-h) Dépôt sur un support pour former une couche mince.

Figure 19 : Principales étapes de transformation sol-gel et formation de couches minces ou de gels.[17].

II.6.4.4. Effet sur les propriétés mécaniques et fonctionnelles

Le mode de séchage influe directement sur la microstructure finale et, par conséquent, sur les propriétés mécaniques, optiques et chimiques du matériau.

- Les xérogels présentent une densité plus élevée et une porosité plus faible, ce qui les rend adaptés aux applications structurelles ou comme supports catalytiques robustes [37,46].
- Les aérogels, en revanche, offrent des performances exceptionnelles en termes d'isolation thermique, de légèreté et de fonctionnalisation de surface, mais leur fragilité mécanique impose des précautions particulières en phase d'utilisation [13,16].

La maîtrise des conditions de séchage est donc essentielle pour adapter les matériaux sol-gel à leurs applications cibles et garantir la reproductibilité des performances [17,47].

II.7. Perspectives et applications

Le procédé sol-gel a connu un essor considérable au cours des dernières décennies en raison de sa capacité à produire des matériaux aux propriétés sur mesure. Ses perspectives de développement s'étendent à de nombreux domaines scientifiques et industriels, et ses applications sont en constante diversification.

II.7.1. Applications en chimie et catalyse

En catalyse, les matériaux sol-gel, notamment les xérogels et aérogels, servent de supports pour des catalyseurs métalliques ou enzymatiques. Leur porosité contrôlée, leur grande surface spécifique et leur stabilité thermique en font des candidats idéaux pour des procédés de catalyse hétérogène, de séparation membranaire ou de détection chimique [40,47].

II.7.2. Applications en optique

Dans le domaine optique, le sol-gel est utilisé pour la fabrication de couches minces à indice de réfraction ajustable, de revêtements antireflets et de filtres optiques, ainsi que pour l'élaboration de fibres optiques de haute performance. Les matériaux élaborés présentent une excellente transparence et une adaptabilité de leur réponse optique [4,38].

II.7.3. Applications en biomédecine

Les biomatériaux issus du procédé sol-gel, notamment les verres et céramiques bioactifs, jouent un rôle majeur en ingénierie tissulaire, en tant que revêtements pour implants, échafaudages pour régénération osseuse ou matrices pour la libération contrôlée de médicaments[5,17]. Leur capacité à induire l'ostéointégration et à relarguer de façon progressive des ions bioactifs en fait des solutions prometteuses pour la médecine régénérative.

II.7.4. Applications en électronique

Dans le secteur électronique, les matériaux sol-gel trouvent des débouchés dans la fabrication de composants diélectriques, piézoélectriques, électrochromiques et magnétiques. Ils permettent également l'intégration de dispositifs miniaturisés et de circuits hybrides, améliorant la performance et la fiabilité des systèmes électroniques [10,39].

II.7.5. Perspectives d'avenir

Les perspectives d'avenir du procédé sol-gel reposent notamment sur :

- la mise au point de matériaux hybrides organiques-inorganiques multifonctionnels,
- l'optimisation des systèmes de libération prolongée de principes actifs,
- l'élaboration de revêtements intelligents à propriétés auto-adaptatives,
- le développement de solutions écoresponsables intégrant des solvants verts et des procédés à faible impact énergétique [12,37].

Le perfectionnement des protocoles de synthèse et de mise en forme, associé à la compréhension fine des mécanismes réactionnels, constitue un levier majeur pour ouvrir de nouvelles applications, tant en recherche fondamentale qu'en industrie [47].

Chapitre III

Caractérisation physico- chimique du verre bioactif

L'étude des matériaux bioactifs, et en particulier des verres à vocation médicale, nécessite une caractérisation physicochimique approfondie permettant d'appréhender à la fois leur structure interne, leur comportement thermique, leur réactivité en milieu biologique simulé, et leur capacité à interagir avec les tissus vivants. Cette approche globale est indispensable pour garantir le développement de formulations fonctionnelles et la reproductibilité des performances biologiques escomptées[53].

Les verres bioactifs sont généralement des matériaux amorphes ou partiellement cristallins, composés de silicates, phosphates ou borates enrichis en oxydes fonctionnels (CaO, Na₂O, P₂O₅...). Leurs propriétés physicochimiques dépendent fortement de la nature du réseau formé, de la proportion entre oxydes formateurs et modificateurs, et du procédé de synthèse (fusion, sol-gel). Ces paramètres influencent non seulement la stabilité thermique, mais également la bioactivité, définie comme la capacité à former une couche d'hydroxyapatite carbonatée à l'interface matériau/tissu[54].

Pour accéder à une compréhension fine de ces propriétés, ce chapitre s'appuie sur un panel de techniques complémentaires :

- Les analyses thermiques, telles que l'analyse thermique différentielle (ATD) et la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), permettent d'évaluer les transitions thermiques caractéristiques (fusion, cristallisation, transition vitreuse), la cinétique de transformation, et la stabilité structurale des matériaux à différentes températures[1].
- Le recours à des techniques couplées (DSC/ATG, DSC/Raman, DSC/DRX) offre une corrélation en temps réel entre flux thermiques, pertes de masse et transformations structurales, fournissant ainsi une lecture intégrée des phénomènes étudiés[55].
- Les méthodes spectroscopiques, en particulier la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), permettent d'identifier les groupes fonctionnels présents dans la matrice et de suivre la bioactivité in vitro par la détection de bandes caractéristiques de l'hydroxyapatite[56].
- La diffraction des rayons X (DRX) complète cette analyse en confirmant la nature amorphe ou cristalline du matériau, et en identifiant les phases minérales secondaires formées en surface après interaction avec un fluide corporel simulé[57].

- Les techniques de microscopie électronique à balayage (MEB), couplées à la spectroscopie de dispersion d'énergie (EDS), fournissent une visualisation directe de la morphologie de surface et une analyse élémentaire localisée, essentielles pour valider la croissance de la couche bioactive.
- Enfin, les essais de dissolution réalisés en conditions simulées (pH, température, SBF) permettent d'évaluer le comportement ionique du matériau, sa capacité à relarguer des éléments bioactifs (Si, Ca, P) et à déclencher des processus de minéralisation compatibles avec les tissus osseux[58].

À travers l'étude combinée de ces différentes approches, ce chapitre met en évidence la complémentarité des outils analytiques modernes et leur rôle central dans la conception, l'optimisation et la validation des verres bioactifs, en vue de leurs applications biomédicales.

III.1. Analyse thermique différentielle (ATD)

L'analyse thermique différentielle (ATD) constitue une technique fondamentale de la thermoanalyse, largement utilisée pour l'étude des propriétés thermiques des matériaux, notamment ceux à structure amorphe ou cristalline complexe comme les verres bioactifs. Elle permet de détecter et de caractériser des événements thermiques tels que la fusion, la cristallisation, la transition vitreuse, ou encore la décomposition thermique, en comparant les réponses thermiques d'un échantillon à celles d'un matériau de référence inerte soumis au même programme thermique[1].

III.1.1. Principe de fonctionnement

Le principe de l'ATD repose sur la mesure de la différence de température (ΔT) entre un échantillon et un matériau de référence lorsque les deux sont soumis à un régime de chauffage ou de refroidissement contrôlé dans une atmosphère définie (souvent inerte ou oxydante). Les deux matériaux sont placés dans des creusets thermiquement équivalents à l'intérieur d'une enceinte régulée, et leurs températures sont enregistrées au moyen de thermocouples ou de capteurs à résistance de platine, garantissant une mesure sensible et précise [59].

Contrairement à l'analyse thermique simple, qui enregistre uniquement la température de l'échantillon, l'ATD mesure la différence de réponse thermique entre les deux compartiments, ce qui permet d'améliorer considérablement la résolution et la sensibilité aux transformations subtiles.

Les signaux thermiques obtenus sont interprétés comme suit :

- Un pic endothermique ($\Delta T < 0$) indique une absorption de chaleur (fusion, déshydratation...).
- Un pic exothermique ($\Delta T > 0$) correspond à une libération de chaleur (cristallisation, oxydation...).

III.1.2. Application à la caractérisation des verres bioactifs

Dans l'étude des verres bioactifs, l'ATD est particulièrement utile pour :

- Déterminer la température de transition vitreuse (T_g), seuil critique de stabilité mécanique et thermique.
- Identifier les phénomènes de cristallisation à froid qui se produisent lors du réchauffement d'un verre amorphe.
- Évaluer la température de fusion (T_m) et les phénomènes de recristallisation partielle ou complète.
- Étudier la cinétique de transformation structurale, essentielle pour optimiser les conditions de recuit ou de frittage des verres sol-gel.

La précision de l'ATD permet de différencier des événements thermiques superposés, ce qui en fait une technique complémentaire à la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), mieux adaptée à la quantification des enthalpies associées aux transitions.

III.1.3. Limites et perspectives

Bien que l'ATD ne fournisse pas directement les enthalpies de transition (à la différence de la DSC), elle reste extrêmement utile pour les analyses qualitatives et le criblage thermique rapide des formulations. Son emploi couplé à d'autres techniques (ex. : ATG, DRX, FTIR) permet une interprétation multi-paramétrique fiable des comportements thermiques des verres bioactifs, en particulier dans les contextes de bio-ingénierie et de biocéramiques à haute valeur ajoutée [57,60].

III.2. Techniques couplées en analyse thermique

L'évolution des besoins en caractérisation fine des matériaux a conduit au développement de techniques analytiques couplées, permettant une analyse simultanée de plusieurs paramètres physico-chimiques. Dans le domaine des verres bioactifs, l'association de la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) à d'autres méthodes comme l'analyse thermogravimétrique (ATG), la microscopie, la spectroscopie Raman ou la diffraction des rayons X offre une compréhension multidimensionnelle des phénomènes thermiques et structuraux. Ces couplages permettent notamment d'étudier les relations entre transitions thermiques, pertes de masse, réorganisations structurales et réactions chimiques, souvent interconnectées dans les systèmes multicomposants[1].

III.2.1. Couplage DSC/ATG

Le couplage DSC/ATG, ou analyse thermo-calorimétrique simultanée, est l'un des dispositifs les plus répandus. Il permet d'enregistrer en parallèle les flux de chaleur (DSC) et les variations de masse (ATG) subies par l'échantillon lors d'un programme de température défini.

Cette approche est particulièrement utile pour :

- différencier les transitions thermiques pures (ex. : fusion) des réactions chimiques impliquant une perte de masse (ex. : déshydratation, décarbonatation, décomposition) ;
- étudier la stabilité thermique des verres dopés ou fonctionnalisés ;
- analyser les processus de restructuration ou de recristallisation à haute température.

La combinaison des signaux thermiques et gravimétriques permet une analyse cinétique fine des transformations complexes, souvent observées dans les systèmes vitreux à base de silicate ou de phosphate[57].

III.2.2. Couplage DSC/Microscopie optique

Le couplage de la DSC à un microscope optique permet d'associer les signaux thermiques à une observation directe des changements morphologiques se produisant pendant le chauffage ou le refroidissement. Cette technique consiste à intégrer une cellule DSC miniaturisée sur la platine d'un microscope, sous atmosphère contrôlée.

Elle est particulièrement précieuse pour :

- suivre les phénomènes de cristallisation, fusion ou démixtion de phase en temps réel ;
- observer les changements d'opacité ou de texture, indicateurs d'un changement de structure interne ;
- analyser les verres bioactifs soumis à des traitements thermiques ou à des sollicitations mécaniques.

Ce couplage visuel enrichit considérablement l'interprétation des courbes DSC en fournissant une validation morphologique des transitions observées[61].

III.2.3. Couplage DSC/Spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman permet de sonder les vibrations moléculaires et la structure chimique locale du matériau. Le couplage DSC/Raman permet d'acquérir, de manière synchrone, des données thermiques (chaleur échangée) et spectroscopiques (évolution des liaisons chimiques), ce qui est particulièrement utile pour les matériaux sensibles ou multifonctionnels.

Applications spécifiques :

- suivi des transitions amorphe–cristallin ou modifications de la structure du réseau silicaté.
- étude de la stabilité structurale des dopants ou des groupes fonctionnels incorporés.
- détection de la formation de phases secondaires ou de polymorphismes thermiques.

Ce couplage est adapté aux études in situ, y compris dans des environnements biologiques ou physiologiques simulés[62].

III.2.4. Couplage DSC/Diffraction des rayons X (DRX)

Le couplage DSC/DRX combine l'analyse thermique aux informations structurales obtenues par diffraction. Dans cette configuration, un dispositif calorimétrique est positionné dans le trajet du faisceau X, permettant une analyse simultanée des courbes DSC et des spectres de diffraction.

Ce couplage est particulièrement pertinent pour :

- observer les transitions de phase (amorphe ↔ cristallin) ;
- corréler les événements thermiques à la formation de structures cristallines ;
- suivre l'évolution structurale d'un matériau au cours d'un traitement thermique progressif.

L'association de ces deux techniques permet de valider les interprétations thermiques en identifiant avec précision les phases formées, leur nature cristalline et leur stabilité thermique[55].

III.3. Techniques apparentées et dérivées de la DSC

Face à la complexité croissante des matériaux fonctionnels et bioactifs, la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a évolué vers des versions dérivées qui permettent de distinguer des phénomènes thermiques superposés, d'améliorer la résolution temporelle et d'analyser des transformations rapides ou subtiles. Parmi ces techniques, la DSC à modulation de température (MTDSC) et la DSC à grande vitesse de balayage (Fast-DSC) ont démontré un intérêt particulier pour la caractérisation des matériaux vitreux, polymères et biomatériaux complexes.

III.3.1. DSC à modulation de température (MTDSC)

La DSC modulée en température est une technique avancée qui consiste à superposer à la rampe de chauffage linéaire une modulation sinusoïdale de faible amplitude. Cela permet de décomposer le signal thermique global en deux composantes distinctes :

- une composante réversible liée aux variations de capacité thermique (C_p),
 - une composante non réversible, associée aux phénomènes tels que la cristallisation, la relaxation, ou les réactions chimiques[63].
-
- **Avantages et applications**
 - Séparation des événements thermiques : la MTDSC permet de dissocier plus finement les transitions proches ou superposées, comme la transition vitreuse suivie d'une cristallisation à froid [64].

- Amélioration de la précision de T_g : la composante réversible isole la variation de C_p , fournissant une mesure plus fiable de la température de transition vitreuse.
- Analyse des matériaux relaxés ou vieillis : la technique permet de détecter les effets d'historique thermique ou de relaxation physique dans les verres bioactifs ou les polymères biomédicaux [65].
- Évaluation des capacités thermiques absolues : utile pour déterminer des paramètres thermodynamiques nécessaires à la modélisation des processus de transformation.

La MTDSC s'avère donc précieuse dans l'analyse de matériaux à structure désordonnée, comme les verres sol-gel, où les transformations thermiques peuvent être lentes, diffuses ou partiellement réversibles.

III.3.2. DSC à grande vitesse de balayage (Fast-DSC)

La DSC à grande vitesse de balayage permet d'atteindre des vitesses de chauffage et de refroidissement supérieures à 1000 K/min, contre 1 à 20 K/min pour la DSC conventionnelle. Elle a été développée pour étudier des matériaux thermiquement instables ou à cinétique très rapide, tout en minimisant les effets de diffusion thermique.

- Intérêts spécifiques de la Fast-DSC :
 - Observation des transitions métastables : certaines phases, amorphes ou cristallines transitoires, n'apparaissent qu'à des vitesses de chauffage élevées et seraient perdues avec une montée lente en température[66].
 - Préservation de l'état amorphe : la rapidité du balayage empêche la cristallisation, ce qui est idéal pour analyser les matériaux pharmaceutiques à libération contrôlée, les verres hautement réactifs ou les formulations hybrides organiques-inorganiques.
 - Évaluation de la cristallisation à froid : en jouant sur la vitesse de chauffage, il est possible d'observer ou d'éviter le déclenchement de la cristallisation dans les verres bioactifs.
 - Analyse sur faibles quantités de matière : les microcapteurs utilisés permettent de travailler avec des masses de l'ordre du microgramme, avantageux pour les matériaux coûteux ou difficilement reproductibles.

La Fast-DSC est donc bien adaptée à la caractérisation des verres hautement bioactifs, sensibles à la température, ou des composés présentant des transitions ultra-rapides, comme certains polymères biomédicaux et protéines stabilisées[67].

III.4. Calibrages en analyse thermique

Le calibrage des instruments de mesure thermique, tels que la DSC et l'ATD, est une étape indispensable pour assurer la précision, la reproductibilité et la fiabilité des résultats obtenus. Il vise à corriger les décalages liés à l'appareil et à harmoniser les mesures avec des valeurs de référence certifiées. Deux types de calibrages sont généralement réalisés : le calibrage en température et le calibrage en enthalpie, à l'aide de matériaux standards aux transitions bien définies.

III.4.1. Calibrage en température et en enthalpie

Le calibrage en température permet d'ajuster la correspondance entre les températures mesurées par les capteurs et les températures réelles de transition observées sur des étalons connus. Le calibrage en enthalpie, quant à lui, repose sur la détermination de l'aire sous le pic thermique associé à un événement connu (ex. : fusion), permettant l'ajustement du facteur d'intégration des flux de chaleur.

Ces calibrages reposent sur l'utilisation de matériaux de référence certifiés, généralement fournis par des organismes reconnus tels que le NIST (National Institute of Standards and Technology, USA), le PTB (Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Allemagne) ou le LGC (Laboratory of the Government Chemist, Royaume-Uni)[68].

III.4.2. Matériaux de calibrage usuels

Les matériaux utilisés comme étalons doivent satisfaire à plusieurs critères :

- grande pureté (> 99,99 %) ;
- transitions thermiques nettes et reproductibles (fusion, changement de phase...) ;
- stabilité thermique et chimique ;
- compatibilité avec les conditions expérimentales (température, atmosphère...).

Tableau 1 : Matériaux métalliques ($T_{fus} < 660$ °C)

Matériau	Phénomène	T_{fus} (°C)	$\Delta_{fus}H$ (J/g)	Origine de certification
Mercure	Fusion	-38,83	1,47	NIST
Indium	Fusion	156,60	28,45	PTB
Étain	Fusion	231,93	59,55	NIST
Plomb	Fusion	327,46	23,06	LGC
Zinc	Fusion	419,53	104,8	LGC
Aluminium	Fusion	660,32	393,1	LGC

Tableau 2 : Matériaux métalliques ($T_{fus} > 660$ °C)

Matériau	Phénomène	T_{fus} (°C)	$\Delta_{fus}H$ (J/g)
Argent	Fusion	961,93	104,6
Or	Fusion	1064,43	63,7
Cuivre	Fusion	1084,87	205,0
Nickel	Fusion	1455,15	297,8
Palladium	Fusion	1555,35	157,3

L'alliage eutectique argent-cuivre est souvent utilisé comme point de référence intermédiaire ($T_{fus} \approx 779,85$ °C), notamment pour combler le vide thermique entre l'aluminium et l'argent[1].

Tableau 3 : Matériaux organiques ($T_{fus} < 300$ °C)

Matériau	T_{fus} (°C)	$\Delta_{fus}H$ (J/g)
Naphtalène	80,3	148,8
Acide benzoïque	122,4	141,5
Caféine	236,0	111,0
Urée	132,5	138,2
Carbazole	243,0	175,9

Ces composés sont particulièrement adaptés au calibrage des instruments pour l'analyse de polymères, de produits pharmaceutiques ou de matériaux organiques sensibles à la température.

III.4.3. Facteurs influençant la précision du calibrage

Plusieurs facteurs peuvent altérer la qualité d'un calibrage et doivent être maîtrisés :

- **Masse de l'échantillon** : une masse trop importante peut conduire à des pics élargis ou déformés ; des masses comprises entre 2 et 10 mg sont généralement recommandées[65].

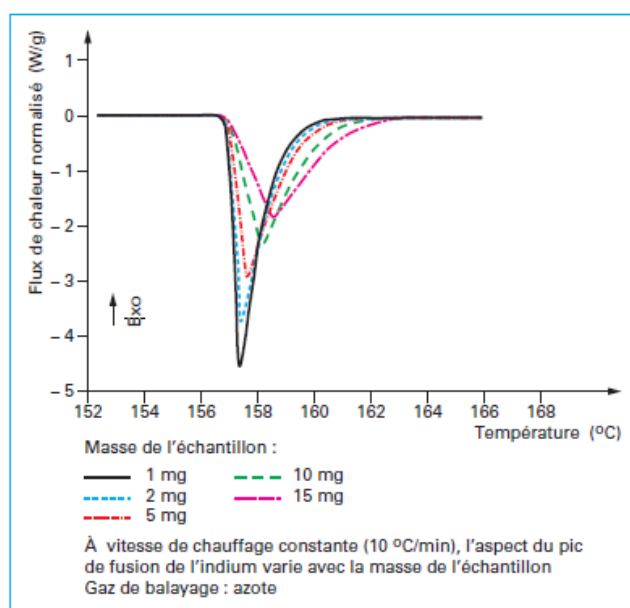


Figure 20 : Influence de la masse de l'échantillon sur le pic de fusion de l'indium [69]

La figure 20 illustre que l'augmentation de la masse de l'échantillon entraîne un élargissement du pic thermique, une réduction de son amplitude, ainsi qu'une diminution de la pente initiale du signal au début de la réaction. Il convient également de souligner que, même pour des matériaux présentant une bonne conductivité thermique, la position du début du pic reste influencée par la masse analysée.

Ainsi, que ce soit lors des opérations de calibrage ou d'analyse, une pesée rigoureuse des échantillons est indispensable, à l'aide de balances dont l'étalonnage doit être régulièrement contrôlé afin de garantir la fiabilité des résultats thermiques.

- **Vitesse de chauffage** : des vitesses modérées (5 à 10 K/min) offrent un bon compromis entre résolution et stabilité de la ligne de base.

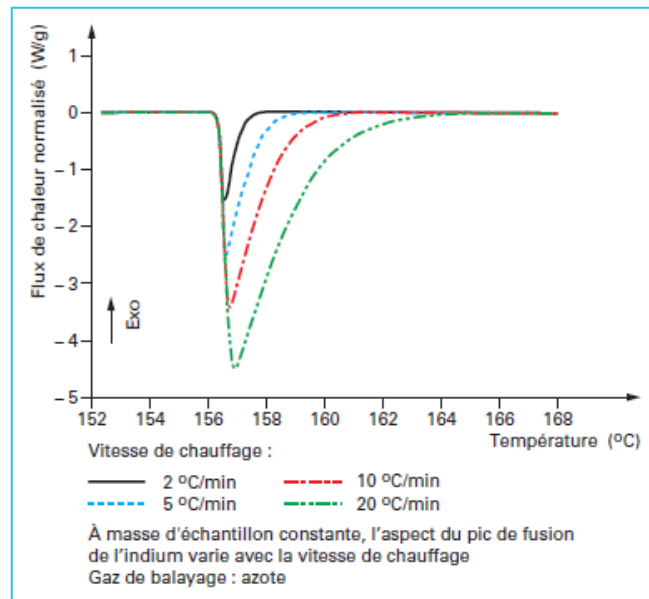


Figure 21 :Influence de la vitesse de chauffage sur le pic de fusion de l'indium
[69]

Cette dépendance est bien illustrée par le comportement dupic de fusion de l'indium, représenté à la figure 26. Lors de cette transformation, caractérisée par unetempérature constante du matériau, il est observé qu'àmasse d'échantillons égaux, ni le début du pic, ni lapente initiale du signal thermique ne sont affectés. En revanche, l'amplitude du pic augmente avec la vitesse de chauffage, tandis quela température du sommet du picse déplace progressivement vers des valeurs plus élevées.

- **Type de creuset** : les creusets en aluminium sont standards, mais ceux en platine ou céramique sont préférés pour les températures élevées ou les matériaux agressifs.
- **Atmosphère de mesure** : l'utilisation d'un gaz inerte (azote, argon) ou oxydant (air) influence les réactions secondaires (oxydation, dégradation...).

Parmi les gaz neutres utilisés en analyse thermique, l'hélium se distingue par sa conductivité thermique élevée, environ sept fois supérieure à celle de l'azote, ce qui favorise un refroidissement rapide au sein de la cellule de mesure et permet d'obtenir des temps de réponse très courts. Toutefois, cette propriété implique également une forte sensibilité du signal au débit de gaz, ce qui peut altérer la reproductibilité des résultats et réduire la sensibilité globale. En raison de son coût élevé, l'hélium est principalement réservé aux analyses effectuées à basse température ($T < 273 \text{ K}$) [1].

Dans certains cas spécifiques, notamment à haute température ($T > 1100$ K), l'argon peut être utilisé, sous réserve de précautions expérimentales strictes. Bien que sa conductivité thermique soit proche de celle de l'azote, la densité plus élevée de l'argon rend le contrôle du débit plus délicat à l'intérieur de la cellule.

À l'inverse, l'azote est le gaz de balayage le plus couramment utilisé, en raison de sa stabilité, de sa faible sensibilité aux variations de débit, et de son coût modéré. Il est toutefois impératif de veiller à employer de l'azote exempt d'humidité, afin d'éviter toute interférence due à l'adsorption ou à la condensation d'eau sur l'échantillon ou les parois de la cellule.

- **Répétition du calibrage** : recommandée à intervalles réguliers ou après toute modification des paramètres instrumentaux.

III.5. Transition vitreuse

III.5.1. Nature et signification de la transition vitreuse

La transition vitreuse correspond à un changement progressif d'état survenant lors du refroidissement rapide d'un liquide, empêchant sa cristallisation et conduisant à la formation d'un solide amorphe ou verre. Contrairement à la fusion ou à la cristallisation, la transition vitreuse n'est pas une transition de phase au sens thermodynamique classique, mais un phénomène de type cinétique, résultant du gel progressif des mouvements moléculaires[70].

La température de transition vitreuse (T_g) marque la limite entre l'état super cooled liquid (liquide surfondu) et l'état vitreux. Au voisinage de T_g , les degrés de liberté moléculaires chutent brutalement, la viscosité augmente fortement (jusqu'à 10^{12} Pa·s), et le matériau adopte un comportement rigide bien qu'ayant conservé une structure désordonnée[71].

Ce phénomène est observable par DSC sous la forme d'un saut de capacité thermique apparente (ΔC_p), traduisant le passage d'un régime entropique élevé (liquide) à un régime statique (verre).

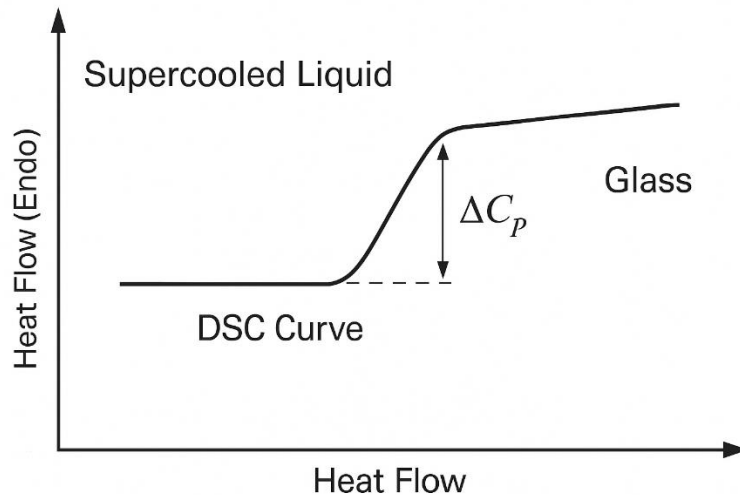


Figure 22 : Représentation schématique de la transition vitreuse[72]

III.5.2. Caractéristiques thermodynamiques et cinétiques de Tg

La transition vitreuse présente les particularités suivantes :

- Elle s'étend sur une plage de température, et sa position dépend fortement de la vitesse de chauffage/refroidissement, ainsi que de l'historique thermique du matériau.
- La valeur de Tg est sensible à la structure moléculaire, à la composition du verre (ex. : teneur en modificateurs de réseau) et à la présence d'eau ou de solvants résiduels.
- Elle est généralement réversible, bien que l'état vitreux soit métastable par rapport à la phase cristalline, susceptible d'évoluer par relaxation ou cristallisation lente au fil du temps[73].

Le diagramme enthalpique typique d'un matériau amorphe soumis à des cycles thermiques met en évidence le phénomène de vieillissement physique (physical aging), se traduisant par une diminution progressive de l'enthalpie de l'état vitreux vers un état thermodynamiquement plus stable[74].

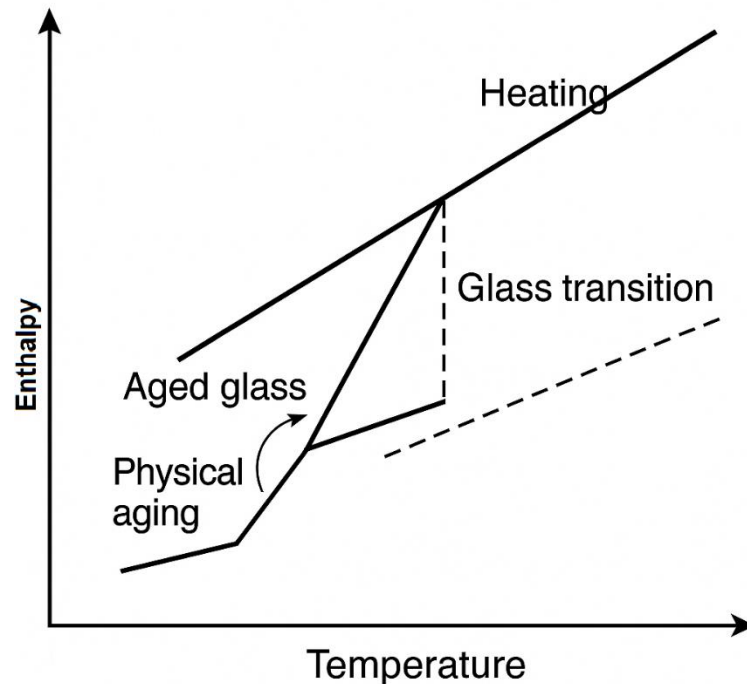


Figure 23 : Variation de l'enthalpie au cours de la transition vitreuse et du vieillissement physique[75]

Ce diagramme enthalpique met en évidence la transition vitreuse (T_g), caractérisée par un saut d'enthalpie lors du passage du liquide surfondu à l'état vitreux, ainsi que le phénomène de vieillissement physique (physical aging), illustré par une décroissance lente de l'enthalpie au repos, traduisant l'évolution du matériau vers un état amorphe plus stable.

III.5.3. Application à la caractérisation des verres bioactifs

Dans les verres bioactifs, la T_g constitue un paramètre clé permettant :

- d'évaluer la stabilité thermique du réseau vitreux avant sa transformation ou sa dégradation ;
- de déterminer les conditions de traitement thermique (frittage, recuit, cristallisation contrôlée) ;
- d'identifier la présence de réseaux amorphes hétérogènes (silicatés, phosphatés, boratés.) ;
- d'examiner les effets des dopants ioniques ou des additifs organiques sur la rigidité du réseau.

Une T_g trop basse peut indiquer un réseau peu réticulé ou trop riche en modificateurs (ex. : Na^+ , K^+), tandis qu'une T_g élevée est généralement associée à une structure plus cohésive, riche en liaisons covalentes Si–O–Si[53].

L'étude de T_g peut également révéler l'existence de phénomènes de relaxation, traduisant un réarrangement progressif de la structure amorphe au repos, observable notamment dans les verres sol-gel soumis à des périodes de vieillissement.

III.5.4. Interprétation thermodynamique de T_g

Sur la courbe DSC, la transition vitreuse est repérée par une variation progressive de la ligne de base, sans pic net, située entre deux points d'inflexion. La différence de capacité thermique (ΔC_p) entre les états vitreux et liquide est un indicateur de la densité d'états thermodynamiques accessibles.

La valeur de T_g est généralement prise au milieu de la variation de C_p , bien que d'autres critères (début de la variation, maximum de dérivée) puissent être utilisés selon les normes choisies[76].

Dans les matériaux à transition vitreuse complexe (verres hybrides, polymères réticulés, systèmes multiphasiques), la transition peut apparaître élargie ou multiple, nécessitant parfois le recours à des techniques dérivées (MTDSC) pour en isoler les composantes réversibles et non réversibles[77].

III.6. Fusion des polymères semi-cristallins

Les polymères semi-cristallins présentent une structure biphasée composée de domaines cristallins ordonnés dispersés au sein d'une matrice amorphe. Cette organisation structurale se reflète dans leur comportement thermique, en particulier lors de la fusion, qui diffère sensiblement de celle des matériaux cristallins purs. L'analyse de la fusion par DSC permet d'évaluer des paramètres clés tels que la température de fusion, l'enthalpie, le degré de cristallinité, ainsi que la distribution des tailles cristallines.

III.6.1. Comportement thermique à la fusion

La fusion des polymères semi-cristallins se manifeste par un pic endothermique large et souvent asymétrique, traduisant la fusion progressive de cristallites de tailles et de perfection

variables. Contrairement à un cristal pur, la température de fusion n'est pas unique, mais s'étale sur une plage de températures, typiquement comprise entre 20 et 40 °C, en fonction du polymère considéré[65].

Le point culminant du pic (T_{peak}) est souvent retenu comme température apparente de fusion (T_{fus}), bien que des méthodes alternatives (début du pic, maximum de dérivée) puissent être utilisées selon les protocoles normalisés (ex. : ISO 11357-3) [78].

III.6.2. Détermination du degré de cristallinité

L'enthalpie de fusion (ΔH_{fus}) est obtenue à partir de l'aire sous le pic endothermique. Elle permet d'estimer le degré de cristallinité X_c selon la formule suivante :

$$X_c = \frac{\Delta H_{\text{fus}}}{\Delta H_{\text{fus}}^{100\%}} \cdot 100$$

Où :

- ΔH_{fus} : enthalpie de fusion mesurée,
- $\Delta H_{\text{fus}}^{100\%}$: enthalpie de fusion d'un polymère totalement cristallin (valeur théorique connue).

Ce paramètre est essentiel pour caractériser la structure interne du matériau, notamment dans le cas de polymères destinés à des applications biomédicales ou structurales (ex. : polyéthylène, PLA, PCL)[79].

III.6.3. Facteurs influençant le profil de fusion

Plusieurs facteurs affectent la forme et la température du pic de fusion :

- Taille et perfection des cristallites : les petites cristallites, moins stables, fondent à des températures inférieures, ce qui élargit le pic.
- Taux de cristallinité : un matériau plus cristallin génère un pic plus intense.
- Historique thermique : les conditions de cristallisation (vitesse de refroidissement, température de recuit) influencent la perfection des domaines cristallins.

- Présence d'additifs ou de copolymères : peut modifier la mobilité de chaîne ou introduire des hétérogénéités structurales.
- Masse et forme de l'échantillon : une mauvaise répartition ou une masse excessive peut entraîner un étalement thermique, modifiant le profil calorimétrique[80].

Dans certains cas, des pics multiples peuvent apparaître, traduisant la présence de polymorphismes cristallins ou de recristallisation partielle, fréquemment observés dans les polymères semi-cristallins complexes.

III.6.4. Intérêt de l'étude dans les matériaux bioactifs hybrides

Dans les systèmes bioactifs hybrides (organiques-inorganiques), la fusion des segments polymériques est un indicateur important :

- de la compatibilité entre les phases ;
- de la mobilité segmentaire et de la réponse thermique du matériau composite ;
- de la possibilité de déclencher ou d'éviter une cristallisation secondaire à travers des traitements thermiques ciblés.

Ainsi, la fusion des polymères semi-cristallins est non seulement une propriété physique fondamentale, mais aussi un levier de contrôle de la microstructure et de la performance fonctionnelle du matériau[81].

III.7. Interprétation des courbes DSC : mesures dynamiques

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) permet d'identifier et de quantifier divers phénomènes thermiques associés aux transformations physico-chimiques des matériaux : transition vitreuse, fusion, cristallisation, relaxations, réactions chimiques, etc. Toutefois, l'exploitation correcte des courbes nécessite une analyse minutieuse, capable de distinguer les signaux pertinents des artefacts expérimentaux. Cette section présente les principaux types de transitions accessibles par DSC, ainsi que les erreurs potentielles à prendre en compte.

III.7.1. Détection et origine des artefacts

Les artefacts sont des signaux thermiques indésirables ou trompeurs, souvent dus à des perturbations instrumentales ou à une mauvaise préparation de l'échantillon. Leur reconnaissance est cruciale pour garantir la fiabilité des données obtenues.

III.7.1.1.Principales sources d'artefacts[1,2]

- Contact thermique inapproprié : mauvaise homogénéité ou mauvaise répartition de l'échantillon dans le creuset, entraînant une mesure non représentative.
- Déformation des creusets : surpression dans les creusets hermétiques (ex. : formation de gaz ou de vapeur), provoquant un déplacement ou une ouverture.
- Contamination de la cellule de mesure : résidus issus d'analyses précédentes induisant des signaux parasites.
- Perturbations externes : vibrations mécaniques, courants d'air, interférences électromagnétiques.
- Mauvais étalonnage ou dérive instrumentale : provoquant des décalages de température ou d'enthalpie.

Prévention : nettoyage régulier, calibrage périodique, contrôle de la masse d'échantillon, choix approprié de creuset (matériau, volume, herméticité) et stabilité des conditions expérimentales (atmosphère, débit de gaz, vitesse de chauffage).

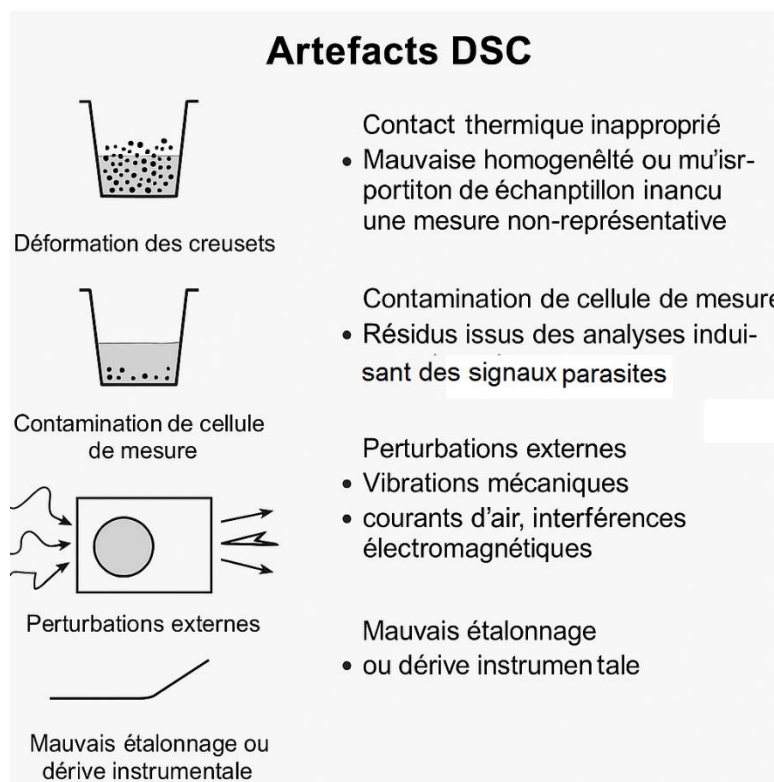


Figure 24 : Artefacts observés en DSC (calorimétrie différentielle à balayage)[82]

Ce schéma illustre les principales sources d'artefacts en analyse thermique, notamment la déformation des creusets, la contamination de la cellule de mesure, les perturbations externes (vibrations, interférences), et les erreurs de calibrage ou de dérive instrumentale. La reconnaissance de ces anomalies est essentielle pour garantir la fiabilité des mesures.

III.7.2 Analyse des transitions thermiques

Les transitions détectables par DSC peuvent être classées selon leur nature endothermique ou exothermique, leur réversibilité, et leur lien avec la structure ou la composition du matériau.

- **Fusion**

La fusion des domaines cristallins donne lieu à un pic endothermique, dont la position et la forme dépendent de la pureté, de la taille et de la perfection des cristallites. Chez les polymères semi-cristallins, ce pic est souvent élargi, traduisant la diversité structurale.

- **T_{fus}** est généralement mesuré à l'extrémum du pic.
- **ΔH_{fus}** est déterminée par l'intégrale de l'aire sous le pic, exprimée en J/g.

- **Cristallisation**

La cristallisation est un processus exothermique, se produisant lors du refroidissement ou d'un réchauffement différé (cristallisation à froid). Elle reflète la formation de nouvelles phases ordonnées à partir de l'état amorphe ou liquide.

- La position du pic dépend de la cinétique cristalline.
- Les matériaux amorphes ou trempés peuvent cristalliser à température intermédiaire (entre T_g et T_{fus}).

- **Transition vitreuse (T_g)**

La transition vitreuse se manifeste par une modification du niveau de base (saut de C_p), sans pic net. Elle correspond au gel progressif des mobilités moléculaires.

- T_g est mesurée à mi-hauteur de la variation de C_p.
- ΔC_p reflète l'ampleur de la transition et peut être reliée à la densité de l'état vitreux.

- **Cristallisation à froid**

Lors d'un second chauffage, un matériau amorphe peut cristalliser sous forme d'un pic exothermique suivi d'un pic endothermique correspondant à la fusion de la phase nouvellement formée. Ce phénomène est souvent observé dans les polymères trempés ou les verres sol-gel non recuits[73].

- **Transitions de mésophases**

Dans les systèmes présentant une organisation partielle (cristaux liquides, polymères à chaîne rigide), la DSC permet de repérer des transitions intermédiaires, comme le passage smectique-nématique-isotrope, sous forme de pics faibles mais reproductibles, parfois réversibles[83].

- **Présence de mélanges ou d'impuretés**

Les échantillons impurs ou multiphasiques présentent souvent plusieurs pics de fusion ou de cristallisation :

- Un pic eutectique (température inférieure) correspondant à la fusion conjointe des composants.
- Un pic principal, caractéristique du constituant majoritaire.

L'analyse fine de ces signaux, couplée à d'autres techniques (DRX, FTIR), permet de clarifier la composition réelle et les interactions entre composants[65].

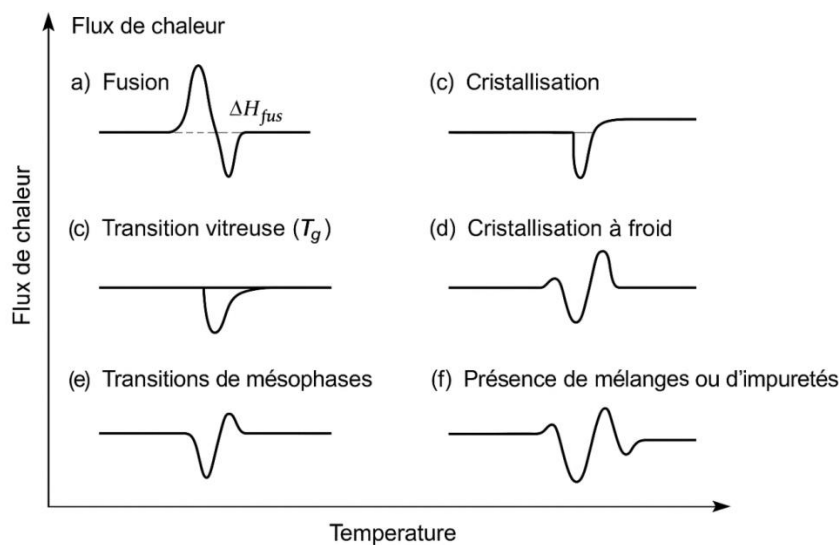


Figure 25 : Interprétation des courbes DSC[84]

Ce schéma présente différents profils thermiques typiques observés par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) : (a) fusion, (b) cristallisation, (c) transition vitreuse, (d) cristallisation à froid, (e) transitions de mésophases, et (f) présence de mélanges ou d'impuretés. Chaque transition est représentée par sa signature calorimétrique en fonction de la température.

III.8. Caractérisation des verres bioactifs par spectroscopie FTIR

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est une technique analytique de choix pour l'étude des liaisons chimiques et de la structure moléculaire des matériaux inorganiques et organiques. Elle repose sur l'interaction entre un rayonnement infrarouge et les modes de vibration des liaisons moléculaires du matériau analysé. Les verres bioactifs, du fait de leur structure amorphe complexe, présentent des signatures FTIR caractéristiques, permettant de suivre leur structure de réseau et leur réactivité en milieu biologique[54].

III.8.1.Principe général de la spectroscopie FTIR

Le spectromètre FTIR envoie un rayonnement infrarouge (2,5 à 50 μm , soit 4000 à 400 cm^{-1}) à travers l'échantillon. Lorsque la fréquence du rayonnement correspond à une vibration propre d'une liaison covalente polaire du matériau, une absorption d'énergie a lieu.

L'enregistrement de l'absorbance en fonction du nombre d'onde permet de tracer un spectre vibratoire spécifique à chaque matériau[85].

Chaque bande d'absorption correspond à une vibration particulière (étirement, flexion), dont la position dépend de la masse des atomes liés, de la nature de la liaison chimique et de l'environnement structural. Pour les verres bioactifs, les bandes les plus significatives sont généralement liées aux groupes silicates (Si–O), phosphates (P–O), carbonates (C–O) et parfois aux groupements hydroxyyles (O–H)[86].

III.8.2. Applications de la FTIR dans l'analyse des verres bioactifs

III.8.2.1. Identification des groupes fonctionnels

La spectroscopie FTIR permet d'identifier la nature des liaisons présentes dans le verre bioactif. Par exemple, les bandes situées autour de 1050 cm^{-1} sont caractéristiques des vibrations d'étirement asymétrique des groupes Si–O–Si ou Si–O–NBO (non-bridgingoxygen), tandis que les bandes vers 560 et 600 cm^{-1} sont attribuées aux modes de vibration du groupe PO_4^{3-} [87]. La présence de carbonates peut être révélée par une double bande vers $1450\text{--}1410\text{ cm}^{-1}$.

III.8.2.2. Évaluation de la bioactivité in vitro

La FTIR est couramment utilisée pour évaluer la formation d'une couche d'hydroxyapatite (HA) lors de l'immersion du verre dans un fluide corporel simulé (SBF). La croissance de cette couche est associée à l'apparition progressive de bandes correspondant aux modes vibratoires du phosphate (560 et 603 cm^{-1}) et du carbonate (870 et $1420\text{--}1450\text{ cm}^{-1}$), indiquant un processus de minéralisation similaire à celui observé dans les tissus osseux[56].

III.8.2.3. Suivi de la dégradation et de la dissolution

La diminution de certaines bandes caractéristiques (ex. : Si–O–Si) et la formation de nouveaux signaux peuvent être corrélées à la dissolution progressive du réseau silicaté. Cette méthode permet ainsi de suivre l'échange ionique entre le verre et le milieu environnant, révélateur de sa réactivité chimique et de son degré de bioactivité[88].

III.8.2.4. Étude de l'interface matériau/tissu

La spectroscopie infrarouge couplée à des techniques d'imagerie (ex. FTIR-imagerie) permet d'étudier l'interface entre le verre bioactif et les tissus biologiques. Les cartes chimiques obtenues offrent une vue d'ensemble des gradients de composition, de l'incorporation d'ions biologiques (Ca, P, Mg), et des mécanismes de liaison aux tissus[58].

III.8.2.5. Analyse de l'évolution structurale

L'évolution des spectres FTIR après immersion dans différents milieux peut également fournir des indications sur les changements structuraux dans le verre, tels que la condensation ou la dépolymérisation du réseau silicaté, éléments déterminants pour la compréhension du comportement bioactif du matériau sur le long terme[89].

III.9. Caractérisation structurale par diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X (DRX) est une technique analytique incontournable pour l'étude structurale des matériaux cristallins et partiellement amorphes. Elle repose sur la diffraction cohérente des rayons X par les plans atomiques d'un cristal, produisant des figures caractéristiques selon la nature, l'arrangement et l'orientation des atomes. Dans le cas des verres bioactifs, la DRX permet de distinguer entre les phases amorphes (absence de pics nets) et les phases cristallines, qu'elles soient natives ou formées après immersion dans un milieu biologique simulé[90].

III.9.1. Principe de la diffraction des rayons X

Lorsque les rayons X monochromatiques (longueur d'onde λ) interagissent avec un matériau cristallin, ils sont diffractés par les plans atomiques du réseau selon la loi de Bragg :

$$n\lambda = 2d_{hkl}\sin\theta$$

Où :

- n est l'ordre de diffraction (généralement $n = 1$),
- d_{hkl} est la distance inter-réticulaire entre les plans (hkl),
- θ est l'angle d'incidence/diffraction.

Cette relation permet de relier les positions angulaires des pics observés à la structure du cristal. Dans les matériaux amorphes comme les verres, la DRX révèle un large halo diffus, caractéristique de l'absence d'ordre à longue distance. En revanche, l'apparition de pics fins et bien définis signale la présence de phases cristallines[52].

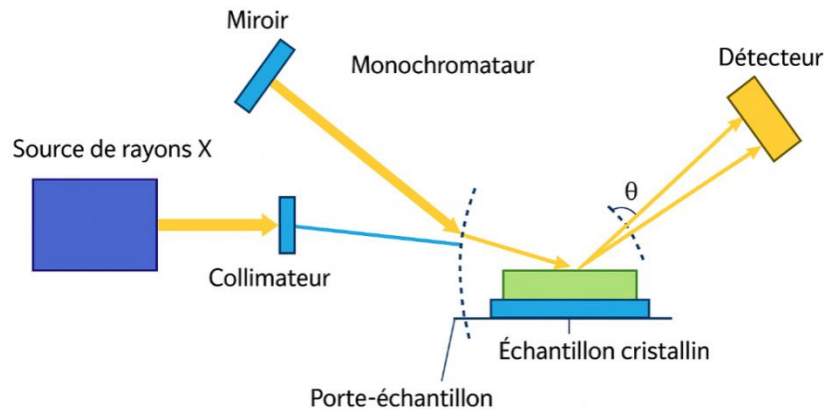


Figure 26 : Principe de fonctionnement d'un diffractomètre à rayons X[90]

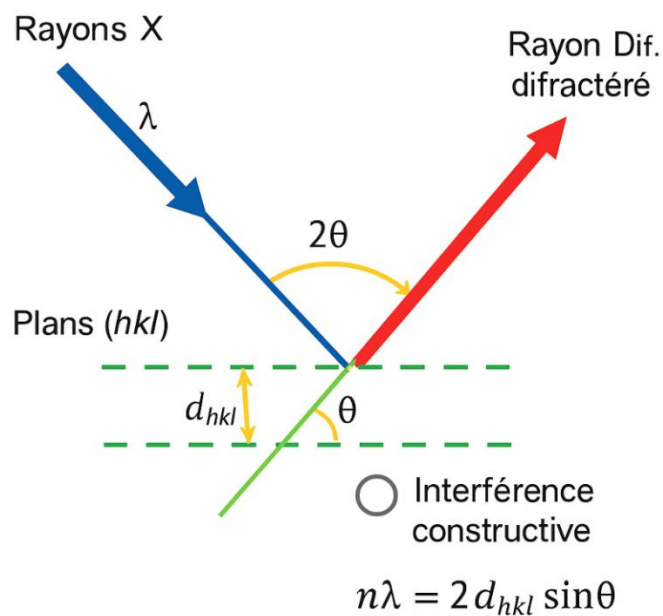


Figure 27 : Principe de la loi de Bragg.[90]

Le schéma illustre le phénomène de diffraction des rayons X sur un cristal. Lorsque la différence de trajet entre deux rayons réfléchis par des plans atomiques adjacents est

unmultiple entier de la longueur d'onde ($n\lambda$), une interférence constructive se produit, ce qui est à l'origine des pics de diffraction observés sur le diffractogramme.

III.9.2. Applications de la DRX aux verres bioactifs

III.9.2.1. Confirmation du caractère amorphe

Avant immersion dans un fluide biologique, un verre bioactif préparé par voie sol-gel ou fusion-étirage montre un profil typiquement amorphe (halo entre 20° et 35° en 2θ), sans pics de diffraction nets. Cette absence de cristallinité traduit un réseau désordonné, favorable à la réactivité chimique du matériau[89].

III.9.2.2. Identification des phases cristallines après immersion

Après immersion dans un fluide corporel simulé (SBF), la DRX permet de suivre l'apparition de nouvelles phases cristallines en surface du verre, telles que l'hydroxyapatite (HA) ou des phosphates de calcium. Ces phases sont identifiables par leurs pics spécifiques à $2\theta \approx 25.9^\circ$, 31.8° , et 32.9° , correspondant aux plans (002), (211), et (300) de la HA[91].

La DRX est donc un outil essentiel pour évaluer la bioactivité in vitro des verres, en confirmant la précipitation de phases minérales analogues à la phase osseuse.

III.9.2.3. Suivi de l'évolution structurale en fonction du temps et de la composition

La DRX permet également de quantifier la cinétique de cristallisation et la nature des phases formées selon :

- la durée d'immersion en SBF,
- la composition du verre (teneur en SiO_2 , CaO , P_2O_5 , etc.),
- ou encore la température de traitement thermique.

Certains verres bioactifs dopés (par exemple avec Sr^{2+} , Mg^{2+} ou Zn^{2+}) montrent la formation de phases mixtes, dont la DRX permet une identification fine par comparaison aux bases de données (ICDD/PDF-2)[92].

III.9.3. Estimation de la taille des cristallites : méthode de Scherrer

La taille moyenne des cristallites (D) des phases cristallines formées peut être estimée par la formule de Scherrer :

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}$$

Où :

- D est le diamètre moyen des cristallites (en nm),
- K est le facteur de forme (~ 0.9),
- λ est la longueur d'onde du rayonnement X (généralement Cu $K\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$),
- β est la largeur à mi-hauteur du pic (FWHM) corrigée du bruit instrumental,
- θ est l'angle de diffraction.

Cette évaluation est utile pour comparer la cristallinité relative des couches formées, ou pour suivre les effets de traitements thermiques sur la taille des grains][93].

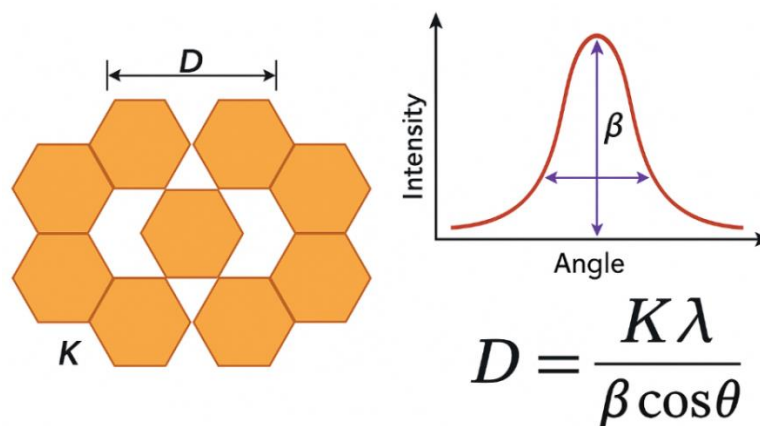


Figure 28 : Estimation de la taille des cristallites : méthode de Scherrer[90]

Le schéma illustre le principe de la méthode de Scherrer pour l'estimation de la taille moyenne des cristallites (D). À gauche, les cristallites sont représentées par des grains hexagonaux. À droite, un pic de diffraction montre la largeur à mi-hauteur (β), mesurée à un angle de diffraction θ .

III.10. Microscopie électronique à balayage (MEB) et analyse élémentaire par EDS

La microscopie électronique à balayage (MEB) est une technique d'imagerie de haute résolution qui permet d'examiner la morphologie, la topographie et la microstructure des matériaux à l'échelle micrométrique et nanométrique. Couplée à une analyse EDS (EnergyDispersive X-ray Spectroscopy), elle offre une caractérisation chimique locale

des éléments constitutifs du matériau, avec une résolution spatiale pouvant atteindre quelques centaines de nanomètres[94].

Dans le cadre des verres bioactifs, ces deux techniques sont complémentaires pour évaluer les changements morphologiques induits par l'immersion dans un fluide corporel simulé (SBF), ainsi que pour caractériser la composition chimique de la couche formée à la surface.

III.10.1. Principe de la microscopie électronique à balayage (MEB)

Le MEB repose sur l'interaction entre un faisceau d'électrons focalisés (de quelques keV) et la surface d'un matériau conducteur ou recouvert d'une fine couche métallique. Lors de cette interaction, différents signaux sont générés :

- Électrons secondaires (SE) : fournissent une image de la topographie de surface avec un contraste élevé.
- Électrons rétrodiffusés (BSE) : sensibles au numéro atomique, permettent de détecter des hétérogénéités de composition.
- Rayons X caractéristiques : exploités par l'EDS pour l'analyse chimique élémentaire[95].

L'image est formée ligne par ligne, en balayant la surface avec le faisceau, d'où le terme *scanning*.

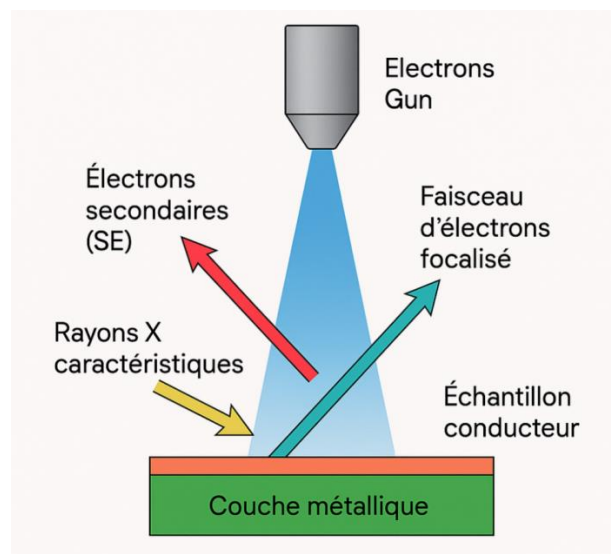


Figure 29 : Principe de la microscopie électronique à balayage (MEB)[94]

Le schéma représente l'interaction d'un faisceau d'électrons focalisé avec un échantillon conducteur recouvert d'une fine couche métallique. Trois types de signaux sont générés : les électrons secondaires (SE) produisant l'image topographique, les électrons rétrodiffusés (BSE, non montrés ici) liés au contraste atomique, et les rayons X caractéristiques utilisés pour l'analyse chimique par spectroscopie EDS.

III.10.2. Applications du MEB aux verres bioactifs

Le MEB permet d'évaluer :

- La morphologie initiale du verre (surface lisse, rugosité, porosité, fissures).
- La formation d'une couche d'hydroxyapatite après immersion dans le SBF : celle-ci se présente sous forme d'amas sphériques ou d'aiguilles caractéristiques, organisées de manière dense à la surface du verre[96].
- La cinétique de croissance de la couche bioactive en fonction du temps ou de la composition.
- Les éventuelles irrégularités structurales (fractures, défauts de densité, zones non réactives).

La comparaison des images avant et après immersion permet une évaluation visuelle directe de la réactivité du matériau et de son potentiel de liaison osseuse[97].

III.10.3. Analyse élémentaire par spectroscopie EDS

La spectroscopie de dispersion d'énergie des rayons X (EDS) repose sur l'émission de photons X caractéristiques lors du réarrangement électronique consécutif à l'éjection d'un électron de couche interne par le faisceau d'électrons incident. La différence d'énergie entre les niveaux électroniques détermine la signature spectrale propre à chaque élément chimique[98].

L'EDS permet :

- De détecter les éléments majeurs présents dans le verre (Si, Ca, P, Na, etc.).
- De suivre les modifications de composition chimique en surface après immersion (apparition de Ca, P ; diminution du Si).

- D'évaluer le rapport Ca/P, indicateur indirect de la formation d'une phase de type hydroxyapatite (valeur théorique ≈ 1.67).
- D'effectuer des cartographies élémentaires pour visualiser la répartition spatiale des éléments à l'interface verre/liquide biologique[99].

L'analyse EDS est donc indispensable pour confirmer la formation d'une phase bioactive, en complément des données FTIR et DRX.

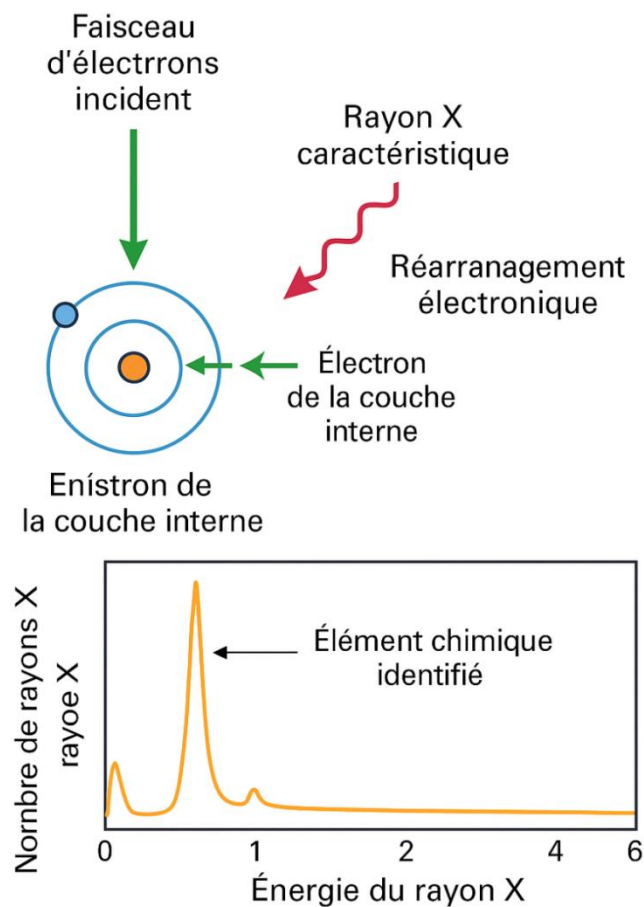


Figure 30: Principe de la spectroscopie EDS[94]

III.11. Essais de dissolution des verres bioactifs

L'essai de dissolution est une méthode fondamentale pour évaluer la réactivité en milieu aqueux des verres bioactifs, en particulier leur comportement lors de l'immersion dans un fluide physiologique simulé (SBF – Simulated Body Fluid). Il permet d'apprécier la cinétique de relargage ionique, la formation de couches secondaires (ex. : hydroxyapatite), et la stabilité structurale du matériau dans des conditions mimant l'environnement physiologique[53].

III.11.1. Principe général de l'essai de dissolution

Le test consiste à immerger un échantillon de verre broyé ou sous forme de pastille dans un volume connu de solution SBF, maintenu à 37 °C et agité doucement. À des intervalles de temps définis, des aliquotes sont prélevées pour mesurer les concentrations ioniques libérées (Si^{4+} , Ca^{2+} , P^{5+} , Na^+ , etc.) par des techniques telles que la spectrométrie d'absorption atomique (AAS), la ICP-OES ou la spectrophotométrie UV-Vis[57].

III.11.2. Objectifs et paramètres mesurés

L'essai de dissolution vise à :

- Quantifier la cinétique de dissolution du réseau silicaté (perte en Si, Na, B...).
- Suivre la formation d'une couche bioactive (hydroxyapatite) via la précipitation de Ca^{2+} et PO_4^{3-} .
- Évaluer la bioactivité in vitro à travers l'évolution du pH, des concentrations ioniques, et l'observation de dépôts cristallins à la surface du matériau.
- Comparer la réactivité des formulations en fonction de la composition (teneurs en SiO_2 , CaO , P_2O_5 , dopants...).

Le profil typique montre :

1. Une libération rapide d'ions Na^+ et Ca^{2+} par échange avec $\text{H}^+/\text{H}_3\text{O}^+$.
2. Une dépolymérisation du réseau silicaté avec libération de $\text{Si}(\text{OH})_4$.
3. Une re-précipitation de Ca et P formant une phase apatite carbonatée[100].

III.11.3. Paramètres expérimentaux clés

- Rapport surface/volume (S/V) : souvent fixé à $0,1 \text{ cm}^{-1}$ selon la norme ISO 23317.
- Température : $37 \pm 0,5 \text{ °C}$ pour simuler les conditions physiologiques.
- Agitation : 60–120 tr/min pour assurer un bon contact fluide/échantillon.
- Durée d'immersion : de quelques heures à plusieurs semaines.
- Analyse des échantillons : par FTIR, DRX, MEB/EDS et dosage ionique.

L'apparition d'un précipité blanc en surface après quelques jours est généralement le premier indicateur visuel de bioactivité positive.

III.11.4. Corrélation avec la bioactivité in vivo

Selon Kokubo et al. la formation d'une couche d'hydroxyapatite en SBF constitue un prédicteur fiable de l'aptitude à former une liaison osseuse in vivo[56]. Cependant, il est recommandé de compléter les essais de dissolution par des tests biologiques (cytocompatibilité, ostéogénicité) pour valider pleinement les performances cliniques.

Partie

Pratique

Chapitre I

Étude expérimentale et criblage des facteurs de synthèse du verre bioactif par sol-gel

La synthèse de verres bioactifs par la méthode sol-gel représente une alternative innovante et performante aux procédés conventionnels de fusion, notamment en raison de sa capacité à opérer à basse température, à maîtriser finement la microstructure et à favoriser l'incorporation de composants bioactifs sensibles. Depuis l'introduction de cette approche dans la production des verres bioactifs [34], de nombreuses études ont mis en évidence son potentiel pour l'élaboration de matériaux destinés à l'ingénierie tissulaire, à la régénération osseuse ou aux dispositifs thérapeutiques à libération contrôlée [6,24].

La méthode sol-gel repose sur une série de réactions d'hydrolyse et de condensation conduisant à la formation d'un réseau tridimensionnel d'oxyde à partir de précurseurs tels que les alcoxydes ou les phosphates [24,26]. L'intérêt principal de ce procédé réside dans la possibilité de contrôler la porosité, la surface spécifique et la fonctionnalisation chimique du matériau, tout en travaillant à température modérée, ce qui est particulièrement pertinent pour l'incorporation de principes actifs thermosensibles comme le diclofénac sodique.

Ce chapitre se consacre à la description des méthodes expérimentales utilisées pour la synthèse d'un verre bioactif triphasé de type $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O}$, à l'étude des paramètres influençant ses propriétés (pH, température de séchage, rapport molaire, vitesse et temps d'agitation), ainsi qu'à l'optimisation du procédé via l'application d'un plan d'expériences factoriel. Une attention particulière est portée à l'évaluation physico-chimique de la matrice obtenue, par spectroscopie infrarouge, analyse thermique et microscopie électronique, ainsi qu'à l'étude des profils de dissolution pour caractériser la libération du principe actif.

I.1.Matériels

Les expériences ont été réalisées à l'aide d'un ensemble de matériels de laboratoire adaptés à la synthèse sol-gel et aux étapes de traitement des gels. Les principaux équipements utilisés sont listés ci-dessous :

Tableau 04 : Principaux équipements utilisés

Équipement	Marque	Model	Localisation
Balance analytique	Shimadzu	AUW220D	Faculté de médecine d'Annaba
Spectrophotomètre UV-Vis	Thermo SCIENTIFIC	Evolution 201	Faculté de médecine d'Annaba
Bain marie avec agitation	Memmert	Memmert	Faculté de médecine d'Annaba
pH-mètre conductimètre	sensION™+	MM374	Faculté de médecine d'Annaba
Etuve	Memmert		Faculté de médecine d'Annaba
Analyseur thermique	SETRAM	LABSYS™evo	Faculté de médecine d'Annaba
Spectromètre FT-IR ATR	Shimadzu	IR Affinity-1S	Faculté de médecine d'Annaba
Agitateur magnétique chauffant	IKAMAG	RH	Faculté de médecine d'Annaba
Agitateur à hélice	IKA-WERK	RW 20	Faculté de médecine d'Annaba
Microscope électronique à balayage couplé à l'EDAX	QUANTA 250	R/AMETEK	Ecole supérieur de l'ingénieur- U. Annaba
Appareil de dissolution	COPLEY	DIS8000	Faculté de médecine d'Annaba

I.2. Réactifs

Les réactifs utilisés dans la synthèse du verre bioactif par la méthode sol-gel sont de qualité analytique. Le tableau suivant présente les composés chimiques employés, leur formule brute, leur pureté et leur fournisseur :

Tableau 05 : Produits chimiques utilisés.

Désignation	Formule chimique	Pureté (%)	Mr (g/mol)	Fournisseur
Héxamétaphosphate de Sodium	$(\text{NaPO}_3)_6$	>99.8	611,77	Sigma-aldrich
Nitrate de calcium tetrahydraté	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	>99	236,15	Sigma-aldrich
Nitrate de sodium	NaNO_3	>98	84,99	Fluka
Acide nitrique	HNO_3	>65%	63,01	Fluka
Ammoniaque	NH_4OH	25%	35,05	Fluka
Ethanol absolu	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	> 99.9	46,06	Sigma-aldrich
Diclofenac sodique	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$	99,81	318,13	AartiDrugs

Ces réactifs ont été choisis pour leur compatibilité avec le procédé sol-gel et leur capacité à fournir les oxydes constitutifs du verre bioactif de type $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$. L'acide nitrique a été

utilisé comme catalyseur acide afin de favoriser l'hydrolyse des précurseurs organométalliques.

