

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université A. Mira de Bejaia



Faculté de Technologie
Département de Génie des procédés
Laboratoire des Matériaux Organiques

Mémoire

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE Master

Domaine : Science et Technologie Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie Pharmaceutique

Présenté par

GHILAS Walid

HADJAL Nadia

Thème

**Optimisation du taux d'encapsulation de l'ibuprofène en utilisant la
technique d'HPLC**

Soutenue le 04/07/2022

Devant le jury composé de :

Nom et Prénom	Grade		
AZOUZ L'Hachemi	MCB	Université de Béjaia	Président
BOUCHAL Fatiha	MCA	Université de Béjaia	Examinateur
REZGUI Farouk	Professeur	Université de Bejaia	Encadrant
HAMMOUMRAOUI Lydia	Doctorante	Université de Bejaia	Co- Encadrant

Année Universitaire : 2021/2022

Remerciement

Nous rendons grâce tout d'abord à Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la patience, la santé et la volonté pour achever ce travail.

*Nous adressons nos vifs remerciements à notre promoteur, Monsieur **Farouk REZGUI**, Professeur à l'Université de Bejaia, sans lui ce travail n'aurait pu aboutir. On le remercie infiniment pour sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, son aide indispensable ainsi que la liberté qui nous a donné afin d'exploiter et d'employer notre capacité au complet et qui ont rendu ce travail concret.*

*Ainsi qu'à Madame, **Lydia HAMMOUMRAOUI** notre Co-promotrice, qui nous a guidé dans chaque pas, qui était présente, disponible et disposée à tout moment pour satisfaire notre curiosité et répondre aux questions qu'on se posaient. Nous lui souhaitons beaucoup de succès dans son travail de recherche, et pleins de bonheur et de bonne santé. Que dieu l'accompagne dans tout ce qu'elle fait.*

*Il est judicieux de présenter nos plus humbles remerciements à la société **Hikma Pharmaceuticals** qui permet aux étudiants d'améliorer leurs pratiques en leur proposant des stages et nous exprimons nos plus vifs remerciements à Monsieur **IZZEROUKEN Azzedine**, le manager du site **Dar Al Arabia-Rahmania** et Madame **ABDOUNE Salma**, la directrice du laboratoire ; nous exprimons notre immense gratitude, pour nous avoir accueillis au sein de toutes les unités de production et d'avoir mis à notre disposition tout le matériel nécessaire pour réaliser ce travail.*

Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de contrôle qualité de Hikma pharma. Merci pour votre sympathie, gentillesse qui nous a rendu nos brefs séjours parmi eux, agréable et inoubliable.

*Nous tenons à adresser nos remerciements les plus distinguées à Monsieur **AZOUZ L'hachemi** pour tous les conseils, les explications, la patience et d'avoir été présent et rependu à toutes nos questions durant notre travail au sein du laboratoire LMO. Et on le remercie pour avoir accepté de présider la commission des membres du jury.*

*A Madame **BOUCHAL Fatiha**, d'avoir acceptée d'examiner et d'évaluer notre travail. Nous avons l'honneur et le plaisir de vous remercier dans votre cadre d'enseignante, pour vos conseils et tout ce que vous nous avez apporté durant notre cycle d'études.*

Dédicaces

*Aux témoignages d'affection, d'amour et de grandes reconnaissances, aux être les plus chers que j'ai dans ma vie ; **A ma très chère mère** affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte ; sois certaine Maman que tu resteras gravée dans mon cœur.

Je dédie ce modeste travail à mon père ainsi qu'à mon frère Nassim qui a été plus qu'un frère pour moi et mes chères sœurs qui n'ont pas cessé de m'encourager durant toutes mes études. Que dieu me les gardes.

A la mémoire de ma chère sœur qui nous a quittés, qu'elle repose en paix.

A mes amis Didou, Nadir, Mimoun, Amar et Yanis et à tous ceux qui me sont chers, je leurs dédie ce modeste travail.

Pour tous mes amis (es).

A tous ceux qui m'aiment et que j'aime.

A ma coéquipière qui m'a supporté durant tout ce travail.

Walid

Dédicaces

Tout d'abord, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force, la chance et la patience pour achever ce travail.

Ensuite, je passe mes dédicaces à ma chère maman et mon cher papa qui m'ont éduqué de la meilleure façon qui soit. Je tiens à leur faire part de ma reconnaissance infinie pour tout ce qu'ils ont sacrifié pour faire de moi la personne que je suis. Longue vie à vous incha'allah.

Mes chères sœurs, mes chers frères et ma chères tante Soraya, je leurs souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et de bonne santé.

*Aussi, je dédie ce mémoire à mon binôme **Walid**, pour la complicité, le partage et tout le vécu que nous avons enduré et surmonté ensemble.*

A mes amies, Sabrina, Lydia, Samir, Abdelkrim, Tayeb et Amar.

A l'ensemble de mes enseignants, du primaire jusqu'à ce jour.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

Nadia

Sommaire

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction Générale..... 1

Chapitre I : Généralités (médicament, principe actif et excipient)

Partie 1 : Généralités sur les médicaments

I.1. Définition d'un médicament	3
I.2. Composition d'un médicament	3
I.2.1 Principe actif	3
I.2.2 Excipient	3
I.3. Origine des médicaments	3
I.4. Forme pharmaceutique et voie d'administration	3
I.5. Classification des médicaments	4
I.6. Forme à libération modifiée	4
I.6.1. Forme à libération accélérée.....	5
I.6.2. Formes à libération différée.....	5
I.6.3. Forme à libération contrôlée.....	5
I.6.4. Formes à libération ciblée.....	6
I.6.5. Systèmes à résidence gastrique prolongée.....	6

Sommaire

I.6.6. Matrices utilisées pour les formes à libération prolongée	7
a. Matrices hydrophiles	8
b. Matrices érodables.....	8
c. Matrices inertes	8

Partie 2 : Poly (acide-lactique)

I.7. Généralités sur les bios polymères	9
I.8. Polymères biodégradables	9
II.9. Classification des polymères biodégradables	10
I.10. Polyacide lactique (PLA)	11
I.11. Applications du PLA.....	12
I.12. Propriétés du polyacide lactique (PLA)	13

Partie 3 : Ibuprofène et les anti-inflammatoires

I.13. L'ibuprofène	14
I.13.1. Origine de l'Ibuprofène.....	14
I.13.2. Pharmacologie de l'Ibuprofène.....	14
I.13.3. Caractéristiques physico-chimiques de l'Ibuprofène.....	15
I.14. Les anti inflammatoires	16
I.14.1 Définition de la réaction inflammatoire	16
I.14.2. Médiateurs de la réaction inflammatoire.....	16
I.15. La thérapeutique anti-inflammatoire.....	17
I.15.1. Définition des médicaments anti-inflammatoires	17
I.15.2. Classification des médicaments anti-inflammatoires.....	17
a. Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	17
b. Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	17

Sommaire

I.15.3. Les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	18
I.15.4. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens	18

Chapitre II : Micro-Encapsulation

II.1. Définition et historique.....	19
II.2. Morphologies des microparticules	20
II.2.1. Systèmes réservoirs (Nano et microcapsules)	20
II.2.2. Systèmes matriciels (Nano et microsphères)	20
II.3. Objectifs de l'encapsulation et domaines d'application.....	21
II.4. Procédés d'encapsulation	22
II.5. Paramètres influençant l'encapsulation par évaporation de solvant.....	26
II.6. Cinétique de libération du principe actif encapsulé.....	27
II.6.1. Système à libération déclenchée.....	28
II.6.2. Système à libération prolongée.....	28

Chapitre III : Notions fondamentales sur les plans d'expériences

III.1. Introduction	29
III.2. Définition d'un plan d'expérience et domaine d'application.....	29
III. 3. Terminologie (Facteur et réponse)	30

Sommaire

a. Niveau des facteurs	30
b. Espace expérimental.....	31
c. Domaine d'études.....	31
d. Réponse	32
III.4. Méthodologie de mise en place d'un plan d'expériences	32
III.5. Plans de criblage.....	33
III.6. Plans d'optimisation ou plans pour surfaces de réponses	33
III.7. Plans de Box-Behnken	33
III.8. Avantages du modèle de Box-Behnken	35

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

Partie I : Contrôle physico-chimiques de la matière première (Principe Actif)

I.1. Equipements et appareillages utilisés.....	36
---	----

Partie II : Elaboration et caractérisation des microparticules polymériques d'ibuprofène

II.1. Matériels	38
II.1.1. Matières premières.....	38
II.1.1.1. Principe actif : ibuprofène	38
II.1.1.2. Excipients	39
II.1.2. Equipements et appareillages utilisés	40
II.2. Méthodes	41
II.2.1. Méthode de préparation des microparticules de PLA contenant de l'ibuprofène...41	

Sommaire

II.2.2. Optimisation des paramètres d'encapsulation	41
II.2.3. Taux d'encapsulation.....	42
II.2.4. Caractérisation des microparticules.....	43
II.2.4.1. Caractérisation des microparticules par HPLC	43
II.2.4.2. Tailles des microparticules	44
II.2.4.3. Caractérisation des microparticules par IR-TF.....	44
II.3. Cinétique de libération in vitro de l'ibuprofène	45
II.3.1. Matériels et matières utilisé.....	45
II.3.1.1. Matériels	45
II.3.1.2 Matières	45
II.3.2. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène dans une solution tampon PH=6.8	46

Chapitre V : Résultats et discussions

Partie I : Contrôle physico-chimiques de la matière première (Principe Actif)

I.1. Contrôle physico-chimiques du principe actif (Ibuprofène)	47
I.2. Détermination du temps de rétention de l'Ibuprofène par HPLC	48
I.3. Profil de dissolution de l'ibuprofène.....	49

Partie II : Elaboration et caractérisation des microparticules polymériques d'ibuprofène

II.1. Taux d'encapsulation.....	50
II.2. Construction d'un plan d'expériences	50
II.3. Validation et analyse graphique du modèle.....	53
II.4. Diagramme d'optimisation des paramètres d'encapsulation	54

Sommaire

II.5. Taille et morphologie des microparticules	56
II.6. Caractérisation spectroscopique IR-TF	57
II.7. Libération in vitro de l'ibuprofène	59
II.7.1. Les différents profils de libération d'ibuprofène dans la matrice.....	59
II.7.2. Profils de libération d'ibuprofène seule vs la formulation optimale.....	61
Conclusion générale	63

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien.

DCI : Dénomination Commune Internationale

DCM : Dichlorométhane

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

OTC: Over the counter.

PHB : Polyhydroxybutyrate.

PHBV : Poly (Hydroxybutyrate-Cohydroxyvalerate)

PCL : Polycaprolactones

PHA : Polyhydroxyalcanoates

COX : Cyclooxygénase.

SDM : Système de délivrance du médicament

PEG : polyéthylène glycol

PLG : poly (lactide coglycolide)

PLGA : acide poly (lactique-co-glycolique)

PDLLA : poly (DL-acide lactique)

P (LA-b-CL) : copolymère d'acide polylactique, et de poly (ϵ - caprolactone)

EC : éthylcellulose.

IBF : Ibuprofène.

PLA : Poly (lactique acide).

PA : Principe Actif.

HPMC : hydroxypropylméthylcellulose.

EE : Taux d'encapsulation

UV-Visible : Ultra-violet-Visible

IR-TF : Infrarouge à Transformée de Fourier

pH : potentiel d'Hydrogène

mL : millilitre

μ l : microlitre

nm : nanomètre

mg : milligramme

cm : centimètre

μ m : micromètre

min : minute

$^{\circ}$ C : degré Celsius

Liste des Figures

Figure I.1.1: Classification des systèmes à résidence gastrique prolongée	7
Figure I.1.2 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile	8
Figure I.1.3: Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable	8
Figure I.1.4: Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.....	8
Figure I.2.1 : Processus réactionnel pendant la biodégradation	10
Figure I.2.2 : Classification des polymères biodégradables	11
Figure I.2.3 : Structure chimique de polyacide lactique.....	12
Figure I.3.1 : Structure chimique des deux isomères R et S d'Ibuprofène.....	15
Figure II.1 : Libération activée par la pression du précurseur de colorant encapsulé pour donner une réaction colorée sur papier enduit d'argile acide.....	19
Figure II.2 : Structures d'une capsule (a) et d'une microsphère (b)	20
Figure II.3 : Intérêts de l'encapsulation dans le domaine de la santé	22
Figure II.4 : Schéma du procédé d'encapsulation par évaporation	24
Figure II.5 : Représentation schématique des différents modes de relargage des microparticules et allure des cinétiques de relargage D'après Kreuter	28
Figure III.1 : Domaine de variation d'un facteur	31
Figure III.2 : Espace expérimental	31
Figure III.3 : Domaine d'étude.....	32
Figure III.4 : Illustration du plan de Box-Behnken pour trois facteurs.....	34
Figure IV.1 : Structure chimique de l'Ibuprofène	38

Figure IV.2 : Structure chimique du poly (acide lactique).....	39
Figure IV.3 : Structure chimique de PVA	39
Figure IV.4 : Courbe d'étalonnage de l'Ibuprofène par HPLC	44
Figure IV.5 : Courbe d'étalonnage d'ibuprofène par UV-Visible	46
Figure V.1 : Spectre d'ibuprofène par HPLC	48
Figure V.2 : Droite d'étalonnage d'ibuprofène par spectroscopie UV-Visible	49
Figure V.3 : Profil de dissolution de l'ibuprofène.....	49
Figure V.4 : Droite d'étalonnage d'ibuprofène par HPLC	50
Figure V.5 : Diagramme de parité comparatif entre les valeurs prédites et expérimentales ...	53
Figure V.6 : Diagramme des résidus en fonction des valeurs prédites	54
Figure V.7 : Diagramme d'optimisation des paramètres d'encapsulation.....	54
Figure V.8 : Formes et tailles des microparticules	56
Figure V.9 : Spectre IR d'ibuprofène pur	57
Figure V.10 : Spectre IR de PLA	58
Figure V.11 : Spectre IR d'IBF, PLA et Microparticules	59
Figure V.12 : Différents profils de libération d'IBF	60
Figure V.13 : Différents profils de libération d'IBF pur et encapsulé	60
Figure V.14 : Profils de libération de l'ibuprofène seule et de la formulation optimale.....	62

Liste des Tableaux

Tableau I.1.1: Formes galéniques les plus courantes	4
Tableau I.3.1 : Les propriétés physicochimiques de l'ibuprofène	15
Tableau II.1: Classification des techniques d'encapsulation selon la nature du procédé	23
Tableau II.2 : Exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode de microencapsulation par évaporation de solvant	24
Tableau III.1 : Exemple d'une matrice expérimental de plan de Box-Behnken pour trois facteurs avec un seul point au centre.....	35
Tableau IV.1 : Tests physico-chimiques du principe actif (Ibuprofène).....	36
Tableau IV.2 : Type et caractéristiques des solvants utilisés	40
Tableau IV.3 : Conditions expérimentales des paramètres étudiés	41
Tableau IV.4 : Matrice des expériences à effectuer donnée par le plan Box-Behnken.....	42
Tableau V.1 : Caractères et aspect du principe actif (Ibuprofène).....	47
Tableau V.2 : Les caractères physico-chimiques du produit testé.....	47
Tableau V.3 : Plan d'expérience avec les résultats obtenus.....	51
Tableau V.4 : Paramètres estimés.....	52
Tableau V.5 : Analyse de la variance	53
Tableau V.6 : Bandes caractéristiques et types de vibration de liaison de l'ibuprofène pur...	57
Tableau V.7 : Bandes caractéristiques et types de vibration de liaison de PAL	58

Introduction générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est un élément important dans le monde entier, vis-à-vis des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. Ainsi l'industrie pharmaceutique joue un rôle principal dans la hausse qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles [1].

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans différentes formes galéniques pour différentes voies d'administration [2]. Parmi elles on trouve la voie orale qui a toujours été la voie la plus simple à utiliser et la plus confortable pour les patients, et qui garantit le suivi des prescriptions.

Parmi les médicaments qui peuvent être administré par la voie orale on trouve l'ibuprofène qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), dérivé de l'acide arylcarboxylique connue aussi sous le nom commercial Xydol. Il est l'un des médicaments utilisés à ce jour pour lutter contre la fièvre, les maux de tête, les douleurs et l'inflammation. Il possède des propriétés antalgiques, antipyrétique et anti-inflammatoire. L'effet de la molécule active (Ibuprofène) est lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [3].

En revanche, cette molécule présente des inconvénients comme la courte durée dans l'organisme et la biodisponibilité. Pour remédier à ce problème plusieurs stratégies thérapeutiques ont été développées tels-que l'encapsulation dans des matériaux polymériques biodégradables.

En général, dans l'industrie pharmaceutique, l'encapsulation vise à éliminer et réduire l'irritation, la toxicité, les interactions médicamenteuses et les effets secondaires, aussi à augmenter sa solubilité et/ou sa stabilité, sa biodisponibilité et à favoriser une libération contrôlée dans l'organisme. En effet, les matériaux les plus appropriés pour une telle application sont les biopolymères ou les polymères biodégradables, en raison de leur biocompatibilité et leurs biodégradabilités, de ce fait leurs applications dans le domaine pharmaceutique s'est développées au fil du temps [4].

C'est donc, dans ce contexte que s'inscrit notre travail de recherche dont l'objectif consiste à optimiser les paramètres d'encapsulation d'un anti-inflammatoire (Ibuprofène) dans un polymère biodégradable (le poly (acide lactique) et étudier le profil de libération du principe actif. Pour ce faire une approche pratique et informatisée a été utilisée, elle s'agit des plans d'expériences. Cette méthode permet d'organiser au mieux les essais qui accompagnent la

Introduction générale

recherche scientifique est applicable à de nombreuses disciplines et à toutes les industries. C'est une méthode qui nous permet d'obtenir le maximum d'informations avec le minimum d'expériences [5].

Ce manuscrit est divisé en cinq (5) chapitres :

- ✓ **Le premier chapitre** consiste à présenter des généralités sur les médicaments, le principe actif (ibuprofène) et le polymère (poly(acide lactique)).
- ✓ **Le deuxième chapitre** est consacré pour la microencapsulation.
- ✓ **le troisième chapitre** porte sur les notions fondamentales des plans d'expériences.
- ✓ **le quatrième chapitre** décrit le matériels utiliser ainsi que les méthodes appliquées.
- ✓ **le cinquième et dernier chapitre** est consacré à la discussions et interprétation des résultats obtenus.

Et à la fin une **conclusion** qui résume l'état final de notre travail en citant les résultats phares obtenus lors de notre étude.

Chapitre I : Généralités (médicament, principe actif et excipient)

Partie I : Généralités sur les médicaments

L'être humain a utilisé des plantes, des minéraux ou des glandes animales comme remède. Ces substances naturelles avec l'apparition des maladies graves sont devenues inefficaces, ce qui a permis l'évolution des nouveaux médicaments d'origine, de formes et de spécificités différentes. Les médicaments, qui sont consommés par des patients pour répondre à des objectifs thérapeutiques, restent des produits industriels particuliers. En outre, les nouvelles technologies ont élargi les possibilités, notamment le génie tissulaire qui utilise des cellules vivantes pour réparer des tissus ou des organes, et la nano médecine, qui utilise des particules ultrafines appelées nanoparticules dans divers contextes médicaux.

I.1. Définition d'un médicament

Un médicament est une substance qui a des propriétés thérapeutiques ou préventives. Contre les maladies humaines ou animales, et toute substance pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal, ou peut leur être administré pour établir un médicament diagnostiqué ou restauré, corrigé ou altéré sa fonction physiologique par exercer des effets pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques [6].

I.2. Composition d'un médicament

Le médicament est rarement une substance seule. Il s'agit généralement d'un produit multi-composant, plus ou moins complexe.

I.2.1. Un principe actif

Le principe actif est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisé par un mécanisme d'action thérapeutique ou prophylactique spécifique dans l'organisme. C'est une substance active aux propriétés pharmacologiques et donc à la base effet du traitement [7].

I.2.2 Un excipient

Les excipients sont des substances auxiliaires inertes utilisées dans les formulations galéniques qui peuvent être conçu pour provoquer une absorption par le corps. Ce sont les plus courantes des substances pharmacologiquement inertes. La recette peut également rendre le médicament sous la forme la plus appropriée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement, le cas échéant, ajuster le taux de libération de la substance active [7].

Chapitre I Généralités (médicament, principe actif et excipient)

I.3. origine des médicaments

Les médicaments proviennent de diverses sources :

- Animale (tissus humains ou animaux),
- Minérale,
- Végétale (plante),
- Microbiologique (vaccins) [8].

I.4. Forme pharmaceutique et voie d'administration

La forme galénique désigne la forme sous laquelle le principe actif est placé et les excipients composent le médicament (tableau I.1).

Tableau I.1: Formes galéniques les plus courantes [9].

Voie d'administration	Forme pharmaceutique
Orale	Comprimés, gélules, solution ou suspension aqueuse
Parentéral	Solution aqueuse
Rectal	Suppositoires
Vaginal	ovules, solutions aqueuses
Ophtalmique	Collyres (solutions aqueuses)
Percutané	Huile, patchs percutané
O.R.L	Solutions aqueuses pulvérisé ou non

I.5. Classification des médicaments

Il existe des milliers de médicaments. Chaque médicament est utilisé dans un but précis par différentes spécialités médicales. Il existe de nombreuses façons de classer les médicaments.

Voici le plus important :

- **Les classifications utilisées en médecine**
 - Classement par DCI (dénomination commune internationale),
 - Classement par action thérapeutique,
- **Classification selon les modes d'achats**
 - Les médicaments (éthiques).
 - Les médicaments OTC (Over the counter).

➤ **Classification selon le brevet**

- Les médicaments appelés, « princeps » ou « originaux »,
- Les médicaments génériques [10].

I.6. Les formes à libération modifiée

Elles font partie des systèmes de délivrance des médicaments (SDM) qui englobent toute forme ou dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme de la substance pharmacologiquement active.

Toutes ces formes sont rendues possibles grâce aux progrès réalisés dans la granulation et à la disponibilité d'une gamme de polymères ayant différentes propriétés physico-chimiques [10].

I.6.1. Les formes à libération accélérée

Lorsque l'on souhaite agir le plus rapidement possible, comme pour les antalgiques, les comprimés à libération accélérée, bien que traditionnels, doivent être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration ou en présence de salive. Ainsi, en plus des avantages des comprimés traditionnels, ils ont une biodisponibilité comparable aux formes liquides. La première solution est venue des comprimés effervescents dans les années soixante [11].

- **Les lyophilisats oraux,**
- **Les comprimés** (Les comprimés solubles, dispersibles, orodispersibles),

I.6.2. Les formes à libération différée : les comprimés gastros résistants

Ils sont entourés d'un revêtement résistant au pH et leur décomposition se produit dans l'environnement intestinal à pH plus élevé. De tels enrobages permettent de protéger le principe actif de la dégradation en milieu acide et de la dégradation des sucs digestifs (oméprazole : moprazole*, ésoméprazole, inxium*) et de limiter les intolérances digestives (Aspirine du Rhône*) [12]. En distingue ceux qui sont obtenus en recouvrant des comprimés d'un revêtement gastro-résistant (comprimés entériques) et ceux qui sont réalisés par compression de granulés (ou particules) ayant déjà subi un enrobage gastro-résistant [11].

La substance d'enrobage permet au comprimé de se désintégrer uniquement dans l'intestin. Une solution d'acétophtalate de cellulose dans un solvant organique est généralement pulvérisée dans une turbine. La technique est celle du test de désagrégation, mais l'eau est remplacée par

Chapitre I Généralités (médicament, principe actif et excipient)

une solution d'acide chlorhydrique 0,1N. La solution acide a ensuite été remplacée par une solution tampon phosphate pH 6,8 [13].

I.6.3. Les formes à libération contrôlée

- **Systèmes à libération contrôlée par diffusion** (Le système réservoir, Le système matriciel)
- **Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique** (Le système biodégradable, Le système à chaînes polymères greffées)
- **Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant** (Le système à gonflement, Le système à pression osmotique) [13].

I.6.4. Les formes à libération ciblée : coliques

L'intestin grêle est le principal site d'absorption des médicaments, mais favoriser cette absorption au niveau colique peut être bénéfique car au niveau colique, l'activité protéolytique est réduite, ce qui évite au principe actif d'être sensible, aux traitements topiques du cancer et des maladies inflammatoires de l'intestin des concentrations élevées d'ingrédients actifs à ce niveau sont nécessaires [10]. Ceci peut être réalisé de deux manières :

1. En utilisant un revêtement de dissolution dépendant du pH (phtalate d'acétate de cellulose, Eudragit L)

2. Utiliser un revêtement à dissolution dépendant du temps (pompe osmotique). Les avantages du formulaire de décharge modifié sont nombreux :

- Intérêt thérapeutique : maintien à long terme de taux plasmatiques stables du principe actif;
- Réduction des effets secondaires et amélioration de la tolérance (pas de pics de concentration prononcés);
- Confort et observance du patient (fréquence de prise réduite) ;
- Réduire les frais médicaux.

