



Mémoire de Master

Présenté par :

-M^{elle} IGROUFA Hanane

-M^{elle} HASSAINI Kenza

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

Spécialité : Chimie Analytique

Thème :

Le blende poly (acide lactique) / cellulose sous
forme de comprimés : aptitude à la libération
prolongée d'un principe actif (ibuprofène)

Soutenu le :

Devant le jury composé de :

Nom & Prénom	Département d'affiliation	Qualité
BOUNOURI Yassine	Département de chimie	Examineur
BLAID Sabrina	Département de chimie	Examineur
AZOUZ L'hachemi	Département de chimie	Encadrant

2020-2021

Remerciements

Au premier lieu nous tenons à remercier le bon dieu le tout puisons de nous avoir donné le courage pour mener à terme ce modeste travail.

Nous tenons également à exprimer nos remerciements les plus sincères plus profond à :

*Monsieur **Azouz.L'hachemi** notre promoteur de nous avoir accueillis dans son Laboratoire et pour la confiance qu'il nous a accordée, d'avoir accepté de nous encadrer et pour ses conseils multiples, orientation, sa disponibilité, sa gentillesse, et d'avoir mis tous les moyens à notre disposition et sa bonne humeur pour mener à bien notre travail.*

*Nous voulons également exprimer nos vifs remerciements à Monsieur **F.Rezgui** pour ses conseils, et ses orientations.*

*Nous remercions également la doctorante **L.Hammoumraoui** pour le suivi et les conseils apportés durant la réalisation de ce travail.*

Nous voudrions exprimer notre gratitude à l'ensemble des membres de jury, qui nous ont fait l'honneur, en acceptant d'examiner ce travail.

Nous volons également remercier nos familles et nos amis pour leur soutiens moral.

Nous tenons à remercier également tous les techniciens du laboratoire des matériaux organique à l'université de Bejaia.

Dédicace I

A l'aide de Dieu, le tout puissant, ce travail est achevé ; je le dédie à toute les personnes qui sont chères :

En premier lieu je dédie cette réalisation à mes très chers parents qui m'ont toujours soutenu et aidé tout au long de mon parcours, pour tout leur amour et leur tendresses, rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices pour mon bien être.

A ma très chère maman adorable pour son soutien que dieu te garde et la mémoire de mon père que j'aurais aimé qu'il soit là aujourd'hui.

A mon frère Yacine et sa femme d'avoir partagé avec moi le bonheur, et leur soutien et leur encouragement que dieu vous garde.

A mon neveu Anes que dieu te protège.

A mon oncle, ma tante, mes cousins et mes cousines et mes grands-parents paternels et maternels ainsi que leur famille.

Mes spéciales dédicaces pour mon binôme et ma très chère amie Hanane et toute sa famille, et à toutes mes copines Sabrina, Lydia, Wissem, Kenza et dyhia.

A toute la promotion de chimie analytique 2021/2022.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Kenza

Dédicace II

Je dédie ce modeste travail comme Un témoignage d'affection, de respect et d'admiration :

A mon cher père qui a été toujours un exemple pour moi, et qui a veillé à ma réussite en déployant tous les efforts nécessaires.

Ma chère mère qui m'a beaucoup aidé dans mes études, pour les sacrifices qu'elle a faits pour notre éducation et la confiance et l'amour qu'elle m'a toujours accordé.

Mes frères Pour les liens, la complicité et la joie qui nous unissent. Rien n'aurait été possible sans votre encouragement.

.Je le dédie aussi à ma seule et unique sœur rahma et son époux Hakim, Pour leurs aides, affection, soutien et leurs conseils éclairés.

A mon neveu et ma nièce Ayene et Matia que dieu vous protège.

*A mon fiancé, Pour sa présence, patience, son aide et son soutien
A toute ma famille et ma belle-famille.*

A ma binôme et ma très chère amie Kenza et toute sa famille, sans oublier mes amis (Kenza, dyhia, Lydia, l'Ilya) qui m'ont aidé, merci à eux, à leurs soutiens et leur compréhension.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

A tous mes camarades de la promotion 2021.

Hanane

Table des matières

Remerciement	
Dédicace I	
Dédicace II	
Table des matières	
Liste I : abréviations et symboles	
Liste II : tableaux	
Liste III : figures	
Liste IV : équations	
Introduction générale	1
CHAPITRE I – SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	
I.A. Le polyacide lactique	5
I.A.1. Structure et monomère de base	5
I.A.2. Synthèse de PLA	6
I.A.3. Propriétés du PLA	7
I.A.3.1. Propriétés thermiques	7
I.A.3.2. Propriétés mécaniques	7
I.A.3.3. Biodégradation du PLA	8
I.A.3.4. Détermination de la masse molaire moyenne du PLA	8
I.A.3.5. Applications du PLA	10
I.B. La cellulose	12
I.B.1. Définition et structure	12
I.B.2. Dérivés de la cellulose	14
I.B.3. Propriétés physiques	15
I.B.4. Applications de la cellulose	15
I.C. Mélanges de polymères	17
I.C.1. Introduction	17
I.C.2. Définition des mélanges de polymères	17
I.C.3. Classification des mélanges de polymères	17
I.C.3.1. Mélange miscible	17
I.C.3.2. Mélange partiellement miscible	17
I.C.3.3. Mélange non miscible	17
I.C.4. Méthodes de préparation des mélanges de polymères	18
I.C.4.1. Mélange en solution	18
I.C.4.2. Mélange à l'état fondu	18
I.C.4.3. Mélange physique	18
I.C.5. Importance des mélanges de polymères	18
I.C.6. Applications des blends polymériques dans le domaine biomédical	18
I.D. La planification expérimentale des expériences	21
I.D.1. Introduction	21
I.D.2. Définition	21
I.D.3. Notions sur les plans d'expériences	21

Table des matières

I.D.4. Terminologie	22
I.D.5. Domaine d'applications	22
I.D.5. Types de plan d'expérience	22
I.D.6. Plans pour surface de réponse	23
I.D.6.1. Plan Box-Behnken	23
I.D.6.2. Modèle mathématique	25
I.E. Les Systèmes et voies d'administrations des médicaments	27
I.E.1. Introduction	27
I.E.2. Généralité sur les voies d'administration des médicaments	27
I.E.2.1 La voie orale	28
I.E.3 Forme à libération modifiée	28
I.E.3.1 La libération accélérée	28
I.E.3.2 La libération retardée	29
I.E.3.3 La libération séquentielle	29
I.E.3.4 Libération prolongée ou contrôlée	29
I.E.4. Systèmes à libération prolongée et leurs mécanismes de relargage	30
I.E.4.1 Système à libération contrôlée par diffusion	30
I.E.4.2 Systèmes chimiquement contrôlés	32
I.E.4.3 Systèmes à solvants activés	34
CHAPITRE II : SECTION EXPERIMENTALE	
II.A. Matériels et méthodes	38
II.A.1. Introduction	38
II.A.2. Matières utilisées	38
II.A.2.1. L'ibuprofène	38
II.A.2.2. Le poly (acide lactique)	39
II.A.2.3. La cellulose	39
II.A.3. Matériels et réactifs	39
II.A.3.1. Les réactifs	39
II.A.3.2. Matériels	40
II.A.4. Appareillages utilisés	40
II.A.5. Méthodes utilisées	40
II.A.5.1. Mesure de la masse viscosimétrique du PLA	40
II.A.5.2. Préparation des formulations PLA/cellulose/ibuprofène par mélange physique	41
II.A.5.3. Réalisation des tests de dissolution in vitro	43
II.A.5.4. Facteur de similitude (f_2)	46
II.A.5.5. Techniques de caractérisation	47
II.B. Résultats et discussion	49
II.B.1. Synthèse de PLA	49
II.B.2. Analyse par spectrophotométrie IR-TF	49
II.B.2.1. Caractérisation des produits avant mélange	49
II.B.2.2. Caractérisation IR des produits après mélange	52
II.B.3. Analyse statistique des résultats des modèles	56
II.B.4. Analyse graphique des résultats des modèles	60

Table des matières

II.B.4.1. Effet du ratio PLA/cellulose	60
II.B.4.2. Effet de la quantité du blende	60
II.B.4.3. Effet du temps de contact	61
II.B.5. Validation des modèles	62
II.B.6. Détermination de la formulation optimale	65
II.B.7. Dissolution in vitro de l'IBF	65
II.B.7.1. Profils de dissolution : IBF seul vs formulation optimale	66
II.B.7.2. Profils de dissolution : cellulose/IBF, PLA/IBF et PLA/cellulose/IBF	67
Conclusion générale	70
Références bibliographique	72

LISTE I : ABREVIATIONS ET SYMBOLES

Les Abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ;
PLA : poly (acide lactique) ;
PLLA : poly (L-acide lactique) ;
PDLA : poly (D-acide lactique) ;
PA : principe actif ;
PS : polystyrène ;
PET : polyéthylène téréphtalate ;
PHB : poly (hydroxybutyrate) ;
SEC : chromatographie d'exclusion stérique ;
EVA : éthylène-acétate de vinyle ;
PTX : paclitaxel
PEG : polyéthylène glycol
UV : ultraviolet ;
pH : potentiel hydrogène ;
IBF : ibuprofène ;
IR-TF : infrarouge à transformée de fourrier ;
ANOVA : analyse de la variance.

Les symboles

T_f : température de fusion ;
T_g : température de transition vitreuse ;
T_d : température de dégradation ;
M_v : masse molaire moyenne viscosimétrique ;
M_w : masse molaire moyenne en poids ;
M_n : masse molaire moyenne en nombre ;
M_z : masse molaire moyenne d'ordre z
η_{sp} : viscosité spécifique ;
η_{rel} : viscosité relative ;
[η] : viscosité intrinsèque ;
ρ : masse volumique ;
pK_a : constante d'acidité ;

Liste I : abréviations et symboles

λ_{\max} : longueur d'onde maximale ;

δ : paramètre de solubilité ;

f_2 : facteur de similarité ;

LISTE II : TABLEAUX

Tableau	titre	page
Tableau 1	Quelques propriétés physiques de la cellulose.	15
Tableau 2	Les différents types de plan d'expérience	23
Tableau 3	Plan de Box-Behnken pour trois facteurs	24
Tableau 4	Les principales caractéristiques physiques et chimiques de l'ibuprofène.	38
Tableau 5	Les principales caractéristiques de la cellulose.	39
Tableau 6	Limites inférieurs, centrales et supérieurs des facteurs études.	42
Tableau 7	La matrice des expériences effectuées selon le plan Box-Behnken.	43
Tableau 8	Les concentrations du PA et les absorbances correspondantes	45
Tableau 9	Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur.	50
Tableau 10	Bilan des résultats obtenus pour les essais du plan d'expériences.	57
Tableau 11	Paramètres estimés pour Y1.	58
Tableau 12	Paramètres estimés pour Y2.	58
Tableau 13	Paramètres estimés pour Y3.	59
Tableau 14	Paramètres estimés pour Y4.	59
Tableau 15	Résultats de l'analyse de la variance des modèles.	62

LISTE III : FIGURES

Figure	Titre	Pages
Figure 1	Formule chimique de poly(acide lactique)	5
Figure 2	Formules chimiques des stéréo-isomères de l'acide lactique	5
Figure 3	Production de l'acide lactique à partir des ressources renouvelables	6
Figure 4	Les méthodes de synthèse de PLA	6
Figure 5	Dégradation du PLA par hydrolyse	8
Figure 6	Viscosimètre Ubelhode	9
Figure 7	Représentation de la structure de la cellulose en plusieurs monomères de glucoses	12
Figure 8	Le glucopyranose de la cellulose montrant les hydroxyles libres en C2, C3 et C6.	13
Figure 9	Représentation schématique des liaisons hydrogène intra et intermoléculaire dans la cellulose	14
Figure 10	Représentation schématique des microfibrilles dans un matériau cellulosique	14
Figure 11	Domaine de variation d'un facteur utilisé dans un plan d'expériences	21
Figure 12	plan de box-Behnken à trois facteurs	24
Figure 13	Représentation du profil de libération prolongée	29
Figure 14	Libération d'un PA à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale	31
Figure 15	Libération d'un PA à partir d'un système matriciel à libération contrôlée	32
Figure 16	Libération d'un PA à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle	33
Figure 17	Clivage de squelette polymère	33
Figure 18	Pompe osmotique	34
Figure 19	Libération d'un PA à partir des systèmes à gonflement contrôlé : (a) système réservoir, (b) système matriciel	35
Figure 20	Courbe d'étalonnage de l'IBF à pH 6,8	46

Liste III : figures

Figure 21	Réaction de polymérisation par polycondensation azéotropique de l'acide lactique	49
Figure 22	Spectre IR-TF de l'IBF pur	50
Figure 23	Spectre IRTF du PLA pur	51
Figure 24	spectre IR-TF de cellulose	52
Figure 25	Spectres IR-TF de PLA pur, de la cellulose pure et du blende PLA/cellulose	53
Figure 26	Spectres IR-TF de la cellulose pure, du PLA pur et du blende enregistrés entre 4000 et 2500 cm ⁻¹ .	54
Figure 27	Spectres IR-TF de la cellulose pure, du PLA pur et du blende enregistrés entre 2000 et 1500 cm ⁻¹ .	54
Figure 28	Spectres IR-TF du blende, de l'IBF et de la formulation optimale (PLA/cellulose/IBF).	55
Figure 29	Spectres IR-TF du blende, de l'IBF et de la formulation optimale (PLA/cellulose/IBF) entre 2000 et 1500 cm ⁻¹ .	56
Figure 30	Effet du ratio PLA/cellulose sur les quatre réponses Y1, Y2, Y3 et Y4	60
Figure 31	Effet de la quantité du blende (PLA/cellulose) sur les quatre réponses Y1, Y2, Y3 et Y4.	61
Figure 32	Effet du temps de contact sur les quatre réponses Y1, Y2, Y3 et Y4	61
Figure 33	Courbe comparative entre les valeurs d'Y1 calculées et prédites le modèle	63
Figure 34	Courbe comparative entre les valeurs d'Y2 calculées et prédites le modèle	63
Figure 35	Courbe comparative entre les valeurs d'Y3 calculées et prédites le modèle.	64
Figure 36	Courbe comparative entre les valeurs d'Y4 calculées et prédites le modèle	64
Figure 37	Conditions optimales obtenues par le modèle	65
Figure 38	Profils de libération de l'IBF seul et de la formulation optimale.	67
Figure 39	les profils de libération de l'IBF à travers des différents systèmes (PLA/IBF), (cellulose/IBF) et (PLA/cellulose) /IBF	68

LISTE IV : EQUATIONS

Equation 1	9
Equation 2	9
Equation 3	9
Equation 4	25
Equation 5	25
Equation 6	41
Equation 7	44
Equation 8	46
Equation 9	57
Equation 10	59
Equation 11	59
Equation 12	59
Equation 13	59
Equation 14	66

Introduction générale

Introduction générale

Récemment, un intérêt particulier est porté au contrôle temporel et spatial de la délivrance des molécules actives, et ce pour les différentes formes galéniques et pour les différentes voies d'administrations : voie locale, entérale et parentérale [1]. Un intérêt particulier est porté sur l'administration par voie orale grâce aux avantages qu'elle possède notamment pour sa simplicité et à son confort d'utilisation [2]. Cependant, l'administration par voie orale présente certains inconvénients comme le risque de perte de l'activité du principe actif qui est dû soit à une destruction partielle de ce dernier à travers l'appareil gastro-intestinal, soit à une absorption partielle car la fenêtre d'absorption est trop étroite [3].

Parmi les molécules actives largement administrées par voie orale on trouve l'ibuprofène (IBF) de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'IBF, dérivé de l'acide phényle propanoïque, est l'un des produits pharmaceutiques le mieux tolérés et les plus consommés dans le monde entier, valable pour le traitement du rhumatisme articulaire, ostéoarthrite et pour le soulagement des douleurs et de la fièvre. L'IBF est une molécule active faiblement hydrosoluble (0,043 mg/ml à 37 °C) et présente une action thérapeutique rapide. A cause de sa demi-vie courte (environ 2 h), l'IBF nécessite généralement plusieurs administrations par jour pour assurer son efficacité thérapeutique journalière. Cependant, les administrations répétées sont souvent accompagnées des effets secondaires indésirables pour la santé humaine.

Afin de remédier à ces inconvénients et dans le but d'améliorer l'efficacité thérapeutique de ces molécules actives, la conception des systèmes à libération contrôlée ou prolongée à base de polymères biodégradables est une solution efficace et durable [4]. La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système à partir de laquelle elle sera libérée à une vitesse constante [5]. La libération contrôlée ou prolongée offre plusieurs avantages à savoir la diminution des effets secondaires indésirables, la réduction du nombre de prises quotidiennes ... [3]. Aujourd'hui, les polymères biodégradables jouent un rôle de plus en plus important dans la conception et la fabrication de divers systèmes à libération prolongée [6].

Les polymères biodégradables sont des matériaux extraits directement de la nature comme la cellulose ou obtenus par polymérisation de monomères issus de ressources

Introduction générale

renouvelables comme le polyacide lactique (PLA) [4]. Les polymères naturels possèdent une excellente biocompatibilité, mais leurs propriétés mécaniques sont souvent faibles. Par contre, les polymères biodégradables de synthèse présentent de bonnes propriétés mécaniques. De plus, leurs processus de transformation permettent d'obtenir un éventail de formes différentes et à faible coût de production.

La modification ou la combinaison de polymères déjà existants offre une alternative assez intéressante du point de vue aussi bien pratique qu'économique. Le mélange des polymères naturels et synthétiques donne souvent naissance à de nouveaux matériaux avec des propriétés meilleures que celles des polymères constitutifs seuls [7]. Ces mélanges (blendes) sont largement utilisés dans plusieurs domaines d'application notamment dans le domaine pharmaceutique car ils peuvent réduire les effets indésirables de plusieurs molécules actives [8].

Le présent travail de master s'inscrit dans la continuité des travaux de recherches, menés au laboratoire de matériaux organique (LMO) de l'université A/Mira – Bejaia, qui portent sur l'élaboration de polymères biodégradables d'intérêt thérapeutique. Nous avons choisi dans notre étude un système de polymère binaire constitué de l'acide polylactique (PLA), un polymère de synthèse très connu à l'échelle industrielle et à l'échelle du laboratoire, et de la cellulose comme polymère naturel. L'objectif de ce travail est d'étudier et optimiser certains paramètres influant sur la cinétique de libération d'un PA modèle, ibuprofène, à travers une matrice polymère à base du blende PLA/cellulose obtenu par mélange physique.

