



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

## Mémoire de Master

Présenté par :

M. MEZGHICHE Nadjim

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

*Spécialité : Chimie des matériaux*

# Etude de la modélisation de la cinétique de libération de l'Ibuprofène à travers une matrice de Polyacide lactique (PLA)

**Soutenu le : 19/06/2014**

**Devant le jury composé de :**

M <sup>me</sup> DJERADA Farida	Département de Chimie	Présidente
M. FATMI Sofiane	Département de Génie des Procédés	Examineur
M. HAMMOU Toufik	Département de Génie des Procédés	Examineur
M <sup>me</sup> DJAMA. Nouria	Département de Chimie	Encadreur
M. REZGUI. Farouk	Département de Génie des Procédés	Encadreur

**2013-2014**

# REMERCIEMENTS

*Tout d'abord, je remercie Dieu, le tout puissant le Généreux qui a enseigné à l'Homme ce qu'il ne savait pas et aussi de m'avoir donné la force afin d'accomplir ce travail.*

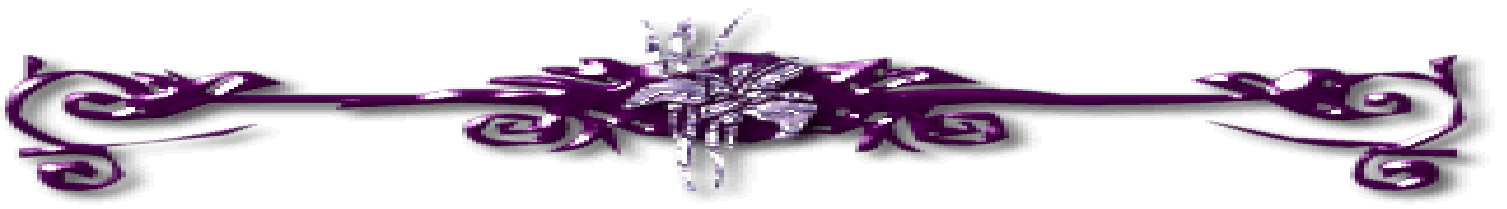
*Mes vifs remerciements s'adressent à tous mes enseignants et enseignantes qui m'ont accordés l'occasion et la chance de suivre cette formation de Master en chimie des Matériaux.*

*Ce modeste travail a été réalisé au sein du laboratoire des matériaux organiques sous la direction de Monsieur F. REZGUI, à qui s'adressent mes remerciements les plus distingués pour sa présence, sa gentillesse, sa patience et ses encouragements et ses conseils.*

*Je tiens à remercier ma promotrice M<sup>me</sup> N. DJAMA, qui trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa patience et sa bienveillance. Ainsi qu'à M. L. AZZOUZ pour m'avoir permis de prendre ses résultats pour la modélisation, sans oublier M. T. HAMMOU pour sa contribution et son aide précieux.*

*Un grand MERCI s'adresse également à M<sup>me</sup> F. DJERADA qui m'a fait l'honneur de présider le jury, et à M. S. FATMI et M. T. HAMMOU qui ont acceptés d'examiner ce modeste travail.*

*Je tiens à remercier également tous les gens qui mon aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail*

*A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont  
donné un magnifique model de labeur et de persévérance, de la  
tendresse, de l'amour et de la force et dont je suis fier et reconnaissant  
de les avoir comme parents,*

*Pour vous :*

*Mes très chers et irremplaçables frères & sœurs*

*Pour votre soutient, aide, conseils et sympathie*

*Et à ceux qui me sont très chers et qui m'ont aidé de près ou de loin à  
réaliser ce travail.*

*A toutes celles et à tous ceux qui m'aiment.*

*MEZGHICHE NADJIM*



## Liste des figures

N° de la figure	Titre de la figure	Page
<b>Figure 1</b>	Différents isomères de l'acide lactique	04
<b>Figure 2</b>	La structure de base du PLA	04
<b>Figure 3</b>	Les voies de synthèse du PLA de degré de polymérisation élevé.	06
<b>Figure 4</b>	(S) Ibuprofène	10
<b>Figure 5</b>	Enantiomères de l'IBF	11
<b>Figure 6</b>	Plage thérapeutique d'un principe actif	13
<b>Figure 7</b>	Différents types de profils de libération de principes actifs	14
<b>Figure 8</b>	Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir	16
<b>Figure 9</b>	Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée	17
<b>Figure 10</b>	Clivage de squelette polymère	18
<b>Figure 11</b>	Libération du PA à partir des systèmes à gonflement contrôlé	18
<b>Figure 12</b>	Pompe osmotique	19
<b>Figure 13</b>	Influence de la concentration du PLA sur la cinétique de libération de l'IBF à travers les diverses formulations (mélanges en fusion, pH=7,4)	27
<b>Figure 14</b>	Quantité libérée de l'IBF en fonction du temps pour la formulation F5	31
<b>Figure 15</b>	Quantité libérée de l'IBF en fonction du temps pour la formulation F15	32
<b>Figure 16</b>	Quantité libérée de l'IBF en fonction du temps pour la formulation F25	32
<b>Figure 17</b>	Quantité libérée de l'IBF en fonction du temps pour la formulation F35	33
<b>Figure 18</b>	Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales du taux de l'IBF libéré pour F5	39
<b>Figure 19</b>	Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales du taux de l'IBF libéré pour F15	39
<b>Figure 20</b>	Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales du taux de l'IBF libéré pour F25	40
<b>Figure 21</b>	Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales du taux de l'IBF libéré pour F35	40
<b>Figure 22</b>	Le mécanisme de Dissolution-Diffusion	41
<b>Figure 23</b>	Mécanisme de relargage de l'IBF (PA) à travers le PLA	41
<b>Figure 24</b>	La boîte de dialogue des paramètres du Solveur	43

<b>Figure 25</b>	Minimisation de l'écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques à l'aide du solveur (F5)	43
<b>Figure 26</b>	Minimisation de l'écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques à l'aide du solveur (F15)	44
<b>Figure 27</b>	Minimisation de l'écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques à l'aide du solveur (F25)	44
<b>Figure 28</b>	Minimisation de l'écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques à l'aide du solveur (F35)	45
<b>Figure 29</b>	Comparaison des courbes expérimentales, théoriques et les courbes corrigées par le solveur	45
<b>Figure 30</b>	Variation du coefficient de diffusion 'D' en fonction de la concentration du PLA	46
<b>Figure 31</b>	Variation de l'épaisseur de la plaque en fonction de la quantité du PLA incorporée	47
<b>Figure 32</b>	Prédiction du profil de libération d'IBF pour une formulation F20	48

## Liste des tableaux

N° du tableau	Titre du tableau	page
<b>Tableau 1</b>	Physiologie de la partie GI humaine	11
<b>Tableau 2</b>	Données cristallographiques sur la maille d'ibuprofène	11
<b>Tableau 3</b>	Exposant de diffusion, et le mécanisme de dégagement de corps dissous pour les différentes formes de matrices non gonflables	23
<b>Tableau 4</b>	Diverses formes de matrices polymériques et leurs modèles mathématiques ainsi que leurs approximations	29
<b>Tableau 5</b>	Les valeurs théoriques de 'k' et $t_{1/2}$ calculées par le modèle de la cinétique du premier ordre	30
<b>Tableau 6</b>	Exposant de diffusion et le mécanisme de dégagement de médicaments à travers des plaques	34
<b>Tableau 7</b>	le modèle mathématique et ces approximations	35
<b>Tableau 8</b>	Les valeurs moyennes de la tangente des courbes $\frac{M_t}{M_\infty} = f(t^{1/2})$	36
<b>Tableau 9</b>	Les valeurs du coefficient de diffusion	36
<b>Tableau 10</b>	Les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques obtenues par le modèle de Korsmeyer-Peppas pour F5 et F15	37
<b>Tableau 11</b>	Les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques obtenues par le modèle de Korsmeyer-Peppas pour F25 et F35	38
<b>Tableau 12</b>	Comparaison des résultats avant et après la modélisation	46
<b>Tableau 13</b>	La valeur de 'D' après la modélisation	48

## Liste des abréviations

**Å** : Angström

**AINS** : Anti Inflammatoire Non-Stéroïdien

**COX** : Cyclo-Oxygénase

**D** : Coefficient de Diffusion

**DRX** : Diffraction des Rayons X

**DS** : Dispersion Solide

**F15** : Formulation qui contient **15%** du PLA

**F20** : Formulation qui contient **20%** du PLA

**F25** : Formulation qui contient **25%** du PLA

**F35** : Formulation qui contient **35%** du PLA

**F5** : Formulation qui contient **5%** du PLA

**GI** : Gastro-Intestinale

**IBF** : Ibuprofène

**IRTF** : InfraRouge Transformée de Fourier

**ISO** : International Standards Organisation

**LC** : Libération Contrôlée

**LP** : Libération Prolongée

**Mg** : Milligramme

**PA** : Principe Actif

**pH** : Potentiel Hydrogène

**PLA** : Poly-Lactic-Acid

**PLGA** : Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)

**SLP** : Système à Libération Prolongée

**t<sub>1/2</sub>** : temps nécessaire pour la diffusion de la **moitié** du PA à travers la matrice polymérique

# SOMMAIRE

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	Page
Introduction générale .....	01

## Chapitre I : Partie bibliographique

---

### Partie A : Le poly (acide lactique)

A-I. Introduction.....	03
A-II. Historique de l'acide poly lactique .....	03
A-III. L'acide lactique ( $C_3H_6O_3$ ) .....	03
A-IV. L'acide poly lactique .....	05
A-V. La synthèse du PLA .....	05
A-VI. La polymérisation de l'acide lactique .....	07
A-VII. Définitions relatives à la biodégradation des matériaux.....	07
A-VIII. Propriétés et applications du PLA .....	07

### Partie B : L'ibuprofène

B.I. Introduction .....	09
B.II. L'ibuprofène .....	09
B.III. Caractéristiques de l'ibuprofène .....	10
B.IV. Mécanisme d'action de l'IBF .....	11
B.V. Utilisation thérapeutique de l'ibuprofène .....	12
B.VI. Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène .....	12



## **Partie C : Généralités sur les systèmes de libération prolongée**

C.I. Introduction .....	13
C.II. système à libération prolongée (SLP) .....	13
C.II.1. Définition .....	13
C.II.2. Les avantages .....	14
C.II.3. Les inconvénients .....	14
C.III. Différents types de profils de la vectorisation de PA .....	15
C.IV. Différents systèmes utilisés pour la vectorisation de principes actifs .....	16
C.IV.1. Systèmes à diffusion contrôlée .....	16
a/ Système réservoir (membrane) .....	16
b/ Système matriciel (monolithique) .....	16
C.IV.2. Systèmes chimiquement contrôlés .....	17
a/ Systèmes bioérodibles et biodégradables .....	17
b/ Systèmes à chaînes pendantes .....	17
C.IV.3. Systèmes à solvant activés .....	18
a/ Systèmes à gonflement contrôlés .....	18
b/ Systèmes osmotiquement contrôlés .....	19

## **Chapitre II : Généralités sur la modélisation mathématique**

---

II.1. Introduction .....	20
II.2. Qu'est-ce qu'un modèle mathématique ? .....	20
II.3. Démarche de la modélisation .....	21
II.4. Pourquoi utiliser un modèle mathématique? .....	21
II.5. Modèles semi empiriques décrivant les mécanismes de relargage de PA.....	22
II.5. 1. Mécanismes de relargage de PA .....	22
II.5.2. Modèle de Korsmeyer-Peppas .....	23
II.5.3. Vitesse de Distribution .....	24
II.5.4. Équations de transport et notions générales .....	24

## Chapitre III : Partie modélisation

---

III.1. Introduction .....	26
III.2. Profils de libération in vitro des dispersions solides .....	27
III.3. Mécanisme de relargage de PA dans les systèmes à LP .....	28
III.3.1. Systèmes matriciels .....	29
III.3.2. Discussion des résultats .....	33
III.4. Description du modèle et explication du choix .....	34
III.4.1. Discussion des résultats .....	36
III.4.2. Commentaires sur l'allure des courbes .....	42
III.5. Le solveur d'EXCEL .....	43
III.5.1. Comment procéder ? .....	44
III.5.2. Comparaison des courbes expérimentales et celles obtenues théoriquement et les courbes corrigées par le solveur.....	45
III.5.3. Discussion des résultats .....	46
III.5.4. Vérification du modèle .....	46
III.5.5. Perspectives .....	48
Conclusion générale .....	49
Bibliographie.....	51
Annexe	

## Introduction générale

Les modèles mathématiques utilisés pour décrire la libération des principes actifs (PA) ne sont pas toujours précis et sont des approximations de la libération réelle. Toutefois, les modèles les plus utilisés pour décrire les profils de libération des principes actifs des systèmes matriciels sont ceux de KORSMEYER-PEPPAS.

La diffusion est le mécanisme dominant pour la libération des PA solubles dans l'eau à partir des comprimés matriciels. Quand le PA est mélangé avec un excipient formant une matrice solide, le mécanisme de libération dans ce cas est une dissolution du PA par le milieu qui est capable de pénétrer à l'intérieur de la matrice polymérique à travers les pores. Une fois dissout, le PA diffuse à travers les fissures et les pores remplis avec la solution du milieu. Ici, la libération du PA dissous est principalement contrôlée par la diffusion et la quantité libérée du PA est souvent analysée en fonction de la racine carrée du temps.

L'étude *in vitro* de la cinétique de libération d'IBF à travers le polyacide lactique (PLA) a fait l'objet d'un mémoire de magister réalisé par L. AZOUZ (2011). Ces travaux ont montré des résultats prometteurs pour l'utilisation du PLA comme excipient qui enrobe l'IBF. Ce système peut être exploité dans le domaine de la libération prolongée des médicaments pour augmenter sa durée d'action et réduire la fréquence d'administration. L'hypothèse est que le PA étant encapsulé dans un système polymérique, sa libération initiale sera fortement ralentie et qu'il sera ainsi possible de diminuer ou de faire disparaître l'effet burst (libération immédiate du PA à travers le polymère) en fonction de la concentration du PLA incorporée.

Dans tous les domaines scientifiques, la modélisation est un processus technique qui permet de représenter, et de décrire un phénomène dans le but de mieux connaître le mode d'action d'un objet, d'une situation, ou d'un événement. L'objectif de notre travail est de proposer une voie originale pour chercher à maîtriser la modélisation de la cinétique de libération prolongée de l'IBF à travers le PLA afin de minimiser le nombre d'expérience, gagner du temps et économiser les produits chimiques qui sont très coûteux. Il s'agit en effet d'associer des hypothèses et un modèle mathématique adéquat (Korsmeyer-Peppas) qui peut décrire cette cinétique, et même qui peut prédire théoriquement les profils de libération de l'IBF à travers le PLA pour des formulations théoriques en se basant sur des données expérimentales.

Ce manuscrit comporte deux parties essentielles :

La première partie « Partie bibliographique » est divisée en deux chapitres. Dans le premier chapitre on s'attachera d'abord à une étude bibliographique sur le (PLA), l'ibuprofène, et les différents systèmes utilisés pour la vectorisation de principes actifs. Dans le deuxième chapitre, on va définir le modèle mathématique, et on va décrire les différents modèles théoriques décrivant le mécanisme de relargage des médicaments.

## Introduction générale

---

La seconde partie « Chapitre III : Modélisation » est consacrée à la démarche méthodologique de la modélisation. Dans ce chapitre on va décrire l'origine des résultats à modéliser, préciser les hypothèses puis on va décrire le modèle choisi ainsi que les méthodes de résolution, et on termine par une discussion des résultats obtenus.

### A-I. Introduction

Le poly (acide lactique) est le polymère synthétique qui est le plus susceptible d'être utilisé à grande échelle. Notamment parce que son procédé de fabrication a été améliorée et que le monomère constitutif, l'acide lactique, peut être obtenu par fermentation à partir des polysaccharides. Ces avancées ont permis d'abaisser le coût de production de manière significative et ainsi de commencer à pouvoir concurrencer les polymères classiques issus des ressources pétrolières et non biodégradables (A. Longieras, 2005).

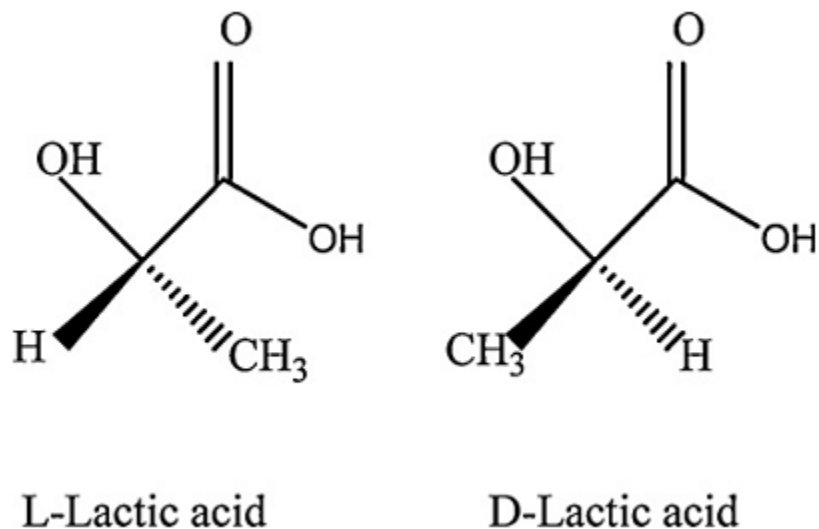
### A-II. Historique de l'acide poly lactique

Comme son nom l'indique, c'est dans le lait que, en 1780, le suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) a trouvé un acide qu'il a séparé en cristallisant un sel de calcium. Scheele avait découvert « l'acide lactique » mais il pensait avoir trouvé un composant du lait et non un produit de fermentation du lait. L'acide lactique a été ainsi employé pendant des siècles comme conservateur dans beaucoup de produits alimentaires. Ainsi, le PLA, un polyester aliphatique biodégradable, produit à partir des ressources renouvelables, a suscité beaucoup d'attention dans la recherche des polymères biodégradables alternatifs. Le monomère acide lactique est obtenu à partir de la fermentation de fécule de maïs et de sucre. La polymérisation de l'acide lactique dans le PLA produit un polyester thermoplastique biodégradable possédant une biocompatibilité et des propriétés physiques assez bonnes comparées aux autres biopolymères. Le PLA a été la plupart du temps employé pour des applications biomédicales (E. Aurélie, F. Teddy, 2007).

### A-III. L'acide lactique (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)

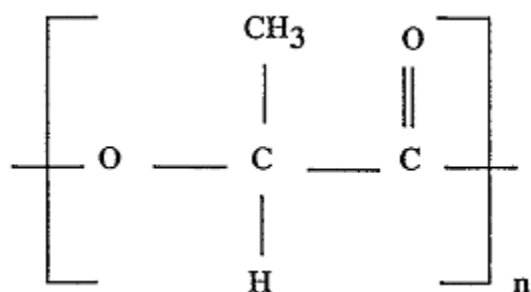
L'acide lactique (ou acide 2-hydroxypropanoïque) est une molécule chirale simple qui existe sous deux formes énantiomères optiquement actives (figure 1). La forme dextrogyre, appelée L(+) acide lactique ou (S)-acide lactique, et la forme lévogyre, appelée D(-)-acide lactique ou (R) -acide lactique. La forme D, L- ou méso est optiquement inactive, c'est le mélange équimolaire (racémique) des deux énantiomères D et L.

L'acide lactique est produit dans les muscles des mammifères durant le processus de glycogénèse (i. e. formation du glucose à partir de glycogène) (B. Gupta, 2007 ; S. IKNI, 2010 ; L. Azouz, 2011).



**Figure 1** : Différents isomères de l'acide lactique (R. M. Rasal, 2010 ; B. gupta, 2007 ; L. Azouz, 2011).

Le monomère (figure 2) utilisé pour la production du PLA peut être issu des ressources non renouvelables c'est-à-dire par voie de synthèse (tels que l'aldéhyde, l'éthanol) ou des produits chimiques dérivés du charbon (tel que l'acétylène) ou encore du pétrole (tel que l'éthylène). Il est aussi obtenu à partir des récoltes annuellement renouvelables (blé, mais...) (S. IKNI, 2010). En effet, l'énergie solaire provoque la photosynthèse dans les cellules végétales des plantes vertes, ensuite le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) et la vapeur d'eau ( $\text{H}_2\text{O}$ ) de l'atmosphère sont transformés en amidon. L'amidon est extrait facilement de la plante, puis il est transformé en sucre fermentable (ex. glucose) par hydrolyse enzymatique. Enfin, le sucre naturel obtenu est transformé en acide lactique par fermentation (L. Azouz, 2011).