I.6.5. Les systèmes à résidence gastrique prolongée

Ces systèmes (Figure I.1.1) ont grandement amélioré la pharmacothérapie gastrique en libérant localement le médicament, entraînant des concentrations élevées de médicament (carbonate de calcium : antiacides) au niveau de la muqueuse gastrique (éradication de *H. pilori* dans le tissu

Chapitre I Généralités (médicament, principe actif et excipient)

sous-muqueux gastrique), permettant le traitement des ulcères gastriques et coliques, la gastrite et l'œsophagite, et réduisent le risque de cancer gastrique [14].

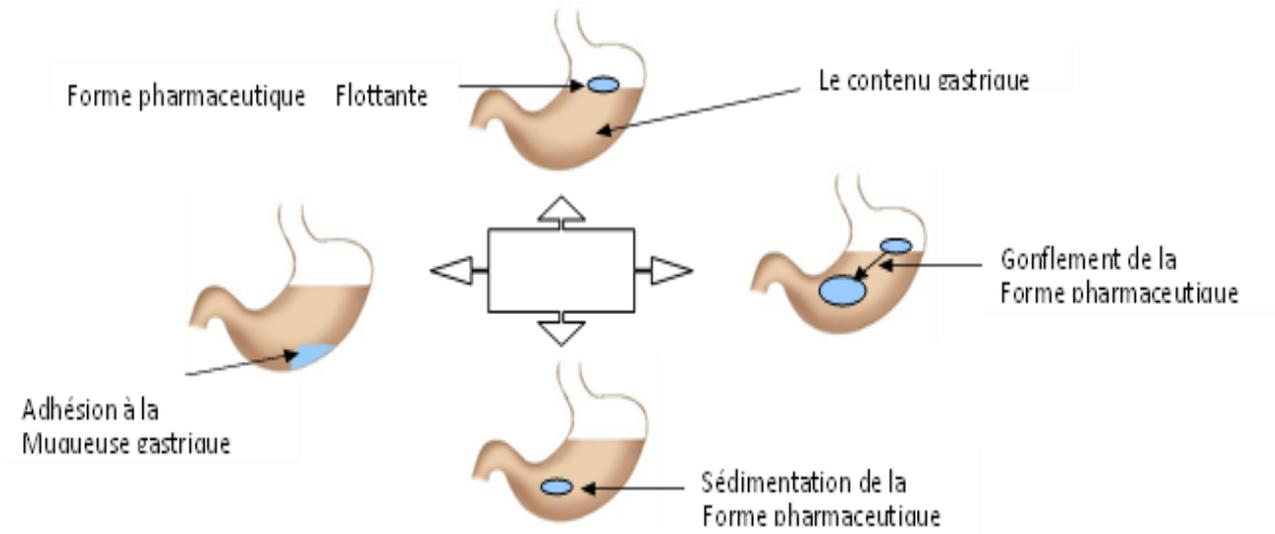


Figure I.1.1: Classification des systèmes à résidence gastrique prolongée [15].

I.6.6. Matrices utilisées pour les formes à libération prolongée

Ils sont conçus pour prolonger l'action des molécules à courte durée de demi-vie ou pour réduire les effets indésirables des concentrations plasmatiques maximales importantes et précoces. Ces formes sont essentiellement représentées par des matrices [15].

"Une matrice est un support composé d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau pour capter le médicament".

La matrice a des tubules dans lesquels l'ingrédient actif est capturé. La libération du principe actif de la matrice se déroule en trois étapes :

1. Le liquide digestif pénètre dans les tubules de la matrice,
2. Le suc digestif dissout les principes actifs,
3. La solution de principe actif diffuse de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux [16].

- Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue :

I.6.6.1. Les matrices hydrophiles :

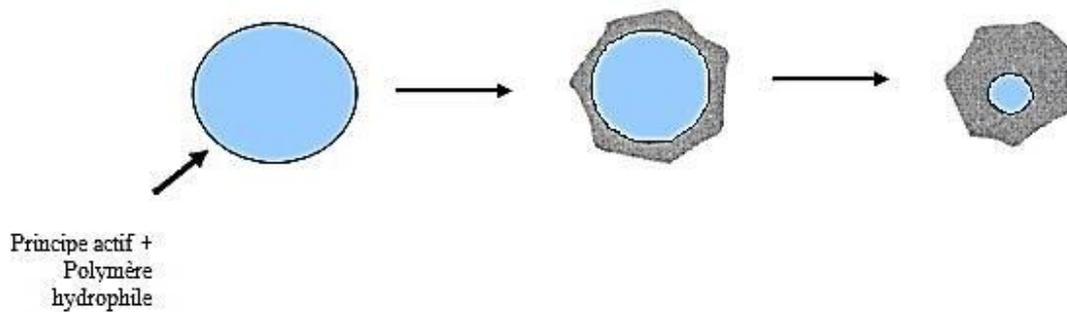


Figure I.1.2 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile.

I.6.6.2. Les matrice érodables

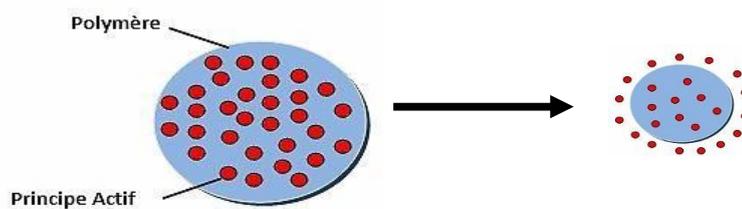


Figure I.1.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.

I.6.6.3. Les matrices inertes

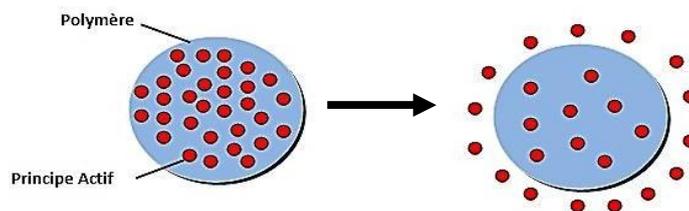


Figure I.1.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.

- Parmi les polymères utilisés comme excipient pour avoir ces matrices inertes dans cette forme de libération on trouve le PLA (poly acide lactique).

Partie II : Poly (acide-lactique).

Les matériaux polymères occupent depuis longtemps une place importante dans l'industrie avec ces différentes formes et autres domaines de notre vie courante, leur production mondiale ne cesse qu'augmenter de nos jours, cette production peut atteindre jusqu'à 200 millions de tonnes par an. Cette accroissance dans la production des matières plastiques est liée aux nouvelles propriétés qu'elles acquièrent. Spécifiquement, par une étude comparative avec les métaux, on décèle les propriétés mécaniques, la faible densité et la grande stabilité chimique dans plusieurs cas qui rendent les matériaux polymères utilisables dans la construction, dans l'électrotechnique, l'industrie chimique et alimentaire et dans plusieurs domaines de l'agroalimentaire.

II.1. Généralités sur les bios polymères :

Les bio polymères peuvent être divisés en trois grandes catégories, en fonction de leurs critères de biodégradabilité et de la provenance des ressources utilisées pour leurs fabrication :

- Polymère biodégradable issu de ressources renouvelables;
- Polymère biodégradable issu de ressources fossiles;
- Polymères non biodégradables issus de ressources renouvelables [17].

II.2. Polymères biodégradables :

Selon le Comité Européen de Normalisation, le terme dégradation regroupe les caractéristiques suivantes : « Un matériau est considéré comme dégradable dans des conditions particulières s'il subit une quelconque dégradation dans un temps donné selon une méthode de mesure normalisée appropriée ». La notion de biodégradation est plus précise, elle se définit comme « une dégradation provoquée par l'activité biologique, notamment l'attaque d'enzymes, comme les bactéries ou les champignons avec un certain retard. Les principaux produits de décomposition sont l'eau, le gaz carbonique, le méthane et éventuellement la nouvelle biomasse non toxique, entraînant des modifications importantes de la structure chimique du matériau. » La fragmentation du matériau correspond à des observations et mesures physico-chimiques. [17].

En effet, le matériau se décompose petit à petit sous l'effet de la réduction de la longueur de la chaîne. A noter que la désintégration est généralement considérée comme correspondant à la fragmentation du matériau en petits morceaux, avec environ 90% de la masse de particules de

Chapitre I Généralités (médicament, principe actif et excipient)

taille inférieure à 2mm. Les micro-organismes utilisent le matériel fragmenté comme nutriments et l'absorbent par des voies métaboliques.

En résumé, la « biodégradabilité » est définie comme la capacité d'un matériau à être dégradé par une attaque microbienne.

Par parmi les matériaux biodégradables on trouve la Cellulose, chitine, amidon, polyhydroxyalcanoate, polylactide, La polycaprolactone et le collagène sont connus comme des polymères synthétiques biodégradables dans le milieu naturel [18].

II.3. Classification des polymères biodégradables :

Il existe différents polymères biodégradables.

Avérons propose des méthodes de classification selon le mode de synthèse des polymères biodégradables, l'origine et les propriétés des matières premières. Il existe quatre grandes catégories [19]. Voir les figures I.2.1 :

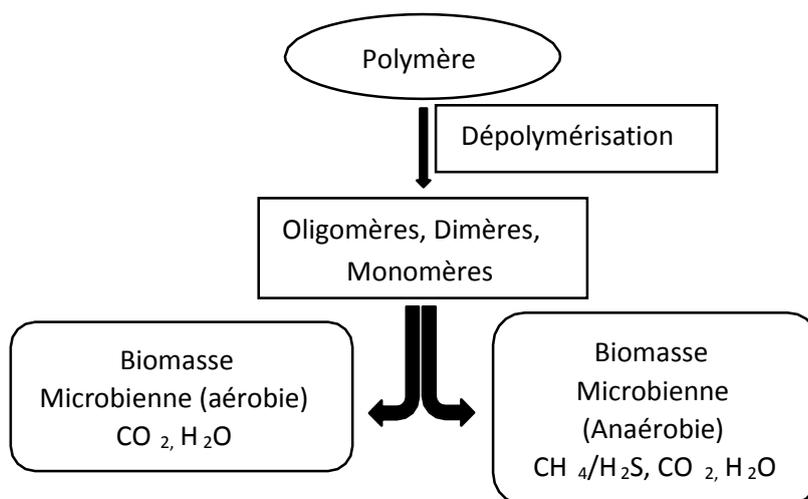


Figure I.2.1 : Processus réactionnel pendant la biodégradation

- Polymère issu de la biomasse, obtenus à partir de ressources agricoles : ce sont les amidons et leurs dérivés, la cellulose, la chitine, le chitosane, la lignine, d` et autres polysaccharides, mais aussi les protéines, animales ou végétales;
- Polymères produits par des micro-organismes et obtenus par extraction : polyhydroxyalcanoates;

- Polymère dérivé de la biotechnologie, Fabriqué par synthèse conventionnelle à partir de monomères issus de ressources renouvelables comme le poly(acidelactique) ;
- Les polymères dont les monomères sont issus de matières premières fossiles et sont obtenus par synthèse conventionnelle : ce sont les polyesters tels que les poly (ϵ -caprolactone), les polyesters amides, les Co polyesters aliphatiques (PBSA) ou aromatiques (PBAT).

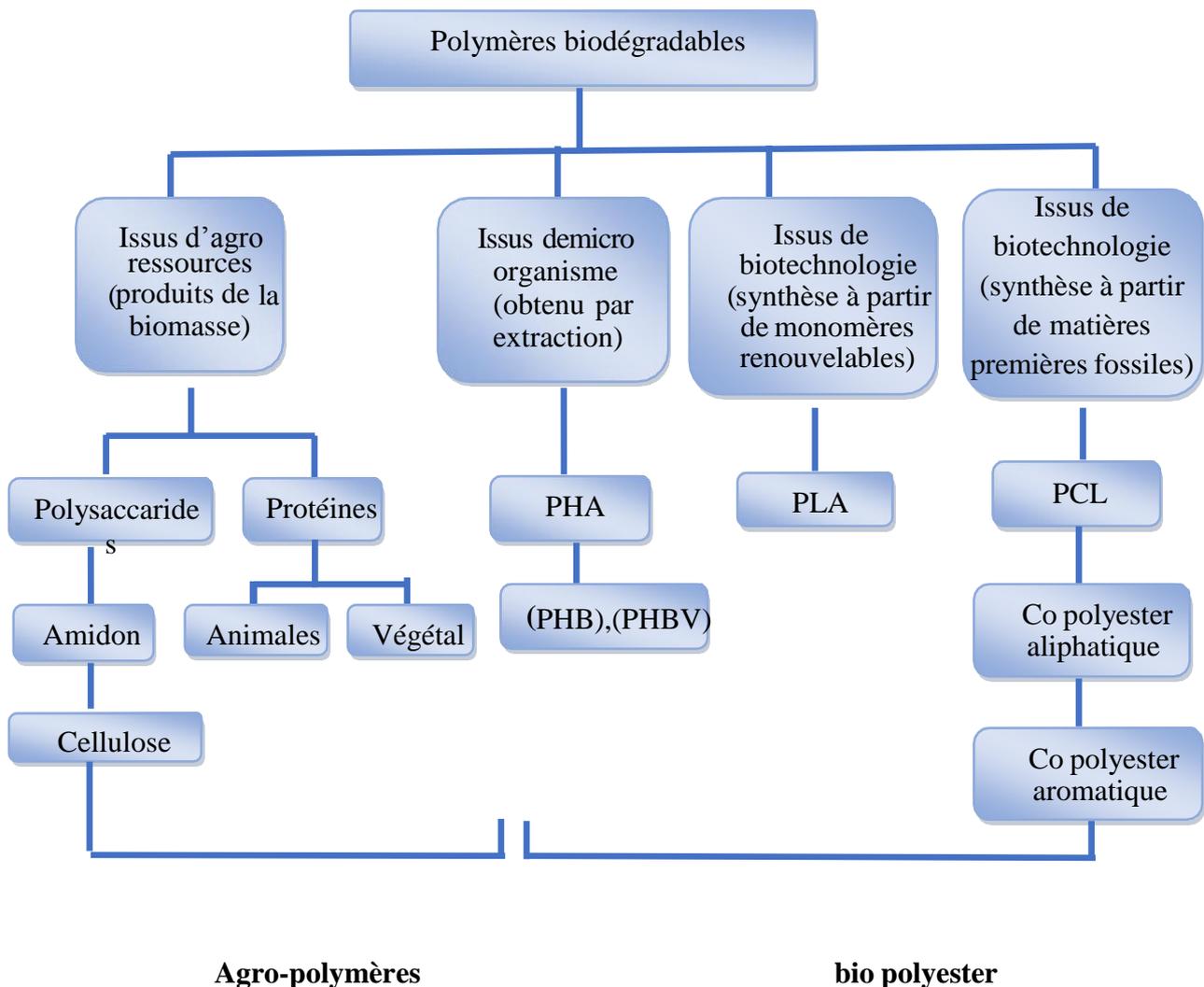


Figure I.2.2 : Classification des polymères biodégradables [20].

II.4. Polyacide lactique (PLA)

Les polyesters biodégradables comme l'acide poly lactique (PLA), avec le formidable développement des bios polymères, s'est imposé comme un matériau innovant dans les industries pharmaceutique, d'emballage alimentaire, du textile et de l'habillement. L'acide poly

lactique (PLA) ou polylactide est le plus prometteur de tous. Il s'agit d'un bio polyester aliphatique linéaire synthétique (Figure I.2.3). C'est un polymère thermoplastique amorphe ou semi-cristallin selon la stéréochimie du squelette carboné. Son principal avantage est qu'il est fabriqué à partir de ressources amylicées 100% renouvelables telles que le maïs, le blé, la betterave et la pomme de terre. De plus, il est non toxique, biodégradable [21].

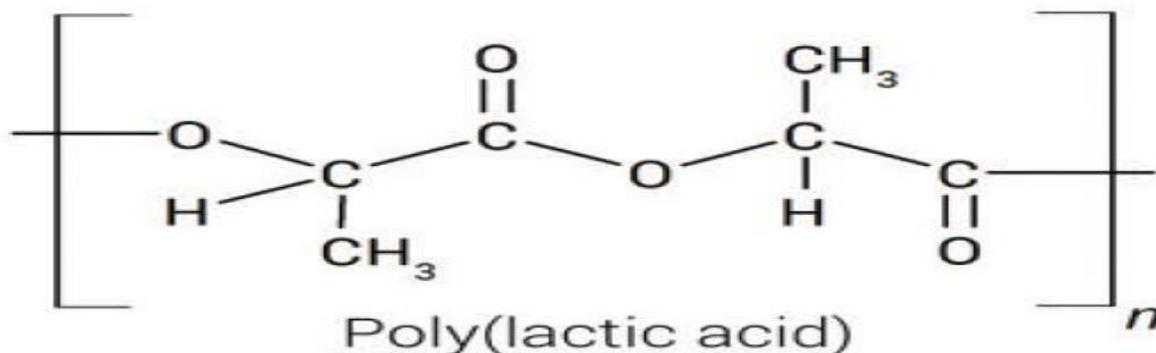


Figure I.2.3: structure chimique de polyacide lactique [18].

II.4.1. Applications du PLA

II.4.1.1. En médecine et pharmacie

La première application des polymères est médicale, notamment en raison de leur coût élevé est raisonnable dans ces applications de grande valeur. Ajouter à leurs propriétés de biocompatibilité et de bio-résorptions liées à la résistance mécanique sont très importantes pour garantir la fonctionnalité attendue. Il existe actuellement plusieurs types de bio-polymères employés dans le domaine médical. Les polyesters de synthèse tels que les polyacides (PLA) [21].

II.4.1.2. En alimentaire

Ses applications sont principalement frappantes dans le domaine de l'emballage comme la plupart des métiers traditionnels [22].

Le secteur de l'emballage est un autre créneau important pour le marché des polymères biodégradables. Ils résolvent des problèmes de gaspillage, mais nécessitent toutefois la mise en place d'une filière de gestion de déchets adéquate à ce type de produits. Ainsi, l'organisation d'une filière de compostage est indispensable pour assurer une valorisation optimale de ces emballages biodégradables. En plus d'être biodégradables, le bio-polymère

Chapitre I Généralités (médicament, principe actif et excipient)

montrer d'autres propriétés intéressantes applications d'emballage. En dehors de Leur fonction principale est la protection du produit, les polymères biodégradables confèrent à l'emballage d'autres fonctions en raison de leurs propriétés intrinsèques. Par exemple, leur perméabilité peut être mentionnée "Vapeur d'eau intéressante pour les produits d'emballage aussi frais que les fruits et légumes" [21].

II.5. Propriétés du polyacide lactique (PLA)

Le polylactide est connu pour sa facilité de traitement, sa biocompatibilité et sa biodégradabilité (principalement due à l'hydrolyse) [23].

En raison de la chiralité de l'acide lactique et du lactide, les propriétés du polylactide sont très diverses. Par conséquent, une large gamme de propriétés physiques et mécaniques peuvent être obtenue en faisant varier la composition et le poids moléculaire du PLA.

Partie III : Ibuprofène et les anti-inflammatoires

L'ibuprofène est un analgésique (antidouleur) et un anti-inflammatoire au même titre que l'aspirine. C'est le constituant actif de nombreux produits commerciaux et il fait partie des antidouleurs en vente libre les plus répandus. La molécule a été découverte par la société Boots dans les années 1960 et cette société a breveté une synthèse qui a longtemps été la méthode de choix pour la production industrielle. Ces médicaments sont l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Leur bénéfice thérapeutique est cependant limité par la survenue d'effets indésirables potentiellement graves, principalement digestifs mais aussi rénaux, pulmonaires, cutanés etc. qui les placent au premier rang de la pathologie iatrogène médicamenteuse.

III.1. L'ibuprofène

L'ibuprofène est un composé aromatique fabriqué pour être utilisé comme Produits pharmaceutiques dans l'industrie pharmaceutique. Cette molécule a été trouvée à Nottingham.[24] L'ibuprofène (acide 2 (4 isobutylphényl) propénoïque) est un groupe de dérivés d'acide propénoïque spécifiquement utilisés pour traiter la douleur qui se produit lors de maladies inflammatoires telles que les menstruations, les maux de tête et l'arthrite Maladies courantes comme les rhumatismes et les rhumes [25].

III.1.1. Origine de l'Ibuprofène

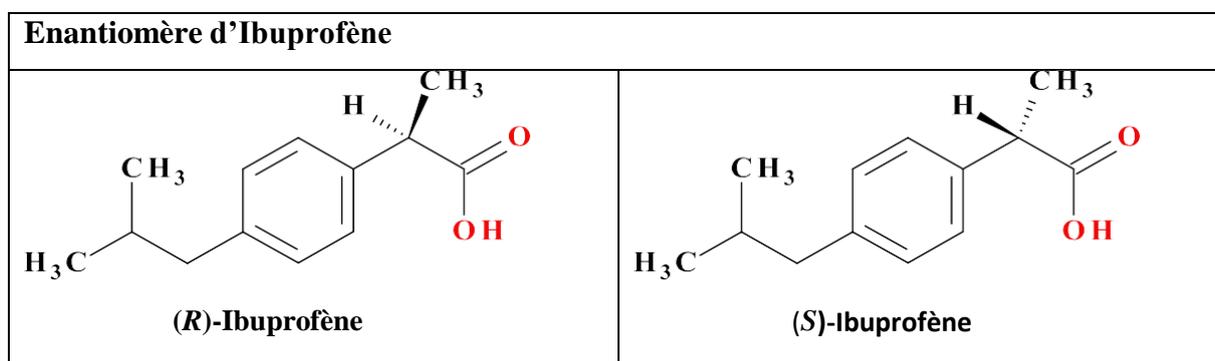
L'ibuprofène a été développé au fil des ans par les chercheurs. Après une revue systématique de 600 propriétés antipyrétiques et analgésiques en 1960, c'est une molécule potentielle. Elle a été vendue sous différents noms Bluefen, Advil, Nurofen, Upfen, Motrin, Algifen, Argifol [26].

III.1.2. Pharmacologie de l'Ibuprofène

L'ibuprofène est également un inhibiteur non sélectif de la prostaglandine synthèse c'est ce qu'on appelle la cyclooxygénase (COX). Comme mentionné précédemment, il s'agit des enzymes qui catalysent la première étape de la synthèse des médiateurs inflammatoires. L'ibuprofène est vendu à faible dose en raison de son effet antalgique (analgésique) Niveau 1) et antipyrétiques. Son effet anti-inflammatoire ne se produit qu'à fortes doses. (Pour les adultes de plus de 1200 mg/jour). D'un point de vue stéréochimique (Figure I.3.1), seul l'arrangement (S) est l'énantiomère de la molécule qui a un effet médicinal efficace. En fait, l'énantiomère (R) est un tiers puissant [26].

Chapitre I Généralités (médicament, principe actif et excipient)

Figure I.3.1: Structure chimique des deux énantiomères R et S d'Ibuprofène [27].



III.1.3. Caractéristiques physico-chimiques de l'Ibuprofène

L'ibuprofène (IBF) est une poudre cristalline blanche, solide cireux léger avec une faible odeur et un fort goût caractéristique. Une fois avalé, IBF laisse une sensation de brûlure dans la gorge. L'ibuprofène est insoluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, l'octanol, le diméthylsulfoxyde et le chloroforme. (Tableau I.3.2) ci-dessous donne la solubilité approximative de l'IBF dans certains solvants organiques. Aussi la solubilité de l'ibuprofène est proportionnelle au pH du milieu. En effet, La solubilité de l'IBU augmente fortement avec la valeur du pH, c'est-à-dire que la teneur en médicament est importante partiellement insoluble à faible pH, facilement soluble à pH alcalin [25].

Tableau I.3.2: Les propriétés physicochimiques de l'ibuprofène [25].

Poids mol. (g/mole)	206,28
Formule chimique	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Structure chimique	<p>Structure chimique</p>
Solubilité (mg/l) (25°C)	21
Kd (l/kg)	453.79
log Koe	3.94

Température de fusion (°C)	75 à 77,5
pKa (20°C)	4,91
Tension de vapeur (Pa)	$2,48 \times 10^{-2}$
Constante de la loi de Henry (atm/m³/mole)	$1,5 \times 10^{-7}$

III.2. Les anti-inflammatoires

III.2.1 Définition de la réaction inflammatoire

L'inflammation est définie par les principaux signes en degrés Celsius : couleur (rougeur), tumeur (œdème), chaleur (chaleur), douleur (douleur). Selon la gravité de la crise, cette réponse peut s'accompagner d'une atteinte fonctionnelle locale [28].

Il s'agit d'un processus physiologique par lequel le corps se défend contre diverses attaques qui entraînent des lésions tissulaires et une perturbation de l'état général.

