

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



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

Mémoire de Master

Présenté par : MENASRI Radia

BENHAMA Siham

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 de polymère (poly (acide lactique)/ β -
cyclodextrine) par mélange physique.

Soutenu le :27/06/2013

Devant le jury composé de :

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

2012-2013

Remerciements

Nous commençons tout d'abord par remercier le bon dieu pour sa bénédiction au terme de ce modeste travail.

Nous tenons à remercier vivement :

Le professeur REZGUI Farouk de nous avoir accueilli dans son laboratoire et pour la confiance qu'il nous a accordée, ses conseils, orientations et tous les efforts qu'il a fournis durant notre parcours.

Notre encadreur M^{me} DJAMA pour sa disponibilité et ses conseils judicieux et de nous avoir guidés pendant la réalisation de ce travail.

Le président et les membres de jury pour avoir accepté d'examiner notre travail.

L'ensemble des enseignants et le personnel administratif.

Tous les techniciens de laboratoire Matériaux Organiques et laboratoire Pharmaceutique à l'université A/Mira – BEJAIA, ainsi qu'à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Merci.

Radia et Siham

*D*edicacess

*Je dédie ce
Modeste travail à :*

*Mes chers parents pour leurs encouragement, leurs soutien
inconditionnel, leurs conseils pendant tout mon parcours.*

Mes très chères sœurs : Amel, Kahina, Katia.

Mes très chers frères : Djouade, Adel, Allaoua.

Mes oncles et à mes tantes.

*Tous mes amis (e) : Djida, Yacine, Walid, Sabrina, tassa, Nawal et
mon binôme radia.*

Siham

Medicaces

*Je dédie ce
Modeste travail*

*A
Ceux qui ont donné un sens à mon existence, en m'offrant une
Éducation digne de confiance
Ce qui a attendu avec patience
Les fruits de sa bonne éducation
A mon père.*

*Ma très chère mère pour son sacrifice, son aide, ses conseils et sa
patience.*

A chers frères Ferhat, Balí.

A mes grand mères, mes grand pères « que Dieu les gardes »

A mes chères sœurs halima, chabha

A mes oncles et tantes.

A ma chère enseignante zahia que j'adore.

Mes meilleurs amis Fahem, lyes.

*A mes chères amies qui je considère comme mes petites sœurs
Nawel, yasmine.*

*Mes chères Amies, souad, síham, tassa, Et à tous
ceux qui me sont chers.*

*A Tous les enseignants qui m'ont suivi tout au long de mon parcours
éducatif.*

Radia.

Liste des abréviations

CDs : Cyclodextrines

β -CD : β - cyclodextrine

α -CD : α -cyclodextrine

γ -CD : γ -cyclodextrine

PLA : Poly (acide lactique)

PA : Principe actif (ibuprofene)

ΔH : Variation d'enthalpie

ΔS : Variation d'entropie

DRX : Diffraction des rayons X.

IR-TF : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

λ_{\max} : Longueur d'onde maximale.

KBr : Bromure de potassium.

P LLA : Poly (L-acide lactique).

PDLA : Poly (D-acide lactique).

Sommaire

- ✚ Liste des abréviations
- ✚ Liste des figures
- ✚ Liste des tableaux

Introduction	1
---------------------------	----------

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Poly (acide lactique)

I.1.Introduction.....	3
I.2. Définition et Structure du poly (acide lactique).....	3
I.3 .Propriétés du poly (acide lactique).....	4
I.3.1. Propriétés structurales et thermiques.....	4
I.3.2. Propriétés mécaniques	4
I.4. Dégradation du poly (acide lactique).....	5
I.4.1. Hydrolyse chimique.....	5
I.4.2. Hydrolyse enzymatique.....	5
I.5. Domaines d'Applications du poly (acide lactique).....	6
I.5.1. Applications médicales.....	6
I.5.2. Emballage.....	6

Chapitre II : les cyclodextrines

II .1.Historique.....	8
II.2.La structure et les Caractéristiques des cyclodextrines	8
II.3.Propriétés physico-chimiques des CD.....	10
II.3.1. Solubilité dans l'eau.....	10
II.3.2. Aspects énergétiques de l'hydratation et de la dissolution.....	11

II.3.3. Stabilité des CD en solution.....	12
II.4. Domaine d'applications des cyclodextrines.....	12
II .4.1. Domaine pharmaceutique.....	12
II.4.2. Domaine agroalimentaire.....	13
II.4.3. Domaine environnemental.....	13

Chapitre III : l'Ibuprofène

III.1. Ibuprofène	14
III.1.1. Identification de l'ibuprofène.....	14
III.2. Enantiomères de l'ibuprofène.....	14
III.3. Caractéristiques de l'ibuprofène	15
III.3.1. Caractéristiques physique et chimiques de l'ibuprofène.....	15
III.3.2. Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène.....	16
III.4. Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène	17

Chapitre IV : Système à libération prolongée

IV.1. Introduction.....	18
IV.2. Définition de système à libération prolongée.....	18
IV.3. Avantages	19
IV.4. Inconvénients.....	19
IV.5. les différentes méthodes d'élaboration des formulations à libération contrôlée.....	19
IV.5.1. Hydrogel.....	19
IV.5.2 Mélange physique.....	20
IV.6. Mécanisme de relargage prolongé des principes actifs.....	20
IV.6.1. Système à libération prolongée et leurs mécanismes de relargage.....	20
IV.6.1.1. Systèmes à diffusion contrôlée	20
a) Système réservoir (membrane)	20

b) Système matriciel (monolithique)	21
IV.6.1.2. Systèmes chimiquement contrôlés	22
a) Systèmes biodégradables.....	22
b) Systèmes à chaînes polymères greffés.....	22
IV.6.1.3. Systèmes à solvants activés.....	23
a) Système à gonflement	23
b) Systèmes osmotiquement contrôlés.....	24

Partie expérimentale

Chapitre V : Matériels et méthodes

V.1. Introduction.....	25
V.2. Matières premières utilisées.....	25
V.2.1. Ibuprofène.....	25
V.2.2. Poly (acide lactique).....	25
V.2.3. β -Cyclodextrine.....	25
V.3. Réactifs et verrerie de laboratoire.....	26
V.3.1. Réactifs.....	26
V.3.2. Verrerie.....	26
V.3.3. Petit outillage de laboratoire.....	26
V.4. Appareillage utilisé.....	26
V.5. Méthodes utilisées.....	27
V.5.1. Préparation des formulations polymère/PA par mélange physique.....	27
V.5.2. Etude de dissolution in vitro.....	28
V.5.2.1. Le protocole expérimental	29
V.5.3. Techniques de caractérisations.....	31
V.5.3.1. Spectrophotométrie infrarouge à transformé de Fourier (IR-TF).....	31

V.5.3.2. Diffraction des rayons X (DRX).....	32
--	----

Chapitre VI : Résultats et Discussions

VI .1. Introduction.....	33
VI.2.Caractérisation des produits purs	33
VI.2.1. Analyse par spectrophotométrie (IR-TF).....	33
➤ Polyacide lactique (PLA).....	33
➤ β-Cyclodextrine (β-CD).....	34
➤ Ibuprofène (PA).....	35
➤ Les différentes formulations préparées.....	36
VI.3. Analyse par diffraction des rayons X (DRX).....	37
➤ Polyacide lactique (PLA).....	37
➤ β-Cyclodextrine (β-CD).....	38
➤ Ibuprofène (PA).....	39
➤ Les différentes formulations préparées.....	40
VI.4.Cinétique de libération du PA à travers les formulations préparées.....	41
VI.4.1.Introduction.....	41
VI.4.2.Effet de la proportion de β-CD /PLA.....	42
Conclusion et perspectives.....	45

Références bibliographiques.

Annexes.

Liste des figures

Figure	Titre	Pages
Figure 1	Structure de poly (acide lactique).	3
Figure 2	Représentation schématique des CDs.	9
Figure 3	Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α , β , et γ CD de gauche à droite), avec de haut en bas: une vue de la face des hydroxyles secondaires (« grand côté »), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires (« petit côté »). En bas, les dimensions respectives des CD obtenues d'après les données cristallographiques.	9
Figure 4	Structure de l'ibuprofène.	14
Figure 5	Structure chimique des métabolites de l'ibuprofène.	15
Figure 6	Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH.	16
Figure 7	Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale.	21
Figure 8	Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée.	21
Figure 9	Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables: (a) érosion volumique, (b) érosion Superficielle.	22
Figure 10	Clivage de squelette polymère.	23
Figure 11	Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé : (a) système réservoir, (b) système matriciel.	24

Liste des figures

Figure 12	Pompe osmotique.	24
Figure 13	Courbe d'étalonnage du PA à pH 6,8.	31
Figure 14	Spectre IR-TF du PLA.	34
Figure 15	Spectre IR-TF du β -CD.	34
Figure 16	Spectre IR-TF du PA	35
Figure 17	Spectre IR-TF des différentes formulations.	36
Figure 18	Spectre IR-TF dans la région spectrale de l'hydroxyle OH associé du β -CD.	37
Figure 19	Spectre de diffraction des rayons X du PLA.	38
Figure 20	Spectre de diffraction des rayons X de β -CD.	39
Figure 21	Spectre de diffraction des rayons X du PA.	40
Figure 22	Spectre de diffraction des rayons X des formulations et les produits purs.	41
Figure 23	Cinétique de libération du PA à partir des différentes formulations (PLA/ β -CD) à pH=6,8 et T=37°C.	42
Figure 24	Cinétique de libération du PA à travers S ₁ , S ₂ et F1-4.	43

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Quelques caractéristiques des cyclodextrines naturelles (α -, β - et γ - CD).	10
Tableau II	Solubilité de l'ibuprofène dans des solvants organiques.	15
Tableau III	Propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène.	19
Tableau IV	Les principales propriétés du PA.	25
Tableau V	Les masses des différents constituants des formulations préparées.	27
Tableau VI	Composition des systèmes	27
Tableau VII	Concentration du PA utilisées pour l'établissement de la courbe d'étalonnage.	30
Tableau VIII	Les bandes d'absorptions infrarouges caractéristiques de la β -CD.	35
Tableau IX	Les bandes d'absorptions infrarouges caractéristiques du PA.	36

Introduction générale

L'administration des médicaments dans l'organisme est effectuée le plus souvent soit par voie orale, soit par voie parentérale.

Dans le cas d'une administration par voie orale, une perte plus ou moins significative de l'activité du principe actif est fréquemment observée. En fait, ceci est dû soit à une destruction partielle du principe actif à travers l'appareil gastro-intestinal, soit à une absorption partielle car la fenêtre d'absorption est trop étroite. Depuis ces vingt ou trente dernières années, une nouvelle technologie est apparue, qui consiste à vectoriser les médicaments vers leur site d'absorption, ou encore mieux, vers leur site d'activité. Dans cette optique, de nouveaux systèmes destinés à la délivrance des principes actifs ont été mis au point : les liposomes, les nano et microparticules.

Un des problèmes principaux rencontré avec ces systèmes vésiculaires apparaît durant leur préparation, et résulte de la faible solubilité dans l'eau des principes actifs, conduisant soit à un mauvais rendement de chargement, soit à un relargage faible et incomplet du principe actif dans ces systèmes. Pour surmonter ces inconvénients, plusieurs auteurs ont proposé l'utilisation des cyclodextrines (CDs). En effet, les CDs naturelles et modifiées ont la très grande propriété de solubiliser les principes actifs hydrophobes [1].

Parmi les polymères synthétiques biodégradables, le poly (acide lactique) (PLA) est apparu comme un candidat très prometteur utilisé dans divers domaines d'application à savoir la médecine, l'agriculture et l'emballage.... Le poly (acide lactique) est un polyester aliphatique thermoplastique dérivé 100 % de ressources renouvelables tel le maïs. Grâce à sa durabilité, sa biodégradabilité, sa transparence et ses propriétés mécaniques, la production du PLA n'a cessé de croître [2].

Ces matrices polymères modifient la libération, la pharmacocinétique et la distribution de principes actifs dans l'organisme. En effet, ces progrès vont sans doute changer le développement des médicaments. Au lieu de chercher de nouvelles molécules, il sera possible de modifier les propriétés pharmacodynamiques des médicaments existants en manipulant différents systèmes de vecteurs (i.e. faire du neuf avec du vieux en utilisant les nouvelles technologies des vecteurs de médicaments) [3].

L'utilisation des principes actifs anti-inflammatoires non stéroïdiens est souvent limitée par la nécessité de véhiculer le principe actif vers le site spécifique de l'organe ou tissu ciblé. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est aussi limitée par leurs effets secondaires irritants dans la muqueuse gastro-intestinale et par leurs faibles solubilités dans l'eau. Cependant, ces problèmes peuvent être surmontés par la préparation des systèmes

Introduction générale

polymère/principe actif à partir des liaisons hydrolysables [4].

L'ibuprofène est l'un des produits pharmaceutiques les plus consommés dans le monde entier. Même si l'ibuprofène peut être dégradé par voie biologique, le risque environnemental de sa présence dans l'eau reste toujours élevé à cause de la formation des produits intermédiaires générés au cours de la dégradation biologique [5].

Ce travail fait suite à une étude déjà menée au laboratoire des matériaux organiques sur la libération de l'ibuprofène à travers le PLA. Selon laquelle on a montré la faible solubilité du l'ibuprofène [6]. Afin de remédier à ce problème on s'est proposé l'utilisation de la cyclodextrine.

L'objectif principal de ce travail est l'étude de l'effet de la cyclodextrine sur la vitesse de libération de l'ibuprofène (PA) à travers le PLA.

Pour ce faire on a dressé le plan suivant :

- La partie théorique consiste en une mise au point bibliographie sur poly (acide lactique), les cyclodextrines, l'ibuprofène et les différents systèmes de libération prolongée.
- La partie expérimentale porte sur la préparation des formulations par mélange physique, leur caractérisation par des techniques d'analyses telles que l'infrarouge (IR) et la diffraction aux rayons X (DRX), ainsi que l'étude de la cinétique de libération du PA en utilisant le test de dissolution.

I.1.Introduction

Le nouvel intérêt du secteur plastique pour les matières premières renouvelables s'inscrit dans une perspective de respect de l'environnement et de gestion des ressources fossiles épuisables. Ces matières premières végétales, essentiellement des polymères, possèdent des propriétés particulièrement attrayantes en industrie plastique telles que la biodégradabilité, la biocompatibilité, la perméabilité sélective ou encore les propriétés physico-mécaniques modifiables. Ces propriétés trouvent des applications ciblées dans des domaines très variés notamment dans les secteurs de l'emballage, du textile, de l'agriculture, de la pharmacie, de l'électronique ou de la médecine.

Il existe plusieurs types de polymères biodégradables que l'on peut classer de différentes manières en fonction de leurs origines (ressources fossiles ou renouvelables), de leur nature chimique ou encore de leur processus de biodégradation [7].

I.2.Définition et structure

Le poly (acide lactique) est révolutionnaire en ce sens qu'il est le premier plastique entièrement biodégradable, produit exclusivement à partir de ressources renouvelables, et qui présente des qualités semblables, voire supérieures à celles des plastiques synthétiques produits à partir de ressources fossiles [8]. Le polylactide ou poly (acide lactique) est un polyester aliphatique synthétisé généralement soit par condensation à partir d'un α -hydroxy acide (l'acide lactique), soit par polymérisation par ouverture de cycle, à partir d'un monomère cyclique. C'est un polymère biorésorbable aux propriétés thermoplastiques, de module et de résistance élevés. Cependant, ses propriétés mécaniques dépendent fortement de la voie de synthèse et de la qualité du polymère synthétisé (composition, pureté, masse molaire...) [9]. Le PLA a trois configurations stéréochimiques: le L-lactique, le D-lactique, et le méso-lactique [10].