**Figure 2** : La structure de base du PLA (J. Gueguen, 1994 ; R. M. Rasal, 2010 ; E. Aurélie, F. Teddy, 2007).

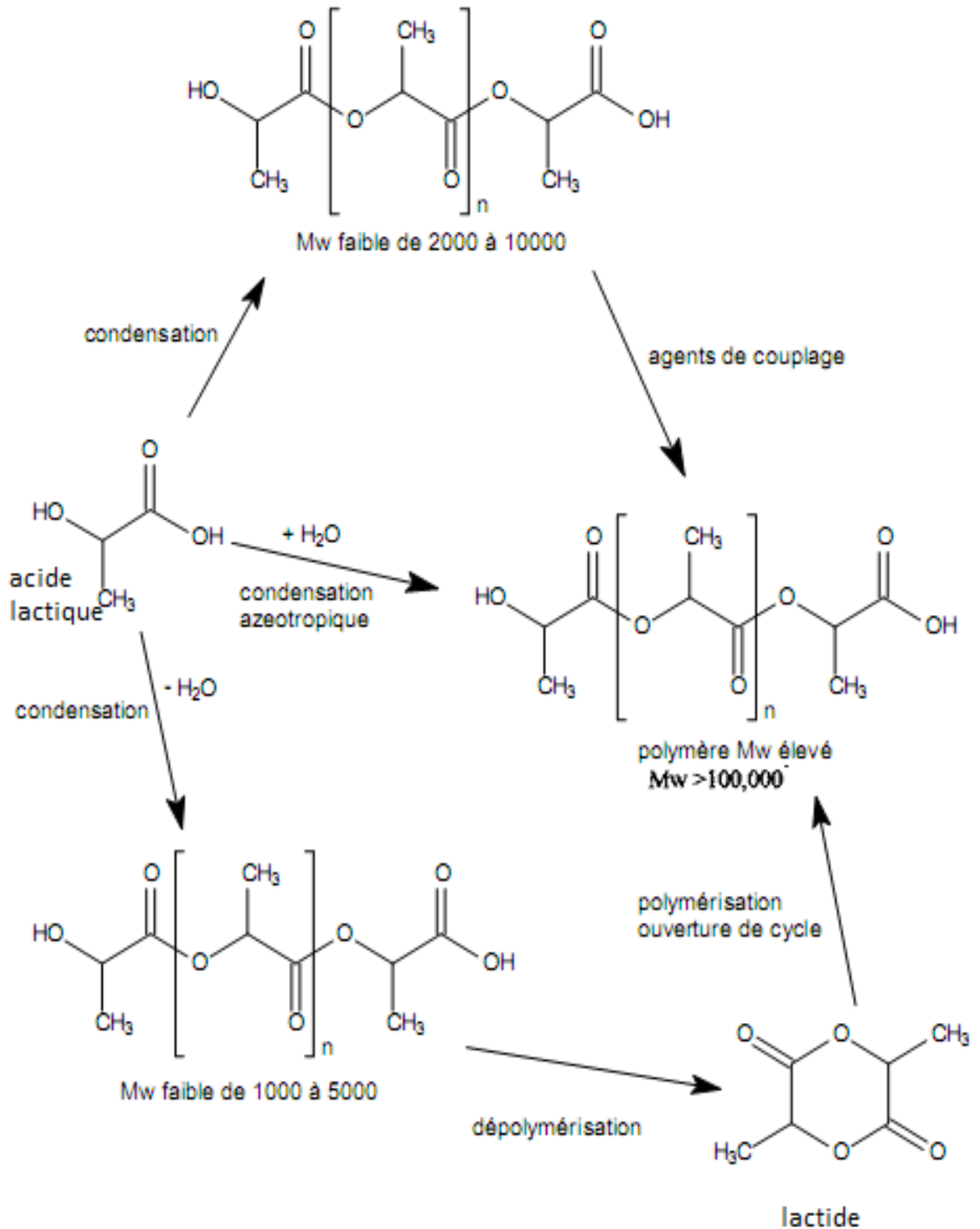
#### A-IV. L'acide poly lactique

L'acide poly lactique (En anglais : *polylactic acid*, abrégé en PLA) a suscité le grand intérêt comme étant un des matériaux les plus développés pour une large gamme d'applications. Effectivement, il est le premier exemple d'un « biomatériau » avec les applications multidimensionnelles émergentes. Le PLA est un polymère thermoplastique et biodégradable. Ses caractéristiques le rendent extrêmement attrayant aux applications biologiques et médicales. Les applications médicales de PLA reposent sur sa biodégradabilité et la compatibilité des produits de dégradation avec le corps humain (B. Gupta, 2007). Il est utilisé également en chirurgie où les sutures sont réalisées avec des polymères biodégradables qui sont décomposés par réaction avec l'eau ou sous l'action d'enzymes [1].

#### A-V. La synthèse du PLA

La synthèse du PLA est particulièrement intéressante parce qu'il peut être obtenu indirectement à partir de ressources renouvelables. L'acide lactique peut être produit par fermentation du glucose par diverses souches microbiennes du genre *Lactobacilli* en fonction du polysaccharide naturel qui fait office de substrat (D. Garlotta, 2002 ; A. Longieras, 2005).

L'acide lactique obtenu par fermentation est neutralisé avec de l'hydroxyde de calcium pour éviter que l'acidification du milieu n'inhibe l'activité microbienne. Une nouvelle acidification avec de l'acide sulfurique permet de précipiter le calcium sous forme de sulfate de calcium et de récupérer l'acide lactique par filtration. Le produit final sera purifié en fonction de l'utilisation que l'on souhaite faire de l'acide lactique. Il peut ensuite être polymérisé en PLA de poids moléculaire élevé en suivant les différentes voies de synthèse présentées dans la figure 3 (A. Longieras, 2005).



**Figure 3 :** Les voies de synthèse du PLA de degré de polymérisation élevé. (D. Garlotta, 2002 ; A. Longieras, 2005 ; L. Azouz, 2011).



## A-VI. La polymérisation de l'acide lactique

Selon J. GUEGUEN (1994), l'acide lactique peut être polymérisé par deux méthodes chimiques :

a) La polycondensation directe qui conduit à des polymères de faibles masses molaires (Oligomères).

b) L'ouverture du cycle dilactonique du lactide, dimère cyclique d'acide lactique qui conduit à des polyesters de masses molaires élevées. Elle a été rapportée par Carothers et al. en 1932 (S. IKNI, 2010). Les matériaux polymères obtenus par la deuxième méthode peuvent trouver des applications diverses: chirurgie des os, libération prolongée de médicaments, emballages, etc... (J. Gueguen, 1994).

La première voie est largement utilisée dans l'industrie mais elle présente de nombreux inconvénients dès que l'on s'attache au contrôle de la polymérisation pour des applications biomédicales. Seule la seconde voie permet en effet de contrôler correctement l'architecture des polymères, leur masse molaire et d'ajuster les propriétés physico-chimiques de chaque matériau aux applications envisagées (S. CAILLOL, 2002).

## A-VII. Définitions relatives à la biodégradation des matériaux

Le préfixe « bio » est parfois abusivement utilisé comme argument commercial pour souligner le caractère respectueux de l'environnement d'un matériau donné. Cependant, il est important de réserver ce terme à des processus de dégradation qui mettent en jeu des organismes vivants par l'intervention de différentes enzymes qui provoquent la dégradation (A. Longieras, 2005).

La biodégradation peut être définie, par convention, comme « un changement chimique dans le polymère favorisé par des organismes vivants (souvent des micro-organismes)» (L. Azouz, 2011).

Selon la norme ISO 472, il s'agit d'un matériau fabriqué qui peut subir une modification significative de sa structure chimique dans certaines conditions expérimentales et qui a pour conséquence la perte de certaines propriétés. Ce changement dans la structure chimique est dû à l'action des micro-organismes (A. Longieras, 2005).

## A-VIII. Propriétés et applications du PLA

Le PLA est un polyester aliphatique, de structure linéaire. Les polyesters aliphatiques appartiennent à la famille des polymères biodégradables et même bioassimilables car les produits de leur dégradation sont compatibles et métabolisés par l'organisme. C'est grâce à ces propriétés que l'utilisation de ces polymères connaît un essor croissant depuis les trente dernières années. Ils sont en effet couramment utilisés comme matériaux chirurgicaux à usage temporaire (fils de

suture, plaques, vis...) mais aussi comme matrices permettant d'encapsuler et de libérer des principes actifs dans le corps humain (S. CAILLOL, 2002 ; S. Ikni, 2010).

C'est le polymère biodégradable qui a été aujourd'hui le plus développé commercialement et il est produit sous divers noms (Nature Works® produit par Cargill Dow, et Lacea® produit par Mitsui Chemical etc...). Ses propriétés mécaniques (dureté, rigidité, élasticité, ainsi que la possibilité de traitement par moulage par injection, extrusion (L. Azouz, 2011)) en font un matériau avec de nombreuses applications dans le domaine de l'emballage comme film de protection. De plus, il est sans risque pour le contact alimentaire car le monomère dont il est constitué, l'acide lactique est un composé que l'on retrouve naturellement dans l'organisme humain. Pour cette raison il est déjà utilisé comme fil de suture qui se résorbe naturellement sans nécessiter d'intervention chirurgicale pour être retirés ou dans diverses autres applications médicales ou pharmaceutiques (Produits pharmaceutiques et systèmes de libération des médicaments et implant multifonctionnel (le PLA est utilisé pour renforcer les céramiques de l'hydroxyapatite) (O. Zamoume, 2013)) et l'industrie chimique et électronique (K. Jim Jem et al. , 2010).

La dégradation de ce polymère a déjà été étudiée dans divers types de milieux et se déroule selon un mécanisme en deux phases: Hydrolyse chimique des longues chaînes de PLA par l'eau qui pénètre dans la matrice puis bio-assimilation des monomères et petits oligomères qui migrent dans le milieu de dégradation. Ce processus n'est pas homogène et c'est la partie interne du bloc de PLA qui est dégradé en premier (A. Longieras, 2005).

Le PLA est aussi utilisé comme fibre pour fabriquer des textiles et autres vêtements. On commence à le voir arriver dans le domaine des emballages de matériel électronique, comme les coques de téléphone et autres gadgets. Il va de soi que le PLA est bien parti pour remplacer les plastiques traditionnels non techniques compte tenu de sa biodégradabilité (E. Aurélie, F. Teddy, 2007).

## B.I. Introduction

L'utilisation de substances anti-inflammatoires non stéroïdiennes est très ancienne et les grecs utilisaient déjà les feuilles de saule. L'acide salicylique fut utilisé pour la première fois en 1875 dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. D'autres molécules furent ensuite découvertes comme l'indométacine et l'ibuprofène dans les années 1960 [2].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques à action rapide qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Malgré leur hétérogénéité chimique, ils ont un mode d'action commun : diminution de la production tissulaire des prostaglandines et thromboxanes, par inhibition réversible de la cyclooxygénase. Les AINS sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde (4,5% dans les pays industrialisés), auxquels viennent s'ajouter une consommation importante sous forme d'automédication (Boudendouna A. Hakim, 2010).

Comme l'aspirine et le paracétamol, l'ibuprofène est administré dans de grandes doses et il a été utilisé comme un médicament prototype pour enquêter sur les principes généraux de métabolisme de médicament. L'IBF a aussi été utilisé comme un substrat pour développer des méthodes pour le métabolisme de médicaments (K.D. Rainsford, 2004).

## B.II. L'ibuprofène

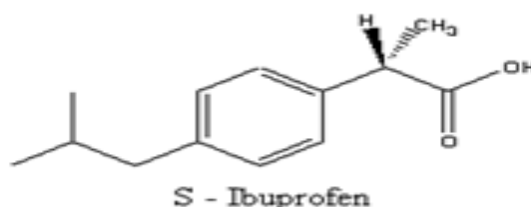
En 1953, le Docteur Stewart Adams de la « Boots Company » cherchait un nouveau composé susceptible de remplacer l'aspirine (en étant moins toxique au niveau gastro-intestinal). Les recherches l'a conduit, à tester l'IBF en 1964, qui semble avoir une meilleure activité antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire que l'aspirine, qui présente l'avantage de ne pas s'accumuler dans l'organisme et qui possède une faible toxicité gastro-intestinale chez le chien. En 1969, l'IBF est commercialisé au Royaume-Uni sous le nom de BRUFEN®. En 1974, il est lancé aux Etats Unis sous le nom de MOTRIN® (L. Pryen, 2014).

L'IBF est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Sa formule est  $C_{13}H_{18}O_2$ , son poids moléculaire est de 206,28 g/mol et son pKa est autour de 4,4. Il appartient au groupe des acides de type 2-arylpropanoïque. Il existe sous deux formes énantiomères R et S. Cependant, l'énantiomère de configuration S de la molécule possède une activité anti-inflammatoire significativement plus élevée que la forme R (J. Namur, 2009 ; L. Azouz, 2011 ; L. Azouz, 2012).

L'IBF est une molécule relativement simple appelée acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propanoïque, constituée d'un seul groupement fonctionnel (-COOH) et une partie hydrocarbonée inerte (hydrophobe) [-CH(CH<sub>3</sub>) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], voir la figure(4) (L. Azouz, 2011, L. Azouz, 2012).

L'IBF est administré par voie orale ou rectale. De rares formulations pour application locale (crème, gel) ont également été développées (J. Namur, 2009). Il est commercialisé sous divers noms commerciaux, par exemple Brufen® (Belgique, France, Suisse), Advil® (France et Canada), Algifen® (Algérie) etc...[4].

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg (soit environ 12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures (douleurs d'origine musculaires) et règles douloureuses. Seul l'énantiomère de configuration S de la molécule possède une activité médicamenteuse. Toutefois, dans l'organisme, l'énantiomère R est converti en le « bon énantiomère » (L. Pryen, 2014 ; [3]).



**Figure 4 :** (S) Ibuprofène (J. Namur, 2009 ; L. Azouz, 2011 ; L. Pryen, 2014 ; [3]).

L'ibuprofène a été développé dans les années 60 par les Laboratoires Boots, à la suite d'un essai systématique des propriétés antipyrétiques et analgésiques de 600 molécules potentielles ([3] ; [4]). C'est le premier élément de la famille des acides aryl-2-propioniques, ou profènes et est produit à l'échelle de 15 000 t/an [3].

### B.III. Caractéristiques de l'ibuprofène

L'IBF est disponible sous forme d'une poudre blanche cristallisée avec une faible odeur et un goût fort et caractéristique. Une fois avalé, il laisse une sensation brûlante dans la gorge (L. Azouz, 2011).

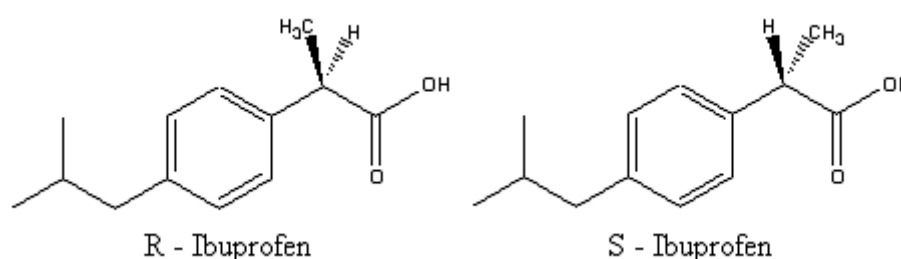
L'IBF est faiblement soluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, l'octanol, et le chloroforme. La solubilité de l'ibuprofène est proportionnelle au pH du milieu. En effet, ce médicament étant en grande partie insoluble à de faibles pH, il devient facilement soluble à des pH alcalins. Sa période de demi-vie égale à 2 heures, et son temps de la concentration maximale est de 1,5 heure. L'IBF (S) possède un point de fusion (47°C) plus faible que celle d'isomère (R) qui est égale à 54 °C, tandis que le mélange racémique possède un point de fusion aux environs de 76-78°C (L. Azouz, 2011).

Une fois administré par la bouche, le PA passe rapidement à la partie GI. Le long de cette partie le PA est absorbé au niveau de l'iléon, mais sa biodisponibilité peut être réduite à cause du 1<sup>er</sup> passage hépatique. Ce dernier désigne toute transformation du PA au niveau du foie. Enfin, le PA passe dans la circulation générale à travers la veine cave. La voie orale est caractérisée par les différents pH comme le montre le tableau suivant :

**Tableau 1** : Physiologie de la partie GI humaine (L. Azouz, 2011).

Région	Longueur (m)	pH
Bouche	0,20	1,0-2,5
Duodénum	0,25	5,5-6,0
Jéjunum	2,80	6,0-7,0
iléon	4,20	7,0-7,5
caecum	0,20	6,4-7,0
Colon	1,50	7,0-7,5

L'ibuprofène commercialisé dans la plupart des médicaments disponibles correspond au mélange racémique de S(+)-ibuprofène et de R(-)-ibuprofène (voir la figure 5) (L. Pryen, 2014).

**Figure 5** : Enantiomères de l'IBF (L. Pryen, 2014).

Le tableau suivant indique les caractéristiques cristallographiques de la maille des cristaux d'ibuprofène :

**Tableau 2** : Données cristallographiques sur la maille d'IBF (L. Azouz, 2011).

Type de réseau	Groupe spatial	Paramètres de maille	Volume de la maille	Nombre de motif/maille (Z)
Monoclinique	P21/c	a= 12,462 Å b= 8,035 Å c= 13,539 Å β= 112,89°	1248,8 Å <sup>3</sup>	4

#### B.IV. Mécanisme d'action de l'IBF

L'ibuprofène est un inhibiteur de la prostaglandine synthase, également appelée cyclo-oxygénase (COX). Cette enzyme catalyse la première étape de la synthèse des médiateurs de l'inflammation : prostaglandines et thromboxanes. L'ibuprofène, comme les autres AINS, limite ainsi l'activation de cette voie [3]. L'activité inhibitrice de l'ibuprofène est due à l'énantiomère S (L. Azouz, 2011).

Les AINS (y compris l'IBF) inhibent la cyclo oxygénase 1 et/ou 2, d'où leur action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique. A ces propriétés pharmacologiques seront associées des effets indésirables liés à l'inhibition de ces COX. (G. Matthieu, 2013).

## **B.VI. Utilisation thérapeutique de l'ibuprofène**

L'ibuprofène est connu pour ces propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques qui assurent un effet thérapeutique rapide. Il est habituellement commercialisé sous forme d'ibuprofène racémique. Il est disponible sous forme de comprimés de 50, 100, 200, 300, 400, 600, et 800 mg (L. Azouz, 2011).

L'IBF est disponible avec ordonnance à des doses allant jusqu'à 3200 mg par jour principalement pour le traitement des affections douloureuses et anti-inflammatoires notamment l'arthrose (maladie chronique des articulations). Il est également disponible sans ordonnance à des doses allant jusqu'à 1200 mg par jour pour le traitement des symptômes de douleur et de fièvre, notamment les migraines, les douleurs dentaires etc... (L. Azouz, 2011).

## **B.VII. Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène**

L'ibuprofène fait partie des anti-inflammatoires qui comportent le moins de risque au niveau gastro-intestinal (L. Pryn, 2014).

La concentration thérapeutique normale de l'ibuprofène dans le sang est de 50 mg/dm<sup>3</sup>, mais à des concentrations voisines de 250 mg/dm<sup>3</sup> il devient toxique. Le profil toxicologique de l'IBF est bien reconnu par l'apparition de divers effets cliniques, à savoir hémorragie gastro-intestinale, dépression de système centrale nerveux, problèmes respiratoires, insuffisance rénale aigue, toxicité hépatique, hypothermie et la mort (L. Azouz, 2011).