On parle ici d'un phénomène physiologique bénéfique pour l'organisme appelé « **inflammation aiguë** ». Les effets négatifs de ce phénomène surviennent lorsque l'inflammation persiste et devient chronique. Dans ce cas, il devient défavorable et doit être contrôlé par des médicaments [28].

III.2.2. Médiateurs de la réaction inflammatoire

L'inflammation comprend les cellules (granulocytes, mastocytes, macrophages, plaquettes, fibroblastes, lymphocytes et cellules endothéliales), les vaisseaux sanguins, les modifications de la matrice extracellulaire et une variété de médiateurs potentiellement pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires. Les cellules impliquées par leurs actions peuvent altérer ou pérenniser la réponse inflammatoire [29].

III.2.2.1. Médiateurs dérivés du plasma : Présents dans le plasma sous forme de précurseurs et doivent être activés pour acquérir leurs propriétés. Ce sont des facteurs de coagulation. Kinine et complément.

III.2.2.2. Médiateur d'origine cellulaire : Préformé et séquestré dans des granules intracellulaires libérés après des stimuli inflammatoires. Ce sont la sérotonine et l'histamine.

III.2.3. La thérapeutique anti-inflammatoire

III.2.3.1. Définition des médicaments anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés pour traiter l'inflammation de manière locale ou générale. Ce sont des médicaments symptomatiques qui n'agissent pas sur l'étiologie de l'inflammation et se manifestent lorsque ce processus physiologique devient destructeur, notamment en raison de la douleur qu'il provoque [30].

III.2.3.2. Classification des médicaments anti-inflammatoires

III.2.3.2.1 Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens, ou corticostéroïdes, sont des dérivés d'hormones stéroïdiennes produites par le cortex surrénalien. Ils agissent sur tous les composants inflammatoires en contrecarrant l'action de la phospholipase A2, une enzyme qui catalyse la libération d'acide arachidonique des membranes cellulaires. Par conséquent, ils bloquent la libération d'acide arachidonique et exercent un effet holistique et rapide sur l'inflammation, on peut trouver parmi ces corticoïdes ceux qui ont un effet très puissant et/ou prolongé tels que le prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, bétaméthasone ou la dexaméthasone [31].

III.2.3.2.2. Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La famille des AINS contient de nombreuses substances appartenant à plusieurs familles chimiques qui ont en commun d'être des acides faibles [28].

Ils n'agissent que sur certains des composants inflammatoires. Ils bloquent la dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase et s'opposent ainsi à la production de prostaglandines et de thromboxane A2. Les AINS peuvent également agir sur les composantes cellulaires de l'inflammation en bloquant la mobilité cellulaire [31].

III.2.4. Les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens

1- Analgésie : L'analgésie des AINS s'exerce à la fois au niveau périphérique et central, mais les périphériques prédominent, et l'analgésie est généralement associée à des prostaglandines anti-inflammatoires et enflammées.

2- Effet anti-chaleur : En cas de dégagement de chaleur, la température peut être abaissée à une valeur proche de la normale [32].

3- Effet anti-inflammatoire : Le rôle des prostaglandines dans l'inflammation est de provoquer une vasodilatation et d'augmenter la perméabilité vasculaire. Les effets anti-inflammatoires relativement faibles des AINS administrés à la plupart des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent soulager la douleur, la raideur et l'enflure, mais ne modifient pas la cause de la maladie [33].

III.2.5. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont couramment utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et les douleurs (douleurs dentaires, douleurs postopératoires, etc.). Le mécanisme d'action des AINS est l'inhibition de la cyclooxygénase (COX), une enzyme importante dans la biosynthèse des prostaglandines. On suppose que cette enzyme existe sous deux iso formes, COX1 et COX2. COX1 est exprimé de manière constitutive dans les cellules normales (plaquettes, tractus gastro-intestinal, rein, etc.). COX2 est spécifiquement exprimé dans les cellules inflammatoires et est associé à des réponses inflammatoires aiguës et chroniques [34]. On pense que les AINS traditionnels inhibent à la fois COX1 et COX2.

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus connus on trouve l'aspirine et l'ibuprofène.

Afin de réaliser notre étude nous avons choisi la molécule d'ibuprofène comme candidat principe actif, de ce fait la suite de ce travail s'est portée sur cette molécule.

Chapitre II : Micro-Encapsulation

II.1. Définition et historique

La microencapsulation est un ensemble de technologies qui retiennent les matériaux solides, liquides ou gazeux dans de petites capsules polymères scellées [35]. En général, la substance médicamenteuse est encapsulée dans un polymère biodégradable ou biocompatible formant un complexe à l'échelle microscopique ayant un diamètre compris entre 1 et 1000 μm . En ce qui concerne la voie parentérale, le diamètre des microparticules doit être inférieur à 250 μm , idéalement inférieur à 125 μm , afin de permettre des injections avec des diamètres d'aiguille acceptables [36].

Les premières publications, consacrées à la microencapsulation et ses applications éventuelles dans le domaine pharmaceutique remontent à 1931, rédigées par deux chercheurs chimistes, Bungenburg de Jong et Kaas. Les premières tentatives de technologie d'encapsulation ont été réalisées dans le domaine de l'imprimerie, qui remontent à 1953 lorsque B. Green et L. Schleicher ont produit des particules de colorant par coacervation complexe entre la gélatine et la gomme arabique, se brisent sous l'effet de la pression d'une tête d'imprimante ou d'un stylo (Figure II.1) [37, 38].

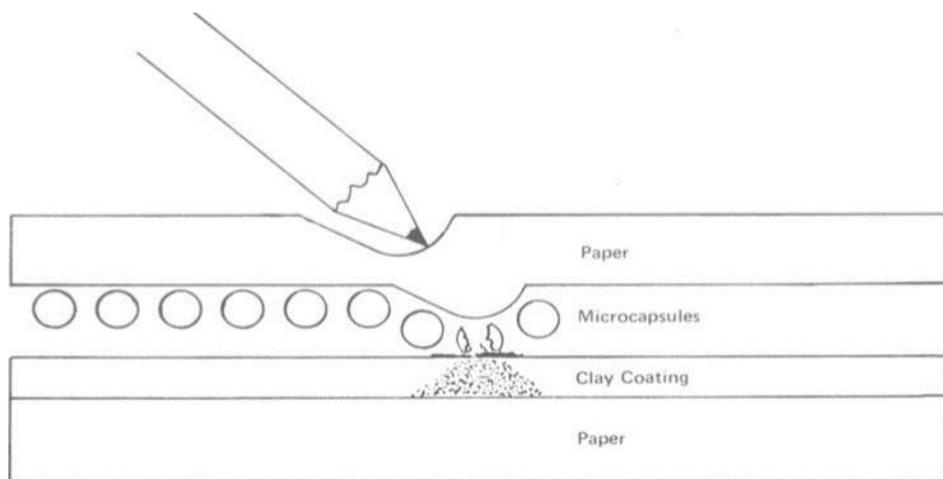


Figure II.1 : Libération activée par la pression du précurseur de colorant encapsulé pour donner une réaction colorée sur papier enduit d'argile acide.

À la fin des années 1950, les microcapsules étaient utilisées dans les produits pharmaceutiques, tels que les analgésiques à libération lente, et d'autres applications industrielles telles que les colles. Dans les années suivantes, la microencapsulation est devenue un domaine dynamique de la recherche académique et industrielle [39].

Depuis, l'industrie pharmaceutique a mis au point un certain nombre d'autres produits de revêtement et beaucoup d'autres méthodes d'encapsulation.

Aucun médicament ne peut exercer une activité thérapeutique si la molécule biologiquement active qu'il renferme n'est pas capable de franchir les barrières biologiques, qui séparent le site d'administration du site d'action. Certaines molécules sont inefficaces parce qu'elles diffusent complètement et rejeter sans pouvoirs atteindre le site d'action, ce qui nécessite leurs encapsulations afin d'obtenir une réponse thérapeutique souhaiter. L'encapsulation des principes actifs pour assurer une libération contrôlée, modifiée, prolongée ou ciblée est l'un des défis de recherche du début du 21^{ème} siècle [40].

II.2. Morphologies des nanoparticules

Les nano et nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 μm . Elles sont constituées d'un matériau capable de retenir les molécules actives par séquestration ou adsorption. Les matériaux enrobant utilisés sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou encore des lipides.

Selon la nature de ces systèmes, on peut distinguer deux structures de microparticules (figure. II.2) :

II.2.1. Les systèmes réservoirs (Nano et microcapsules) : Les microcapsules qui sont des particules réservoirs constituées d'un cœur de matière active liquide ou solide, entourées d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant, **Richard et Benoit, 2000 [41]**.

II.2.2. Les systèmes matriciels (Nano et microsphères) : dans ce cas, la particule est constituée d'un réseau polymérique ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve dispersée ou dissoute l'espèce que l'on souhaite encapsuler. Cette dernière peut se présenter sous forme de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.

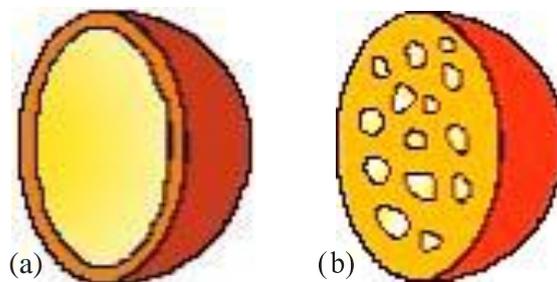


Figure II.2 : Structures d'une capsule (a) et d'une microsphère (b) [42].

II.3. Objectifs de l'encapsulation et domaines d'application

La technique d'encapsulation permet d'immobiliser le principe actif, de le protéger du milieu extérieur, de contrôler et cibler sa libération ou encore de le structurer [43]. Un schéma montrant l'intérêt de la microencapsulation dans le domaine médicale (Figure II.3).

✓ **Immobiliser ou isoler :**

Ceci résulte souvent du désir de limiter le contact entre les parties d'un système. On utilise souvent l'immobilisation dans les cellules microbiennes. En effet, leur confinement dans une membrane semi-perméable permet d'obtenir une activité optimum de par une isolation physique du milieu extérieur.

✓ **Contrôler la libération :**

Dans la plupart des cas, l'encapsulation a pour objet d'établir un profil de rejet précis. A titre d'exemple, dans le domaine médical, le traitement oncoLAR permet la libération progressive d'un agent anticancéreux sur une période de 1 à 3 mois.

✓ **Vectoriser :**

La vectorisation par l'encapsulation permet de cibler l'action du principe actif. Ainsi, l'amélioration de la pénétration de la peau par le derme ou l'épiderme peut être obtenue par encapsulation. Pour ce qui est du domaine pharmaceutique, il est possible de citer l'exemple de l'ibuprofène qui est également encapsulé pour prolonger sa libération et parce qu'il est hydroscopique, et aussi à cause de son goût amer.

✓ **Protéger :**

De nombreux composés actifs sont fragiles et doivent être protégés du milieu extérieur. L'encapsulation permet leur protection contre les contraintes mises en œuvre. Les vitamines E et C sont très souvent encapsulées en raison de leur sensibilité à la dégradation au contact de la lumière, de la chaleur ou de l'oxygène.

✓ **Structurer :**

En encapsulant un composé liquide dans une microparticule solide, on obtient un changement de l'état physique du principe actif de liquide à solide. Il permet par exemple une homogénéisation simplifiée du mélange de la matière première liquide dans une poudre.

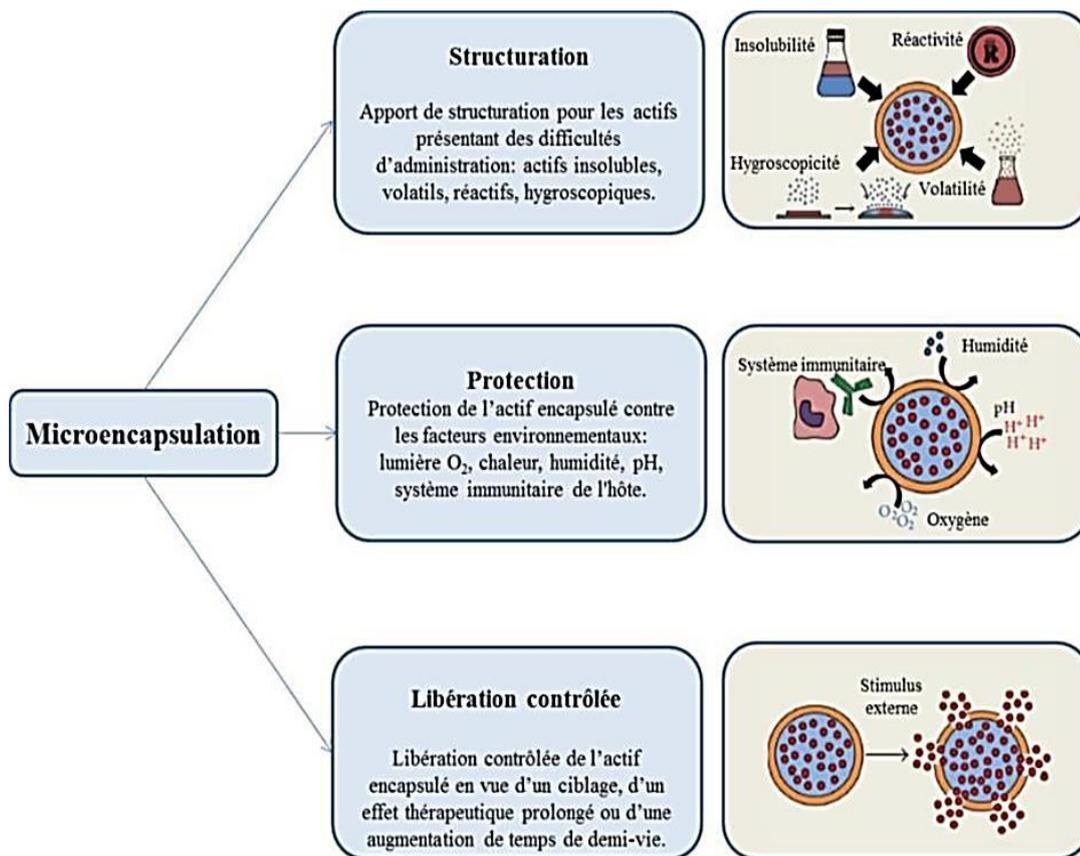


Figure II.3 : Intérêts de l'encapsulation dans le domaine de la santé [43].

II.4. Procédés d'encapsulation

Il existe plusieurs manières pour classer les procédés industriels d'encapsulation suivant différents critères (**Richard et Benoît, 2000**) :

- ✓ L'utilisation ou non de solvant organique,
- ✓ La nature du milieu dispersant : liquide, gazeux ou à l'état supercritique, °
L'utilisation de polymères préformés, de lipides ou de monomères,

Cette dernière manière de classer les procédés industriels, détaillée ci-dessous, est la plus couramment utilisée (Tableau II.1).

- ✓ Les procédés physico-chimiques, basés sur des paramètres tels que la solubilité et la précipitation des polymères en fonction de l'ajout d'un non-solvant, du pH ou de la température mais aussi sur la maîtrise des changements d'état (fusion, solidification) des polymères.
- ✓ Les procédés chimiques, basés sur la formation du matériau enrobant par polycondensation, polymérisation radicalaire, ou polymérisation anionique d'unités

monomères. De ce fait, ils se distinguent des méthodes physico-chimiques et mécaniques qui utilisent des matériaux enrobant préformés (polymères, lipides).

- ✓ Les procédés mécaniques qui mettent en œuvre des techniques de pulvérisation, de formation de gouttes ou de gouttelettes et d’extrusion [41].

Tableau II.1 : Classification des techniques d’encapsulation selon la nature du procédé [44].

Type de procédé	Mode d’encapsulation	Gamme de tailles de microparticule obtenues	Types de produits obtenus
Procédés physicochimiques	Séparation de phases ou coacervation (simple ou complexe)	2-1200 µm	Microcapsules Microsphères
	Evaporation extraction de solvant	0.2-200 µm	Microsphères
	Gélification thermique d’émulsion (hot melt)		Microsphères
Procédés chimiques	Polycondensation interfaciale	2-2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation interfaciale	2-2000 µm	Microcapsules
	Polymérisation en milieu disperse par voie radicalaire ou anionique		Microsphères
Procédés mécaniques	Nébulisation séchage (spray drying)	1-200 µm	Microsphères
	Gélification ou congélation de gouttes (priling)	200-800 µm	Microsphères
	Enrobage en lit fluidisé (spray-coating)	35-5000 µm	Microcapsules
	Extrusion sphéronisation	≥ 200 µm	Microsphères

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés uniquement à un des procédés physico-chimiques : l’encapsulation par évaporation/de solvant.

Cette dernière consiste en la solubilisation d’un polymère, qui formera la matrice de la microparticule, dans un solvant organique, dans lequel le PA peut ensuite être dissous, dispersé ou émulsifié. Cette première solution est ensuite émulsionnée en phase aqueuse comportant un émulsifiant. Une fois le solvant évaporé, les microsphères sont récupérées grâce à la filtration et au séchage [45].

On peut schématiser le procédé de microencapsulation par évaporation de solvant selon la Figure II.4 ci-dessous:

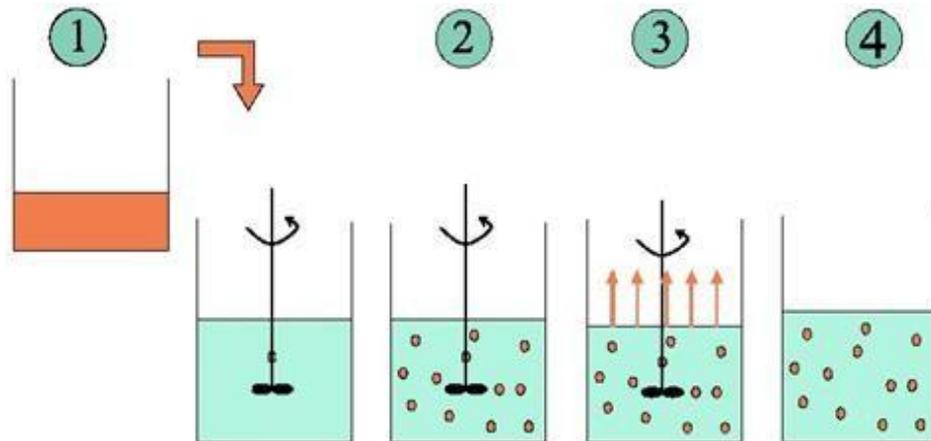


Figure II.4 : Schéma du procédé d'encapsulation par évaporation de solvant

1. Phase organique contenant le polymère, le solvant et la substance active qui doit être encapsulée et qui est dissoute ou dispersée.
2. Une phase aqueuse contenant un agent stabilisant
3. Un système d'agitation plus ou moins cisailant
4. Un système d'évaporation à pression et température ambiantes ou à pression réduite.

La microencapsulation par évaporation de solvant en émulsion simple repose sur trois étapes :

- ✓ La formation d'une « pseudo-émulsion » par agitation mécanique après incorporation de la phase dispersée dans le milieu continu. Un des enjeux de cette étape est l'incorporation d'une phase dispersée peu dense dans une phase continue plus dense (**Etape 2 sur la figure II.4**)
- ✓ L'évaporation du solvant, où le solvant diffuse progressivement à travers de la membrane de polymère en formation puis dans la phase continue pour finir par s'évaporer à l'interface phase dispersante/gaz (**Etape 3 sur la figure II.4**).
- ✓ La formation de microparticules rigides et sphériques, de taille contrôlée, contenant la molécule active (**Etape 4 sur la figure II.4**).

Le **tableau II.2** énumère certains exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode d'évaporation des solvants. Il fait également référence à plusieurs polymères communément utilisés en microencapsulation en raison de leurs propriétés

intéressantes de biodégradabilité et/ou de biocompatibilité comme le poly(acide lactique-glycolique) ou l'acide poly lactique. La biocompatibilité désigne un polymère qui est toléré sur le plan physiologique et qui ne cause aucun effet nocif local ou systémique après l'administration. La biodégradabilité signifie que le polymère se dégrade pour devenir des composants métabolisables. Les propriétés de biodégradabilité et de biocompatibilité sont particulièrement cruciales pour les applications pharmaceutiques.

Tableau II.2 Exemples de principes actifs hydrophiles et hydrophobes encapsulés par la méthode de microencapsulation par évaporation de solvant.

Nature du principe actif	Principe actif encapsulé	Méthode d'encapsulation	Polymère de la matrice enrobante	Référence	
Principe actif hydrophile	Albumine de sérum bovin	huile/huile	Mélange de PLA et PEG	[43]	
		huile/eau	PCL		
			PLG		
	Zidovudine	huile/eau	EC et Eudragit RS 100	[44]	
	Doxycycline	eau/huile/eau	PCL	Raval et al., 2014 [46].	
Lamivudine	Tshweu et al., 2013 [47].				
Principe actif hydrophobe	lidocaïne	huile/huile	Eudragit S100	[43]	
		huile/eau	PLA et PDLLA		
			PLA		
	Ibuprofène	huile/eau		PLGA	[48]
				EC	
				PLA, PCL, P(LA-b-CL)	
				EC	
				PCEC	
		Eudragit RS			

Les principaux avantages de la microencapsulation par évaporation/précipitation sont :

- ✓ Un rendement d'encapsulation élevé (proche de 100%). Le taux d'encapsulation est d'autant plus élevé lorsque les molécules actives sont hydrophobes,
- ✓ La facilité de mise en œuvre,
- ✓ Un faible coût de mise en place de l'installation.

Dans ce procédé, le processus de formation des microparticules est peu ou mal contrôlé ce qui entraîne un certain nombre d'inconvénient [49] :

- ✓ Le rejet de produits chimiques difficilement recyclables en grande quantité. Ainsi, une étape supplémentaire doit être ajoutée au procédé pour l'extraction des solvants résiduels (problématique environnementale et sanitaire).
- ✓ La présence de surfactant à la surface des microparticules. Une partie de l'agent tensioactif peut être absorbée de façon irréversible à la surface des microsphères. Cela peut aussi se transformer en avantage car les particules pourront être mouillées facilement.
- ✓ Cette méthode de production donne naissance à des microparticules de grande polydispersité en taille : distribution gaussienne, apparition de plusieurs populations de tailles, ce qui entraîne plusieurs épaisseurs de membrane des microparticules. De plus, la taille moyenne et la distribution granulométrique sont en relation directe avec la surface spécifique des microparticules. Ces paramètres vont influencer sur la cinétique de libération de la matière active dans le milieu environnant.
- ✓ Des énergies importantes sont indispensables pour former une émulsion homogène.

II.5. Paramètres influençant l'encapsulation par évaporation de solvant

Plusieurs paramètres peuvent influencer l'efficacité de ce processus dont les solvants utilisés, le rapport principe actif/polymère, la vitesse d'agitation, la solubilité du principe actif et la masse molaire du polymère. Pour mettre au point des systèmes de polymères contenant des principes actifs, il faut tenir compte des paramètres ci-dessous [49].

- ✓ **Effet du solvant organique**

Pour étudier l'influence du solvant sur le taux d'encapsulation, des recherches ont été effectuées et montrent qu'avec la précipitation rapide et la concentration élevée du polymère dans la phase organique, le rendement est meilleur [50].

✓ Influence de la température

La viscosité de la phase organique et l'évaporation de solvant sont très influencées par la température. En augmentant la température, la viscosité diminue et la taille des gouttelettes tend à diminuer. A partir d'une certaine température, le solvant s'évapore plus rapidement en entraînant, à l'inverse, l'augmentation de la viscosité de la phase dispersée [51].

✓ Effet du rapport principe actif/ polymère

Le rapport principe actif/ polymère peut influencer la qualité des microparticules obtenus en utilisant la micro encapsulation par évaporation de solvant. La littérature montre que le taux d'encapsulation augmente avec l'augmentation du rapport principe actif/ polymère [52].

✓ Effet de l'interaction entre le principe actif et le polymère

L'interaction entre la matière active encapsulée et le polymère peut entraîner une modification du taux d'encapsulation. L'interaction entre le polymère et le principe actif peut être causée par une interaction hydrophobe ou hydrophile. En cas d'interactions ioniques ou hydrophiles, la matière active sera encapsulée de manière significative dans des polymères contenant des groupes carboxyliques libres. Pour les interactions hydrophobes, les polymères utilisés offrent de très forts taux d'encapsulation [53].

✓ La vitesse d'agitation :

Pendant la formation des gouttelettes, la vitesse d'agitation détermine la taille des microparticules de telle sorte qu'une augmentation dans la vitesse résulte une diminution de taille des particules [54].

✓ L'effet du volume de la phase aqueuse interne

Lorsque le volume de solution aqueuse de la phase interne augmente, il y a une diminution de l'efficacité de chargement de médicament car une couche mince de chlorure de méthylène agit comme une barrière pour la diffusion du médicament dans la phase aqueuse. Une dilution de la phase organique augmente la diffusion de la phase interne vers la phase externe, donc l'efficacité de chargement est diminuée [54].