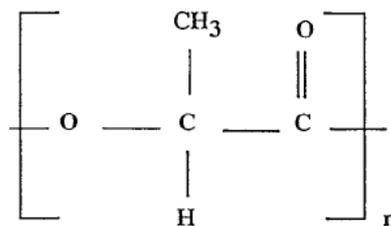


Figure1 : Structure de poly (acide lactique) [11].

I.3. Propriétés du poly (acide lactique)

I.3.1. Propriétés structurales et thermique du PLA

Le poly (acide lactique) est une macromolécule linéaire avec une architecture moléculaire fortement dépendante de sa composition stéréochimique en monomère. Ces dernières peuvent être soit aliphatiques, L-acide lactique, D-acide lactique, ou cyclique, le L-lactide, le D-lactide. Le PLA dérivé de la polycondensation d'une solution de monomère contenant plus de 93% de L-acide lactique présente une structure semi cristalline appelé le PLLA cependant celui qui est issu de la polycondensation de monomère où la quantité varie de 50 à 93 % de L-acide lactique est strictement amorphe appelé PDLA.

Les PLA énantiomériquement purs sont semi cristallins avec une température de transition vitreuse T_g d'environ 60°C, une température de cristallisation (T_c) de 110°C et une température de fusion (T_f) d'environ 180°C. Les polymères préparés à partir du méso-lactide sont en général amorphes et transparents. La température de fusion (T_f) et le taux de cristallinité dépendent de la masse molaire, et de la pureté du polymère.

La mobilité des chaînes varie en fonction de la température de transition vitreuse (T_g) pour la phase amorphe, et de la température de fusion pour la phase cristalline dans le cas du PLA semi cristallin [12,13].

I.3.2. Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques du PLA varient suivant la proportion de stéréo-isomères D ou L (le poly (L-acide lactique) est pratiquement 100% cristallin), mais le PLA est plutôt rigide et cassant avec des propriétés mécaniques comparables à celles du polystyrène. Les propriétés mécaniques du PLA peuvent être contrôlées facilement en modifiant la composition du mélange d'isomères L ou D [14,15].

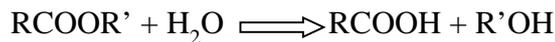
Le PLA possède une bonne permanence au pli, il peut être facilement frisé, sa résistance aux huiles et aux graisses est excellente ainsi que ses propriétés barrières aux aromes. Le PLA possède un module de Young et une résistance à la traction élevée (3GPa et 50 à 60 MPa respectivement) [16].

I.4. Dégradation du poly (acide lactique)

Jusqu'à présent, la dégradation des polymères d'acide lactique est considérée comme essentiellement hydrolytique.

I.4.1. Hydrolyse chimique

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



L'hydrolyse chimique peut avoir lieu en milieu basique ou être catalysée en milieu acide et provoque des ruptures de liaisons esters de manière aléatoire en bout de chaîne, cela dépend de la nature de l'hydrolyse et du type de polymère. L'hydrolyse basique du Poly (acide lactique) (PLA) intervient par rupture au hasard de la chaîne alors que l'hydrolyse acide se fera préférentiellement en fin de chaîne. Dans le cas du PLA (et des poly (α -ester)s de manière générale), le mécanisme d'hydrolyse a été identifié, et est clairement désigné comme une étape prépondérante de la dégradation, le pourcentage de rupture de liaison esters déterminé par FT-IR étant peu différent en présence ou en absence de micro-organismes. L'hydrolyse libère des oligomères de plus petites tailles qui peuvent catalyser l'hydrolyse et migrer dans le milieu extérieur où ils pourront à leur tour être dégradés par les micro-organismes [17].

I.4.2. Hydrolyse enzymatique

L'hydrolyse enzymatique peut se dérouler de deux manières différentes. Dans le premier cas des endo-enzymes provoquent la rupture des liaisons esters au hasard de la chaîne carbonée du polyester libérant ainsi des polymères de masse molaire plus faible, cela se traduit par une diminution significative de la masse molaire moyenne du polymère résiduel. Le deuxième cas correspond à l'action des exo-enzymes qui hydrolysent spécifiquement les liaisons esters situées en bout de chaîne, libérant des monomères, la masse molaire moyenne du polymère n'en est que très peu affecté alors que l'on peut observer une perte de masse globale.

Ces premières ruptures de chaînes sont réalisées par des enzymes extra-cellulaires car les longues chaînes carbonées de polyesters ne sont pas solubles et trop importantes pour pénétrer dans la cellule. Ce ne sont que les sous-produits d'hydrolyse (enzymatique ou chimique) de tailles plus réduites et solubles qui sont incorporés dans la cellule pour être minéralisés sous

Poly (acide lactique)

forme de CO₂ (ou de méthane en absence d'oxygène) ou incorporés dans de la nouvelle biomasse [17, 18].

I.5.Domains d'applications du poly (acide lactique)

L'intérêt principal du PLA réside dans la disponibilité et le faible coût de l'acide lactique. C'est le polymère biodégradable qui a été aujourd'hui le plus développé commercialement et il est produit sous divers noms [19].

I.5.1.Applications médicales

Le poly (acide lactique) est déjà devenu un matériau important dans l'industrie médicale, où il a été utilisé pendant plus de 25 ans. PLA est un polymère biodégradable, biocompatible et biorésorbable en plus de sa résistance mécanique élevée et ses propriétés de moulage excellente, ce qui permet son utilisation pour des applications biomédicales et pharmaceutiques. Puisque le PLA est assimilé par le corps humain, il a été utilisé pour des applications importantes dans le système de libération de médicament. La plupart de ces systèmes ont été fondés sur l'érosion du polymère contenant le médicament, selon laquelle le médicament est libéré graduellement par la dégradation par hydrolyse et/ou les modifications morphologiques dans le polymère. L'aspect intéressant du polymère est que la matière première subit in vivo, une hydrolyse de la liaison ester de la chaîne principale et conduit à la formation d'acide lactique non toxique, qui est ensuite consommé par le métabolisme des glucides dans le corps humain.....ect.

Les implants à base de PLA peuvent être utilisés pour la réparation et la régénération des tissus de guérison avec quelques avantages par rapport aux implants métalliques traditionnellement utilisés, comme par exemple, quand une fixation est appliquée par le biais d'une vis métallique sur l'os : une fois que la croissance a eu lieu, l'implant n'est plus nécessaire, ce qui peut affaiblir l'os.

I.5.2.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, et qui peut être contrôlé en ajustant la composition et la masse moléculaire du polymère. En raison du mécanisme de dégradation, le

Poly (acide lactique)

PLA convient idéalement à plusieurs applications dans les environnements où la récupération du produit n'est pas pratique, comme les films plastiques employés en agriculture. Le compostage des articles déjà utilisés de PLA est également une solution fiable. Cependant, la grande croissance prévue pour la PLA dans beaucoup d'applications ne dépend pas uniquement de la biodégradabilité du matériau. Les résines de PLA peuvent être faites sur mesure pour différents processus de fabrication, y compris le moulage par injection, l'extrusion en feuilles, le moulage par extrusion-soufflage, le thermoformage, la filmogènes et la filature.

Les PLA sont utilisés actuellement pour les bouteilles d'eau, les pots, les couverts jetables, les emballages dans l'industrie des boissons, les blisters, les suremballages, les pellicules plastiques et le service de table (les gobelets, les assiettes et les ustensiles jetables) [20].

II.1. Historique

Les CDs sont une famille d'oligosaccharides constituée d'unités de glucoses. Ces composés ont été isolés pour la première fois par Villiers en 1891 [21]. Villiers a isolé 3 g d'une substance cristalline ((C₆H₁₀O₅)₂ 3H₂O) à partir de la digestion d'1 kg d'amidon par une souche de micro-organismes. Ces produits (Villiers met en évidence la présence de deux produits, probablement l' α - et la β -CD) possèdent des particularités physico-chimiques proches de celles de la cellulose, il les baptise donc « cellulosines » [22]. Les CDs ont été caractérisés en 1903 par Schardinger en tant que oligosaccharides cycliques [23].

En 1904, Schardinger isole la souche bactérienne *Bacillus Macerans* responsable de la formation de ces produits cristallins.

En 1911, il distingue les deux formes produites, désignées « α -dextrine » et « β -dextrine » (les dextrines étant les produits de la dégradation partielle de l'amidon) grâce à la couleur de leurs complexes avec l'iode [24].

En 1930, Freudenberg et coll démontrent que les dextrines sont constituées d'un enchainement d'unités D-glucopyranoses liées par des liaisons glucosidiques α 1-4 et qu'elles sont cycliques [25].

C'est en 1932 que Prigsheim et son équipe démontrent que ces produits ont la propriété de former des complexes avec des molécules organiques [22]. Dans les années 1950, le groupe de French et celui de Cramer ont intensément travaillé sur la synthèse et la purification de complexes de CDs. Le premier brevet concernant l'utilisation des CDs pour la conception de composés possédant une activité biologique a été déposé en 1953 par Freudenberg. Dans les années 1970-80, Szejtli apporte une importante contribution dans ce domaine avec notamment une étude poussée des complexes d'inclusions formés à partir des CDs et le développement de l'utilisation des CDs en chromatographie [23].

Plus récemment, en 1999, Fenyvesi et al, ont étudié la solubilité de β -CD dans des solutions aqueuses de différents acides organiques, ils ont montré que les tartriques augmentent la solubilité de la β -CD dans l'eau, tandis que les acides carboxyliques la diminuent [27].

II.2. La structure et les Caractéristiques des CDs

Les cyclodextrines sont des oligomères cycliques de D-glucose provenant de la dégradation enzymatique de l'amylose [26] (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase) [25]. Chaque unité de D-glucose en

Cyclodextrine

conformation chaise est liée par son carbone monomérique à l'autre unité par des liaisons glucosidiques à 1-4. Les CDs ne sont pas parfaitement cylindriques mais ont une forme plutôt torique ou conique (figure2) [28,29].

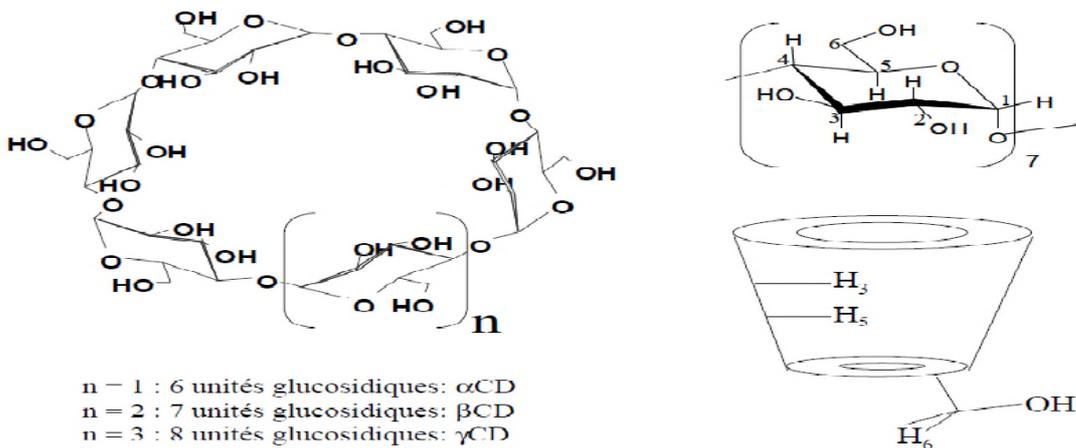


Figure 2 : Représentation schématique des CDs

Les CDs les plus courantes sont l' α -, la β - et la γ -CD contenant respectivement 6,7 et 8 unités D-glucopyranosique (figure 3) liées en α -1,4. Il existe aussi des cyclodextrines plus grands (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques [23].

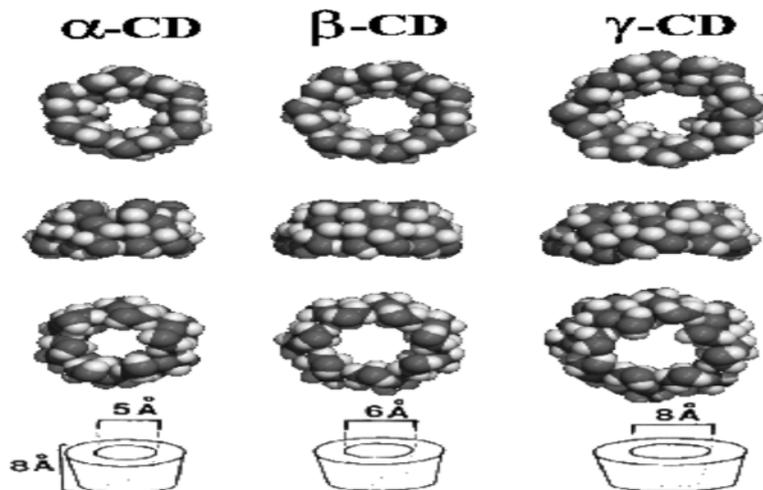


Figure 3: Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α , β , et γ -CD de gauche à droite), avec de haut en bas: une vue de la face des hydroxyles secondaires (« grand côté »), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires (« petit côté »). En bas, les dimensions respectives des CD obtenues d'après les données cristallographiques [22].

Cyclodextrine

Quelques caractéristiques des CDs naturelles (α -, β - et γ - CD) sont reprises dans le tableau I suivant : [21]

	α -cyclodextrine	β -cyclodextrine	γ -cyclodextrine
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 moléculaire (kg.mol ⁻¹)	0.972	1.135	1.297
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 [α] _D ²⁵	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

II.3. Propriétés physico-chimiques des CDs

Les CDs sont des molécules hôtes appelées aussi molécules cages. Par leur structure et le caractère légèrement plus lipophile de leur cavité par rapport à l'extérieur plus hydrophile, les CDs sont capables de former des complexes d'inclusions avec des molécules ou des parties de molécules appelées molécules invitées. La cavité apolaire des CDs est occupée par des molécules d'eau, ce qui la rend énergétiquement défavorable (interactions polaire -apolaire). Ces molécules d'eau peuvent donc être facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau [26].

II.3.1. Solubilité dans l'eau

Le diamètre de la cavité et la masse moléculaire augmentent avec le nombre d'unités glucopyranose constitutives. Bien que toutes les CDs soient solubles en milieu aqueux, leur solubilité dans l'eau augmente dans le sens : β - < α - < γ -CD. Les CDs se trouvent sous

forme hydratée à l'état solide. La teneur en eau à l'équilibre dépend des conditions de cristallisation et de la nature de la cyclodextrine [30].

La β -CD est la moins soluble des cyclodextrines natives, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C_2 -OH) et (C_3 -OH) des entités glucoses adjacentes car ces groupes interagissent moins avec l'eau.

Pour l' α -CD, les liaisons hydrogènes sont incomplètes, car l'une de ces unités de glucopyranose est distordue, par conséquent il n'y a que 4 liaisons hydrogènes formées au lieu de 6.

