

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. MIRA – BEJAIA

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire de fin de cycle

En vu de l'obtention du diplôme de master

En Génie des procédés

Option : Génie Pharmaceutique

Thème :

L'encapsulation de l'Ibuprofène dans une matrice de polylactide

Réalisé par :

M^{elle} ZAOUDI Dyhia

M^{elle} ZAOUDI Kenza

Encadreurs :

M^{me} HAMMOUMRAOUIL

M^r REZGUI.F

Membres de jury :

M^r AZZOUG.M

M^r FATMIL.S

Président du Jury

Examineur

Promotion 2021

Remerciements

Nous tenons à remercier le bon dieu tout puissant tout miséricordieux de nous avoir donné le courage et la volonté pour mener notre mémoire Master à terme.

Nos remerciements les plus spéciaux vont à monsieur REZGUI.F qui nous a encadrés, orientés, guidés et accueilli au sein de son laboratoire. Ainsi qu'à Mme HAMMOUMRAOUI.L notre co-promotrice, pour toutes les explications qu'elle nous a apportés, pour le temps qu'elle nous a consacré pour compléter ce travail. Nous lui souhaitons beaucoup de succès et de réussite dans son travail de recherche.

On adresse également un grand merci pour monsieur AZOUZ.E pour tous les conseils, les instructions, les explications, la patience et d'avoir été présent et rependu à toutes nos questions durant notre travail au sein du laboratoire LMO.

Nous exprimons aussi nos reconnaissances à monsieur FATMI.S pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.

On remercie monsieur AZZOUZ.M pour la documentation qu'il nous a fournis, elle nous a été très utile lors de la réalisation de ce travail. On tient à lui exprimer nos reconnaissances pour ses judicieux conseils, sa gentillesse et le temps qui nous a consacré à chaque fois qu'on a besoin. Et on le remercie d'être le président de jury.

On remercie monsieur CHAABAN et monsieur HANTABLI pour leurs aides et leurs conseils.

Nos remerciements sont aussi adressés à tous les membres du laboratoire des matériaux organiques et au personnel des laboratoires de génie des procédés bloc 11 de nous avoir bien accueilli et de nous avoir compté parmi eux, nos sincères remerciements pour les membres du laboratoire écologie qui nous ont accueilli et qui nous ont laissé nous en servir de leur microscope et centrifugeuse.

On adresse nos sincères remerciements à tous les professeurs responsables de notre formation, tout intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions.

A tous ces intervenants, on présente nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Dédicaces

On dédie ce modeste travail

*A celui qui nous inspire le courage, l'espoir, qui nous protège et qui nous a permis d'atteindre nos objectifs
notre très cher père.*

*A celle qui a veillée sur nous dès notre naissance, qui dort tard et se réveille tôt avec nous afin de nous encourager et ne pas baisser les bras notre
très chère mère.*

*On les remercie énormément d'avoir été toujours là pour nous soutenir,
poussé à donner le meilleur en nous. Que dieu nous les gardent.*

*A nos frères et sœurs : **Fairouz, Lyes, Louise, Eldjouher, Zine-ddine,
Abdmalekhakim.***

*A nos petits neveux : **Salah, Salim, Bouzid***

*A nos chères cousines : **Yasmine, Ferial ...***

*A notre meilleure amie : **Chahinez.M***

A nos grands-parents

*A la mémoire de notre chère et regrettée grande mère et de notre tante qui
nous ont quittés qu'elles reposent en paix.*

A nos tantes et nos oncles

*A tous nos amies/amis qui étaient là à nos côtés tout au long de notre
parcours : **Meriem, Massissia, Kenza, Hanane, Katia, Yasmine, Rachida,***

Houna, Melissa

Kenza et Dyhia

Liste des figures

Figure I.1 : Mise en forme et composition d'un médicament.....3

Figure I.2 : Les formes galéniques et les voies d'administration approprier.....5

Figure I.3 : Les profils de libération modifier.....7

Figure II.4 : Structure chimique de l'ibuprofène.....10

Figure II.5 : Solubilité de l'ibuprofène en fonction de pH.....11

Figure II.6 : Structure chimique de PLA.....16

Figure II.7 : Les isomères de l'acide lactique.....17

Figure II.8 : Les trois stéréo-isomères de l'acide lactique existant dans la nature.....17

Figure II.9 : Les deux principales sources renouvelables du PLA.17

Figure II.10 : Processus de biodégradation d'un polymère de biodégradable.....21

Figure III.11: Morphologie des microparticules.....24

Figure III.12: Photographie obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB) représente : la microcapsule.....24

Figure III.13: Photographie obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) représente : la microsphère dans laquelle le principe actif est dispersé dans le matériau enrobant.....25

Figure III.14: Représentation schématique des différents domaines d'application de la microencapsulation.....26

Figure III.15:Description d'une émulsion simple.....30

Figure III.16:description d'une émulsion double.....30

Figure IV.17:Domaine de variation du facteur est constitué de toutes les valeurs comprises entre le niveau bas (-1) et le niveau haut (+1).....37

Figure IV.18:Points expérimentaux disposés dans le domaine d'étude défini par l'expérimentateur.....37

Figure IV.19 : Illustration du plan de Box-Behnken pour trois facteurs. Il y a douze points d'expériences au milieu des arêtes du cube et trois points au centre.....39

Figure V.20 :Formule développée du PVA.....43

Figure V.21 :Formule développé du dichlorométhane.....43

Figure V.22 :Formule développé du méthanol.....44

Figure V.23 :Préparation des microsphères par la méthode d'émulsion et évaporation de solvant.....46

Liste des figures

Figure V.24 : Courbe d'étalonnage d'ibuprofène avec du méthanol.....	49
Figure V.25 : Courbe d'étalonnage ph=6,8.....	52
Figure VI.26 : Spectre UV-visible de l'ibuprofène.....	54
Figure VI.27 : Droite d'étalonnage d'ibuprofène avec du méthanol.....	55
Figure VI.28 : photographie obtenue par microscopie optique présente (a)PLA Synthétisé et (b) PLA Industriel.....	56
Figure VI.29 : Spectre PVA.....	57
Figure VI.30 : formulation 01 (a: 10x; b: 40x).....	60
Figure VI.31 : Micrographie obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB) représente : la formulation 01.....	60
Figure VI.32 : Spectre IR d'IBF pur.....	61
Figure VI.33 : Spectre IR du PLA pur.....	62
Figure VI.34 : Spectre IR-TF du PLA IBF et microparticules et KBr.....	63
Figure VI.35 : Spectre IR-TF du PLA IBF et microparticules et KBr.....	63

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Solubilité de l'ibuprofène dans certain solvant.....	11
Tableau II.2 : Propriétés physiques de l'ibuprofène.....	12
Tableau II.3 : Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène.....	12
Tableau II.4 : Quelques propriétés physico-chimique de L'IBF.....	12
TableauII.5 : Températures de transition vitreuse et de fusion des différents copolymères du PLA.....	19
Tableau II.6 : Propriétés mécaniques du PLA.....	20
Tableau III.7 : Classification des techniques de microencapsulation selon la nature du procédé.....	28
Tableau V.8 : Caractéristiques physico-chimiques de l'ibuprofène.....	41
Tableau V.9 : Caractéristiques du poly(acide-lactique) industriel.....	42
Tableau V.10 : Caractéristiques du poly(acide-lactique) synthétisé.....	43
Tableau V.11 : Conditions expérimentales des paramètres étudiés.....	47
Tableau V.12 : Matrice de Box-behnken réalisée avec le logiciel JMP7.....	47
Tableau VI.13 : Les résultats expérimentaux et théoriques obtenus par JMP.....	56
Tableau VI.14 : Les formulations analysées par microscope optique.....	58
Tableau VI.15: Les bandes d'absorptions IR caractéristiques de l'Ibuprofène.....	61
Tableau VI.16 : Les bandes d'absorption IR caractéristique du PLA.....	62

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

AIS : anti-inflammatoire stéroïdien.

IBF : Ibuprofène.

PLA : Poly (lactique acide).

PLLA : poly (L-acide lactique).

PDLA : poly (D-acide lactique).

ADME : Absorption, distribution, métabolisme, élimination.

PA : Principe actif.

t_{max} : temps de concentration maximale.

PVA : Poly (Vinyle Alcool).

EE : Taux d'encapsulation

HPMC : Hydroxy propylméthylcellulose

UV-Visible : Ultra-violet-Visible

IR-TF : Infrarouge à Transformée de Fourier

MEB : Microscopie électronique à balayage

TA : Tension actif

T_f : Température de fusion

T_g : température de transition vitreuse.

T_d : température de décomposition

T_c : température de cristallisation.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale1

Chapitre I : Notions générales sur les médicaments

I.1. Définition d'un médicament.....3

I.2. Composition d'un médicament.....3

a. Principe actif.....4

b. Les excipients.....4

c. Le conditionnement.....4

I.3. Voies d'administrations et les formes galéniques.....4

a. La voie entérale.....4

b. La voie cutanéomuqueuse.....4

c. La voie parentérale.....5

I.4. La libération modifiée.....5

I.4.1. Définition.....6

I.4.2. Les médicaments à libération modifiée.....6

a. Libération accélérer.....7

b. Libération séquentielle7

c. Libération retardée.....7

d. Libération prolongée7

e. Libération soutenue.....8

I.5. Les anti inflammatoires.....8

I.5.1. L'inflammation ou la réaction inflammatoire.....8

I.5.2. Définition des anti-inflammatoires.....8

I.5.3. Catégories des anti-inflammatoires8

I.5.3.1. Anti-inflammatoire stéroïdiens.....9

I.5.3.2 Anti-inflammatoire non stéroïdiens.....9

a. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....9

Chapitre II : Rappel bibliographique sur l'Ibuprofène et le polyacide lactique

Partie I : Ibuprofène

I.1. Identification de l'ibuprofène	10
I.2. Caractéristique de l'ibuprofène	11
I.2.1. Caractéristique physique de l'ibuprofène	11
I.2.2. Caractéristique chimique de l'ibuprofène.....	12
I.2.3. Caractéristique physico-chimique de l'ibuprofène.....	12
I.3. Utilisation thérapeutiques.....	13
I.4. Pharmacocinétique de l'ibuprofène.....	13
I.4.1. Mécanisme d'action.....	13
a. Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme	13
b. Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme.....	14
c. Demi-vie et élimination d'ibuprofène dans l'organisme	14
I.5. Effets indésirables.....	14

Partie II : Poly (acide-lactique)

Les polyesters	16
II.1. Le poly (acide lactique).....	16
II.1.1. Identification.....	16
II.2. Propriétés du poly (acide lactique)	18
II.2.1. Propriétés physiques.	18
II.2.2. Propriétés thermiques	18
II.2.3. Propriétés mécaniques.....	19
II.2.4. Propriétés rhéologiques	20
II.3. Biodégradation du PLA.....	20
II.4. Domaine d'application.....	21

Chapitre III : La microencapsulation

III.1. Définition	23
III.2. L'historique de la microencapsulation.....	23
III.3. Classification des microparticules	23
III.3.1. Microcapsule.....	24

III.3.2. Microsphère.....	24
III.4. Domaines d'application de la microencapsulation.....	25
III.5. Objectif de la microencapsulation.....	26
III.6. Techniques d'encapsulation :	27
III.6.1. Procédé physico-chimique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant.....	29
III.6.1.1. Emulsion.....	29
III.6.1.1.1. Différents types d'émulsion.....	29
a. Emulsion simple (huile dans l'eau) (O/W).....	29
b. Emulsion multiple ou complexe.....	30
Exemple de protocole	31

Chapitre IV : plans d'expériences

IV.1. Introduction.....	36
IV.2. Définition d'un plan d'expérience et domaine d'application.....	36
IV.3. Terminologie.....	37
IV.4. Méthodologie des plans d'expériences.....	38
IV.4.1. les plans de criblage.....	38
IV.4.2. Les plans d'optimisation ou plans pour surfaces de réponses.....	39
IV.4.2.1. Plans de Box-Behnken.....	39
a. Avantage de modèle de Box-Behnken.....	40

Chapitre V : Matériels et méthodes

Partie A : Elaboration et caractérisation des microsphères polymériques de l'ibuprofène.

A.1. Matériels.....	41
A.1.1. Matière premières.....	41
A.1.1.1. Principe actif.....	41
A.1.1.2. Excipients.....	42
A.1.3. Verrerie et petits matériels de laboratoire	44
A.2. Méthodes.....	45
A.2.1. Méthode de préparation des microparticules de PLA contenant de l'ibuprofène.....	45
A.2.2. Optimisation des paramètres de préparation d'encapsulation.....	46

A.2.2.1. Construction du plan d'expériences.....	46
A.2.3. Taux d'encapsulation	47
A.2.4. Caractérisation des microparticules	48
A.2.4.1. Caractérisation des microparticules par UV-Visible.....	48
a. Principe	48
b. Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible	49
A.2.4.2. Caractérisation des microparticules par IR-TF	50
a. Principe.....	50
b. Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie IR-TF.....	50
A.2.4.3. Morphologie des microparticules (microscope optique)	50

Partie B : Cinétique de libération in vitro de l'ibuprofène

B.1. Matériels et matières premières.....	51
B.1.1. Microparticules PLA industriel et PLA synthétisées contenant de l'ibuprofène	51
B.1.2. Principe actif.....	51
B.1.3. Excipients.....	51
B.2. Etudes de dissolution in vitro des échantillons.....	51
B.2.1. Préparation du milieu tampon	51
B.2.2. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène dans une solution tampon pH=6.8.....	52
B.2.3. Essai de dissolution	52

Chapitre VI : Résultats et discussions

VI.1. Taux d'encapsulation.....	54
VI.2. Construction du plan d'expériences.....	56
VI.3. Caractérisation des microparticules par microscope optique.....	57
VI.4. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	60
VI.5. Caractérisation spectroscopique IR-TF.....	60
Conclusion et perspective.....	64
Références bibliographiques.....	65
Annexes.	

Introduction

Introduction générale

L'histoire de l'humanité semble indissociable des médicaments. L'être humain a commencé le traitement de ces douleurs, ces infections et toutes autres anomalies avec des produits trouvés dans la nature ou ils vivaient : les plantes, les venins de serpent... mais avec le développement technologique, les médicaments sont synthétisés dans des industries selon des normes et des règles bien indiqués puis vérifiés par les laboratoires de contrôles qualités.

Les inflammations sont des réactions normales du corps qui se protège en cas de lésion. Elles peuvent se produire en cas de blessure, par exemple suite à une entorse, et va alors aussi entraîner une douleur et un gonflement [1]. Les anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation quelle que soit sa cause. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence. Ils ont une action également sur la douleur [2].

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il est utilisé pour lutter contre la fièvre, les maux de tête, les douleurs et l'inflammation, Il possède des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibitrice de courte durée des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines [2].

La biodisponibilité du médicament est un facteur très important dans la formulation des médicaments pour cela l'amélioration de cette dernière est un but à atteindre. Elle est obtenue par plusieurs techniques, la méthode la plus utilisée est la microencapsulation des principes actifs dans des matériaux polymères. Cette technique permet à la fois de protéger le principe actif et de contrôler sa libération dans l'organisme, ainsi que de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action thérapeutique.

Les polyesters sont les polymères les plus tolérés et qui ne présentent aucune toxicité vis-à-vis de l'organisme, ils sont très utilisés dans le domaine médical, en particulier dans le domaine de la vectorisation des principes actifs, et cela grâce à leurs biocompatibilité et biodégradabilité, ils sont largement utilisés dans la libération contrôlée des principes actifs [3].

Dans le but d'optimiser, une approche pratique et informatisée a été utilisée, il s'agit des plans d'expériences. Cette méthode permet d'organiser au mieux les essais qui accompagnent la recherche scientifique. Ils sont applicables à de nombreuses disciplines et à

toutes les industries. Avec les plans d'expériences on obtient le maximum de renseignements avec le minimum d'expériences [4].

L'objectif de cette étude consiste à optimiser les paramètres d'encapsulation d'un anti-inflammatoire (l'ibuprofène) dans des polymères biodégradables (le poly (acide lactique) industriel et (le poly (acide lactique) synthétisé en utilisant les plans d'expériences.

Une matrice de type BoxBehnken sera réalisée, en étudiant l'effet de trois facteurs indépendants sur le taux d'encapsulation à savoir : vitesse d'agitation (tr/min), temps (min), la quantité du PLA (mg).

Ce manuscrit comportera six chapitres principaux :

Le premier chapitre consiste à présenter des généralités sur les médicaments.

Le second chapitre est consacré à la description du principe actif (ibuprofène) et le polymère (poly(acide lactique)) industriel et synthétisé.

Puis le troisième chapitre dans lequel une mise au point sur la microencapsulation sera faite.

Ensuite Le quatrième chapitre qui sera des généralités sur les plans d'expériences.

Dans le cinquième chapitre nous allons décrire la technique de préparation des microsphères de PLA contenant l'ibuprofène, la méthode des plans d'expériences appliquée afin d'optimiser les paramètres d'encapsulation, ainsi que les techniques de caractérisation des microsphères (UV-Visible, IR-TF, MEB). Par la suite, une étude de la cinétique de libération des microsphères de PLA, contenant de l'ibuprofène, testés in vitro dans le milieu intestinal (pH=6,8).

Le sixième et dernier chapitre est consacré à la discussions et interprétation des résultats obtenus.

Enfin, on terminera par une conclusion qui résume les résultats essentiels obtenus et réalisés lors du travail expérimental.

Chapitre I

Notions générales sur les médicaments

Dès l'aube de la civilisation, les hommes ont toujours recherché des produits susceptibles de guérir des maladies ou soigner les symptômes causés par les infections et diminuer leurs sensibilités aux multiples agressions de leur environnement. Souvent, les scientifiques cherchent à améliorer l'aptitude des substances thérapeutiques à l'action mais aussi à modifier leurs caractéristiques pour les adapter aux objectifs recherchés. Dans un passé pas très lointain, la plupart des médicaments étaient d'origine végétale l'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne. On peut utiliser soit la plante entière, soit des produits d'extraction qu'elles fournissent mais avec le développement technologiques les chercheurs ont pu aussi synthétiser ces molécules dans des laboratoires et aussi à l'échelle industrielle.

I.1.Définition d'un médicament

Les médicaments sont des éléments du système de soin qui peuvent être utilisés pour soigner des maladies, en prévenir certaines pathologies ou même restaurer des fonctions chez l'homme. Ils peuvent également être administrés afin de permettre un diagnostic. Les définitions fournis à ces derniers sont variées mais elles se basent toutes sur les mêmes notions.

Le Code de la Santé Publique donne au médicament la définition suivante (article L5111-1)[5]: «on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique».

I.2.Composition d'un médicament :

Un médicament comporte plusieurs composants chacun avec son propre rôle (**Figure I.1**). Ils se complètent ensemble pour pouvoir donner l'effet désiré. Ils sont présents dans ce dernier avec des quantités et des états variables. On retrouve ainsi :

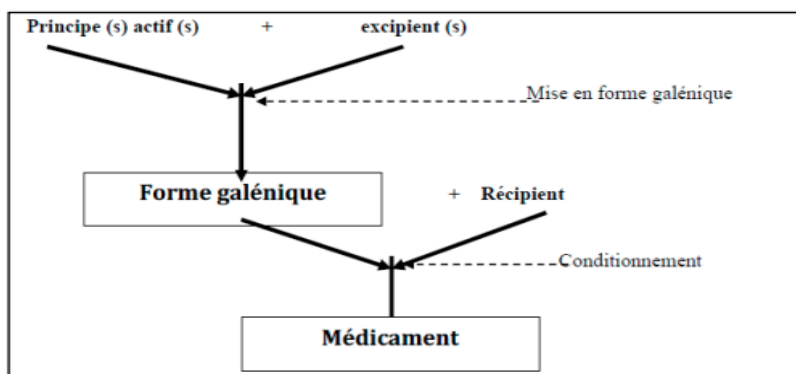


Figure I.1 : Mise en forme et composition d'un médicament [6,7].

a. Le ou les Principe(s) Actif(s) (PA) :

C'est un composé d'origine chimique, organique ou minérale [8] caractérisé par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme [7]. Le PA représente la substance lui conférant les propriétés thérapeutiques au médicament [9].

b. Les excipients :

Ce sont des substances qui peuvent jouer un rôle dans la stabilité et l'absorption du principe actif ou encore conditionner l'aspect, la couleur ou le goût du médicament [9] ; ils sont donc proportionnellement majoritaires dans le produit fini. Ils permettent la mise en forme (galénique) du médicament, mais aussi la modulation de ses propriétés pharmacocinétiques, tout en évitant toutes interactions chimiques avec le PA. Considérés comme des substances inactives (inerte) d'un point de vue pharmacologique, ils peuvent cependant être source d'intolérance voir d'allergies [8].

c. Le conditionnement :

Il permet la conservation et l'identification du médicament. Le conditionnement primaire se trouve directement au contact du médicament (blisters, flacons ou tubes par exemple), tandis que le conditionnement secondaire ou « conditionnement externe » contient, lui, le conditionnement primaire et la notice. Ces deux types de conditionnements permettent ainsi l'identification du médicament, son transport et sa conservation [8].

I.3.Voies d'administrations et les formes galéniques :

Le médicament est introduit dans l'organisme par différentes manières selon sa forme pharmaceutique mais aussi l'effet désirer, on en distingue deux types : effet systémique (qui se déplace dans les liquides de l'organisme) et l'effet locale (pour une action locale). Il existe 3 voies principales qui se subdivise en de sous voies : la voie entérale, la voie cutanéomuqueuse et la voie parentérale [8].

a) La voie entérale :

La voie entérale fait appel à l'ensemble du tube digestif ; elle peut être : Buccale, Perlinguale, Digestive, Rectale [8].

Les formes galéniques introduites par cette voie sont nombreuses : comprimés, gélule, pilule, sirop, suppositoire [8], capsules rectales, pommades rectales, lavements [10].

b) La voie cutanéomuqueuse :

La voie cutanéomuqueuse correspond au chemin d'entrée du PA de manière non invasive à travers la peau ou les muqueuses à l'exclusion de la muqueuse digestive, cette dernière se subdivise en de sous-voies : La voie cutanée, La voie transdermique, La voie auriculaire, La voie nasale, La voie pulmonaire. La voie vaginale et la voie ophtalmique [8]

Cette voie d'administration admet plusieurs formes galéniques et cela selon la sous voie par laquelle le médicament est administré : pommade, patch, gel [8], bains de bouche, collutoires, aérosols, gouttes nasales, pommades, crèmes, lotions, liniments [10].

c) **La voie parentérale :**

Elle se divise en trois voies principales : La voie Intra Veineuse (IV). La voie Intra Musculaire (IM). La voie Sous-cutanée (SC) [8].

Cette voie d'administration est très sélective alors y'a peu de formes galéniques qui peuvent être introduite par cette voie on peut citer alors : les solutions et suspensions injectables, implants [10].

En outre la voie parentérale admit d'autre sous voies utilisées moins fréquemment comme par exemple la voie intradermique, la voie intra-articulaire, la voie intracardiaque, la voie intrarachidienne [8].

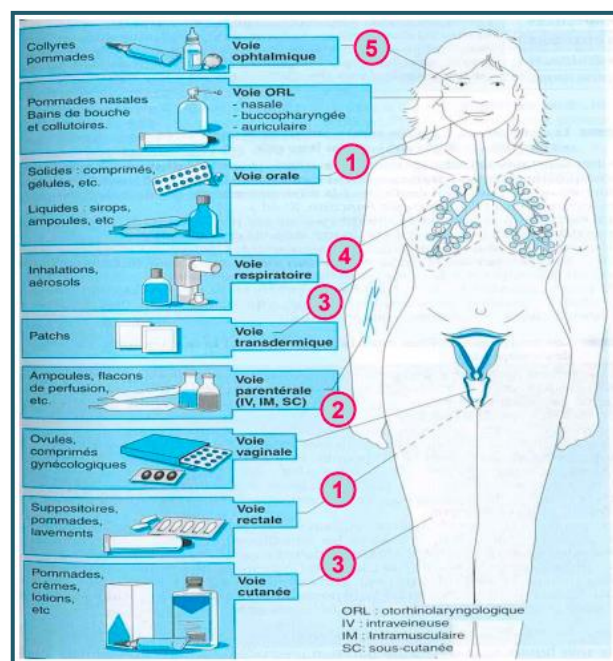


Figure I.2 : les formes galéniques et les voies d'administration approprier [8].