Le manuscrit présenté ici est divisé en deux grands chapitres. Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique traitant la structure et propriétés des deux polymères PLA et cellulose. Vous trouverez aussi un bref aperçu sur quelques définitions, la classification et l'utilisation des mélanges de polymères, applications ainsi que les types des plans d'expériences en détaillant particulièrement le plan Box-Behnken (plan pour surface de réponse) qui nous intéresse dans ce travail. Enfin, un aperçu sur les systèmes et voies d'administration des médicaments sera présenté en dernière partie de ce chapitre.

Les protocoles expérimentaux, les techniques utilisées ainsi que les résultats et discussion seront ensuite détaillés dans un second chapitre.

Nous terminerons la présente étude par une conclusion générale et quelques perspectives.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Partie A : Le poly (acide lactique)

I.A. Le polyacide lactique :

I.A.1. Structure et monomère de base :

Le polyacide lactique (PLA) est un polyester aliphatique linéaire [4] (Fig. 1). C'est un polymère thermoplastique qui peut être amorphe ou semi-cristallin selon la stéréochimie du squelette carboné [9].

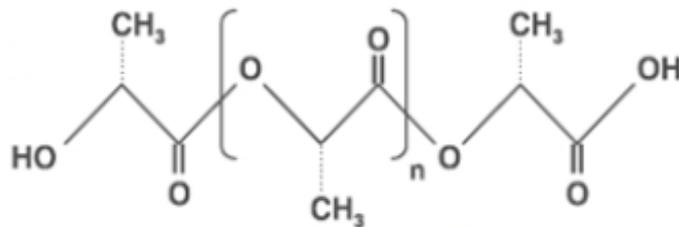


Figure (1) : Formule chimique du poly (acide lactique) [10].

L'acide lactique (ou acide hydroxy-2-propénoïque) est le monomère de base du PLA. Il a été extrait par le chimiste suédois SCHEELE en 1780 en examinant le lait coagulé [4,11,12].

L'acide lactique existe sous trois stéréo-isomères : L-, D- et DL-acide lactique comme le montre la figure (2) suivante. Le DL- ou méso-acide lactique est un mélange équimolaire de D- et L-acide lactique (mélange racémique) [13].

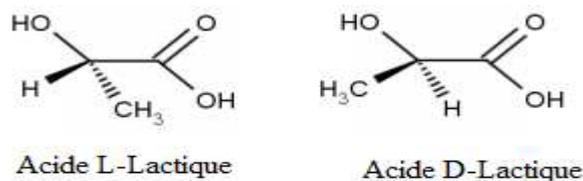


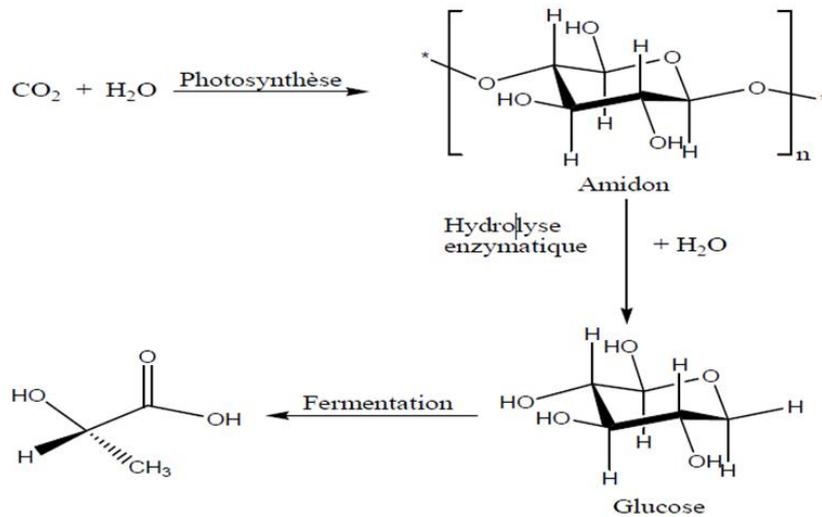
Figure (2) : Formules chimiques des stéréo-isomères de l'acide lactique [9].

Aujourd'hui la majorité des acides lactiques sont produits par fermentation bactérienne des saccharides (principalement l'amidon de maïs) [4,10]. La quasi-totalité de l'acide lactique naturel existe sous forme de l'isomère L (99,5 %) [10].

La figure (3) ci-dessous est un schéma explicatif de la méthode de production de l'acide lactique à partir des ressources renouvelables [11]. La production de l'acide lactique débute au niveau de la plante verte où le dioxyde de carbone (CO₂) et l'eau (H₂O) de l'atmosphère

Chapitre I : synthèse bibliographique

sont fixés et transformés par photosynthèse en amidon. Ce dernier est ensuite extrait facilement de la plante et transformé en sucre fermentable comme le glucose par hydrolyse enzymatique. Enfin, le sucre obtenu est transformé en acide lactique [4].



Act

Figure (3) : Production de l'acide lactique à partir des ressources renouvelables [4].

I.A.2. Synthèse de PLA :

Le PLA peut être synthétisé par deux méthodes différentes. La première est une polycondensation directe de l'acide lactique ; tandis que la seconde méthode consiste à la polymérisation par ouverture de cycle du monomère lactide (Fig. 4) [10].

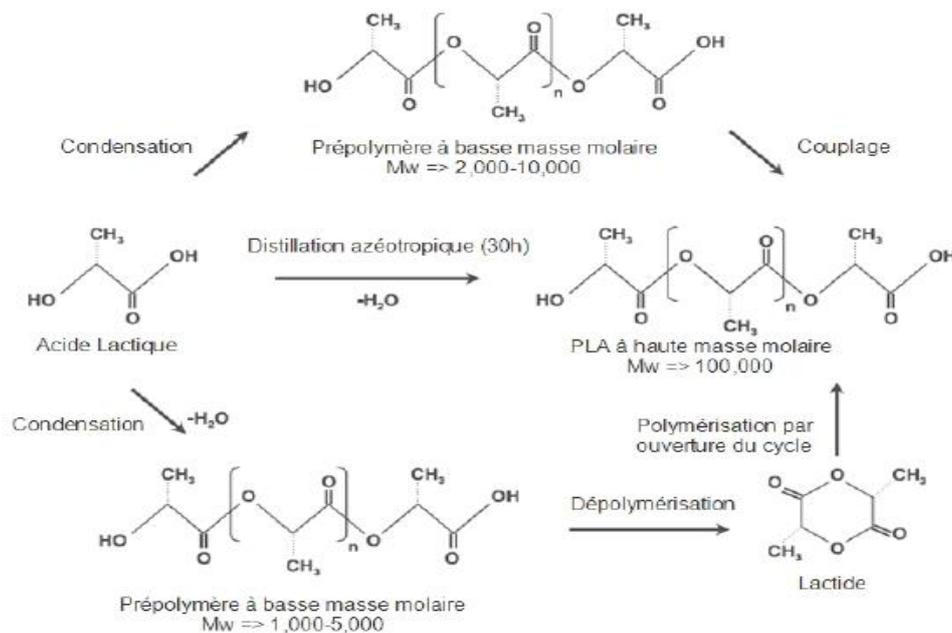


Figure (4) : Les méthodes de synthèse de PLA [10]

La condensation directe de l'acide lactique donne souvent un polymère de faible masse molaire avec des propriétés thermomécaniques médiocres [4, 14, 15]. Il est donc nécessaire d'utiliser des agents de couplage en raison de nombreuses réactions secondaires de terminaison dues à la présence d'impuretés, d'eau, et la viscosité du mélange réactionnel [14].

Du PLA de haut poids molaire ($> 100\ 000$ g/mol) peut être obtenu en utilisant la deuxième méthode [10]. La synthèse passe par un intermédiaire réactionnel appelé lactide obtenu par dépolymérisation du PLA de faible poids molaire. Cette deuxième méthode est largement employée à l'échelle industrielle (notamment par la compagnie américaine Nature Works) [9,14].

I.A.3. Propriétés du PLA :

I.A.3.1. Propriétés thermiques :

Le PLA est un polymère thermoplastique possédant une température de transition vitreuse (T_g) et une température de fusion (T_f). La T_g typique du PLA varie de 50 à 80 °C. A des températures supérieures à T_g , le PLA est caoutchouteux ; tandis qu'à des températures inférieures, le PLA est cassant (état vitreux). Le poly (L-acide lactique) (PLLA) possède une T_g plus grande que celle du poly (D-acide lactique) (PDLA) [9].

La température de fusion du PLA est relativement faible par rapport à celle des autres polymères thermoplastiques. La T_f typique du PLA varie entre 130 et 180 °C, et l'enthalpie de fusion varie entre 40 – 50 J/g [9, 16].

I.A.3.2. Propriétés mécaniques :

Le PLA possède de bonnes propriétés mécaniques, comparées aux thermoplastiques traditionnels [9]. A la température ambiante, les propriétés mécaniques du PLA sont proches de celles du polystyrène (PS) mais inférieurs à celles du polyéthylène téréphtalate (PET) [16]. Ces propriétés dépendent fortement de la voie de synthèse et de la qualité du polymère synthétisé (composition, pureté, masse molaire...) [14].

Les propriétés les plus remarquables du PLA sont la résistance à l'élongation, la résistance aux produits gras, d'excellentes propriétés barrières aux arômes, une bonne scalabilité à chaud et une bonne imprimabilité [17]. En comparaison à un autre polymère

d'origine naturelle, le poly (hydroxybutyrate) (PHB), le PLA présente de meilleures propriétés mécaniques (le module d'élasticité et la résistance à la traction) [16,18]

I.A.3.3. Biodégradation du PLA :

Par convention, le phénomène de biodégradation est défini comme suit : « un changement chimique dans le polymère favorisé par des organismes vivants (souvent des micro-organismes) ».

La biodégradation du PLA se fait en deux étapes. D'abord, le PLA de haut poids moléculaire (chaînes longues) est transformé par hydrolyse en un PLA de faible poids moléculaire (chaînes courtes) appelés oligomères (Fig. 5) [9,11].

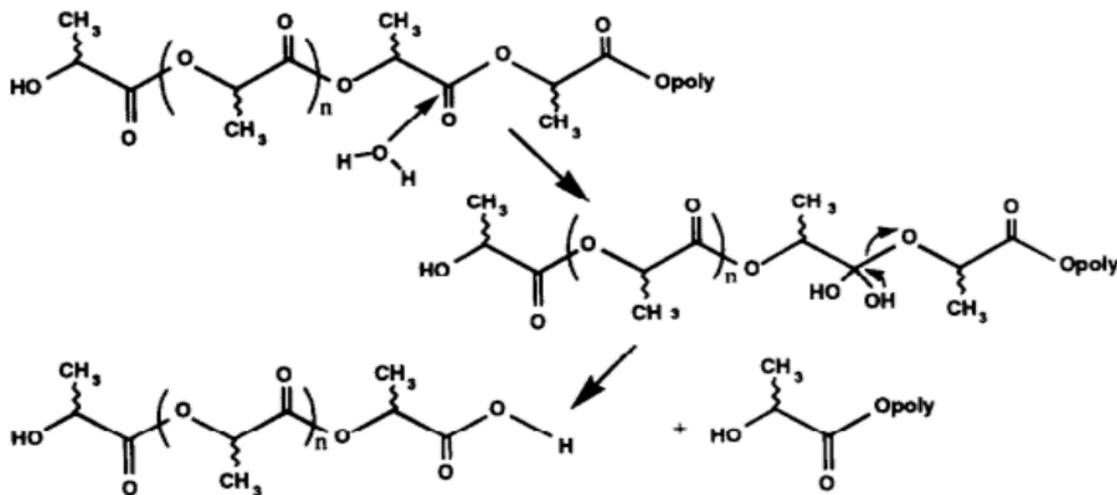


Figure (5) : Dégradation du PLA par hydrolyse [9].

Les oligomères formés sont ensuite attaqués, dans une seconde étape, par les micro-organismes [9]. Après assimilation par les micro-organismes le PLA est transformé en CO₂, H₂O et biomasse [4]

Le processus de biodégradation du PLA dépend des caractéristiques chimiques et physiques du polymère comme le poids moléculaire, la cristallinité et la pureté [11].

I.A.3.4. Détermination de la masse molaire moyenne du PLA :

La masse molaire moyenne d'un polymère peut être déterminée par diverses méthodes qui ne donnent pas les mêmes informations. La première méthode consiste à la mesure de la viscosité intrinsèque du polymère et définir ensuite la masse viscosimétrique (M_v) ; la

Chapitre I : synthèse bibliographique

seconde consiste à l'utilisation de la chromatographie d'exclusion stérique (SEC) pour déterminer différentes masses molaires (M_n , M_v , M_w et M_z).

Dans ce qui suit, nous mettrons l'accent sur la méthode viscosimétrique car c'est cette dernière que nous utiliserons dans notre travail expérimental.

La viscosimétrie des solutions de polymère diluées est une méthode importante pour la caractérisation des polymères du fait de l'instrumentation simple et peu coûteuse. Les mesures viscosimétriques classiques sont réalisées à l'aide d'un viscosimètre capillaire (Figure 6), dit d'Ubbelohde ou d'Ostwald [19].

La mesure du temps d'écoulement t permet de déterminer la viscosité spécifique (η_{sp}) ou la viscosité relative (η_{rel}) (équation 1) :

$$\eta_{sp} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0} = \frac{t - t_0}{t_0} = \eta_{rel} - 1 \quad (1)$$

Avec, η et η_0 représentent respectivement les viscosités de la solution diluée de polymère et du solvant pur. t et t_0 représentent respectivement les temps d'écoulement de la solution diluée de polymère et du solvant pur pour passer du point B au point A (Fig. 6) [19].

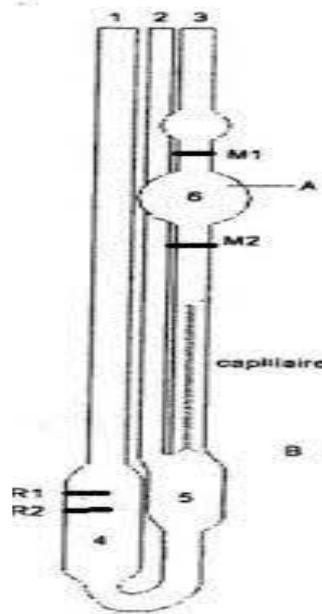


Figure (6) : Viscosimètre Ubbelohde

A la limite de dilution infinie, la viscosité réduite est connue sous le nom de viscosité intrinsèque (équation 2) :

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{sp}}{c} = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\ln \eta_{rel}}{c} \quad (2)$$

La masse viscosimétrique de chaque polymère est donnée par l'équation de Mark – Houwink (équation 3) [20, 21].

$$[\eta] = K M^a \quad (3)$$

Où M est la masse molaire de polymère, K et a sont des constantes pour un système polymère–solvant à une température donnée. Dans le cas du système PLA–Chloroforme à 30 °C, les valeurs de a et K sont 0,82 et $1,29 \times 10^{-4}$ ml/g, respectivement [22].

I.A.3.5. Applications du PLA :

Le PLA est connu par ses caractéristiques intéressantes à savoir sa biodisponibilité et son faible coût ; son caractère écologique du fait qu'il est biodégradable, recyclable et compostable ; sa biocompatibilité du fait que ses produits de dégradation sont non toxiques ; son aptitude à être traité par divers procédés tels l'injection, le moulage, le thermoformage ... (c'est ce qu'on appelle processabilité) ; sa production est économique du point de vue énergie (25 à 55 % moins d'énergie que les polymères issus de la pétrochimie).

Pour toutes ces caractéristiques, le PLA est devenu un matériau très demandé et très utilisé dans plusieurs domaines d'applications [16].

✓ Applications médicales et pharmaceutiques :

Le PLA est un candidat idéal et très prometteur pour des applications dans l'industrie médical comme implants osseux ou de tissus mous, fils de sutures résorbables [10], échafaudage osseux [23]. Il est aussi très utilisé dans l'industrie pharmaceutique en particulier dans le domaine de la délivrance des médicaments. Le PLA dans ces systèmes joue le rôle d'une matrice qui piège le principe actif. Ce dernier est ensuite libéré progressivement soit par diffusion et/ou par dégradation de la matrice polymère [10].

✓ Autres applications :

Au cours de ces dernières années, l'utilisation de PLA en tant que matériau d'emballage a augmenté dans toute l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. Il est transparent et économiquement acceptable, ce qui est important pour les applications d'emballage. Il offre une bonne durée de conservation car il se dégrade lentement par hydrolyse dans les conditions d'emploi de nombreux emballages [10].

Le PLA est aussi utilisé comme films de paillage pour l'agriculture, sacs poubelle, ustensiles jetables pour la restauration et comme articles à usage unique [13].

Partie B : La cellulose

I.B. La cellulose :

I.B.1. Définition et structure :

Payen fut le premier qui a découvert la cellulose en tant que substance chimique en 1838. Une année après (1839), le terme « cellulose » a été utilisé pour la première fois dans un rapport de l'académie française sur les travaux de Payen [24]. La cellulose est un homopolymère naturel de la famille des polysaccharides ayant un rôle structural de premier plan dans la majorité des parois végétales et, dans un second plan, comme constituant presque unique du coton [5]. La cellulose est aujourd'hui le polymère organique le plus abondant sur terre et est considérée comme une source inépuisable dans un contexte mondial où la demande en produits écologiques et biocompatibles est particulièrement croissante [24].

La cellulose est un homopolysaccharide à chaîne linéaire de 3,5 nm de longueur. Les chaînes sont constituées de plusieurs molécules de glucose liées entre elles par des liaisons glycosidiques β -(1 \rightarrow 4). Ce type de liaison caractéristique, engendre une rotation de 180° par rapport à l'unité glucose suivante conduisant à la formation d'un motif de répétition de deux unités glucose, le cellobiose, et conférant une structure moléculaire hélicoïdale très étirée de 7 unités de cellobiose de pas (Fig. 7) [18]. C'est polymère réducteur car une de ses deux extrémités contient un hémicétal cyclique libre qui est en équilibre avec une fonction aldéhydique minoritaire. Cela confère à la cellulose native une certaine polarité chimique [17].