## C.I. Introduction

Depuis de nombreuses années, les polymères sont utilisés dans les domaines pharmaceutique et médical. L'utilisation de polymères reste l'approche la plus simple pour délivrer directement la molécule dans un compartiment ou au niveau d'un site spécifique du corps. Ces polymères servent de « vecteurs » pour la délivrance contrôlée et localisée de molécules. Le polymère peut jouer un rôle fonctionnel (vectorisation, amélioration de la biocompatibilité) et/ou structurel (A. Gaignaux, 2013).

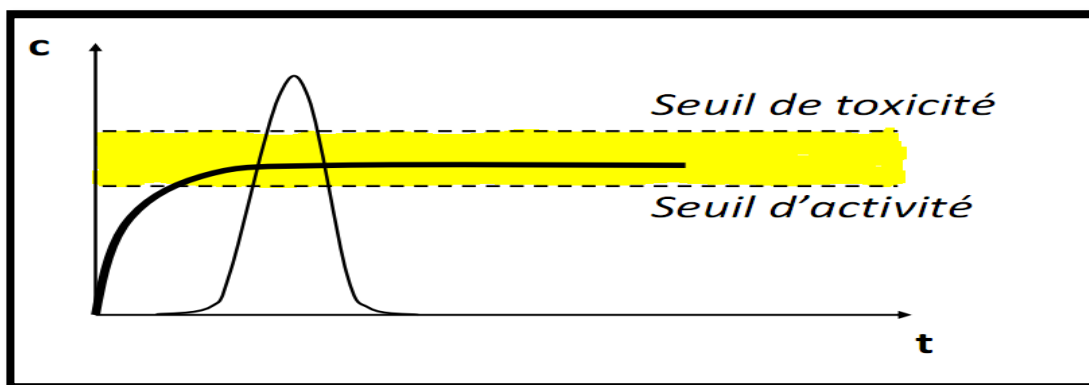
Sur le marché pharmaceutique, une multitude de termes sont utilisés pour examiner une libération (ou action) prolongée : à action soutenue, à libération programmée, étalée, continue, discontinue, freinée, contrôlée (A. Lahnin, 2002).

Le concept de la LC regroupe tout système exerçant un contrôle soit spatial, soit temporel ou bien les deux à la fois sur la libération d'un PA. Le contrôle temporel signifie le choix d'une cinétique de libération prédéterminée durant le traitement. Le contrôle spatial a comme objectif de diriger un PA précisément vers son site d'action désiré (L. Azouz, 2011).

## C.II. Système à libération prolongé (SLP)

### C.II.1. Définition

La libération prolongée d'un médicament signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus au moins étendue, parfois à vitesse constante. Le but étant de réduire la fréquence d'administration, et d'augmenter la durée d'action du PA (voir la figure 6) en maintenant sa concentration plasmatique supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible. Un SLP permet de diminuer la toxicité du produit en réduisant la hauteur du pic de concentration dans l'organisme (S. Ikni, 2010).



**Figure 6** : Plage thérapeutique d'un principe actif (la zone en jaune) (J. Siepmann, F. Siepmann, 2006).

Le but de la LP est double, il doit permettre :

1. D'augmenter la durée d'action du PA en maintenant sa concentration dans l'organisme supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible.
2. De diminuer la toxicité du produit en réduisant la hauteur du pic de concentration dans l'organisme (S. Ikni, 2010).

### C.II.2. Les avantages :

Les systèmes à libération prolongée présentent plusieurs avantages, à savoir :

- Simplification de la posologie par diminution des prises quotidiennes de médicament [5] ;
- Accroître la période d'activité [5] ;
- Diminution ou suppression d'effets secondaires indésirables par ciblage du médicament (S. Ikni, 2010) ;
- Prolongement de la durée d'action par le piégeage du PA dans la matrice vecteur (L. Azouz, 2011) ;
- le contrôle de la vitesse de libération du PA hors de la forme pharmaceutique (QiaoWen YANG, 2009).

### C.II.3. Les inconvénients :

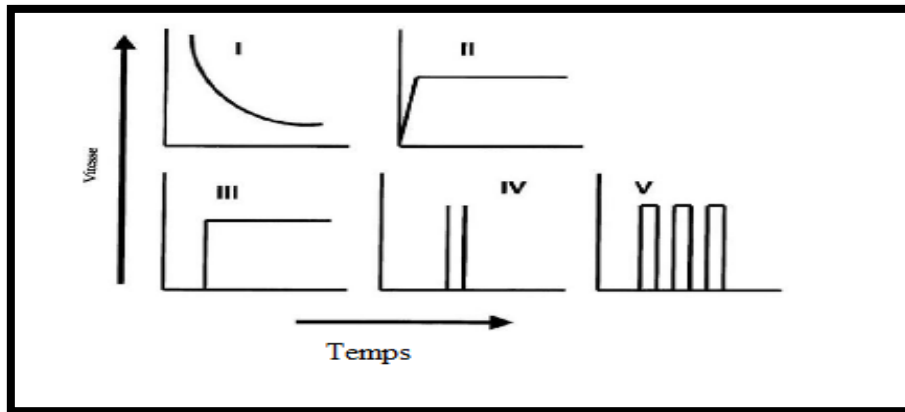
Par contre, l'utilisation des systèmes à LP peut présenter des inconvénients à savoir :

- Risque d'accumulation du principe actif [5], et le risque de la décharge du PA (L. Azouz, 2011) ;
- Complexité technologique et contrôle rigoureux de la libération [5], risque de perte de contrôle de la libération du PA (S. Ikni, 2010) ;
- Adaptation posologique difficile ;
- Modification du schéma de libération, lorsque la forme n'est pas avalée entière mais cassée, écrasée ou mastiquée [5].



### C.III. Différents types de profils de la vectorisation de PA

On distingue cinq profils différents schématisés dans la figure suivante (A. K. Bajpai, 2008) :



**Figure 7** : Différents types de profils de libération de principes actifs : (profile I) la vitesse de libération varie exponentiellement avec le temps, (profile II) vitesse de libération constante produisant une cinétique d'ordre zéro, (profile III) libération d'ordre zéro avec effet retard considérable, (profile IV) libération pulsée avec effet retard, (profile V) libérations multiples avec des effets retards constants intermédiaire (A. K. Bajpai, 2008). .

**Profile I** : on remarque que la libération du principe actif est prolongée, mais avec une vitesse qui n'est pas constante. Il s'agit d'une libération d'ordre 1 (A. K. Bajpai, 2008). La cinétique de premier ordre correspond à la majorité des profils observés lors de la libération de principes actifs encapsulés dans les nano/microparticules. Au début de la libération la vitesse est rapide (diffusion du principe actif encapsulé proche de la surface) puis se ralentit (diffusion plus lente au travers de la matrice (Sheikh-Hassan A, 2008).

**Profile II** : dans ce cas, la libération est constante ou d'ordre zéro. En effet, le principe actif est libéré avec une vitesse constante de sorte que sa concentration dans le sang est maintenue à un niveau thérapeutique efficace.

**Profile III** : on remarque que la libération du principe actif est considérablement prolongée au début, puis devient constante. De tels systèmes sont utilisés pour la vectorisation de principes actifs pendant la nuit.

**Profile IV** : on remarque un prolongement de la libération suivi par une libération brusque du principe actif. Ce type de profils tient compte aussi de la libération de principes actifs pendant la nuit et aussi de la vectorisation des hormones.

**Profile V** : dans ce cas, on remarque plusieurs pulsations à des périodes spécifiques.

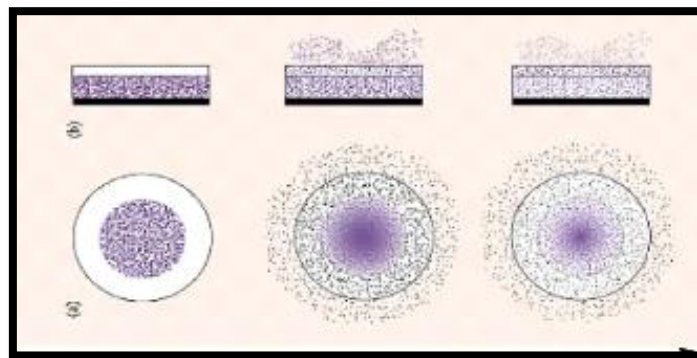
## C.IV. Différents systèmes utilisés pour la vectorisation de principes actifs

Selon le mécanisme de la libération, on distingue (A. K. Bajpai, 2008) :

### C.IV.1. Systèmes à diffusion contrôlée

#### a/ Système réservoir (membrane)

C'est le système le plus simple. Il s'agit d'un noyau de principe actif dissous, suspendu ou compressé entouré d'une membrane polymère insoluble dans l'eau. La géométrie de ce type de systèmes est généralement sphérique, cylindrique ou sous forme d'un disque. Le mécanisme qui régit la libération du PA à travers la membrane est souvent de type solution-diffusion. En effet, d'abord le principe actif se dissout dans l'un des côtés de la membrane polymère (i.e. dispersion du PA dans la membrane polymère), suivi de sa diffusion à travers cette membrane, enfin le PA se désorbe à partir de l'autre côté de la membrane. Le système réservoir peut rencontrer certains problèmes, par exemple dans le cas d'une rupture accidentelle dans la membrane, une grande quantité du principe actif peut être libérée dans le sang : ce phénomène est appelé décharge PA.



**Figure 8** : Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale (L. Azouz, 2011).

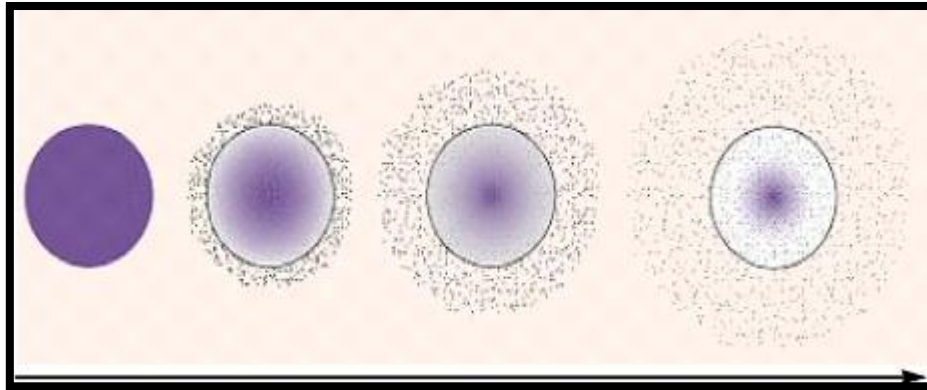
#### b/ Système matriciel (monolithique)

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

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

- i. Méthode de compression directe : il s'agit de mélanger des particules de polymère et de PA suivi par une compression directe pour avoir un comprimé.
- ii. Dissolution du polymère et le PA dans un solvant approprié (adéquat) suivi par une extraction du solvant.

iii. Incorporation du PA dans un polymère par polymérisation du mélange PA-monomère ou par le gonflement d'un hydrogel dans une solution du PA.



**Figure 9** : Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée (L. Azouz, 2011).

#### C.IV.2. Systèmes chimiquement contrôlés

Dans ce type de système, la libération du PA s'effectue, en général, dans un milieu aqueux par un ou plus des mécanismes suivants :

- i. Biodégradation progressive du système polymère contenant le PA ;
- ii. Biodégradation de la liaison instable qui lie le PA au polymère ;
- iii. Diffusion du PA à partir du système polymère.

##### a/ Systèmes bioérodibles et biodégradables

Le PA est incorporé dans une matrice polymère biodégradable. La LP du PA implique la décomposition hydrolytique et enzymatique progressive du polymère de telle sorte que la décomposition peut être superficielle ou volumique.

##### b/ Systèmes à chaînes pendantes

Le PA est lié au squelette du polymère par des liaisons chimiques soit directement ou par l'intermédiaire d'une autre molécule qui serve de lien. La décomposition enzymatique ou hydrolytique de ces liaisons provoque la libération du PA avec une vitesse contrôlée. Ce type de système peut être utilisés pour une LC et ciblée.

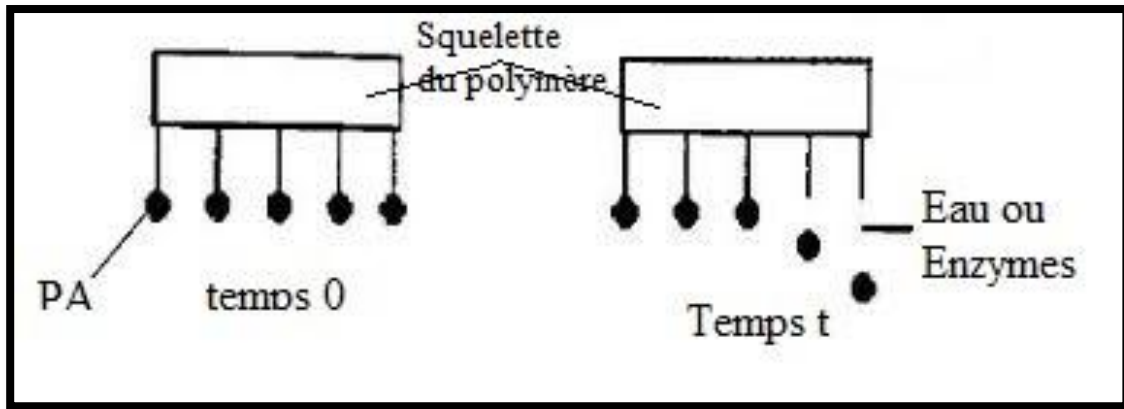


Figure 10 : Clivage de squelette polymère (L. Azouz, 2011).

### C.IV.3. Systèmes à solvant activés

#### a/ Système à gonflement contrôlés

La matrice polymérique se gonfle (i.e. changement dans ses dimension). L'exemple typique de cette catégorie de système est l'hydrogel.

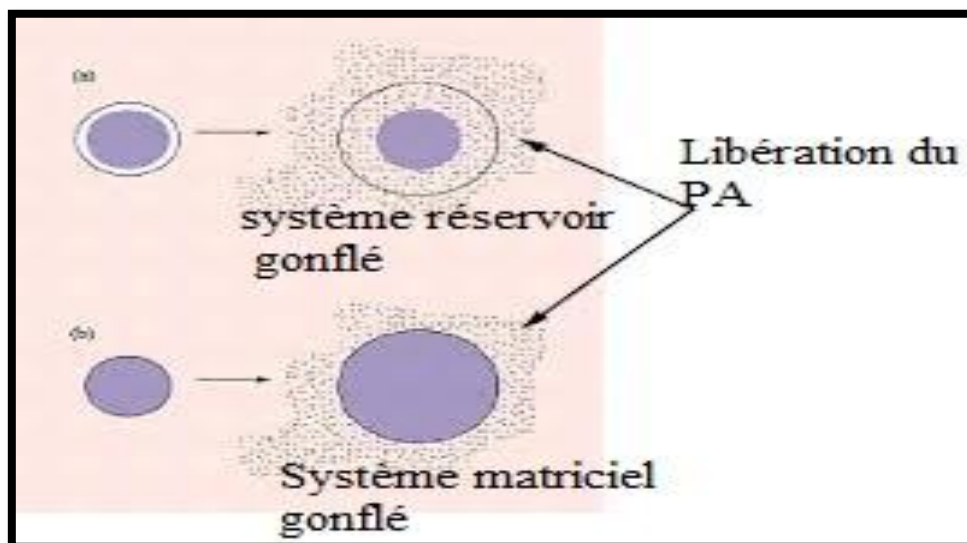
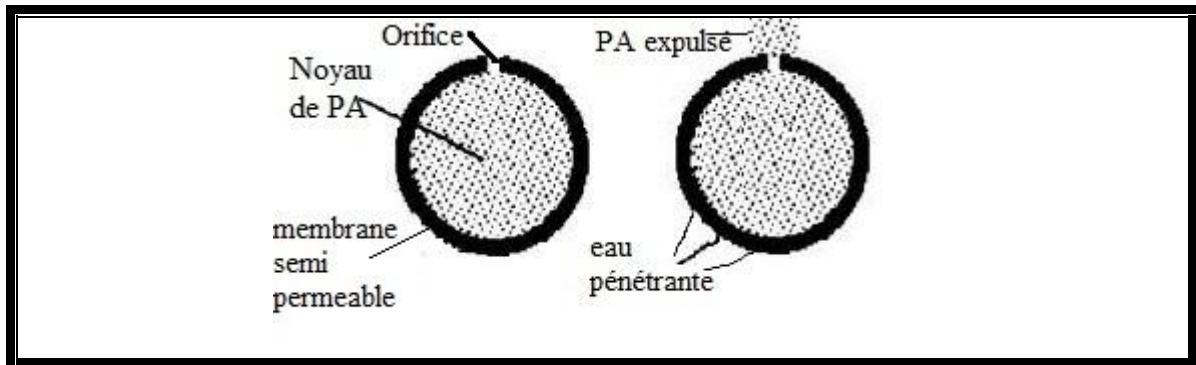


Figure 11 : Libération du PA à partir des systèmes à gonflement contrôlée : (a) système réservoir, (b) système matriciel (L. Azouz, 2011).

**b/ Systèmes osmotiquement contrôlés**

La libération s'effectue sous l'effet d'une différence de pression entre le système et le milieu biologique environnant.



**Figure 12** : Pompe osmotique (L. Azouz, 2011).

## II.1. Introduction

Les recherches réalisées durant la seconde partie du 19<sup>ème</sup> siècle et la première partie du 20<sup>ème</sup> siècle, synthétisées en 1968 par J. Crank et G. S. Park, ont montré que le transport de petites molécules à travers les polymères peut être décrit comme un mécanisme de diffusion engendré par un gradient de concentration. Ce phénomène est régi par les deux lois de Fick, qui sont mathématiquement exprimées par les équations (1) et (2) lorsque la diffusion s'effectue dans une seule direction  $x$  : (A. Kerkour, A. Benabbas, 2009).

$$F = -D_p \frac{\partial C}{\partial x} \quad (1)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_p \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) \quad (2)$$

Où  $F$  est le flux du diffusant, c'est-à-dire la vitesse de migration par unité de surface perpendiculaire à la direction de diffusion,  $C$  est la concentration de diffusant,  $x$  est la direction de diffusion et  $t$  est le temps de diffusion (A. Kerkour, A. Benabbas, 2009).

Plusieurs modèles mathématiques ont été édités, pour élucider les procédés de transport de l'eau et du médicament et pour prévoir la cinétique résultante de dégagement du médicament. La description mathématique du processus entier de dégagement du médicament est plutôt difficile, en raison du nombre de caractéristiques physiques qui doivent être prises en compte. Selon Siepmann et al., (2000) chaque modèle assure des hypothèses et en raison de ces dernières, l'applicabilité des modèles respectifs est limitée à certains systèmes de PA-polymère (M. H. Shoaib et al., 2006).

La modélisation mathématique de libération du médicament peut être très utile pour accélérer le développement de produits et de mieux comprendre les mécanismes de contrôle de la libération du médicament à partir de systèmes de distribution de pointe (J. Siepmann, F. Siepmann, 2012).

## II.2. Qu'est-ce qu'un modèle mathématique ?

Le mot «modèle», a fortiori additionné de l'épithète «mathématique», est souvent entouré d'une complexité et d'inaccessibilité de la part du public, notamment médical.

À l'origine, le mot «modèle» est un terme des Beaux-Arts utilisé au XVI<sup>e</sup> Siècle pour décrire une «représentation en petit de ce qui sera reproduit en grand» (comme une maquette). L'emploi scientifique du mot apparaît beaucoup plus tard, dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, se répandant alors rapidement dans diverses sciences y compris les sciences humaines (économie, sociologie, linguistique, etc.).

Dans son sens scientifique général, un modèle est une représentation ou une description, bien définie et bien organisée, d'un aspect du monde réel, phénomène physique ou biologique, auquel on s'intéresse.

Les modèles mathématiques sont de plus en plus fréquemment utilisés en médecine, dans des domaines d'application de plus en plus variés. Formalisant des phénomènes biologiques

complexes, ils permettent d'évaluer des hypothèses, en fournissant des éléments de compréhension ou de prédiction.