I.3. Protocole expérimental

I.3.1. Préparation de la solution sol-gel

Depuis l'application pionnière de la méthode sol-gel dans la conception de verres bioactifs par Hench et al. [34], cette technique s'est imposée comme l'une des méthodes les plus innovantes et prometteuses pour la fabrication de matériaux bioactifs [6]. Contrairement à la fusion traditionnelle, la voie sol-gel permet de préparer des verres à température modérée (60–70 °C), limitant les contraintes thermiques et rendant possible l'obtention de compositions inédites, sans recourir aux modificateurs de réseau classiques tels que le sodium ou le potassium [26].

En plus de ses avantages thermiques, la méthode sol-gel offre une large flexibilité dans la production de particules [24], mousses [32], couches minces [30], et composites hybrides bioactifs [101], ouvrant la voie à de nouvelles propriétés texturales et à un meilleur contrôle de la bioactivité. Ce procédé permet de moduler plusieurs paramètres (composition, tensioactif, température de synthèse) influençant directement les caractéristiques finales des matériaux. Le schéma général du procédé sol-gel est illustré dans la Figure 1.

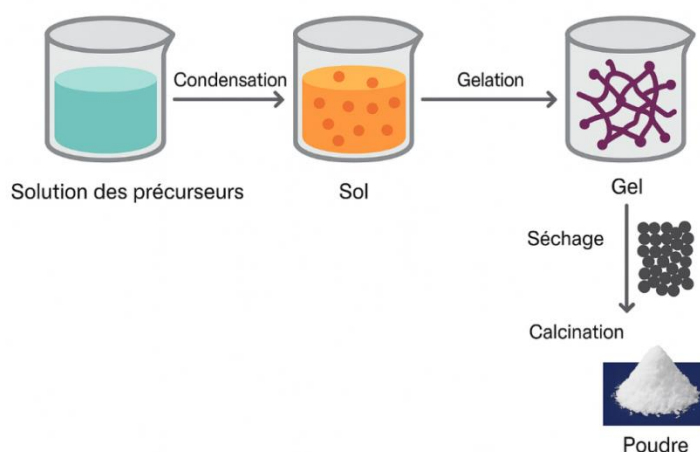


Figure 31 :Schéma du procédé sol-gel.[37]

La solution sol-gel a été préparée en dissolvant l'hexaméthaphosphate de sodium ($\text{Na}_6\text{P}_6\text{O}_{18}$) dans un mélange d'eau distillée et d'éthanol. L'agitation a été réalisée à l'aide d'un agitateur

hélicoïdal, dont la vitesse et la durée ont été fixées selon les paramètres du plan factoriel fractionnaire. Une fois l'hexamétaphosphate totalement dissous, les nitrates de calcium et de sodium ont été ajoutés progressivement, sous agitation continue, puis le pH a été ajusté aux valeurs spécifiées dans le plan d'expériences. L'agitation a été poursuivie jusqu'à obtention d'un gel homogène.

I.3.2. Formation et séchage du gel

Après préparation, le gel a été incubé 24 heures à température ambiante afin de favoriser les interactions entre les composants et la réticulation du réseau phosphate. Le séchage a ensuite été réalisé dans une étuve préchauffée, à la température définie dans le plan factoriel fractionnaire, jusqu'à l'obtention d'un produit solide. Ce séchage permet l'élimination progressive des solvants et de l'eau interstitielle, limitant la contraction excessive du réseau.

La succession des étapes (dissolution des précurseurs, ajustement du pH, incorporation des nitrates, incubation et séchage) constitue le cœur de la formation de la matrice minérale phosphate.[102]

I.3.3. Préparation de l'échantillon en poudre

Le gel séché a été broyé mécaniquement pour obtenir une poudre homogène adaptée aux analyses ultérieures. Les caractéristiques chimiques et structurales de l'hexamétaphosphate de sodium, utilisé comme précurseur phosphate, sont synthétisées ci-dessous :

Tableau 6 : Caractéristiques chimiques et structurales de l'hexamétaphosphate de sodium

Propriété	Valeur / Description
Formule chimique	$\text{Na}_6\text{P}_6\text{O}_{18}$
Structure	Cycle de six unités de phosphate liées
Apparence	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Très soluble dans l'eau
Stabilité thermique	Bonne stabilité aux températures modérées
Fonction	Source de P_2O_5

L'hexamétaphosphate de sodium, grâce à sa capacité à libérer du P_2O_5 sous l'effet de la chaleur, est un précurseur efficace pour la formation de matrices phosphatées bioactives. Comme l'ont rapporté Siqueira, Renato Luiz et Zanotto. [103], les phosphates alkyles dissous

dans l'éthanol sont considérés comme les meilleurs précurseurs pour la synthèse de verres phosphatés par sol-gel selon la stœchiométrie de l'équation chimique suivante :



1.3.4. Protocole opératoire et paramètres expérimentaux

Les conditions opératoires spécifiques sont décrites ci-dessous, en fonction des **ratios molaires P₂O₅/Na₂O** choisis (1 ou 3) :

Tableau 07 : Quantités de réactifs

Ratio molaire	Na ₆ P ₆ O ₁₈ (g)	Ca(NO ₃) ₂ (g)	NaNO ₃ (g)
P ₂ O ₅ /Na ₂ O = 1	8,54	9,2	0,662
P ₂ O ₅ /Na ₂ O = 3	10,46	3,7	0,808

Les calculs des pourcentages molaires et massiques ainsi que les masses des réactifs et de la substance active nécessaires pour la préparation de 20 formes reconstituées sont synthétisés dans le tableau 08.

Tableau 08 : Données et calculs pour l'incorporation du diclofénac sodique selon les ratios P₂O₅/CaO

Paramètre	Ratio molaire P ₂ O ₅ /CaO = 3	Ratio molaire P ₂ O ₅ /CaO = 1
Masse de diclofénac sodique (g)	0,1	0,1
Masse de matrice minérale (g)	0,4	0,4
Pourcentage molaire		
- P ₂ O ₅ (%)	69,93	47,61
- CaO (%)	23,07	47,61
- Na ₂ O (%)	6,99	4,76
Pourcentage massique		
- P ₂ O ₅ (%)	85,18	69,50
- CaO (%)	11,09	27,45
- Na ₂ O (%)	3,70	3,03
Masse des composants pour 20 échantillons		
- Na ₆ (PO ₃) ₆ (g)	10,46	8,54
- Ca(NO ₃) ₂ (g)	3,70	9,20
- NaNO ₃ (g)	0,808	0,662
Masse de diclofénac sodique pour 20 échantillons (g)	2,0	2,0
Volume d'éthanol (ml)	17,49	17,49
Volume d'eau distillée (ml)	72	72

- **Dissolution de l'hexamétaphosphate de sodium**

Dissoudre la quantité mesurée de $\text{Na}_6\text{P}_6\text{O}_{18}$ dans 72 ml d'eau distillée et 17,49 ml d'éthanol dans un bécher de 100 ml sous agitation contrôlée (vitesse et temps fixés par le plan factoriel fractionnaire)

- **Ajout des nitrates**

Une fois la dissolution achevée, ajouter progressivement le nitrate de calcium et le nitrate de sodium. Ajuster le pH aux valeurs prévues. Maintenir l'agitation jusqu'à dissolution complète et obtention d'un gel homogène.

- **Incorporation du diclofénac sodique**

Dissoudre la masse requise de diclofénac sodique dans l'éthanol, puis incorporer lentement cette solution dans la matrice minérale sous agitation modérée, en respectant les conditions opératoires déterminées par le plan factoriel fractionnaire.

- **Incubation et séchage**

Après l'agitation, incuber le gel à température ambiante pendant 24 heures, puis transférer dans une étuve à la température spécifiée et sécher jusqu'à obtention d'un verre bioactif solide.

I.4. Plan d'expériences

I.4.1. Justification de l'utilisation d'un plan fractionnaire

La mise en œuvre d'un plan d'expériences constitue une démarche méthodique et structurée pour explorer les effets de plusieurs facteurs sur la synthèse d'un verre bioactif. Selon Goupy J[104], cette approche permet d'optimiser la collecte des données expérimentales tout en limitant le nombre d'essais nécessaires.

Dans ce travail, l'objectif principal est d'identifier les paramètres influençant significativement les propriétés du verre bioactif, afin d'orienter les essais ultérieurs vers des conditions optimales. Pour cette raison, un plan factoriel fractionnaire a été choisi : il permet

de réduire la charge expérimentale en se focalisant sur les effets principaux, tout en acceptant une perte partielle d'information sur les interactions complexes [6].

Cette approche est particulièrement pertinente dans un contexte exploratoire, où de nombreux facteurs sont susceptibles d'agir simultanément sur la réaction mais où les ressources expérimentales restent limitées. La méthode adoptée suit les étapes classiques de l'élaboration d'un plan d'expériences décrites par Box et Draper [26], résumées dans la Figure 32

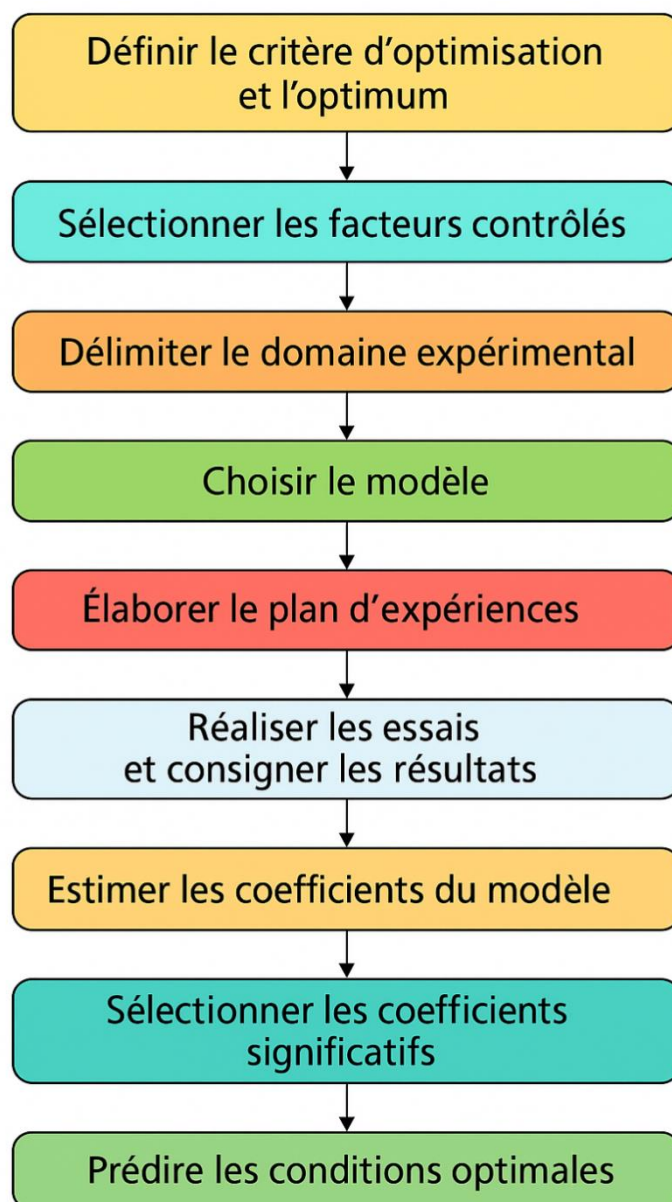


Figure 32 : Étapes de l'élaboration d'un plan d'expériences

I.4.2. Facteurs et niveaux étudiés

L'identification des facteurs a reposé sur une revue bibliographique approfondie et sur les résultats préliminaires obtenus. Les variables jugées les plus influentes sont les suivantes :

- X_1 : Ratio molaire P_2O_5/CaO
- X_2 : Température de séchage
- X_3 : pH de la solution
- X_4 : Temps d'agitation
- X_5 : Vitesse d'agitation

Le choix des niveaux haut (+1) et bas (-1) de ces facteurs a été guidé par les contraintes expérimentales et les plages opératoires couramment rapportées dans la littérature[24,32]. Les valeurs intermédiaires (niveau 0) représentent le centre du domaine expérimental.

Tableau 09 : Facteurs retenus et domaine expérimental

Facteurs	Niveau (-1)	Centre (0)	Niveau (+1)
Ratio molaire P_2O_5/CaO	1	2	3
pH	1	3	5
Température (°C)	60	105	150
Vitesse agitation (rpm)	300	600	900
Temps agitation (min)	30	45	60

I.4.3. Critères d'optimisation (Réponses)

Dans la mise au point d'une synthèse de verre bioactif, il est essentiel d'obtenir non seulement une réaction complète, mais également un compromis satisfaisant entre plusieurs contraintes expérimentales, telles que le ratio molaire des précurseurs, la température de séchage, le pH et la vitesse d'agitation. Selon Siqueira, Renato Luiz et Zanotto[103], l'optimisation de tels systèmes nécessite de prendre en compte ces contraintes souvent contradictoires pour définir un point de fonctionnement expérimental optimal.

En effet, un ratio molaire élevé favorise la réaction totale et la formation d'un réseau réticulé stable, alors qu'un ratio réduit limite cette réticulation, empêchant la formation complète

del'hydrogel. Ce compromis doit donc être soigneusement équilibré afin de garantir la qualité de la matrice formée.

Dans ce travail, le critère d'optimisation retenu est :

- Le profil de dissolution de la forme reconstituée, évalué pour sa capacité à libérer les ions bioactifs de manière contrôlée.

Ces réponses expérimentales constituent les variables dépendantes du plan d'expériences, servant de base pour évaluer l'effet des facteurs et optimiser le procédé.

I.4.4. Tableau du plan expérimental

Le choix d'un plan factoriel fractionnaire 2^{5-1} (1/2 fraction d'un plan complet à 5 facteurs) permet de réduire le nombre d'expériences tout en explorant efficacement l'espace expérimental. Le Tableau 7 présente la matrice expérimentale du plan factoriel fractionnaire retenu, incluant les niveaux codés des cinq facteurs étudiés.

Tableau 10 : Plan factoriel fractionnaire à 5 facteurs codés à deux niveaux

Essai	Ratio molaire (X ₁)	Température de séchage (X ₂)	pH (X ₃)	Vitesse agitation (X ₄)	Temps agitation (X ₅)
1	-1	-1	-1	-1	+1
2	+1	-1	-1	-1	-1
3	-1	+1	-1	-1	-1
4	+1	+1	-1	-1	+1
5	-1	-1	+1	-1	-1
6	+1	-1	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1	-1	+1
8	+1	+1	+1	-1	-1
9	-1	-1	-1	-1	-1
10	+1	-1	-1	+1	+1
11	-1	+1	-1	+1	+1
12	+1	+1	-1	+1	-1
13	-1	-1	+1	+1	+1
14	+1	-1	+1	+1	-1
15	-1	+1	+1	+1	-1
16	+1	+1	+1	+1	+1

Les plans factoriels complets offrent l'avantage d'évaluer toutes les interactions entre facteurs mais exigent un nombre d'essais élevé, rendant leur réalisation coûteuse et chronophage. En revanche, les plans factoriels fractionnaires permettent une exploration rapide et économique, mais au prix d'une confusion possible entre certains effets principaux et interactions [6]. La comparaison des avantages et inconvénients des deux approches est présentée dans le tableau 11.

Tableau 11 : Comparaison des avantages et des inconvénients entre les deux plans de criblage

Plans de criblage	Avantages	Inconvénients
Factoriel complet	<ul style="list-style-type: none"> • Les essais sont simples à maîtriser, avec un risque d'erreur réduit. • Les plans factoriels complets explorent toutes les combinaisons et assurent des résultats optimaux. • La modélisation mathématique est rapide. • Les résultats sont faciles à interpréter, même sans expertise statistique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Très coûteux • Grand nombre d'essais
Factoriel fractionnaire	<ul style="list-style-type: none"> • Moins d'essais, donc plus économiques et rapides. • Modèles mathématiques plus simples. • Possibilité de réaliser les expériences de façon séquentielle. 	<ul style="list-style-type: none"> • Impossible de calculer toutes les interactions entre les facteurs. • Les effets sont confondus : ils reflètent l'ensemble des facteurs et interactions, sans distinction individuelle. • Difficile de tirer des conclusions précises sur l'effet d'un facteur, car chaque contraste peut inclure plusieurs influences.

I.4.5. Méthodes d'analyse

L'analyse physico-chimique du verre bioactif synthétisé a été réalisée en combinant plusieurs techniques complémentaires permettant d'évaluer sa structure moléculaire, sa stabilité thermique et sa morphologie. Les méthodes utilisées sont décrites ci-après.

I.4.5.1. Spectroscopie infrarouge (FTIR)

La spectroscopie infrarouge (FTIR) est l'une des méthodes les plus répandues pour l'identification et la caractérisation structurale des composés chimiques, notamment dans l'analyse des matériaux silicatés et phosphatés [34]. L'analyse FTIR de nos échantillons a été réalisée au sein de la plateforme physico-chimique de la Faculté de Médecine de l'Université d'Annaba.

Les spectres ont été enregistrés dans la gamme spectrale 450–4000 cm^{-1} , permettant d'identifier les vibrations caractéristiques des liaisons P–O, et des groupes hydroxyles, ainsi que les résidus organiques potentiellement présents après la synthèse.

Cette technique a permis de confirmer la formation des liaisons structurales attendues et de vérifier l'absence ou la persistance de groupements fonctionnels liés aux précurseurs initiaux.

I.4.5.2. Analyses thermiques (ATG/DSC)

Les analyses thermiques combinées (ATG/DSC) constituent une approche essentielle pour évaluer la stabilité thermique, la perte de masse et les transformations de phase des verres bioactifs [6]. L'appareil utilisé est un TG-DSC LabsysSetaram. Environ 15 mg d'échantillon ont été déposés dans un creuset en Alumine et analysés sous atmosphère d'azote, avec une rampe de température de 25 à 900 °C à une vitesse de chauffe de 10°C/min.

- **L'analyse thermogravimétrique (ATG)** permet de suivre les pertes de masse associées à l'élimination de l'eau physisorbée, des matières organiques, à la décomposition ou dégradation des oxydes [26].
- **La calorimétrie différentielle à balayage (DSC)** mesure l'échange d'énergie thermique entre l'échantillon et une référence vide, identifiant les transitions exothermiques (oxydation des matières organiques) et endothermiques (élimination de l'eau) [24].

Ces analyses ont permis de déterminer la température de stabilisation thermique du matériau avant calcination et d'identifier les températures caractéristiques du verre (T_g , T_c , T_f).

Un étalonnage de l'électrobalance a été réalisé en utilisant le $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ comme étalon, selon la réaction suivante :

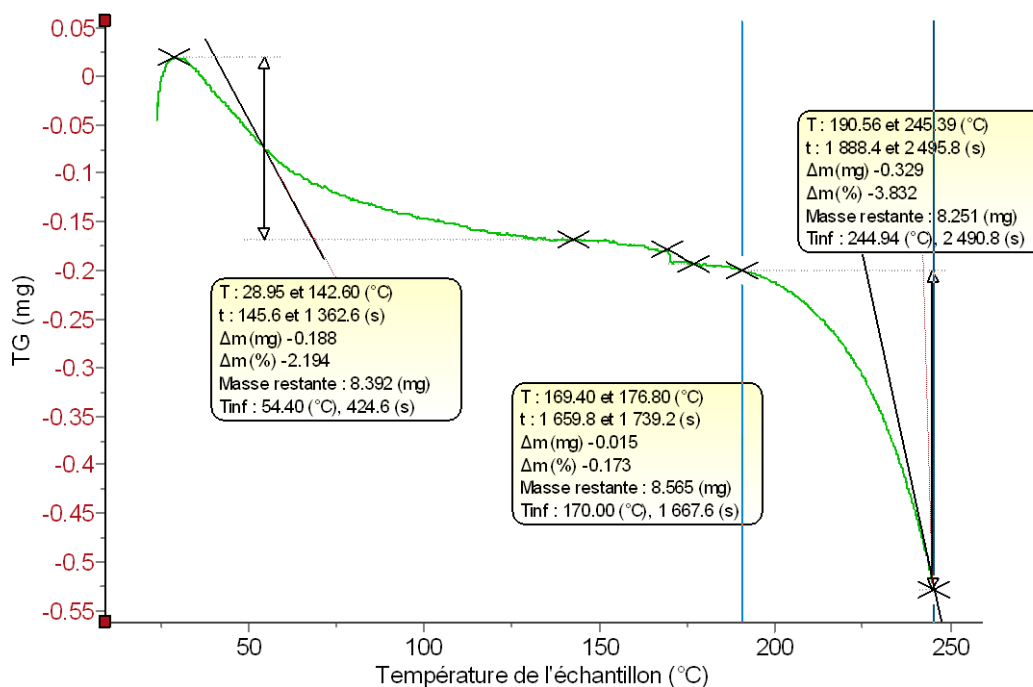


Figure 33 : Thermogramme ATG du $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

I.4.5.3.. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage (MEB) est une technique d'imagerie haute résolution permettant d'examiner la topographie et la morphologie de la surface des matériaux [32]. L'analyse a été réalisée avec un MEB équipé d'un détecteur EDX (Energy Dispersive X-ray) permettant l'identification élémentaire locale.

Le principe repose sur l'interaction d'un faisceau d'électrons avec la surface de l'échantillon, produisant des électrons secondaires et rétrodiffusés qui sont captés pour reconstruire une image en relief. L'analyse EDX couplée au MEB a permis de confirmer la composition chimique et la distribution des éléments à la surface du verre bioactif.

I.4.5.4. Essais de dissolution et modélisation des profils

L'évaluation du profil de dissolution est essentielle pour prédire la libération des ions bioactifs et des principes actifs incorporés dans la matrice. Plusieurs modèles cinétiques ont été appliqués pour interpréter les données de libération en fonction du temps.

Les profils de dissolution ont été modélisés et comparés en appliquant à la fois des méthodes dépendantes d'un modèle et indépendantes d'un modèle, selon les recommandations de la FDA et des pharmacopées [30].

- **Approches indépendantes d'un modèle**

Le facteur de similarité f_2 a été utilisé pour comparer les profils expérimentaux, en suivant la méthodologie recommandée par l'US FDA, nécessitant 12 unités analysées et des mesures jusqu'à 85% de libération.

- **Approches dépendantes d'un modèle**

Les modèles suivants ont été appliqués pour ajuster les données expérimentales :

Tableau 12 : Modèles mathématiques de libération du médicament[105]

Modèle cinétique	Relation	Applications typiques
Premier ordre	$\ln Q_t = \ln Q_0 + Kt$	Médicaments hydrosolubles dans une matrice poreuse (la libération est proportionnelle à la quantité de médicament restante)
Ordre zéro	$f_t = K_0t$	Systèmes transdermiques, systèmes osmotiques (indépendants de la concentration du médicament)
Higuchi	$f_t = KHt^{1/2}$	Formulations matricielles (proportionnelles à la racine carrée du temps)
Weibull	$m = 1 - e[-(t - T_i)^{b/a}]$	Formulations érodables
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = Kst$	Matrices isométriques érodables
Korsmeyer-Peppas	$M_t/M_\infty = Kt^n$	Dispositifs polymériques gonflables
Peppas-Sahlin	$M_t/M_\infty = K_1t + K_2t^{2m}$	Dispositifs polymériques gonflables
Baker-Lonsdale	$3/2[1 - (1 - M_t/M_\infty)^{2/3}] - M_t/M_\infty = Kt$	Microcapsules ou microsphères

ft : fraction de la dose libérée au temps t ; k, K, KH, K_0, K_s : constantes de vitesse de libération spécifiques aux différents modèles ; a : paramètre d'échelle ; b : paramètre de surface ; n : exposant de libération ; M_t : quantité libérée au temps t ; M_∞ : quantité libérée à temps infini ; Q_0 : quantité de médicament restant à libérer à l'instant initial (temps zéro) ; Q_t : quantité de médicament restant à libérer au temps t ; T_i : temps de latence avant le début de la dissolution ; W_0 : quantité initiale de médicament présente dans la matrice ; W_t : quantité de médicament libérée au temps t

Le modèle de Korsmeyer-Peppas est couramment utilisé pour décrire la libération d'un principe actif à partir de systèmes polymériques. Il permet de caractériser les mécanismes de diffusion et s'applique à divers types de matrices.

- **Critères de sélection du modèle**

Le choix d'un modèle adapté est essentiel pour un ajustement optimal des données de dissolution, garantissant une évaluation quantitative et une comparaison fiable. Les principaux critères d'évaluation incluent :

- Le coefficient de corrélation
- Le coefficient de détermination (R^2)
- Le coefficient de détermination ajusté (R^2 ajusté)
- L'erreur quadratique moyenne (MSE)
- Le critère d'information d'Akaike (AIC)
- Le critère de sélection du modèle (MSC)

Le R^2 ajusté, l'AIC et le MSC sont généralement privilégiés pour identifier le modèle le plus pertinent [101].

- **Approches statistiques avancées**

Des méthodes statistiques plus sophistiquées, telles que la distribution de Dirichlet, le modèle de processus gamma ou le modèle de processus Wiener, peuvent également être mobilisées. Ces approches permettent d'intégrer l'incertitude dans la comparaison des profils de dissolution et s'utilisent en combinaison avec les facteurs de différence et de similarité pour tester l'équivalence entre deux profils, notamment via des intervalles de confiance obtenus par bootstrap.

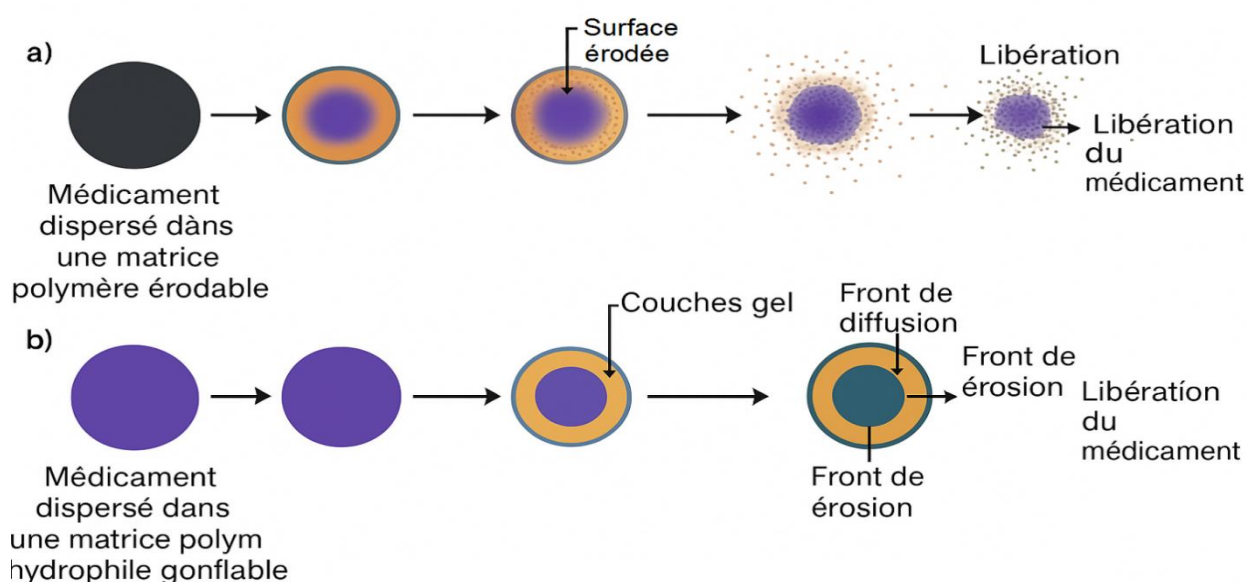
- **Comparaison des mécanismes de libération**

La libération du principe actif a été caractérisée selon deux mécanismes principaux :

Tableau 13 : Comparaison entre libération par diffusion et par érosion[106]

Critère	Diffusion	Érosion
Mécanisme	Diffusion à travers la matrice	Dégradation progressive de la matrice
Vitesse de libération	Dépend des propriétés de la matrice	Dépend de la vitesse d'érosion
Stabilité de la matrice	Reste intacte	Se dégrade
Avantages	Libération contrôlée	Adaptée aux applications avec dégradation

Le schéma de la figure 4 illustre la libération d'un principe actif à partir de systèmes matriciels contrôlés, par diffusion ou par érosion.



(a) une matrice polymère érodable ; (b) une matrice polymère hydrophile gonflable.

Figure 34: Mécanismes de libération contrôlée d'un médicament par diffusion matricielle, avec dispersion homogène dans la matrice polymère.[5]

Dans les matrices érodables, la libération du médicament est principalement gouvernée par l'érosion progressive du polymère depuis la surface de la matrice. En revanche, dans les matrices hydrophiles, ce sont la formation et l'évolution temporelle de la couche de gel qui contrôlent le processus de libération. L'épaisseur de cette couche, correspondant à la distance entre le front de diffusion et le front d'érosion, détermine la longueur du chemin de diffusion du principe actif. Au fur et à mesure du gonflement de la matrice, la couche de gel s'épaissit progressivement, ralentissant ainsi la vitesse de libération du médicament. Toutefois,

l'hydratation continue favorise un délitement du polymère à la surface, induisant une zone de déplétion de plus en plus réduite et une augmentation subséquente du taux de dissolution[106].

I.5. Résultats

I.5.1. Résultats du plan de criblage

I.5.1.1. Tableau des résultats expérimentaux

Les résultats expérimentaux obtenus dans le cadre du plan factoriel fractionnaire 2^{5-1} sont synthétisés dans le Tableau 14. Ces résultats correspondent aux mesures de la dissolution cumulative du principe actif aux temps 1h, 2h, 4h, 6h et 10h, en fonction des différentes combinaisons des facteurs étudiés (ratio molaire P_2O_5/CaO , température de séchage, pH, vitesse et temps d'agitation).

Tableau 14 : Résultats du criblage des facteurs d'un plan factoriel fractionnaire 2^{5-1}

Réponses : Dissolution (en %)										
Essai	Ratio molaire	T° séchage	pH	Vitesse Agitation	Temps Agitation	1 H	2H	4 H	6 ^{ème} H	10H
1	-1	-1	-1	-1	1	29,96	41,07	64,85	74,53	85,57
2	1	-1	-1	-1	-1	54,56	61,61	77,39	80,60	90,33
3	-1	1	-1	-1	-1	13,09	36,51	41,99	51,98	80,80
4	1	1	-1	-1	1	43,87	53,91	61,54	67,37	89,62
5	-1	-1	1	-1	-1	46,64	73,28	71,06	75,33	88,45
6	1	-1	1	-1	1	73,77	84,07	90,70	93,80	97,86
7	-1	1	1	-1	1	72,22	93,12	99,87	95,64	96,61
8	1	1	1	-1	-1	14,99	31,58	64,86	82,45	88,45
9	-1	-1	-1	-1	-1	29,84	48,45	64,60	68,99	75,03
10	1	-1	-1	1	1	37,42	41,20	62,56	70,41	98,81
11	-1	1	-1	1	1	44,90	55,45	63,46	68,97	94,87
12	1	1	-1	1	-1	38,45	44,93	62,56	85,07	93,56
13	-1	-1	1	1	1	30,97	41,08	72,18	86,40	94,87
14	1	-1	1	1	-1	33,29	50,70	69,61	81,11	97,50
15	-1	1	1	1	-1	38,84	45,57	69,61	81,11	97,50
16	1	1	1	1	1	41,42	48,14	74,36	82,43	94,87

I.5.1.2. Effets principaux des facteurs

L'analyse initiale s'est concentrée sur l'étude des effets principaux de chaque facteur, révélant l'influence respective de chaque variable indépendante sur les réponses mesurées. L'interprétation des résultats a été réalisée à l'aide du logiciel Design Expert® v7[34], permettant d'identifier les paramètres significatifs et de quantifier leur contribution à la variabilité observée.

Les effets positifs et négatifs des facteurs sur les différentes réponses (dissolution aux temps 1h, 2h, 4h, 6h et 10h) ont été visualisés par les diagrammes d'effets principaux.

Ces résultats ont permis de sélectionner les facteurs clés pour la suite de l'étude, en identifiant notamment le pH et le temps d'agitation comme variables prioritaires, tandis que l'effet du ratio molaire s'est révélé significatif uniquement aux premiers temps de dissolution.

I.5.1.3. Analyse de la variance (ANOVA)

L'analyse statistique par ANOVA a confirmé la significativité des modèles mathématiques ajustés pour chaque temps de dissolution, comme le résumant les Tableaux 15 à 19. Chaque modèle intègre les effets principaux et les interactions de second ordre, retenus sur la base de l'amélioration du R^2 ajusté et de la significativité statistique ($p < 0,05$).

Tableau 15 : ANOVA pour la dissolution à 1h

Source	Sum of	df	Mean	F-value	p-value			
Model	4164,486	13	320,345	136,571	2,602E-06	<i>significatif</i>		
A-Ratio	61,6210	1	61,621	26,270	0,002		A	= A
B-T séchage	51,723	1	51,723	22,051	0,0033		B	= B
C-pH	224,572	1	224,572	95,741	6,556E-05		C	= C
D-V agitation	182,684	1	182,684	77,883	0,0001		D	= D
E-t agitation	685,591	1	685,591	292,286	2,563E-06		E	= E + ABCD
AB	529,583	1	529,583	225,776	5,474E-06		AB	= AB + CDE
AC	418,201	1	418,201	178,290	1,092E-05		AC	= AC + BDE
AD	23,395	1	23,39545648	9,974	0,0196		AD	= AD+ BCE
AE							AE	= AE + BCD
BC							BC	= BC + ADE
BD	539,966	1	539,9657852	230,202	5,171E-06		BD	= BD + ACE
BE	499,083	1	499,0835302	212,773	6,514E-06		BE	= BE + ACD
CD	325,342	1	325,342334	138,702	2,263E-05		CD	= CD + ABE
CE	260,135	1	260,1348828	110,903	4,309E-05		CE	= CE + ABD
DE	362,589	1	362,5886921	154,581	1,653E-05		DE	= DE + ABC
Curvature	613,971	1	613,970536	261,752	3,546E-06			
Residual	14,074	6	2,345616082					
Lack of Fit	3,852	2	1,925762642	0,754	0,527	<i>non significatif</i>		
Pure Error	10,222	4	2,555542802					
Cor Total	4792,530	20						

Noir significatif

Rouge non significatif selon p-value

Bleu non significatif selon les autres résultats

Orange non concluant

- La valeur F du modèle (F = 136,57) est hautement significative (p < 0,001), indiquant que le modèle explique de manière robuste la variabilité des données.
- Les facteurs ratio molaire, température, pH, vitesse et temps d'agitation sont significatifs (p < 0,05).
- Les interactions ne sont pas significatives et ont été éliminées pour simplifier le modèle.

Tableau 16 : ANOVA pour la dissolution à 2h

Source	Sum of	df	Mean	F-value	p-value			
Model	4379,401	13	336,877	69,997	1,889E-05	<i>significatif</i>		
A-Ratio	21,097	1	21,097	4,384	8,118E-02		A	= A
B-T sÃ©chage	65,052	1	65,052	13,517	1,037E-02		B	= B
C-pH	445,165	1	445,165	92,497	7,231E-05		C	= C
D-V agitation	620,348	1	620,348	128,897	2,797E-05		D	= D
E-t agitation	267,548	1	267,548	55,592	3,001E-04		E	= E + ABCD
AB	460,228	1	460,228	95,627	6,579E-05		AB	= AB + CDE
AC	215,514	1	215,514	44,780	5,401E-04		AC	= AC + BDE
AD							AD	= AD + BCE
AE							AE	= AE + BCD
BC	53,305	1	53,305	11,076	1,585E-02		BC	= BC + ADE
BD	207,171	1	207,171	43,046	6,005E-04		BD	= BD + ACE
BE	879,822	1	879,822	182,811	1,015E-05		BE	= BE + ACD
CD	546,238	1	546,238	113,498	4,032E-05		CD	= CD + ABE
CE	265,047	1	265,047	55,072	3,079E-04		CE	= CE + ABD
DE	332,865	1	332,865	69,163	1,640E-04		DE	= DE + ABC
Curvature	736,712	1	736,712	153,075	1,701E-05			
Residual	28,876	6	4,813					
Lack of Fit	11,667	2	5,833	1,356	3,552E-01	<i>non significatif</i>		
Pure Error	17,210	4	4,302					
Cor Total	5144,990	20						

- Le facteur ratio molaire n'est pas significatif à 2h ($p = 0,081$), tandis que les autres facteurs conservent une influence significative.
- Les interactions restent non significatives.

Tableau 17 : ANOVA pour la dissolution à 4h

Source	Sum of	df	Mean	F-value	p-value		
Model	2468,134	14	176,295	11,499	0,007	<i>significatif</i>	
A-Ratio	15,906	1	15,906	1,037	0,355		A = A
B-T séchage	75,285	1	75,285	4,910	0,078		B = B
C-pH	802,158	1	802,158	52,320	0,001		C = C
D-V agitation	69,320	1	69,320	4,521	0,087		D = D
E-t agitation	287,620	1	287,620	18,760	0,007		E = E + ABCD
AB	95,986	1	95,986	6,261	0,054		AB = AB + CDE
AC	112,061	1	112,061	7,309	0,043		AC = AC + BDE
AD							A D = AD + BCE
AE	92,036	1	92,036	6,003	0,058		AE = AE + BCD
BC	126,613	1	126,613	8,258	0,035		BC = BC + ADE
BD	84,594	1	84,594	5,518	0,066		BD = BD + ACE
BE	172,713	1	172,713	11,265	0,020		BE = BE + ACD
CD	144,779	1	144,779	9,443	0,028		CD = CD + ABE
CE	196,563	1	196,563	12,821	0,016		CE = CE + ABD
DE	192,501	1	192,501	12,556	0,017		DE = DE + ABC
Curvature	752,960	1	752,960	49,111	0,001		
Residual	76,659	5	15,332				
Lack of Fit	19,053	1	19,053	1,323	0,314	<i>non significatif</i>	
Pure Error	57,606	4	14,402				
Cor Total	3297,752	20					

- **pH (p = 0,001)** = significatif
- **Temps d'agitation (p = 0,007)** = significatif
- Mais aussi plusieurs interactions sont significatives (p < 0,05 pour AC, BC, BE, CD, CE, DE)

Tableau 18 : ANOVA pour la dissolution à 6h

Source	Sum of	df	Mean	F-value	p-value			
Model	1720,811	11	156,437	7,126	0,005	<i>significatif</i>		
A-Ratio	101,456	1	101,456	4,622	0,064		A	= A
B-T séchage	16,305	1	16,305	0,743	0,414		B	= B
C-pH	760,778	1	760,778	34,657	0,000		C	= C
D-V agitation	0,479	1	0,479	0,022	0,886		D	= D
E-t agitation	67,651	1	67,651	3,082	0,117		E	= E + ABCD
AB							AB	= AB + CDE
AC	88,652	1	88,652	4,039	0,079		AC	= AC + BDE
AD							AD	= AD + BCE
AE	250,941	1	250,941	11,432	0,010		AE	= AE + BCD
BC							BC	= BC + ADE
BD	87,874	1	87,874	4,003	0,080		BD	= BD + ACE
BE							BE	= BE + ACD
CD	77,176	1	77,176	3,516	0,098		CD	= CD + ABE
CE	118,998	1	118,998	5,421	0,048		CE	= CE + ABD
DE	150,503	1	150,503	6,856	0,031		DE	= DE + ABC
Curvature	1371,542	1	1371,542	62,481	0,000			
Residual	175,611	8	21,951					
Lack of Fit	55,483	4	13,871	0,462	0,764	not significant		
Pure Error	120,128	4	30,032					
Cor Total	3267,964	20						

Outre l'effet principal du pH, trois interactions (AE, CE, DE) ont montré une influence significative sur la dissolution à 6h

- **pH (p = 0,000)** = significatif
- **AE (p = 0,010)** = significatif
- **CE (p = 0,048)** = significatif
- **DE (p = 0,031)** = significatif

Tableau 19 : ANOVA pour la dissolution à 10h

Source	Sum of	df	Mean	F-value	p-value			
Model	589,207	7	84,172	5,571	0,005	significant		
A-Ratio	87,004	1	87,004	5,758	0,034		A	= A
B-T sÃ©chage	3,847	1	3,847	0,255	0,623		B	= B
C-pH	141,212	1	141,212	9,346	0,010		C	= C
D-V agitation	53,720	1	53,720	3,555	0,084		D	= D
E-t agitation	107,421	1	107,421	7,110	0,021		E	= E + ABCD
AB	120,309	1	120,309	7,963	0,015		AB	= AB + CDE
AC	75,694	1	75,694	5,010	0,045		AC	= AC + BDE
AD							AD	= AD + BCE
AE							AE	= AE + BCD
BC							BC	= BC + ADE
BD							BD	= BD + ACE
BE							BE	= BE + ACD
CD							CD	= CD + ABE
CE							CE	= CE + ABD
DE							DE	= DE + ABC
Curvature	963,917	1	963,917	63,797	0,000			
Residual	181,310	12	15,109					
Lack of Fit	85,682	8	10,710	0,448	0,845	not significant		
Pure Error	95,628	4	23,907					
Cor Total	1734,434	20						

En plus des effets principaux significatifs du ratio molaire, pH et temps d'agitation, les interactions AB et AC sont également significatives à 10h

- **Ratio molaire (p = 0,034)** = significatif
- **pH (p = 0,010)** = significatif
- **Temps d'agitation (p = 0,021)** = significatif
- **AB (p = 0,015)** = significatif
- **AC (p = 0,045)** = significatif

L'analyse statistique réalisée à partir des résultats du plan factoriel fractionnaire a permis d'évaluer l'impact des différents facteurs expérimentaux sur la dissolution du principe actif aux différents temps. Les modèles mathématiques ajustés se sont révélés statistiquement significatifs, comme l'attestent les valeurs élevées de F et les p-values très faibles ($p < 0,01$), garantissant leur capacité prédictive [34].

- **Dissolution à 1h**

Pour la dissolution à 1h, tous les facteurs principaux (ratio molaire P_2O_5/CaO , température de séchage, pH, vitesse d'agitation et temps d'agitation) se sont avérés significatifs ($p < 0,05$). Les interactions n'ont pas montré d'effet statistiquement significatif. Ces résultats indiquent que chaque facteur contribue de manière directe et indépendante à la variabilité de la dissolution dans les premières heures. Ainsi, à court terme, une synergie des paramètres opératoires est nécessaire pour maximiser la libération.

- **Dissolution à 2h**

À 2h, les facteurs pH, température de séchage, vitesse et temps d'agitation restent significatifs ($p < 0,05$), tandis que le ratio molaire devient non significatif ($p = 0,081$). Les interactions n'ont pas atteint le seuil de significativité. Ce résultat suggère qu'après 2 heures, l'effet direct du ratio molaire s'estompe, laissant prédominer l'effet des autres paramètres, notamment le pH et les conditions mécaniques.

- **Dissolution à 4h**

À 4h, l'analyse de la variance a révélé que les facteurs principaux pH ($p = 0,001$) et temps d'agitation ($p = 0,007$) restent significatifs. De plus, plusieurs interactions de second ordre se sont avérées significatives, notamment AC ($p = 0,043$), BC ($p = 0,035$), BE ($p = 0,020$), CD ($p = 0,028$), CE ($p = 0,016$) et DE ($p = 0,017$).

Cela traduit une augmentation de l'importance des interactions entre les paramètres à ce stade. Autrement dit, la dissolution à 4h n'est plus uniquement influencée par les effets individuels des facteurs mais dépend aussi de leurs combinaisons, en particulier celles impliquant le pH et le temps d'agitation.

- **Dissolution à 6h**

À 6h, seul le pH ($p < 0,001$) s'est maintenu significatif parmi les effets principaux. Toutefois, trois interactions ont également montré une influence significative : AE ($p = 0,010$), CE ($p = 0,048$) et DE ($p = 0,031$). Ce résultat indique qu'à mesure que le temps augmente, l'impact direct des autres facteurs s'atténue, mais leurs interactions avec le temps d'agitation ou le pH demeurent critiques pour moduler la libération du principe actif.

- **Dissolution à 10h**

Enfin, à 10h, les facteurs principaux pH ($p = 0,010$), ratio molaire ($p = 0,034$) et temps d'agitation ($p = 0,021$) restent significatifs. Par ailleurs, deux interactions (AB : $p = 0,015$; AC : $p = 0,045$) ont montré une influence significative. Ces résultats indiquent qu'après 10 heures, la dissolution reste dépendante de l'effet combiné des paramètres chimiques et mécaniques, notamment des interactions entre ratio molaire, pH et temps d'agitation.

I.5.2. Résultats des analyses physico-chimiques

I.5.2.1. Spectres infrarouges (FTIR)

L'analyse infrarouge des échantillons de la matrice minérale, pure et chargée en diclofénac sodique, a permis d'identifier les bandes caractéristiques des groupements fonctionnels présents. Les spectres enregistrés dans la gamme $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ montrent une bonne concordance avec les valeurs de la littérature [26,34].

- **Spectroscopie infrarouge de la matrice minérale seule**

Les résultats des spectres FTIR obtenus pour les différents échantillons sont présentés dans l'annexe des spectres. Les principales bandes observées confirment la présence des liaisons P–O–P, $(\text{PO}_3)^{2-}$, et $(\text{PO}_2)^-$, signatures des structures métaphosphates et polyphosphates semi-cristallines [6,32].

Interprétation de l'échantillon 01 :

- Bande à 569 cm^{-1} attribuée à une vibration de déformation P–O–P (réf. : 560 cm^{-1})
- Bande à $738,74\text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation symétrique des P–O–P (réf. : 720 cm^{-1})
- Bande à $935,48\text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation asymétrique des P–O–P (réf. : 940 cm^{-1})
- Bande à $1091,71\text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation asymétrique des $(\text{PO}_3)^{2-}$ (réf. : 1085 cm^{-1})

- Bande à 1273,02 cm^{-1} : vibration d'élongation asymétrique des PO_2^- (réf. : 1260 cm^{-1})
- Bande à 1647,21 cm^{-1} : vibration de déformation de l'eau H_2O (réf. : 1633 cm^{-1})
- Bande à 3456,44 cm^{-1} : vibration d'élongation des OH^- (réf. : 3466 cm^{-1})

Ces résultats confirment la formation d'une structure phosphatée organisée, comparable à celles décrites par Dunn B. [24] et Innocenzi. [32].

Les spectres IR des matrices minérales seules et chargées par le Diclofenac sodique sont présentés dans les annexes : 01 à 14

Tableau 20 : Bandes caractéristiques de la matrice minérale (références et valeurs expérimentales) échantillon 01.

Position expérimentale (cm^{-1})	Référence (cm^{-1})	Attribution
569	560	Vibration de déformation P–O–P
738,74	720	Vibration d'élongation symétrique P–O–P
935,48	940	Vibration d'élongation asymétrique P–O–P
1091,71	1085	Vibration d'élongation asymétrique $(\text{PO}_3)^{2-}$
1273,02	1260	Vibration d'élongation asymétrique $(\text{PO}_2)^-$
1647,21	1633	Vibration de déformation H_2O
3456,44	3466	Vibration d'élongation OH^-

- **Spectroscopie infrarouge de la matrice minérale chargée**

Les spectres FTIR de la matrice minérale chargée en diclofénac sodique montrent une superposition des bandes propres à la matrice et au principe actif, mais aussi un déplacement significatif de la bande carboxylate : de 1571,99 cm^{-1} (dans le diclofénac pur) vers une moyenne de 1685,90 cm^{-1} dans la matrice chargée, traduisant une interaction chimique probable entre le groupement carboxylate du diclofénac et la surface de la matrice (liaison hydrogène ou interaction électrostatique)[107].

Cette interaction est le signe d'une immobilisation effective du médicament, confirmant l'intégration réussie du principe actif dans la matrice.

Tableau 21 : Déplacement de la bande carboxylate dans les échantillons chargés

Échantillon	Bande déplacée (cm ⁻¹)	Interprétation
01	1691,57	Déplacement de la bande carboxylate
02	1647,21	Déplacement de la bande carboxylate
03	1689,64	Déplacement de la bande carboxylate
04	1691,57	Déplacement de la bande carboxylate
05	1689,64	Déplacement de la bande carboxylate
06	1689,64	Déplacement de la bande carboxylate
07	1691,57	Déplacement de la bande carboxylate
08	1691,57	Déplacement de la bande carboxylate
09	1693,50	Déplacement de la bande carboxylate
10	1689,64	Déplacement de la bande carboxylate
11	1691,57	Déplacement de la bande carboxylate
12	1691,57	Déplacement de la bande carboxylate
13	1691,57	Déplacement de la bande carboxylate
14	1691,57	Déplacement de la bande carboxylate
15	1689,64	Déplacement de la bande carboxylate
16	1653,00	Déplacement de la bande carboxylate

Ce tableau présente les valeurs des nombres d'onde correspondant au déplacement de la bande caractéristique du groupement carboxylate ($-\text{COO}^-$) observé dans les spectres FTIR des échantillons de la matrice minérale après chargement en diclofénac sodique. Ce déplacement, comparé à la position de référence ($1571,99 \text{ cm}^{-1}$ pour le diclofénac pur), traduit une interaction chimique entre le médicament et les sites actifs de la matrice.

- **Spectroscopie infrarouge du diclofénac sodique pur**

L'analyse infrarouge du diclofénac sodique pur a permis d'identifier les principales bandes d'absorption caractéristiques des fonctions chimiques présentes dans la molécule. Ces bandes sont détaillées dans le Tableau 19, en corrélation avec les valeurs de référence issues de la littérature.

Les résultats montrent la présence de vibrations spécifiques aux groupements aromatiques, aux fonctions carboxylates, ainsi qu'aux liaisons amine et hydroxyle, confirmant ainsi la structure chimique attendue du diclofénac sodique.[108]

Tableau 22 : Bandes infrarouges caractéristiques du diclofénac sodique pur[108]

N°	Pic (cm ⁻¹)	Interprétation
1	744,52	Déformation hors plan du C–H aromatique (substitués), typique des cycles aromatiques (monosubstitués ou disubstitués).
2	1280,73	Vibration d'élongation C–N (amide secondaire) ou C–O (acide carboxylique ou ester).
3	1496,76	Vibration d'élongation C=C aromatique dans le noyau benzénique.
4	1556,55	Vibration asymétrique COO ⁻ , caractéristique du sel de sodium d'un acide carboxylique (diclofénac sodique).
5	1571,99	Vibration C=C aromatique ou déformation N–H d'une fonction amide secondaire.
6	3253,91	Vibration d'élongation N–H (amine secondaire) ou trace d'humidité (bande large H–O–H).
7	3385,07	Vibration d'élongation O–H (liaison hydrogène possible) ou N–H (présente dans le diclofénac).

Un spectre infrarouge représentatif du diclofénac sodique pur est présenté dans la Figure 5, illustrant les pics majeurs identifiés.

Cette analyse confirme la pureté structurale du principe actif et servira de référence comparative pour évaluer les interactions chimiques dans la matrice minérale chargée.

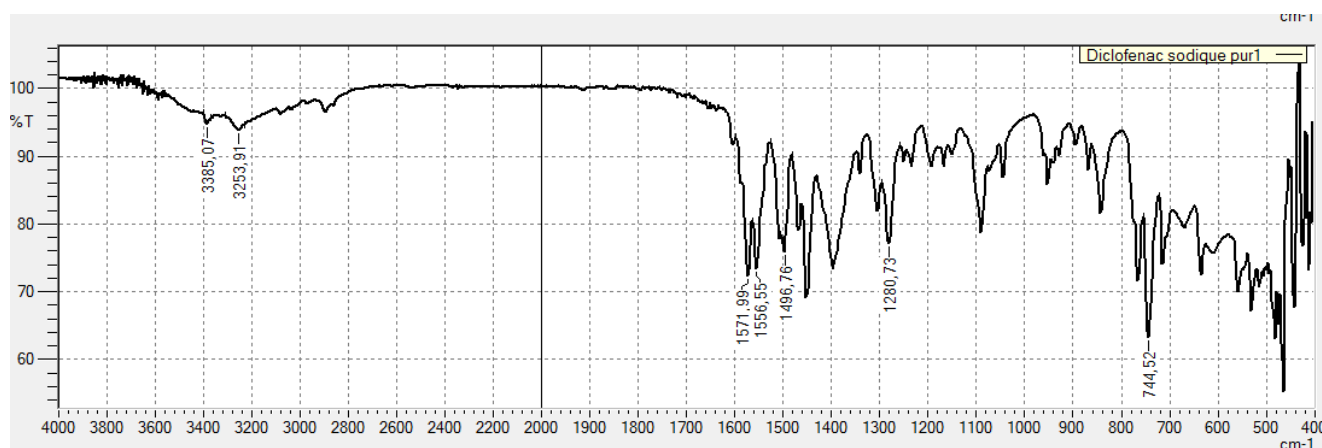


Figure 35: Spectre infrarouge du diclofénac sodique pur

I.5.2.2. Résultats de l'analyse thermique

- **Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) de la matrice seule**
- **Transitions vitreuses**

L'analyse par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a révélé plusieurs transitions thermiques caractéristiques des matrices minérales étudiées. Deux principales transitions vitreuses ont été observées : l'une entre 100°C et 200°C, l'autre entre 300°C et 800°C. Ces transitions correspondent au passage progressif de la structure vitreuse de l'état rigide et cassant vers un état plus flexible et caoutchouteux, phénomène typique des matériaux amorphes.

Cependant, la présence simultanée de pics endothermiques et exothermiques indique que la matrice n'est pas totalement amorphe mais présente également des phases cristallines, traduisant un comportement semi-cristallin. En effet, les pics exothermiques observés sont attribués à la cristallisation de la matrice, processus par lequel la phase amorphe se transforme en phase cristalline ordonnée. Les pics endothermiques, quant à eux, correspondent à la fusion des phases cristallines précipitées, traduisant la transition de ces phases solides en phase liquide.

Ces résultats témoignent de la complexité structurale de la matrice, marquée par une coexistence de domaines amorphes et cristallins, affectant potentiellement ses propriétés physico-chimiques et bioactives.[109]

Les principales températures de transition vitreuse, de fusion et de cristallisation sont résumées dans le Tableau 23

Tableau 23 : Pics thermiques (DSC) des matrices minérales étudiées

Échantillon	Tg (°C)	Températures de fusion (°C)	Température de cristallisation (°C)
01	194,87	131,87 / 306,72 / 446,17 / 537,24 / 669,22 / 733,25 / 797,70	–
02	–	175,66 / 295,75 / 331,98 / 368,61 / 440,74 / 609,38 / 722,46	–
03	345,51 / 575,85	272,08 / 305,35 / 674,42 / 794,22	–
04	110,72 / 425,33	168,00 / 216,24 / 297,10 / 533,80 / 548,60 / 573,36 / 600,41	–
05	145,42	128,97 / 302,02 / 400,30 / 513,63 / 542,01	–
06	–	306,44 / 350,15 / 431,84 / 535,26	–
07	–	129,57 / 173,15 / 271,42 / 307,02 / 562,61 / 624,28 / 677,18	–
08	480,50	198,10 / 302,22 / 410,97 / 533,16 / 715,79	–
09	–	261,95 / 288,18 / 305,38 / 423,25 / 506,44 / 526,97	–
10	203,06	88,18 / 165,82 / 296,89 / 349,04 / 449,90 / 526,65 / 699,43	–
11	137,06 / 572,01	121,43 / 261,15 / 301,95 / 414,74 / 670,86	–
12	216,00	296,07 / 336,92 / 418,26 / 545,69	–
13	764,26	74,38 / 182,61 / 299,53 / 617,22	575,65
14	–	81,31 / 182,33 / 283,13 / 302,82 / 334,71 / 447,29 / 533,34 / 721,26	–
15	690,55	306,28 / 475,36 / 565,67 / 632,38 / 681,35	–
16	313,94 / 791,09	200,83 / 270,58 / 535,86 / 741,73 / 681,35	–

Note : Tg = transition vitreuse ; Tm = température de fusion ; Tc = température de cristallisation.

Le Tableau 23 présente les températures caractéristiques des transitions thermiques (transition vitreuse Tg, températures de fusion Tm, et températures de cristallisation Tc) observées pour les différentes matrices minérales. Ces températures reflètent les propriétés structurales et thermodynamiques des échantillons.

- **Variabilité des transitions vitreuses (T_g)**

On observe des valeurs de T_g variant de 110 °C (échantillon 04) à 791,092°C (échantillon 16).

- Faible T_g (<200 °C) (échantillons 01, 04, 5, 10, 11, 12): indique une structure plus ouverte, faiblement réticulée, avec un réseau amorphe peu stable thermiquement.

Ces matrices sont plus hydrophiles, plus facilement solubilisables en milieu aqueux. Elles sont adaptées aux applications nécessitant une libération rapide d'ions bioactifs (Ca²⁺, PO₄³⁻), favorisant la bioactivité initiale élevée [110].

- T_g élevée (>400 °C) (échantillons 03, 08, 11, 13, 15, 16): reflète un réseau plus condensé, plus stable thermiquement, indiquant une plus forte interconnexion des ponts P–O–P.

Ces matrices seront moins solubles, avec une cinétique de libération plus lente. Elles sont indiquées pour des applications à libération prolongée ou nécessitant une durabilité mécanique accrue, comme les implants structuraux [34].

- **Multiplicité et répartition des températures de fusion (T_m)**

La majorité des matrices présente plusieurs pics de fusion (T_{m1} à T_{m7}), traduisant la présence de phases cristallines multiples ou des transitions partielles de fusion de phases amorphes résiduelles.

- Échantillons 01,02, 04, 07, 14 affichent jusqu'à 7–8 pics de fusion, avec des valeurs étalées de 130 à 790 °C. Cette multiplicité traduit un comportement hétérogène, indiquant la présence simultanée de plusieurs phases cristallines et amorphes, reflétant un matériau semi-cristallin [111].

Cette diversité phase favorise une libération ionique étagée, utile pour une libération séquentielle ou prolongée du principe actif [112]

- Échantillons 03,05, 06, 08 09, 12, 13, 15,16 présentent moins de pics de fusion (3–4 pics), concentrés environ entre 200–700 °C. Ces matrices sont plus homogènes, avec une cristallisation contrôlée.

Cette homogénéité favorise une réplification plus contrôlée et reproductible des propriétés mécaniques et chimiques.

- **Températures de cristallisation observées (T_c)**

Seuls quelques échantillons (ex. échantillon 13 avec T_c=575 °C) présentent un pic de cristallisation détectable.

La présence d'un T_c indique une transition cristalline exothermique, correspondant à la formation d'une nouvelle phase ordonnée à partir de l'amorphe.

Ces matrices sont capables de se densifier par traitement thermique, renforçant leur résistance mécanique et limitant la dissolution rapide en milieu biologique.

En revanche, l'absence de T_c dans d'autres échantillons traduit une stabilité amorphe persistante, propice à une bioactivité accrue [110].

Tableau 24 : Corrélation avec les applications biomédicales

Type de profil thermique	Caractéristique structurale	Implication fonctionnelle principale
Tg faible, multiples T_m, T_c absent	Matrice amorphe, hétérogène	Bioactivité élevée, libération rapide d'ions
Tg élevée, T_m limité, T_c présent	Matrice cristallisée, réticulée	Stabilité mécanique, libération contrôlée et prolongée
Multiplicité de T_m étalée (large gamme)	Phases cristallines variées	Libération progressive, biodisponibilité étagée
Peu de pics, fusion étroite	Réseau homogène, cristallisation dirigée	Propriétés mécaniques et chimiques reproductibles

Les résultats de la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) mettent en évidence la diversité structurale des matrices minérales obtenues, traduite par leurs profils thermiques spécifiques. Cette variabilité influence directement :

- Leur capacité de libération contrôlée ou rapide du principe actif (selon la densité du réseau et l'amorphisation),
- Leur résistance mécanique (favorisée par la cristallisation),
- Leur durabilité en milieu physiologique.

Ces données confirment l'importance du contrôle des paramètres de synthèse (température de séchage, ratio molaire, pH, etc.) pour moduler les propriétés finales de la matrice, selon l'application visée (libération prolongée, bioactivité immédiate).

Ces observations rejoignent les travaux de Hench L. (1991)[34], et Abou Neel et al. (2009) [113] sur l'impact des conditions thermiques sur la bioactivité et les performances mécaniques des verres bioactifs.

- **Analyse thermogravimétrique (TG) de la matrice seule**

L'analyse thermogravimétrique (TG) a permis d'observer les pertes et prises de masse des matrices minérales lors d'un chauffage progressif jusqu'à 900 °C. Les pertes de masse totales varient entre 25 % et 32 %, traduisant l'évaporation de l'eau, la décomposition des résidus organiques et l'élimination des précurseurs phosphatés.

- Une première perte de masse, entre 40°C et 190°C, est attribuée à l'élimination des solvants (eau, alcool) issus des processus d'hydrolyse et de condensation.
- Les pertes supplémentaires, entre 200°C et 900°C, correspondent à la décomposition des résidus phosphorés ou organiques encore présents dans la matrice.
- Des prises de masse, observées dans certains cas entre 500°C et 900°C, traduisent la cristallisation de la matrice, phénomène lié à la recombinaison structurale et à l'oxydation de certains composants.

Les détails quantitatifs des pertes et prises de masse sont synthétisés dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique (TG) des matrices minérales

Échantillon	Perte de masse (%)	Plage de température (°C)	Prise de masse (%)	Plage de température (°C)
01	3,96	40,1 – 195,9	0,76	790,3 – 851,7
	2,57	207,4 – 294,1		
	3,44	300,2 – 347,0		
	12,21	362,8 – 491,8		
	2,81	496,9 – 571,4		
02	15,40	44,7 – 221,4		
	13,19	236,1 – 486,5		
	0,12	509,5 – 641,1		
03	4,21	53,0 – 310,9		
	10,74	321,7 – 485,5		
	14,29	496,5 – 655,5		
04	7,60	40,7 – 141,7	1,19	149,9 – 171,1
	0,46	184,0 – 268,9		
	8,65	278,1 – 438,2		
	3,01	507,3 – 691,8		
05	2,18	43,5 – 102,6	0,09	612,4 – 693,7
	7,56	112,3 – 322,7	0,09	849,8 – 900,5
	4,87	331,4 – 432,9		
	0,27	782,2 – 834,0		
06	0,25	45,3 – 111,1	0,93	518,5 – 534,4
	0,11	156,6 – 207,1		
	4,64	245,8 – 320,2		
	1,69	328,3 – 473,4		
	0,14	541,9 – 587,0		
07	10,26	38,2 – 316,2		
	6,79	335,2 – 488,3		
	21,91	503,0 – 727,0		
08	1,79	175,1 – 229,4		
	4,47	249,4 – 340,6		
	10,51	356,8 – 511,5		
09	2,28	45,8 – 203,5		
	8,16	221,6 – 341,7		
	0,80	350,3 – 445,3		
	1,75	456,8 – 533,2		
10	1,15	37,1 – 121,8	1,31	542,5 – 628,7
	11,15	114,0 – 215,9		
	0,51	254,8 – 321,3		
	10,40	332,8 – 490,9		
11	3,12	40,4 – 214,8	0,57	791,7 – 867,1
	6,03	227,4 – 343,0		
	9,36	358,7 – 487,5		
	5,50	499,1 – 591,6		
12	1,36	48,0 – 133,6	0,46	601,0 – 676,5
	13,33	148,7 – 460,6		
	0,60	474,2 – 582,2		

Tableau 25 : Résultats de l'analyse thermogravimétrique (TG) des matrices minérales (Suite)

Échantillon	Perte de masse (%)	Plage de température (°C)	Prise de masse (%)	Plage de température (°C)
13	3,82	43,8 – 96,2		
	2,61	163,5 – 196,7		
	5,58	240,5 – 453,3		
	6,72	471,9 – 559,5		
	7,11	570,2 – 624,0		
	15,66	638,2 – 801,6		
14	7,11	44,9 – 120,3		
	3,63	127,0 – 219,1		
	4,89	232,5 – 341,3		
	9,90	356,5 – 547,4		
15	4,70	61,6 – 311,2		
	1,50	329,6 – 494,6		
	10,07	502,7 – 578,9		
	9,95	586,4 – 710,9		
16	0,64	32,9 – 105,3		
	1,23	190,3 – 216,3		
	6,04	246,1 – 373,7		
	9,79	379,8 – 513,2		
	1,47	525,6 – 560,2		

L'analyse thermogravimétrique (TG) des matrices minérales étudiées révèle des profils thermiques caractérisés par plusieurs étapes distinctes de perte de masse, traduisant des processus physico-chimiques progressifs liés à la structure et à la composition de ces matériaux. Ces résultats sont détaillés dans le Tableau 21.

- **Comparaison des profils thermiques entre les échantillons**

- Perte de masse initiale (40–200 °C) : Tous les échantillons montrent une perte de masse modérée (1–15 %), principalement due à l'élimination de l'eau physiquement adsorbée et des solvants résiduels. Cependant, cette perte est plus marquée dans l'échantillon 02 (15,4 %) et l'échantillon 07 (10,2 %), traduisant une porosité plus importante ou un état plus hydraté. Ces matrices pourraient présenter une surface spécifique plus élevée, ce qui favoriserait la fixation d'eau.

Une plus grande porosité favorise la bioactivité par augmentation de la surface d'interaction avec les fluides biologiques, mais pourrait affecter la stabilité mécanique.

- Perte de masse intermédiaire (200–500 °C) : Les échantillons subissent des pertes additionnelles importantes (5–15 %), associées à la déshydroxylation et à l'élimination des groupes phosphates et nitrates non intégrés dans le réseau. Les échantillons présentent les pertes les plus élevées (>13 %), suggérant une structure plus ouverte et moins condensée.

La déshydroxylation importante indique un réseau peu réticulé, ce qui peut faciliter la libération d'ions bioactifs (Ca^{2+} , PO_4^{3-}) nécessaires à la formation d'une couche d'hydroxyapatite.

- Prise de masse apparente (>500 °C): Certains échantillons (01, 05, 06, 10, 11,12) montrent une prise de masse entre 500 et 900 °C, traduisant une oxydation ou une cristallisation in situ. Ces phénomènes indiquent un réarrangement structural favorable à la formation d'une phase cristalline plus dense.

La cristallisation induite pourrait réduire la bioactivité à long terme en limitant la dissolution contrôlée des ions, mais augmenter la stabilité chimique et mécanique.

Les échantillons présentant peu de perte de masse (>10 % au total) et une prise de masse en fin de chauffage (ex : échantillons 01, 11) sont indicatifs de matrices plus densifiées, moins poreuses et plus cristallisées. Ces caractéristiques sont associées à une cinétique de libération plus lente, adaptée aux formulations à libération prolongée ou à des applications nécessitant une résistance mécanique accrue (implants structuraux).

À l'inverse, les échantillons montrant des pertes de masse totales élevées (>25–30 %) et peu ou pas de prise de masse (ex : échantillons 02, 03, 07) traduisent un réseau plus poreux, moins réticulé, et plus amorphe, ce qui favorise une bioactivité rapide (formation rapide d'une couche apatite en milieu physiologique) mais au prix d'une moindre stabilité à long terme.

Les résultats de l'analyse thermogravimétrique mettent en évidence des comportements thermiques variables entre les matrices, directement liés à leur structure chimique et microstructurale. Ces différences influencent :

- Leur vitesse de dégradation ou de dissolution en milieu biologique,
- Leur capacité à libérer les ions bioactifs nécessaires à l'ostéo-intégration ou à la reminéralisation,

- Leur stabilité mécanique dans des applications de support ou de chargement médicamenteux.

Ces observations suggèrent que le choix de la matrice doit être ajusté en fonction de l'application visée : matrices plus amorphes pour la bioactivité rapide ; matrices plus cristallisées pour la stabilité structurelle.

Ces conclusions rejoignent les études de Hench et al. (1993)[34], Kokubo et al. (1990)[110] et Abou Neel et al. (2009)[113], montrant l'impact des conditions thermiques et de la composition chimique sur la bioactivité et la durabilité des verres bioactifs.

- **Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) du diclofénac sodique pur**

Le thermogramme DSC du diclofénac sodique pur (Figure 6) révèle quatre pics de fusion (T_m) et deux pics de cristallisation (T_c), sans transition vitreuse détectée. Ce profil thermique est typique d'un composé cristallin bien défini [108,114].

Tableau 26 : Pics caractéristiques du diclofénac sodique pur obtenus par analyse DSC

Température (°C)	Événement thermique	Interprétation scientifique
$T_{m1} = 75,876$	Premier pic de fusion	Fonte d'impuretés ou d'un sous-produit instable présent à l'état de traces.
$T_c = 299,778$	Cristallisation	Cristallisation exothermique d'un réarrangement ou résidu fondu précédemment.
$T_{m2} = 287,974$	Fusion principale	Fusion principale du diclofénac sodique pur, conforme aux données littéraires [115]
$T_c = 541,398$	Recristallisation	Cristallisation secondaire possible d'un polymorphe ou sous-produit thermique.
$T_{m3} = 587,345$	Fusion/dégradation	Début de dégradation thermique du diclofénac sodique.
$T_{m4} = 797,617$	Fusion/oxydation	Oxydation finale ou combustion d'un résidu organique carboné.