Le passage du médicament à la circulation générale passe par plusieurs barrières c'est pour cela qu'on remarque une variété de voies d'administration et de formes galéniques. Certaines formes galéniques sont développées de tel sorte qu'elles résistent à plusieurs barrières et d'autres à libérer plus rapidement et accélérer l'effet thérapeutique. C'est pour cela qu'on fait recours à différentes façons de libération et c'est ce qu'on appelle la libération modifiée.

I.4.La libération modifiée :

Lors d'introduction d'un médicament dans l'organisme le fabricant n'estime pas juste l'effet thérapeutique mais il tient en compte les effets secondaires, la dose de toxicité, effet des 1^{er} passages (hépatique et intestinale) et aussi le temps de demi-vie du PA dans l'organisme qui est le plus essentiel, tous ces critères sont à envisager avant de procéder au développement d'une forme à

libération modifiée. Généralement les PA à temps de demi-vie inférieur à 6h sont les plus convoité pour ce genre de formulation.

I.4.1. Définition :

Libération immédiate, retardée, prolongée et séquentielle sont toutes des formes galéniques à libération modifiée (**Figure I.3**). Le but est de contrôler la vitesse et le lieu de la libération du principe actif par rapport à la forme conventionnelle destinée à la même voie d'administration [11].

La phase de libération et celle de dissolution sont les facteurs limitant la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée. La vitesse de libération du PA de la forme galénique peut être modifiée grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents [12].

I.4.2. Les médicaments à libération modifiée :

Selon la Pharmacopée Européenne, on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu, ou le moment de la libération de la ou des substances actives » [12,13]. La libération modifiée est toutes formes de libération du PA différente de la libération immédiate appelé conventionnelle.

Les formes à libération conventionnelle : appelée aussi formes à libération immédiate, sont des préparations pour lesquelles la libération de principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée. Dans cette forme, à ½ h ou 1h la libération du PA est optimale

Il existe différentes formes de libération d'un principe actif dans l'organisme, qu'on désire obtenir lors de la constitution d'un médicament et cela selon le cas et l'effet désiré [12] :

- La libération accélérée ;
- La libération séquentielle ;
- La libération retardée ;
- La libération prolongée ;
- La libération soutenue.

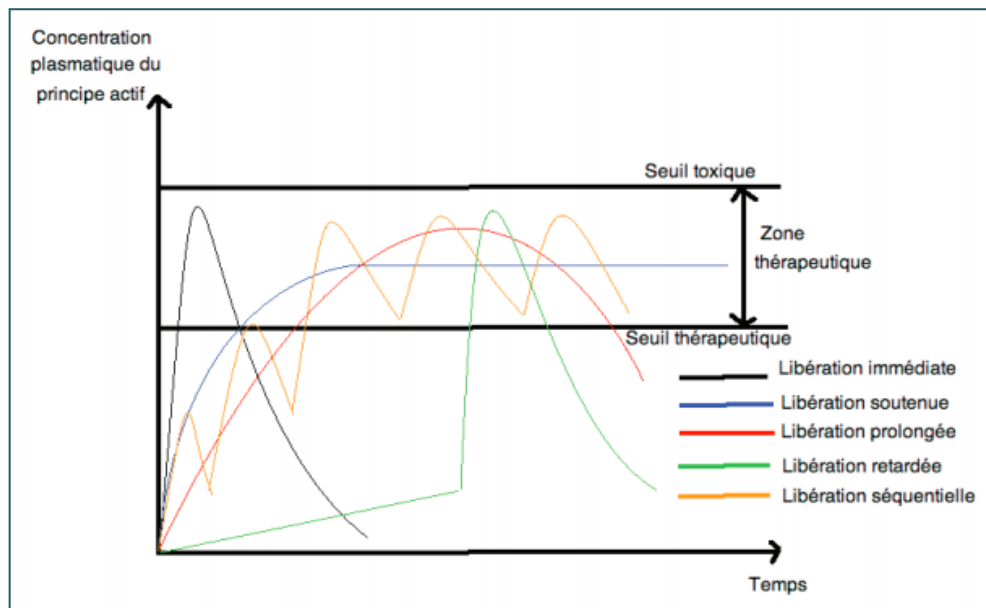


Figure I.3: Les profils de libération modifiée de principe actif [12].

a. Libération accélérée :

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération du (ou des) PA supérieure à celle qu'assurait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie [13]. La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples [12]. La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide.

b. Libération séquentielle :

La libération du PA peut être séquentielle ou répétée, Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multi-couches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multi-couches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Ces formulations permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de PA [12].

c. Libération retardée :

Les préparations à libération retardée sont destinées à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal, comme principalement les formes gastro-résistantes, dans le but de la protection du muqueux estomac, et du principe actif. Le début de libération présente un temps de latence par rapport à la forme conventionnelle [13].

d. Libération prolongée :

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante [13] car la dose unitaire du PA est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération, cette rétention est dû à l'inclusion de ce dernier dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme [12]. Le but étant de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée, ainsi maintenir une concentration plasmatique supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible [13].

e. Libération soutenue :

La libération soutenue est avant tout une libération prolongée du PA. Un système ou une formulation galénique ayant une libération du PA soutenu correspond à une libération à vitesse constante. Les premières formulations à libération soutenue ont été introduites par Smith Kline and French laboratories en 1952 avec une libération de Dextroamphétamine de 12 heures [12].

Le choix de la manière de libération dépend des principes actifs et de l'effet thérapeutique rechercher. Parmi les principes actifs qu'on désire prolonger la durée de demi vie dans l'organisme on trouve les anti-inflammatoires qui sont des médicaments qui diminuent les réactions spécifiques des tissus et qui soignent les symptômes de toutes types de réaction inflammatoire et leur durée de vie dans l'organisme ne dépasse pas 6h alors on souhaite prolonger cette durée.

I.5. Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments très utilisés par les patients. Une étude de 2013 en France place d'ailleurs l'ibuprofène comme deuxième molécule la plus vendue en officine après le paracétamol. Cette classe est cependant vaste, avec de nombreuses molécules disponibles mais leurs indications sont cependant semblables tout comme leurs effets indésirables [14].

I.5.1. L'inflammation ou réaction inflammatoire : est la réponse des tissus vivants, vascularisés à une agression, liée à une infection bactérienne ou un virus ; un agent physique comme le froid ou les radiations ; un agent chimique comme une toxine ou un venin [14]. Les principaux symptômes d'une inflammation sont : la douleur, la rougeur et l'œdème et la fièvre. Pour éliminer ces symptômes et soigner cette inflammation on fait appel aux anti-inflammatoires.

I.5.2. Définition des anti-inflammatoires :

Sont des médicaments destinés à contrôler l'excès de réaction spécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation à la phase chronique [15], ils sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale : maladie rhumatismale, les réactions immunitaires exagérées [16].

I.5.3. Catégories des anti-inflammatoires :

Ils sont regroupés en deux grandes catégories :

I.5.3.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont des dérivés de la cortisone qui s'opposent à la perméabilité capillaire (réduction de l'œdème). Elles empêchent l'activation de la phospholipase A2 qui libère l'acide arachidonique et inhibent la production des facteurs chimiotactiques et la libération d'histamine [17].

I.5.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui bloquent la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ce sont des médicaments efficaces, mais ils ont parfois une image faussement rassurante. En réalité, ce ne sont pas des médicaments anodins [2].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments étendue, comprenant de nombreuses molécules telles que l'ibuprofène. Ils agissent en bloquant la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ils ont des propriétés **antalgiques** (contre la douleur), **antipyrétiques** (contre la fièvre) et à **doses plus élevées anti-inflammatoires** [2].

a. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont quatre propriétés principales, qui sont [14] :

- L'effet anti-inflammatoire
- L'effet antalgique
- L'effet antipyrétique
- L'effet antiagrégant plaquettaire.

Comme cité précédemment parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus utilisés on trouve l'ibuprofène. Cette substance a une durée de demi-vie très petite dans l'organisme par rapport à la durée désirée par les scientifiques. Alors on les introduits dans des polymères biodégradables pour obtenir une libération modifiée de cette substance active. Dans le chapitre qui suit, on détaillera sur l'ibuprofène (principe actif) et le PLA (matière d'encapsulation).

Chapitre II

Rappel bibliographique sur l'ibuprofène et le polyacide lactique.

Partie 1 : Ibuprofène.

L'ibuprofène est un principe actif de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdien les plus utilisés ces dernières années. Découvert pour la 1^{ère} fois par le pharmacologiste Anglais Stewart Adams au niveau du département de recherche de Boots Pure Drugs Company Lts à Nottingham (UK). Il a été employé pour le traitement des douleurs, inflammations et de la fièvre. Il a une large gamme de tolérance et il est souvent plus efficace que l'aspirine et le paracétamol dans le traitement de plusieurs cas de douleurs. Tels ces derniers l'IBF est devenu un standard universel pour la comparaison dans des applications cliniques et méthodes expérimentales [18].

I.1. Identification de l'ibuprofène :

Ibuprofène (IBF) est un antalgique, antipyrétique [19], dérivé de l'acide phényl propanoïque, c'est l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus tolérés généralement utilisé pour le traitement de douleurs légères à modérées, en particulier pour les patients soumis à la polyarthrite rhumatoïde et arthrose. L'ibuprofène est une substance active faiblement hydrosoluble (0,043 mg/ml à 37°C) [20], qui existe sous deux formes énantiomères R et S. Cependant, seul le composé racémique est utilisé dans la médecine.

L'ibuprofène est une molécule relativement simple appelée acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque, constituée d'un seul groupement fonctionnel (-COOH) et d'une partie hydrocarbonée inerte (hydrophobe) [-CH(CH₃)C₆H₄CH₂CH(CH₃)₂] tel le montre la figure suivante [18] :

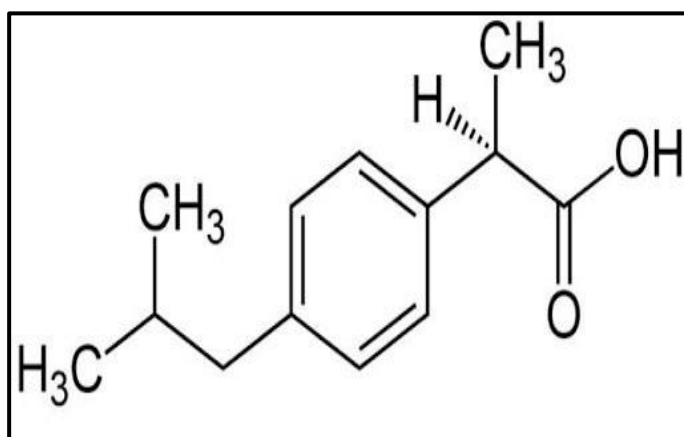


Figure II.4 : Structure chimique de l'ibuprofène [18].

I.2. Caractéristique de l'ibuprofène :

I.2.1. Caractéristiques physiques de l'ibuprofène :

L'ibuprofène est sous forme d'une poudre blanche cristallisée. C'est un solide faiblement cireux avec une faible odeur et un goût fort et caractéristique. Une fois avalé, l'IBF laisse une sensation brûlante dans la gorge [18].

Ce dernier est faiblement soluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, méthanol, octanol, diméthylsulfoxyde et chloroforme. La solubilité approximative de l'IBF dans certains solvants organiques ainsi que dans l'eau distillée est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Solubilité de l'ibuprofène dans certain solvant [18].

Solvant	Solubilité approximative à température ambiante (%)
Acétone	> 10
Ethanol	> 10
Octanol	33.0
Hexane	3,3
Eau distillée	< 0,1

Sa solubilité est proportionnelle au pH du milieu (**Figure II.5**). En effet, la solubilité de l'IBF augmente avec l'accroissement du pH, c'est à dire le médicament insoluble à de faibles pH, devient facilement soluble à des pH alcalins [18]

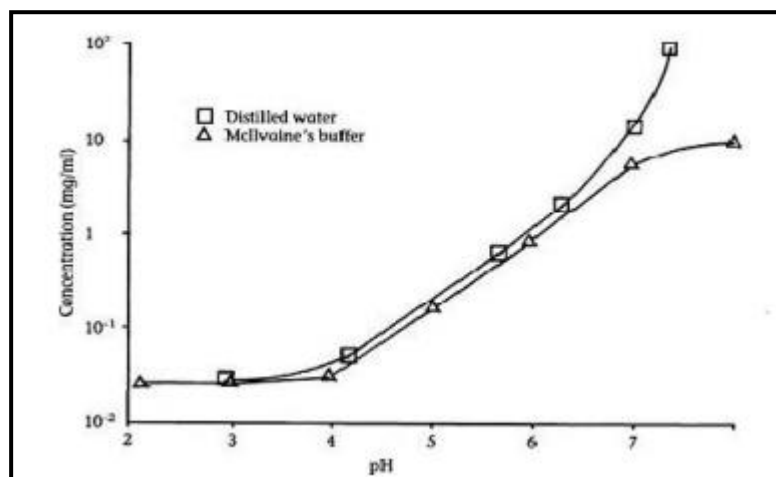


Figure II.5: Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH [18].

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

Les caractéristiques physiques (comme la densité) de l'ibuprofène sont liées au paramètre taille des particules. Le tableau suivant résume, ses différentes propriétés physiques [18]

Tableau 2 : Propriétés physiques de l'ibuprofène [15].

Catégories disponible	IBF 25	IBF 38	IBF 50
Taille des particules (μm)	20 – 33	33 – 45	45 – 60
Densité volumique (g/cm^3)	0.2 – 0.4	0.25 – 0.7	0.4 – 0.6
Densité tapée (g/cm^3)	0.4 – 0.6	0.5 – 0.7	0.6 – 0.8

I.2.2. Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène :

Les différentes caractéristiques chimiques de l'ibuprofène sont résumées dans le (Tableau 3) (d'après la Pharmacopée européenne) [15,18].

Tableau 3 : Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène [18].

Test	Caractéristique
Aspect en solution	Claire, non colorée
Rotation optique	-0.05 à 0.05°
Métaux lourds	Au maximum 10 $\mu\text{g}/\text{g}$
Perte à la dessiccation	Au maximum 5000 $\mu\text{g}/\text{g}$
Cendre sulfurique	Au maximum 1000 $\mu\text{g}/\text{g}$
Eau	Au maximum 1%

I.2.3. Caractéristiques physicochimiques de l'ibuprofène :

Des études utilisant la méthode calorimétrique différentielle (DSC) ont montré que le degré de cristallinité et le solvant utilisé pour la cristallisation de l'ibuprofène ont un effet sur son point de fusion. Romero et al (1993), ont suggéré que l'aspect stéréochimique de l'ibuprofène affecte ses propriétés et sa forme cristalline. Ils ont montré que l'isomère (+) -IBF possède un point de fusion plus faible que celui de l'isomère (-) -IBF. Le point de fusion de (+) -IBF et (-) -IBF est aux environs de 47-54 °C alors que le composé racémique possède un point de fusion aux environs de 76-78 °C [15].

Tableau 4 : Quelques propriétés physico-chimique de L'IBF [15,18].

Masse molaire (g/mol)	Pka	λ_{max} (nm)	ΔH_{fus} (KJ/mol)	ΔH_{sub} (KJ/mol)	ΔH_{vap} (KJ/mol)
206.27	5.2	265	25 – 26	121	42.7

I.3.Utilisations thérapeutiques :

Comme cité précédemment, l'ibuprofène est connu pour ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques qui assurent un effet thérapeutique rapide. Il est habituellement commercialisé sous forme d'ibuprofène racémique. Il existe sous plusieurs formes galéniques gélules, comprimés, poudre, suppositoires, crèmes, gels et patch [21], la forme de comprimés est disponible avec des doses de 50, 100, 200, 300, 400, 600 et 800 mg [18].

L'ibuprofène est disponible sur ordonnance (ex. brufen®), avec des doses qui peuvent aller jusqu'à 3200 mg par jour, principalement pour le traitement des affections douloureuses et les inflammations, notamment la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose, les douleurs postopératoires, les douleurs post-partum et lésions des tissus mous. Il est également disponible en tant que médicament sans ordonnance (ex. Nurofen®), en général à des doses allant jusqu'à 1200 mg par jour, principalement pour le traitement des symptômes de douleur et de fièvre, notamment céphalée, migraine, névralgie, dysménorrhée, douleur dentaire et rhume et grippe. L'ibuprofène et ses dérivés sont également proposés pour d'autres usages thérapeutiques, notamment pour le traitement de la perte osseuse parodontale du prurit et de la maladie d'Alzheimer. Pour ses propriétés antiprolifératives et proapoptotiques. Il a été aussi suggéré que l'ibuprofène puisse réduire la mortalité en cas de septicémie associée à une hypothermie [18].

I.4.Pharmacocinétique de l'ibuprofène :

La pharmacocinétique est l'une des branches de la pharmacologie générale. Elle est définie comme étant la science qui a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle est aussi appelée ADME, où chacune des lettres désigne l'une des phases comme suite : absorption, distribution, métabolisation, élimination.

I.4.1. Mécanisme d'action :

L'ibuprofène fait partie des AINS qui bloquent la synthèse des prostaglandines, lesquelles sont responsables de la douleur et de l'inflammation [22,23], par l'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase (COX). L'activité inhibitrice de l'IBF est due à l'énantiomère S-(+). Son parcours dans l'organisme passe par les phases citées précédemment ou la métabolisation et l'élimination peuvent faire une étape unique.

a. Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme :

L'étape de l'absorption de l'ibuprofène est très rapide par voie orale pour la plupart des espèces, elle se fait principalement dans l'intestin grêle [15] et le pic plasmatique des énantiomères R et S d'ibuprofène est observé 1 à 2 heures environ après administration par

voie orale. La plupart des formulations orales de l'ibuprofène montrent une biodisponibilité systémique complète, indépendamment de leur absorption [18].

Etant un acide faible l'ibuprofène se trouve sous forme non ionisée dans l'estomac et diffuse donc passivement à travers les membranes lipidiques des cellules bordantes gastro-intestinales. Une fois dans les cellules, l'ibuprofène passe sous forme ionisée (pH cytoplasmique haut) et se retrouve piégé en partie ce qui crée une concentration locale importante responsable en partie des inconvénients gastro-intestinaux.

Après administration par voie orale d'un comprimé contenant de l'ibuprofène, la concentration sérique maximale est atteinte en 90 minutes environ. L'alimentation peut retarder cette absorption [22].

b. Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme :

La fixation de l'ibuprofène aux protéines plasmatiques est de 99 %. Cette molécule possède un faible volume de distribution [22]. Dans le liquide synovial, il peut atteindre des concentrations supérieures aux concentrations sériques, et le t_{max} des deux énantiomères de l'ibuprofène est approximativement 2 heures. La distribution de l'ibuprofène dans les tissus de l'être humain a été estimée par des études in vitro, qui ont montré que l'ibuprofène peut se lier fortement aux muscles mais faiblement aux tissus de la peau et des tendons. Il a été montré aussi que des concentrations élevées de l'ibuprofène étaient détectées dans le foie et dans le sang [15].

c. Demi-vie et élimination d'ibuprofène dans l'organisme :

Généralement l'ibuprofène possède une demi-vie relativement courte, elle peut être prolongée dans le cas d'une insuffisance rénale ou hépatique [18]. Cette dernière dans l'eau varie en fonction des conditions du milieu [15]. L'excrétion de l'ibuprofène est souvent complète dans 24 heures. Il est excrété, de 50 à 60 % sous sa forme métabolisée et d'environ 10 % sous sa forme d'origine (ou inchangée).

D'après des études, l'administration orale chez le chien de l'ibuprofène ont montré qu'il est rapidement absorbé (t_{max} = 0.5 à 3h) avec une biodisponibilité de 60 à 86%. Son temps de demi-élimination après administration orale ou intraveineuse vaut 4.6 ± 0.8 heures [18,22].

I.5.Effets indésirables :

L'ibuprofène a été introduit aux Etats-Unis en 1974 comme un médicament délivré sur ordonnance, mais dès 1984 il est devenu disponible sans ordonnance. Par conséquent, la dose de l'ibuprofène a augmenté dès qu'il est passé en vente libre. La concentration thérapeutique normale de l'ibuprofène dans le sang est dans l'ordre de 50 mg/dm^3 , mais à des concentrations voisines de 250 mg/dm^3 il devient toxique. Le profile toxicologique de

l'ibuprofène est bien reconnu par l'apparition de divers effets cliniques, à savoir hémorragie gastro-intestinale, dépression de système nerveux central, problèmes respiratoires, insuffisance rénale aiguë, toxicité hépatique, thrombopénie, hypothermie et la mort. L'ibuprofène ainsi que d'autres AINS peuvent provoquer d'autres effets secondaires plus ou moins importants, citant nausée, vomissement, diarrhée, brûlure de l'estomac, douleur de l'épigastre, douleur abdominale, dyspepsie, flatulence et constipation, hypertension, contraction des myocardiocytes, agranulocytose, anémie, méningite aseptique et réaction anaphylactique et réaction cutanée [15], mais La toxicité digestive est variable selon les AINS. Ainsi, chez l'adulte, ce risque semble le plus faible avec l'ibuprofène suivi du diclofénac, de l'indométacine, du naproxène, du piroxicam et du kétoprofène [24].

Partie II : Poly (acide-lactique).

L'encapsulation se base sur la formation d'un film qui renfermera la matière. Pour cela on utilise des matériaux capables de former une enveloppe qui est cohérente avec la matière du noyau, compatible chimiquement, afin de préserver les propriétés d'enrobage souhaitées telles que la résistance, la flexibilité, l'imperméabilité des propriétés optiques, et la stabilité. Généralement les matériaux de revêtement sont des protéines, des lipides, des polymères naturels ou synthétiques [25].

Les polyesters :

Dans le domaine pharmaceutique, lors de la formulation des médicaments l'utilisation des polymères pour l'encapsulation est indispensable, mais pour cela ces polymères doivent présenter des critères bien qu'ils doivent être biocompatibles mais aussi biodégradables. La biocompatibilité est liée au fait que le matériau soit toléré par l'organisme et ne cause aucun effet indésirable, et la biodégradabilité signifie qu'une fois le PA est libéré le polymère sera dégradé en composants soit métabolisables ou facilement excrétable de l'organisme [25]

Les polyesters sont les principaux représentants des polymères que l'on peut réellement considérer comme biodégradables. De part leur nature chimique, ce sont les plus sensibles aux différentes attaques susceptibles de provoquer une biodégradation, ce qui est particulièrement vrai pour les hydrolyses d'origine chimique ou biologique comme expliqué plus haut [26]

II.1. Le poly (acide lactique) :

II.1.1. Identification :

Le Poly (acide lactique) est un bio-polymère de la famille des polyester aliphatiques résultant de la polymérisation de monomères d'acide lactique [27].

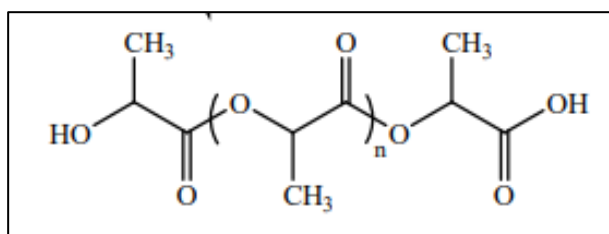


Figure II.6: Structure chimique du PLA [22]

Il fût synthétisé pour la première fois par Pelouze en 1845 en condensant l'acide lactique pour former du PLA à faible masse moléculaire [28]. Cependant, il a fallu attendre jusqu'en 1932 les travaux de (carothers et all;1932) pour obtenir les 1^{ers} polyesters biodégradables de haute masse molaire [29]. Comme cité précédemment ce dernier est obtenu

à partir de monomères tel qu'il existe deux isomères optiques de l'acide lactique : L(+) acide lactique et/ou D(-) acide lactique [15].

