

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. MIRA - Bejaïa -
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

Mémoire de Master

Présenté par : TOUNSI Amel.

YAKOUBI Lamia.

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie

Spécialité : Chimie des matériaux

Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une
matrice polymère (β -cyclodextrine /poly (acide
lactique)), préparée par évaporation de solvant.

Soutenu le :27/06/2013

Devant le jury composé de :

M ^r . REZGUI	Farouk	Président
M ^{me} .AIT AHMED	Nadia	Examinatrice
M ^{me} . DJAMA	Nouria	Examinatrice
M ^{me} . DJERADA	Farida	Encadreur

2012-2013



REMERCIEMENTS

Nous remercions Dieu, le tout puissant pour nous avoir donné la foi qui nous a guidé jusqu'à la réalisation et l'aboutissement de ce projet.

Notre travail c'est déroulé au niveau du laboratoire des matériaux organiques. Nous remercions M^r REZGUI.F pour son aide précieuse, sa disponibilité et d'avoir accepté de présider le jury.

Nous tenons à remercier notre encadreur M^{me} DJERADA.F pour son orientation et son aide qu'elle nous a accordé tout au long de notre travail.

Nos remerciements les plus sincères aux membres du jury d'avoir accepté de juger notre travail.

Nos sincères remerciements s'adressent à tout le personnel du laboratoire des matériaux organiques qui nous ont bien enrichis de leur savoir pendant toute la période du stage, en particulier Lyèce, Walid, Abdenour, Mehdi et Boubkeur.

Nos remerciements s'adressent également aux techniciens et techniciennes du bloc 11 et bloc génie des procédés.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui ont participées de près ou de loin à la réalisation de ce travail.





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A la mémoire de mes grands parents qui nous ont quittés.

*A celui qui m'inspire le courage, l'espoir et qui m'a permis
d'atteindre mes objectifs mon très cher père.*

*A celle qui a veillée sur moi dès ma naissance, ma très chère
mère.*

*A mes chers frères et leurs familles, mon frère
El-khier.*

A mes chères sœurs et leurs familles, ma sœur Salwa.

A tous mes oncles et tantes, mes cousins et cousines.

A toutes mes amies :

Sara, Saloua, Faiza, Sonia, Wassila.

A ma chère Amel et sa famille.

*A toute la promotion 2^{ème} année master chimie des
matériaux.*

A mes enseignants de primaire à l'université.

*A tous ceux que j'aime et qui m'aime et à qui je souhaite la
réussite et le bonheur.*

LAMIA





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

*A la mémoire de ma grande mère et de ma tante qui nous
ont quittés.*

A mes chers grands parents.

*A celui qui m'inspire le courage, l'espoir et qui m'a permis
d'atteindre mes objectifs mon très cher père.*

*A celle qui a veillée sur moi dès ma naissance, ma très chère
mère.*

A mes chers frères : Mounir et Billel.

A ma chère sœur : Nawel.

A tous mes oncles et tantes, mes cousins et cousines.

A toutes mes amies :

Amira, Faiza, Sonia, Wassila.

A ma chère Lamia et sa famille.

*A toute la promotion 2^{ème} année master chimie des
matériaux,*

A mes enseignants de primaire à l'université.

*A tous ceux que j'aime et qui m'aime et à qui je souhaite la
réussite et le bonheur.*

AMEL



Table des matières

Table des matières

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Introduction générale 1

Recherches bibliographiques

Chapitre I : Système à libération prolongée

I-1- Introduction	3
I-2- Définition d'un système à libération prolongée.....	3
I-3- Avantages	3
I-4- Inconvénients.....	4
I-5- Systèmes à libération prolongée et leurs mécanismes de relargage	4
I-5-1- Système à libération contrôlée par diffusion	4
I-5-2- Système à libération contrôlée activé par le solvant.....	6
I-5-3- Système à libération contrôlée par réaction chimique.....	7

Chapitre II : Poly (acide lactique)

II-1- Introduction	9
II-2- Définition poly (acide lactique).....	9
II-3- L'acide lactique	9
II-4- Synthèse du poly (acide lactique).....	12
II-5- Propriétés du poly (acide lactique).....	13
II-5-1- Les propriétés physiques	13
II-5-2- Les propriétés thermiques	13
II-5-3- Les propriétés mécaniques	14
II-6- Dégradation du poly (acide lactique)	15
II-6-1- L'hydrolyse de PLA	15
II-6-2- La biodégradation de PLA	15
II-7- Domaines d'application.....	16
II-7-1- Domaine médical.....	16
II-7-2- Domaine d'emballage	16

Chapitre III : Les cyclodextrines

III-1- Introduction.....	17
III-2- Historique.....	17
III-3- Structure des CDs	18
III-4- Propriétés physico-chimiques des CDs.....	19
III-5- Complexes d'inclusion.....	20
III-6- Biodégradabilité des CDs	22
III-7- Toxicité des CDs.....	22
III-8- Applications des CDs.....	22

Chapitre IV : Ibuprofène

IV-1- Introduction.....	25
IV-2- Structure de l'ibuprofène	25
IV-3- Propriétés de l'ibuprofène.....	26
IV-3-1- Propriétés physiques et chimiques de l'ibuprofène	26
IV-3-2- Propriétés physicochimiques de l'ibuprofène.....	27
IV-4- Pharmacocinétique de l'ibuprofène	28
IV-4-1- Mécanisme d'action.....	28
IV-4-2- Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme	28
IV-4-3- Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme.....	28
IV-4-4- Demi-vie et élimination de l'ibuprofène dans l'organisme	29
IV-5- Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène	29

Partie expérimentale

Chapitre V : Matériels et méthodes

V-1- Introduction.....	30
V-2- Matériels et réactifs utilisés.....	30
V-3- Méthodes utilisées.....	31
V-3-1- Préparation des formulations polymère/principe actif par évaporation de solvant.....	31
V-3-2- Caractérisation des formulations β -CD-PLA/IB.....	32
V-3-2-1- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).....	32
V-3-2-2- Spectroscopie par diffraction des rayons X (DRX)	33
V-3-2-3- Spectroscopie UV-Visible.....	34
V-3-3- Etude de dissolution in vitro des formulations.....	35

Chapitre VI : Résultats et discussion

VI-1- Introduction.....	38
VI-2- Caractérisation des produits par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).....	38
VI-2-1- Étude et caractérisation des produits purs.....	38
VI-2-2- Étude et caractérisation des différents mélanges (β -CD/PLA)/IB.....	41
VI-3- Caractérisation des produits par diffraction des rayons X (DRX).....	44
VI-3-1- Étude et caractérisation des produits purs.....	44
VI-3-2- Étude et caractérisation des différents mélanges (β -CD/PLA)/IB.....	46
VI-4- Étude de dissolution in vitro des formulations	48
VI-5- Interprétation des résultats	52
Conclusion générale.....	54
Références bibliographiques.	

Liste des abréviations

Å : Angström ;

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ;

ATG : Analyse thermique gravimétrique ;

cal.mol⁻¹.K⁻¹ : Calorie par mole par kelvin ;

CD : Cyclodextrine ;

CDs : Cyclodextrines ;

α-CD : Alpha-Cyclodextrine ;

β-CD : Beta-Cyclodextrine ;

γ-CD : Gamma-Cyclodextrine ;

CGTase : Cyclodextrine glucosyl transférase ;

COX : Cyclo-oxygénase ;

CPG : Chromatographie en phase gazeuse ;

Cu : Cuivre ;

DMF : N, N, Diméthylformamide ;

DRX : Diffraction des rayons X ;

DSC : Analyse enthalpique différentielle ;

g : Gramme ;

g.l⁻¹ : Gramme par litre ;

g/mol : Gramme par mole ;

HCl : Hydroxyde de chlore ;

HPCD : Hydroxy-propyl-cyclodextrine ;

HPLC : Chromatographie en phase liquide haute performance ;

ΔH : Variation d'enthalpie ;

ΔH_{fus} : Enthalpie de fusion ;

ΔH_{sub} : Enthalpie de sublimation ;

ΔH_{vap} : Enthalpie de vaporisation ;

IB : Ibuprofène ;

Liste des abréviations

IRTF : Infrarouge à Transformée de Fourier ;

K : Kelvin ;

KBr : Bromure de potassium ;

KCl : Chlorure de potassium ;

Kcal.mol⁻¹ : Kilocalorie par mole ;

KJ/mol : Kilojoule par mole ;

LMO : Laboratoire des matériaux organique ;

mg : Milligramme ;

min : Minute ;

MPa : Migapascal ;

NaOH : Hydroxyde de sodium ;

NaCl : Chlorure de sodium ;

nm : Nanomètre ;

PA : Principe actif ;

pH : potentiel Hydrogène ;

pKa : Constante d'acidité ;

PLA : Poly (acide lactique) ;

PLLA : Poly (L-acide lactique) ;

PS : Polystyrène ;

R : Rectus ;

RMN : Résonance magnétique nucléaire ;

S : Sinister ;

ΔS : Variation d'entropie ;

T_f : Température de fusion ;

T_g : Température de transition vitreuse ;

THF : Tetrahydrofuran ;

t_{max} : Temps de la concentration maximale ;

Liste des abréviations

UK : United kingdom ;

USA : United State of America ;

UV : Ultra violet ;

λ_{\max} : Longueur d'onde maximale ;

μm : Micromètre ;

$\mu\text{g/g}$: Microgramme par gramme ;

θ : Angle de diffraction.

Liste des figures

Figure 1 : Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale.	5
Figure 2 : Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée.....	5
Figure 3 : Pompe osmotique	6
Figure 4 : Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé : (a) système réservoir, (b) système matriciel	7
Figure 5 : Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle	7
Figure 6 : Clivage de squelette polymère.	8
Figure 7 : Maïs et le sucre deux sources renouvelables.....	9
Figure 8 : Poly (acide lactique).....	9
Figure 9 : Représentation de l'acide lactique sous ces deux formes stéréo-isomères	9
Figure 10 : Méthodes de synthèse du PLA	12
Figure 11 : Les différentes structures d'acide lactide.	13
Figure 12 : Structures chimiques de α -CD, β -CD et γ -CD	18
Figure 13 : Représentation schématique de complexes d'inclusion de stœchiométries différentes	21
Figure 14 : Structure chimique de l'ibuprofène.....	25
Figure 15 : R (-) ibuprofène et ibuprofène de S (+). Noter la différence dedans 3D l'arrangement spatial des constituants sur le C-2, le centre chiral	26
Figure 16 : Montage de la méthode d'évaporation de solvant sous vide (rotavapeur).....	32
Figure 17 : Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à pH=6,8.....	36
Figure 18 : Montage de dissolu test.	37
Figure 19 : Spectre IRTF de l'ibuprofène pur.	39
Figure 20 : Spectre IRTF de PLA pur.....	40

Figure 21 : Spectre IRTF de la β -CD pure.	41
Figure 22 : Spectres IRTF des différents échantillons : (a) β -CD, (b) PLA, (c) IB, (d) F1-4, (e) F1-1, (f) F2-1, (g) F4-1.....	42
Figure 23 : Spectres IRTF des échantillons ; (a) β -CD, (b) IB, (c) β -CD-IB (F1-4).	43
Figure 24 : Spectres IRTF des échantillons ; (a) PLA, (b) IB, (c) PLA-IB (F1-4).	43
Figure 25 : Spectre DRX de l'ibuprofène pur.....	44
Figure 26 : Spectre DRX du PLA pur.....	45
Figure 27 : Spectre DRX de la β -CD pure.....	45
Figure 28 : Spectres DRX des différents échantillons : (a) β -CD, (b) PLA, (c) IB, (d) F1-4, (e) F1-1, (f) F2-1, (g) F4-1.....	46
Figure 29 : Spectres DRX des échantillons ; (a) β -CD, (b) IB, (c) β -CD-IB (F1-4).....	47
Figure 30 : Spectres DRX des échantillons ; (a) PLA, (b) IB, (c) PLA-IB (F1-4).	47
Figure 31 : Cinétique de libération de l'ibuprofène pour les différentes formulations à pH=6,8.....	49
Figure 32 : Cinétique de libération de l'ibuprofène pour chaque formulation à pH=6,8.	51
Figure 33 : Cinétique de libération de l'ibuprofène pour les différentes formulations à pH=6,8.....	52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les températures de transition vitreuse et de fusion des différents copolymères du PLA.....	14
Tableau 2 : Propriétés mécaniques du PLA.....	14
Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques des principales CDs natives.....	19
Tableau 4 : Solubilité de l'ibuprofène dans quelques solvants organiques.....	26
Tableau 5 : Propriétés physiques de l'ibuprofène	27
Tableau 6 : Propriétés chimiques de l'ibuprofène	27
Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène	27
Tableau 8 : Composition des formulations préparées.	31
Tableau 9 : Concentrations en IB utilisées pour l'établissement de la courbe d'étalonnage..	36
Tableau 10 : Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur.....	38
Tableau 11 : Les bandes caractéristiques de la β -CD.....	40

Introduction

Introduction générale

L'amélioration de la qualité de la vie quotidienne constitue depuis toujours une des préoccupations majeures de l'homme. C'est dans ce cadre que s'inscrit la recherche perpétuelle de nouveaux matériaux plus performants et mieux adaptés aux exigences de l'époque. Cette recherche a ainsi permis la découverte des matières plastiques durant le premier quart du 20^{ème} siècle. A l'heure actuelle, les matières plastiques sont requises pour de très nombreuses applications à un point tel que nous ne pourrions imaginer la vie de tous les jours sans celles-ci ! Ces matières polymères sont utilisées dans des domaines de la vie quotidienne aussi divers que les secteurs de l'automobile, l'emballage, le bâtiment ou encore la cosmétique mais aussi dans des secteurs plus pointus : biomédical ou pharmaceutique [1].

Le développement de la chimie macromoléculaire a permis la synthèse de polymères biocompatibles et même biodégradables. Grâce à ces propriétés, ces polymères trouvent des applications en pharmacologie, notamment dans la mise au point de nouveaux systèmes de formulation de principes actifs [2].

Parmi ces polymères, les polyesters et les polyéthers sont les plus étudiés dans le domaine pharmaceutique, notamment dans la vectorisation de principes actifs.

Le poly (acide lactique) est un polyester aliphatique thermoplastique dérivé 100% de ressources renouvelables. Grâce à sa durabilité, sa biodégradabilité et ses propriétés mécaniques, la production de ce dernier n'a cessé de croître [3, 4]. Le poly (acide lactique) est un polymère accepté par l'organisme et ne présente aucune toxicité, ce qu'a permis une large utilisation dans le domaine médicale et en particulier, pharmaceutique en tant que vecteur de principe actif, de part de sa capacité d'encapsuler, transporter et de libérer certaines molécules insolubles dans les milieux aqueux [5].

Compte tenu de leur faible coût, de leur caractère 'naturel' et surtout de leur faible toxicité, les cyclodextrines sont parmi les molécules-cages les plus utilisées de nos jours dans différents domaines médicaux, pharmaceutiques, cosmétiques. Leur intérêt fondamental et 'pratique' réside surtout dans leur aptitude à complexer une grande variété d'invités, petites molécules à caractère hydrophobe, aromatique ou aliphatique [6].

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques formées d'unités de α -D-glucopyranose reliées par des liaisons α (1-4) et formant une cavité centrale relativement hydrophobe. La présence des groupements hydroxyles vers l'extérieur leur confère un caractère hydrophile [7]. Leur capacité à former des complexes d'inclusion avec un grand

nombre de molécules hydrophobes a été le sujet d'un bon nombre d'investigations et d'études [8].

L'ibuprofène est l'un des meilleurs principes actifs de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdien valable pour le traitement du rhumatisme articulaire et pour le soulagement des douleurs. Il est bien adapté pour le traitement de la fièvre, la douleur, la migraine. En plus, l'ibuprofène est rapidement absorbé dans le corps et présente une demi-vie courte (~ 2 h) ce qui nécessite des administrations répétées. Cependant, le ralentissement de la vitesse de libération de l'ibuprofène à partir de la formulation, en utilisant des formes galéniques à libération prolongées, pourraient réduire la fréquence d'administration du principe actif et par conséquent ses effets secondaires seront réduites ou éliminés [9].

Pour obtenir une libération prolongée, il faut retenir le principe actif à l'intérieur d'une matrice d'où il sera progressivement libéré. Pour ce faire, plusieurs techniques générales peuvent être utilisées. Il est possible d'utiliser des matrices polymériques et de jouer alors sur le type de polymère et l'épaisseur du film polymérique pour moduler la cinétique de libération de principe actif [10].

L'objectif principal de ce travail est l'étude de l'effet de la cyclodextrine sur cinétique de libération de l'ibuprofène à travers le poly (acide lactique). En effet, une étude de la cinétique de libération de principe actif (Ibuprofène) par le poly (acide lactique) a déjà été menée au laboratoire [11].

Ce mémoire est structuré en deux parties :

La première partie de ce travail est consacrée à des rappels bibliographiques, elle englobe quatre chapitres :

- Système à libération prolongée d'un principe actif ;
- Poly (acide lactique) ;
- Cyclodextrines ;
- Ibuprofène.

La deuxième partie est réservée à la description des protocoles expérimentaux, les techniques d'analyses utilisées ainsi que les résultats et discussions.

Enfin, nous terminons par une conclusion générale.

Recherches bibliographiques

Systeme à libération prolongée

I-1- Introduction :

L'utilisation des systèmes de délivrance susceptibles de véhiculer un médicament d'une manière sélective vers son site d'action est apparue indispensable et l'essor considérable des nanotechnologies a permis de proposer le concept de la vectorisation.

La vectorisation met en jeu des vecteurs, de type soit particuliers (nanoparticules, liposomes...), soit moléculaires (polymères conjugués, complexes d'inclusion des cyclodextrines, anticorps conjugués...), soit encore vivants (virus, bactéries, hématies), qui permettent de transporter des principes actifs [12].

I-2- Définition d'un système à libération prolongée :

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement [13].

Le rôle d'un système à libération contrôlée est de délivrer la bonne quantité d'un principe actif, au bon endroit et au bon moment, c'est-à-dire il s'agit de système de vectorisation qui permette de cibler la libération du réactif thérapeutique au voisinage des récepteurs pathologique [13].

Les nombreux systèmes à libération contrôlée commercialisés jusqu'à maintenant sont administrés essentiellement par voie orale ou transdermique. Mais pour une réelle efficacité dans le traitement à long terme de plusieurs maladies, l'implantation de systèmes à libération contrôlée devient nécessaire. L'objectif à ne pas perdre de vue lors de la conception d'une formulation à libération contrôlée est d'obtenir un produit suffisamment fiable *in vivo* pour libérer un principe actif à une vitesse connue, sur une durée définie, permettant une fréquence d'administration acceptable pour le patient [13].

I-3- Avantages :

Depuis les travaux de Langer et Folkman [14] qui ont démontré au cours des années 1970 l'utilité thérapeutique de la libération contrôlée des médicaments, ce concept a eu un impact important dans toutes les branches de la médecine.

Le concept du système à libération contrôlée offre des avantages intéressants comparés aux posologies conventionnelles, parmi lesquels on note [15] :

- ✓ Le maintien prolongé de la concentration thérapeutique du médicament dans l'organisme.
- ✓ Une diminution des effets secondaires indésirables par ciblage du médicament à un type cellulaire.
- ✓ Une diminution de la dose requise pour l'action thérapeutique.
- ✓ Un meilleur respect de la posologie par les patients.
- ✓ Une efficacité thérapeutique accrue.
- ✓ Le suivi clinique est moindre.

I-4- Inconvénients :

En revanche, l'utilisation des systèmes à libération contrôlée peut présenter des inconvénients [16, 17]. On peut citer :

- ✓ Toxicité ou manque de biocompatibilité du matériau inerte utilisé.
- ✓ Douleur occasionnée par la présence de la forme solide.
- ✓ Coût élevé de la fabrication du matériau.

I-5- Systèmes à libération prolongée et leurs mécanismes de relargage :

I-5-1- Système à libération contrôlée par diffusion :

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée [18]. Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme solide puis dans le fluide environnant de l'hôte [19]. En général, ces systèmes s'appliquent à des molécules de petite taille et qui ne sont pas biodégradables [20].