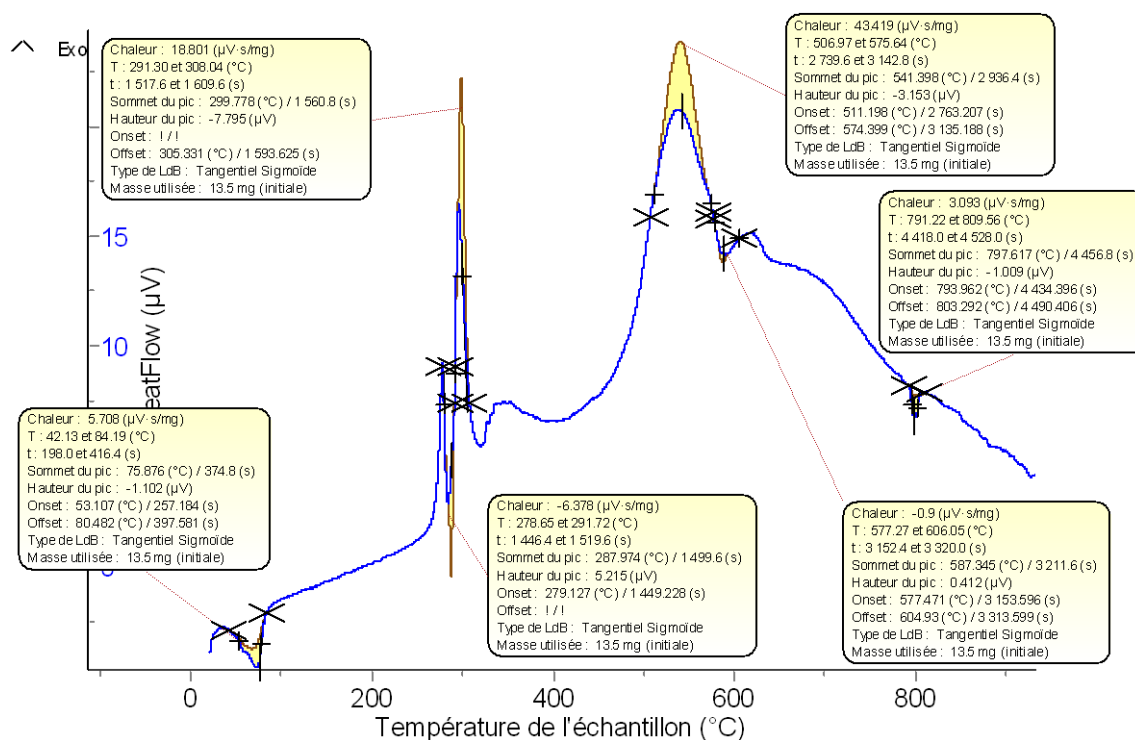


Figure 36 : Thermogramme DSC du diclofénac sodique pur.

- **Analyse thermogravimétrique (TG) du diclofénac sodique pur**

Le profil TG du diclofénac sodique pur montre cinq événements thermiques significatifs (Fig37), traduisant des étapes successives de transformation thermique[116].

Tableau 27 : Pics caractéristiques du diclofénac sodique pur obtenus par analyse thermogravimétrique (TG)

Intervalle de température (°C)	Variation de masse	Interprétation scientifique
30,30 – 78,25	-2,885 %	Évaporation d'eau résiduelle (humidité adsorbée).
103,65 – 258,10	+2,358 %	Oxydation légère ou formation de produits intermédiaires.
282,36 – 321,17	-10,701 %	Début de décomposition du diclofénac sodique (lié à Tm2 DSC).
328,85 – 581,67	-27,213 %	Dégradation thermique majeure et perte de matière organique.
590,10 – 927,09	-37,228 %	Oxydation finale et combustion complète des résidus carbonés.

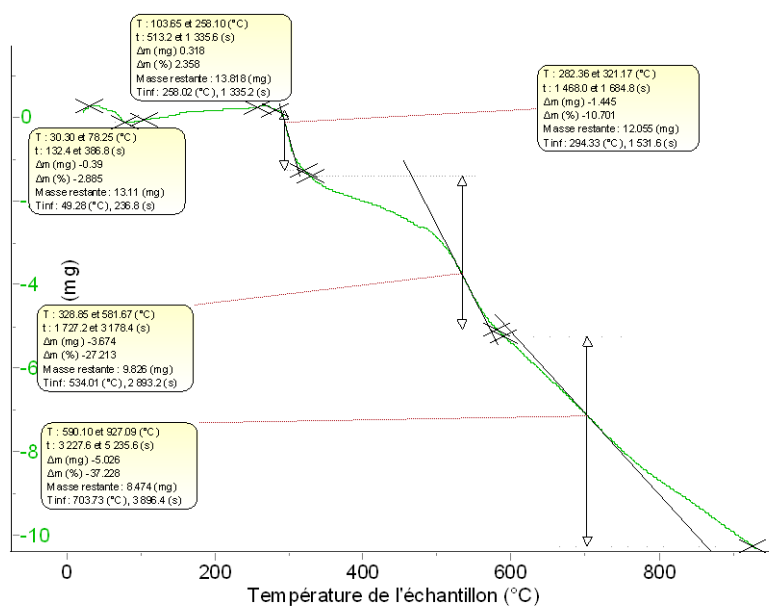


Figure 37 : Thermogramme TG du diclofénac sodique pur.

Ces résultats mettent en évidence la stabilité thermique du principe actif jusqu'à environ 280°C, suivi d'une dégradation progressive au-delà de 300°C, en cohérence avec les données DSC [2,6].

- **Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) de la matrice minérale chargée**

Le thermogramme DSC du diclofénac sodique pur (Fig. 36) révèle un pic endothermique marqué à 280 °C, correspondant à la température de fusion du principe actif, et un pic exothermique à 541,4 °C, associé à sa température de cristallisation. Ces résultats sont cohérents avec les valeurs rapportées dans la littérature pour le diclofénac sodique[108].

En revanche, la matrice minérale chargée en diclofénac sodique n'affiche aucune transition thermique notable dans cet intervalle, et le pic de fusion caractéristique du médicament disparaît. Cette suppression indique que le diclofénac sodique est partiellement dissous ou dispersé de manière amorphe au sein de la matrice [109]. Ce phénomène reflète une interaction moléculaire probable entre le principe actif et les sites actifs de la matrice, pouvant impliquer des liaisons hydrogène ou électrostatiques.

Un pic endothermique de faible intensité est néanmoins observé, traduisant la cristallisation partielle de la fraction non intégrée du diclofénac lors de la saturation de la matrice pendant la coévaporation. Par ailleurs, l'apparition d'un pic exothermique entre 500 °C et 550 °C pourrait correspondre à une recristallisation thermique ou à une réaction de libération

thermique du principe actif incorporé dans la matrice [113]. Ces résultats confirment l'efficacité de l'incorporation du diclofénac sodique dans la matrice minérale et suggèrent une meilleure stabilité thermique et une libération contrôlée du principe actif, favorisée par l'état amorphe induit.

Tableau N°28 : Pics thermiques (DSC) des matrices minérales chargées

Échantillon	Transition vitreuse (Tg)	Température de fusion (Tm)	Température de cristallisation (Tc)
01	Tg = 278,8 °C	Tm1 = 58,5 °C, Tm2 = 128,4 °C, Tm3 = 671,6 °C	Tc = 500,4 °C
02	Tg = 214,9 °C ; Tg = 332,4 °C	Tm1 = 59,5 °C, Tm2 = 678,3 °C, Tm3 = 802,2 °C	Tc = 523,4 °C
03	Tg1 = 464,6 °C ; Tg2 = 568,2 °C	Tm1 = 130,4 °C, Tm2 = 725,7 °C, Tm3 = 795,1 °C	Tc1 = 239,6 °C, Tc2 = 387,3 °C, Tc3 = 700,9 °C
04	Tg1 = 335,9 °C	Tm2 = 702,9 °C	Tc1 = 70,9 °C, Tc2 = 185,3 °C, Tc3 = 521,9 °C
05	Tg1 = 72,9 °C ; Tg2 = 143,8 °C ; Tg3 = 692,8 °C	Tm1 = 665,2 °C, Tm2 = 720,4 °C, Tm3 = 815,8 °C	Tc1 = 314,1 °C, Tc2 = 529,4 °C
06	Tg1 = 199,9 °C ; Tg2 = 629,1 °C	Tm1 = 64,6 °C, Tm2 = 368,9 °C, Tm3 = 798,5 °C	Tc = 525,4 °C
07		Tm1 = 131,3 °C, Tm2 = 202,2 °C, Tm6 = 664,0 °C	Tc1 = 105,5 °C, Tc2 = 314,1 °C, Tc3 = 408,1 °C, Tc4 = 507,4 °C
08	Tg = 480,5 °C	Tm1 = 198,1 °C	Tc1 = 392,4 °C, Tc2 = 527,8 °C
09	Tg = 91,6 °C ; Tg = 238,2 °C	Tm1 = 56,2 °C, Tm2 = 150,2 °C, Tm3 = 450,1 °C, Tm4 = 654,2 °C	Tc1 = 297,4 °C, Tc2 = 503,0 °C, Tc3 = 688,6 °C
10	Tg = 202,4 °C ; Tg = 302,0 °C	Tm1 = 51,7 °C, Tm2 = 404,1 °C, Tm3 = 572,9 °C, Tm4 = 659,3 °C, Tm5 = 719,7 °C	Tc = 521,7 °C
11	Tg = 165,8 °C ; Tg = 333,2 °C ; Tg = 747,3 °C	Tm1 = 504,5 °C	Tc1 = 258,8 °C, Tc2 = 451,9 °C
12	Tg = 208,2 °C ; Tg = 309,3 °C	Tm1 = 585,1 °C	Tc1 = 511,5 °C, Tc2 = 771,4 °C
13	Tg = 303,8 °C ; Tg = 663,7 °C	Tm1 = 69,8 °C, Tm2 = 151,9 °C, Tm3 = 395,2 °C	Tc = 518,6 °C
14	Tg = 120,1 °C ; Tg = 222,5 °C	Tm1 = 76,538 °C, Tm2 = 573,05 °C	Tc1 = 341,7 °C, Tc2 = 515,464 °C
15	Tg = 73,6 °C ; Tg = 429,9 °C ; Tg = 533,9 °C	Tm1 = 674,6 °C, Tm2 = 722,2 °C	Tc1 = 298,0 °C, Tc2 = 430,0 °C
16	Tg = 184,2 °C ; Tg = 338,1 °C ; Tg = 643,3 °C	Tm1 = 98,7 °C, Tm2 = 294,2 °C, Tm3 = 325,7 °C, Tm4 = 662,6 °C, Tm5 = 718,5 °C	Tc1 = 538,4 °C, Tc2 = 851,9 °C

- **Analyse thermogravimétrique (TG) de la matrice minérale chargée**

L'analyse TG des matrices minérales chargées en diclofénac sodique montre des profils thermiques distincts caractérisés par plusieurs événements de perte et de prise de masse, traduisant différents phénomènes thermiques tels que l'évaporation, la décomposition thermique et l'oxydation. Les résultats sont présentés dans le tableau 29.

Tableau 29 : Pics thermogravimétriques (TG) des matrices minérales chargées

Échantillon	% perte de masse	Intervalle de température (°C)	% prise de masse	Intervalle de température (°C)
01	3,464 %	43,88 – 131,17	–	–
	6,855 %	147,76 – 278,44	–	–
	25,453 %	288,25 – 612,38	–	–
02	3,599 %	34,20 – 153,11	–	–
	26,028 %	183,96 – 393,26	–	–
	9,081 %	404,68 – 580,99	–	–
03	2,332 %	36,98 – 165,56	2,468 %	719,72 – 833,00
	4,985 %	181,25 – 311,81	–	–
	18,207 %	319,03 – 619,97	–	–
04	18,182 %	37,27 – 195,24	–	–
	0,483 %	202,51 – 225,58	–	–
	4,029 %	238,36 – 322,37	–	–
	2,861 %	336,52 – 542,08	–	–
	0,908 %	693,54 – 716,20	–	–
05	5,539 %	35,49 – 173,37	0,052 %	611,27 – 893,55
	25,051 %	188,81 – 388,87	–	–
	2,531 %	414,52 – 578,49	–	–
06	1,731 %	41,32 – 89,57	–	–
	19,500 %	200,46 – 385,27	–	–
	6,046 %	403,42 – 537,86	–	–
	2,381 %	557,42 – 821,22	–	–
07	11,786 %	31,85 – 192,25	–	–
	10,772 %	210,02 – 315,44	–	–
	12,997 %	321,87 – 577,44	–	–
	1,272 %	747,17 – 846,51	–	–
08	2,474 %	40,68 – 119,27	–	–
	17,225 %	159,07 – 406,16	–	–
	9,255 %	423,61 – 797,73	–	–
09	3,287 %	35,89 – 135,97	–	–
	14,654 %	156,70 – 317,11	–	–
	16,866 %	321,67 – 654,01	–	–
10	2,421 %	34,03 – 110,73	–	–
	20,845 %	131,35 – 413,85	–	–
	3,598 %	424,89 – 546,40	–	–
	1,140 %	564,97 – 872,30	–	–

Tableau 29 : Pics thermogravimétriques (TG) des matrices minérales chargées (Suite)

Échantillon	% perte de masse	Intervalle de température (°C)	% prise de masse	Intervalle de température (°C)
11	3,937 %	36,15 – 115,83	–	–
	12,214 %	144,90 – 333,96	–	–
	7,997 %	342,32 – 417,56	–	–
	15,968 %	425,27 – 486,59	–	–
	11,391 %	511,15 – 730,14	–	–
	5,284 %	753,20 – 923,70	–	–
12	16,708 %	225,07 – 413,99	0,854 %	28,33 – 200,89
	6,650 %	429,06 – 548,67	–	–
	2,104 %	570,26 – 727,65	–	–
13	6,419 %	38,17 – 122,54	–	–
	8,217 %	133,58 – 220,16	–	–
	23,124 %	228,04 – 345,78	–	–
	23,498 %	358,06 – 694,02	–	–
14	7,412 %	41,98 – 123,87	–	–
	23,182 %	142,81 – 379,89	–	–
	3,424 %	476,19 – 569,11	–	–
	1,029 %	667,07 – 726,27	–	–
15	3,801 %	37,35 – 120,77	–	–
	8,997 %	129,34 – 289,45	–	–
	29,851 %	293,90 – 679,01	–	–
16	8,281 %	61,43 – 146,02	–	–
	4,656 %	156,64 – 222,12	–	–
	15,675 %	233,09 – 413,27	–	–
	4,670 %	428,43 – 592,85	–	–

Les thermogrammes DSC et TG des matrices minérales seules et chargées par le Diclofenac sodique sont présentés dans les annexes : 20 à 31

- Pertes de masse à basse température (34–150 °C): attribuées à l'évaporation de l'eau résiduelle et des solvants piégés dans la matrice et le principe actif ou liés à l'hydratation des sites de surface[117] . (exemple : échantillon 01 : – 3,46 % entre 43,9 –131,2 °C). Ce phénomène reflète la porosité et la capacité de rétention hydrique initiale de la matrice [34].
- Pertes de masse à température intermédiaire (150–400 °C): associées à la dégradation thermique du diclofénac sodique et à l'élimination des groupements organiques résiduels de la matrice[108]. Ces pertes atteignent jusqu'à 26 % dans l'échantillon 02 (183,9–393,3 °C), reflétant la contribution majoritaire du principe actif dans ce domaine thermique[109] .

Ces valeurs sont nettement supérieures à celles des matrices non chargées, ce qui confirme la contribution majeure du principe actif à la perte de masse dans cette plage. La variabilité entre échantillons reflète des différences d'incorporation ou de distribution du diclofénac au sein de la matrice minérale.

- Pertes de masse à haute température (>400 °C) : Au-delà de 400 °C, des pertes de masse supplémentaires sont observées (~2 % à 25 %), traduisant les phénomènes de pyrolyse et d'oxydation de résidus organiques persistants. Dans certains échantillons, ces pertes sont accompagnées de petites prises de masse localisées, suggérant des réactions d'oxydation superficielle ou d'incorporation d'oxygène [109].

Ces phénomènes, absents ou très faibles dans les matrices vierges, mettent en évidence que la charge médicamenteuse modifie les mécanismes thermiques de la matrice, notamment en favorisant l'apparition de réactions secondaires entre les fragments organiques et les oxydes métalliques de la matrice.

Les profils thermogravimétriques mettent en lumière plusieurs implications fonctionnelles majeures :

- Stabilité thermique de la matrice chargée : l'absence de décomposition majeure sous 200 °C garantit une bonne stabilité de la matrice lors des procédés de séchage ou de conditionnement pharmaceutique, évitant toute perte prématurée du principe actif.
- Protection thermique du principe actif : la dégradation thermique du diclofénac apparaît décalée vers des températures plus élevées par rapport au diclofénac pur, suggérant un effet protecteur de la matrice (encapsulation ou interaction chimique limitant la volatilisation directe).
- Adaptabilité à une libération contrôlée : les pertes progressives de masse aux différentes plages thermiques traduisent une libération thermique séquentielle possible, pouvant être exploitée pour moduler la cinétique de libération du médicament dans un système de libération contrôlée[118].
- Intégrité structurale jusqu'à 600 °C : malgré les pertes de masse, aucune déstructuration complète de la matrice n'est observée avant des températures supérieures à 600 °C, confirmant la robustesse de l'architecture minérale pour des applications biomédicales ou pharmaceutiques.

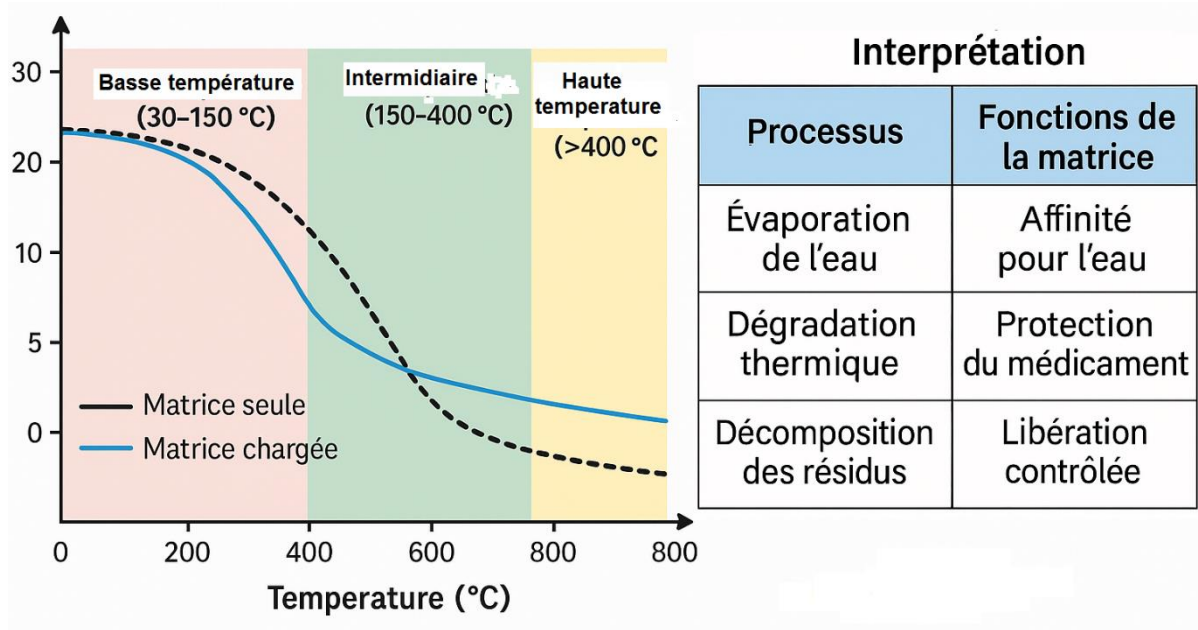


Figure 38 : Analyse comparative et fonctionnelle des résultats TG des matrices minérales chargées

Cette figure met en évidence les profils de dégradation thermique ainsi que les interactions thermiques entre la matrice minérale et le diclofénac sodique. La variation des pics et des plateaux, en fonction de la composition et du taux de charge de chaque matrice, traduit leur stabilité thermique et les réactions potentielles induites par l'élévation de la température. Ces résultats sont en adéquation avec les exigences des systèmes de libération prolongée ou de protection thermique.

Les thermogrammes DSC, TG de la matrice seule et chargée par le Diclofenac sodique sont présentés dans les annexes : 27 à 38

I.5.2.3. Résultats des essais de dissolution

Les profils de dissolution des 16 échantillons de matrice chargée ont été évalués conformément aux spécifications de l'United States Pharmacopeia (USP) pour garantir la conformité des libérations médicamenteuses à libération prolongée. Les résultats sont détaillés dans le tableau 27 et montrent une évolution progressive de la libération en fonction du temps.

Tableau 30 : Pourcentage de dissolution cumulée de la matrice chargée aux différents temps d'analyse.

Échantillon	1H (%)	2H (%)	4H (%)	6H (%)	10H (%)
1	29,96	41,07	64,86	74,54	85,57
2	54,66	61,61	77,39	80,61	90,34
3	13,09	36,51	41,99	51,98	80,80
4	43,87	53,92	61,54	67,37	89,62
5	46,64	73,28	71,06	75,33	88,46
6	73,77	84,08	90,70	93,80	97,87
7	72,22	93,12	99,87	95,65	96,61
8	14,99	31,58	64,86	82,45	88,46
9	29,85	48,45	64,60	69,00	75,03
10	37,42	41,21	62,56	70,41	98,82
11	44,90	55,46	63,46	68,97	94,88
12	38,45	44,93	62,56	85,07	93,56
13	30,97	41,08	72,18	86,39	94,88
14	33,29	50,71	69,62	81,11	97,50
15	38,84	45,57	69,62	81,11	97,50
16	41,42	48,14	74,36	82,43	94,88

Analyse des points de temps :

- À 1 heure : 4 échantillons (n°1, 3, 8 et 9) respectent la limite maximale de 29 %, indiquant un retard initial de libération adapté aux formes à libération prolongée
- À 2 heures : 5 échantillons (n°1, 3, 8, 10 et 13) atteignent la plage cible de 20-40 %, démontrant un contrôle progressif de la libération.
- À 4 heures : 8 échantillons (n°1, 3, 4, 8, 9, 10, 11 et 12) sont conformes à la norme USP (35% -60%), confirmant une libération soutenue et maîtrisée.
- À 6 heures : 9 échantillons (n°1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16) atteignent 50-80 % de dissolution, ce qui représente une proportion élevée de formulations compatibles avec une libération prolongée effective.
- À 10 heures : tous les échantillons atteignent une dissolution ≥ 65 %, indiquant une libération complète et adéquate du principe actif à long terme, en conformité avec les exigences de l'USP [119,120].

Ces résultats mettent en évidence des profils de libération différenciés selon les caractéristiques structurelles des matrices. Les matrices affichant une dissolution < 30 % à 1 h présentent des propriétés de barrière initiale, limitant la diffusion précoce du principe actif, [6,34].

La convergence vers une libération complète (> 65 %) à 10 h pour tous les échantillons confirme l'efficacité de l'encapsulation et la stabilité de la matrice dans les conditions physiologiques simulées, offrant une libération prolongée adéquate pour des applications thérapeutiques nécessitant des intervalles prolongés [118].

Les données obtenues suggèrent que les échantillons 1, 3, 8 et 10 sont particulièrement prometteurs en termes de contrôle de la cinétique de libération, car ils maintiennent une dissolution progressive, compatible avec une délivrance thérapeutique prolongée.

I.5.2.4. Résultats de la microscopie électronique à balayage (MEB)

Les images de microscopie électronique à balayage (MEB) des différentes matrices minérales sont présentées en annexe (Figure X). L'analyse morphologique et chimique élémentaire par spectroscopie EDS a permis de caractériser la structure de surface et la composition en oxydes de chaque échantillon.

Tableau 31 : Résultats de la microscopie électronique à balayage (MEB)

Échantillon	Morphologie de surface	Na ₂ O (%)	P ₂ O ₅ (%)	CaO (%)	Interprétation fonctionnelle
1	Surface lisse et homogène, structure amorphe favorisant une dégradation homogène	47,18	42,98	9,84	Structure rigide, libération prolongée
2	Surface homogène et amorphe, garantissant une libération contrôlée	47,19	49,65	3,16	Structure très rigide, dissolution lente, libération prolongée
3	Surface homogène et amorphe, quelques irrégularités microscopiques	28,40	13,29	4,53	Libération initiale plus rapide, dissolution contrôlée
4	Surface homogène et amorphe, sans cristallisation visible	46,10	44,18	9,72	Structure rigide, libération prolongée
5	Surface homogène et amorphe, structure fluide	40,72	47,92	11,37	Libération lente, structure rigide
6	Surface lisse et homogène, structure amorphe stable	43,13	52,54	4,33	Structure rigide, dissolution lente, libération prolongée
7	Surface homogène et amorphe, structure fluide et stable	48,99	41,14	9,87	Libération rapide initiale suivie d'une prolongation
8	Surface lisse et homogène, structure amorphe idéale	45,81	50,17	4,02	Structure rigide, libération prolongée
9	Surface homogène et amorphe	49,51	42,08	8,41	Structure rigide, libération lente
10	Surface homogène et amorphe, sans cristallisation	40,12	53,65	5,22	Dissolution lente, libération prolongée
11	Surface homogène et amorphe	44,34	43,75	10,98	Structure rigide, libération lente
12	Surface homogène et amorphe	30,92	15,66	1,55	Dissolution lente, libération prolongée

Tableau 31 : Résultats de la microscopie électronique à balayage (MEB) (Suite)

Échantillon	Morphologie de surface	Na ₂ O (%)	P ₂ O ₅ (%)	CaO (%)	Interprétation fonctionnelle
13	Surface homogène et amorphe	47,52	47,63	3,08	Structure rigide, libération prolongée
14	Surface homogène et amorphe	40,81	54,08	5,11	Dissolution lente, libération prolongée
15	Surface homogène et amorphe	22,94	7,31	2,55	Dissolution initiale plus rapide mais contrôlée
16	Surface lisse et homogène, structure amorphe stable	47,65	49,07	3,28	Structure très rigide, dissolution lente, libération prolongée

Ces résultats mettent en évidence que la morphologie amorphe et homogène des surfaces est une caractéristique commune aux échantillons analysés, ce qui est favorable à une dégradation homogène et contrôlée [46].

Les observations confirment que la composition élémentaire de la matrice bioactive influence directement les mécanismes de libération du diclofénac sodique, en accord avec les données de la littérature sur les biovitrages dopés[122].

Les microphotographies MEB des matrices minérales sont présentées dans les annexes : 54 à 69

I.6. Discussion

La synthèse et la caractérisation de matrices minérales bioactives par la méthode sol-gel ont permis d'explorer l'influence des paramètres de préparation sur les propriétés structurales, thermiques, morphologiques et fonctionnelles des échantillons. Ce premier chapitre pratique a mis en évidence la complexité des interactions entre les variables expérimentales et les propriétés finales des matrices destinées à la libération contrôlée de principes actifs.

Le criblage expérimental réalisé à travers un plan factoriel fractionnaire a permis d'identifier les facteurs significatifs influençant la cinétique de dissolution cumulative du diclofénac

sodique encapsulé. Le pH de synthèse, la température de séchage et le temps d'agitation ont montré un effet majeur sur la porosité et la densité du réseau, impactant ainsi la diffusion et la libération du principe actif. Ces résultats corroborent les études antérieures mettant en évidence le rôle central du contrôle des conditions de condensation et de réticulation dans la formation des verres bioactifs obtenus par sol-gel [26,34].

L'analyse infrarouge des matrices a confirmé la présence de groupements phosphates structuraux, avec un déplacement notable des bandes carboxylates dans les échantillons chargés, traduisant des interactions potentielles entre la matrice et le diclofénac sodique[123]. Ces interactions, de nature chimique et/ou physique, peuvent expliquer la capacité de la matrice à ralentir la libération initiale du médicament.

Les résultats de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) ont mis en évidence des transitions vitreuses et des pics de fusion variables selon les échantillons. Les matrices avec un Tg élevé (>400 °C) et un nombre limité de pics de fusion sont caractérisées par une structure plus réticulée et plus stable thermiquement, ce qui se traduit par une dissolution ralentie et une libération prolongée. À l'inverse, les matrices plus amorphes et thermiquement moins stables présentent une libération plus rapide du principe actif [5].

L'analyse thermogravimétrique (TG) a montré des pertes de masse initiales liées à l'évaporation des solvants et à la décomposition des résidus organiques, suivies d'événements de prise de masse et de dégradation thermique, témoignant de phénomènes de cristallisation ou d'oxydation résiduelle[124]. Ces résultats confirment la stabilité thermique relative des matrices jusqu'à environ 500 °C.

Les essais de dissolution ont révélé une variabilité inter-échantillons des profils de libération, avec une majorité des échantillons respectant les normes USP après 6 à 10 heures. Ces résultats confirment la capacité des matrices synthétisées à assurer une libération prolongée et contrôlée du principe actif, tout en soulignant l'influence des paramètres de synthèse sur la cinétique de dissolution [121,125].

Les images obtenues par microscopie électronique à balayage ont montré des surfaces globalement homogènes et amorphes, sans cristallisation visible, favorables à une libération progressive et maîtrisée du principe actif. L'analyse chimique élémentaire a révélé des

rapports molaires P_2O_5/CaO variables, corrélés à la rigidité et à la vitesse de dissolution des matrices : un ratio élevé est associé à une structure plus rigide et à une libération plus lente, tandis qu'un ratio plus faible favorise une dissolution rapide[107,121].

I.7.Conclusion

Ce premier chapitre pratique a permis d'établir les fondements expérimentaux et analytiques de l'étude, en identifiant les principaux facteurs influençant les propriétés des matrices bioactives. Les résultats obtenus ont mis en évidence un équilibre délicat entre la rigidité structurale, la stabilité thermique et la cinétique de libération, soulignant la nécessité d'un ajustement précis des paramètres de synthèse afin d'atteindre un profil de libération optimal.

Cette phase exploratoire confirme l'intérêt d'adopter une démarche d'optimisation approfondie, capable de modéliser et de prédire les réponses en fonction des variables expérimentales. Dans cette perspective, le chapitre suivant s'inscrit dans la continuité en proposant l'application d'un plan composite central. Cette approche vise à affiner les conditions de synthèse et à déterminer les combinaisons optimales garantissant une libération contrôlée et prolongée du diclofénac sodique, tout en préservant les propriétés structurales et thermiques requises.

Chapitre II

Optimisation de la synthèse du verre bioactif

À la suite du criblage expérimental mené dans le Chapitre I, qui a permis d'identifier les principaux facteurs influençant la synthèse de verres bioactifs par la méthode sol-gel, le présent chapitre s'inscrit dans une logique de continuité en approfondissant l'étude à travers une démarche d'optimisation. En effet, les résultats précédents ont mis en évidence l'impact significatif de plusieurs paramètres opératoires — tels que le pH, le ratio molaire des précurseurs, la température de séchage, ainsi que les conditions d'agitation sur les propriétés structurales et fonctionnelles des matrices minérales, notamment leur profil de libération du principe actif.

Partant de ces conclusions, le travail présenté ici vise à affiner la formulation d'un verre bioactif de type phosphate, destiné à assurer une libération prolongée du diclofénac sodique, en s'appuyant sur une stratégie d'optimisation basée sur un plan composite central. Cette approche expérimentale permet d'évaluer les effets combinés des facteurs retenus, de modéliser les réponses de dissolution et d'identifier les conditions opératoires optimales garantissant une cinétique de libération maîtrisée.

Parallèlement à cette démarche de modélisation, une caractérisation physico-chimique approfondie des matrices optimisées a été réalisée. Celle-ci inclut des analyses spectroscopiques (FTIR), thermiques (DSC) et des essais de dissolution *in vitro*, afin de corréler les propriétés structurales du matériau aux performances de libération observées.

En s'appuyant sur les données issues du criblage initial, ce chapitre représente une phase cruciale dans le développement structuré de verres bioactifs, en intégrant une stratégie d'optimisation expérimentale validée.

II.1 Matériel et Méthodes

II.1.1. Appareillage et équipements utilisés

Les travaux expérimentaux ont été réalisés à l'aide du même matériel que celui déjà détaillé dans le Chapitre I de la partie pratique. Il s'agit d'équipements analytiques et techniques communément utilisés dans les laboratoires de recherche en chimie des matériaux et en pharmaceutique, permettant d'assurer la précision des pesées, le contrôle des paramètres physico-chimiques, la caractérisation structurale et thermique, ainsi que le suivi cinétique des processus de dissolution. Tous les instruments utilisés sont certifiés et régulièrement étalonnés, et sont localisés principalement au sein des infrastructures expérimentales de la Faculté de Médecine et de l'École Supérieure de l'Ingénieur de l'Université Badji Mokhtar –

Annaba. Cette approche méthodologique évite toute redondance descriptive, tout en garantissant la fiabilité et la reproductibilité des résultats obtenus.

II.1.2. Démarche expérimentale

Dans la continuité du criblage initial présenté dans le chapitre précédent, une approche méthodologique fondée sur la modélisation expérimentale a été adoptée afin d'optimiser la synthèse du verre bioactif destiné à la libération prolongée du diclofénac sodique. L'objectif de cette étape est d'explorer systématiquement l'influence combinée des paramètres les plus significatifs et d'identifier, via une analyse statistique, les conditions opératoires idéales garantissant des performances optimales en termes de cinétique de libération.

II.1.2.1. Approche par plan d'expériences (Plan Composite Central)

L'application d'un **plan composite central (PCC)** permet la modélisation de la réponse selon un polynôme de second degré, incluant les effets linéaires, quadratiques et d'interaction. Cette approche est largement recommandée pour l'optimisation multifactorielle, notamment lorsque des effets non linéaires sont suspectés, comme le suggèrent Box et Draper.

Les cinq facteurs retenus pour l'étude sont :

- X_1 : ratio molaire P_2O_5/CaO
- X_2 : température de séchage
- X_3 : pH de la solution
- X_4 : temps d'agitation
- X_5 : vitesse d'agitation

Les niveaux expérimentaux (-1, 0, +1) ont été définis selon les plages recommandées dans la littérature et les résultats du plan fractionnaire initial. Le Tableau ci-dessous résume le domaine expérimental :

Tableau 32 : Domaine expérimental des facteurs étudiés

Facteurs	Niveau (-1)	Centre (0)	Niveau (+1)
pH	1	3	5
Temps d'agitation (min)	30	45	60

Tableau 33 : Plan d'expérimentation

N° Essai	pH	Temps d'agitation
1	-1	-1
2	-1	-1
3	1	-1
4	1	-1
5	-1	1
6	-1	1
7	1	1
8	1	1
9	-1	0
10	1	0
11	0	-1
12	0	1
13	0	0
14	0	0
15	0	0
16	0	0
17	0	0

Cette matrice expérimentale a été élaborée à l'aide du logiciel Stat-Ease Design Expert v7, en assurant une bonne distribution des points axiaux et centraux pour un ajustement précis du modèle quadratique

II.1.2.2. Caractérisation physico-chimique

La caractérisation physico-chimique des matrices optimisées a été réalisée selon les mêmes protocoles analytiques que ceux détaillés dans le Chapitre I de la partie pratique. Afin d'assurer la cohérence méthodologique et d'éviter les répétitions, seuls les résultats spécifiques aux échantillons optimisés seront présentés et discutés dans la suite du chapitre. Les analyses ont porté sur la structure moléculaire (par spectroscopie infrarouge FTIR), les propriétés thermiques (par analyse thermique différentielle – DSC), ainsi que les profils de libération du principe actif en milieu aqueux. Ces méthodes permettent ici de confirmer l'impact des conditions opératoires optimisées sur la structuration du verre bioactif et sur ses performances de libération contrôlée.

II.2. Résultats

II.2.1. Évaluation des réponses de dissolution et modélisation statistique

Tableau 34 : Plan d'expérimentation avec réponses

N° Essai	pH	Temps d'agitation	Taux de libération en %				
			1h	2h	4h	6h	10h
1	-1	-1	29,84	48,45	64,60	69,00	75,03
2	-1	-1	38,45	44,93	62,56	85,07	93,56
3	1	-1	33,29	50,71	69,62	81,11	97,50
4	1	-1	38,84	45,57	69,62	81,11	97,50
5	-1	1	43,87	53,92	61,54	67,37	89,62
6	-1	1	44,90	55,46	63,46	68,97	94,88
7	1	1	73,77	84,08	90,70	93,80	97,87
8	1	1	72,22	93,12	99,87	95,65	96,61
9	-1	0	26,65	48,41	69,86	79,57	77,37
10	1	0	29,19	45,86	56,75	68,07	64,22
11	0	-1	32,99	37,71	62,67	73,56	83,44
12	0	1	34,90	40,76	67,21	81,86	88,75
13	0	0	25,88	42,24	55,57	57,07	71,79
14	0	0	27,90	39,06	51,52	52,65	70,13
15	0	0	30,05	40,20	61,65	64,14	80,51
16	0	0	26,52	37,91	53,80	65,15	75,00
17	0	0	27,53	36,90	54,43	55,56	80,77

Le tableau présenté ci-dessus illustre le plan expérimental, incluant les différentes combinaisons des niveaux des facteurs étudiés, à savoir le pH et le temps d'agitation, ainsi que les pourcentages de dissolution obtenus en réponse.

II.2.1.1. Modélisation de la dissolution à 1 h

II.2.1.1.1. Modélisation mathématique

Le modèle mathématique adopté est de nature quadratique, intégrant les effets principaux, les termes quadratiques ainsi que les interactions bilinéaires. La sélection progressive des termes inclus dans le modèle s'est appuyée sur l'optimisation du coefficient de détermination ajusté (R^2 ajusté).

II.2.1.1.2. Analyse de la variance

Le Tableau 35 donne un résumé de l'analyse de la variance.

Tableau 35 : Analyse de la variance (dissolution à 1 h, Plan Central Composite)

Source de variation	SCE	ddl	Carré moyen	F-value	p-value	Significativité
Modèle	2975,072	5	595,014	14,970	0,00014	Très Significatif
A-A	404,384	1	404,384	10,174	0,00861	TrèsSignificatif
B-B	926,348	1	926,348	23,307	0,00053	TrèsSignificatif
AB	356,287	1	356,287	8,964	0,01221	TrèsSignificatif
A²	148,599	1	148,599	3,739	0,07930	Non significatif
B²	514,400	1	514,400	12,942	0,00419	TrèsSignificatif
Résidus	437,209	11	39,746			
Manque d'ajustement	372,823	3	124,274	15,441	0,00109	significant
Erreur pure	64,386	8	8,048			
Variance totale	3412,281	16				

A : Influence du pH ; B : Influence du temps d'agitation ; AB : Interaction entre pH et le temps d'agitation ; A² et B² : Effet quadratique du temps.

L'analyse de la variance (ANOVA) révèle que le modèle global est hautement significatif, avec une valeur de F égale à 14,97 ($p = 0,00014$), indiquant qu'il existe seulement 0,014 % de probabilité que cette valeur soit due à un effet aléatoire. Parmi les facteurs étudiés, les effets principaux du pH (A) et du temps d'agitation (B), ainsi que leur interaction (AB) et le terme quadratique du facteur B (B²), présentent des p-valeurs inférieures à 0,05, ce qui les rend statistiquement très significatifs. En revanche, le terme quadratique associé au pH (A²) n'est pas significatif ($p = 0,0793$), suggérant qu'il n'exerce pas une influence notable dans les conditions expérimentales testées.

Le test de manque d'ajustement est également significatif ($p = 0,00109$), ce qui indique que le modèle ne capture pas parfaitement toutes les variations du système étudié. Cette situation peut refléter la présence de sources de variabilité non modélisées ou des effets non linéaires complexes. Néanmoins, une simplification du modèle pourrait être envisagée en éliminant les termes non significatifs, à condition de respecter la hiérarchie du modèle afin de préserver sa validité statistique et interprétative.

II.2.1.1.3. Ajustement du modèle

L'ajustement et la qualité du modèle peut être évalué à l'aide de critères résumés dans le Tableau 36.

Tableau 36 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle

Paramètres	Valeur
Ecart-type	6,304
Moyenne	37,459
C.V. %	16,830
Coefficient de détermination R²	0,872
R² Ajusté	0,814
R²Prédit	0,633
Précision adéquate	11,399

Le tableau 36 présente les indicateurs statistiques permettant d'évaluer la qualité de l'ajustement du modèle. Le coefficient de détermination (R²) atteint 0,872, indiquant que 87,2 % de la variabilité des réponses est expliquée par le modèle. Toutefois, le R² ajusté, qui tient compte du nombre de termes inclus, est légèrement inférieur (0,814), ce qui reste satisfaisant. En revanche, le R² prédit (0,633) est sensiblement plus faible, suggérant une capacité prédictive modérée. Cette valeur indique que, dans certaines conditions, la moyenne des réponses pourrait constituer un meilleur prédicteur que le modèle lui-même, et qu'un modèle d'ordre supérieur pourrait améliorer la prédiction.

La valeur de la précision adéquate, qui reflète le rapport signal/bruit, est de 11,399. Étant largement supérieure au seuil minimal recommandé de 4, elle indique que le modèle dispose d'un signal suffisamment robuste pour être utilisé de manière fiable dans l'exploration de l'espace expérimental. Par ailleurs, le coefficient de variation (C.V. = 16,83 %) et l'écart-type (6,304) confirment une variabilité acceptable des réponses autour de la moyenne (37,459), renforçant la pertinence globale de l'ajustement.

II.2.1.1.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Tableau 37 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Facteur	Coefficient Estimate	ddl	Erreur standard	IC 95% bas	IC 95% haut	VIF
Intercept	25,67	1	2,60	19,96	31,39	
A-pH	6,36	1	1,99	1,97	10,75	1,0000
B-Temps d'agitation	9,63	1	1,99	5,24	14,01	1,0000
AB	6,67	1	2,23	1,77	11,58	1,0000
A²	7,01	1	3,62	-0,9673	14,98	1,36
B²	13,03	1	3,62	5,06	21,00	1,36

Le tableau présente les coefficients estimés du modèle en fonction des variables codées. Ces coefficients représentent l'effet moyen attendu sur la réponse pour une variation unitaire du facteur considéré, tous les autres facteurs étant maintenus constants. Dans un plan orthogonal, l'ordonnée à l'origine (intercept) correspond à la moyenne globale des réponses obtenues dans l'ensemble des essais, soit 25,67.

Les coefficients des facteurs A (pH) et B (temps d'agitation) sont respectivement de 6,36 et 9,63, avec des intervalles de confiance à 95 % ne contenant pas zéro, ce qui confirme leur influence significative sur la réponse. L'interaction AB présente également un effet significatif avec un coefficient de 6,67, traduisant une interaction positive entre le pH et le temps d'agitation.

Concernant les effets quadratiques, le terme A² affiche un coefficient de 7,01, mais son intervalle de confiance [-0,97 ; 14,98] inclut zéro, ce qui suggère que cet effet n'est pas significatif au seuil de 95 %. À l'inverse, le terme B², avec un coefficient de 13,03 et un intervalle de confiance entièrement positif [5,06 ; 21,00], est statistiquement significatif, indiquant une courbure marquée de la réponse en fonction du temps d'agitation.

Enfin, les facteurs présentent des indices de variance d'inflation (VIF) égaux ou proches de 1 (pour A, B et AB) et de 1,36 pour les termes quadratiques, ce qui reste largement inférieur au

seuil critique de 10. Cela indique l'absence de colinéarité problématique entre les variables, et confirme la fiabilité des coefficients estimés dans le cadre de ce modèle.

II.2.1.1.5. Equation finale

- **En facteurs codés :**

$$Y = 25,67 + 6,36 A + 9,63 B + 6,67 A B + 7,01A^2 + 13,03 B^2$$

- **En unités réelles :**

$$Y = 25,67 + 6,36 \times [\text{pH}] + 9,63 \times [\text{Temps d'agitation}] + 6,67 \times [\text{pH}][\text{Temps d'agitation}] + 7,01[\text{pH}]^2 + 13,03 [\text{Temps d'agitation}]^2$$

II.2.1.1.6. Représentations graphiques et résidus

- **Représentation des effets simples, interactions et surfaces 3D**

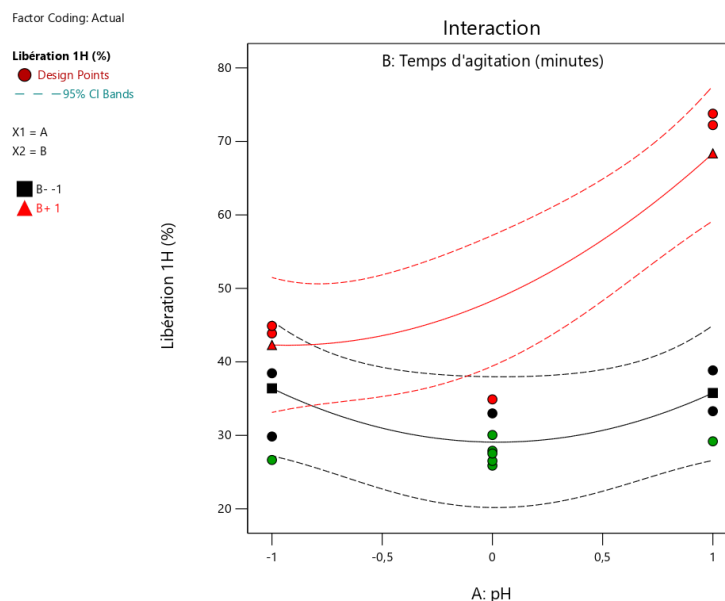


Figure39 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse

La figure montre l'effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la libération du principe actif à 1 heure. On observe une nette influence conjointe des deux facteurs : la réponse augmente de manière significative lorsque le temps d'agitation est élevé (B = +1), en particulier aux valeurs extrêmes de pH. Cette interaction positive est représentée par la courbe rouge ascendante, indiquant une synergie entre les deux paramètres à des conditions favorables.

À l'inverse, lorsque le temps d'agitation est faible ($B = -1$), la libération reste modérée quelle que soit la valeur du pH, comme le montre la courbe noire relativement plate. Cela suggère que l'agitation joue un rôle essentiel dans l'amplification de l'effet du pH sur le taux de libération.

La présence d'une courbure dans les profils indique également un effet quadratique, notamment pour le facteur pH, dont l'influence n'est pas strictement linéaire. Les bandes de confiance à 95 % (lignes pointillées) confirment la significativité des effets observés, en particulier dans les zones où les courbes s'écartent.

Ces résultats mettent en évidence l'importance de considérer les effets d'interaction et de second ordre dans le cadre de l'optimisation des conditions de formulation.

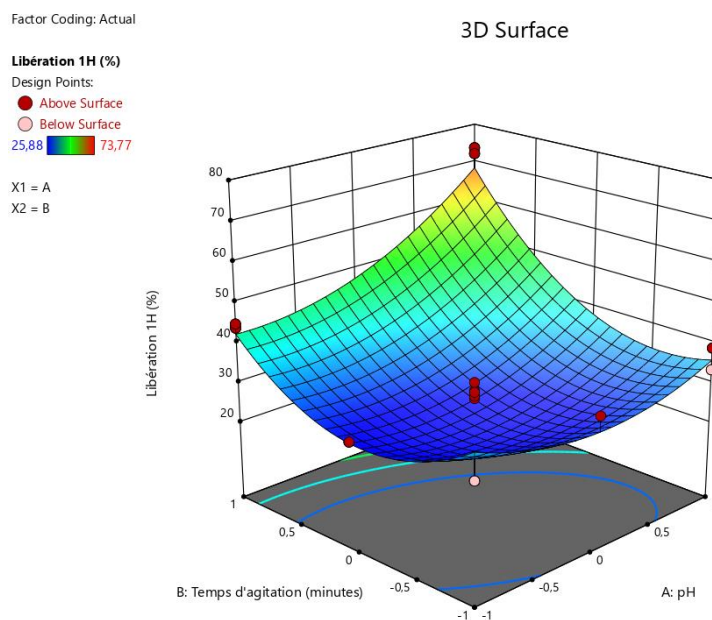


Figure 40 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R1)

La figure en surface 3D illustre l'effet combiné du pH et du temps d'agitation sur la libération du principe actif après 1 heure. La surface courbe obtenue met en évidence une interaction significative entre les deux facteurs, ainsi qu'un effet quadratique marqué, notamment pour le temps d'agitation.

La région centrale (zones bleues à vertes) correspond aux combinaisons de facteurs associées à des valeurs minimales de libération. À l'inverse, les zones périphériques, en particulier lorsque le pH et le temps d'agitation sont simultanément élevés, montrent une augmentation significative de la réponse, atteignant des valeurs supérieures à 70 % (zones jaune-orangé).

Les points rouges (au-dessus de la surface ajustée) et roses (en dessous) représentent respectivement des observations expérimentales situées au-dessus ou en dessous des valeurs prédites, ce qui permet d'apprécier visuellement l'ajustement du modèle. La continuité et la régularité de la surface traduisent un bon ajustement global, malgré quelques écarts ponctuels.

Cette représentation confirme l'existence d'un effet synergique entre les deux facteurs étudiés et souligne la pertinence du modèle quadratique pour la prédiction du comportement de la formulation dans l'espace expérimental exploré.

- **Validation des résidus, distribution normale, et absence de biais**

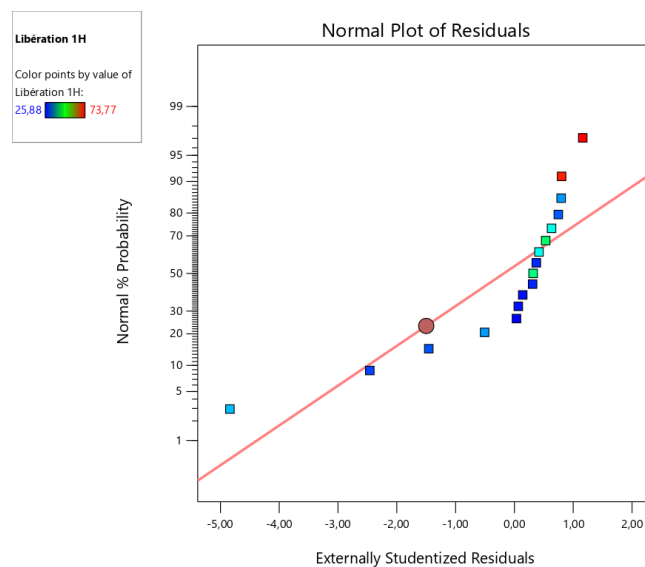


Figure 41 : Graphique de la normalité des résidus

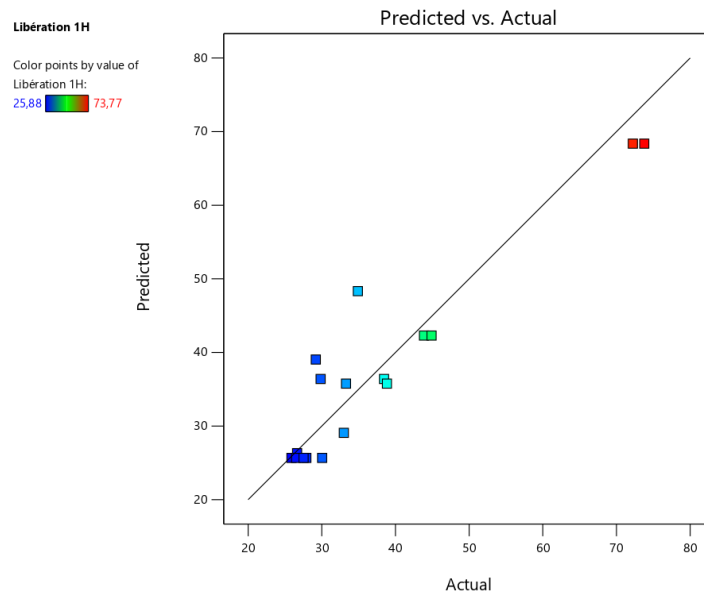


Figure 42 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites

Le QQ-plot des résidus studentisés (figure 41) montre que la majorité des points sont alignés le long de la droite de normalité, ce qui indique que les résidus suivent globalement une distribution normale. Seules quelques observations extrêmes s'écartent légèrement, ce qui est acceptable dans le cadre d'un plan d'expériences composite central. Cette normalité des erreurs confirme la validité des hypothèses statistiques sous-jacentes à l'analyse de variance.

Par ailleurs, le graphe "Valeurs prédites vs. Valeurs observées" (figure 42) présente une bonne corrélation entre les deux ensembles de données. La dispersion des points autour de la diagonale théorique (ligne d'identité) reste modérée, bien que quelques écarts soient visibles pour les valeurs extrêmes. Cela suggère que le modèle est globalement fiable pour prédire la libération à 1 heure, en particulier dans la plage intermédiaire des valeurs.

Ces analyses confirment que le modèle d'ajustement est statistiquement valide, que les erreurs sont aléatoires et non biaisées, et qu'il peut être utilisé pour la prédiction et l'optimisation dans l'espace expérimental défini.

II.2.1.2. Modélisation de la dissolution à 2 h

II.2.1.2.1. Modélisation mathématique

Le modèle mathématique adopté est de nature quadratique, intégrant les effets principaux, les termes quadratiques ainsi que les interactions bilinéaires. La sélection progressive des termes inclus dans le modèle s'est appuyée sur l'optimisation du coefficient de détermination ajusté (R^2 ajusté).

II.2.1.2.2. Analyse de la variance

Le Tableau 6 donne un résumé de l'analyse de la variance.

Tableau 38 : Analyse de la variance (dissolution à 2 h, Plan Central Composite)

Source de variation	SCE	ddl	Carré moyen	F-value	p-value	Significativité
Modèle	3294,731	4	823,683	14,811	0,0001	Très Significatif
A-A	464,770	1	464,770	8,357	0,0136	Très Significatif
B-B	999,332	1	999,332	17,970	0,0011	Très Significatif
AB	526,861	1	526,861	9,474	0,0096	Très Significatif
A²	1303,768	1	1303,768	23,444	0,0004	Très Significatif
Résidus	667,349	12	55,612			
Manque d'ajustement	588,702	4	147,176	14,971	0,0009	Très Significatif
Erreur pure	78,647	8	9,831			
Variance totale	3962,080	16				

L'analyse de la variance présentée dans le Tableau 38 permet d'évaluer la pertinence statistique du modèle de dissolution à 2 heures obtenu selon le Plan Central Composite. Le modèle global est hautement significatif avec une valeur de F égale à 14,811 ($p = 0,0001$), ce qui indique que les facteurs inclus expliquent une part importante de la variabilité observée.

Tous les termes du modèle sont statistiquement très significatifs ($p < 0,05$). L'effet principal du pH (A), celui du temps d'agitation (B), leur interaction (AB), ainsi que le terme quadratique du facteur pH (A^2) contribuent de manière significative à la variation de la réponse. Le terme quadratique A^2 , en particulier, présente une contribution notable avec une valeur F de 23,444 et une p-value très faible ($p = 0,0004$), indiquant une courbure marquée dans la réponse en fonction du pH.

Le test du manque d'ajustement est également significatif ($p = 0,0009$), ce qui suggère que le modèle ne décrit pas parfaitement toutes les variations des données expérimentales. Cette

observation pourrait être attribuée à des effets non modélisés ou à des interactions complexes. Toutefois, la faible valeur de l'erreur pure (9,831) montre une bonne reproductibilité expérimentale.

En résumé, le modèle présente une bonne significativité globale et permet de décrire de manière satisfaisante les effets des facteurs étudiés sur la dissolution à 2 heures.

II.2.1.2.3. Ajustement du modèle

L'ajustement et la qualité du modèle peut être évalué à l'aide de critères résumés dans le Tableau 39.

Tableau 39 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle

Paramètres	Valeur
Ecart-type	7,457
Moyenne	49,722
C.V. %	14,998
Coefficient de détermination R²	0,832
R² Ajusté	0,775
R² Prédit	0,665
Précision adéquate	13,036

L'évaluation de l'ajustement et de la qualité prédictive du modèle repose sur plusieurs indicateurs statistiques présentés dans le tableau 7. Le coefficient de détermination (R²) s'élève à 0,832, indiquant que 83,2 % de la variabilité de la réponse est expliquée par le modèle. Le R² ajusté, qui prend en compte le nombre de facteurs inclus dans le modèle, est légèrement inférieur (0,775), ce qui reste indicatif d'un bon ajustement.

Le R² prédit atteint 0,665, traduisant une capacité prédictive modérée mais acceptable, bien que légèrement inférieure à la valeur ajustée, ce qui pourrait suggérer une légère surestimation du modèle pour certains points. Cette différence peut être due à la complexité du système ou à la présence de facteurs non inclus dans le modèle initial.

La valeur de la précision adéquate (13,036) confirme que le modèle dispose d'un signal suffisamment fort pour une exploration fiable de l'espace expérimental. Par ailleurs, le coefficient de variation (C.V. = 14,998 %) et l'écart-type (7,457) indiquent une dispersion modérée des données autour de la moyenne (49,722), renforçant la validité de l'ajustement.

Ces résultats suggèrent que le modèle est statistiquement solide, bien ajusté aux données expérimentales, et apte à prédire les réponses dans l'intervalle étudié.

II.2.1.2.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Tableau 40: Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Facteur	Coefficient t Estimé	ddl	Erreur standard	IC 95% bas	IC 95% haut	VIF
Intercept	37,39	1	2,88	31,04	43,73	
A-pH	6,82	1	2,21	1,95	11,69	1,0000
B-Temps d'agitation	10,00	1	2,21	5,13	14,87	1,0000
AB	8,11	1	2,47	2,67	13,56	1,0000
A²	14,44	1	4,02	5,59	23,28	1,36
B²	6,54	1	4,02	-2,31	15,38	1,36

Le tableau ci-dessus présente l'estimation des coefficients du modèle ainsi que les statistiques associées à chaque facteur. Le terme intercept (37,39) représente la valeur moyenne de la réponse dans l'ensemble des expériences lorsque les facteurs sont à leur niveau central.

Les effets principaux du pH (A) et du temps d'agitation (B) sont statistiquement significatifs, avec des coefficients estimés respectivement à 6,82 et 10,00, et des intervalles de confiance à 95 % ne contenant pas zéro. Cela indique que chacun de ces facteurs exerce une influence positive notable sur la réponse, lorsque les autres paramètres sont maintenus constants.

L'interaction AB, avec un coefficient de 8,11, est également significative, ce qui met en évidence une synergie entre le pH et le temps d'agitation, renforçant l'effet de ces facteurs lorsqu'ils sont combinés.

Concernant les effets quadratiques, le terme A² (pH²) est très significatif, avec un coefficient élevé (14,44) et un intervalle de confiance [5,59 ; 23,28], traduisant une courbure importante de la réponse en fonction du pH. En revanche, le terme B² (temps²) n'est pas statistiquement significatif, puisque son intervalle de confiance [-2,31 ; 15,38] inclut zéro. Cela suggère une

réponse moins sensible aux variations quadratiques du temps d'agitation dans la plage étudiée.

Enfin, les indices de variance d'inflation (VIF) sont proches de 1 pour tous les termes, ce qui indique une absence de colinéarité entre les facteurs, et donc une estimation fiable des coefficients.

II.2.1.2.5. Equations finales

- En facteurs codés :

$$Y = 37,39 + 6,82A + 10,00B + 8,11AB + 14,44A^2 + 6,54B^2$$

- En unités réelles :

$$Y = 37,39 + 6,82 \times [\text{pH}] + 10,00 \times [\text{Temps d'agitation}] + 8,11 \times [\text{pH}][\text{Temps d'agitation}] + 14,44[\text{pH}]^2 + 6,54[\text{Temps d'agitation}]^2$$

II.2.1.2.6. Représentations graphiques et résidus

- Représentation des effets simples, interactions et surfaces 3D

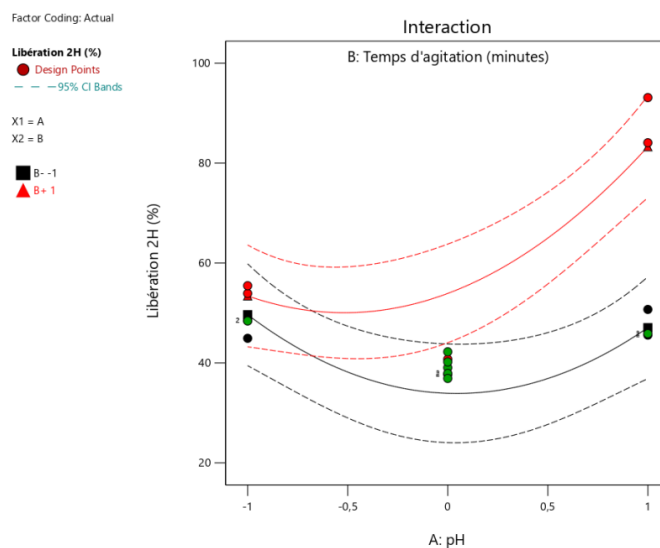


Figure 43 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse

La figure met en évidence une interaction significative entre le pH et le temps d'agitation sur la libération à 2 heures. On observe que l'augmentation conjointe de ces deux facteurs entraîne une hausse marquée de la réponse, atteignant des valeurs supérieures à 90 %. À l'inverse, pour de faibles temps d'agitation (courbe noire), la libération reste modérée quelle

que soit la valeur du pH. La forme courbe des profils indique un effet quadratique, notamment pour le pH. Les bandes de confiance (95 %) renforcent la fiabilité des tendances observées.

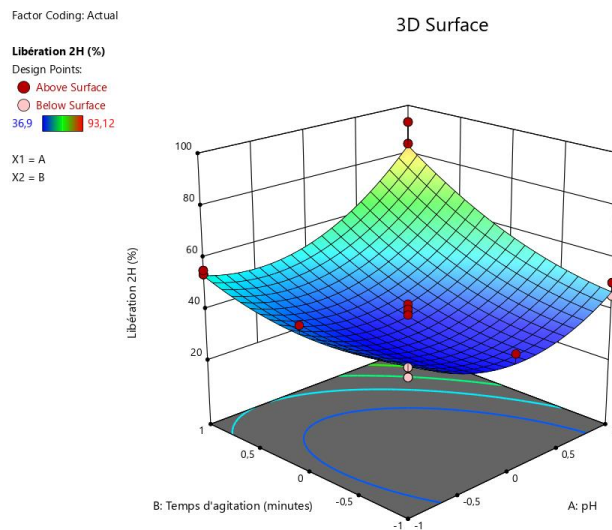


Figure 44 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R2)

La surface 3D illustre l'influence conjointe du pH et du temps d'agitation sur la libération à 2 heures. La courbure marquée de la surface met en évidence un effet quadratique, notamment du pH, ainsi qu'une interaction positive entre les deux facteurs. Les valeurs les plus élevées de libération sont observées lorsque les deux facteurs sont à leur niveau maximal, tandis que la libération est minimale au centre du domaine expérimental. Cette représentation confirme la pertinence du modèle pour explorer l'espace de formulation et prédire la réponse.

- **Validation des résidus, distribution normale, et absence de biais**

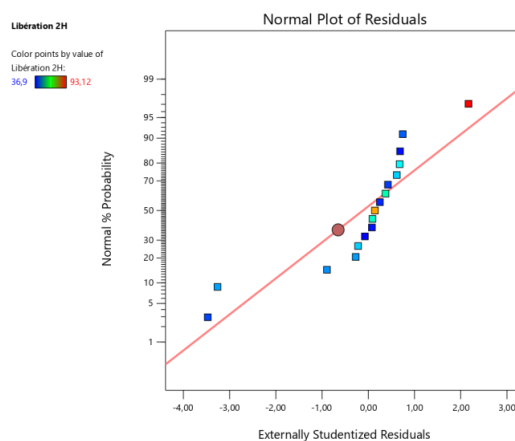


Figure 45 : Graphique de la normalité des résidus

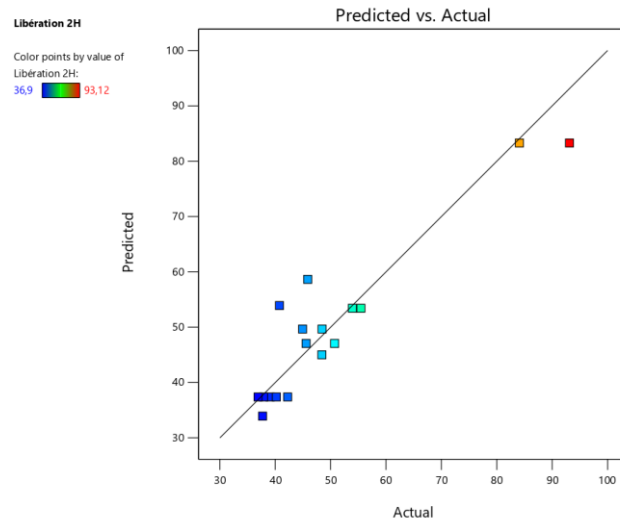


Figure 46 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites

Le graphique QQ-plot des résidus montre une bonne concordance des points avec la droite de normalité, indiquant que les résidus suivent globalement une distribution normale. Aucun écart majeur ni valeur aberrante excessive n'est observé, ce qui valide l'hypothèse de normalité des erreurs.

Le graphique « Prédit vs. Observé » révèle une bonne corrélation globale entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées par le modèle. La dispersion des points autour de la diagonale reste modérée, confirmant une absence de biais systématique et une qualité d'ajustement satisfaisante du modèle prédictif.

II.2.1.3. Modélisation de la dissolution à 4 h

II.2.1.3.1. Modélisation mathématique

Le modèle mathématique adopté est de nature quadratique, intégrant les effets principaux, les termes quadratiques ainsi que les interactions bilinéaires. La sélection progressive des termes inclus dans le modèle s'est appuyée sur l'optimisation du coefficient de détermination ajusté (R^2 ajusté).

II.2.1.3.2. Analyse de la variance

Tableau 41 : Analyse de la variance (dissolution à 4 h, Plan Central Composite)

Source de variation	SCE	ddl	Carré moyen	F-value	p-value	Significativité
Modèle	2003,429	5	400,686	8,002	0,0021	Très Significatif
A-A	416,295	1	416,295	8,314	0,0149	Très Significatif
B-B	288,518	1	288,518	5,762	0,0352	Très Significatif
AB	357,799	1	357,799	7,146	0,0217	Très Significatif
A²	186,804	1	186,804	3,731	0,0796	Non Significatif
B²	272,929	1	272,929	5,451	0,0395	
Résidus	550,773	11	50,070			
Manque d'ajustement	447,173	3	149,058	11,510	0,0028	Très Significatif
Erreur pure	103,600	8	12,950			
Variance totale	2554,202	16				

L'analyse de la variance présentée dans le Tableau 41 permet d'évaluer la pertinence statistique du modèle établi. Le modèle global est très significatif, avec une valeur de F égale à 8,002 ($p = 0,0021$), indiquant qu'il explique une part substantielle de la variabilité observée dans la réponse.

Parmi les termes inclus, les effets principaux du pH (A) et du temps d'agitation (B), ainsi que leur interaction (AB), sont statistiquement très significatifs ($p < 0,05$). Le terme quadratique du temps d'agitation (B^2) est également significatif ($p = 0,0395$), soulignant une contribution non linéaire de ce facteur. En revanche, le terme quadratique associé au pH (A^2) n'est pas significatif ($p = 0,0796$), suggérant que la réponse ne présente pas de courbure marquée en fonction de ce paramètre dans la plage étudiée.

Le test de manque d'ajustement est également très significatif ($p = 0,0028$), ce qui peut indiquer que le modèle ne capte pas entièrement la complexité des phénomènes sous-jacents. Néanmoins, la faible valeur de l'erreur pure (12,950) témoigne d'une bonne reproductibilité expérimentale.

II.2.1.3.3. Ajustement du modèle

Tableau 42 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle

Paramètres	Valeur
Ecart-type	7,076
Moyenne	65,613
C.V. %	10,785
Coefficient de détermination R^2	0,784
R^2 Ajusté	0,686
R^2 Prédit	0,395
Précision adéquate	8,530

Les paramètres statistiques résumés dans le Tableau 9 permettent d'évaluer la qualité de l'ajustement du modèle. Le coefficient de détermination (R^2) est de 0,784, ce qui signifie que le modèle explique environ 78,4 % de la variabilité observée dans les données. Toutefois, la valeur du R^2 ajusté, qui tient compte du nombre de termes dans le modèle, est plus faible (0,686), traduisant une perte modérée d'efficacité explicative liée à la complexité du modèle.

Le R^2 prédit, quant à lui, est nettement inférieur (0,395), ce qui indique une capacité prédictive relativement limitée. Cette différence notable entre R^2 ajusté et R^2 prédit peut révéler un surajustement ou la présence de facteurs non pris en compte dans le modèle.

La précision adéquate, dont la valeur est de 8,530, dépasse le seuil recommandé de 4. Cela indique que le modèle dispose d'un bon rapport signal/bruit et peut donc être utilisé de manière fiable pour l'exploration de l'espace expérimental.