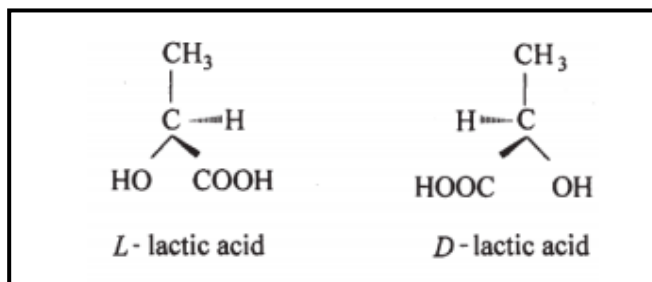


Figure II.7 : les isomères de l'acide lactique [30]

Ainsi, trois formes de PLA existent dans la nature : le poly(D-lactide) (PDLA), le poly(L-lactide) (PLLA), ainsi que le poly(DL-lactide) (PDLLA) [33]. A la différence de monomère acide lactique, le cycle lactique présente trois stéréoisomères optiques : DD-, LL-, et DL-lactide, comme le montre la (**Figure II.8**) [18].

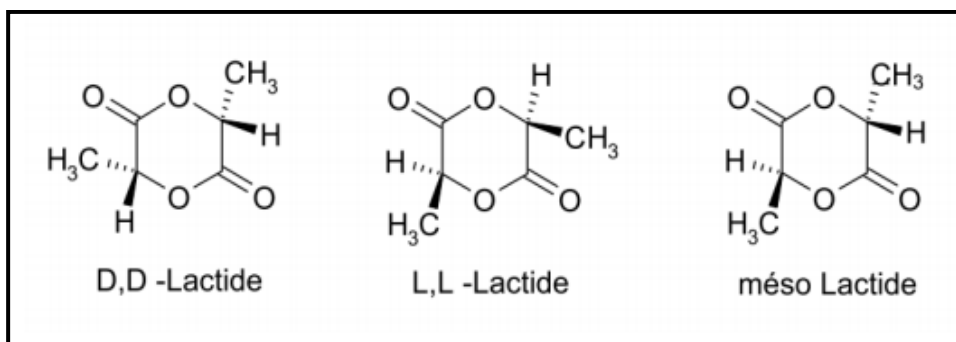


Figure II.8: les trois stéréo-isomères de l'acide lactique existant dans la nature. [18]

Le PLA ou polylactide, est un bio-polyester synthétique, linéaire. Ce polymère thermoplastique peut être amorphe ou semi-cristallin. Son principal avantage après le fait qu'il soit biodégradable, c'est qu'il est obtenu à partir des ressources renouvelables à 100 % riches en amidon tel que le maïs, le blé, la betterave ou la pomme de terre [28].

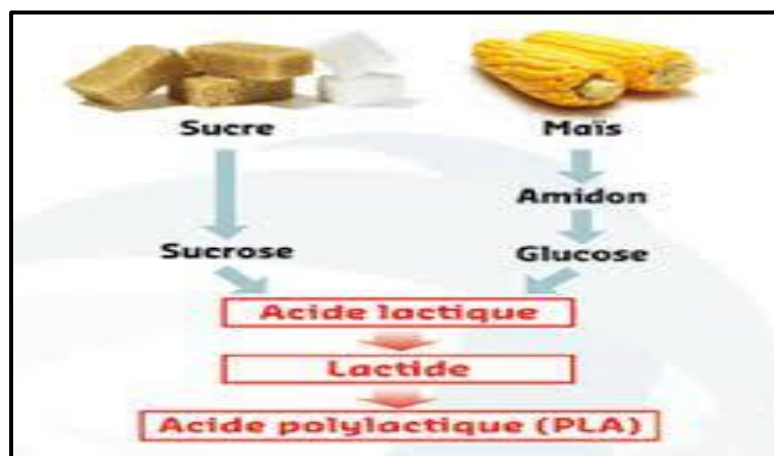


Figure II.9: les deux principales sources renouvelables du PLA [15]

II.2. Propriétés du poly(acide lactique) :

Les propriétés physiques, thermiques, mécaniques et rhéologiques ainsi que la biodégradation de PLA dépendent en grand partie du taux et de la distribution des deux stéréo-isomères de l'acide lactique dans la chaîne de polymère, et du mode de synthèse comme par exemple le choix du catalyseur qui conditionne la masse molaire [32].

II.2.1. Propriétés physiques :

Les propriétés physiques des polymères ainsi que celle du PLA, dépendent de leurs caractéristiques moléculaires telles que la cristallinité, la morphologie et l'orientation des chaînes. La structure cristalline du PLA dépend énormément du rapport L/D. En fonction de ce rapport il peut être semi cristallin ou complètement amorphe à température ambiante. (Amass et al) rapportent que le PLLA correspond à un composé hautement cristallin alors que le mélange des isomères D et L conduit à un polymère amorphe [15] ou à 40 % de cristallinité [32], les unités D et L étant distribuées au hasard tout au long de la chaîne du polymère, par exemple PLA à haute teneur en acide L-lactique (PLLA) plus de 90 % est semi-cristallin et le PLA avec la teneur en acide de plus de 20% de D-lactique est amorphe. On peut dire donc que le rapport de l'isomère L et D a une influence forte sur le taux de cristallinité du polymère final [15]. Et selon (kharas et col), le PLA est soluble dans la dioxine, l'acétonitrile, le chloroforme et le chlorure de méthylène [32].

II.2.2. Propriétés thermiques :

Le PLA est un polymère thermoplastique avec une température de transition vitreuse (T_g d'environ 60 °C), une température de cristallisation (T_C de 110 °C) et température de fusion (T_f d'environ 180 °C) [15]. Les propriétés thermiques du PLA ne sont pas attractives en raison de la faible température de transition vitreuse ($T_g = 60$ °C), ce problème peut être surmonté en changeant la stéréochimie du polymère et par mélange avec d'autres polymères et adjuvants de traitement pour améliorer les propriétés mécaniques. La T_f et le taux de cristallinité dépendent de la masse molaire et de la pureté du polymère. La mobilité des chaînes varie en fonction de la température de transition vitreuse T_g pour la phase amorphe, et de la température de fusion pour la phase cristalline dans le cas du PLA semi-cristallins [32].

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

Tableau 5 : Températures de transition vitreuse et de fusion des différents copolymères du PLA [15,18].

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

II.2.3. Propriétés mécaniques :

Les propriétés mécaniques du PLA ont été étudiées par divers chercheurs [32] qui ont pu découvrir que les fibres de PLA ont en général de bonnes propriétés mécaniques. L'existence d'une isomérisie au sein du motif monomère permet d'envisager des mélanges qui renforcent la structure de la fibre qui acquiert de ce fait de très bonnes caractéristiques mécaniques, comme les suivantes : une résistance à la limite élastique de 48 MPa, allongement de 2.5 %, résistance en flexion de 83 MPa et module en flexion de 3.828 MPa. Bien que le polymère ne soit pas inflammable, sa fibre possède néanmoins de bonnes propriétés d'auto extinction. De ce fait elle requiert plus d'oxygène que les fibres textiles classiques pour s'embraser. L'orientation moléculaire est aussi un facteur déterminant pour la cinétique de cristallisation et permet d'améliorer les propriétés mécaniques des films PLA [15]. Le PLA a un module de Young élevé et une haute contrainte à la rupture, mais il manque de ténacité qui peut être améliorée par un mélange avec d'autres polymères, par copolymérisation ou par modification structurale [32]. Les propriétés mécaniques de ce matériau varient suivant la proportion de stéréoisomères D ou L (le Poly (L-acide lactique), mais le PLA est avec des propriétés mécaniques comparables à celles du polystyrène [26]. D'après Naturework, les propriétés mécaniques de PLA sont indiquées dans le tableau suivant:

Tableau 6 : Propriétés mécaniques du PLA [26].

Propriétés	PLA
Température de fusion (°C)	158
Module de Young	2000
Elongation à la rupture (%)	10
Densité	1.25
Température de transition vitreuse (°C)	60

II.2.4. Propriétés rhéologiques :

Les propriétés rhéologiques du PLA, dictent la façon dont le polymère s'écoule lors du processus de sa mise en œuvre [33], elle dépend de la température, la masse moléculaire et le taux de cisaillement [22], la présence d'additifs ainsi que le niveau de dégradation du PLA [33]. Le PLA semi cristallins a une viscosité de cisaillement supérieur à celle du PLA amorphe. La température de travail du PLA dépend de sa viscosité, qui dépend à son tour de la masse moléculaire moyenne, du rapport L/D, du taux de cisaillement, du type de traitement et de la quantité de plastifiant [32, 34, 35].

II.3. Biodégradation du poly (acide lactique) :

La dégradation du PLA est dépendante de plusieurs critères tels que le poids moléculaire moyen, le taux de cristallinité, ou la pureté du polymère [27].

La biodégradation des matériaux polymériques est une dégradation de ces matériaux sous l'effet d'une activité biologique. Elle peut être définie, par convention, comme « un changement chimique dans le polymère favorisé par des organismes vivants (souvent des micro-organismes ou en particulier sous l'action des enzymes) ». En général, elle se traduit comme un processus extracellulaire (la membrane cellulaire est imperméable aux macromolécules) catalysé par des enzymes. Comme la plupart des polymères facilement biodégradables sont insolubles dans l'eau, la réaction de dégradation doit être hétérogène et est initialement localisée sur la surface de polymère. Le processus de biodégradation peut être schématisé comme suit [18, 34] :

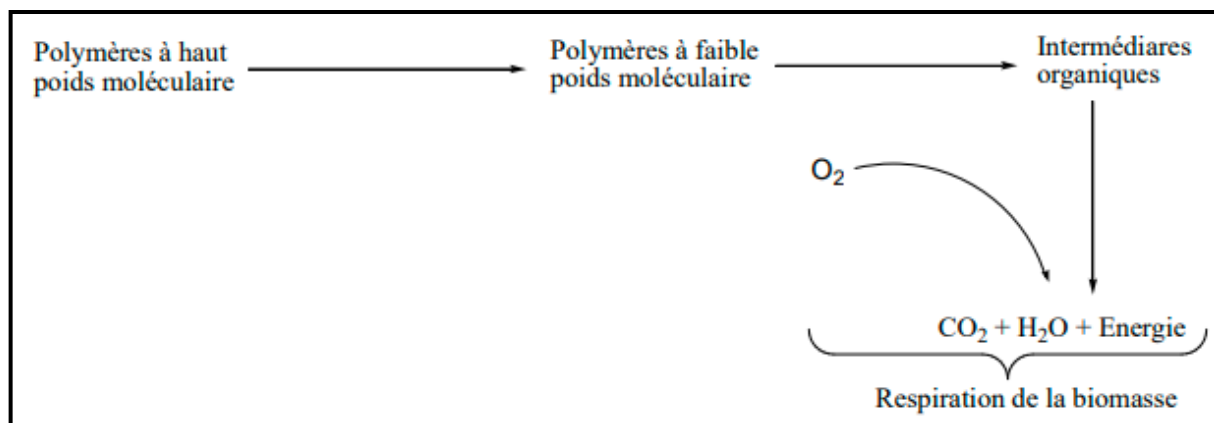


Figure II.10: Processus de biodégradation d'un polymère biodégradable [18].

La dégradation de poly (acide lactique) s'effectue dans un milieu humide et sous des températures élevées. La dégradation environnementale de PLA s'effectue selon un processus en deux étapes [18] :

D'abord, une hydrolyse lente des chaînes de PLA de masse moléculaire élevée qui donne naissance à des oligomères de masse moléculaire plus faible. Ce processus peut être influencé par certains facteurs à savoir, des acides ou bases, l'humidité et la température.

Ensuite, dans la seconde phase, des microorganismes interviennent pour poursuivre le processus de dégradation par la transformation des oligomères de faible masse moléculaire en dioxyde de carbone (CO₂) et l'eau (en présence d'oxygène) ou méthane (en absence d'oxygène).

Une fois le PLA dégradé, le phénomène s'auto entretient et se propage, à cause des extrémités de chaîne réactive, de la présence de monomère ou d'autres impuretés qui entretiennent le phénomène de dégradation [27].

II.4. Domaine d'application :

En raison de ses nombreux avantages : importante rigidité, bonnes propriétés optiques, propriétés barrière aux graisses, de son niveau de perméabilité à la vapeur d'eau, des propriétés barrières aux gaz (O₂, CO₂) et sa tension superficielle. L'utilisation du PLA est connue dans plusieurs domaines [35, 36].

Depuis de nombreuses années le PLA a connu une large application dans le domaine médicale (les fils de suture, les broches orthopédiques ou la galénique), grâce à la biocompatibilité entre ce polymère et l'être humain. Du fait des développements technologiques et des optimisations en terme de procédé, le PLA aujourd'hui a connu une grande diffusion et a pu intégrer plusieurs autres domaines comme l'emballage, les objets mono-usages, les fibres... [15].

Pour ce fait Les applications du PLA peuvent se diviser en trois catégories [31]:

- ◆ Produits pharmaceutiques/biomédicaux : fils de suture, peau artificielle, implants orthopédiques ou encore systèmes à libération contrôlée de médicaments
- ◆ Produits domestiques : vêtements, bouteilles, vaisselle jetable, emballages alimentaires, films, cartes de transaction ;
- ◆ Produits d'ingénierie : applications électriques/électroniques, fibres.

De nouveaux développements, en termes de produits, sont en cours et devraient permettre, dans un avenir proche, au PLA d'être plus présent dans les applications durables comme le secteur automobile, les recouvrements de sol ou l'électronique[15].

Chapitre III

La Microencapsulation

La Microencapsulation a été utilisée dans de nombreuses applications industrielles, notamment alimentaire, agricole, cosmétique et pharmaceutique, l'application des systèmes d'administration de microparticules dans ce dernier a été largement étudié. Cette technologie permet de protéger le médicament de l'environnement, de stabiliser les substances médicamenteuses sensibles, d'éliminer les incompatibilités ou de masquer des goûts indésirables. Les microparticules sont particulièrement intéressantes pour le développement de formes posologiques à libération contrôlée ou prolongée. Ils jouent un rôle important en tant que médicament de systèmes d'administration visant à améliorer la biodisponibilité des médicaments conventionnels et à minimiser les effets secondaires [37].

III.1 Définition :

La microencapsulation est une technique qui consiste à enfermer ou à piéger des solides, des liquides ou des gaz dans une matrice ou une coque polymère. Généralement la substance médicamenteuse est encapsulée dans un polymère biodégradable ou biocompatible formant un complexe à l'échelle microscopique, les particules formées ont un diamètre compris entre 1 et 1000 μm . Pour la voie parentérale, le diamètre des microparticules doit être inférieur à 250 μm , idéalement inférieur plus de 125 μm , pour permettre des injections avec des diamètres d'aiguille acceptables [37].

III.2. L'historique de la microencapsulation :

La technologie de l'encapsulation a été découverte pour la première fois par deux chimistes chercheurs Bungenburg de Jong et Kaas en 1931. Les premiers essais d'encapsulation ont été réalisés dans le domaine de l'imprimerie, et ceci remonte à 1953 lorsque B. Green et L. Schleicher ont fabriqué des microparticules de colorant réalisées par coacervation complexe entre la gélatine et la gomme arabique qui se brisent sous l'effet de la pression d'une tête d'imprimante ou d'un stylo [38; 39].

La microencapsulation a été utilisée dans le domaine pharmaceutique vers la fin des années cinquante pour les médicaments analgésiques à libération prolongée par exemple, ainsi que pour d'autres applications industrielles telles que les colles. Au cours des années qui suivirent, la microencapsulation devint un domaine de recherche dynamique tant au niveau académique qu'industriel [40].

III.3. Classification des microparticules :

Les microparticules présentent une taille comprise entre 1 μm et 1 mm qui peuvent contenir jusqu'à 5 et 90 % (en masse) de substance active [41], elles dépendent des propriétés

physico-chimiques du PA et de la matière enrobant, de leurs compositions et de la technique utilisée. Elles sont par conséquent administrées soit sous forme de poudres sèches par inhalation, soit sous forme de suspension aqueuse par injection [37].

Les microparticules obtenues peuvent se présenter sous différentes structures dont les deux plus simples sont la structure réservoir (microcapsule) et la structure matricielle (microsphère) [40].

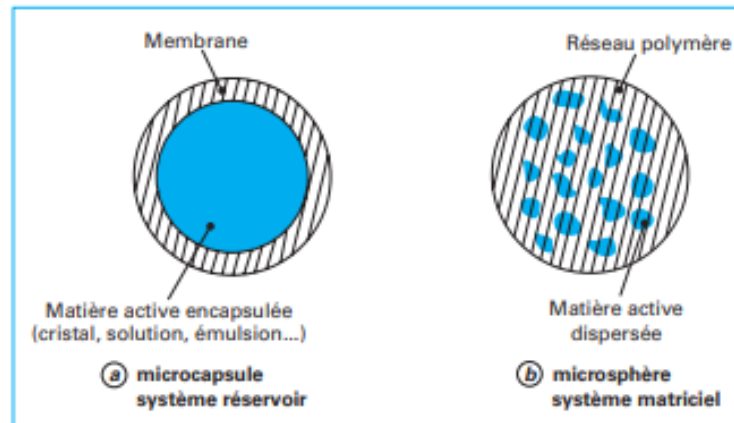


Figure III.11 : morphologie des microparticules [41].

III.3.1. Microcapsule : est une particule réservoir sphérique, elle est constituée d'un cœur (noyau) du principe actif [39] entouré d'une enveloppe polymère continue, poreuse ou non poreuse dont l'épaisseur ne dépasse pas quelque nanomètre [42].

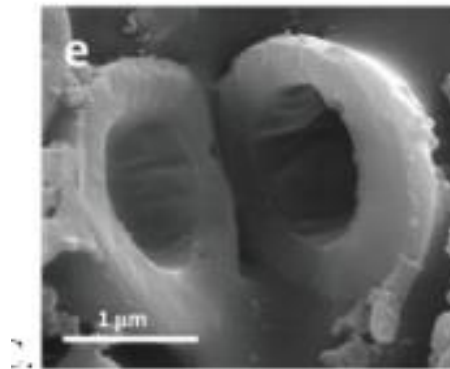


Figure III.12: Photographie obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB) représente : la microcapsule [43].

III.3.2. Microsphère : est une petite particule sphérique de diamètre d'ordre du micromètre, c'est une structure matricielle constituée d'un réseau macromoléculaire continu formant une matrice dans laquelle la matière active est finement dispersée en fines particules solides ou encore en gouttelettes liquides dans un polymère biodégradable [38]. Elle est

homogène ou hétérogène selon l'état du noyau : état moléculaire (dissous) ; sous la forme de particules (en suspension)[44].

Elle peut être fabriquée à partir de divers matériaux naturels et synthétiques. Par exemple : des microsphères de verre, des microsphères de polymère et des microsphères de céramique...Les microsphères solides et creuses varient fortement en densité et, par conséquent, sont utilisées pour différentes applications [44].

Les applications pharmaceutiques des microsphères impliquent différentes voies d'administration ; parmi eux, on peut distinguer l'administration orale, pulmonaire et parentérale [37].



Figure III.13 : Photographie obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) représente : la microsphère dans laquelle le principe actif est dispersé dans le matériau enrobant [13].

III.4. Domaines d'application de la microencapsulation :

La microencapsulation est largement utilisé dans divers domaines industriels tel que : l'industrie pharmaceutique, biomédicale, agricole, alimentaire, cosmétiques et dans la préparation des produits phytosanitaires, sans oublier sa première apparition dans le domaine de l'imprimerie comme citer précédemment. Les différents domaines d'application de la microencapsulation et quelques exemples sont résumé dans la figure suivante.

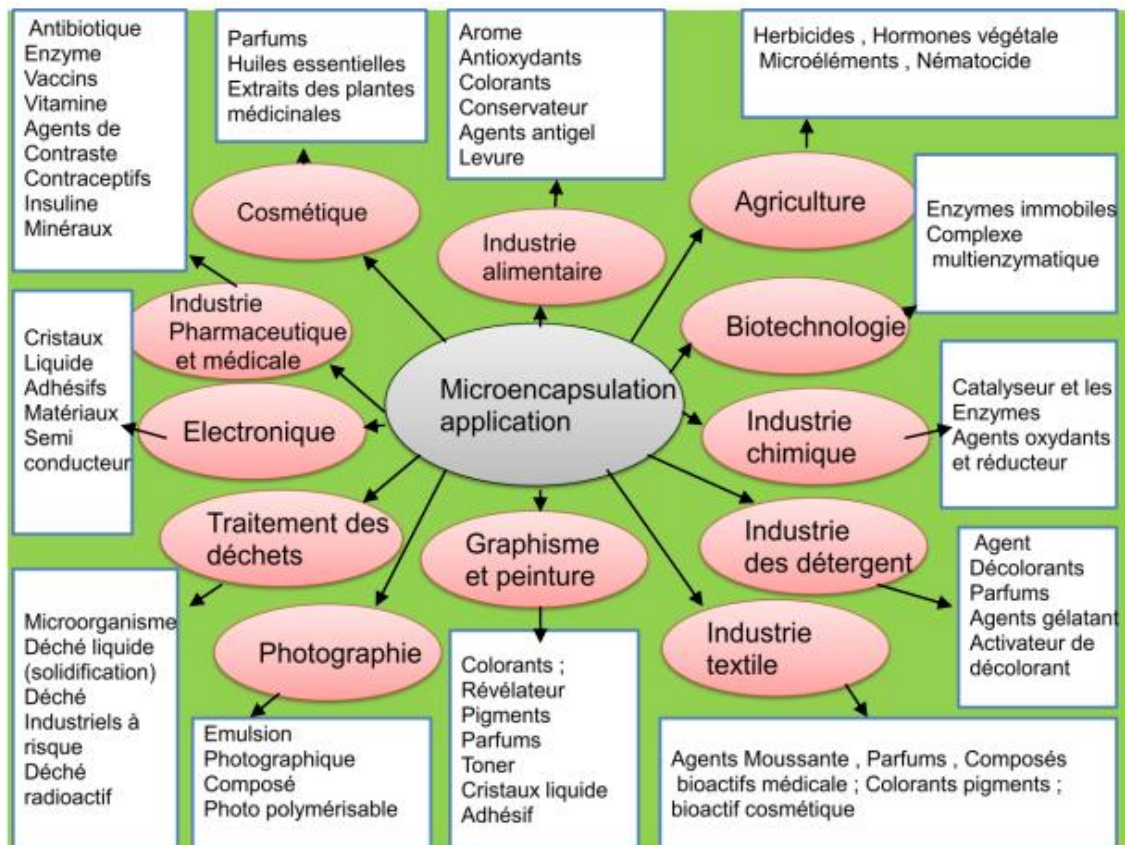


Figure III.14: Représentation schématisée des différents domaines d'application de la microencapsulation [43].

III.5. Objectif de la microencapsulation :

La diversité des objectifs de la microencapsulation a fait la raison pour laquelle elle est utilisée dans plusieurs domaines ainsi que dans le domaine pharmaceutique, cette technique sert à protéger le médicament de toutes sortes d'altérations (PA- excipients, PA-environnement) ou de modifier sa libération ; mais d'autres objectifs sont également visés [13,43, 45,46] :

- Le Contrôle de la libération du médicament et le ciblage de l'action de principe actif par exemple, l'amélioration de la pénétration cutanée au travers du derme ou de l'épiderme peut être atteinte grâce à l'encapsulation.

- Masquer les propriétés organoleptiques telles que le goût et l'odeur de nombreux médicaments et ainsi améliorer la tolérance du patient ;

- Protéger les médicaments sensibles contre les risques environnementaux tels que l'humidité, la lumière, l'oxygène et la température ; par exemple : Les vitamines E et C sont très souvent encapsulées car elles sont sensibles à la dégradation par contact avec la lumière, la chaleur ou encore l'oxygène ;

- Améliorer la solubilité du médicament hydrophobe insoluble en réduisant la taille des particules ;

- Diminution de la volatilité de plusieurs médicaments qui se vaporise à des températures ambiantes ;
- Amélioration de la compatibilité entre les substances actives et les excipients.
- Réduction de la toxicité et l'irritation gastro-intestinale ;
- Convertir les médicaments liquides en poudres à écoulement libre ;
- Produire des médicaments amorphes avec des propriétés physiques souhaitables. Elle permet de préparer des cellules immobilisées ou des enzymes ;
- Faciliter l'injection grâce à la forme sphérique et à la taille des particules.