La γ -CD est non coplanaire, a une structure plus flexible et se caractérise par un faible degré d'interaction entre les hydroxyles, sa solubilité dans l'eau est donc plus grande que celle de l' α -CD et la β -CD.

En ce qui concerne les solvants organiques, l' α - et la β -CD sont insolubles dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le chloroforme et le tétrahydrofurane. En revanche le diméthylformamide est un bon solvant pour l' α -CD et la β -CD.

Un autre caractère important des CDs est la chiralité due à leurs unités D(+)-glucopyranose. Chaque unité de glucose contient 5 centres chiraux. La combinaison entre le pouvoir complexant des CDs et ces centres chiraux fournit l'énantiosélectivité [25].

II.3.2.Aspects énergétiques de l'hydratation et de la dissolution

Les études concernant les interactions entre les CDs natives (α , β , γ) et l'eau ont permis de mieux comprendre les différences de solubilité constatées. Les CDs cristallisent sous forme d'hydrates non définis (CD, nH_2O) et leur taux d'hydratation est largement dépendant de la pression de vapeur d'eau du milieu environnant. Concernant la β -CD qui a été la plus étudié, l'hydratation moyenne est de 10 à 12 molécules d'eau.

D'un point de vue énergétique, les mesures des enthalpies de dissolution des CDs anhydres et hydratés ont permis de calculer les enthalpies de déshydratation. Les résultats montrent que les énergies de liaison H_2O/CD sont de l'ordre d'une dizaine de KJ par molécule d'eau, c'est-à-dire cohérentes avec les énergies mises en jeu dans les liaisons hydrogènes.

Certaines études s'accordent pour montrer qu'il existe un échange permanent des molécules d'eau intra- et intermoléculaire dans la β -CD. Les différences de comportement des CDs par rapport à l'eau, en particulier, en terme de solubilité, ont été relié à la possibilité (ou non) d'établir des liaisons hydrogène inter glucose et intramoléculaires qui dans le cas de la β -CD stabilise le macrocycle. Cette possibilité dépend de la distance moyenne entre les

atomes d'hydrogène et d'oxygène (OH en C₂ et C₃), qui est fonction du nombre d'unité glucose de la CD [27].

II.3.3. Stabilité des CD en solution

La stabilité des CDs en solution est relativement peu influencée par les conditions de pH et de température. Selon Stella et Rajewski (1997), l'hydrolyse des CDs peut avoir lieu dans certaines conditions de pH très acide (< 1) et à 80 °C. En milieu très basique (pH > pKa), il y a possibilité de former des ions alcoolates plus solubles que les CDs neutres [27].

Par ailleurs les CDs montrent une bonne stabilité en conditions alcalines mais peuvent être dégradées par hydrolyse acide ce qui conduit à la formation de glucose, détruisant ainsi la structure de la CD [21].

II.5. Domaine d'applications des CDs

Il a été observé que certaines propriétés (stabilité, solubilité, toxicité, odeur,...) des molécules ainsi complexées peuvent être notablement modifiées, ce qui confère aux CDs un intérêt particulier dans les domaines pharmaceutiques et analytiques par exemple [31].

II.5.1. Domaine pharmaceutique

Les CDs sont des molécules intéressantes pour la formulation de médicaments, c'est pourquoi elles sont couramment utilisées dans le domaine de la technologie pharmaceutique. Les principales applications de ces excipients résident dans leur capacité à solubiliser des substances actives peu solubles en milieu aqueux et à améliorer potentiellement la biodisponibilité de molécules hydrophobes. Elles permettent parfois d'augmenter la stabilité, de diminuer la perception du mauvais goût voire les effets indésirables de certains principes actifs. De nombreux complexes à base de CD ont été étudiés en solution ou à l'état solide pour être délivrés par différentes voies d'administration. Certaines de ces « associations » sont disponibles sur le marché pharmaceutique [30].

II.5.2. Domaine agroalimentaire

Il existe également beaucoup d'applications dans les domaines de l'agroalimentaire, de la cosmétique, des détergents et aussi du textile. Actuellement, les applications des CDs dans la formulation des pesticides restent encore modestes car l'industrie des pesticides est très

sensible au coût des matières premières. Toutefois, une baisse rapide des coûts de production de la β -CD pourrait rapidement changer la donne dans ce secteur d'activité [32].

II.5.3. Domaine environnemental

Les CDs peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère. Les CDs sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants. Les eaux usagées contenant des composés aromatiques inacceptables tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène, peuvent être débarrassées de ces produits par le traitement par la β -CD. Un rôle important des CDs dans la protection de l'environnement est son utilisation dans la formulation d'insecticide [33].

III.1. Ibuprofène

L'ibuprofène est un composé aromatique qui est fabriqué pour être utilisé en tant qu'un médicament dans l'industrie pharmaceutique. L'ibuprofène a été découvert en Nottingham, Angleterre par le Dr Stuart Adams, John Nicholson et Collin Burrows. L'ibuprofène est spécifiquement utilisé pour traiter les douleurs qui surviennent à la menstruation, maux de tête, maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et certaines maladies courantes comme le rhume [34].

III.1.1. Identification de l'ibuprofène

Ibuprofène (PA) est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il appartient au groupe des acides de type 2-arylpropanoïque, qui existe sous deux formes énantiomères R et S. Cependant, seul le composé racémique est utilisé dans la médecine [35]. L'ibuprofène est une molécule relativement simple appelée acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque, constituée d'un seul groupement fonctionnel (-COOH) et d'une partie hydrocarbonée inerte (hydrophobe) [-CH(CH₃)C₆H₄CH₂CH(CH₃)₂] (figure 4).

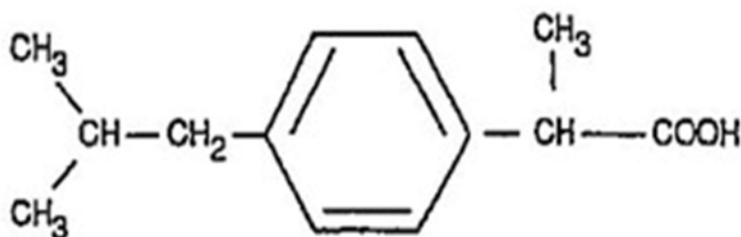


Figure 4: la structure de l'ibuprofène [36].

III.2. Enantiomères de l'ibuprofène

Ibuprofène possède deux énantiomères S-ibuprofène et R-ibuprofène comme présentée dans la figure 5. Au cours du métabolisme dans l'organisme, l'énantiomère R-ibuprofène est converti en S-énantiomère qui tient une activité pharmacologique [37].

Ibuprofène

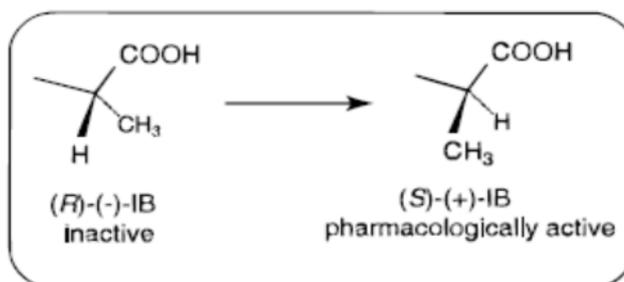


Figure 5 : Structure chimique des métabolites de l'ibuprofène

III.3.Caractéristiques du PA

III.3.1.Caractéristiques physiques et chimiques du PA

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. Une fois avalé, le PA laisse une sensation brûlante dans la gorge. Le PA est faiblement soluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, octanol, diméthylsulfoxyde et chloroforme. Le tableau II suivant donne la solubilité approximative du PA dans certains solvants organiques.

Tableau II. Solubilité du PA dans quelques solvants organiques [35].

Solvant	Solubilité approximative à température ambiante (%)
Acétone	>10
Ethanol	>10
Octanol	33.0
Hexane	3.3
Eau distillée	<0.1

La solubilité du PA est proportionnelle au pH du milieu (figure 6). En effet, la solubilité du PA augmente brusquement avec le pH, c-à-d le médicament étant en grande partie insoluble à de faibles pH, il devient facilement soluble à des pH alcalins.

Ibuprofène

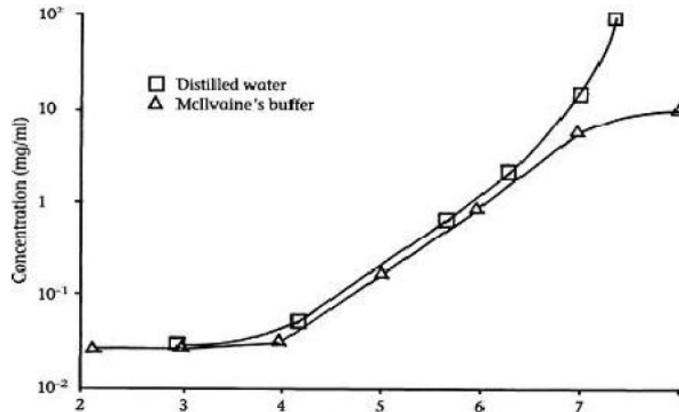


Figure 6: Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH [35].

Tableau III : Propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène [34].

Propriétés physico-chimiques	
Formule chimique	$C_{13}H_{18}O_2$
Masse molaire (g/mole)	206,281
Température de fusion ($^{\circ}C$)	75 à 77,5

III.3.2. Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène

Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène sont nombreuses, à savoir :

- Volume de distribution faible du PA dans l'organisme comme conséquence de sa liaison avec les protéines plasmatiques (albumine)
- Capacité de s'accumuler en quantité appréciable dans les compartiments enflammés où une activité anti-inflammatoire et analgésique est nécessaire
- Le PA possède un temps de demi-vie relativement faible (2 h) et le temps de concentration maximale est entre 1 et 2 heures [39].

Le PA 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, Le PA 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, le PA 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 [43].

III.4.Effets indésirables et intoxication du PA

La concentration thérapeutique normale du PA dans le sang est dans l'ordre de 50 mg/dm³, mais à des concentrations voisines de 250 mg/dm³ il devient toxique [39]. Le profil toxicologique du PA est bien reconnu par l'apparition de divers effets cliniques, à savoir hémorragie gastro-intestinale, dépression de système central nerveux, problèmes respiratoires, insuffisance rénale aiguë, toxicité hépatique, thrombopénie, hypothermie et la mort ([40], [41]). Le PA ainsi que d'autres AINS peuvent provoquer d'autres effets secondaires plus ou moins importants, entre autres nausées, vomissement, diarrhée, brûlure de l'estomac, douleur de l'épigastre, douleur abdominale, dyspepsie, flatulence et constipation, hypertension, contraction des myocardiocytes, anémie, méningite aseptique et réaction anaphylactique et réaction cutané [42].

IV.1. Introduction

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments [44]. Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration. L'intensité et la vitesse de libération sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption ; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée. La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate [45].

Les formes à libération prolongée libèrent une quantité initiale du principe actif qui permet d'atteindre la zone d'efficacité thérapeutique, puis la libération continue à une vitesse telle qu'elle compense l'élimination du principe actif [46].

IV.2. Définition de système à libération prolongée

La libération prolongée d'un médicament signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendu, parfois à vitesse constante. Le but étant de réduire la fréquence d'administration, et d'augmenter la durée d'action du principe actif en maintenant sa concentration plasmatique supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible. Un système à libération prolongée permet de diminuer la toxicité du produit en réduisant la hauteur du pic de concentration dans l'organisme [47].

Le système idéal de libération contrôlée doit être de plus compatible, simple à stériliser, facile à utiliser, pour le patient. Il doit en outre permettre d'incorporer une grande quantité du principe actif tout en le protégeant des enzymes du corps humain et doit se dégrader ou être éliminé sans problème. Il doit présenter un profil de cinétique de libération du principe actif correspondant à l'objectif recherché [48].

IV.3. Avantages

Depuis que les travaux de Langer et Folkman 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 [49].

Le concept du système à libération contrôlée offre des avantages intéressants comparés aux posologies conventionnelles, parmi lesquels on note [50] :

- 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.
- Une efficacité thérapeutique accrue.
- Une réduction de la fréquence d'administration.

IV.4. Inconvénients

En revanche, l'utilisation des systèmes à libération contrôlée peut présenter des inconvénients [51,52], 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.
- Risque de perte de contrôle de la libération du principe actif

IV.5. les différentes méthodes d'élaboration des formulations à libération contrôlée

La libération contrôlée d'un principe actif dans le corps humain peut être réalisée selon plusieurs techniques. Parmi elles on peut citer :

IV.5.1. Hydrogels :

Depuis les premiers travaux de Witchterle et Lim en 1960 portant sur un hydrogel d'hydroxyéthyl de méthacrylate (HEMA), ces biomatériaux de type hydrogel hydrophile et

biocompatible sont devenus des outils thérapeutiques [53]. Ainsi Lim et Sun ont utilisé des microcapsules d'hydrogel d'alginate pour l'encapsulation de cellules [54], tandis que Vannas et al, Proposaient un hydrogel à base de collagène comme pansement artificiel pour les brûlures [55].

Un hydrogel se définit comme un réseau tridimensionnel à base des polymères hydrophilique synthétique ou naturels qui se gonfle en présence d'eau. Le réseau est formé par la réticulation des chaînes de polymère entre elles par liaison covalente, liaison hydrogène, interactions de Van der Waals ou physique. Les hydrogels forment une matrice qui protège le principe actif de la dégradation et de l'inactivation, sa forte hydrophilicité permet l'incorporation de substances hydrosolubles et lui confère un caractère biocompatible [56].

IV.5.2. mélange physique

C'est une technique qui consiste à un simple mélange de deux réactifs à l'état de poudre qui sont le principe actif et le polymère. Pour qu'il y ait mélange, il faut qu'il y ait interpénétration de particules qui occupent les différentes zones du volume à mélanger. Cette méthode est répandue dans les préparations à effet retard [57].

IV.6. mécanisme de relargage prolongée des principes actifs

Il possible de contrôler dans le temps la libération du principe actif hors de sa forme galénique, on utilise des différents systèmes [58] :

IV.6.1. Système à libération prolongée et leurs mécanismes de relargage

IV.6.1.1. Systèmes à diffusion contrôlée

a) Système réservoir (membrane)

Il s'agit d'un noyau de principe actif dissous, suspendu ou comprimé entouré d'une membrane polymère insoluble dans l'eau [59].

La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère dans le cas d'une membrane homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores [60]. La figure 7 montre la diffusion du principe actif à travers le système réservoir.

Système à libération prolongé

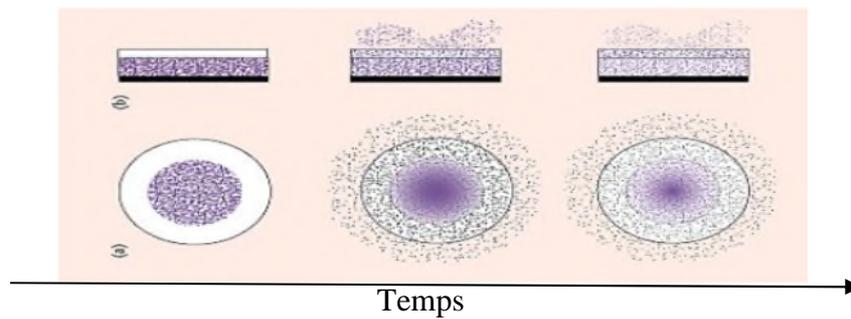


Figure 7. Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale [61].