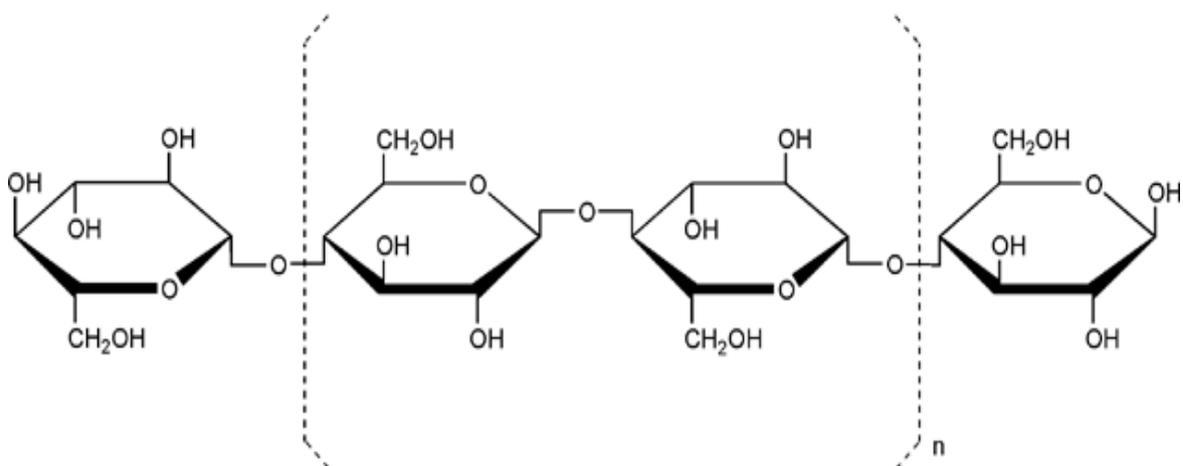


Figure (7) : Représentation de la structure de la cellulose en plusieurs monomères de glucoses [5].

Chapitre I : synthèse bibliographique

Les unités de glucose formant la cellulose portent trois hydroxyles libres : deux fonctions alcool secondaire sur les carbones 2 et 3 et une fonction alcool primaire sur le carbone 6 (Fig. 8) Ces groupements sont responsables de la forte réactivité de la cellulose et peuvent donner lieu à des réactions d'estérification, d'éthérisation ou de carboxylation, typiques des alcools primaires et secondaires.

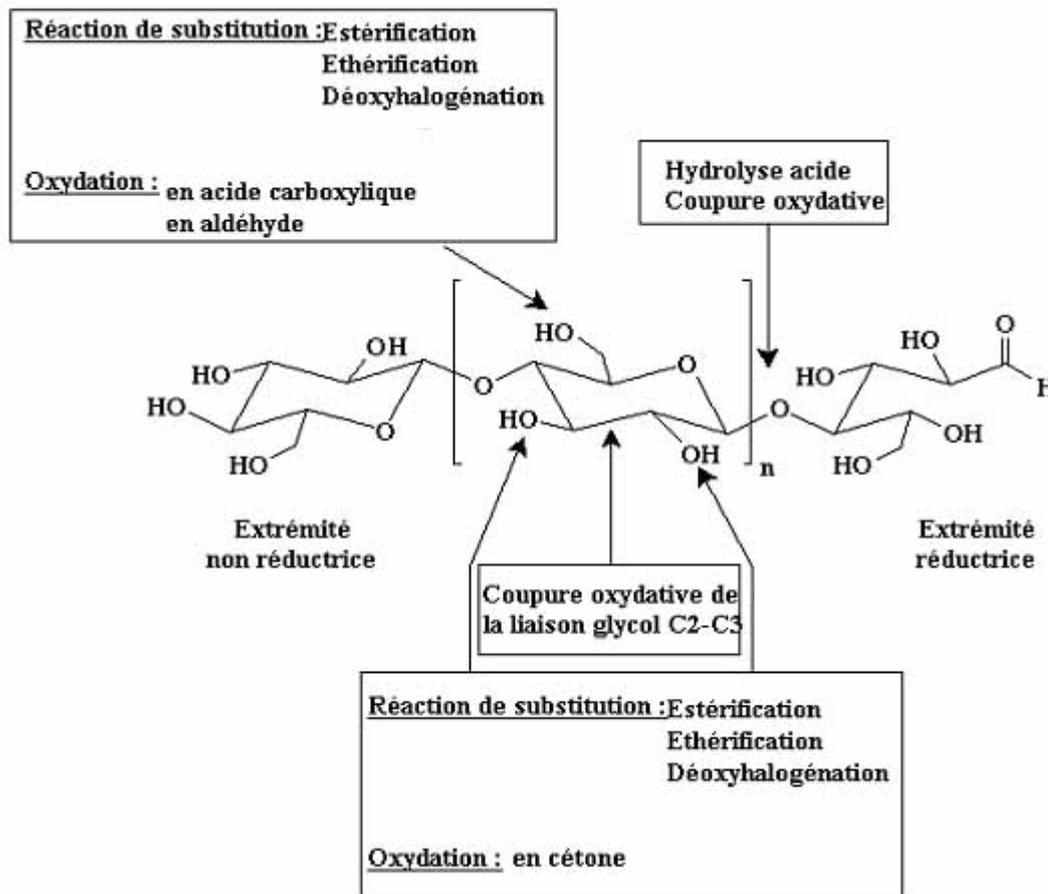


Figure (8) : Le glucopyranose de la cellulose montrant les hydroxyles libres en C2, C3 et C6.

La présence des fonctions alcool libre sur la molécule de cellulose permet la formation de liaisons hydrogène intra et intermoléculaires (Fig. 9), donnant naissance à une structure très organisée [24]. L'existence de ces liaisons hydrogène confèrent un caractère hydrophobe aux chaînes de cellulose, pouvant générer des forces de type Van der Waals [25, 26]. D'après des études récentes [27, 28, 29], la cellulose est constituée de molécules amphiphile où les hydroxyles libres forme la partie hydrophile et l'anneau contenant les liaisons C-H axiales forme la partie hydrophobe. Cette structure influe considérablement sur les propriétés microscopiques (interactions) et macroscopiques (solubilité) de la cellulose [19].

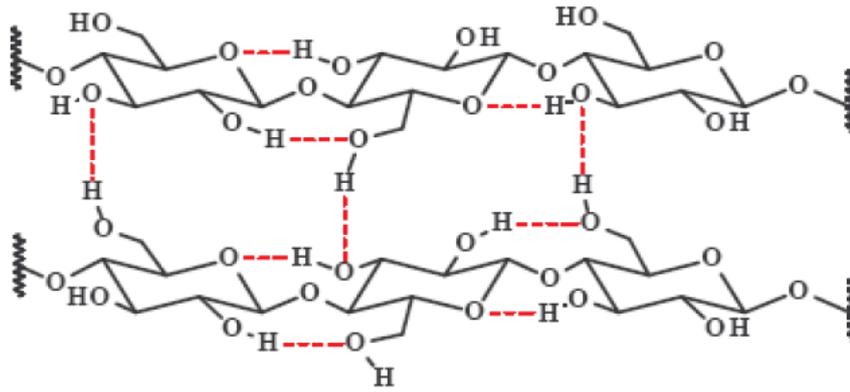


Figure (9) : Représentation schématique des liaisons hydrogène intra et intermoléculaire dans la cellulose.

L'arrangement moléculaire ordonné des chaînes cellulosiques parallèles entre elles est la base d'un édifice cristallin appelé microfibrilles (Fig. 10) [24].

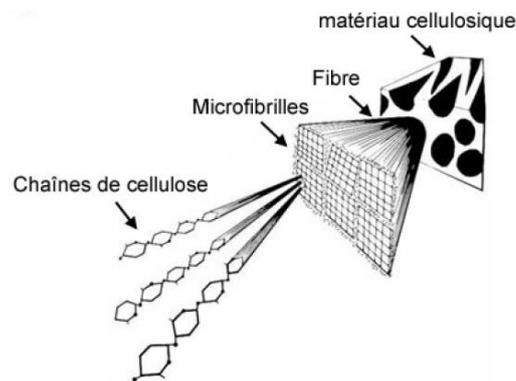


Figure (10) : Représentation schématique des microfibrilles dans un matériau cellulosique.

I.B.2. Dérivés de la cellulose :

La cellulose est une fibre insoluble qui peut subir différents traitements qui conduisent à des dérivés cellulosiques stables. Il existe deux familles dérivés de la cellulose qui sont :

- **Les éthers :** plusieurs éthers cellulosiques sont solubles dans l'eau mais dans des conditions différentes ce qui leur confèrent des propriétés texturantes différentes.
- **Les esters :** de cellulose qui peuvent être de différentes natures organiques et inorganiques. [30]

I.B.3. Propriétés physiques :

Les propriétés mécaniques et thermiques de la cellulose dépendent de sa masse molaire et de son taux de cristallinité. Le tableau (1) suivant regroupe quelques propriétés physiques de la cellulose [19].

Chapitre I : synthèse bibliographique

Tableau (1) : Quelques propriétés physiques de la cellulose.

Grandeurs	Valeurs
Masse volumique (ρ)	1,48 – 1,63 g.cm ⁻³ (ces valeurs démontrent le caractère semi-cristallin) [31]
Température de dégradation (T_d)	280 – 3330 °C
Température de transition vitreuse (T_g)	220 – 245 °C (Cellulose amorphe) 243 – 433 °C (Cellulose cristalline)

I.B.4. Applications de la cellulose :

La cellulose est une importante matière première dans l'industrie. Elle est présente dans plusieurs domaines comme :

- Alimentation en tant qu'additif alimentaire dans les boissons, les produits laitiers etc.
- Matériaux comme un isolant thermique.
- Films souples, elle est utilisée dans la fabrication de feuilles roulées transparentes.
- Textiles
- Biomédicale pour fabriquer des comprimés à partir de poudre.
- Autres applications comme nitrocellulose qui est utilisé dans la fabrication des explosifs, de verres, et des pare-brise des voitures... etc. [30]

Partie C: Mélanges de polymères

I.C. Mélanges de polymères :

I.C.1. Introduction :

Depuis 1980 le nombre de mélanges de polymères n'a jamais été arrêté de se développer tant que dans la même période très peu de nouveaux polymères de base sont apparus [32].

L'importance des mélanges de polymères réside dans la possibilité d'avoir de nouvelles propriétés en jouant sur la composition de ces mélanges. La miscibilité des polymères est un facteur très important dans la réalisation d'un mélange de polymères. En fait, ce facteur est considéré comme l'un des obstacles au développement des matériaux. Aujourd'hui, on parle plus de miscibilité mais plutôt de compatibilité car il n'est pas nécessaire d'obtenir la miscibilité pour avoir un matériau d'excellentes propriétés [32, 33].

I.C.2. Définition des mélanges de polymères :

Un mélange de polymère est un ensemble de deux ou plusieurs polymères, qui sont mélangés pour obtenir une seule phase [34].

I.C.3. Classification des mélanges de polymères :

I.C.3.1. Mélange miscible :

Un mélange est dit miscible lorsqu'il présente une seule phase (système homogène). La miscibilité dépend de plusieurs facteurs notamment la longueur et la nature des chaînes de polymère, la concentration et la température de fusion du polymère [33].

I.C.3.2. Mélange partiellement miscible :

Un mélange est dit partiellement miscible lorsqu'il présente deux phases dont chacune est enrichie en l'un des deux constituants [32].

I.C.3.3. Mélange non miscible :

Un mélange est dit non miscible lorsqu'il présente deux phases, quel que soit leur proportion relative à la température considérée [32].

I.C.4. Méthodes de préparation des mélanges de polymères :

I.C.4.1. Mélange en solution :

Cette méthode consiste à mélanger les polymères dans un même solvant (solvant commun). Les mélanges peuvent être récupérés soit par précipitation suivi d'une filtration, soit par évaporation du solvant [32].

I.C.4.2. Mélange à l'état fondu :

Généralement les polymères peuvent être mélangés à l'état fondu soit par la technique d'extrusion, soit par malaxage. Le mélange à l'état fondu est employé dans la transformation des polymères dans l'industrie [32].

I.C.4.3. Mélange physique :

Est un mélange simple d'un ou plusieurs polymères et de principe actif en poudre pendant un temps précis. Cette méthode est souvent employée dans les préparations à effet retardé, prolongé ...etc [3].

I.C.5. Importance des mélanges de polymères :

Les mélanges de polymères donnent souvent naissance à de nouveaux matériaux possédant de bonnes propriétés mécaniques, électriques et thermiques. Ainsi, ils répondent à plusieurs exigences qui peuvent être liées soit aux produits soit aux producteurs.

Par exemple, il est possible d'avoir une large gamme de caractéristiques en modifiant juste la composition des polymères combinés et aussi de présenter des avantages économiques [33].

I.C.6. Applications des blends polymériques dans le domaine biomédical :

Récemment, la technologie des blends polymériques est l'un des domaines intéressants dans la recherche et développement de nouveaux matériaux polymériques. Cette technologie présente l'avantage de réduire le coût de la recherche et développement de nouveaux polymères. En plus, les blends polymériques possèdent de nouvelles propriétés qu'on ne trouve pas souvent dans des polymères uniques [35].

Les blends polymériques sont très utilisés dans le domaine biomédical grâce à leur propriété de biocompatibilité et de biorésorbabilité associées à leur résistance mécanique.

Ces biomatériaux sont utilisés comme organes artificiels, prothèses, systèmes cardiovasculaires et comme excipients dans les systèmes de délivrance de médicaments [7].

Chapitre I : synthèse bibliographique

Khoo et al ont mis au point des mélanges de chitosane avec certains polymères hydrophiles (alcool polyvinylique, polyéthylène oxyde et polyvinylpyrrolidone) sous forme de comprimés gingivaux pour la délivrance de substances actives [36]

Liu et al. ont utilisé un blende à base du copolymère éthylène-acétate de vinyle (EVA), PLA et PEG comme support d'enrobage pour la délivrance du paclitaxel (PTX). Ils ont démontré que ce blende libérait le PTX de manière contrôlée [37].

Les blends à base de cellulose sont des candidats très prometteurs pour la délivrance contrôlée des molécules actives. Par exemple, Shen et al. ont démontré l'efficacité du blende cellulose/PEG pour la délivrance contrôlée de la vitamine C [38, 8]

**Partie D: La planification
expérimentale des expériences**

I.D. La planification expérimentale des expériences :

I.D.1. Introduction :

Dans la science, l'expérience sert à développer la connaissance des êtres et des choses par leur pratique, de manière à vérifier une loi ou un modèle. Pour réaliser ces expérimentations on utilise plusieurs méthodes ou stratégies. Cependant, ces méthodes sont parfois inutiles. En effet, lors d'études expérimentales avec plusieurs paramètres, le nombre de variables peut être élevé, et ils peuvent conduire à un nombre de résultats difficile à exploiter.

Pour une bonne exploitation des résultats, la planification expérimentale des expériences est donc nécessaire.

I.D.2. Définition :

Un plan d'expériences est une organisation raisonnée de plusieurs essais d'une recherche scientifique qui sert à optimiser et bien exploiter les résultats. Cette organisation aide à obtenir le maximum de renseignements avec le minimum d'expériences [39].

I.D.3. Notions sur les plans d'expériences :

Dans un plan d'expériences, les facteurs sont modifiés simultanément grâce à une zone mathématique préalablement produite. La valeur donnée à un facteur pour réaliser un essai est appelée niveau. Lorsqu'on veut connaître l'influence d'un facteur, on va limiter ses variations entre deux bornes, la borne inférieure (-1) et la borne supérieure (+1) (Fig. (11)). A la fin, une ou plusieurs stratégies sont proposées pour résoudre le problème posé ou la réponse [39].

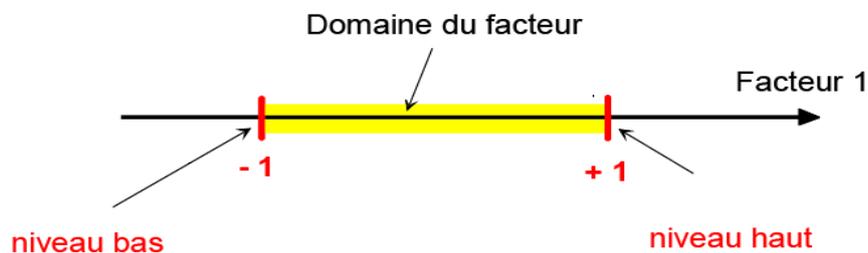


Figure (11) : Domaine de variation d'un facteur utilisé dans un plan d'expériences [39].

I.D.4. Terminologie :

- **La réponse** : c'est une grandeur d'intérêt qui est observée pour chaque expérience réalisée, généralement notée Y. Elle consiste à une organisation et une quantification des performances du système étudié.
- **Les facteurs** : c'est les paramètres que l'on fait varier au cours des essais et qui influent sur la réponse. Les facteurs peuvent être quantitatifs exprimés à l'aide de valeurs numériques (vitesse, température...) ou bien qualitatifs dans les cas contraire (couleur, sexe...).
- **Domaine d'étude** : chaque facteur est représenté par un axe gradué et orienté. La réunion des domaines de variations de chaque facteur définit le domaine d'étude.
- **Domaine d'un facteur** : le domaine d'un facteur varie entre un niveau bas (-1) et niveau haut (+1). L'ensemble des valeurs comprises entre les deux niveaux forme le domaine de variation du facteur.
- **La matrice** : représentée généralement sous forme d'un tableau, elle définit les essais à réaliser durant le travail expérimental [40].

I.D.5. Domaine d'applications :

Les plans d'expériences sont appliqués en recherche fondamentale, en recherche appliquée, en développement industriel et même en fabrication. Le champ d'applications est extrêmement vaste et l'imagination de chacun est libre de trouver de nouveaux domaines et de nouveaux usages [41]. Par exemple en industrie pharmaceutique, en particulier dans le domaine de la délivrance des médicaments, les plans d'expériences sont utilisés pour étudier et optimiser les paramètres influant sur la cinétique de libération de la molécule active.

I.D.6. Types de plan d'expérience :

Il existe différents types des plans d'expériences, qui sont regroupés en deux familles différentes comme le montre le tableau suivant :

Tableau (2) : Les différents types de plan d'expérience [40].