III .6. Technique d'encapsulation :

Les procédés de microencapsulation sont variés, le choix de la méthode de préparation des microparticules dépend essentiellement de la matière première destinée à être utilisée et des caractéristiques de solubilité de la substance active à associer aux particules. Les procédés de la microencapsulation peuvent être divisés en trois catégories [40] :

- **Procédés physico-chimiques** : sont basés sur la variation de solubilité et de conditions de précipitation des agents enrobant. Il s'agit, par exemple, de la précipitation contrôlée d'un polymère en solution, par ajout d'un non-solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation simple), ou encore par variation de température et de pH de la solution (coacervation complexe) ; mais aussi dépend de changements d'état (fusion et solidification) des polymères [41] ;

- **Procédés chimiques** : sont caractérisés par un déclenchement simultané de la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et de l'encapsulation du principe actif. Les procédés chimiques n'utilisent donc pas de matrices enrobant préformées [43] ;

- **Procédés mécaniques** : sont basés sur des technologies déjà existantes, comme les techniques de pulvérisation (spray-drying, spray coating) ou le lit fluidisé, qui sont des procédés de séchage, ou l'utilisation des fluides supercritiques et l'extrusion qui sont déjà utilisés en tant que procédés d'extraction, et qui sont détournés pour une application en microencapsulation [46].

Tableau III.7 : Classification des techniques de Microencapsulation selon la nature du procédé [44 ,47 ,48] :

Type de procédé	Mode d'encapsulation	Taille des microparticules	Type de microparticule obtenue	Les avantages	Les inconvénients
Procédés physico-chimiques	Séparation de phase ou coacervation	2 - 1200 µm	Microsphères Microcapsules	Technique simple et pas cher; Efficacité d'encapsulation et de contrôle de la distribution des particules avec une taille plus étroite.	-Agrégation des microsphères et passage dur à grande échelle pour la production de masse.
	Evaporation-extraction de solvant	0,5 - 200 µm	Microsphères	Utilisation de matériel usuel et de conditions ambiantes.	-Utilisation de solvant organique toxique et présence de solvant résiduel.
	Gélification thermique d'émulsions	-	Microsphères	-Utilisation des substances actives thermolabiles ; -Technique simple ; -Absence de solvant -Particule dense et poreuse.	-Forme cristallines non souhaité lors du refroidissement en fonction de la matrice utilisé.
	Polymérisation interfaciale	2 - 2000 µm	Microcapsule	-Contrôle de l'épaisseur de la paroi ainsi que la masse moléculaire des chaînes formées.	Possibilité de réaction chimique non contrôlable entre le PA et les monomères.
Procédés chimiques	Polymérisation en milieux dispersés par voie radicalaire ou anionique	-	Microsphères	-Cout faible ; -Equipement usuel	-Nombreux lavages nécessaire.
	Nébulisation /séchage (spray drying)	1-200 µm	Microsphères	-Rapide ; -efficacité d'encapsulation élevée ; -versatile ; -rentable ; -technique simple ; -rétention d'anthocyanes et stabilité de stockage relativement bonne.	-Production de particules non uniformes avec une large distribution de taille. -Dégradation des anthocyanes ; -Perte de matière première.
	Gélification ou congélation des gouttes(priling)	200-800 µm	Microsphères	-Temps de procédé court ; -Absence de solvant ; -Technique simple ; -Particule dense et non poreuse ; -Utilisation des PA thermolabile.	-Taux d'encapsulation faible ; -Bouchage de la base.
Procédés mécaniques	Enrobage en lit fluidisé (spray coating)	35-5000 µm	Microcapsules	-absence de réaction chimique ; Film d'enrobage uniforme.	-agglomération -Granulométrie initial élevée avec une distribution étroite (>100µm).
	Lyophilisation (Freeze drying)	-	Microcapsules	Utilisation des températures basses	-Temps de traitement long ; -coût et énergie élevés. -Faible stabilité et sensibilité à l'oxydation.

III.6.1. Procédé physico-chimique de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant :

La microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant est une méthode largement utilisée depuis de nombreuses années, elle a été développée pour toutes sortes d'applications. Il permet d'encapsuler une grande variété d'une substance médicamenteuse solide ou liquide, hydrophile ou hydrophobe, afin de contrôler la vitesse de libération, d'éviter l'évaporation et la dégradation du principe actif encapsulé, et de limiter les pertes etc...[43].

Cette dernière consiste en la solubilisation d'un polymère, qui formera la matrice de la microparticule, dans un solvant organique, dans lequel le PA peut ensuite être dissous, dispersé ou émulsifié. Cette première solution est ensuite émulsionnée dans une phase aqueuse ou huileuse contenant un émulsifiant. Une fois l'évaporation du solvant effectuée, les microsphères sont récupérées par filtration et sécher par la suite [46].

III.6.1.1. Emulsion

Une émulsion est une préparation contenant généralement deux liquides non miscibles, l'un est dispersé en fine gouttelettes dans l'autre. Le mélange reste stable en ajoutant un émulsifiant ou un tension actif.

• Différents types d'émulsion

a. Emulsion simple (huile dans l'eau) (O/W), (eau dans l'huile)

Cette méthode a été essentiellement utilisée pour encapsuler des principes actifs hydrophobes ou hydrophiles. Dans le cas d'un PA lipophile par exemple : l'ibuprofène, le cisplatine, la lidocaïne, et la progestérone..., cette technique fait appel à l'utilisation d'un solvant organique volatile et non miscible à l'eau tel (dichlorométhane, chloroforme, ou acétate d'éthyle...), à travers lequel le polymère et le PA sont solubilisés, puis émulsionnés dans une phase aqueuse contenant un tensioactif (PVA, HPMC...) afin de rendre la formation des émulsions(O/W) plus facile et améliorer leurs stabilités. Les microparticules préparées sont récupérées par centrifugation ou filtration suivis d'un séchage. La même procédure est appliquée dans le cas de principes actifs hydrophiles (eau dans l'huile (W/O) [44].

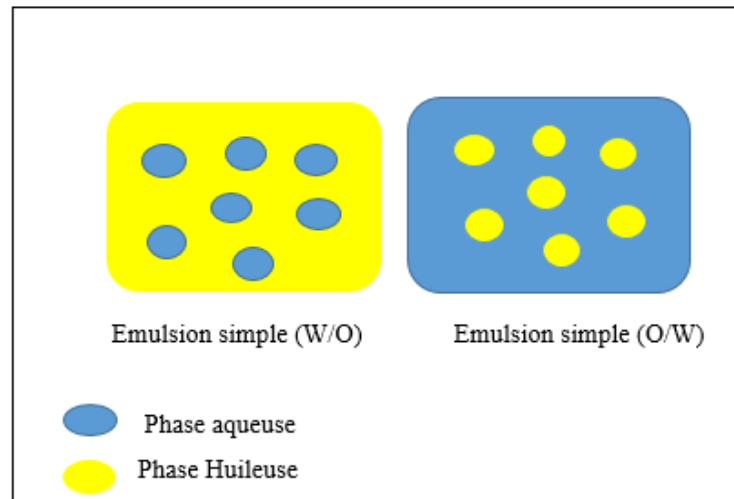


Figure III.15 : Description d'une émulsion simple [13].

b. Emulsion multiple ou complexe :

La méthode d'évaporation du solvant peut également être effectuée avec des émulsions multiples qui consiste à disperser une émulsion simple dans une phase dispersante ou continue que ce soit aqueuse ou huileuse (W/O/W, O/W/O). Ces types d'émulsion sont choisis en fonction de la nature du principe actif à encapsuler, du matériau d'enrobage adéquat à une voie d'administration (nasale, transdermique, ...) et le type de système souhaité (microparticules mixtes, double réservoirs...) [44].

Dans le cas des émulsions multiples par exemple (émulsion W/O/W), une solution aqueuse contenant le principe actif est d'abord émulsionnée dans le solvant organique contenant le polymère solubilisé. L'émulsion W/O est ensuite ajoutée dans la phase aqueuse contenant des tensioactifs, formant ainsi l'émulsion W/O/W. Enfin, le solvant organique est éliminé par évaporation [44].

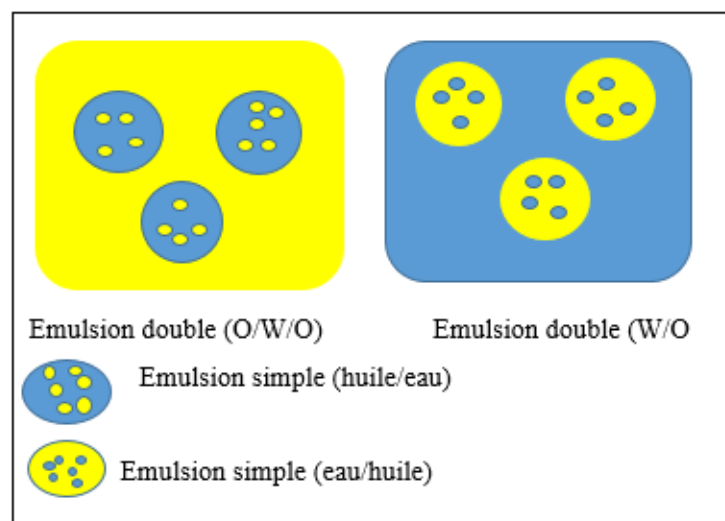


Figure III.16: description d'une émulsion double [13].

Plusieurs méthodes ont été développées et décrites dans la littérature pour la préparation de microparticules et les tableaux suivant résument quelques protocoles et principaux résultats obtenus pour chaque méthode.

1^{er} exemple :

Préparation, caractérisation et libération de médicaments in vitro de poly-ε-caprolactone et hydroxypropylméthylcellulose microsphères chargées de phtalate de kétoprofène.

Objectif de l'étude :

Obtenir et caractériser une forme galénique de kétoprofène plus efficace et plus sûre, en microsphères qui ont été fabriqués à partir de deux polymères biodégradables insolubles dans l'eau.

Système d'encapsulation	Un polymère mixte de PCL / HPMCP50
Mode d'encapsulation	Microsphères
Méthodes d'encapsulation	Emulsion-évaporation du solvant Évaporation de solvant « dans l'eau ».
Principe actif	Kétoprofène
Protocole	Les microsphères ont été préparées par une méthode modifiée d'évaporation de solvant « dans l'eau » (Bodmeier et al.1987). En bref, une quantité fixe et pesée de polymère (1 g) a été co-dissoute avec des quantités variables de médicament (100-750 mg) dans du méthylène chlorure et émulsionné dans une solution aqueuse d'alcool polyvinylique à 0,5% P / V (PVA) pendant 30 min au moyen d'un agitateur / homogénéisateur Silverson. Puis, le solvant organique a été lentement évaporé sous agitation magnétique douce dans la pièce température et sous pression ambiante. La même méthode a été appliquée pour obtenir des microsphères avec un polymère mixte de PCL / HPMCP50 à des rapports de 75:25, 50:50 et 25:75.
Principaux résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Un système porteur de kétoprofène biodégradable a été caractérisé et testé in vitro. - Les microsphères à base de HPMCP50 et PCL & IS semblent capables d'éviter certains inconvénients gastro-intestinaux des formes posologiques conventionnelles de kétoprofène et ils pourraient améliorer les caractéristiques de dissolution du médicament, conduisant à une absorption majeure et à une plus grande biodisponibilité. - Lorsqu'il est administré par voie orale, HPMCP50 MS serait capable de maintenir le médicament entraîné jusqu'à ce que le pH intestinal dissolve le polymère et que la libération du médicament rende possible l'absorption dans le duodénum, minimisant ainsi le contact entre le médicament et la muqueuse gastrique. - La PCL MS, lorsqu'il est administré dans un estomac à jeun, les MS peut librement traverser le pylore et atteindre l'intestin sans en libérer le contenu. Une fois dans l'intestin, la SEP pourrait être absorbée de différentes manières (Kreuter 1991) ou adsorbée sur les microvillosités et libérer le médicament par des mécanismes de diffusion.
Référence	[49]

2^{ème} exemple :

Optimisation complète de la conception factorielle de la libération d'anti-inflammatoires par les microsphères PCL-PEG-PCL.

Objectif de l'étude :

Identifier les facteurs les plus pertinents qui contrôlent l'efficacité du processus d'élaboration pour la préparation de microparticules de PCEC chargées en IBF.

Système d'encapsulation	Copolymère tribloc poly(ϵ -caprolactone)–poly(éthylène glycol)–poly(ϵ -caprolactone).
Mode d'encapsulation	Microparticules
Méthodes d'encapsulation	Emulsion-évaporation du solvant
Principe actif	Ibuprofène
Protocole	Les microparticules chargées en IBF ont été élaborées par la méthode d'émulsion-évaporation du solvant. Le processus commence en préparant une solution de 0,5 g de PCEC + une masse donnée d'IBF plus 5 ml de dichlorométhane. La concentration IBF a été définie comme le rapport de la masse d'IBF par rapport à la masse de PCEC dans cette solution. Il a été ajusté à 2,5 % (alternativement 35%). La solution ainsi obtenue a été émulsionnée en la mélangeant dans (eau + PVA). La concentration de PVA dans cette solution était égal à 0,1 % (ou 2,5 %). Cette définition signifie que 0,1 g de PVA (ou 2,5 g de PVA) est dissous dans 100 g d'eau distillée. L'émulsion a été agitée à température ambiante pendant 15 min avec un agitateur magnétique. La vitesse a été fixé à 200 tr/min (ou 1000 tr/min). Ensuite, 500 ml d'eau distillée ont été ajoutés à l'émulsion, qui, à son tour, a été agitée pendant 15 minutes supplémentaires. Après ça, l'agitation a été poursuivie jusqu'à évaporation complète du dichlorométhane pendant un temps dit « temps de contact », dont la durée est égale à 0,5 h (alternativement 2,5 heures). La procédure ci-dessus provoque la formation de microparticules PCEC dans lequel une quantité donnée d'IBF est chargée. Ils ont été recueillis par filtration, lavés avec de l'eau distillée deux fois et finalement séchés.
Principaux résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Un copolymère tri-bloc amphiphile PCL-PEG-PCL (PCEC) a été synthétisé par polymérisation par ouverture de cycle initiée par PEG de ϵ-caprolactone avec le catalyseur octoate stanneux et sans aucune solvant organique. - L'ibuprofène (IBF) a été incorporé dans les microparticules de PCEC en utilisant un procédé d'évaporation d'émulsion. - Des expériences supplémentaires ont été exécutées pour ces valeurs optimales des facteurs variés. Un très bon accord a été trouvé entre les valeurs prédites et expérimentales de l'EE sous ces conditions ($88,86 \% \pm 6,65$ et $88,86 \pm 3,77 \%$ respectivement). - Une caractérisation des microparticules chargées en IBF par microscopie électronique. Cela a montré que les particules ont la forme de sphères presque parfaites. Le diamètre de ces chargés IBF microsphères est compris entre 90 et 236 μm.
Référence	[50]

3^{ème} exemple :

Optimisation de l'encapsulation du valsartan dans des polyesters biodégradables en utilisant la conception Box-Behnken.

Objectif de l'étude :

Encapsuler un médicament antihypertenseur (valsartan) au sein de microparticules de polyester, à savoir constituées de poly (acide lactique) (PLA) et de poly (ϵ -caprolactone) (PCL), en utilisant la méthode d'évaporation de solvant en émulsion.

Système d'encapsulation	Poly (acide lactique).
	Poly (caprolactone)
Mode d'encapsulation	Microparticules
Méthodes d'encapsulation	Simple emulsion-évaporation du solvant
Principe actif	Valsartan
Protocole	Des microparticules de PLA contenant du valsartan ont été préparées en utilisant la méthode d'évaporation de solvant en émulsion unique huile-dans-eau rapportée dans la littérature [17-19] avec quelques modifications. En bref, 80 à 200 mg du polymère et 40 mg du médicament ont été dissous dans 10 ml de chlorure de méthylène en utilisant un agitateur magnétique (modèle VELP Scientifica). La phase organique obtenue a été dispersée dans une phase continue (40-80 mL) contenant de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) comme émulsifiant (0,2-1,0 p/v %), sous une vitesse d'agitation magnétique de 1200 tr/min pendant plusieurs minutes, résultant en une seule émulsion h/e. Le mélange a été maintenu sous agitation constante jusqu'à évaporation totale du solvant. La solution résultante a été centrifugée à 6000 tr/min pour collecter les microparticules, qui ont été lavées trois fois avec de l'eau distillée, et séchées dans un dessiccateur sous vide.
Principaux résultats	<ul style="list-style-type: none"> - La méthode d'évaporation du solvant en émulsion a été utilisée pour encapsuler le valsartan dans des microparticules de PLA ou de PCL. - La conception expérimentale de Box-Behnken a été utilisée pour optimiser l'efficacité d'encapsulation du valsartan (EE) dans les microparticules de PLA. - 60,05 % du valsartan a été encapsulé dans des microparticules de PLA tandis que 69,82 % est encapsulé dans du PCL. - EE diminue significativement avec l'augmentation de la quantité de volume de phase aqueuse et de la concentration en tensioactif (effet antagoniste). - La PCL permet un contrôle plus progressif de la libération de valsartan par rapport au PLA.
Référence	[51]

4^{eme} exemple :

Préparation et caractérisation de l'ibuprofène microsphères.

Objectif de l'étude :

- préparer et caractériser les microsphères d'ibuprofène obtenues par la technique d'évaporation de solvant en émulsion aqueuse.
- Etudier l'effet de différentes variables de formulation sur les propriétés microsphères.

Système d'encapsulation	Eudragit RS
Mode d'encapsulation	Microsphères
Méthodes d'encapsulation	Simple émulsion-évaporation du solvant
Principe actif	Ibuprofène
Protocole	Des microsphères d'ibuprofène ont été préparées sur la base d'une technique d'évaporation de solvant en émulsion h / e en utilisant Eudragit RS comme polymère. Dans ce procédé, différentes quantités de médicament ont été dissoutes dans du chloroforme contenant 2 g de polymère. Le volume de la solution polymère en tant que phase interne de l'émulsion a varié tout au long de cette étude. La solution résultante a été ajoutée à la phase aqueuse (200 ml) contenant divers pourcentages de PVA en tant qu'agent émulsifiant et le mélange a ensuite été agité en utilisant une hélice à la vitesse de rotation de 500 tr/min. Le médicament dispersé et la solution d'Eudragit RS ont été immédiatement transformés en fines gouttelettes, qui ont ensuite été solidifiées en microsphères rigides en raison de l'évaporation du solvant. Les particules ont été collectées par filtration, lavées avec de l'eau désionisée et séchées à température ambiante pendant 24 h.
Principaux résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Cette étude a montré que l'évaporation du solvant en émulsion h/e pouvait être utilisée comme méthode simple pour préparer des microsphères à libération modifiée d'ibuprofène. - L'efficacité de piégeage du médicament des microsphères préparées n'était affectée que par le rapport médicament : polymère. - La concentration en émulsifiant et le volume de la phase organique ont influencé la distribution granulométrique des microsphères. - La libération du médicament due à l'effet d'éclatement, la cinétique de libération a été ajustée avec l'équation de Higuchi, indépendamment de la gamme de tailles et/ou de la charge médicamenteuse des particules
Référence	[52]

5eme exemple :

Préparation de microsphère de poly (acide L-lactique).

Objectif de l'étude :

Optimiser certains paramètres de processus dans la préparation de microsphères de PLLA par une technique d'évaporation de solvant d'émulsification huile/eau.

Système d'encapsulation	Poly (acide L-lactique)
Mode d'encapsulation	Microsphères
Méthodes d'encapsulation	Simple émulsion-évaporation du solvant
Principe actif	Pas de PA (microsphère vierge)
Protocole	Des microsphères de poly (acide L-lactique) ont été préparées par une technique d'évaporation de solvant en émulsion huile/eau. Brièvement, le PLLA a été dissous dans du dichlorométhane (CH ₂ Cl ₂) pour obtenir une solution transparente à 5 % en poids de PLLA/CH ₂ Cl ₂ . La solution a ensuite été versée dans de l'eau dés-ionisée contenant 0,5 % (p/v) de PVA sous agitation à une vitesse de 500 tours par minute (tr/min) par un agitateur mécanique. L'agitation a été poursuivie pendant 6 h à température ambiante sous pression réduite pour évaporer le solvant organique. Les microsphères ont été recueillies après centrifugation à 6000 tr/min pendant 5 min puis lavées cinq fois avec de l'eau triplement distillée pour éliminer le PVA. Les microsphères récupérées ont été séchées dans une étuve à vide à température ambiante pendant une nuit et ensuite stockées dans un dessiccateur.
Principaux résultats	<ul style="list-style-type: none"> - La procédure d'émulsion / évaporation du solvant nous a permis de préparer des microsphères de PLLA sphériques, biodégradables. - La formation de microsphères a été déterminée par le rapport massique du PLLA au PVA. - La taille des particules peut être contrôlée en modifiant la concentration en polymère et le rapport volumique de la phase aqueuse à la phase organique. - La taille des microsphères augmentait avec l'augmentation de la concentration de PLLA et du rapport volumique de l'eau au dichlorométhane.
Référence	[53]

Chapitre IV

IV. Plans d'expériences et méthodes d'optimisation

IV.1. Introduction :

Le développement de la science et de la technologie est étroitement lié à la réponse humaine en résolution aux problèmes que la nature lui pose souvent. Ces réactions proviennent généralement de l'analyse d'observations expérimentales obtenues par une approche méthodologiques rigoureuses. L'expérimentation est donc l'un des moyens privilégiés d'acquérir ou d'améliorer les connaissances, mais elle doit être optimisée, car son objectif est d'obtenir l'information la plus fiable avec un minimum d'expériences. Pour cette raison, il est recommandé d'utiliser des stratégies expérimentales modernes, telles que les plans d'expériences, afin de pouvoir répondre à toutes les exigences prescrites en peu de temps [54].

L'histoire de la méthode des plans d'expérience remonte aux années (1890-1962) c'est en cherchant à résoudre le problème de la minimisation des erreurs expérimentales dans le domaine de l'agronomie, que le statisticien anglais Sir Ronald A. Fisher, établit les fondements des plans d'expériences [55]. A partir des années 1935-1940, les notions d'expérimentation, qui jusque-là avaient été conçues et appliquées essentiellement dans le secteur agronomique, interviennent également dans le secteur industriel. De nouveaux concepts sont apparus vers les années 70, tels que les plans de Plackett et Burman, la notion des surfaces de réponses l'application de cette notion au cas particulier des mélanges, et les plans optimaux [56].

IV.2. Définition d'un plan d'expérience et domaine d'application :

Le plan d'expérience est une méthode qui permet de planifier ou organiser des expériences scientifiques et industrielles et de quantifier les effets de divers facteurs sur une réponse dans des domaines expérimentaux bien déterminés dans le but de les optimiser [57]. Leur but est d'obtenir un maximum d'informations avec un minimum d'expérimentations.

Les plans d'expériences sont appliqués dans différents domaines des sciences : agronomie, biologie, chimie, électronique, marketing, mécanique, physique, agroalimentaire ... et cela, à tous les niveaux [56]. Ils permettent d'optimiser des procédés ou des produits aussi bien au stade du développement, de la production ou du contrôle de la qualité. Leur succès dans la recherche et l'industrie est lié au besoin de compétitivité des entreprises, ils permettent une amélioration de la qualité et une réduction des coûts [58].

IV. 3. Terminologie :

- **La réponse** : c'est une grandeur qui consiste à une quantification des performances du système étudié, elle dépend d'un ou de plusieurs facteurs, y est dite la réponse en ce point [59].

- **Les facteurs** : les paramètres que l'on fait varier au cours des essais et sensés influencer sur la variation de la réponse (les variables que l'on désire étudier) [60].

- **Domaine d'un facteur** : Un facteur varie généralement entre deux bornes à savoir : la borne inférieure et la borne supérieure. Dans les plans d'expériences, l'ensemble des valeurs que peut prendre le facteur entre le niveau bas et le niveau haut, s'appelle le domaine de variation du facteur ou bien le domaine du facteur. Généralement le niveau bas noté par (-1) et le niveau haut par $(+1)$ (Figure 01) [59].

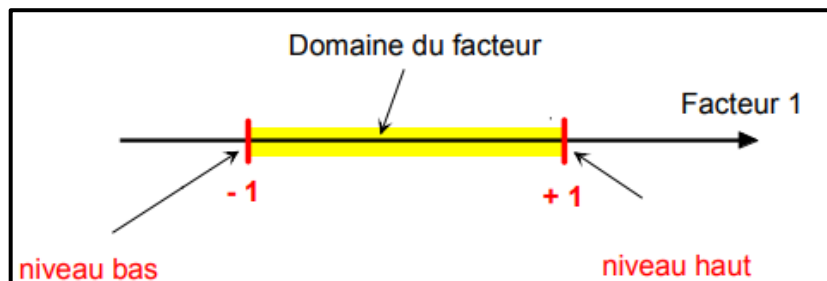


Figure IV.17 : Domaine de variation du facteur est constitué de toutes les valeurs comprises entre le niveau bas (-1) et le niveau haut $(+1)$ [60].