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 [62].

b) Système matriciel (monolithique)

Le système matriciel consiste en un principe actif dissous ou dispersé d'une manière homogène dans toute la matrice polymère (figure 8). La vitesse de libération du principe actif à partir de ce type de systèmes est constante (uniforme) [59,51].

Il existe plusieurs approches pour réaliser le système matriciel, citant ce qui suit [59] :

- Méthode de compression directe : il s'agit de mélanger des particules de polymère et de principe actif suivi par une compression directe pour avoir un comprimé.
- Dissolution du polymère et le principe actif dans un solvant approprié (adéquat) suivi par une extraction du solvant.
- Incorporation du principe actif dans un polymère par polymérisation du mélange principe actif-monomère ou par le gonflement d'un hydrogel dans une solution du principe actif.

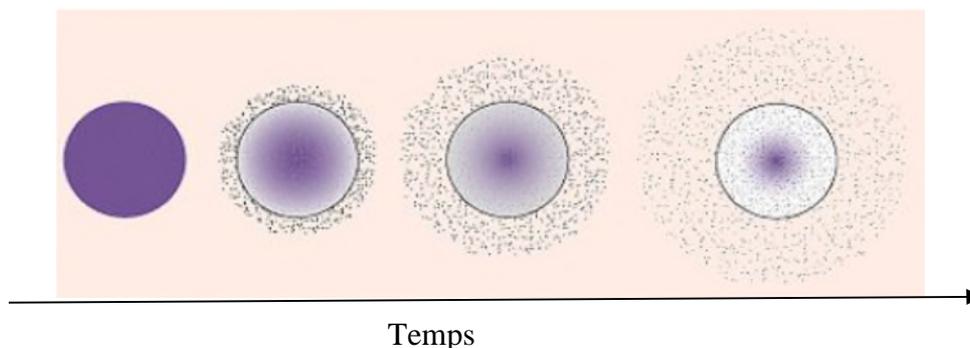


Figure 8. Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée [61].

IV.6.1.2. Systèmes chimiquement contrôlés

a) Systèmes biodégradables

Le principe actif est distribué d'une façon homogène au sein du polymère, par le phénomène de dégradation érosion. Le polymère subit une dégradation à cause des conditions environnementales, libérant ainsi le principe actif [63].

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. En plus, les matériaux biodégradables ainsi que leurs métabolites doivent être non-toxiques et non-cancérigènes [59].

La figure 9 explique le mécanisme de la libération d'un principe actif à partir d'une matrice polymère biodégradable.

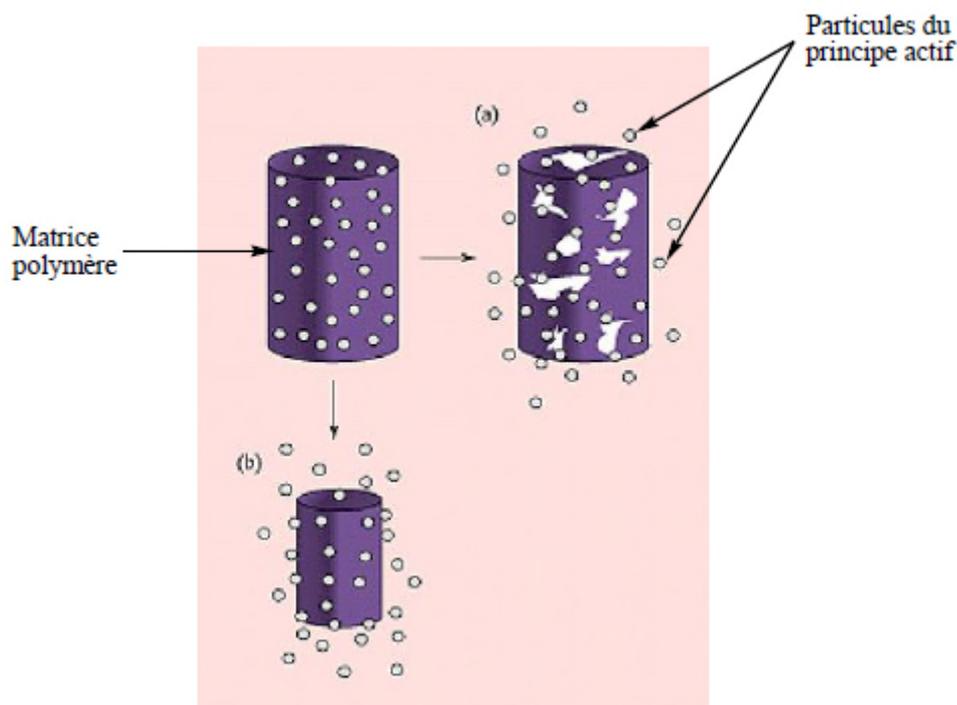


Figure 9 : Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion Superficielle [61].

b) Systèmes à chaînes polymères greffés

Le principe actif greffé à la chaîne polymère par liaison chimique est libéré par clivage hydrolytique ou enzymatique. Le système à chaîne polymère greffés présente un avantage majeur qui est sa capacité d'accepter une charge élevée en principe actif (80%) quand la solubilité de ce dernier le permet.

Système à libération prolongé

Le risque d'un tel système est une réaction d'hypersensibilité parce que le principe actif couplé à la chaîne polymère peut être perçu comme une haptène, alors que ni le polymère, ni le principe actif seul ne causent de complications [63].

Le système à chaîne polymère greffée est résumé sur la figure 10

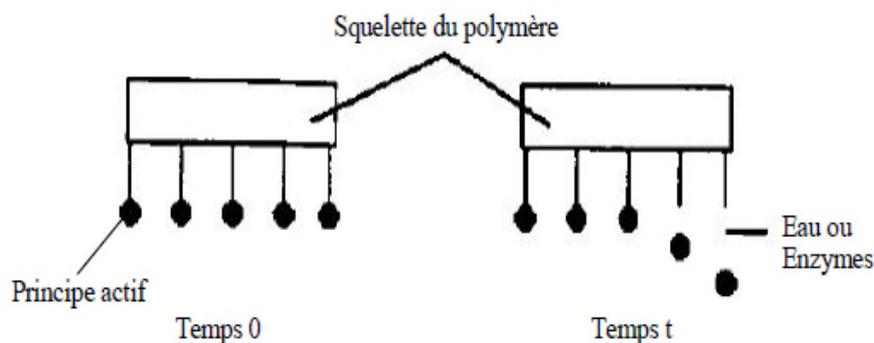


Figure 10 : Clivage de squelette polymère [64].

IV.6.1.3. Systèmes à solvants activés

a) 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 présente dans la matrice à l'état de gel. Des molécules de masse molaires 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 n'est pas nécessaire ainsi, d'établir une nouvelle formulation pour un principe actif ayant des propriétés différentes [63]. Voir la figure 11

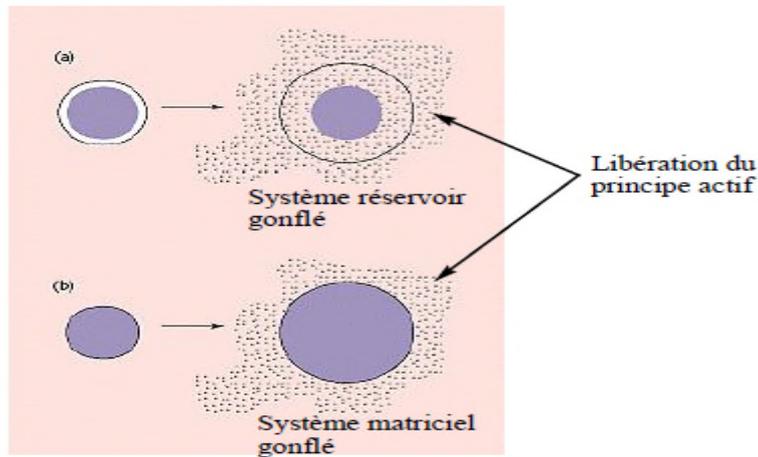


Figure 11: Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé : (a) système réservoir, (b) système matriciel [64].

b) Systèmes osmotiquement contrôlés

Dans le cas des systèmes osmotiquement contrôlés, la libération du principe actif s'effectue sous l'effet d'une différence de pression entre le système et le milieu biologique environnant. Les premiers systèmes osmotiques ont été développés par Alza Corporation dans les années 70. Les systèmes osmotiquement contrôlés sont des pompes osmotiques constituées d'un noyau (ou réservoir) de principe actif entouré par une enveloppe polymère semi-perméable osmotiquement active. Le contact de ces systèmes avec le fluide biologique permet à ce dernier de pénétrer à l'intérieur du réservoir à travers la membrane semi-perméable, ce qui provoque la dissolution du principe dans le fluide biologique pour former une solution saturée dans le noyau. Le nombre de molécules de principe actif qui passent en solution est proportionnel à la pression osmotique dans le noyau. Comme la membrane semi-perméable est rigide, donc pour réduire la pression à l'intérieur du système, la solution saturée du principe actif doit quitter le noyau vers le milieu environnant à travers un petit orifice [65,51]. La figure 12 résume le mécanisme général qui régit ce genre de systèmes.

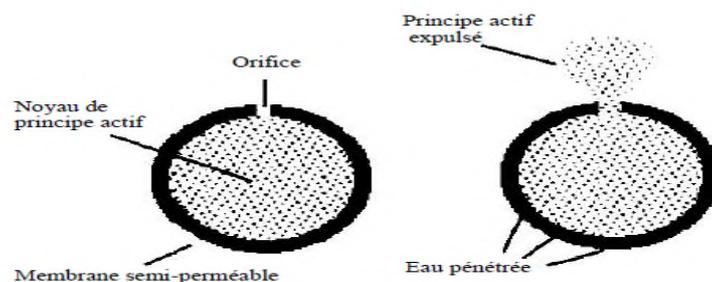


Figure 12 : Pompe osmotique [64].

V.1. Introduction

L'objectif de cette partie est de préparer des formulations à base de (PLA / β -CD/PA) par mélange physique et les caractériser par les techniques suivantes : spectroscopie infrarouge(IR), la diffraction aux rayons X (DRX). Cette partie comprend également la cinétique de libération du PA (Ibuprofène) à travers la matrice de polymères (PLA, CD) dans le milieu physiologique (pH=6,8).

V.2.Matières premières utilisées

V.2.1.Ibuprofène (PA)

Le PA utilisé nous a été offert gracieusement par le groupe SAIDAL.les principales propriétés de ce PA sont regroupées dans le tableau IV

Tableau IV : les principales propriétés du PA

Nom chimique	Acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque
Propriétés physique	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Soluble dans l'éthanol, octanol, peu soluble dans l'hexane.
Classe thérapeutique	Anti-inflammatoire.
Masse molaire (g/mol)	206.281

V.2.2. Le poly (acide lactique) (PLA)

Le PLA utilisé dans notre travail a été synthétisé au niveau de laboratoire des matériaux organiques (LMO) de l'Université de Bejaïa, de masse $M_v = 7300$ g/mol.

V.2.3. β -Cyclodéxtrine

D'après notre étude bibliographique, les CDs sont des molécules intéressantes pour la formulation des médicaments dont le principe actif est peu soluble dans l'eau. Notre choix est orienté vers la β -CD pour les suivantes :

- La β -CD est moins chère que les autres cyclodextrines due à la facilité d'obtenir forme pure.
- la taille de sa cavité bien adaptée à la formation de complexes

V.3. Réactifs et verrerie de laboratoire

1. Réactifs

- Dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) et une masse molaire de 136,09 g/mol produit par PANREAC QUIMICA SA ;
- l'hydroxyde de sodium (NaOH), ayant une masse molaire de 40,00 g/mol, produit par le groupe Merck KGaA (Germany) sont utilisés pour ajuster le pH des milieux physiologiques ;
- KBr ;
- Eau distillée ;

2. verrerie

- Récipient en verre ;
- Bêchers de capacité : 50 ml, 100ml ;
- Fiole de capacité : 50, 100, 150, 200, 250, 1000ml ;
- Eprouvette de capacité : 1000ml ;
- Erlenmeyer de capacité : 1000ml ;
- Mortiers et pilons ;
- Entonnoirs ;

3. petit outillage de laboratoire

- Thermomètre à mercure ;
- Seringues de capacité 5 ml ;
- Barreaux magnétiques, pissettes, et spatules ;
- Flacons ;
- Papier absorbant ;
- Tubes à essai en verre ;
- Poires de prélèvement ;

V.4. Appareillage utilisé

- 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) ;

- Spectrophotomètre Infrarouge (IRAffinity-1 SHIMADZU) ;
- Diffractomètre des rayons X (Expert Prof Panalytical);

V.5. Méthode utilisées :

V.5.1. Préparation des formulations polymère/PA par mélange physique :

➤ Le Protocol expérimental

1. Pour les systèmes ternaires

Les mélanges préparés consistaient en un simple mélange physique comprenant une dispersion solide contenant 200 mg du PA (Ibuprofène) et des mélanges de deux polymères β -CD/PLA avec le rapport 75/25. Le tableau V résume le contenu des formulations préparées.

Tableau V : les masses des différents constituants des formulations préparées.

Formulations	F4-1	F2-1	F1-1	F1-4
Ibuprofène (mg)	200	200	200	200
β -CD (mg)	600	300	150	37,5
PLA (mg)	200	100	50	12,5

2. Pour les systèmes binaires

On a préparé deux systèmes de mélange binaires notés respectivement S_1 et S_2 . S_1 est à base de PA- β -CD et S_2 est à base de PA-PLA. Dans la composition est résumée dans le tableau ci dessous.

Tableau VI : Composition des systèmes.

Systèmes	Constituants		
	PLA	CD	PA
S_1 (mg)	/	50	200
S_2 (mg)	50	/	200

Pour ce faire, nous avons procédé par les étapes suivantes :

➤ **Broyage**

On a mis les masses de polymère (PLA/ β -CD) et le PA préalablement pesées dans un mortier bien sec et à l'aide d'un pilon, on fait broyer le contenu du mélange pendant 10min.

➤ **Mélange**

Dans des sachets de congélation, on a mis la quantité broyée, puis on a mélangé manuellement pendant 10min. On a refait ces deux étapes (de broyer et de mélanger) trois fois dans le but d'avoir un mélange homogène et bien dispersé.

V.5.2. Etude de dissolution in vitro des formulations

L'essai de dissolution trouve sous importance dans le contrôle d'une formulation mais aussi pour expliquer son comportement. Il est destiné à déterminer l'aptitude d'une forme galénique à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé le principe actif qu'elle contient.

Dans le domaine des tests de dissolution, il est courant de mimer les conditions in vivo par un milieu simulé homogène in vitro, même si cela reste très éloigné de ce qui existe dans le tractus gastro-intestinal, qui est anatomiquement et physiologiquement plus complexe.

Pour permettre l'étude in vitro de la dissolution d'un principe actif, parmi les tests officiels regroupés dans les différentes pharmacopées on a la méthode à palette.