Plans de criblage	Plans de modélisation
Plans à un facteur à la fois	Plans factoriels complets
Plans factoriels fractionnaires	Plans non conventionnels
Plans sursaturés	Plan composites centré
Plans factoriels complets	Plans de Doehlert
/	Plans Box-Behnken
/	Plans de Roquemore
/	Plans D-optimaux
/	Plans de mélange
/	Plans de plackett et Burman

I.D.7. Plans pour surface de réponse :

Le plan pour surface de réponse est un plan de second degré qui sert à évaluer les relations entre les différentes réponses et facteurs. Il est très utilisé lorsque on se trouve près d'un minimum ou d'un maximum. On distingue plusieurs types de plans pour surface de réponse citant les plans composites, les plans de Doehlert, les plans hybrides, les plans de D-optimaux, les plans Box Behnken ...etc. [39,40].

Dans ce qui suit, nous vous donnerons plus de détails sur le plan Box Behnken car c'est le plan appliqué dans notre travail expérimental.

I.D.7.1. Plan Box-Behnken :

Une expérience dans le plan Box-Behnken est une matrice de plusieurs points expérimentaux : douze points sont au milieu des arêtes de chaque côté du cube et un point au centre qui se répète trois ou quatre fois (Fig.12). Les plans les plus utilisés dans Box-Behnken sont ceux à trois facteurs [39].

Ce plan répond à un critère d'optimisation particulier qui considère l'erreur des réponses est la même pour tous les points d'une sphère centrée à l'origine du domaine expérimental [39].

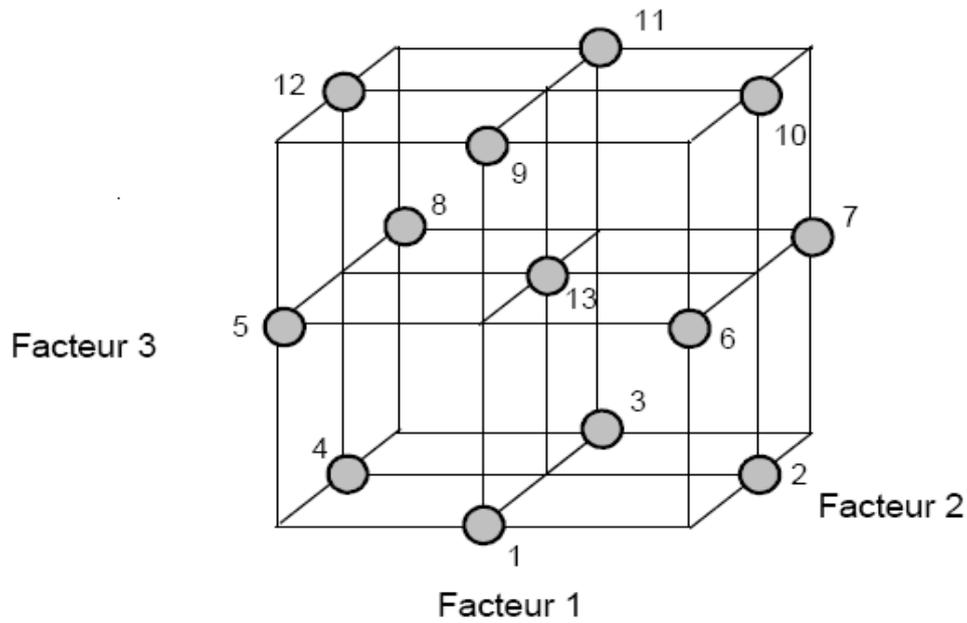


Figure (12) : plan de box-Behnken à trois facteurs [39].

Le tableau (3) suivant est une matrice du plan de Box-Behnken pour trois facteurs.

Tableau (3) : Plan de Box-Behnken pour trois facteurs [39].

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

I.D.7.2. Modèle mathématique :

La loi générale est donnée lors de l'absence d'information de la fonction qui relie les réponses avec les facteurs [40]. Elle s'écrit comme suit :

$$Y = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n) \quad (4)$$

Cette loi a été développée par Taylor-Marc Laurin qui a limité ce développement à prendre la forme d'un polynôme de degré plus au moins élevé et ça si les dérivés sont considérés comme des constantes [40], elle est présentée par l'équation suivante :

$$Y = a_0 + \sum a_i x_i + \sum a_{ij} x_i x_j + \sum a_{ii} x_i^2 + \dots + e \quad (5)$$

Où,

- **Y** : c'est la réponse ou grandeur d'intérêt ;
- **X_i** : représente un niveau du facteur i ;
- **x_j** : représente un niveau de facteur j.
- **a₀, a_j, a_{ij}, a_{ii}** : sont les coefficients du polynôme.
- **e** : L'erreur.

Partie E: Les Systèmes et voies d'administrations des médicaments

I.E. Les Systèmes et voies d'administrations des médicaments :

I.E.1. Introduction :

Un médicament est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes. Pour les galénistes modernes, le médicament est un système de délivrance du principe actif (PA). En thérapeutique, une libération modifiée peut être souhaitée afin de prolonger ou d'accélérer la durée de l'action du principe actif [1]. Vers la fin des années 60 la recherche sur les systèmes à libération prolongée a fait son apparition, pour devenir de nos jours un domaine majeur et une véritable industrie. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans ce système est basée beaucoup plus sur le contrôle de la vitesse de libération d'un PA pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée [6].

I.E.2. Généralité sur les voies d'administration des médicaments :

La voie d'administration indique le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action [42]. Il existe de nombreuses voies d'administration de PA : la voie parentérale, la voie entérale et la voie cutanéomuqueuse.

- **Voie parentérale** : Elle regroupe tout type d'administration de médicaments par effraction de la peau. Cette voie se divise en trois voies principales : voie intraveineuse (IV), voie Intra Musculaire (IM) et voie Sous-Cutanée (SC) [42].
- **Voie entérale** : Elle regroupe tout type d'administration de médicaments à travers le tube digestif. Elle comprend les voies : buccale (orale), perlinguale et rectale [43].
- **Voie cutanéomuqueuse** : Elle correspond au passage du PA d'une façon non invasive à travers la peau ou les muqueuses sauf la muqueuse digestive. Elle comprend les voies : cutanée, transdermique et nasale [43].

Parmi les formes pharmaceutiques administrées par la voie orale on trouve les comprimés. En plus, grâce à sa simplicité et à sa facilité d'utilisation, 84% des médicaments existants sur les marchés américains et européens sont administrés par la voie orale [2].

I.E.2.1 La voie orale :

La voie orale est la voie d'administration de PA la plus utilisée et acceptée par les patients, particulièrement lorsqu'un traitement prolongé est nécessaire [44]. Les formes administrées par cette voie (liquide, solide) sont généralement faciles à fabriquer et relativement moins chères. Une fois le PA est administré par cette voie il est préférable qu'il soit rapidement et complètement absorbé dans la circulation sanguine [45].

L'administration de médicaments par voie orale possède des avantages et des inconvénients [42].

❖ Les avantages :

- Facile à utiliser
- Administration des formes galéniques variée
- Voie bien acceptée
- Peut être utilisée chez les patients inconscients par sondes digestives

❖ Les inconvénients :

- Délai d'action du PA long
- Voie impossible à utiliser si le malade vomit ou si le PA est détruit par les sucs digestifs ou non absorbé
- Irritation possible du tube digestif
- Demande la coopération du patient (difficile parfois avec les enfants et les patients psychiatriques...).

I.E.3 Forme à libération modifiée :

Les formes à libération modifiée sont celles dont laquelle la vitesse de libération du PA est changée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle [5]. Cette forme de libération comprend les comprimés à libération prolongée, retardée et séquentielle [46].

I.E.3.1 La libération accélérée :

Les comprimés à libération accélérée sont exprimés de façon à obtenir un temps de désagrégation court. La vitesse de libération est plus élevée que celle d'une forme à libération immédiate [47].

I.E.3.2 La libération retardée :

La libération retardée ou différée signifie que la molécule active est libérée à partir de sa forme pharmaceutique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme à libération immédiate ou conventionnelle. Ces formulations sont appelées « formes retard » [2].

I.E.3.3 La libération séquentielle :

Lors d'une libération séquentielle (ou répétée) du PA, le profil plasmatique présente plusieurs courbes de concentration plasmatique conventionnelle qui se superposent le plus souvent pour obtenir un effet prolongé [2].

I.E.3.4 Libération prolongée ou contrôlée :

La libération prolongée d'un PA est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération [5]. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement [2]. La figure (13) montre le profil de libération prolongée ou contrôlée.

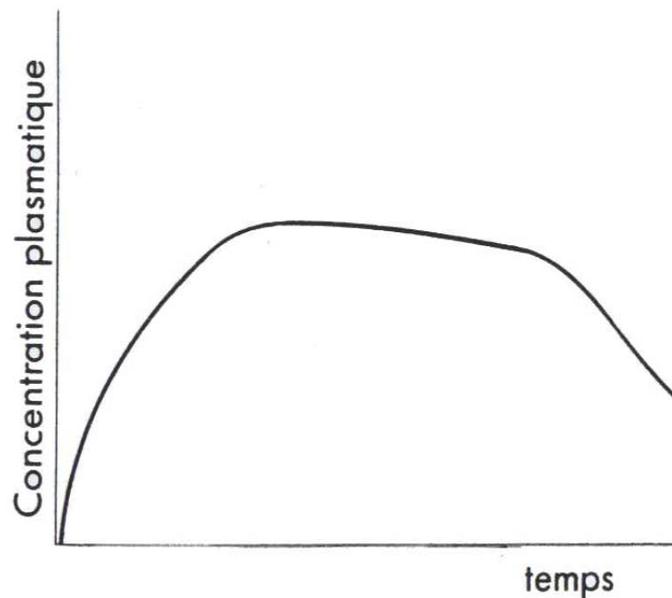


Figure (13) : Représentation du profil de libération prolongée [5].

Le système idéal d'une libération contrôlée doit permettre une incorporation d'une quantité de PA dans le corps humain, toute en assurant sa biodisponibilité sur une période

Chapitre I : synthèse bibliographique

du temps bien défini [3]. Comme toutes les formes galéniques, les formes à libération prolongée possèdent des avantages et des inconvénients.

✓ Avantages :

Les formes à libération prolongée présentent plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles [1] :

- Améliorer la biodisponibilité (concentration thérapeutique efficace) des principes actifs de demi-vie relativement courte. Ceci permet, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, car la libération est maintenue pendant la période nocturne ;
- Diminuer les effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption ;
- Diminuer le nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure compliance chez le patient.

✓ Inconvénients :

Cependant, les formes à libération prolongée possèdent aussi quelques inconvénients qui sont : [3,1] :

- Douleur occasionnée par la présence de la forme solide ;
- Risque de perte de contrôle de la libération du principe actif ;
- Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication ;
- Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération.

I.E.4. Systèmes à libération prolongée et leurs mécanismes de relargage :

I.E.4.1 Système à libération contrôlée par diffusion :

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée [1]. On distingue deux types de systèmes contrôlés par diffusion : réservoir et matriciels.

a) Système réservoir (membrane) :

Il s'agit d'un noyau de principe actif dissous, suspendu ou compressé entouré d'une membrane polymère insoluble dans l'eau [4].

Quand la membrane est homogène et non poreuse, la diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère, ou à travers les pores quand elle est microporeuse. En cas d'une rupture de membrane, la situation peut devenir grave parce que toute la quantité de PA est libérée dans l'hôte, c'est le phénomène de « dose dumping » [1]. La figure (14) suivante montre la diffusion du PA à travers le système réservoir.

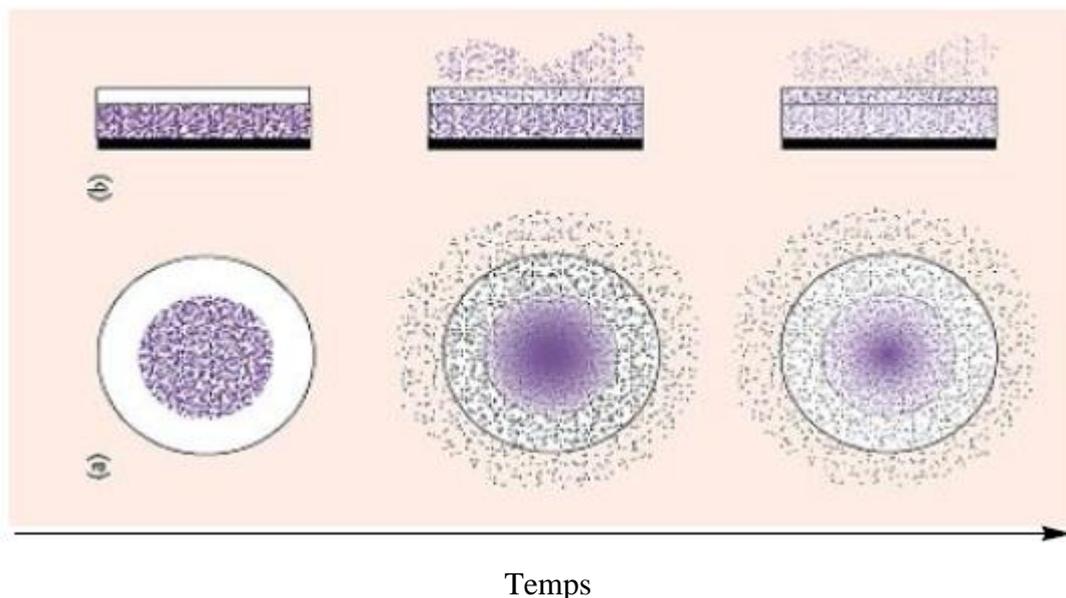


Figure (14) : Libération d'un PA à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale [4].

b) Système matriciel (monolithique) :

C'est le système dans lequel le PA est dispersé de manière homogène. Ces dispositifs sont plus simples et potentiellement plus sûrs par rapport aux systèmes de type réservoir. La libération contrôlée des dispositifs matriciels se produit par diffusion des substances dans toute la matrice (Fig. 15) [48].

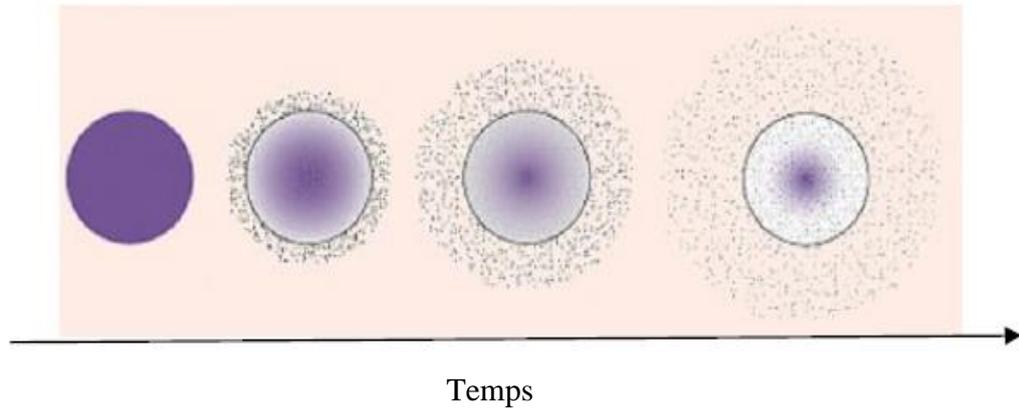


Figure (15) : Libération d'un PA à partir d'un système matriciel à libération contrôlée [3].

Il existe plusieurs approches pour réaliser le système matriciel [4] :

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

I.E.4.2 Systèmes chimiquement contrôlés :

Dans les systèmes d'administration de médicaments chimiquement contrôlés, la libération d'un PA a généralement lieu dans le milieu aqueux par un ou plusieurs des mécanismes suivants [49] :

- Biodégradation progressive de la matrice polymère contenant un médicament ;
- Coupure des liaisons instables qui existent entre le médicament et le système polymère ;

On distingue deux types de systèmes chimiquement contrôlés : systèmes biodégradables et systèmes à chaînes polymères greffés.

a) Systèmes biodégradables :

Tout comme dans le système matriciel, le PA est idéalement distribué de façon uniforme au sein du polymère. Cependant, le polymère disparaît avec le temps par le phénomène de dégradation-érosion, et ainsi le PA est libéré (Fig. 16) [1]. Les systèmes biodégradables

Chapitre I : synthèse bibliographique

présentent des avantages notamment la non nécessité d'une opération chirurgicale, leur petite taille et aussi leur faible coût. En plus, le métabolisme des systèmes biodégradables libère des produits non toxiques et non cancérogènes [49].

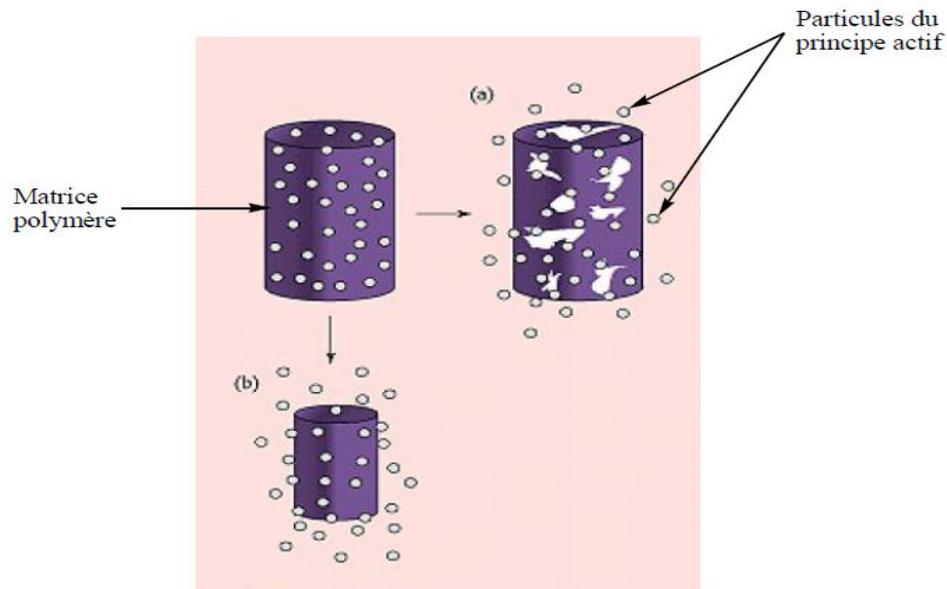


Figure (16) : Libération d'un PA à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle [4]

b) Systèmes à chaînes polymères greffés :

Dans ce type de systèmes, le PA est greffé à la chaîne polymère par des liaisons chimiques. Le PA est libéré par clivage hydrolytique ou enzymatique (Fig. 17). L'avantage de ce type de systèmes réside dans sa capacité d'accepter une charge élevée en PA (80 %) quand la solubilité de ce dernier le permet [1].