- **Système réservoir :**

Ces formes pharmaceutiques, dont le contrôle est basé sur le mécanisme de diffusion, sont caractérisées par une vitesse de libération du principe actif qui va dépendre de sa diffusion à travers une barrière polymère insoluble [21].

Les formes réservoirs sont constituées par un noyau de principe actif (réservoir) enrobé par une membrane polymère. Le choix du matériau polymère formant la membrane aura une influence sur la diffusion du principe actif et donc sur sa vitesse de libération. Le transport du principe actif débute par la dissolution du principe actif à l'interface noyau-

membrane après hydratation de la membrane. Le principe actif diffuse ensuite à travers la membrane selon un gradient de potentiel chimique pour finalement être libéré à l'interface membrane-milieu externe [21].

Le système réservoir peut rencontrer certains problèmes, par exemple dans le cas d'une rupture accidentelle dans la membrane, une grande quantité du principe actif peut être libérée dans le sang : ce phénomène est appelé décharge du principe actif [11].

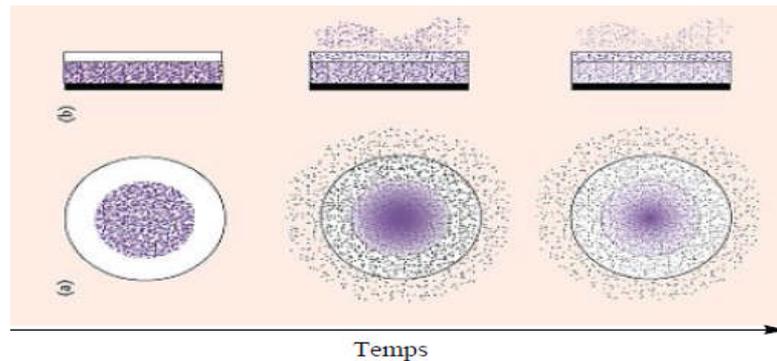


Figure 1 : Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale [22].

- **Système matriciel :**

Les systèmes de libération contrôlée peuvent physiquement prendre la forme de films ou d'hydrogels, mais le système matriciel constitue la forme la plus courante. Il consiste en un principe actif dispersé dans une matrice de polymères apte à subir un gonflement ou une érosion lente et se retrouve sous la forme d'un comprimé dans lequel une matrice joue le rôle d'excipient. Sa popularité s'explique par sa simplicité de fabrication et d'utilisation [23].

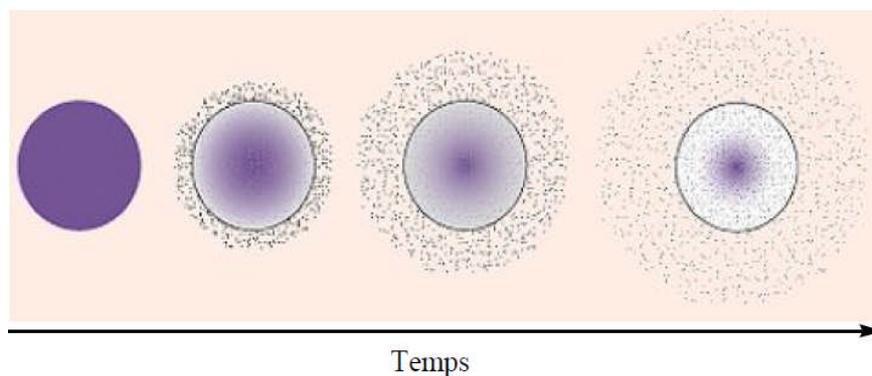


Figure 2 : Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée [22].

I-5-2- Système à libération contrôlée activé par le solvant :**• Système osmotique :**

Dans le cas le plus simple, un système osmotique est constitué d'un noyau solide comportant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl). Une membrane polymérique semi-perméable entourant le noyau permet une diffusion sélective de l'eau vers l'intérieur du système par simple appel osmotique. Cet apport d'eau augmente la pression dans le compartiment interne, entraînant alors la libération d'un volume égal de solution saturée de PA par un ou plusieurs orifices (percés au laser) connectant le compartiment interne au milieu externe. La vitesse de libération est influencée par les propriétés osmotiques du noyau, la surface et l'épaisseur de la membrane ainsi que sa perméabilité à l'eau.

Une libération constante peut être obtenue à partir de tels systèmes tant que la concentration de PA dans le noyau est supérieure à sa concentration de saturation [24].

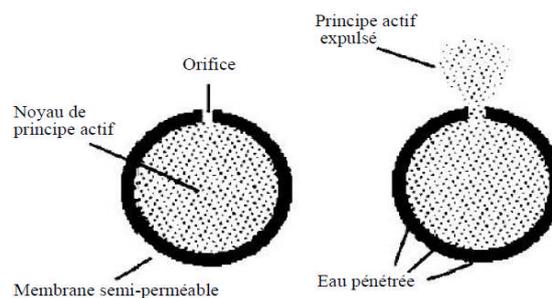


Figure 3 : Pompe osmotique [25].

• Système à gonflement :

Le principe actif est dissout ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. En contact avec le solvant, le polymère solide à l'état vitreux gonfle, puis passe à l'état caoutchouteux, transition causé par la diminution de la température de transition vitreuse pour ressembler à un gel créant ainsi un front de séparation gel-solide qui progresse vers le centre de système. Le principe actif se diffuse vers l'extérieur grâce aux canaux de fluide présent dans la matrice à l'état de gel. Des molécules de masse molaire élevées peuvent être libérées comme les protéines, ce qui fait de ce système un intérêt particulier. La vitesse de libération du principe actif est proportionnelle à celle de la pénétration du solvant dans la matrice polymère.

L'atout majeur de ce système est de donner un type de libération indépendant des propriétés du principe actif. Il est nécessaire ainsi, d'établir une nouvelle formulation pour un principe actif ayant des propriétés différentes [26, 27].

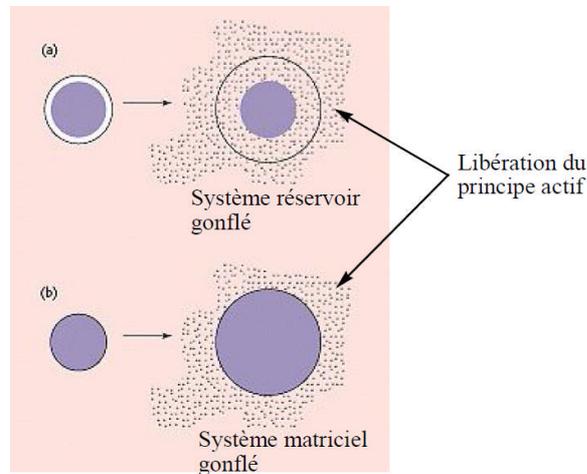


Figure 4 : Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé : (a) système réservoir, (b) système matriciel [25].

I-5-3- Système à libération contrôlée par réaction chimique :

- **Système biodégradable :**

Dans ce cas, le principe actif est incorporé dans une matrice polymère biodégradable. La libération du principe actif implique la décomposition hydrolytique ou enzymatique progressive du polymère de telle sorte que cette décomposition peut être superficielle ou volumique [11].

Les systèmes biodégradables sont avantageux, car d'une part leur utilisation élimine la nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale pour les extraire du corps et d'autre part pour leurs petites tailles et leur faible coût [11].

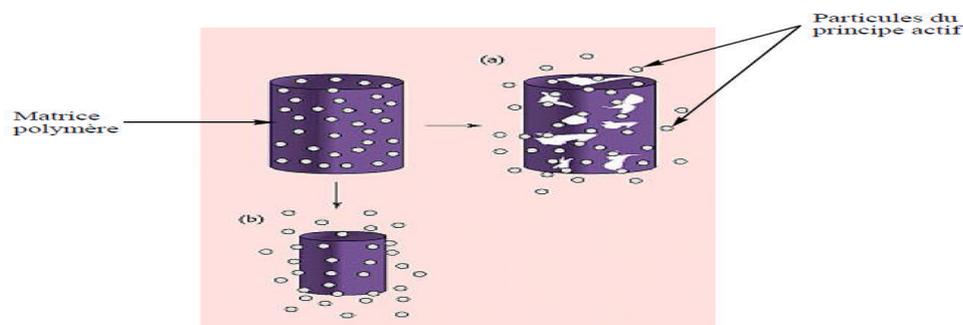


Figure 5 : Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle [22].

- **Système à chaînes polymères greffées :**

Le principe actif est greffé à la chaîne polymère par liaison chimique, pour en être libéré par clivage hydrolytique ou enzymatique. Les chaînes polymères solubles sont plus utilisées dans les formes de ciblage de cellules, alors que les insolubles le sont dans les formes à libération contrôlée à long terme. La chaîne polymère peut être biodégradable ou non [18]. Dans ce cas, on peut attribuer le terme de pro-médicament au principe actif fixé qui devient actif lorsqu'il est libéré du polymère [28]. L'atout majeur d'un système à chaînes polymères greffées est sa capacité d'accepter une charge élevée en principe actif (80%) quand la solubilité de ce dernier le permet [29].

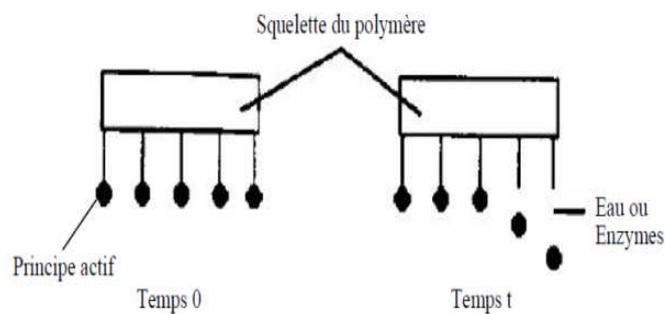


Figure 6 : Clivage de squelette polymère [25].

Poly(acide lactique)

II-1- Introduction :

Parmi les polymères synthétiques biodégradables, le poly (acide lactique) (PLA) est apparu comme un candidat très prometteur utilisé dans divers domaines d'application [3].

II-2- Définition poly (acide lactique) :

Le poly (acide lactique) ou PLA est un polyester aliphatique, linéaire (fig.8) [30], biodégradable et thermoplastique, il possède aussi des propriétés particulières de biocompatibilité [31], il est obtenu à partir des ressources renouvelables, 100 % riches en amidon telles que le maïs, le blé, la betterave, le sucre, ou la pomme de terre (fig.7) [32, 33, 34].

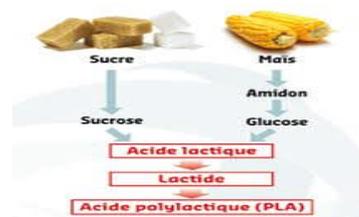


Figure 7 : Maïs et le sucre deux sources renouvelables.

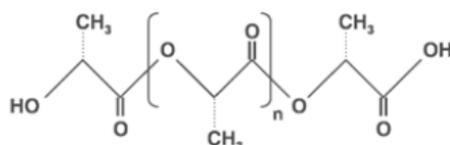


Figure 8 : Poly (acide lactique) [35].

II-3- L'acide lactique :

L'acide lactique ou acide 2-hydroxypropanoïque, $\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$ ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_6$) est le plus simple des acides carboxyliques avec un atome de carbone asymétrique (chiral), il a été découvert en 1780 par le chimiste suédois l'expérimentateur Carl Wilhelm Scheele [36, 37], et il a été produit commercialement pour la première fois en 1881 dans Littleton, Massachusetts, USA [36, 38]. Dans la nature il existe deux isomères optiques de l'acide lactique : D(-) acide lactique et L(+) acide lactique (fig. 9) [39,40], qui possèdent des propriétés chimiques intrinsèques similaires mais des configurations différentes [41].

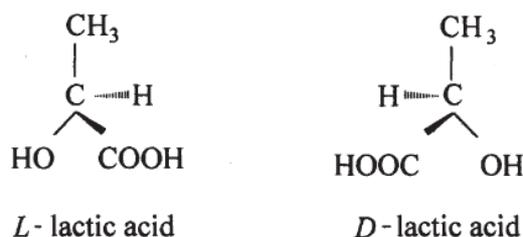


Figure 9: Représentation de l'acide lactique sous ces deux formes stéréo-isomères [36,42].

Les organismes qui nous donne un rendement important de l'isomère L(+) sont *Lactobacilli amylophilus*, *L. bavaricus*, *L. casei*, *L. maltaromicus*, et *L. salivarius*. Pour l'isomère D (-) sont *L. delbrueckii*, *L. jensenii*, par contre *L. acidophilus* donne l'isomère D(-) ou les deux isomères [43].

II-4- Synthèse du poly (acide lactique) :

La grande majorité des PLA est souvent synthétisée à partir d'un mélange de L-lactide et d'un copolymère de D, L-lactide. Les mélanges de poly (L-lactide) et de poly (D-lactide) sont souvent réalisés afin d'améliorer les propriétés thermiques des polymères [44].

La synthèse de poly (acide lactique) peut s'effectuer selon deux méthodes de polymérisation différentes, par polycondensation et par ouverture de cycle du lactique de monomère lactide, comme le montre la figure 10.

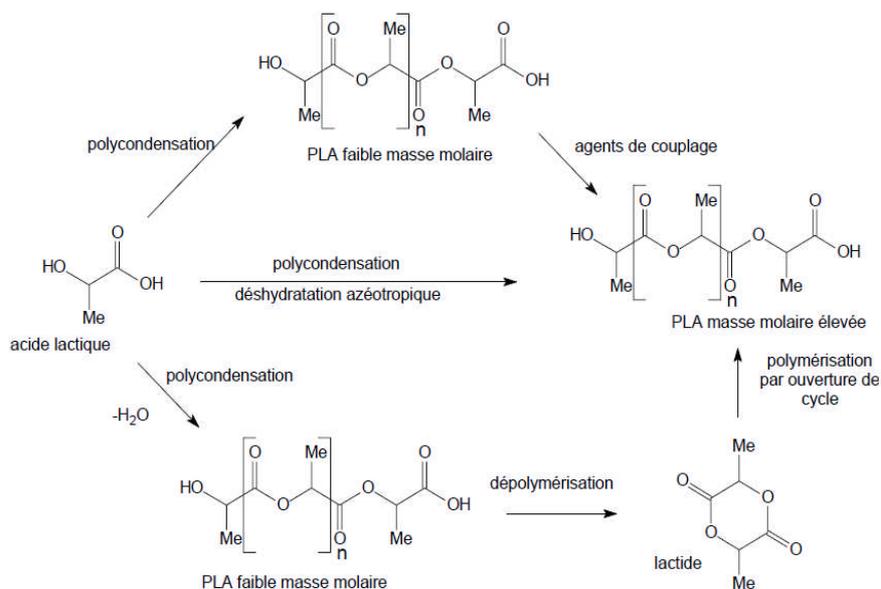


Figure 10 : Méthodes de synthèse du PLA [35,45].

La méthode par ouverture de cycle est généralement utilisée pour la synthèse du polymère de haute masse moléculaire avec un degré élevé de stéréo-régulation, le cycle lactide (3,6-diméthyl 1,4-dioxane 2,5-dione) présente, à la différence du monomère acide lactique, trois stéréoisomères optiques : DD-, LL-, et DL-lactide comme le montre la figure 11 [46].

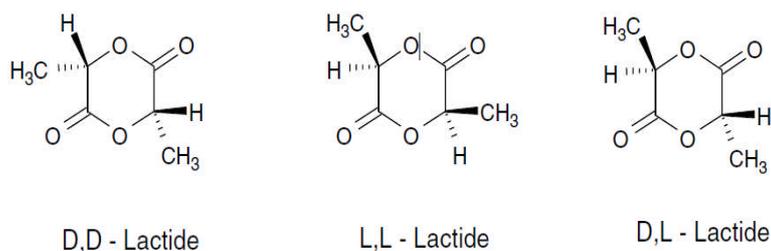


Figure 11 : Les différentes structures d'acide lactide [46].

Le polyacide lactique fourni par Cargill est soluble dans benzène, chloroforme, 1,4-dioxine, et tetrahydrofuran (THF) [43].

II-5- Propriétés du poly (acide lactique) :

II-5-1- Les propriétés physiques :

La structure cristalline du PLA dépend énormément du rapport L/D. En fonction de ce rapport il peut être semi cristallin ou complètement amorphe. *Amass et al* rapportent que le PLLA (acide polylactique de type L) correspond à un composé hautement cristallin alors que le mélange des isomères D et L conduit à un polymère amorphe, les unités D et L étant distribuées au hasard tout au long de la chaîne du polymère [47], par exemple PLA à haute teneur en acide L-lactique (PLLA) plus de 90 % est semi-cristallin et le PLA avec la teneur en acide de plus de 20% de D-lactique est amorphe [48, 49].

On peut dire donc que le rapport de l'isomère L et D a une influence forte sur le taux de cristallinité du polymère final [50].

II-5-2- Les propriétés thermiques :

Le PLA est un polymère thermoplastique qui a le potentiel de remplacer les polymères traditionnels tels que le PS pour l'emballage dans l'application électronique et l'automobile. Les propriétés thermiques du PLA ne sont pas attractives en raison de la faible température de transition vitreuse ($T_g = 60\text{ }^\circ\text{C}$), ce problème peut être surmonté en changeant la stéréochimie du polymère et par mélange avec d'autres polymères et adjuvants de traitement pour améliorer les propriétés mécaniques [50].

Les températures de transition vitreuse et de fusion des différents copolymères du PLA sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Températures de transition vitreuse et de fusion des différents copolymères du PLA [50,43].

Rapport de copolymères	T _g (°C)	T _f (°C)
100/0 (L/D, L) PLA	63	178
95/5 (L/D, L) PLA	59	164
90/10 (L/D, L) PLA	56	150
85/15 (L/D, L) PLA	56	140
80/20 (L/D, L) PLA	56	125

II-5-3- Les propriétés mécaniques :

Les fibres de PLA ont en général de bonnes propriétés mécaniques, et des applications en adéquation avec ces propriétés. L'existence d'une isomérisation au sein du motif monomère permet d'envisager des mélanges qui renforcent la structure de la fibre qui acquiert de ce fait de très bonnes caractéristiques mécaniques, comme les suivantes : résistance à la limite élastique, allongement, résistance en flexion et module en flexion : sont de 48 (MPa), 2.5(%), 83 (MPa), 3.828(MPa) respectivement. Bien que le polymère ne soit pas inflammable, sa fibre possède néanmoins de bonnes propriétés d'auto extinction. De ce fait elle requiert plus d'oxygène que les fibres textiles classiques pour s'embraser [44]. L'orientation moléculaire est aussi un facteur déterminant pour la cinétique de cristallisation et permet d'améliorer les propriétés mécaniques des films PLA [47].

D'après naturework, les propriétés mécaniques de PLA sont indiquées dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Propriétés mécaniques du PLA [51].

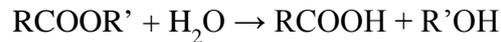
Propriétés	PLA
Fusion (°C)	158
Module d'Young	2000
Élongation à la rupture (%)	10
Densité	1,25
T _g (°C)	60

II-6- Dégradation du poly (acide lactique) :

La dégradation de PLA se fait par deux types : hydrolytiques ou biodégradations.

II-6-1- L'hydrolyse de PLA :

L'hydrolyse de manière générale est caractérisée par l'équation bilan suivante [51]:



Généralement la dégradation de PLA est considérée comme hydrolytique, qu'elle dépende de certaines caractéristiques, on cite : le bilan hydrophylité ou hydrophobicité, degré de cristallinité, masse molaire et la structure chimique.

Une étude de dégradation en milieux aqueux de plaques massives de PLA a mis en évidence un phénomène d'autocatalyse interne. Ce phénomène répond aux caractéristiques chimiques mentionnées ci-dessus : après absorption d'eau, les chaînes macromoléculaires de PLA sont susceptibles de se couper au niveau des liaisons ester avec une réduction de la masse molaire. L'accumulation des groupes -COOH terminaux est plus important au centre de la plaque étant donné la difficulté des chaînes à diffuser vers le milieu extérieur. Ceci déclenche un processus d'autocatalyse ayant comme résultat des oligomères qui peuvent diffuser lorsque leurs masses molaires sont suffisamment faibles pour qu'ils deviennent solubles dans l'eau. Il en résulte une coquille vide (PLA racémiques) ou remplie d'oligomères cristallisés (PLA100) qui se dégradent beaucoup plus lentement. Enfin de compte, l'hydrolyse des PLA de hautes masses conduit à des oligomères, qui ensuite peuvent être dégradés jusqu'à l'unité monomère, l'acide lactique [52].