➤ **principe de la méthode**

Le dissolu test que nous avons utilisé dans notre travail est de marque pharma test DT 70, fabriqué par la société pharma Test en Germany. L'appareil est constitué de 7 bacs à fond hémisphérique d'une capacité nominale de 900 ml, dans lesquels on introduit le milieu de dissolution. Ces bacs sont placés dans un bain d'eau thermostaté. Chaque bac est muni d'un agitateur à palette dans le but d'agiter seulement le milieu de dissolution. La couverture supérieure de l'ouverture de l'appareil est munie d'un système de commande pour le réglage de la température et de la vitesse d'agitation, et une prise de prélèvement pour chaque bac. Le prélèvement d'un échantillon dans un bac est effectué en mode manuel à l'aide d'une seringue connectée à un tube de prélèvement recouvert d'un filtre à l'extrémité plongée dans le bac. Chaque échantillon prélevé est dosé à l'aide de spectromètre UV-Visible.

V.5.2.1. Le protocole expérimental

➤ Préparation du milieu tampon

Dans un récipient en verre, une masse de 1.36 g de KH_2PO_4 a été ajoutée à 2 litres d'eau distillée. Ensuite, nous avons mesuré le pH de la solution obtenue à l'aide d'un pH-mètre (HANNA pH 211) et une valeur de $\text{pH} = 4,7$ est obtenue. Enfin, à l'aide d'une burette, nous avons ajusté la valeur du pH par l'ajout d'une solution de NaOH (0,1N) jusqu'à avoir le pH souhaité (6,8).

➤ Description de spectrophotomètre UV Visible :

Le spectrophotomètre UV-Visible utilisé dans le cadre de notre étude est de marque Optizen 2120UV. Le principe de cet appareil repose sur l'interaction du rayonnement électromagnétique et de la matière dans le domaine s'étendant entre 200nm et 700nm. Lorsqu'une solution homogène d'une substance est traversée par un faisceau d'intensité I_0 (λ), en sortie de l'échantillon, un faisceau transmis d'intensité $I_t(\lambda)$ tel que $I_t(\lambda) < I_0(\lambda)$, on constate que la substance a absorbé une partie de l'onde lumineuse à la longueur d'onde (λ). L'absorbance des substances dans ce domaine est exploitée en analyse quantitative par application de la loi de Beer-Lambert dont la concentration est proportionnelle à l'absorbance de l'échantillon [66].

$$A = \varepsilon \times l \times C$$

Où A = Absorbance

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

l = Longueur de la cuve (cm)

C = Concentration de l'échantillon (mol.l^{-1}).

➤ Dosage du PA par spectroscopie UV-Visible :

a) Détermination de la longueur d'onde maximale :

Pour déterminer la longueur d'onde maximale d'absorption du PA, nous avons préparé une solution étalon du PA d'une concentration de 20 mg/900 ml. Ensuite nous avons dosé cette solution 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 du PA (λ_{\max}) qui est égale à 225 nm.

b) Courbes d'étalonnage de l'ibuprofène à pH=6.8

Dans un bécher de 1 litre, un mélange de 20 mg du PA avec 900 mL du milieu tampon (pH 6,8) a été préparé. Ensuite, à partir de cette solution mère, plusieurs solutions de concentrations différentes en PA ont été préparées par dilution. Enfin, nous avons déterminé les valeurs des absorbances (A) correspondantes aux concentrations (C) préparées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. Les valeurs obtenues sont regroupées dans le tableau VII

TableauVII : Concentrations du PA 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 correspondante

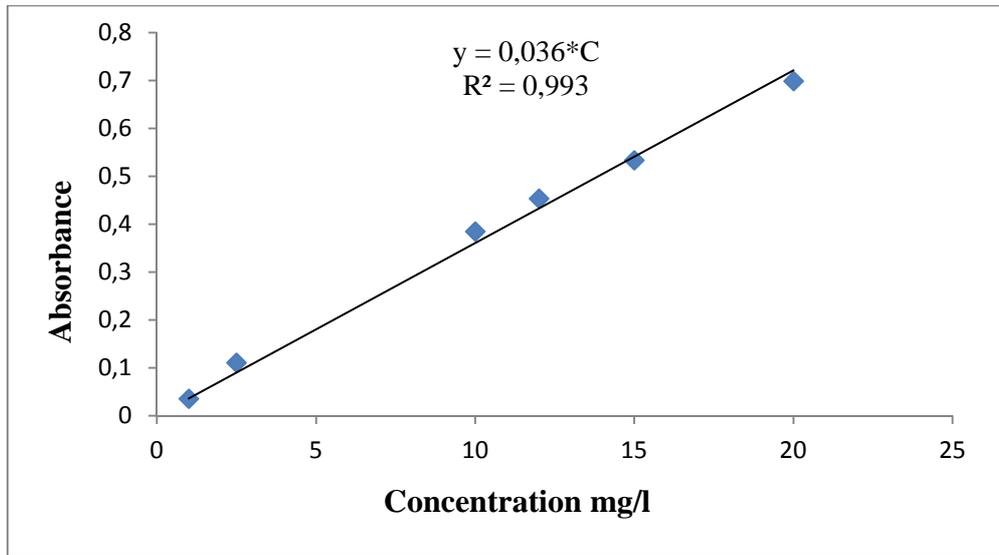


Figure 13. Courbe d'étalonnage du PA à pH= 6,8

Les résultats obtenus montrent un bon coefficient de corrélation ($R^2=0.993$).

➤ Test de dissolution

La température du dissolu test réglée à 37°C et l'agitation à 50 tours/min. le bac de capacité de 900ml est rempli du milieu physiologique, une fois la température atteint 37°C, on introduit la formulation préparée à l'intérieur du milieu en déclenchant immédiatement le chronomètre. Après un temps donné, on prélève 5ml de la solution en compensant à chaque fois le volume prélevé avec le même volume du milieu physiologique, puis on dose par spectrophotométrie UV visible à une longueur d'onde de 225nm.

V.5.3. Techniques de caractérisation :

V.5.3.1. Spectrométrie infrarouge à transformé de Fourier (IRTF).

La spectroscopie IR est une méthode physique d'analyse à la fois qualitative et quantitative. Elle est fondée sur l'absorption des photons « $h\nu$ » émis par une radiation très peu énergétique permettant de modifier l'énergie de vibration des molécules. Cette technique permet, à partir de la détection des modes de vibrations caractéristiques des groupements, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau [67].

Dans notre travail nous avons utilisé un spectrophotomètre infrarouge à transformé de Fourier IRAffinity-1 CE Shimadzu, (Japan). L'analyse par spectroscopie IR-TF a été

effectuée sur des pastilles obtenues en ajoutant 1,5 mg du mélange PA, (PLA / β -CD) dans 100 mg de KBr. Le spectre IRTF de chaque échantillon est enregistré à la température ambiante dans la plage de 400-4000 cm^{-1} .

V.5.3.2. Diffraction des rayons x (DRX)

Les mesures de diffraction des rayons X ont été effectuées sur un appareil de type expert prof analytical, modèle vertical de longueur d'onde de cuivre $\lambda=1.5405$ nm. La source des rayons X est un tube en céramique muni d'une bande de cuivre. La diffraction des rayons X est une méthode d'analyse physicochimique utilisée pour la caractérisation des réseaux cristallins, elle nous permet de déterminer la structure cristallographique de la maille de la particule et de renseigner sur la position et le type des plans réticulaires qui diffractent le rayon X. sur la base de ces données, notre travail a fait appel à cette technique dans le but d'explorer les paramètres enregistrés qui seront ensuite utilisés pour mettre en avant l'impact que présente le mélange à l'état de poudre de l'ibuprofène, cyclodextrine et polyacide lactique sur la morphologie structurale de départ des matériaux séparés. Les mesures ont été effectuées sur échantillons à une température ambiante pour une gamme de 2 θ . Afin de déduire l'ensemble des distances réticulaire d (distances entre plans de diffraction) de l'échantillon on fait appel à la loi de Bragg : [68].

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

D'où $d = n. \lambda / 2. \sin(\theta)$

d : représente la distance inter-feuillets,

λ : la longueur d'onde du rayon incident,

θ : l'angle d'incidence.

VI.1. Introduction

Ce chapitre regroupe les résultats des différents tests obtenus et leur interprétation. Nous avons procédé par la caractérisation des produits purs, les différentes formulations qui ont été préparées (par un mélange physique), par les différentes techniques d'analyse telles que l'IR-TF et la DRX.

Ensuite on s'est intéressé à l'étude de la cinétique de libération in vitro (dissolu test) du PA dans le milieu physiologique (pH=6,8), en se basant sur l'analyse UV-Visible pour déterminer la quantité du PA libéré.

VI.2. Caractérisation des produits purs

VI.2.1. Analyse par spectrophotométrie IR-TF

L'analyse par spectrophotométrie IR-TF est une méthode qui nous permet de déterminer les groupements fonctionnels de PLA, β -CD et PA, donnés aux bandes les plus importantes ou bien l'existence d'une interaction (physique ou chimique) entre PA et la matrice (β -CD/PLA), qui sont situées entre 500 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} . Les spectres IR-TF du PLA, β -CD, PA et les formulations préparés par le mélange physique sont présentés dans les figures suivantes :

➤ Poly (acide lactique)

Le spectre IR-TF du PLA montre l'existence de plusieurs groupements fonctionnels qui se regroupent majoritairement entre $500\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. Le spectre IR-TF du PLA dans la figure 14 montre une bande large à 1756.33 cm^{-1} qui est due à la vibration d'élongation de la liaison du groupe carbonyle ester $\text{C}=\text{O}$, des bandes situées entre 3006.2 cm^{-1} et 2955.4 cm^{-1} qui sont dues à la vibration d'élongation de la liaison $\text{C}-\text{H}$ du groupe CH_3 , 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 $\text{C}-\text{O}$ du groupe ester (la bande la plus caractéristique dans ce cas est celle qui apparaît à 1187.8 cm^{-1}). Le pic à 3508.6 cm^{-1} est dû à la vibration d'élongation de l'hydroxyle ($\text{O}-\text{H}$) terminal. Ces résultats sont comparables à la littérature [6].

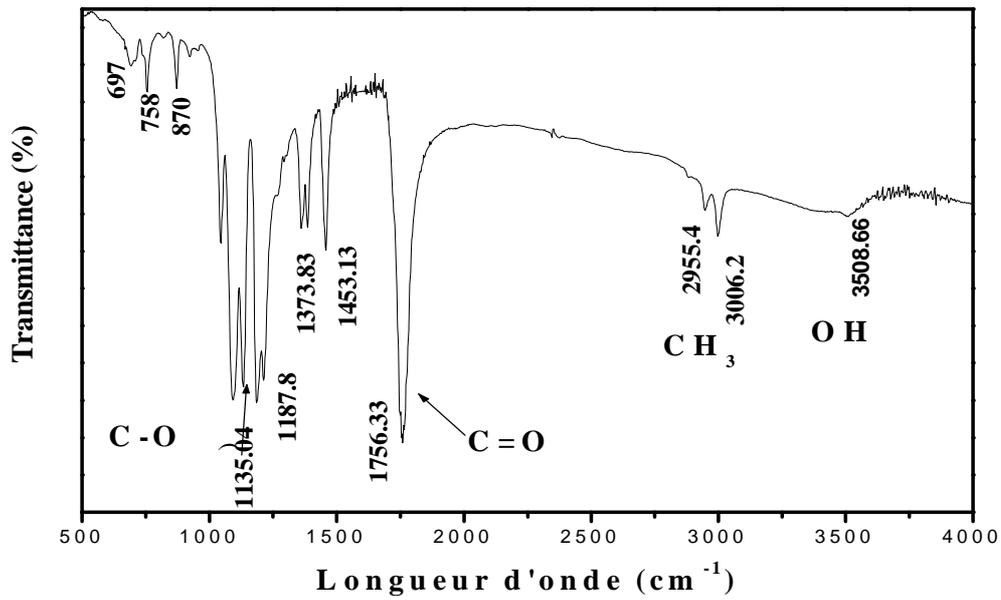


Figure14 : Spectre IR-TF du PLA.

➤ **B-Cyclodextrine :**

Le spectre IR-TF de β -CD présente différentes pics caractéristiques, chaque pic correspond à une fonction de la β -CD.

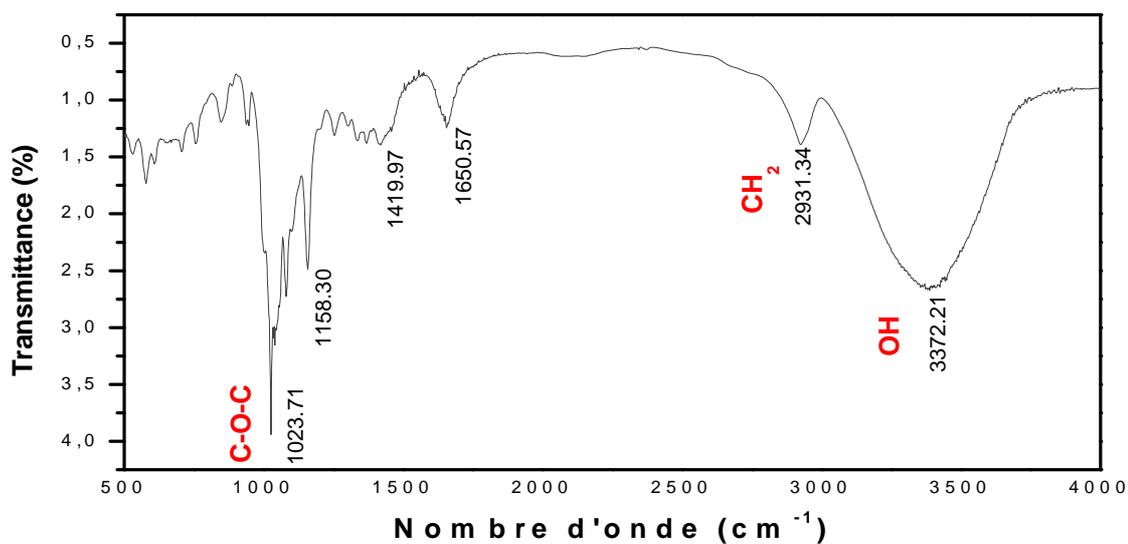


Figure 15: Spectre IR-TF de β -CD.

Le spectre obtenu est conforme à celui trouvé dans la littérature [69].

Le tableau suivant nous récapitule les pics caractéristiques et leurs types de vibration (d'élongation et de déformation).

Tableau VIII : Les principales bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de la β -CD.

Nombre d'onde ν (cm^{-1})	Liaison et type de vibration
3372.21	Vibration d'élongation de 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

➤ Ibuprofène (PA) :

La figure 16 présente le spectre Infrarouge à Transformé de Fourier (IR-TF) du PA.