- **Domaine d'étude** : Un seul facteur est représenté par un axe orienté, et s'il y a deux facteurs, le second est représenté, lui aussi, par un axe gradué et orienté. Ce dernier est disposé orthogonalement au premier, la réunion des domaines de variations de chaque facteur définit le domaine d'étude [54].

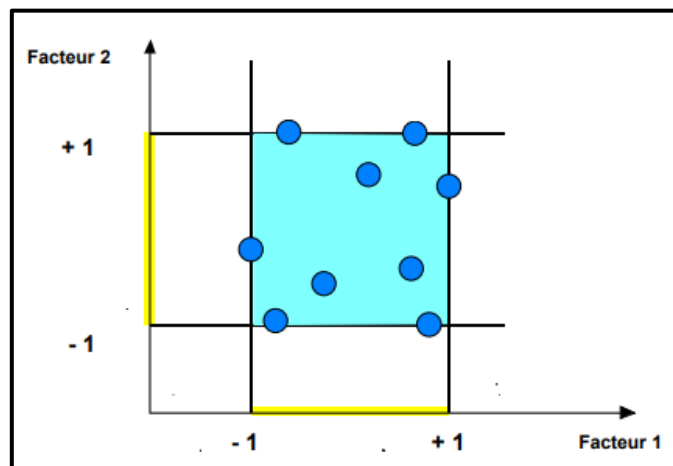


Figure IV.18 : Points expérimentaux disposés dans le domaine d'étude défini par l'expérimentateur [60].

• **Interaction** : L'effet d'un facteur dépendant de la valeur prise par un autre facteur est appelé interaction. Cette interaction se traduit sur un diagramme par le fait que les deux droites ne sont pas parallèles. Plus les droites s'écartent de la parallèle, plus le degré d'interaction est élevé [56].

• **Matrice d'expérience** : La matrice d'expérience est un objet mathématique qui représente, sous forme codée ou non codée, l'ensemble des expériences à réaliser. C'est un tableau constitué de **n** lignes correspondant aux n expériences à réaliser et de **k** colonnes, correspondant aux k variables étudiées. L'élément X_{ij} de la matrice ainsi formé correspond à la valeur des niveaux que prend la $j_i^{\text{ème}}$ variable à la $i_i^{\text{ème}}$ expérience [56].

IV.4. Méthodologie des plans d'expériences :

La méthodologie des plans d'expériences consiste à fabriquer un modèle approximatif qui apportera des éléments d'informations à l'expérimentateur encore appelé « modèle empirique » [61]. Pour cela, le choix du plan d'expérience à mettre en œuvre dépend du problème posé et qu'il est impératif avant tout avoir un but précis :

- Minimiser un coût de fabrication, chercher les paramètres influents ...
- Détermination de la réponse et des facteurs d'étude.
- Choix d'un modèle.
- Choix des expériences à réaliser.
- Réalisation des essais.
- Interprétation des résultats des essais [62].

Deux types de plans d'expériences sont très abordés : les plans de criblage et les plans d'optimisation.

IV.4.1.les plans de criblage :

C'est une étude préliminaire qui permet d'identifier les facteurs influents et évaluer la réponse dans le domaine expérimental. Ce plan permet de réduire le nombre de facteurs total à étudier. Cet objectif implique souvent l'utilisation de plans factoriels complets à deux niveaux et fractionnaires, Plans de plackett-Burman et méthodes d'optimisation [61].

• Plans factoriels :

Un plan factoriel est un type de plan d'expériences qui vous permet d'étudier les effets que plusieurs facteurs peuvent avoir sur une réponse. Lorsque vous réalisez une expérience, faire varier les niveaux de tous les facteurs simultanément plutôt qu'un à la fois vous permet d'étudier les interactions entre les facteurs. On distingue : les plans factoriels complets. Les plans factoriels fractionnaires [63].

IV.4.2. Les plans d'optimisation ou plans pour surfaces de réponses :

Après l'étape de criblage, on peut utiliser les plans de surface de réponse afin d'identifier et d'évaluer une approximation et une meilleure optimisation des réponses en utilisant des modèles mathématiques polynomial. Leur utilisation a pour objectif de réduire les réponses sur le domaine expérimental, recherche d'une formulation optimale [61].

Les plans factoriels complets sont également utilisables pour la modélisation mais, étant donné qu'il n'y a que deux niveaux par facteur, seuls des modèles du premier degré peuvent être utilisés. L'intérêt de ces plans est de faciliter le développement séquentiel d'une étude. On peut commencer par un plan factoriel et poursuivre l'expérimentation par un plan étoile. On aboutit alors à un plan composite interprétable à l'aide d'un modèle du deuxième degré. Il existe plusieurs types de plans du second degré, les plus employés sont [54] :

Les plans de Doehlert, les plans composites centrés, Les plans de Box-Behnken.

IV.4.2.1. Plans de Box-Behnken:

En 1960, Box et Behnken ont introduit un type différent de plans d'expériences pour les modèles de second ordre qui permettent l'estimation de certaines interactions. C'est une matrice dont les facteurs ne prennent que trois niveaux $-1, 0, +1$, possédant également des propriétés de séquentialité. Le plan de Box-Behnken à trois facteurs est construit sur un cube dont les points expérimentaux sont placés au milieu de ses arêtes. Il comporte douze essais auxquels on peut ajouter un (ou plusieurs) point central de domaine d'étude.

Ces plans répondent à un critère d'optimisation particulier : l'erreur de prévision des réponses est la même pour tous les points d'une sphère (ou une hyper sphère) centrée à l'origine du domaine expérimental. C'est le critère d'isovariance par rotation et le plus connu des plans de Box-Behnken est celui qui permet d'étudier trois facteurs (figure03) : il contient 15 points expérimentaux, dont 12 essais sont situés au milieu de chaque arêtes [60].

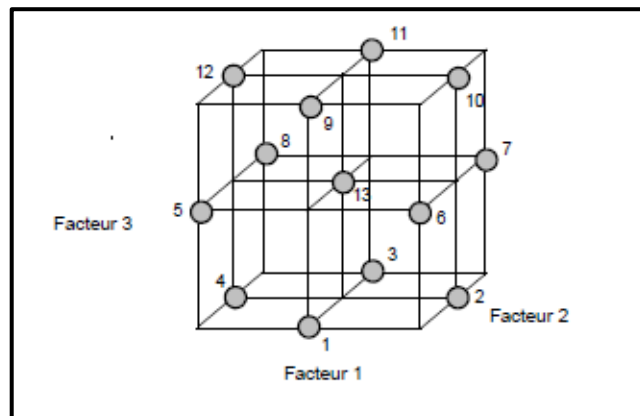


Figure IV.19 : Illustration du plan de Box-Behnken pour trois facteurs. Il y a douze points d'expériences au milieu des arêtes du cube et trois points au centre [54].

Pour savoir si le modèle explique bien l'ensemble des résultats en calculant le Coefficient de détermination R^2 .

Ce coefficient R^2 est aussi appelé coefficient de corrélation. Plus R^2 est grand, plus le modèle est meilleur (les réponses calculées seront fortement corrélées avec les réponses expérimentales) [60].

• **Avantage du modèle de Box-Behnken :**

-Le principal avantage des plans box-Behnken réside à éviter que les points d'expériences ne soient aux sommets d'un cube ou un hypercube, mais placés à la même distance du centre du domaine, car dans le cas où les points situés sur les coins du cube représentent des combinaisons de niveaux de facteurs qui sont chères ou impossible de tester en raison des contraintes physiques du processus [60].

- Ils sont économique et moins coûteux en temps (nombre d'essais réduits) et ressources à investir pour l'expérimentation [56].

-Le plan de Box-Behnken connaît de nombreuses applications dans plusieurs domaines scientifiques. Il a été utilisé, dans plusieurs branches de la chimie dans le but d'optimiser plusieurs processus chimique et physique [56].

Chapitre V

Ce chapitre comportera deux parties, dans la 1^{ère} partie on développera la méthode d'élaboration des microparticules ainsi que les techniques de caractérisation de ces dernières. Puis une 2^{ème} partie qui sera consacré à la cinétique de libération de notre principe actif dans le milieu physiologique (un milieu simulé intestinal PH=6,8).

Partie A : Elaboration et caractérisation des microparticules polymériques de l'ibuprofène.

Dans cette partie nous allons résumer les matériels et les étapes suivies pour la préparation des microsphères contenant une substance médicamenteuse appartenant à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires ; l'ibuprofène dans un polymère biodégradable PLA par la technique émulsion-évaporation de solvant. On présentera ainsi le mode opératoire et les différentes méthodes de caractérisation des microparticules.

A.1. Matériels :

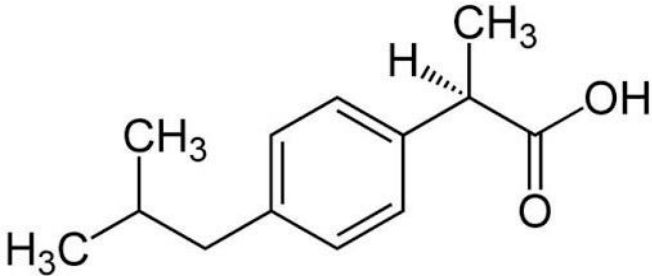
A.1.1. Matières premières :

A.1.1.1. Principe actif :

Ibuprofène.

L'ibuprofène a été gracieusement fourni par l'unité pharmaceutique SAIDAL (Media).

Tableau V.8 : Caractéristiques physico-chimiques de l'ibuprofène [64] :

Le nom chimique	Acide (RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque.
Masse moléculaire	206,28 g/mol
Structure chimique	
Formule chimique	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Classe thérapeutique	Anti-inflammatoire
Aspect	Poudre blanche cristallisée, faible odeur et fort goût et caractéristique

Solubilité	Soluble avec : l'Ethanol, l'octane, le diméthylsulfoxyde et le méthanol.
Constante d'acidité (pka)	5.2
Spectre UV dans l'eau	Longueur d'onde d'absorption maximale (λ_{\max}) : 225nm

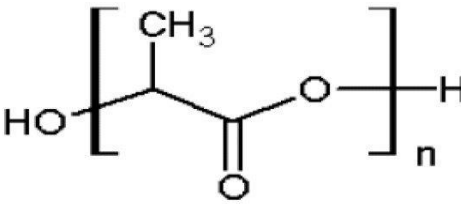
A.1.1.2. Excipients :

a. Polymères :

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

Le PLA utilisé dans notre travail est commercialisé par la société Naturplast sous le nom commercial « PLE 005 ».

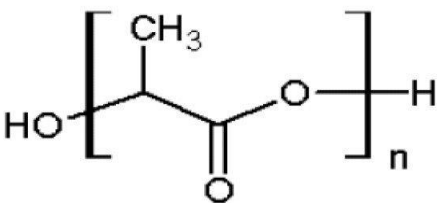
Tableau V.9 : Caractéristiques du poly (acide lactique) industriel [25] :

Formule brute	$(C_3H_4O_2)_n$
Structure chimique	
Masse molaire	300000 g/mol
Densité	1.26 g/cm ³
Température de fusion	170 – 180 °C

- Poly (acide lactique) (PLA synthétisé) :

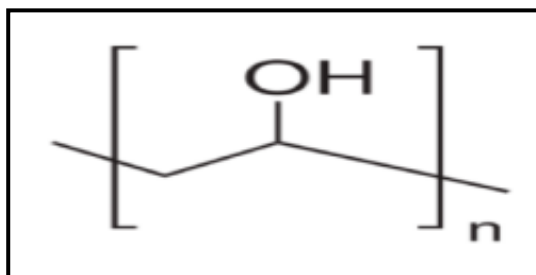
Ce PLA a été synthétisé au sein laboratoire des Matériaux Organiques (LMO) à l'Université A.Mira de Béjaïa) par la technique de la polycondensation par distillation azéotrope de l'acide lactique.

Tableau V.10 : Caractéristiques du poly (acide lactique) synthétisé [25].

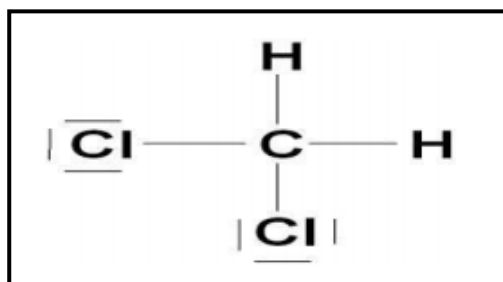
Formule brute	$(C_3H_4O_2)_n$
Structure chimique	
Masse molaire	9000 g/mol
Température de fusion	130– 180 °C

b. Tensionactif :

Le polyvinyle alcool (PVA) : Le Polyvinyle Alcool (PVA-124) c'est un polymère hydrosoluble utilisé comme tensioactif, non ionique recouvre une famille de polymères dont le point commun est de contenir en proportion généralement élevée le motif élémentaire « – CH₂–CH(OH)– » solide blanc de forme variable, son point de fusion est de 200°C.

**Figure V.20** : Formule développée du PVA.**c. Solvants :**○ **Dichlorométhane (DCM) :**

Le dichlorométhane (CH₂Cl₂) utilisé dans cette étude a une masse moléculaire de 84,93g /mol. Il a été choisi dans notre étude pour la préparation des microsphères en raison de son caractère volatil (T_v= 39.6 °C) et sa capacité de dissoudre de nombreux composés organique tel le PLA dans notre cas.

**Figure V.21** : Formule développée du dichlorométhane.

○ **Méthanol :**

Le méthanol (CH₃OH) utilisé dans cette étude a une masse moléculaire de 32,04 g/mol. Il a été choisi dans notre étude en raison de sa grande solubilité avec l'ibuprofène. Avec une température d'ébullition (T_{eb}=64,7).

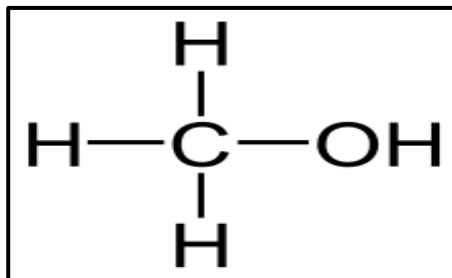


Figure V.22 : Formule développée du méthanol.

A.1.2. Equipements et appareillages utilisés :

Les différents équipements et appareillage utilisés dans cette étude pour l'ensemble des essais de formulation et de contrôle réalisés sont comme suit :

- Balances analytique (OHAUS)
- Plaque chauffante (VELP SCIENTIFICA)
- Agitateur magnétique (VELP SCIENTIFICA)
- Dissolu test (memmert)
- pH-mètre (OHAUS)
- Spectrophotomètre UV-visible (Thermo SCIENTIFIC)
- Appareil IR (Thermo SCIENTIFIC)
- Dessiccateur
- Vortex (Heidolph)
- autoclave (étuve) (memmert)
- appareil de réalisation des pastilles
- microscope optique (OLYMPUS)
- Microscopie électronique a balayage.

A.1.3. Verrerie et petits matériels de laboratoire :

La verrerie utilisée lors de notre manipulation :

- Bêchers de capacité : 10ml, 100 ml, 150 ml ,200 ml ,250 ml ;
- Eprouvettes de 100 ml, 250 ml ;

- Spatules, micro-spatule, pissettes, barreaux magnétiques, tubes à essais, entonnoirs, papier absorbant, papier filtre, Papier aluminium, para film, poires d'aspiration ;
- Fioles de 10ml, 1000ml, 2000ml ;
- Pipette de 0.5, 1ml, 4ml, 10ml;
- Seringues de 5ml;
- Filtre à seringues ;
- Epanchur ;
- Boîtes pétries ;
- Cuves en quartz ;
- Cristalliseur.

A.2.Méthodes :

Dans cette partie on présentera les différents protocoles suivis lors de notre stage au sein du laboratoire LMO.

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

La préparation de microsphère a été effectuée en suivant le protocole décrit par (ZOU et al). La microencapsulation est réalisée par la technique d'émulsion et évaporation du solvant selon de mode opératoire suivant [53,65]:

- ✓ Dans un 1^{er} temps une solution organique a été préparée en mélangeant du PLA + IBF dissoute dans une quantité de 5ml de dichlorométhane.
- ✓ En second lieu, la solution organique obtenu est dispersé sous formes de fines gouttelettes à l'aide d'une burette formant ainsi une émulsion simple dans une phase aqueuse préalablement préparer en dissolvant 0.5g du PVA dans 100 ml d'eau distillé sous agitation et chauffage à 80 °C, puis laisser sous agitation varier de (400- 1000 tours/minutes).La vitesse d'agitation est maintenue constante jusqu'à évaporation du solvant (dichlorométhane) pour une période de temps allant de (180 – 360 minutes).
- ✓ La solution est ensuite filtrée et les microparticules sont récupérés sur le papier filtre puis laver avec un volume de 20 ml d'eau distillé et à la fin elle est récupérée dans une boîte pétrie et laissée sécher dans un dessiccateur sous vide.

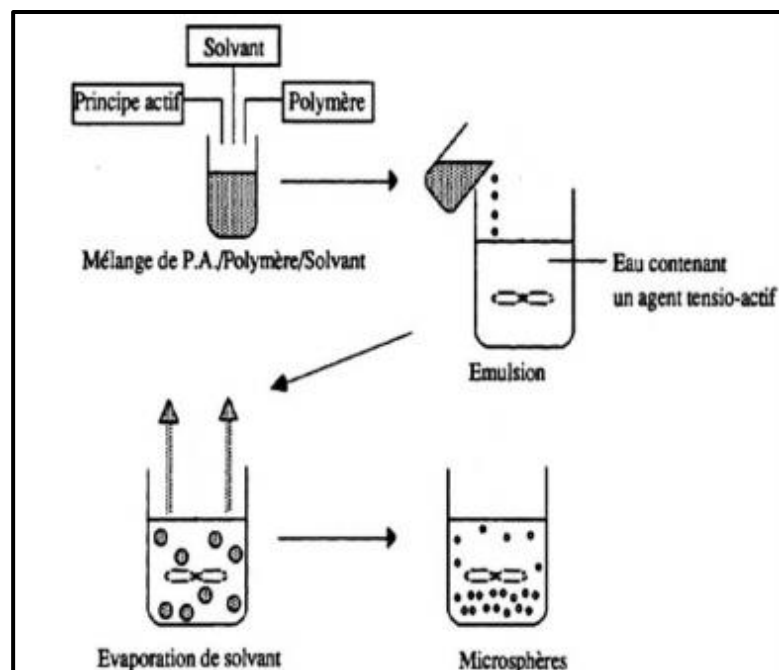


Figure V.23 : Préparation des microsphères par la méthode d'émulsion et évaporation du solvant [25].

A.2.2. Optimisation des paramètres des paramètres d'encapsulation :

L'objectif de cette étude est de déterminer les conditions optimales de préparations des microsphères du PLA contenant l'ibuprofène d'une manière organisée et scientifique, pour se faire nous avons fait appel aux plans d'expériences.

A.2.2.1. Construction du plan d'expériences :

Afin de réaliser notre matrice définitive nous avons opté pour l'utilisation d'un plan d'expérience de type Box-Behnken à trois facteurs et trois niveaux, Ceci après une recherche bibliographique, et différentes essais de protocoles réaliser au préalable, il nous ait apparu intéressant de choisir **X1 : Vitesse d'agitation (tr/min)** **X2 : Temps (min)** **X3 : La quantité du PLA (mg)** comme facteurs à optimiser dans des intervalles précisés voir (Tableau V.11) ainsi nous avons fixé **Le taux d'encapsulation d'Ibuprofène** comme réponse.

Les deux logiciels Minitab 17 et JMP 7 (Institut de SAS à Cary, NC, Etats Unis) ont été appliqués pour l'analyse de tous les résultats et l'optimisation des paramètres expérimentaux étudiés.

Tableau V.11 : Conditions expérimentales des paramètres étudiés.

Variables	Unités codées	Niveaux		
		Min	centre	max
		-1	0	+1
Vitesse d'agitation (tr/min)	X ₁	400	700	1000
Temps (min)	X ₂	180	270	360
La quantité du PLA (mg)	X ₃	10	30	50

En utilisant le logiciel JMP7 on a obtenu une matrice composée de 15 expériences à réaliser avec trois répétitions au centre du domaine. La matrice d'expérience est présentée dans le tableau (V.12):

Tableau V.12: Matrice de Box-Behnken réalisée avec le logiciel JMP 7.

Formulation	Vitesse	Temps	Quantité de PLA
1	400	270	50
2	400	180	30
3	400	270	10
4	1000	270	10
5	1000	270	50
6	700	360	30
7	700	360	10
8	400	360	30
9	700	270	30
10	700	270	30
11	700	180	50
12	700	180	10
13	700	360	50
14	1000	360	30
15	1000	180	30

A.2.3. Taux d'encapsulation :

Pour qu'on puisse déterminer le taux d'ibuprofène présent dans les microparticules de PLA, on a procédé avec la méthode directe en éclatant les microsphères et extraction de l'ibuprofène, en suivant les étapes ci-dessous [66] :

- Après séchage des microsphères, 10 mg sont dissous dans environ 0,1 ml de dichlorométhane, et laisser agiter dans un vortex jusqu'à la dissolution du PLA ce qui provoquera la libération du PA.
- Puis 10 ml de méthanol sont ajoutés, en agitant pendant environ 5 min dans un vortex, après le passage des 5min on arrête l'agitation et on laisse précipiter le PLA.
- Ensuite 1 ml du surnageant est dilué dans 4 ml de méthanol.
- Enfin la concentration du principe actif est dosée par spectrophotomètre UV – visible à la longueur d'onde $\lambda_{\max} = 264$ nm.
- Le taux d'ibuprofène encapsulé est calculé par la formule suivante [65, 67, 68] :

$$EE (\%) = \frac{Q(\text{mg})}{Q_i(\text{mg})} \times 100$$

EE : taux d'encapsulation ;

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

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

A.2.4. Caractérisation des microparticules :

A.2.4.1. Caractérisation des microparticules par UV-Visible :

a) Principe :

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

- Lampe au deutérium qui émet des longueurs d'ondes de 180 à 400 nm (UV).
- Lampe au tungstène qui émet des longueurs d'ondes de 400 à 800 nm (Visible).

Dans notre travail, nous avons utilisé un spectrophotomètre UV–Visible (EVOLUTION₆₀₀) pour le dosage du principe actif durant les tests de dissolution en utilisant la loi de Beer–Lambert (1) [18, 69] :

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

Où A : Absorbance ;

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

l : Longueur de la cuve (cm).

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

b) Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible :

Pour réaliser le dosage du principe actif par UV-Visible, une courbe d'étalonnage à l'aide de sept (07) standards a été établie. Le dosage du principe actif dans chaque échantillon a été réalisé à une longueur d'onde de valeur égale à 264 nm.

- La courbe d'étalonnage de l'ibuprofène avec du méthanol :

Le traçage de la courbe d'étalonnage est indispensable pour notre étude car grâce à elle on pourra déterminer les concentrations de notre PA dans toutes les solutions préparées. Pour tracer cette courbe les étapes suivantes ont été suivies :

- Préparation de la solution mère :
- Une quantité $m = 8 \text{ mg}$ d'ibuprofène a été dissoute dans un volume $V = 50 \text{ ml}$ de méthanol.
- Des volumes variés ont été prélevés de la solution mère, pour préparer des solutions filles à différentes concentrations, selon la loi de dilution :

$$\bullet \quad C_1V_1 = C_2V_2$$

- Les volumes à prélever sont fixés et on cherche les concentrations des solutions filles,
- Enfin, nous avons déterminé les valeurs des absorbances (A) correspondantes aux concentrations (C) préparées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. Le tracé de $A = f(C)$ nous a permis d'avoir la courbe d'étalonnage correspondante.

Pour le taux d'encapsulation.