Enfin, le coefficient de variation (C.V. = 10,785 %) et l'écart-type (7,076) traduisent une variabilité maîtrisée autour de la moyenne des réponses (65,613), renforçant la validité de l'ajustement dans le cadre des conditions testées.

II.2.1.3.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Tableau 43 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Facteur	Coefficient Estimé	ddl	Erreur standard	IC 95% bas	IC 95% haut	VIF
Intercept	55,41	1	2,92	48,99	61,83	
A-pH	6,45	1	2,24	1,53	11,38	1,0000
B-Temps d'agitation	5,37	1	2,24	0,4461	10,30	1,0000
AB	6,69	1	2,50	1,18	12,19	1,0000
A²	7,86	1	4,07	-1,09	16,80	1,36
B²	9,49	1	4,07	0,5416	18,44	1,36

Les résultats montrent que les effets principaux du pH (6,45) et du temps d'agitation (5,37) sont statistiquement significatifs, comme en témoignent leurs intervalles de confiance à 95 % n'incluant pas zéro. L'interaction AB (6,69) est également significative, confirmant un effet synergique entre les deux facteurs. Le terme quadratique B² est significatif (IC 95 % : [0,54 ; 18,44]), traduisant une influence non linéaire du temps d'agitation. En revanche, le terme A² n'est pas significatif, son intervalle de confiance incluant zéro. Les VIF inférieurs à 10 indiquent l'absence de colinéarité entre les facteurs, garantissant la fiabilité des estimations.

II.2.1.3.5. Equations finales

- En facteurs codés :

$$Y = 55,41 + 6,45A + 5,37B + 6,69AB + 7,86 A^2 + 9,49B^2$$

- En unités réelles :

$$Y = 55,41 + 6,45 \times [\text{pH}] + 5,37 \times [\text{Temps d'agitation}] + 6,69 \times [\text{pH}][\text{Temps d'agitation}] + 7,86[\text{pH}]^2 + 9,49[\text{Temps d'agitation}]^2$$

II.2.1.3.6. Représentations graphiques et résidus

- Représentation des effets simples, interactions et surfaces 3D

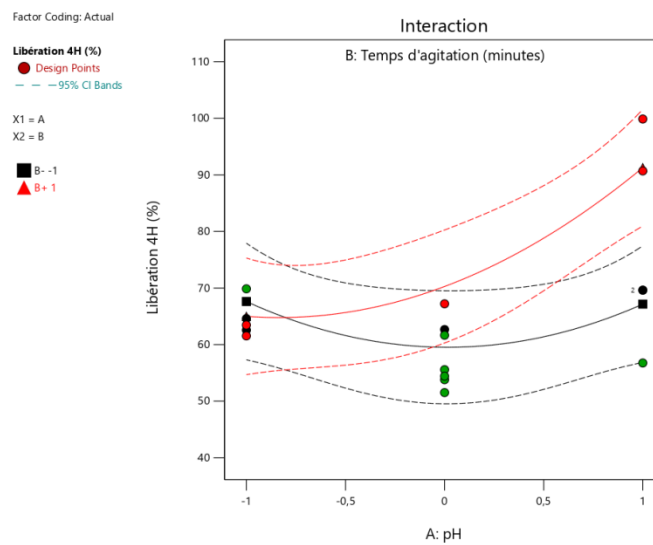


Figure 47 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse

La figure met en évidence une interaction positive entre le pH et le temps d'agitation sur la libération à 4 heures. Lorsque le temps d'agitation est élevé ($B = +1$), l'augmentation du pH entraîne une nette élévation du pourcentage de libération, atteignant des valeurs supérieures à 100 %. En revanche, à faible temps d'agitation ($B = -1$), l'effet du pH est plus modéré. La courbure des profils indique également la présence d'un effet quadratique, particulièrement pour le facteur pH. Les bandes de confiance à 95 % confirment la significativité des tendances observées.

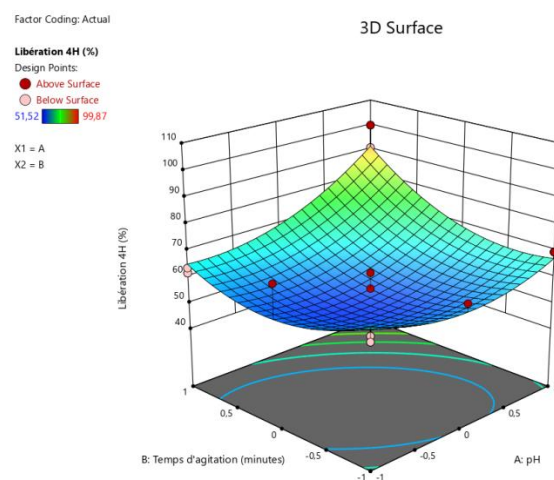


Figure 48 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R3)

La surface 3D illustre l'effet combiné du pH et du temps d'agitation sur la libération à 4 heures. La forme concave ascendante de la surface révèle un effet quadratique significatif, notamment pour le pH, et met en évidence une interaction positive entre les deux facteurs. Les plus fortes valeurs de libération (> 90 %) sont atteintes lorsque les deux paramètres sont simultanément élevés, confirmant leur synergie. Les écarts limités entre les points expérimentaux et la surface ajustée traduisent un bon ajustement du modèle dans l'espace de conception étudié.

- **Validation des résidus, distribution normale, et absence de biais**

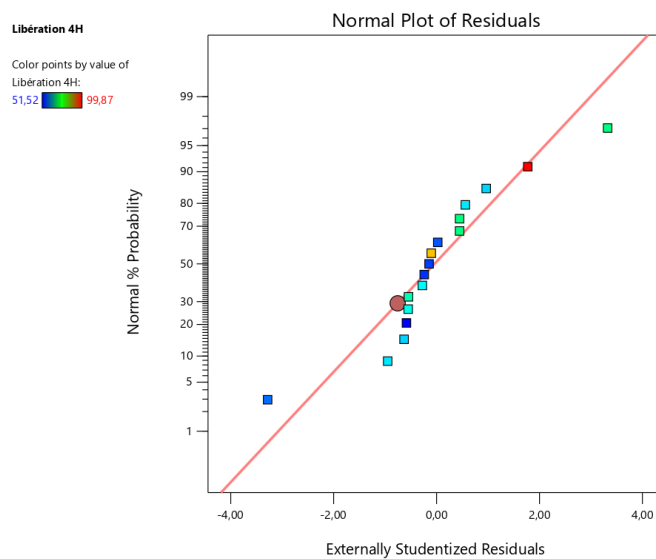


Figure 49: Graphique de la normalité des résidus

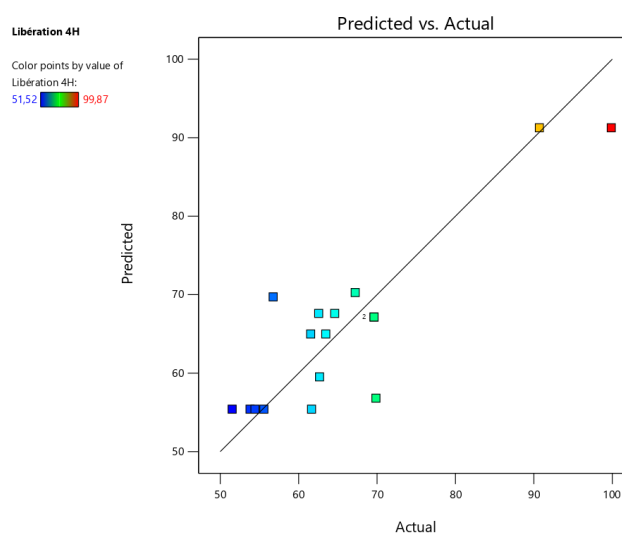


Figure 50 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites

Le QQ-plot des résidus montre une bonne disposition des points le long de la droite de normalité, ce qui confirme que les résidus sont approximativement distribués selon une loi normale. Aucun point aberrant majeur n'est observé, ce qui renforce la validité des tests statistiques associés au modèle.

Le graphique Prédit vs Observé révèle une corrélation satisfaisante entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées. Bien que certains points s'écartent légèrement de la diagonale, l'ensemble reste globalement cohérent, sans tendance systématique de sur- ou sous-estimation. Cela traduit une absence de biais significatif et une capacité de prédiction acceptable du modèle.

II.2.1.4. Modélisation de la dissolution à 6 h

II.2.1.4.1. Modélisation mathématique

Le modèle mathématique retenu est de type quadratique, incorporant les effets principaux, les termes quadratiques ainsi que les interactions bilinéaires. La sélection progressive des variables intégrées dans le modèle a été guidée par l'optimisation du coefficient de détermination ajusté (R^2 ajusté).

II.2.1.4.2. Analyse de la variance

Tableau 44 : Analyse de la variance (dissolution à 6 h, Plan Central Composite)

Source de variation	SCE	ddl	Carré moyen	F-value	p-value	Significativité
Modèle	1163,308	2	581,654	5,893	0,0139	Très Significatif
B-B	31,680	1	31,680	0,321	0,5800	Non Significatif
B²	1131,628	1	1131,628	11,465	0,0044	Très Significatif
Résidus	1381,787	14	98,699			
Manque d'ajustement	1129,468	6	188,245	5,968	0,0122	Très Significatif
Erreur pure	252,319	8	31,540			
Variance totale	2545,095	16				

Le tableau 44 présente les résultats de l'analyse de la variance pour la réponse étudiée. Le modèle global est très significatif ($F = 5,893$; $p = 0,0139$), ce qui indique que les facteurs inclus expliquent une part significative de la variabilité de la réponse.

Parmi les deux termes du modèle, le terme quadratique B^2 (temps d'agitation au carré) se distingue par une forte significativité ($p = 0,0044$), mettant en évidence une relation non linéaire entre le temps d'agitation et la réponse. En revanche, l'effet linéaire du facteur B (temps d'agitation) n'est pas significatif ($p = 0,5800$), suggérant que la variation de la réponse n'est pas proportionnelle au temps d'agitation dans la plage testée, mais qu'elle suit plutôt une courbe.

Le manque d'ajustement est également significatif ($p = 0,0122$), ce qui peut traduire un ajustement partiel du modèle aux données expérimentales. Toutefois, la valeur relativement faible de l'erreur pure (31,54) témoigne d'une bonne reproductibilité des mesures. Malgré la simplicité du modèle (deux termes), l'effet quadratique du temps d'agitation est déterminant.

II.2.1.4.3. Ajustement du modèle

Tableau 45 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle

Paramètres	Valeur
Ecart-type	9,935
Moyenne	72,924
C.V. %	13,623
Coefficient de détermination R^2	0,457
R^2 Ajusté	0,380
R^2 Prédit	0,192
Précision adéquate	4,399

Les indicateurs d'ajustement du modèle révèlent une performance globale modeste. Le coefficient de détermination R^2 , de 0,457, indique que seulement 45,7 % de la variabilité de la réponse est expliquée par le modèle. Le R^2 ajusté (0,380) et surtout le R^2 prédit (0,192) confirment une capacité prédictive limitée, suggérant que le modèle ne généralise pas bien au-delà des données expérimentales utilisées pour l'ajustement.

Le coefficient de variation (C.V. = 13,623 %) et l'écart-type relativement élevé (9,935) traduisent une dispersion notable des réponses autour de la moyenne (72,924). Néanmoins, la précision adéquate est de 4,399, soit juste au-dessus du seuil minimal recommandé (≥ 4), ce qui signifie que le signal reste exploitable, mais à la limite d'acceptabilité.

II.2.1.4.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Tableau 46 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Facteur	Coefficient Estimé	ddl	Erreur standard	IC 95% bas	IC 95% haut	VIF
Intercept	60,78	1	3,21	53,71	67,85	
A-pH	4,98	1	2,47	-0,4523	10,40	1,0000
B-Temps d'agitation	1,78	1	2,47	-3,65	7,21	1,0000
AB	5,62	1	2,76	-0,4490	11,69	1,0000
A²	8,38	1	4,48	-1,49	18,24	1,36
B²	12,27	1	4,48	2,40	22,13	1,36

Les estimations des coefficients indiquent que seul le terme quadratique B² (temps d'agitation au carré) est statistiquement significatif, avec un intervalle de confiance à 95 % [2,40 ; 22,13] n'incluant pas zéro. Cela met en évidence une influence non linéaire marquée du temps d'agitation sur la réponse. En revanche, les effets linéaires du pH (4,98) et du temps d'agitation (1,78), ainsi que l'interaction AB (5,62), ne sont pas significatifs, leurs intervalles de confiance respectifs incluant la valeur zéro.

Le terme quadratique A² (pH²), bien que non significatif, présente une valeur élevée, suggérant une possible tendance non linéaire qui mériterait d'être explorée davantage. Tous les indices VIF sont inférieurs à 10, ce qui indique l'absence de multicollinéarité entre les facteurs et garantit la stabilité des coefficients estimés.

En résumé, la forme de la réponse semble essentiellement guidée par une relation quadratique avec le temps d'agitation, tandis que les autres effets restent faibles ou incertains sur le plan statistique.

II.2.1.4.5. Equations finales

- **En facteurs codés :**

$$Y = 60,78 + 4,98A + 1,78B + 5,62AB + 8,38A^2 + 12,27B^2$$

- **En unités réelles :**

$$Y = 60,78 + 4,98 \times [\text{pH}] + 1,78 \times [\text{Temps d'agitation}] + 5,62 \times [\text{pH}][\text{Temps d'agitation}] + 8,38 [\text{pH}]^2 + 12,27 [\text{Temps d'agitation}]^2$$

II.2.1.4.6. Représentations graphiques et résidus

- Représentation des effets simples, interactions et surfaces 3D

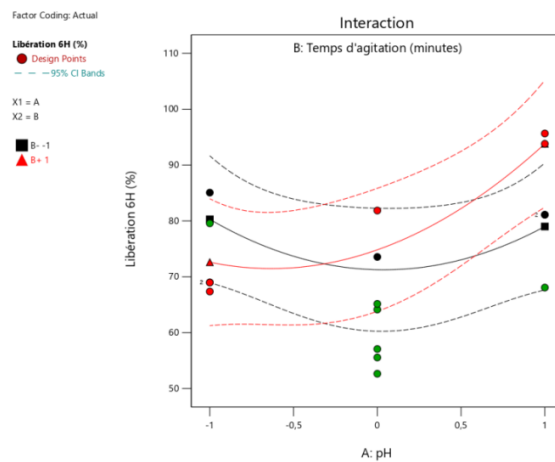


Figure 51 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse

La figure met en évidence une interaction notable entre le pH et le temps d'agitation sur la libération à 6 heures. Lorsque le temps d'agitation est élevé (courbe rouge, $B = +1$), l'augmentation du pH entraîne une nette hausse de la libération, dépassant les 90 %. En revanche, à faible temps d'agitation (courbe noire, $B = -1$), l'effet du pH est plus modéré, bien que la réponse reste globalement élevée. La courbure des profils traduit un effet quadratique, notamment pour le facteur pH. Les bandes de confiance à 95 % confirment la significativité des tendances modélisées.

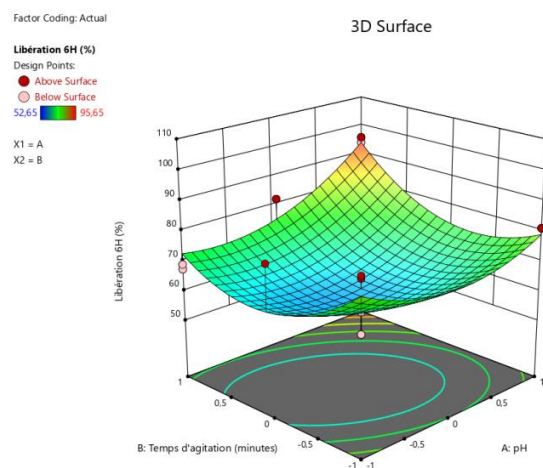


Figure 52 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R4)

La surface 3D met en évidence une augmentation synergique de la libération à 6 heures en fonction du pH et du temps d'agitation. Les plus hauts taux de libération (> 90 %) sont atteints lorsque les deux facteurs sont à leur niveau élevé. La forme convexe de la surface traduit un effet quadratique marqué, notamment pour le pH, et confirme l'existence d'une **interaction positive** entre les deux paramètres. Les écarts modérés entre les points expérimentaux et la surface ajustée indiquent un ajustement satisfaisant du modèle.

- **Validation des résidus, distribution normale, et absence de biais**

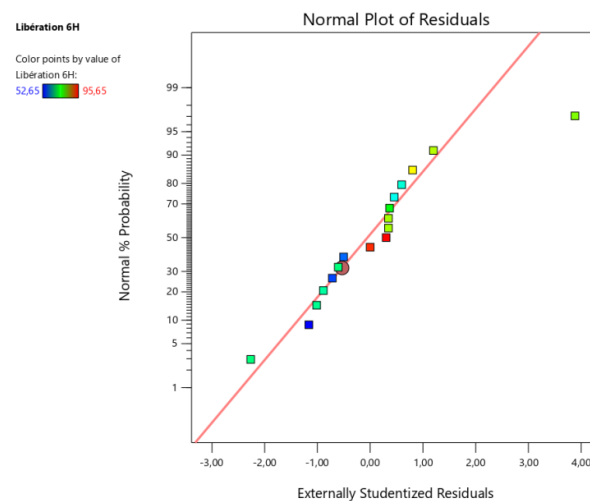


Figure 53 : Graphique de la normalité des résidus

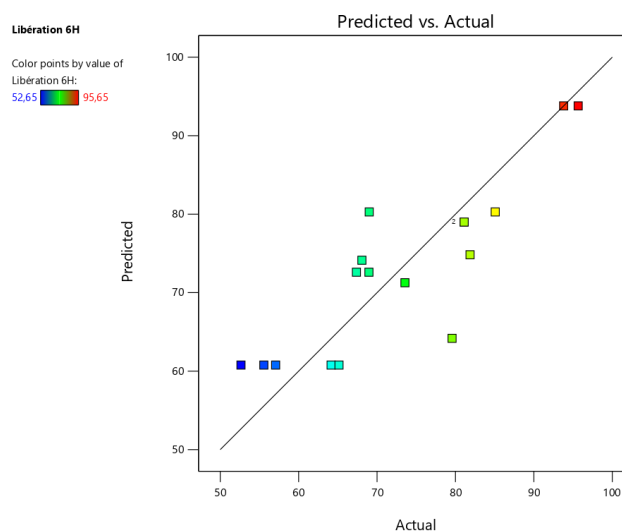


Figure 54 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites

Le QQ-plot des résidus montre que la majorité des points s'alignent correctement le long de la droite théorique, confirmant que les résidus suivent une distribution normale. Aucun écart majeur n'est observé, ce qui soutient la validité des hypothèses statistiques du modèle.

Le graphique "Prédit vs Observé" révèle une bonne corrélation générale, bien que quelques points s'écartent légèrement de la ligne d'identité. Cela suggère une précision modérée mais acceptable du modèle dans la prédiction des valeurs expérimentales, notamment pour les valeurs extrêmes.

Dans l'ensemble, ces résultats indiquent une qualité d'ajustement raisonnable, sans biais systématique apparent.

II.2.1.5. Modélisation de la dissolution à 10 h

II.2.1.5.1. Modélisation mathématique

Le modèle mathématique adopté est de nature quadratique, intégrant les effets principaux, les termes quadratiques ainsi que les interactions bilinéaires. La sélection progressive des termes inclus dans le modèle s'est appuyée sur l'optimisation du coefficient de détermination ajusté (R^2 ajusté).

II.2.1.5.2. Analyse de la variance

Tableau 47 : Analyse de la variance (dissolution à 10 h, Plan Central Composite)

Source de variation	SCE	ddl	Carré moyen	F-value	p-value	Significativité
Modèle	1263,653	2	631,827	13,114	0,0006	Très Significatif
B-B	42,783	1	42,783	0,888	0,3620	Non Significatif
B²	1220,870	1	1220,870	25,340	0,0002	Très Significatif
Résidus	674,504	14	48,179			
Manque d'ajustement	392,600	6	65,433	1,857	0,2049	Non Significatif
Erreur pure	281,905	8	35,238			
Variance totale	1938,158	16				

L'analyse de la variance présentée montre que le modèle global est très significatif ($F = 13,114$; $p = 0,0006$), ce qui indique qu'il explique une part importante de la variabilité de la réponse.

Parmi les deux termes inclus dans le modèle, le terme quadratique B^2 (temps d'agitation au carré) est hautement significatif ($p = 0,0002$), mettant en évidence une relation non linéaire marquée entre le temps d'agitation et la libération mesurée. En revanche, le terme linéaire B n'est pas significatif ($p = 0,3620$), ce qui suggère que la réponse ne varie pas de façon proportionnelle au temps d'agitation dans l'intervalle étudié.

Le test de manque d'ajustement n'est pas significatif ($p = 0,2049$), ce qui indique que le modèle s'ajuste convenablement aux données expérimentales, sans écart systématique entre les valeurs observées et celles prédites. De plus, la valeur modérée de l'erreur pure (35,238) témoigne d'une bonne reproductibilité expérimentale.

En résumé, le modèle est statistiquement robuste, et la contribution principale à la variation de la réponse provient de l'effet quadratique du temps d'agitation.

II.2.1.5.3. Ajustement du modèle

Tableau 48 : Statistiques d'ajustement et qualité du modèle

Paramètres	Valeur
Ecart-type	6,941
Moyenne	84,386
C.V. %	8,225
Coefficient de détermination R^2	0,652
R^2 Ajusté	0,602
R^2 Prédit	0,479
Précision adéquate	6,615

Les statistiques d'ajustement indiquent que le modèle présente une qualité d'ajustement modérée mais acceptable. Le coefficient de détermination R^2 de 0,652 révèle que 65,2 % de la variabilité de la réponse est expliquée par le modèle. Le R^2 ajusté, légèrement inférieur (0,602), confirme la pertinence globale de l'ajustement en tenant compte du nombre de paramètres inclus.

La valeur du R^2 prédit (0,479), bien qu'inférieure, reste dans une plage raisonnable, traduisant une capacité prédictive modérée. Le coefficient de variation (C.V. = 8,225 %) et l'écart-type de 6,941 indiquent une bonne précision expérimentale autour d'une moyenne de 84,386.

Enfin, la précision adéquate de 6,615, largement supérieure au seuil minimal de 4, confirme que le modèle dispose d'un signal suffisant par rapport au bruit, ce qui le rend exploitable pour l'analyse et l'exploration de l'espace expérimental.

En résumé, bien que le modèle puisse être optimisé, il offre une base statistiquement fiable pour l'interprétation des effets et la prédiction des réponses dans le domaine étudié.

II.2.1.5.4. Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Tableau 49 : Estimation des coefficients et statistiques des facteurs

Facteur	Coefficient Estimé	ddl	Erreur standard	IC 95% bas	IC 95% haut	VIF
Intercept	73,89	1	3,00	67,30	80,49	
A-pH	2,32	1	2,30	-2,74	7,39	1,0000
B-Temps d'agitation	2,07	1	2,30	-2,99	7,13	1,0000
AB	-2,05	1	2,57	-7,71	3,61	1,0000
A²	1,27	1	4,18	-7,93	10,47	1,36
B²	16,57	1	4,18	7,37	25,77	1,36

L'analyse des coefficients révèle que seul le terme quadratique B² (temps d'agitation au carré) est statistiquement significatif, avec un intervalle de confiance à 95 % entièrement positif [7,37 ; 25,77]. Cela traduit un effet non linéaire marqué du temps d'agitation sur la réponse mesurée.

En revanche, les effets linéaires du pH (2,32) et du temps d'agitation (2,07), ainsi que leur interaction AB (-2,05), ne sont pas significatifs, leurs intervalles de confiance incluant la valeur zéro. Le terme quadratique A² (pH²) est également non significatif, ce qui suggère que l'influence du pH sur la réponse est faible dans la plage expérimentale étudiée.

Les indices de variance d'inflation (VIF), tous inférieurs à 10, indiquent une absence de colinéarité entre les facteurs, garantissant la stabilité des coefficients estimés.

En résumé, le temps d'agitation exerce un effet quadratique dominant, tandis que le pH et son interaction avec le temps n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur la réponse à ce stade.

II.2.1.5.5. Equations finales

- En facteurs codés :

$$Y = 73,89 + 2,32A + 2,07B - 2,05AB + 1,27A^2 + 16,57B^2$$

- En unités réelles :

$$Y = 73,89 + 2,32 \times [\text{pH}] + 2,07 \times [\text{Temps d'agitation}] - 2,05 \times [\text{pH}][\text{Temps d'agitation}] + 1,27 [\text{pH}]^2 + 16,57 [\text{Temps d'agitation}]^2$$

II.2.1.5.6. Représentations graphiques et résidus

- Représentation des effets simples, interactions et surfaces 3D

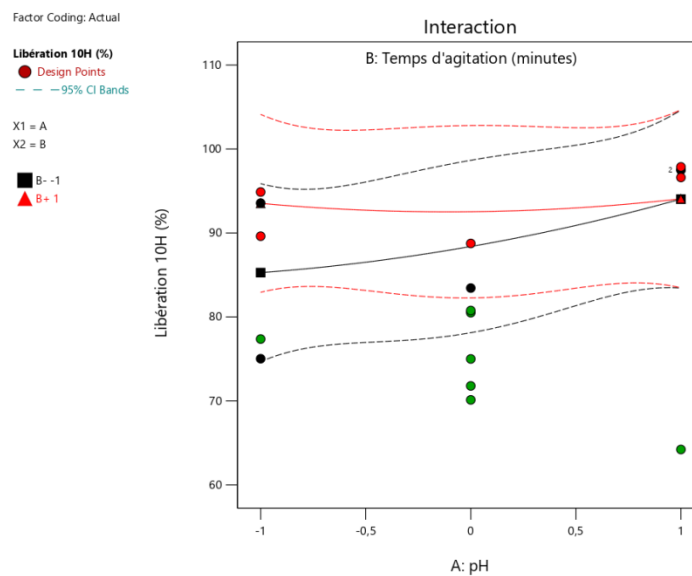


Figure 55 : Effet d'interaction entre le pH et le temps d'agitation sur la réponse

La figure illustre une interaction modérée entre le pH et le temps d'agitation sur la libération à 10 heures. On observe une légère augmentation de la réponse avec le temps d'agitation, plus marquée à pH élevé. Les courbes sont globalement parallèles et peu incurvées, ce qui suggère une influence limitée du pH et l'absence d'un effet quadratique prononcé. Les bandes de confiance à 95 % restent étroites, indiquant une précision acceptable du modèle et une bonne répétabilité des mesures.

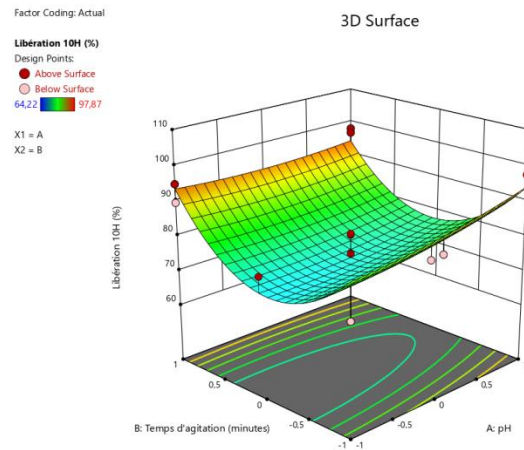


Figure 56 : Représentation en surface 3D de l'influence des facteurs étudiés sur la réponse (R5)

La surface 3D montre une augmentation progressive de la libération à 10 h avec l'élévation du temps d'agitation, traduisant un effet quadratique important pour ce facteur. En revanche, le pH semble exercer une influence limitée, comme en témoigne la relative symétrie de la surface selon l'axe A. Les valeurs les plus élevées de libération sont atteintes lorsque le temps d'agitation est maximal, indépendamment du pH. La bonne superposition des points expérimentaux avec la surface ajustée confirme un ajustement satisfaisant du modèle.

- **Validation des résidus, distribution normale, et absence de biais**

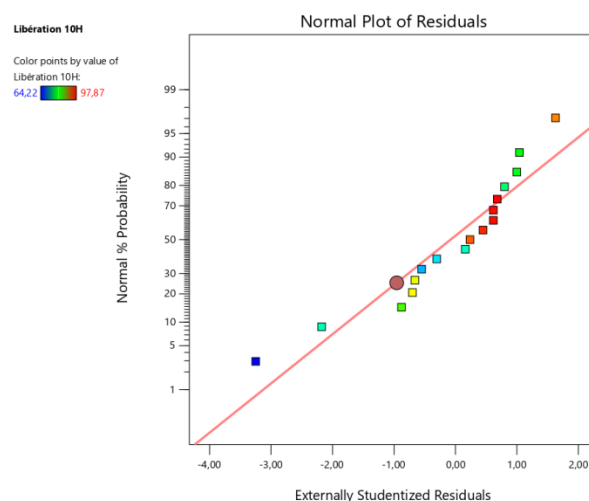


Figure 57 : Graphique de la normalité des résidus

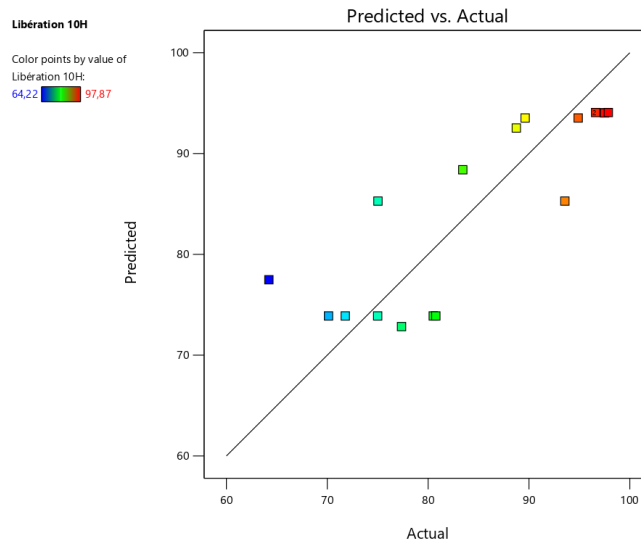


Figure 58 : Graphique des résidus externes studentisés en fonction des valeurs prédites

Le QQ-plot des résidus montre que la plupart des points sont alignés avec la droite de normalité, ce qui confirme que les résidus sont globalement distribués normalement. Quelques points extrêmes s'écartent légèrement, sans toutefois remettre en cause la validité statistique du modèle.

Le graphique Valeurs prédites vs. Valeurs observées met en évidence une bonne corrélation globale, malgré quelques écarts en particulier aux extrémités. La tendance générale suit bien la diagonale théorique, ce qui indique une absence de biais systématique et une capacité prédictive raisonnable du modèle.

En conclusion, les deux graphiques confirment la validité statistique et l'utilisabilité du modèle pour prédire la libération à 10 h dans les conditions expérimentales étudiées.

II.2.1.6. Discussion

L'analyse des effets du pH et du temps d'agitation sur la libération du principe actif a révélé des tendances cohérentes et scientifiquement fondées. L'ensemble des modèles obtenus aux différents temps de libération (1 h, 2 h, 4 h, 6 h et 10 h) présente une significativité statistique robuste, indiquant la pertinence du modèle quadratique choisi pour explorer les interactions entre les deux paramètres.

- **Influence du temps d'agitation**

Le temps d'agitation s'est révélé être le facteur le plus déterminant, notamment par son effet quadratique significatif à presque tous les temps de libération. Ce comportement traduit une accélération du processus de dissolution avec l'intensification du brassage, favorisant une meilleure dispersion et un renouvellement de la phase liquide autour de la surface du solide. Ces observations sont en accord avec les travaux de Costa et Sousa Lobo (2001), qui soulignent que l'agitation augmente le gradient de concentration en surface, optimisant ainsi le mécanisme de libération contrôlée [115].

- **Rôle modéré du pH**

Le pH a exercé un effet secondaire ou modéré, souvent non significatif en effet linéaire, mais pouvant interagir de manière synergique avec le temps d'agitation à certains temps (notamment 2 h et 4 h). Ce constat est en accord avec les résultats de Nokhodchi et al. (2002), qui indiquent que l'effet du pH devient plus manifeste dans les matrices à libération prolongée lorsque le principe actif est ionisable, ce qui ne semble pas être le cas dominant ici [126].

- **Interactions et non-linéarités**

L'existence d'interactions significatives (termes AB) à certains temps de libération, ainsi que la forme courbe des surfaces de réponse observées en 3D, confirment l'intérêt d'un modèle quadratique, qui permet de capter les non-linéarités du système. De telles modélisations ont été validées dans des études antérieures sur les formulations matricielles à libération prolongée, comme celles de Siepmann et Peppas (2001), qui recommandent les plans d'expériences de type RCCD pour l'optimisation multi-paramétrique [120].

Les coefficients de détermination (R^2), variant de 0,65 à 0,87 selon les temps, ainsi que les résidus distribués normalement et sans biais systématique (validation par QQ-plots et graphes prédits/observés), confirment la fiabilité globale du modèle. Les valeurs élevées de précision adéquate (> 4 dans tous les cas) garantissent un signal prédictif suffisamment fort pour appuyer les décisions d'optimisation.

II.2.1.7. Conclusion

Les résultats obtenus démontrent que le temps d'agitation est le principal levier de modulation de la libération du principe actif, avec un comportement quadratique permettant d'atteindre un profil optimal lorsque ce facteur est élevé. Le pH, quant à lui, n'exerce qu'une influence modérée, mais il interagit à certains moments avec le facteur temps.

L'approche par plans d'expériences et modélisation quadratique a permis de cartographier avec précision l'espace de formulation, en identifiant les zones de réponse optimales. Ces résultats sont en parfaite cohérence avec les données de la littérature et confirment la validité de l'approche pour l'optimisation rationnelle de formes pharmaceutiques à libération contrôlée

II.2.1.8. Optimisation multicritère par étude de désirabilité

Dans le cadre de cette étude, une optimisation multicritère a été réalisée en vue d'identifier les conditions expérimentales optimales permettant d'atteindre un profil de libération contrôlée conforme aux exigences pharmacopées. L'approche adoptée repose sur une analyse de désirabilité globale, prenant simultanément en compte cinq temps de libération : 1 h, 2 h, 4 h, 6 h et 10 h.

L'optimisation a été conduite en explorant différentes combinaisons des deux facteurs étudiés, à savoir le pH (A) et le temps d'agitation (B). Les objectifs de libération ont été définis en conformité avec les spécifications de l'USP pour les formes à libération prolongée de diclofénac sodique :

- 1 h : ne pas dépasser 28 %
- 2 h : 20 % à 40 %
- 4 h : 35 % à 60 %
- 6 h : 50 % à 80 %
- 10 h : ≥ 65 %

Le modèle a généré 167 solutions optimales potentielles, parmi lesquelles les deux meilleures sont présentées ci-dessous :

Tableau 50 : Solutions optimales proposées par le modèle

Nombre	Facteurs		Dissolution en %					Désirabilité
	A	B	1h	2h	4h	6h	10h	
91	-0,58	-0,79	27,95	37,00	59,07	72,20	83,46	1,00
123	-0,55	-0,65	25,91	37,39	57,13	68,95	80,11	1,00

Parmi ces solutions, la solution 91a été retenue car elle satisfait pleinement les spécifications de l'USP pour toutes les étapes de libération. Cette solution optimale correspond à un pH réel de 1,8 et un temps d'agitation de 36,2 minutes.

- **Confirmation expérimentale des conditions optimales**

Afin de vérifier la validité du modèle, des essais expérimentaux ont été réalisés dans les conditions optimales prédéfinies (pH = 1,8 ; Temps = 36,2 minutes). Trois répétitions ont été effectuées pour chaque point de libération. Les résultats observés se situent dans l'intervalle de prédiction à 95 %, et la moyenne expérimentale est très proche des valeurs prédites.

Tableau 51 : Validation expérimentale du modèle (solution 91)

Temps de libération	Valeur prédite	Médiane prédite	Écart-type	N	SE Pred.	95 % PI Bas	Moyenne expérimentale	95 % PI Haut
1 h	27,95	27,95	6,30	3	4,63	17,75	23,12	38,15
2 h	37,00	37,00	7,46	3	5,43	25,17	36,24	48,84
4 h	59,07	59,07	7,07	3	5,20	47,62	59,44	70,51
6 h	72,20	72,20	9,93	3	6,70	57,82	64,79	86,58
10 h	83,46	83,46	6,94	3	4,68	73,41	73,11	93,50

SE Pred. : Erreur standard de la prédiction. *95 % PI Bas / Haut* : Limites inférieure et supérieure de l'intervalle de prédiction à 95 %.

L'approche d'optimisation multicritère par désirabilités est révélée pertinente et efficace pour définir une formulation conforme aux exigences USP. La solution optimale a été expérimentalement validée, confirmant la robustesse du modèle et sa capacité à prédire avec précision les profils de libération.

II.2.2. Analyse par spectroscopie infrarouge (FTIR) des matrices minérales bioactives

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) constitue une technique d'analyse structurale incontournable pour la mise en évidence des groupements fonctionnels dans les matériaux inorganiques et hybrides. Dans ce travail, elle a été appliquée à une série

de matrices minérales élaborées par voie sol-gel, en vue de confirmer leur nature phosphate et de détecter d'éventuelles modifications structurales, notamment en cas d'interaction avec un principe actif.

II.2.2.1. Bandes caractéristiques des groupements phosphatés

L'ensemble des spectres FTIR enregistrés pour les échantillons étudiés montre des bandes d'absorption typiques des liaisons P–O–P, PO_3^{2-} et PO_2^- , principalement localisées dans la région 530–1350 cm^{-1} . Ces bandes sont en bon accord avec les données de la littérature concernant les verres bioactifs phosphatés [113]. Une vibration de déformation caractéristique de l'eau (H_2O) a également été détectée autour de 1633–1647 cm^{-1} , traduisant une humidité résiduelle, phénomène typique dans les matériaux mésoporeux [127].

II.2.2.2. Synthèse des bandes FTIR identifiées dans les échantillons 01 à 17 (matrices non chargées)

Le tableau suivant résume les positions des bandes principales enregistrées dans chaque échantillon ainsi que leurs attributions vibratoires.

Tableau 52 : Synthèse des bandes caractéristiques observées dans les matrices minérales (échantillons 01 à 17)

Type de vibration	Référence (cm^{-1})	Plage expérimentale (cm^{-1})	Attribution
Vibration de déformation P–O–P	560	486 – 578	Confirmation de la structure P–O–P
Élongation symétrique P–O–P	720	709 – 736	Ponts phosphates structurés
Élongation asymétrique P–O–P	940	883 – 1035	Groupes terminaux P–O^-
Élongation $(\text{PO}_3)^{2-}$ sym. et asym.	1030, 1085	1030 – 1099	Groupements isolés PO_3^{2-}
Élongation asymétrique $(\text{PO}_2)^-$	1260	1124 – 1346	Groupes PO_2^- substitués
Vibration de l'eau (H_2O)	1633	1630 – 1647	Humidité résiduelle
Vibration O–H ou C–H aliphatique (option)	2850–3466	2881 – 3466	Groupes hydroxyyles ou alkyles

II.2.2.3. Bandes caractéristiques observées dans les matrices minérales chargées en diclofénac sodique (échantillons 01 à 17)

L'intégration du diclofénac sodique dans les matrices minérales se traduit par l'apparition ou l'accentuation de certaines bandes caractéristiques du principe actif, superposées ou distinctes des vibrations propres à la matrice inorganique. Une analyse comparative a permis d'identifier les principaux déplacements ou nouvelles bandes associées à l'incorporation du médicament.

Tableau 53 : Synthèse des bandes FTIR spécifiques aux matrices chargées en diclofénac sodique

Type de vibration	Référence (cm ⁻¹)	Plage expérimentale (cm ⁻¹)	Attribution
Vibration C–H aliphatique	2850 – 2950	2881	Présence de chaînes carbonées du DCF-Na
Vibration C=C aromatique / C–N	~1450 – 1600	1541 – 1647	Squelette aromatique du diclofénac sodique
Vibration O–H d'humidité ou DCF-Na	3200 – 3500	3375 – 3466	Groupes hydroxyyles / liaisons hydrogène
Déformation asym. des groupements carbox.	~1570 – 1600	1580 – 1600 (présumée)	COO ⁻ du diclofénac sodique (non isolée ici)

La répétition systématique des bandes associées aux groupements P–O–P dans l'ensemble des échantillons indique une structuration stable des matrices phosphatées, ce qui est essentiel pour des applications en vectorisation médicamenteuse[34]. Le décalage observé pour certaines bandes (notamment les bandes d'élongation asymétrique) suggère des modifications locales dans l'environnement des groupements fonctionnels, qui peuvent résulter d'un degré variable de condensation du réseau ou de l'incorporation de molécules exogènes [128].

Déplacement significatif de la bande du groupement carboxylate, passant de la 1571,99 cm⁻¹ dans le diclofénac sodique pur à la moyenne 1689.64 cm⁻¹ dans la matrice chargée. Ce déplacement notable suggère fortement une interaction chimique, probablement sous forme de liaison hydrogène ou coordination électrostatique, entre le médicament et les sites actifs présents à la surface de la matrice minérale.

Les vibrations au-delà de 1600 cm⁻¹, souvent attribuées à la déformation de l'eau ou à la présence de groupes hydroxyyles, traduisent l'hydrophilie résiduelle de la matrice, typique des matériaux obtenus par sol-gel[129] De plus, les bandes larges observées dans la zone 3300–

3400 cm^{-1} confirment la présence de liaisons hydrogène, susceptibles de stabiliser temporairement les groupements polaires au sein de la matrice.

Concernant les matrices chargées, les spectres ont révélé des bandes supplémentaires attribuables au diclofénac sodique, telles que les bandes d'élongation C–H et les modes de vibration aromatique entre 1450–1600 cm^{-1} , en accord avec les données rapportées pour les structures benzéniques substituées[130]. Ces signatures spectrales suggèrent une intégration physique et/ou chimique du principe actif, pouvant influencer la cinétique de libération.

L'analyse spectroscopique FTIR réalisée sur les matrices minérales obtenues confirme la formation de réseaux phosphate cohérents et bien structurés. Les différentes vibrations observées – tant en mode de déformation qu'en mode d'élongation – concordent globalement avec les références bibliographiques. L'incorporation du diclofénac sodique se traduit par des signatures vibratoires supplémentaires, démontrant une interaction du principe actif avec le réseau inorganique. Ces résultats attestent non seulement de la reproductibilité du procédé de synthèse, mais également du potentiel de ces matrices comme vecteurs stables dans des systèmes de libération contrôlée.

Les spectres IR de la matrice minérale seule et chargée (échantillons 01 à 17) sont présentés dans les annexes : 15 à 24

II.2.3. Caractérisation thermique par DSC et TG des matrices minérales seules et chargées en diclofénac sodique

L'analyse thermique constitue un outil essentiel pour l'étude de la stabilité et du comportement des matériaux à différentes températures. Dans ce contexte, la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et l'analyse thermogravimétrique (TG) ont été appliquées pour évaluer les propriétés thermiques des matrices minérales obtenues par sol-gel, avant et après incorporation du diclofénac sodique (DCF-Na).

II.2.3. 1. Analyse thermique par calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

L'étude DSC permet d'identifier les températures caractéristiques associées aux transitions vitreuses (T_g), aux événements de fusion (T_m) et aux cristallisations ou dégradations (T_c) des échantillons étudiés.

- **Matrices minérales seules**

Les matrices seules présentent des profils thermiques complexes, marqués par des transitions vitreuses réparties entre 110,72 °C et 791,09 °C, suggérant des structures amorphes à semi-cristallines. Par exemple, l'échantillon 05 affiche deux Tg à 110,72 °C et 425,33 °C, traduisant une architecture multiphasique. Des pics de fusion multiples (de 73 °C à plus de 800 °C) traduisent la présence de domaines structurés de différentes natures thermodynamiques [131].

- **Matrices chargées en DCF-Na**

L'ajout du DCF-Na induit un abaissement significatif des températures de transition vitreuse (ex. échantillon 04 : Tg passe de 690 °C à 73 / 429 / 533 °C), reflétant une plasticisation de la matrice. Cette observation est cohérente avec les effets attendus de l'incorporation d'un principe actif de faible poids moléculaire, perturbant la densité de réticulation du réseau [109].

En parallèle, de nouveaux pics de fusion à basse température apparaissent, généralement entre 50 °C et 130 °C, attribués à la fusion du DCF libre ou faiblement incorporé. Les pics au-delà de 700 °C sont conservés, témoignant de la stabilité thermique de la structure porteuse. Les transitions exothermiques associées à la dégradation ou à la cristallisation sont détectées principalement entre 500 et 580 °C [132].

Tableau 54 : Synthèse comparative des températures thermiques caractéristiques (DSC) des matrices seules

Échantillon	T _g (°C)	Températures de fusion (°C)	Températures de cristallisation / dégradation (°C)
01	–	175,66 / 295,75 / 331,98 / 368,61 / 440,74 / 609,38 / 722,46	–
02	345,51 / 575,85	272,08 / 305,35 / 674,42 / 794,22	–
03	–	81,31 / 182,33 / 283,13 / 302,82 / 334,71 / 447,29 / 533,34 / 721,26	–
04	690,55	306,28 / 475,36 / 565,67 / 632,38 / 681,35	–
05	110,72 / 425,33	168,00 / 216,24 / 297,10 / 533,80 / 548,60 / 573,36 / 600,41	–
06	203,06	88,18 / 165,82 / 296,89 / 349,04 / 449,90 / 526,65 / 699,43	–
07	764,26	74,38 / 182,61 / 299,53 / 617,22	575,65
08	313,94 / 791,09	200,83 / 270,58 / 535,86 / 741,73 / 681,35	–
09	148,89	127,115 / 256,578 / 305,976 / 399,793 / 540,138	–
10	215,389 / 605,262	84,334 / 201,645 / 354,022 / 428,53 / 659,836 / 732,017 / 752,891 / 798,55	146,663 (dégradation)
11	207,282	92,815 / 465,935 / 675,43 / 698,516 / 733,802	141,443 (dégradation)
12	262,771	75,309 / 351,242 / 448,982 / 677,741	141,104 / 233,973 (dégradation)
13	567,958 / 606,176	89,787 / 202,143 / 239,277 / 352,078 / 659,899 / 728,376 / 749,738 / 791,517	737,625 (dégradation)
14	208,642 / 678,07	73,831 / 200,377 / 354,084 / 659,836 / 729,239 / 749,344 / 800,586	737,779 / 757,341 (dégradation)
15	218,200	94,927 / 202,466 / 352,453 / 428,606 / 659,964 / 803,344	735,822 (dégradation)
16	503,884	78,977 / 185,291 / 237,323 / 354,897 / 416,079 / 659,713 / 729,012 / 748,879 / 798,051	737,929 / 758,353 (cristallisation)
17	214,527 / 505,184	81,481 / 194,700 / 360,263 / 412,936 / 596,236 / 661,280 / 728,634 / 749,793 / 803,344	734,388 / 758,353 (cristallisation)

Tableau 55: Synthèse comparative des températures thermiques caractéristiques (DSC) des matrices chargées

Échantillon	Transition vitreuse (T _g)	Température(s) de fusion (T _m)	Température(s) de cristallisation (T _c) / Dégradation
01	T _{g1} = 214,9 °C ; T _{g2} = 332,4 °C	T _{m1} = 59,5 °C, T _{m2} = 678,3 °C, T _{m3} = 802,2 °C	T _c = 523,4 °C
02	T _{g1} = 464,6 °C ; T _{g2} = 568,2 °C	T _{m1} = 130,4 °C, T _{m2} = 725,7 °C, T _{m3} = 795,1 °C	T _{c1} = 239,6 °C, T _{c2} = 387,3 °C, T _{c3} = 700,9 °C
03	T _{g1} = 120,1 °C ; T _{g2} = 222,5 °C	—	T _c = 341,7 °C, T _c = 515,464 °C
04	T _{g1} = 73,6 °C ; T _{g2} = 429,9 °C ; T _{g3} = 533,9 °C	T _{m1} = 674,6 °C, T _{m2} = 722,2 °C	T _{c1} = 298,0 °C, T _{c2} = 430,0 °C
05	T _g = 335,9 °C	T _m = 702,9 °C	T _{c1} = 70,9 °C, T _{c2} = 185,3 °C, T _{c3} = 521,9 °C
06	T _{g1} = 202,4 °C ; T _{g2} = 302,0 °C	T _{m1} = 51,7 °C, T _{m2} = 404,1 °C, T _{m3} = 572,9 °C, T _{m4} = 659,3 °C, T _{m5} = 719,7 °C	T _c = 521,7 °C
07	T _{g1} = 303,8 °C ; T _{g2} = 663,7 °C	T _{m1} = 69,8 °C, T _{m2} = 151,9 °C, T _{m3} = 395,2 °C	T _c = 518,6 °C
08	T _{g1} = 184,2 °C ; T _{g2} = 338,1 °C ; T _{g3} = 643,3 °C	T _{m1} = 98,7 °C, T _{m2} = 294,2 °C, T _{m3} = 325,7 °C, T _{m4} = 662,6 °C, T _{m5} = 718,5 °C	T _{c1} = 538,4 °C, T _{c2} = 851,9 °C
09	T _{g1} = 146,49 °C ; T _{g2} = 293,219 °C	T _{m1} = 105,66 °C, T _{m2} = 678,322 °C, T _{m3} = 753,352 °C, T _{m4} = 775,643 °C, T _{m5} = 830,232 °C	T _c = 555,118 °C (dégradation)
10	T _{g1} = 145,773 °C ; T _{g2} = 293,294 °C	T _{m1} = 87,052 °C, T _{m2} = 674,24 °C, T _{m3} = 775,314 °C	T _c = 557,514 °C (dégradation)
11	T _g = 226,06 °C	T _{m1} = 82,414 °C, T _{m2} = 752,924 °C	T _{c1} = 148,584 °C, T _{c2} = 524,646 °C (dégradation)
12	T _g = 239,188 °C	T _{m1} = 85,738 °C, T _{m2} = 752,402 °C	T _{c1} = 137,508 °C, T _{c2} = 524,059 °C (dégradation)
13	T _g = 262,028 °C	T _{m1} = 58,962 °C, T _{m2} = 199,834 °C, T _{m3} = 727,975 °C	T _{c1} = 144,122 °C, T _{c2} = 526,804 °C (dégradation)
14	T _g = 245,332 °C	T _{m1} = 53,044 °C, T _{m2} = 198,171 °C, T _{m3} = 727,298 °C	T _{c1} = 136,861 °C, T _{c2} = 527,288 °C (dégradation)
15	T _g = 251,750 °C	T _{m1} = 64,846 °C, T _{m2} = 204,227 °C, T _{m3} = 727,318 °C	T _{c1} = 143,299 °C, T _{c2} = 557,458 °C (dégradation)
16	T _g = 293,358 °C	T _{m1} = 62,112 °C, T _{m2} = 201,946 °C, T _{m3} = 725,415 °C	T _{c1} = 142,240 °C, T _{c2} = 520,310 °C (dégradation)
17	T _g = 251,024 °C	T _{m1} = 61,088 °C, T _{m2} = 206,067 °C, T _{m3} = 727,304 °C, T _{m4} = 750,893 °C	T _{c1} = 136,944 °C, T _{c2} = 536,290 °C (dégradation)

Cette évolution thermique est en faveur d'un système à libération prolongée, caractérisé par une première diffusion à travers des phases souples (basse Tg), suivie d'un passage à travers des domaines rigides (haute Tg), optimisant la cinétique de relargage du DCF-Na [113].

Tableau 56 : Synthèse comparative des températures thermiques caractéristiques (DSC)

Type de matrice	Tg (°C)	Fusion (°C)	Cristallisation / Dégradation (°C)
Matrice seule	110 – 791	73 – 803	735 – 758
Matrice chargée DCF	73 – 335 (réduction notable)	51 – 830	500 – 580 (selon formulation)

II.2.3. 2. Analyse thermogravimétrique (TG)

L'analyse TG a permis d'évaluer les pertes et prises de masse en fonction de la température. Elle confirme la stabilité thermique globale des matrices, tout en mettant en évidence des effets structuraux liés à la présence du DCF.

- **Matrices minérales seules**

Les matrices non chargées montrent une perte de masse initiale significative entre 40 et 190 °C (jusqu'à 15 %), attribuée à l'évaporation de solvants résiduels et d'eau liée. Une deuxième phase de dégradation (200 – 700 °C) correspond à l'élimination des précurseurs organiques. Au-delà de 700 °C, une perte finale traduit la dégradation de résidus inorganiques ou de la structure matricielle elle-même[60].

Certaines matrices, comme l'échantillon 13, présentent également une prise de masse entre 703 et 765 °C, associée à une possible oxydation ou cristallisation du réseau vitreux.

- **Matrices minérales chargées en DCF-Na**

Les matrices chargées présentent un profil thermique plus étagé. La perte initiale (35 °C – 200 °C) est modérée (entre 2 % et 5 %), traduisant l'évaporation de l'eau adsorbée et la libération de molécules de DCF peu intégrées. Une deuxième perte marquée est observée entre 200 et 550 °C, attribuée à la décomposition thermique du DCF incorporé. La prise de masse occasionnelle observée entre 700 et 850 °C (ex. échantillon 02, +2,47 %) indique des phénomènes secondaires d'oxydation [115].

Tableau 57 : Comparaison des profils thermogravimétriques des matrices minérales seules

Échantillon	% Perte de masse	Plage de température (°C)	% Prise de masse	Plage de température (°C)
01	15,40	44,7 – 221,4	0,12	509,5 – 641,1
	13,19	236,1 – 486,5		
02	4,21	53,0 – 310,9		
	10,74	321,7 – 485,5		
	14,29	496,5 – 655,5		
03	7,11	44,9 – 120,3		
	3,63	127,0 – 219,1		
	4,89	232,5 – 341,3		
	9,90	356,5 – 547,4		
04	4,70	61,6 – 311,2		
	1,50	329,6 – 494,6		
	10,07	502,7 – 578,9		
	9,95	586,4 – 710,9		
05	2,18	43,5 – 102,6	0,09	612,4 – 693,7
	7,56	112,3 – 322,7	0,09	849,8 – 900,5
	4,87	331,4 – 432,9		
	0,27	782,2 – 834,0		
06	1,15	37,1 – 121,8	1,31	542,5 – 628,7
	11,15	114,0 – 215,9		
	0,51	254,8 – 321,3		
	10,40	332,8 – 490,9		
07	3,82	43,8 – 96,2		
	2,61	163,5 – 196,7		
	5,58	240,5 – 453,3		
	6,72	471,9 – 559,5		
	7,11	570,2 – 624,0		
	15,66	638,2 – 801,6		
08	0,64	32,9 – 105,3		
	1,23	190,3 – 216,3		
	6,04	246,1 – 373,7		
	9,79	379,8 – 513,2		
	1,47	525,6 – 560,2		
09	15,04	37,84 – 481,20	0,54	523,78 – 700,02
			0,11	723,10 – 843,08
10	5,10	43,94 – 166,44	0,43	659,54 – 753,69
	8,61	186,49 – 326,97		
	3,38	339,39 – 640,08		
	0,82	818,08 – 889,35		
11	5,21	45,92 – 143,71		
	8,26	154,92 – 332,39		
	2,07	337,17 – 391,41		
	2,33	689,75 – 709,18		

Tableau 57 : Comparaison des profils thermogravimétriques des matrices minérales seules (suite)

Échantillon	% Perte de masse	Plage de température (°C)	% Prise de masse	Plage de température (°C)
12	15,62	40,93 – 387,69		
	0,62	406,28 – 605,06		
	1,85	625,02 – 826,58		
13	5,023	44,01 – 159,36	1,727	703,88 – 765,81
	7,713	178,88 – 289,64		
	3,460	299,60 – 381,66		
	1,769	776,48 – 846,94		
14	4,984	48,59 – 157,70	1,733	715,05 – 761,23
	8,229	187,41 – 314,86		
	2,414	333,69 – 370,34		
	1,864	771,85 – 820,63		
15	4,659	46,79°C -129,86°C	1,182	703,14 - 767,32
	7,136	183,97°C -277,65°C		
	3,786	288,67°C -383,81°C		
	1,282	783,09°C - 853,56°C		
16	5,121	44,08°C -78,36°C	1,228	699,69 -763,47
	7,651	189,55°C -295,91°C		
	3,025	304,55°C -366,87°C		
	1,663	779,48°C -822,28°C		
17	5,094	36,25°C -177,12°C	1,737	697,03 -763,66
	7,232	189,25°C -285,91°C		
	3,651	294,11°C -386,57°C		
	1,820	773,64°C -848,85°C		

Tableau 58 : Comparaison des profils thermogravimétriques des matrices minérales chargées

Échantillon	% Perte de masse	Intervalle de température (°C)	% Prise de masse	Intervalle de température (°C)
01	3,599	34,20 – 153,11	–	–
	26,028	183,96 – 393,26	–	–
	9,081	404,68 – 580,99	–	–
02	2,332	36,98 – 165,56	2,468	719,72 – 833,00
	4,985	181,25 – 311,81	–	–
	18,207	319,03 – 619,97	–	–
03	7,412	41,98 – 123,87	–	–
	23,182	142,81 – 379,89	–	–
	3,424	476,19 – 569,11	1,029	667,07 – 726,27
04	3,801	37,35 – 120,77	–	–
	8,997	129,34 – 289,45	–	–
	29,851	293,90 – 679,01	–	–

Tableau 58 : Comparaison des profils thermogravimétriques des matrices minérales chargées (suite)

Échantillon	% Perte de masse	Intervalle de température (°C)	% Prise de masse	Intervalle de température (°C)
05	18,182	37,27 – 195,24	–	–
	0,483	202,51 – 225,58	–	–
	4,029	238,36 – 322,37	–	–
06	2,861	336,52 – 542,08	0,908	693,54 – 716,20
	2,421	34,03 – 110,73	–	–
	20,845	131,35 – 413,85	–	–
07	3,598	424,89 – 546,40	1,140	564,97 – 872,30
	6,419	38,17 – 122,54	–	–
	8,217	133,58 – 220,16	–	–
08	23,124	228,04 – 345,78	–	–
	23,498	358,06 – 694,02	–	–
	8,281	61,43 – 146,02	–	–
09	4,656	156,64 – 222,12	–	–
	15,675	233,09 – 413,27	–	–
	4,670	428,43 – 592,85	–	–
10	35,265	50,49 – 690,69	1,242	702,54 – 770,21
	1,940	817,18 – 878,74	–	–
11	34,703	42,80 – 680,62	1,097	697,39 – 786,99
	1,670	805,90 – 880,21	–	–
12	5,387	44,46 – 161,29	–	–
	11,263	176,35 – 537,50	–	–
13	5,406	44,53 – 163,70	–	–
	11,237	175,25 – 592,21	–	–
14	4,481	45,69 – 127,31	–	–
	6,201	146,82 – 233,88	–	–
15	7,190	241,08 – 367,87	–	–
	6,726	390,29 – 610,76	–	–
16	4,193	34,32 – 124,19	–	–
	14,259	138,46 – 375,06	–	–
17	6,686	397,03 – 626,60	–	–
	4,621	48,84 – 125,00	–	–
18	5,045	136,46 – 218,82	0,311	718,24 – 759,54
	8,945	224,14 – 375,24	0,568	825,38 – 888,49
19	5,579	389,03 – 557,46	–	–
	0,936	571,51 – 707,12	–	–
20	1,052	767,70 – 813,01	–	–
	4,310	45,24 – 103,38	–	–
21	5,445	117,79 – 221,91	–	–
	8,596	226,19 – 371,50	–	–
22	6,451	384,61 – 618,17	–	–
	0,829	625,65 – 684,56	–	–
23	4,767	34,94 – 125,96	–	–
	14,184	138,37 – 357,48	–	–
24	8,012	375,50 – 614,60	–	–

Ces résultats montrent une influence notable du principe actif sur le comportement thermique global des matrices, tout en préservant une bonne stabilité jusqu'à des températures

supérieures à 700 °C. Cette robustesse est particulièrement souhaitable dans les dispositifs à libération contrôlée soumis à des conditions physiologiques ou environnementales variées

Tableau 59 : Comparaison des pertes de masse TG des matrices seules et chargées

Type de matrice	Perte initiale (40–200 °C)	Perte secondaire (200–700 °C)	Prise de masse (>700 °C)
Matrice seule	4 – 15 %	8 – 14 %	0,5 – 1,7 %
Matrice chargée DCF	2 – 6 %	18 – 29 %	0 – 2,5 %

Les analyses DSC et TG mettent en évidence les transformations induites par l'incorporation du diclofénac sodique au sein des matrices sol-gel. La baisse des températures de transition vitreuse, l'apparition de fusions secondaires et les profils de dégradation modifiés confirment une interaction significative entre la matrice et le principe actif. Cette synergie thermique est favorable à une libération progressive et stable du DCF, positionnant ces matrices comme de solides candidates pour les systèmes de délivrance prolongée à base de matériaux minéraux.

Les thermogrammes DSC et TG de la matrice seule et chargée par le Diclofenac sodique des échantillon : 01 à 17 du pln composite centrale sont présentés dans les annexes : 39 à 51

II.2.4. Caractérisation physicochimique des matrices minérales optimisées – essais répétés

Dans le cadre de la validation de la reproductibilité des matrices minérales bioactives obtenues à l'optimum expérimental, trois essais indépendants ont été réalisés. La caractérisation de ces lots a été menée par spectroscopie infrarouge (FTIR), analyse thermique différentielle (DSC) et thermogravimétrie (TG) afin d'évaluer la stabilité structurale et thermique des matériaux, qu'ils soient vierges ou chargés en diclofénac sodique.

II.2.4. 1. Synthèse spectroscopique (FTIR) des échantillons optimaux

Les spectres FTIR des trois échantillons préparés dans les mêmes conditions expérimentales présentent des bandes caractéristiques des verres phosphatés, avec des vibrations de déformation P–O–P (~709–725 cm⁻¹), d'élongation symétrique P–O–P (~833 cm⁻¹), ainsi que d'élongation asymétrique P–O et des groupements (PO₃)²⁻ et (PO₂)⁻, réparties entre 940 et 1350 cm⁻¹. Des bandes additionnelles autour de 1647 cm⁻¹ et 3448 cm⁻¹ ont été attribuées respectivement à l'eau structurale et aux groupes hydroxyles (–OH), confirmant l'hydrophilie du matériau issu du procédé sol-gel [57,127].

L'incorporation du diclofénac sodique a entraîné un déplacement de la bande carboxylate autour de $1685\text{--}1693\text{ cm}^{-1}$, traduisant une interaction moléculaire entre le principe actif et la matrice (liaison hydrogène ou interaction électrostatique), en accord avec les observations de Pang et al. (2015) sur les systèmes hybrides sol-gel[133].

II.2.4. 2. Comportement thermique (DSC et TG)

L'analyse thermique a révélé des transitions thermiques reproductibles pour les matrices optimisées, avec une température de transition vitreuse (T_g) comprise entre $216,4^\circ\text{C}$ et 220°C , confirmant la formation d'un réseau amorphe stable. Plusieurs pics endothermiques ont été enregistrés entre 200°C et 800°C , correspondant aux différentes étapes de fusion et de réorganisation structurale.

En parallèle, l'analyse thermogravimétrique (TG) a permis de quantifier les pertes de masse en fonction de la température. Les matrices vierges ont montré une perte de masse totale de l'ordre de 20 %, répartie sur plusieurs paliers, témoignant de l'élimination progressive de l'humidité, des résidus organiques et de la décomposition thermique.

Les matrices chargées présentent une T_g légèrement abaissée ($\sim 176^\circ\text{C}$), traduisant une influence du diclofénac sur la mobilité structurale du matériau. Les profils TG indiquent également une meilleure stabilité thermique, avec une perte de masse plus progressive et moins marquée à haute température, signe d'un ancrage moléculaire du médicament dans la matrice[131].

Tableau 60 : Résumé des résultats FTIR, DSC et TG des trois essais optimaux (matrices seules et chargées)

Paramètre	Échantillon 01	Échantillon 02	Échantillon 03
Tg (matrice seule)	216,41°C	217,28°C	220,05°C
Tg (matrice + diclofénac)	176,42°C	178,05°C	176,42°C
Pics endothermiques (matrice seule)	201,091°C à 792,378 °C	203,117°C à 799, 797°C	200,925°C à 798,36°C
Pics exothermiques (matrice seule)	143,135°C-344,401°C	146,333 °C-338,189°C	143,061°C
Pics endothermiques (matrice chargée)	673,29°C-717,013°C	673,16°C - 725,805°C	671,721°C -723,927°C
Pics exothermiques (matrice charge)	227,838°C à 577,303°C	230,943°C- 552,36°C	366,977°C - 552,308°C
Bandes FTIR caractéristiques	709,8 – 3448,7 cm ⁻¹	725,2 – 3452,6 cm ⁻¹	721,4 – 3448,7 cm ⁻¹
Bande carboxylate déplacée	1689,64 cm ⁻¹	1693,50 cm ⁻¹	1685,79 cm ⁻¹
Perte de masse totale (TG)	~20,1 %	~19,8 %	~21,4 %
Température max perte TG	~855°C	~896°C	~875°C

Les spectres IR et les thermogrammes DSC et TG de la matrice seule et chargée des trois essais optimaux sont présentés dans les annexes : 25 et 26, 52 et 53

Les résultats obtenus démontrent une excellente reproductibilité des propriétés structurales et thermiques des matrices à l'optimum expérimental, confirmant la robustesse du procédé sol-gel utilisé. L'incorporation du diclofénac sodique n'a pas altéré la stabilité thermique globale mais a induit des modifications spectroscopiques traduisant des interactions moléculaires spécifiques. Ces interactions sont cruciales dans le contexte d'une libération contrôlée, car elles conditionnent à la fois l'efficacité et la durée de libération du principe actif [34].

II.2.5. Discussion

L'ensemble des résultats obtenus dans ce chapitre met en lumière l'efficacité d'une approche statistique rigoureuse basée sur un plan composite central (PCC) pour l'optimisation de la formulation de matrices minérales bioactives destinées à la vectorisation du diclofénac sodique. L'objectif principal visait à ajuster deux facteurs critiques « le pH et le temps d'agitation » afin de maîtriser la cinétique de libération du principe actif tout en assurant la cohérence structurale et la stabilité thermique des matériaux obtenus.

Les modèles de dissolution, développés pour cinq temps de libération (1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 10 h), ont montré une forte significativité statistique ($p < 0,01$) et des coefficients de détermination satisfaisants (R^2 allant de 0,65 à 0,87), confirmant l'adéquation du modèle quadratique choisi. La modélisation a mis en évidence une influence prédominante du temps d'agitation, avec un effet quadratique significatif, notamment au-delà de 4 h, confirmant son rôle central dans la modulation de la cinétique de libération par amélioration du renouvellement de la phase aqueuse autour de la matrice[115]. Le pH, en revanche, a montré un effet modeste mais synergique à certains points de libération, notamment lorsqu'il est combiné à un temps d'agitation élevé, ce qui rejoint les observations de Colby SA. (2014) sur les matrices de libération prolongée[112]

La pertinence du modèle a été renforcée par l'approche de désirabilité globale, qui a permis de prédire avec une précision remarquable les conditions expérimentales optimales : un pH de 1,8 et un temps d'agitation de 36,2 minutes. Les essais de validation expérimentale ont confirmé la robustesse du modèle prédictif, les valeurs observées se situant dans les intervalles de prédiction à 95 %.

Les analyses spectroscopiques FTIR ont permis de confirmer l'intégration structurale du principe actif au sein du réseau phosphate, avec l'apparition de bandes caractéristiques du diclofénac sodique, notamment dans les régions $1540\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ (squelette aromatique) et $2850\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$ (groupes méthylènes). Ces résultats suggèrent une interaction physique ou chimique entre le DCF-Na et les sites actifs du réseau, susceptible de retarder sa libération, comme le rapportent Borisova et al. (2017) pour des systèmes comparables[130].

Enfin, les résultats de l'analyse thermique (DSC/TG) ont mis en évidence une stabilité thermique des matrices optimisées, avec des pertes de masse bien contrôlées et des profils thermiques confirmant l'amorphie globale. La présence de pics supplémentaires ou modifiés dans les échantillons chargés confirme une interaction thermiquement stable entre la matrice et le diclofénac sodique.

II.2.6. Conclusion

Ce chapitre a démontré la faisabilité et la pertinence de l'optimisation statistique pour la conception de matrices minérales bioactives à libération prolongée. L'utilisation du plan composite central a permis de modéliser finement la réponse de dissolution en fonction de

deux facteurs clés, tandis que les outils analytiques (FTIR, DSC, TG) ont validé la structuration et la stabilité des matériaux obtenus.

Les conditions optimales identifiées (pH = 1,8 ; temps d'agitation = 36,2 min) ont permis d'obtenir un profil de libération conforme aux spécifications USP, consolidant la validité du modèle prédictif et la reproductibilité du procédé sol-gel. L'intégration structurale du diclofénac sodique, confirmée par spectroscopie et thermoanalyse, souligne le potentiel de ces matrices comme vecteurs sûrs et efficaces pour des applications thérapeutiques de libération contrôlée.