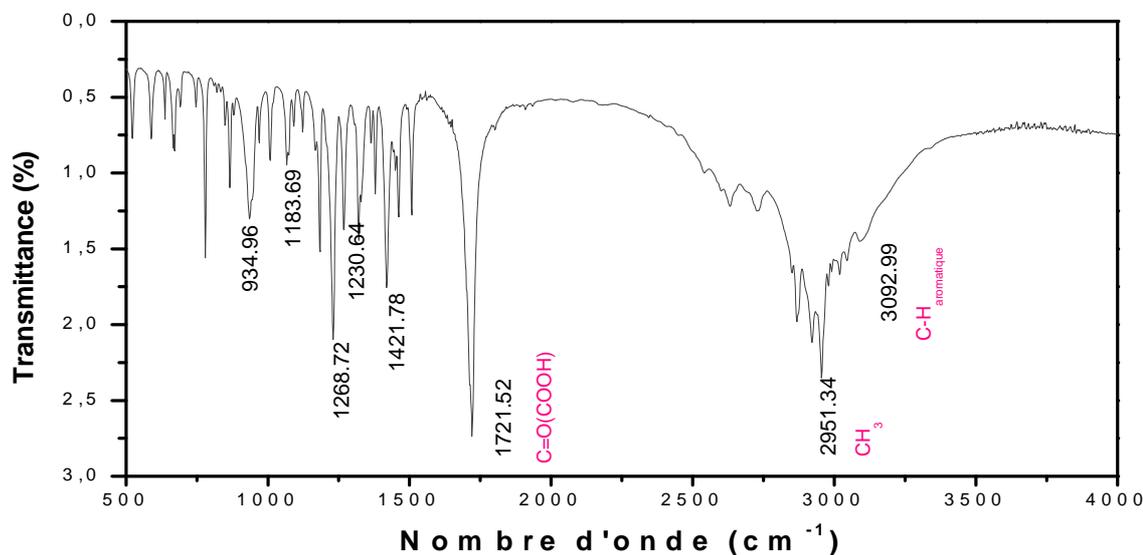


Figure 16 : Spectre IR-TF du PA.

Le spectre du PA est conforme au spectre donné dans la littérature [70]. Les principaux pics caractéristiques (bandes d'absorption) du PA, ainsi que le type de vibration des liaisons correspondantes, sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IX : Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques du PA.

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)
1421.78	Vibration élongation/déformation antisymétrique de C-C-O-H
1268.72, 1230.64	Vibration d'élongation de C-O (COOH) et vibration de
1183.69	déformation de O-H
934.96	Vibration de déformation hors du plan de O-H (dimère acide)

➤ Les différentes formulations préparées

Les spectres IR-TF du PA, β -CD, PLA, ainsi que les formulations préparées sont montrés dans la figure 17.

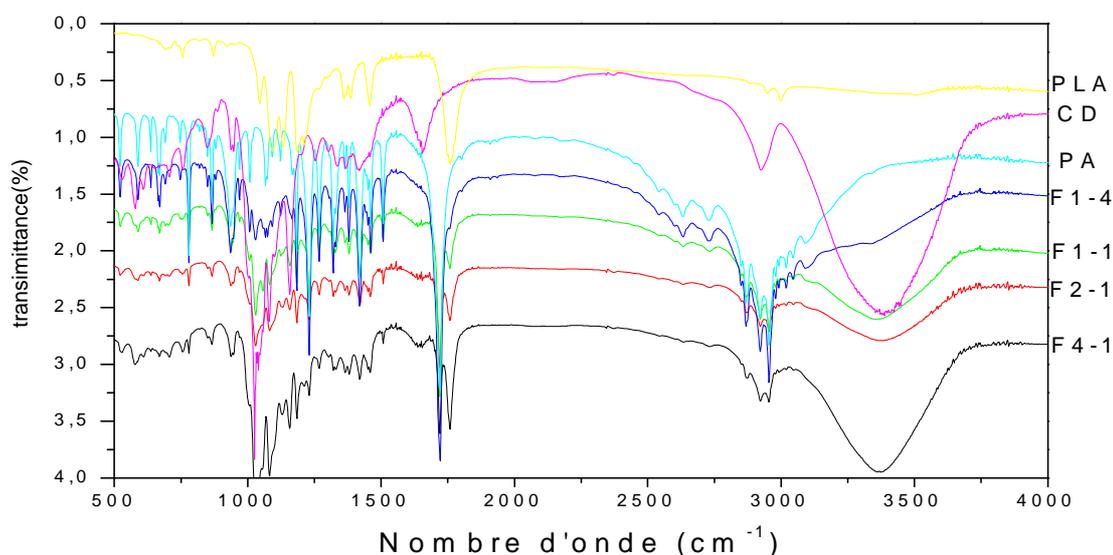


Figure17 : Spectre IR-TF des différentes formulations et les produits purs.

Le spectre IF-TF obtenu pour toutes les formulations montre que certaines bandes d'absorption ne sont que la superposition de compositions pures.

La comparaison du spectre IF-TF du PA pur avec les spectres de différentes formulations nous a permis de retrouver toutes les pics caractéristique du PA ce qui nous confirme sa présence dans les formulations ou en d'autres terme son encapsulation.

Une bande située dans la région $3000-3500\text{ cm}^{-1}$ est également observée dans les formulations. Elle est attribuée au groupement OH associé de la β -CD, d'ailleurs on constate même que son intensité augmente avec l'augmentation de la proportion de la β -CD.

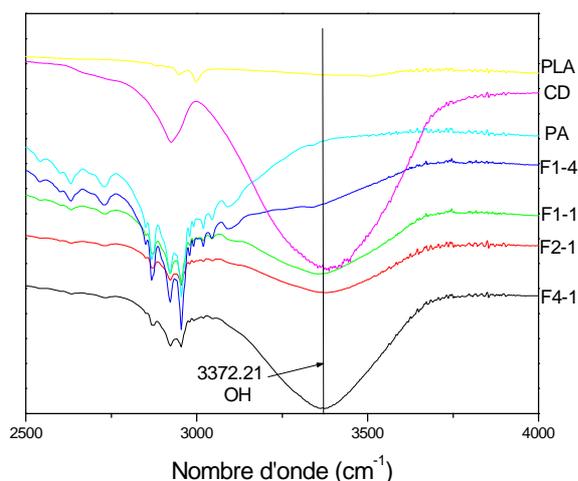


Figure 18 : Spectre IR-TF dans la région spectrale de l'hydroxyle OH associé du β -CD

VI.3. Analyse par diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X renseigne sur la cristallinité de l'échantillon étudié. Cette analyse nous permettra donc d'identifier la structure cristalline des composants purs et de différentes formulations obtenues par mélange physique de ces mêmes composants.

➤ Polyacide lactique (PLA)

La figure 19 montre un spectre DRX du PLA, ce dernier présente 4 pics caractéristiques, dont deux sont très intenses correspondant aux distances inter-réticulaires suivantes : 5,3 et 4,7 avec des déviations $2\theta=16,6^\circ$ et $2\theta=19,1^\circ$, respectives, et deux pics de faibles intensités sont observées aux distances réticulaires suivantes : 6,02 et 3,98 avec des déviations $2\theta=14,7^\circ$, et $2\theta=22,3^\circ$, respectivement. Ces résultats ont été mis en évidence par Davide Brizzolara et al[71].

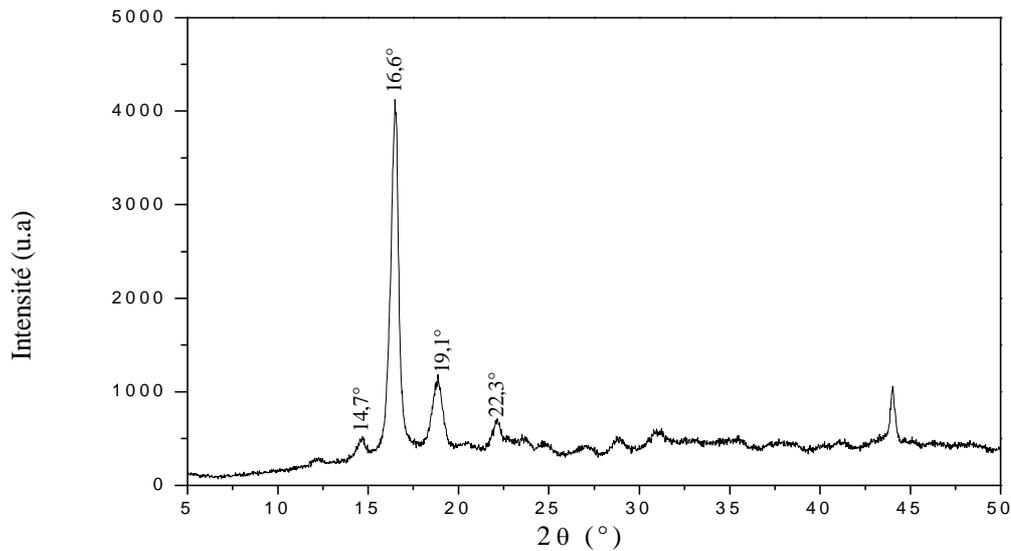


Figure 19 : Spectre de diffraction des rayons X du PLA.

➤ β -Cyclodextrine (CD)

β -CD est un polymère amorphe sous forme cristalline. Le spectre de la figure 20 du β -CD pur expose aussi l'existence 5 pics de fortes intensités qui conviennent aux déviations : $2\theta=11.63^\circ$, $2\theta=12.47^\circ$, $2\theta=14.55^\circ$, $2\theta=17.59^\circ$, $2\theta=18.73^\circ$, $2\theta=20.71^\circ$, $2\theta=22.69^\circ$.

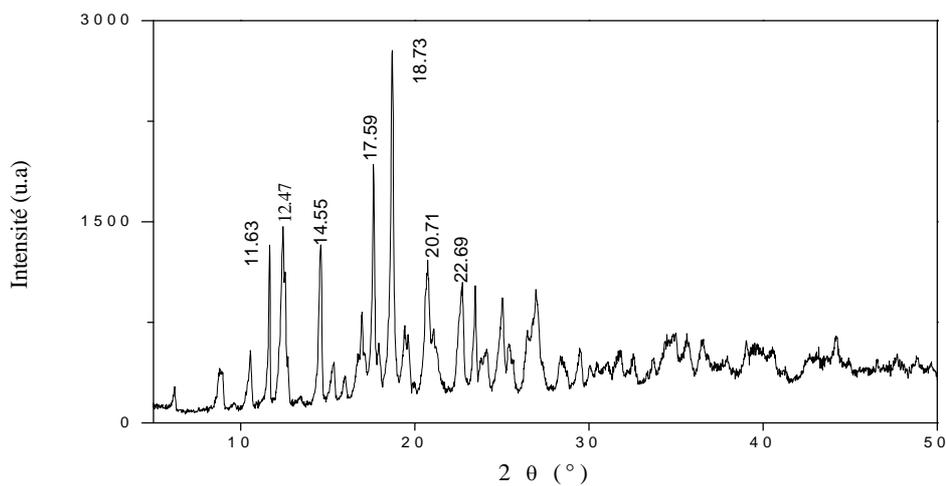


Figure 20 : Spectre de diffraction des rayons de β -CD.

➤ Ibuprofène (PA)

La figure 21 représente la diffraction des rayons X de l'échantillon du PA pur, ce spectre illustre des réflexions de fortes intensités et elles concordent aux distances inter-réticulaires suivantes : 14.5, 7.21, 5.35, 4.38, 3.97, avec des pics caractéristiques à $2\theta=6.089^\circ$, $2\theta=12.259^\circ$, $2\theta=16.551^\circ$, $2\theta=20.219^\circ$ et $2\theta=22.371^\circ$, respectivement, et ces résultats sont en accord avec ceux trouvés dans la littérature [72,73].

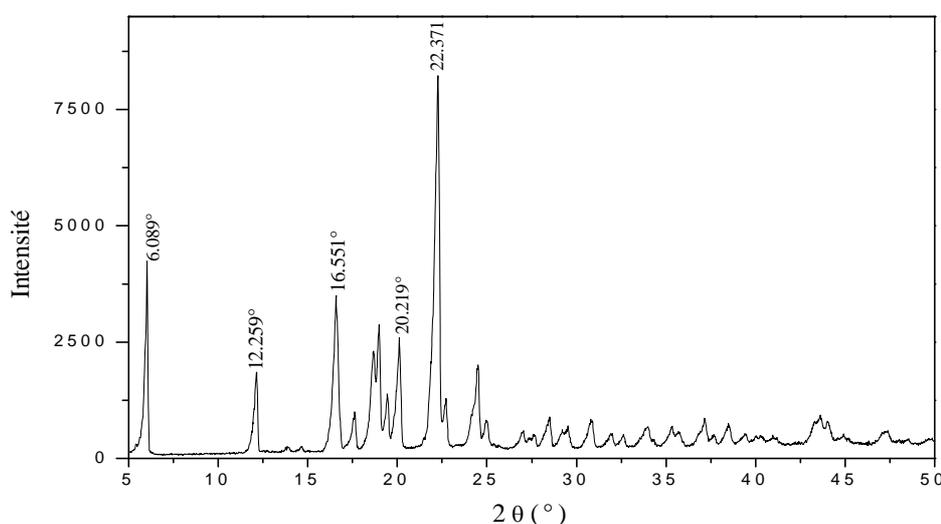


Figure 21 : Spectre de diffraction des rayons X du PA.

➤ Les différentes formulations préparées

La diffraction des rayons X sur poudre est une méthode très utilisée pour déterminer si un couple de cristaux d'un principe actif donné est polymorphe. En général pour deux formes de cristaux, lorsque les positions des pics sont identiques, on dit que les deux cristaux possèdent la même structure interne ; si les positions des pics sont différentes, on dit que les deux cristaux ont des structures différentes et sont polymorphes [5]. D'après nos résultats pour les formulations, les pics suivants sont identifiés à $2\theta=12.38^\circ$, $2\theta=16.61^\circ$, $2\theta=22.36^\circ$, $2\theta=27.16^\circ$, $2\theta=35.42^\circ$, et appartiennent respectivement au système (β -CD/PLA). Le pic à $2\theta=12.38^\circ$ ainsi que $2\theta=16.61^\circ$ sont visibles sur toutes les formulations mais les autres bandes sont visibles seulement sur les plus concentrées en β -CD et PLA.

On constate que les spectres obtenus pour toutes les formulations sont positionnés presque à la même position. Cela suppose que la structure cristalline reste intacte, et exclue l'éventualité d'interactions entre le PA et la matrice de polymère.

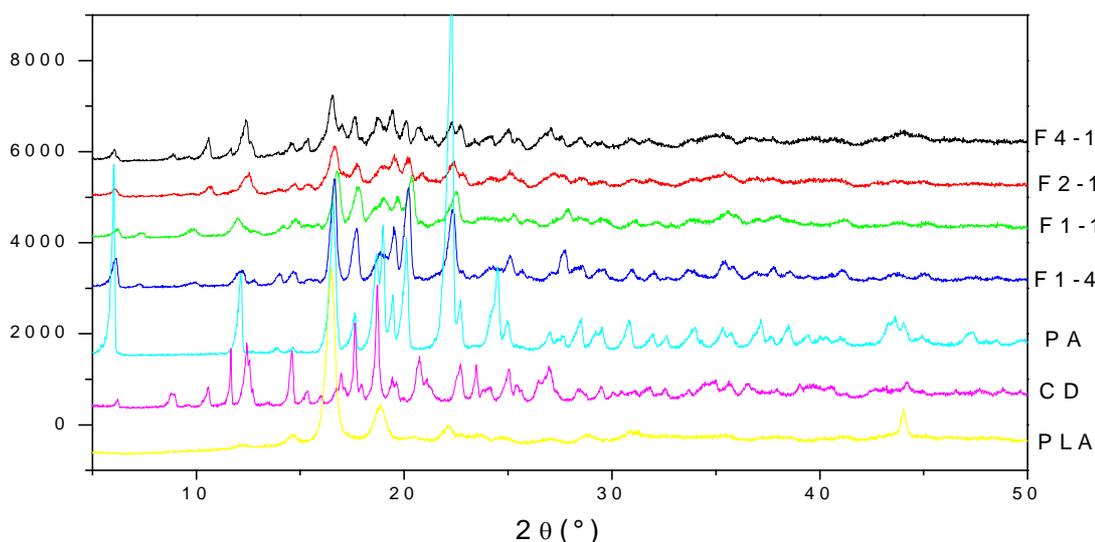


Figure 22: le spectre DRX des formulations et les produits purs.