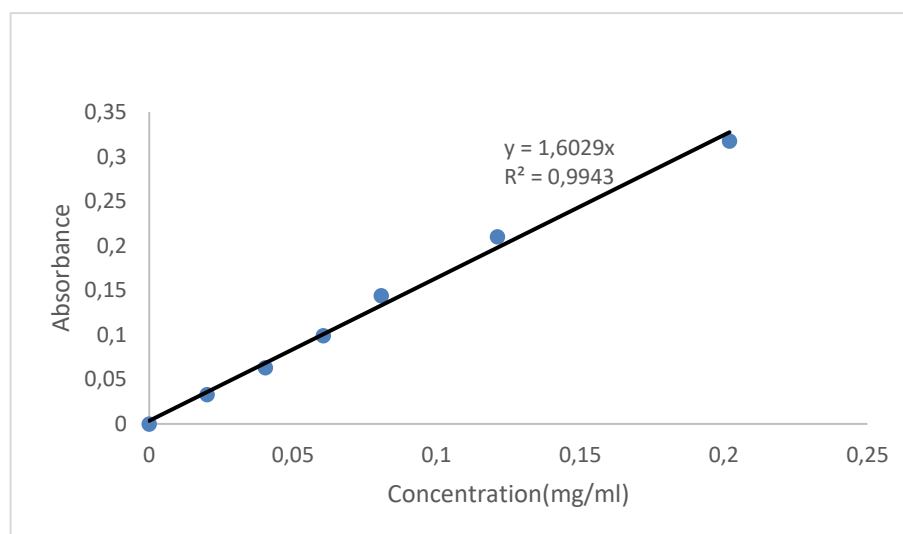


Figure V.24 : Courbe d'étalonnage d'ibuprofène avec du méthanol.

A.2.4.2. Caractérisation des microparticules par IR-TF :**a) Principe :**

L'infrarouge correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules, il a des rayonnements de longueur d'ondes supérieures à celles de la lumière visible et inférieures à celles du domaine submillimétrique. La partie infrarouge du spectre électromagnétique se divise en 3 régions bien distinctes : le proche (13300 à 4000 cm^{-1}), le moyen (4000 à 450 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (450 à 10 cm^{-1}). Lorsque la longueur d'onde apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistre une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise [69].

b) Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie IR-TF :

L'analyse par spectrophotométrie infrarouge permet de distinguer les bandes caractéristiques des principales fonctions chimiques du PLA, d'ibuprofène et des microsphères obtenues; il s'agit d'un outil indispensable pour le suivi des modifications chimiques induites au cours de l'encapsulation et les interactions entre les différents composants. Les spectres infrarouges des différentes formulations ont été réalisés de la manière suivante : les échantillons ont été mélangés à l'aide d'un pilon dans un mortier en verre avec du bromure de potassium KBr. Ensuite, la matière est introduite dans une presse hydraulique sous une pression de 90KN pendant une minute ce qui nous a permis d'obtenir alors des pastilles de KBr renfermant 2% de l'échantillon. Ces dernières sont analysées à l'aide d'un spectrophotomètre IR dans la plage de $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ à la température ambiante.

A.2.4.3. Morphologie des microparticules avec microscope optique et microscopie électronique à balayage (MEB):

La taille et la forme des microsphères ont été observées à l'aide d'un microscope optique au sein de laboratoire au préalable ensuite par MEB (microscopie électronique à balayage).

Partie B : Cinétique de libération in vitro de l'ibuprofène

Cette 2^{ème} partie consiste à étudier la cinétique de libération, in vitro, de l'ibuprofène contenu dans les microsphères de PLA industriel (F15) et de PLA synthétisé (F), dans un milieu simulé intestinal (pH=6,8). Pour ce faire, nous allons procéder dans un premier temps à la préparation du milieu physiologique et à la détermination de la courbe d'étalonnage de l'ibuprofène dans ce milieu (pH=6,8), afin de déterminer la quantité d'ibuprofène libérée. Dans un deuxième temps nous allons comparer la cinétique de libération in vitro d'ibuprofène contenu dans les microsphères de PLA industriel et de PLA synthétisé à celle du PA seul. Une étude comparative de l'effet de la masse moléculaire du polymère sur la cinétique de libération du PA sera effectuée.

B.1. Matériels et matières premières :

B.1.1. Microparticules PLA industriel et PLA synthétisées contenant de l'ibuprofène :

Les formulations utilisées pour la cinétique de libération sont celles où on a obtenu des microparticules de formes sphériques observables par le microscope optique.

B.1.2. Principe actif :

- **Ibuprofène**

La poudre d'ibuprofène utilisé comme témoin, a été gracieusement fournis par la compagnie SAIDAL (media).

B.1.3. Excipients :

- **Dihydrogénophosphate de potassium**

Le dihydrogénophosphate de potassium (KH₂PO₄), pur à 99,50%, utilisé pour préparer les milieux physiologiques fourni par Biochem.

- **Hydroxyde de sodium**

L'hydroxyde de sodium (NaOH), pur à 98% fourni par Biochem.

B.2. Etudes de dissolution in vitro des échantillons :

B.2.1. Préparation du milieu tampon :

La préparation de la solution tampon à pH=6.8 a été faite selon le protocole décrit dans la pharmacopée européenne selon la manière suivante :

- Dans une fiole de 2000ml, une masse m=13.6 g de KH₂PO₄ est dissout dans 500ml d'eau distillé.

- Dans une autre fiole de 1000ml une masse $m= 2.38\text{g}$ de NaOH est dissoute dans 224ml d'eau distillé.
- La solution de NaOH est versée dans la solution de KH_2PO_4 puis compléter avec de l'eau distillé jusqu'au trait du jauge.
- Ensuite à l'aide d'un pH-mètre on mesure le pH de la solution tout en suivant sa valeur à chaque goutte ajoutée :
 - Si le pH trouvé est supérieur à 6.8 on ajoute quelques gouttes d'une solution de HCL ;
 - Si le pH trouvé est inférieur à 6.8 on ajoute quelques gouttes d'une solution de NaOH pour l'ajuster.

B.2.2. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène dans une solution tampon pH=6.8 :

Le même protocole décrit précédemment a été suivie mais en utilisant la solution tampon pour la préparation de la solution mère avec une quantité $m=150\text{mg}$ d'ibuprofène et un volume de solution tampon $V=900\text{ml}$.

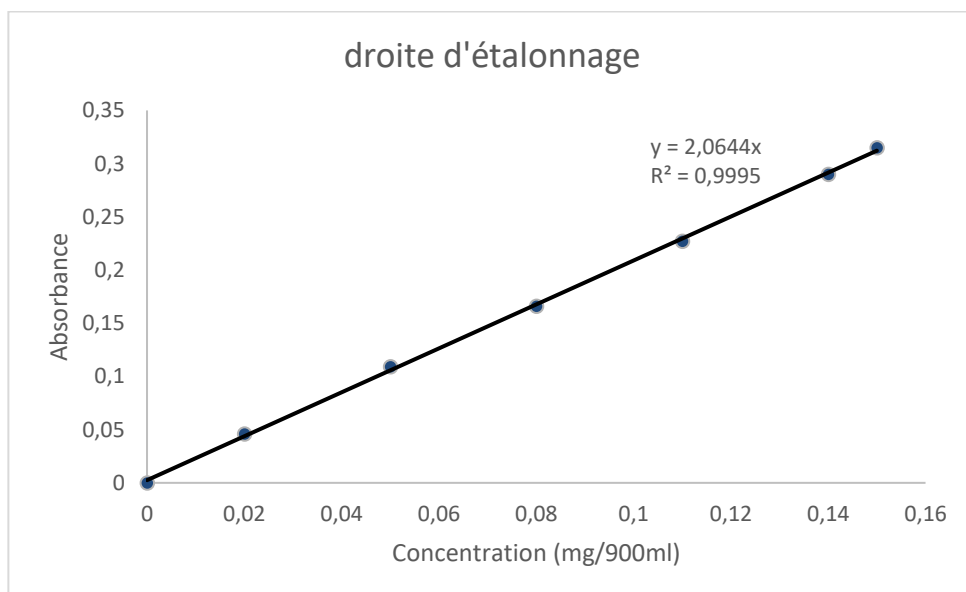


Figure V.25 : courbe d'étalonnage ph=6,8.

B.2.3. Essai de dissolution :

Les tests de dissolution in vitro de l'ibuprofène sont réalisés dans un bain marie mener d'un système d'agitation fermé, rempli avec 360 ml du milieu physiologique (pH=6,8). Pendant ces essais, le réacteur est réglé à une température de 37°C sous une agitation de 50 tours/min. Les microparticules de PLA industriel et PLA synthétisé contenant une quantité d'ibuprofène sont introduites dans le milieu physiologique.

A l'aide d'une seringue, des prélèvements de 5ml sont effectués suivant des intervalles de temps choisis. A chaque prélèvement, le volume du milieu de dissolution est réajusté en introduisant 5ml de la solution tampon pH=6.8. Les échantillons obtenus sont ensuite dosés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible en utilisant la courbe d'étalonnage tracée auparavant (annexe2).

Chapitre VI

Elaboration et caractérisation des microparticules polymériques contenant de l'ibuprofène.

Après l'élaboration des microsphères polymérique on a procédé à la détermination de certains paramètres indispensables pour vérifier l'efficacité de la technique d'encapsulation en déterminant le taux d'encapsulation et en caractérisant les microparticules par quelques techniques tel que IR-FT et MEB.

VI.1. Taux d'encapsulation :

Tout d'abord on a réalisé un balayage de la longueur d'onde pour déterminer la bande caractéristique de l'ibuprofène (λ_{\max}), sur une solution de méthanol contenant l'ibuprofène entre 200 et 400 nm.

La figure ci-dessous montre que l'ibuprofène présente une absorbance maximale à la longueur d'ondes : $\lambda_{\max} = 264$ nm.

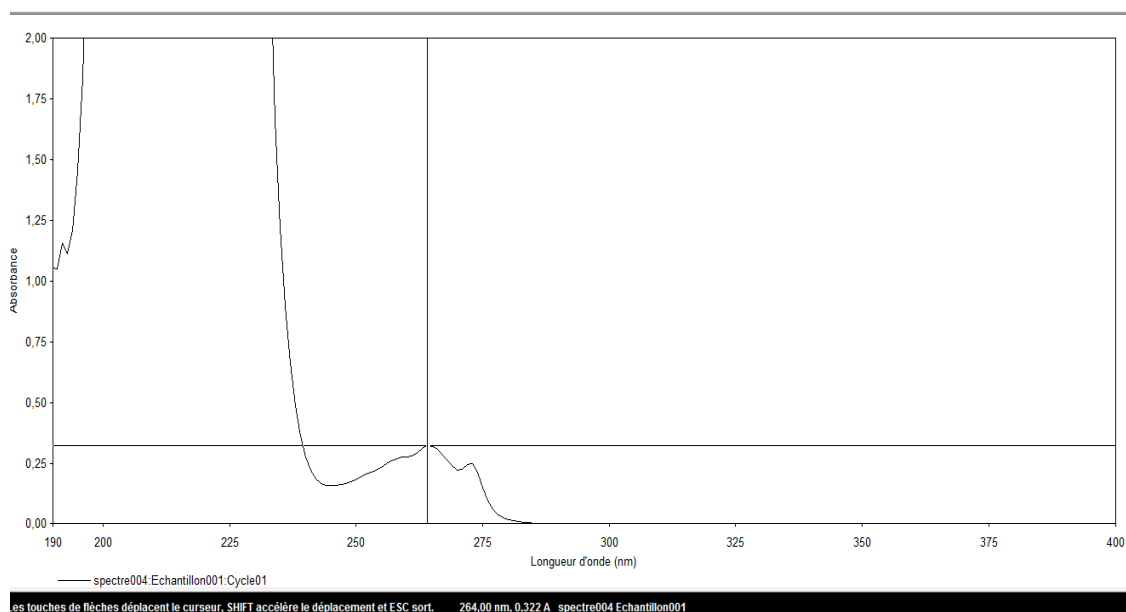


Figure VI.26 : Spectre UV-visible de l'ibuprofène.

Une fois la longueur d'onde fixée pour la suite de notre travail la courbe d'étalonnage a été réalisée à l'aide de 8 étalons standards dont les absorbances ont été mesurées et le résultat est présenté dans la figure ci-dessous.

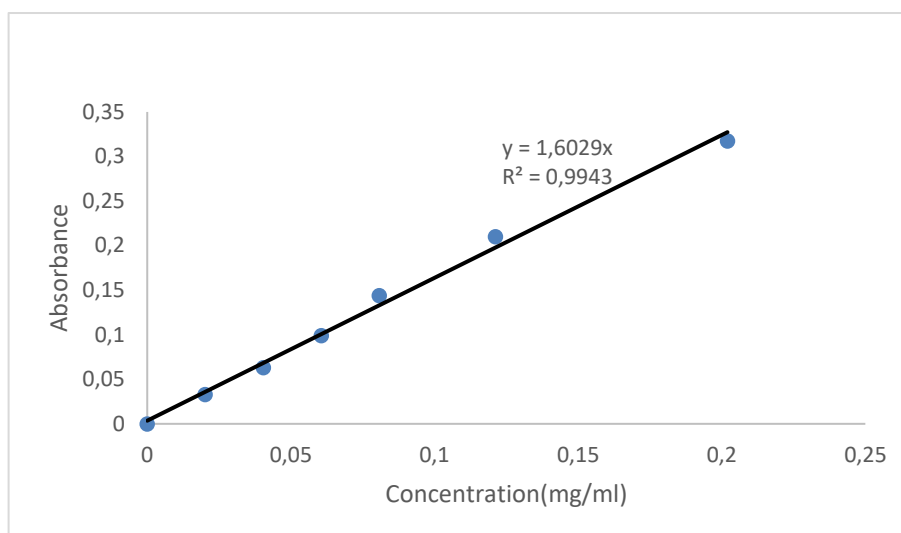


Figure VI.27: Droite d'étalonnage d'ibuprofène avec du méthanol.

La détermination du taux d'encapsulation du principe actif a été effectuée en utilisant la droite d'étalonnage de l'ibuprofène. Le spectrophotomètre utilisé est de la marque EVOLUTION₆₀₀.

Durant ce travail, on a réalisé différents essais en essayant d'adapter le protocole de microencapsulation en fonction du grade de polylactide (PLA) utilisé. Pour cela on a choisi de travailler sur un PLA synthétisé au laboratoire (faible masse moléculaire) et un autre PLA industrielle (haute masse moléculaire). Les formulations obtenues ont été d'abord observées par un microscope optique afin de vérifier la morphologie des microparticules obtenues.

Après plusieurs essais des différents protocoles utilisés, nous avons réussi à obtenir des microparticules bien dispersé avec du PLA industriel contrairement au PLA synthétisé ou on observe beaucoup plus d'agrégats (Figure VI.28). Ceci est probablement dû soit à la grande masse moléculaire industrielle (300000g/mol) comparant au PLA synthétisé (9000g/mol) ou au protocole qui n'est pas adapté au PLA synthétisé.

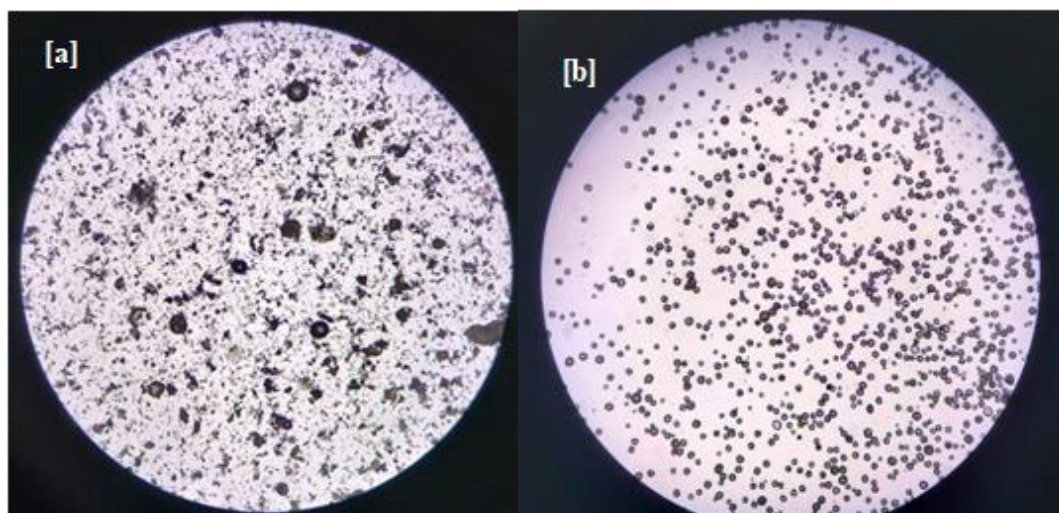


Figure VI.28 : photographie obtenue par microscopie optique : (a)PLA Synthétisé et (b) PLA Industriel.

En se basant sur les résultats obtenus la suite de ce travail concernant la préparation des microparticules est basée sur l'utilisation du PLA industriels.

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

Pour étudier l'effet de trois facteurs suivants : **X1 : Vitesse d'agitation (tr/min)**, **X2 : Temps (min)**, **X3 : La quantité du PLA (mg)**, Les résultats expérimentaux de taux d'encapsulation obtenus par plans d'expériences figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI.13 : Résultats expérimentaux obtenus par JMP7.

Formulation	Vitesse	Temps	Quantité du PLA	EE expérimentale (%)
1	400	270	50	50.71
2	400	180	30	61.29
3	400	270	10	100
4	1000	270	10	95.94
5	1000	270	50	44.89
6	700	360	30	100
7	700	360	10	69.82
8	400	360	30	65.02
9	700	270	30	67.5
10	700	270	30	100
11	700	180	50	71.47

12	700	180	10	92.51
13	700	360	50	66.2
14	1000	360	30	62.02
15	1000	180	30	57.3

Les résultats du taux d'encapsulation obtenus par dosage UV-visible montre un taux d'encapsulation qui atteint les 100% pour trois formulations. Afin de s'assurer de ces résultats on a vérifié l'absorbance du PVA à la même longueur d'onde max de l'ibuprofène.

Le spectre du PVA à la même concentration utilisée montre une absorbance élevée ce qui explique l'influence de ce dernier sur le taux d'encapsulation.

En conclusion nous pensons que le taux d'encapsulation obtenu est influencé par la présence du PVA dans les microparticules.

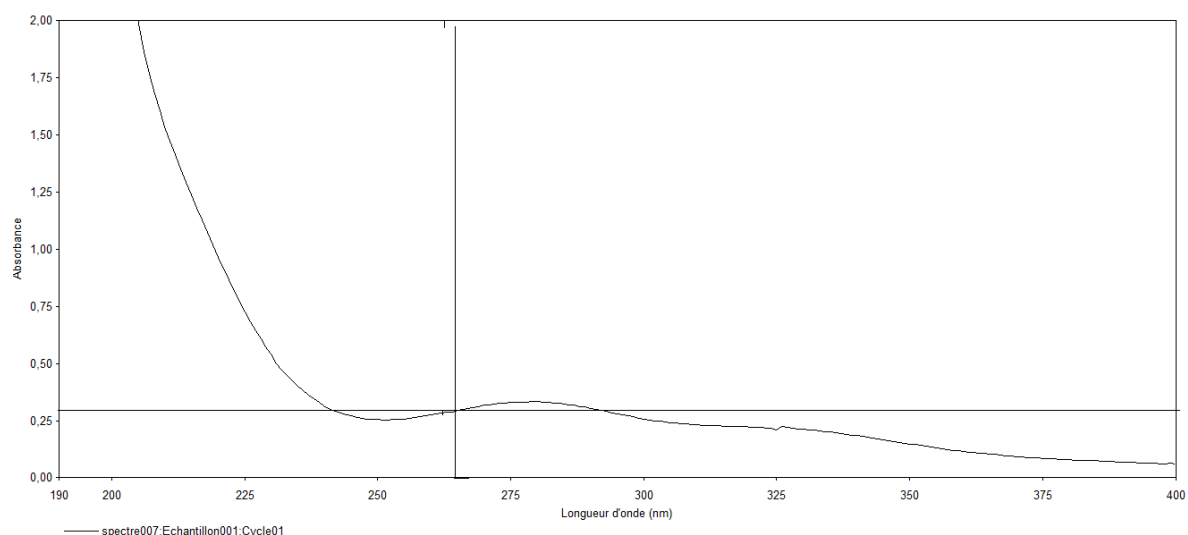


Figure VI.29 : Spectre PVA.

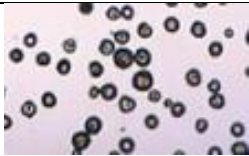
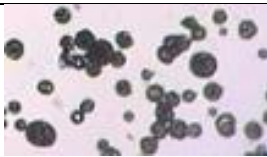

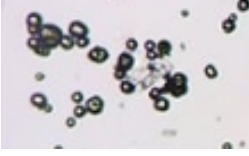
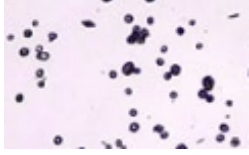
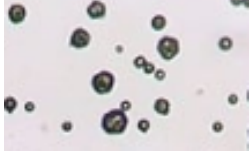
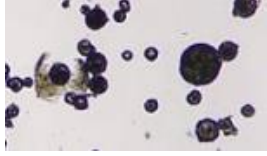

Pour y remédier à ce problème nous avons pensé à l'utilisation soit d'un autre tension actif qui n'absorbe pas à cette longueur d'onde ou bien d'utiliser une autre technique telle que l'HPLC vu son principe de séparation des molécules par un temps de rétention spécifique pour chaque molécule dans les mêmes conditions expérimentale. Pour notre cas par faute de temps et la non disponibilité de la technique d'analyse (HPLC) avant la période des vacances on n'a pas pu résoudre ce problème.

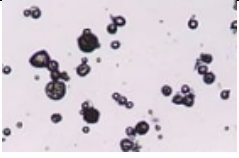
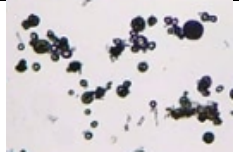
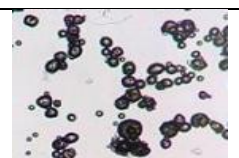
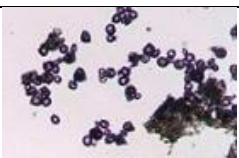
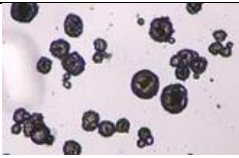
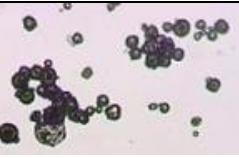
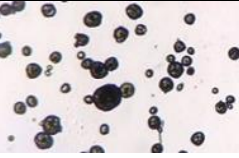
VI.3. Caractérisation des microparticules par microscope optique :

Afin de sélectionner la meilleure formulation du point de vue forme de la microparticule et l'état de dispersion,

Les 15 formulations obtenues en utilisant les plans d'expériences ont été analysées par microscopie optique avec un zoom de 10 x, les résultats obtenus sont montrés dans le tableau ci-dessous :

Tableau VI.14 : Les formulations analysées par microscope optique.

Formulation	Figure	Commentaire
Formulation 1		Microparticules de formes sphériques de taille moyenne, manque d'agrégats et de fragments.
Formulation 2		Microparticules sous forme d'agrégats.
Formulation 3		Microparticules non sphériques et de différentes tailles présence de fragments.
Formulation 4		Microparticules sous forme d'agrégats et présences de cristaux PLA et IBF non réagit.
Formulation 5		Taille très petites homogènes avec quelques agglomérations des microparticules.
Formulation 6		Microparticules tailles différents non homogènes.
Formulation 7		Microparticules avec des tailles variables et présences d'agglomérat.
Formulation 8		Microparticules agglomérées

Formulation 9		Microparticules de tailles variables non homogènes et présence d'IBF et PLA non réagit
Formulation 10		Microparticules de taille variable agglomérées et présences des cristaux PLA et IBF.
Formulation 11		Microparticules à des tailles et forme non sphériques et agglomérées.
Formulation 12		Microparticules homogènes mais présences d'IBF et PLA non réagit.
Formulation 13		Microparticules de forme variables et non homogènes.
Formulation 14		Agrégats de microparticules et non homogènes.
Formulation 15		Microparticules de taille non homogènes et pas d'agrégats.

Selon notre observation on a remarqué que la meilleure formulation est la numéro 1. Cette dernière a été observée encore une fois avec un agrandissement de 10x figure (a) et de 40x figure (b).