II-6-2- La biodégradation de PLA :

Comme l'acide lactique est le produit final de la dégradation hydrolytique du PLA, il a été utilisé pour sélectionner des souches de champignons filamenteux capables de l'utiliser comme unique source de carbone et d'énergie. De ce criblage, une souche de *Fusariummoniliforme* a été retenue. Par ailleurs, la bactérie *Pseudomonas putida* a été choisie en prenant compte de sa puissante capacité métabolique. Ces deux microorganismes ont été cultivés premièrement dans des milieux synthétiques respectivement à base du monomère, dimère, des oligomères d'acide L - lactique. Parallèlement, une culture mixte dans un milieu à base des oligomères de PLA50 a été comparée avec les cultures pures de chaque microorganisme [52].

II-7- Domaines d'application :**II-7-1- Domaine médical :**

Le PLA est déjà devenu un matériau important dans l'industrie médicale, ou il a été utilisé pendant plus de 25 ans. Ses propriétés remarquables ont permis son utilisation pour des applications biomédicales et pharmaceutiques [35].

Puisque le PLA est assimilé par le corps humain, il a été utilisé pour des applications importantes dans le système de libération de médicaments. Ses propriétés mécaniques et sa capacité d'absorption font de lui un candidat idéal pour des implants osseux ou de tissus mous, et pour des fils de sutures résorbables [35].

II-7-2- Domaine d'emballage :

Au cours de ces dernières années, l'utilisation de PLA en tant que matériau d'emballage a augmenté dans toute l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. Il est transparent et économiquement acceptable, ce qui est important pour les applications d'emballage. Il offre une bonne durée de conservation parce qu'il se dégrade lentement par hydrolyse dans les conditions d'emploi de nombreux emballages [35].

Les cyclodextrines

III-1- Introduction :

Les cyclodextrines sont des molécules naturelles dites « hôtes » de la famille des oligosaccharides cycliques obtenues à partir de la dégradation enzymatique de l'amidon. Elles possèdent une cavité au sein de leur structure.

La présence de cette cavité, leur confère la propriété d'encapsuler (ou de piéger) d'autres molécules, en formant ainsi des complexes appelés complexes d'inclusion.

Les cyclodextrines (CDs) sont des composés très intéressants non seulement pour leurs propriétés intrinsèques mais également pour la réactivité chimique de leurs groupements hydroxyles qui permet d'envisager la préparation d'un grand nombre de produits dérivés. On distingue les cyclodextrines α (α -CD), β (β -CD) et γ (γ -CD) qui comportent respectivement 6, 7 et 8 unités glucopyranosiques [53].

III-2- Historique :

L'histoire des cyclodextrines (CDs) a commencé il y a plus d'un siècle et depuis, de nombreux chercheurs ont apporté leur contribution à l'étude de ces molécules [54].

Les cyclodextrines sont une famille d'oligosaccharides constituée d'unités de glucoses [55]. Ces composés ont été décrits pour la première fois par Villiers en 1891 [56]. En effet, cette année là, Villiers rapporte l'obtention de 3 g d'une substance cristalline après digestion bactérienne de 1000 g d'amidon [55]. Il détermine la composition de cette substance comme étant $(C_6H_{10}O_5)_2,3H_2O$ et la nomme "cellulosine" car ses propriétés se rapprochent de celles de la cellulose. Il observe également l'existence de deux formes cristallines distinctes correspondant probablement à l' α -CD et à la β -CD [57].

Les cyclodextrines ont été caractérisées en 1903 par Schardinger, en tant que oligosaccharides cycliques ; c'est pour cette raison qu'elles sont nommées dextrines de Schardinger dans les premières publications traitant les cyclodextrines [58].

Dans les années 1930, Freudenberg a identifié la γ -cyclodextrine et a suggéré l'existence de larges cyclodextrines. Freudenberg et ses collègues ont montré que les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques constitués par des unités de glucose [56]. C'est dix ans plus tard que Freudenberg et al rapportent pour la première fois, la possibilité pour ces composés de former des complexes d'inclusion [55].

Au début des années 50, les propriétés d'inclusion des CD sont étudiées de manière intensive par Cramer *et coll.* En 1953, un premier brevet sur l'application des CD dans la formulation de composés à visée biologique est déposé par Freudenberg, Cramer et Plieninger [57].

Alors que dans les années 1970, les CD n'étaient disponibles qu'en petites quantités et à des prix très élevés (environ 2000 \$/kg pour la β -CD), elles sont aujourd'hui produites par près d'une dizaine de fabricants à hauteur d'environ 10000 tonnes/an et ont vu leur prix nettement diminué (quelques \$/kg pour la β -CD). De nombreux dérivés sont maintenant produits industriellement et d'autres sont disponibles commercialement en plus petites quantités [54].

III-3- Structure des CDs :

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs [8], obtenues à partir de la dégradation enzymatique de l'amidon, ou plus précisément de l'amylose [54], en utilisant une enzyme spécifique, appelée la cyclodextrine glucosyl transférase (CGTase). Elles ont une formule brute $(C_6H_{10}O_5)_n$, constituées de 6 à 12 unités glucose liées en α (1 \rightarrow 4). Les trois CDs les plus fréquemment rencontrées sont l' α -, la β - et la γ -CD constituées respectivement de 6, 7 et 8 sous unités D-glucopyranosiques, liées entre elles par des liaisons glucosidiques α (1 \rightarrow 4) [59], en conformation chaise (Fig.12) [57].

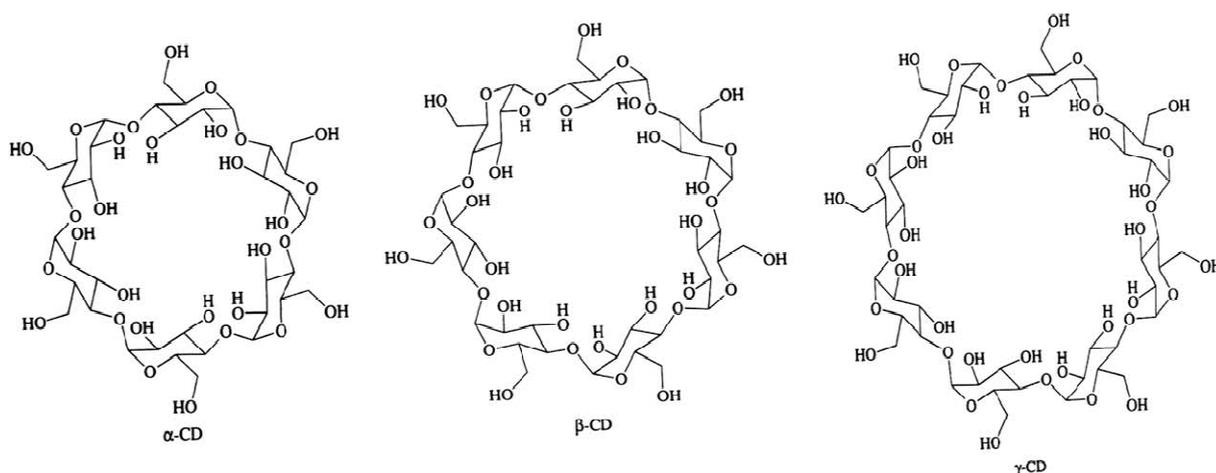


Figure 12: Structures chimiques de α -CD, β -CD et γ -CD [60].

La conformation chaise des unités glucopyranoses, confère aux cyclodextrines une structure tridimensionnelle sous forme d'un cône tronqué qui possède une cavité centrale, dont les ouvertures sont bordées de groupes hydroxyles [54].

Cette cavité présentant un environnement carboné apolaire et plutôt hydrophobe (squelette carboné et oxygène en liaison éther), est capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que l'extérieur de la CD présente de nombreux groupements hydroxyles, conduisant à une bonne solubilité [61].

La forme arrondie de ces macromolécules est stabilisée par des liaisons hydrogènes entre les hydroxyles secondaires portés par les carbones C2 et C3 de deux résidus glucose adjacents. Cette structure, ainsi stabilisée, permet une orientation particulière des protons libres H1, H2 et H4 dirigés à l'extérieur de la cavité, tandis que H3 et H5 sont orientés vers l'intérieur de la cavité [62].

En résumé, les CDs ont une structure macrocyclique dont l'extérieur est hydrophile et l'intérieur hydrophobe. Ces caractéristiques structurales sont à l'origine des propriétés très particulières des CDs [54].

III-4- Propriétés physico-chimiques des CDs:

Les cyclodextrines les plus utilisées dans le domaine industriel sont l' α -, la β - et la γ -CD. Ce sont des produits cristallins, homogènes et non hygroscopiques [63], leurs caractéristiques physico-chimiques les plus importantes sont rapportées dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques des principales CDs natives [55].

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités répétitives de glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Diamètre interne de la cavité (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Diamètre externe de la cavité (Å)	14.6 ± 0.4	15.4 ± 0.4	17.5 ± 0.4
Longueur de la cavité (Å)	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427

Pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ 25°C	150 ± 0.5	162.5 ± 0.5	177.4 ± 0.5
pKa à 25°C	12.33	12.20	12.08
ΔH° d'ionisation (kcal.mol ⁻¹)	8.36	9.98	11.22
ΔS° d'ionisation (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	-28.3	-22.4	-17.6
ΔH° (solution) (kcal.mol ⁻¹)	7.67	8.31	7.73
ΔS° (solution) (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	13.8	11.7	14.7
Solubilité dans l'eau à 25°C (g.L ⁻¹)	14.5	1.85	23.2

L'augmentation des unités glucopyranosiques qui constituent les trois cyclodextrines natives, fait augmenter le diamètre de leur cavité ainsi que leur masse moléculaire.

La solubilité des cyclodextrines dans l'eau varie d'une façon inattendue, en effet on constate que la β -cyclodextrine a la plus faible solubilité dans l'eau, en la comparant avec les deux autres types.

Cette perte de solubilité, dont les causes n'ont pas été totalement éclaircies, semble due au réseau de liaisons hydrogènes particulièrement fort dans le cas de CD à 7 unités [8].

III-5- Complexes d'inclusion :

Étant donné leur structure particulière et la dualité de leur polarité, les cyclodextrines sont capables d'augmenter la solubilité aqueuse de composés en formant des complexes d'inclusion. Possédant une cavité plutôt hydrophobe, elles peuvent encapsuler des substances ou des parties de molécules à caractère lipophile [64].

Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Les CDs, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes, les calixarènes, etc. peuvent jouer le rôle de molécule hôte [54].

Le phénomène de complexation peut faire intervenir une ou plusieurs molécules de cyclodextrine pour une ou plusieurs molécules invitées. La stœchiométrie la plus fréquemment rencontrée est de type 1:1 mais d'autres associations peuvent exister avec des stœchiométries plus élevées telles que 2:1 ou 3:1[63].

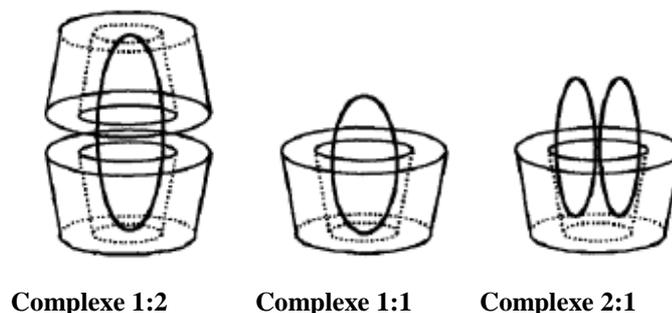
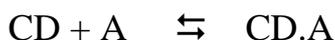


Figure 13: Représentation schématique de complexes d'inclusion de stœchiométries différentes [63].

La formation du complexe en solution est un processus d'équilibre dynamique qui peut être illustré par l'équation ci-dessous, où CD est la cyclodextrine (molécule hôte), A est la molécule invitée, et CD-A est le complexe d'inclusion formé. La stabilité du complexe d'inclusion peut être décrite en termes de constante d'association (K_a) ou par une constante de dissociation (K_d) [60]:



$$K_a = \frac{[CD-A]}{[CD][A]}$$

Différentes techniques d'analyses physico-chimiques permettent de mettre en évidence, de caractériser et de déterminer les constantes d'association de ces complexes. Parmi ces techniques, on peut citer la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l'analyse cristallographique, la spectroscopie RMN, la spectrométrie de masse et les méthodes d'analyses électrochimiques [57].

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la CD et de la molécule incluse prises séparément :

- ✓ Modification de la solubilité dans l'eau ;
- ✓ Modification des propriétés spectrales ;
- ✓ Modification de la réactivité chimique due à la molécule hôte (protection à l'oxydation, réduction chirale, réactions de Diels-Alder,...) et à la molécule invitée (orientation de la régiosélectivité) ;
- ✓ Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles) ;

- ✓ Modification des propriétés chirales ;
- ✓ Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique) [57].

Plusieurs méthodes d'analyses permettent de caractériser et d'identifier les complexes d'inclusion, entre autre on peut citer la diffraction des rayons X (DRX), la spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie RMN, la DSC, l'ATG... [8, 63, 65].

III-6- Biodégradabilité des CDs :

La biodégradation des cyclodextrines natives (α -CD, β -CD, γ -CD) est rapide et complète tandis que celle des cyclodextrines ramifiées est plus faible et dépend du degré de substitution [66]. Selon Verstichel et al, dans des conditions expérimentales idéales, le pourcentage de biodégradation des CD natives atteint 90% après 15 jours d'incubation tandis que seulement 5,6 % de dégradation des CD acétylées a été observé après 45 jours. La substitution par des groupements méthyl ou hydroxypropyl affecte aussi la biodégradation de la β -CD. Seulement 20 % de HPCD sont dégradés après 100 jours indiquant que ce type de CD est tout de même partiellement dégradable dans ces conditions [67].

III-7- Toxicité des CDs :

Toutes les études de toxicité ont démontré que lorsque les cyclodextrines sont administrés par voie orale, elles sont pratiquement non toxiques en raison du manque d'absorption par le tractus gastro-intestinal. Cependant, les méthyl- β -cyclodextrines lipophiles sont tensioactives et elles sont dans une certaine mesure (~ 10%) absorbées par le tractus gastro-intestinal et par conséquent des quantités limitées de ces dérivés de cyclodextrines lipophiles peuvent être incluses dans des formulations orales, et elles ne sont pas compatibles pour des formulations parentérales. En raison de considérations d'ordre toxicologique les β -cyclodextrines ne peuvent pas être utilisées dans les formulations parentérales et l'utilisation de α -cyclodextrine dans des formulations parentérales est très limitée même si elle se trouve déjà dans une formulation commercialisée [56].

III-8- Applications des CDs :

Depuis leur découverte, les cyclodextrines ne cessent d'être l'objet de plusieurs recherches, surtout dans leurs domaines d'utilisation ou d'application. Elles sont utilisées dans

plusieurs domaines tels que le domaine pharmaceutique, agroalimentaire, cosmétique, textile, chimie catalytique et analytique, et le domaine environnemental.

Toutes ces applications sont dues au fait que la CD peut former des complexes d'inclusion avec de nombreux composés organiques [67].

✓ **Domaine pharmaceutique:**

L'une des applications classiques des CDs est dans le domaine des produits pharmaceutiques. Les industries pharmaceutiques ont toujours besoin de nouvelles aides à la formulation, à la fois pour améliorer les propriétés physiques inadéquates de nouveaux ingrédients actifs et pour la reformulation des médicaments existants. Les complexes formés avec les ingrédients actifs peuvent stabiliser, améliorer leur solubilité, la biodisponibilité et de diminuer les effets néfastes [66].

Les cyclodextrines assurent la protection des médicaments sensibles à la lumière, à la chaleur ou à l'air. Ainsi, elles peuvent être employées comme vecteurs pour cibler et contrôler la libération du principe actif et pour maintenir les distributions homogènes [63].

L'amélioration de la biodisponibilité d'un principe actif est un des avantages des complexes d'inclusion CD/principe actif. Le complexe permet d'augmenter la vitesse de dissolution des médicaments ou des principes actifs, ce qui accroît leur biodisponibilité [67].

✓ **Domaine agroalimentaire :**

Les cyclodextrines peuvent notamment être utilisées pour l'encapsulation des arômes [68]. Ces composés volatils peuvent être encapsulés dans le but de limiter leur dégradation ou les pertes durant les étapes de fabrication et de stockage (protection contre l'oxydation, la lumière, la chaleur). L'utilisation de complexes d'inclusion cyclodextrines-arômes peut aussi permettre d'utiliser les arômes en quantité moindre [60]. On peut également utiliser des cyclodextrines pour enlever ou masquer des composés conférant une odeur ou un goût désagréable mais aussi pour enlever le cholestérol de produits d'origine animale comme les œufs et les produits laitiers [64].

✓ **Domaine de la cosmétologie :**

Les cyclodextrines sont encore employées dans les industries cosmétiques et parfumeries. Elles sont utilisées pour diminuer la volatilité de certains parfums et les relarguer

instantanément (controled release). Les principaux avantages des CDs dans ce domaine sont la stabilisation, le relargage, la protection et la livraison des arômes [69].

✓ **Domaine du textile :**

Le finissage de textile est un autre secteur dans lequel les cyclodextrines attirent de plus en plus l'attention. Les cyclodextrines greffées sur les textiles ont pour but d'éliminer ou de masquer les odeurs indésirables. Elles sont aussi utilisées pour renforcer la prise de colorants par le tissu et réduire ainsi, la quantité de colorant perdue lors du lavage [60, 69].

✓ **Domaine de la chimie catalytique et analytique :**

Possédant des propriétés catalytiques proches de celles des enzymes, les cyclodextrines sont utilisées comme étant des catalyseurs dans plusieurs réactions telles que : la réduction céto-acide, l'halogénéation, l'oxydation de sulfures et l'époxidation [8].

Elles sont aussi utilisées en chimie analytique, notamment dans la Chromatographie en phase Liquide Haute Performance (HPLC) et la Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG), elles sont greffées sur la phase stationnaire et leur emploi permet de changer l'affinité des composés à analyser pour la phase stationnaire, et donc de modifier leur temps de rétention [62].

✓ **Domaine environnemental :**

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle majeur dans la science de l'environnement en termes de solubilisation des contaminants organiques, l'enrichissement et l'élimination des polluants organiques et des métaux lourds dans le sol, l'eau et l'atmosphère. Les CDs sont également appliquées dans le traitement de l'eau pour augmenter l'effet de stabilisation, l'encapsulation et l'adsorption de contaminants [66].

Ibuprofène

IV-1- Introduction :

L'inflammation peut se définir comme un processus biologique de défense de l'organisme contre un agent agresseur. La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction spécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique [70].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) demeurent une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le cadre de la prescription médicale ou de celui de l'automédication, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques ou antalgiques [71].

L'ibuprofène constitue l'un des AINS les plus utilisés ces dernières années, pour le traitement des douleurs d'inflammations et de la fièvre. Il a été découvert pour la première fois par le pharmacologiste Anglais Stewart Adams au niveau de département de recherche de Boots Pure Drug Company Ltd à Nottingham (UK). Comme l'aspirine, le paracétamol ou l'indométacine, l'ibuprofène est devenu un standard universel pour la comparaison dans des applications cliniques et méthodes expérimentales [11].

IV-2- Structure de l'ibuprofène :

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdiens appartenant à la famille des acides aryl-alcanoïques, plus exactement à la sous-famille des acides aryl-propioniques [72]. C'est un composé simple appelé acide 2-(4-isobutylphenyl) propionique [73].

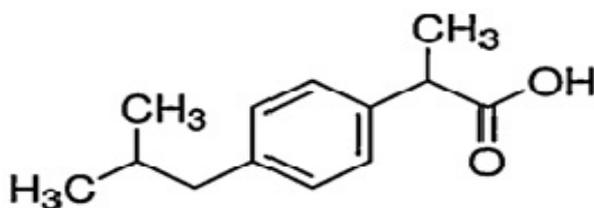


Figure 14 : Structure chimique de l'ibuprofène [74].