Ainsi, cette démarche intégrée de modélisation, validation expérimentale et caractérisation multi-techniques ouvre la voie à une formulation rationnelle de systèmes bioactifs adaptés à des exigences thérapeutiques spécifiques, avec des perspectives prometteuses pour le développement de dispositifs médicamenteux innovants.

II.3. Etude chimiométrique (ACP et ACH)

Dans le cadre du développement et de l'évaluation de systèmes de libération prolongée du diclofénac sodique, il devient essentiel de recourir à des approches analytiques multidimensionnelles capables d'extraire l'information structurelle et fonctionnelle latente au sein de jeux de données complexes. C'est dans cette perspective que s'inscrit l'utilisation des méthodes chimiométriques, en particulier l'Analyse en Composantes Principales (ACP) et l'Analyse Hiérarchique par Chaînage (ACH), outils statistiques puissants de réduction de dimension et de classification [134].

L'ACP permet de transformer un ensemble de variables potentiellement corrélées (ex. spectres FTIR, données thermiques, profils de libération) en un nombre réduit de composantes principales non corrélées, conservant l'essentiel de la variance initiale. Elle facilite ainsi la visualisation des relations structurelles entre les échantillons et met en évidence des regroupements ou anomalies non détectables par analyse univariée [135].

En complément, l'ACH permet de regrouper les échantillons selon leur proximité dans l'espace des composantes principales, produisant une hiérarchie arborescente (dendrogramme) illustrant les similarités multivariées [136].

L'objectif de cette étude chimiométrique est d'identifier, à partir des données physico-chimiques et pharmaco-techniques, des profils typiques de formulations, d'en extraire des groupes homogènes, et de mettre en évidence des corrélations structure-fonction susceptibles d'orienter la stratégie de formulation. Cette démarche s'inscrit dans une logique d'optimisation rationnelle basée sur la structuration mathématique de la variabilité expérimentale, et constitue un appui robuste à l'interprétation des performances en libération prolongée.

II.3.1. Corrélation entre l'analyse multivariée (ACP/ACH) et les profils de libération du diclofénac sodique

L'analyse de la variance (ANOVA) appliquée aux composantes principales issues de l'ACP permet d'évaluer la significativité statistique des axes retenus en fonction des groupes identifiés (ex. formulation, nature de la matrice, niveau de charge en principe actif).

Les résultats obtenus sont les suivants :

Tableau 61: Validation des composantes principales de l'ACP par analyse de la variance (ANOVA)

Composante	F-statistique	p-value	Interprétation
PC1	15,01	0,000387 (***)	Hautement significatif
PC2	7,32	0,009954 (**)	Statistiquement significatif

- **PC1 (F = 15,01, p < 0,001)** : Cette composante est fortement discriminante entre les groupes étudiés. Elle reflète probablement la variation la plus importante, liée à la composition chimique ou à la teneur en principe actif des échantillons.
- **PC2 (F = 7,32, p < 0,01)** : Bien que représentant une part de variance plus faible, cette composante reste significative et témoigne d'une contribution pertinente à la différenciation des échantillons, possiblement en lien avec les propriétés thermiques ou la texture structurale.

Ces résultats confirment que les deux premières composantes principales (PC1 et PC2) sont statistiquement significatives pour expliquer les différences observées entre les échantillons. Elles peuvent donc être retenues comme axes pertinents pour la visualisation, l'interprétation des clusters, et l'établissement de corrélations structure-fonction dans le cadre de l'étude chimiométrique.

II.3.2. Comparaison multiple des scores de l'ACP (PC1 et PC2) entre groupes de formulation (test de Tukey HSD)

Le tableau présente les résultats du test post-hoc de Tukey HSD appliqué aux composantes principales **PC1** et **PC2** issues de l'ACP, afin d'identifier les différences significatives entre les trois groupes étudiés :

- **M** : matrices seules,
- **M-PA** : matrices chargées en principe actif,
- **PA seul** : principe actif non incorporé.

Tableau 62 : Comparaison multiple des scores de l'ACP1 entre groupes de formulation (test de Tukey HSD)

Comparaison	Différence moyenne	p-ajustée	Significatif
M vs M-PA	-32,49	0,0011	Oui
M vs PA seul	+23,89	0,6689	Non
M-PA vs PA seul	+56,38	0,1188	Non

- Seule la comparaison entre M et M-PA présente une différence statistiquement significative sur PC1 ($p = 0,0011$). Cela suggère que la matrice seule diffère fortement de la matrice chargée, probablement en raison de la présence du principe actif modifiant la structure FTIR, thermique ou chimique globale.
- En revanche, aucune différence significative n'est observée entre M et PA seul, ni entre M-PA et PA seul, ce qui peut refléter un recouvrement partiel des signatures chimiques selon cette composante.

Tableau 63 : Comparaison multiple des scores de l'ACP1 entre groupes de formulation (test de Tukey HSD)

Comparaison	Différence moyenne	p-ajustée	Significatif
M vs M-PA	+14,29	0,0263	Oui
M vs PA seul	+46,74	0,0289	Oui
M-PA vs PA seul	+32,44	0,166	Non

- Les scores PC2 permettent de différencier M de M-PA ainsi que M de PA seul, indiquant que cette composante capture également des éléments structuraux (ex. changements thermiques, organisation moléculaire) affectés par la présence ou l'absence du principe actif.

- La comparaison M-PA vs PA seul n'est pas significative ($p = 0,166$), suggérant une certaine convergence dans leurs propriétés physicochimiques sur ce plan.

Ces résultats valident la pertinence des axes PC1 et PC2 pour discriminer les types de formulation. En particulier, PC1 distingue fortement les matrices seules des matrices chargées, tandis que PC2 permet de différencier les matrices seules à la fois des PA purs et des formulations. Ces différences confirment l'utilité de l'ACP pour caractériser chimiquement et thermiquement les formulations à base de diclofénac sodique.

II.3.2.1. Synthèse des résultats multivariés (ACP et ACH)

L'ACP réalisée sur les matrices seules, chargées et les formulations complètes a permis de séparer les échantillons en trois groupes principaux expliquant 68,67 % de la variance totale (PC1 : 50,3 %, PC2 : 18,4 %). Les regroupements obtenus ont été confirmés par l'analyse hiérarchique, mettant en évidence des proximités entre profils physico-chimiques homogènes (ex. forte charge en PA, ou profils thermiques similaires).

Les groupes identifiés sont les suivants :

- **Groupe 2** (*indiqué en rouge sur les figures ACP/ACH*) : échantillons fortement positifs sur PC1, associés à une présence marquée du principe actif (diclofénac sodique), forte déshydratation thermique et signatures FTIR riches. → *Exemples : M - PA 2, M - PA 3, M 16, M 20.*
- **Groupe 1** (*indiqué en vert*) : PC1 très négatif, lié à des matrices seules ou peu réactives (structure phosphate amorphe, faible activité thermique). → *Exemples : M - PA 4, M - PA 5, M - PA 17, M 10.*
- **Groupe 0** (*indiqué en bleu*) : intermédiaire, combinant des formulations partiellement chargées avec des interactions physico-chimiques modérées. → *Exemples : M - PA 6, M - PA 9, M - PA 13, M 6.*

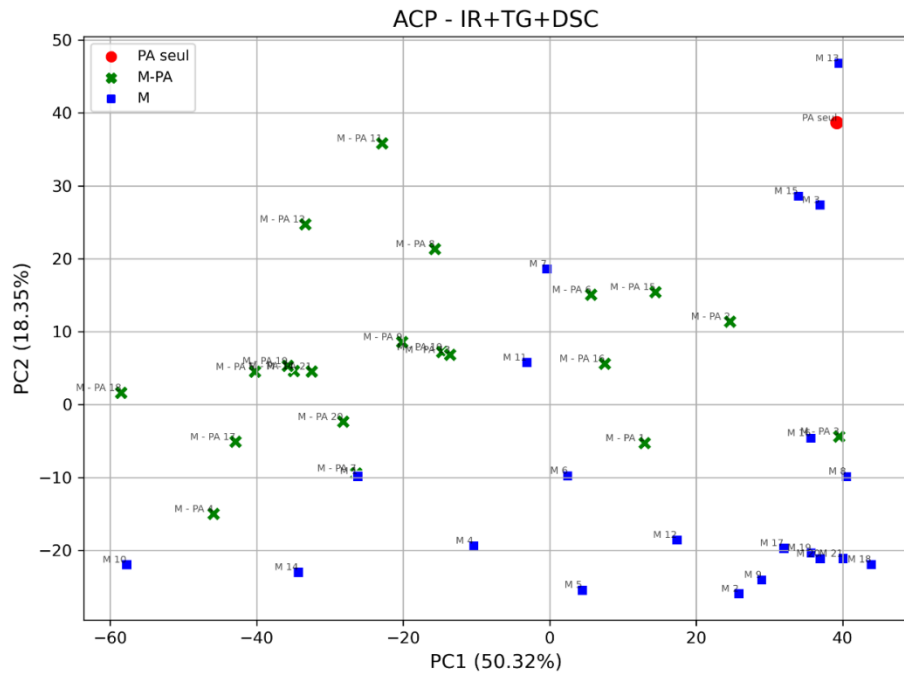


Figure 59 : Projection des échantillons sur les deux premières composantes principales de l'ACP basée sur les données FTIR, TG et DSC

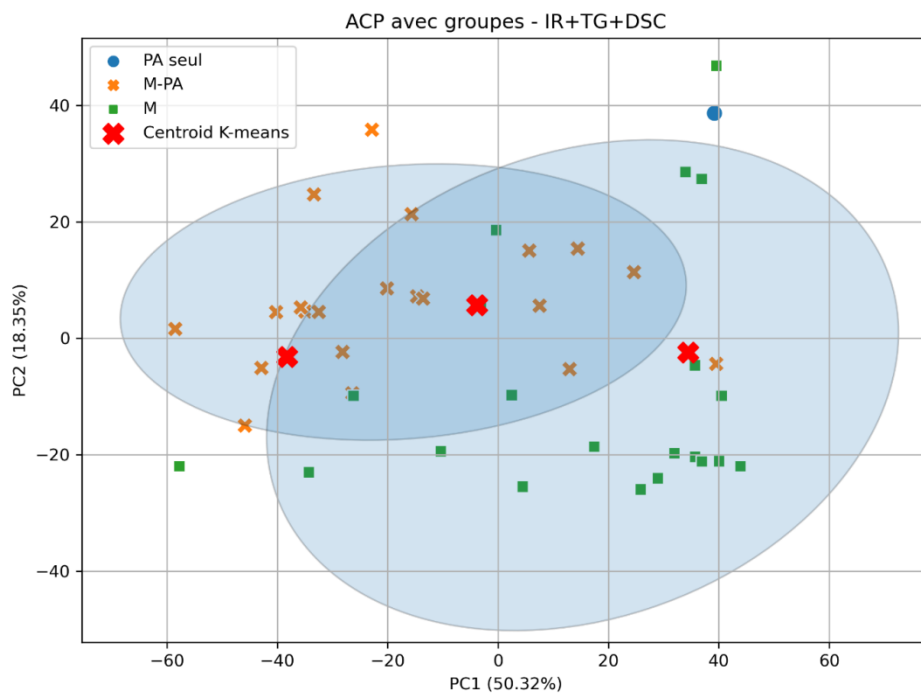


Figure 60 : Représentation des groupes par ACP avec classification K-means à partir des données FTIR, TG et DSC

Cette figure illustre la projection bidimensionnelle des échantillons sur les deux premières composantes principales de l'ACP (PC1 : 50,32 %, PC2 : 18,35 %) en intégrant la classification par K-means et les groupes d'origine expérimentale :

- Cercle bleu : PA seul
- Croix orange : M-PA (matrices chargées)
- Carré vert : M (matrices seules)
- Croix rouge épaisse : centroïdes des clusters K-means

Trois regroupements distincts sont visualisés, délimités par les centroïdes K-means :

- Un groupe autour de valeurs PC1 négatives, dominé par les matrices seules (M).
- Un groupe central composé majoritairement de formulations M-PA.
- Un groupe à valeurs PC1 positives, englobant le PA seul et plusieurs M-PA ou M fortement enrichis.
- L'ellipse de confiance illustre la dispersion des échantillons et la variabilité intra-groupe, confirmant la séparation spatiale des classes.
- La position du PA seul (en haut à droite) confirme sa singularité spectrale et thermique par rapport aux matrices.

Cette classification croisée ACP/K-means permet une lecture synthétique des affinités physicochimiques entre les échantillons. Elle valide l'hypothèse selon laquelle la combinaison des données FTIR, TG et DSC permet de discriminer efficacement les formulations selon leur profil structural et leur niveau de fonctionnalisation.

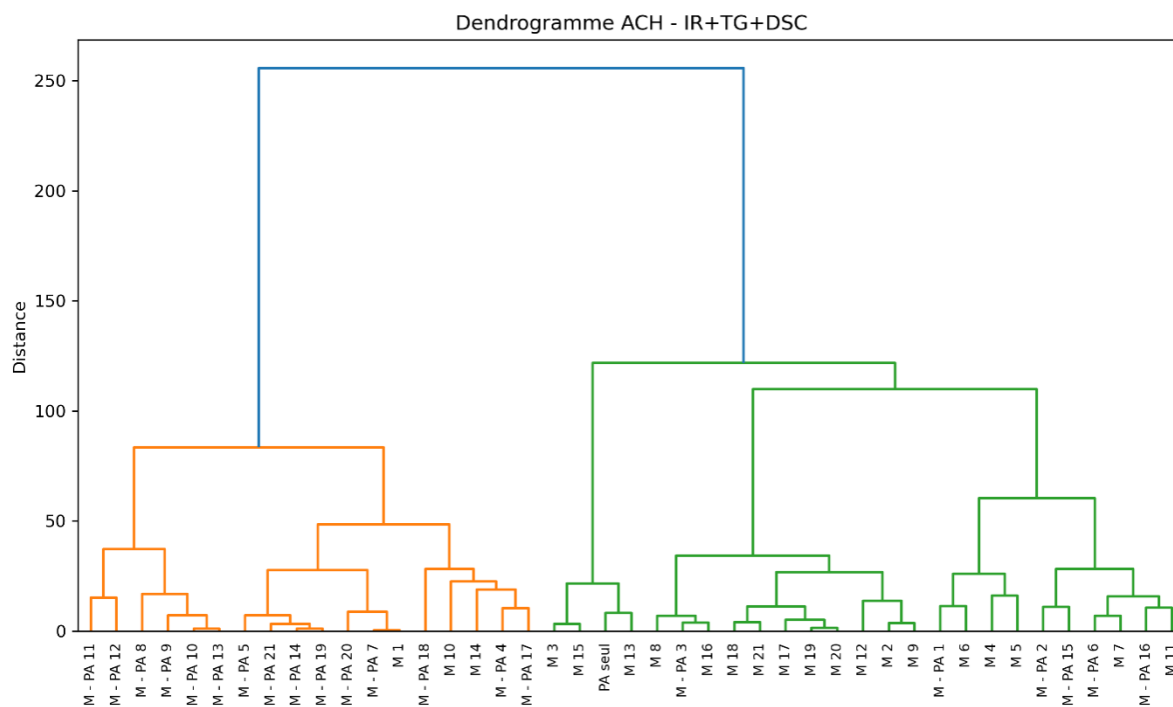


Figure 61 : Dendrogramme de classification hiérarchique (ACH) basé sur les données FTIR, TG et DSC

II.3.2.2. Profils de dissolution observés (données de la dissolution : plan fractionnaire et plan composite centrale)

L'analyse statistique des cinétiques de dissolution a montré que :

- À **1 h et 2 h**, les formulations optimisées (groupe 2, rouge) présentent des libérations rapides ($\geq 60\%$) fortement influencées par le ratio P_2O_5/CaO et le pH, confirmant leur rôle primordial à court terme [115] → *Exemples : M - PA 2 (60 % à 2 h), M 18 (88 % à 2 h)*.
- À **4 h**, l'apparition d'effets d'interaction complexes (AB, AC, BE, etc.) traduit une évolution du mécanisme de libération, avec un rôle croissant de la structure matricielle [126]. → *Exemples : M - PA 9 (69,8 %), M 8 (99,9 %)*.
- À **6 h et 10 h**, les modèles de type quadratique indiquent une prédominance des **termes B² (temps d'agitation)**, liés au relargage prolongé via des matrices poreuses [120]. → *Exemples : M - PA 7 (93,8 % à 6 h), M - PA 8 (96,6 % à 10 h)*.

II.3.2.3. Corrélation structurale - fonctionnelle

Les correspondances observées sont les suivantes :

- **Groupe 2** (formules optimales riches en PA, en rouge) → Dissolution rapide dès 1–2h, conforme aux modèles linéaires simples, dû à une charge importante, faible interaction matrice/PA. → *Exemples : M - PA 3, M 13, M 18.*
- **Groupe 0** (formulations mixtes, en bleu) → Libération progressive, influencée par interactions (effets AB, AC), souvent modélisée par des surfaces de réponse 3D courbées. → *Exemples : M - PA 10, M - PA 12, M 5.*
- **Groupe 1** (matrices peu actives, en vert) → Profil de libération retardé, activation tardive par interaction avec le milieu (temps et agitation). → *Exemples : M - PA 17, M - PA 20, M 4.*

Cette concordance confirme que la structure physico-chimique détectée par ACP/ACH est un prédicteur puissant de la performance cinétique.

II.3.3. Conclusion

L'intégration des données multivariées (ACP/ACH) aux résultats de dissolution confirme l'existence de profils structuraux distincts influençant la cinétique de libération. Les matrices classées dans le groupe 2 sont les plus performantes à court terme, tandis que les matrices de groupe 1 manifestent une libération retardée, modulée par les conditions mécaniques. Cette analyse croisée enrichit significativement la compréhension des relations structure-fonction dans les systèmes à libération contrôlée.

Chapitre III

Développement de gélules de diclofénac sodique à libération prolongée à base de matrice minérale bioactive

Le diclofénac sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) fréquemment prescrit pour soulager les affections inflammatoires chroniques telles que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose ou la spondylarthrite ankylosante. Son efficacité repose sur l'inhibition des enzymes cyclooxygénases COX-1 et COX-2, avec une affinité marquée pour la voie COX-2, impliquée dans la genèse de l'inflammation [137]. Toutefois, sa demi-vie courte (1 à 2 heures) et son potentiel d'irritation gastro-intestinale imposent des prises fréquentes, limitant l'observance et exposant à des effets indésirables [138].

Les formes galéniques à libération prolongée ont pour objectif de maintenir une concentration plasmatique thérapeutique constante, en réduisant la fréquence des prises et en minimisant les pics de concentration responsables de la toxicité gastro-intestinale [62]. Bien que les comprimés enrobés et les gélules à pellets soient les plus utilisées à cet effet, ils présentent des limites telles que la complexité de fabrication ou la variabilité de la libération.

Dans ce contexte, cette étude vise à développer une nouvelle forme orale solide de diclofénac sodique à libération prolongée, utilisant une matrice minérale bioactive issue du procédé sol-gel. L'originalité de la démarche repose sur l'ajout d'un agent de charge (Avicel® PH 102) afin de garantir la fluidité et la stabilité du mélange, tout en facilitant l'encapsulation. Ce système matriciel, dépourvu de polymères hydrophiles classiques, ambitionne d'assurer une libération contrôlée, une stabilité physicochimique et une meilleure tolérance digestive du principe actif.

III.1.Méthodologie

La démarche expérimentale adoptée pour le développement de cette formulation repose sur une approche rationnelle, combinant la sélection de matériaux fonctionnels adaptés, l'optimisation des paramètres de remplissage des gélules et la caractérisation approfondie des propriétés galéniques. Les différentes étapes de cette méthodologie sont décrites ci-dessous.

III.1.1. Choix de la forme galénique : gélules à base de matrice minérale

III.1.1.1. Intérêt des gélules à matrice minérale comparativement aux formes conventionnelles

Le choix de la forme galénique constitue un paramètre clé dans l'optimisation de la biodisponibilité, de la tolérance et de la conformité thérapeutique d'un principe actif. Dans le cadre de la conception d'un système à libération prolongée du diclofénac sodique, les gélules intégrant une matrice minérale ont été retenues comme option stratégique, en raison de leurs avantages distinctifs par rapport aux formes solides traditionnelles (comprimés à libération prolongée et gélules à pellets).

Ces gélules sont formulées à partir de matrices minérales rigides et microporeuses, élaborées à base de verres bioactifs, capables d'encapsuler le principe actif tout en permettant un relargage progressif. La porosité contrôlée de la matrice, associée à son affinité avec les fluides physiologiques, favorise une libération prolongée et homogène du diclofénac [131]. Par rapport aux formes classiques, cette approche permet d'atténuer les variations plasmatiques, de limiter les effets indésirables gastro-intestinaux, et d'assurer une meilleure stabilité pharmacocinétique[129].

Tableau 64 : Comparaison des formes solides à libération modifiée

Critères	Comprimés à LP	Gélules à pellets	Gélules à matrice minérale
Mode de libération	Diffusion à travers un enrobage	Dissolution des pellets	Diffusion régulée par matrice minérale
Profil plasmatique	Fluctuations possibles	Assez stable	Très stable, relargage uniforme
Tolérance digestive	Moyenne à bonne	Bonne	Excellente (effet protecteur)
Fréquence d'administration	1 fois/jour	1–2 fois/jour	1 fois/jour
Facilité d'administration	Moyenne	Bonne	Excellente (gélule ouvrable)
Technologie	Enrobage polymérique	Enrobage de pellets	Matrice minérale bioactive
Coût de fabrication	Faible à modéré	Modéré à élevé	Modéré (potentiel d'optimisation)

III.1.2. Principes de libération prolongée : diffusion, gonflement et érosion

Le mécanisme de libération contrôlée du diclofénac à partir d'une matrice minérale repose sur une synergie de phénomènes physicochimiques interdépendants :

- **Diffusion** : Le principe actif migre au travers de la matrice hydratée selon un gradient de concentration. Cette diffusion suit une cinétique de type Fickien au départ, avant d'être influencée par la complexité du réseau matriciel[115].
- **Gonflement** : Les polymères hydrophiles incorporés (tels que HPMC et PVP) absorbent l'eau, formant un gel visqueux qui ralentit la diffusion du médicament. Ce gel agit comme une barrière semi-perméable dynamique[62].
- **Érosion** : Une dissolution progressive de la matrice se produit, notamment dans le cas des composants hydrosolubles. La présence de charges minérales bioactives (ex. verre phosphaté) contribue également à une dégradation contrôlée, renforçant la libération graduelle du principe actif [23].

Ces mécanismes, combinés, confèrent au système une cinétique complexe dite « d'anomalie de type II », selon le modèle de Korsmeyer et Peppas, offrant une libération prolongée, reproductible et adaptée aux médicaments à fenêtre thérapeutique étroite.

La forme gélule s'est imposée comme véhicule galénique en raison de sa flexibilité technologique, de sa compatibilité avec des poudres libres ou granulées, et de la simplicité du remplissage. Le choix de la matrice minérale – un verre phosphaté amorphe obtenu par la méthode sol-gel – se justifie par ses propriétés structurelles : porosité adaptée, stabilité physico-chimique et bioactivité démontrée[23,131].

III.1.3. Sélection des excipients

La sélection rigoureuse des excipients constitue une étape cruciale dans la conception de formes pharmaceutiques à libération prolongée. Dans le cas présent, l'objectif était de développer une formulation à base de diclofénac sodique intégrée à une matrice bioactive, capable de moduler la cinétique de libération du principe actif tout en assurant une stabilité physicochimique et une bonne acceptabilité gastro-intestinale.

III.1.4. Rôle de la matrice minérale bioactive (verre phosphaté)

L'utilisation d'une matrice minérale bioactive, en l'occurrence un verre phosphaté obtenu par la méthode sol-gel, vise à assurer à la fois l'encapsulation et la diffusion contrôlée du principe actif. Ce type de matrice présente une structure poreuse régulée, capable de libérer progressivement le diclofénac sodique par diffusion et/ou érosion du réseau minéral. Les interactions chimiques entre les groupements phosphates et les fonctions carboxyliques du diclofénac favorisent un ancrage moléculaire stable et contribuent à un effet gastro-protecteur [129,131].

En plus de leur rôle dans la libération contrôlée, les verres bioactifs apportent une biocompatibilité et une capacité de biointégration qui sont intéressantes pour des formulations sensibles ou chroniques [54].

III.1.5. Justification de l'utilisation de l'Avicel® comme agent de charge

L'Avicel® (cellulose microcristalline) a été choisie comme agent de charge principal en raison de ses excellentes propriétés d'écoulement, de compressibilité directe, et de compatibilité avec une large gamme de principes actifs et d'excipients. Elle favorise une structure cohésive du mélange pulvérulent et assure une bonne dispersibilité du diclofénac sodique dans la matrice finale.

De plus, l'Avicel® présente une capacité modérée de gonflement en présence d'eau, ce qui peut contribuer à la modulation du profil de libération du principe actif, notamment en synergie avec les polymères hydrophiles[62].

III.1.6. Comparaison avec d'autres excipients (lactose, mannitol, DCP)

Tableau 65 : avantages et limites des principaux excipients évalués pour la formulation en comparaison avec l'Avicel® :

Excipient	Avantages	Inconvénients
Avicel®	Bonne compressibilité, stabilité chimique, inertie, faible hygroscopicité	Peut retarder la libération en cas d'usage exclusif
Lactose	Bonne solubilité, bon agent de charge	Hygroscopique, peut réagir avec certains principes actifs (réaction de Maillard)
Mannitol	Non hygroscopique, effet rafraîchissant	Moins bon pouvoir liant, coût plus élevé
DCP (phosphate dicalcique)	Excellente stabilité, bonne compressibilité	Insoluble, peut altérer la cinétique de libération

Ainsi, le choix de l'Avicel® s'est avéré le plus pertinent pour garantir la cohésion de la poudre, la compatibilité avec la matrice minérale, et une cinétique de libération adaptée à un usage prolongé.

III.1.7. Développement de la formulation

III.1.7.1. Protocole de remplissage des gélules

La mise au point du protocole de remplissage des gélules repose sur une méthodologie rigoureuse visant à garantir l'homogénéité du contenu et la reproductibilité du dosage. Le remplissage manuel a été réalisé à l'aide d'un gélulier manuel adapté à la taille des gélules, avec un calibrage minutieux de la densité apparente des mélanges. Le mélange est réparti uniformément dans le gélulier les corps des gélules de taille "0", afin d'atteindre une masse cible de 500 ± 5 mg par unité, en conformité avec les exigences de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur., 2023).

L'utilisation d'une matrice minérale bioactive, issue du procédé sol-gel, a nécessité une adaptation spécifique du protocole pour assurer une bonne fluidité du mélange et une distribution homogène du principe actif. À cette fin, l'adjonction d'un agent de charge, en l'occurrence l'Avicel® PH 102 (cellulose microcristalline), s'est avérée essentielle pour améliorer les propriétés d'écoulement et la maniabilité de la poudre. Contrairement aux formulations classiques à base de matrices polymériques gonflantes, la présente formulation repose sur une matrice inorganique, optimisée par l'ajout de charges fonctionnelles, sans recours à un système hybride.

III.1.8. Essais pharmaco-techniques

Des contrôles standardisés ont été effectués conformément à la Pharmacopée Européenne pour évaluer la qualité pharmaceutique des gélules formulées. Les paramètres analysés incluent l'uniformité de masse, l'uniformité de teneur, le temps de désagrégation et la distribution granulométrique du mélange avant encapsulation.

III.1.8.1. Uniformité de masse et de teneur

III.1.8.1.1. Contrôle de l'uniformité de masse des gélules

L'essai d'uniformité de masse constitue une étape essentielle dans l'évaluation de la qualité pharmaceutique des formes solides unitaires. Il vise à vérifier la constance de la masse du contenu en principe actif d'une série de gélules, conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

Dix gélules sont sélectionnées de manière aléatoire et pesées individuellement avec précision, sans altérer leur intégrité. Après pesée initiale (masse brute), le contenu de chaque gélule est soigneusement retiré à l'aide d'un procédé adapté, sans perte de matière. Les enveloppes vides sont ensuite pesées séparément. La masse nette de remplissage est obtenue pour chaque unité par différence entre la masse brute et la masse de l'enveloppe vide.

Les résultats obtenus sont ensuite comparés à la masse moyenne calculée sur les dix unités. La conformité à l'essai est établie si, au maximum, deux unités présentent un écart individuel supérieur à la limite d'acceptation "e", exprimée en pourcentage de la masse moyenne "m", et si aucune unité ne dépasse deux fois cette limite (2e).

Critères d'acceptation

Les tolérances admissibles, définies en fonction de la masse moyenne des unités testées, sont résumées dans le tableau ci-dessous, conformément aux spécifications de l'USP :

Tableau 66 : Tolérances d'acceptation pour l'uniformité de masse

Forme pharmaceutique	Masse moyenne (m)	Écart toléré (e)
Comprimés non enrobés / pelliculés	≤ 80 mg	±10 %
	> 80 mg et < 250 mg	±7,5 %
	≥ 250 mg	±5 %
Capsules, granulés non enrobés, poudres en unités de prise	< 300 mg	±10 %
	≥ 300 mg	±7,5 %

Cet essai permet d'assurer l'homogénéité du dosage entre les unités produites, condition indispensable pour garantir la sécurité et l'efficacité thérapeutique du médicament.

III.1.8.1.2. Contrôle de l'uniformité de teneur

L'essai d'uniformité de teneur a pour objectif de s'assurer que la quantité de principe actif présente dans chaque unité individuelle d'un échantillon de 10 gélules prélevées aléatoirement reste dans des limites acceptables autour de la teneur moyenne mesurée pour l'ensemble de l'échantillon.

Cette évaluation permet de garantir la constance du dosage entre les unités produites, en particulier pour les médicaments à faible dosage ou à marge thérapeutique étroite, où de légères variations peuvent avoir un impact significatif sur l'efficacité ou la sécurité du traitement.

III.1.8.2. Évaluation du temps de désagrégation

L'essai de désagrégation vise à déterminer la capacité des gélules à se désintégrer complètement dans des conditions simulant le milieu gastro-intestinal. Cet essai est effectué conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne, en particulier pour les formes solides orales telles que les gélules dures.

III.1.8.2.1. Principe de l'essai

L'essai est réalisé sur un échantillon de six gélules prélevées aléatoirement sur chaque lot de fabrication. Chaque unité est placée dans un tube du panier-support d'un appareil de désagrégation, puis immergée dans de l'eau maintenue à une température contrôlée de 37 ± 1 °C. Lorsque cela est requis, un disque cylindrique en matériau plastique, de densité comprise entre 1,18 et 1,20, est inséré dans chaque tube pour maintenir l'unité posologique en place.

La durée maximale autorisée pour la désagrégation complète des gélules dures est de 30 minutes. À l'issue de ce délai, toutes les unités doivent s'être totalement désintégrées, sans qu'aucun résidu solide visible ne subsiste, à l'exception de fragments d'enveloppe gélatineuse souples sans noyau de poudre.

III.1.8.2.2. Description de l'appareillage

L'appareil de désagrégation est constitué des éléments suivants :

- **Un panier-support mobile**, comportant six tubes verticaux transparents, ouverts aux deux extrémités, mesurant $77,5 \pm 2,5$ mm de long et $21,85 \pm 1,15$ mm de

diamètre intérieur. Les tubes sont fixés entre deux plaques circulaires perforées, reliées par des boulons, et comportent à leur extrémité inférieure une toile métallique en acier inoxydable tissée (maillage : $2,0 \pm 0,2$ mm ; fil : $0,615 \pm 0,045$ mm).

- **Un b cher cylindrique** de 1 L, à fond bas, d'un diamètre intérieur de 106 ± 9 mm et d'une hauteur de 149 ± 11 mm, rempli avec le fluide de désagrégation.
- **Un système d'agitation mécanique**, assurant un mouvement vertical du panier à une fréquence constante comprise entre 29 et 32 cycles par minute, avec une amplitude de 55 ± 2 mm. Le mouvement doit rester strictement vertical, sans oscillation latérale ni déplacement axial.
- **Un dispositif thermostatique** maintenant la température du fluide d'immersion entre $35 \text{ }^\circ\text{C}$ et $39 \text{ }^\circ\text{C}$.

III.1.8.2.3. Caractéristiques des disques

Lorsque leur usage est spécifié, chaque tube reçoit un disque plastique transparent, de $9,5 \pm 0,15$ mm d'épaisseur et $20,7 \pm 0,15$ mm de diamètre, percé de cinq orifices longitudinaux ($2 \pm 0,1$ mm de diamètre). Un trou est centré, les quatre autres étant équidistants à $6 \pm 0,2$ mm de l'axe, alignés perpendiculairement. Ces disques doivent respecter les tolérances dimensionnelles et de densité indiquées dans la monographie (densité : 1,18–1,20).

III.1.8.2.4. Procédure expérimentale

Chaque gélule est introduite dans un tube du panier, avec ajout d'un disque si nécessaire. L'ensemble est plongé dans le fluide à $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ et soumis à un mouvement vertical continu. Après 30 minutes, le panier est retiré et l'observateur vérifie l'état de désagrégation des unités testées.

- Le test est réussi si les six gélules sont complètement désintégrées.
- Si une ou deux unités ne se d sint grent pas, le test est reconduit sur 12 gélules supplémentaires.
- Le lot est conforme si au moins 16 des 18 unités testées se sont totalement désintégrées dans le délai imparti.

III.1.8.3. Analyse granulométrique par tamisage

L'essai de tamisage a été réalisé dans le but d'évaluer la distribution granulométrique du mélange pulvérulent constitué de la matrice minérale et du diclofénac sodique, destiné au remplissage des gélules à libération prolongée.

Le mélange a été soumis à un tamisage mécanique en série, à l'aide d'un jeu de tamis normalisés de mailles décroissantes : 1000 μm , 500 μm , 350 μm , 250 μm , 125 μm et 63 μm . Chaque fraction granulométrique a été séparée en fonction de la taille des particules, en passant successivement le mélange à travers chaque tamis.

Pour chaque tamis, la masse de poudre retenue a été mesurée avec précision. Le pourcentage de matière retenue a été calculé par rapport à la masse totale du mélange initial. Parallèlement, le pourcentage de matière ayant traversé chaque tamis (fraction passante) a été déterminé afin d'obtenir une représentation complète de la distribution des particules.

Cette analyse permet de caractériser la granulométrie du mélange, paramètre essentiel pour garantir l'homogénéité du remplissage, la fluidité du mélange, et la reproductibilité du dosage unitaire au sein des gélules formulées.

III.1.8.4. Études de dissolution in vitro

La poudre constituée du mélange diclofénac–matrice minérale–Avicel® a été préparée par un mélangeur cubique pendant 10 minutes. Le remplissage des gélules de taille "0" a été réalisé à l'aide d'un gélulier manuel, visant une masse unitaire de 500 ± 7.5 %. Une compression manuelle douce a été appliquée pour optimiser la densité du remplissage tout en évitant la compaction excessive.

III.1.8.4.1. Conditions expérimentales (USP)

L'étude de la libération in vitro du diclofénac sodique à partir des gélules formulées a été conduite conformément aux normes de la Pharmacopée des États-Unis (USP, 2021), en vue d'évaluer le profil de libération prolongée du principe actif.

L'essai de dissolution a été réalisé dans un milieu tampon phosphate 0,05 M, ajusté à un pH de 7,5, avec un volume total de 900 mL. L'appareil de dissolution utilisé a été réglé à une vitesse d'agitation constante de 50 tours par minute, conformément aux spécifications de la

méthode USP. Des ancrages métalliques (plombs) ont été utilisés pour maintenir les gélules immergées au fond des paniers ou des bols, garantissant ainsi une exposition uniforme au fluide de dissolution.

Les échantillons ont été prélevés à des intervalles temporels définis, à savoir après 1, 2, 4, 6 et 10 heures d'agitation. Ces points ont été sélectionnés pour permettre une caractérisation complète du profil de libération prolongée.

L'analyse quantitative du diclofénac libéré a été effectuée par spectrophotométrie UV-visible. La longueur d'onde d'absorption maximale (λ_{max}) a été déterminée à 276 nm. Avant l'analyse, chaque échantillon prélevé a été filtré à l'aide d'un filtre adapté, puis dilué si nécessaire avec le même tampon phosphate, afin de rester dans la gamme linéaire de la courbe d'étalonnage.

La concentration en principe actif a été déterminée par comparaison de l'absorbance des échantillons avec celle d'une solution étalon de diclofénac sodique de référence (RS) préparée dans le même milieu.

Critères d'acceptation

Les résultats obtenus ont été confrontés aux spécifications de la USP, telles que présentées dans le tableau d'acceptation N°67. Ce tableau fixe les tolérances admissibles en pourcentage de la quantité de diclofénac dissoute aux temps spécifiés :

Tableau 67 : Critères d'acceptation USP pour le diclofénac sodique

Temps (heures)	Quantité dissoute attendue (%)
1 heure	$\leq 28 \%$
2 heures	20 % – 40 %
4 heures	35 % – 60 %
6 heures	50 % – 80 %
10 heures	$\geq 65 \%$

Le respect de ces tolérances permet de valider le comportement à libération prolongée de la formulation étudiée.

III.1.8.4.2. Modélisation cinétique (Weibull, Higuchi, Korsmeyer-Peppas)

Pour approfondir l'analyse des mécanismes de libération, les profils cinétiques ont été modélisés selon cinq équations couramment utilisées :

- **Modèle de Weibull**, qui caractérise la distribution temporelle de la libération ;
- **Modèle de Higuchi**, basé sur un mécanisme diffusif à travers une matrice plane ;
- **Modèle de Korsmeyer-Peppas**, qui permet de déterminer la nature du mécanisme prédominant (diffusion, érosion ou comportement mixte).
- **Modèle d'Ordre Zéro, ordre Un** : Déterminent la dissolution du médicament à partir de formes posologiques qui ne se désagrègent pas et libèrent le médicament lentement.
- **Modèle de Hixson-Crowell** : Utile pour comparer les profils de libération de médicaments ayant une bonne solubilité et des taux de libération intermédiaires.

III.1.8.5. Caractérisation spectroscopique (FTIR)

La spectroscopie infrarouge (FTIR) a été utilisée pour analyser l'incorporation du diclofénac sodique dans la matrice minérale, estimer le taux de chargement du principe actif et évaluer les éventuelles interactions avec les autres composants. Les spectres ont été enregistrés pour les composants individuels ainsi que pour les mélanges binaires et ternaires.

III.1.8.5.1. Taux de chargement

Cette analyse a pour finalité d'évaluer le taux de chargement du diclofénac sodique au sein de la matrice minérale, en s'appuyant sur les données spectroscopiques issues de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR). L'étude repose sur l'identification et la quantification des bandes d'absorption caractéristiques du diclofénac sodique dans les matrices avant et après incorporation. Cette approche permet de juger de l'efficacité du processus d'incorporation du principe actif dans la matrice.

L'évaluation repose sur la comparaison des intensités des bandes spécifiques du diclofénac sodique dans deux types d'échantillons :

- **Matrice de diclofénac sodique pure** : la bande attribuée au groupement carboxylate, observée à $1571,99 \text{ cm}^{-1}$, a été utilisée comme signal de référence. L'intensité moyenne enregistrée pour cette bande était de $72,27$ pour les échantillons analysés.
- **Matrice minérale chargée en diclofénac sodique** : l'incorporation du principe actif dans la matrice est confirmée par l'apparition d'une bande caractéristique à $1689,64 \text{ cm}^{-1}$, traduisant l'interaction du diclofénac avec le réseau matriciel.

Le **taux de chargement** est calculé en se basant sur les intensités moyennes des bandes spectrales caractéristiques, mesurées sur trois échantillons représentatifs. Ce rapport d'intensités permet d'estimer de manière semi-quantitative la quantité de diclofénac effectivement incorporée dans la matrice bioactive.

III.1.8.6. Analyse du mélange physique

L'analyse des spectres infrarouges (FTIR) permis de confirmer la présence du diclofénac sodique dans la formulation à base de matrice minérale. Les bandes caractéristiques identifiées dans le spectre de la matrice optimale sont les suivantes :

- 3321.42 cm^{-1} : bande attribuée à l'élongation de la liaison N-H de l'amine secondaire.
- 1577.77 cm^{-1} : bande correspondant à l'élongation du groupe carbonyle (C=O) de la fonction acide carboxylique.
- 1543.05 cm^{-1} : vibrations associées à l'élongation de la double liaison C=C du noyau aromatique.
- 1273.02 cm^{-1} : bande caractéristique des vibrations du groupe C-N.
- 740.67 cm^{-1} : bande associée à la liaison C-Cl, typique du diclofénac sodique.

III.2. Résultats

III.2.1. Résultats pharmaco-techniques

III.2.1.1. Uniformité de masse et de teneur

III.2.1.1.1. Contrôle de l'uniformité de masse

Données expérimentales

Un échantillon de dix gélules a été analysé afin d'évaluer la conformité de la masse unitaire selon les critères définis par la Pharmacopée des États-Unis (USP). Les résultats individuels sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 68 : Contrôle de l'uniformité de masse

N° de gélule	Masse (mg)
1	525
2	573
3	555
4	549
5	532
6	551
7	552
8	575
9	583
10	555
Moyenne	555
Écart-type	0,018

Critères de conformité selon l'USP

Pour des gélules dont la masse moyenne est supérieure à 300 mg (soit > 0,300 g), les tolérances applicables sont les suivantes :

- **Tolérance principale** : chaque unité doit présenter une masse comprise dans $\pm 7,5$ % de la masse moyenne.
- **Tolérance extrême** : aucune unité ne doit s'écarter de plus de ± 15 % de la masse moyenne.

Calcul des seuils de tolérance :

- $\pm 7,5\%$ de 0,555 g = 0,0416 g \rightarrow Intervalle acceptable : [0,513 g ; 0,597 g]
- $\pm 15\%$ de 0,555 g = 0,0833 g \rightarrow Intervalle extrême : [0,472 g ; 0,638 g]

Vérification de la conformité des unités :**Tableau 69 : Vérification de la conformité des unités**

Gélule	Masse (g)	Conformité $\pm 7,5\%$	Conformité $\pm 15\%$
1	0,525	Conforme	Conforme
2	0,573	Conforme	Conforme
3	0,555	Conforme	Conforme
4	0,549	Conforme	Conforme
5	0,532	Conforme	Conforme
6	0,551	Conforme	Conforme
7	0,552	Conforme	Conforme
8	0,575	Conforme	Conforme
9	0,583	Conforme	Conforme
10	0,555	Conforme	Conforme

L'ensemble des gélules examinées satisfait pleinement aux exigences de la Pharmacopée des États-Unis (USP) concernant l'uniformité de masse. En effet :

- Aucune unité ne présente une déviation supérieure à $\pm 7,5\%$ par rapport à la masse moyenne calculée ;
- Aucune gélule ne dépasse la limite maximale autorisée de $\pm 15\%$;
- L'écart-type observé, relativement faible (0,018 g), reflète une bonne régularité du processus de remplissage.

Ces résultats attestent de la conformité du lot aux spécifications réglementaires relatives à l'uniformité de masse.

III.2.1.1.2. Contrôle de l'uniformité de teneur

L'uniformité de teneur a été évaluée par spectrophotométrie UV en milieu tampon phosphate à pH 7,5. Un échantillon contenant l'équivalent de 100 mg de diclofénac sodique a été dissous dans 100 mL de tampon. Ensuite, 1 mL de cette solution a été prélevé, puis dilué dans 50 mL du même tampon avant lecture de l'absorbance à 276 nm.

Tableau 70 : Résultats analytiques de l'essai de contrôle de l'uniformité de teneur

Paramètre	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Absorbance	0,565	0,559	0,561
Concentration (mg/L)	19.845	19.628	19.700
Quantité calculée (mg)	99.224	98.141	98.502

Les valeurs obtenues montrent une excellente uniformité de teneur entre trois échantillons testés. Les écarts très limités dans les mesures d'absorbance et les quantités calculées traduisent une répartition homogène du diclofénac sodique dans la formulation. Cette homogénéité garantit une distribution précise et constante du principe actif dans les unités posologiques, ce qui est essentiel pour assurer la sécurité d'emploi, la répétabilité de la posologie, et l'efficacité thérapeutique du produit final.

La courbe d'étalonnage de Diclofinac sodique pur est présentée dans l'annexe N° :76

III.2.1.2. Désagrégation et granulométrie

III.2.1.2.1. Évaluation du temps de désagrégation

Le temps de désagrégation de six gélules de diclofénac sodique a été mesuré conformément aux spécifications. Les valeurs obtenues sont les suivantes :

Résultats expérimentaux :

Tableau 71 : Résultats expérimentaux

N° de gélule	Temps de désagrégation (min)
1	6,0
2	6,5
3	6,3
4	6,5
5	6,1
6	6,2
Moyenne	6,267
Écart-type (s)	0,207

- Le temps moyen de désagrégation observé est de 6,267 minutes, ce qui traduit une désintégration rapide et efficace des gélules dans les conditions simulant l'environnement gastro-intestinal. Cette valeur est conforme aux exigences des normes de la pharmacopée, qui imposent généralement un temps de désintégration inférieur à

30 minutes pour les gélules dures, tout en assurant une libération adéquate du principe actif.

- L'écart-type de 0,207 minute reflète une bonne homogénéité des temps de désagrégation entre les différentes unités testées. Cette faible variabilité témoigne d'un processus de fabrication bien maîtrisé, assurant une qualité constante du produit fini.

III.2.1.2.2. Analyse granulométrique par tamisage

Les résultats de l'analyse granulométrique sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 72 : résultats de l'analyse granulométrique

Classe (µm)	Centre de classe (µm)	Refus (gr)	Refus (%)	Refus cumulé ascendant (%)	Refus cumulé descendant (%)	Diamètre moyen (µm)
63-0	31.5	1.32	1.23	1.23	99.99	388,32
125-63	94	9.32	9.35	10.58	98.76	
250-125	187.5	11.06	11.10	21.68	78.31	
315-250	282.5	16.32	16.38	38.06	61.93	
500-315	407.5	37.18	37.32	75.38	24.61	
500-1000	650	24.52	24.61	99.99	23.62	

- Le diamètre moyen pondéré calculé pour l'ensemble de l'échantillon est de 388,32 µm, ce qui suggère une prédominance de particules de taille moyenne à grosse.
- L'analyse met en évidence une distribution granulométrique relativement large, avec une concentration majoritaire des particules dans la gamme comprise entre 315 µm et 500 µm, représentant ensemble plus de 37.32 % du mélange. À mesure que la taille des tamis diminue, le pourcentage de masse retenue diminue également, traduisant une répartition graduelle du mélange.
- Cette distribution, centrée sur des particules de taille intermédiaire à grande, est favorable à une libération prolongée du diclofénac sodique, en limitant la dissolution immédiate des particules fines tout en assurant une libération progressive du principe actif.

III.2.1.3. Essai de dissolution et modélisation cinétique

Les profils de libération du diclofénac sodique ont été évalués à différentes périodes d'échantillonnage (1 h, 2 h, 4 h, 6 h et 10 h), conformément aux spécifications de la Pharmacopée. Les pourcentages de dissolution observés à chaque point sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 73 : profils de libération du diclofénac sodique.

Temps (h)	Spécification USP	% Dissolution (moyenne)
1 h	≤ 28 %	21,60 %
2 h	20 % – 40 %	35,06 %
4 h	35 % – 60 %	58,55 %
6 h	50 % – 80 %	61,62 %
10 h	≥ 65 %	75,13 %

Ces résultats confirment que le profil de libération est conforme aux critères de dissolution des formes à libération prolongée, avec une progression régulière de la libération du principe actif.

Modélisation de la cinétique de libération

L'ajustement des données expérimentales aux différents modèles cinétiques a été réalisé afin de déterminer le mécanisme prédominant de libération. Les résultats des coefficients de corrélation (R^2) sont résumés ci-dessous :

Tableau 74 : Modèles de cinétique de libération

Modèle	R^2	Constante (K)	Autres paramètres
Ordre zéro	0,8597	5,707	
Ordre un	0,9467	0,136	
Higuchi	0,9725	25,078	
Hixson-Crowell	0,9177	0,1666	
Korsmeyer-Peppas	0,9536	18,81	$n = 0,572$
Weibull	0,9725	—	$\beta = 0,7525 ; \lambda = 5,94$

Les modèles de cinétiques de libération sont présentés dans les annexes 70 à 75

Le modèle de Weibull a fourni l'un des meilleurs ajustements aux données expérimentales ($R^2 = 0,9725$), suggérant une cinétique de libération complexe mais bien modélisée.

- Exposant $\beta = 0,75$: indique une libération initiale rapide, suivie d'un ralentissement progressif. Ce comportement est typique des systèmes de diffusion où une portion significative du principe actif est libérée au début, avec une décélération au fil du temps.
- Paramètre $\lambda = 5,94$: ce coefficient ajuste la cinétique temporelle du processus. Une valeur modérée reflète un rythme de libération progressif, atteignant des niveaux significatifs après un certain délai.

- Coefficient de corrélation $R^2 = 0,9725$: indique un excellent ajustement du modèle aux données expérimentales, avec 97,25 % de la variance expliquée par le modèle.

Le modèle de Higuchi, fondé sur un mécanisme de diffusion à travers une matrice, a également bien décrit le comportement de libération :

- Pente $K = 25,078$: indique une libération rapide par unité de racine carrée du temps.
- $R^2 = 0,9725$: identique à celui du modèle de Weibull, traduisant une excellente corrélation entre les données expérimentales et les valeurs prédites.

Ce modèle reflète une cinétique typique de diffusion, dans laquelle le taux de libération diminue à mesure que le principe actif est libéré de la matrice.

Tableau 75 : Comparaison entre le modèle de Higuchi et le Modèle de Weibull

Critère	Modèle de Higuchi	Modèle de Weibull
Nature de la cinétique	Diffusion pure	Libération complexe
Type de relation	Linéaire (\sqrt{t})	Non linéaire (β et λ variables)
Coefficient de corrélation (R^2)	0,9725	0,9725
Interprétation	Processus de diffusion	Processus mixte ou étagé
Flexibilité	Moins flexible	Plus flexible et prédictif

Les deux modèles, Higuchi et Weibull, offrent un excellent ajustement aux données de dissolution, avec un coefficient de corrélation identique ($R^2 = 0,9725$). Toutefois, le modèle de Weibull se distingue par sa souplesse et sa capacité à modéliser des mécanismes de libération complexes, notamment ceux comportant une phase initiale rapide suivie d'un ralentissement progressif. Le modèle de Higuchi demeure néanmoins pertinent dans le cas de systèmes purement diffusifs.

Ces résultats confirment que la libération du diclofénac sodique à partir de la matrice minérale suit une cinétique de diffusion contrôlée, bien décrite par des modèles mathématiques robustes, en particulier celui de Weibull.

III.2.1.4. Analyse du mélange physique (spectroscopie FTIR)

L'analyse FTIR du mélange physique montre que les principaux pics du diclofénac sodique sont conservés dans la matrice finale, notamment :

- 3321,42 cm^{-1} (liaison N-H),
- 1577,77 cm^{-1} (groupe carboxylique C=O),
- 1543,05 cm^{-1} (C=C aromatique),
- 1273,02 cm^{-1} (groupe C-N),
- 740,67 cm^{-1} (liaison C-Cl).

La comparaison des spectres de l'Avicel, de la matrice optimisée et de la formulation finale (voir figure ci-dessous) montre l'absence d'interactions chimiques entre le principe actif et l'excipient. La stabilité des bandes caractéristiques indique que la structure du diclofénac est préservée.

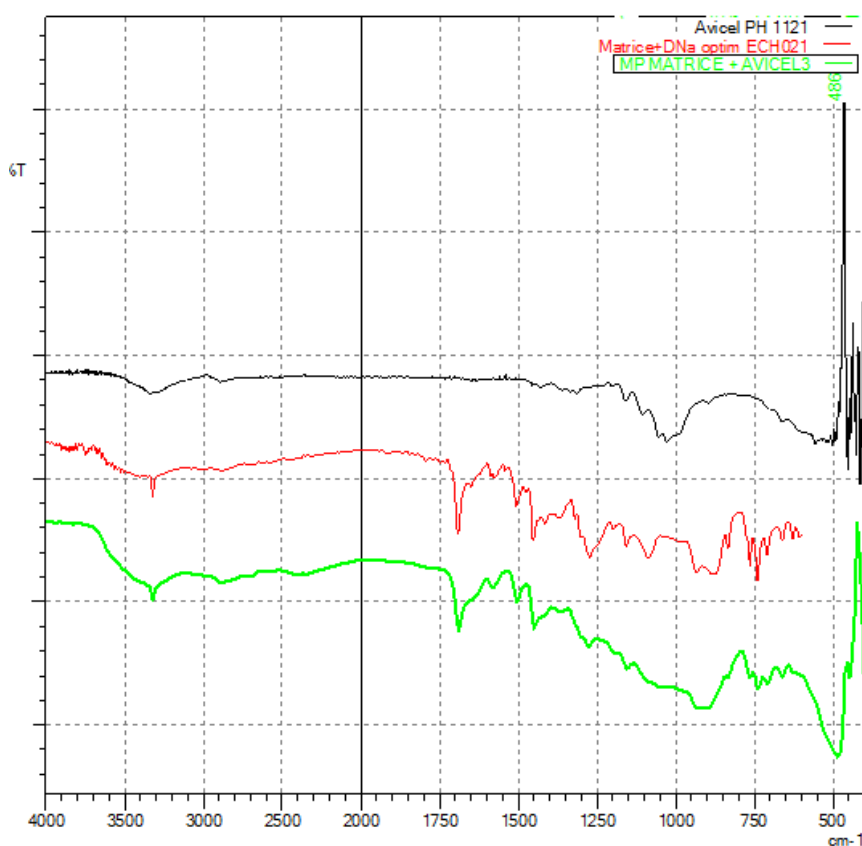


Figure 62 : Spectres FTIR comparatifs – Avicel, matrice optimisée, formulation finale

III.2.1.5. Évaluation du taux de chargement par spectroscopie FTIR

L'objectif de cette analyse est de quantifier l'incorporation du diclofénac sodique dans la matrice minérale à l'aide de données spectroscopiques obtenues par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).

La bande du groupement carboxylate à $1571,99 \text{ cm}^{-1}$ a été utilisée comme référence dans le spectre du diclofénac sodique pur, avec une intensité moyenne de 72,27. Dans les échantillons de matrices chargées, cette bande apparaît respectivement à $1585,49 \text{ cm}^{-1}$ ($I = 86,68$), $1577,77 \text{ cm}^{-1}$ ($I = 85,22$) et $1573,91 \text{ cm}^{-1}$ ($I = 81,95$), avec une intensité moyenne calculée de 84,61.

Le taux de chargement a été estimé à l'aide de la formule :

$$Taux(\%) = \frac{\text{Intensité échantillon}}{\text{Intensité référence} \times \text{Conc référence}} \times 100$$

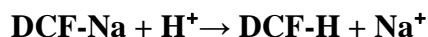
Où Créf est la concentration connue dans l'échantillon de référence (20 %). Le calcul donne :

$$\text{Taux de chargement} = 23.41\%$$

Ce résultat indique une bonne efficacité d'incorporation du principe actif dans la matrice, le taux obtenu étant en accord avec les plages usuelles observées pour des systèmes matriciels (10–25 %). Les légères variations peuvent être attribuées à des interactions physiques, à la répartition du principe actif ou à des effets de matrice.

Deux réactions principales sont susceptibles d'intervenir :

1. Protonation du diclofénac sodique :



2. Estérification entre DCF-H et le groupe éthoxy de la matrice :



Ces réactions conduisent à la formation d'un ester entre le groupement carboxyle du diclofénac et le groupe éthoxy de la matrice, ce qui pourrait favoriser une libération contrôlée du principe actif par interaction chimique.

III.2.1.6. Critère d'information d'Akaike (AIC) – Comparaison des modèles

Le critère d'information d'Akaike (AIC) a été utilisé pour comparer l'ajustement des différents modèles cinétiques aux données de dissolution. Une valeur d'AIC plus faible indique un meilleur compromis entre qualité d'ajustement et complexité du modèle.

Tableau 76 : Critère d'information d'Akaike (AIC) des modèles de cinétique de libération

Modèle	AIC
Ordre 0	32,05
Ordre 1	36,35
Korsmeyer-Peppas	29,43
Weibull	24,29
Higuchi	27,84
Hixson-Crowell	34,64

Le modèle de Weibull, avec un AIC de 24,29, apparaît comme le plus performant, suivi des modèles de Higuchi et de Korsmeyer-Peppas. Le modèle de Weibull est particulièrement adapté aux profils de libération complexes, tandis que celui de Higuchi convient bien aux processus diffusifs purs.

III.3. Discussion

Le développement d'une forme galénique innovante à libération prolongée du diclofénac sodique, reposant sur une matrice minérale bioactive, s'inscrit dans une logique de maîtrise pharmacocinétique et d'amélioration du profil de tolérance du médicament. Cette approche constitue une alternative prometteuse aux formes classiques (comprimés à enrobage polymérique ou gélules à pellets), en apportant une solution technique simple, reproductible et physiologiquement compatible [129,131].

L'emploi d'une matrice à base de verre phosphaté amorphe obtenue par sol-gel permet d'encapsuler efficacement le principe actif, tout en assurant un relargage contrôlé par un mécanisme associant diffusion, érosion et interactions chimiques[34,115] . La porosité et la bioactivité de cette matrice jouent un rôle clé dans la régulation du profil de libération.

Les essais pharmaco-techniques réalisés ont permis de valider la faisabilité technologique de cette formulation. L'uniformité de masse et de teneur des gélules répond strictement aux critères USP, témoignant d'une bonne homogénéité du remplissage et d'une répartition régulière du principe actif. Le faible écart-type observé dans ces essais (< 0,02 g pour la masse et < 1 % pour la teneur) reflète la maîtrise du procédé de fabrication.

L'essai de désagrégation confirme que le temps de désintégration moyen (6,26 min) reste compatible avec les exigences d'une forme à libération prolongée, tout en préservant une

bonne biodisponibilité initiale. Par ailleurs, l'analyse granulométrique indique une répartition centrée sur des tailles de particules intermédiaires (388 μm), favorisant à la fois la fluidité du mélange et une libération modulée du diclofénac sodique.

Les profils de dissolution obtenus sont conformes aux spécifications USP, avec des pourcentages de principe actif libérés allant de 21,6 % à 1 h à plus de 75 % à 10 h. Ces données attestent de la capacité de la formulation à prolonger la libération du principe actif, tout en évitant les pics plasmatiques. L'analyse cinétique a montré que les modèles de Weibull ($R^2 = 0,9725$) et de Higuchi ($R^2 = 0,9725$) sont les plus adaptés à la description du comportement de libération, le modèle de Weibull étant particulièrement pertinent pour les cinétiques complexes, avec un $\beta = 0,75$ caractérisant une libération initiale rapide suivie d'un ralentissement progressif.

La spectroscopie FTIR a permis de confirmer l'absence d'interaction physico-chimique entre le diclofénac sodique, la matrice minérale et l'Avicel®, comme en témoigne la présence inchangée des bandes caractéristiques du principe actif. L'estimation du taux de chargement, basée sur l'analyse semi-quantitative des intensités spectrales, indique une efficacité d'incorporation de 23,41 %, conforme aux valeurs couramment rapportées pour les systèmes matriciels [131].

Enfin, le critère d'information d'Akaike (AIC) a conforté la pertinence du modèle de Weibull, avec une valeur minimale (AIC = 24,29), indiquant le meilleur compromis entre qualité d'ajustement et complexité du modèle. Ce résultat soutient l'hypothèse d'une libération régie par des mécanismes mixtes de diffusion et d'érosion.

III.4. Conclusion

La présente étude a permis de démontrer la faisabilité technologique et la pertinence pharmacotechnique d'une formulation de gélules de diclofénac sodique à libération prolongée, basée sur une matrice minérale bioactive. Le choix de la matrice à base de verre phosphaté amorphe, l'utilisation de l'Avicel® comme agent de charge, ainsi que l'optimisation des paramètres de remplissage ont permis d'obtenir une formulation stable, homogène, et conforme aux spécifications pharmacopéiques.

Les résultats des tests galéniques, des essais de dissolution et de la modélisation cinétique confirment que cette approche permet un contrôle efficace de la libération du principe actif.

L'analyse FTIR a également validé l'absence d'interactions indésirables, tout en démontrant une bonne efficacité d'incorporation du diclofénac sodique dans la matrice.

Ces travaux ouvrent ainsi la voie à de nouvelles perspectives de développement de formes galéniques minérales innovantes pour des médicaments à visée anti-inflammatoire ou chronique, en particulier pour les molécules à marge thérapeutique étroite.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Au terme de ce travail de recherche, nous avons pu démontrer l'intérêt scientifique et technologique de la voie sol-gel pour la conception de polymères inorganiques bioactifs à usage pharmaceutique. La synthèse contrôlée de matrices phosphatées à base de P_2O_5 - Na_2O - CaO , leur caractérisation fine par des techniques spectroscopiques et thermiques, ainsi que leur intégration dans des systèmes de libération contrôlée, ont permis de valider l'hypothèse de départ selon laquelle ces matériaux peuvent constituer des excipients innovants à libération prolongée.

La stratégie expérimentale adoptée, articulée autour d'un criblage statistique initial suivi d'une optimisation par plan composite central, a permis d'identifier les combinaisons optimales des facteurs influençant la cinétique de dissolution du principe actif. Les analyses physicochimiques (DSC, TG, FTIR) ont confirmé la stabilité du diclofénac sodique dans la matrice, sans interaction délétère, et ont révélé une influence notable de la structure du réseau vitreux sur les profils de libération observés. Les essais pharmaco-techniques et l'évaluation des performances cinétiques (modèles de Higuchi, Weibull) ont conforté la pertinence du choix galénique.

Par ailleurs, l'étude chimiométrique a permis de discriminer efficacement les formulations selon leurs propriétés structurelles et fonctionnelles, validant ainsi l'approche multivariée dans la rationalisation des systèmes à libération prolongée.

Au-delà de ses résultats techniques, ce travail illustre la synergie possible entre les sciences des matériaux et les sciences pharmaceutiques. Il ouvre la voie à la conception de nouvelles générations d'excipients intelligents à base minérale, capables de répondre aux exigences croissantes de la formulation médicamenteuse personnalisée, en particulier dans les domaines où la bioactivité et la cinétique de libération sont cruciales (orthopédie, rhumatologie, oncologie...).

Des perspectives prometteuses se dessinent, notamment dans :

- L'élargissement des principes actifs incorporables (molécules thermosensibles, peptides),
- L'exploration de matrices dopées pour des effets synergétiques (bioactivité renforcée, propriétés antimicrobiennes),

Conclusion générale

- Et le développement de dispositifs implantables bioactifs intégrant ces matrices.

En somme, ce travail constitue une avancée significative dans le domaine des biomatériaux fonctionnels appliqués à la galénique, et appelle à une intégration plus large des procédés sol-gel dans les technologies de santé innovantes.

Références bibliographiques

- [1] Höhne GWH, Hemminger WF, Flammersheim H-J. Differential Scanning Calorimetry. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003.
- [2] Mettler-Toledo. Thermal Analysis Handbook – Recognizing and Correcting DSC Artifacts. Mettler-Toledo GmbH, Analytical 2020.
- [3] (CEntre de Ressources TEchnologiques en CHimie). Cahier technologique sol-gel. CERTECH asbl; 2006.
- [4] Barton J, Guillemet C. Le Verre (Science et technologie). s.l: EDP Sciences; 2014.
- [5] Pickup DM, Newport RJ, Knowles JC. Sol–Gel Phosphate-based Glass for Drug Delivery Applications. *J Biomater Appl* 2012; 26:613–22.
- [6] Brinker CJ. Sol-gel science : the physics and chemistry of sol-gel processing n.d.
- [7] George AM, Reddy Peddireddy SP, Thakur G, Rodrigues FC. Biopolymer-based scaffolds. *Biopolymer-Based Formulations*, Elsevier; 2020, p. 717–49.
- [8] Catauro M. Sol-Gel Chemistry Applied to Materials Science. Erscheinungsort Nicht Ermittelbar: MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019.
- [9] Handbook of sol-gel science and technology: processing, characterization, and applications. *Choice Reviews Online* 2005; 42:42-5885-42–5885.
- [10] Hudita A, Gălăţeanu B, editors. *Polymer Materials for Drug Delivery and Tissue Engineering*. MDPI; 2023.
- [11] Parekh HB, Jivani R, Jivani NP, Patel LD, Makwana A, Sameja K. NOVEL INSITU POLYMERIC DRUG DELIVERY SYSTEM: A REVIEW. *J Drug Delivery Ther* 2012;2.
- [12] Woignier, Thierry. Aérogels - Aspects fondamentaux. *Techniques de l'Ingénieur* 2025;AF 3 609v2.
- [13] Aegerter MA, Leventis N, Koebel MM, editors. *Aerogels Handbook*. New York, NY: Springer New York; 2011.
- [14] Flory, Paul J. *Principles of Polymer Chemistry*. Cornell University Press; 1953.
- [15] Varma MVS, Kaushal AM, Garg A, Garg S. Factors Affecting Mechanism and Kinetics of Drug Release from Matrix-Based Oral Controlled Drug Delivery Systems: *American Journal of Drug Delivery* 2004;2:43–57.
- [16] Kocon, Laurent, et Jean Phalippou. Aérogels. Aspect matériau. *Techniques de l'Ingénieur n.d.;AF 3 610*.
- [17] Soundrapandian C, Datta S, Kundu B, Basu D, Sa B. Porous Bioactive Glass Scaffolds for Local Drug Delivery in Osteomyelitis: Development and In Vitro Characterization. *AAPS PharmSciTech* 2010;11:1675–83.
- [18] Jonschker G. *Sol-Gel-Technology in Praxis*. Vincentz Network; 2019.
- [19] Jerzy Zarzycki. *Glasses and the vitreous state*. Cambridge, New York: Cambridge University Press; 1991.
- [20] Kessler VG. The Synthesis and Solution Stability of Alkoxide Precursors. In: Klein L, Aparicio M, Jitianu A, editors. *Handbook of Sol-Gel Science and Technology*, Cham: Springer International Publishing; 2016, p. 1–50.
- [21] Pierre AC. *Introduction to Sol-Gel Processing*. Cham: Springer International Publishing; 2020. .
- [22] Ranade VV, Hollinger MA. *Drug delivery systems*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press; 2004.
- [23] Hench LL, West JK. The sol-gel process. *Chem Rev* 1990; 90:33–72.
- [24] Dunn B, Zink JI. Sol–Gel Chemistry and Materials. *Acc Chem Res* 2007;40:729–729.
- [25] Chukanov NV, Chervonnyi AD. *Infrared Spectroscopy of Minerals and Related Compounds*. Cham: Springer International Publishing; 2016.
- [26] Livage J, Henry M, Sanchez C. Sol-gel chemistry of transition metal oxides. *Progress in Solid State Chemistry* 1988; 18:259–341.
- [27] Muzzarelli RAA. Chemical and Technological Advances in Chitins and Chitosans Useful for the Formulation of Biopharmaceuticals. In: Sarmiento B, Das Neves J, editors. *Chitosan-Based Systems for Biopharmaceuticals*. 1st ed., Wiley; 2012, p. 1–21.