II.6. Cinétique de libération du principe actif encapsulé

En fonction des interactions entre le principe actif et le milieu extérieur, deux types de microparticules peuvent être formés celles qui ne doivent pas libérer leur contenu telles que les microparticules qui contiennent des enzymes ou des bactéries et celles qui sont formulées de façon à libérer le principe actif. On distingue les systèmes à déclenchement et à libération prolongée [55].

II.6.1. Système à libération déclenchée

Généralement ce sont des microcapsules formées d'une membrane de faible perméabilité, qui vont libérer brutalement leur contenu par éclatement de cette membrane. La rupture est déclenchée, soit par une pression (mécanique ou osmotique), une variation de température, une variation de pH ou encore une dégradation enzymatique de la membrane [55].

II.6.2. Système à libération prolongée

Il s'agit de microsphères, ce genre de système se caractérise par les mécanismes de libération mis en jeu lors de la dissolution de la forme (diffusion passive, dégradation/dissolution du matériau enrobant, échange d'ions ...). Par conséquent, la libération dépendra des structures de ces systèmes (microcapsules ou microsphères) [56].

La figure II.5 résume les différents modes de relargage du principe actif à travers les microparticules et l'allure de leurs cinétiques de libération.

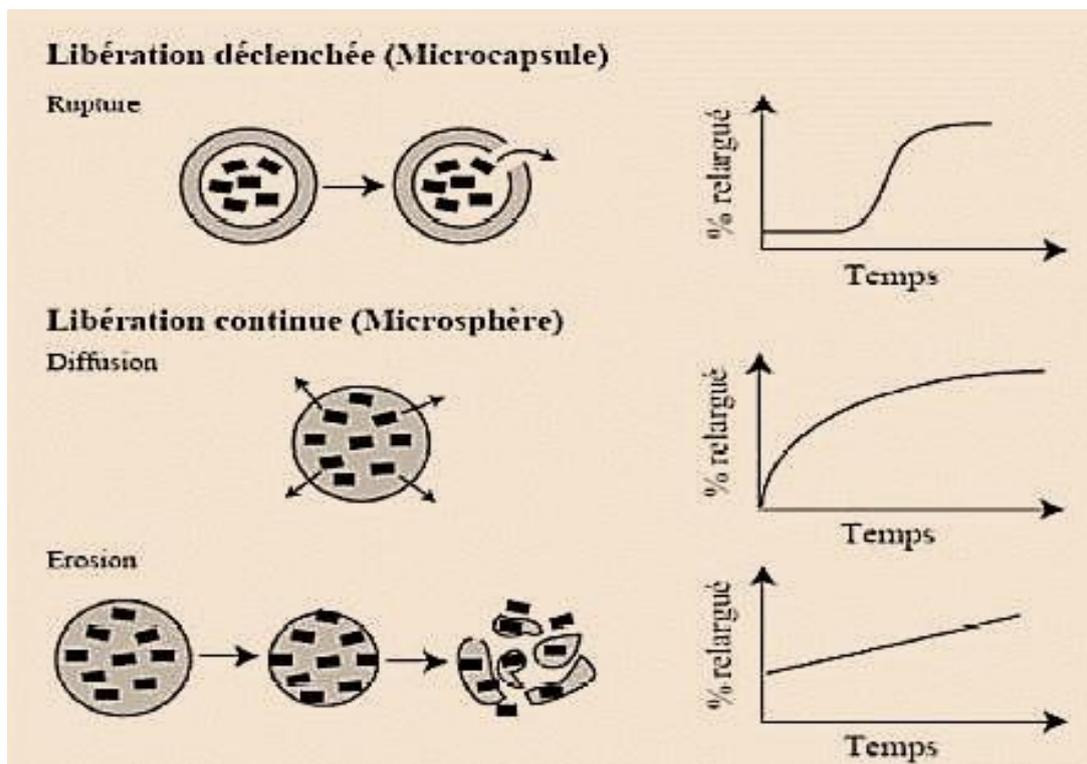


Figure II.5 : Représentation schématique des différents modes de relargage des microparticules et allure des cinétiques de relargage D'après Kreuter [57].

Chapitre III : Notions fondamentales sur les plans d'expériences

III.1. Introduction

En général, les expérimentateurs et les techniciens, quel que soit leur domaine d'études, mènent des expériences visant à améliorer leur processus de production malgré des obstacles stratégiques et des difficultés dans la réalisation de nombreuses expériences compliquant ainsi l'exploitation des résultats au cours de leurs études [58]. Dans la plupart des cas, ces expériences sont coûteuses, ce qui oblige les expérimentateurs à trouver des méthodes plus efficaces et à moindre coût, comme la planification d'expériences.

La méthode de conception expérimentale se révèle être un outil puissant pour comprendre les systèmes et les procédés. Cela permet d'optimiser les paramètres de la réaction et de modéliser des phénomènes aléatoires souvent complexes avec un minimum d'essais. Cette méthode s'avère utile et très utilisée dans la recherche scientifique et/ou au niveau industriel. Elle est applicable à toutes les disciplines et à toutes les industries à partir du moment où l'on recherche le lien qui existe entre une grandeur d'intérêt (réponse) et des variables (facteurs) qui peuvent modifier la valeur de cette réponse. C'est une méthode qui nous permet d'obtenir le maximum d'informations avec le minimum d'expériences [59].

Cette minimisation pour une étude donnée permet de gagner du temps, de réduire les coûts et d'obtenir des résultats plus précis. Pour cela, il existe de nombreux plans d'expériences adaptés à tous les cas rencontrés par un expérimentateur, qui doit suivre des règles mathématiques bien définies et qu'il adopte une démarche rigoureuse [60].

III.2. Définition d'un plan d'expérience et domaine d'application

Un plan d'expérience constitue une stratégie de planification ou d'organisation des expériences scientifiques et industrielles afin d'obtenir des conclusions solides et adéquates de manière efficace et économique. La méthodologie des plans d'expériences est basée sur le fait qu'une expérience convenablement organisée, conduira fréquemment à une analyse et à une interprétation statistique relativement simple des résultats [61].

Les plans d'expériences apportent une aide notable aux expérimentateurs et constituent un outil indispensable à toute élaboration de stratégies expérimentales sans restriction disciplinaire. Parmi les industries pouvant utiliser cette méthodologie, on peut notamment citer :

- ✓ Industries chimique, pétrochimique et pharmaceutique;
- ✓ Industries mécanique et automobile;
- ✓ Industrie métallurgique [60].

Exemples d'applications des plans d'expériences ;

- ✓ Formation d'un composé chimique, d'un aliment, d'un médicament...
- ✓ Minimisation des défauts d'une machine...
- ✓ Optimisation des réglages d'un procédé de fabrication ou d'un appareil de mesure.
- ✓ Détermination des facteurs clés dans la conception d'un nouveau produit ou d'un nouveau procédé.

III. 3. Terminologie (Facteur et réponse):**• Facteur**

Les facteurs sont des paramètres d'entrée qui interagissent sur un système et qui influent sur la réponse. On peut distinguer plusieurs types de facteurs :

- **Facteurs continus** : Ce sont des facteurs dont les valeurs représentent des nombres continus comme : les longueurs, la température, les concentrations, les pressions etc.
- **Facteurs discrets** : Ces facteurs prennent des valeurs particulières (c'est-à-dire qu'ils peuvent prendre un nombre limité de valeur dans un domaine donné), et ces valeurs ne sont pas forcément numériques, mais elles peuvent avoir une autre signification. On peut les représenter par des lettres, des noms, des propriétés par exemple on peut s'intéresser aux couleurs d'un produit [59].
- **Les facteurs booléens** : Ce sont des facteurs discrets qui sont limités entre deux valeurs par exemple : noir ou blanc, haut ou bas...etc.
- **Les facteurs ordonnables** : Ce sont des facteurs discrets organisés dans un ordre logique tel que (premier, deuxième, troisième, ou encore grand, moyen, petit...etc.) [58].

a. Niveau des facteurs

C'est la valeur attribuée à un facteur lors de la réalisation des essais « un niveau », il est limité entre deux bornes [58], une borne supérieure qui est appelée niveau haut (+1), et une borne inférieure appelée niveau bas (-1) (Figure III.1).

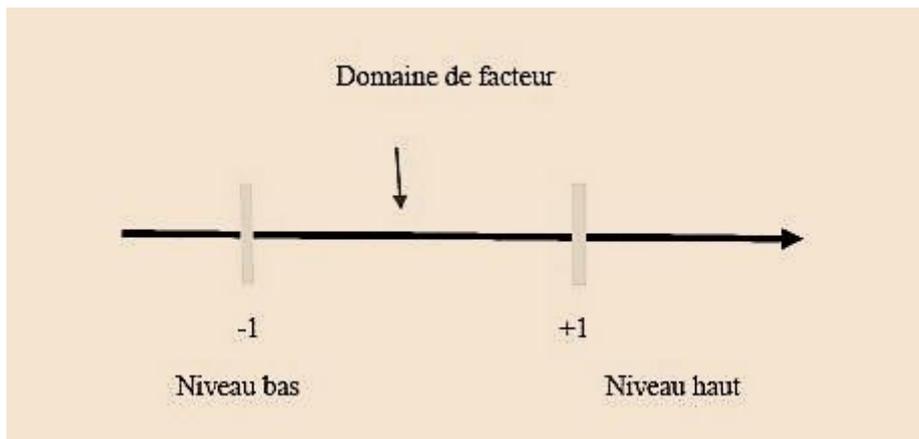


Figure III.1 : Domaine de variation d'un facteur

b. Espace expérimental

Un espace expérimental est représenté par un repère cartésien à deux dimensions (facteur 1, facteur 2), ce qui facilitera les représentations graphiques. Il est ensuite facile d'étendre les notions introduites à des espaces multidimensionnels. Comme il est indiqué dans la figure III.2 [62].

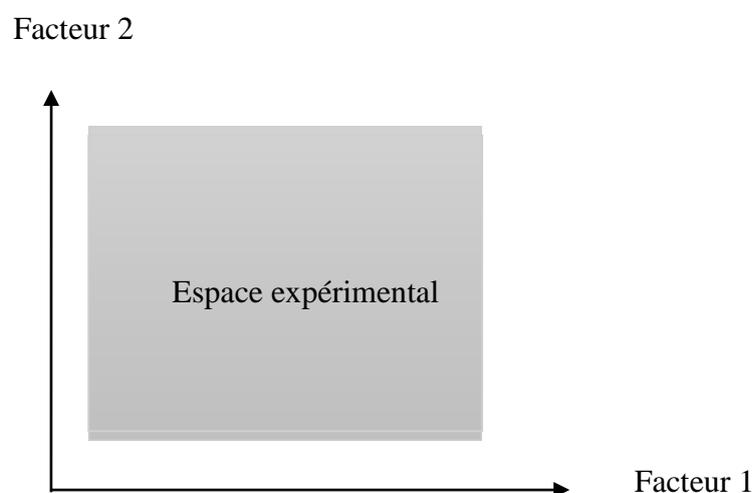


Figure III.2 : Espace expérimental.

c. Domaine d'études

Le domaine d'étude est défini comme une zone de l'espace expérimental choisie par l'expérimentateur pour faire ces essais. Il regroupe l'ensemble de points expérimentaux dans un espace m-dimensionnel qui représente les différentes expériences réalisées au cours d'une étude (figure III.3) [58].

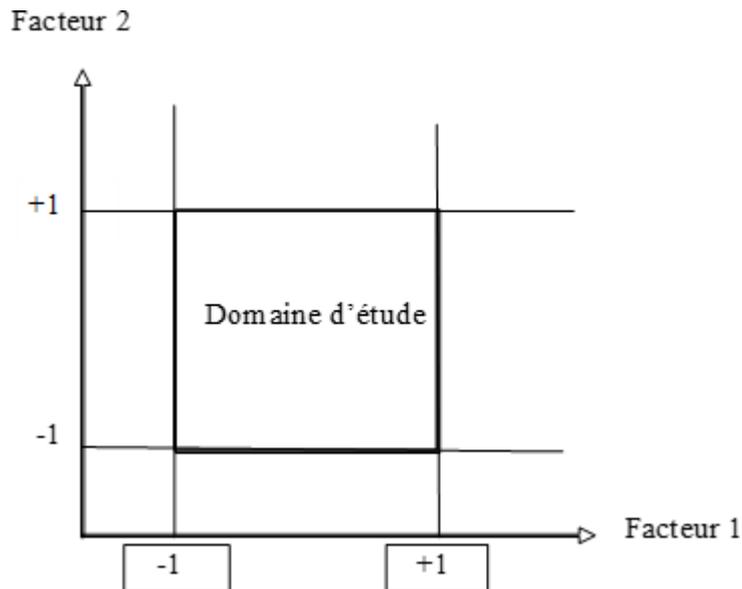


Figure III.3 : Domaine d'étude.

d. Réponse

Une réponse expérimentale est une manifestation mesurable que l'on observe lorsque l'on fait varier les paramètres étudiés. Un phénomène peut être éventuellement décrit par plusieurs réponses expérimentales.

III.4. Méthodologie de mise en place d'un plan d'expériences

L'originalité de la méthode des plans d'expériences est sa globalité dans le sens où elle commence au niveau 0 de l'expérimentation c'est-à-dire la position du problème ; elle est éventuelle la réalisation des essais et se poursuit jusqu'à la conclusion de l'étude. Pour mettre en place un plan d'expérience on peut considérer les étapes suivantes :

- ✓ Définition de l'objectif.
- ✓ Choix des réponses expérimentales.
- ✓ Choix des facteurs et du domaine expérimental d'intérêt.
- ✓ Etablir la stratégie expérimentale.
- ✓ Construction de la matrice d'expériences et du plan d'expérimentation.
- ✓ Calcul des estimations des informations recherchées.
- ✓ Interprétation des résultats [63].

Les plans de mélange dont l'objectif est le même que la deuxième famille mais les facteurs ne sont pas indépendants. Il faut prendre en compte pour la construction de ces plans le fait que leurs sommes ou leurs rapports doit être égale à une constante.

III.5. Les plans de criblage :

Il s'agit d'une étude préliminaire qui identifie les facteurs d'influence et évalue la réaction dans le domaine expérimental. Ce plan permet de réduire le nombre de facteurs total à étudier. Cet objectif consiste souvent à utiliser des plans factoriels complets à deux niveaux et fractionnels, des plans Plackett-Burman et des méthodes d'optimisation [64].

• Plans factoriels :

Un plan factoriel est un type de plan d'expériences qui vous permet d'étudier les effets que plusieurs facteurs peuvent avoir sur une réponse. Lors de l'exécution d'une expérience, la variation des niveaux de tous les facteurs simultanément au lieu d'un, à la fois, vous permet d'étudier les interactions entre les facteurs. On distingue : les plans factoriels fractionnaires, les plans factoriels complets [65].

III.6. Les plans d'optimisation ou plans pour surfaces de réponses :

Après l'étape de criblage, on peut utiliser les plans de surface de réponse afin d'identifier et d'évaluer une approximation et une meilleure optimisation des réponses en utilisant des modèles mathématiques polynomial. Leur usage est destiné à réduire la réponse dans le domaine expérimental, en cherchant une formulation optimale.

Les conceptions factorielles complètes sont également utilisables pour la modélisation, mais, comme il y a seulement deux niveaux par facteur, seuls les modèles de premier degré peuvent être utilisés. L'avantage de ces plans réside dans le fait qu'ils facilitent le déroulement séquentiel d'une étude. On peut commencer par un plan factoriel et continuer à expérimenter avec un plan en étoile [66].

III.7. Plans de Box-Behnken

En 1960, Box et Behnken proposèrent ces projets, qui permettent d'élaborer directement des modèles du deuxième degré. Tous les facteurs ont trois niveaux : -1, 0 et +1. Ces plans sont faciles à appliquer et ont la propriété de l'ordre. On peut commencer l'étude des premiers facteurs en se réservant la possibilité d'en ajouter de nouveaux sans perdre les résultats des essais déjà effectués. Le plan de Box-Behnken pour trois facteurs est construit sur un cube, On

ajoute des points au centre du domaine d'études. La figure III.4 illustre le concept de Box-Behnken pour trois facteurs. Le cube possède 12 arêtes. Il est d'usage d'ajouter des points d'expériences au centre du domaine d'étude, en général trois. Le plan de Box-Behnken pour trois facteurs possède donc 12 + 3 essais, soit 15 essais. On pourra remarquer qu'avec 4 points au centre au lieu de 3, on obtient un plan qui répond au critère de presque-orthogonalité [67].

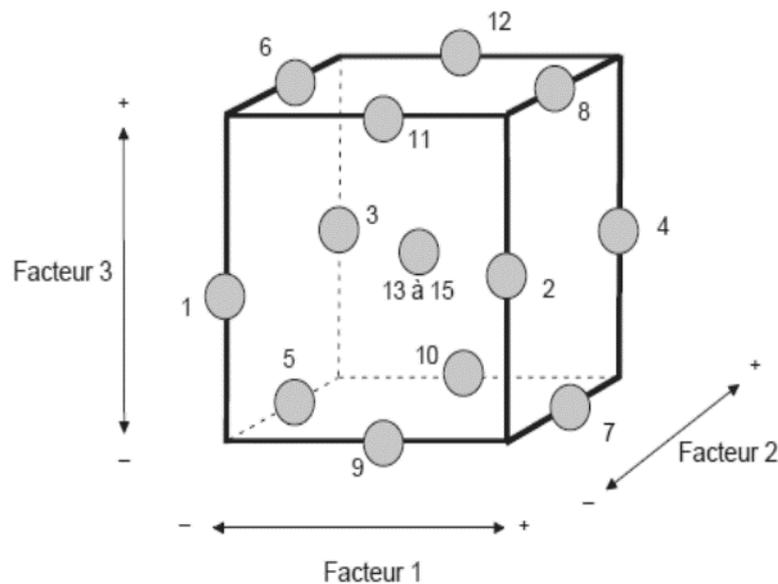


Figure III.4 : Illustration du plan de Box-Behnken pour trois facteurs.

Pour savoir si le modèle explique bien l'ensemble des résultats on calcule le coefficient de détermination R^2 également désigné sous l'appellation coefficient de corrélation. Plus le R^2 est important, meilleur sera le modèle (les réponses calculées seront fortement corrélées aux réponses expérimentales) [68].

La matrice du tableau III.1 indique ces douze essais accompagnés d'un seul point central. Dans la pratique on peut fixer un ou plusieurs points au centre, mais généralement on réalise souvent 3 ou 4 de ces derniers.

Les plans de Box-Behnken répondent à un critère d'optimisation particulier : l'erreur de prévision des réponses est la même pour tous les points d'une sphère (ou une hyper sphère).

Tableau III.1 : Exemple d'une matrice expérimental de plan de Box-Behnken pour trois facteurs avec un seul point au centre.

N ° essai	Facteur 1	Facteur 2	Facteur 3
1	0	-1	-1
2	1	0	-1
3	0	1	-1
4	-1	0	-1
5	-1	-1	0
6	1	-1	0
7	1	1	0
8	-1	1	0
9	0	-1	1
10	1	0	1
11	0	1	1
12	-1	0	1
13	0	0	0

III.8. Avantages du modèle de Box-Behnken :

- Le plan de Box-Behnken a beaucoup d'applications dans un certain nombre de domaines scientifiques. Il a été utilisé dans plusieurs branches de la chimie pour optimiser plusieurs processus physico-chimiques.
- Ils sont économiques et moins onéreux en temps (nombre réduit de tests) et en ressources pour investir dans l'expérience [69].
- Le modèle de Box-Behnken ne permet pas de tester les traitements pour lesquels tous les facteurs sont placés simultanément à leur niveau élevé ou bas. La matrice de Box-Behnken minimise donc les combinaisons situées dans les extrémités du domaine de variation des facteurs où l'on observe en général une réponse non satisfaisante (réponse élevée ou faible). Ceci peut être avantageux lorsque les points situés sur les coins du cube représentent des combinaisons de niveaux de facteurs qui sont chères ou impossible de tester en raison des contraintes physiques du processus [68].

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Partie I : Contrôle physico-chimiques de la matière première

(Principe Actif)

Le contrôle physico-chimique du principe actif exige plusieurs tests à savoir ; Caractères, test du volume apparent, test du taux d'humidité...etc., les différents paramètres à analyser à ce niveau sont résumés dans le tableau IV.1.

I.1. Equipements et appareillages utilisés

Divers appareils sont utilisés :

- Balances analytique (OHAUS)
- Tape densité (densimètre) (PHARMATESTE)
- Halogen Moisture Analyzer (analyseur d'humidité) (METTLER-TOLEDO)
- 915 KF Ti-Touche (Ω Metrohm)

Tableau IV.1 : Tests physico-chimiques du principe actif (Ibuprofène).

Tests	But	Principe	lecture
Les Caractères	Ce contrôle visuel est réalisé pour vérifier la forme, la couleur, et l'aspect.	L'aspect du principe actif a été vérifié à l'œil nu, ainsi que la solubilité du principe actif a été testée dans différents solvants (méthanol, eau, acétone, Chlorure de méthylène)	La lecture est faite après 20 à 30 secondes.
La teneur en eau	Pour déterminer la quantité d'eau liés et non liés dans le principe actif	200 mg d'ibuprofène ont été introduits dans un godet puis le dosage se fait automatiquement par le titrateur.	La teneur en eau a été affichée sur Karl Fischer (KF). Le résultat doit être $\leq 1\%$.
Volume apparent (densité)	Pour déterminer la masse volumique de la poudre	11 g du principe actif ont été pesés dans une éprouvette graduée de 20ml, puis cette dernière subit 600 tapes pour	Les différences de volumes sur l'éprouvette ont été relevé après stabilité

		éliminer l'air et homogénéiser le PA	
Taux d'humidité (Perte à la dessiccation)	Ce test consiste à déterminer la proportion de l'eau (solvants organiques et non organiques) dans l'ibuprofène qui susceptible d'être éliminée par la chaleur et de savoir si le séchage est conforme ou non	2 g de la substance ont été introduits dans l'humidimètre. Le taux d'humidité est mesuré à t°= 0°C ; puis à t°=60 °C	Mesure de l'humidité à 60 °C selon l'équation suivante : $LOD\% = \frac{m_i - m_f}{m_i} \times 100$

Partie II : Elaboration et caractérisation des microparticules polymériques d'ibuprofène

Cette partie résume le matériel et les étapes suivies pour la préparation et la caractérisation des microparticules polymérique biodégradable (PLA) contenant un principe actif l'ibuprofène.

II.1. Matériels :

II.1.1. Matières premières :

II.1.1.1. Principe actif : ibuprofène

- ✓ **Le nom chimique** : Acide (RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propénoïque).
- ✓ **Masse moléculaire** : 206 g /mol
- ✓ **Formule chimique** : $C_{13}H_{18}O_2$
- ✓ **Aspect** : Poudre blanche cristallisée, faible odeur, goût fort.
- ✓ **Constante d'acidité (pka)** : 5,2
- ✓ **Spectre UV dans l'eau** : Longueurs d'ondes d'absorption (λ) : 221nm, (λ) : 264nm.
- ✓ **Solubilité** : Soluble dans : l'Ethanol, l'octane, le diméthylsulfoxyde et le méthanol.
- ✓ **Structure chimique** (figure IV.1)

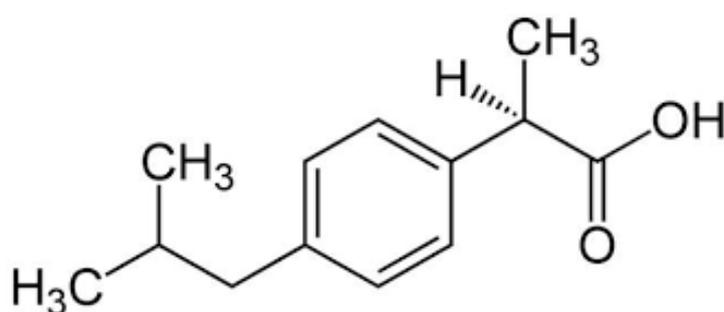


Figure IV.1 : Structure chimique de l'Ibuprofène

II.1.1.2. Excipients :

A. Polymères :

- **Le poly (acide lactique) (PLA industriel) :**

Le PLA utilisé dans notre travail est de Natraplast , Nom du produit "PLE 005".

- ✓ **Formule brute :** $(C_3H_4O_2)_n$
- ✓ **Structure chimique (Figure IV.2)**

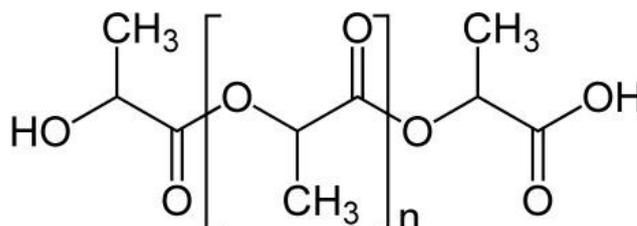


Figure IV.2 : Structure chimique du poly (acide lactique)

- ✓ **Masse molaire :** 300000 g/mol
- ✓ **Température de fusion :** >150 °C
- ✓ **Densité :** 1,26 g/cm³
- ✓ **Solubilité :** soluble dans le tétrahydrofurane , le chloroforme et le dichlorométhane.