### II.3. Démarche de la modélisation

« Dans tous les domaines scientifiques, la modélisation est un processus technique qui permet de représenter, dans un but de connaissance et d'action, un objet ou une situation, ou un évènement. C'est aussi un art par lequel le modélisateur exprime sa vision de la réalité. En ce sens, c'est une démarche constructiviste. La même réalité, perçue par deux modélisateurs différents, souvent ne débouchera pas sur le même modèle. Si le modélisateur souhaite que son modèle soit opératoire, en permettant à l'utilisateur de s'orienter dans la complexité et d'agir efficacement sur elle, il doit prendre en compte certains critères et respecter certaines lois de construction :

- "Admettre qu'il ne peut tout connaître" et accepter de se jeter à l'eau ("Le chemin se construit en marchant." selon le poète espagnol Antonio Machado),
- Alternier la théorie (concepts) et la pratique (apprentissage),
- Préciser au départ le but qu'il vise et les limites qu'il se fixe (en moyens, en durée) pour éviter de se disperser ou de dépasser les délais,
- Apprendre à décomposer le système (selon quelques critères précis) en niveaux d'observation, en sous-systèmes et en modules fonctionnels, et reconnaître sa frontière pour pouvoir distinguer ce qui fait partie du système de ce qui appartient à l'environnement,
- Faire autant d'itérations que nécessaire pour assurer la cohérence entre fonctions et structure, entre global et local, entre synchronique et diachronique, entre vision externe et vision interne,
- Détecter les signaux faibles, qui renseignent parfois davantage sur les tendances d'évolution du système que les changements massifs,
- Accepter de ne pas prétendre à l'exhaustivité et viser plutôt la pertinence. Arrêter dès que le degré de satisfaction est suffisant et laisser la porte ouverte à d'autres voies. Il n'est pas nécessaire d'avoir tout compris pour décider, pourvu qu'on se ménage des possibilités d'amélioration. » (S. Atlan, 2007).

### II.4. Pourquoi utiliser un modèle mathématique?

Pourquoi modélise-t-on ? Il est impératif de préciser l'objectif que l'on se propose d'atteindre avant de commencer un modèle. En effet, un modèle peut apporter des réponses variées : apporter la connaissance et la compréhension de mécanismes de manière quantitative, valider des hypothèses, prédire un comportement, aider au dimensionnement d'un système, fournir une aide à la formulation ou encore aider à la mesure de propriétés (S. Atlan, 2007).

Les modèles mathématiques sont une traduction simplifiée de la réalité. Formalisant un phénomène biologique complexe, ils permettent d'en étudier différents paramètres, et les relations qui existent entre eux, de façon quantitative.

L'application d'un modèle mathématique à la libération du PA déterminée expérimentalement permet d'approfondir la compréhension des mécanismes régissant la libération (J. Siepmann, F. Siepmann, 2008 ; A. Gaignaux, 2013).

Les modèles mathématiques théoriques, contrairement aux modèles (semi-)empiriques, sont basés sur les phénomènes réellement impliqués dans la libération tels que la diffusion, le

gonflement du polymère, la dégradation ou l'érosion, ce qui les rend plus réalistes (J. Siepmann, F. Siepmann, 2008 ; A. Gaignaux, 2013). Ce type de modèle montre l'importance relative de chaque processus impliqué dans la libération, en plus de permettre une évaluation quantitative des effets de la composition et du procédé de fabrication de la formulation sur la vitesse de libération (J. Siepmann, F. Siepmann, 2008 ; J. Siepmann, F. Siepmann, 2012 ; A. Gaignaux, 2013).

## **II.5. Modèles théoriques décrivant les mécanismes de relargage de PA**

### **II.5.1. Mécanismes de relargage de PA**

Le relargage du PA à travers une matrice polymérique est généralement régi par trois mécanismes, ils sont fortement dépendant de la nature du PA et plus particulièrement des propriétés structurales du polymère tel que son taux de gonflement et son comportement dans les fluides physiologiques. Ces mécanismes sont comme suit :

- 1- Diffusion fickienne : où le PA diffuse à travers les chaînes macromoléculaires du polymère.
- 2- Diffusion non fickienne : dans ce cas, le PA passe à travers les micropores rempli d'eau, celles-ci formées lors du gonflement du polymère, à ce niveau le PA s'hydrate avant même de diffuser au milieu environnant. Ce mécanisme est appelé aussi diffusion par transport (cas II), qui fait généralement référence à l'état de relaxation-gonflement du polymère.
- 3- Relargage du PA par érosion du polymère.

Il est possible également que le relargage du PA soit modulé par les trois mécanismes (Y. Idrissou (2008)).



### II.5.2. Modèle de Korsmeyer-Peppas

Ces chercheurs ont proposé une simple relation (1983) pour décrire le relargage du PA à partir un système polymérique.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (3)$$

Avec :

$\frac{M_t}{M_\infty}$  : Fraction de dégagement du PA au temps t, k est la constante de taux,

k : constante décrivant la nature du PA, et les propriétés géométriques et structuraux des microparticules du polymère.

n : Exposant décrivant le mécanisme de relargage qui peut être soit fickien ou non fickien.

t : Temps de relargage du PA.

La valeur de n est employée pour caractériser les différents mécanismes de relargage comme l'indique le tableau 4 pour les diverses formes de matrices.

**Tableau 3** : Exposant de diffusion, et le mécanisme de dégagement de corps dissous pour les différentes formes de matrices non gonflables (M. Harris Shoaib et al. , 2006 ; L. Lisa Lao et al. , 2011; J. Siepmann, N. A. Peppas, 2011 ; Chime Salome A et al. , 2013).

Exposant de diffusion			
Plaques	Sphères	Cylindres	Mécanisme global de diffusion de corps dissous
0.5	0.43	0.45	Diffusion Fickienne
$0.5 < n < 1$	$0.43 < n < 1.00$ ou $(0,43 < n < 0,85)$	$0.45 < n < 0.89$ $(0,43 < n < 0,85)$	Diffusion anormale (non Fickienne)
$> 1$	1.0 ou (0.89)	1.0 ou (0,85)	Libération d'ordre zéro (cas II)

Ce modèle théorique purement empirique donne les différents mécanismes de libération du PA en fonction du temps. Cette expression, est une équation exponentielle décrivant la cinétique de relargage pour une fraction libérée de PA < 60%. Il a été proposé dans le but de déterminer la loi qui régit la cinétique de relargage et plus particulièrement quand ce

dernier est modulé par plusieurs mécanismes ceux qui ont été cités auparavant (voir le tableau précédent) (Y. Idrissou, 2008).

### II.5.3. Vitesse de Distribution

Le profil de distribution donné par un système de libération contrôlée peut varier de manière considérable. Cependant, la majorité des profils de libération peuvent être classés selon trois types. Dans le cas le plus simple, la vitesse de libération reste constante jusqu'à ce que le PA s'épuise du dispositif. Mathématiquement, la vitesse de libération  $dM_t/dt$  du système est donnée par :

$$\frac{dM_t}{dt} = k \quad (4)$$

Où  $k$  est une constante,  $t$  est le temps, et  $M_t$  est la masse de PA libéré. Ce type de libération s'appelle libération d'ordre-zéro.

Un second type de cinétique de libération assez commun est la libération de premier ordre. La vitesse de libération est dans ce cas proportionnelle à la masse du PA contenue dans la forme pharmaceutique. La vitesse de libération s'exprime alors par :

$$\frac{dM_t}{dt} = k(M_0 - M_t) \quad (5)$$

Où  $M_0$  est la masse du PA dans le dispositif à temps zéro. Ainsi pour la libération de premier ordre, la vitesse diminue exponentiellement en fonction du temps, jusqu'à l'épuisement du PA.

Le troisième profil de libération, nommé souvent libération racine carrée du temps ou  $t^{1/2}$ , correspond à une libération de PA proportionnelle à la racine carrée du temps. La vitesse de libération est donc définie par :

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{k}{\sqrt{t}} \quad (6)$$

### II.5.4. Équations de transport et notions générales

Le phénomène de diffusion moléculaire peut être défini comme un processus de transfert de masse de molécules individuelles d'un soluté, sous l'effet du mouvement Brownien engendré par l'existence d'un gradient de concentration. Le transport de matières perméantes par diffusion à travers une barrière a été quantifié par Fick dès 1855. La première loi s'applique à la diffusion unidirectionnelle régime constant ou stationnaire ("steady state"), et elle s'exprime par :

$$J = \frac{dM_t}{Sdt} = -D \frac{dC}{dX} \quad (7)$$

**Equation 1 :** La première loi de Fick (Göran Frenning, 2011).

Où  $J$  : représente le flux de matière diffusante (mole/cm<sup>2</sup>.s ou g/cm<sup>2</sup>.s), c'est-à-dire la vitesse de transfert d'une masse de soluté ( $\frac{dM_t}{dt}$ ) à travers une barrière d'une unité de surface ;

$D$  : est le coefficient de diffusion (cm<sup>2</sup>/s), qui est une mesure de la mobilité des molécules perméantes individuelles dans la membrane,

$C$  : est la concentration du soluté (g/cm<sup>3</sup> ou mole/cm<sup>3</sup>) et  $X$  correspond à la distance. Le signe négatif dans l'équation 1 signifie que le vecteur flux  $J$  a un sens opposé au vecteur gradient de concentration  $\frac{dC}{dX}$ .

La seconde loi de Fick permet de décrire le régime de diffusion non stationnaire ou transitoire et elle s'exprime par l'équation suivante :

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{\partial^2 C}{\partial X^2} \quad (8)$$

**Equation 2 :** La seconde loi de Fick (Göran Frenning, 2011 ; J. Siepmann, N. A. Peppas, 2011).

Elle décrit que la vitesse de changement de la concentration par rapport au temps  $t$  à une distance  $x$  est proportionnelle à la vitesse de changement du gradient de concentration à ce niveau.

Selon Doelker (1985), pour la plupart des PA destinés à la libération contrôlée, leur vitesse de diffusion au sein du système représente l'étape limitante de la mise à disposition. En fonction de la nature ou de la structure du PA et du substrat, cette diffusion a lieu dans le matériau polymérique même ou dans le liquide imbibant les pores dans le cas d'un support inerte poreux. La vitesse et l'importance de la diffusion sont déterminées par le coefficient de partage polymère-milieu externe (état d'équilibre) et le coefficient de diffusion (cinétique de pénétration) du PA dans le polymère (Iskandar Moussa, 1998).

### III.1. Introduction

La modélisation et la simulation sont devenues des pratiques courantes dans de nombreux domaines scientifiques et techniques et en particulier en Chimie. Elles s'imposent souvent lorsque l'expérience réelle est :

- Trop difficile,
- Trop dangereuse,
- Trop couteuse,
- Trop longue ou trop rapide,
- Ethiquement inacceptable,

Comme on a mentionné dans le 2<sup>ème</sup> chapitre, que les recherches réalisées durant la seconde partie du 19<sup>ème</sup> siècle et la première partie du 20<sup>ème</sup> siècle, synthétisées en 1968 par J. Crank et G. S. Park, ont montré que le transport de petites molécules à travers les polymères peut être décrit comme un mécanisme de diffusion. En utilisant un modèle de diffusion approprié, il devient possible de prédire la cinétique de libération d'un principe actif (l'ibuprofène) à travers une matrice du PLA.

Cette partie est consacrée à la modélisation de la cinétique de libération d'IBF à travers une matrice polymérique, en se basant sur les résultats effectués par L. Azouz sur « **les interactions de mélange (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations** » obtenues dans le cadre de son mémoire de magister(2011).

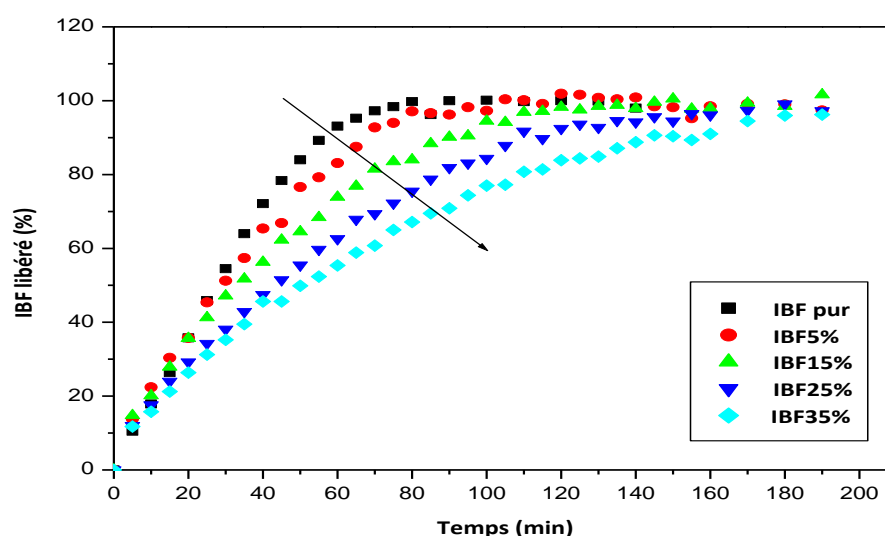
L. Azouz, (2011), a mélangé les microgranules d'ibuprofène avec celle d'un polymère biodégradable et biorésorbable qui est le poly (D, L-acide lactique) au travers duquel la diffusion du PA peut se faire. Il a étudié le comportement du PLA (utilisé comme excipient de type matriciel), synthétisé par polymérisation azéotropique du monomère acide lactique, sous une atmosphère inerte et en présence du catalyseur ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). La synthèse du PLA a été effectuée au Laboratoire des Matériaux Organiques (LMO) de l'Université A/Mira-Bejaïa. L'ibuprofène a été fourni par le Groupe Algérien SAIDAL (pureté 84%). Pour cela, des formulations PLA/IBF contenant des quantités différentes de l'excipient ont été préparées en utilisant la méthode physique, fusion à chaud et la méthode par évaporation du solvant. Les formulations contiennent la même quantité d'IBF (20 mg) mais elles diffèrent de la quantité de PLA incorporée 5%(F5), 15 % (F15), 25 % (F25), et 35% (F35).

L. Azouz a étudié les effets de l'enrobage, la masse moléculaire de la matrice PLA et les méthodes de préparations des mélanges sur la cinétique de libération de l'ibuprofène à travers la matrice PLA. Des études structurales par diffraction des rayons X (DRX) et par spectroscopie infrarouge (IRTF) et des essais de vitesse de dissolution de l'IBF ont été effectués. Les résultats DRX et IRTF ont révélé que des interactions de type liaisons par ponts hydrogène entre le groupe ester de l'excipient et l'hydroxyle de l'IBF ont été effectuées à l'échelle moléculaire et que l'IBF a conservé sa structure cristalline dans la dispersion solide.

### III.2. Profils de libération in vitro des dispersions solides

Le profil de libération in vitro de la DS préparée par différentes méthodes a été obtenu en utilisant un dissolutest à palettes tournantes (Pharma Test DT70, Germany). Une quantité équivalente à 20 mg de particules d'IBF a été tout d'abord transformée en comprimé et ensuite immergé dans des bols de dissolutest contenant 900 ml d'une solution tampon à pH 7,4. La température de dissolutest est fixée à 37°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) et la vitesse de rotation des pales est fixée à 50 tr.min<sup>-1</sup>. Des échantillons de 3 ml de milieu de dissolution ont été prélevés à des intervalles de temps prédéterminés. Le volume initial du milieu de dissolution a été maintenu par l'addition d'une quantité équivalente de solution tampon fraîche après chaque prélèvement. La concentration de l'IBF libérée a été déterminée à 265 nm en utilisant un spectrophotomètre UV/Vis (Optizen 2120UV, Korea).

Les résultats de dissolution in vitro ont montré que la vitesse de libération de l'IBF a été modifiée dans toutes les formulations. L'IBF a été libéré d'une manière rapide au début, (effet burst : l'effet de libération rapide, « burst effect », caractérise une libération immédiate du PA), suivi par une libération lente (voir la figure 13). La vitesse de libération de l'IBF diminue quand la quantité de PLA incorporée augmente.



**Figure 13** : Influence de la concentration du PLA sur la cinétique de libération de l'IBF à travers les diverses formulations (mélanges en fusion, pH=7,4).

### III.3. Mécanisme de relargage de PA dans les systèmes à LP

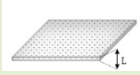
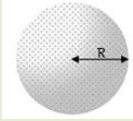
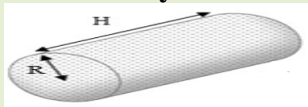
Il existe plusieurs mécanismes de libération qui peuvent régir le relargage de la molécule thérapeutique une fois incorporée dans la matrice polymérique. Mais leur classification est surtout basée sur la nature physico-chimique du PA et du polymère ainsi que les propriétés structurales de ce dernier.

Le PA est distribué de manière uniforme à travers la masse du polymère. La diffusion de l'IBF à travers le PLA est le facteur limitant. La diffusion est régie par les deux lois de Fick. En effet, la seconde loi de diffusion de Fick peut se résoudre pour les trois formes géométriques (plaques, sphères, cylindres), ce qui permet le calcul du taux de PA libéré en fonction du temps  $t$  (J. Siepmann, F. Siepmann, 2012). L'application d'un modèle mathématique à la libération du principe actif déterminée expérimentalement permet d'approfondir la compréhension des mécanismes régissant la libération (J. Siepmann, F. Siepmann, 2008 ; A. Gaignaux, 2013).

J. Siepmann, et F. Siepmann (2012) ont cité plusieurs modèles mathématiques tenant compte même des formes géométriques des matrices. Ces modèles ont été établis pour décrire la cinétique de libération des PA à travers les matrices polymériques (Tableau 5).

## III.3.1. Modèles semi empiriques décrivant les systèmes matriciels

**Tableau 4 :** Diverses formes de matrices polymériques et leurs modèles mathématiques ainsi que leurs approximations (J. Siepman, F. Siepman, 2012).

La forme géométrique	Le modèle	Approximations
<b>Plaque</b> 	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp\left[-D(2n+1)^2 \pi^2 t / L^2\right]}{(2n+1)^2}$	<b>Temps court :</b> $\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi L^2}} \text{ pour } \frac{M_t}{M_\infty} \leq 0.6$ <b>Temps long :</b> $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(\frac{-\pi^2 Dt}{d^2}\right) \text{ pour } \frac{M_t}{M_\infty} > 0.6$
<p>Où <math>M_t</math> et <math>M_\infty</math> désigne les taux du PA libéré à l'instant <math>t</math> et le temps infini, respectivement, <math>D</math> est le coefficient de diffusion du médicament dans le système, et <math>L</math> représente l'épaisseur totale du film.</p>		
<b>Sphère</b> 	$\frac{M_\infty - M_t}{M_\infty} = \frac{6}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \cdot \exp\left(\frac{n^2 \cdot \pi^2}{R^2} \cdot D \cdot t\right)$	<b>Temps court :</b> $\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left(\frac{Dt}{\pi R^2}\right)^{1/2} - \frac{3Dt}{R^2}$ <b>Temps long :</b> $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{R^2}\right)$
<p>Où <math>M_t</math> et <math>M_\infty</math> désigne le taux de PA libéré à l'instant <math>t</math> et le temps infini, respectivement, <math>D</math> est le coefficient de diffusion du médicament dans le système, <math>R</math> étant le rayon de la sphère.</p>		
<b>Cylindre</b> 		
$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{q_n^2} \exp\left(-\frac{q_n^2}{R^2} Dt\right) \cdot \sum_{p=0}^{\infty} \frac{1}{(2p+1)^2} \cdot \exp\left(-\frac{(2p+1)^2 \pi^2}{H^2} Dt\right)$		
Approximations		
<b>Temps court</b> $\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi R^2}\right)^{1/2} - \frac{Dt}{R^2}$		<b>Temps long</b> $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{4}{(2.405)^2} \exp\left(-\frac{(2.405)^2 Dt}{R^2}\right)$
<p>Où <math>M_t</math> et <math>M_\infty</math> désigne le taux de PA libéré à l'instant <math>t</math> et le temps infini, respectivement, <math>D</math> est le coefficient de diffusion du médicament dans le système, <math>R</math> étant le rayon et <math>H</math> la hauteur du cylindre.</p>		

Pour vérifier l'ordre de la réaction on fait appel à un modèle de cinétique du 1<sup>er</sup> ordre.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-kt) \dots \dots \dots (III.1)$$

**Equation III.1 :** Le modèle mathématique qui décrit une cinétique d'ordre 1 (Ghulam Murtaza et al. 2009; Gautam Singhvi, 2011).