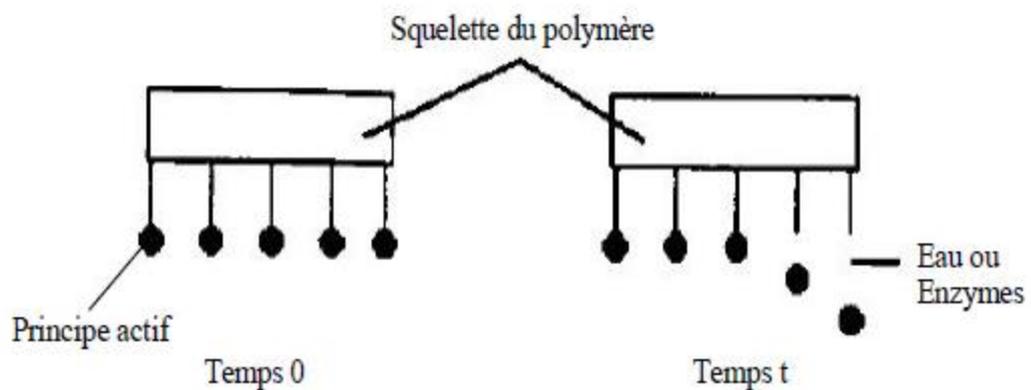


Figure (17) : Clivage de squelette polymère [4].

I.E.4.3 Systèmes à solvants activés :

a) Système à pression osmotique :

La libération du PA s'effectue en exerçant une force mécanique entre le système et le milieu biologique environnant appelée pression osmotique [4,50]. La figure (18) suivante montre le système de pompe osmotique.

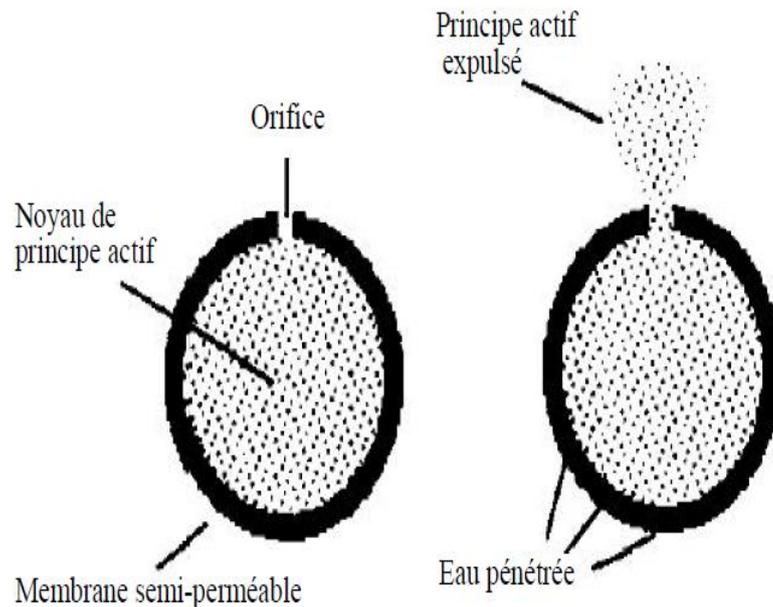


Figure (18) : Pompe osmotique [4].

b) Système à gonflement :

Le PA est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux, gonfle et passe à l'état caoutchouteux pour former un gel. Ce passage est causé par la diminution de la température de transition vitreuse créant ainsi un front de séparation gel–solide qui progresse vers le centre du système. Le PA se diffuse vers l'extérieur grâce aux relaxations macromoléculaires associées à la transition à l'état caoutchouteux [1].

La figure (19) montre comment est libéré un PA à partir d'un système à gonflement contrôlé.

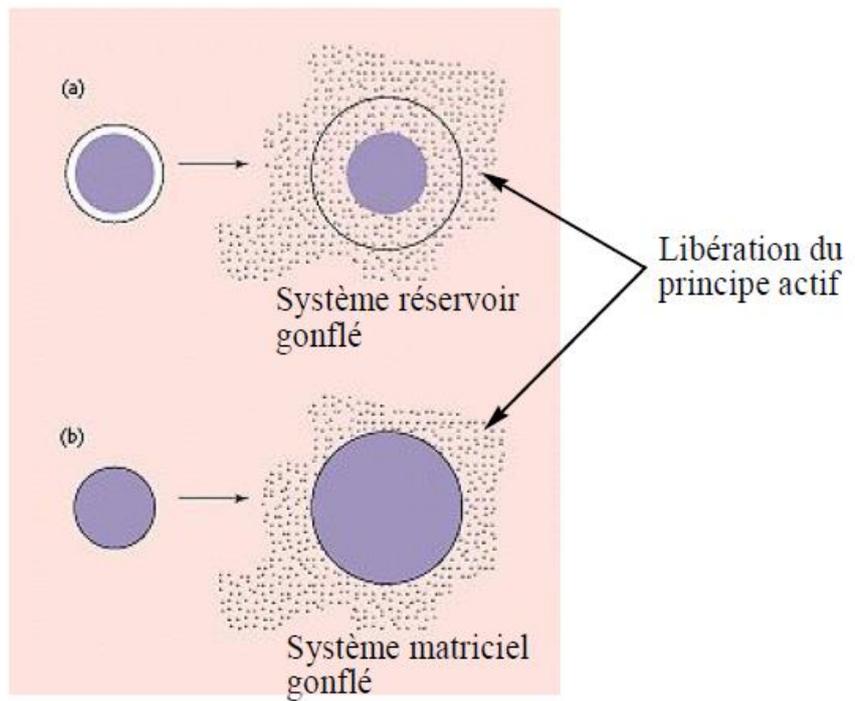


Figure (19) : Libération d'un PA à partir des systèmes à gonflement contrôlé : (a) système réservoir, (b) système matriciel [4]

Chapitre II : Section expérimentale

Partie A : matériels et méthodes

II.A. Matériels et méthodes :

II.A.1. Introduction :

Les comprimés sont des préparations de forme galénique solide qui peuvent contenir un ou plusieurs PA. La libération des PA est une étape cruciale, car il est possible d'augmenter leur biodisponibilité orale et de réduire les effets secondaires avec l'amélioration de leur profil de libération [4].

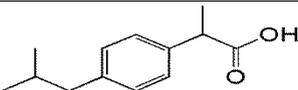
L'objectif de cette partie du second chapitre est de présenter et décrire les différentes méthodes et matériels utilisés pour étudier et optimiser les paramètres influant sur la cinétique de libération d'un PA modèle, ibuprofène, à travers une matrice polymère à base du blende PLA/cellulose obtenu par mélange physique.

II.A.2. Matières utilisées :

II.A.2.1. L'ibuprofène :

L'ibuprofène a été utilisé comme principe actif modèle durant cette étude. Ce produit nous a été gracieusement fourni par le groupe SAIDAL Algérie. C'est un solide faiblement cireux. Les principales caractéristiques de cette molécule sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau (4) : Les principales caractéristiques physiques et chimiques de l'ibuprofène.

Nom chimique	Acide (2RS) -2-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propanoïque
Structure chimique	
Aspect physique	Poudre cristalline blanche avec une faible odeur et un goût fort et caractéristique
Solubilité	Soluble dans l'octanol, l'éthanol, l'acétone, l'hexane, diméthylsulfoxyde, chloroforme, dichlorométhane.... Mais il est très faiblement soluble dans l'eau.
Masse molaire (g/mol)	206,281
Constante d'acidité (pKa)	5,2
Température de fusion (°C)	76 à 78
λ_{\max} (nm) d'absorption dans l'ultraviolet (UV)	265

II.A.2.2. Le poly (acide lactique) :

Le PLA utilisé dans notre travail a été synthétisé au niveau du laboratoire des matériaux organiques (LMO) de l'Université de Bejaia. Voici en bref sont mode opératoire de synthèse. Un volume de 100 ml d'une solution de D,L-acide lactique (85 % de pureté) a été d'abord chauffée à 100 °C pendant 24 h pour éliminer les traces d'eau. Ensuite, un volume de 250 mL de xylène (solvant) et une quantité de chlorure d'étain dihydraté équivalente à 0,2 % de la masse de la solution D,L-acide lactique ont été ajoutées au mélange résiduel. Après élimination d'oxygène présent par barbotage avec un gaz inerte (azote), la réaction de polycondensation s'est effectuée à une température de 138 °C pendant 55 h.

Une fois la polycondensation terminée, un mélange visqueux a été obtenu après refroidissement. Le PLA synthétisé a été précipité par un excès du méthanol. Enfin, à l'aide d'une simple filtration, le polymère a été récupéré et laissé sécher à l'étuve à 40 °C.

II.A.2.3. La cellulose :

Tableau (5) : Les principales caractéristiques de la cellulose.

Formule brute	$(C_6H_{10}O_5)_n$
Masse volumique	1,5 g/cm ³
paramètre de solubilité, δ	32,02 MPa ^{1/2}
Température de fusion ou décomposition	> 150 °C

II.A.3. Matériels et réactifs

II.A.3.1. Les réactifs :

- L'hydroxyde de sodium (NaOH), ayant une masse molaire de 40,00 g/mol, produit par le groupe Merck KGaA (Germany) est utilisé pour ajuster le pH du milieu physiologique ;
- Dihydrogénophosphate de potassium (KH₂PO₄), ayant une masse molaire de 136,09 g/mol produit par PANREAC QUIMICA SA ;
- Eau distillée ;
- Bromure de potassium (KBr) : utilisé pour préparation des pastilles pour une analyse infrarouge ;
- Acide chlorhydrique (HCl) : utilisé pour ajuster le milieu physiologique.

II.A.3.2. Matériels :

- Thermomètre à mercure ;
- Seringues de capacité 5 mL ;
- Barreaux magnétiques, pissettes et spatules ;
- Mortier et pilon ;
- Epprouvettes ;
- Fioles jaugées de capacité : 500 mL, 1000 mL et 2000 mL ;
- Bêchers de capacité : 50 mL, 100 mL ;
- Tubes à essai en verre ;
- Poire à pipeter ;
- Parafilm ;
- Boîtes de pétri ;
- Récipients en verre.

II.A.4. Appareillages utilisés :

- Plaque chauffante avec agitation magnétique ;
- Spectrophotomètre UV-Visible ;
- pH-mètre ;
- Balance analytique ;
- Etuve ;
- Spectrophotomètre Infrarouge ;
- Système de dissolution ;
- Presse de laboratoire.

II.A.5. Méthodes utilisées :

II.A.5.1. Mesure de la masse viscosimétrique du PLA :

Des solutions de PLA dans le chloroforme à des concentrations prédéterminées ont été préparées. Les viscosités correspondantes sont mesurées à l'aide d'un viscosimètre à capillaire de type Ubbelohde dans un bain d'eau préalablement chauffé à 30 °C. Un temps d'écoulement t a été enregistré pour chaque solution à l'aide d'un chronomètre. Un temps d'écoulement t_0 a été aussi enregistré pour le solvant pur. Les temps d'écoulement sont utilisés pour calculer la viscosité intrinsèque.

Chapitre II : Section expérimentale

La masse viscosimétrique du PLA est donnée par l'équation de Mark – Houwink suivante :

$$[\eta] = 1,29 \times 10^{-4} M^{0,82} \quad (6)$$

Où, $[\eta]$ est la viscosité intrinsèque du PLA ;

M est la masse molaire viscosimétrique moyenne du PLA.

II.A.5.2. Préparation des formulations PLA/cellulose/ibuprofène par mélange physique :

➤ Protocole expérimental :

Le mélange ternaire PLA/Cellulose/IBF contenant un équivalent de 100 mg d'IBF a été préparé par un simple mélange physique. Le but était d'étudier l'effet de trois paramètres qui sont le ratio PLA/cellulose, noté X1, la quantité du blende PLA/cellulose, noté X2, et le temps de contact entre le blende (PLA/cellulose) et IBF, noté X3, sur le pourcentage libéré de l'IBF en fonction du temps dans un milieu de dissolution. L'étude en question a été réalisée en utilisant la méthode des plans d'expériences. Le blende PLA/cellulose a été préparé, dans une première étape, en introduisant les deux polymères à différents ratios (X1) dans un mortier muni d'un pilon. Le mélange est ensuite broyé pendant 10 min. Dans une deuxième étape, différentes quantités du blende PLA/cellulose (X2) sont mélangées avec 100 mg d'IBF dans un mortier pendant différents temps (X3).

Les mélanges ternaires obtenus sous forme de poudres homogènes sont ensuite comprimés à l'aide d'une presse de laboratoire sous une force de 07 KN. Des comprimés de 12 mm de diamètre sont obtenus et gardés dans des sachets en plastique jusqu'à utilisation dans les tests de dissolution in vitro.

Le tableau (6) regroupe les valeurs des niveaux minimum, -1, maximum, +1, et centre, 0.

Chapitre II : Section expérimentale

Tableau (6) : Limites inférieurs, centrales et supérieurs des facteurs études.

Facteurs	Code	Niveau		
		Min (-1)	Centre (0)	Max (+1)
Ratio PLA/cellulose	X ₁	1	5,5	10
Quantité du blende (%)	X ₂	5	27,5	50
Temps de contact (min)	X ₃	2	16	30

➤ **Réponse mesurée :**

La réponse mesurée est le pourcentage de l'IBF libéré en fonction du temps :

Y₁ : pourcentage de l'IBF libéré pendant 30 min ;

Y₂ : pourcentage de l'IBF libéré pendant 60 min ;

Y₃ : pourcentage de l'IBF libéré pendant 120 min ;

Y₄ : pourcentage de l'IBF libéré pendant 180 min.

➤ **Réalisation du plan d'expériences :**

Un plan Box-Behnken a été utilisé afin d'étudier l'effet des trois facteurs (X₁, X₂ et X₃) sur le pourcentage de l'IBF libéré à partir du mélange physique sous forme de comprimé. Un logiciel de type MINITAB 17 (Minitab Inc., PA, USA) a été appliqué pour la modélisation des expériences. Un nombre de 15 expériences a été réalisé selon la matrice du tableau (7).

Chapitre II : Section expérimentale

Tableau (7) : La matrice des expériences effectuées selon le plan Box-Behnken.

Expérience n°	X1	X2	X3
1	1,0	5,0	16
2	10,0	5,0	16
3	1,0	50,0	16
4	10,0	50,0	16
5	1,0	27,5	2
6	10,0	27,5	2
7	1,0	27,5	30
8	10,0	27,5	30
9	5,5	5,0	2
10	5,5	50,0	2
11	5,5	5,0	30
12	5,5	50,0	30
13	5,5	27,5	16
14	5,5	27,5	16
15	5,5	27,5	16

II.A.5.3. Réalisation des tests de dissolution in vitro :

Le test de dissolution est très important, car il sert à contrôler une formulation, expliquer son comportement et laisser passer le principe actif en solution dans un milieu donné.

Dans le domaine des tests de dissolution, il est toujours préférable de reproduire les conditions in vivo par un milieu simulé homogène appelé in vitro. Ces deux milieux sont anatomiquement et physiologiquement différents, le milieu in vivo est plus compliqué que celui in vitro.

- **Mode opératoire**

La température du milieu de dissolution est réglée à 37 °C et l'agitation à 50 tours/min. Le bol de dissolution est rempli d'un volume de 900 mL d'une solution tampon de pH 6,8 (milieu physiologique). Une fois la température atteint 37 °C, on introduit la formulation sous forme de comprimé à l'intérieur du milieu, puis on lance directement le chronomètre.

Chapitre II : Section expérimentale

Aux temps prédéterminés, 30, 60, 120 et 180 min, un volume de 5 mL a été prélevé du milieu de dissolution à l'aide d'une seringue en plastique. Tout de suite et sans tardif, un volume de 5 mL du milieu frais est injecté dans le milieu de dissolution afin de garder le volume constant. La concentration de l'ibuprofène dissoute a été dosée par UV-Visible à 264 nm.

• Préparation du tampon :

Le milieu de dissolution de pH 6,8 a été préparé selon la pharmacopée européenne 2008/2009 comme suit : On a d'abord préparé deux solutions aqueuses séparément, la première contient 13,6 g de KH_2PO_4 dissous dans 500 mL d'eau distillé, et la seconde contient 2,38 g de NaOH dissous dans 300 mL d'eau distillée. Ensuite, dans une fiole jaugée de 2000 mL, on a mélangé 224 mL de la solution de NaOH avec 500 mL de la solution de KH_2PO_4 , et on a complété avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge. A l'aide d'un pH-mètre on a mesuré le pH de la solution préparée et on a trouvé une valeur proche de 6,8. Pour ajuster au pH souhaité, on ajoute soit la soude ou une solution d'acide chlorhydrique HCl.

• Dosage du PA par spectroscopie UV-Visible :

Le spectrophotomètre UV-Visible utilisé dans notre étude est de marque (EVOLUTION 600), Ce dernier est composé de deux lampes :

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

Le principe de cet appareil est basé sur la transition d'un état fondamental à un état excité d'un électron d'une molécule par une onde électromagnétique qui nécessite une absorption, cette absorbance des substances est transformée en une analyse quantitative par application de la loi de Beert-Lambert qui dit que la concentration est proportionnelle à l'absorbance (équation 7).

$$A = \varepsilon \times l \times C \quad (7)$$

Où :

- A : Absorbance ;
- ε : Coefficient d'absorption (L/(mol.cm)) ;
- l : Longueur de la cuve (cm) ;
- C : Concentration de l'échantillon (mol/L).

a- Détermination de la longueur d'onde maximale :

On a d'abord préparé une solution aqueuse contenant 0,17 mg d'ibuprofène dans un volume de 900 ml de la solution de pH tampon. Un balayage d'absorbance a été réalisé sur la solution préparée à l'aide d'un spectrophotomètre entre 190 nm et 700 nm. Un spectre d'absorption UV-visible de la molécule d'IBF a été enregistré. L'analyse du spectre a révélé que l'ibuprofène absorbe dans la région UV (190 – 400 nm) à deux bandes distinctes : 223 nm et 264 nm. Dans notre travail expérimental, on a choisi de doser l'IBF à la longueur d'onde de 264 nm, car l'absorbance à 264 nm est supérieure à 223 nm.

b- Courbes d'étalonnage de l'ibuprofène à pH 6,8 :

A partir de la solution mère déjà préparée (150 mg de IBF/900 ml du milieu tampon), plusieurs solutions filles de concentrations différentes en PA ont été préparées par dilution.