B. Tensioactif :

- **HPMC :** Polymère artificiel dérivé de la cellulose, présent sous forme de poudre de couleur blanc cassé et employé, entre autres, comme épaississant ou gélifiant

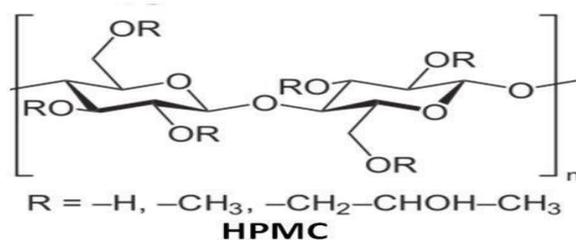


Figure IV.3 : Structure chimique de HPMC.

C. Solvants :

Type et caractéristiques sont résumé dans le tableau IV.2.

Tableau IV.2 : Type et caractéristiques des solvants utilisés.

Type de solvant	Formule brute	Masse moléculaire	Structure Chimique
Dichlorométhane (DCM)	CH ₂ Cl ₂	84,93 g/mol	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Méthanol	CH ₃ OH	32,04 g/mol	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$

II.1.2. Equipements et appareillages utilisés

Divers appareils sont utilisés dans cette étude :

- Plaque chauffante (VELP SCIENTIFICA)
- pH-mètre (OHAUS)
- HPLC (Ulti Mate 3000)
- Balance (OHAUS Scout™ Pro)
- Balances analytique (OHAUS)
- Appareil IR (Thermo SCIENTIFIC)
- Dessiccateur (Poly Lab)
- Vortex (Heidolph)
- Autoclave (étuve) (Memmert)
- Presse à pastilles (Specac)
- Microscope optique (OLYMPUS)

II.2. Méthodes

II.2.1. Méthode de préparation des microparticules de PLA contenant de l'ibuprofène

- ❖ En première partie une solution organique contenant le PLA et l'IBF a été préparée, en dissolvant ces derniers dans un volume défini de dichlorométhane.

- ❖ En seconde partie , la solution organique résultante est dispersée dans une autre solution aqueuse contenant du hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) préalablement préparée, ce qui donne une émulsion simple en une seule phase sous une vitesse d'agitation jusqu'à l'évaporation du solvant (dichlorométhane).
- ❖ La suspension obtenue au finale a été filtrée et les particules récupérées sont ensuite rincées trois (03) fois à l'eau distillée puis laissées sécher dans un dessiccateur sous vide.

II.2.2. Optimisation des paramètres d'encapsulation

Afin de déterminer les conditions optimales de l'encapsulation nous avons utilisé un plan d'expérience de type Box-Behnken à trois facteurs (X1,X2 et X3) et trois niveaux (-1 0 +1), en fixant comme réponse le taux d'encapsulation, et cela à l'aide des deux logiciels Minitab 17 (Minitab Inc, PA,USA) et JMP 7 (Institut de SAS à Cary, NC, Etats Unis) appliqués pour l'analyse de tous les résultats le Tableau IV.3 montre les facteurs et leurs niveaux min, centre et max.

✓ **Construction de la matrice :**

Tableau IV.3 : Conditions expérimentales des paramètres étudiés.

Variables	Variables	Niveau		
Quantité de Polyacide lactique (mg)	X1	100	200	300
Vitesse d'agitation (Tour/min)	X2	100	250	500
pourcentage HPMC (%)	X3	0.5	1	1.5

En utilisant le logiciel JMP7, nous avons obtenu une matrice de 15 expériences, avec trois points au centre du domaine. La matrice d'expérience est présentée dans Tableau IV.4.

Tableau IV.4 : Matrice des expériences à effectuer donnée par le plan Box-Behnken.

N° Formulation	X1	X2	X3
F1	0	-1	-1
F2	-1	0	-1
F3	+1	0	-1
F4	0	+1	-1
F5	-1	-1	0
F6	+1	-1	0
F7	0	0	0
F8	0	0	0
F9	0	0	0
F10	-1	+1	0
F11	+1	+1	0
F12	0	-1	+1
F13	-1	0	+1
F14	+1	0	+1
F15	0	+1	+1

II.2.3. Taux d'encapsulation

Le taux d'ibuprofène présent dans les microparticules de PLA, est déterminé par la technique d'éclatement des microsphères :

- ❖ Après séchage des microsphères, 10 mg ont été dissoute dans le dichlorométhane, puis 10 ml de méthanol sont ajoutés et laissé sous agitation pendant quelques minutes puis on laisse précipiter le polymère.
- ❖ la concentration en principe actif dans le surnageant est mesurée par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC).
- ❖ Le taux d'ibuprofène encapsulé est calculé par la formule suivante

$$EE = (Q / Q_i) * 100 \%$$

EE : taux d'encapsulation ;

Q : quantité du principe actif encapsulée (en mg) ;

Q_i : quantité du principe actif initiale (en mg) ;

II.2.4. Caractérisation des microparticules

II.2.4.1. Détermination des taux d'encapsulation:

La chromatographie liquide permis de réaliser des analyses qui étaient auparavant impossibles, grâce à son principe de séparation des différents constituants caractérisé par de temps de rétention.

Les composés à séparer sont mis en solution dans un solvant, puis sont introduits dans la phase mobile liquide, cette dernière est poussée par une pompe sous haute pression, et parcourt le système chromatographique. En sortie de la colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic de temps de rétention différents.

a. Courbe d'étalonnage d'Ibuprofène par HPLC

Afin de déterminer les concentrations en PA dans nos formulations on a déterminé dans notre étude une courbe d'étalonnage (Figure IV.4) en suivant les étapes ci-dessous :

- ❖ Préparation de la solution mère (Une quantité d'ibuprofène a été dissoute dans un volume de méthanol).
- ❖ Des volumes différents ont été prélevés de la solution mère, pour préparer des solutions filles à différentes concentrations, selon la loi de dilution suivante:

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

les valeurs des Aire du pic (Aire) correspondantes aux concentrations (C) préparées(solution filles) ont été déterminées par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

Le tracé Aire= f(C) nous a permis d'avoir la courbe d'étalonnage au-dessous (figure IV.4).

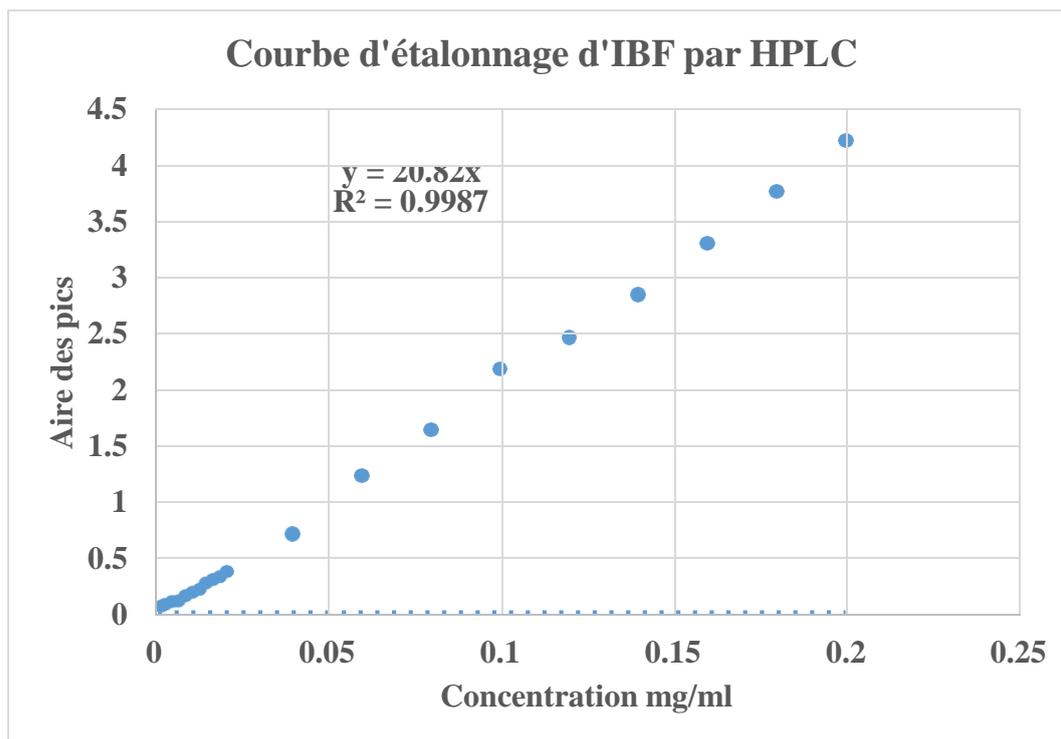


Figure IV.4 : Courbe d'étalonnage de l'Ibuprofène par HPLC

II.2.4.2. Tailles des microparticules

La taille des microparticules obtenues a été observée et mesurée par un microscope optique connecté à l'écran.

II.2.4.3. Caractérisation des microparticules par IR-TF

a. Principe

Toutes les fréquences de la source infrarouge sont traitées ensemble sans sélection préalable, ce qui permet de capter le spectre entier en moins d'une seconde. L'analyse par infrarouge est une méthode d'analyse structurale qui révèle la nature des liaisons entre atomes dans une molécule.

b. Mode opératoire

L'analyse spectrophotométrie infrarouge peut distinguer les bandes caractéristiques du PLA, de l'ibuprofène et les fonctions chimiques clés des microsphères résultantes. C'est un

outil essentiel pour suivre les modifications chimiques et les interactions entre les différents composants qui sont induites lors de l'encapsulation.

Les spectres infrarouges ont été obtenus comme suit. L'échantillon a été mélangé avec du bromure de potassium KBr à 98 % dans un mortier et un pilon en verre. Le matériau est ensuite introduit dans la presse hydraulique pendant 1 minute dans le but d'obtenir des pastilles de KBr contenant 2 % de l'échantillon.

II.3. Cinétique de libération in vitro de l'ibuprofène

Dans cette partie expérimentale, les cinétiques ont été réalisées au laboratoire de Contrôle Qualité Physico-Chimiques, disponible au sein de la production (In Process) du groupe **Hikma Pharmaceuticals** ; et ce, dans le but de contrôler la qualité des formulations préparées.

II.3.1. Matériels et matières utilisés

II.3.1.1. Matériels

- pH mètre (METTLER TOLEDO)
- Dissolu test (DSTEK)
- Spectrophotomètre UV-visible (SHIMADZU)
- La balance (METTLER TOLEDO)

II.3.1.2 Matières

- Ibuprofène (SAIDAL Media).
- Tampon (pH=6,8 préparé en suivant le protocole décrit dans la pharmacopée européenne) [70].

II.3.2. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène dans une solution tampon pH=6,8

Le suivi de la courbe d'étalonnage est essentiel car il nous permet de déterminer la concentration du PA dans nos différents prélèvements durant la cinétique de relargage.

Pour se faire nous avons suivi les étapes suivantes :

- ❖ Préparation de la solution mère, une quantité d'ibuprofène a été dissoute dans un volume de tampon

- ❖ Des volumes variés ont été prélevés de la solution mère, pour préparer des solutions filles à différentes concentrations, selon la loi de dilution :

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

- ❖ Au final, les valeurs des absorbances (A) correspondantes aux concentrations (C) préparées, ont été déterminé par spectroscopie UV-visible. Le tracé $A = f(C)$ nous a permis d'avoir la courbe d'étalonnage suivante (figure IV.5).

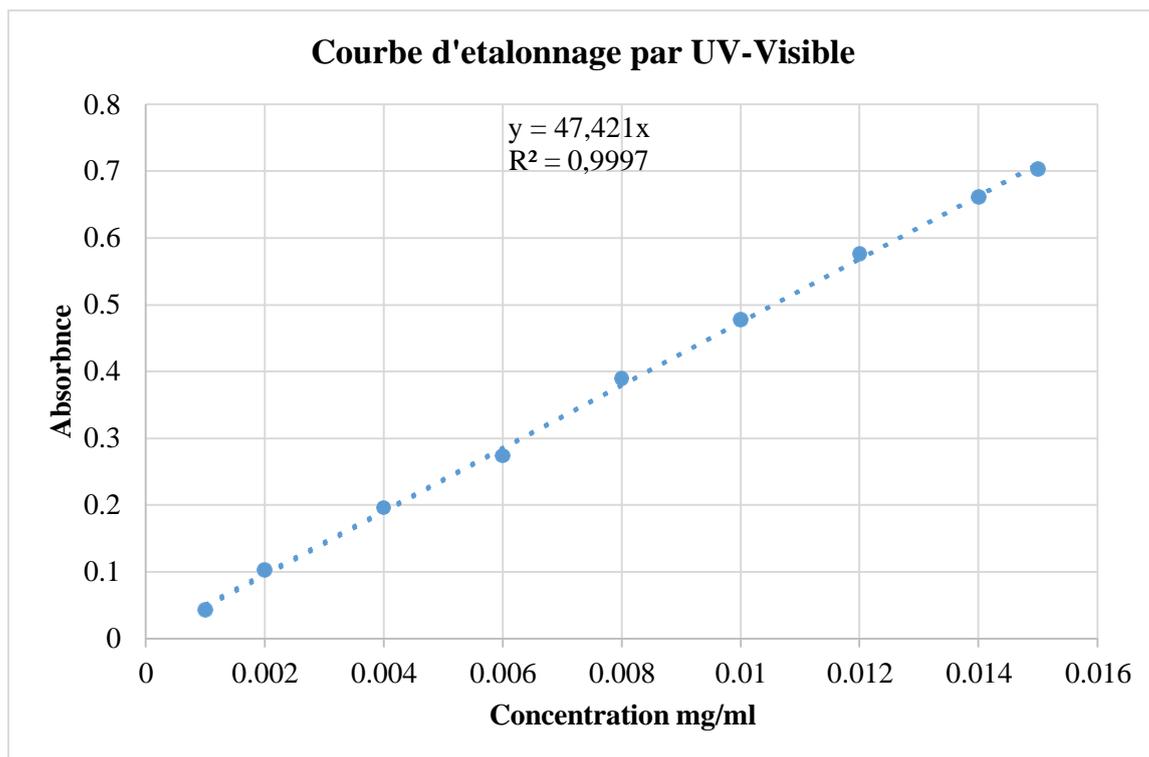


Figure IV.5 : Courbe d'étalonnage d'ibuprofène à pH 6,8 par UV-Visible

Chapitre V : Résultats et discussions

Partie I

La première partie de ce travail porte sur les contrôles physico-chimiques de l'Ibuprofène afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne.

I.1. Contrôle physico-chimiques du principe actif (Ibuprofène)

Tous les résultats des analyses physico-chimiques obtenus ont été comparés aux normes, (ou les textes monographiques définissent les exigences de qualités générale ou spécifique) et présentés dans les deux tableaux 1 et 2.

Tableau V.1 : Les caractères et aspect du principe actif (Ibuprofène).

Aspect	Solubilité	Conformité
Poudre cristalline blanche	Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.	Conforme aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 6 ^{ème} édition

Le caractère du principe actif (Ibuprofène) de lot testé répond aux spécifications décrites [70], ce qui confirme que le principe actif testé est conforme concernant son aspect et sa solubilité.

Tableau V.2 : Les caractères physico-chimiques du principe actif (Ibuprofène).

Tests	Résultats	Normes	Conformité
Test du volume apparent	La différence entre les 2 volumes = 1,8 mL	Différence \leq 2ml	Conforme
Perte à la dessiccation	0,65 %	\leq 1 %	
La teneur en eau	0,04%	\leq 1 %	

Selon les spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 6^{ème} édition, les résultats d'analyses physicochimiques obtenus répondants ou norme (**Tableau V.2**), par conséquent le produit est conforme.

I.2. Détermination du temps de rétention de l'Ibuprofène par HPLC

Pour déterminer le temps de rétention de l'ibuprofène pur par HPLC, nous avons tout d'abord fixé les conditions opératoires suivantes selon la pharmacopée européenne [71] :

- **Longueur d'onde** : 254 nm.
- **Colonne** : C18 cm.
- **Phase mobile** : Tampon phosphate/méthanol (40/60 du volume totale %).
- **Débit** : 1 ml/min.
- **Volume d'injection** : 20 μ L.

Le spectre obtenu par la suite montre un pic d'identification d'ibuprofène après un temps de rétention égale à 4,612 min, comme on peut le voir dans la figure V.1.

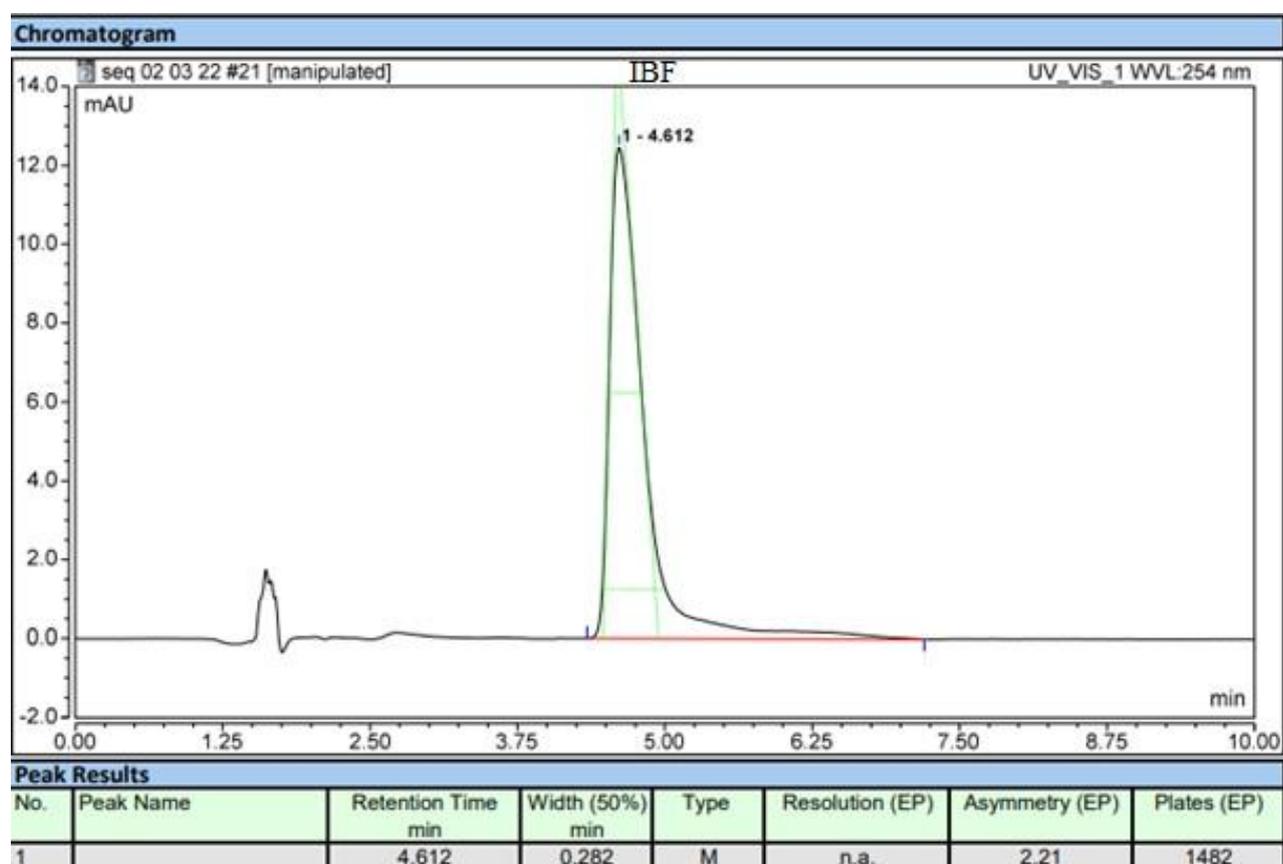


Figure V.1 : Spectre d'ibuprofène par HPLC.

I.3. Profil de dissolution de l'ibuprofène

Afin d'avoir un profil de dissolution de l'ibuprofène dans un tampon pH=6,8 [70], nous avons tout d'abord tracé une droite d'étalonnage dans le même milieu, à une longueur d'onde $\lambda=221\text{nm}$, avec un coefficient de détermination linéaire $R^2=0,9997$ par spectroscopie UV-Visible comme la montre la figure IV.5.

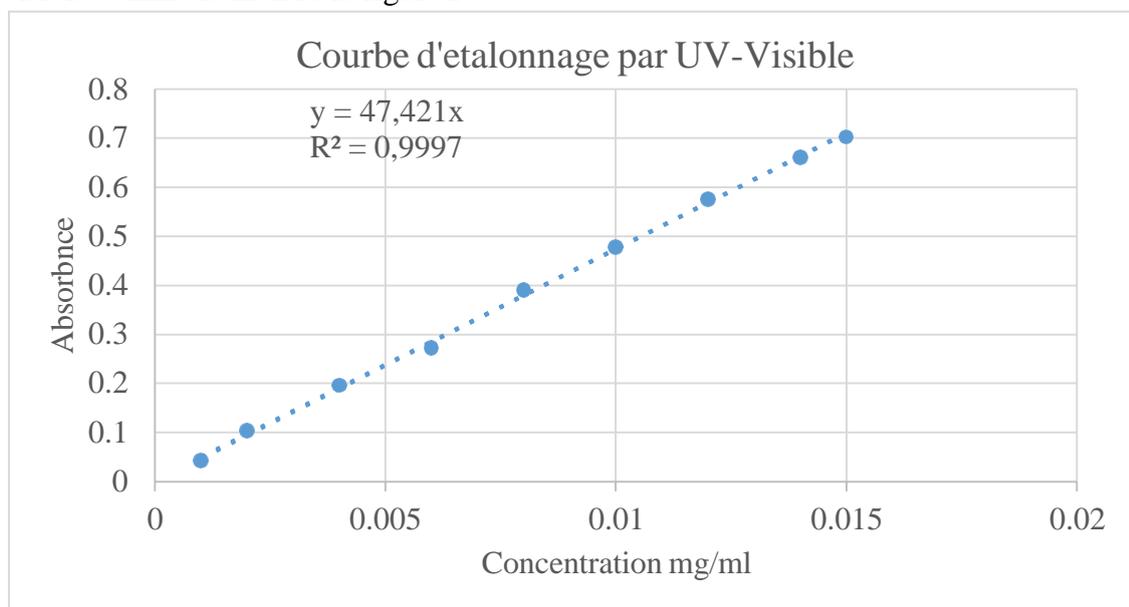


Figure IV.5 : Droite d'étalonnage d'ibuprofène par spectroscopie UV-Visible.

La dissolution de l'ibuprofène en fonction du temps, dans un tampon à pH=6,8 et à température $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, a montré un profil de libération rapide, au bout de 34 min où elle dépasse les 95 %, ce qui fait marquer un palier qui réfère une libération totale de notre molécule active comme on peut le voir dans la figure V.3.

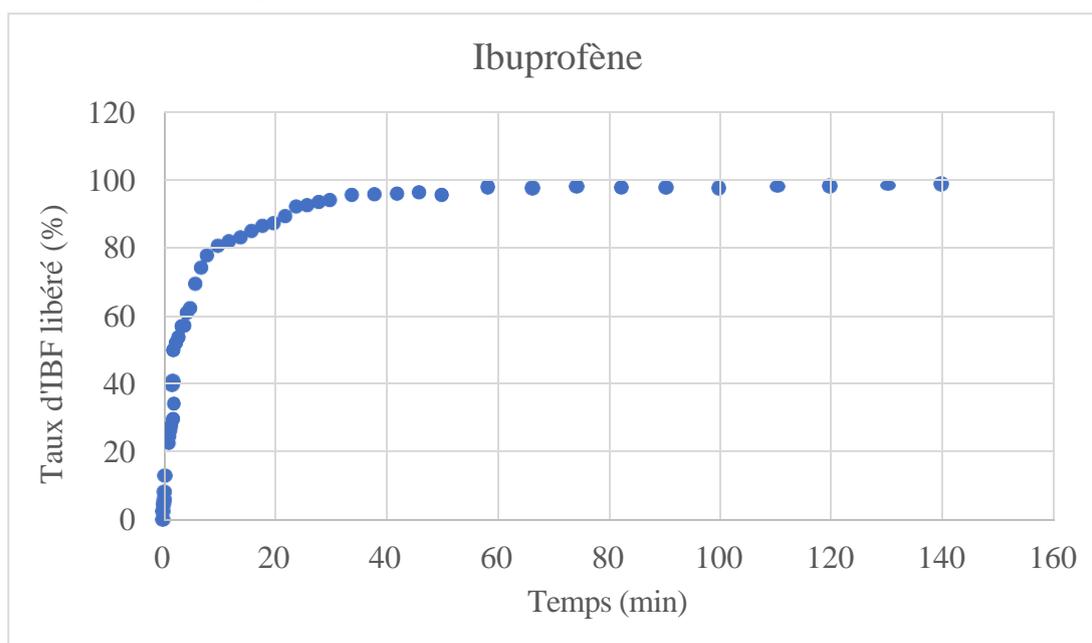


Figure V.3 : Profil de dissolution de l'ibuprofène à pH 6,8.