- [28] Shea KJ, Loy DA. Bridged Polysilsesquioxanes. *Molecular-Engineered Hybrid Organic-Inorganic Materials*. *Chem Mater* 2001; 13:3306–19.
- [29] Walcarius A, Collinson MM. Analytical Chemistry with Silica Sol-Gels: Traditional Routes to New Materials for Chemical Analysis. *Annual Rev Anal Chem* 2009; 2:121–43.
- [30] Pierre AC, Pajonk GM. Chemistry of Aerogels and Their Applications. *ChemInform* 2003;34:chin.200304237.
- [31] Reetz MT. Entrapment of biocatalysts in hydrophobic sol-gel materials for use in organic chemistry. *Advanced Materials* 1997; 9:943–54.
- [32] Innocenzi, P. and Brusatin, G. The chemistry of sol-gel-derived silica-based hybrid organic-inorganic materials. *Chemical Society Reviews* 2010; 39:228–238.
- [33] R.A.Weeks, D.L.Kinser. Hydrolysis and condensation rates of tetraalkoxysilanes. *Journal of Non Crystalline Solids* 1997;212.
- [34] Hench L.L. Bioceramics: from concept to clinic. *Journal of the American Ceramic Society* 1991;74:1487–510.
- [35] Arcos D., Vallet-Regí M. Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. *Acta Biomaterialia* 2010; 6:2874–88.
- [36] Brinker CJ, Keefer KD, Schaefer DW, Assink RA, Kay BD, Ashley CS. Sol-gel transition in simple silicates II. *Journal of Non-Crystalline Solids* 1984; 63:45–59.
- [37] Innocenzi P. *The Sol-To-Gel Transition*. 2nd ed. Cham: Springer; 2019.
- [38] Franks K, Abrahams I, Georgiou G, Knowles JC. Investigation of thermal parameters and crystallisation in a ternary CaO–Na₂O–P₂O₅-based glass system. *Biomaterials* 2001; 22:497–501.
- [39] John D Wright. *SOL-GEL MATERIALS CHEMISTRY AND APPLICATIONS*. vol. 4. Gordon and Breach Science Publishers; 2001.
- [40] Radin S, Ducheyne P, Kamplain T, Tan BH. Silica sol-gel for the controlled release of antibiotics. I. Synthesis, characterization, and in vitro release. *J Biomed Mater Res* 2001;57:313–20.
- [41] aérogel .aspect matériau. Kocon, Laurent, *Techniques de l'Ingénieur*. AF 3 610.
- [42] Banaee E, Ghaee A, Mashak A. The Effect of Synthesis Parameters on Structure and Properties of Silica Xerogels n.d.
- [43] Gibaldi M, Perrier D. *DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES* n.d.
- [44] Kwon GS. *Polymeric Drug Delivery Systems*. *DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES* n.d.
- [45] Harsági N, Keglevich G. The Hydrolysis of Phosphinates and Phosphonates: A Review. *Molecules* 2021; 26:2840.
- [46] Knowles JC. Phosphate based glasses for biomedical applications. *J Mater Chem* 2003; 13:2395.
- [47] Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A, Nava-Arzaluz MG, Piñón-Segundo E. Silica xerogels as pharmaceutical drug carriers. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2009; 6:485–98.
- [48] Ungureanu, D.N., Angelescu, N. Synthesis, Characterization and In Vitro Bioactivity of SiO₂ – CaO – P₂O₅ Sol – Gel Glasses Highlighted by XRD Technique. *The Scientific Bulletin of VALAHIA University – MATERIALS and MECHANICS* 2011:115–9.
- [49] Siqueira RL, Zanotto ED. The influence of phosphorus precursors on the synthesis and bioactivity of SiO₂–CaO–P₂O₅ sol–gel glasses and glass–ceramics. *J Mater Sci: Mater Med* 2013; 24:365–79.
- [50] Bueno OMVM, Herrera CL, Bertran CA, San-Miguel MA, Lopes JH. An experimental and theoretical approach on stability towards hydrolysis of triethyl phosphate and its effects on the microstructure of sol-gel-derived bioactive silicate glass. *Materials Science and Engineering: C* 2021;120:111759.
- [51] Vadala PC. Cinétique de dissolution de bioverres du système (SiO₂ -Na₂O -CaO -P₂O₅) n.d.
- [52] Gaskell, P. H., & Wallidge, G. W. Structure and short-range order in amorphous silicates. *Journal of Non-Crystalline Solids* 2002;315:114–20.
- [53] Tocchio A, Martello F, Tamplenizza M, Rossi E, Gerges I, Milani P, et al. RGD-mimetic poly(amidoamine) hydrogel for the fabrication of complex cell-laden micro constructs. *Acta Biomaterialia* 2015; 18:144–54.
- [54] Hench, L. L., & Polak, J. M. Third-generation biomedical materials. *Science* 2002; 295:1014–7.

- [55] Yashiro N, Usui T, Kikuta K. Application of a thin intermediate cathode layer prepared by inkjet printing for SOFCs. *Journal of the European Ceramic Society* 2010; 30:2093–8. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2010.04.012>.
- [56] Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials* 2006; 27:2907–15.
- [57] Brauer, D. S. Bioactive glasses—Structure and properties. *Angewandte Chemie International Edition* 2015;54:4160–81.
- [58] Oudadesse, H., et al. Structural and bioactivity investigation of sol–gel derived bioactive glass after immersion in simulated body fluid. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 2011;58:569–76.
- [59] Wendlandt W.W. *Thermal Analysis*. vol. 19. John Wiley; 1986.
- [60] Oudadesse, H., et al. Thermal and structural characterization of bioactive glass-ceramics. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2011; 106:661–7.
- [61] Wagner, Matthias. *Application Handbook – Thermal Analysis Coupling Techniques*. Mettler-Toledo 2020.
- [62] Colombari, P. "Coupled Raman-DSC analyses of silicate and phosphate biomaterials. *Journal of Non-Crystalline Solids* 2012; 358:3450–7.
- [63] Reading, M.; Elliott, D. C.; Hill, V. "Modulated differential scanning calorimetry. *Thermochimica Acta* 1993; 238:295–307.
- [64] Schawe, J. E. K. Measurement of glass transition with modulated temperature DSC. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2005; 80:93–8.
- [65] Wunderlich B. *Thermal analysis of polymeric materials*. Berlin: Springer; 2005.
- [66] Pandiyan V, Oswal SL, Vasantharani P. Thermodynamic and acoustic properties of binary mixtures of ethers. IV. Diisopropyl ether or oxolane with N,N-dimethylaniline or N,N-diethylaniline at 303.15, 313.15 and 323.15K. *Thermochimica Acta* 2011; 518:36–46.
- [67] Feng, X. Applications of Fast DSC in pharmaceutical research and development. *American Pharmaceutical Review* 2017; 20:28–33.
- [68] Comité ASTM E37. *Standard Practice for Temperature Calibration of Differential Scanning Calorimeters* 2018.
- [69] Grenet J, Legendre B. *Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC). Techniques d'analyse* 2010.
- [70] Angell CA. Formation of Glasses from Liquids and Biopolymers. *Science* 1995;267:1924–35. <https://doi.org/10.1126/science.267.5206.1924>.
- [71] Moynihan, C. T., Easteal, A. J., Wilder, J., & Tucker, J. Dependence of the glass transition temperature on heating and cooling rate. *Journal of Physical Chemistry* 1974;78:2673–7.
- [72] Dr. J. Schawe, Dr. R. Riesen, J. Widmann, Dr. M. Schubnell, U. Jörmann. *Analyse de la pureté par DSC*. METTLER TOLEDO GmbH, Analytical n.d.
- [73] Donth, E. *The Glass Transition: Relaxation Dynamics in Liquids and Disordered Materials*. vol. 48. Material science; 2001.
- [74] Ferry JD, Kauzmann W. REFERENCES AND NOTES 1995;267.
- [75] *L'Analyse Thermique pratique Conseils et Astuces*. Mettler-Toledo GmbH, Analytical 2016.
- [76] Organisation internationale de normalisation (ISO). *Plastiques – Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) – Partie 1 : Principes généraux* 2016.
- [77] Reading M, Hourston DJ. *Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry : Theoretical and Practical Applications in Polymer Characterisation* 2006.
- [78] *Plastics. Differential scanning calorimetry (DSC) Determination of temperature and enthalpy of melting and crystallization*. Under Review. 2018.
- [79] Garlotta, D. A literature review of poly(lactic acid). *Journal of Polymers and the Environment* 2001; 9:63–84.
- [80] Brown ME, Gallagher PK. *Handbook of thermal analysis and calorimetry*. Amsterdam: Elsevier; 2008.

- [81] Kuth S, Liverani L. Biodegradable and bioactive polymer/inorganic phase composites. *Tissue Engineering Using Ceramics and Polymers*, Elsevier; 2022, p. 179–212. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820508-2.00012-X>.
- [82] Dr. J. Schawe, Dr. R. Riesen, J. Widmann, Dr. M. Schubnell, U. Jörimann. interprétation des courbes DSC partie 1 mesures dynamiques. METTLER TOLEDO GmbH, Analytical 2000.
- [83] Collings, P. J., & Hird, M. *Introduction to Liquid Crystals: Chemistry and Physics*. vol. 1. Taylor & Francis; 1997.
- [84] Widmann J. Interprétation des courbes DSC; partie 2: mesures isothermes. METTLER TOLEDO GmbH, Analytical n.d.
- [85] Brian C. Smith. *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy*. 2nd Edition. Boca Raton: CRC Press; 2011.
- [86] Mouriño, V., Cattalini, J. P., & Boccaccini, A. R. Bioactive glasses with applications in the treatment of bone infections: A review. *Acta Biomaterialia* 2012; 8:3047–65.
- [87] Sepulveda P, Jones JR, Hench LL. Characterization of melt-derived 45S5 and sol-gel-derived 58S bioactive glasses. *J Biomed Mater Res* 2001; 58:734–40.
- [88] Bellucci, D., Sola, A., & Cannillo, V. Bioactive glass-based composites for biological applications: State of the art and future perspectives. *Materials Science and Engineering: C* 2014; 47:373–81.
- [89] Jones, J. R. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomaterialia* 2013;9:4457–86.
- [90] B.D. Cullity S.R. Stock. *Elements of X-Ray Diffraction*. 3rd ed. Pearson Education Limited; 2014.
- [91] Kokubo, T., Kushitani, H., & Sakka, S. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W3. *Journal of Biomedical Materials Research* 1990; 24:721–34.
- [92] Hoppe, A., Güldal, N. S., & Boccaccini, A. R. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials* 2011; 32:2757–74.
- [93] Patterson, A. L. The Scherrer formula for X-ray particle size determination. *Physical Review* 1939; 56:978–82.
- [94] Goldstein, J. I., Newbury, D. E., Echlin, P., & Joy, D. C. (et al.). *Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis*. 4th ed. Springer; 2018.
- [95]: Reimer, L. *Scanning Electron Microscopy: Physics of Image Formation and Microanalysis*. 2nd ed. Springer; 2013.
- [96] Vitale-Brovarone, C., Verne, E., Robiglio, L., & Appendino, P. Development and characterization of glass–ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2007; 18:1775–84.
- [97] Bellucci, D., Cannillo, V., & Sola, A. Bioactive glass–ceramic coatings: Structure, properties and applications. *Journal of the European Ceramic Society* 2010;30:2679–86.
- [98] Williams, D. B., & Carter, C. B. *Transmission Electron Microscopy: A Textbook for Materials Science*. Springer; 2009.
- [99] Oliveira, J. M., Correia, R. N., Fernandes, M. H., & Reis, R. L. Nanocrystalline hydroxyapatite–alumina composites: In vitro study of the cytotoxicity, degradation, and bioactivity. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2003; 65:414–21.
- [100] Balamurugan, A., Balossier, G., Laurent-Maquin, D., Pina, S., Rebelo, A. H. S., & Ferreira, J. M. F. An in vitro biological and anti-bacterial study on a sol–gel derived silver-incorporated bioglass system. *Dental Materials* 2008; 24:1343–51.
- [101] Brinker CJ, Harrington MS. Sol-gel derived antireflective coatings for silicon. *Solar Energy Materials* 1981; 5:159–72.
- [102] Levy D. *The Sol-Gel Handbook* n.d.
- [103] Siqueira, Renato Luiz and Zanotto, Edgar Dutra. Characterization of phosphate precursors for sol-gel glass synthesis. *Materials Chemistry and Physics* 2015;162:167–175.
- [104] Goupy J, Creighton L. *Introduction aux plans d’expériences*. 3e éd. Paris: Dunod “L’Usine nouvelle”; 2006.
- [105] Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2001;13:123–33.

- [106] Maroni A, Zema L, Cerea M, Foppoli A, Palugan L, Gazzaniga A. Erodible drug delivery systems for time-controlled release into the gastrointestinal tract. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2016; 32:229–35.
- [107] Carta D, Knowles JC, Smith ME, Newport RJ. Synthesis and structural characterization of P2O5–CaO–Na2O sol–gel materials. *Journal of Non-Crystalline Solids* 2007; 353:1141–9.
- [108] Palomo ME, Ballesteros MP, Frutos P. Analysis of diclofenac sodium and derivatives. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1999; 21:83–94.
- [109] Kierys A, Kasperek R, Krasucka P, Goworek J. Encapsulation of diclofenac sodium within polymer beads by silica species via vapour-phase synthesis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2016; 142:30–7.
- [110] Tadashi Kokubo. How useful is SBF in predicting *in vivo* bone bioactivity? *Biomaterials* 2006; 27:2907–15.
- [111] Dimitrakopoulos, G.P. and Yannopoulos, S.N. and Lidorikis, E. Structural and optical properties of phosphate glasses doped with transition metals. *Journal of Non-Crystalline Solids* 2002;306:124–34.
- [112] Colby SA. Controlled drug release from sol-gel derived materials. *J Control Release* 2014:134–48.
- [113] Abou Neel EA, Chrzanowski W, Pickup DM, O’Dell LA, Mordan NJ, Newport RJ, et al. Structure and properties of strontium-doped phosphate-based glasses. *J R Soc Interface* 2009;6:435–46.
- [114] Tarcha PJ, editor. *Polymers for controlled drug delivery*. Boca Raton: CRC Press; 1991.
- [115] Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2001; 13:123–33.
- [116] Wiedmann TS, Kamel L. Examination of the Solubilization of Drugs by Bile Salt Micelles. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002; 91:1743–64.
- [117] Catauro M, Bollino F, Renella RA, Papale F. Sol–gel synthesis of SiO2–CaO–P2O5 glasses: Influence of the heat treatment on their bioactivity and biocompatibility. *Ceramics International* 2015; 41:12578–88.
- [118] Vallet-Regí M. Ordered Mesoporous Materials in the Context of Drug Delivery Systems and Bone Tissue Engineering. *Chemistry A European J* 2006; 12:5934–43.
- [119] United States Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeia, USP 43 / National Formulary, NF 38*. 43rd ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2020.
- [120] J. Siepmann. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001; 48:139–57.
- [121] Ottcher HB, Slowik P, Uß WS. *Sol-Gel Carrier Systems for Controlled Drug Delivery* n.d.
- [122] Kokubo T, Kushitani H, Sakka S, Kitsugi T, Yamamuro T. Solutions able to reproduce *in vivo* surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W³. *J Biomed Mater Res* 1990; 24:721–34.
- [123] Nagaich U, Bharti C, Pal AK, Gulati N. Diclofenac Sodium Loaded Sustained Release Matrix Tablet Possessing Natural and Synthetic Polymers: Formulation and *in vitro* Characterization. *IJPER* 2014; 48:49–55. <https://doi.org/10.5530/ijper.48.4s.7>.
- [124] Jean-Louis DAUDON. Thermogravimétrie. *Techniques de l’Ingénieur* n.d.;P1260.
- [125] Dressman J, Krämer J. *Pharmaceutical Dissolution Testing* 2005.
- [126] Nokhodchi, A., Bolourtchian. Effect of formulation variables on the release behavior of propranolol hydrochloride from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *Farmaco* 2002;57:55–9.
- [127] Innocenzi P. Infrared spectroscopy of sol–gel derived silica-based films: a spectral-microstructure overview. *Journal of Non-Crystalline Solids* 2003; 316:309–19.
- [128] Brow RK. Review: the structure of simple phosphate glasses. *Journal of Non-Crystalline Solids* 2000; 263–264:1–28.
- [129] Montazerian M, Zanotto ED. Bioactive and inert dental glass-ceramics. *J Biomedical Materials Res* 2017; 105:619–39. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35923>.
- [130] Borisova, D. et al. Structural IR characterization of diclofenac sodium in amorphous drug formulations. *Int J Pharm* 2017.

- [131] Rahaman MN, Day DE, Sonny Bal B, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, et al. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomaterialia* 2011; 7:2355–73.
- [132] Okafo SE, Avbunudiogba JA, Ejomafuvwe E. Formulation and evaluation of sustained release diclofenac sodium matrix tablets produced using *Brachystegia eurycoma* gum. *J Pharm Bio* 2020;17:34–43. <https://doi.org/10.4314/jpb.v17i1.7>.
- [133] Pang, X. et al. Hybrid sol–gel carriers for drug delivery. *J Control Release* 2015; 219:93–110.
- [134] Esbensen, K.H., Guyot, D. Multivariate Data Analysis. In *Practice CAMO* 2002.
- [135] Jolliffe, I.T., & Cadima, J. Principal component analysis: a review and recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A. Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2015; 374.
- [136] Murtagh, F., & Legendre, P. Ward’s hierarchical agglomerative clustering method: which algorithms implement Ward’s criterion. *Journal of Classification* 2014; 31:274–95.
- [137] Feather, A.; Randall, D.; Waterhouse, M. (éditeurs). *Kumar and Clark’s Clinical Medicine*. 9th edition (9e éd.). Elsevier; 2017.
- [138] Rainsford, K. D. *Anti-inflammatory drugs in the 21st century*. Dordrecht: Springer Science & Business Media; 2013.

ANNEXE

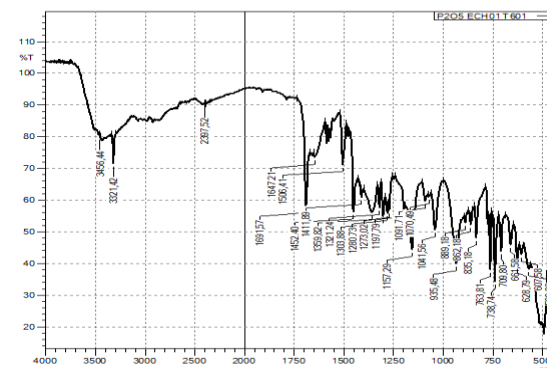
Annexe N°1 : Spectres IR des matrices Minérales seules des échantillons 01 et 02

Bandes caractéristiques de la matrice minérale échantillon 01

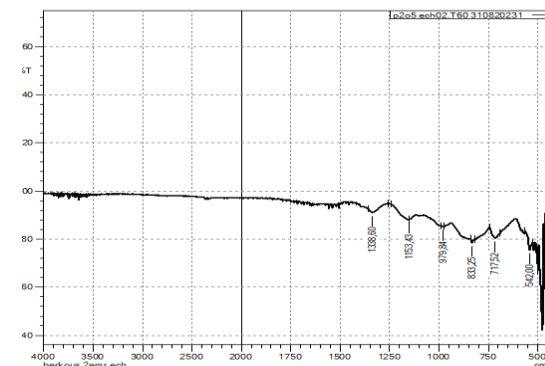
Position expérimentale (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
569	560	Vibration de déformation P–O–P
738,74	720	Vibration d'élongation symétrique P–O–P
935,48	940	Vibration d'élongation asymétrique P–O–P
1091,71	1085	Vibration d'élongation asymétrique (PO ₃) ²⁻
1273,02	1260	Vibration d'élongation asymétrique (PO ₂) ⁻
1647,21	1633	Vibration de déformation H ₂ O
3456,44	3466	Vibration d'élongation OH ⁻

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 02

Position expérimentale (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
542	560	Vibrations de déformation des liaisons P–O
717,52	720	Vibrations d'élongation symétrique des groupes P–O–P
833,25	740	Vibrations des liaisons P–O–P, structure métaphosphate
979,84	940	Vibrations d'élongation asymétriques des groupes P–O terminaux
1153,43	1030	Vibrations d'élongation symétrique des groupes PO ₃
1338,6	1030	Vibrations d'élongation d'un groupement phosphate non ponté



Spectre IR de la matrice seule échantillon 01

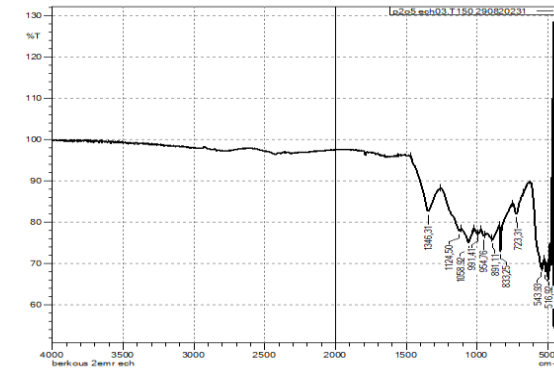


Spectre IR de la matrice seule échantillon 02

Annexe N°2 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 03 et 04

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 03

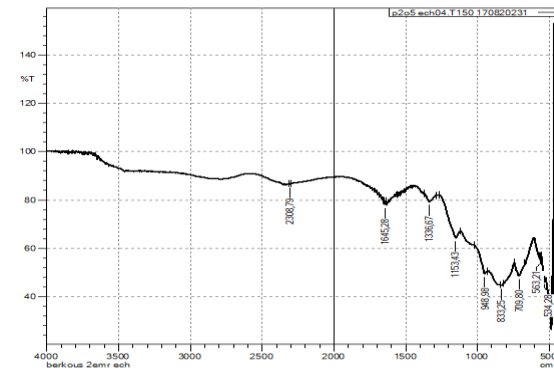
Position (cm-1)	Référence (cm-1)	Attribution
516.92	560.0	Vibrations de déformation des ponts P–O–P
543.93	560.0	Vibrations de déformation des groupes P–O terminaux
723.31	720.0	Vibration d'élongation symétrique des groupes P–O–P
833.25	760.0	Vibrations des liaisons P–O–P, structure métaphosphate
891.11	940.0	Vibrations d'élongation des ponts P–O–P
954.76	940.0	Vibrations d'élongation asymétriques des groupes P–O terminaux
991.41	-	Vibrations des groupes P–O dans une structure phosphatée
1058.92	1030.0	Vibrations d'élongation des groupes phosphates liés à une structure PO ₃ ²⁻
1124.5	1085.0	Vibrations des groupes phosphates (PO ₃) ²⁻
1346.31	1260.0	Vibrations d'élongation des groupes PO ₂ ⁻ .



Spectre IR de la matrice seule échantillon 03

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 04

Position (cm-1)	Référence (cm-1)	Attribution
534.28	560.0	Vibration de déformation des ponts P–O–P
563.21	560.0	Vibrations de déformation des groupes P–O terminaux
709.8	720.0	Vibration d'élongation symétrique des groupes P–O–P
833.25	760.0	Vibrations des liaisons P–O–P, structure métaphosphate
948.98	940.0	Vibrations d'élongation asymétriques des groupes P–O terminaux
1153.43	1030.0	Vibration d'élongation symétrique des groupes PO ₃
1336.67	-	Vibrations d'élongation des groupes PO ₂ ⁻ ,
1645.28	1633.0	Vibration de déformation de H ₂ O.
2308.79	-	Interactions avec des groupements hydroxyles ou hydrogènes dans les phosphates hydratés

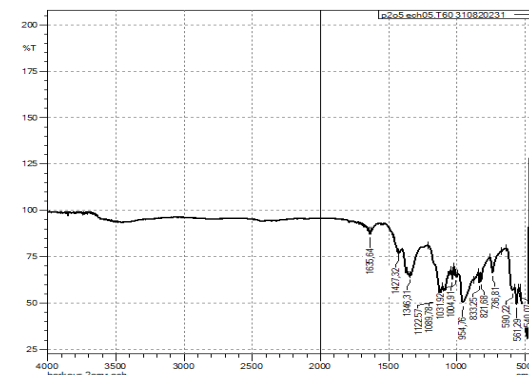


Spectre IR de la matrice seule échantillon 04

Annexe N°3 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 05 et 06

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 05

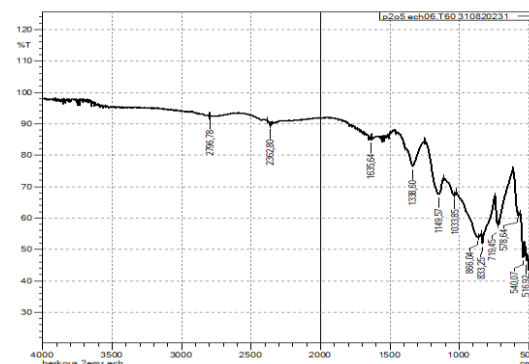
Position (cm-1)	Référence (cm-1)	Attribution
540.07	560	Vibrations de déformation des ponts P–O–P
561.29	560	Vibrations de déformation des ponts P–O–P
736.81	720	Vibration d'élongation symétrique des groupes P–O–P
821.68	760	Vibrations des liaisons P–O–P, structure métaphosphate
954.76	940	Vibrations d'élongation asymétriques des groupes P–O terminaux
1031.92	1030	Vibrations d'élongation des groupes phosphates liés à une structure PO ₃
1089.78	1085	Vibrations des groupes phosphates (PO ₃) ²⁻
1346.31	1260	Vibrations d'élongation des groupes PO ₂ .
1635.64	1633	Vibration de déformation de H ₂ O, présence d'eau adsorbée ou structurée



pectre IR de la matrice seule échantillon 05

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 06

Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
501.49	-	Vibration de déformation des ponts P–O–P, légèrement décalée, possible interaction chimique
516.92	560	Vibration de déformation des groupes P–O bornes, cohérent avec la présence des groupes P–O–P
540.07	560	Vibration de déformation des ponts P–O–P, caractéristiques de liaisons phosphates
578.64	560	Vibrations typiques des structures phosphates ou métaphosphates
719.45	720	Vibration d'élongation symétrique des groupes P–O–P
833.25	760	Caractéristique des métaphosphates, polymères phosphatés avec chaînes ou cycles fermés P–O–P
1033.85	1030	Vibration d'allongement symétrique des groupes PO ₃ , confirmation de leur présence
1149.57	1085	Vibrations d'allongement asymétriques des groupements phosphates (PO ₄) ³⁻ ou variations (PO ₃) ²⁻
1338.60	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ , variations dans le réseau phosphate
1635.64	1633	Vibration de déformation de H ₂ O, présence d'eau ou interactions avec molécules d'eau
2796.78	3466	Interactions avec groupements hydroxyles ou hydrogènes dans phosphates hydratés

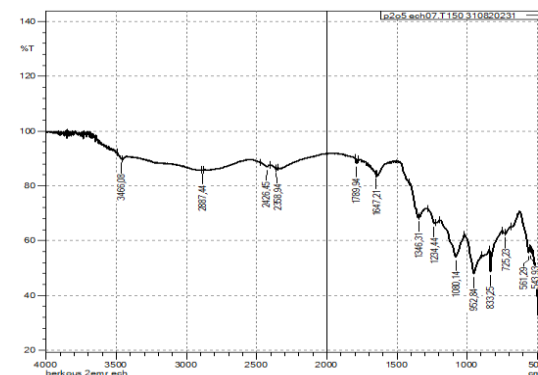


Spectre IR de la matrice seule échantillon 06

Annexe N°4 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 07 et 08

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 07

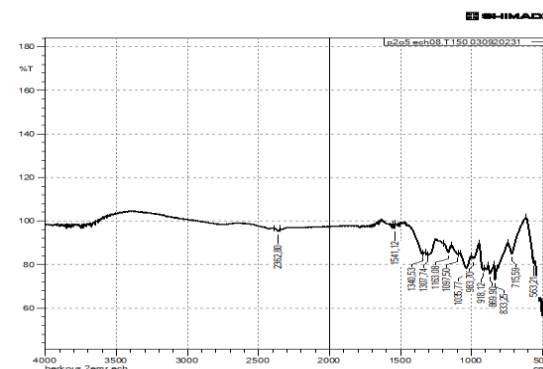
Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
543,93	560	Vibration de déformation des ponts P–O–P, légère différence possible due à interactions structurales
561,29	560	Vibration de déformation des groupes P–O terminaux, confirmant la présence de ponts phosphates
725,23	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, suggérant une structure bien formée
833,25	760	Caractéristique des métaphosphates, liaisons P–O–P cycliques ou linéaires, ou polyphosphates
952,84	940	Vibrations d'élongation asymétriques des groupes P–O terminaux
1080,14	1085	Vibration d'allongement asymétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , typique des phosphates semi-cristallins
1234,44	1260	Vibration d'élongation asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , possible décalage dû à interactions chimiques
1647,21	1633	Vibration de déformation de H ₂ O, présence d'eau adsorbée ou intégrée dans l'échantillon
3466,08	3466	Vibration d'élongation des groupes hydroxyles (OH ⁻), indiquant présence d'eau liée ou groupes hydroxyles



Spectre IR de la matrice seule échantillon 07

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 08

Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
563,21	560	Vibration de déformation des ponts P–O–P, confirmant liaisons P–O–P dans structure phosphate ou métaphosphate
715,59	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, présence de ponts symétriques
833,25	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, caractéristique des métaphosphates
869,90	-	Vibration possible de déformation/allongement des groupes P–O–P ou vibrations d'hydroxyles
983,70	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P ou groupements phosphates terminaux
1035,77	1030	Vibration d'allongement symétrique des groupes (PO ₃) ²⁻
1097,50	1085	Vibration d'allongement asymétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , typique des ions PO ₄ ou ponts P–O–P
1163,08	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , variations structurales dans phosphates/polyphosphates
1307,74	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , présence de groupes phosphate ou polyphosphate
1541,12	-	Vibrations de déformation des liaisons C–O ou groupes organiques
2362,80	3466	Vibrations d'élongation des groupes hydroxyles (OH ⁻), indiquant présence d'eau liée ou groupes hydroxyles

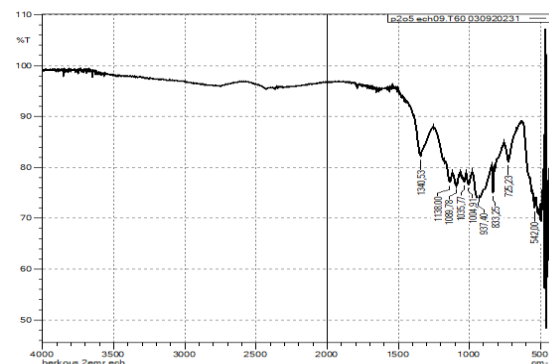


Spectre IR de la matrice seule échantillon 08

Annexe N°5 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 09 et 10

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 09

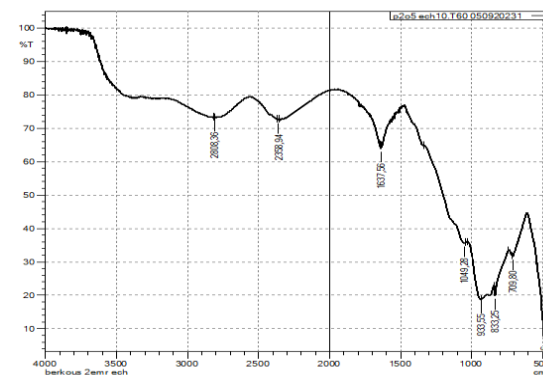
Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
542,00	560	Vibration de déformation des ponts P–O–P
725,23	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P
833,25	720	Bande typique des métaphosphates, où P–O–P forment chaînes ou anneaux (structures métaphosphates/polyphosphates)
937,40	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P, typique des terminaux phosphates ou ponts P–O–P
1004,91	1030	Vibration d'allongement symétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , confirmant présence de phosphates (PO ₃) ²⁻
1035,77	1030	Vibration d'allongement symétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , indice de phosphates ou polyphosphates
1089,78	1085	Vibration d'allongement asymétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , signature classique des métaphosphates ou polyphosphates
1138,00	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , décalage dû à variations structurelles ou interactions métalliques
1340,53	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , indiquant changements structuraux dans réseau phosphate/polyphosphates



Spectre IR matrice seule échantillon 09

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 10

Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
486,06	560	Déformation des liaisons P–O dans une structure modifiée, vibration des phosphates condensés
709,80	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, présence de phosphates polymérisés, métaphosphates/polyphosphates
833,25	720	Bande typique des métaphosphates, liaisons P–O–P cycliques ou linéaires, liée aussi aux polyphosphates condensés
933,55	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P, typique des terminaux phosphates, phosphates partiellement hydrolysés
1049,28	1030	Vibration d'allongement symétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , phosphates semi-cristallins, phosphates condensés/polyphosphates
1637,56	1633	Vibration de déformation de l'eau (H ₂ O), eau adsorbée ou intégrée dans structure phosphatée
2358,94	3466	Vibrations d'élongation des groupes hydroxyles (OH ⁻), présence d'eau liée ou groupes hydroxyles
2808,36	-	Vibrations associées aux groupes hydroxyles (OH ⁻) dans phosphates hydratées, possibles impuretés organiques

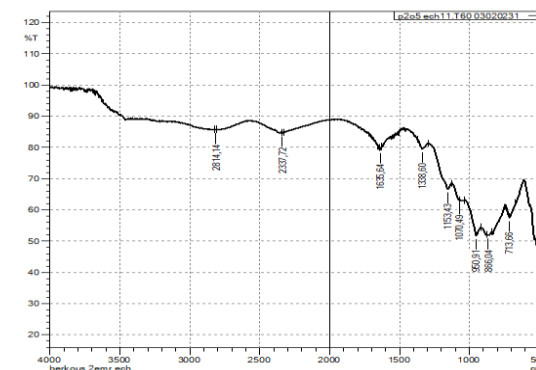


Spectre IR matrice seule échantillon 10

Annexe N°6 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 11 et 12

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 11

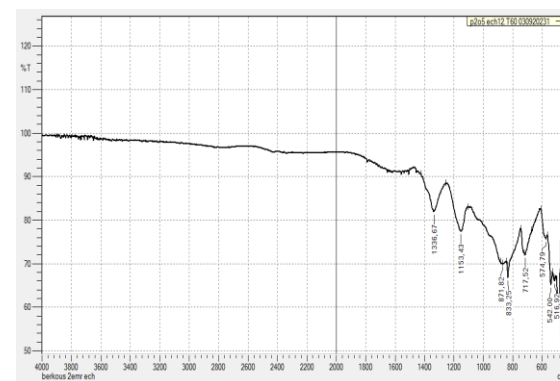
Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
713,66	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, confirmant phosphates polymérisés
866,04	850–900	Vibrations associées aux groupes P–O terminaux, liées à des phosphates amorphes ou interactions avec cations métalliques
950,91	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P, typique des terminaux phosphates ou ponts P–O–P condensés
1070,49	1030 et 1085	Bande entre vibrations symétrique et asymétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , observée dans polyphosphates linéaires/ramifiés
1153,43	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés
1338,60	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés
1635,64	1633	Vibration de déformation de l'eau (H ₂ O), présence d'eau adsorbée ou structurale
2337,72	-	Absorption du dioxyde de carbone (CO ₂) dans l'environnement
2814,14	-	Vibrations associées aux groupes hydroxyles (OH ⁻) dans des structures hydratées



Spectre IR de la matrice seule échantillon 11

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 12

Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
516,92	560	Vibration de déformation des liaisons P–O–P, présence de structures phosphatées
542,00	560	Vibrations de déformation des ponts P–O–P, confirmant structure semi-cristalline
574,79	560	Présence de ponts P–O–P dans un réseau semi-cristallin
717,52	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, confirmation de phosphates polymérisés
833,25	850–900	Vibrations des groupes P–O terminaux, liées à phosphates amorphes ou interactions avec cations métalliques
871,82	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P, typique des terminaux phosphates, légère variation possible
1153,43	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés
1336,67	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés

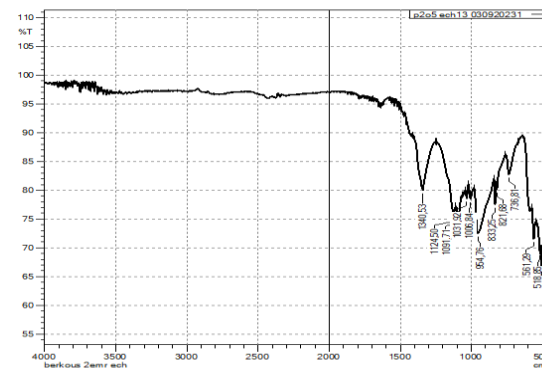


Spectre IR de la matrice seule échantillon 12

Annexe N°7 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 13 et 14

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 13

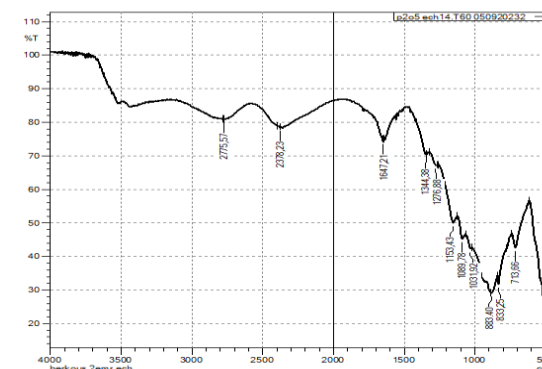
Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
507,28	-	Vibration de déformation des liaisons P–O–P, présence de structures phosphatées
518,85	-	Déformation spécifique des ponts P–O–P, influencée par la structure locale ou présence de cations
561,29	560	Présence de ponts P–O–P dans un réseau semi-cristallin
736,81	720 et 760	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, présence de phosphates polymérisés
833,25	850–900	Vibrations des groupes P–O terminaux, liée à phosphates amorphes ou interactions avec cations métalliques
954,76	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P, typique des terminaux phosphates, légère variation structurelle
1006,84	1030	Vibration d'élongation symétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , présence de polyphosphates ou phosphates condensés
1031,92	1030	Confirmation des groupes (PO ₃) ²⁻ , liés aux polyphosphates ramifiés
1091,71	1085	Vibrations d'élongation asymétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , caractéristiques des polyphosphates ramifiés
1124,50	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés
1340,53	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés



Spectre IR de la matrice seule échantillon 13

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 14

Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
713,66	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, confirmant phosphates polymérisés
833,25	850–900	Vibrations des groupes P–O terminaux, liées à phosphates amorphes ou interactions avec cations métalliques
883,40	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P, typique des terminaux phosphates, légère variation
1031,92	1030	Confirmation des groupes (PO ₃) ²⁻ , liés aux polyphosphates ramifiés
1089,78	1085	Vibrations d'élongation asymétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , caractéristiques des polyphosphates ramifiés
1153,43	-	Vibrations d'élongation des groupements PO ₃ , fréquentes dans polyphosphates ramifiés
1276,88	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés
1344,38	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés
1647,21	1633	Vibration de déformation de l'eau (H ₂ O), présence d'eau adsorbée ou structurale
2775,57	3466	Vibrations d'élongation des groupes hydroxyles (OH ⁻), présence d'eau liée ou groupes hydroxyles

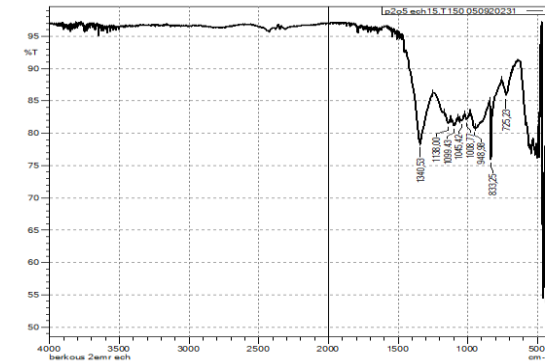


Spectre IR de la matrice seule échantillon 14

Annexe N°8 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 15 et 16

Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 15

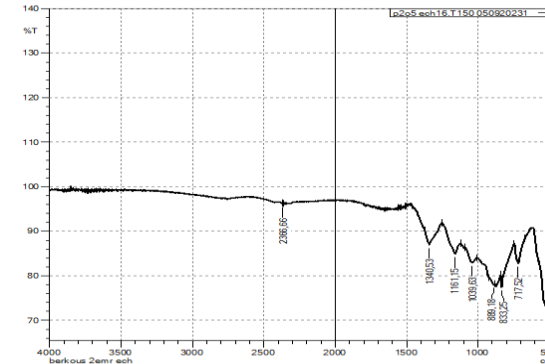
Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
725,23	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, confirmant phosphates polymérisés
833,25	850–900	Vibrations des groupes terminaux, liées à phosphates amorphes ou interactions avec cations métalliques
948,98	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P, typique des terminaux phosphates, légère variation possible
1008,77	-	Vibrations d'élongation des groupements PO ₃ , fréquentes dans polyphosphates ramifiés
1045,42	-	Vibrations d'élongation des groupements PO ₃ , fréquentes dans polyphosphates ramifiés
1099,43	1085	Vibrations d'élongation asymétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , caractéristiques des polyphosphates ramifiés
1138,00	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés
1340,53	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés



Spectre IR de la matrice seule échantillon 15

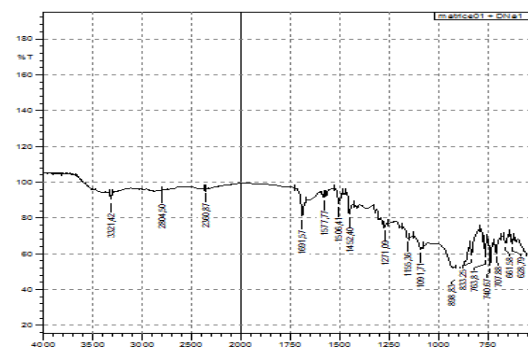
Bandes caractéristiques de la matrice minérale seule échantillon 16

Position (cm ⁻¹)	Référence (cm ⁻¹)	Attribution
495,71	-	Vibration de déformation des liaisons P–O–P
717,52	720	Vibration d'allongement symétrique des groupes P–O–P, confirmant phosphates polymérisés
833,25	850–900	Vibrations des groupes P–O terminaux, liées à phosphates amorphes ou interactions avec cations métalliques
889,18	940	Vibration d'allongement asymétrique des groupes P–O–P, typique des terminaux phosphates, légère variation possible
1039,63	1085	Vibrations d'élongation asymétrique des groupes (PO ₃) ²⁻ , caractéristiques des polyphosphates ramifiés
1161,15	1260	Vibrations d'élongation des groupements PO ₃ , fréquentes dans polyphosphates ramifiés
1340,53	1260	Vibration d'allongement asymétrique des groupes PO ₂ ⁻ , caractéristique des polyphosphates ou phosphates condensés
2366,66	3466	Vibrations d'élongation des groupes hydroxyles (OH ⁻), présence d'eau liée ou groupes hydroxyles

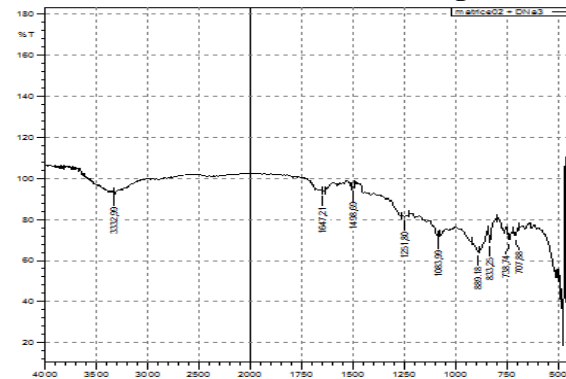


Spectre IR de la matrice seule échantillon 16

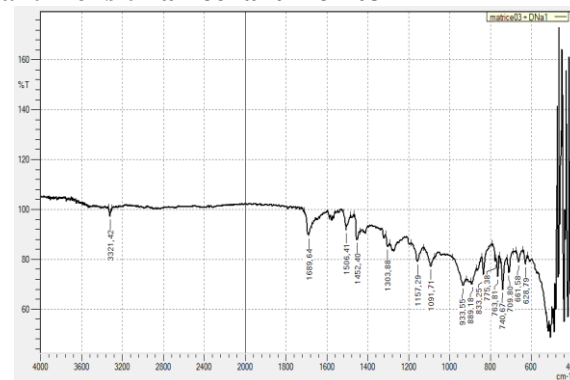
Annexe N°9 : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 01 à l'échantillon 03



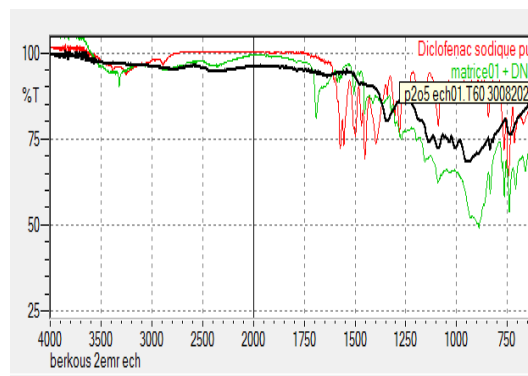
échantillon 01



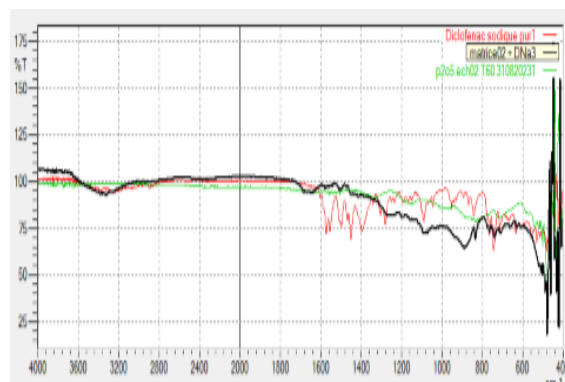
échantillon 02



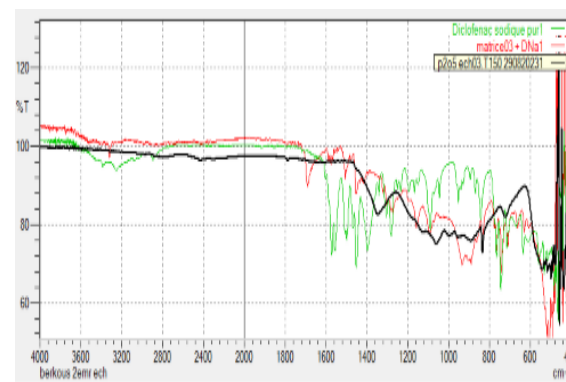
échantillon 03



Superposition IR matrice01 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

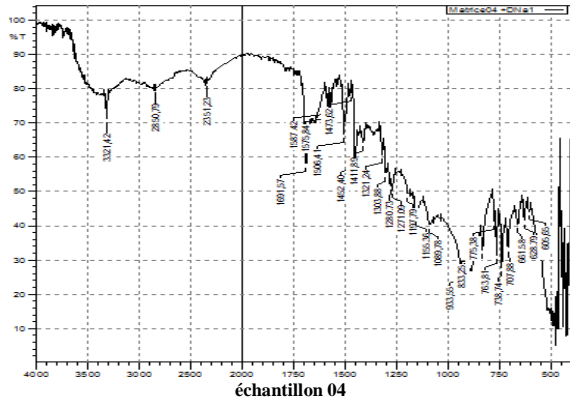


Superposition IR matrice02 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

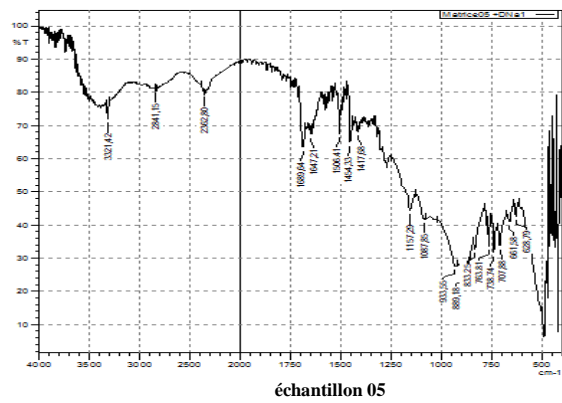


Superposition IR matrice03 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

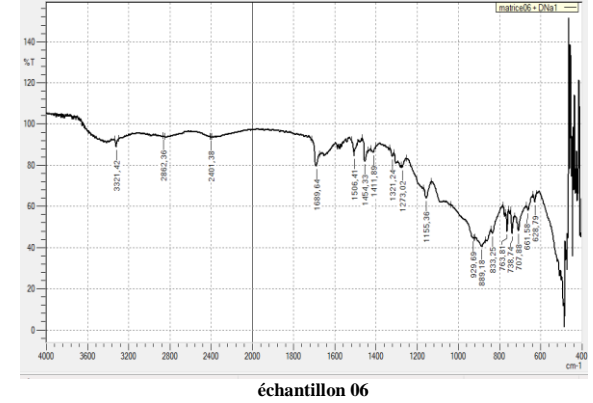
Annexe N°10 : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 04 à l'échantillon 06



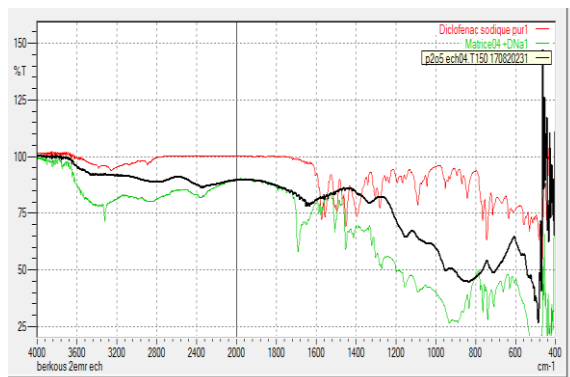
échantillon 04



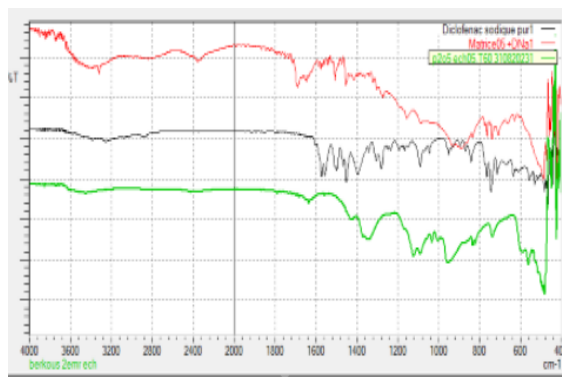
échantillon 05



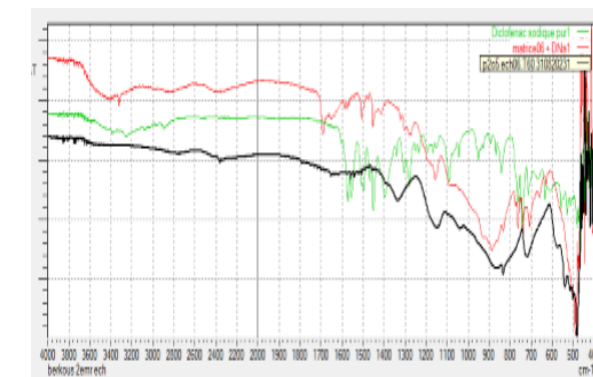
échantillon 06



Superposition IR matrice04 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

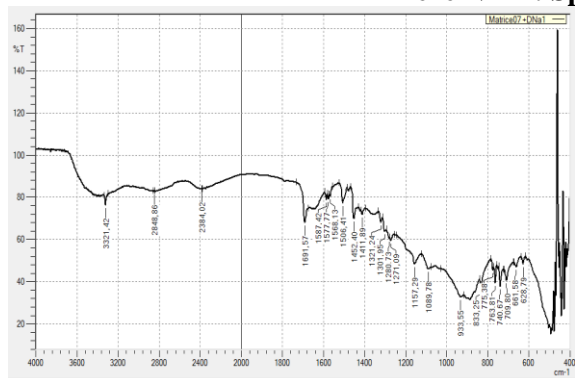


Superposition IR matrice05 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

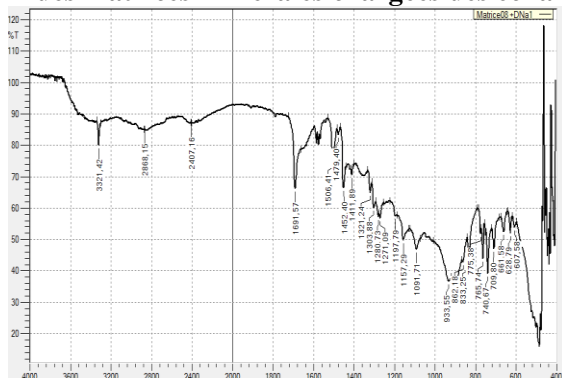


Superposition IR matrice06 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

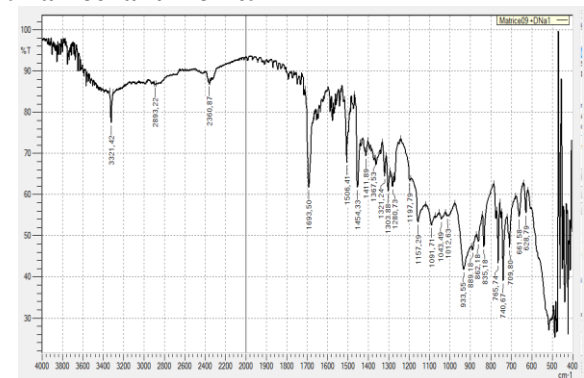
Annexe N°11 : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 07 à l'échantillon 09



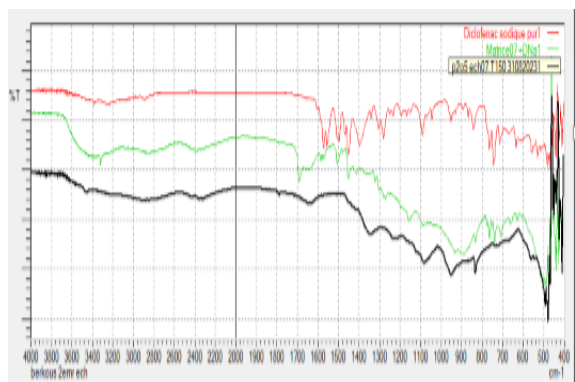
échantillon 07



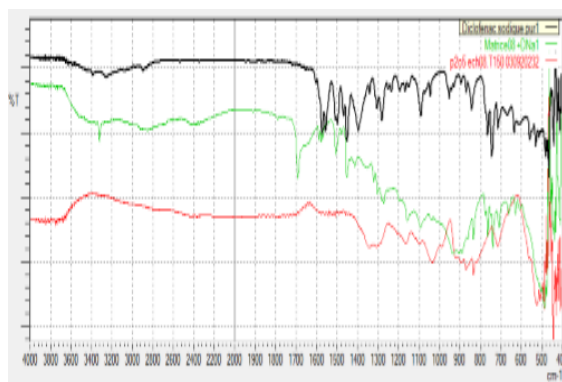
échantillon 08



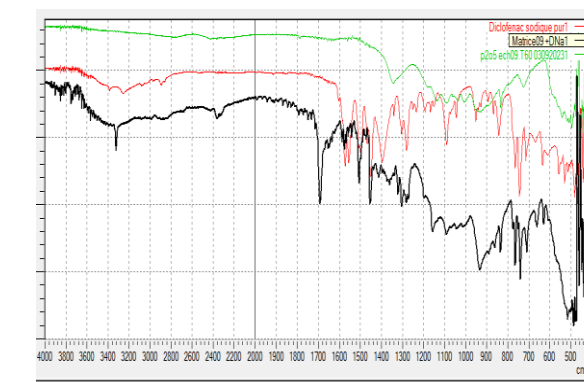
échantillon 09



Superposition IR matrice07 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

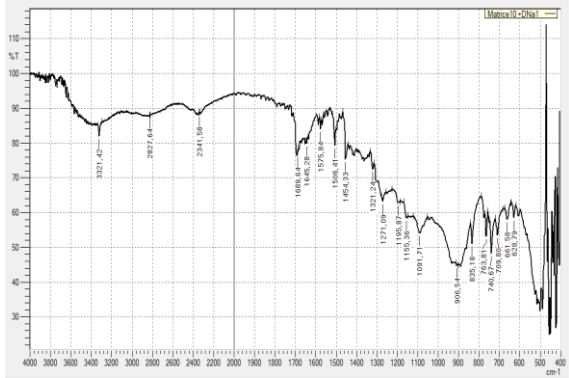


Superposition IR matrice08 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

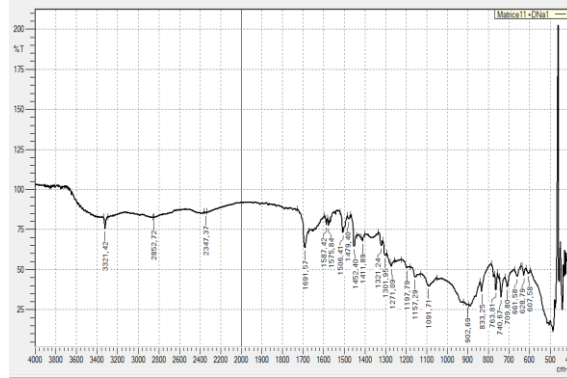


Superposition IR matrice09 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

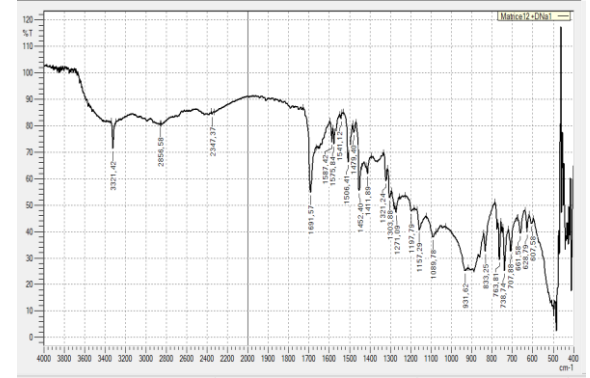
Annexe N°12 : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 10 à l'échantillon 12



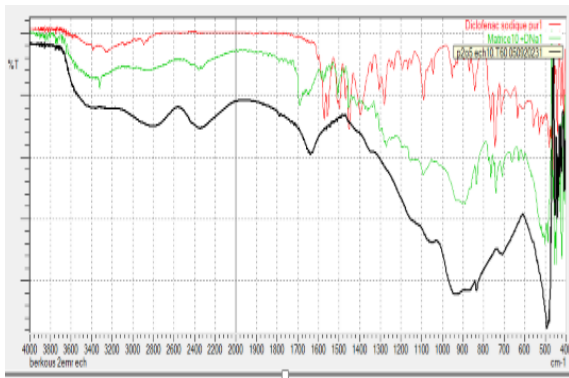
échantillon 10



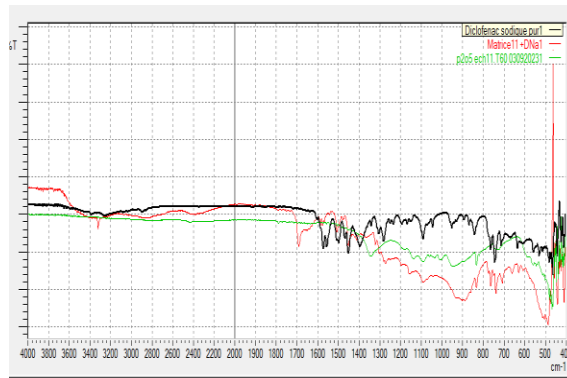
échantillon 11



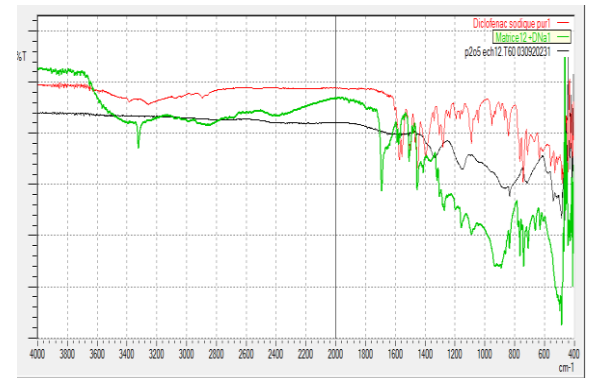
échantillon 12



Superposition IR matrice10 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

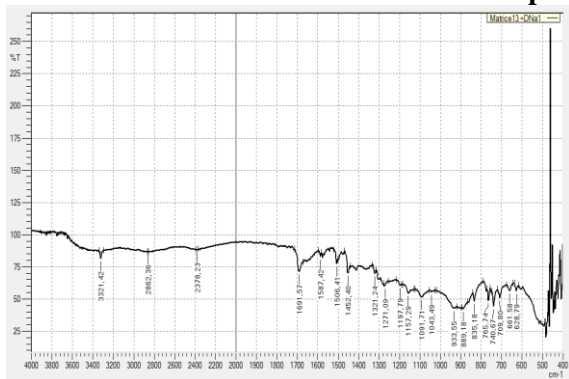


Superposition IR matrice11 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

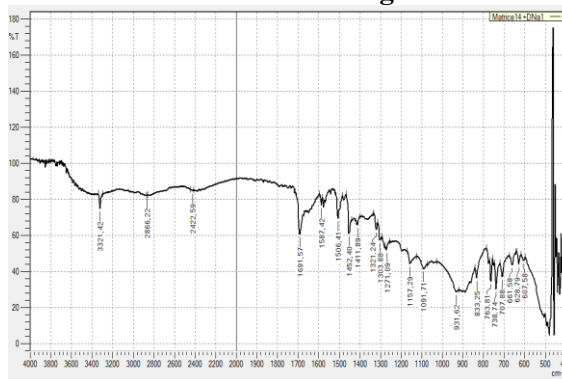


Superposition IR matrice12 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

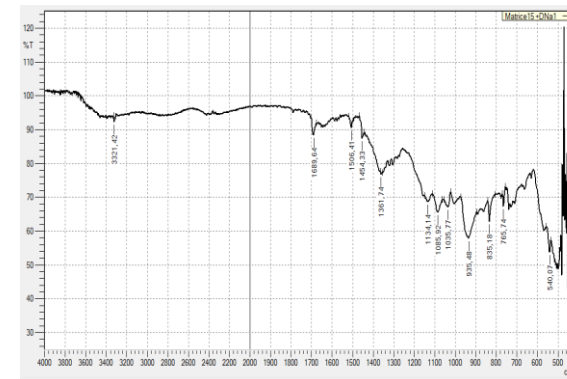
Annexe N°13 : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 13 à l'échantillon 15



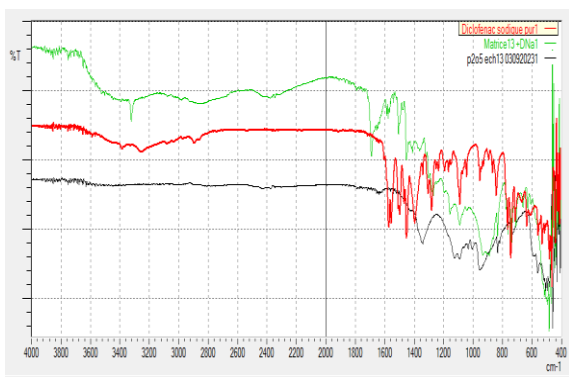
échantillon 13



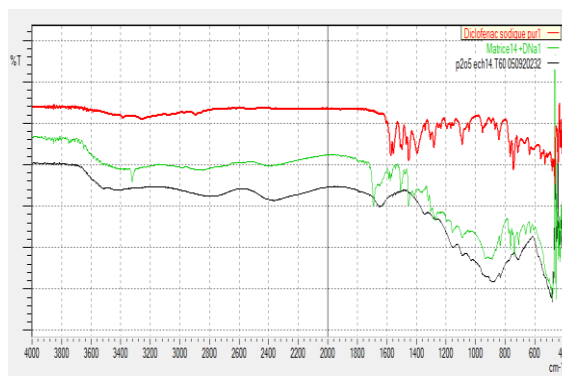
échantillon 14



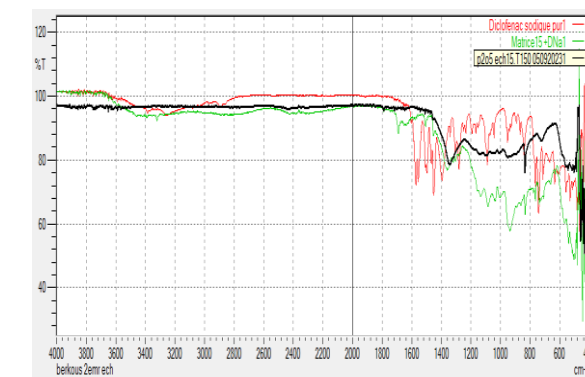
échantillon 15



Superposition IR matrice13 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

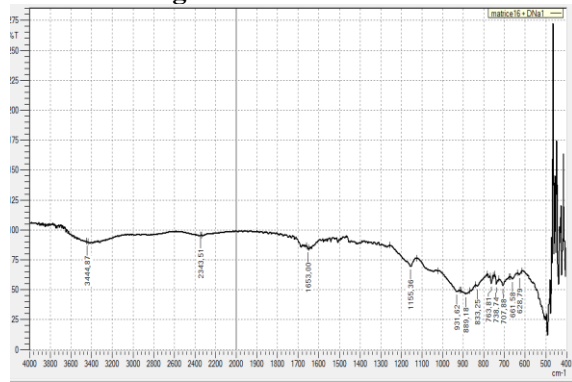


Superposition IR matrice14 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur



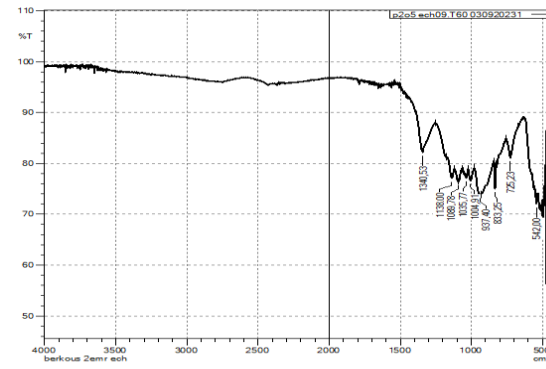
Superposition IR matrice15 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

Annexe N°14 : Spectre IR de la matrice Minérale chargée de l'échantillons 16

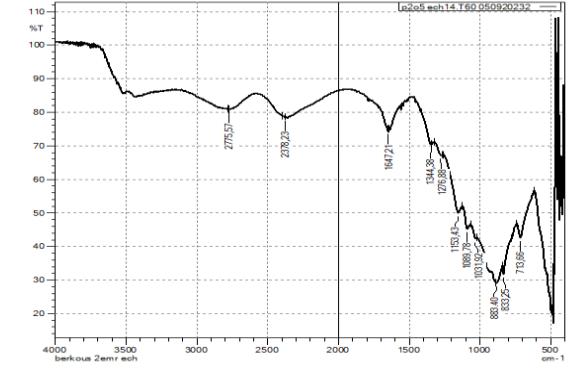


échantillon 16

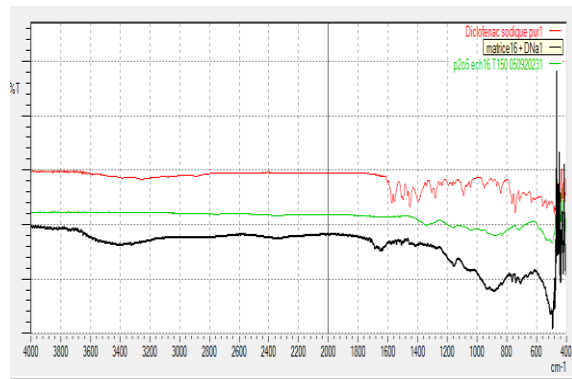
Annexe N°15 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 01 à l'échantillon 04 du plan composite central



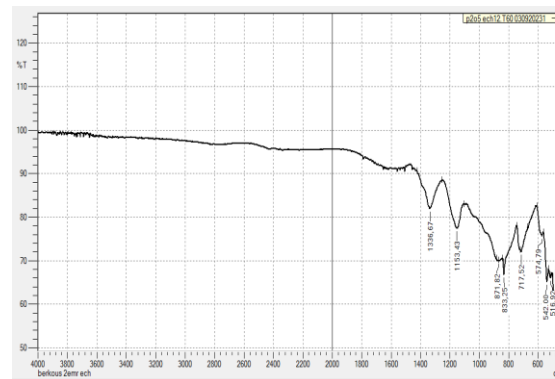
échantillon 01 matrice seule du plan composite central



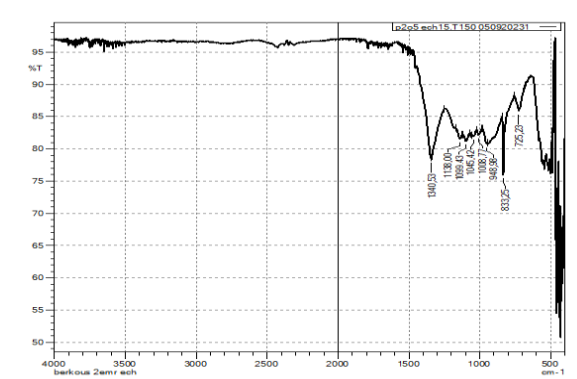
échantillon 03 matrice seule du plan composite central



Superposition IR matrice16 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

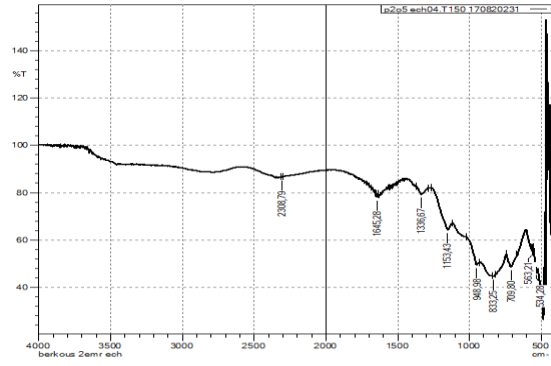


échantillon 02 matrice seule du plan composite central

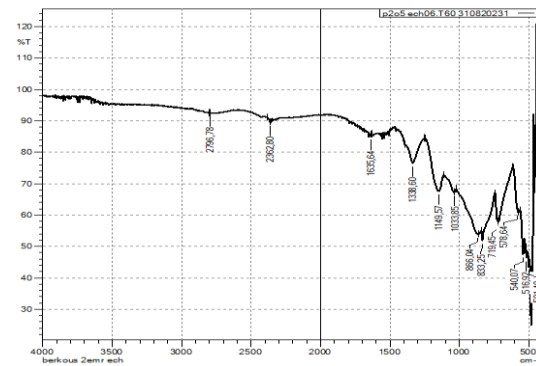


échantillon 04 matrice seule du plan composite central

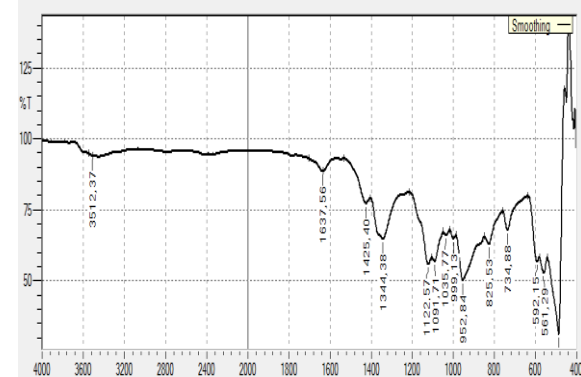
Annexe N°16 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 05 à l'échantillon 10 du plan composite central