Après on a déterminé les valeurs des absorbances (A) qui correspondents aux concentrations (C) préparées à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. Les valeurs obtenues sont regroupées dans le tableau (8).

Tableau (8) : Les concentrations du PA et les absorbances correspondantes

Concentration (mg/ml)	Absorbance
0	0
0,02	0,062
0,05	0,103
0,08	0,166
0,11	0,222
0,14	0,282
0,15	0,303

Les résultats du tableau (8) sont utilisés pour tracer la courbe d'étalonnage de l'IBF (les absorbances en fonction des concentrations) (Fig. 20).

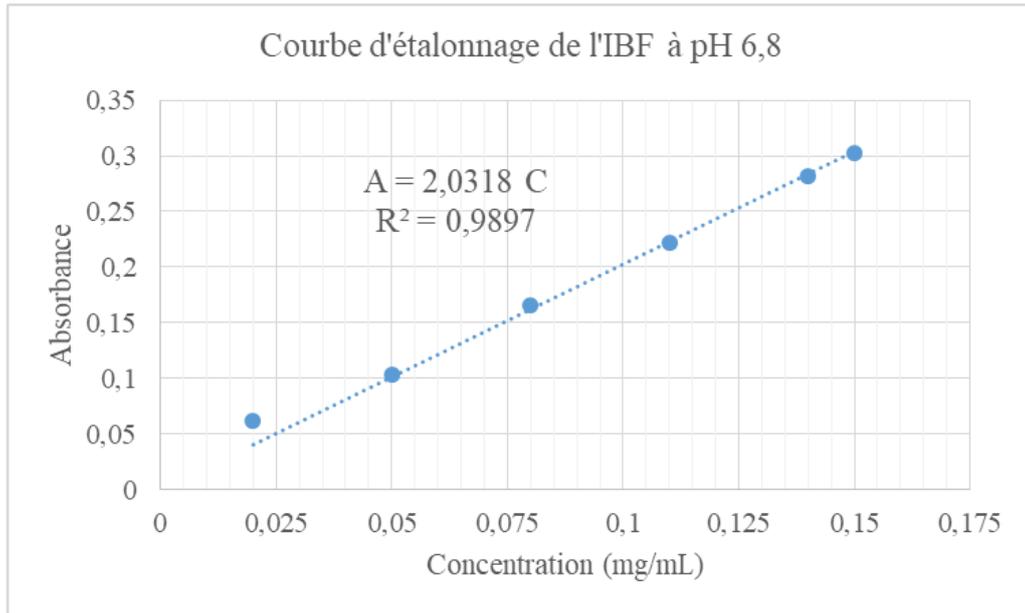


Figure (20) : Courbe d'étalonnage de l'IBF à pH 6,8.

II.A.5.4. Facteur de similarité (f_2) :

La comparaison des profils de libération de l'ibuprofène à partir des différents types de formulations préparées a été faite par le calcul du facteur de similarité (f_2) à l'aide de l'équation (8) [51] :

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=0}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \times 100 \right\} \quad (8)$$

Avec, n est le nombre de prélèvements effectués durant le test de dissolution ; R_t et T_t est le pourcentage moyen du PA dissout au temps t pour la référence et l'échantillon, respectivement.

- Pour $f_2 < 50$: les profils de libération sont différents.
- Pour $50 < f_2 < 100$: les profils de libération sont similaires.

II.A.5.5. Techniques de caractérisation :

La spectrométrie infrarouge à transformé de Fourier (IRTF) est utilisée pour caractériser la structure chimique de nos échantillons. Cette technique permet de détecter des modes de vibrations caractéristiques des groupements et d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans une molécule donnée. Elle est aussi employée pour caractériser d'éventuelles interactions intra et intermoléculaires.

Les spectres IR des échantillons sont enregistrés à température ambiante dans la plage allant de 4000 à 400 cm^{-1} . Les échantillons (PLA, cellulose, IBF, PLA/cellulose/IBF) ont été préalablement broyés et mélangés soigneusement avec le bromure de potassium (KBr). Des pastilles transparentes d'échantillon/KBr ont été préparées à l'aide d'une presse de laboratoire.

Partie B : Résultats et discussion

II.B. Résultats et discussion :

On a représenté dans cette partie du 2^{ème} chapitre d'abord les résultats de la mesure de la masse viscosimétrique moyenne du PLA synthétisé au laboratoire, suivi des résultats de la caractérisation des produits utilisés avant et après mélange pour confirmer la structure chimique de ces produits d'une part, et pour caractériser d'éventuelles interactions entre eux.

Ensuite, on a représenté les résultats de l'analyse statistique des résultats du modèle mathématique. Enfin, on a terminé la partie par la représentation des résultats de la dissolution in vitro de l'IBF dans un milieu physiologique de pH=6,8.

II.B.1. Synthèse de PLA :

Le PLA utilisé dans ce travail a été synthétisé au laboratoire par la méthode de polymérisation par polycondensation azéotropique de l'acide lactique. La figure (21) suivante résume les étapes et les conditions opératoires de cette synthèse :

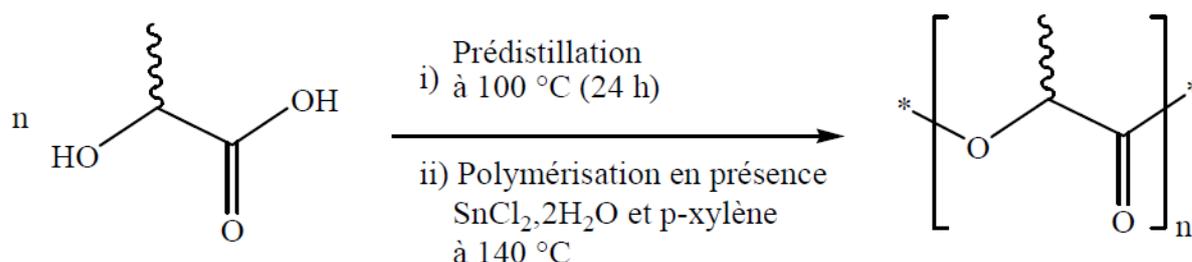


Figure (21) : Réaction de polymérisation par polycondensation azéotropique de l'acide lactique [4].

La masse molaire viscosimétrique moyenne (M_v) du PLA synthétisé a été déterminée par la méthode capillaire (tube capillaire de Ublohde), et on a trouvé que M_v est de 9170,21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

II.B.2. Analyse par spectrophotométrie IR-TF :

II.B.2.1. Caractérisation des produits avant mélange :

a. Spectre IR-TF de l'IBF pur :

Le spectre IR-TF de l'IBF pur est représenté dans la figure (22) suivante. L'indexation des bandes d'absorption caractéristiques de l'IBF a été faite en se basant sur ces articles [52,53]. Le tableau (9) suivant résume tous les pics caractéristiques de l'IBF pur ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

Chapitre II : Section expérimentale

Tableau (9) : Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur.

Nombre d'onde ν (cm^{-1})	liaison	Type de vibration
2955,29	C-H (aromatique)	Vibration d'élongation
2868,27	C-H de CH_3	Vibration d'élongation antisymétrique
1719,74	C=O	Vibration d'élongation de (COOH)
1507,60	C-C (cyclique)	Vibration d'élongation de C-C
1419,59	C-C-O-H	Vibration élongation/déformation antisymétrique
1268,07 1230,71 1183,55	C-O et O-H	Vibration d'élongation de (COOH) et vibration de déformation de O-H
935,81	O-H	Vibration de déformation hors du plan de O-H (dimère acide)

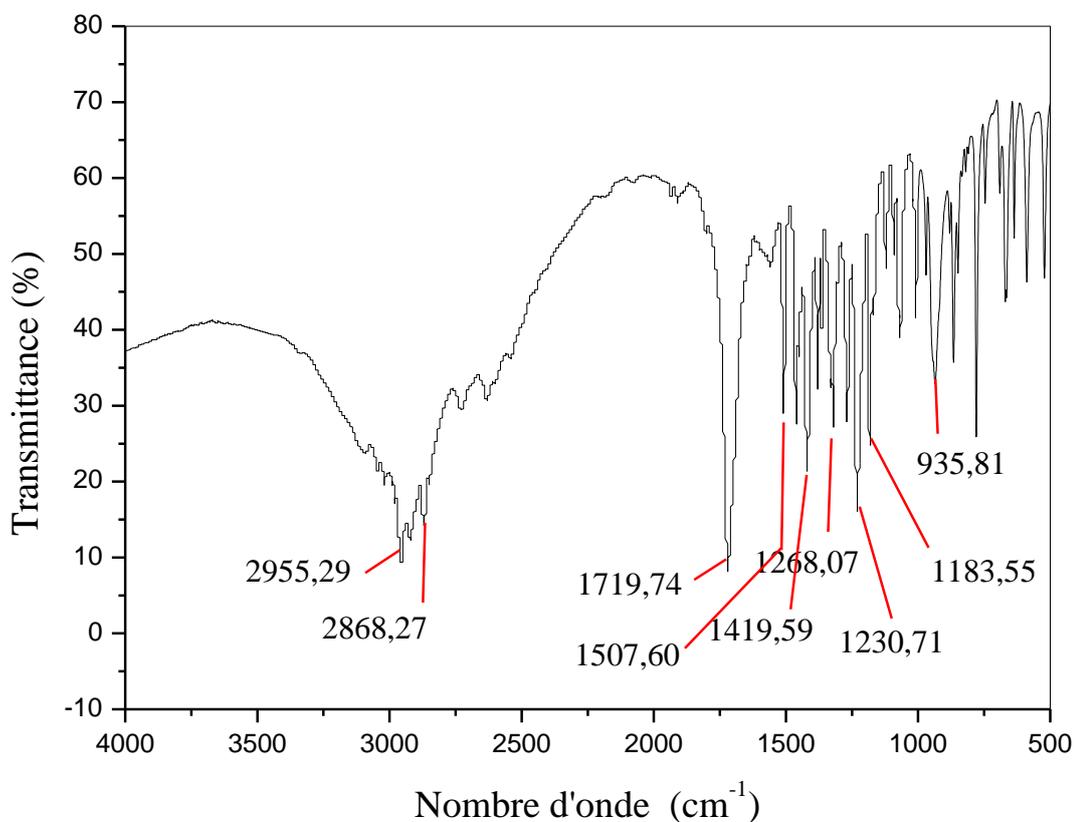


Figure (22) : Spectre IR-TF de l'IBF pur.

b. Spectre IR-TF du PLA pur :

Le spectre IR-TF du PLA pur représenté dans la figure (23) montre plusieurs bandes d'absorption dans la plage allant de 500 à 4000 cm^{-1} . Ce spectre montre bien une bande intense située à 1751,06 cm^{-1} qui est due à la vibration d'élongation de la liaison du groupe carbonyle ester C=O, deux bandes situées à 2997,38 cm^{-1} et à 2879,70 cm^{-1} qui sont dues à la vibration d'élongation de la liaison C-H du groupe CH_3 . Les bandes situées entre 1300 et 1050 cm^{-1} caractérisent la vibration d'élongation de la liaison C-O du groupe ester. Enfin, la bande située à 3659,05 cm^{-1} est due à la vibration d'élongation de l'hydroxyle O-H terminale.

Ces résultats sont en accord avec la littérature [54].

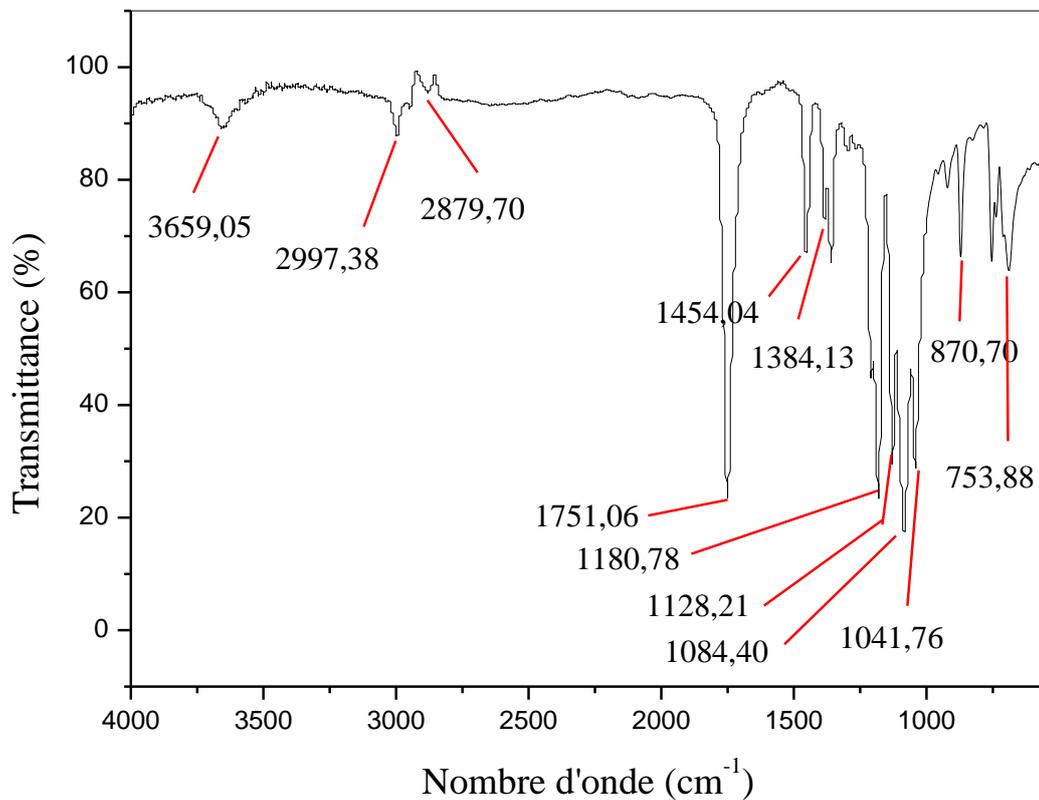


Figure (23) : Spectre IRTF du PLA pur.

c. Spectre de cellulose pur :

La figure (24) suivante montre le spectre IR-TF de la cellulose pure. Le spectre est composé de plusieurs bandes d'absorption caractéristiques de certains groupements fonctionnels. Les bandes situées entre 3600 et 3000 cm^{-1} sont dues à la vibration d'élongation des liaisons O-H des fonctions alcools primaires et secondaires. Les bandes situées entre

Chapitre II : Section expérimentale

1450 et 1314 cm^{-1} sont dues à la vibration de déformation dans le plan des liaisons alcools. Les bandes enregistrées entre 1200 et 900 cm^{-1} caractérisent les vibrations d'élongation des liaisons C-O des carbones 2, 3 et 6.

La bande située vers 2901,31 cm^{-1} est due à la vibration d'élongation des liaisons C-H. La bande enregistrée vers 1164,09 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation antisymétrique des liaisons glycosidiques C-O-C.

Ces résultats sont en accords avec ceux de la littérature [55, 56].

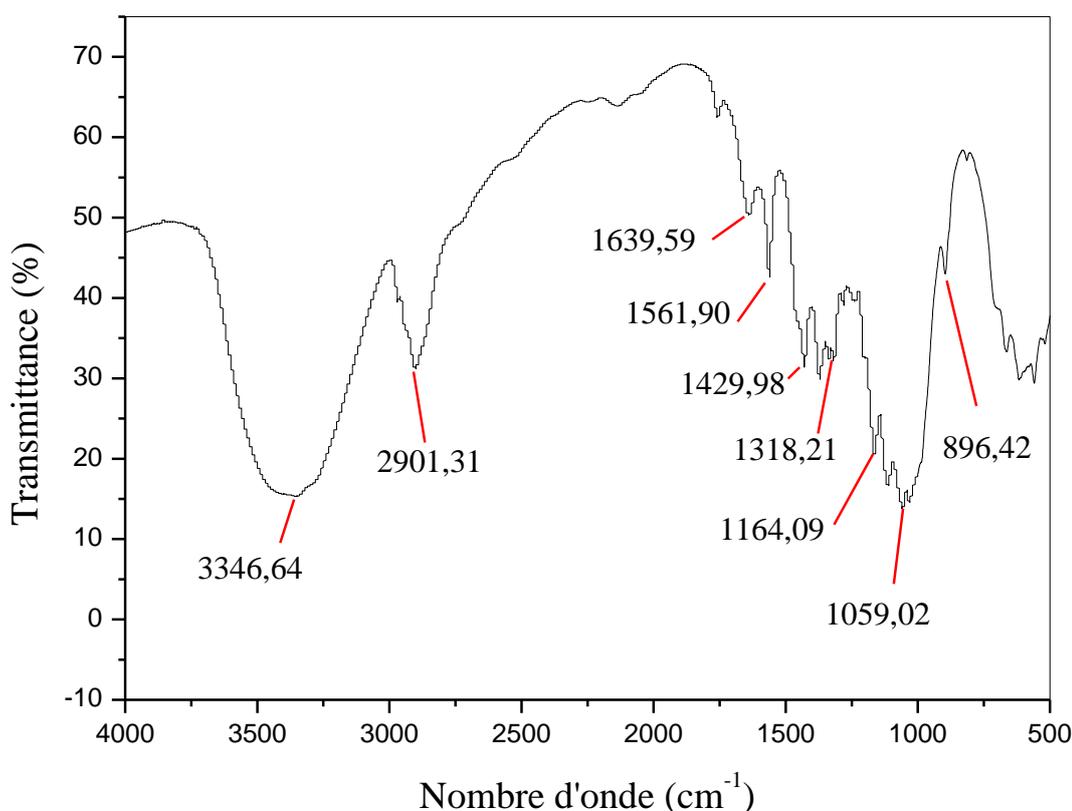


Figure (24) : spectre IR-TF de cellulose

II.B.2.2. Caractérisation IR-TF des produits après mélange :

a. Caractérisation IR-TF du mélange PLA/cellulose :

La figure (25) montre les spectres IR-TF du PLA pure, de la cellulose pure et du blende (PLA/cellulose). La comparaison des spectres montrés dans cette figure nous a révélé que le spectre IR-TF du blende est composé des bandes caractéristiques de PLA et de la

Chapitre II : Section expérimentale

cellulose. Cette constatation est une preuve que la structure de PLA et de la cellulose n'a pas changée après mélange. Cependant, un changement dans la position de certaines bandes d'absorption a été remarqué. Dans la plage allant de 4000 à 2500 cm^{-1} la bande large enregistrée à 3346,64 cm^{-1} , attribuée à la vibration d'élongation des liaisons O-H de la cellulose, est décalée vers des nombres d'ondes supérieurs dans le spectre du blend (3496,23 cm^{-1}) (Fig. 26). Le second changement est remarqué dans la zone de vibration d'élongation du groupe carbonyle de PLA entre 2000 et 1500 cm^{-1} . La bande intense située à 1751,06 cm^{-1} dans le spectre de PLA est légèrement décalée vers des nombres d'ondes supérieurs à 1759,13 cm^{-1} (Fig. 27).