Partie II

La deuxième partie de ce travail porte sur l'élaboration et la caractérisation des microparticules de polymère poly (acide lactique) contenant notre principe actif (ibuprofène) suivie de sa cinétique de libération.

II.1. Taux d'encapsulation :

Après avoir déterminé le temps de rétention de notre molécule active, en suivant les conditions définies au préalable dans la première partie, nous avons poursuivi notre travail en traçant une droite d'étalonnage avec 20 points, dont le coefficient de détermination linéaire $R^2=0.9993$ comme le montre figure IV.4.

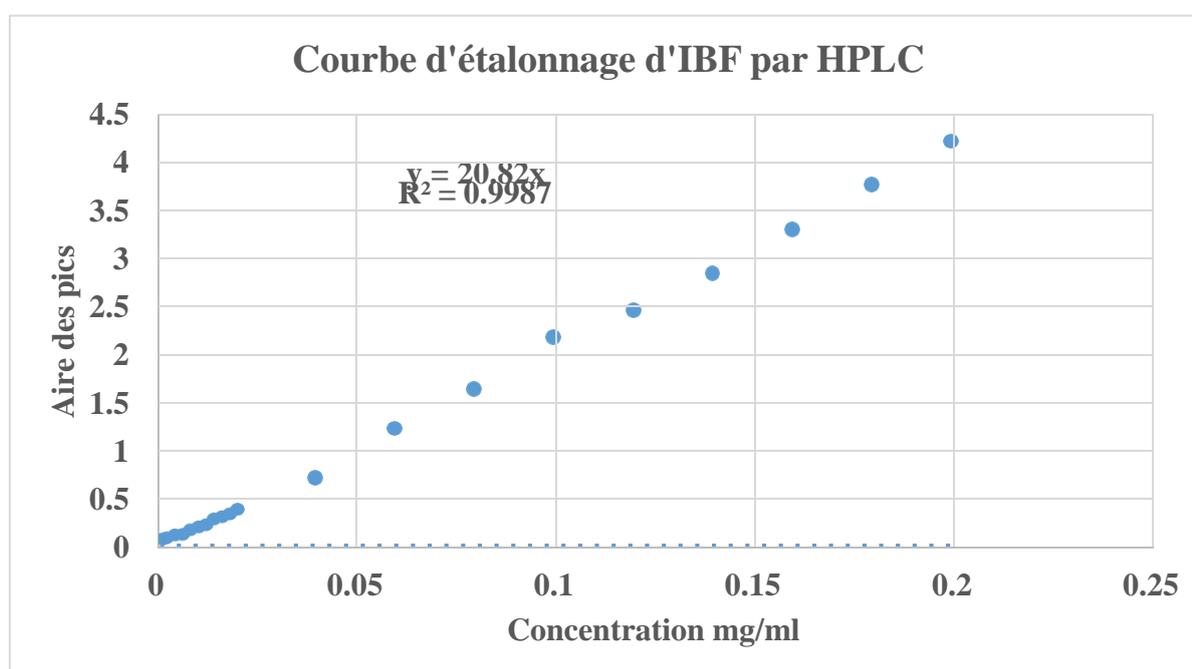


Figure IV.4 : Droite d'étalonnage d'ibuprofène par HPLC.

Cette droite a pour but de quantifier le taux d'encapsulation d'ibuprofène.

II.2. Construction d'un plan d'expériences :

Après avoir réalisé la matrice présentée dans le chapitre précédent, l'étude de l'effet des trois facteurs X1, X2 et X3 sur le taux d'encapsulation, les valeurs moyennes expérimentales et les valeurs théoriques prédites par le modèle sont résumées dans le tableau V.3 :

X1 : Polyacide lactique (mg),

X2 : Vitesse d'agitation (Tour/min),

X3 : hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (%),

Tableau V.3 : Plan d'expérience avec les résultats obtenus.

N° Formulation	X1	X2	X3	EE Expérimental (%)	EE Prédit (%)
F1	0	-1	-1	78,18 ±0,80	78,67
F2	-1	0	-1	65,98 ±2,80	66,88
F3	+1	0	-1	74,81 ±3,40	72,42
F4	0	+1	-1	66,21 ±2,02	67,22
F5	-1	-1	0	72,92 ±1,34	71,53
F6	+1	-1	0	72,17 ±0,44	74,07
F7	0	0	0	70,76 ±2,26	71,22
F8	0	0	0	72,38 ±2,60	71,22
F9	0	0	0	70,53 ±2,11	71,22
F10	-1	+1	0	52,45 ±0,37	50,55
F11	+1	+1	0	68,34 ±3,08	69,72
F12	0	-1	+1	75,07 ±4,07	74,07
F13	-1	0	+1	53,37 ±3,76	55,76
F14	+1	0	+1	72,83 ±2,97	71,93
F15	0	+1	+1	60,68 ±2,77	60,19

L'expression générale du modèle de recherche s'écrit :

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_{12}X_1X_2 + a_{13}X_1X_3 + a_{23}X_2X_3 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 + a_{33}X_3^2$$

Où : Y : la réponse mesurée Taux d'Encapsulation (Efficacité d'Encapsulation).

X_i : est la valeur de la coordonnée du facteur i retenue par l'expérimentateur pour réaliser un essai.

$a_0, a_1, a_2, a_3, a_{12}, a_{13}, a_{23}, a_{11}, a_{22}, a_{33}$: les coefficients des facteurs du modèle mathématique.

Dans le but d'obtenir une formulation avec un taux d'encapsulation élevé, les coefficients des facteurs du modèle mathématique et leurs (P-valeur) correspondante, sont présentés dans le tableau V.4. Les coefficients qui ont la probabilité (P- valeur) < 0,05 ont un effet significatif sur l'efficacité de prédiction du modèle par rapport à la réponse mesurée [72].

Tableau V.4 : Paramètres estimés.

Coefficient	Valeur estimée	α	Probabilité (P-valeur)	Conclusion
a_0	71,227804	0,05	0,001*	Significatif
a_1	5,4284801	0,05	0,0014*	Significatif
a_2	-6,332281	0,05	0,0007*	Significatif
a_3	-2,905009	0,05	0,0185*	Significatif
a_1*a_2	4,1604407	0,05	0,0176*	Significatif
a_1*a_3	2,6576082	0,05	0,0767	Non Significatif
a_2*a_3	-0,607374	0,05	0,6329	Non Significatif
a_1^2	-4,022028	0,05	0,0231*	Significatif
a_2^2	-0,732995	0,05	0,5813	Non Significatif
a_3^2	-0,45372	0,05	0,7302	Non Significatif

Après avoir écarté les coefficients non significatifs où (P- valeur) > 0,05 nous avons obtenu le modèle final suivant :

$$EE (\%) : Y = 71,227 + 5,428 X_1 - 6,332 X_2 - 2,905 X_3 - 4,022 X_1^2 + 4,160 X_1X_2$$

Les coefficients du modèle présentent des signes positifs (+) et négatifs (-). Ces derniers indiquent l'influence du facteur associé sur le taux d'encapsulation, et qui augmente lorsque le signe est positif (le facteur passe de la valeur minimale à la valeur maximale), et diminue lorsqu'il est négatif (le facteur passe d'une valeur maximale à une valeur minimale) [72, 73].

II.3. Analyse et validation graphique du modèle

Une analyse de la variance a été fournis par le logiciel JMP7, afin de valider le modèle obtenu, qui étudie le taux d'ibuprofène encapsulé dans les microparticules de PLA. Les résultats des évaluations statistiques sont résumés dans le tableau V.5.

Tableau V.5 : Analyse de la variance.

Source	Degré de liberté	Somme des Carrés	Carrés Moyenne	F	P-valeur
Modèle	9	783,45	87,05	15,24	0,004
Erreur	5	28,55	5,71		
Total	14	812			

Selon la littérature, le modèle est dit significatif lorsque la valeur de P est petite et celle de F est grande [74].

En analysant nos résultats on voit bien que la valeur de P est petite $0,004 < 0,05$ et la valeur de F est grande donc on peut dire que notre modèle est significatif.

La validation de ce modèle quadratique a été aussi vérifiée à l'aide du diagramme de parité comparatif entre les valeurs prédites et expérimentales (figure V.5). Une droite de corrélations entre celles-ci a été obtenue avec un coefficient de détermination qui est proche de 1, $R^2 = 0,96$ et le coefficient de détermination ajusté également élevé $R^2_{aj} = 0,90$ qui témoignent et confirment une bonne adéquation du modèle de régression.

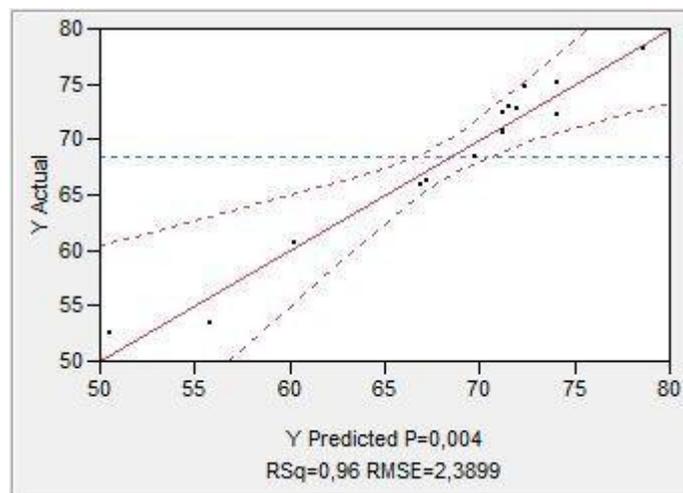


Figure V.5 : diagramme de parité comparatif entre les valeurs prédites et expérimentales.

La différence entre les taux d'encapsulation expérimentales et ceux prédits par le modèle qui sont les résidus sont tracé en fonction des valeurs prédits. La distribution aléatoire de ces derniers montrent un diagramme qui laisse apparaître aucune relation ou tendance entre les

valeurs (figure V.6), ce qui traduit l'absence d'informations dans les résidus car toutes les informations sont exprimées par le modèle de régression obtenue ce qui confirme sa qualité d'avantage [75].

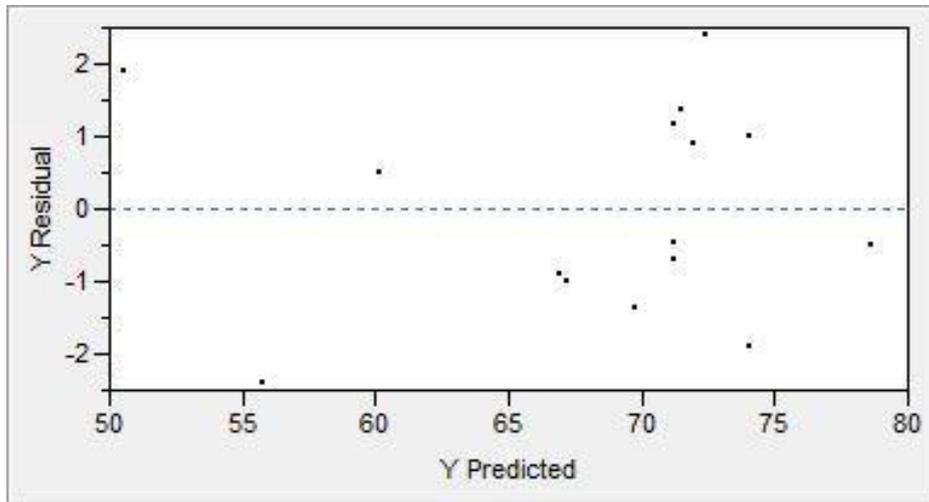


Figure V.6 : Diagramme des résidus en fonction des valeurs prédites.

II.4. Diagramme d'optimisation des paramètres d'encapsulation

L'influence de l'ensemble des facteurs étudiés sur le taux d'encapsulation de l'ibuprofène dans les microparticules de PLA, ainsi que l'optimisation des valeurs des paramètres expérimentaux de la formulation optimale prédite par le modèle, en utilisant le plan de surface de réponse Box-Behnken, sont présentés dans la figure V.7.

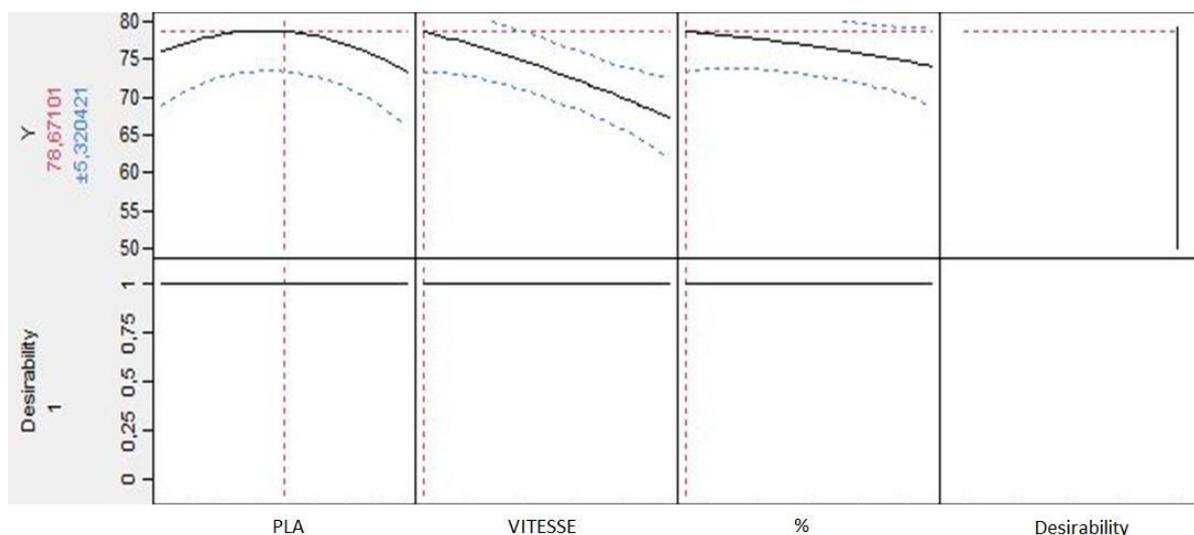


Figure V.7 : Diagramme d'optimisation des paramètres d'encapsulation.

Comme on peut le voir sur la figure V.7, l'influence du premier facteur X1, PLA (mg) sur le taux d'encapsulation marque un palier constant entre 157,8mg à 205,9mg, indiquant une influence positive sur la réponse, taux élevé, au-delà de ce palier on remarque une influence négative, diminution du taux d'encapsulation. Par contre quand la vitesse d'agitation (deuxième facteur X2) augmente le taux d'ibuprofène dans les microparticules de PLA diminue, et plus la concentration du tension actif HPMC est élevé (troisième facteur X3) plus on a un taux d'encapsulation plus faible.

Le diagramme d'optimisation obtenue avec une désirabilité maximale (1) donné par le logiciel JMP7 montre que les conditions opératoires optimales des facteurs étudiés sont comme suite X1 : 200 (mg) ; X2 : 100 (tour/min) ; X3 : 0,5%. La valeur optimale du taux d'encapsulation prédite par le modèle est de $78,67 \% \pm 5,32 \%$.

Afin de valider la formulation optimale prédite par le modèle, une analyse par point de contrôle est indispensable à effectuer dans les mêmes conditions. Ces derniers font déjà objet dans la matrice des essais réalisée, qui est la formulation numéro 1 avec un taux d'encapsulation de $78,18 \pm 0,80$.

Après avoir comparé les taux d'encapsulation expérimentale $78,18 \pm 0,80$ et prédit $78,67 \% \pm 5,32 \%$ on constate des valeurs très proches avec une faible erreur de 0,49 % ce qui démontre la précision du modèle de prédiction obtenu.

II.5. Taille et morphologie des microparticules

Les microparticules de la formulation optimale obtenue qui est la formulation numéro 1 ont été observées par microscope optique. D'après l'image et en utilisant le logiciel (Optika Vision Pro.Ink) (figure V.8), nous avons remarqué quelles sont de forme sphérique est dispersés avec une taille qui varie entre 7 et 67 μm . D'après ces résultats on peut conclure que nos microsphères peuvent être administrés par voie orale ainsi que par voie injectable vu leurs faibles tailles [76].

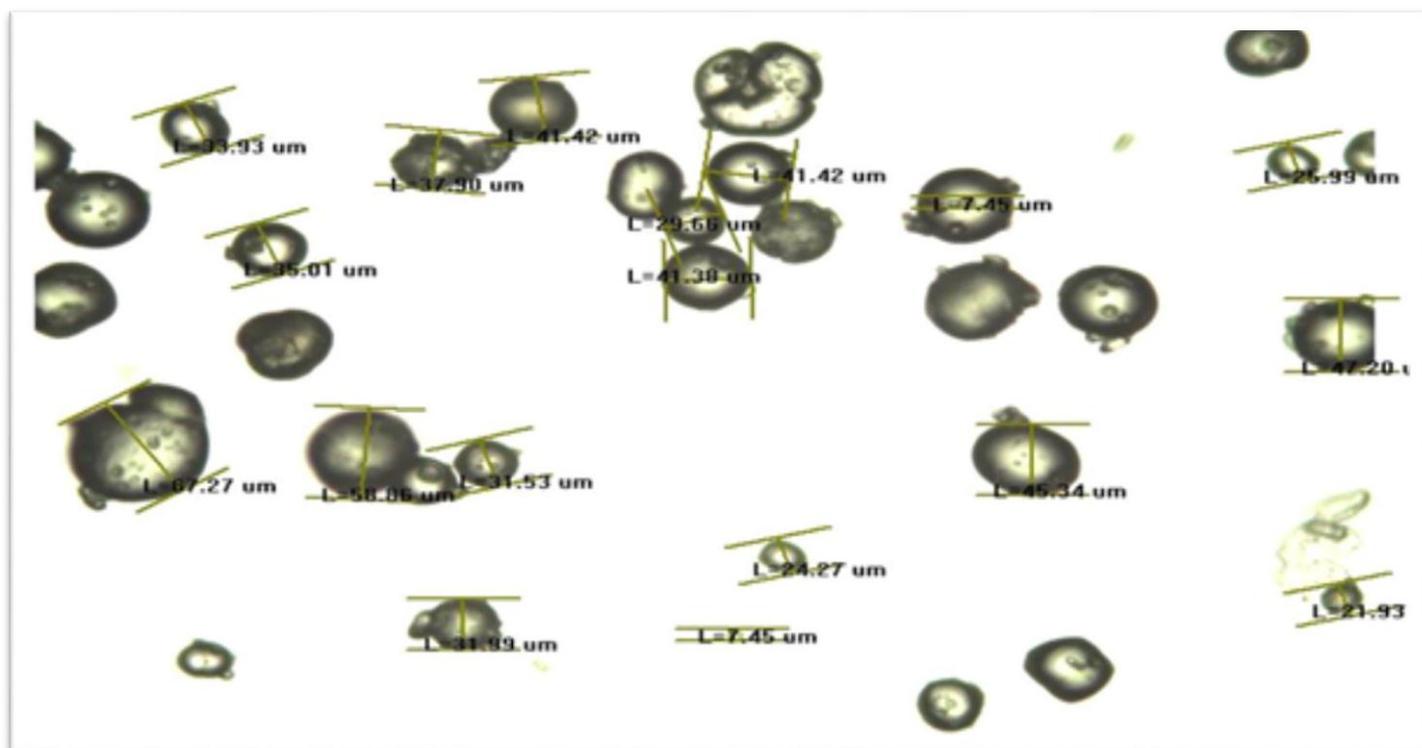


Figure V.8 : Formes et tailles des microparticules (image obtenue par microscopie optique).

II.6. Caractérisation spectroscopique IR-TF

Une analyse infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF) a été réalisée pour vérifier et confirmer la présence de l'ibuprofène dans les microparticules de PLA et vérifier d'éventuels interactions possibles entre la matrice et le principe actif.

- Le spectre IR-TF d'ibuprofène pur enregistré entre 500cm^{-1} à 4000cm^{-1} est représenté dans la figure V.9.

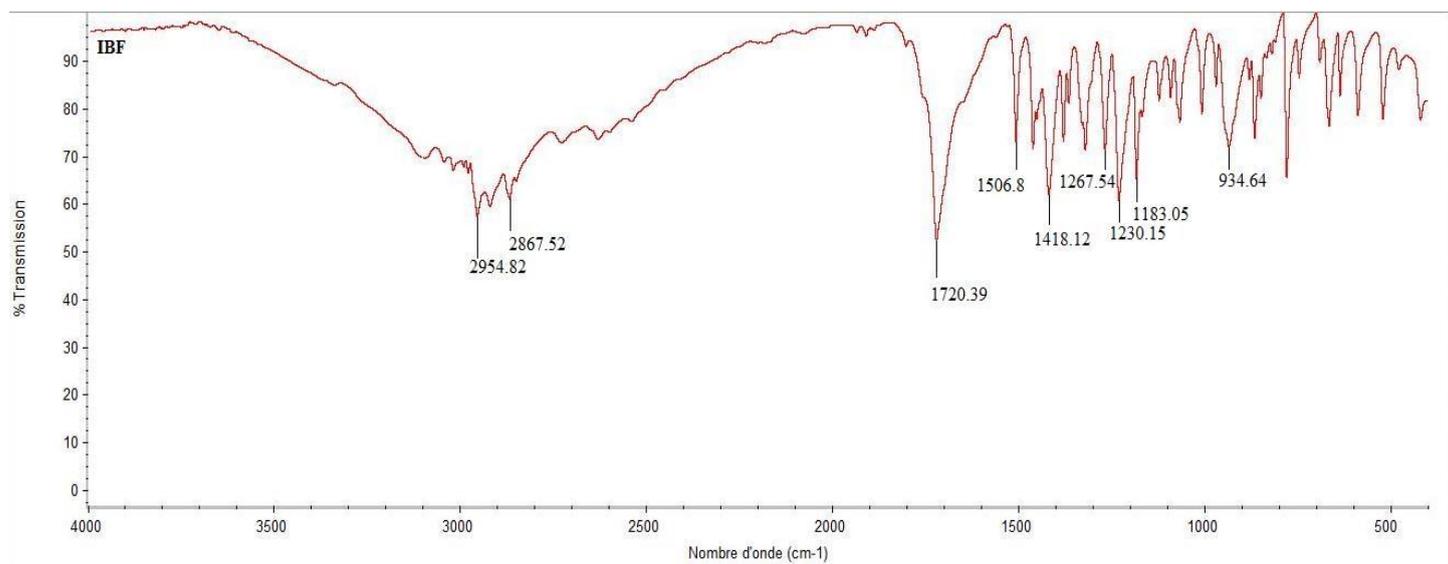


Figure V.9 : Spectre IR d'ibuprofène pur.

Après comparaison avec les spectres d'ibuprofène trouvés dans la littérature nous avons pu indexer les bandes caractéristiques obtenue de notre ibuprofène [77, 65, 78].

Les pics caractéristiques et les types de vibration des liaisons correspondantes sont résumés dans le tableau V.6.

Tableau V.6 : Bandes caractéristiques et types de vibration de liaison de l'ibuprofène pur.

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison et type de vibration
2954,82	Vibration d'élongation antisymétrique de CH ₃ (aromatique)
2867,52	Vibration d'élongation antisymétrique C-H de CH ₃
1720,39	Vibration d'élongation de C=O
1506,81	Vibration d'élongation de C-C
1418,12	Vibration d'élongation/déformation antisymétrique de C-C-O-H
1267,54	Vibration d'élongation de C-O (COOH) et vibration de déformation d'O-H
1230,15	
1183,05	
934,64	Vibration de déformation hors du plan d'O-H (dimère acide)

- Le spectre IR-TF du PLA enregistré entre 500cm⁻¹ à 4000 cm⁻¹ est représenté dans la figure V.10.