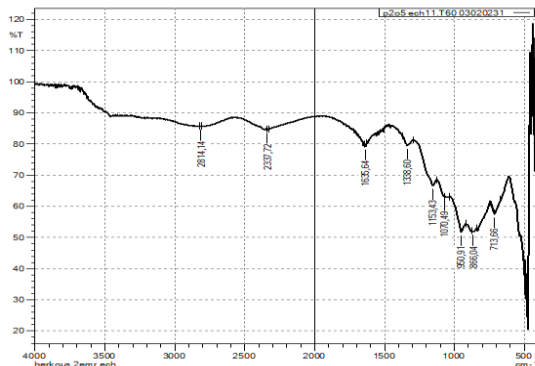
Echantillon N° 05 matrice seule du plan composite central



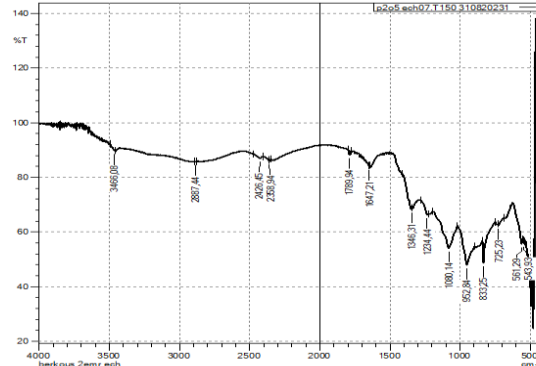
Echantillon N° 07 matrice seule du plan composite central



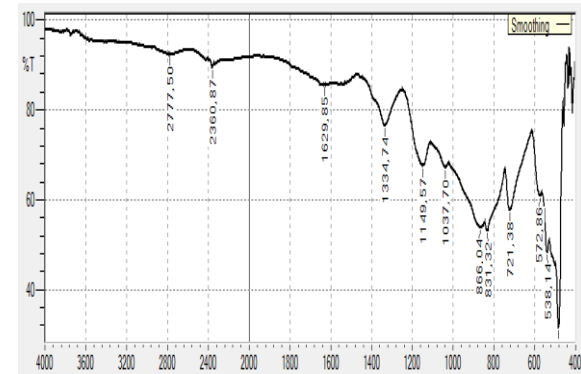
Echantillon N° 09 matrice seule du plan composite central



Echantillon N° 06 matrice seule du plan composite central

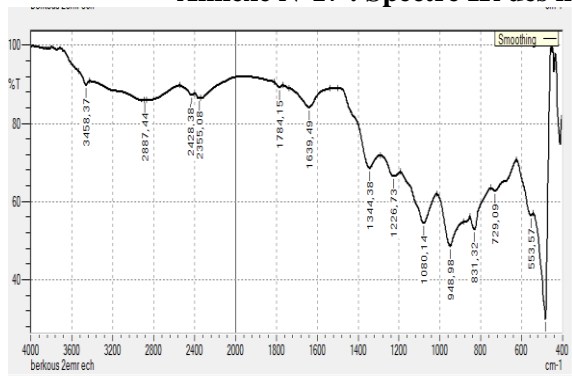


Echantillon N° 08 matrice seule du plan composite central

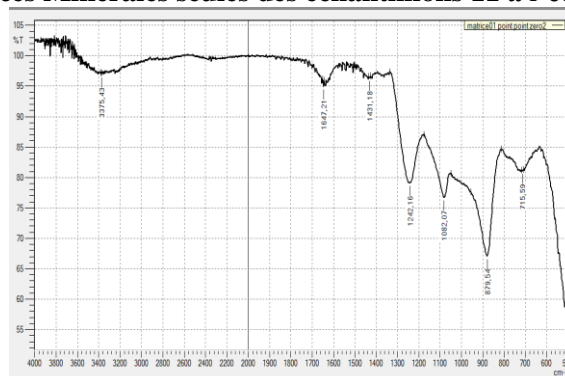


Echantillon N° 10 matrice seule du plan composite central

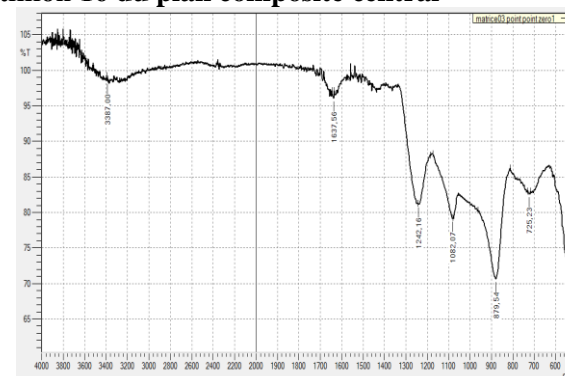
Annexe N°17 : Spectre IR des matrices Minérales seules des échantillons 11 à l'échantillon 16 du plan composite central



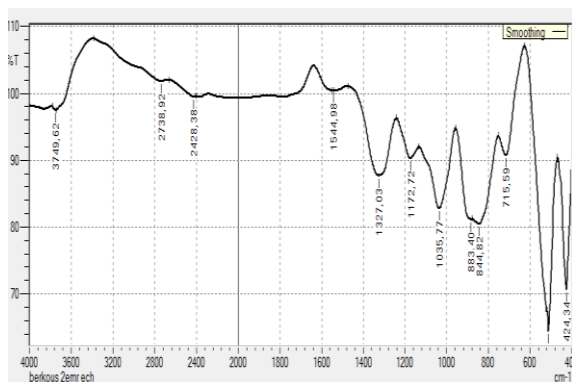
Echantillon N° 11 matrice seule du plan composite central



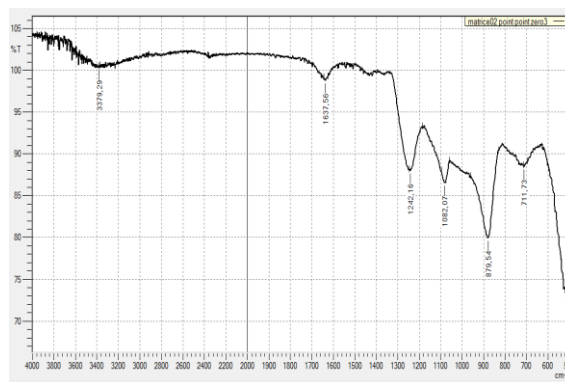
Echantillon N° 13 matrice seule du plan composite central



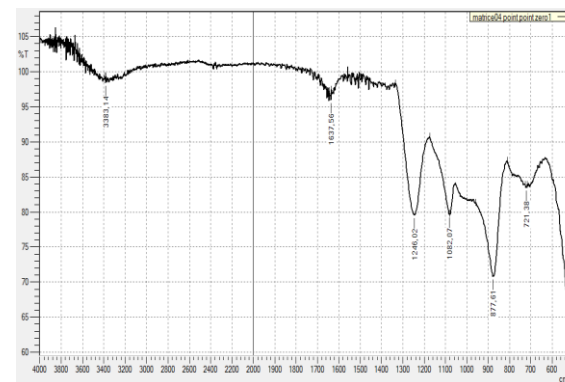
Echantillon N° 15 matrice seule du plan composite central



Echantillon N° 12 matrice seule du plan composite central

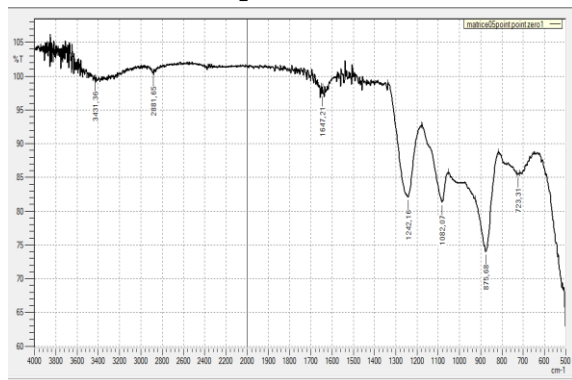


Echantillon N° 14 matrice seule du plan composite central



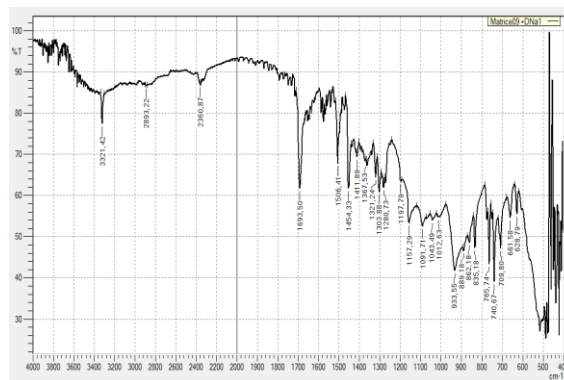
Echantillon N° 16 matrice seule du plan composite central

Annexe N°18 : Spectre IR de la matrice Minérale seule de l'échantillon 17 du plan composite central

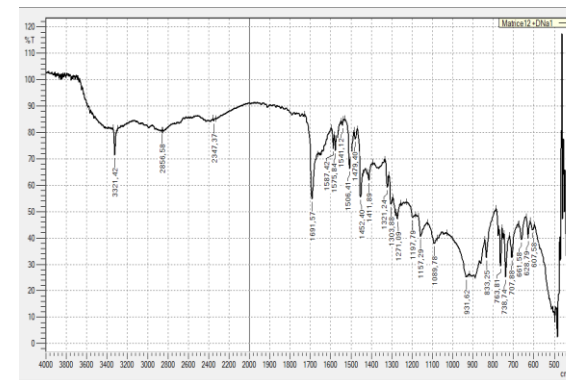


Echantillon N° 17 matrice seule du plan composite central

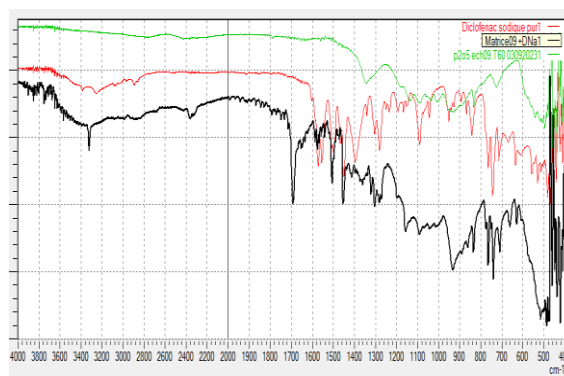
Annexe N°19 : Spectre IR des matrices Minérales chargée des échantillons 01 et l'échantillon 02 du plan composite central



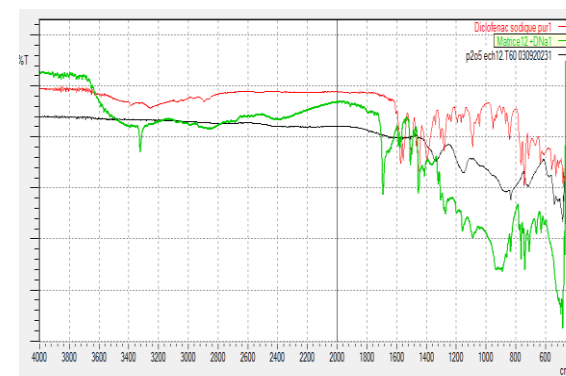
Echantillon N° 01 matrice chargée du plan composite central



Echantillon N° 02 matrice chargée du plan composite central

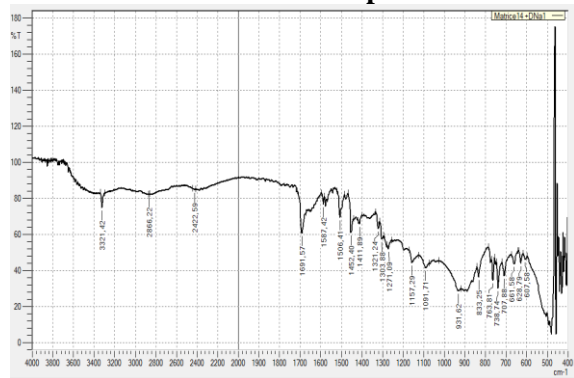


Superposition IR matrice1 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

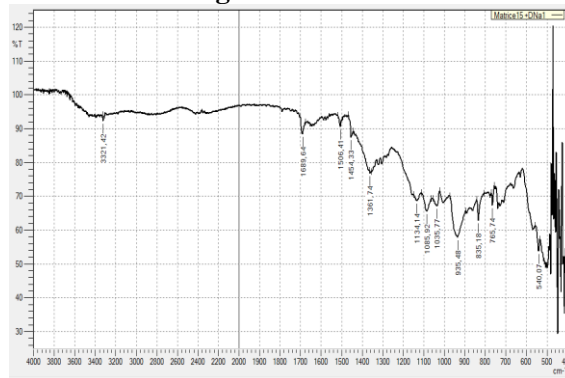


Superposition IR matrice 02 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

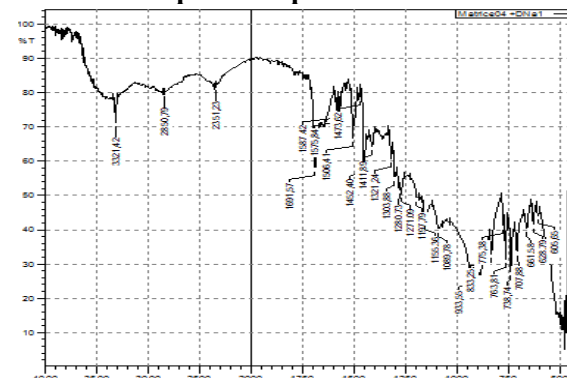
Annexe N°20 : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 03 à l'échantillon 05 du plan composite central



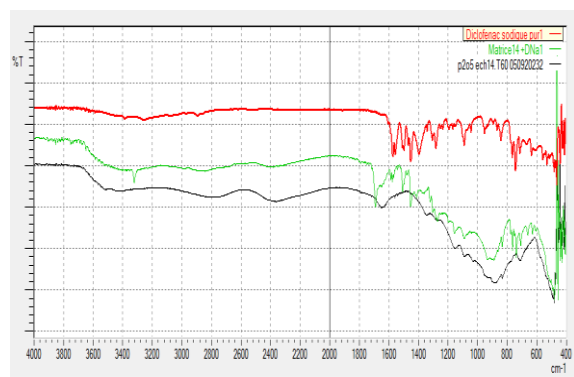
Echantillon N° 03 matrice chargée du plan composite central



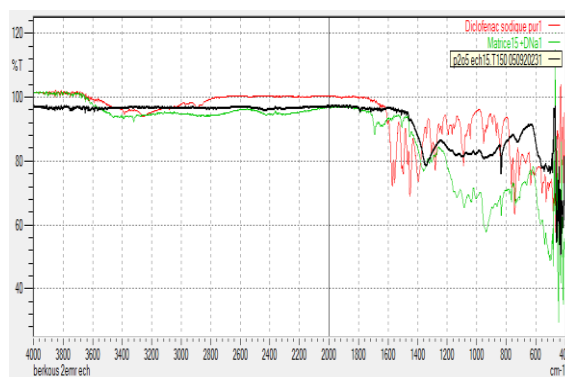
Echantillon N° 04 matrice chargée du plan composite central



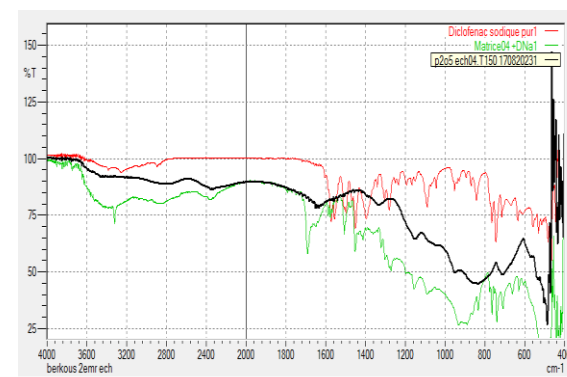
Echantillon N° 05 matrice chargée du plan composite central



Superposition IR matrice 03 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

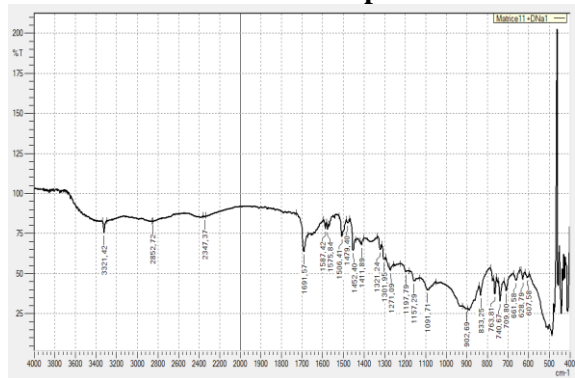


Superposition IR matrice 04 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

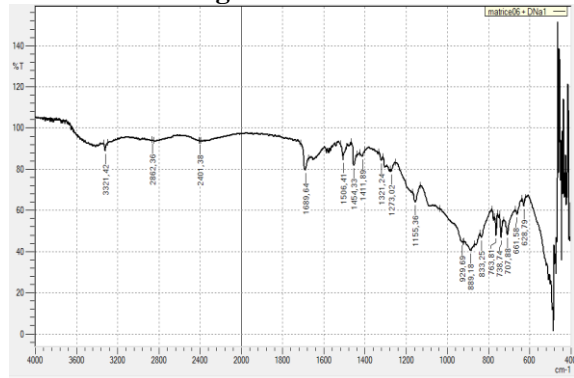


Superposition IR matrice 05 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

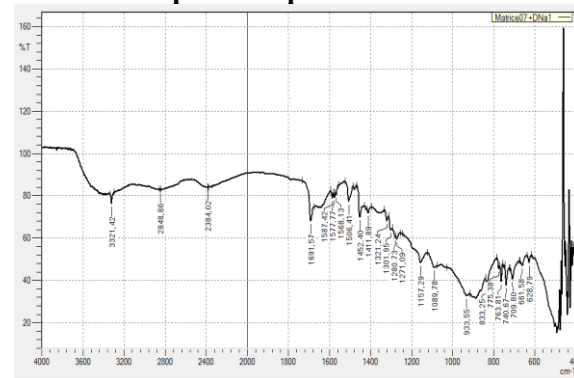
Annexe N°21 : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 06 à l'échantillon 08 du plan composite central



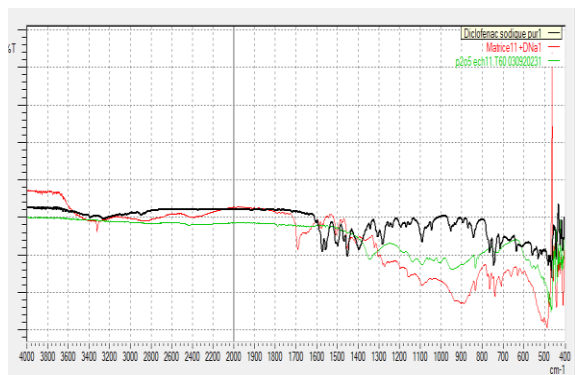
Superposition IR matrice 06 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur



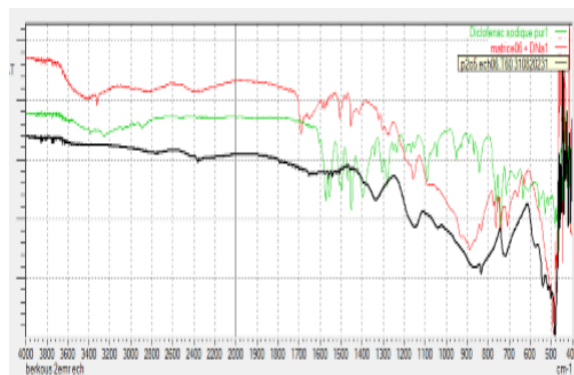
Echantillon N° 07 matrice chargée du plan composite central



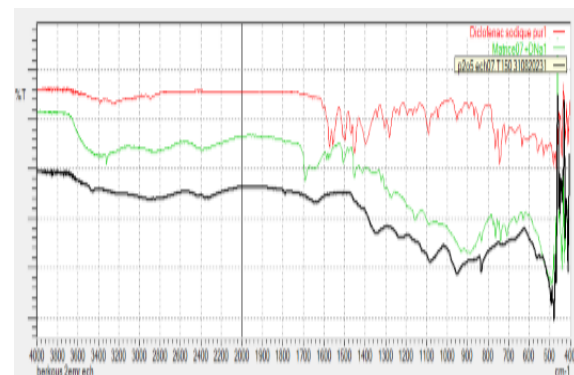
Echantillon N° 08 matrice chargée du plan composite central



Superposition IR matrice 06 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

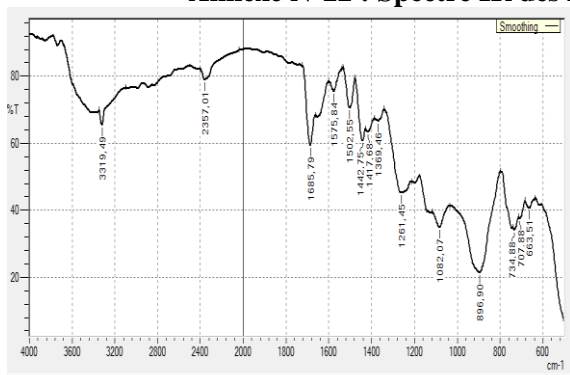


Superposition IR matrice 07 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

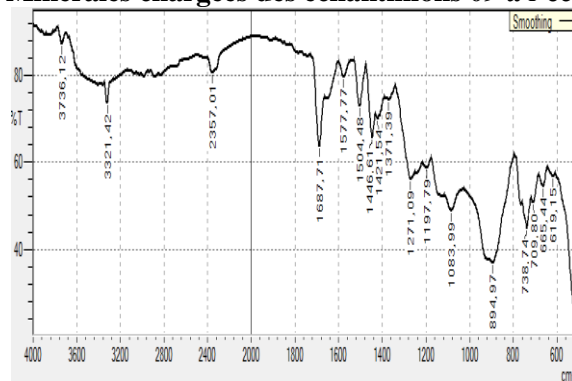


Superposition IR matrice 08 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur

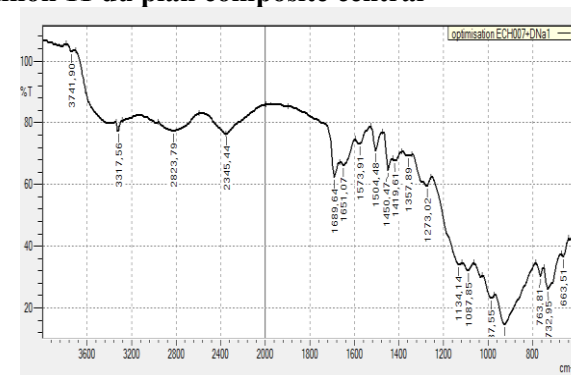
Annexe N°22 : Spectre IR des matrices Minérales chargées des échantillons 09 à l'échantillon 11 du plan composite central



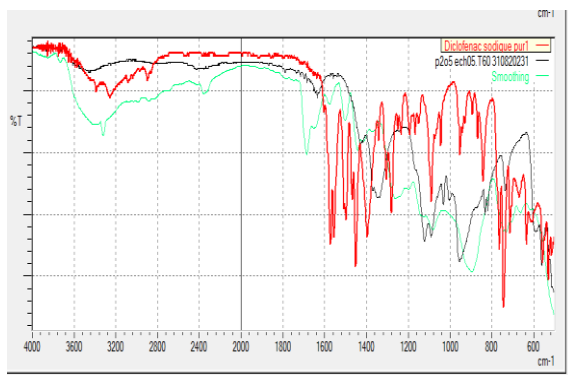
Spectre infrarouge de la matrice chargée minérale échantillon09 du plan composite central



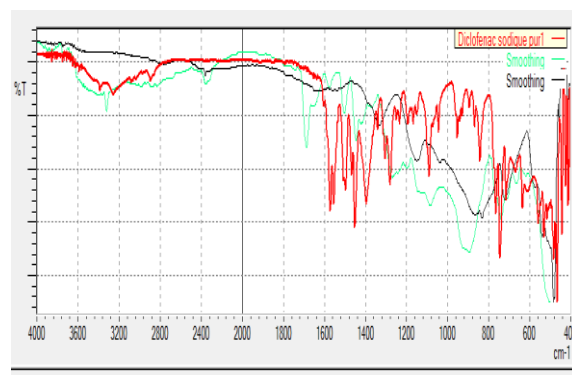
Spectre infrarouge de la matrice chargée minérale échantillon10 du plan composite central



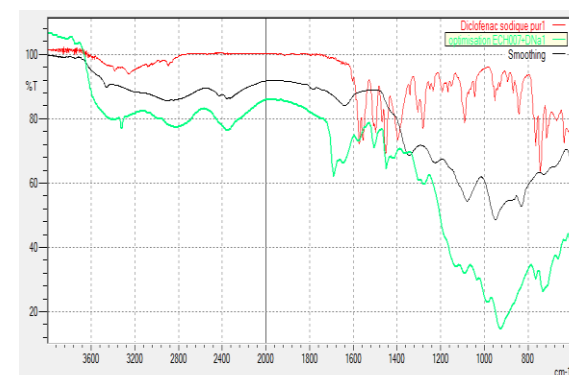
Spectre infrarouge de la matrice chargée minérale échantillon11 du plan composite central



Superposition IR matrice09 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

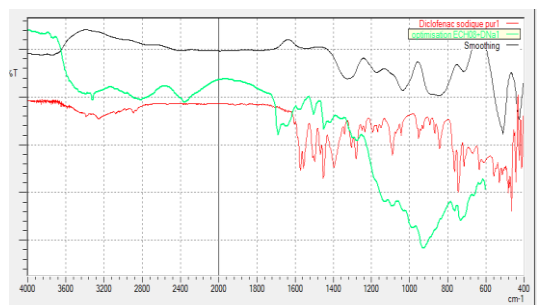
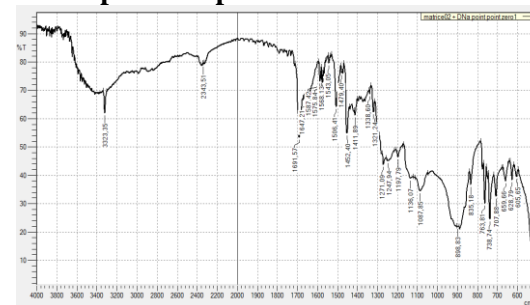
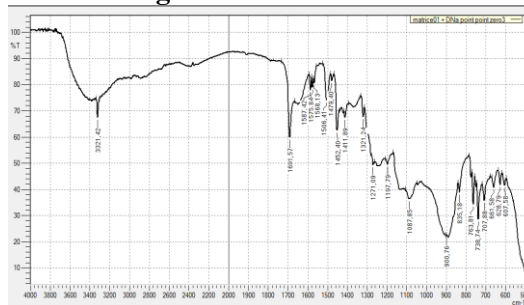
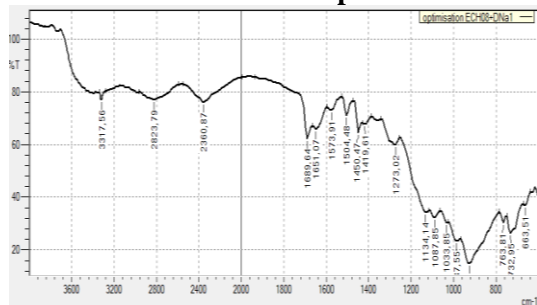


Superposition IR matrice10 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

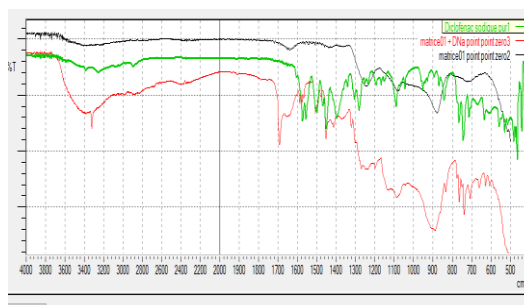


Superposition IR matrice 11 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

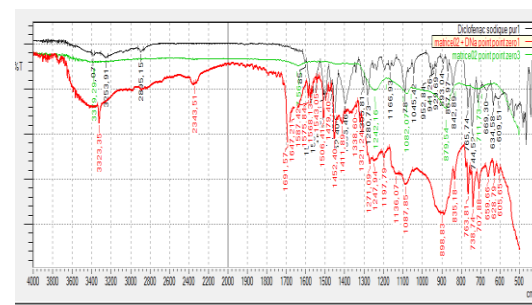
Annexe N°23 : Spectre IR de la matrice Minérale chargée des échantillons 12 à l'échantillon 14 du plan composite central



Superposition IR matrice12 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

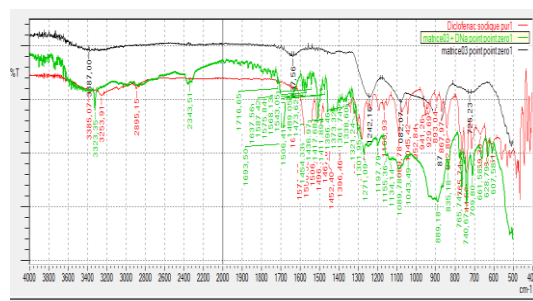
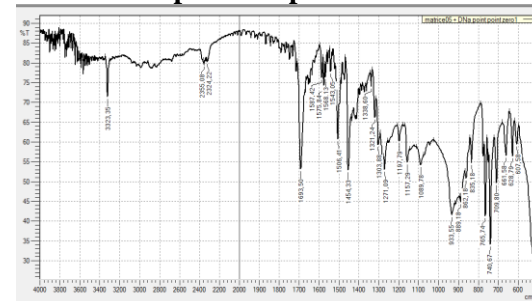
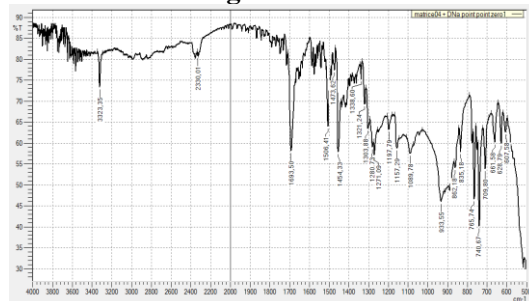
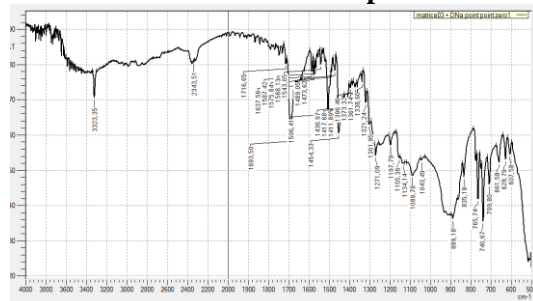


Superposition IR matrice13 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

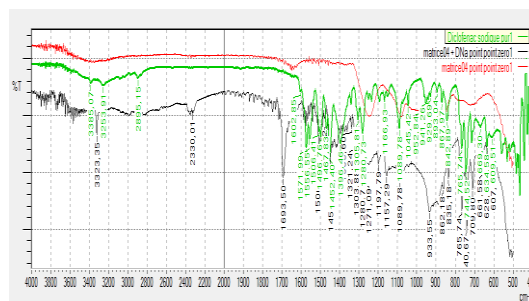


Superposition IR matrice14 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

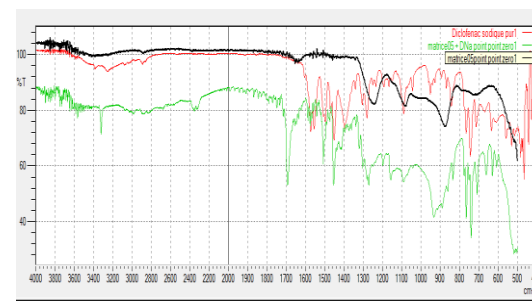
Annexe N°24 : Spectre IR de la matrice Minérale chargée des échantillons 15 à l'échantillon 17 du plan composite central



Superposition IR matrice15 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

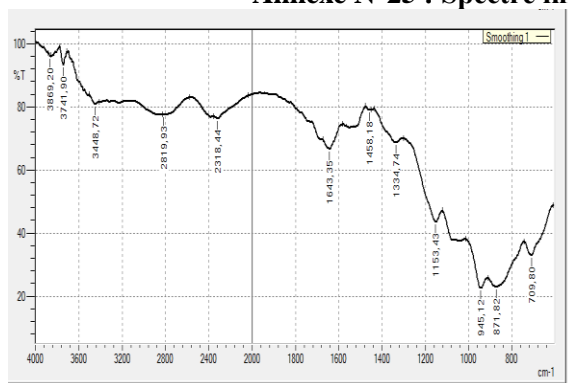


Superposition IR matrice 16 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

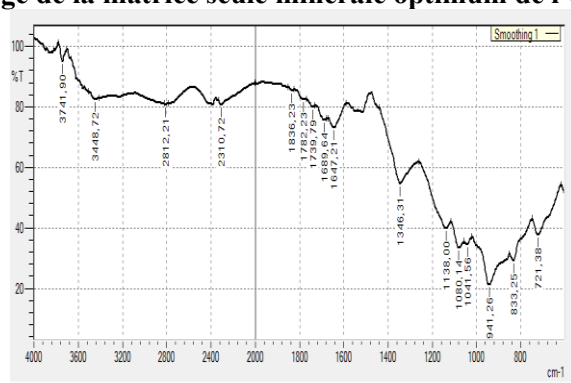


Superposition IR matrice 17 seule, matrice chargée, Diclofenac sodique pur du plan composite central

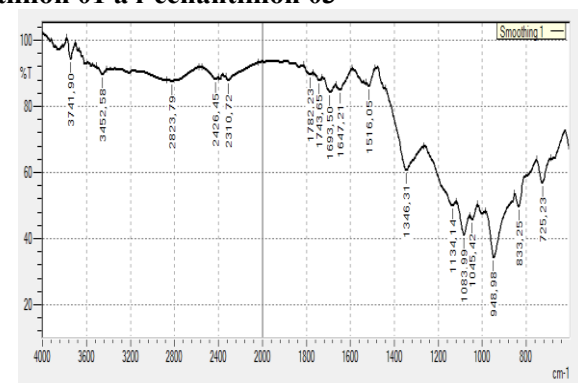
Annexe N°25 : Spectre infrarouge de la matrice seule minérale optimum de l'échantillon 01 à l'échantillon 03



echantillon01

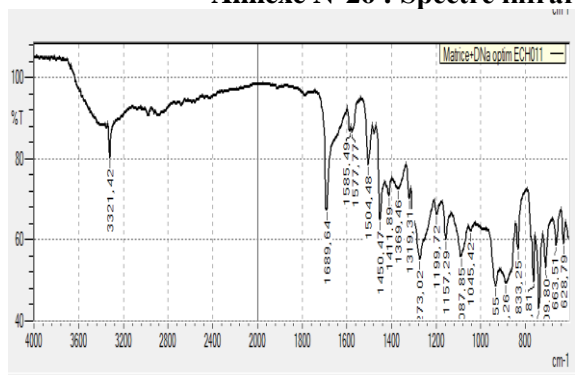


echantillon02

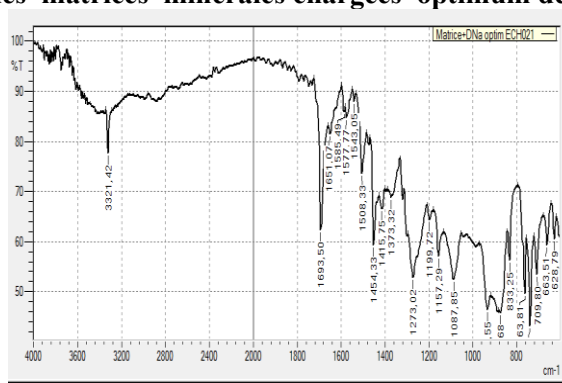


echantillon03

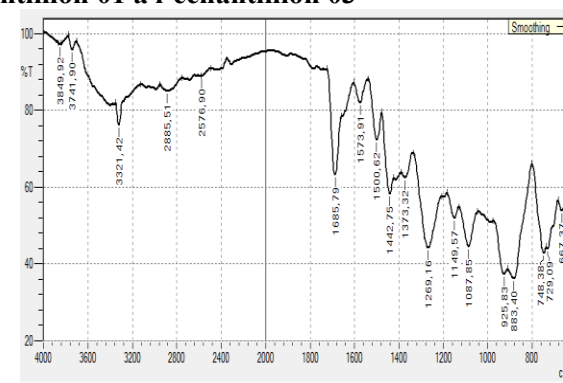
Annexe N°26 : Spectre infrarouge des matrices minérales chargées optimum de l'échantillon 01 à l'échantillon 03



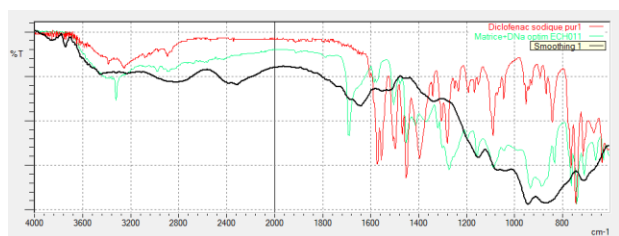
echantillon01



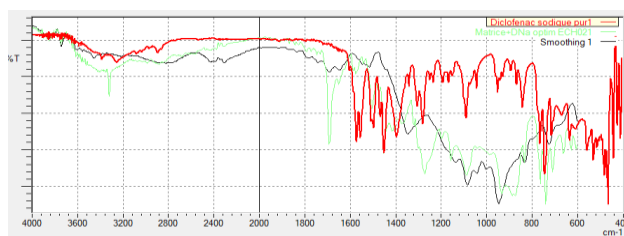
echantillon02



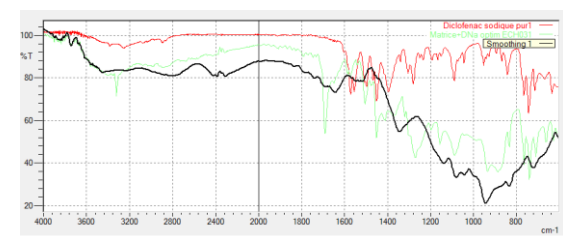
echantillon03



Superposition IR matrice01 seule, matrice chargée optimum, Diclofenac sodique pur

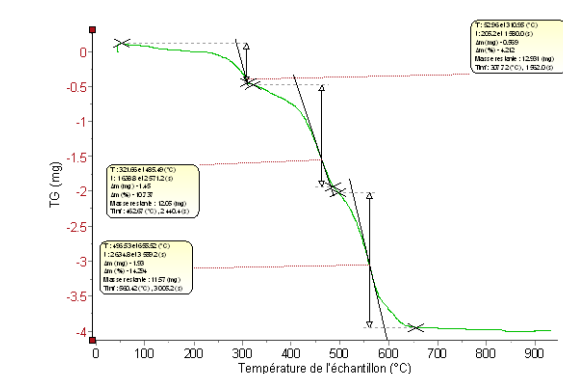
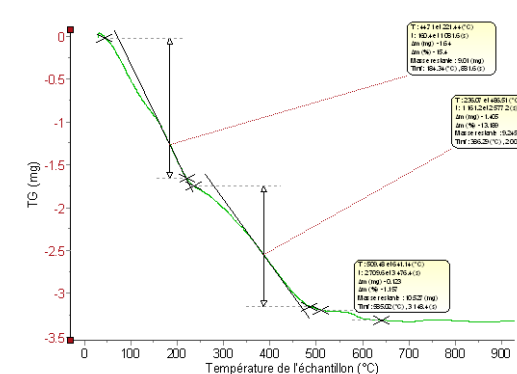
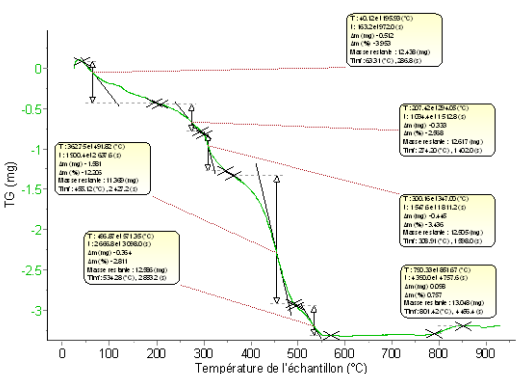
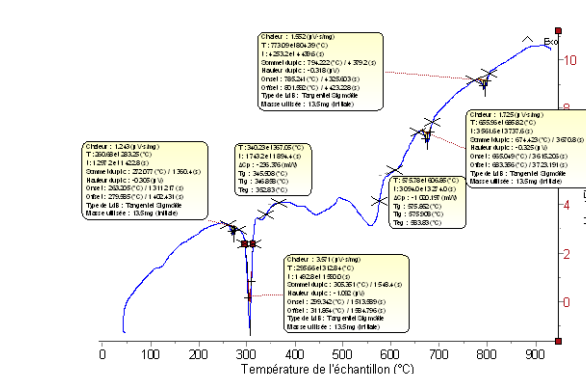
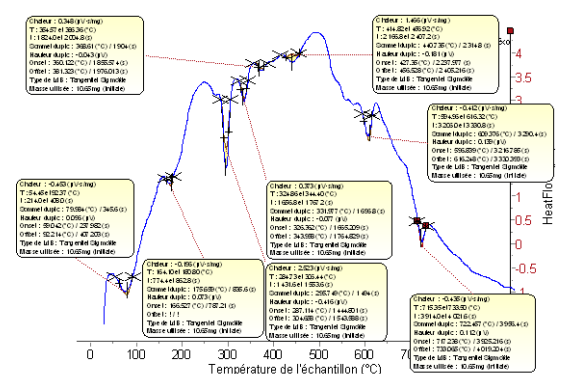
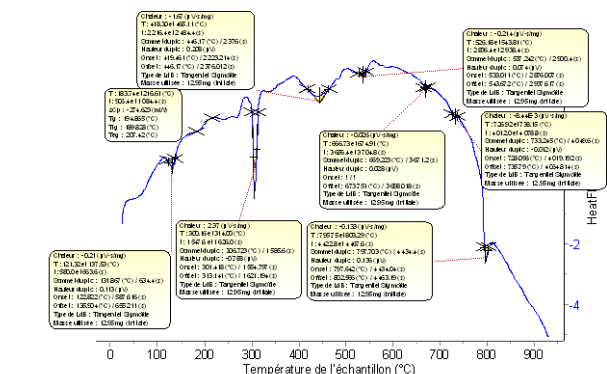


Superposition IR matrice02 seule, matrice chargée optimum, Diclofenac sodique pur



Superposition IR matrice03 seule, matrice chargée optimum, Diclofenac sodique pur

Annexe N°27 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 01 à 03

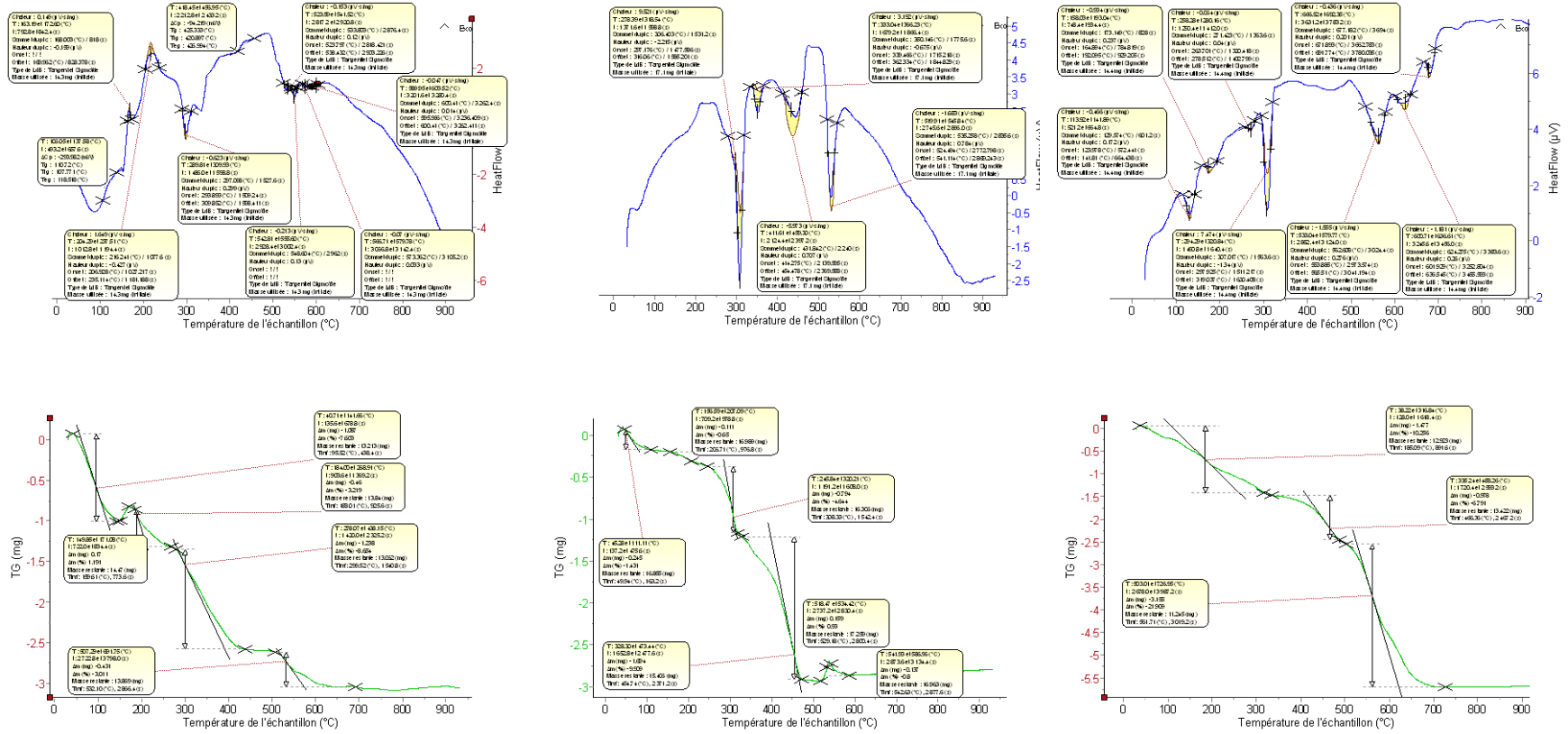


échantillon 01

échantillon 02

échantillon 03

Annexe N°28 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 04 à 06

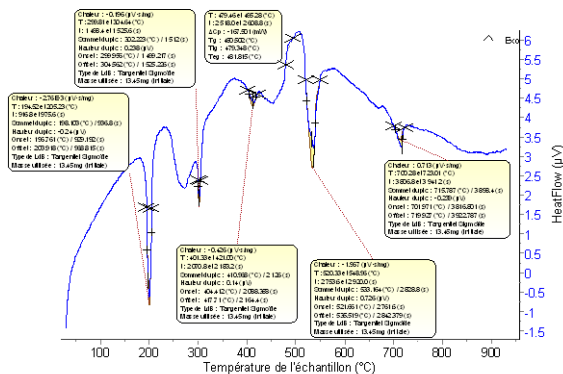


échantillon 04

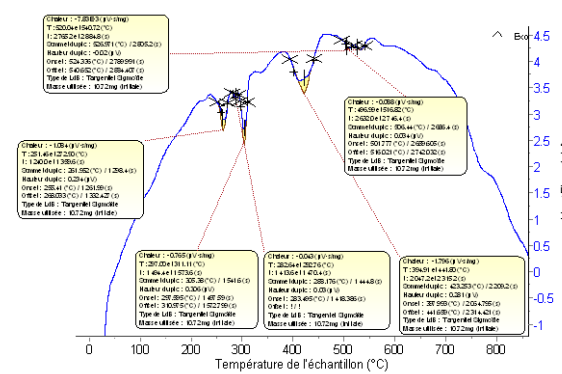
échantillon 05

échantillon 06

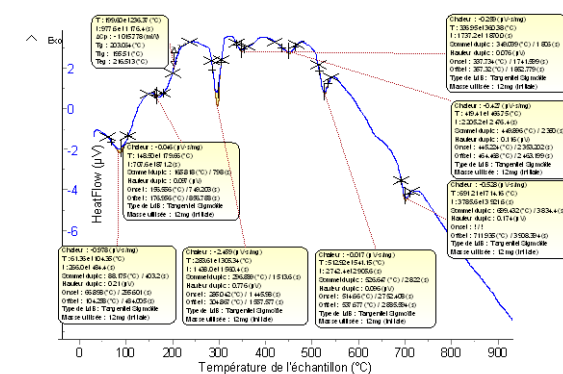
Annexe N°29 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 07 à 09



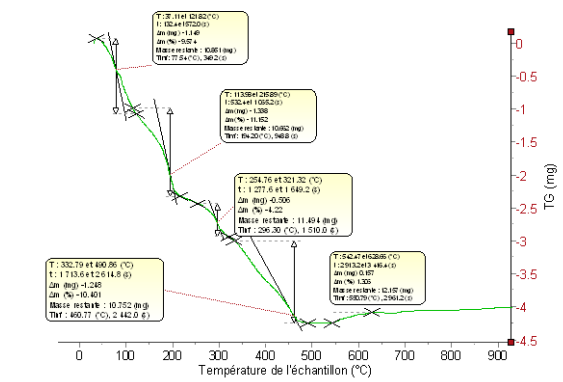
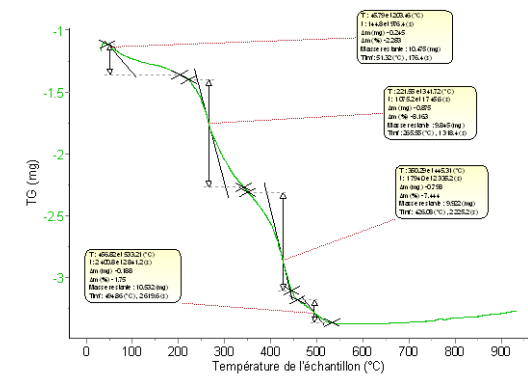
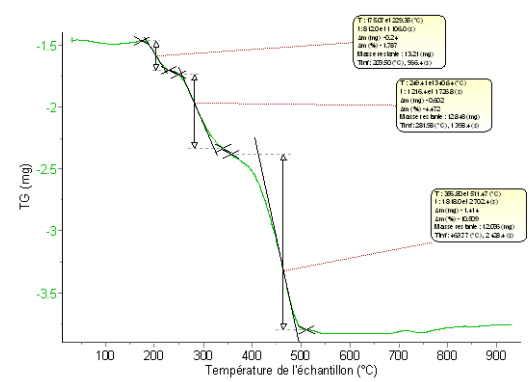
échantillon 07



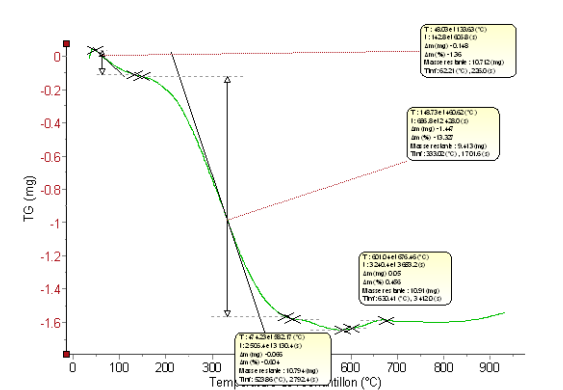
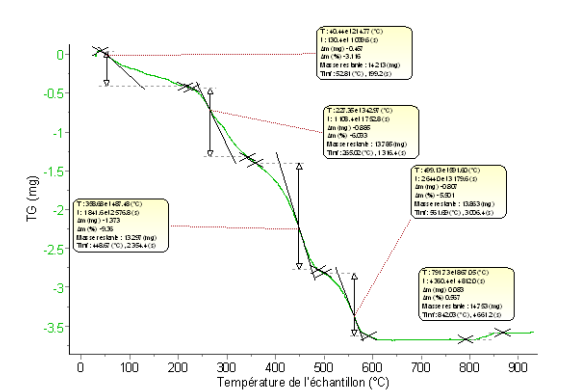
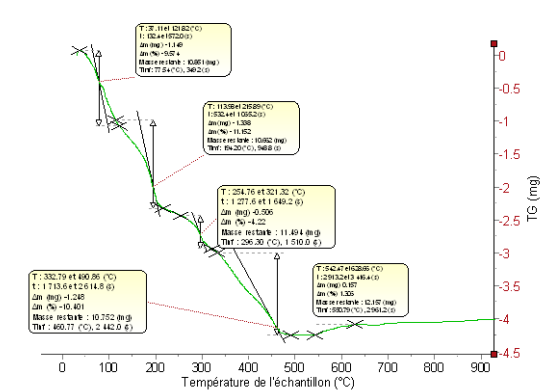
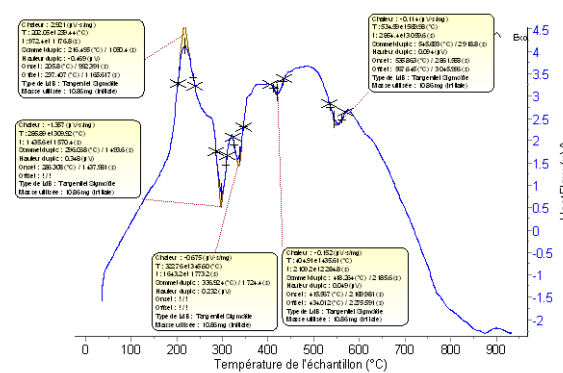
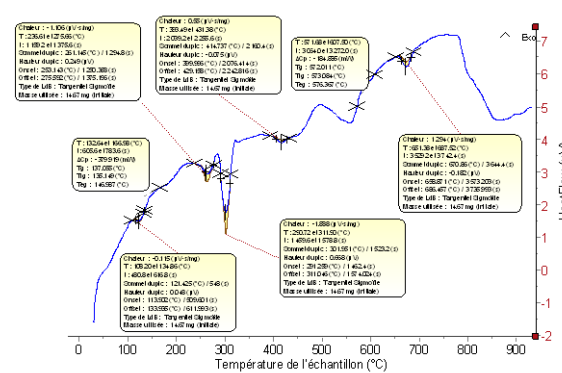
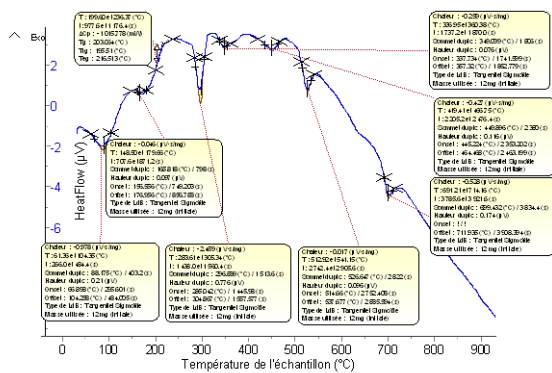
échantillon 08



échantillon 09



Annexe N°30 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale des échantillons : 10 à 12

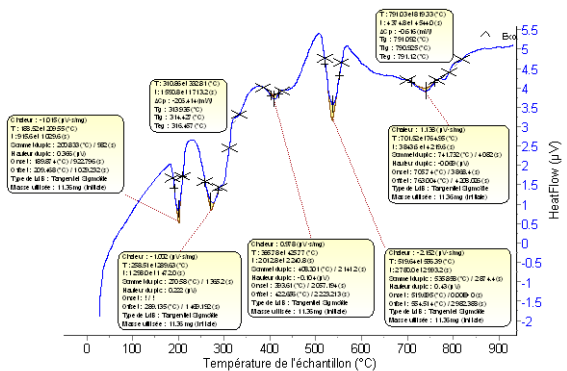


échantillon 10

échantillon 11

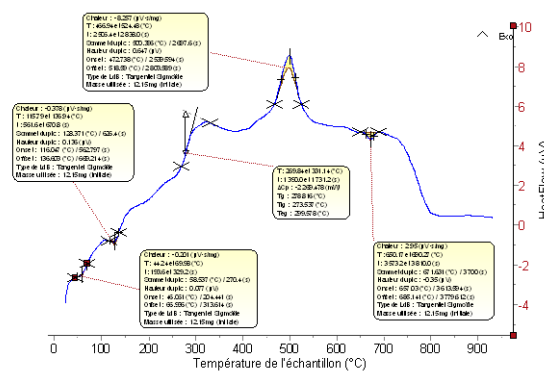
échantillon 12

Annexe N°32 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale échantillon 16

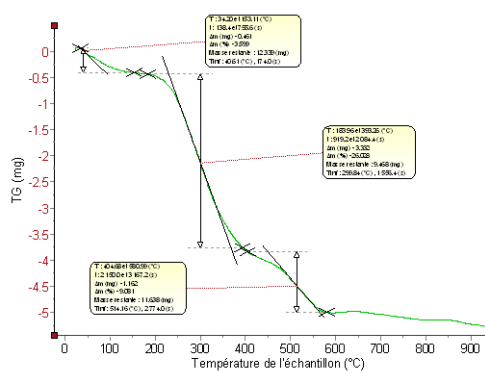


Echantillon 16

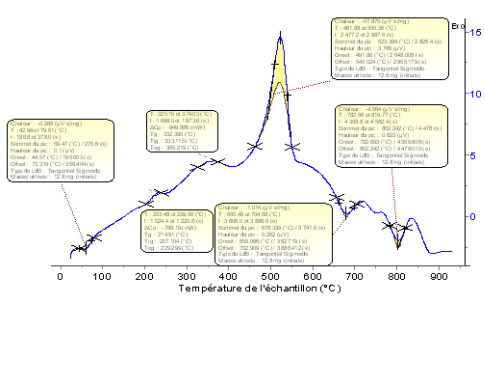
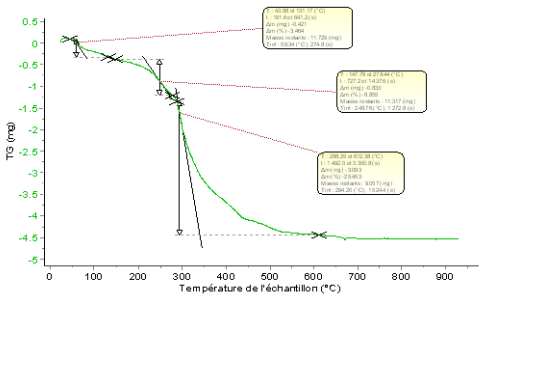
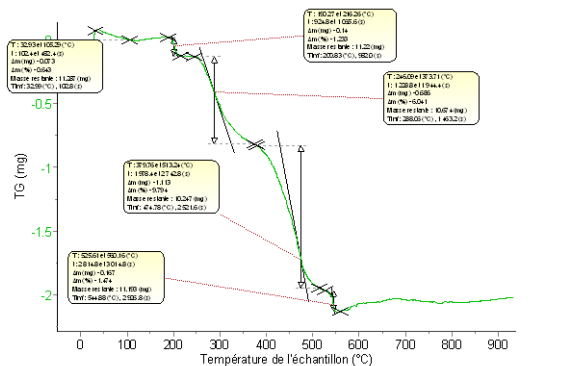
Annexe N°33 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 01 et 02



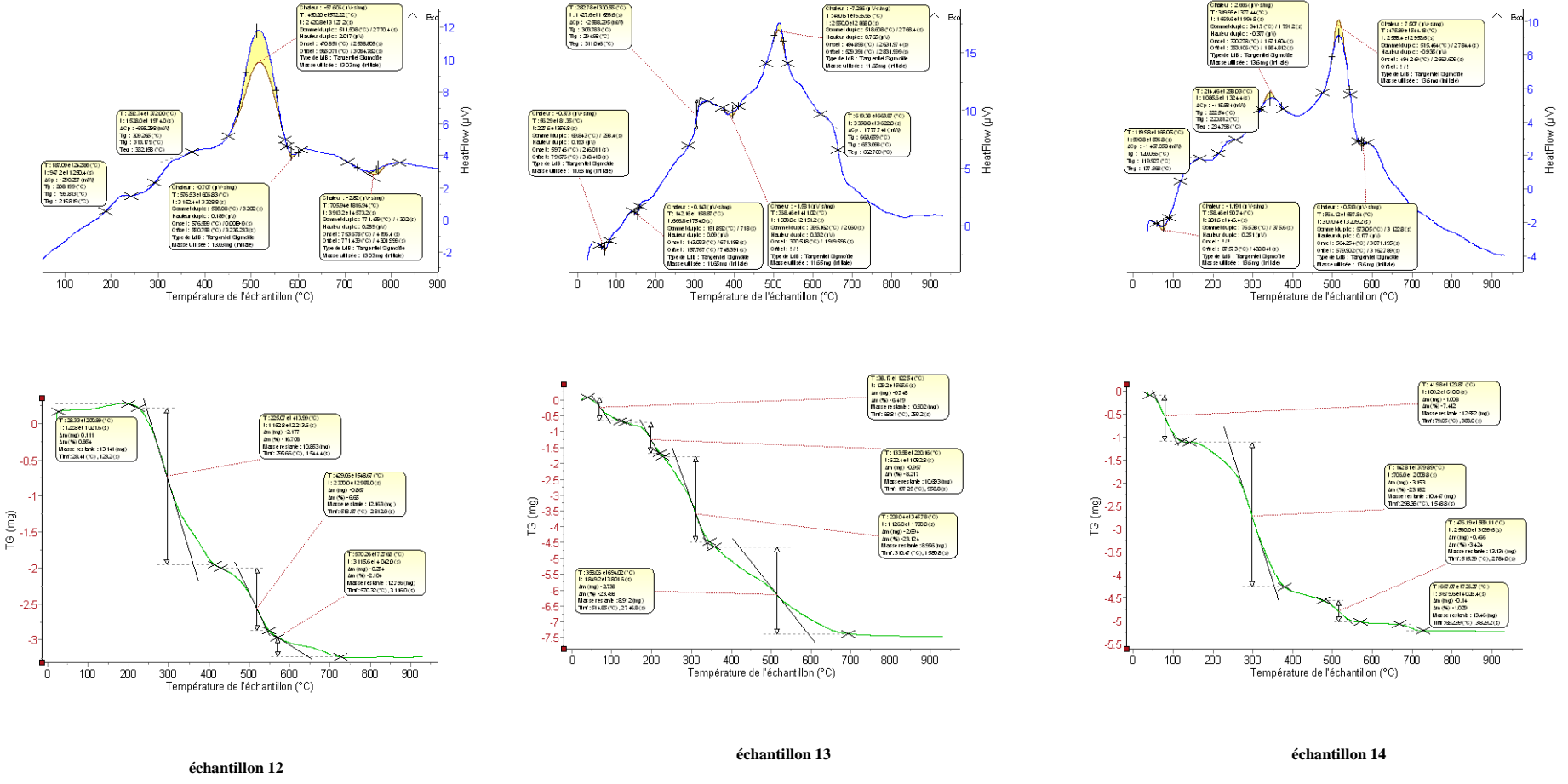
échantillon 01



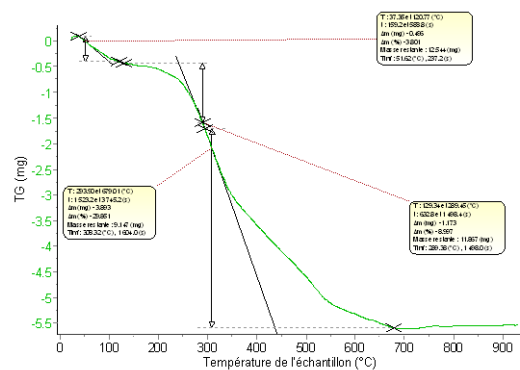
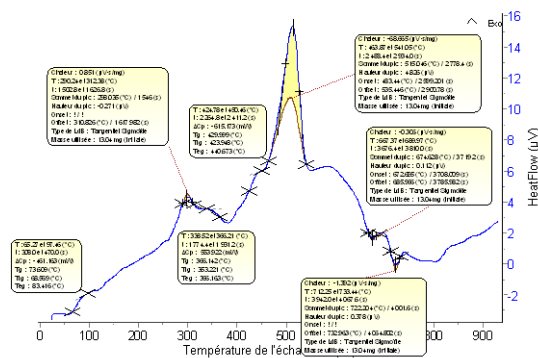
échantillon 02



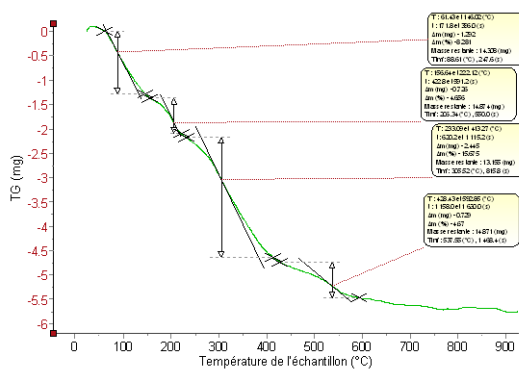
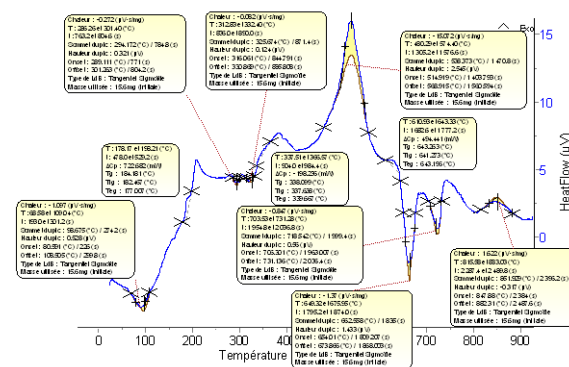
Annexe N°37 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 12 à 14



Annexe N°38 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 15 et 16

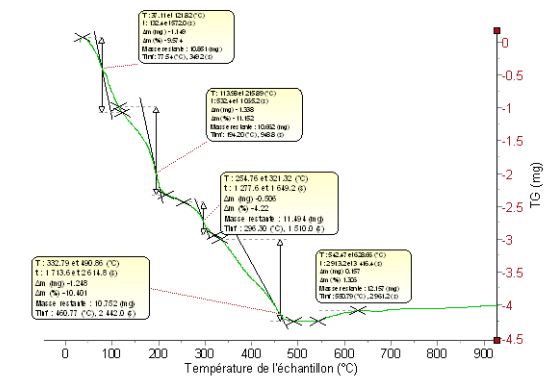
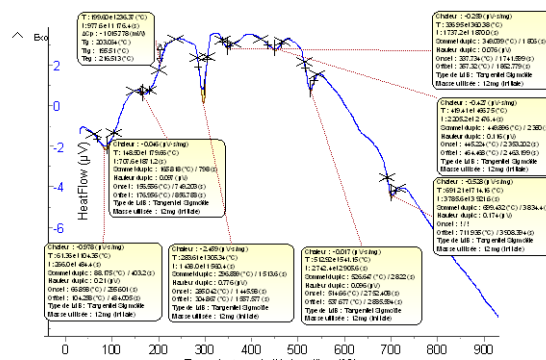