Le décalage des bandes d'absorptions enregistré peut être expliqué par l'existence d'interactions physiques (liaisons par ponts hydrogène) entre les chaînes de PLA et celles de la cellulose. En effet, ces liaisons hydrogène apparaissent entre un atome d'oxygène du groupe carbonyle de PLA et un atome d'hydrogène d'un hydroxyle de la cellulose.

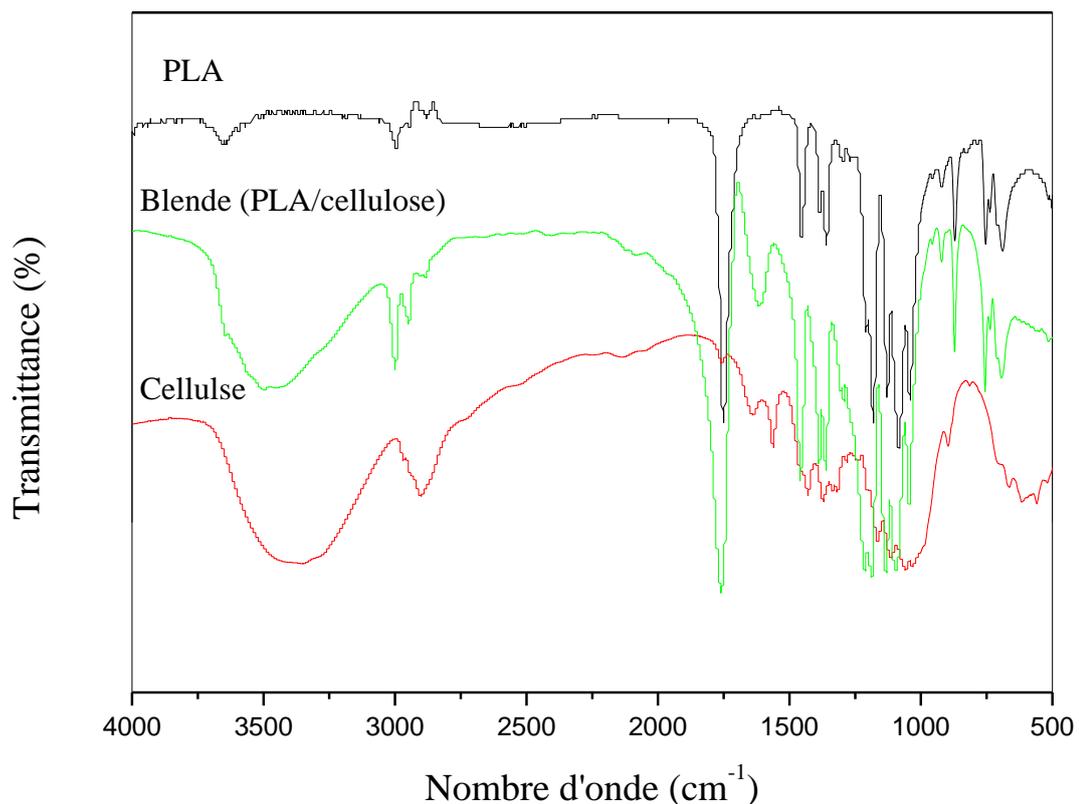


Figure (25) : Spectres IR-TF de PLA pur, de la cellulose pure et du blend PLA/cellulose.

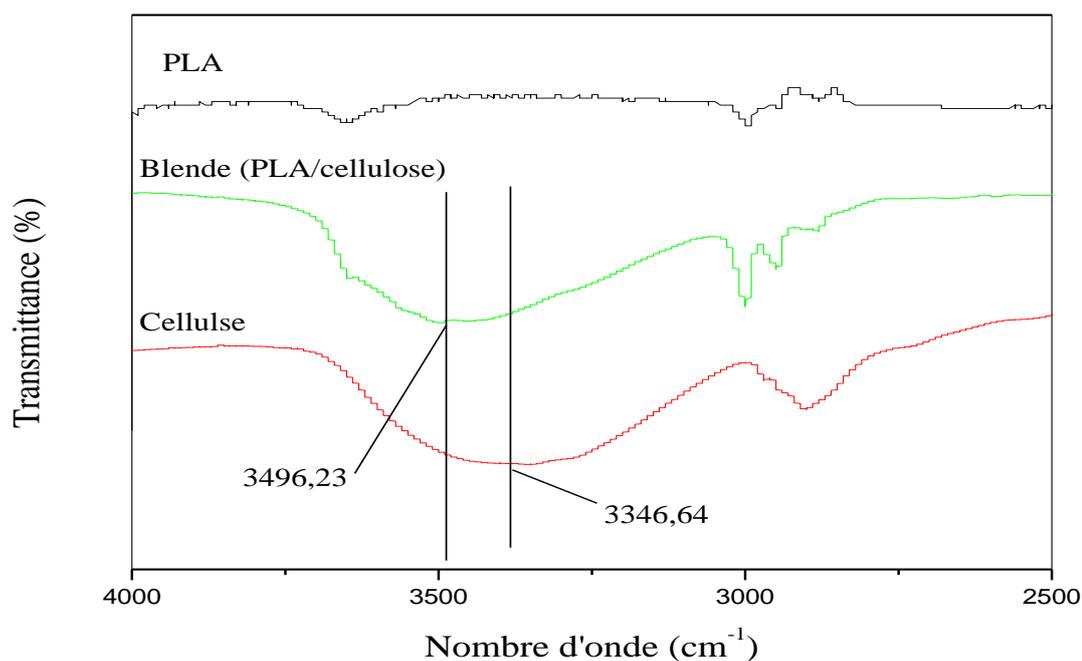


Figure (26) : Spectres IR-TF de la cellulose pure, du PLA pur et du blende enregistrés entre 4000 et 2500 cm⁻¹.

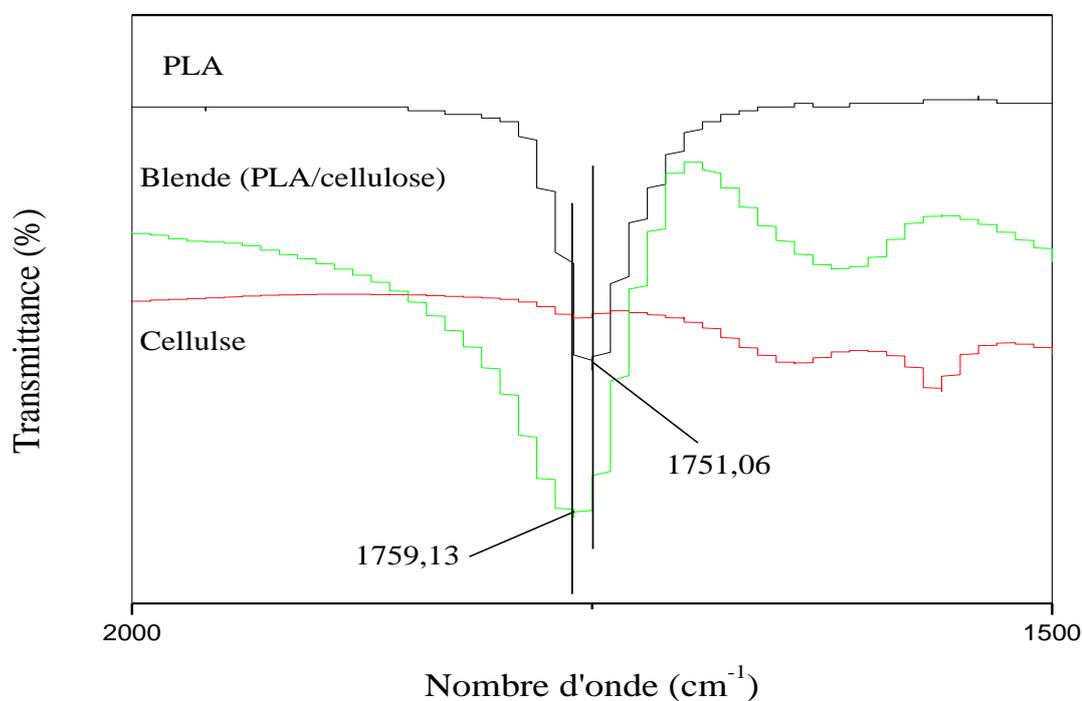


Figure (27) : Spectres IR-TF de la cellulose pure, du PLA pur et du blende enregistrés entre 2000 et 1500 cm⁻¹.

b. Caractérisation IR-TF du mélange PLA/cellulose/IBF :

La figure (28) montre les spectres IR-TF de l'IBF pur, du blende et de la formulation optimale (PLA/cellulose/IBF). L'analyse de cette figure a révélé que le spectre IR-TF de la formulation optimale (PLA/cellulose/IBF) regroupe les bandes caractéristiques de l'IBF pur et celles du blende PLA/cellulose. Ceci indique que les structures moléculaires de l'IBF, de PLA et de la cellulose sont restées intactes après mélange.

Il y a lieu de souligner que dans le cas de la figure (29) qui représente les spectres IR-TF du blende, de l'IBF et de la formulation optimale (PLA/cellulose/IBF) entre 2000 et 1500 cm^{-1} , nous avons pu repérer que il y a un écart léger entre IBF et la formulation optimale.

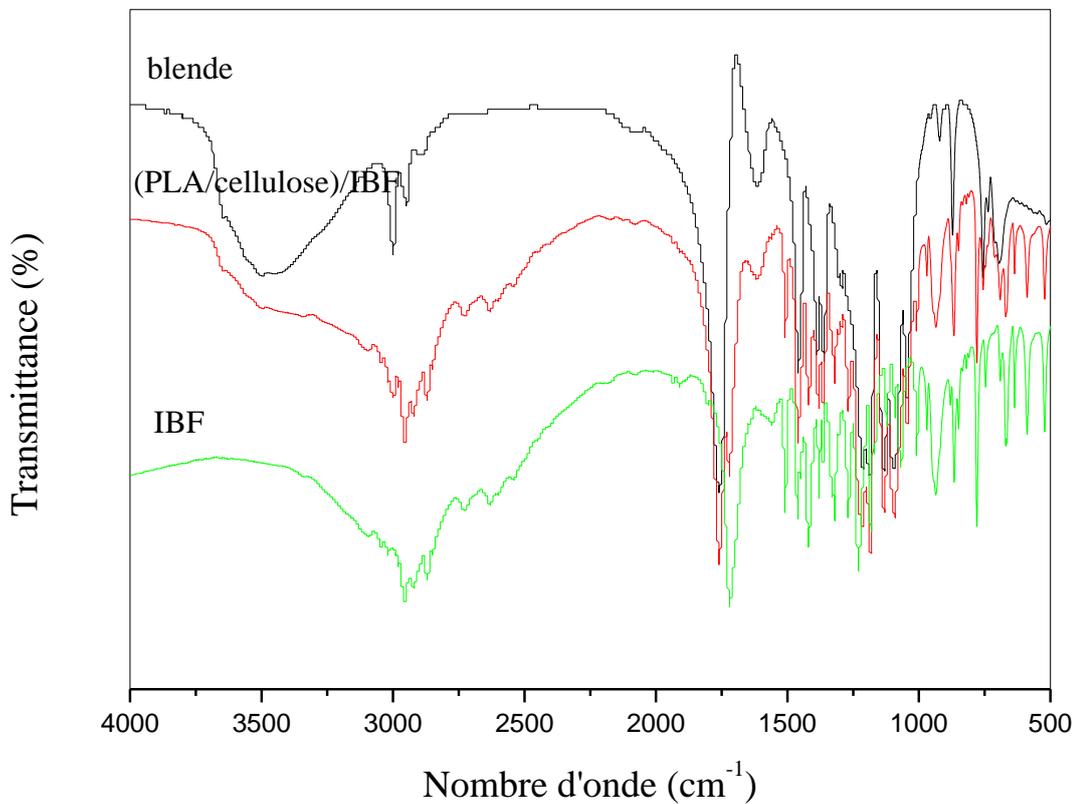


Figure (28) : Spectres IR-TF du blende, de l'IBF et de la formulation optimale (PLA/cellulose/IBF).

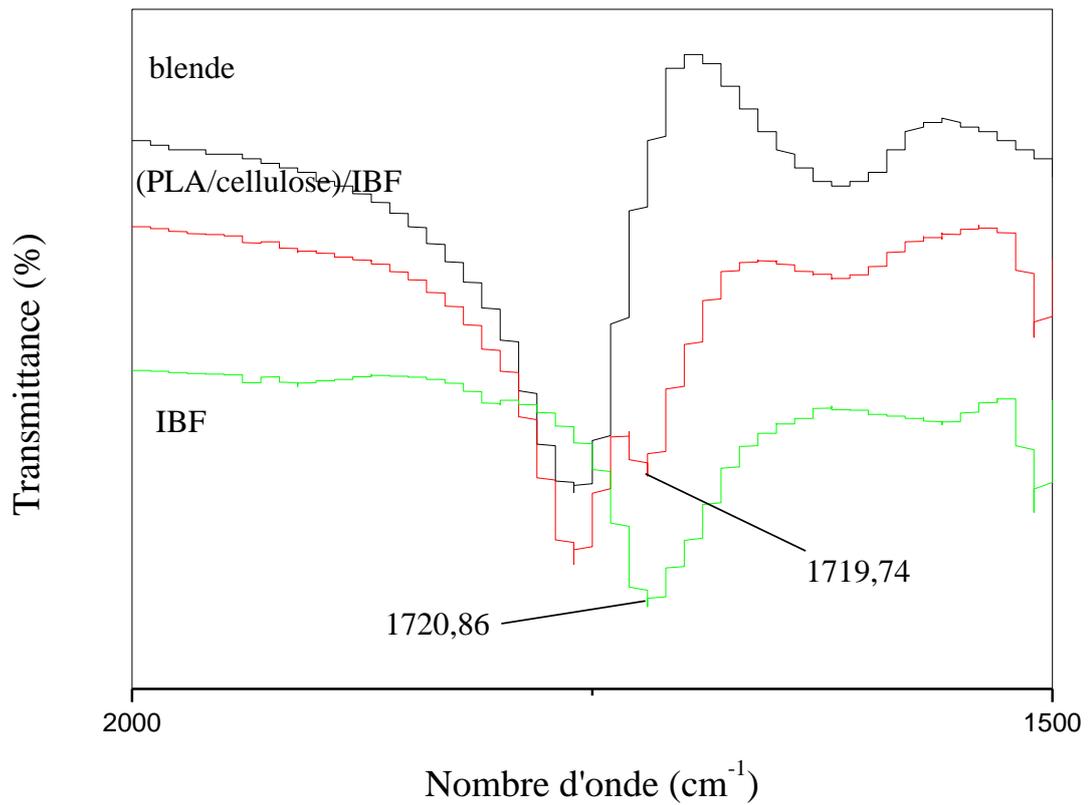


Figure (29) : Spectres IR-TF du blende, de l'IBF et de la formulation optimale (PLA/cellulose/IBF) entre 2000 et 1500 cm^{-1} .

II.B.3. Analyse statistique des résultats du modèle :

Quatre réponses Y1, Y2, Y3 et Y4 correspondantes aux pourcentages de l'IBF libéré à 30, 60, 120 et 180 min, respectivement, sont enregistrées pour chacune des 15 expériences effectuées.

Le tableau (10) ci-dessous regroupe les résultats obtenus.

Chapitre II : Section expérimentale

Tableau (10) : Bilan des résultats obtenus pour les essais du plan d'expériences.

N° Exp.	Ratio PLA/cellulose	Quantité du blende	Temps de contact	Y1 (%)	Y2 (%)	Y3 (%)	Y4 (%)
1	1,0	5,0	16	36,69	51,90	76,06	89,93
2	10,0	5,0	16	25,10	39,87	71,36	88,10
3	1,0	50,0	16	20,13	44,74	46,98	71,14
4	10,0	50,0	16	00,00	00,45	06,71	09,40
5	1,0	27,5	2	27,07	40,85	64,47	74,81
6	10,0	27,5	2	18,21	30,02	41,83	59,06
7	1,0	27,5	30	21,66	31,99	49,22	59,55
8	10,0	27,5	30	07,38	16,24	27,07	35,44
9	5,5	5,0	2	28,55	52,66	85,15	87,11
10	5,5	50,0	2	06,89	05,41	14,76	20,67
11	5,5	5,0	30	19,19	41,34	73,33	83,18
12	5,5	50,0	30	00,00	06,01	10,94	16,95
13	5,5	27,5	16	08,71	15,11	26,92	46,12
14	5,5	27,5	16	14,76	30,51	43,80	50,20
15	5,5	27,5	16	09,84	9,84	23,62	32,48

La forme générale de notre modèle s'écrit :

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_{12}X_1X_2 + a_{13}X_1X_3 + a_{23}X_2X_3 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 + a_{33}X_3^2 \quad (9)$$

Où : Y : la réponse mesurée (taux de l'IBF libéré aux différents temps) ;

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

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

L'estimation des coefficients du modèle proposé a été effectuée en appliquant le test t de Student et la p -valeur. Ce test nous a permis d'identifier les coefficients statistiquement significatifs dans le modèle. Pour évaluer l'importance d'un coefficient, la théorie des statistiques compare ce coefficient à son écart-type en faisant le rapport a_1/σ_{a_1} , où a_1 est la valeur du coefficient et σ_{a_1} est la valeur de son écart-type. Ce rapport est appelé le test t de Student. A partir de ce dernier on peut évaluer la probabilité que le coefficient soit peu significatif. Cette probabilité est la p -valeur. On peut donc envisager trois cas [57] :

Chapitre II : Section expérimentale

- p-valeur est proche de 1 : le coefficient n'est pas influent ;
- p-valeur est proche de 0 : le coefficient est influent ;
- p-valeur entre 0 et 1 : le coefficient peut être légèrement significatif ou non significatif.

Dans notre cas, la valeur de la probabilité d'acceptation des coefficients est fixée à 0,05.