Où  $M_t$  et  $M_\infty$  désigne les taux du PA libéré à l'instant  $t$  et le temps infini, respectivement ( $M_\infty$  : Concentration maximal du l'IBF i. e la concentration initiale),  $k$  est la constante de vitesse.

Cette équation a été proposée par Gibaldi et Feldmanen 1967, puis par Wagner (1969). Ce modèle a été également utilisé pour décrire l'absorption et l'élimination de quelques médicaments.

D'abord, on a déterminé la constante du 1<sup>er</sup> ordre à partir de l'équation suivante :

$$k_i = - \frac{\text{Ln} \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)}{t} \dots \dots \dots (III.2)$$

$k_i$  est appelée constante de vitesse (c'est une constante pour les paramètres thermodynamiques : température, pression, concentrations initiales déterminées). Sa dimension est dépendante de la loi de vitesse (dans notre cas l'unité de  $k$  est  $t^{-1}$  i. e  $\text{Sec}^{-1}$ ).

Les résultats qu'on a obtenus sont indiqués dans le tableau suivant :

**Tableau 5 :** Les valeurs théoriques de 'k' et  $t_{1/2}$  calculées par le modèle de la cinétique du premier ordre :

La formulation	$k = a_{moy} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n k_i \text{ (Sec}^{-1}\text{)}$	$t_{1/2} = \frac{\text{Ln}2}{k} \text{ (Sec)}$
<b>F5</b>	0.000461979	1500,38
<b>F15</b>	0.000445830	1512,43
<b>F25</b>	0.000445828	1554,74
<b>F35</b>	0.000245882	2819.02

#### Remarque :

On définit le  $t_{1/2}$  par le temps nécessaire pour que la moitié de PA diffuse de la matrice polymérique. On comparant les valeurs de 'k' aux constantes décrites dans la littérature, on trouve que ces valeurs sont relativement faibles, ce qui signifie que l'effet de prolongement est plus important.

En utilisant la formule suivante on a déterminé les  $\left( \frac{M_t}{M_\infty} \right)_{théoriques}$  :

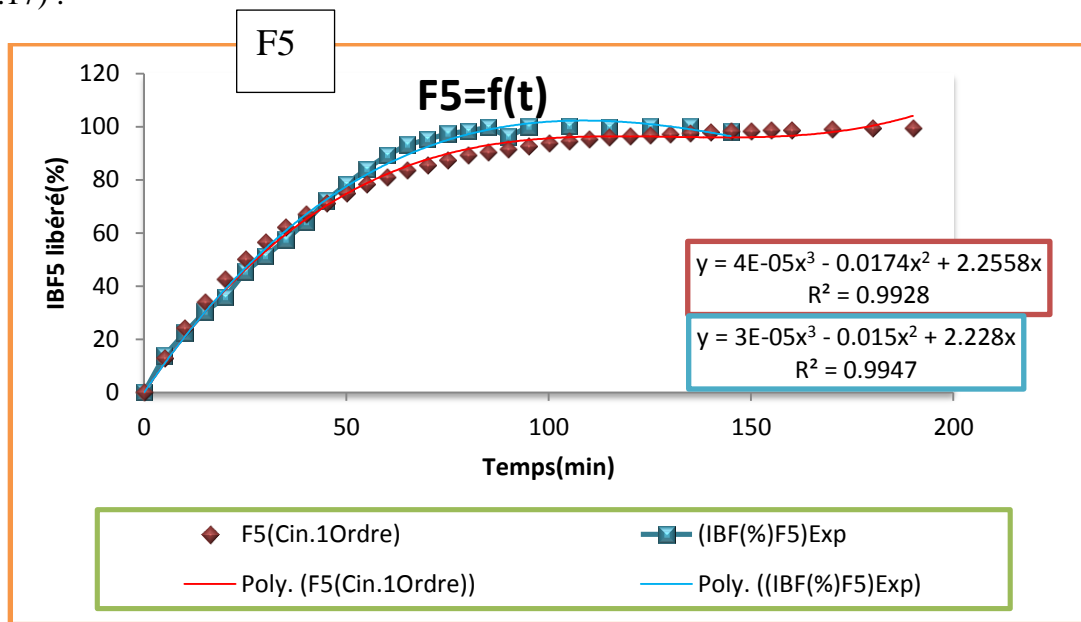


$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-k * t) \dots\dots\dots(III.3)$$

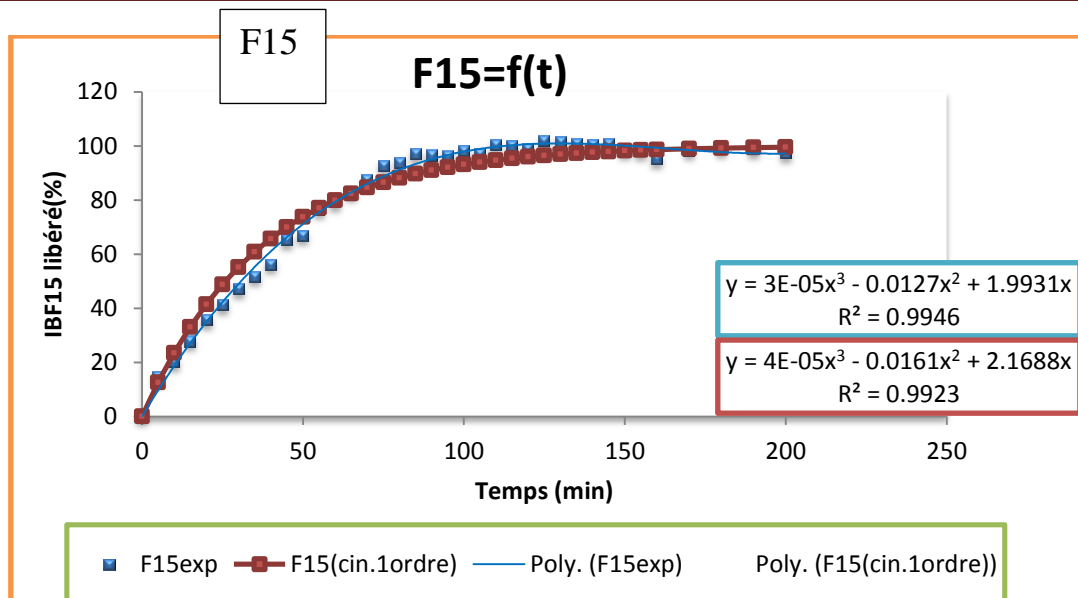
Ensuite, on a tracé les courbes X (%)=f(t), en utilisant la formule suivante :

$$X(\%) = \left( \frac{M_t}{M_\infty} \right) * 100 \dots\dots\dots(III.4)$$

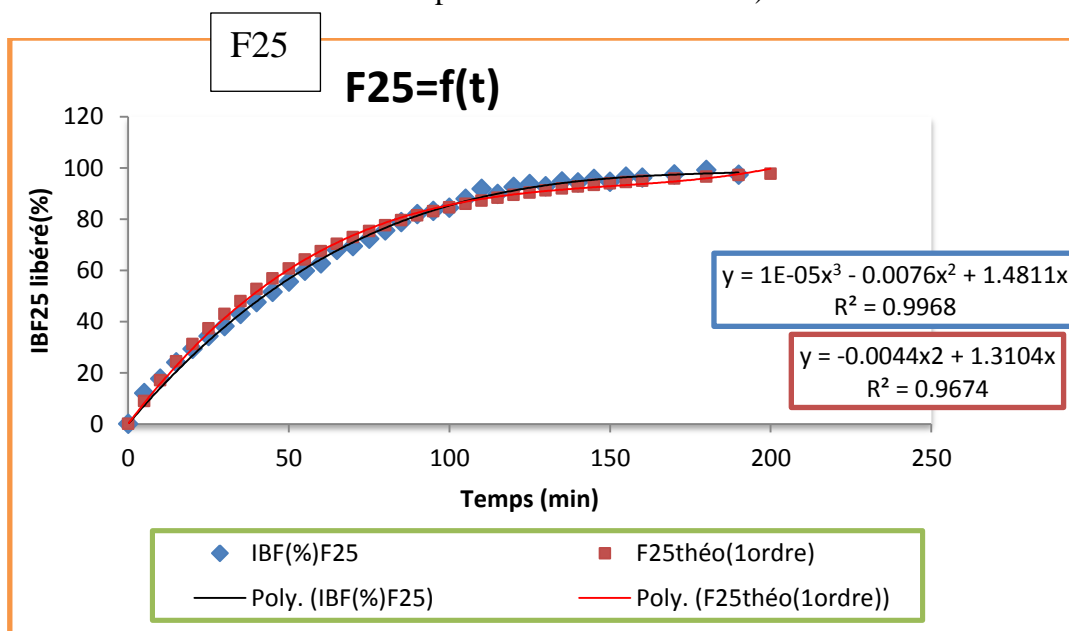
Les résultats obtenus sont indiqués dans les figures suivantes (Fig.14, Fig.15, Fig.16, Fig.17) :



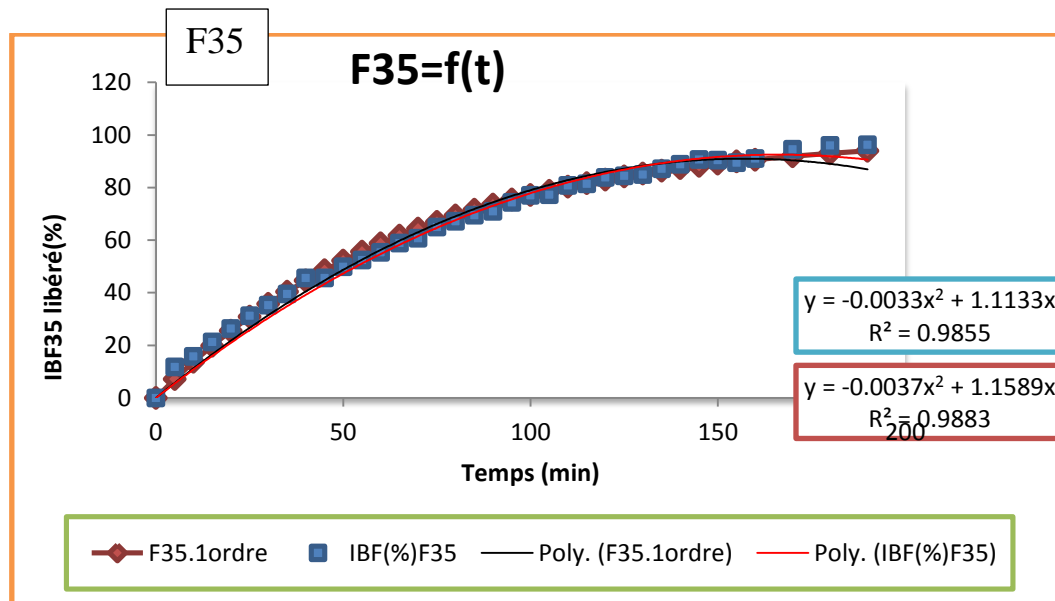
**Figure 14:** Quantité libérée de l’IBF en fonction du temps pour la formulation F5(**IBF(%)**) **Exp** : valeurs expérimentales ; (**cin.1Ordre**) : valeurs théoriques ; **IBF (5%)** : quantité d’IBF libérée à partir la formulation **F5**).



**Figure 15 :** Quantité libérée de l'IBF en fonction du temps pour la formulation F15(**IBF(%) Exp** : valeurs expérimentales ; **(cin.1Ordre)** : valeurs théoriques ; **IBF15(%)** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F15**).



**Figure 16 :** Quantité libérée de l'IBF en fonction du temps pour la formulation F25. **F25(IBF(%) F25** : valeurs expérimentales ; **F25théo (1ordre)** : valeurs théoriques ; **IBF25%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F25**).



**Figure 17 :** Quantité libérée de l'IBF en fonction du temps pour la formulation F35  
 F5(**IBF(%) F35**) : valeurs expérimentales ; (**F35.1ordre**) : valeurs théoriques ; **IBF35%** :  
 quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F35**).

### III.3.2. Discussion des résultats

En comparant les équations polynômiales, et les coefficients de corrélation des graphes précédents pour chaque formulation, on trouve qu'ils sont très proche cela nous ramène à dire que les valeurs calculées par le modèle de la cinétique du 1<sup>er</sup> ordre (en couleur rouge) sont presque superposables à celle obtenues expérimentalement (en couleur bleu), ce qui nous ramène à conclure que le relargage du PA à travers la matrice du PLA suit une cinétique d'ordre 1. Cette cinétique de libération est caractéristique de dissolution-diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps. En effet, on remarque que les valeurs de la constante du premier ordre (k) diminuent en fonction de la quantité du PLA incorporée de la façon suivante : F5>F15>F25>F35 ce qui implique l'augmentation de  $t_{1/2}$  (voir le tableau 5). Ceci explique l'effet de prolongement de libération du PA à travers le PLA (i. e diminution de la vitesse de libération du PA à travers la matrice de PLA). L'effet de prolongement est probablement dû à l'augmentation de la densité de la matrice par l'ajout de PLA à chaque fois (une matrice plus dense résulte des pores de petites tailles dans le volume de la matrice par conséquent sa structure devienne plus tortueuse, ce qui va provoquer par la suite une libération du PA plus lente).

Afin de s'assurer que le mécanisme de relargage de l'ibuprofène à travers le PLA, est une diffusion, on a fait appel à la fameuse équation de Korsmeyer-Peppas :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \dots\dots\dots (III.5)$$

**Equation III.5 :** Modèle de Korsmeyer-Peppas (; Paulo Costa, 2001 ; Subal Chandra Basak et al. 2008 ; J. Siepmann, N. A. Peppas, 2011).

**Tableau 6 :** Exposant de diffusion et le mécanisme de dégagement de médicaments à travers des plaques (Paulo Costa et al. 2001).

n	Mécanisme
0.5	Diffusion fickienne
0.5<n<1	Diffusion non fickienne
1.0	Gonflement du polymère

Ce type de modèle montre l'importance relative de chaque processus impliqué dans la libération, en plus de permettre une évaluation quantitative des effets de la composition et du procédé de fabrication de la formulation sur la vitesse de libération (J. Siepmann, F. Siepmann, 2008 ; J. Siepmann, F. Siepmann, 2012). Afin de pouvoir résoudre les équations décrivant les procédés impliqués dans la libération sur lesquelles se basent les modèles mécanistes, certaines conditions, initiales et limites, doivent être connues et respectées telles que la distribution de la molécule dans le système et le maintien des conditions sink durant toute l'étude de dissolution (J. Siepmann, F. Siepmann, 2008).

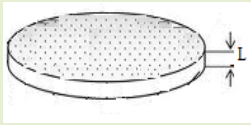
Dans notre cas on s'intéressera qu'au modèle des plaques et pour cela on admettra **les hypothèses suivantes :**

1. Le coefficient de diffusion D est constant.
2. Le système ne subit pas un gonflement significatif.
3. Le système ne subit pas une érosion considérable au cours de la libération du PA.
4. Le système est une plaque ronde d'épaisseur L, de surface S, et de volume V.
5. Le PA est réparti d'une façon homogène dans la matrice PLA.

### III.4. Description du modèle et explication du choix

Le modèle mathématique découle de la seconde loi de Fick, qui considère que la libération du principe actif est contrôlée principalement par le phénomène de diffusion. Les conditions initiales et limites considérées pour ce modèle sont que la molécule se trouve sous forme de dispersion moléculaire dans les microparticules (solution monolithique) et que les conditions sink ont bien été respectées durant toute l'étude de libération (J. Siepmann, F. Siepmann, 2008 ; J. Siepmann, F. Siepmann, 2012). De plus, la dégradation du polymère est considérée comme n'influençant pas la libération ; c'est en effet, l'architecture des SLP, la nature des liaisons chimiques du polymère et d'autres paramètres qui ont un impact direct sur le mécanisme de relargage du PA.

**Tableau 7 :** Le modèle mathématique et ses approximations (J. Siepmann, F. Siepmann 2008 ; J. Siepmann, F. Siepmann, 2012).

La forme géométrique	Le modèle	Approximations
<p><b>Plaque ronde</b></p> 	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp[-D(2n+1)^2 \pi^2 t / L^2]}{(2n+1)^2}$	<p><b>Temps court :</b></p> $\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi L^2}} \text{ pour } \frac{M_t}{M_\infty} \leq 0.6 \quad (\text{III.6})$ <p><b>Temps long :</b></p> $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(\frac{-\pi^2 Dt}{d^2}\right) \text{ pour } \frac{M_t}{M_\infty} > 0.6 \quad (\text{III.7})$
<p>Où <math>M_t</math> et <math>M_\infty</math> désigne les taux du PA libéré à l'instant <math>t</math> et le temps infini, respectivement, <math>D</math> est le coefficient de diffusion du médicament dans le système, et <math>d</math> représente l'épaisseur totale du film.</p>		

Puisqu'on a supposé que l'étape déterminante de la libération est la diffusion fickienne, donc l'exposant  $n$  est égal à 0.5, et l'équation (III.5) devient :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{1/2} \dots\dots\dots (\text{III.8}).$$

On a appliqué ce modèle mathématique à la libération de l'IBF à partir des micropores de PLA afin d'évaluer les effets de la composition de la formulation sur le coefficient apparent de diffusion ( $D$ ) de l'IBF qui est censé être inclus dans la constante de vitesse du 1<sup>er</sup> ordre ( $k$ ). On remarque que l'équation III.6 du tableau (7) peut être écrite comme suit :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left[ 4 \left( \frac{D}{\pi L^2} \right)^{1/2} \right] * t^{1/2} \dots\dots\dots (A)$$

Par analogie, on trouve que :  $k = 4 \left( \frac{D}{\pi L^2} \right)^{1/2} \dots\dots\dots (B).$

Pour déterminer 'k' de l'équation (III.8), on trace les courbes  $\frac{M_t}{M_\infty} = f(t^{1/2})$  (pour les valeurs

$\left( \frac{M_t}{M_\infty} \right) \leq 0.6$ ), et on obtient une droite qui passe par l'origine, son équation est  $Y = ax$

( $x = t^{1/2}$ ) théoriquement, ( $\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{1/2}$  graphiquement), sa tangente

$$a_{moy} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta y}{\Delta x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \text{ égale à 'k'}$$

Les valeurs de 'k' sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 8 :** Les valeurs moyennes de la tangente des courbes  $\frac{M_t}{M_\infty} = f(t^{1/2})$  :

La formulation	L'épaisseur L (µm)	k	L'équation
F5	190	0.014789292	$0.014789292t^{1/2}$
F15	200	0.013032828	$0.013032828t^{1/2}$
F25	210	0.012050148	$0.012050148t^{1/2}$
F35	220	0.010653807	$0.010653807t^{1/2}$

### III.4.1. Discussion des résultats

On remarque que les valeurs de k diminuent en fonction de la quantité du PLA incorporée. La quantité du PA libérée est proportionnelle à la racine carrée du temps, qui correspond à un transport du type fickien. Cela nous ramène à supposer que le coefficient de diffusion est inclus dans la constante du 1<sup>er</sup> ordre. A partir de l'équation (III.6) (voir le Tableau 8), on calcule le coefficient de diffusion D, en utilisant la relation suivante :

$$k = 4 \left( \frac{D}{\pi L^2} \right)^{1/2} \dots\dots\dots(B),$$

A partir de (B), on détermine 'D' qui égale à :

$$D = \frac{k^2 * L^2 * \pi}{16} \dots\dots\dots(III.9).$$

L : est l'épaisseur de la plaque (µm) (voir le Tableau 9).

k : est la constante du 1<sup>er</sup> ordre (voir le Tableau 9).