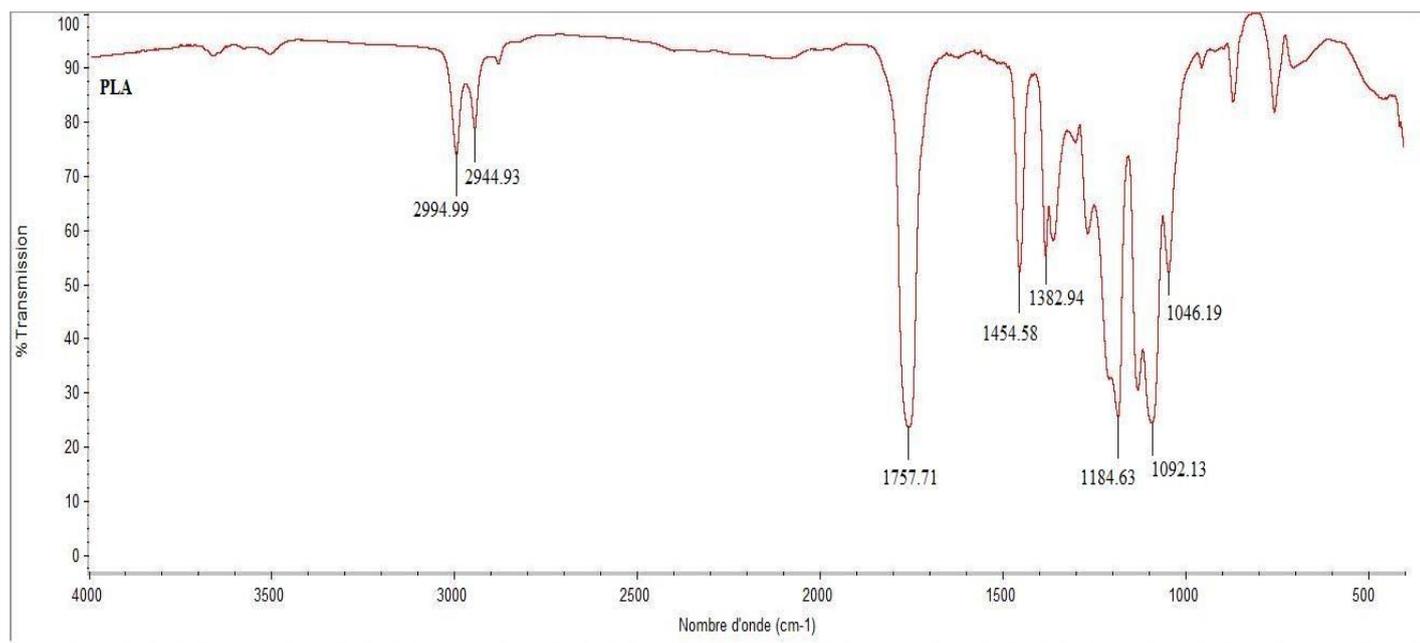


Figure V.10 : Spectre IR de PLA.

Celui-ci révèle l'existence de plusieurs bandes d'absorption, leurs modes de vibration de liaisons correspondantes sont résumés dans le tableau V.7 [79, 80].

Tableau V.7 : Bandes caractéristiques et types de vibration de liaison de PAL.

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison et type de vibration
2944,93-2994,99	Vibration d'élongation de C-H du groupe CH ₃
1757,71	Vibration C=O forte
1382,94-1454,58	Vibration de déformation C-O-H
1046,19- 1185,86	Vibration d'élongation de la liaison C-O du groupe ester.

- Le spectre IR-TF des microparticules de PLA contenant l'ibuprofène, enregistré entre 500cm⁻¹ à 4000 cm⁻¹ est représenté dans la figure V.11, y compris les deux spectres précédent d'IBF et du PLA respectivement regroupés.

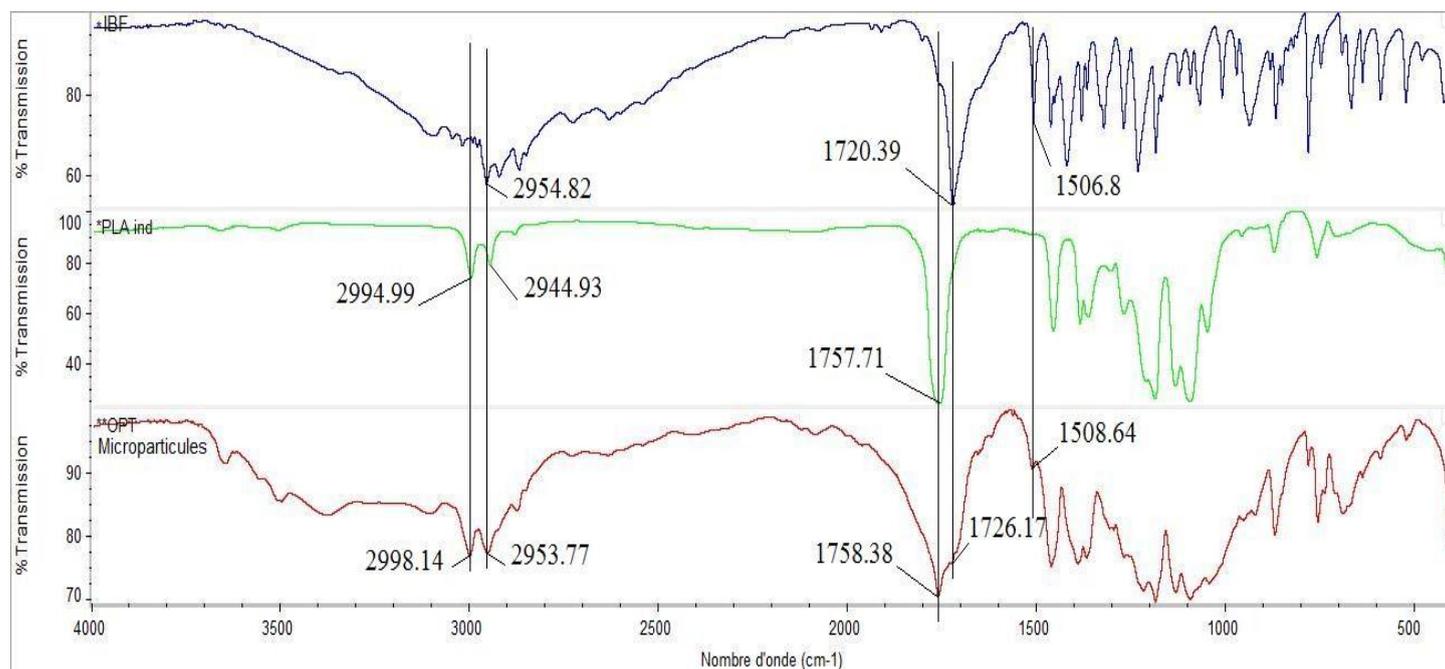


Figure V.11 : Spectre IR d'IBF, PLA et Microparticules.

D'après ce qu'on peut observer sur la figure V.11, le spectre IR des microparticules présente toutes les bande caractéristiques d'IBF et du PLA avec un léger déplacement de certaines d'entre elles. Ce décalage peut être expliqué par l'existence d'interactions physiques entre le PA et le polymère, on distingue un recouvrement de bandes pour certaines d'entre elles ce qui explique l'intensité des pics, situés respectivement à $1726,17 \text{ cm}^{-1}$ et $1758,38 \text{ cm}^{-1}$, aussi vers $2953,77 \text{ cm}^{-1}$ et $2998,14 \text{ cm}^{-1}$. Ces résultats montrent que l'ibuprofène est bien présent à l'intérieur et /ou à l'extérieur des microparticules de PLA.

II.7. Libération in vitro de l'ibuprofène :

II.7.1. Les différents profils de libération d'ibuprofène dans la matrice

La libération in vitro de l'ibuprofène pur et celle contenue dans les microparticules de PLA après 360 (min), pour chaque formulation dans la matrice d'essais obtenue par le plan Box-Behnken, ont été réalisé dans un milieu stimulé intestinal de pH=6,8 (tampon phosphate), les différents profils sont présentés dans la figure V.12.

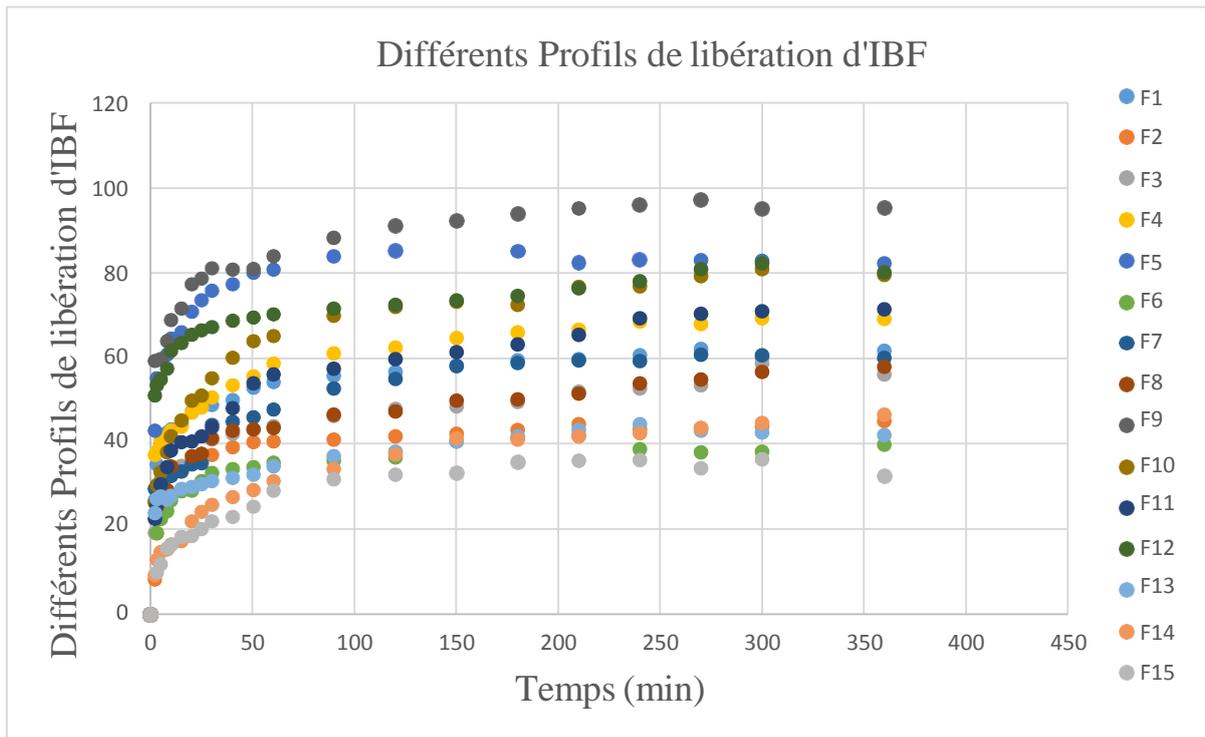


Figure V.12 : Différents profils de libération d'IBF à pH 6,8

Pour mieux observer la différence entre les profils obtenus nous avons décidé de se baser sur la partie avant 40 (min) en comparant celle-ci au profil d'IBF seul (figure V.13).

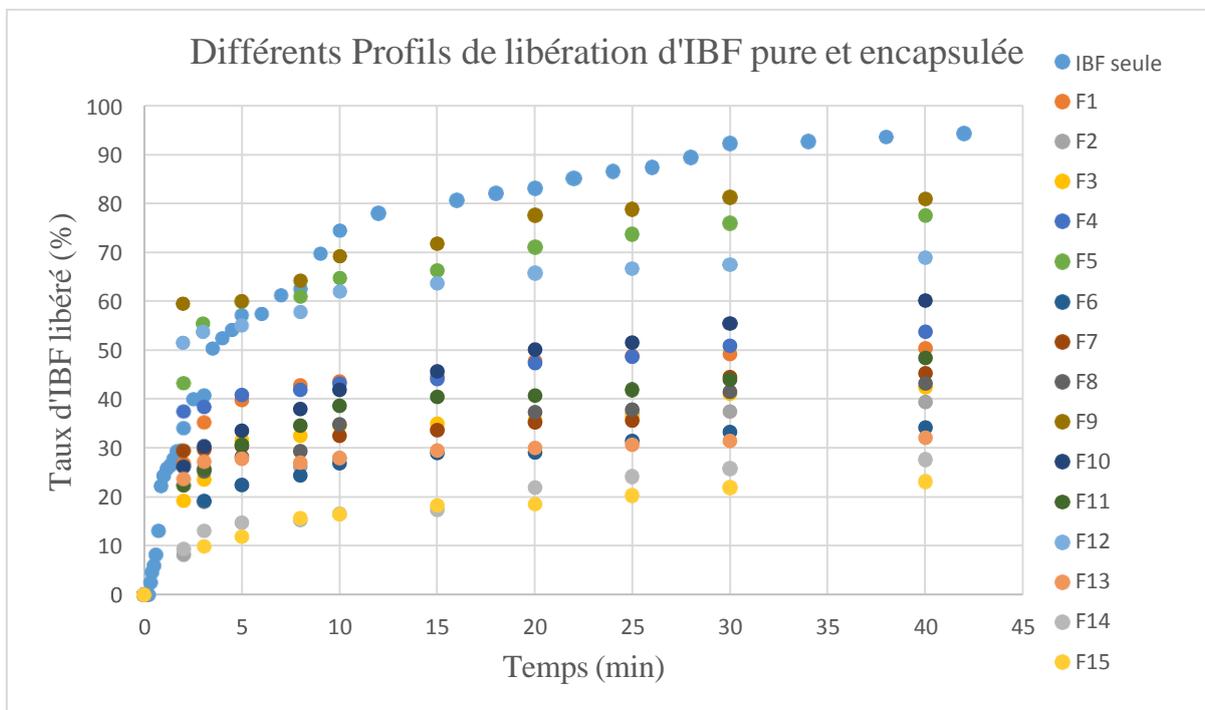


Figure V.13 : Différents profils de libération d'IBF pur et encapsulé à pH 6,8

Comme le montre la figure V.13, le taux de libération d'IBF non encapsulé en fonction du temps est supérieur à celui libéré par les microparticules de PLA. Les formulations F6, F14, F15, qui ont une quantité de PLA =300 mg montre un taux de libération le plus bas au cours des premières minutes. Par exemple, après 5 min, les taux de libération des trois formulations sont respectivement de 22,39 %, 14,61 % et 11,76 %. Contrairement aux formulations F12, F5 et F9, qui ont les mêmes valeurs de facteur X2 et X3 que celles cités auparavant, mais avec des quantités faibles de PLA (facteur X1 (100 mg)). On a remarqué un taux de libération d'IBF élevé dans les premières minutes, à 5 min il est estimé à 55,05 %, 59,78 % et 59,97 % pour les trois formulations respectivement. A partir de ces résultats, il a été conclu que l'effet du PLA sur la libération initiale d'ibuprofène a un effet négatif c'est-à-dire, plus la quantité de polymère est élevée, plus la libération initiale d'ibuprofène est faible.

II.7.2. Profils de libération d'ibuprofène seule vs la formulation optimale

Après avoir préparé la formulation optimale, nous avons étudié sa cinétique de libération.

Comme on peut le voir dans la figure V.14, la libération de l'ibuprofène dans la formulation optimale est plus lente comparée à celle de l'ibuprofène seule. Aussi avec une absence de libération rafale de notre molécule au premières minutes, dans les mêmes conditions opératoires (tampon phosphate pH=6,8 à 37 °C ±0,5 et une agitation fixe 50 rpm).

D'après ces résultats on peut conclure que l'encapsulation de notre molécule active ibuprofène dans le polymère biodégradable poly(acide lactique) (PLA), ralentit ou prolonge sa libération dans le temps.

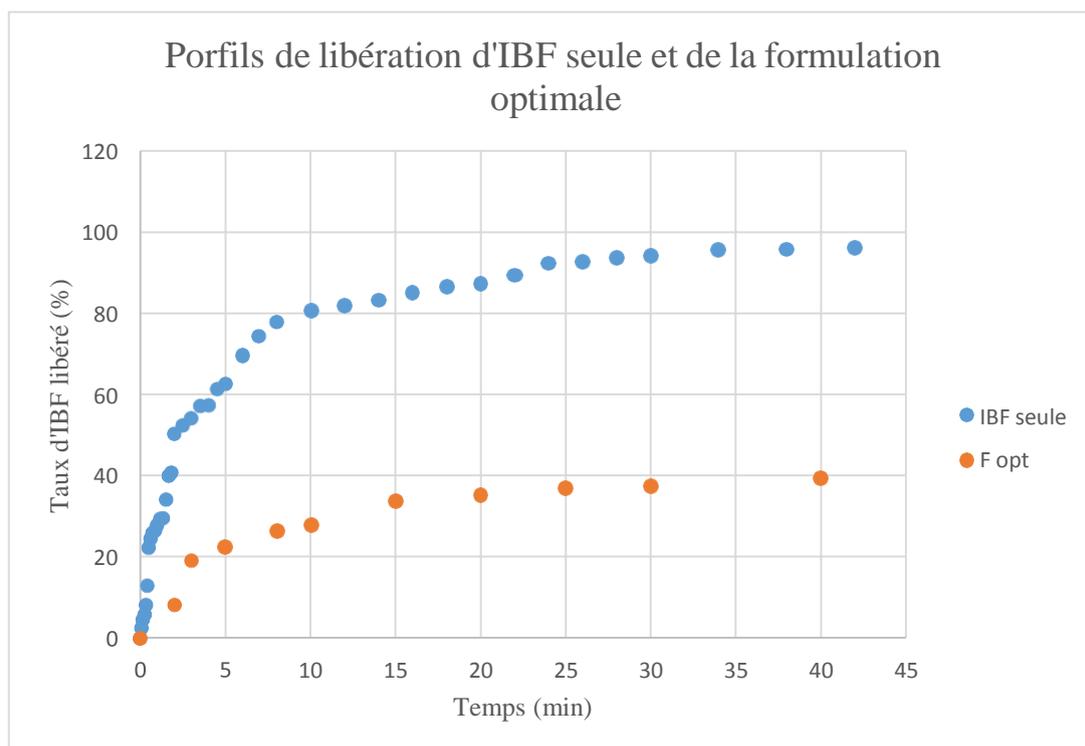


Figure V.14 : Profils de libération de l'ibuprofène seule et de la formulation optimale.

Conclusion générale

Conclusion générale

Les travaux réalisés dans ce mémoire ont pour objectif d'optimiser l'encapsulation d'un principe actif (ibuprofène) par le polymère biodégradable poly (acide lactique) (PLA).

La première partie de ce travail a été consacrée pour l'analyse physico-chimique d'ibuprofène pur, afin de vérifier sa conformité par rapport aux exigences des textes monographiques dans la pharmacopée, tels que les caractères et l'aspect du principe actif (poudre blanche cristalline), test du volume apparent ($1,8 \text{ mL} \leq 2 \text{ mL}$), perte à la dessiccation ($0,65 \% \leq 1 \%$) et la teneur en eau ($0,04 \% \leq 1 \%$). Ensuite dans la deuxième partie nous avons tout d'abord rassemblé les éléments bibliographiques nécessaires à la connaissance du procédé d'encapsulation. Puis nous avons utilisé un plan d'expérience de type Box-Behnken à l'aide du logiciel JMP7, afin de déterminer les conditions optimales de l'encapsulation. Une matrice de formulation de 15 essais a été obtenue en variant trois facteurs à trois niveaux (-1 0 +1), X1 (la quantité de PLA (mg)), X2 (Vitesse d'agitation (Tour/min)) et X3 (% d'HPMC), en fixant comme réponse le taux d'encapsulation d'IBF. Après validation du modèle obtenu, les conditions optimales étaient X1 :200(mg), X2 : 100 (Tour/min) et X3 :0,5%, existaient déjà dans la matrice d'essais qui est la formulation numéro 1. A l'aide d'un microscope optique équipé du logiciel optika les microparticules obtenues de la formulation optimale présentent une taille variante entre 7 à 67 μm , de formes sphériques et dispersés, non agglomérés ce qui permet de dire que ces dernières peuvent être administrées par voie orale voir même injectable vu la faible taille des microparticules [76]. Par une caractérisation spectroscopique IR à Transformée de Fourier nous avons mis en évidence les différents pics caractéristiques de notre molécule active y compris ceux du PLA, ce qui prouve l'existence de notre ibuprofène dans les microparticules de PLA [79,78].

Une étude de la cinétique de libération de l'ibuprofène pour toutes les formulations de la matrice a été réalisée, afin de comparer leurs profils de libération à celui de l'ibuprofène seule non encapsulée, tout en respectant et en gardant les mêmes conditions opératoires pour toutes les cinétiques. Dans cette étape nous avons remarqué que la quantité de PLA présente une influence sur la libération de l'ibuprofène au début (durant les 5 premières minutes) de la libération, et que l'augmentation de la quantité de PLA (300 mg) agit d'une manière négative sur le taux de libération (faible) qui atteint 11,76 %. Concernant le taux d'encapsulation, on obtient la valeur la plus élevée déterminée expérimentalement ($78,18 \pm 0,8$) dans l'intervalle compris entre 157,8 à 205,9mg de teneur en PLA. Le modèle obtenu a prédit un taux d'encapsulation de $78,67 \pm 0,49$ qui est une valeur très proche de celle obtenue expérimentalement ce qui dénote de la précision

Conclusion générale

de notre modèle de prédiction. Par comparaison avec la cinétique de libération de l'ibuprofène pur. L'ensemble des cinétiques de libérations des différentes formulations ont montré une libération prolongée du principe actif.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] BOUGHRARA. S., (2009). « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'hamed Bougara-Boumerdes, mémoire du magister.
- [2] SOLTANI. El-k., (2011). Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires cas de l'amidon et de l'acide niflumique), Université Ferhat Abbas de Sétif, mémoire du magister.
- [3] VIDAL.L et George (1914). dictionnaire des spécialités pharmaceutiques,123. À Paris.
- [4] OUM CHEIKH. L, (2019). « Microencapsulation et libération des principes actifs : l'huile essentielle de Tetraclinis Articulata (VAHL) (Thuya de Berberie) et l'Hydrochlorothiazide à partir des polymères biodégradables et biocompatibles. », Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes.
- [5] GENDRE. L. SAVARY. A. SOULIER.B. (2009). « Les plans d'expériences ». ENS cachan. Ressource publiée sur EDUSCOL-STI.
- [6] Article 170, (1990), « Loi 90-17 du 31 juillet 1990 modifiant et complétant la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la sante » Algérie p17.
- [7] DAIKH. T. DAFRI. F. (2017), « Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la Fluvastatine LDM 80 mg ». Université Frère Mentouri Constantine 1.
- [8] FRIDI. N, (2017), « validation d'un procédé de fabrication d'une forme sèche :Glucophage 1000g ». Université Saad Dahleb de Blida.
- [9] DJEDDI. R., & BOUAOUD.A., (2017). « Processus de production et d'analyse de contrôle de la qualité des gélules de classe pharmacothérapeutique neuroleptiques : Cas de SULPUREN ® 50mg ». Université de Bouira.
- [10] LANGER. R, (1990). « New methods of drug delivery », science, 249pp. 1527-1533
- [11] DENINE. R, (2008). "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, pp.233.
- [12] BOULANGER. T., Pharmacien IFSI (Mercredi 24 septembre 2014). « Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration 1 PHARMACIE GALENIQUE ».
- [13] WILSON. G. C., (2017). "Colonic Drug Delivery", Strathclyde Institute for Biomedical Sciences, Glasgow, Scotland.
- [14] MARK SALTZMAN. W., (2001). "Engineering Principles for Drug Therapy"; OXFORD UNIVERSITY PRESS.
- [15] DENINE. R., "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, (2008).