La molécule de l'ibuprofène contient un atome de carbone asymétrique (un centre chiral) à la position α de la fonction carbonyle [75]. Par conséquent, ce composé existe sous deux formes énantiomères, la forme (S)-(+)-ibuprofène et la forme (R)-(-)-ibuprofène, qui se distinguent par leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques [76]. L'activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène réside uniquement dans l'énantiomère (S) (+), due à une interaction spécifique avec les biomolécules chirales [75].

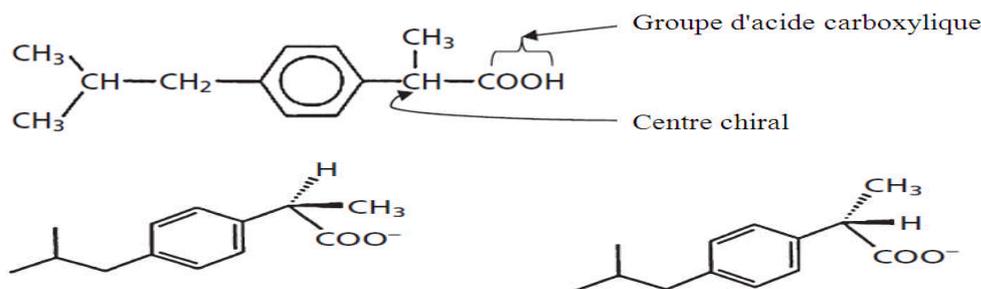


Figure 15 : R (-) ibuprofène et ibuprofène de S (+). Noter la différence dedans 3D l'arrangement spatial des constituants sur le C-2, le centre chiral [77].

La molécule d'ibuprofène ne possède pas de groupements facilement hydrolysables comme l'amide et l'ester. Des études ont montré que l'IB présente deux principaux métabolites, désignées par A et B, dans l'urine d'un homme normal [11].

IV-3- Propriétés de l'ibuprofène:

IV-3-1- Propriétés physiques et chimiques de l'ibuprofène:

L'ibuprofène est disponible sous forme d'une poudre blanche cristallisée. C'est un solide faiblement cireux avec une faible odeur et un goût fort et caractéristique [11]. C'est un acide faible, utilisable sous forme de sel. L'ibuprofène est relativement insoluble dans l'eau mais il est soluble dans la plupart des solvants organiques [72]. Le tableau suivant rapporte la solubilité de l'ibuprofène dans quelques solvants organiques.

Tableau 4 : Solubilité de l'ibuprofène dans quelques solvants organiques [11].

Solvants	Solubilité de l'ibuprofène à température ambiante (%)
Acétone	>10
Ethanol	>10
Octanol	33.0
Hexane	3,3
Eau distillée	<0,1

L'ibuprofène est une poudre essentiellement non-hygroscopique, car des expériences de stockage de celle-ci dans des endroits de différents pourcentages d'humidité (0, 31, 58, 86, 94 et 100 %) pendant 3 mois ont montré que la masse de l'IB reste constante [11].

Les tableaux suivants résument respectivement, les différentes propriétés physiques et chimiques de l'ibuprofène.

Tableau 5 : Propriétés physiques de l'ibuprofène [11].

Catégories disponibles	IB25	IB38	IB50
Taille des particules (μm)	20-33	33-45	45-60
Densité volumique (g/cm^3)	0,20-0,40	0,25-0,50	0,40-0,60
Densité tapée (g/cm^3)	0,40-0,60	0,50-0,70	0,60-0,80

Tableau 6 : Propriétés chimiques de l'ibuprofène [11].

Test	Caractéristique
Aspect en solution	Clair, non colorée
Rotation optique	-0,05 à 0,05°
Métaux lourds	Au maximum 10 $\mu\text{g}/\text{g}$
Perte à la dessiccation	Au maximum 5000 $\mu\text{g}/\text{g}$
Cendres sulfurique	Au maximum 1000 $\mu\text{g}/\text{g}$
Eau	Au maximum 1%

IV-3-2- Propriétés physicochimiques de l'ibuprofène :

Des études utilisant la méthode calorimétrique différentielle (DSC) ont montré que le degré de cristallinité et le solvant utilisé pour la cristallisation de l'ibuprofène ont un effet sur son point de fusion. Romero et al, ont suggéré que l'aspect stéréochimique de l'ibuprofène affecte ses propriétés et sa forme cristalline. Ils ont montré que l'isomère (+)-IB possède un point de fusion plus faible que celui de l'isomère (-)-IB. Le point de fusion de (+)-IB et (-)-IB est aux environs de 47-54 °C alors que le composé racémique possède un point de fusion aux environs de 76-78 °C [11].

Le tableau suivant résume quelques propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène.

Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène [11].

Masse molaire (g/mol)	pka	λ_{max} (nm)	ΔH_{fus} (kJ/mol)	ΔH_{sub} (kJ/mol)	ΔH_{vap} (kJ/mol)
206,27	5,2	265	25,5	121	42,7

IV-4- Pharmacocinétique de l'ibuprofène :**IV-4-1- Mécanisme d'action :**

L'ibuprofène est utilisé pour traiter l'inflammation et la douleur ; il fait baisser la fièvre et fluidifie le sang. Il est utilisé pour le traitement des douleurs légères à modérées (maux de tête et douleurs dentaires), et dans certains cas, pour les règles douloureuses [78]. Ce produit fait partie des AINS qui bloquent la synthèse des prostaglandines, lesquelles sont responsables de la douleur et de l'inflammation [79,80 ,81], par l'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase (COX). L'activité inhibitrice de l'IB est due à l'énantiomère S-(+) [79].

IV-4-2- Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme :

L'ibuprofène est très rapidement absorbé par voie orale dans la plupart des espèces. Le site principal d'absorption est l'intestin grêle. En tant qu'acide faible, l'ibuprofène se trouve sous forme non ionisée dans l'estomac et diffuse donc passivement à travers les membranes lipidiques des cellules bordantes gastro-intestinales. Une fois dans les cellules, l'ibuprofène passe sous forme ionisée (pH cytoplasmique haut) et se retrouve piégé en partie ce qui crée une concentration locale importante responsable en partie des inconvénients gastro-intestinaux. Dans l'espèce canine, la concentration plasmatique atteint son maximum entre 30 minutes et 3 heures après l'administration, selon la galénique de la forme administrée. Adams et al rapportent dans leur étude des délais de 20 minutes chez le Rat, et de 90 minutes chez le Lapin et chez le Chien. Chez le Cheval, un pic plasmatique est obtenu en 30 à 60 minutes après administration [72].

Après administration par voie orale d'un comprimé contenant de l'ibuprofène, la concentration sérique maximale est atteinte en 90 minutes environ. L'alimentation peut retarder cette absorption [81].

IV-4-3- Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme :

La fixation de l'ibuprofène aux protéines plasmatiques est de 99 %. Cette molécule possède un faible volume de distribution [81].

L'ibuprofène est lié à 99 % à l'albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution. Dans le liquide synovial, il peut atteindre des concentrations supérieures aux concentrations sériques [72]. Dans le fluide synovial, t_{max} des deux énantiomères de l'ibuprofène est approximativement 2 heures. La distribution de l'ibuprofène dans les tissus

humains est disponible à partir des études in vitro. Ces études ont montré que l'ibuprofène peut se lier aux tissus de la peau, des muscles, sous-cutanés et tendons. Cependant, cette liaison est plus importante avec les muscles, mais elle est moins importante avec les tissus et (ou des) tendons. Il a été montré aussi que des concentrations élevées de l'ibuprofène étaient détectées dans le foie et dans le sang [11].

IV-4-4- Demi-vie et élimination de l'ibuprofène dans l'organisme :

La demi-vie de l'ibuprofène dans l'eau varie en fonction des conditions du milieu. Les études menées à ce sujet rapportent des demi-vies d'un jour [80].

Après administration orale chez le chien, l'ibuprofène est rapidement absorbé ($T_{max}=0.5$ à 3h) avec une biodisponibilité de 60 à 86%. Son temps de demi-élimination après administration orale ou intraveineuse vaut 4.6 ± 0.8 heures [82].

IV-5- Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène :

Le risque d'hémorragies/perforations gastro-intestinales est bien établi chez l'adulte. Il augmente clairement avec la dose, passant de 2.4 avec des doses faibles ou modérées à 4.9 avec des doses élevées. La toxicité digestive est variable selon les AINS. Ainsi, chez l'adulte, ce risque semble le plus faible avec l'ibuprofène suivi du diclofénac, de l'indométacine, du naproxène, du piroxicam et du kétoprofène [83].

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

V-1- Introduction :

La libération du principe actif est une étape principale et déterminante pour la biodisponibilité orale du principe actif, spécialement pour ceux de faible solubilité et de haute perméabilité gastro-intestinale. Par l'amélioration du profil de libération de ces principes actifs, il est possible d'augmenter leur biodisponibilité et de réduire les effets secondaires [84].

De nombreuses formulations à base de polymères ont été proposées. Cependant, les formulations préparées par la technique de dispersion solide ont été les plus utilisées. La structure des particules polymères chargées en principe actif dépend du procédé de fabrication utilisé, de la nature des matériaux polymères et du caractère lipo- ou hydrosoluble (solubles dans les graisses) du principe actif [85]. Dans notre travail, les formulations ont été préparées à l'aide de mélange par évaporation de solvant.

V-2- Matériels et réactifs utilisés :

- Poly acide lactique (PLA) d'une masse viscosimétrique de 7300 g/mol synthétisé au niveau de laboratoire des matériaux organiques (LMO) de l'Université de Bejaïa ;
- Ibuprofène offert gracieusement par le groupe SAIDAL que nous remercions ;
- β -Cyclodextrine fournie généreusement par le laboratoire de pharmacie galénique de l'université de Rouen ;
- Tétrahydrofuran (THF) (BIOCHEM Pharma) ;
- N, N, Diméthylformamide (DMF) (BIOCHEM Pharma) ;
- Dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) (PANREAC QUIMICA SA) ;
- Hydroxyde de sodium (NaOH) (Merck KGaA, Germany) ;
- Acide chlorhydrique (HCl) (BIOCHEM PHARMA) ;
- KBr ;
- Eau distillée ;
- Plaque agitatrice magnétique (RCT basic IKA WERKE) ;
- Dissolutest et accessoires (Pharma Test DT70) ;
- Spectrophotomètre UV-Visible (OPTIZEN) ;
- pH-mètre (HANNA Instrument p211) ;
- Balance analytique (SCALTEC) ;
- Etuve (Haier) ;

- Rotavapor R II et accessoires (BUCHI Switzerland) ;
- Appareil de réalisation de pastille (SHIMADZU) ;
- Spectrophotomètre Infrarouge (IRAffinity-1 SHIMADZU) ;
- Diffractomètre des rayons X (Expert Prof Panalytical);
- Tubes à essai en verre ;
- Seringues de capacité 5 ml ;
- Eprouvettes de capacité 1000 ml ;
- Fioles jaugées de capacité : 500 ml et 1000 ml ;
- Barreaux magnétiques et spatules ;
- Récipients en verre ;
- Boîtes pétries ;
- Flacons ;
- Mortiers et pilons ;
- Papier absorbant ;
- Papier aluminium ;
- Parafilm ;

V-3- Méthodes utilisées :

V-3-1- Préparation des formulations polymère/principe actif par évaporation de solvant :

➤ Protocole expérimental :

a. Systèmes ternaires :

Pour toutes les préparations, une quantité de 0.2 g d'ibuprofène (IB) a été mélangée avec le rapport 75/25 des deux polymères CD/PLA. Le tableau suivant résume le contenu des formulations préparées.

Tableau 8 : Composition des formulations préparées.

Formulations	F8-1	F4-1	F2-1	F1-1	F1-4
Ibuprofène (g)	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
CD (g)	0,1200	0,600	0,300	0,150	0.0375
PLA (g)	0,400	0,200	0,100	0,050	0,0125

b. Systèmes binaires :

Nous avons préparé deux formulations F' 1-4.

- Pour la première, une quantité de 0.2 g d'ibuprofène (IB) a été mélangée avec une quantité de 0.05g de β -CD.
- Pour la deuxième, une quantité de 0.2 g d'ibuprofène (IB) a été mélangée avec une quantité de 0.05g de PLA.

La méthode d'évaporation de solvant consiste à solubiliser le principe actif et le polymère dans un solvant volatil approprié (commun) suivi par une évaporation de ce dernier [86]. Dans un flacon, nous avons fait dissoudre chaque formulation dans un mélange de deux solvants de diméthylformamide (DMF) et tétrahydrofuran (THF) de rapport (31/69). Ensuite, une procédure d'extraction de solvant sous vide, à des températures de 45°C et 65 °C, a été effectuée à l'aide d'un rotavapeur (figure 16). Nous avons obtenu un résidu au fond de ballon que nous avons réduit en poudre après séchage.



Figure 16 : Montage de la méthode d'évaporation de solvant sous vide (rotavapeur).

V-3-2- Caractérisation des formulations β -CD-PLA/IB :**V-3-2-1- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) :****➤ Principe de la méthode :**

La spectroscopie infrarouge mesure l'excitation vibrationnelle des atomes autour des liaisons qui les unissent suite à l'exposition à des radiations électromagnétiques. La position des bandes d'absorption dépend de la nature des groupes fonctionnels qui sont présents dans une molécule. Cette méthode d'analyse permet d'étudier l'arrangement des atomes et les

distances interatomiques. Ces mesures sont généralement réalisées avec un échantillon à l'état solide.

Dans le cas des mélanges physiques les spectres obtenus montrent une superposition de ceux de chacun des constituants, en revanche les spectres des complexes présentent généralement un léger déplacement des pics [62].

➤ **Protocole expérimental :**

A l'aide d'un appareillage approprié, nous avons réalisé des pastilles pour chaque échantillon, c'est-à-dire pour le PLA pur, la β -cyclodextrine pure, l'ibuprofène pur et les formulations (β -CD-PLA/IB), (β -CD/IB) et (PLA/IB) obtenues. Ces pastilles sont obtenues en mélangeant 2 mg de chaque échantillon avec 80 mg de KBr, et sont analysées par spectroscopie Infrarouge.

Le spectre IRTF de chaque échantillon est enregistré à température ambiante dans la plage de 400-4000 cm^{-1} .

V-3-2-2- Spectroscopie par diffraction des rayons X (DRX):

➤ **Principe de la méthode :**

La diffraction des rayons X permet d'identifier les phases cristallines présentes dans les matériaux analysés et offre la possibilité d'établir leur composition chimique. Aussi elle permet d'évaluer leur degré de cristallinité et de mettre en évidence la morphologie des cristallites qui les constituent, comme elle donne la possibilité d'estimer les dimensions de ces cristallites.

Le principe de cette méthode est le suivant : un faisceau de rayons X monochromatique et parallèle pénètre dans un cristal (empilement périodique d'atomes) préparé sous forme monocristalline, polycristalline en poudre ou en couches minces, il en résulte de cette interaction rayons X- cristal des faisceaux diffractés dans une direction donnée par chacune des familles de plans réticulaires à chaque fois que la condition de diffraction est satisfaite. Celle-ci est exprimée par la loi de Bragg :

$$2 \cdot d \cdot \sin(\theta) = n \cdot \lambda$$

D'où

$$d = n \cdot \lambda / 2 \cdot \sin(\theta)$$

d : représente la distance entre deux plans réticulaires ;

n : est l'ordre de la diffraction ;

λ : la longueur d'onde du rayon incident ;

θ : l'angle d'incidence [87].

➤ **Protocole expérimental :**

Les échantillons sont préparés par pressage manuel dans des petits cylindres plats et sont analysés par le diffractomètre. La longueur d'onde de radiation utilisée est celle de $K\alpha(\text{Cu})=1,5406$.

L'acquisition du diffractogramme est effectuée à des angles 2θ compris entre 5 et 80 °. Le type de balayage est continu avec un pas de 0,02 ° et une vitesse de 7 °/min.

V-3-2-3- Spectroscopie UV-Visible :

➤ **Principe de la méthode :**

Le principe de la spectrophotométrie UV–Visible repose sur la transition d'un état fondamental vers un état excité d'un électron d'une molécule excitée par une onde électromagnétique. Le passage d'un état électronique à un autre d'énergie plus élevée nécessite l'absorption de celle-ci sous forme de photons. Un spectromètre consiste en une source constituée de deux lampes qui permettent un continuum d'émission sur toute la gamme de longueur d'onde UV-Visible :

- Lampe au deutérium qui émet des longueurs d'ondes de 180 à 400 nm (UV).

- Lampe au tungstène qui émet des longueurs d'ondes de 400 à 800 nm (Visible).

Dans notre travail, nous avons utilisé un spectrophotomètre UV–Visible (Optizen 2120UV) pour le dosage du principe actif durant les tests de dissolution en utilisant la loi de Beer–Lambert (1) :

$$A = \varepsilon \times l \times C \dots\dots\dots(1)$$

Où A : Absorbance

ε : Coefficient d'absorption ($\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)

l : Longueur de la cuve (cm)

C : Concentration de l'échantillon ($\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) [88].

V-3-3- Etude de dissolution in vitro des formulations :**➤ Principe de la méthode :**

L'essai de dissolution se fait à l'aide d'un appareil approprié appelé « dissolu-test », composé de six à huit récipients cylindriques à fond hémisphérique d'une capacité nominale de 1000 ml, dans lesquels est introduit le milieu de dissolution. Ces récipients sont placés dans un bain d'eau thermostaté à 37°C et chacun d'eux est muni d'un agitateur à palettes ou à panier. La partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse. Les prélèvements des échantillons sont effectués en mode manuel à l'aide d'une seringue [89].

➤ Protocole expérimental :**a) Préparation de milieu tampon :**

Dans un récipient en verre, nous avons mélangé une masse de 2,04 g de KH_2PO_4 avec 3 litres d'eau distillée, sous agitation magnétique. Nous avons mesuré le pH de la solution à l'aide d'un pH-mètre, une valeur de $\text{pH}=4,10$ est obtenue. Ensuite, nous avons ajusté la valeur de pH par l'ajout d'une solution de NaOH (2g/l) jusqu'à l'obtention d'une valeur de 6,8.

b) Dosage du principe actif (IB) par spectroscopie UV-Visible :**❖ Détermination de la longueur d'onde maximale :**

Pour déterminer la longueur d'onde maximale d'absorption de l'ibuprofène, nous avons préparé une solution étalon d'IB d'une concentration de 20 mg/900 ml que nous avons dosé à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible en faisant un balayage de longueur d'onde entre 190 nm et 700 nm avec un pas de 5 nm, nous avons obtenu une courbe représentant l'absorbance en fonction de la longueur d'onde dont le pic maximal correspond à la longueur d'onde maximale de l'ibuprofène (λ_{max}) qui est égale à 225 nm.

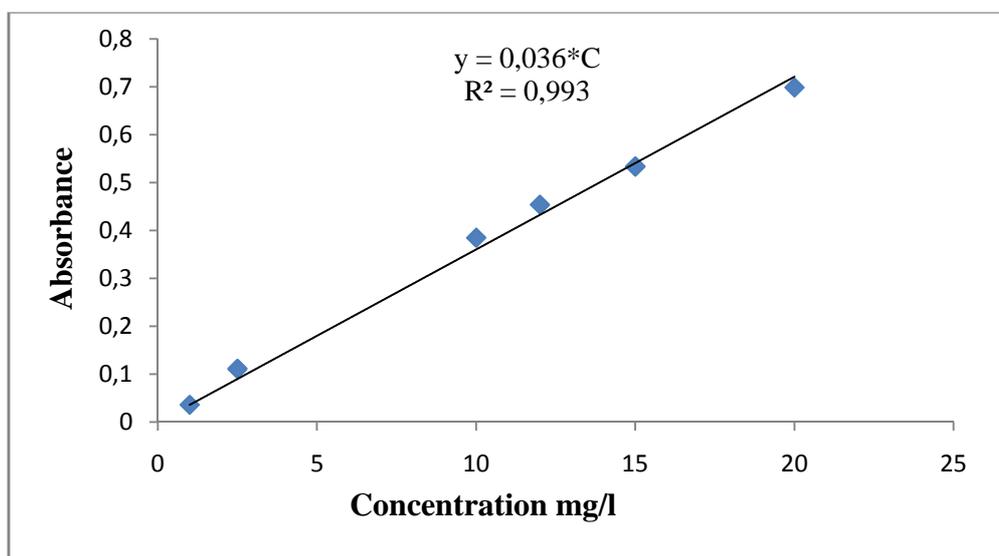
❖ Etablissement de la courbe d'étalonnage :

Dans un bécher d'un litre, une quantité de 20 mg d'ibuprofène est mélangée avec 900 ml de la solution tampon ($\text{pH}=6,8$). Par la suite, plusieurs solutions de concentrations différentes en IB sont préparées, à partir de la solution mère, par dilution. Enfin nous avons mesuré les valeurs des absorbances (A) correspondant aux concentrations (C) des solutions préparées, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. Les valeurs obtenues sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Concentrations en IB utilisées pour l'établissement de la courbe d'étalonnage.