échantillon 15



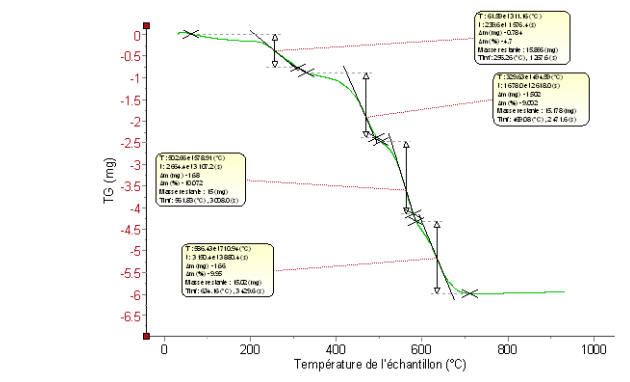
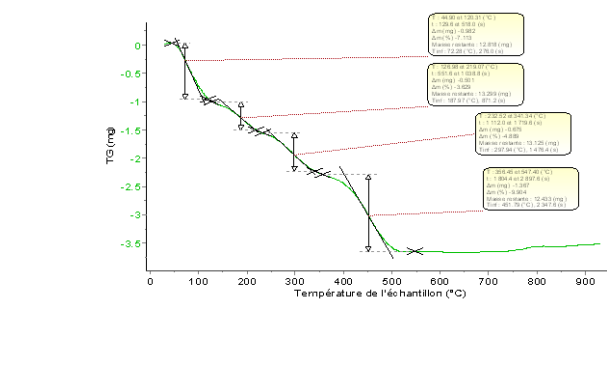
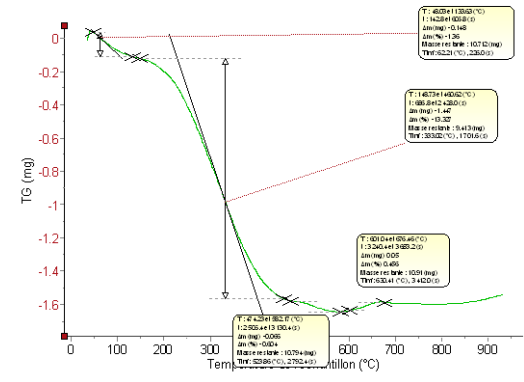
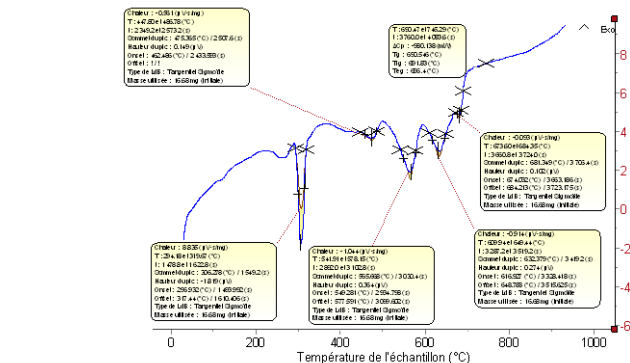
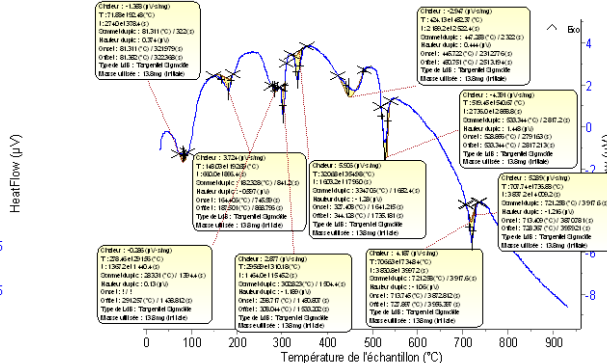
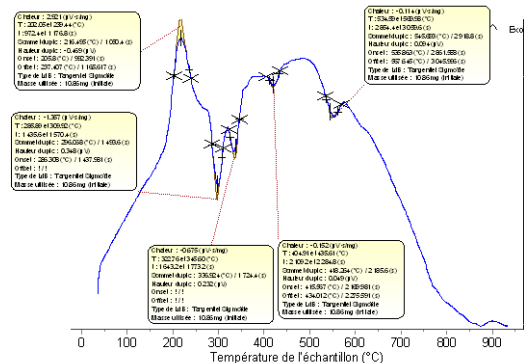
échantillon 16

Annexe N°39 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de l'échantillon 01 plan composite central



Echantillon 01

Annexe N°40 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 02 à 04 du plan composite central

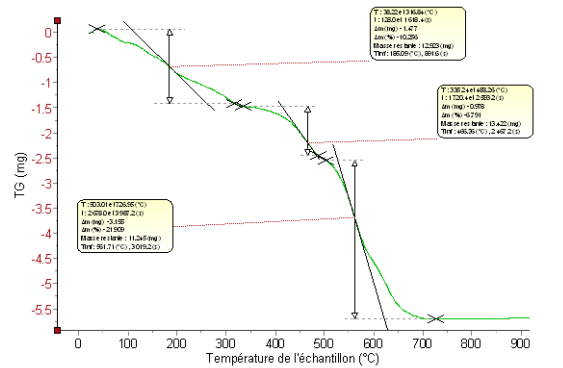
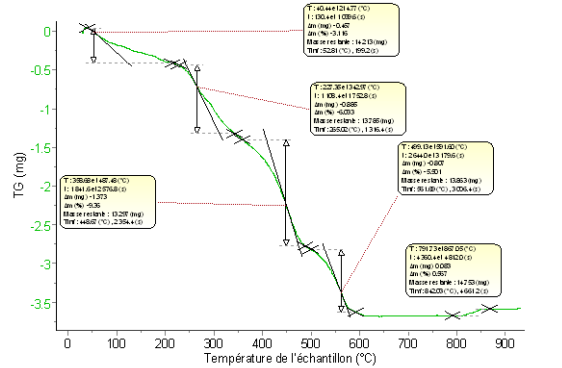
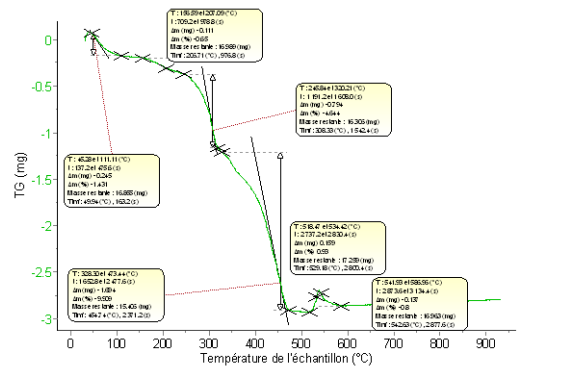
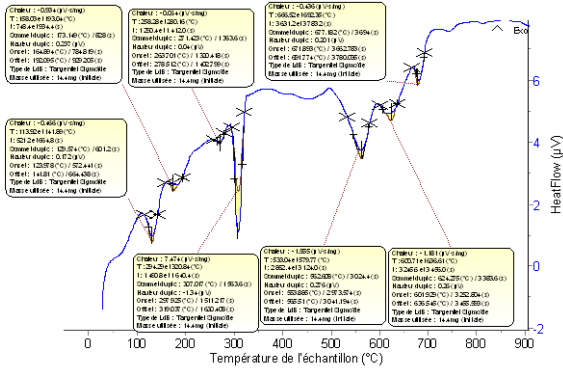
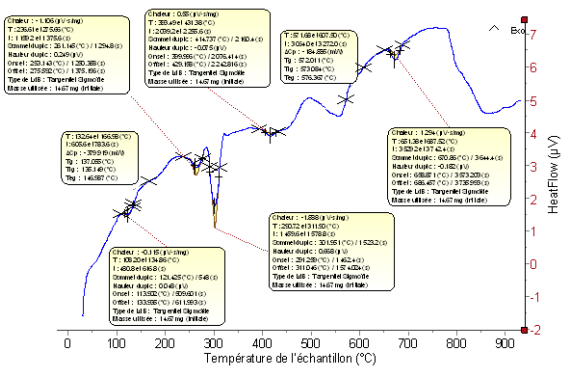
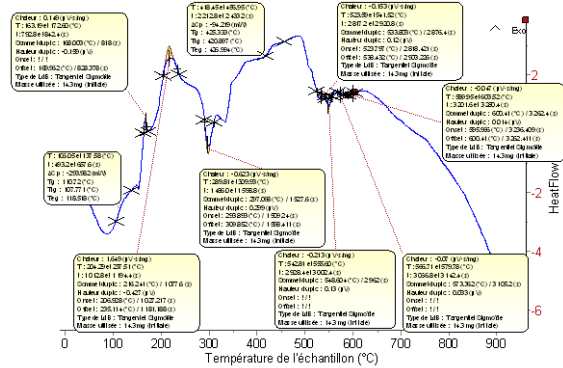


Echantillon 02

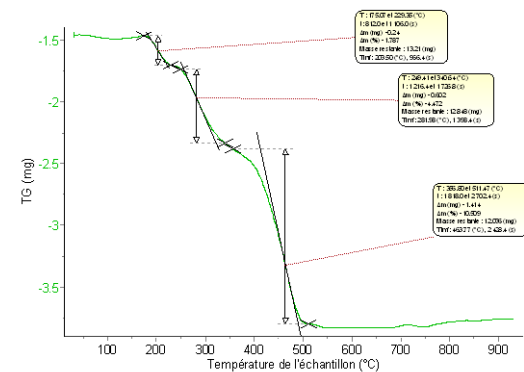
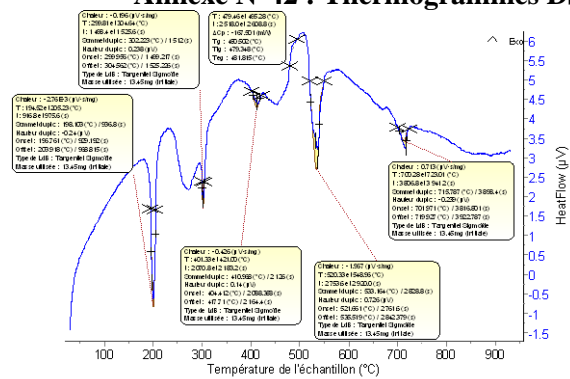
Echantillon 03

Echantillon 04

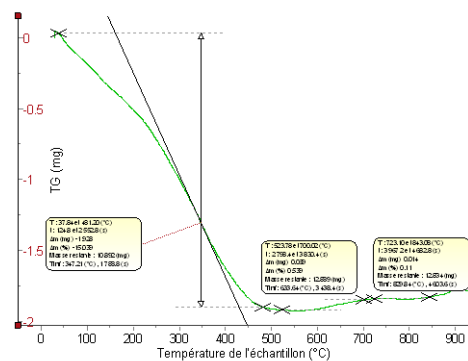
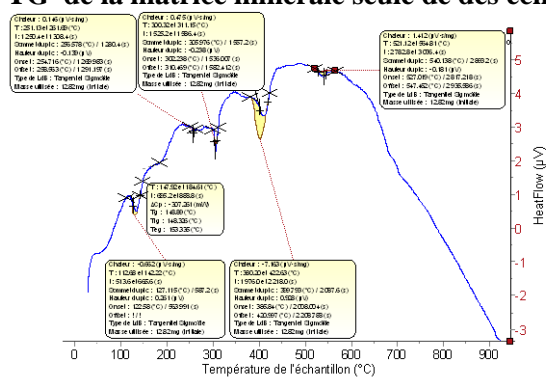
Annexe N°41 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 05 à 07 du plan composite central



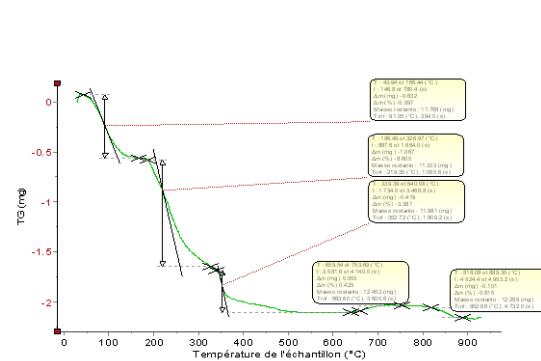
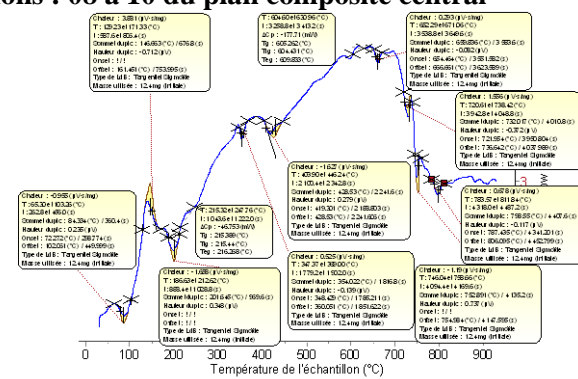
Annexe N°42 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 08 à 10 du plan composite central



Echantillon 08

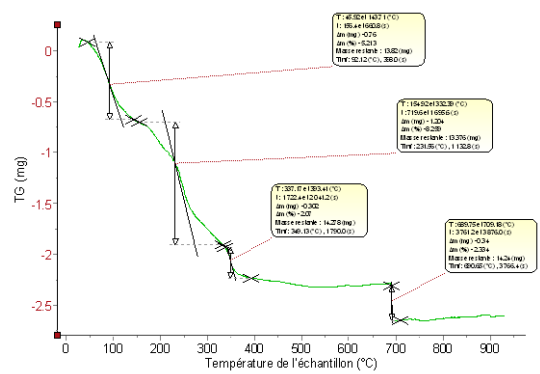
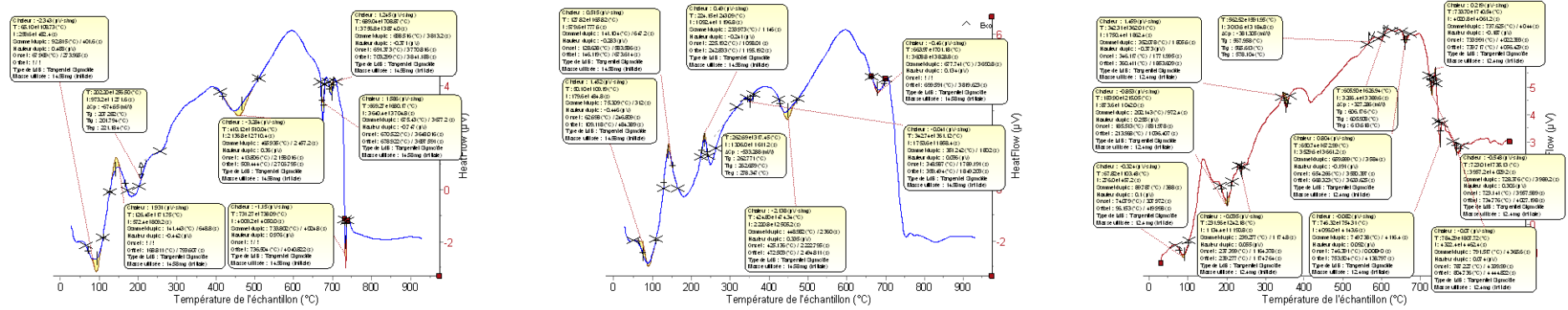


Echantillon 09

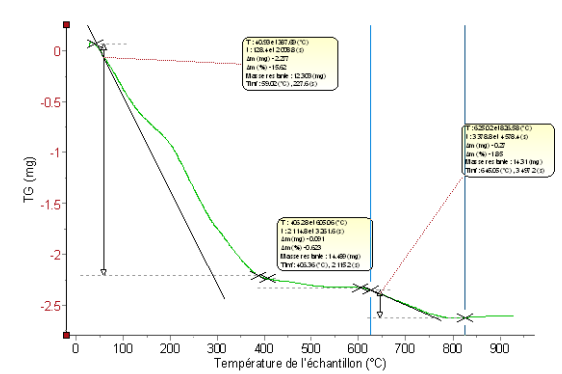


Echantillon 10

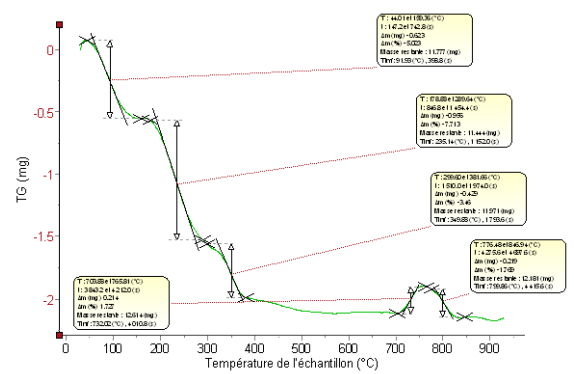
Annexe N°43 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de des échantillons : 11 à 13 du plan composite central



échantillon 11

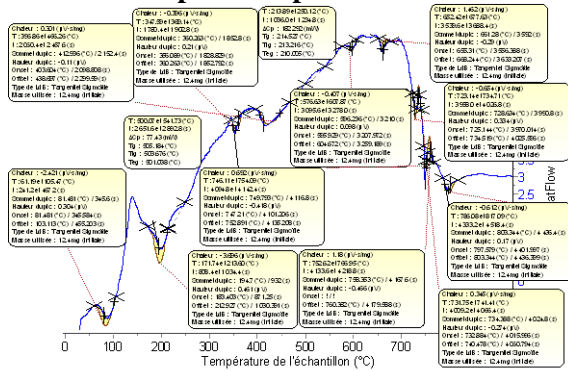


échantillon 12



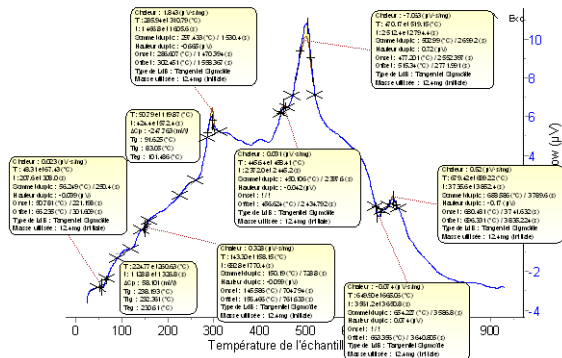
échantillon 13

Annexe N°45 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seule de l'échantillon 17 du plan composite central

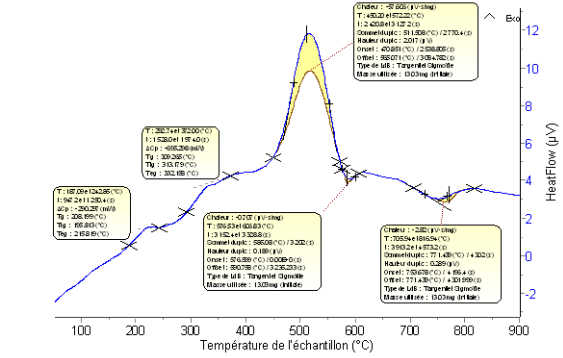


échantillon 17

Annexe N°46 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargées des échantillons : 01 et 02 du plan composite central

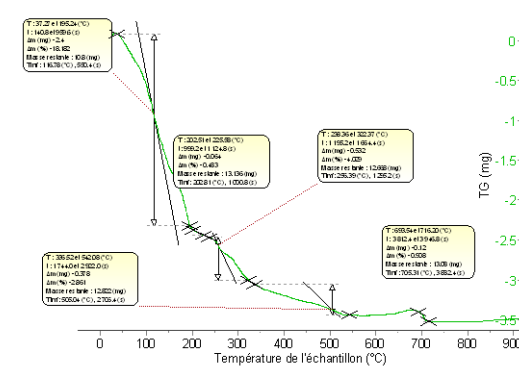
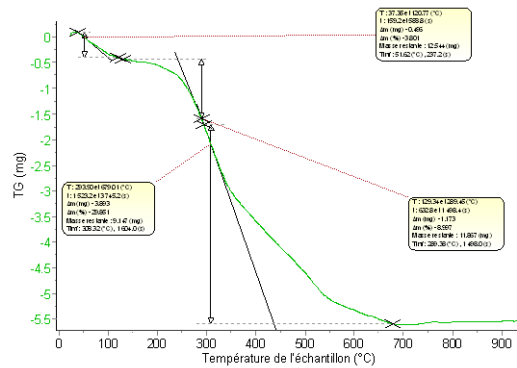
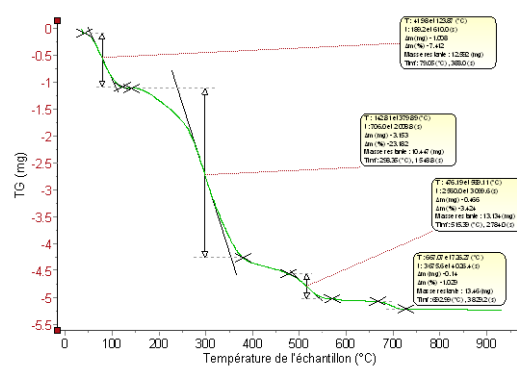
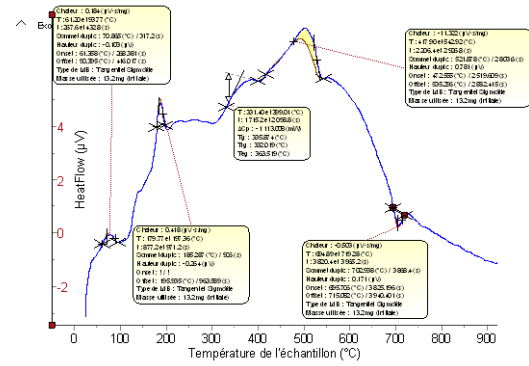
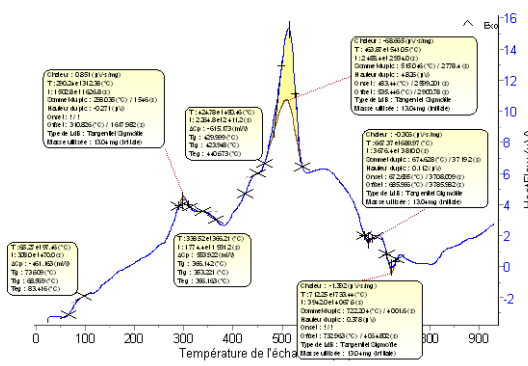
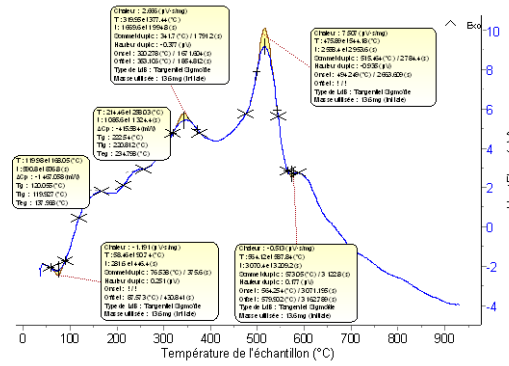


échantillon 01 matrice chargée

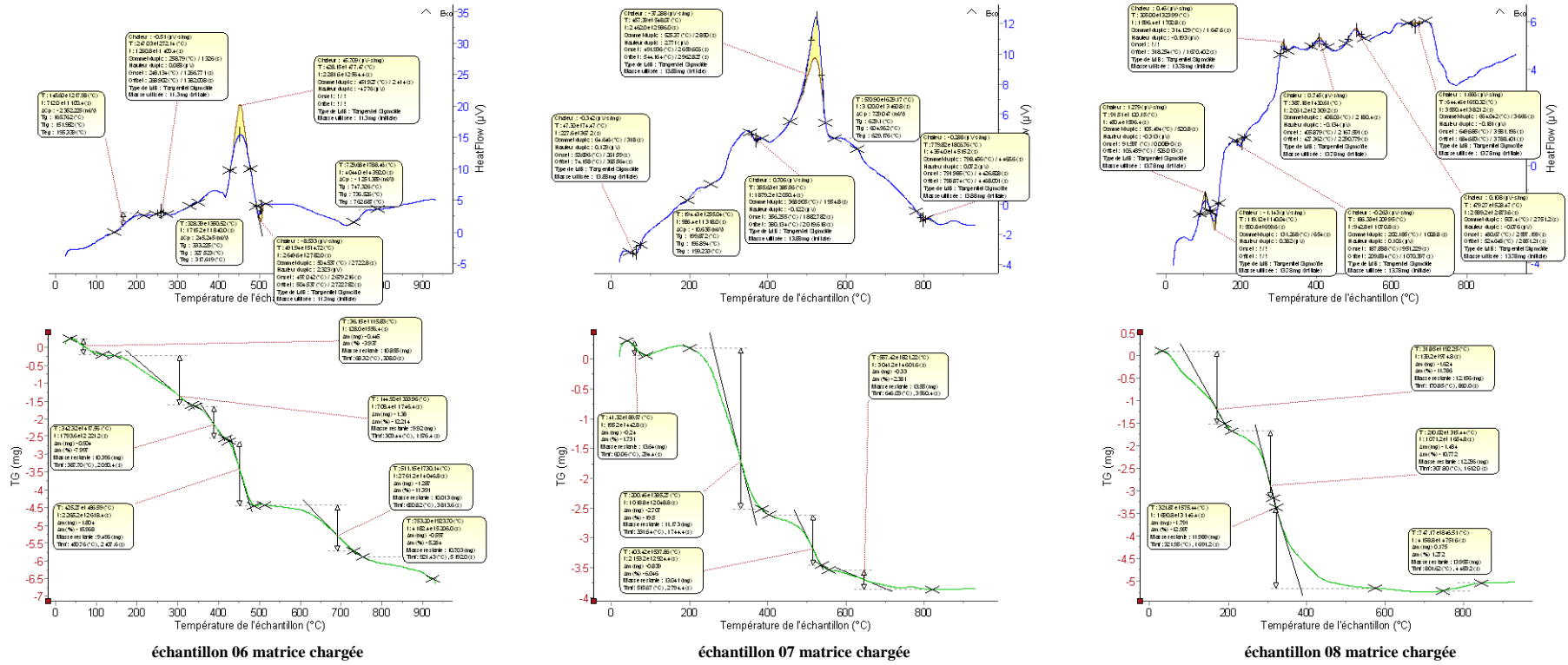


échantillon 02 matrice chargée

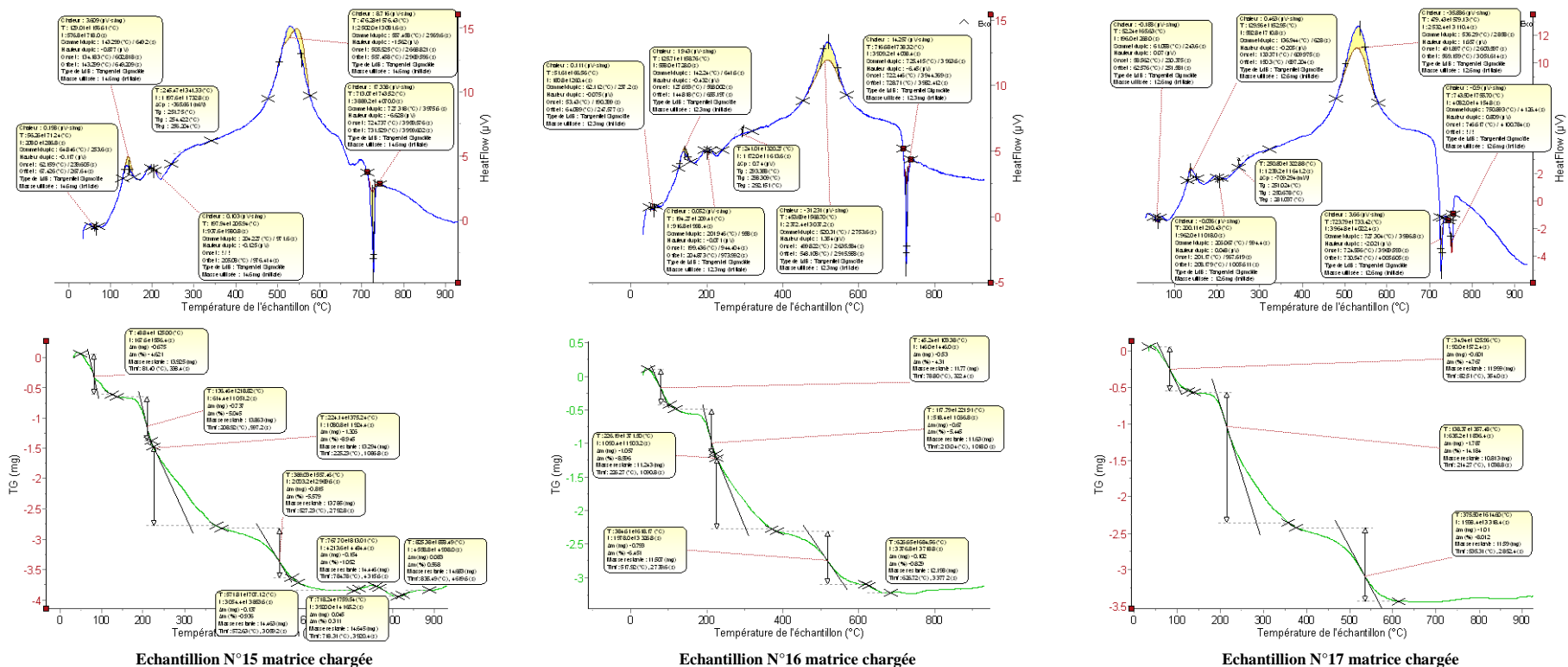
Annexe N°47 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargées des échantillons : 03 à 05 du plan composite central



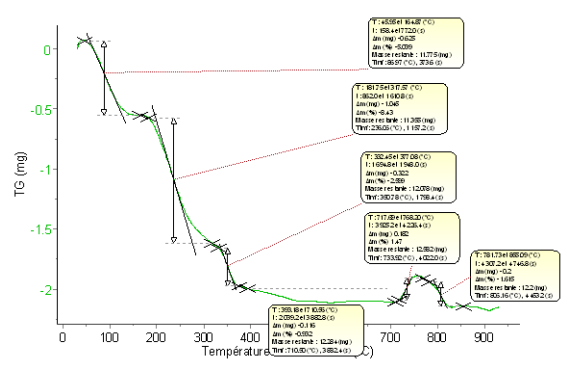
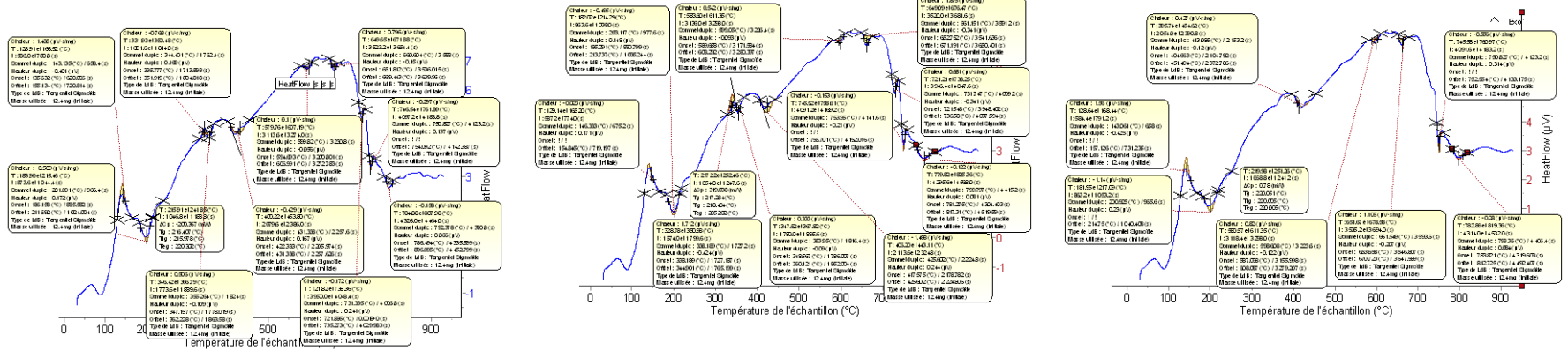
Annexe N°48 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargées des échantillons : 06 à 08 du plan composite central



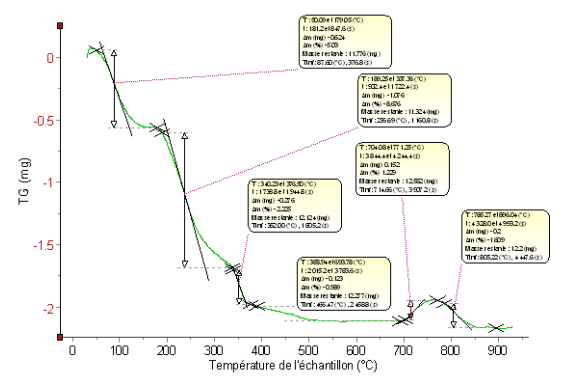
Annexe N°51 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons : 15 à 17 du plan composite central



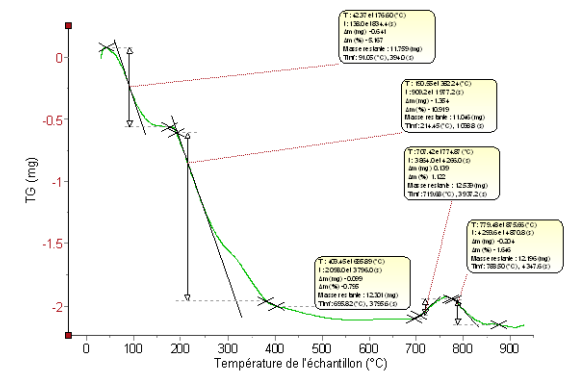
Annexe N°52 : Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale seules des échantillons optimum : 01 à 03



échantillon 01

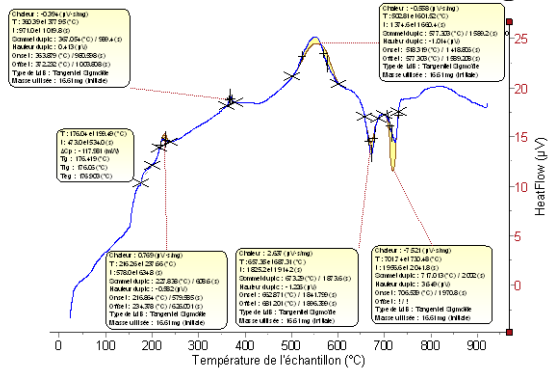


échantillon 02

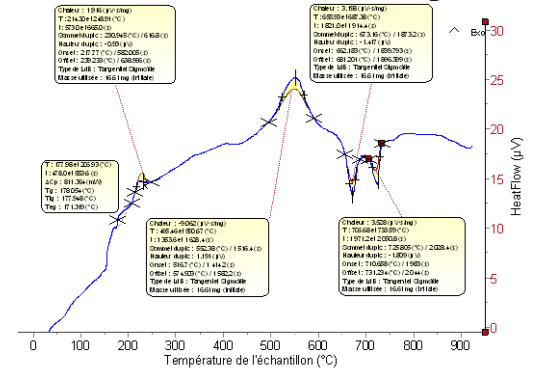


échantillon 03

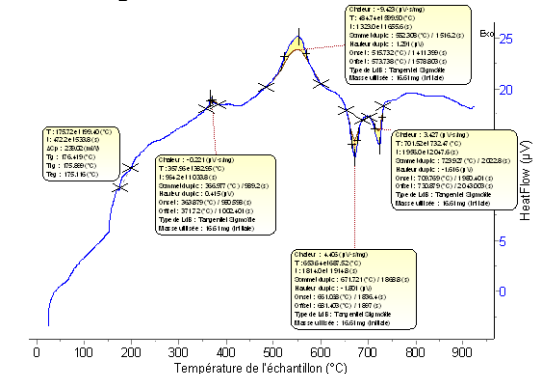
Annexe N°53: Thermogrammes DSC et TG de la matrice minérale chargée des échantillons optimum : 01 à 03



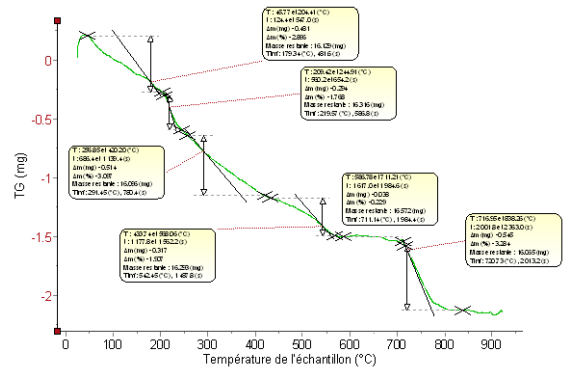
Thermogramme DSC de la matrice chargée optimum 01



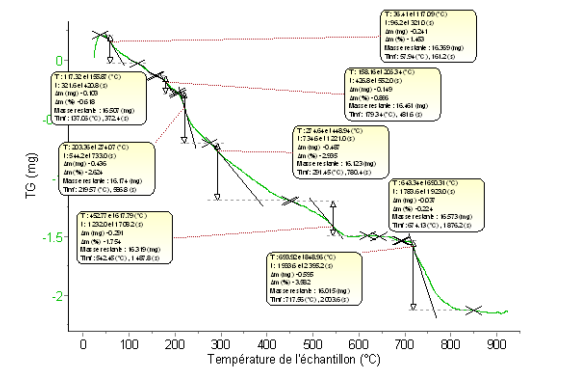
Thermogramme DSC de la matrice chargée optimum 02



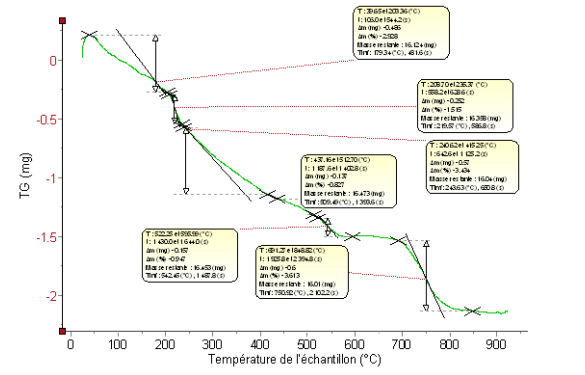
Thermogramme DSC de la matrice chargée optimum 03



Thermogramme TG de la matrice chargée optimum 01



Thermogramme TG de la matrice chargée optimum 02

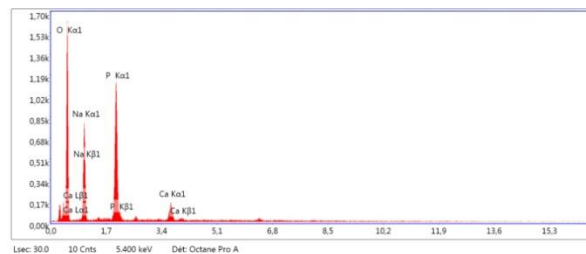
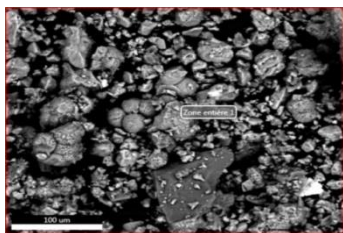


Thermogramme TG de la matrice chargée optimum 03

échantillon 01

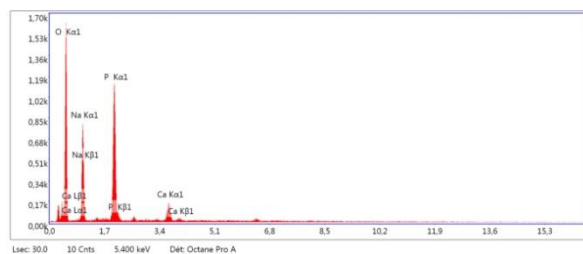
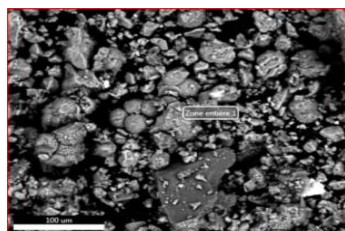
échantillon 02

échantillon 03



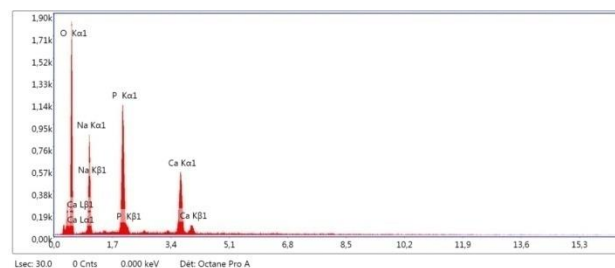
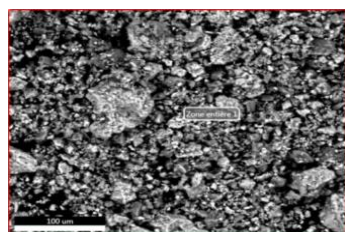
Elément	% de masse	% atomique	Intensité totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na	47.19	65.22	191.24	10.23	0.0511	0.968	0.2155	1.0022
P	49.65	29.96	334.51	7.89	0.0579	0.935	0.4086	1.0024
Ca	3.16	4.82	53.65	10.92	0.0110	0.923	0.7476	1.0131

Annexe N°54 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 01



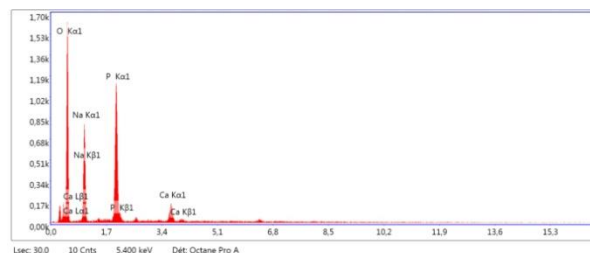
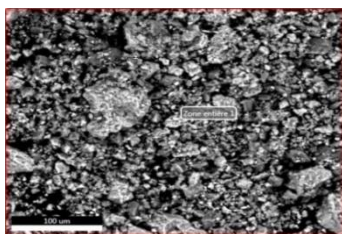
Élément	% de masse	% atomique	Intensité totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 2O	47.19	65.22	191.24	10.23	0.0511	0.9681	0.2155	1.0022
P 2O5	49.65	29.96	334.51	7.89	0.0579	0.9352	0.4086	1.0024
Ca O	3.16	4.82	53.65	10.92	0.0110	0.9234	0.7476	1.0131

Annexe N° 55 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 02

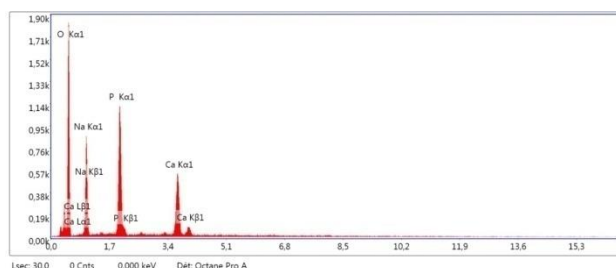
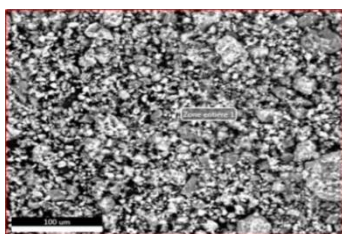


Élément	% de masse	% atomique	Intensité totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 2O	28.40	24.04	204.98	10.53	0.0476	0.9550	0.1752	1.0017
P 2O5	13.29	8.35	340.70	7.89	0.0506	0.9223	0.4113	1.0042
Ca O	4.53	2.20	197.04	4.76	0.0344	0.9106	0.8234	1.0138

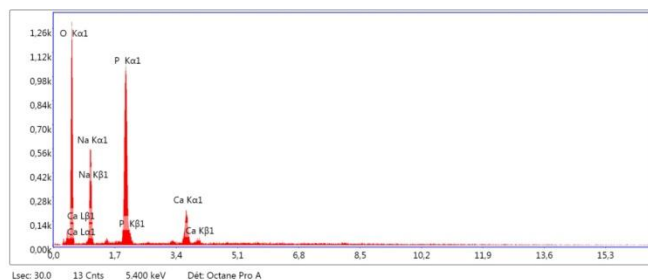
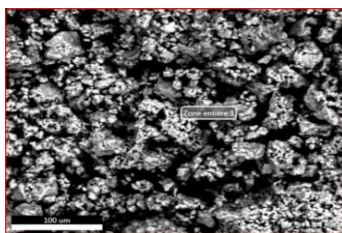
Annexe N° 56 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 03



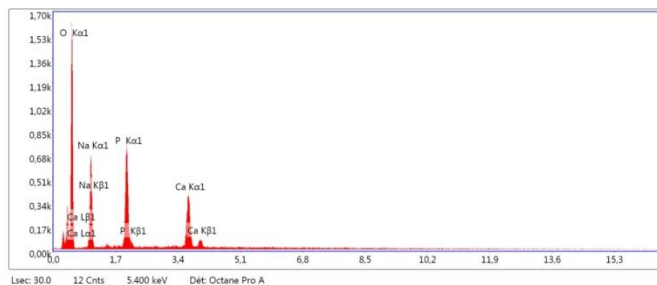
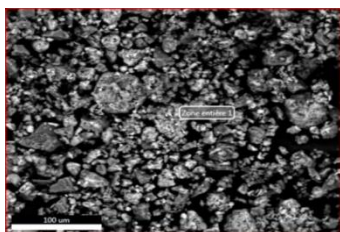
Annexe N° 57 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 04



Annexe N° 58 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 05

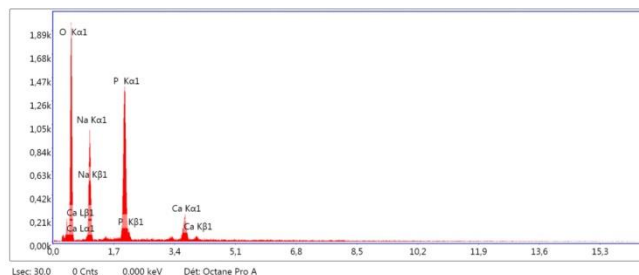
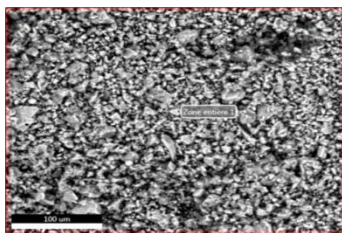


Annexe N°59 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 06



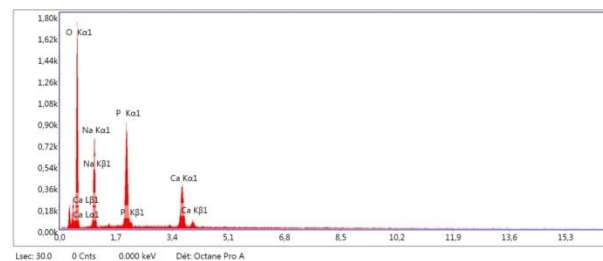
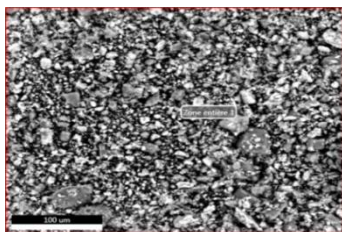
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 20	48.99	62.92	165.67	10.49	0.0443	0.9710	0.2105	1.0020
P 205	41.14	23.07	229.94	8.40	0.0398	0.9382	0.3947	1.0043
Ca O	9.87	14.00	147.64	5.72	0.0302	0.9265	0.7688	1.0108

Annexe N°60 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 07



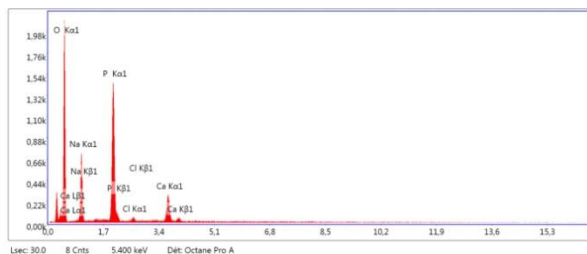
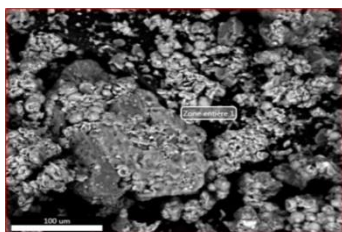
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 20	45.81	63.49	232.17	10.04	0.0520	0.9683	0.2206	1.0023
P 205	50.17	30.36	422.82	7.45	0.0647	0.9354	0.4403	1.0026
Ca O	4.02	6.16	78.87	7.87	0.0148	0.9237	0.7717	1.0127

Annexe N°61 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 08



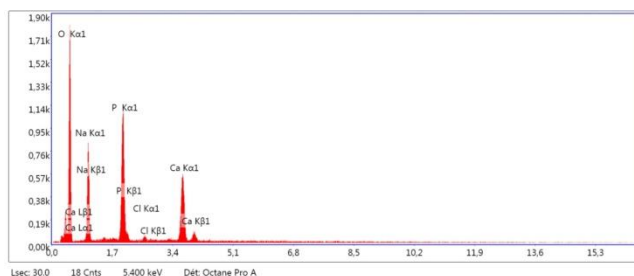
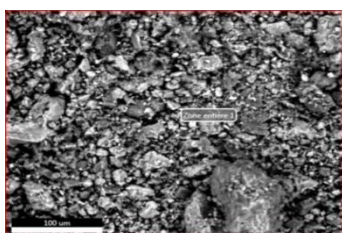
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 20	49.51	64.15	189.84	10.31	0.0472	0.9705	0.2131	1.0020
P 205	42.08	23.81	263.03	8.22	0.0424	0.9377	0.3950	1.0039
Ca O	8.41	12.04	140.10	5.79	0.0267	0.9260	0.7659	1.0113

Annexe N°62 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 09



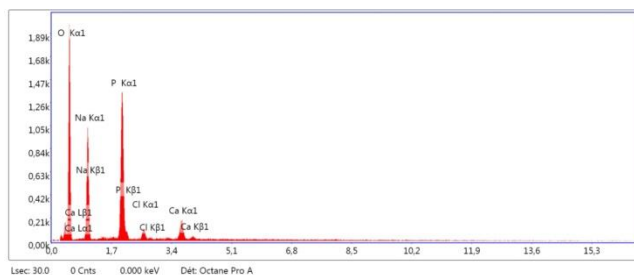
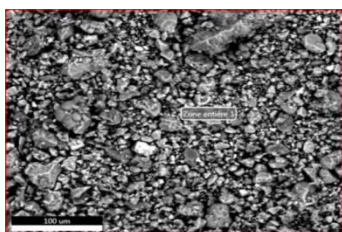
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 2O	40.12	57.28	174.29	10.51	0.0368	0.9685	0.2003	1.0026
P 2O5	53.65	33.45	441.88	7.61	0.0592	0.9357	0.4239	1.0032
Ca O	5.22	8.24	103.24	7.11	0.0162	0.9240	0.7286	1.0117

Annexe N°63 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 10



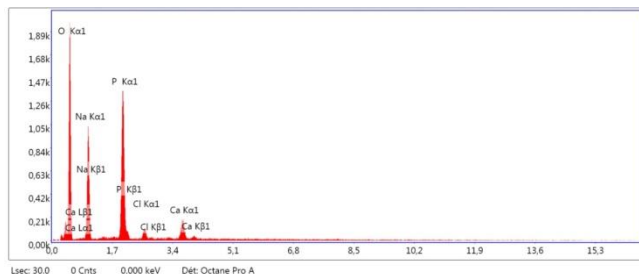
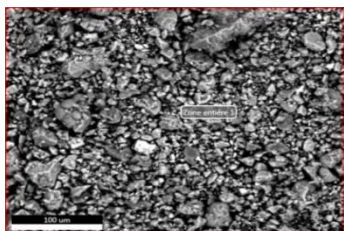
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 2O	44.34	58.16	198.29	10.40	0.0432	0.9713	0.2038	1.0022
P 2O5	43.75	25.06	348.49	7.87	0.0494	0.9386	0.4147	1.0049
Ca O	10.98	15.91	220.00	5.15	0.0371	0.9270	0.7638	1.0101

Annexe N°64 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 11



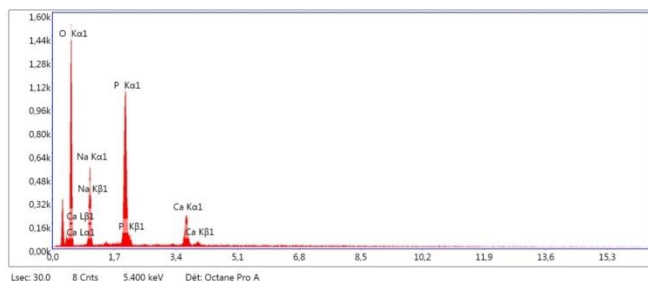
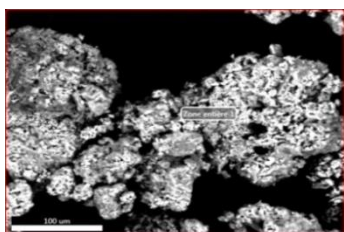
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intens ité totale	Erreu r %	Kratio	Z	A	F
Na 2O	30.92	26.38	250.51	10.30	0.0551	0.9577	0.1856	1.0018
P 2O5	15.66	9.92	419.06	7.90	0.0577	0.9249	0.3974	1.0031
Ca O	1.55	0.76	70.30	8.91	0.0112	0.9130	0.7786	1.0152

Annexe N°65 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 12



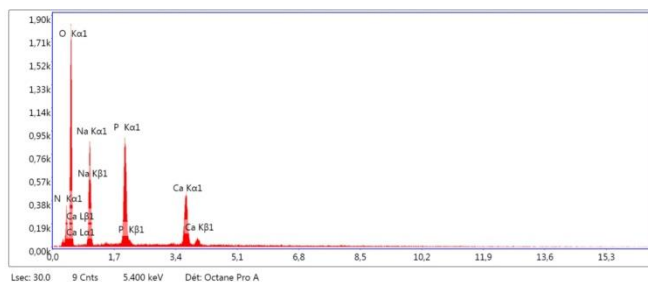
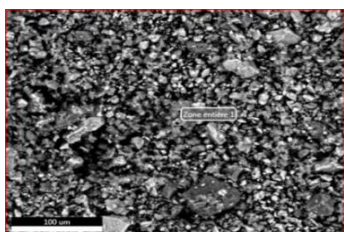
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 2O	47.52	65.11	249.87	10.04	0.0520	0.9693	0.2123	1.0022
P 2O5	47.63	28.50	418.63	7.96	0.0546	0.9364	0.3911	1.0030
Ca O	3.08	4.67	70.59	9.22	0.0107	0.9246	0.7223	1.0128

Annexe N°66 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 13



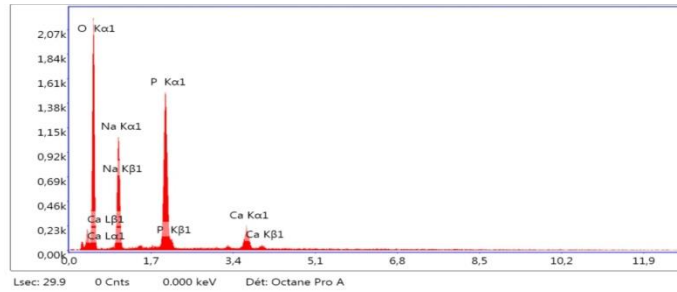
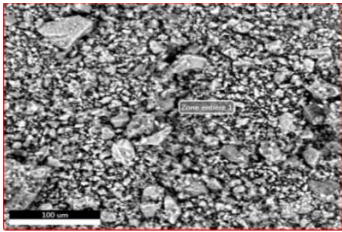
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 2O	40.81	58.24	135.33	10.79	0.0385	0.9679	0.1989	1.0026
P 2O5	54.08	33.70	338.77	7.90	0.0599	0.9351	0.4107	1.0028
Ca O	5.11	8.06	80.15	7.73	0.0163	0.9234	0.7244	1.0119

Annexe n°67 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 14



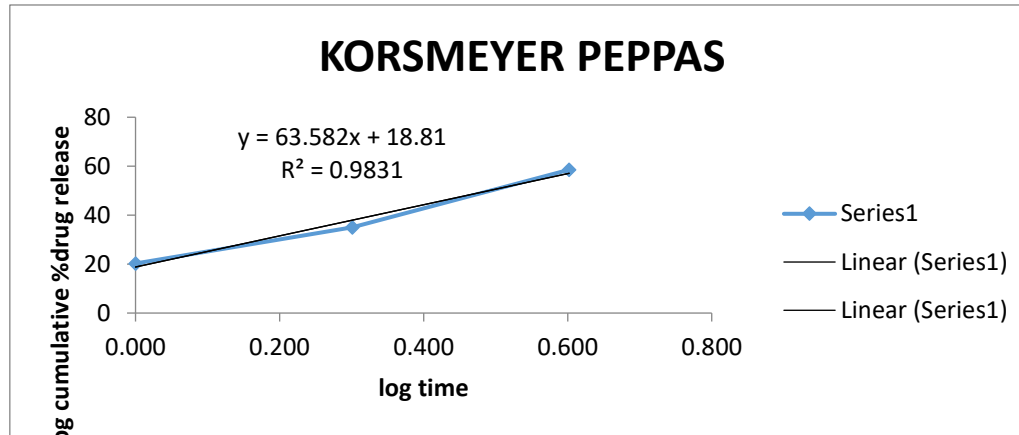
Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
N 2O5	51.09	42.06	69.67	10.45	0.0451	1.0466	0.3000	1.0000
Na 2O	29.81	42.77	215.20	10.68	0.0362	0.9369	0.1610	1.0012
P 2O5	15.76	9.87	276.97	7.74	0.0302	0.9044	0.4462	1.0045

Annexe N°68 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 15

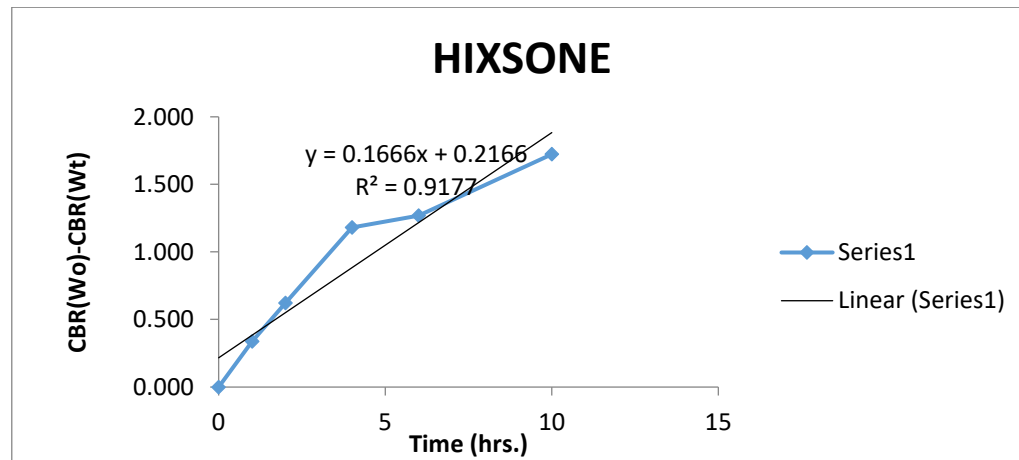


Éléme nt	% de masse	% atomiq ue	Intensi té totale	Erreur %	Kratio	Z	A	F
Na 2O	47.65	65.54	262.97	9.95	0.0515	0.9682	0.2159	1.0022
P 2O5	49.07	29.47	447.33	7.76	0.0568	0.9353	0.4061	1.0024
Ca O	3.28	4.99	75.92	7.68	0.0114	0.9236	0.7480	1.0131

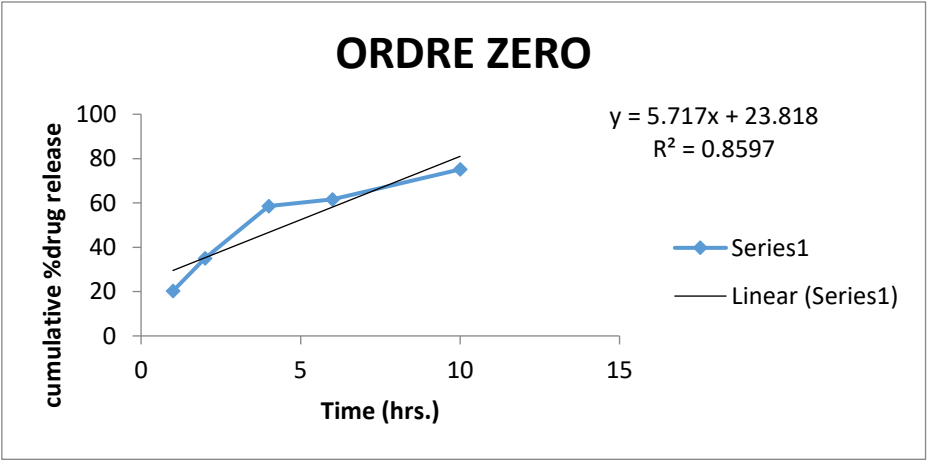
Annexe N°69 : Microphotographie MEB associée à la spectroscopie EDAX de la matrice seule échantillon 16



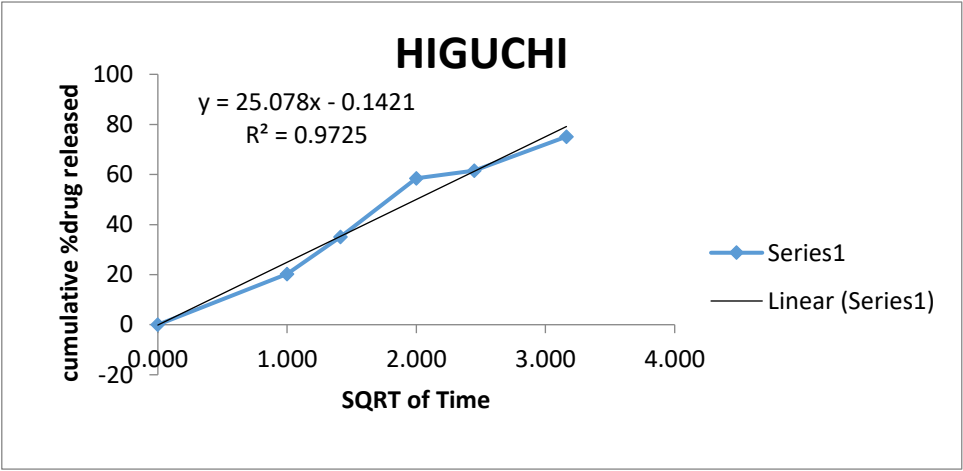
Annexe N°70 : Model de Kormey er peppas



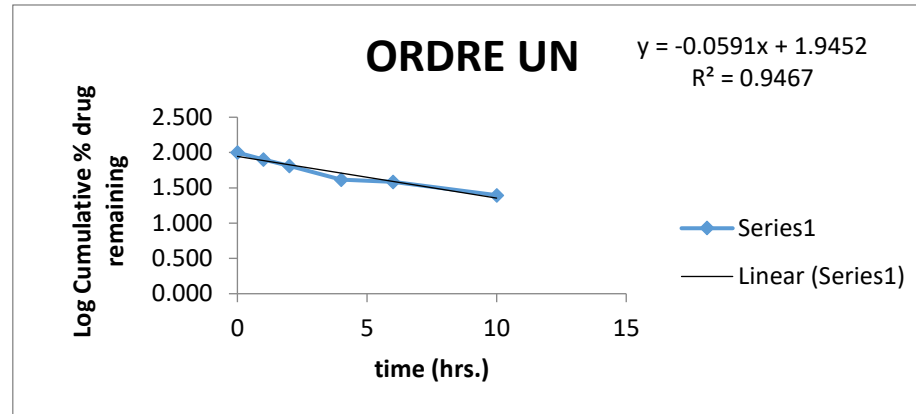
Annexe N°71 : Model de Hixone



Annexe N°72 : Model Ordre zero

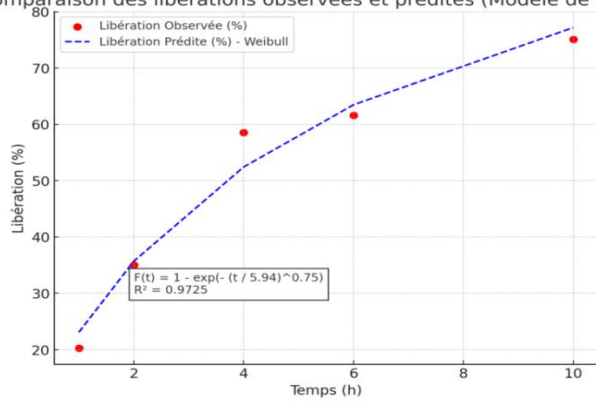


Annexe N°73 : Model Higuchi

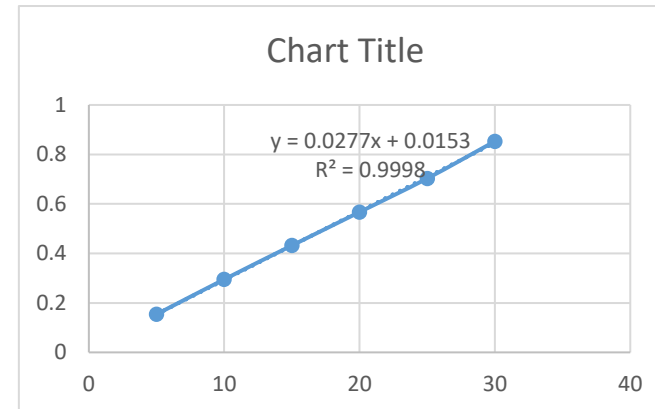


Annexe N° 74 : Model Ordre un

Comparaison des libérations observées et prédites (Modèle de Weibull)



Annexe N°75 : Model de Weibul



Annexe n°76 : courbe d'étalonnage de Diclofenac sodique pur

Résumé

La présente thèse s'inscrit dans le cadre du développement de matériaux bioactifs pour des applications pharmaceutiques, en particulier la conception de matrices minérales à libération prolongée. Le travail porte sur l'élaboration, par le procédé sol-gel, de polymères inorganiques de type verre phosphaté, destinés à servir d'excipients matriciels dans des formes galéniques solides.

La première étape a consisté à étudier les mécanismes physico-chimiques de la synthèse sol-gel, suivie d'un criblage des paramètres influents via un plan factoriel fractionnaire. Une optimisation fine a ensuite été réalisée à l'aide d'un plan composite central (PCC) afin d'ajuster les conditions de formulation. Les matériaux obtenus ont été caractérisés par différentes techniques (FTIR, DSC, TG, DRX, MEB/EDS), permettant de relier leur structure à leur comportement en milieu physiologique simulé.

Des gélules à libération prolongée de diclofénac sodique ont été formulées à partir des matrices optimisées, et soumises à des essais pharmaco-techniques normalisés (uniformité, désagrégation, dissolution). Les profils de libération ont été modélisés et analysés statistiquement. Une étude chimiométrique (ACP, ACH) a permis d'objectiver les relations structure-fonction des formulations.

Les résultats obtenus confirment la pertinence du procédé sol-gel dans la conception de systèmes bioactifs à visée pharmaceutique et ouvrent des perspectives prometteuses pour l'ingénierie des excipients à fonctionnalités avancées.

Mots-clés : procédé sol-gel, verre bioactif, matrice minérale, libération prolongée, diclofénac sodique, optimisation, caractérisation, chimiométrie.

Abstract

This thesis focuses on the development of bioactive materials for pharmaceutical applications, particularly the design of mineral matrices for sustained drug release. The work involves the synthesis, via the sol-gel process, of inorganic phosphate-based polymers intended as matrix excipients in solid dosage forms.

The study begins with the investigation of the physico-chemical mechanisms involved in sol-gel synthesis, followed by a screening of influential factors using a fractional factorial design. Optimization was carried out using a central composite design (CCD) to refine formulation parameters. The synthesized materials were characterized using several techniques (FTIR, DSC, TG, XRD, SEM/EDS), establishing correlations between structure and behavior in simulated physiological conditions.

Sustained-release capsules of diclofenac sodium were developed using the optimized matrices and evaluated through standard pharmaceutical tests (uniformity, disintegration, dissolution). Drug release profiles were modeled and statistically analyzed. A chemometric analysis (PCA, HCA) was performed to highlight structure-function relationships in the formulations.

The results demonstrate the relevance of the sol-gel process for the design of pharmaceutical-grade bioactive systems and offer promising prospects for the engineering of advanced-functionality excipients.

Keywords: sol-gel process, bioactive glass, mineral matrix, sustained release, diclofenac sodium, optimization, characterization, chemometrics.

الملخص

يهدف هذا العمل إلى تطوير مواد حيوية نشطة لاستخدامات دوائية، وذلك من خلال تصميم مصفوفات معدنية تُمكن من تحرير الدواء بشكل متباطئ. تم خلال هذا البحث تحضير بوليمرات غير عضوية من نوع الزجاج الفوسفاتي باستخدام تقنية السول-جيل، لاستعمالها كمادة حاملة في الأشكال الصيدلانية الصلبة.

شملت المرحلة الأولى دراسة الآليات الفيزيوكيميائية لتفاعل السول-جيل، تلتها عملية تصفية للمعاملات المؤثرة باستعمال تصميم تجريبي جزئي العوامل. تم إجراء تحسين دقيق للظروف التجريبية باستخدام تصميم مركب مركزي. خضعت المواد من أجل فهم العلاقة بين البنية والسلوك في (FTIR، DSC، TG، DRX، MEB/EDS) المحضرة لعدة تقنيات تحليلية وسط فيزيولوجي محاكى.

تم تطوير كبسولات ذات تحرير متباطئ لدواء ديكلوفيناك صوديوم باستعمال المصفوفات المثلى، وخضعت لاختبارات صيدلانية معيارية (تجانس الكتلة، التفكك، الانحلال). كما تم تحليل البيانات إحصائياً ونمذجة منحنيات التحرير، وأجري لتوضيح العلاقة بين البنية والوظيفة (PCA، HCA) تحليل كيميومتري.

أظهرت النتائج أن تقنية السول-جيل تمثل أداة فعالة لتصميم أنظمة دوائية مبتكرة وتفتح آفاقاً جديدة في مجال تطوير المضافات الصيدلانية ذات الأداء الوظيفي المتقدم.

الكلمات المفتاحية

طريقة السول-جيل، زجاج حيوي، مصفوفة معدنية، تحرير متباطئ، ديكلوفيناك صوديوم، تحسين، تحليل، تحليل كيميومتري