Références bibliographiques

- [16] EL-KHAMSA. E., (2011). Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique.
- [17] MAIZA. M., (2016). Formulation et caractérisation des matériaux biodégradables à base de l'acide polylactique-Plastifiants., mémoire de Master.
- [18] DABAGHI ZADEH. E., (2018). Développement et caractérisation de films biodégradables à base d'acide polylactique et de chitosane., mémoire de Master.
- [19] COMPETTE. P., ERNOULT. I., (2000). Physique des polymères : structure, fabrication, emploi. Hermann éditeurs, Canada, 67-70.
- [20] AINAS. L., MOKRANE. N., (2017). Elaboration et caractérisation d'un matériau composite biodégradable à base de PLA/Pomme de pin.
- [21] *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* (2006). 10 (3), 185 – 196.
- [22] BEN DHIEB F., (2014). Développement et caractérisation de films biodégradables à base d'acide polylactique et de chitosane., mémoire de maîtrise. Université de Laval.
- [23] TROTIGNON J. P., VERDU J, DOBRACZYNSKI A, PIPERAUD M. (1996). *Matières Plastiques : Structures propriétés, mise en œuvre, normalisation.* AFNOR/Nathan, Paris, 25.
- [24] NTHRA. T., SUBRAMANYA, (2007). « in partial fulfillment of the requirements of the degree of MASTER OF SCIENCE », Texas A&M University in May.
- [25] SOUMATIA. A., SEGHIR MOKHTAR. N., (2020). Etude paramétrique de procédé d'oxydation anodique pour l'élimination des polluants émergents. Dégradation et minéralisation de l'ibuprofène, aténolol et oxytétracycline.
- [26] AIB. B., SEKHARA. D (2018). « Analyse qualitative et quantitative de l'Ibuprofène dans différentes formulations pharmaceutiques comprimées et suspension buvable » mémoire master. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- [27] SCF., (2017), Société Chimique de France Ibuprofène. <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/ibuprofene.html> (Consulté le 14.04.2018 à 01h.05)

Références bibliographiques

- [28] Girardeau. A., (2014). Évaluation du ressenti des médecins généralistes sur l'automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens de leurs patients, Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine, Université de Nice Sophia Antipolis, Faculté de médecine de Nice.
- [29] ARTEMISIA ABSINTHIUM. L. (2015). Artemisia herba alba Asso et Hypericum scarboide-étude in vivo. Thèse de doctorat. Oran, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf.
- [30] MOUSSAOUI. A., DAHMAN. M. (2012). Contrôle physico-chimique, microbiologique et pharmaco toxicologique d'un anti-inflammatoire Kétoprofène [Mémoire]. Blida : Université Saad Dahlab.
- [31] SOUAGA K, ADOU A., AMANTCHI D, ANGOH Y. Plaidoyer pour une utilisation raisonnée des anti-inflammatoires en odontostomatologie. Service de Pathologie et Chirurgie odontostomatologique et Maxillo-faciales. C.H.U Cocody – Abidjan.
- [32] COHEN Y, JACQUOT C. (2008). Abrégé Pharmacologie. 6e édition. Paris : ELSEVIER MASSON.
- [33] LULLMANN H, MOHR K, ZIEGLER A. (2001). Atlas de poche de pharmacologie. 2ème édition. Paris : Flammarion.
- [34] BOURIN M., LEVRE M, HERVE A, (1993). Cours de pharmacologie. Ellipses, 3ème édition, Paris, 351.
- [35] AZOUZ. L., (2016). « Élaboration du microsphère à base de polyester pour une application thérapeutique : microencapsulation de l'ibuprofène par la polycaprolactone et un copolymère polycaprolactone-g-polyéthylène glycol », thèse de doctorat, Université de Béjaia.
- [36] BENITA S. (2006). « Microencapsulation Methods and Industrial Applications ». 2ème Edition. Taylor and Francis group. New York London. 749pages.
- [37] AGNIHOTRI N, MISHRA R, GODA C, ARORA M. (2012). « Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery ». Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN 2249- 1023. India.
- [38] CAMPOS E, BRANQUINHO J, CARREIRA A. S, CARVALHO A, COIMBRA P, FERREIRA P, GIL. M.H. (2013). « Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications ». European Polymer Journal 49 2005-2021, Elsevier.

Références bibliographiques

[39] ASSAS N. (2019). « Elaboration et caractérisation de microparticules chargées de principe actif thérapeutique par encapsulation. Optimisation et modélisation des transferts de matières » Thèse doctorat. Université de Ferhat Abbas Sétif 1.

[40] DJEN J., (2007). « Films de deux polymères auto-assembles : chlorhydrate de polyallylamine (PAH) et polystyrène sulfonate de sodium (PSS) ; mécanisme de croissance et stabilité », thèse de doctorat, Université de Franche-Comté.

[41] RICHARD J et BENOIT J.P. (2000). Microencapsulation. Technique de l'Ingénieur, J2 210.

[42] NAFTI Y, (2008). « Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation », Mémoire d'ingénieur d'état, université Ziane Achour de Djelfa.

[43] BILE J. (2015). « Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés », thèse de doctorat en chimie. Université – Claude –Bernard– Lyon 1, 21 octobre.

[44] BOUHALOUA N., HAMEL N., (2020). « Application de la technique d'évaporation de solvant à l'encapsulation d'une substance médicamenteuse à base d'un antalgique ». Mémoire de master académique. Université A. Mira Bejaia.

[45] ANTONIETA ANAYA CASTRO M., (2018). « Optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs destinés à la voie orale ». Thèse de doctorat en Sciences des agro ressources. Université de Toulouse.

[46] RAVAL, J.P., NAIK, D. R., AMIN, K.A., Patel, P.S. (2014). Controlled-release and antibacterial studies of doxycycline-loaded poly (ε-caprolactone) microspheres. Journal of Saudi Chemical Society, 18, 566-573.

[47] TSHWEU L., KATATA L., KALOMBO L., SWAI H. (2013). « Nanoencapsulation of water soluble drug, lamivudine, using a double emulsion spray-drying technique for improving HIV treatment ». Journal of nanoparticle research, 15(11), 1-11.

[48] ZOU.J et all. (2014). « Preparation of poly(L-lactic Acid) microsphere. » journal of macromolecular science. Part B: physics.

Références bibliographiques

- [49] MOUFFOK M. (2018). « Etude de la libération de diverses amines primaires aromatiques et hétérocycliques actives libres et engagées via la fonction azométhine dans des formes galéniques type microsphères. Effets retard. ». Thèse de doctorat, Université Djillali Liabes – Sidi Bel Abbès.
- [50] HWISA N., KATAKAM P., CHANDU B., ADIKI S. (2013). « Solvent evaporation techniques aspromising advancement in microencapsulation », VRI Biological Medicinal Chemistry, 1:8–22.
- [51] ANDRE-ABRANT A., TAVERDET J.L., JAY J. (2001). « Microencapsulation par évaporation de solvant », EurPolym J, 37 :955-967.
- [52] VENKATA N.N., PRASANNA P.M., NARAYAN SAKARKAR S., SURYA P.S., SEETHA R P., SRAWA G. (2010). « Microencapsulation technique, factors influencing encapsulation efficiency », Journal of Microencapsulation, 27(3) :187–197.
- [53] SETHI R. K., BARIK B.B., SAHOO S.K. (2013). « Preparation and determination of drug-polymer interaction and in –vitro release of didanosine microspheres made of cellulose acetate phthalate or ethyl cellulose polymers », Int. J. Drug Dev. & Res., 5(2):341-353.
- [54] SHASHANK T., PRERANA V. (2011). « Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables) », International journal of pharmacy & life sciences. 2:998-1005.
- [55] OUARET M., IKHLEF M. (2017). « Elaboration des microcapsules à base d'un mélange PHBV/PCL pour une libération contrôlée de la metformine ». Mémoire master académique. Université A. Mira Bejaia.
- [56] AGNIHOTRI N., MISHA R., GODA C., ARORA M. (2012). « Microencapsulation-A novel Approach in drug delivery », a review indo glob.J.pharm.sci; 2(1),1-20.
- [57] HAMIHAM A. (2012), « Elaboration d'un mélange PCL/PEG pour l'enrobage de la metformine ». Mémoire de master. Université A. Mira Bejaia.
- [58] GOUPY J. (2001). Introduction aux Plans d'expériences. Dunod. Paris.
- [59] SADO. G, SADO. M. C. (2000). Les plans d'expériences : de l'expérimentation à l'assurance qualité. Afnor.
- [60] YAHYAOU I. (2015). Les plans d'expériences initiation à la construction et à l'analyse des plans factoriels complets à deux niveaux et du plan composite centré. Notes de Cours, Université A. MIRA-Bejaia.

Références bibliographiques

- [61] MENICHE A., MAHFOUF S. (2021). Optimisation des paramètres d'un jus de tomate par les plans d'expériences. Mémoire de Master, Université A. Mira Bejaia.
- [62] GOUPY J. (2006). Plans d'expériences, Ed. Techniques Ingénieur.
- [63] IBOUKOULEF. H. (2014). Traitement des margines des huileries d'olive par les procédés d'oxydation avancée basés sur le système Fenton- Like (H₂O₂/Cu). Thèse de doctorat : Chimie des matériaux. Université de Mouloud Mammeri. Tizi-Ouzou.
- [64] BARNAT. S., (2011). « Etude prédictive de fiabilité de nouveaux concepts d'assemblage pour des « system-in-package » hétérogènes ». Thèse de doctorat. Université Bordeaux I.
- [65] ZAOUDI D., ZAOUDI K., (2021). « L'encapsulation de l'ibuprofène dans une matrice de poly lactide ». Mémoire de master académique. Université A. Mira Bejaia.
- [66] ALOUACHE F., (2019). « Optimisation de l'encapsulation d'un principe actif (progestérone) par une Cyclodextrinénative », Mémoire de master académique. Université A. Mira Bejaia.
- [67] J. Goupy, (2006). Les plans d'expériences. Revue MODULAD, 75-78.
- [68] SEFROU Z. (2020). « Séparation des ions de lanthane (III) par la technique de point de trouble. Optimisation expérimentale et statistique ». Thèse de doctorat. Université Abou- BekrBelkaid – Tlemcen.
- [69] BOUZAOUT- BOUDJENIBA. N. (2016). « Optimisation de la synthèse enzymatique d'esters de sucres par la méthodologie des plans d'expériences ». Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar – Annaba.
- [70] Pharmacopée Européenne, (2008). Sixième Edition, Strasbourg, France.
- [71] Pharmacopée Européenne, (2019). Dixième Edition, Strasbourg, France
- [72] SADOUN.O, REZGUI.F, G'Sell.C. (2017). « Optimization of valsartan encapsulation in biodegradables polyesters using Box-Behnken design ». Materials science and engineering C PMID : 29853082 ; DOI : [10.1016/j.msec.2018.04.041](https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.041).
- [73] RAMESHWAR K. DESHMUKH & JITENDRA B. NAIK (2013). « Diclofenac Sodium-Loaded Eudragit® Microspheres: Optimization Using Statistical Experimental Design ». Department of Pharmaceutical Technology, J Pharm Innov 8:276–287.

Références bibliographiques

- [74] AZOUZ.H, DAHMOUNE.F, REZGUI.F, G'Sell.C. (2015). « full factorial design optimization of anti-inflammatory drug release by PCL-PEG-PCL microspheres ». Materials science and engineering C. PMID : 26478328 ; DOI: [10.1016/j.msec.2015.08.058](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.058) .
- [75] YAHIAOUI.I, YAHIA CHERIF.L, MADI.K, AISSANI-BENISSAD.F, FOURCADE.F & AMRANE.A (2017). « The feasibility of combining an electrochemical treatment on a carbon felt electrode and a biological treatment for the degradation of tetracycline and tylosin - Application of the experimental design methodology », Separation Science and Technology, DOI: [10.1080/01496395.2017.1385626](https://doi.org/10.1080/01496395.2017.1385626) .
- [76] FASCICULE DE BREVET EUROPEEN , Microsphères à libération prolongée pour administration injectable et procédé de préparation WO 2001/089481 (29.11.2001 Gazette 2001/48).
- [77] BULUT.E, (2015). « Ibuprofen microencapsulation within acrylamide-grafted chitosan and methylcellulose interpenetrating polymer network microspheres: Synthesis, characterization, and release studies », Afyon Kocatepe University, DOI: [10.3109/21691401.2015.1011802](https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1011802) .
- [78] BULUT.E, (2020). « Development and optimization of Fe³⁺-crosslinked sodium alginate-methylcellulose semi-interpenetrating polymer network beads for controlled release of ibuprofen <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.147>. »
- [79] KAMALA.T, BUDIANTO.E, SOEGIYONO.B. (2012). preparation and characterization of microspheres based on blend of poly(lactic acid) and poly(ϵ -caprolactone) with poly(vinyl alcohol) as emulsifier. Arab J Chem ; 5 : 103-108.
- [80] ZHOU.ZC, RUAN.JM, HUANG.BY, et al. (2005). Preparation and characterization of poly (D, L-lactide) and its porous biomaterials. J Cent South Univ Technol ; 12 :1-4.

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Dissolu test (PHARMA TEST).

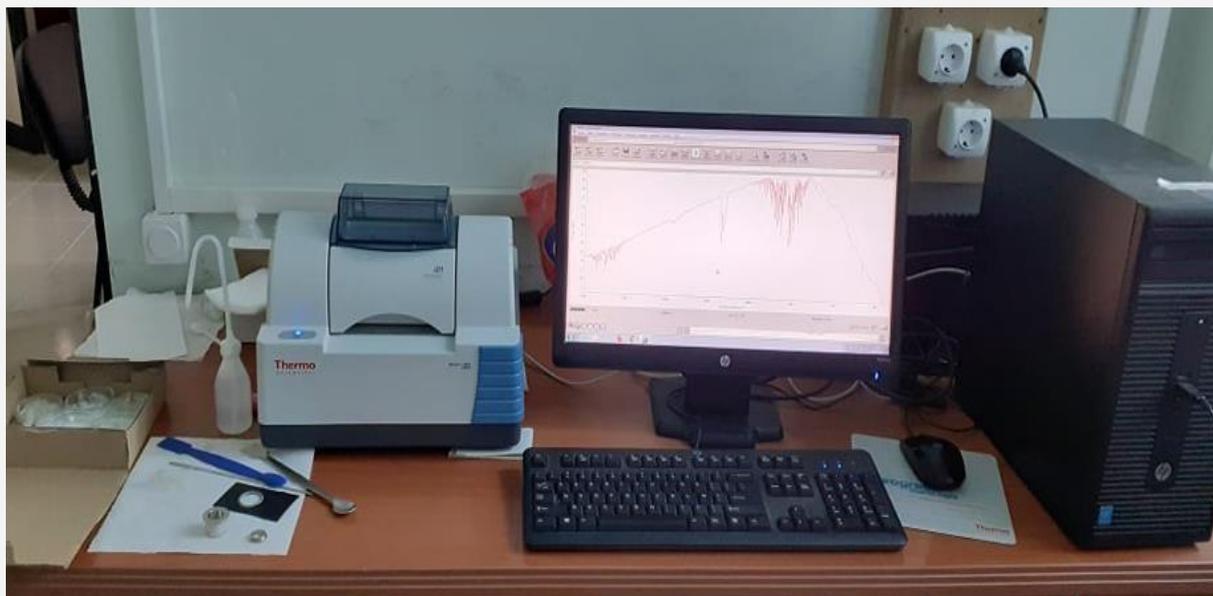


Annexe 2 : Dissolu test (DITEK Dissolution System 2500)



Annexes

Annexe 5 : Appareil IR (Thermo SCIENTIFIC).



Annexe 6 : Appareil HPLC (Ulti Mate 3000).



Annexes

Annexe 7 : autoclave (BINDER).

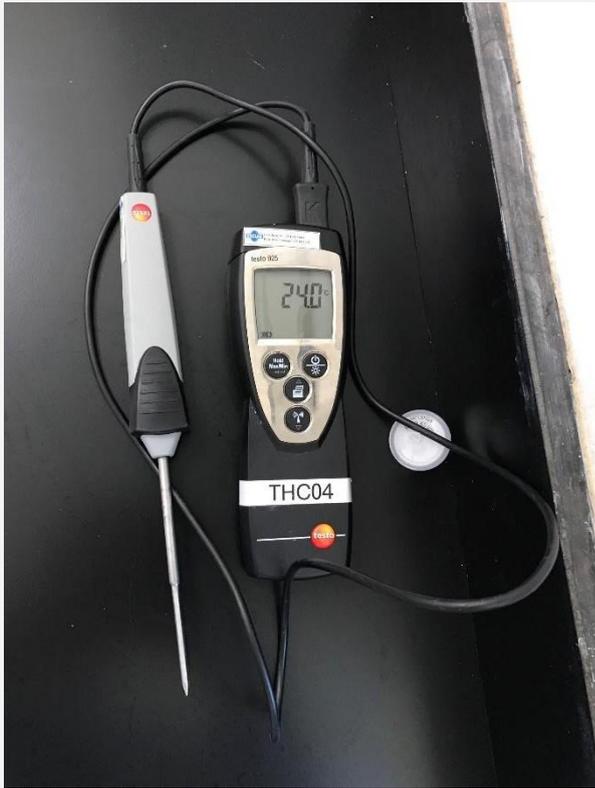


Annexe 8 : autoclave (étuve), (Memmert).

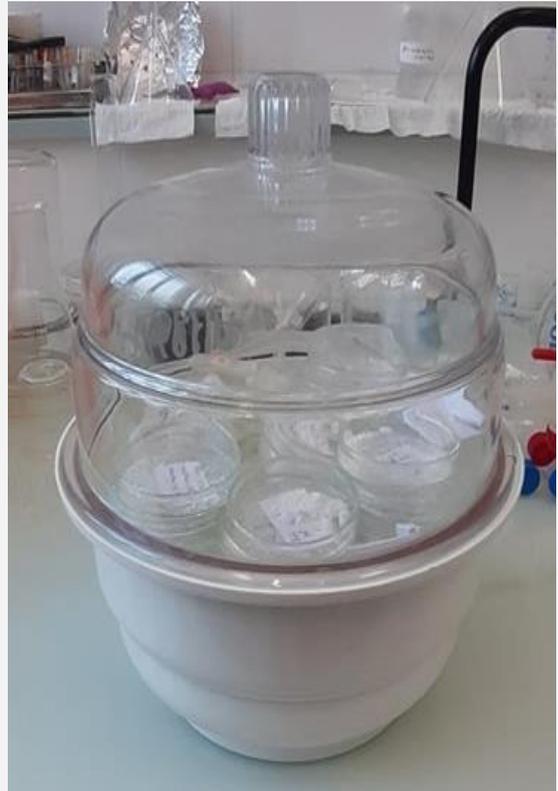


Annexes

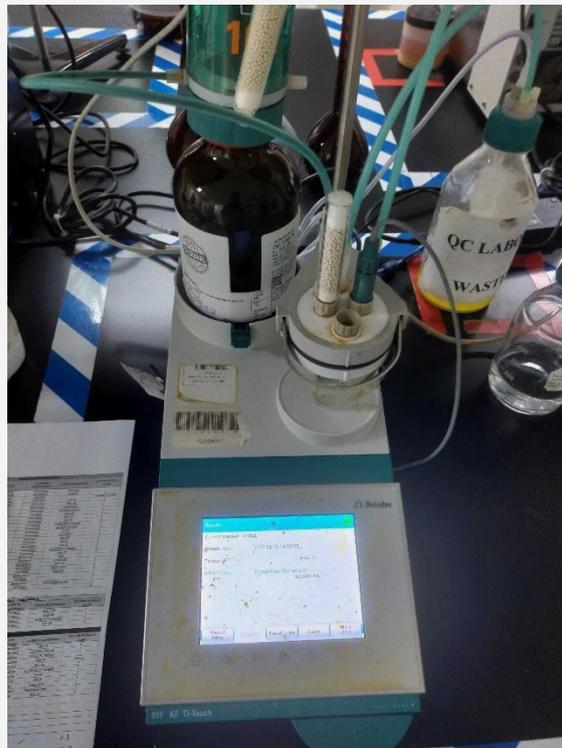
Annexe 9 : Thrmomètre (testo).



Annexe 10 : Dessiccateur



Annexe 11 : Karl Fischer (Ω Metrohm)



Annexes

Annexe 12 : Purificateur (Elix Technology Inside).



Annexe 13 : PH mètre (METTLER TOLEDO).



Annexes

Annexe 14 : Sonicateur (EMAG).



Annexe 15 : Agitateur (GFL).



Annexe 16 : Vortex (Heidolph).



Annexes

Annexe 17 : Tap density tester (PHARMA TEST).



Annexe 18 : Microscope optique (OLYMPUS).



Annexes

Annexe 19 : Présentation de l'entreprise Hikma Pharmaceuticals

hikma.

Historique : Fondée il y a plus de 40 ans par Samih Darwazah, Hikma a toujours eu pour objectif de fournir des médicaments abordables de grande qualité aux personnes qui en ont besoin. Le groupe Hikma pharma a été fondé en Jordanie en 1978, comme l'un des principaux fournisseurs de génériques de marque et de produits sous licence. En 1980 la société a renforcé sa présence dans la région MENA et établi la première usine de fabrication dans la région en suite en 2005, le Groupe est entré à la Bourse de Londres, générant un produit brut. La société est actuellement présente ici en Algérie, plus précisément à Staoueli dans le domaine de la fabrication des médicaments, production typiquement algérienne.

Les produits de Hikma pharma : La gamme des produits hikma fournis plus de 670 produits (au 31 décembre 2021) produits aux patients du monde entier. Des médicaments de haute qualité accessibles aux personnes qui en ont besoin. Les catégories thérapeutiques comprennent les anti-infectieux, cardiovasculaires, le système nerveux central, le diabète, l'oncologie, la gestion de la douleur et les voies respiratoires. On peut distinguer plusieurs produits dans le tableau ci-dessus :

Produits Européens	Médicaments de haute qualité pour l'évolution des besoins des patients. Une large gamme de médicaments injectables pour traiter les maladies dans toutes les catégories thérapeutiques.
Produits Américains	Médicaments de haute qualité pour traiter une gamme de conditions. En réponse à l'évolution des besoins des personnes, la gamme de médicaments est développée en permanence, en mettant l'accent sur des produits et des systèmes de distribution différenciés.
Produits MENA	Des médicaments de haute qualité pour des besoins changeants en réponse aux besoins en constante évolution des personnes, la gamme de médicaments proposés est élargie pour les catégories thérapeutiques chroniques.

Les différentes activités et les objectifs de chaque unité du laboratoire Hikma :

Laboratoires	Activités
Laboratoire de contrôle microbiologique Réparti en plusieurs unités : <ul style="list-style-type: none">-Une salle de stérilisation.-Une salle de préparation des milieux de cultures-Une salle de manipulation (ensemencement) et lecture.-Une salle de culture cellulaire.	<ul style="list-style-type: none">-Réalisation des analyses microbiologiques sur les matières premières et les produits finis.-Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.
Laboratoire de contrôle physico-chimique Comporte plusieurs salles différentes : <ul style="list-style-type: none">-Une unité de contrôle comportant plusieurs chaînes HPLC, spectrophotomètre infrarouge et ultraviolet.-Une unité de développement de nouveaux produits.-Une unité de préparation et de manipulation physicochimique-Une salle de pesée.	<ul style="list-style-type: none">-Réalisation des analyses physicochimiques sur les matières premières et les produits finis.-Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.
Laboratoire de Contrôle en cours de fabrication « <i>In process</i> » cette unité comporte une grande salle munie de différents appareils de contrôle de qualité.	<ul style="list-style-type: none">-Assurance de la conformité des substances actives selon les spécifications.-vérification des procédés pendant la production et ajustement des procédés si nécessaire

Résumé

L'objectif de ce travail consiste à préparer des microparticules à base d'un polymère biodégradable le (Poly (acide lactique)), contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien (ibuprofène), qui présente un temps de demi-vie court et une faible biodisponibilité en utilisant la technique d'émulsion/évaporation du solvant. Afin d'optimiser les paramètres d'encapsulation d'IBF dans la matrice PLA, nous avons utilisé un plan d'expérience de type Box-Behnken à l'aide du logiciel JMP7, afin de déterminer les conditions optimales de l'encapsulation. Une matrice contenant 15 formulations a été obtenue en variant trois facteurs à trois niveaux (-1 0 +1), X1 (la quantité de PLA (mg)), X2 (Tour/min) et X3 (% du HPMC), en fixant comme réponse le taux d'encapsulation. La formulation optimale a été préparée après validation du modèle obtenu, à l'aide d'un microscope optique. Les microparticules obtenues présentent une taille variant entre 7 à 67 µm, de forme sphériques et dispersées, non agglomérées ce qui permet de dire que ces dernières peuvent être administrées par la voie orale et injectable vu la faible tailles de ces dernières. Par une caractérisation spectroscopique IRTF nous avons retrouvé les pics caractéristiques de notre molécule active y compris ceux du PLA, ce qui prouve la présence de notre ibuprofène dans les microparticules de PLA.

Des études de libération in vitro ont été réalisées dans un milieu simulé intestinal à pH=6,8 pour toutes les formulations de la matrice tout en respectant et gardant les mêmes conditions opératoires pour toutes les cinétiques. L'ensemble de ces résultats montre une libération prolongée de notre principe actif

Mots clé : ibuprofène, poly (acide lactique), microparticule, émulsion/évaporation du solvant, optimisation, taux d'encapsulation, cinétique de libération.

Abstract

The objective of this work is to prepare microparticles based on a biodegradable polymer the (Poly (lactic acid)), containing a nonsteroidal anti-inflammatory (ibuprofen), which has a half-timeshort life and low bioavailability using solvent emulsion/evaporation technique. In order to optimize the IBF encapsulation parameters in the PLA matrix, we used a Box-Behnken-type experiment plan using the JMP7 software to determine the optimal encapsulation conditions. A matrix containing 15 formulations was obtained by varying three factors at three levels (-1 0 +1), X1 (the amount of PLA (mg)), X2 (round/min) and X3 (% of HPMC), setting the encapsulation rate as the response. The optimal formulation was prepared after validation of the resulting model, using an otic microscope. The microparticles obtained have a variant size between 7 and 67 µm, spherical and dispersed, not agglomerated, which means that they can be administered orally and injected due to their small size. , Ppar a IRTF pectroscopic characterization we found the characteristic peaks of our active molecule including those of PLA, which proves the presence of our ibuprofen in PLA microparticles.

In vitro release studies were conducted in simulated intestinal media at pH=6.8 for all matrix formulations while respecting and maintaining the same operating conditions for all kinetics. All these results show a prolonged release of our active principle

Keywords: ibuprofen, poly (lactic acid), microparticle, solvent emulsion/evaporation, optimization, encapsulation rate, release kinetics.