Concentration mg/l	Absorbance
1	0,036
2,5	0,111
10	0,385
12	0,454
15	0,534
20	0,699

Le tracé $A = f(C)$ nous a permis d'avoir la courbe d'étalonnage, illustrée dans la figure ci-dessus.

**Figure 17**: Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à pH=6,8.

c) Test de dissolution :

Les essais de dissolution du principe actif ont été réalisés à l'aide d'un appareil à palettes tournantes (Pharma Test DT70, Germany) (figure.18). Les échantillons sont soumis à une agitation constante dans 900 ml de milieu de dissolution préparé précédemment, à une température constante de 37 °C ($\pm 0,5$ °C). La vitesse de rotation des palettes est fixée à 50 tr/min. Aux temps prédéterminés, des échantillons de 4 ml du milieu ont été prélevés et une quantité équivalente du milieu tampon fraîchement préparé a été ajoutée de nouveau au milieu de dissolution pour maintenir le volume constant. Le contenu en ibuprofène de chaque échantillon a été dosé par spectrophotométrie UV-Visible à 225 nm.



Figure 18 : Montage de dissolu test.

Résultats et discussion

VI-1- Introduction :

Ce chapitre regroupe tous les résultats obtenus dans les différentes méthodes d'analyses utilisées pour la caractérisation des formulations préparées et leurs interprétations.

Nous avons commencé par la caractérisation des produits purs, puis celle des différentes formulations qui ont été préparées (mélange par évaporation de solvant), par les différentes techniques d'analyses (IRTF, DRX) chacun tout seul.

Ensuite, nous avons étudié la cinétique de libération in vitro (dissolu test) de l'ibuprofène dans le milieu physiologique (pH=6,8), à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible pour déterminer la concentration de l'ibuprofène libéré.

VI-2- Caractérisation des produits par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) :**VI-2-1- Étude et caractérisation des produits purs :****a. Spectre IR-TF du principe actif (Ibuprofène pur) :**

La figure 19 montre le spectre Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF) de l'ibuprofène pur. La comparaison avec les spectres de l'ibuprofène trouvés dans la littérature [90,91], nous a permis d'indexer notre spectre. Le tableau suivant résume les pics caractéristiques de l'ibuprofène pur ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

Tableau 10 : Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur.

Nombre d'onde ν (cm^{-1})	Liaison et type de vibration
3091,99	Vibration d'élongation de C–H aromatique
2951,34	Vibration d'élongation antisymétrique de CH_3
1721,52	Vibration d'élongation de C=O (COOH)
1504,44	Vibration d'élongation de C–C cyclique
1421,78	Vibration élongation/déformation antisymétrique de C–C–O–H
1268,72 1230,64 1183,63	Vibration d'élongation de C–O (COOH) et vibration de déformation de O–H
934,96	Vibration de déformation hors du plan de O–H (dimère acide)

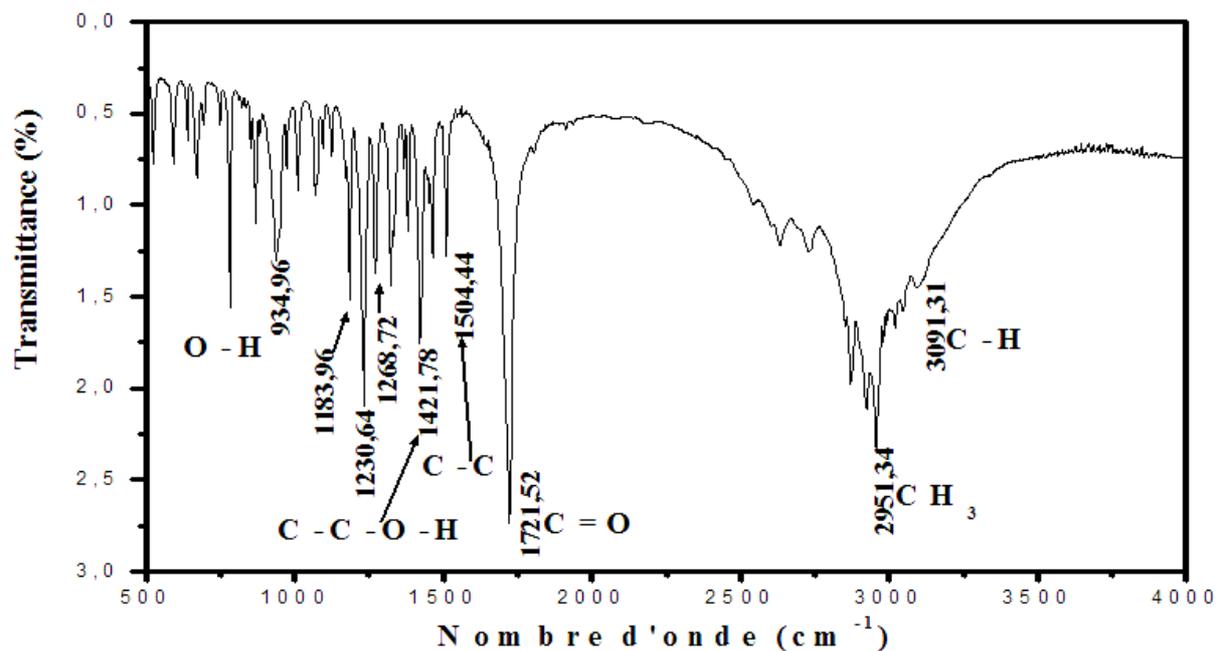


Figure 19 : Spectre IRTF de l'ibuprofène pur.

b. Spectre IRTF de polymère (PLA pur) :

Le spectre IRTF de polymère PLA pur est montré dans la figure 20. Le spectre montre une bande large à $1756,33 \text{ cm}^{-1}$ qui est due à la vibration d'élongation de la liaison du groupe carbonyle ester C=O, des bandes situées à $3006,2 \text{ cm}^{-1}$ et $2955,4 \text{ cm}^{-1}$ qui sont dues à la vibration d'élongation de la liaison C-H du groupe CH₃.

D'autres bandes sont observées dans la région $1300\text{-}1050 \text{ cm}^{-1}$ qui sont caractéristiques de la vibration d'élongation de la liaison C-O du groupe ester, dans ce cas la bande la plus caractéristique apparaît à $1178,8 \text{ cm}^{-1}$. Le pic à $3508,66 \text{ cm}^{-1}$ est dû à la vibration d'élongation de l'hydroxyle (O-H) terminal [92].

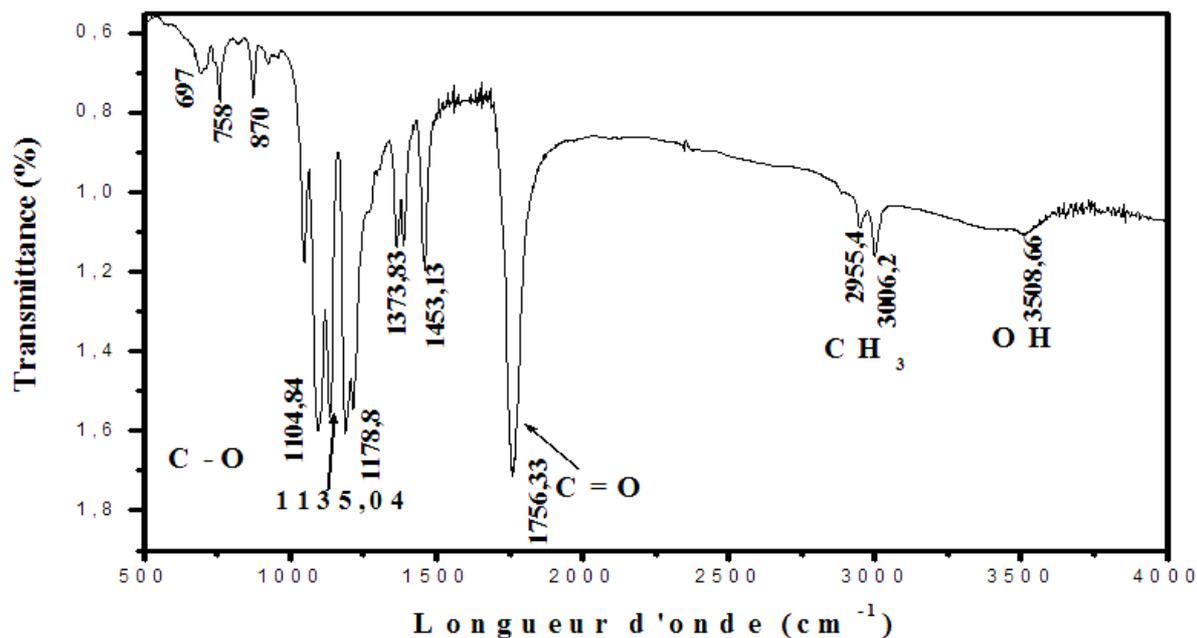


Figure 20 : Spectre IRTF de PLA pur.

c. Spectre IRTF de polymère (β -CD pure) :

La figure ci-dessous montre le spectre Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF) de la β -CD pure. La comparaison avec les spectres de la β -CD trouvés dans la littérature [63,93], nous a permis d'identifier notre spectre, et le tableau suivant résume les pics caractéristiques de la β -CD pure ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

Tableau 11 : Les bandes caractéristiques de la β -CD.

Nombre d'onde ν (cm^{-1})	Liaison et type de vibration
3372,21	Vibration d'élongation d'OH associé
2931,34	Vibration d'élongation CH_2
1419,97	Vibration de déformation de CH et CH_2
1158,30	Vibration de déformation de C-O-C α -1,4 liaison glucose
1023,71	Vibration d'élongation C-O-C unité glucose

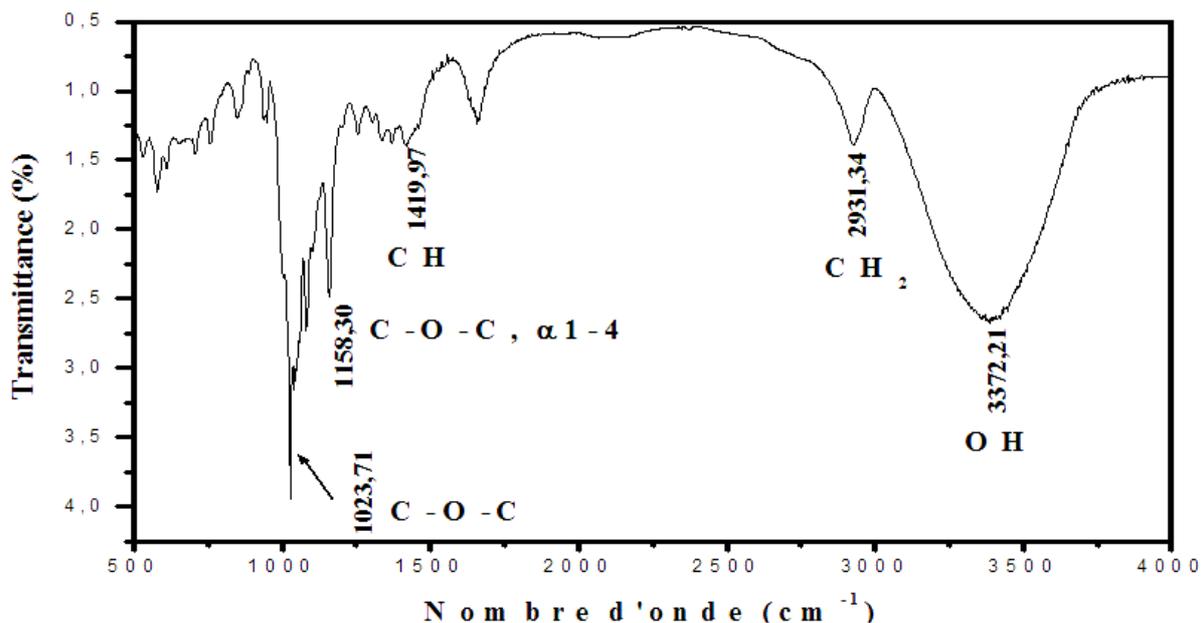


Figure 21 : Spectre IRTF de la β -CD pure.

VI-2-2- Étude et caractérisation des différents mélanges IB/ (CD/PLA) :

a. Systèmes ternaires :

D'après la figure 22 qui montre les spectres IRTF des échantillons IB pur, PLA pur, la β -CD pure et les différentes formulations, nous avons remarqué que tous les pics caractéristiques de l'ibuprofène sont présents dans tous les spectres des différentes formulations, avec diminution de leurs intensités et leurs largeurs, et cela pour toutes les formulations.

Nous avons remarqué aussi l'existence de la bande caractéristique de la β -CD correspondant au groupement hydroxyle (OH) dans toutes les formulations, sauf dans la formulation F1-4, avec élargissement de la bande au niveau des formulations, ainsi que l'existence du pic carbonyle (C=O) caractéristique du PLA dans toutes les formulations, avec un léger déplacement vers des valeurs supérieures des nombres d'ondes, sauf pour la formulation F1-4, cela est dû peut être à la faible quantité de PLA incorporée dans la formulation.

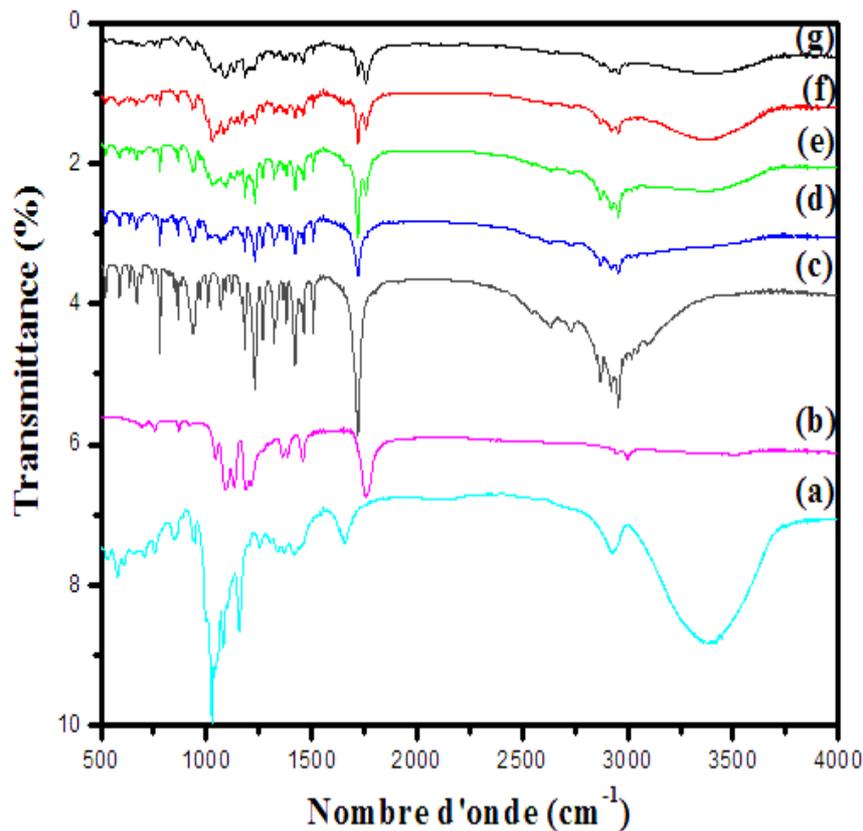


Figure 22 : Spectres IRTF des différents échantillons : (a) β -CD, (b) PLA, (c) IB, (d) F1-4, (e) F1-1, (f) F2-1, (g) F4-1.

b. Systèmes binaires :

➤ Dans ce cas la spectroscopie IRTF est utilisée pour étudier l'existence d'une interaction soit chimique ou physique entre la β -CD et l'IB.

La comparaison entre le spectre de l'ibuprofène pur et le spectre de la formulation F'1-4 (β -CD/IB) nous a permis de remarquer l'existence de tous les pics caractéristique de l'IB avec diminution de leur intensité, et leurs largeurs.

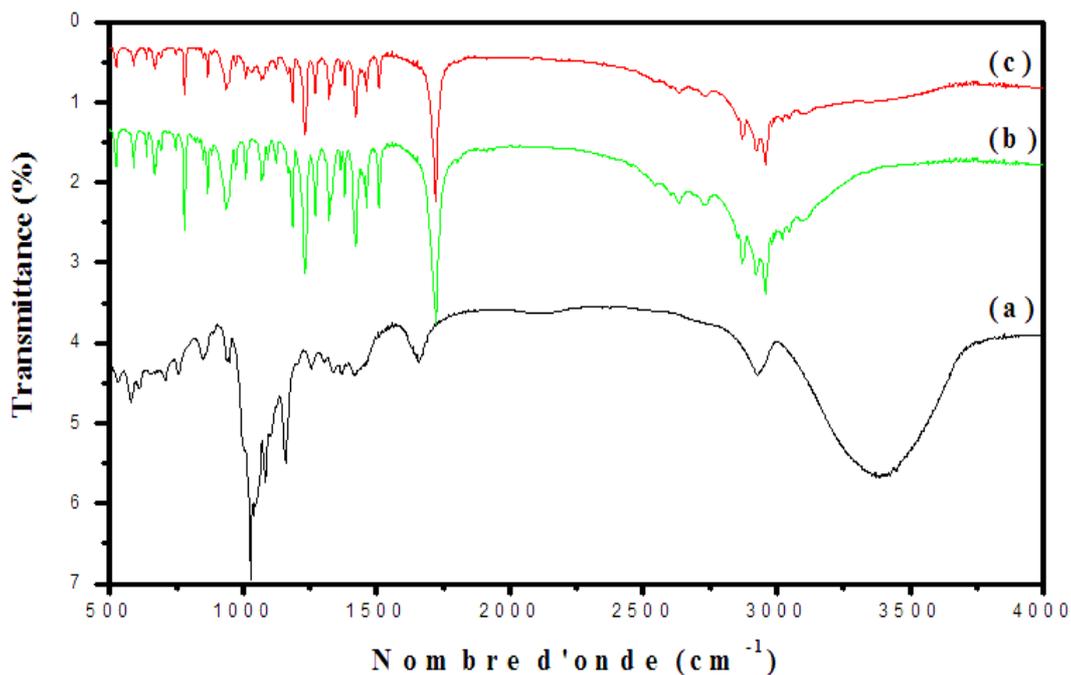


Figure 23 : Spectres IRTF des échantillons ; (a) β -CD, (b) IB, (c) β -CD-IB (F1-4).

➤ Nous avons utilisé cette méthode pour caractériser les différents groupements fonctionnels de l'IB pur et de PLA pur d'une part, et pour étudier l'existence d'une interaction physique ou chimique entre les deux, d'autre part. Les spectres IB, PLA et F'1-4 (PLA/IB) sont montrés dans la figure 24, où nous avons observé que tous les pics caractéristiques de l'IB existent dans le spectre de la formulation. Cela indique que la structure moléculaire de l'IB reste inchangée. La comparaison relève aussi la diminution de l'intensité des pics et leurs largeurs.