Les valeurs de D calculées sont indiquées dans le tableau suivant :

**Tableau 9 :** Les valeurs du coefficient de diffusion :

La formulation	Le coefficient de diffusion 'D' (cm <sup>2</sup> /S)
F5	1.55E-08
F15	1.33404E-08
F25	1.25734E-08
F35	1.07866E-08

En remplaçant les valeurs de 'D' dans la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> approximation (relations (III.6) et

(III.7) du tableau 8), on obtient les valeurs  $\left( \frac{M_t}{M_\infty} \right)_{théoriques}$  pour chaque formulation. Ensuite,

on multiplie ces valeurs par 100 pour avoir des pourcentages X(%). L'ensemble des résultats obtenus sont présentées dans les tableaux suivants :

**Tableau 10 :** Les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques obtenues par le modèle de Korsmeyer-Peppas pour F5 et F15:

Temps (minutes)	VALEURS EXPERIMENTALE S(F5)	VALEURS THEORIQUES (F5)	VALEURS EXPERIMENTALE S (F15)	VALEURS THEORIQUES (F15)
0	0	0	0	0
5	13.75	25.61580534	14.75	22.57352092
10	22.375	36.22621932	20.125	31.92377943
15	30.375	44.36787632	27.875	39.09848513
20	35.75	51.23161068	35.625	45.14704183
25	45.375	57.27868204	41.25	50.47592726
30	51.25	62.2041055	47.125	55.29360795
35	57.375	66.71716139	51.75	59.72392256
40	65.375	70.6913314	56.25	63.21213353
45	66.875	74.19096175	62.25	66.67125992
50	76.625	77.2727153	64.5	69.80512811
55	79.25	79.98648904	68.375	72.64432179
60	83.125	82.37622196	73.875	75.21654893
65	87.5	84.48060648	76.875	77.54691211
70	92.75	86.3337149	81.5	79.65815357
75	94	87.96555108	83.5	81.5708771
80	97.125	89.40253627	84	83.30374914
85	96.625	90.66793683	88.375	84.87368096
90	96.25	91.78224099	90.125	86.29599365
95	98.25	92.76349058	90.5	87.5845677
100	97.25	93.62757309	94.5	88.75197841
105	100.375	94.38847898	94.125	89.80961866
110	100.125	95.05852815	96.875	90.76781006
115	99.125	95.64856945	97.125	91.63590367
120	101.875	96.16815629	98.25	92.4223713
125	101.625	96.62570135	97.5	93.13488817
130	100.75	97.02861279	98.5	93.78040779
135	100.375	97.3834142	98.75	94.36522984
140	100.875	97.69585019	97.875	94.89506166
145	98.5	97.97097946	99.625	95.37507392
150	98.25	98.21325665	100.5	95.8099511
155	95.25	98.4266045	97.75	96.20393722
160	98.5	98.61447733	97.875	96.56087722
170	99.125	98.92560223	99.375	97.17722495
180	99	99.16686273	98.5	97.68311296
190	97.375	99.35394719	101.625	98.09833746

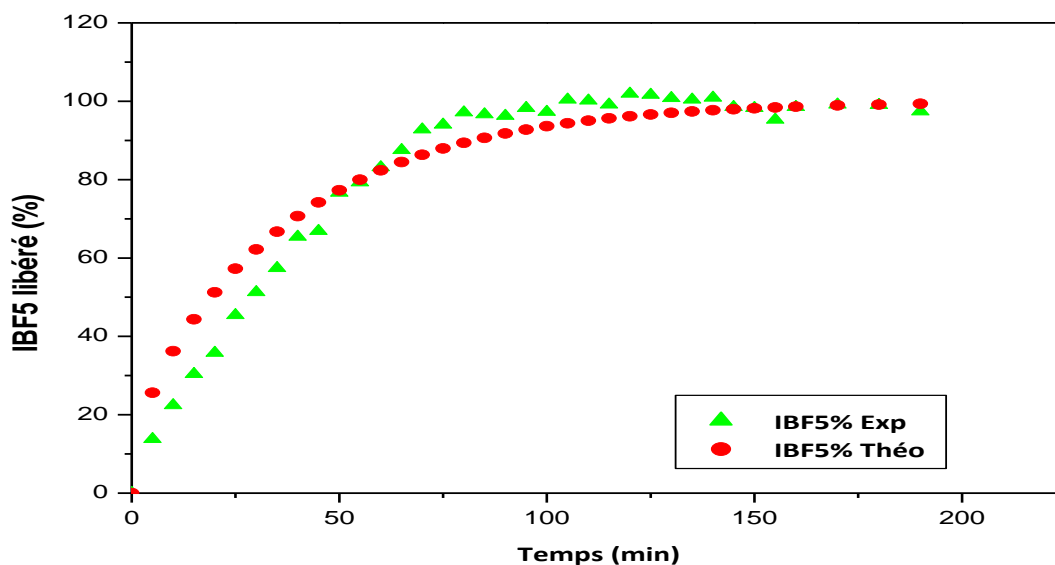
**Tableau 11** : Les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques obtenues par le modèle de Korsmeyer-Peppas pour F25 et F35:

Temps (minutes)	VALEURS EXPERIMENTALES (F25)	VALEURS THEORIQUES (F25)	VALEURS EXPERIMENTALES (F35)	VALEURS THEORIQUES (F35)
0	0	0	0	0
5	12	20.87146857	11.75	18.45293453
10	17.625	29.51671392	15.75	26.09639027
15	24	36.15044399	21.25	31.96142015
20	29.25	41.74293714	26.375	36.90586906
25	34.25	46.67002251	31.25	41.26201599
30	38.125	51.12444818	35.25	45.20027385
35	42.875	55.22071533	39.5	48.82187572
40	47.5	59.03342784	45.625	52.19278055
45	51.5	62.0834035	45.625	55.35880358
50	55.5	65.15286922	49.875	58.35330262
55	59.75	67.9738522	52.375	60.77589853
60	62.625	70.56646788	55.375	63.28064254
65	67.875	72.94920331	58.875	65.62544044
70	69.375	75.13904894	60.75	67.82050595
75	72.25	77.15161979	65	69.87540056
80	75.5	79.00126681	67.125	71.79907522
85	78.75	80.70117919	69.5	73.59990927
90	81.875	82.2634784	70.875	75.28574697
95	83.125	83.69930466	74.375	76.86393168
100	84.375	85.01889635	77	78.34133783
105	87.875	86.23166301	77.25	79.72440085
110	91.75	87.34625245	80.75	81.01914525
115	89.75	88.37061244	81.375	82.2312108
120	92.5	89.31204732	83.875	83.36587716
125	93.625	90.17727013	84.375	84.42808682
130	92.75	90.97245049	84.875	85.42246667
135	94.625	91.70325853	87.125	86.35334814
140	94.25	92.37490541	88.75	87.22478607
145	95.625	92.99218039	90.625	88.04057634
150	94.5	93.55948505	90.375	88.80427248
155	96.5	94.08086465	89.375	89.51920107
160	96.125	94.56003696	91	90.18847627
170	97.375	95.40515034	94.5	91.40154155
180	99.125	96.11897301	96	92.46462733
190	97.25	96.72190135	96.25	93.3962766

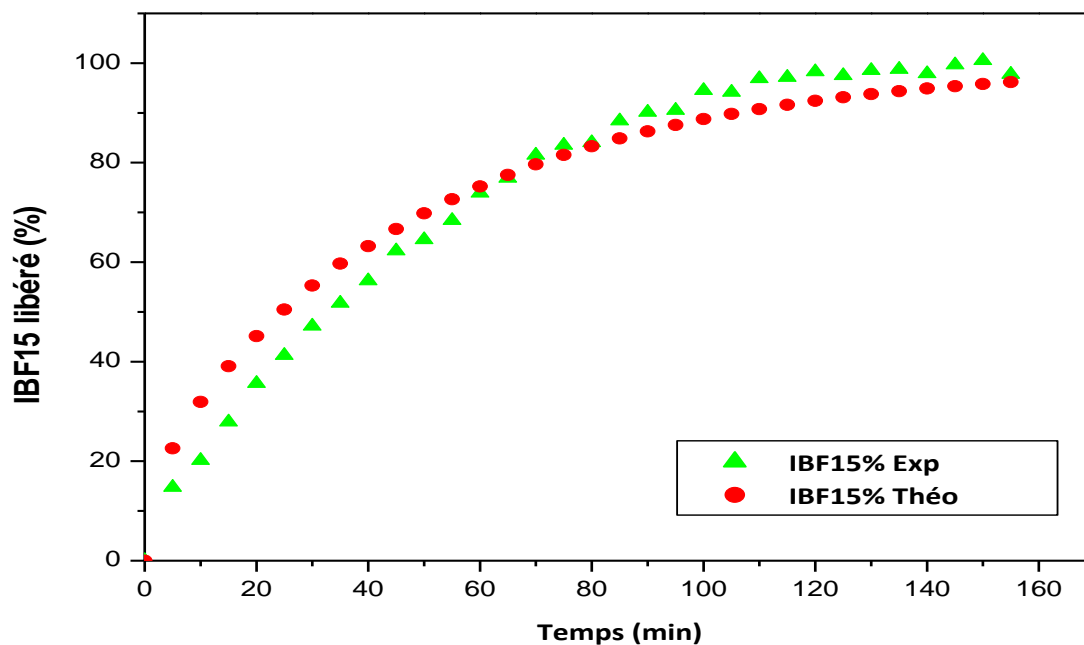
En comparant les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques, on trouve qu'elles sont proches, cela est confirmé par le traçage des courbes suivantes :

Les figures : 18, 19, 20, 21 montrent le taux de l'IBF libéré en fonction du temps ( $X(\%)=f(t)$ ) :

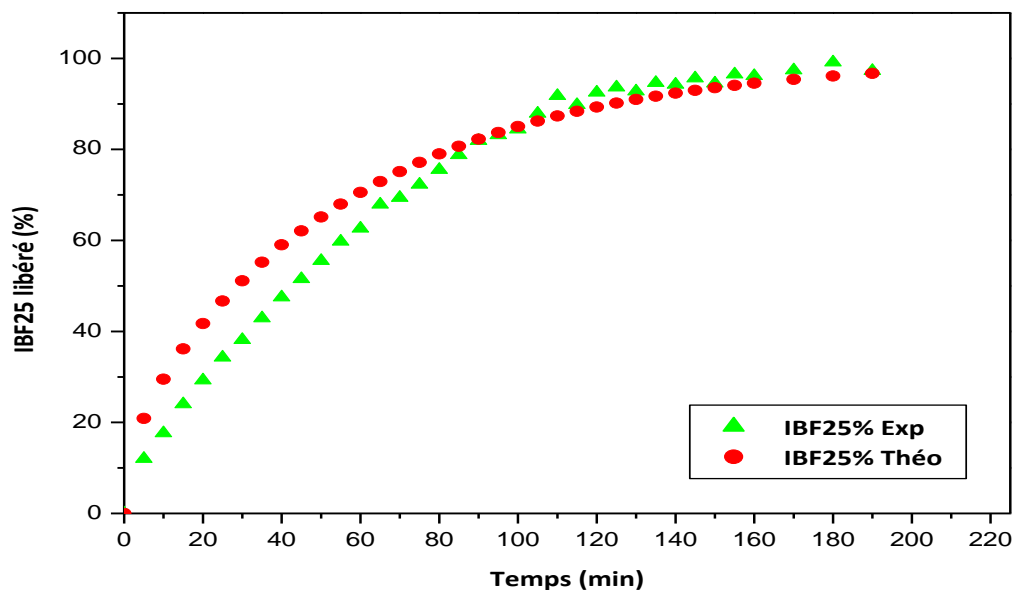




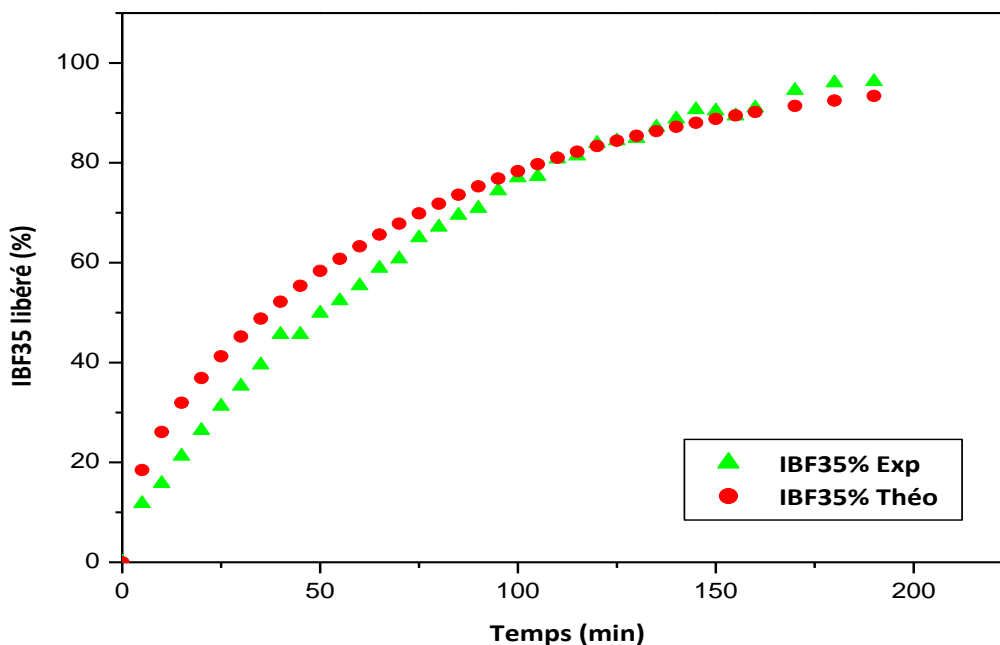
**Figure 18** : Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales du taux de l'IBF libéré pour F5 (**Exp** : valeurs expérimentales ; **Théo** : valeurs théoriques ; **IBF5%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F5**).



**Figure 19** : Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales du taux de l'IBF libéré pour F15 (**Exp** : valeurs expérimentales ; **Théo** : valeurs théoriques ; **IBF15%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F15**).



**Figure 20 :** Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales du taux de l'IBF libéré pour F25 (**Exp** : valeurs expérimentales ; **Théo** : valeurs théoriques ; **IBF25%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F25**).



**Figure 21 :** Comparaison des valeurs théoriques et expérimentales du taux de l'IBF libéré pour F35 (**Exp** : valeurs expérimentales ; **Théo** : valeurs théoriques ; **IBF35%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F35**).

### III.4.2. Commentaires sur l'allure des courbes

La diminution de la vitesse de libération du PA en fonction du temps s'explique ainsi :

Au début c'est le PA (dissout) proche de la surface qui est libéré avec une courte distance à parcourir pour sortir. Ensuite, c'est le PA en profondeur qui prend plus de temps pour sortir à cause d'un plus grand trajet tortueux à accomplir à travers la matrice polymérique (voir les figures 22, 23)

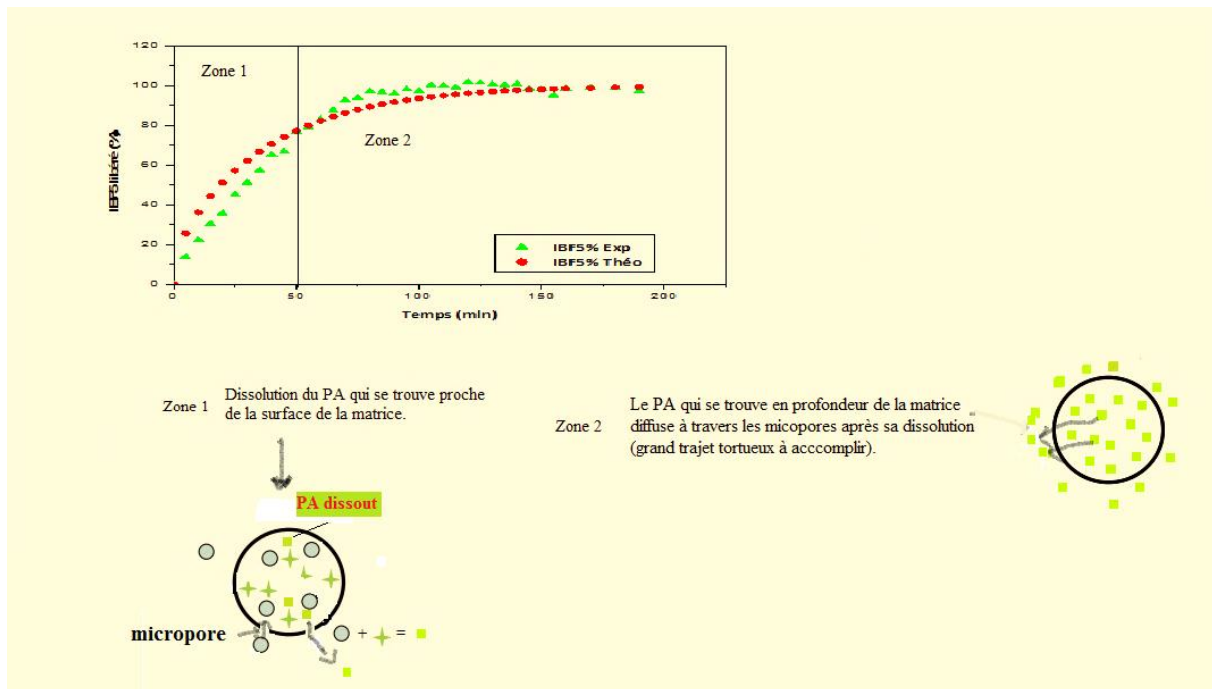


Figure 22 : Le mécanisme de Dissolution-Diffusion.

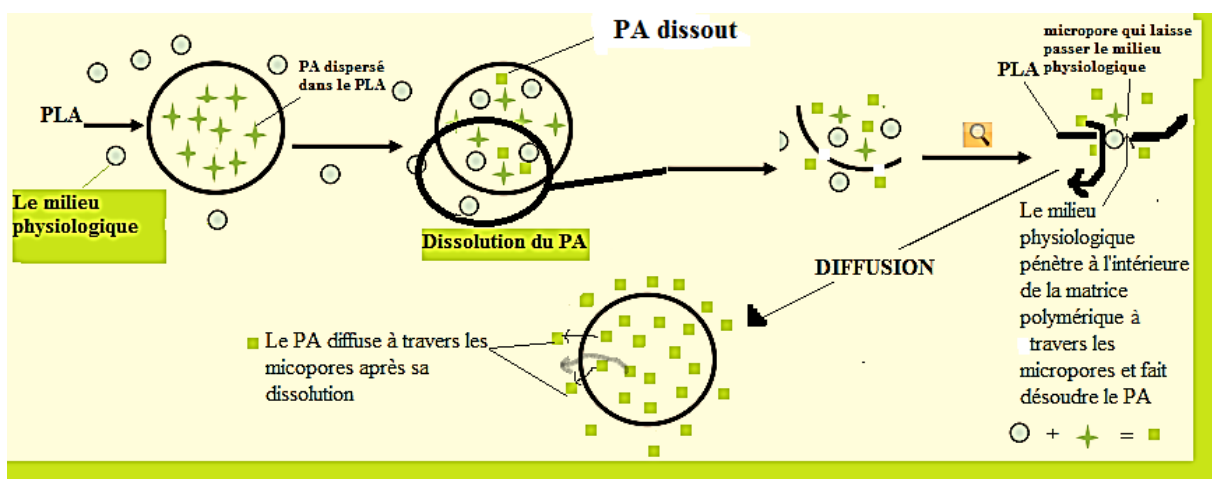


Figure 23 : Mécanisme de relargage de l'IBF (PA) à travers le PLA.

### III.5. Le solveur d'EXCEL

Afin de minimiser l'écart entre les valeurs théoriques et expérimentales, on a fait appel à un logiciel nommé « Solveur ». Le Solveur fait partie d'une série de commandes parfois appelées outils d'analyses de simulation. Le Solveur permet de trouver une valeur optimale (maximale ou minimale) pour une formule dans une seule cellule, appelée cellule objectif, en fonction de contraintes (dans notre cas les contraintes sont : le  $D \geq 0$  et  $D \leq 10^{-8}$ ) ou de limites appliquées aux valeurs d'autres cellules de la formule dans une feuille de calcul. Le Solveur utilise un groupe de cellules, appelées variables de décision ou simplement cellules variables, qui interviennent dans le calcul des formules des cellules objectif et de contraintes. Le Solveur affine les valeurs des cellules variables de décision pour satisfaire aux limites appliquées aux cellules de contraintes et produire le résultat souhaité pour la cellule objectif.

#### III.5.1. Comment procéder ?

**Sélection Solveur :** on affiche la boîte de dialogue des paramètres du Solveur (voir la figure 24) dans laquelle on définit le problème qu'on veut résoudre. Avec le Solveur de Microsoft Excel, on peut résoudre des problèmes complexes en créant un modèle de feuille de calcul avec des cellules variables multiples. On peut définir des contraintes à satisfaire sur le problème avant qu'une solution ne soit trouvée.