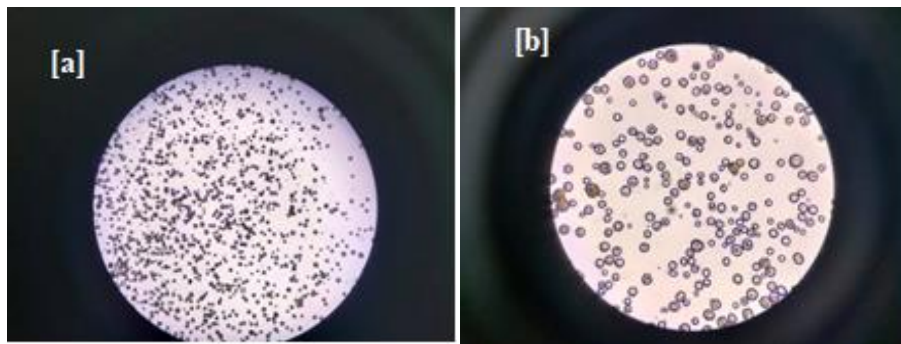


Figure VI.30: formulation 01 (a : 10x ; b: 40x).

VI.4. Microscopie électronique à balayage (MEB) :

Afin d'étudier la forme des microparticules et leurs tailles, l'analyse par microscopie électronique à balayage a été réalisée sur la formulation numéro 1 au centre de recherches en technologies industrielles CRTI, UDCMA à Sétif. Les images obtenues sont représentées sur les figures suivantes :

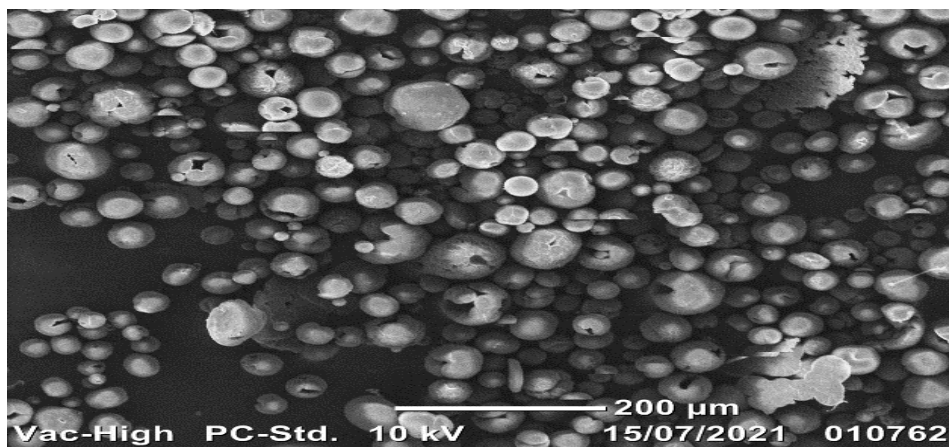


Figure VI.31 : micrographie obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB) de la formulation 01.

D'après les images obtenues par MEB les microparticules ont une forme sphérique avec une taille qui varie entre 13 μm et 92 μm .

VI.5. Caractérisation spectroscopique IR-TF :

L'analyse IR-TF est utilisée afin de confirmer la présence d'ibuprofène dans les microsphères de PLA et d'étudier d'éventuelles interactions entre le PA et le PLA. Les spectres IR-TF d'ibuprofène pur, du PLA pur, et des microparticules du PLA contenant l'ibuprofène ont été enregistrés entre 500 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} à l'université de Bejaïa.

La figure VI.31 montre le spectre Infrarouge à Transformée de Fourier (IR-TF) de l'ibuprofène pur.

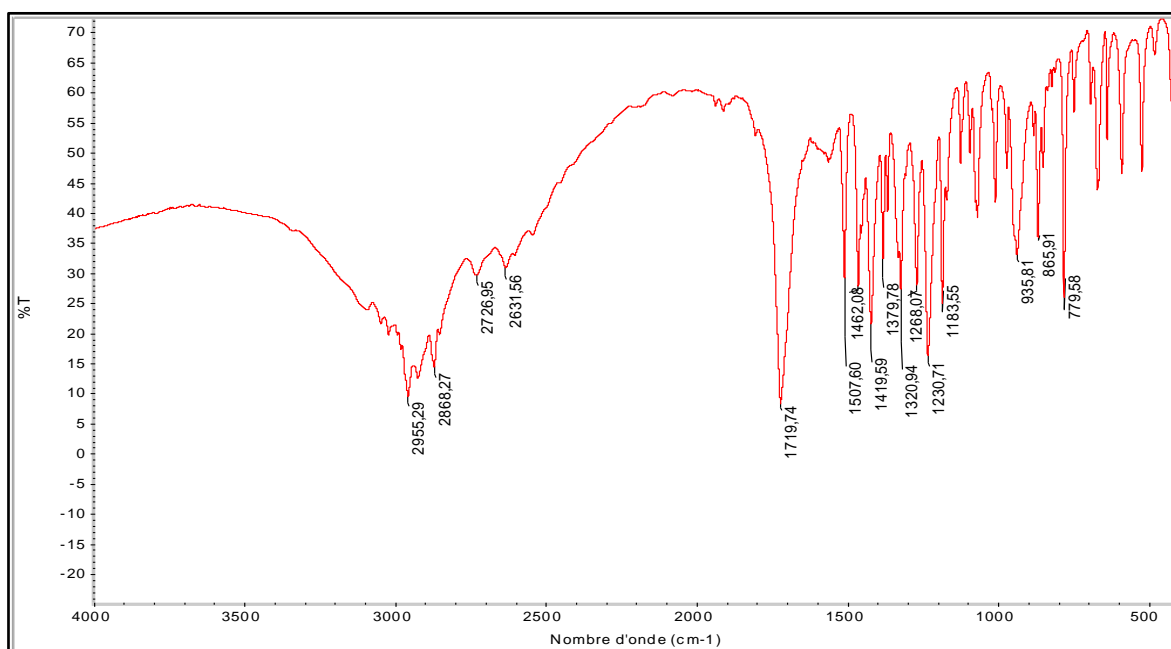


Figure VI.32 : Spectre IR d'IBF pur.

La comparaison avec les spectres de l'ibuprofène trouvés dans la littérature (J. Namur, 2009 ; G. Bannach, 2010)[71], nous a permis d'indexer notre spectre, et le tableau suivant résume les pics caractéristiques de l'ibuprofène pur ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

Tableau VI.15: Les bandes d'absorptions IR caractéristiques de l'Ibuprofène.

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Liaison et type de vibration
2955.29	Vibration d'élongation antisymétrique de CH ₃
1719.74	Vibration d'élongation de C=O
1507.60	Vibration d'élongation de C-C
1419.59	Vibration d'élongation/déformation antisymétrique de C-C-O-H
1268.07 1230.71 1183.55	Vibration d'élongation de C-O (COOH) et vibration de déformation de O-H
935.81	Vibration de déformation hors du plan de O-H (dimère acide)

La figure ci-dessous présente le spectre infrarouge du PLA pur.

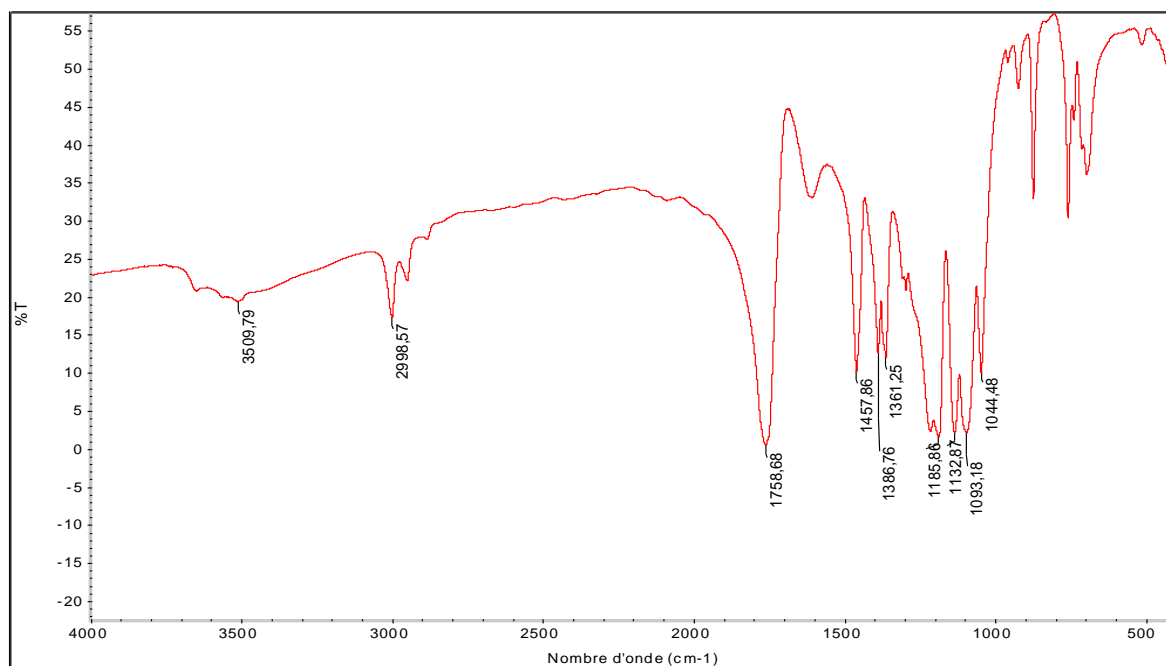


Figure VI.33 : Spectre IR du PLA pur.

Le spectre IR du PLA révèle l'existence de plusieurs groupements fonctionnels. Une bande étroite et intense, est détectée à $1758,68 \text{ cm}^{-1}$ correspond à la vibration d'élongation de la liaison du groupement carbonyle (C=O) de la fonction ester. La bande située à $2998,57 \text{ cm}^{-1}$ est attribuée à l'élongation de la liaison (C-H) du groupement (CH_3), l'ensemble des bandes d'absorption ainsi que leurs modes de vibration figurent dans le tableau suivant [66] :

Tableau VI.16 : Bandes d'absorption IR caractéristique du PLA.

Nombre d'onde (cm^{-1})	Liaison et type de vibration
3509.79	Vibration d'élongation asymétrique OH (COOH)
2998.57	Vibration asymétrique C-H de CH_3
1758.68	Vibration C=O forte
1457.86	Vibration de déformation CH_3
1185.86	La vibration d'élongation de la liaison C-O du groupe ester.
1044.48	

Dans la figure VI.34 le spectre IR-TF de PLA, IBF, Microparticules et KBr enregistré entre les nombres d'onde 500 et 4000 cm^{-1} ont été regroupés dans un même graphe.

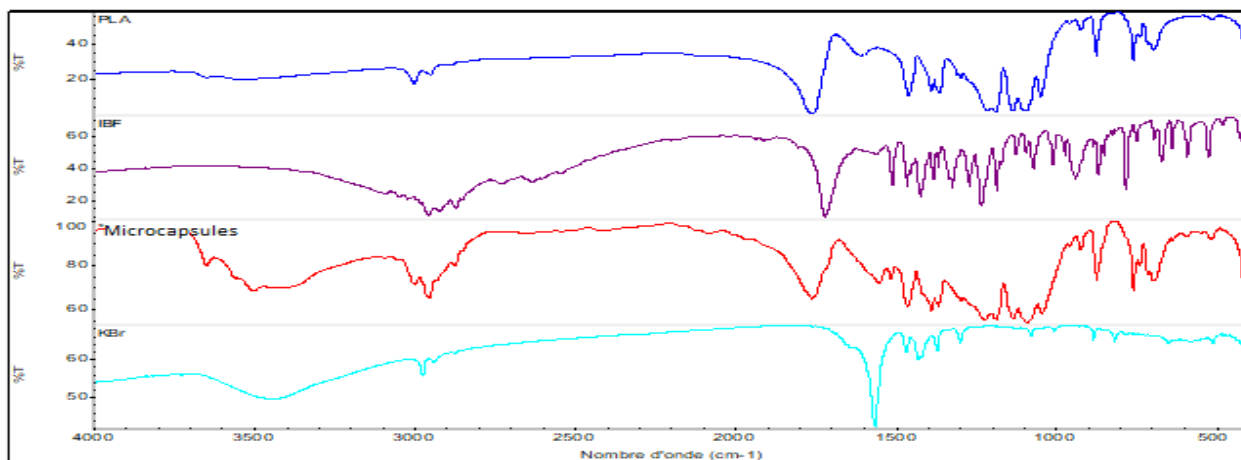


Figure VI.34 : Spectre IR-TF du PLA, IBF, microsphères et KBr.

Afin de mieux observer les différents pics d'absorption des échantillons nous avons décidé de se baser sur la région des nombres d'onde variant entre 1400 et 2400 cm^{-1} (Figure VI.35).

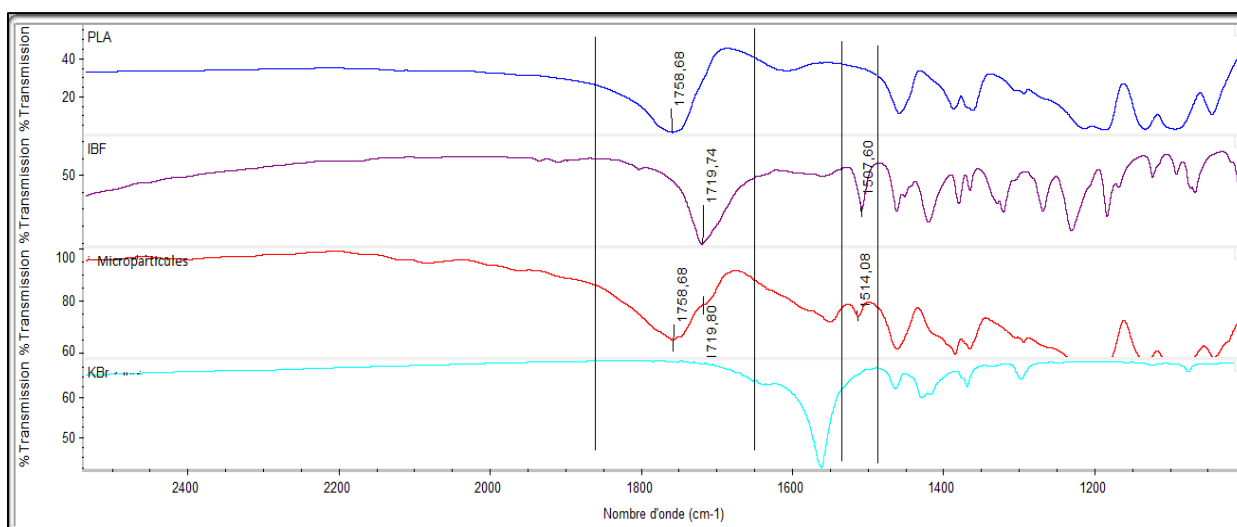


Figure VI.35 : Spectre IR-TF du PLA, IBF, microparticules et KBr.

Par l'analyse du spectre IR-TF des microparticules chargées d'ibuprofènes on retrouve la plupart des bandes caractéristiques du polymère et du principe actif. On observe aussi un recouvrement des bandes de PLA et d'ibuprofène situées respectivement à 1758.68 cm^{-1} et à 1719.74 cm^{-1} qui révèlent leurs présences dans les microparticules. Ce résultat montre l'absence d'interaction entre le PLA et l'ibuprofène et que ce dernier a été bien encapsulé.

Conclusion
et
Perspectives

Conclusion et perspectives

Pour ce travail on s'est fixé comme but de réaliser une encapsulation de l'ibuprofène dans une matrice polymérique du PLA par la technique d'émulsion simple et évaporation de solvant.

Dans un premier temps nous avons utilisé le plan d'expériences dit de Box Behnken, afin d'optimiser les paramètres expérimentaux de l'encapsulation. Une matrice de formulation a été obtenue en variant trois paramètres :

X1 : la vitesse d'agitation, X2 : le temps et X3, la quantité du PLA.

Les microparticules obtenues sont caractérisées par microscope optique, MEB et IR-TF. Après interprétation des résultats nous avons ressorti les conclusions suivantes :

L'analyse par microscopie optique a permis d'observer l'état des différentes formulations préparées et de choisir la formulation1 qui présente une bonne dispersion des microparticules sans présence d'agrégats (film polymère, poudre d'ibuprofène...).

Les micrographies MEB de la formulation1 montrent que les microparticules obtenues sont de forme sphérique de tailles variant de 13 à 92 μm .

L'analyse par IRTF de la formulation n'a pas mis en évidence d'éventuels interactions entre le polymère (PLA) et le principe actif (IBF).

En perspectives, il serait nécessaire de poursuivre ce travail en :

- Modifiant la technique de caractérisation en passant de la spectroscopie UV-Visible vers l'HPLC.
- Utiliser un autre tension actif pour y remédier au fait que ce dernier et le principe actif absorbe à la même longueur d'onde, ce qui conduit à une erreur dans le calcul du taux d'encapsulation.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] SCHWARTZ.K.(2011). « Inflammation et maladies : clé de compréhension ». Inserm,74p.
- [2] VIDAL.L et George 1914 dictionnaire des spécialités pharmaceutiques,123. À Paris.
- [3] <http://version2.eco-conception-prediag.fr/documents/Polymeresbiodegradables.pdf>. Fiche technique : les polymères biodégradables.
- [4] GENDRE.L. SAVARY.A. SOULIER.B. (2009). « Les plans d'expériences ». ens cachan. Ressource publié sur EDUSCOL-STI.
- [5] France, Législateurs, Article L5111-1 du Code de la Santé Publique paru au JORF. (2007). Disponible sur www.legifrance.gouv.fr.
- [6] HAMADOU.N. MOKHNACHE.A. (2017). « Evaluation microbiologique (Bioévaluation) et physicochimique dans l'industrie pharmaceutique ». Mémoire master professionnalisant. Université de Constantine 1.
- [7] TALBERT.M. Willoquet.G. Labayle.D. « Guide pharmaco », Edition Lamare, France, (2001).pp : 25-44.
- [8] PROUCHANDY.C. (2018). « Les médicaments génériques et biosimilaires ». Thèse doctorat. Université DE PICARDIE JULES VERNE.
- [9] VALLET.T. (2017). « Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments ». Thèse doctorat. ÉCOLE DOCTORALE n° 432 : Science des Métiers de l'ingénieur Doctorat Paris Tech.
- [10] CHELLAKH.A. (2018). « Formulation et détermination de qualité d'un produit pharmaceutique par une méthode d'analyse ». Mémoire master académique. Université MOHAMED BOUDIAF M'SILA.
- [11]<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3119/les-medicaments-a-liberation-modifiee.html>
- [12] DEKYNDT.B. (2015). « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches ». Thèse doctorat. Université DE LILLE 2.
- [13] HAMACHE.A, GHANEM.S. (2015). « Optimisation des paramètres d'encapsulation de chlorhydrate de metformine dans la matrice PLA ». Mémoire master. Université A.MIRA BEJAIA.
- [14] TUCCIO.G. (2018). « Automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens étude de terrain en officine et évaluation des risques ». Thèse doctorat. Université DE LILLE 2.

- [15] TOUNSI.A, YAKOUBI.L. (2013). « Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matrice polymère (β -cyclodextrine /poly (acide lactique)), préparée par évaporation de solvant ». Mémoire master. Université A.MIRA BEJAIA.
- [16] MELLAHI.D, SOUALMI.T. (2015). « Optimisation de quelques paramètres de lyophilisation d'un anti-inflammatoire à base du diclofénac sodique ». Mémoire master. Université A.MIRA BEJAIA.
- [17] LÜLLMANN.H, MOHR.K,ZIEGLER.A. Atlas « atlas de poche de Pharmacologie». 2^{ème} Edition Flammarion Medicine- Sciences, Paris, 1991, 338 pages
- [18] AZZOUZ.E. (2011). « Etude des interactions de mélange (polymères biodégradables / principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparation ». Thèse magister. Université A.MIRA BEJAIA.
- [19] KEFF.A. (2018). « Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge pharmacologique de la douleur non cancéreuse par des antalgiques de prescription médicale facultative ». Thèse doctorat, université TOULOUSE III.
- [20] AZZOUZ.E. (2016). « Élaboration de microsphères à base de polyesters pour une application thérapeutique : micro encapsulation de l'ibuprofène par la polycaprolactone et un copolymère polycaprolactone-g-polyéthylène glycol ». Thèse Doctorat. Université A .MIRA BEJAIA.
- [21]<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2691687-anti-inflammatoires-sans-ordonnance-liste-precaution/>
- [22] BAZARD.O. (2011). « Les médicaments dans les eaux : présence et impact ecotoxicologique. Exemple de trois molécules : ibuprofène, Carbamazepine et ethinyl-estradiol ». Thèse Doctorat. Université Henri Poincaré Nancy 1.
- [23] PEPIN.J-M. (2006). « Impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement ». Thèse en vue de l'obtention de grade de maître en environnement. Université de SHERBROOKE.
- [24] AUTRET-LECA.E. (2006). « Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie post opératoire : encore des controverses ». Club de l'anesthésie : réanimation en ORL.
- [25] ISSAADI.K, NEDJAI.K. (2016). Optimisation par les plans d'expériences des paramètres d'encapsulation d'un antihypertenseur dans des polymères biodégradable. Mémoire master. Université A.MIRA BEJAIA.
- [26] LONGIERAS.A. (2005). « Mise au point d'un milieu solide inerte pour l'étude de la biodégradation des polymères dans le compost », Thèse Doctorat en chimie des matériaux. Université REIMS.

- [27] JACQUAT.C. (2013). « Vieillissement des biopolymère : étude structurale et fonctionnelle ». Thèse Doctorat. Université LORRAINE.
- [28] MAIZA.M. (2016). « Formulation et caractérisation des matériaux biodégradables à base de l'acide polylactique-Plastifiants ». Thèse Doctorat. Université F.ABBAS SETIF 1.
- [29] DOUMBIA.S. (2012). « Développement de filaments nanocomposites à base de polylactide (PLA) - Application aux textiles antibactériens ». Thèse Doctorat. Université LILLE 1.
- [30] REN.J. (2010). « Biodegradable Poly(Lactic Acid): Synthesis, Modification, Processing and Applications ». Tsinghua Université Press, Beijing and Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [31] GELINAS.L. (2013). « Plastiques biosources : étude de leur performance environnementale comparativement aux plastiques pétrochimiques ». Thèse en vue de l'obtention de grade de maître en environnement. Université de SHERBROOKE.
- [32] AOUCI.K, BOUCHEROU.H. (2016). « Plastification du poly acide lactique par procédé extrusion réactif ». Mémoire Master. Université A.MIRA BEJAÏA.
- [33] JULIEN. J.M. (2011). « Développement de polymères et composites alvéolaires bio-sourcés à base de poly (acide lactique) ». Thèse de Doctorat. Université de LILLE 1.
- [34] BENSEGHIR.S. (2011). « La plastification du Poly (acide lactique) PLA par des bio-plastifiants ». Mémoire Magister. Université A.MIRA BEJAIA.
- [35] HOUICHI MANI.H. (2016). « Etude de la mise en oeuvre de l'acide poly (lactique) par le procédé d'extrusion film : Relation structure-procédé ». Thèse Doctorat. Université LYON.
- [36] WERTZ.J.L. (2011). « L'amidon et le PLA : deux biopolymères sur le marché », Document Val Biom – Gembloux Agro-Bio Tech, Document FARR-Wal – avec le soutien de la Région Wallonne.
- [37] BENITA.S. (2006). « Microencapsulation Methods and Industrial Applications ». 2^{ème} Edition. taylor and francis group. New york London. 749pages.
- [38] AGNIHOTRI.N, MISHRA.R, GODA.C, ARORA.M. (2012). «Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery». Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN 2249- 1023. India.
- [39] CAMPOS.E, BRANQUINHO.J, CARREIRA.A.S, CARVALHO A, COIMBRA P, FERREIRA P, GIL. M.H. (2013). « Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications ». European Polymer Journal 49 2005-2021, Elsevier.