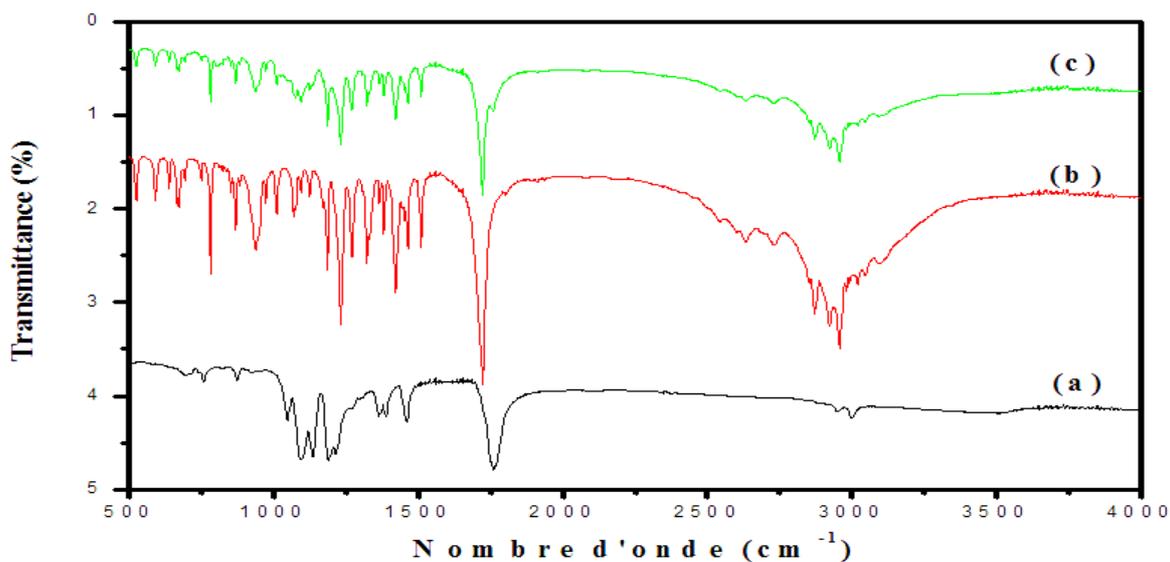


Figure 24 : Spectres IRTF des échantillons ; (a) PLA, (b) IB, (c) PLA-IB (F1-4).

VI-3- Caractérisation des produits par diffraction des rayons X (DRX) :**VI-3-1- Étude et caractérisation des produits purs :****a. Spectre DRX du principe actif (Ibuprofène pur) :**

La diffraction des rayons X de l'échantillon ibuprofène pur est donnée dans la figure 25. Le spectre DRX de l'ibuprofène a révélé des réflexions de fortes intensités et elles correspondent aux distances inter-réticulaires suivantes : 14,50, 7,21, 5,35, 4,40 et 3,97 avec des pics caractéristiques à $6,089^\circ$, $12,259^\circ$, $16,551^\circ$, $20,219^\circ$, et $22,371^\circ$, respectivement, et ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans la littérature [94-97].

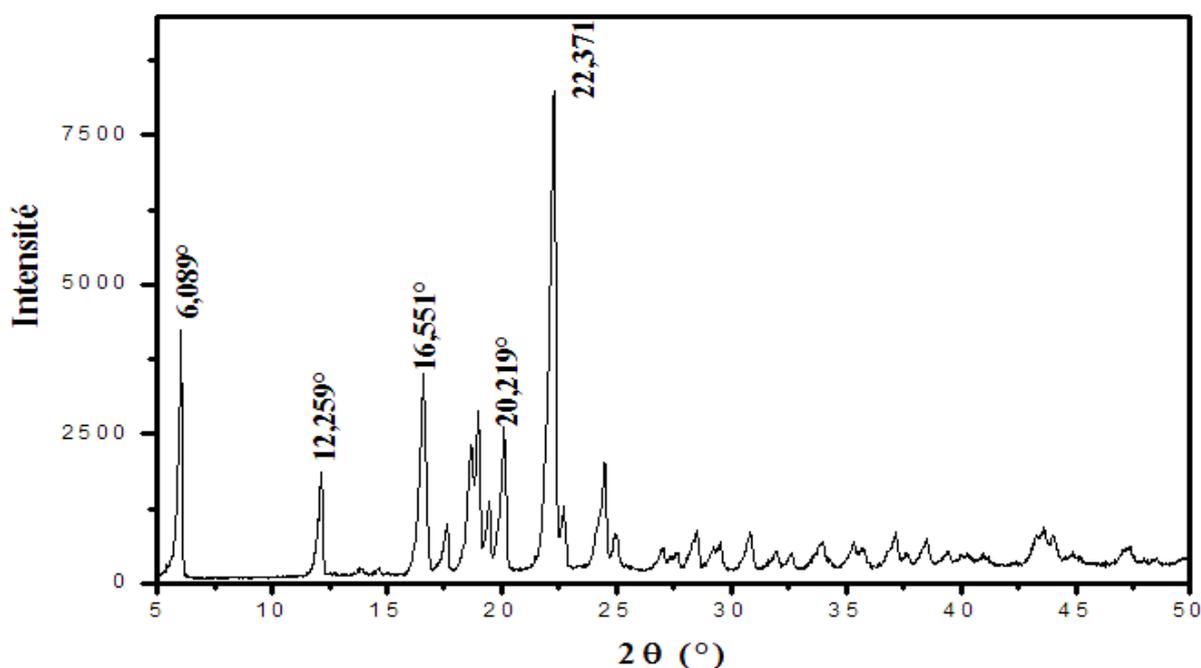


Figure 25 : Spectre DRX de l'ibuprofène pur.

b. Spectre DRX de polymère (PLA pur) :

La diffraction des rayons X de l'échantillon PLA pur est donnée dans la figure 26. Le spectre DRX de PLA présente 4 pics caractéristiques, dont deux pics de fortes intensités qui correspondent aux distances inter-réticulaires suivantes : 5,33 et 4,64 avec des angles de déviation : $16,6^\circ$ et $19,1^\circ$ respectivement. Les deux autres pics sont de faibles intensités et ils sont observés aux distances inter-réticulaires suivantes : 6,02 et 3,98 avec des angles de déviation : $14,7^\circ$ et $22,3^\circ$, respectivement, et ces résultats sont en accord avec ceux trouvés dans la littérature [98].

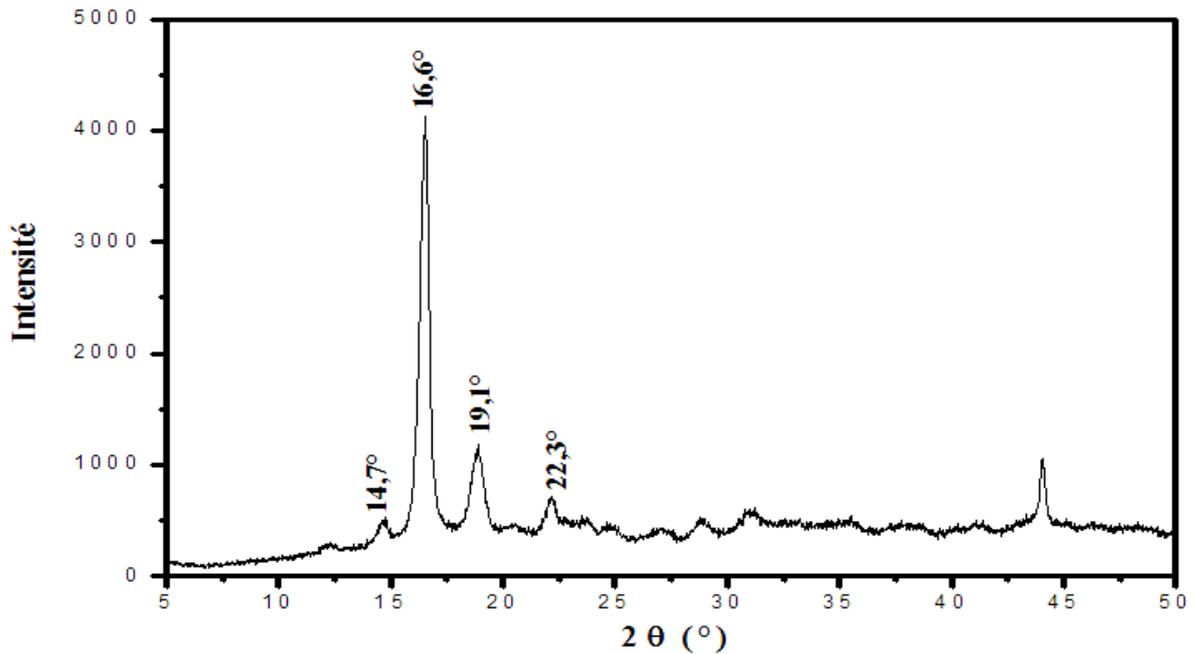


Figure 26 : Spectre DRX du PLA pur.

c. Spectre DRX de polymère (β -CD pur) :

L'analyse par la DRX de β -CD nous a donné le spectre représenté dans la figure 27 qui montre les pics caractéristiques les plus intenses à $11,73^\circ$; $12,51^\circ$; $14,63^\circ$; $17,75^\circ$; $18,69^\circ$; $20,79^\circ$ et $22,77^\circ$ correspondant aux distances inter-réticulaires : 7,53 ; 7,07 ; 6,05 ; 5,02 ; 4,74 ; 4,26 et 3,90 respectivement.

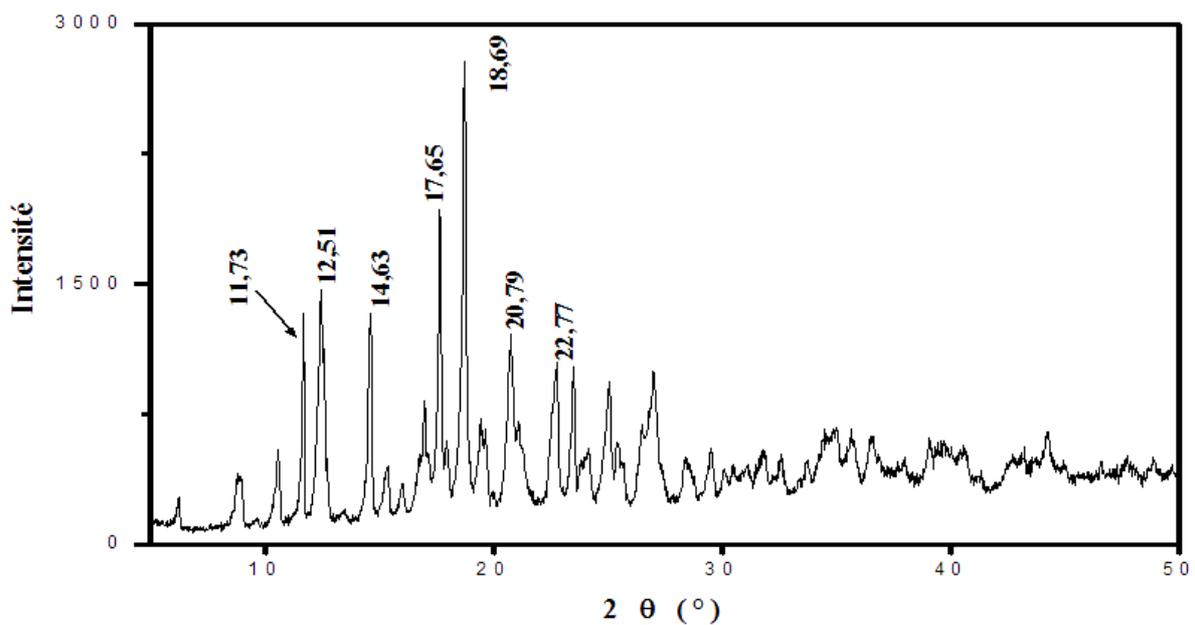


Figure 27 : Spectre DRX de la β -CD pure.

VI-3-2- Étude et caractérisation des différents mélanges (β -CD/PLA)/IB:

a. Mélanges ternaires :

La figure 28 montre les spectres DRX de l'IB pur, de PLA pur, la β -CD pure et des différentes formulations (β -CD-PLA/IB).

D'après cette figure, il est clair que certains pics caractéristiques du spectre DRX de l'ibuprofène pur à 5-50° (2θ) sont visibles dans les spectres DRX des différentes formulations et d'autres pics sont disparus.

La comparaison entre les spectres DRX des différentes formulations avec celui de l'ibuprofène, nous a permis de voir la diminution de l'intensité des pics avec l'augmentation de la quantité de la matrice polymère incorporée dans les formulations.

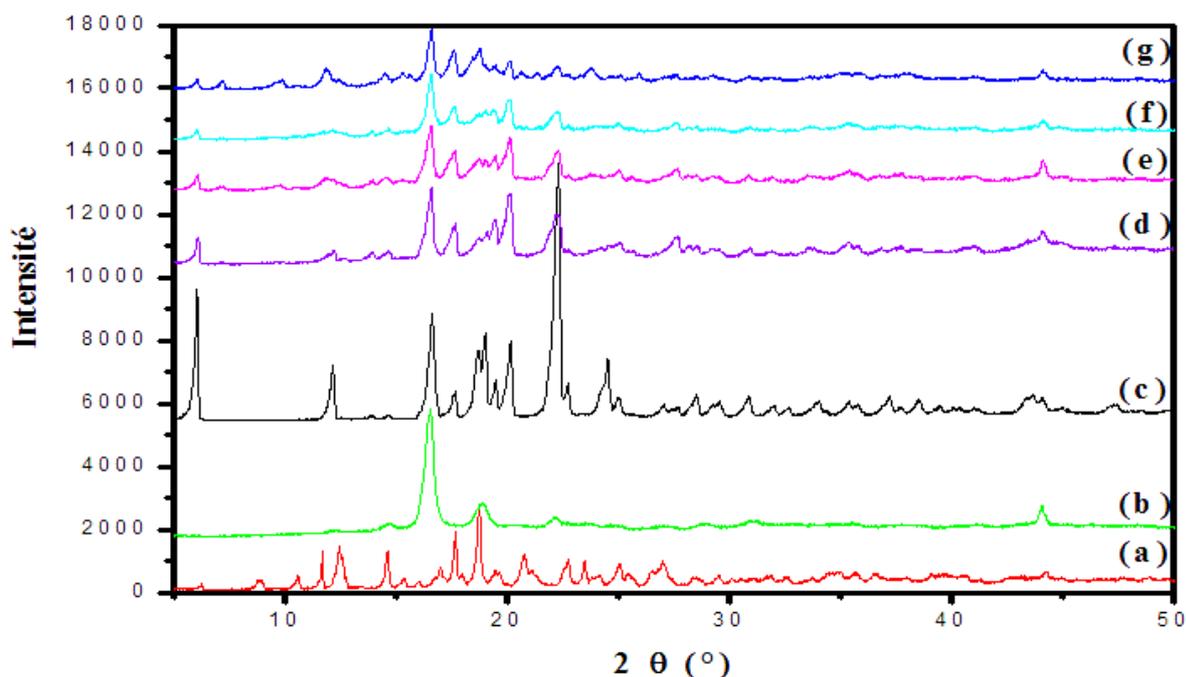


Figure 28 : Spectres DRX des différents échantillons : (a) β -CD, (b) PLA, (c) IB, (d) F1-4, (e) F1-1, (f) F2-1, (g) F4-1.

b. Mélanges binaires :

La figure 29 montre les spectres DRX de l'IB pur, β -CD pur et la formulation F' (1-4) (β -CD/IB).

En comparant ses spectres, nous avons trouvé que tous les pics caractéristiques de l'ibuprofène sont présents dans le spectre de la formulation, mais avec une diminution de

l'intensité des pics d'une part, et une petite déviation des pics vers des valeurs de 2θ supérieures, d'autre part.

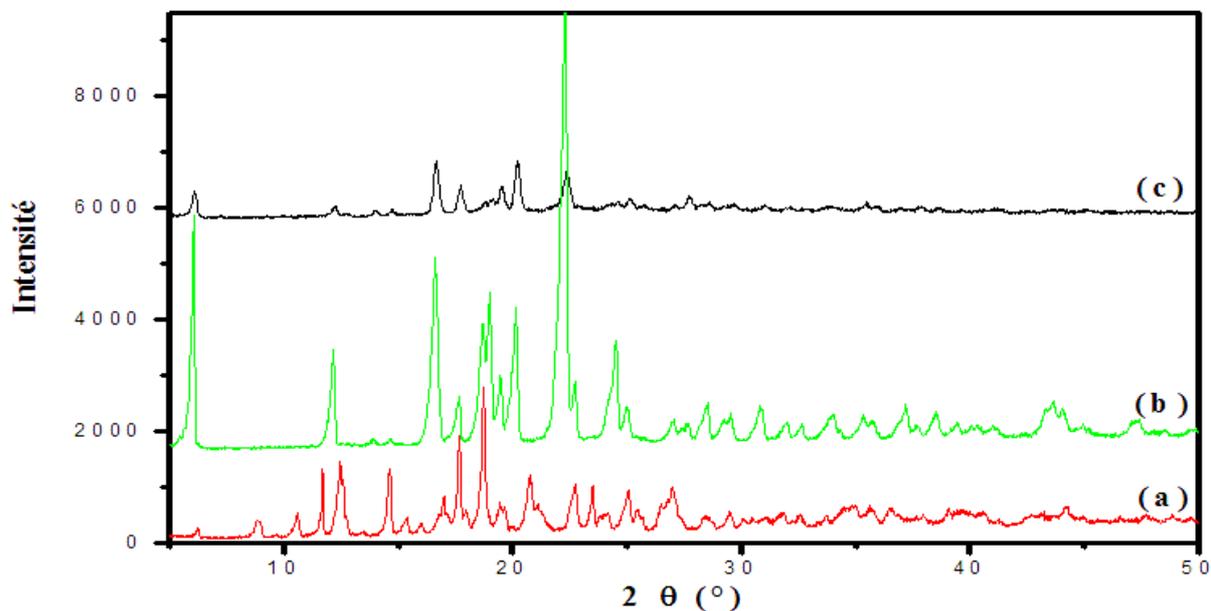


Figure 29 : Spectres DRX des échantillons ; (a) β -CD, (b) IB, (c) β -CD-IB (F'1-4).

D'après la figure 30 montrant les spectres DRX de l'IB pur, de PLA pur et de la formulation F'1-4 (PLA/IB), nous avons remarqué l'existence de l'ibuprofène cristallin dans la formulation, mais avec diminution de l'intensité des pics d'une part, et une légère déviation des pics vers des valeurs de 2θ supérieures, d'autre part.

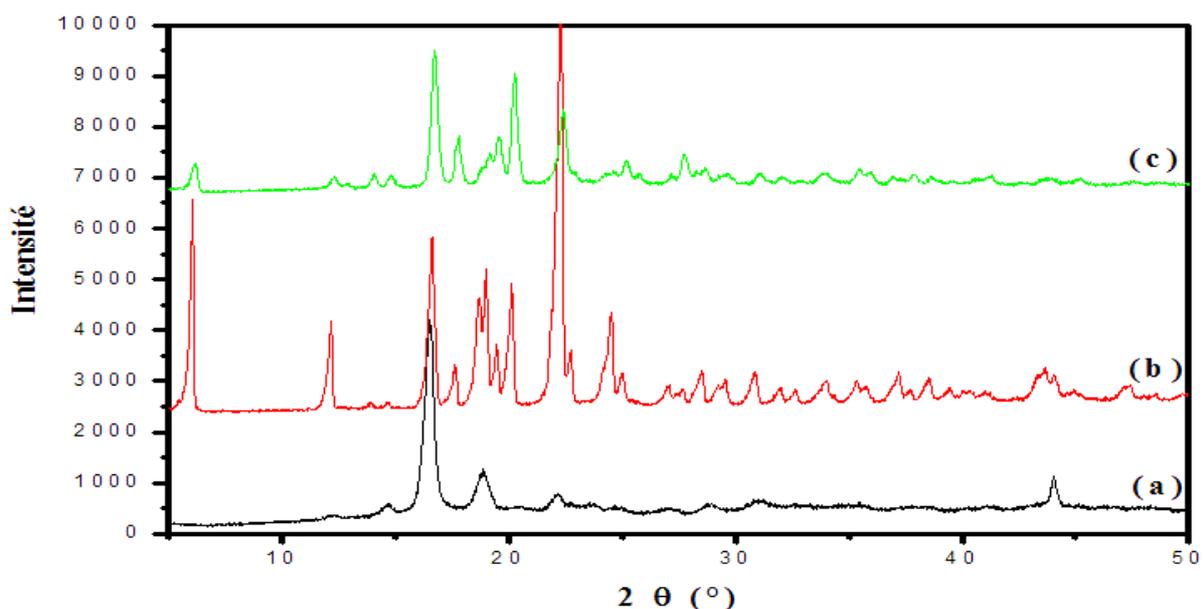


Figure 30: Spectres DRX des échantillons ; (a) PLA, (b) IB, (c) PLA-IB (F1-4).