VI.4. Cinétique de libération du PA à travers les formulations préparées

VI.4.1. Introduction

Dans cette partie, notre objectif est d'étudier les profils de libération du PA à partir des formulations préparées. Nous exposons les résultats de libération du PA obtenu in vitro par l'essai de dissolution. Le but est d'évaluer en premier lieu l'effet des différentes masses des deux polymères β -CD, PLA incorporées dans les différentes formulations sur la cinétique de libération du PA, et en deuxième lieu de voir l'influence et l'effet de la β -CD sur la vitesse de libération dans un milieu physiologique (pH=6.8).

Les profils de libération du PA à partir de ces mélanges ont été mesurés en utilisant la spectroscopie UV-visible. Une courbe d'étalonnage de la concentration du PA (C) comme une fonction de l'absorption (A) a été utilisée pour calculer la masse du PA qui a été libérée à partir des formulations. Le pourcentage (X(%)) de PA 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 du PA utilisée initialement (M_0) que multiplier par 100 :

$$X (\%) = M_t / M_0 * 100$$

VI.4.2.Effet de la proportion de β -CD /PLA

La figure 23 montre l'évolution du pourcentage du PA libéré en fonction du temps à partir des mélanges PA/(β -CD/PLA) avec différents proportions de β -CD et PLA. D'après la figure, les profils de libération montrent deux phases, une phase rapide et une phase lente. Entre 20-75% du PA initiale a été libéré durant les 25 premières minutes, suivi par une phase lente de libération de la quantité du PA restante.

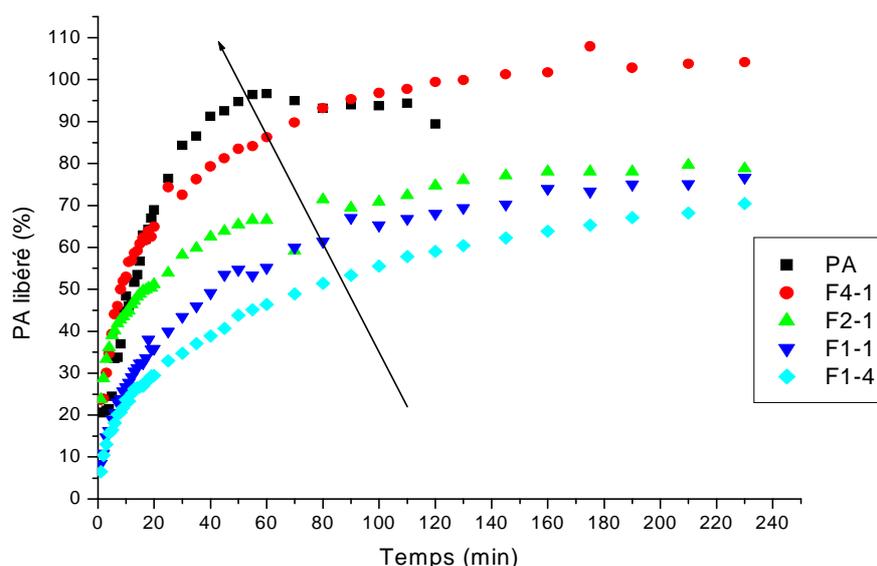


Figure23 : Cinétique de libération du PA à partir des différentes formulations (PLA/ β -CD) à pH=6,8 et T=37°C.

Cette figure présente les profils de libération du PA à travers la matrice de polymère (β -CD/PLA) préparés par simple mélange physique. Le profil de libération du PA atteint son maximum après 60min (96 %).

Entre 77 % ont été libéré dans les 25minutes (la phase rapide), suivie par une phase lente de libération du PA restante de 25min jusqu'à 120min.

Pour la formulation F4-1, on remarque que la vitesse de libération (dissolution) du PA diminue par rapport de celle du PA pur, où 86% du PA ont été libéré après 60min

Pour la formulation F2-1 la vitesse de libération du PA est plus lente par rapport à la formulation F4-1 et du PA pur, où 67% du PA ont été libéré dans 60min.

Pour la formulation F1-1 la vitesse de libération est plus lente par rapport à les formulations F4-1, F2-1 et le PA pur, d'où 55% du PA ont été libéré dans 60 min.

Pour la formulation F1-4 la vitesse de libération du PA est encore lente par rapport aux autres formulations et le PA pur, où 48% du PA ont été libéré dans 60 min.

D'après les résultats obtenus, la vitesse de libération du PA est proportionnelle à la quantité du polymère incorporée (β -CD/PLA). Plus la formulation est concentrée en masse du polymère (β -CD/PLA), plus la vitesse de libération du PA augmente.

Etant donné que l'étude du système (PLA/PA) a été déjà réalisée et a montré que le PLA diminue la solubilité du PA, donc cela nous amène à conclure que c'est le β -CD qui est responsable de l'augmentation de la vitesse de dissolution du PA, en effet plus la formulation est concentrée en β -CD, plus la vitesse de dissolution augmente.

Afin de vérifier ce résultat, nous avons préparé deux autres systèmes (S_1 et S_2)

$S_1 = \beta$ -CD-PA.

$S_2 = \text{PLA-PA}$.

Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 24

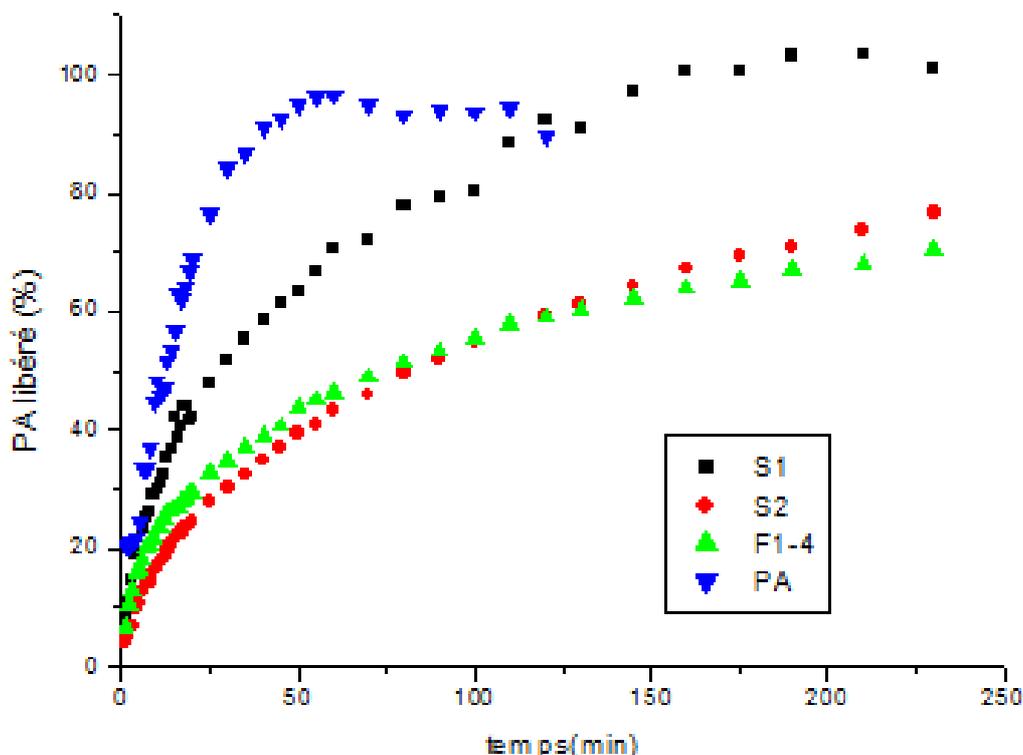


Figure 24: cinétique de libération du PA à travers S_1 , S_2 et F(1-4).

Résultat et Discussion

En comparant les deux profils, on remarque que le système 1(à base de β -CD) donne une meilleure vitesse de libération par rapport au système 2(à base de PLA), donc la libération du PA augmente plus pour le système 1

Tous ces résultats montrent que la β -CD a amélioré la solubilité du PA.

Ce résultat est intéressant en ce sens que l'amélioration de la solubilité, permet de réduire les effets secondaires car la dissolution rapide du PA évite le contact direct des cristaux de PA avec la muqueuse gastrique et donc diminue son irritation [74,75].

Conclusion générale

Dans ce travail des formulations (PLA/ β -CD/PA) ont été préparées par mélange physique et ont été caractérisées par spectrophotométrie infrarouge (IR-TF) et par diffraction des rayons X. ces résultats ont montré que le PA a subi une dispersion particulière dans le PLA et la β -CD car une fois dispersé dans la matrice, le PA conserve sa structure cristalline, de plus aucun changement, ni des positions des pics ni de leurs intensités, a été observé. Cela indique qu'il n'y a pas d'interactions entre le PA et la matrice polymère.

En effet, les spectres IR nous ont permis de retrouver tous les pics caractéristiques du PA, et la diffraction des rayons X a permis de conclure que sa structure cristalline est restée intacte. Tout cela rend compte de l'efficacité d'encapsulation du PA.

Enfin, le principal objectif de ce travail est d'améliorer la solubilité du PA par préparation de dispersions solides avec le PLA et la β -CD (par mélange physique). La cinétique de dissolution in vitro nous a amené à conclure que la combinaison de β -CD avec le PLA est une méthode efficace pour l'amélioration de la solubilité du PA.

Perspectives

- Il est souhaitable de préparer des formulations à différents taux de β -CD, afin de mieux voir le comportement des mélanges et d'optimiser le taux de β -CD dans les formulations (50/50, 25/75).
- Pour une meilleure comparaison, concernant l'effet de la β -CD sur la libération du PA, il est intéressant de le faire pour toutes les formulations (dans notre cas on s'intéressé juste à la formulation F1-4(voir figure 24)).
- Il serait intéressant de confirmer ces résultats en faisant appel à d'autres techniques telles que : la DSC, le MEB

Références bibliographiques

- [1] : Stéphane MOUTARD, « relation entre la structure et les propriétés d'organisation de nouvelles cyclodextrines amphiphiles », thèse en Sciences d'Amiens Laboratoire des Glucides, De l'Université de Picardie Jules Verne.
- [2]: R. M. Rasal, A. V. Janorkar, D. E. Hirt. Poly (lactic acid) modifications. Process in Polymer Science 35(2010) 338-356,
- [3]: O.Hung. Drug transformation: Advances in drug delivery systems. CAN. J. ANESTH. 53 (11) (2006) 1074-1077.
- [4]: M. Babazadeh. Synthesis and study of controlled release of ibuprofen from the new acrylic type polymers. International Journal of Pharmaceutics 316 (2006) 68-73.
- [5]: Silvia LOAIZA AMBULUDI, « Partie I: Étude cinétique, mécanistique et toxicologique de l'oxydation dégradante de l'Ibuprofène par l'oxydation avancée électrochimique et photochimique Partie II: Étude des propriétés physiques et du comportement mécanique des Basaltes », thèse de doctorat en sciences Spécialité : Géo-matériaux, Université Paris-Est, (2012).
- [6] : AZOUZ L'hachemi, « Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations », Magister en chimie, Option : Chimie de l'environnement, Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa, (2011).
- [7] : HOLY Nadia Rabetafika, Michel Paquot, Philippe Dubois. « Matériaux polymères et composites ». Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 10(3), 185-196, (2006).
- [8] : Nathalie De Vadder, « Apports potentiels de la biotechnologie aux performances environnementales de l'industrie chimique Le cas de la production de polyacide lactique », Diplômée d'Etudes en Gestion de l'Environnement, (2002-2003).
- [9]: Sylvain CAILLOL, « synthèse et caractérisation de nouveaux copolymères potentiellement auto-associatifs», Thèse Doctorat en Polymère, Université BordeauxI, (2002).
- [10] : Nugraha Edhi SUYATMA, « Développement de films biodégradables à base de chitosane : Etudes du Mélange Chitosane/PLA, de la Plastification et de la Compatibilisation », Thèse Doctorat en chimie des matériaux, Université de Reims Champagne Ardenne, (2006).
- [11] : J. GUEGUEN, « valorisation non-alimentaires des grandes productions agricoles », Nantes (France) 18-19 mai 1994. Ed. INPA, Paris 1995 (Les Colloques, n°71).

Références bibliographiques

- [12] : S.Solarski, « développement de nouveaux filaments de polylactide nano composites », Thèse de doctorat en Chimie organique et macromoléculaire, Université des sciences et technologies de Lille, (2006).
- [13]: Wizke, on overview of polylactide as packagine Materiels, *Macromolecular bioscience*, 4, 835-864, (2004).
- [14] : M. Ajioka, K. Enomoto, K. Suzuke and A. Yamaguchi, Basic properties of polylactic acid produced by the direct polycondensation polymerization of lactic acid, *Bull Chem Soc Jnp* 68, pp. 2125-2131. Full Text via CrossRef, (1995).
- [15]: A.Södegard. Lactic acid based polymers for packaging materials for the Food Industry. The Food Biopack Conference, Copenhagen, Denmark, 27-29 august, (2000).
- [16]: M. H. Hart Mann, *Biopolymers from Renewable Ressource* Ch. 13, Edition D, L Kaplan, Springer, Berlin, (1998).
- [17]: Antoine 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 UFR Sciences Exactes et Naturelles, (2005).
- [18]: W.; Amass, A.; Tighe, B.; A review of biodegradable polymers: Uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies. *Polymer International*, vol. 47, 89-144, (1998).
- [19]: Li, S. M.; Garreau, H.; Vert, M.; Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α -hydroxyacids) in aqueous media, part 3 Influence of the morphology of poly(L-lactic acid). *Journal of Material Science: Materials in Medicine*, 198-206, (1990).
- [20]: Mohammad-Bassem BILAL, « Etude des correlations structure-propriétés tinctoriales des fibres d'acide polylactique (PLA) », Thèse de Doctorat en Mécanique, Université de Haute Alsace, (2010).
- [21]: Guillaume 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).

Références bibliographiques

[22]: M^{elle} Sandrine WEISSE, « Complexes cyclodextrines/ester de vitamine A : stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée », thèse de doctorat en innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué, pole : pharmacotechnie et physico-chimie, Université Paris XI, (2002).

[23]: PASCAL BONNET, « Etude modélisation moléculaire de dimères cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion, Université d'Orléans », thèse doctorat en Chimie et Physicochimie des Composés d'Intérêt Biologique, université Autonoma de Barcelona, (2001).

[24]: Sylvie Grard, «Cyclodextrines anioniques: analyse et caractérisation des sulfobutylether- β -cyclodextrines par chromatographie en phase liquide. Utilisation en électrophorese apillaire chirale » thèse doctorat en Chimie et Physicochimie des Composés d'Intérêt Biologique, Université d'Orléans, (2001).

[25]: Siham BENHADI, « Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux cellulosiques », thèse en Spécialité « Chimie-physique » « Chimie-physique », l'Université Henri Poincaré Nancy 1, (2010).

[26]: Julie Vaysse-Dufaure, « Apport de la Résonance Magnétique Nucléaire pour le contrôle et la qualité de médicaments conventionnels, de phytomédicaments et de compléments alimentaires », thèse doctorat en Discipline ou spécialité : Chimie- Biologie – Santé, Université de Toulouse, (2011).