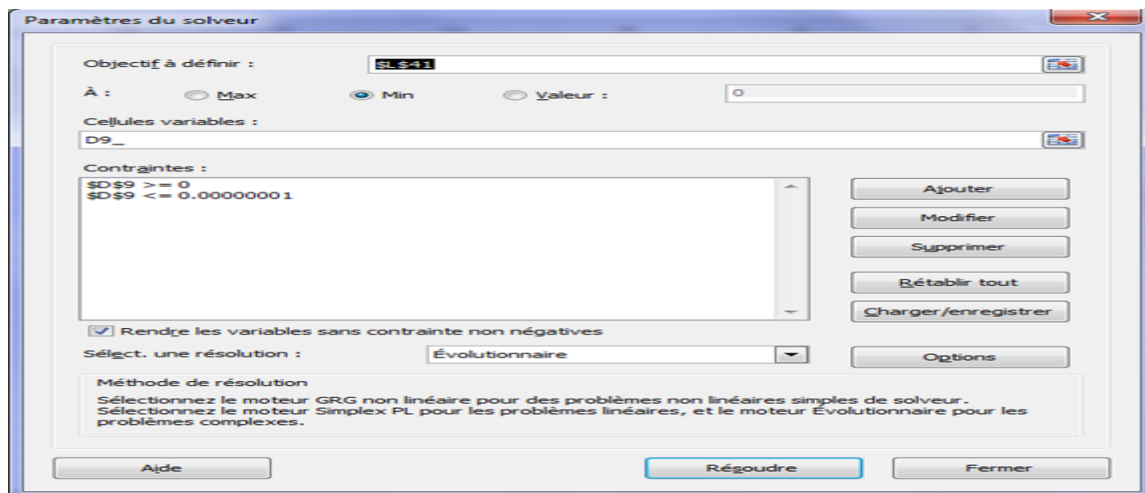
**Cellule à définir :** spécifie la cellule devant atteindre une certaine valeur, ou dont la valeur doit être maximisée ou minimisée (dans notre cas cette cellule est la somme des moindres carrés entre les valeurs théoriques et les valeurs expérimentales). On a utilisé ce critère (critère des moindres carrés : qui dit que la somme des carrés de la différence entre chaque couple de valeurs théorique et expérimentale doit être minimale pour la meilleure valeur du paramètre) car il permet de dire si la valeur proposée pour notre variable est celle qui fait le mieux coller le modèle aux points expérimentaux.

$$X = \sum_{i=1}^n (X_{\text{expérimentale}} - X_{\text{calculée}})^2$$

**Egale à :** Spécifie si vous souhaitez que la valeur de la cellule identifiée dans la zone "Cellule à définir" soit maximisée, minimisée ou atteigne une certaine valeur (dans notre cas elle doit être minimale i. e la valeur de X doit être minimale).

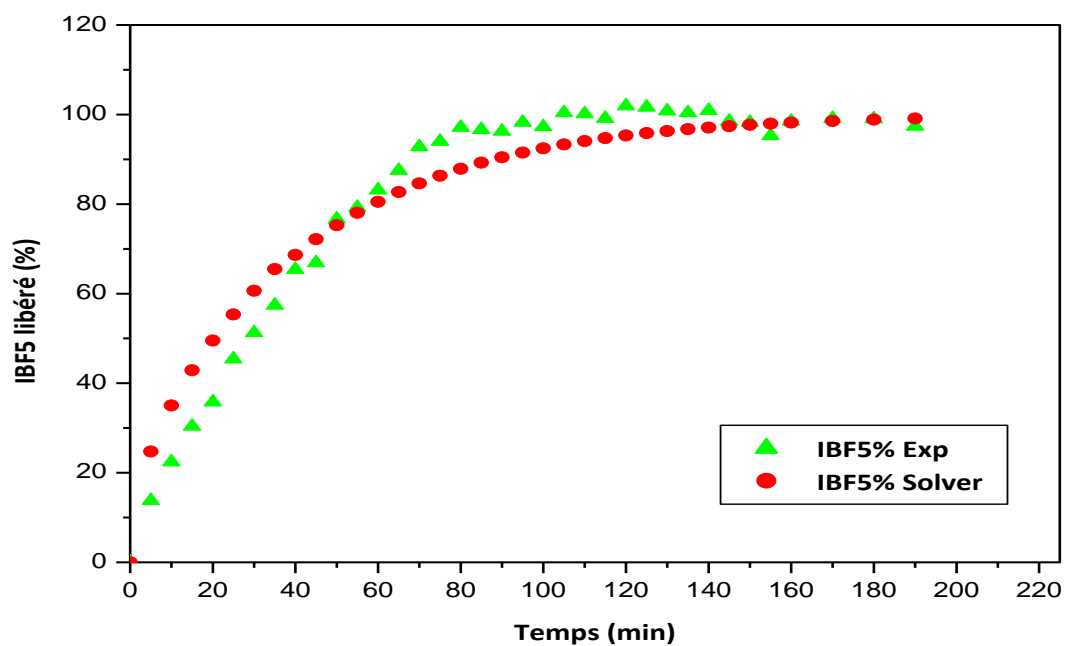
**Cellules variables :** spécifient les cellules variables, Une cellule variable est une cellule que le Solveur peut modifier jusqu'à ce que les contraintes du problème soient satisfaites et que la cellule de la zone Cellule à définir atteigne sa cible (dans notre cas c'est la cellule qui contient le coefficient de diffusion 'D').

La figure suivante présente la boîte de dialogue des paramètres du Solveur :

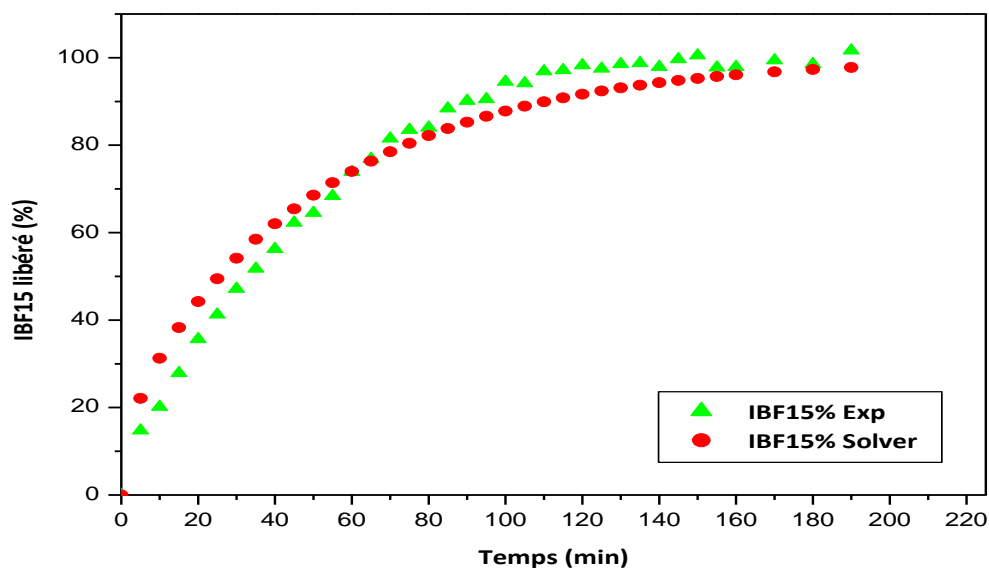


**Figure 24 :** La boîte de dialogue des paramètres du Solveur.

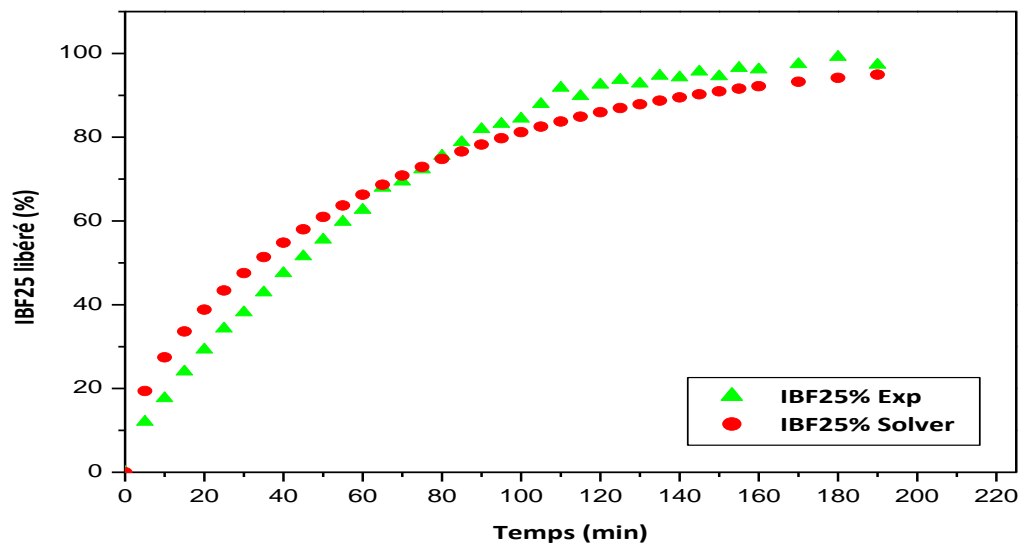
Les résultats obtenus sont indiqués dans les graphes suivants (Fig.25, 26, 27, 28, 29) et le tableau 13 :



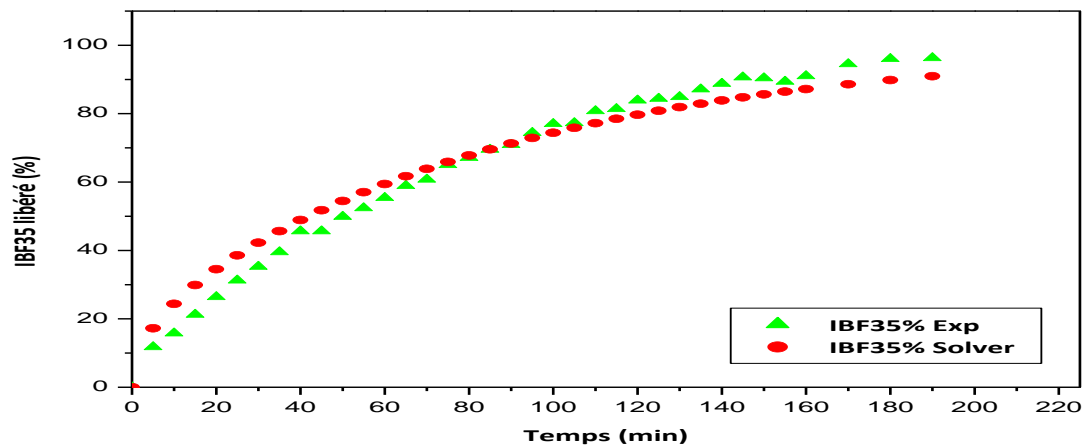
**Figure 25 :** Minimisation de l'écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques à l'aide du solveur (F5) (**Exp** : valeurs expérimentales ; **Solveur** : valeurs théoriques ; **IBF5%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F5**).



**Figure 26 :** Minimisation de l'écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques à l'aide du solveur (F15) (**Exp** : valeurs expérimentales ; **Solveur** : valeurs théoriques ; **IBF15%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F15**)

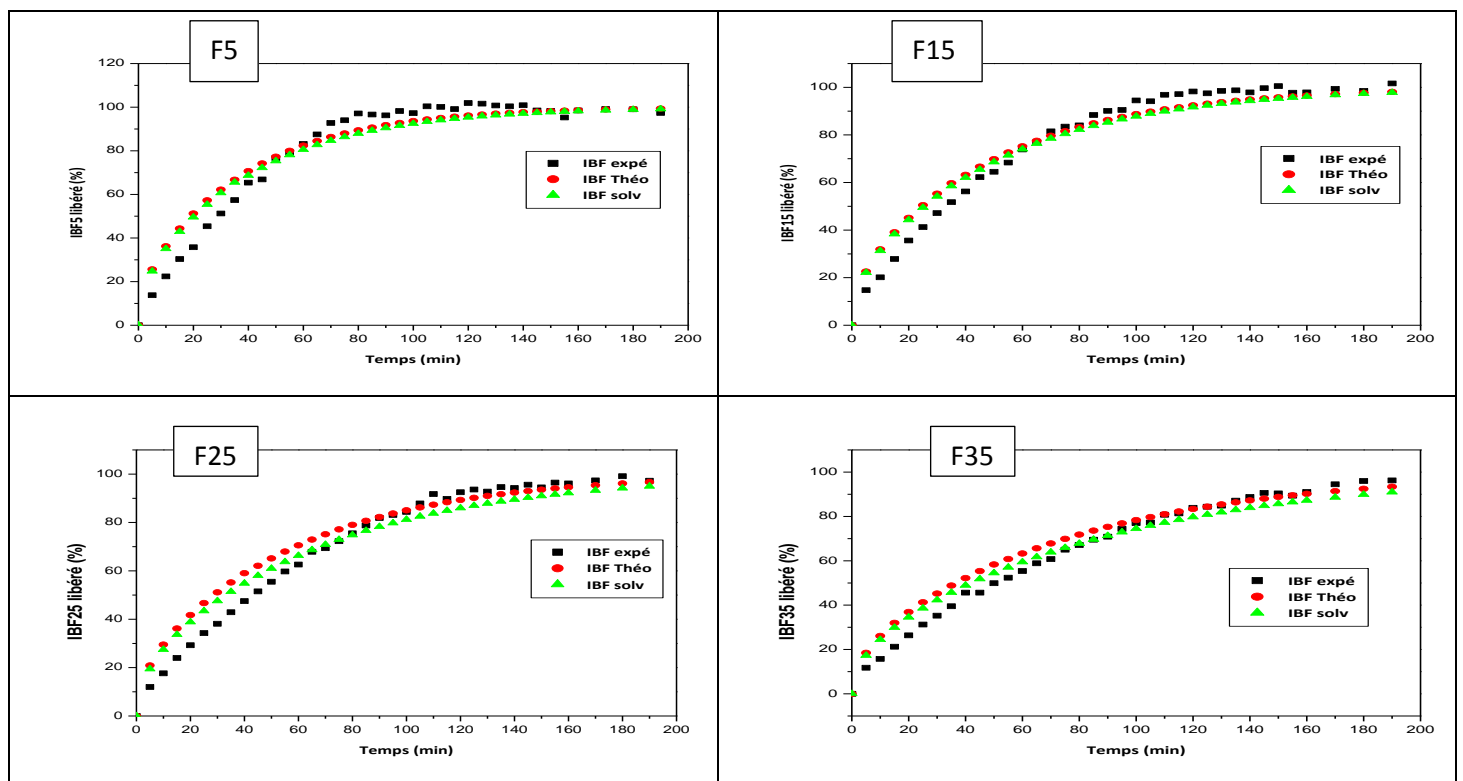


**Figure 27 :** Minimisation de l'écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques à l'aide du solveur (F25) (**Exp** : valeurs expérimentales ; **Solveur** : valeurs théoriques ; **IBF25%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F25**)



**Figure 28 :** Minimisation de l'écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques à l'aide du solveur (F35) (**Exp** : valeurs expérimentales ; **Solveur** : valeurs théoriques ; **IBF35%** : quantité d'IBF libérée à partir la formulation **F35**).

### III.5.2. Comparaison des courbes expérimentales et celles obtenues théoriquement et les courbes corrigées par le solveur



**Figure 29 :** Comparaison des courbes expérimentales, théoriques et les courbes corrigées par le solveur.

**Tableau 12** : Comparaison des résultats avant et après la modélisation :

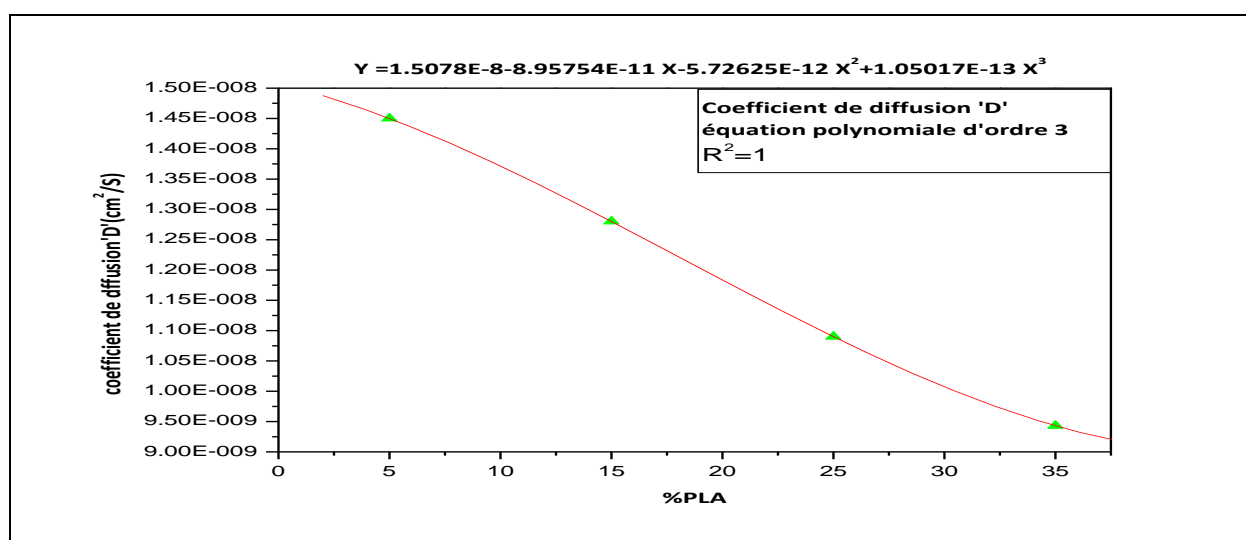
-	F5	F15	F25	F35
<b>La somme des moindres carrés des valeurs théoriques</b>	1623.84599	1076.739402	1658.917204	1242.51062
<b>La somme calculé par 'solveur'</b>	1561.310496	1051.394871	1191.734518	805.3149859
<b>Valeurs de 'D' théoriques (cm<sup>2</sup>/S)</b>	1.555E-08	1.334E-08	1.2573E-08	1.078E-08
<b>'D' calculé par 'solveur' (cm<sup>2</sup>/S)</b>	1.450E-08	1.280E-08	1.090E-08	9.430E-09

### III.5.3. Discussion des résultats

Le tableau précédent ainsi que la figure 29 montre que le 'logiciel solveur' nous a permis de minimiser l'écart sur les sommes des moindres carrés et les coefficients de diffusion. On remarque que la somme des moindres carrés diminue sous l'effet du 'Solveur', ce qui fait rapprocher de mieux les valeurs théoriques des valeurs expérimentales. Le solveur nous a permis de calculer les valeurs de coefficient de diffusion 'D' qui permettent de tracé des courbes mieux, et plus proche de l'expérience.