VI-4- Étude de dissolution in vitro des formulations :

Dans cette partie, notre objectif est d'étudier les profils de libération de l'ibuprofène à partir de la matrice polymère β -cyclodextrine-poly (acide lactique).

Dans un premier temps, nous avons étudié le profil de dissolution de l'ibuprofène seul dans un milieu physiologique à pH=6,8. Ensuite nous avons étudié l'effet de la masse de la matrice polymère (β -CD-PLA) sur la vitesse de libération de l'ibuprofène à partir des différentes formulations :

- Les formulations F8-1, F4-1, F2-1, F1-1, F1-4 (β -CD-PLA/IB).
- Les formulations F'1-4 (PLA/IB), F'1-4 (β -CD/IB) ;

Les profils de libération de l'ibuprofène à partir de la matrice (β -CD-PLA) ont été mesurés en utilisant la spectroscopie UV-visible. Une courbe d'étalonnage de la concentration de l'IB (C) comme une fonction de l'absorption (A) a été utilisée pour calculer la masse de l'IB qui a été libérée à partir des formulations. Le pourcentage de l'IB libéré à partir des formulations à un temps donné (t) a été calculé par le rapport entre la masse libérée au temps t (M_t) et la masse de l'IB utilisée initialement (M_i) que multiplier par 100 :

$$X (\%) = M_t / M_i * 100$$

- **Effet de la proportion de la matrice polymère :**

a. Systèmes ternaires :

La figure 31 montre l'évolution du taux de l'IB libéré en fonction du temps à partir des formulations (β -CD-PLA/IB) avec différentes masses de (β -CD-PLA). Nous avons remarqué que les profils de libération suivent une cinétique d'ordre un. Cette libération se fait en deux phases, l'une rapide (effet Burst) et l'autre lente (effet prolongé).

Le profil de dissolution de l'ibuprofène pur atteint un maximum (96,66 %) après 60 minutes.

Entre 44-77 % de l'IB a été libéré pendant les 25 premières minutes, phase de libération rapide qui est suivie par une phase de libération lente de la quantité d'IB restante sur une période allant de 25 à 250 min.

D'après les résultats obtenus, la vitesse de libération de l'ibuprofène est proportionnelle à la quantité de la matrice polymère (β -CD-PLA) incorporée. Plus la

formulation est concentrée en masse de la matrice, plus la vitesse de libération de l'IB augmente.

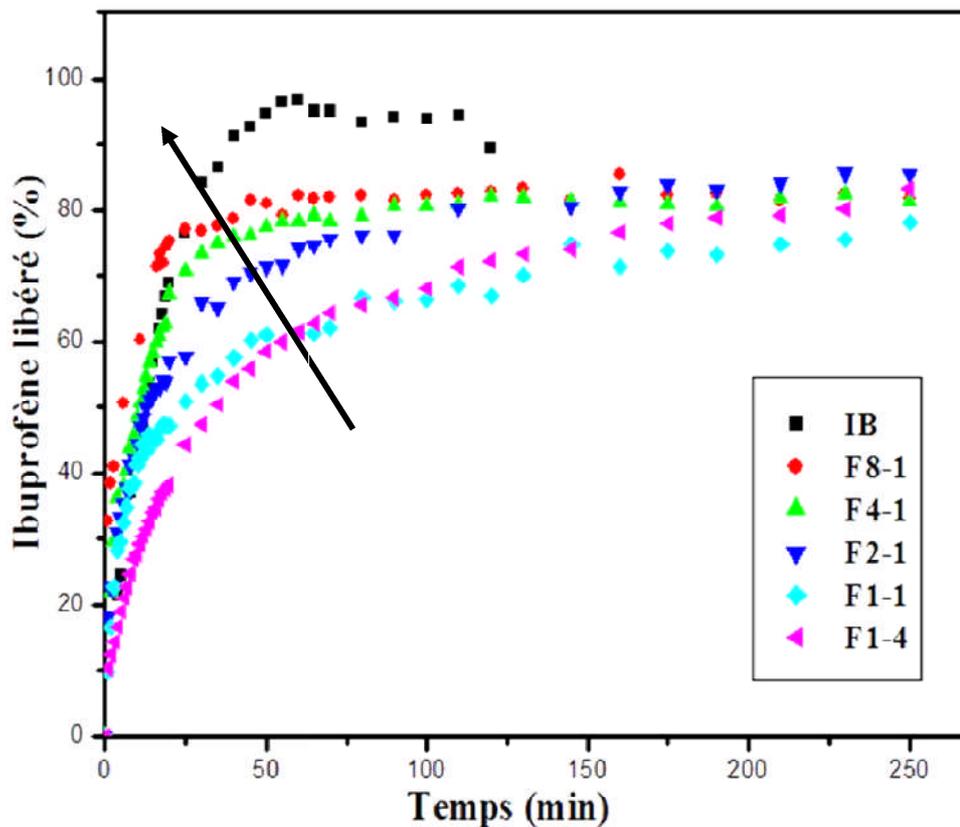


Figure 31 : Cinétique de libération de l'ibuprofène pour les différentes formulations à pH=6,8.

La figure 32 montre la cinétique de libération de l'IB pour chacune des différentes formulations.

Le profil de libération de la formulation F8-1 présente une augmentation du pourcentage de l'IB libéré par rapport au profil de dissolution de l'IB seul jusqu'à 25 min, où il atteint un pourcentage de 77%, puis nous remarquons l'apparition d'un palier qui est en dessous de celui de l'ibuprofène seul.

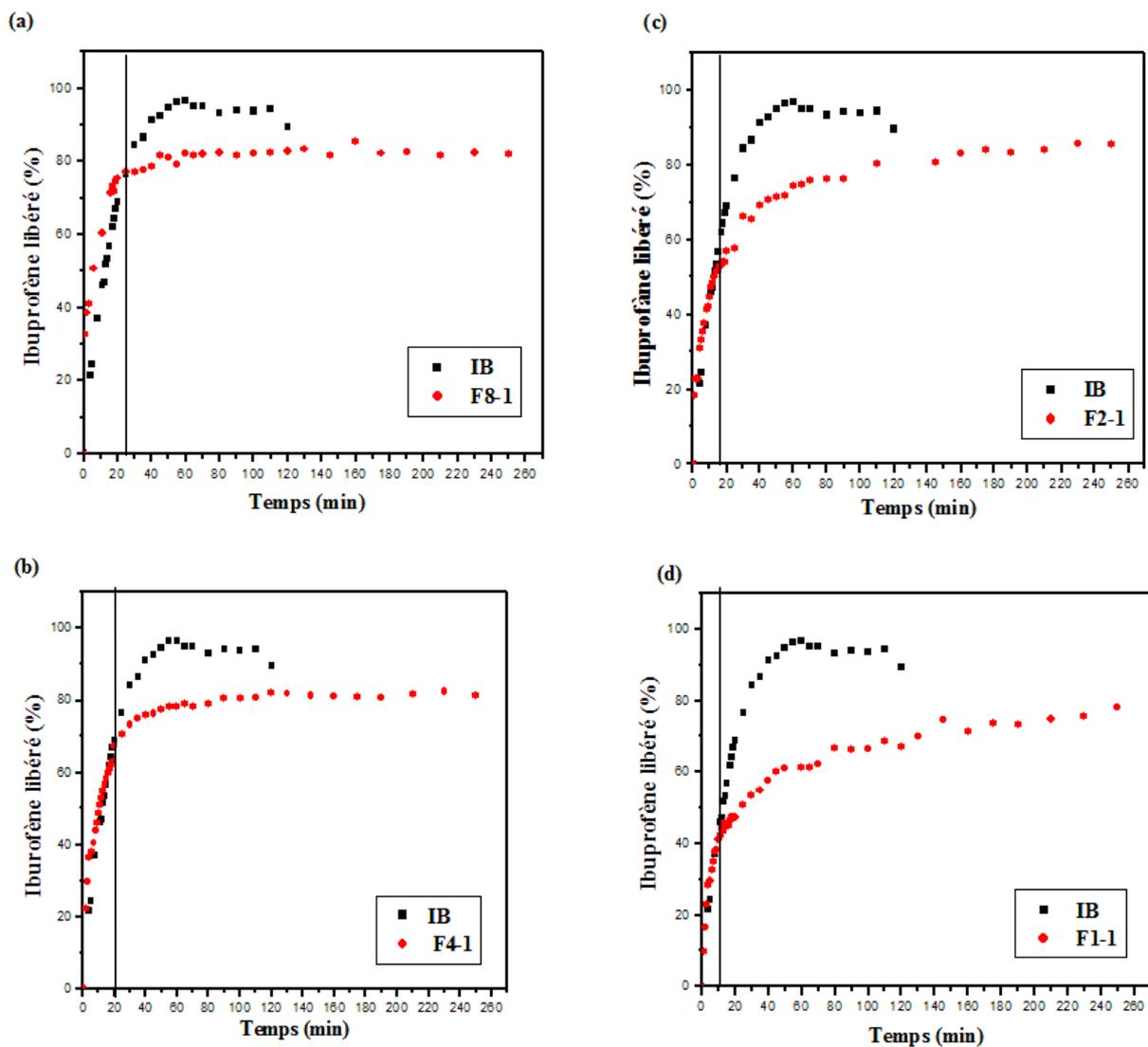
Le profil de libération de la formulation F4-1 présente une augmentation du pourcentage de l'IB libéré par rapport au profil de dissolution de l'IB seul jusqu'à 20 min, où il atteint un pourcentage de 68%, puis nous remarquons l'apparition d'un palier qui est en dessous de celui de l'ibuprofène seul.

Le profil de libération de la formulation F2-1 présente une augmentation du pourcentage de l'IB libéré par rapport au profil de dissolution de l'IB seul jusqu'à 18 min, où

il atteint un pourcentage de 52%, puis nous remarquons la diminution du taux d'ibuprofène libéré par rapport à celui de l'ibuprofène seul.

Le profil de libération de la formulation F1-1 présente une augmentation du pourcentage de l'IB libéré par rapport au profil de libération de l'IB seul jusqu'à 11 min, où il atteint un pourcentage de 41%, puis nous remarquons la diminution du taux d'ibuprofène libéré par rapport à celui de l'ibuprofène seul.

Par contre, le profil de libération de la formulation F1-4 est au dessous du profil de dissolution de l'ibuprofène seul.



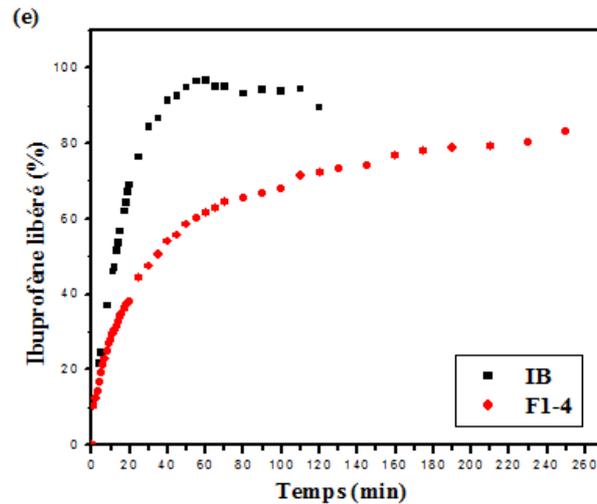


Figure 32: Cinétique de libération de l'ibuprofène pour chaque formulation à pH=6,8.

b. Systèmes binaires :

La figure 33 montre l'évolution du pourcentage de l'ibuprofène libéré en fonction du temps à partir des deux systèmes (β -CD/IB), (PLA/IB).

D'après cette figure, les profils de libération des deux systèmes sont constitués de deux phases, une phase rapide et une phase lente.

Le profil de libération de système (β -CD/IB) présente une augmentation du pourcentage de l'IB libéré par rapport au profil de dissolution de l'IB seul jusqu'à 14 min, ou il atteint un pourcentage de 53,88 %.

Le profil de libération de système (PLA/IB) présente une augmentation du pourcentage de l'IB libéré par rapport au profil de dissolution de l'IB seul jusqu'à 8 min, ou il atteint un pourcentage de 35,55 %.

En comparant les deux profils, nous avons observé que le système (β -CD/IB) donne une grande vitesse de libération par rapport à celle donnée par le système (PLA/IB).

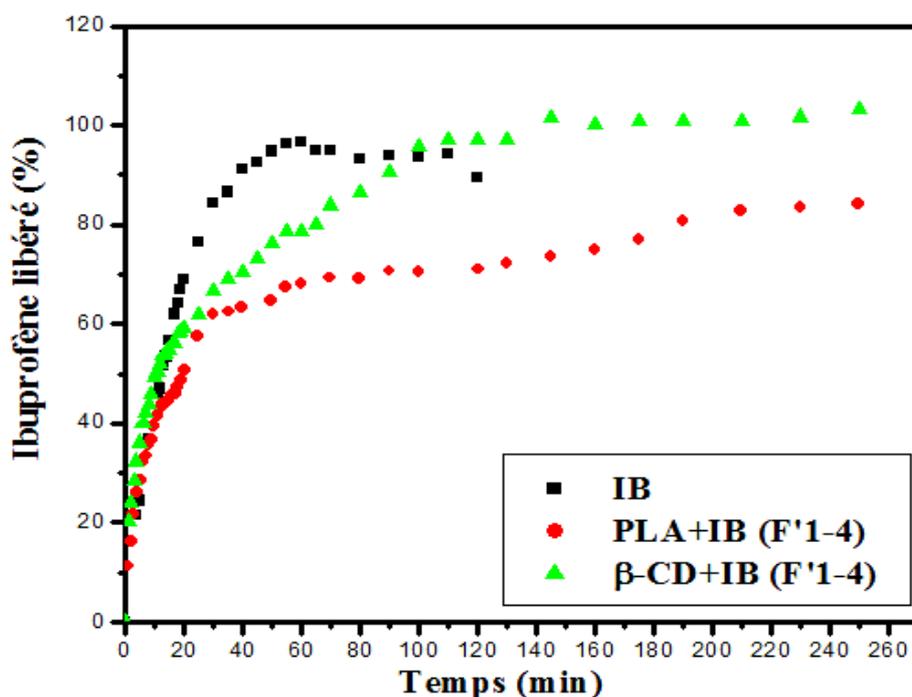


Figure 33 : Cinétique de libération de l'ibuprofène pour les différentes formulations à pH=6,8.

VI-5- Interprétation des résultats :

Pour détecter les changements possibles à l'échelle moléculaire, les différents échantillons ont été analysés par la spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (IRTF).

La figure 22 précédente représente les spectres des produits purs (IB, PLA, β-CD) avec les spectres des différentes formulations. Nous avons remarqué la présence de tous les pics caractéristiques de l'ibuprofène dans toutes les formulations avec diminution de leurs intensités et leurs largeurs, cela indique probablement la formation d'un complexe d'inclusion [99].

La cristallinité des molécules de l'ibuprofène dans les différentes formulations a été étudiée par la technique de diffraction des rayons X sur poudre. La comparaison du spectre DRX de l'ibuprofène pur avec les spectres des différents mélanges (figure 28), nous a permis de voir certaines différences à savoir la diminution de l'intensité des pics et la disparition de certains pics, synonyme, d'une perte de cristallinité et donc une possibilité d'une complexation (formation de complexe d'inclusion), ce qui est confirmé dans la littérature [65].

La libération prolongée est une caractéristique possible et souhaitable pour les systèmes de vectorisation de principes actifs. Les facteurs influençant la vitesse de libération

du principe actif sont généralement la structure et les propriétés chimiques associées à la matrice polymère et au principe actif [100].

Les résultats obtenus pour le test de dissolution ont montré une amélioration de la solubilité de l'ibuprofène dans la matrice polymère (β -CD-PLA), pendant les premières minutes, puis nous avons obtenu une libération lente.

D'après les travaux qui ont été déjà mené dans le laboratoire, il a été constaté que le mélange binaire (PLA/IB) a un effet prolongé sur la libération de l'ibuprofène [11].

La littérature relève que les systèmes binaires (β -CD/IB), après formation de complexe d'inclusion, présente une amélioration de la solubilité de l'ibuprofène [101].

Conclusion

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons préparé , par évaporation de solvant, des systèmes ternaires constitués d'ibuprofène, β -cyclodextrine et poly (acide lactique), en faisant varier le taux de matrice (PLA- β -CD) par rapport au principe actif (l'ibuprofène) et en fixant le taux de β -CD dans la matrice polymérique à 75%.

L'analyse par IRTF et DRX des dispersions solides obtenues a permis de confirmer la présence des différents composés, avec possibilité de formation d'un complexe d'inclusion.

A travers l'étude cinétique de libération de l'ibuprofène par test de dissolution, plusieurs résultats ont été dégagés :

- La cyclodextrine améliore la solubilité de l'ibuprofène dans le milieu physiologique.
- Le taux maximal de libération du principe actif à partir du système ternaire (β -CD-PLA/IB) est important dans la formulation F (8-1).
- La libération de l'ibuprofène est rapide au départ (effet Burst), et devient lente par la suite, ce qui est intéressant comme résultat dans le cas d'un principe actif tel que l'ibuprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien), ce qui permet de réduire la dose administrée au patient.

Perspectives

- Pour une meilleure comparaison, concernant l'effet de la β -CD sur la libération du l'IB, Il est intéressant d'étudier toutes les formulations, dans notre cas nous avons étudié juste la formulation F' (1-4).
- Il serait intéressant de confirmer ces résultats en faisant appel à d'autres méthodes d'analyses telles que : la DSC, le MEB
- Il semble important d'effectuer d'autres analyses telles que La résonance magnétique nucléaire (RMN), DSC pour déterminer le ratio cyclodextrine- ibuprofène, et pour étudier les complexes d'inclusion.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]: D. RUTOT, P. DUBOIS, « Les (bio) polymères biodégradables : l'enjeu de demain ? », Service des Matériaux Polymères et Composites, Centre de Recherche Materia Nova, Université de Mons-Hainaut, Place du Parc, 20, 7000 Mons, 2004.
- [2]: A. ALBA, « catalyse organique de polymérisation par ouverture de cycle : Synthèse de polymères biodégradables à visée pharmacologique », Thèse de doctorat en chimie moléculaire, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2009.
- [3]: L. YU, « Biodegradable polymer blends and composites from renewable resources. », *A John Wiley & Sons, INC, Publication*, 2009.
- [4]: R. M. RASAL, A. V. JANORKAR, D. E. HIRT, « Poly (lactic acid) modifications », *Process in Polymer Science* 35 338-356, 2010.
- [5]: H. N. RABETAFIKA, M. PAQUOT, P. DUBOIS, « Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique », *Biotechnol. Agron.Soc. Environ.* 10(3) 185-196, 2006.
- [6]: H.-J. SCHNEIDER, F. HACKET, V. RUEDIGER, H. IKEDA, « NMR Studies of Cyclodextrins and Cyclodextrin Complexes », *Chemical Reviews*, 1755-1785, 1998.
- [7]: C. MATHIEU, « Le CO₂ supercritique un fluide promoteur dans la formulation pharmaceutique », Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Henri Poincaré Nancy, 2012.
- [8]: S. WEISSE, « Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A : stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée. », Thèse de doctorat, Université Paris XI, 2001-2002.
- [9]: C. DE BRABANDER, C. VERVAET, L. VAN BARTEL, J.-P. REMON, « Bioavailability of ibuprofen from hot-melt extruded mini-matrices », *International Journal of Pharmaceutics*, 271 77-84, 2004.
- [10]: J. POMMY, Hélène BOUVRAIS, « Formulation, administration et libération des anti-douleurs », *Le MIDIFABS*, 5 59-74, 2006.