[27]: Khalil 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 doctorat en Sciences et techniques du déchet, L'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, (2004).

[28]: Hicham SAFINE, « systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale », thèse doctorat en en Pharmacie université de Nancy1, (2002).

[29]: Mohamed HAROUN, « Phases stationnaires chirales à base de teicoplanine et d'aminoglycosides pour la séparation d'énantiomères d'acides aminés », thèse en Ingénierie pour la santé et le médicament (Contrôle de molécules d'intérêt biologique et médicamenteuse), l'Université Joseph Fourier – Grenoble 1 (2007).

Références bibliographiques

[30]: Delphine CASTAGNE, « Etude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques », thèse doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, Université de Liège, (2009-2010).

[31]: Manuel Tharin, « Synthèse de polyéthers linéaires et cycliques substitués par des cyclodextrines. Applications en chromatographie gazeuse et électrophorèse capillaire », thèse doctorat en sciences, Université de Neuchâtel (2002).

[32] : Stéphane MOUTARD, « Relation entre la structure et les propriétés d'organisation de nouvelles cyclodextrines amphiphiles », thèse en Sciences d'Amiens Laboratoire des Glucides, Université de Picardie Jules Verne.

[33]: Youssef BAKKOUR, « Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées », Université de Lille 1, (2005).

[34]: NETHRA T. SUBRAMANYA, « in partial fulfillment of the requirements of the degree of MASTER OF SCIENCE », Texas A&M University in May 2007.

[35]: K.D. Rainsford. Ibuprofen: A critical bibliographic review. Taylor & Francis (ed.), London (1999).

[36]: K.D.Rainsford. Ibuprofen a critical bibliographic review, taylor and francis limited, (2005).

[37]: M. Newa et al. / International Journal of Pharmaceutics 343, 228–237, (2007).

[38]: Rudolfbuser, H., T. Poiger and M. D. Muller. 1999. Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. Environ. Sci. Technol. 33: 2529-2535.

Références bibliographiques

- [39]: K. P. Stock, G. Geisslinger, D. Loew, W. S. Beck, G. L. Bach and K. Brune. S-Ibuprofen Versus ibuprofen-racemate: A randomized double-blind study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 11, 199-202, (1999).
- [40]: M. Melillo, G.J. Phillips, J.G. Davies, A.W. Lloyd, S.R. Tennison, O.P. Kozynchenko, S.V. Mikhailovsky. The effect of protein binding on ibuprofen adsorption to activated carbons. *Carbon* 42 565–571, (2004)
- [41]: W.Holubek, A. Stolbach, S. Nurok, O. Lopez, A. Wetter, L. Nelson. A Report of Two Deaths from Massive Ibuprofen Ingestion. *Journal Of Medical Toxicology.* 3(2) (2007).
- [42]: K. D. Rainsford. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol* 17 (2009) 275-342.
- [43]: Sonia, Marie, Maryse CLEMENT – GUERCIA « Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain » thèse doctorat en vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, (2003).
- [44]: A. Le Hir. Pharmacie galénique .bonne pratique de fabrication des médicaments .7^{ème} édition .paris : Masson, (1997).
- [45]: BOUDENDOUNA Abdel Hakim, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », thèse doctorat en Science Génie Matériaux, Université de Toulouse, (2010).
- [46]: A. Le Hir. Pharmacie galénique .bonne pratique de fabrication des médicaments .8^{ème} édition .paris : Masson, (2006).
- [47]: RI. Pharmacie des HUG, information sur les médicaments-Recommandations d'utilisation, (2005).
- [48]: M. Chudel et R. Ringgenberg Flavors and fragrance delivery systms.*Chimia* 55,421-428, (2001).
- [49]: R.Langer et N.A Peppas, present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems, *biomaterials*, 2, 201-214, (1981).

Références bibliographiques

- [50]: M. Danckwerts et A. Fassihi. Implantable controlled release drug delivery systems: a review. *Drug development and industrial Pharmacy* 17: 1465-1502, (1991).
- [51]: V. Ranade. Drug delivery systems. 4. Implants in drug delivery. *Journal of Clinical Pharmacology* 30: 871-889, (1990).
- [52]: B. Mc Cormack et G. Gregoriadis. Drugs-in-cyclodextrins-in liposomes, a novel concept in drug delivery. *Int. pharm.* 112, 249-258, (1994).
- [53]: O. Wichterle et D. Lim. Hydrophilic gels in biological use. *Nature* 185, 117, (1960).
- [54]: F. Lim et Sam A. M. Microencapsulated islets as bioartificial pancreas. *Science* 210, 908-910, (1980).
- [55]: LV. Yannas, E. Lee et D.P. Orgill. Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86, 933-937, (1989).
- [56]: Munday, D. L. and A.R. Fassihi, Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, 52(2): p. 109-114, (1989).
- [57]: F. Lecomte, et al. pH-Sensitive Polymer Blends used as Coating Materials to Control Drug Release from Spherical Beads: Importance OF THE Type of Core. *Biomacromolecules*, 6(4): p. 2074-2083, (2005).
- [58]: M.F Francis et al, in Vitro Evaluation of pH-Sensitive Polymere/niosome Complexes. *Biomacromolecules*, 2(3):p. 741-749, (2001).
- [59]: A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science* 33 1088-1118, (2008).
- [60]: A.K Dash et G.C Cudworth II, therapeutic applications of implantable drug delivery systems. *Journal of pharmacological and Toxicological Methods* 40: 1-12, (1998).
- [61]: L. Brannon-Peppas. *Biomaterials: Polymers in controlled drug delivery. Medical Plastics and Biomaterials Magazine* (1997).
- [62]: V. V. Ranade, M. A. Hollinger. *Drug delivery systems. 2nd edition, by CRC Press LLC* (2004).

Références bibliographiques

- [63]: S.K Mallapragada et 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, Cook F.W, Gross U.M, la Berge M, et W. Lawrence W.H, Eds). 2eme édition : Taylor & Francis, philadelphia, Pennsylvania, USA, pp. 425-437, (1999).
- [64]: T. J. Kreeger. Overview of delivery systems for the administration of contraceptives to wildlife. University of Nebraska-Lincoln (1993).
- [65]: D. Jones. Pharmaceutical Applications of Polymers for Drug Delivery. Rapra Technology Limite. United Kingdom (2004).
- [66]: R. Meyer et C. Denier, Spectroscopie pratique dans le domaine du visible et de l'ultraviolet. Bull. Um. Phys, 784, P. 895-908, (1996).
- [67]: H. Lauterburg Analgesics and glutathione, dans Am J Ther, vol. 9, 255-33, (2002).
- [68]: S. Bizet, nanomatériaux hybrides organique /inorganique par copolymérisation de polysisquioxanes polyédrique (POSSTM) avec des monomères méthacrylates. thèse de doctorat, institut national des sciences appliquées, Lyon, (2004).
- [69] : Ioana Stanculescu, Iuliana Dobrica, Cristina Mandravel _ and Georgiana Mindrila, FTIR and molecular modeling study of the interaction between-cyclodextrin and polychlorobiphenyls, Department of Physical Chemistry, Faculty of Chemistry, 4-12 Regina Elisabeta Blv., Bucharest 030018, Analele Universităţii din Bucureşti – Chimie (serie nouă), vol 19 no. 2, pag. 47 – 52, (2010).
- [70] :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).
- [71]: D. Brizzolara, H.-J. Cantow, K. Diederichs, E. Keller, A. J. Domb. Mechanism of the stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactide)s. Macromolecules 29 191-197, (1996).
- [72] :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

Références bibliographiques

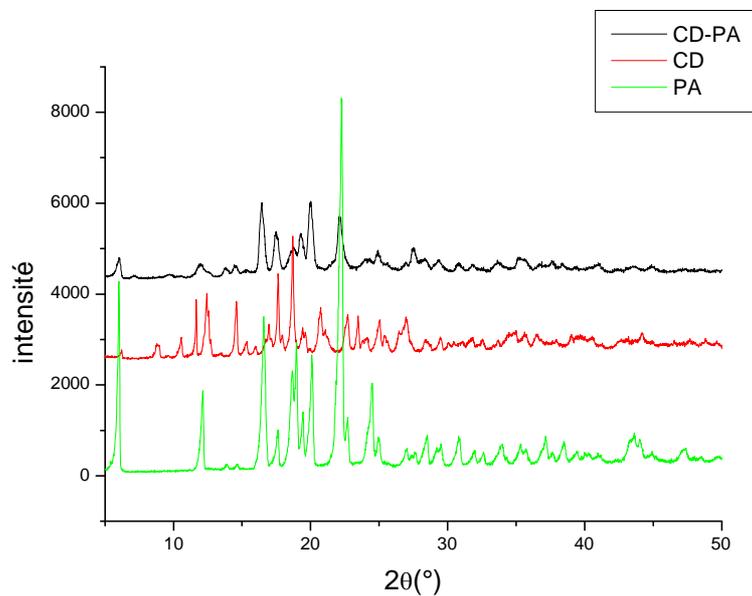
poly(3-hydroxybutyrate) and gelatin composites for controlled drug release. *Materials Science and Engineering C* 29 588-593, (2009).

[73] :N. V. Phadnis, R. Suryanarayanan. Simultaneous quantification of an enantiomer and racemic compound of ibuprofen by X-ray powder diffractometry. *Pharmaceutical Research* 14(9) (1997).

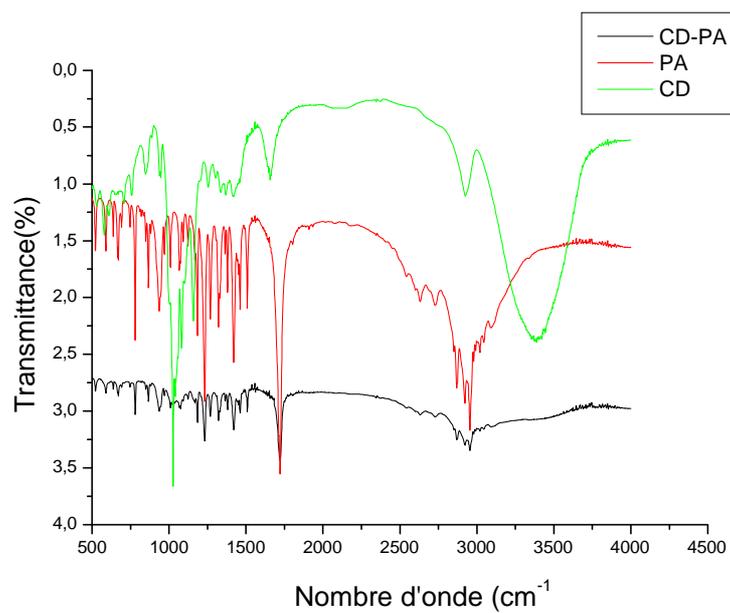
[74]: Warrington S. Effects of piroxicam-beta-cyclodextrin on the gastrointestinal tract. *European Journal of Rheumatology & Inflammation*. 12. 29-37, (1993).

[75] : Julie Vaysse-Dufaure, « Apport de la Résonance Magnétique Nucléaire pour le contrôle et la qualité de médicaments conventionnels, de phytomédicaments et de compléments alimentaires », thèse doctorat en Chimie - Biologie – Santé, Université de Toulouse, (2011).

Annexes

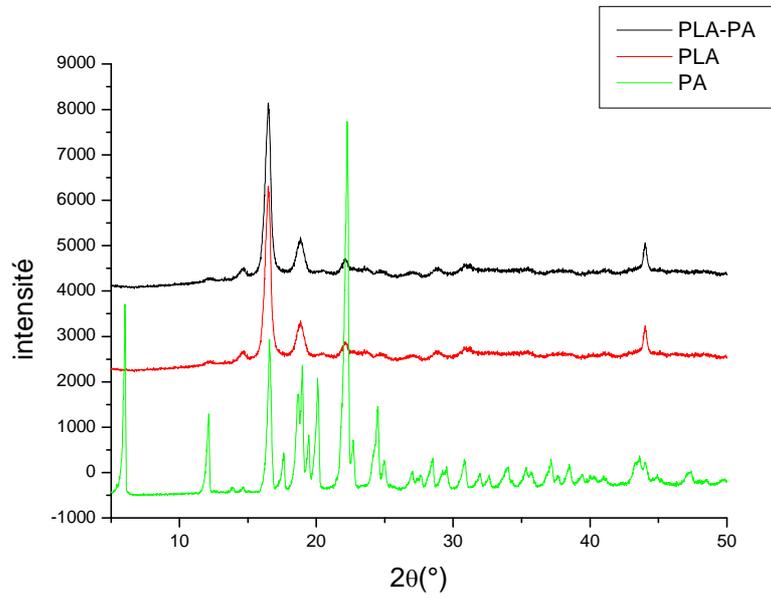


Spectre DRX du S₁, β -CD et PA

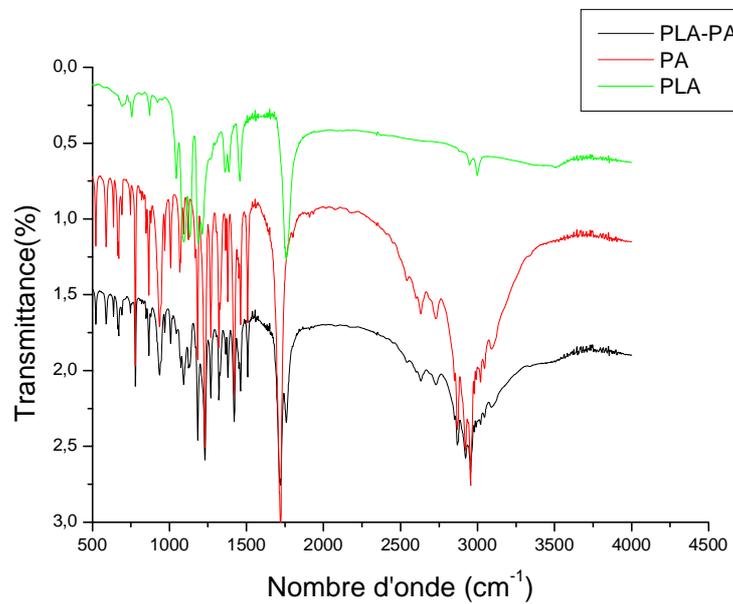


Spectre IR-TF du S₁, β -CD et PA

Annexes



Spectre DRX du S₂, PLA et PA



Spectre IR-TF du S₂, PLA et PA.

Résumé :

Les polymères biodégradables sont des polymères les plus utilisées dans le domaine pharmaceutiques et ces derniers combinent à un principe actif de manière que ce dernier soit libère dans certains conditions ce qu'on appelle l'incorporation du principe actif dans la matrice polymère (PLA/CD).

Utilisation de deux méthodes de caractérisation dans le but d'analyser et caractériser les matières premières, a savoir le PLA, CD, ainsi que l'ibuprofène pur. La spectrophotométrie infrarouge (IR-TF) nous permet d'identifier les différents groupements fonctionnels, et pour la diffraction des rayons X nous permet d'identifier la structure cristalline et cela on référant a la littérature.

Les études de la cinétique de relargage de l'ibuprofène dans un milieu physiologique à pH=6.8 ont montré que plus la masse de la cycodextrine augmente plus la libération du PA augmente, effectivement la CD améliore la solubilité du PA.

Mots clés : β -CD, Ibuprofène, PLA, mélange physique.