- [40] ASSAS.N. (2019). « Elaboration et caractérisation de microparticules chargées de principe actif thérapeutique par encapsulation. Optimisation et modélisation des transferts de matières » thèse doctorat. UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF 1.
- [41] BENOIT J.P, RICHARD J, CLAIR M. (2013). « Microencapsulation », techniques de l'ingénieur. J 2210, p1–22.
- [42] ZAHAF.M. (2013). « formulation des microcapsules à libération prolongée à base de principe actif très peu soluble ou insoluble et caractérisation biopharmaceutique. » mémoire master professionnel. Université BLIDA. En génie des procédés pharmacie industriel.
- [43] BOUKHOUYA.I. (2019). « Elaboration de microparticules chargées d'Amoxicilline et de Théophylline à partir de polymères biodégradables ; Etude cinétique de leur libération. » thèse doctorat. Université DJILLALI LIABES De Sidi Bel-Abbes. Faculté Des Sciences Exactes Département De Chimie.
- [44] LARBI.O. (2019). « Microencapsulation et libération des principes actifs : l'huile essentielle de *Tetraclinis articulata* (VAHL) (Thuya de Berberie) et l'Hydrochlorothiazide à partir des polymères biodégradables et biocompatibles » thèse doctorat. UNIVERSITE DJILLALI LIABES.
- [45] BOUHALOUA.N, HAMEL.M.(2020). « L'Application de la technique d'évaporation de solvant à l'encapsulation d'une substance médicamenteuse à base d'un antalgique » mémoire master. université A.MIRA.Département génie des procédés. Fonction génie pharmaceutique de Bejaia.
- [46] ANTONIETA ANAYA CASTRO. M. (2018). « Optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs destinés à la voie orale » thèse du doctorat en sciences des agroressources. L'université de toulouse.
- [47] BILE.J. (2015). « Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés » thèse doctorat.UNIVERSIT2 CLAUDE BERNARD-LYON1. Ecole de chimie.
- [48] MOHAMMADALINEJHAD.S, KUREK.M.A. (2021). « Microencapsulation of Anthocyanins—Critical Review of Techniques and Wall Materials ». Appl. Sci.11, 3936. <https://doi.org/10.3390/app11093936>.
- [49] GUZMAN.M ET ALL. (1996). « preparation, characterization and in vitro drug release of poly-caprolactone and hydroxypropyl methylcellulose phthalate ketoprofen loaded microspheres ».Journalofmicroencapsulation,PMID: 8903783.

- [50] AZOUZ.H, DAHMOUNE.F, REZGUI.F, G'Sell.C. (2015). « full factorial design optimization of anti-inflammatory drug release by PCL-PEG-PCL microspheres. ». Materials science and engineering C.PMID: 26478328 ;DOI: [10.1016/j.msec.2015.08.058](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.058) .
- [51] SADOUNE.O. (2018). « Optimization of valsartan encapsulation in biodegradable polyesters using Box-Behnken design. ». Materials science and engineering C, PMID: 29853082.
- [52] BOULOURTCHIAN.N, KARIMI.K, ABOOFAZELI.R. (2005). « preparation and characterization of ibuprofen microspheres. ».
- [53] ZOU.JET all. (2014). « preparation of poly(L-lactic Acid) microsphere. » journal of macromolecular science. part B: physics.
- [54] GOUPY.J, CREIGHTON, L. (2006).« Introduction au plan d'expérience ». Dunod. Paris. Pages 336.
- [55] RABIER.F. (2007).« Modélisation par la méthode des plans d'expériences du comportement dynamique d'un module IGBT utilisé en traction ferroviaire ». Thèse de doctorat, Université de Toulouse.
- [56] BOUZAOUIT- BOUDJENIBA. N. (2016). « Optimisation de la synthèse enzymatique d'esters de sucres par la méthodologie des plans d'expériences ». Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar – Annaba.
- [57] FADIL,M.,FARAH,A.,IHSSANE,B.,HALOUI,T.,RACHIQ,S.(2015).« Optimization of parameters influencing the hydrodistillation of Rosmarinus officinalis L. By response surface methodology ».J. Mater. Environ. Sci; 6 (8), 2346-2357.
- [58] GHERAIRI.L. (2011).« Etude de l'effet de la température sur la stabilité des émulsions à base de caséinate de sodium à l'aide des plans d'expériences ».Mémoire de fin d'étude. Université de KasdiMarbah. Ouargla.
- [59] RABIER. F. (2007).« Modélisation par la méthode des plans d'expériences du comportement dynamique d'un module IGBT utilisé en traction ferroviaire ».Thèse de doctorat. Université de Toulouse.
- [60] SEFROU.Z. (2020). « Séparation des ions de lanthane(III) par la technique de point de trouble. Optimisation expérimentale et statistique ». Thèse de doctorat. Université Abou-BekrBelkaid – Tlemcen.
- [61] BARNAT.S. (2011).« Etude prédictive de fiabilité de nouveaux concepts d'assemblage pour des « system-in-package » hétérogènes ». Thèse de doctorat.Université Bordeaux I.
- [62] HAMMOUMRAOUI.L, TOUTOU.Z. (2018).« Optimisation du Procédé d'encapsulation mixte de la vitamine E ».Mémoire master.Université A. MIRA. BEJAIA.

[63] <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/doe/supporting-topics/factorial-and-screening-designs/factorial-and-fractional-factorial-designs/#what-is-a-factorial-design>.

[64] LOAIZA AMBULUDI.S. (2012). « Étude des propriétés physiques et du comportement mécanique des Basaltes : étude cinétique, mécanistique et toxicologique de l'oxydation dégradante de l'Ibuprofène par l'oxydation avancée électrochimique et photochimique ». Thèse Doctorat. Université PARIS-EST

[65] FECZKO.T. TOTH.J. DOSA.G-Y. GYENIS.J. (2011). «Optimization of protein encapsulation in PLGA nanoparticles ». Chemical Engineering and Processing. 50 757– 765.

[66] HOMBREIRO PEREZ.M. ZINUTTI.C. LAMPRECHT.A. UBRICH.N. ASTIER.A. HOFFMAN.M. BODMEIER.R. MAINCENT P. (2000). «The preparation and evaluation of poly (ε-caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and a hydrophilic drug », J. Controlled Release, 65, 429-438. 1er paragraphe.

[67] SANDHYA.RAJ-S. SUNDRAMOORTHY.K.VETRCHELVAN.T. (2010). «Formulation, Development and in vitro evaluation of valsartan mucoadhesivemicroparticules ». Int. J. Of Pharmacy et Technology. 1315-1327.

[68] KAMOUN.A. CHAABOUNI.M-M. AYEDI H.F. « Plans d'expériences et traitements de surface (MSR) ». Techniques de l'ingénieur. Doc. M 1429. 1-24.

[69] GROSS.J. (2011). « Caractérisation de surfaces biofonctionnalisées pour l'étude de protéines de la chaîne respiratoire par spectroscopie infrarouge couplée à l'électrochimie ». Thèse Doctorat. Université de Strasbourg.

[70] Zhong-cheng Z., Jian-ming R., Bai-yun H., Ya-jun L., Jian-peng Z., Hai-bo Z. Preparation and characterization of poly(D,L-lactide) and its porous biomaterials. J. Cent. South Univ. Technol. 12 (2005) 1-4

[71] Namur J., Wassef M., Pelage J.P., Lewis A., Manfait M., Laurent A. Infrared microspectroscopy analysis of ibuprofen release from drug eluting beads in uterine tissue. Journal of Controlled Release 135 (2009) 198-202.

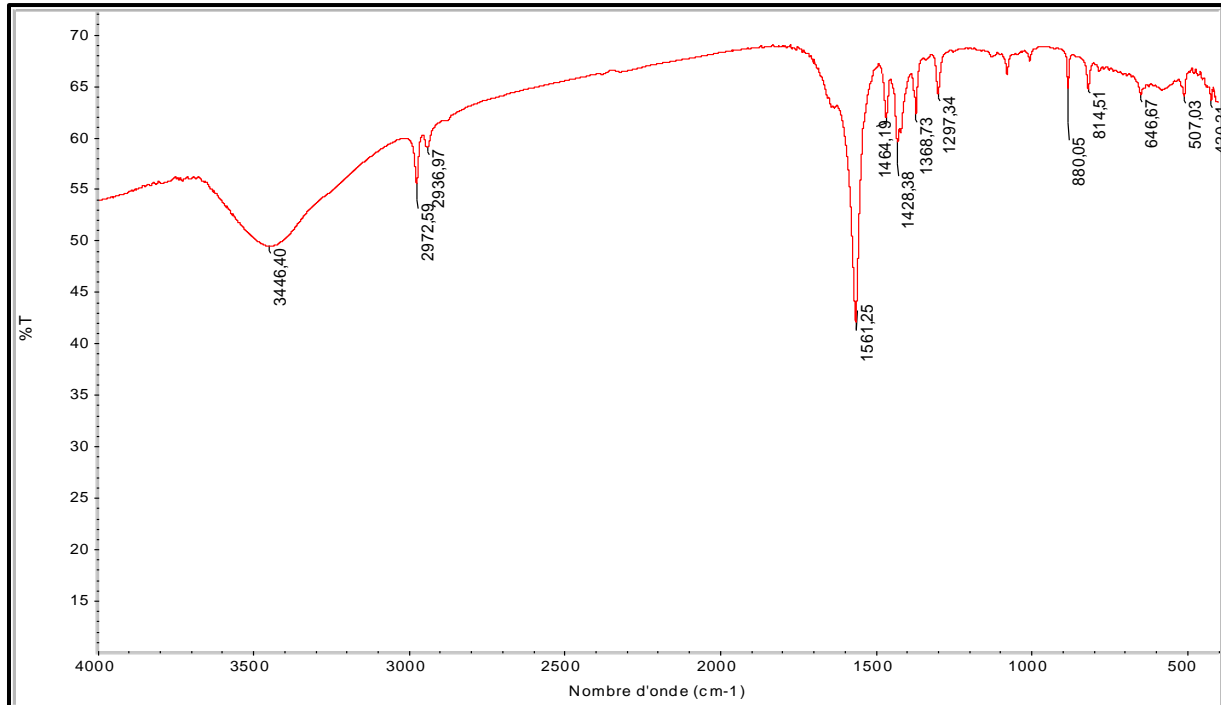
[72] SADOUN.O.(2020). «Optimisation des paramètres d'encapsulation d'un antihypertenseur (valsartan) dans deux polyesters biodégradables (polylactide (PLA) et polycaprolactone (PCL)), et modélisation de sa cinétique de libération ».thèse Doctorat Université A.Mira.bejaia.

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Analyse spectroscopie Infrarouge TR :

a) Spectre IR du Kbr :



Annexe 2 : Installation mise en œuvre pour l'étude de la cinétique de libération.

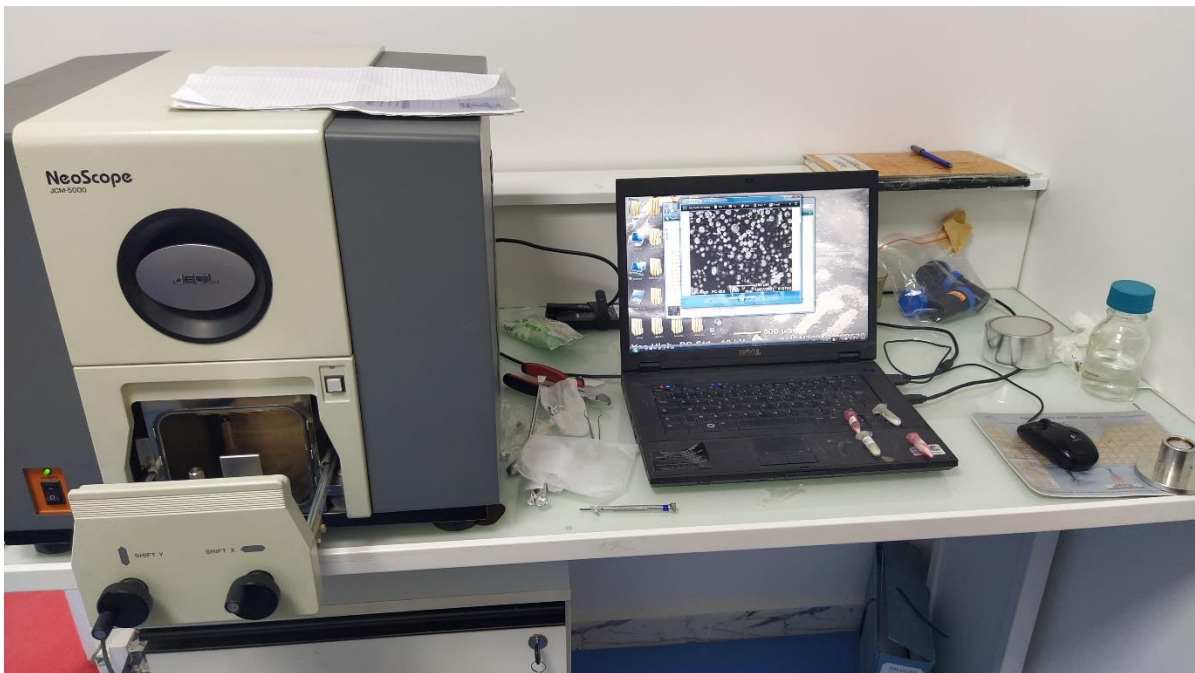


Annexes

Annexe 3 : Microscope optique (OLYMPUS).

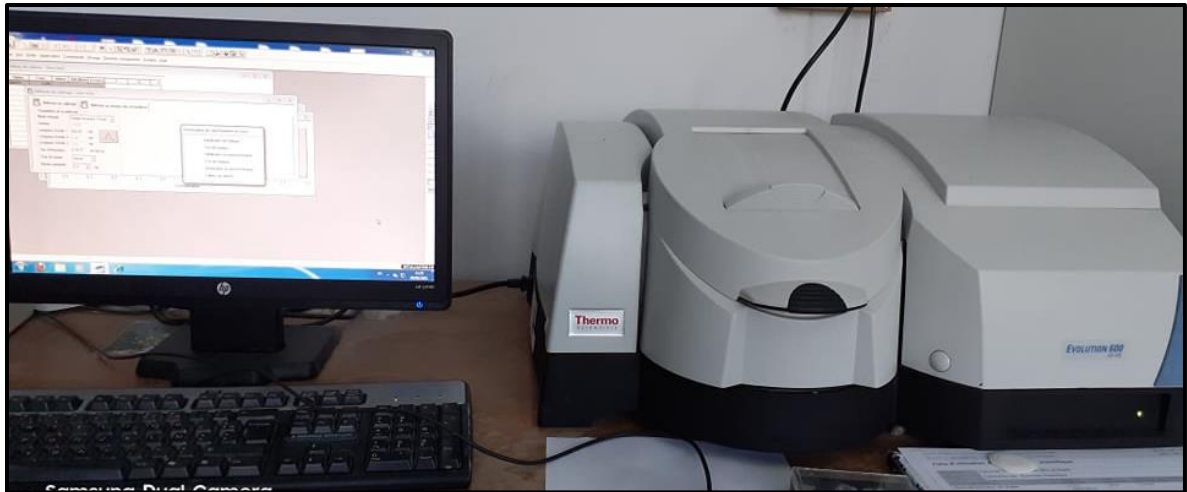


Annexe 4 : Microscopie électronique à balayage.

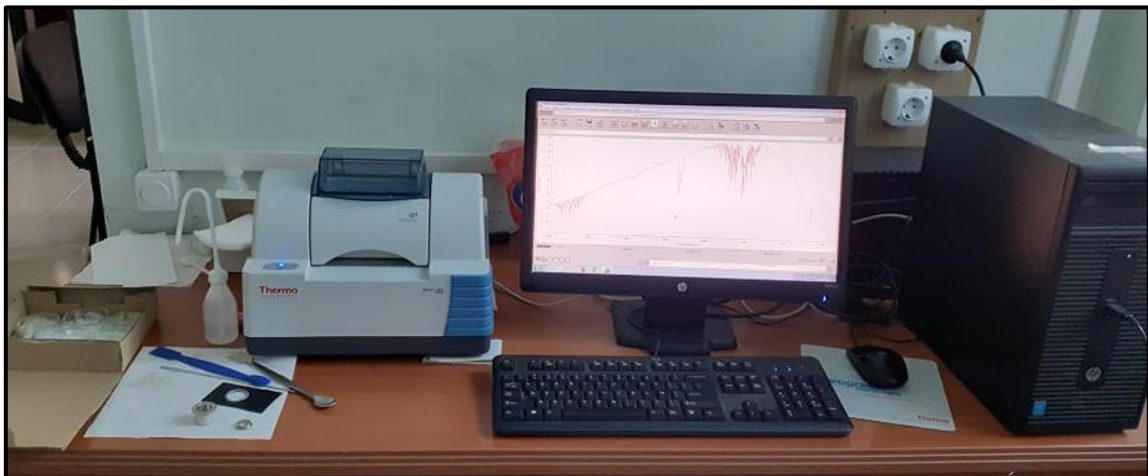


Annexes

Annexe 5: Spectrophotomètre UV-visible (Thermo SCIENTIFIC)



Annexe 6 : Appareil IR (Thermo SCIENTIFIC)

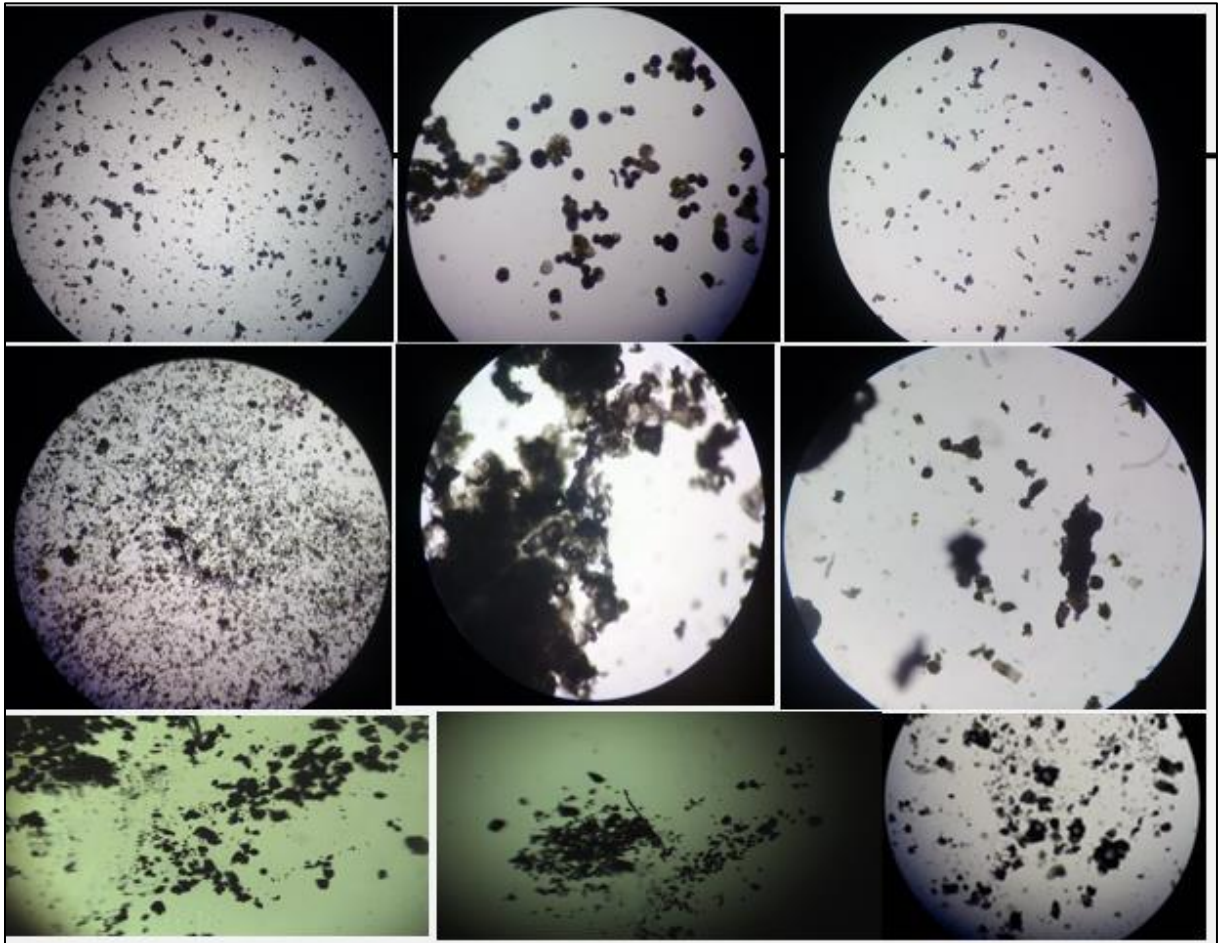


Annexe7 : autoclave (étuve) (memmert)

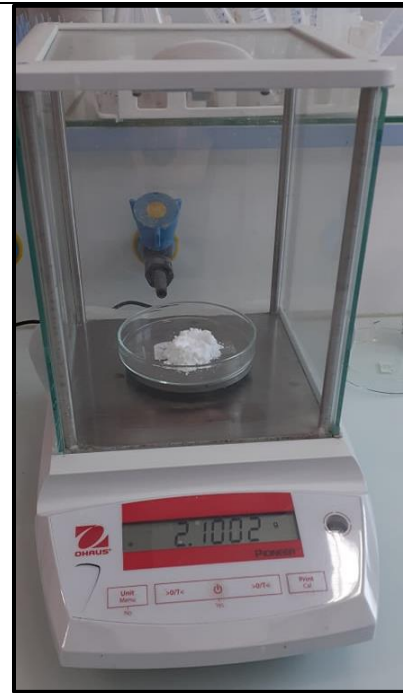


Annexes

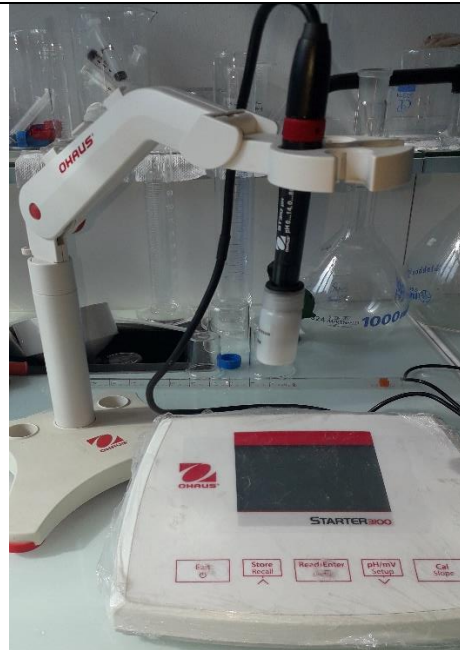
Annexe 8 : Certaines formulations obtenues avec les protocoles trouver dans la littérature et certaines formulations obtenues avec le Pla synthétisé.



Annexes



Annexe 9 : Balances analytique (OHAUS)



Annexe 10 : PH-mètre (OHAUS)



Annexe 11 : Dessiccateur



Annexe12 : Vortex (Heidolph)

Résumé :

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien présentant une faible biodisponibilité et un temps de demi-vie court. L'objectif de cette étude consiste à préparer des microparticules à base de polymères biodégradables PLA contenant l'anti-inflammatoire (l'ibuprofène), en utilisant la technique d'émulsion-évaporation du solvant. Afin d'optimiser les paramètres d'encapsulation nous avons utilisé les plans d'expériences, pour cela une matrice de type Box Behnken a été réalisée avec trois variables indépendantes (**X1** : vitesse d'agitation ; **X2** : temps et **X3** : quantité du PLA). La formulation optimale observée par le microscope optique a été analysé par MEB pour nous renseigner sur la forme et la taille des microparticules, cette analyse a montré que les particules ont une forme sphérique et une taille variante entre 13 et 92 μm . Enfin, une analyse IR-TF nous a renseigné sur le contenu des microparticules.

Abstract :

Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug with low bioavailability and a short half-life. The aim of this study is to prepare microparticles based on biodegradable polymers (PLA) containing the anti-inflammatory agent (ibuprofen), using the technique of emulsion-evaporation of the solvent. In order to optimize the encapsulation parameters we used experimental designs, for this a matrix of the Behnken type was produced with three independent variables (X_1 : stirring speed, X_2 : time, X_3 : amount of PLA). The optimal formulation observed by the optical microscope was analyzed by SEM to inform us about the shape and size of the microparticles, this analysis showed that the particles have a spherical shape and size varying between 13 μm and 92 μm . Then an IR-TF analysis gave us information on the content of the microparticles.