Références bibliographiques

- [11]: L. AZOUZ, « Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations », Mémoire de magister en chimie de l'environnement, Université de Bejaia, 2011.
- [12]: A. HAMIHAM, « Elaboration d'un mélange PCL/PEG pour l'enrobage de la metformine », Mémoire de magister en Génie des Polymères, Université de Bejaia, 2012.
- [13]: A. H. BOUDENDOUNA, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », Thèse de doctorat en Science Génie Matériaux, Université de Toulouse, 2010.
- [14]: R. LANGER, J. FOLKMAN, « Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules », *Nature*, 263, 797, 1976.
- [15]: M. DANCKWERTS, A. FASSIHI, « Implantable controlled release drug delivery systems: a review », *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17, 1465-1502, 1991.
- [16]: V. RANADE, « Drug delivery systems. 4. Implants in drug delivery », *Journal of Clinical Pharmacology*, 30, 871-889, 1990.
- [17]: B. MC CORMACK, G. GREGORIADIS, « Drug-in-cyclodextrins-in liposomes, a novel concept in drug delivery », *Int.pharm*, 112, 249-258, 1994.
- [18]: R. LANGER, N. A. PEPPAS, « Present and future application of biomaterials in controlled drug delivery systems », *Biomaterials*, 2, 201-214, 1981.
- [19]: R. LANGER, L.G. CIMA, J.A. TAMADA et E. WINTERMANTEL, « future directions in biomaterials », *Biomaterials*, 11, 738-745, 1990.
- [20]: A.K. DASH, G.C. CUDWORTH II, « Therapeutic applications of implantable drug delivery systems », *Journal of Pharmacological and Toxicological Methode*, 40, 1-12, 1998.
- [21]: F. BROUILLET, « Contribution au développement de matrices hydrophiles à base de carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose: élaboration et évaluation des performances », Thèse de doctorat en Sciences Pharmaceutiques, Université de Montréal, 2007.
- [22]: L. BRANNON-PREPPAS, « Biomaterials: Polymers in controlled drug delivery », *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, 1997.

Références bibliographiques

- [23]: M-C. BOUFFARD, « Excipients à base de protéines de maïs pour la libération contrôlée de principes actifs alimentaires », Mémoire en vue de l'obtention de grade de Maître es Sciences, Université LAVAL QUÉBEC, 2007.
- [24]: I. MOUSSA, « Diffusion dans les matrices hydrophiles à base d'amylose réticulé: caractérisation et application à la libération contrôlée de médicaments », Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université de Montréal, 1998.
- [25]: T.J. KREEGER, « Overview of delivery systems for the administration of contraceptives to Wildlife », University of Nebraska-Lincoln, 1993.
- [26]: S.K. MALLAPRAGADA, B. NARASIMHAN, « Drug delivery systems. Dans handbook of biomaterials evaluation. Scientific, technical and clinical testing of implant materials (Von Recum A.F, Anderson J.M, Ash S.R, Cooke F.W, Gross U.M, La Berge M, et W.Lawrence W.H, Eds) », 2ème édition: *Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 425-437*, 1999.
- [27]: S. IKNI, « Elaboration d'un matériau biodégradable a effet thérapeutique », Mémoire de magister en chimie de l'environnement, Université de Bejaïa, 2010.
- [28]: J. JAGUR-GRODZINSKI, « Biomedical application of functional polymers », *Reactive et Functional Polymers*, 39, 99–138, 1999.
- [29]: Y. IDRISOU, « Diffusion d'un principe actif, metformine, à travers une matrice poly (acide lactique) », Mémoire de magister en génie des polymères, Université de Bejaïa, 2008.
- [30]: Y. RUDEEKIT, J. NUMNOI, M. TAJAN, P. CHAIWUTTHINAN and T. LEEJARKPAI, « Determining Biodegradability of Polylactic Acid under Different Environments », *Journal of Metals, Materials and Minerals. Vol.18 No.2 pp.83-87*, 2008.
- [31]: J-L. WERTZ, « L'amidon et le PLA : deux biopolymères sur le marché », *Document FARR-Wal – Avec le soutien de la Région Wallonne – DGO3/4, Valorisation de la biomasse*, 2011.
- [32]: E.T.H. VINK, K.R. RÀBAGO, D.A. GLASSNER, P.R. GRUBER, « Applications of life cycle assessment to NatureWorks™ polylactide (PLA) production », *Polymer Degradation and Stability* 80 403–419, 2003.

Références bibliographiques

- [33]: A.J.R. LASPRILLA, G.A.R. MARTINEZ, B.H. LUNELLI, A.L. JARDINI, R. MACIEL FILHO, « Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices — A review », *Biotechnology Advances* 30 321–328, 2012.
- [34]: N.K. ABAYASINGHE, S.GLASER, K. PRASANNA, U. PERERA, D.W. SMITH, JR, « Oligoethylene-End-Capped Polylactides », *Department of Chemistry and Center for Advanced Engineering Fibers and Films, Clemson University, Clemson, South Carolina 29634-0973*, 2005.
- [35]: M-B. BILAL, « Étude des corrélations structure-propriétés tinctoriales des fibres d'acide polylactique (PLA) », Thèse de doctorat en mécanique, Université de Haute Alsace.
- [36]: J. REN, « Biodegradable Poly(Lactic Acid): Synthesis, Modification, Processing and Applications », © *Tsinghua University Press, Beijing and Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 2010.
- [37]: M.A. ABDEL-RAHMAN, Yukihiko TASHIRO, Kenji SONOMOTO, « Lactic acid production from lignocellulose-derived sugars using lactic acid bacteria: Overview and limits », *Journal of Biotechnology* 156 286– 301, 2011.
- [38]: R.P. JOHN, G.S. ANISHA, K.M NAMPOOTHIRI, A.PANDEY, « Direct lactic acid fermentation: Focus on simultaneous saccharification and lactic acid production », *Biotechnology Advances* 27 145–152, 2009.
- [39]: Z.Y. ZHANG, B. JIN, J.M. KELLY, « Production of lactic acid from renewable materials by *Rhizopus* fungi », *Biochemical Engineering Journal* 35 251–263, 2007.
- [40]: Y-J. WEE, J-N. KIM, J-S. YUN, H-W. RYU, « Utilization of sugar molasses for economical l(+)-lactic acid production by batch fermentation of *Enterococcus faecalis* », *Enzyme and Microbial Technology* 35 568–573, 2004.
- [41]: N. GINSAC, « Caractérisation de matériaux composite polyacide lactique-bioverre pour application dans la réparation osseuse », Thèse de doctorat en Génie matériaux, 2011.
- [42]: J. LUNT, « Large-scale production, properties and commercial applications of polylactic acid polymers », *Cargill Incorporated, EcoPLA Business Unit, 2301 Crosby Road, Wayzata, MN 55391, USA*, 1997.

Références bibliographiques

- [43]: D. GARLOTTA, « A Literature Review of Poly (Lactic Acid) », *Journal of Polymers and the Environment*, Vol. 9, No. 2, 2001-2002.
- [44]: L. SAMBHA'A, « Contribution a l'étude de la structure et de la texture du PLA. Effet de la dégradation hydrothermale », Thèse de doctorat en chimie des matériaux, Université de Haute Alsace, 2011.
- [45]: S. CAILLOL, « Synthèse Et Caractérisation De Nouveaux Copolymères Potentiellement Autoassociatifs », Thèse de doctorat de sciences chimiques spécialité : polymères, Université bordeaux, 2002.
- [46]: A.P. GUPTA, V. KUMAR, « New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique », *European Polymer Journal* 43 4053–4074, 2007.
- [47]: M. RAGOUBI, « Contribution à l'amélioration de la compatibilité interfaciale fibres naturelles/matrice thermoplastique via un traitement sous décharge couronne », Thèse de doctorat en sciences pour l'ingénieur mention Bois et Fibres, Université Henri Poincaré Nancy 1, 2010.
- [48]: H. TAI, « Batch Foaming of Amorphous Poly (DL-Lactic Acid) and Poly (Lactic Acid-co-Glycolic Acid) with Supercritical Carbon Dioxide: CO₂ Solubility, Intermolecular Interaction, Rheology and Morphology », *School of Chemistry, Bangor University, Bangor, United Kingdom*.
- [49]: H.R. KRICHELDORF, « Syntheses and application of polylactides », *Chemosphere* 43 49±54, 2001.
- [50]: R. P BABU, K. O'CONNOR, R. SEERAM, « Current progress on bio-based polymers and their future trends », *Progress in Biomaterials*, 2013.
- [51]: A. LONGIERAS, « Mise au point d'un milieu solide inerte pour l'étude de la biodégradation des polymères dans le compost », Thèse de Doctorat en chimie des matériaux, Université de Reims Champagne Ardenne, 2005.
- [52]: J. GUEGUEN, « Bioconversion de l'amidon en acide L(+) lactique, synthèse chimique du poly (acide lactique) et dégradation par des microorganismes », *Valorisations non-alimentaires des grandes productions agricoles. Nantes (France), 18-19 mai 1994 Ed. INPA, (Les Colloques, n°71), Paris 1995*.

Références bibliographiques

- [53]: Y. CHREIM, K. KHARAKI, S. REYNAUD, L. BILLON et J. FRANÇOIS, « Peracylation de cyclodextrines (β -CD et α -CD) par différents halogénures d'alkanoyle », *Lebanese Science Journal*, Vol.7, No. 2, 2006.
- [54]: R. JACQUET, « Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énantiométriques et complexantes. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse », Thèse de doctorat en chimie et physicochimie des composés d'intérêt biologique, Université d'Orléans, 2006.
- [55]: G. FLEURY, « Des polyrotaxanes de haute masse moléculaire au réseau topologique : les gels à points de réticulation glissants », Thèse de doctorat en chimie et science des matériaux, Université Louis Pasteur Strasbourg I, 2005.
- [56]: T. LOFTSSON, D. DUCHENE, « Cyclodextrins and their pharmaceutical applications », *International Journal of Pharmaceutics*, 329, 1–11, (2007).
- [57]: S. MOUTARD, « Relation entre la structure et les propriétés d'organisation de nouvelles cyclodextrines amphiphiles. », Thèse de doctorat, Université de Picardie Jules Verne.
- [58]: P. BONNET, « Etude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leur complexes d'inclusion », Thèse de doctorat en chimie et physicochimie des composés biologiques d'intérêt, Université d'Orléans, 2001.
- [59]: E.M. M. DEL VALLE, « Cyclodextrins and their use: a review », *Process Biochemistry* 39, 1033–1046, 2004.
- [60]: G. ASTRAY, C. GONZALEZ-BARREIRO, J.C. MEJUTO, R. RIAL-OTERO, J. SIMAL-GÀNDARA, « A review on the use of cyclodextrins in foods », *Food Hydrocolloids* 23, 1631–1640, 2009.
- [61]: S. BEN ZIRAR-BAYA, « Optimisation de la distribution tissulaire de dérivés organoarséniés à visée antileucémique et trypanocide : exemple du mélarisoprol », Thèse de doctorat en biologie, santé, environnement option bioingénierie et biomatériaux, Université de Nancy I, 2007.

Références bibliographiques

- [62]: C. BISSON-BOUTELLIEZ, « *Desulfovibrio* spp. Dans la maladie parodontale : Interactions avec les cellules épithéliales KB et activité de l'amoxicilline libre ou complexée sur ses formes extracellulaires et intracellulaires », Thèse de doctorat en pharmacologie, Université de Nancy I, 2009.
- [63]: S. BENHADI, « Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux celluloses », Thèse de doctorat en chimie-physique, Université Henri Poincaré Nancy 1, 2010.
- [64]: D. CASTAGNE, « Etude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques », Thèse de doctorat en sciences biomédicales et pharmaceutiques, Université de Liège, 2010.
- [65]: J. VAYSSE-DUFAURE, « Apport de la Résonance Magnétique Nucléaire pour le contrôle et la qualité de médicaments conventionnels, de phytomédicaments et de compléments alimentaires », Thèse de doctorat en Chimie - Biologie – Santé, Université Toulouse III Paul Sabatier, 2011.
- [66]: M. SINGH, R. SHARMA, UC. BANERJEE, « Biotechnological applications of cyclodextrins », *Biotechnol Adv*, vol 20: 341-59, 2002.
- [67]: K. HANNA, « Etude de faisabilité de l'utilisation de molécules "cage" dans la dépollution des sols : Solubilisation et extraction de polluants organiques par les cyclodextrines », Thèse de doctorat en Sciences et techniques du déchet, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2004.
- [68]: L. SZENTE, J. SZEJTLI, « Cyclodextrins as food ingredients », *Trends in Food Science & Technology*, 15, 137-142, 2004.
- [69]: Y. BAKKOUR, « Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées », Thèse de doctorat en chimie, Université de Lille I, 2005.
- [70]: D. MUSTER, « Médicaments de l'inflammation », *EMC-Stomatologie 1* 21–29, 2005.
- [71]: J-Y. JOUZEAU, M. DAOUPHARS, AI. BENANI, P.NETTER, « Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase », *Gastroenterol Clin Biol*; 28:C7-C17, 2004.

Références bibliographiques

- [72]: S.M.M. CLEMENT – GUERCIA, « Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain : cas relevés au centre antipoison animalier d'ALFORT et résultats d'enquête auprès de vétérinaires praticiens », Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole nationale vétérinaire d'ALFORT, 2003.
- [73]: W. SING LONG, P. CHIA KOW, A.H. KAMARUDDIN, S. BHATIA, « Comparison of kinetic resolution between two racemic ibuprofen esters in an enzymic membrane reactor », *Process Biochemistry* 40 , 2417–2425, 2005.
- [74]: T.F.A. SOUSA, C.G. AMORIM, M.C.B.S.M. MONTENEGRO, A.N. ARAÚJO, « Cyclodextrin based potentiometric sensor for determination of ibuprofen in pharmaceuticals and waters », *Sensors and Actuators B* 176, 660– 666, 2013.
- [75]: S. AGATONOVIC-KUSTRIN, R. BERESFORD, M. RAZZAK, « Determination of enantiomeric composition of ibuprofen in solid state mixtures of the two by DRIFT spectroscopy », *Analytica Chimica Acta* 417, 31–39, 2000.
- [76]: E-J. MENZEL, H. BURTSCHER, G. KOLARZ, « Inhibition of cytokine production and adhesion molecule expression by ibuprofen is without effect on transendothelial migration of monocytes », *Inflammation*, Vol. 23, No. 3, 1999.
- [77]: A. ADATIA, K. D. RAINSFORD et W. F. KEAN, « Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: therapy with ibuprofen and a review of clinical trials », *Royal Pharmaceutical Society, Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64, pp. 626–636, 2012.
- [78]: P. BILLAU, « Estimation des dangers de déchets biomédicaux pour la santé et l'environnement au Bénin en vue de leur gestion », Thèse en vue de l'obtention de grade de maître en environnement, Université de SHERBROOKE, 2008.
- [79]: Pr .CALDOLOR, « Ibuprofène pour injection intraveineuse : 100 mg/ml, Inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase, Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) », *Alveda Pharmaceuticals Inc. 40 Holly Street, bureau 801 Toronto (Ontario) M4S 3C3*, 2012.
- [80]: J-M. PEPIN, « Impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement », Thèse en vue de l'obtention de grade de maître en environnement, Université de SHERBROOKE, 2006.

Références bibliographiques

- [81]: O. BAZARD, « Les médicaments dans les eaux : présence et impact ecotoxicologique. Exemple de trois molécules : ibuprofène, Carbamazépine et ethinyl-estradiol », Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Henri Poincaré - Nancy 1, 2011.
- [82]: D.V. MARTIN, « AINS et douleur : Actualités chez les carnivores domestiques », Thèse de docteur vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE, 2003.
- [83]: E. AUTRET-LECA, « Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie post opératoire : encore des controverses », *Club de l'anesthésie : réanimation en ORL*, 2006.
- [84]: T. VASCONCELOS, B. SARMENTO et P. COSTA, « Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs », *Drug Discovery Today*, 12, 23/24, 2007.
- [85]: A. WAWREZINIECK, J-M. PEAN, P. WUTHRICH et J-P. BENOIT, « Biodisponibilité et vecteurs particuliers pour la voie orale », *Médecine/Sciences*, 24, 659-64, 2008.
- [86]: A. C. WILLIAMS, P. TIMMINS, M. LU, R. T. FORBES, « Disorder and dissolution enhancement : Deposition of ibuprofen on to insoluble polymers », *European Journal of Pharmaceutics Sciences* 26 288-294, 2005.
- [87]: A. CHAIEB, « Etude structurale par diffraction X et optique linéaire et non linéaire de composites à base de nanocristaux semi-conducteurs (CdSe, ZnSe) dispersés dans des matrices hôtes organique (PMMA) et minérale (KBr, KCl) », Thèse de doctorat en physique, Université Mentouri de Constantine, 2009.
- [88]: J. GROSS, « Caractérisation de surfaces biofonctionnalisées pour l'étude de protéines de la chaîne respiratoire par spectroscopie infrarouge couplée à l'électrochimie », Thèse de doctorat en chimie, Université de Strasbourg, 2011.
- [89]: M.A. HUNT, « The role of water in the formation and structure of oligomer/ β -cyclodextrin inclusion complexes », *Fiber polymer science*, 2007.
- [90]: J. NAMUR, M. WASSEF, J.P. PELAGE, A. Lewis, M. MANFAIT, A. LAURENT, « Infrared microspectroscopy analysis of Ibuprofen release from drug eluting beads in uterine tissue », *Journal of Controlled Release* 135 198–202, 2009.

Références bibliographiques

- [91]: G. BANNACH, R. ARCARO, D. C. FERRONI, A. B. SIQUEIRA, O. TREU-FILHO, M. IONASHIRO, E. SCHNITZLER, « Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic Agents », *J Therm Anal Calorim* 102:163–170, 2010.
- [92]: Z-C. ZHOU, J-M. RUAN, B-Y. HUANG, Y-J. LI, J-P. ZOU, « preparation and characterization of poly (D, L-lactide) and its porous biomaterials », *J-Cent. South UNIV, Technol* 1005-9784.01-001-04, 2005.
- [93]: I. STANCULESCU, Iuliana DOBRICA, Cristina MANDRAVEL _ and Georgiana MINDRILA, « Ftir and molecular modeling study of the interaction between β -cyclodextrin and polychlorobiphenyls », *Department of Physical Chemistry 4-12 Regina Elisabeta Blvd, District 3, Bucharest*, 2010.
- [94]: C. ACQUAH, A.T. KARUNANITHI, M. CAGNETTA, L.E.K. ACHENIE, S.L. SUIB, « Linear models for prediction of ibuprofen crystal morphology based on hydrogen bonding propensities », *Fluid Phase Equilibria* 277 73–80, 2009.
- [95]: A. FERNÁNDEZ-CARBALLIDO, R. HERRERO-VANRELL, I.T. MOLINA-MARTINEZ, P. PASTORIZA, « Biodegradable ibuprofen-loaded PLGA microspheres for intraarticular administration Effect of Labrafil addition on release in vitro », *International Journal of Pharmaceutics* 279 33–41, 2004.
- [96]: J. BIDONE, A.P.P. MELO, G.C. BAZZO, F. CARMIGNAN, M.S. SOLDI, A.T.N. PIRES, E. LEMOS-SENNA, « Preparation and characterization of ibuprofen loaded microspheres consisting of poly (3-hydroxybutyrate) and methoxy poly (ethylene glycol)-b-poly (D,L-lactide) blends or poly(3-hydroxybutyrate) and gelatin composites for controlled drug release », *Materials Science and Engineering C* 29 588–593, 2009.
- [97]: N.V. PHADIDIS et R. SURYANARAYANAN, « Simultaneous quantification of an enantiomer and the racemic compound of Ibuprofen by X-Ray powder. Diffractiometry », *Pharmaceutical Research*, vol 14, No. 9, 1997.
- [98]: J.CHO, S. BARATIAN, J. KIM, F. YEH, B.S. Hsiao, J. RUNT, « Crystallization and structure formation of poly (L-lactide-co-meso-lactide) random copolymers: a time-resolved wide- and small-angle X-ray scattering study », *Polymer* 44 711–717, 2003.

Références bibliographiques

[99]: I. BRATU, A. HERNANZ, J. M. GAVIRA, GH. BORA, « FT-IR SPECTROSCOPY OF INCLUSION COMPLEXES OF β -CYCLODEXTRIN WITH FENBUFEN AND IBUPROFEN », *Rom. Journ. Phys.*, Vol. 50, Nos. 9–10, P. 1063–1069, Bucharest, 2005.

[100]: S. FREIBERG, X. X. ZHU, « Polymer microspheres for controlled drug release , *International Journal of Pharmaceutics* 282 1-18, 2004.

[101]: D.N.D. CHOW et A.H. KARARA, « Characterization, dissolution and bioavailability in rats of, ibuprofen- β -cyclodextrin complex system », *International Journal of Pharmaceutics*, 28 95-101, 1986.