### III.5.4. Vérification du modèle

Pour prédire la libération de l'IBF pour n'importe quelle concentration du PLA comprise entre 5 et 35%, on trace le coefficient de diffusion en fonction de la concentration du PLA incorporée ( $D = f(\%PLA)$ ) pour les valeurs de 'D' après la modélisation (Voir le tableau 12) :





**Figure 30 :** Variation du coefficient de diffusion 'D' en fonction de la concentration du PLA.

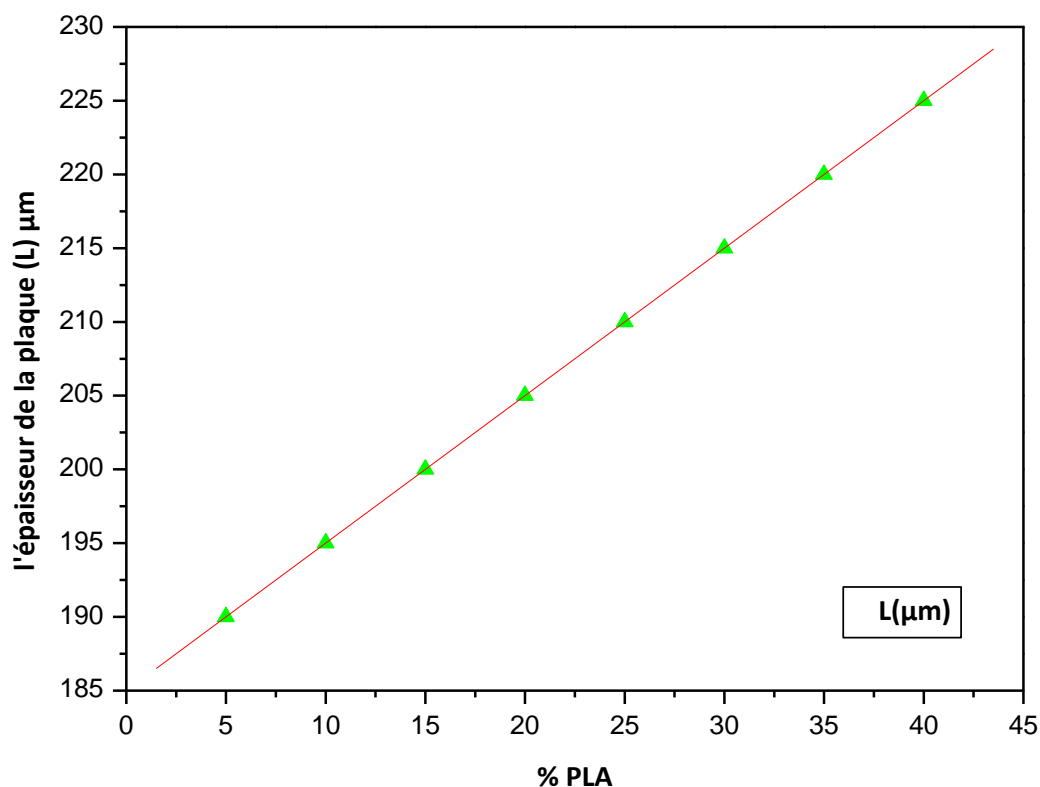
A l'aide du logiciel « **ORIGIN** », on a pu déterminer l'équation polynomiale qui décrit la variation du coefficient de diffusion 'D' en fonction de la quantité du PLA incorporée.

Pour les valeurs de 'D' après la modélisation, l'équation est :

$$Y = (1.5078 * 10^{-8}) - (8.95754 * 10^{-11})X - (5.72625 * 10^{-12})X^2 + (1.05017 * 10^{-13})X^3 \dots\dots\dots(III.10)$$

Cette équation peut nous permettre d'estimer le 'D' pour une formulation FX, (X étant la proportion du PLA incorporée dans la formulation XE [5%, 35%]).

Prenons à titre d'exemple une formulation F20 (une formulation qui contient 20% du PLA), on a pu déterminer l'épaisseur de la plaque qui égal à 205µm, en traçant la courbe : épaisseur de plaque (µm) en fonction du PLA(%) (Voir la figure 31) :



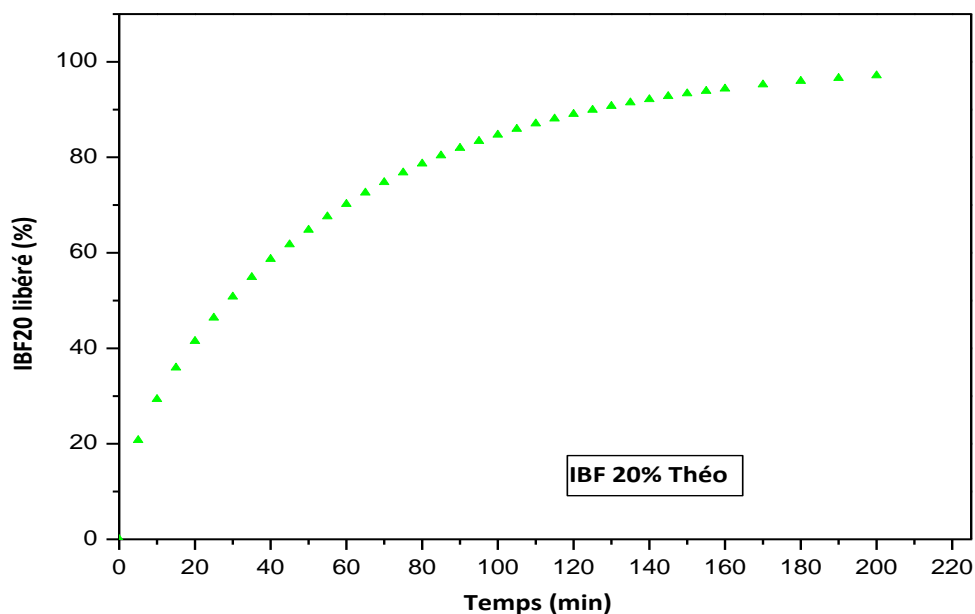
**Figure 31 :** Variation de l'épaisseur de la plaque en fonction de la quantité du PLA incorporée.

On remplace la valeur de X par 20 dans l'équation (III.10) et on obtient les coefficients de diffusion mentionné dans le tableau suivant :

**Tableau 13:** Les valeurs de 'D' après la modélisation :

'D' après la modélisation pour F20
<b>1.18361E-08</b>

La valeur de 'D' nous a permis de calculer les valeurs théoriques pour cette formulation, en utilisant les approximations (III.6) et (III.7) (voir le tableau 8). On a utilisé ces résultats pour tracer le graphe suivant qui présente le profil de diffusion de l'IBF pour une formulation théorique F20 :



**Figure 32 :** Prédiction du profil de libération d'IBF pour une formulation F20.

### III.5.5. Perspectives :

Il sera intéressant de vérifier ces résultats théoriques en effectuant une expérience.

## CONCLUSION GENERALE

### CONCLUSION GENERALE

Pour obtenir une libération prolongée de l'ibuprofène, il faut retenir le principe actif à l'intérieur d'une matrice polymérique d'où il sera progressivement libéré. Pour ce faire on utilise des matrices polymériques hydrophobes et biodégradables, ou on peut jouer sur la masse et la proportion de ces polymères pour moduler la cinétique de libération du principe actif.

La libération du principe actif est prolongée, mais avec une vitesse qui n'est pas constante. Il s'agit d'une libération d'ordre 1. Cette cinétique de libération est caractéristique de dissolution-diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps. En effet, on a remarqué que les valeurs de la constante du premier ordre (k) diminuent en fonction de la quantité de PLA incorporée de la façon suivante : F5>F15>F25>F3. Au début de la libération la vitesse est rapide (dissolution du PA encapsulé proche de la surface puis sa diffusion) ensuite la libération se ralentit (diffusion plus lente à travers la matrice).

Le modèle de KORSMEYER-PEPPAS qu'on a appliqué à la libération de l'IBF à partir des micropores de PLA nous a permis de confirmer l'hypothèse que la cinétique de libération du PA à travers le PLA est gouvernée par la diffusion et le coefficient de diffusion (D) de l'IBF qui est inclus dans la constante de vitesse du 1<sup>er</sup> ordre (k) a été déterminé.

Ce modèle nous a permis non seulement de déterminer les coefficients de diffusion pour les formulations obtenues expérimentalement et dont les valeurs sont :  $(1.55 \cdot 10^{-8} \text{ (Cm}^2/\text{S)})$ ,  $1.33404 \cdot 10^{-8} \text{ (Cm}^2/\text{S)}$ ,  $1.25734 \cdot 10^{-8} \text{ (Cm}^2/\text{S)}$ ,  $1.07866 \cdot 10^{-8} \text{ (Cm}^2/\text{S)}$  pour les formulations F5, F15, F25, F35 respectivement ; mais aussi de prédire les coefficients de diffusion pour des formulations théoriques. Ce modèle nous a permis de prédire à titre d'exemple le coefficient de diffusion pour la formulation F20 ( $D = 1.18361 \cdot 10^{-8} \text{ Cm}^2/\text{S}$ ) ainsi que sa cinétique de diffusion.

L'utilisation du logiciel 'Solveur' nous a permis de minimiser les sommes des moindres carrées et les coefficients de diffusion, ce qui a fait rapprocher de mieux les valeurs théoriques des valeurs expérimentales.

Formulation	F5	F15	F20 (théorique)	F25	F35
Coefficients de diffusion 'D' après la modélisation (Cm <sup>2</sup> /S)	$1.45 \cdot 10^{-8}$	$1.28 \cdot 10^{-8}$	$1.18361 \cdot 10^{-8}$	$1.09 \cdot 10^{-8}$	$9.43 \cdot 10^{-9}$

## CONCLUSION GENERALE

---

Les résultats obtenus montrent une corrélation entre le coefficient de diffusion et la quantité de PLA incorporée. La vitesse de libération de l'IBF diminue quand la quantité de PLA incorporée augmente. Cela a été démontré par l'obtention de l'équation (III.10) :

$$Y = (1.5078 * 10^{-8}) - (8.95754 * 10^{-11})X - (5.72625 * 10^{-12})X^2 + (1.05017 * 10^{-13})X^3 \dots\dots\dots(III.10)$$

La modélisation nous permet donc de prédire le profil de libération de l'IBF à travers une matrice de PLA en se basant sur quelques valeurs expérimentales, cela va permettre de minimiser le nombre d'expérience. Cette démarche aidera les chercheurs à progresser plus rapidement, réduire les coûts, économiser les produits chimiques et augmenter surtout la sécurité du médicament.

# La bibliographie

---

## LA BIBLIOGRAPHIE

### A

**A. GAIGNAUX**, « Développement et évaluation de nouvelles formulations à libération prolongée à base de microparticules de PLGA en vue d'une administration intra-articulaire dans le traitement de pathologies inflammatoires », Thèse doctorat, Université Libre de Bruxelles (2013).

**A. Hakim BOUDENDOUNA**, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse), spécialité : Science Génie Matériaux université de Toulouse (2010).

**A. K. Bajpai**, Sandeep K. Shukla, Smitha Bhanu, Sanjana Kankane, "Responsive polymers in controlled drug delivery", *Progressin Polymer Science* 33 (1088–1118), (2008).

**A. Kerkour**, A. Benabbas, « Influence de la température sur la migration du CHIMASSORB 2020 dans l'eau (stimulant A) », *Ann. Chim. Sci Mat.*, 34 (3), pp. 171-186 (2009).

**A. Lahnin**, « les formes galéniques orales à libération modifiée », Thèse de doctorat, Université Cheik Anta Diop de DAKAR, (2002).

**A. Longieras**, « Mise au point d'un milieu solide inerte pour l'étude de la biodégradation des polymères dans le compost », Thèse de doctorat en chimie des matériaux, Université de Reims Champagne Ardenne UFR Science Exactes et Naturelles, (2005).

**Abdul S. Althaf**, Seshadri.T, Sivakranth .M, Umal S. Khair, "Design and Study of Lamivudine Oral Sustained Release Tablets", *Pelagia Research Library, Der Pharmacia Sinica*, 1 (2): 61-76), (2010).

**Ardeshir Khazaei**, Shahnaz Saednia, Javad Saien, Maryam Kiani Borazjani, Ali Hashempour-Zaviye, et Fatemeh Abbasi, "Synthesis and Characterization of Novel Polymer-Drug Conjugates Based on the Poly(Styrene-alt-Maleic Anhydride) as a Potential Method for Drug Release", *Acta Chim. Slov*, 60, 724–731, (2013).

**A. Sheikh Hassan**, « Microparticules à libération prolongée et réduisant la libération initiale prématurée », Thèse de doctorat, UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I, (2008).

### B

**B. Gupta**, N. Revagade and J. Hilborn, "Poly (Lactic Acid) fiber: An overview", *Prog.Polym.Sci.* (2007).

### C

**Chime Salome A**, Onunkwo Godswill C and Onyishi Ikechukwu I, "Kinetics and Mechanisms of Drug Release from Swellable and Non Swellable, University of Nigeria, Nsukka 410001, Nigeria, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*

## La bibliographie

---

Sciences, (RJPBCS, Volume 4 Issue 2, Page No. 97) (April-June, 2013).

### D

**D. Garlotta**, “A Literature review of poly (Lactic Acid)”, Journal of polymers and the Environment, 9(2) 63-84, (2001).

### E

**E. Aurélie, F. Teddy**, polymères et biodégradabilité, état des lieux et perspectives, France, 1-32, (2007).

### G

**G. Matthieu**, « Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne », Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale, Thèse de doctorat, Spécialité : Pharmacie, université UNGERS (2013).

**Gautam Singhvi, Mahaveer Singh**, “In-vitro drug release characterization models”, ijpsr/Vol. II/ Issue I/January- March, 2011/77-84 (2011).

**Ghulam Murtaza, Mahmood Ahmad et Naveed Akhtar**, “biowaiver study of oral tabletted ethylcellulose microcapsules of a bcs class i drug bull”, Chem. Soc. Ethiop, 23(2), 175-186. Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy and Alternative Medicines, The Islamia University of Bahawalpur, Bahawalpur 63100, Pakistan (2009).

**Göran Frenning**, “Modelling drug release from inert matrix systems: From moving-boundary to continuous-field descriptions”, International Journal of Pharmaceutics 418 (88–99), (2011).

### I

**Iskandar Moussa**, « Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé: Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments », Thèse de doctorat, Université de Montréal (1998).

### J

**J. Gueguen**, « Valorisation non-alimentaires des grandes productions agricoles », Nantes (France). Ed. INPA, 1995 (les colloques, n°71) (249-256), 18-19 mai (1994).

**J. Namur**, « Microsphères d'embolisation pour la vectorisation de principes actifs : Etude de la libération in vivo par microspectroscopies optiques », thèse de doctorat, Spécialité : Biophysique, Université de Reims Champagne-Ardenne, (2009).

**J. Siepmann, F. Siepmann**, “microparticles used as drug delivery systems”, Progr Colloid Polym Sci 133: 15-21© Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2006).

## La bibliographie

---

**J. Siepmann, F. Siepmann**, “Mathematical modeling of drug delivery”, *International Journal of Pharmaceutics* 364(328–343), (2008).

**J. Siepmann, F. Siepmann**, “Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms”, *International Journal of Pharmaceutics* 418 42–53, (2011).

**J. Siepmann, Nicholas A. Peppas**, “Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse”, *International Journal of Pharmaceutics* 418: 6–12, (2011).

**J. Siepmann, F. Siepmann**, “Mathematical modeling of drug delivery”, *Journal of Controlled Release* 161: 351–362, (2012).

### K

**K. Jim Jem**, Johan F. van der Pol, and Sicco de Vos, “Microbial Lactic Acid, Its Polymer Poly (lactic acid), and Their Industrial Applications”, G.-Q. Chen (ed.), *Plastics from Bacteria: Natural Functions and Applications*, Microbiology Monographs, Vol. 14, DOI 10.1007/978-3-642-03287\_5\_13, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2010).

**K.D. Rainsford**, “Aspirin and related drugs”, (*Metabolism and Pharmacokinetics of Ibuprofen*, G.G. Graham and K.M. Williams), edition CRC PRESS, (p180), nombre de page 774 (2004).

### L

**L. Azouz**, « Etude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations », Magister en chimie, option : Chimie de l’environnement, Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa (2011).

**L. Azouz, F. Rezgui, T. Baouz**, “Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties of novel matrix of low molecular weight PLLA”, *Ann. Chim. Sci. Mat.*, 37 (2-4), pp. 97-111 (2012).

**L. Pryen**, L’automédication et les risques du libre accès aux analgésiques périphériques, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Lille 2, (2014).

**Luciana Lisa Lao**, Nicholas A. Peppas, Freddy Yin Chiang Boeya, Subbu S. “Modeling of drug release from bulk-degrading polymers”, *International Journal of Pharmaceutics* 418 (28–41) (2011).

### M

**M. Harris Shoaib**, Jaweria Tazeen, Hamid A. Merchant et Rabia Ismail Yousuf, “Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC”, *Pak. J. Pharm. Sci.*, vol. 19(2), 119-124, (2006).

## La bibliographie

---

### O

**O. Zamoume**, « Etudes de systèmes fixateurs à libération prolongée, Thèse de doctorat en chimie des matériaux », Université de Mouloud MAMMERY-TIZI OUZOU, (2013).

### P

**Paulo Costa**, Jose Manuel Sousa Lobo “Modeling and comparison of dissolution profiles”, European Journal of Pharmaceutical Sciences 13 (2001)123–133, (2001).

### Q

**QiaoWen YANG**, ‘Systèmes polymériques à base de dispersion aqueuse administrés par voie orale pour la libération contrôlée du principe actif’, Thèse de doctorat, Université de LILLE 2, (2009).

### R

**R. M. Rasal, A. V. Janorkar, D. E. Hirt**. “Poly (lactic acid) modifications”. Process in Polymer Science 35 338-356, (2010).

### S

**S. Atlan**, « Modélisation de la libération des composés d'arômes à partir de matrices alimentaires dans des systèmes expérimentaux et en bouche : détermination des propriétés et mécanismes de transfert de matière », Thèse de doctorat, institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement, (2007).

**S. Caillol**, « Synthèse et caractérisation de nouveaux copolymères potentiellement auto associatifs », Thèse de doctorat, spécialité : polymères, L'Université Bordeaux I, (2002).

**S. IKNI**, « Elaboration d'un Matériau Biodégradable à Effet Thérapeutique », Magister en Chimie, option : chimie de l'environnement, Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa (2010).

**Subal Chandra Basak**, Kesevan Senthil Kumar, Murugesan Ramalingam, “Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl”, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 44, n. 3, Jul./set.,(2008).



### Y

**Y. Idrissou (2008), « Diffusion d'un principe actif, metformine, à travers une matrice poly acide lactique », Magister en Chimie, option : Génie des polymères, Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa (2008).**

### Sites Consultés

- [1]. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_lactique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_lactique).
- [2]. <http://eduscol.education.fr/prog> (consulté le : **17/03/2014**).
- [3]. <http://www.societechimiquedefrance.fr> (consulté le: **17/03/2014**).
  
- [4]. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ibuprofène> (consulté le **9/04/2014**).
- [5]. <http://medecine-algerie.forumactif.com/t170-les-formes-galeniques-nouvelles-systemes-a-liberation-controlee>

# Annexe

## Annexe I



**Figure I :** Les résultats indiqués sur une feuille EXCEL (courbe en orange : résultats théoriques) (F5).



## Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la modélisation de la cinétique de libération d'un principe actif (l'ibuprofène) à travers une matrice polymérique (le poly acide lactique).

Dans ce travail, on a mis au point une synthèse bibliographique sur le PLA, l'ibuprofène, les différents systèmes de vectorisation des médicaments.

On a utilisé un modèle de cinétique du 1<sup>er</sup> ordre pour déterminer l'ordre de la cinétique de libération de l'ibuprofène à travers la matrice du PLA.

Puis on a exploité un modèle mathématique « modèle de Korsmeyer-Peppas », pour déterminer le coefficient de diffusion des formulations expérimentales (F5, F15, F25, F35), ensuite on a pu évaluer ce coefficient pour des formulations théoriques (exemple : F20) ainsi que de prédire le profil de libération de cette formulation.

**Mots clés :** Poly (acide lactique), ibuprofène, systèmes à libération prolongée, modélisation, cinétique d'ordre 1, modèle de Korsmeyer-Peppas, solveur.

## Abstract

This work is part of the modeling of the kinetics of release of ibuprofen through the polymer matrix (poly lactic acid).

In this work, we have developed a literature review on the PLA, ibuprofen, and the different systems of drug delivery.

We have used a model of the first order kinetics to determine the order of the kinetics of release of ibuprofen through the matrix of the PLA

Then we used a mathematical model "Korsmeyer-Peppas model," to determine the diffusion coefficient of the experimental formulations (F5, F15, F25, F35) and then was able to evaluate this coefficient for theoretical formulations (F20) as well as we could predict the release profile of this formulation.

**Keywords:** poly (lactic acid), ibuprofen, sustained release systems, modeling, 1st order kinetics, Korsmeyer-Peppas model, solver.

*Introduction*

*Générale*

# *Chapitre I :*

## *Partie bibliographique*

# *Partie A*

*Le poly (acide lactique)*

# *Partie B*

*L'ibuprofène*



# *Partie C*

## *Généralités sur les systèmes de libération prolongée*

# *Chapitre II*

*Généralités sur la modélisation  
mathématique*

*Chapitre III :*

*Modélisation*

*Conclusion*

*Générale*

# *Bibliographie*

*Annexe*