Les résultats de l'estimation pour les quatre réponses Y_1 , Y_2 , Y_3 et Y_4 sont regroupés dans les tableaux (11), (12), (13) et (14), respectivement.

Tableau (11) : Paramètres estimés pour Y_1 .

Coefficient	Valeur estimée	α	Probabilité (P-valeur)	Conclusion
a_0	11,11	0,05	0,001	Influent
a_1	-6,857	0,05	0,001	Influent
a_2	-10,313	0,05	0,000	Influent
a_3	-4,060	0,05	0,005	Influent
a_{12}	-2,14	0,05	0,142	Non influent
a_{13}	-1,35	0,05	0,320	Non influent
a_{23}	0,62	0,05	0,637	Non influent
a_{11}	7,15	0,05	0,002	Influent
a_{22}	2,23	0,05	0,141	Non influent
a_{33}	0,32	0,05	0,809	Non influent

Tableau (12) : Paramètre estimé pour Y_2 .

Coefficient	Valeur estimée	α	Probabilité (P-valeur)	Conclusion
a_0	18,49	0,05	0,026	Influent
a_1	-10,36	0,05	0,035	Influent
a_2	-16,14	0,05	0,007	Influent
a_3	-4,17	0,05	0,300	Non influent
a_{12}	-8,06	0,05	0,175	Non influent
a_{13}	-1,23	0,05	0,819	Non influent
a_{23}	2,98	0,05	0,585	Non influent
a_{11}	9,58	0,05	0,131	Non influent
a_{22}	6,17	0,05	0,298	Non influent
a_{33}	1,70	0,05	0,762	Non influent

Chapitre II : Section expérimentale

Tableau (13) : paramètre estimé pour Y_3

Coefficient	Valeur estimée	α	Probabilité (P-valeur)	Conclusion
a ₀	31,45	0,05	0,002	Influent
a ₁	-11,22	0,05	0,021	Influent
a ₂	-28,31	0,05	0,000	Influent
a ₃	-5,71	0,05	0,150	Non influent
a ₁₂	-8,89	0,05	0,120	Non influent
a ₁₃	0,12	0,05	0,980	Non influent
a ₂₃	2,00	0,05	0,692	Non influent
a ₁₁	9,22	0,05	0,121	Non influent
a ₂₂	9,61	0,05	0,109	Non influent
a ₃₃	4,98	0,05	0,360	Non influent

Tableau (14) : Paramètre estimé pour Y_4 .

Coefficient	Valeur estimée	α	Probabilité (P-valeur)	Conclusion
a ₀	42,93	0,05	0,001	Influent
a ₁	-12,93	0,05	0,016	Influent
a ₂	-28,77	0,05	0,000	Influent
a ₃	-5,82	0,05	0,167	Non influent
a ₁₂	-14,98	0,05	0,032	Influent
a ₁₃	-2,09	0,05	0,698	Non influent
a ₂₃	0,05	0,05	0,992	Non influent
a ₁₁	13,47	0,05	0,052	Non influent
a ₂₂	8,24	0,05	0,181	Non influent
a ₃₃	0,81	0,05	0,885	Non influent

Les modèles finaux s'écrivent donc comme suit :

$$Y_1 = 11,11 - 6,857X_1 - 10,313X_2 - 4,060X_3 + 7,15X_1^2 \quad (10)$$

$$Y_2 = 18,49 - 10,36X_1 - 16,14X_2 \quad (11)$$

$$Y_3 = 31,45 - 11,22X_1 - 28,31X_2 \quad (12)$$

$$Y_4 = 42,93 - 12,93X_1 - 28,77X_2 - 14,98X_1X_2 \quad (13)$$

L'influence de chacun des trois facteurs sur le taux de l'IBF libéré est donnée par le signe des coefficients. Si le coefficient est positif, le taux de l'IBF libéré augmente lorsque le facteur passe de la valeur minimale à la valeur maximale. Si le coefficient est négatif le taux de l'IBF libéré augmente lorsque le facteur passe d'une valeur maximale à une valeur minimale [58]

II.B.4. Analyse graphique des résultats des modèles :

II.B.4.1. Effet du ratio PLA/cellulose :

La figure (30) présente l'effet du ratio PLA/cellulose, X_1 , sur les quatre réponses (Y_1 , Y_2 , Y_3 et Y_4). Cette figure montre bien que le ratio PLA/cellulose présente un effet significatif sur le pourcentage de l'IBF libéré en fonction du temps (P-valeur < 0,05). On remarque aussi que l'augmentation du ratio PLA/cellulose entraîne la diminution du pourcentage de l'IBF libéré (effet négatif).

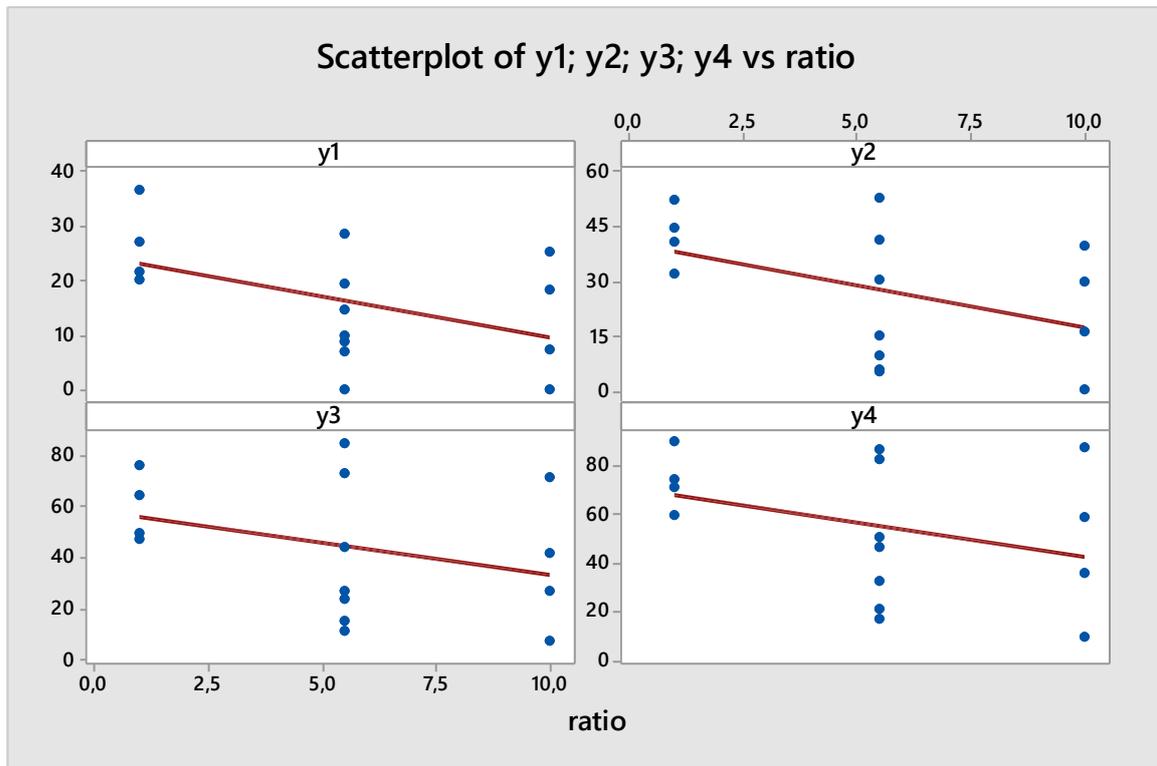


Figure (30) : Effet du ratio PLA/cellulose sur les quatre réponses Y_1 , Y_2 , Y_3 et Y_4 .

II.B.4.2. Effet de la quantité du blende :

La quantité du blende, X_2 , présente aussi un effet significatif sur le pourcentage de l'IBF libéré comme le montre la figure (31) (P-valeur < 0,05). De même, l'augmentation de la quantité du blende entraîne la diminution du pourcentage de l'IBF libéré (effet négatif).

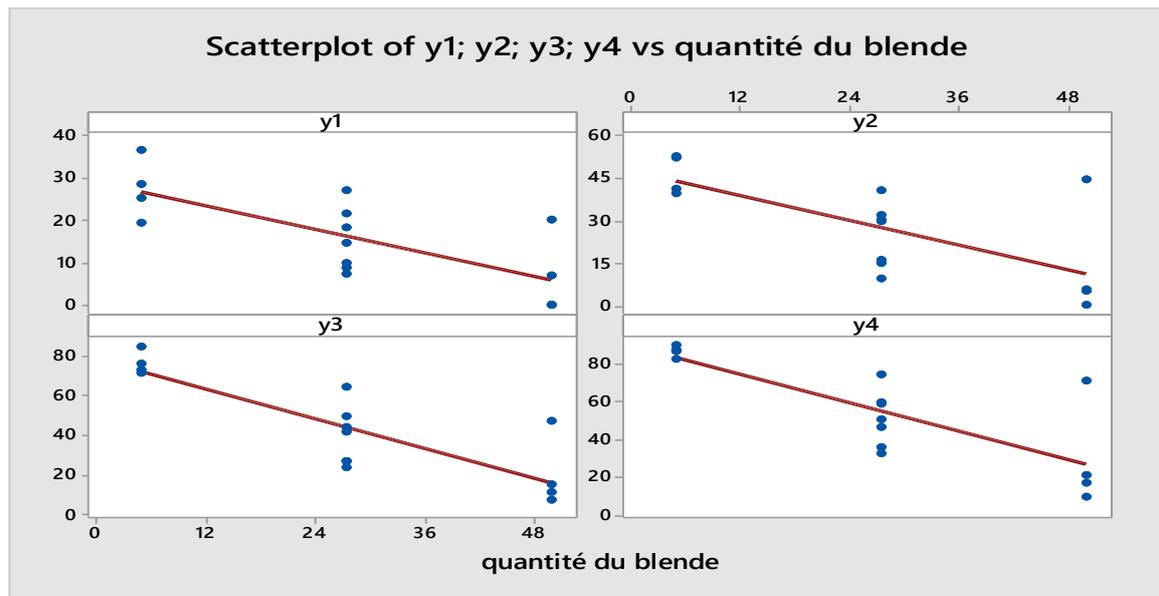


Figure (31) : Effet de la quantité du blende (PLA/cellulose) sur les quatre réponses Y_1 , Y_2 , Y_3 et Y_4 .

II.B.4.3. Effet du temps de contact :

La figure (32) présente l'effet du temps de contact, X_3 , sur les quatre réponses (Y_1 , Y_2 , Y_3 et Y_4). L'analyse de la figure (32) montre que le temps de contact présente un effet significatif sur la réponse Y_1 (P -valeur $< 0,05$), et un effet non significatif sur les autres réponses (P -valeur $> 0,05$). Pratiquement, on peut dire que le temps de contact présente un effet négligeable sur le pourcentage de l'IBF libéré en fonction du temps.

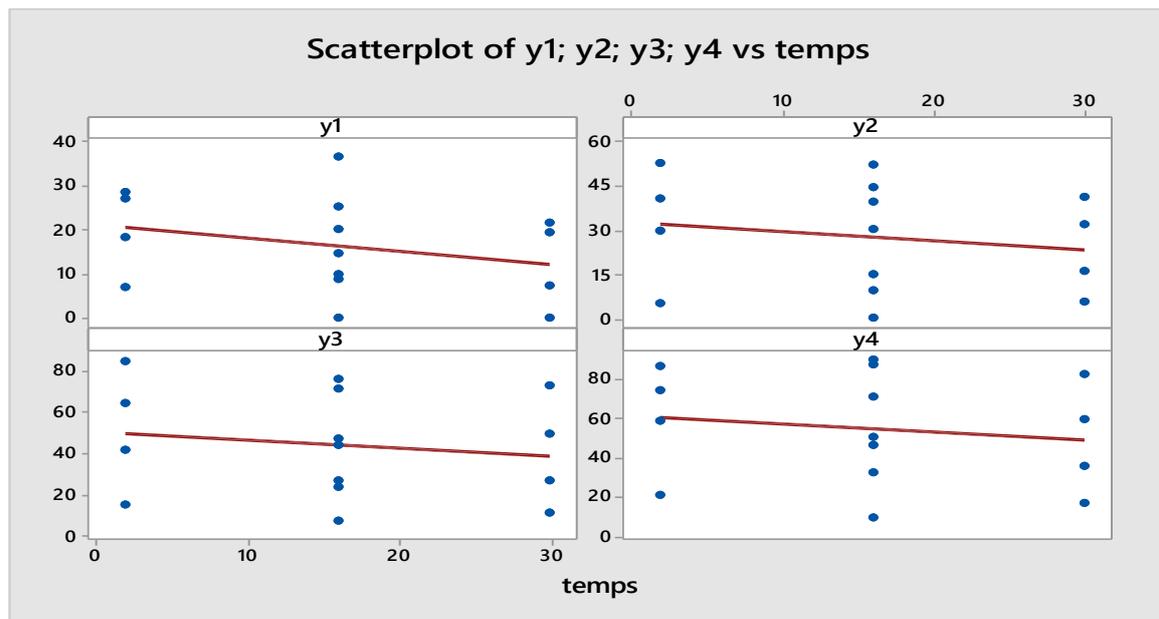


Figure (32) : Effet du temps de contact sur les quatre réponses Y_1 , Y_2 , Y_3 et Y_4 .

Chapitre II : Section expérimentale

Nous concluons que la quantité du blende est le facteur le plus influent sur le pourcentage de l'IBF libéré en fonction du temps suivi par le ratio (PLA/cellulose) puis le temps de contact.

II.B.5. Validation des modèles :

Un test de la variance a été effectué pour valider le model, les résultats de la variance des modèles sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau (15) : Résultats de l'analyse de la variance des modèles.

Réponse	Source	ddl	SC	CM	F	P-valeur
Y ₁	Modèle	9	1585,59	176,176	29,34	0,001
	Erreur	5	30,02	6,005		
	Total	14	1615,61			
Y ₂	Modèle	9	3835,06	426,12	4,09	0,068
	Erreur	5	521,20	104,24		
	Total	14	4356,26			
Y ₃	Modèle	9	8671,10	963,46	10,69	0,009
	Erreur	5	450,74	90,15		
	Total	14	9121,83			
Y ₄	Modèle	9	10009,9	1112,21	10,72	0,009
	Erreur	5	519,0	103,80		
	Total	14	10528,9			

ddl : degré de liberté, SC : somme des carrés et CM : carré moyen.

Pour une petite valeur de p et une grande valeur de F, on dit que le modèle correspondant est significatif [59]. Pour notre cas, les modèles Y₁, Y₃ et Y₄ sont significatifs car les valeurs de F sont grandes et les valeurs de P sont très petites. Par contre, le modèle Y₂ est peu significatif car la valeur de F est légèrement faible et la valeur de P est proche de 0,05.

La validation des modèles a été aussi confirmée par les tracés des courbes d'adéquation des modèles. Les résultats obtenus sont représentés sous forme des droites de corrélations entre les réponses expérimentales et celles des résidus (Figs. 33, 34, 35 et 36).

L'analyse des figures (33, 34, 35 et 36) montre l'existence d'une bonne corrélation entre les réponses expérimentales et celles des résidus. En effet, les coefficients de corrélation R² des réponses Y₁, Y₂, Y₃ et Y₄ atteints 0,98, 0,88, 0,95 et 0,95, respectivement. On remarque

Chapitre II : Section expérimentale

que Y_1 , Y_3 et Y_4 les R^2 sont très proches de 1, ce qui implique la bonne corrélation entre les valeurs expérimentales et les valeurs résiduels, sauf Y_2 le R^2 il est un peu loin de 1. Par conséquent, on peut dire que les modèles proposés sont validés.

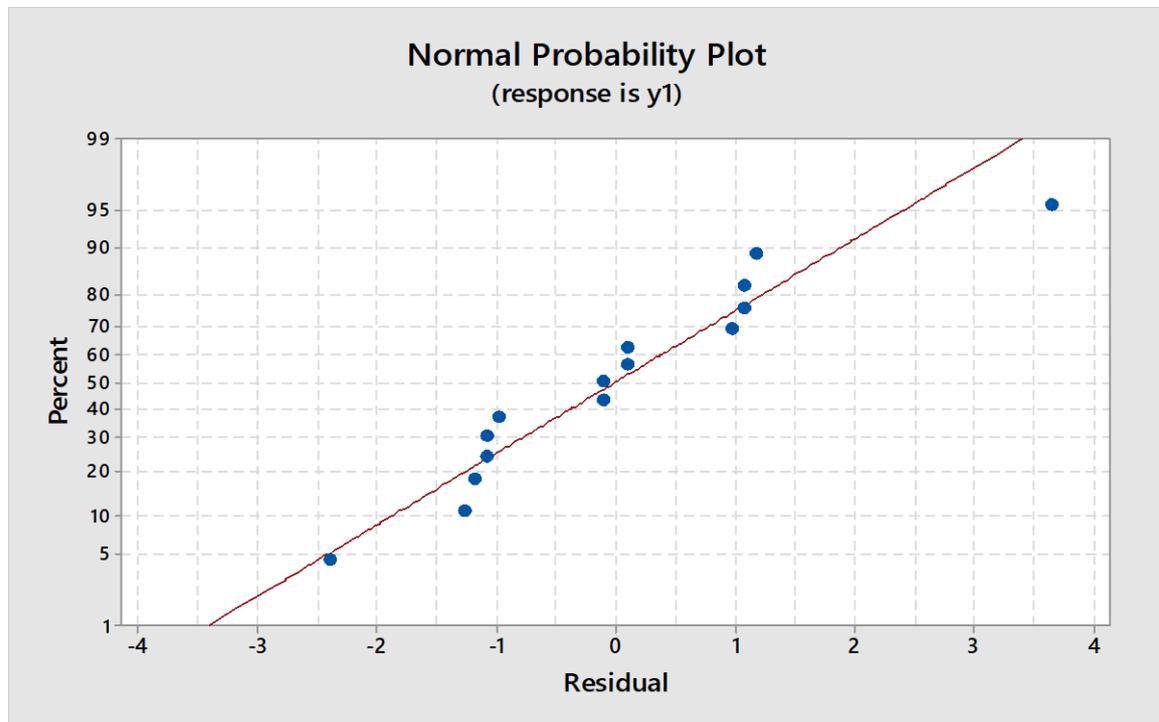


Figure (33) : Courbe comparative entre les valeurs d' Y_1 calculées et résiduels.

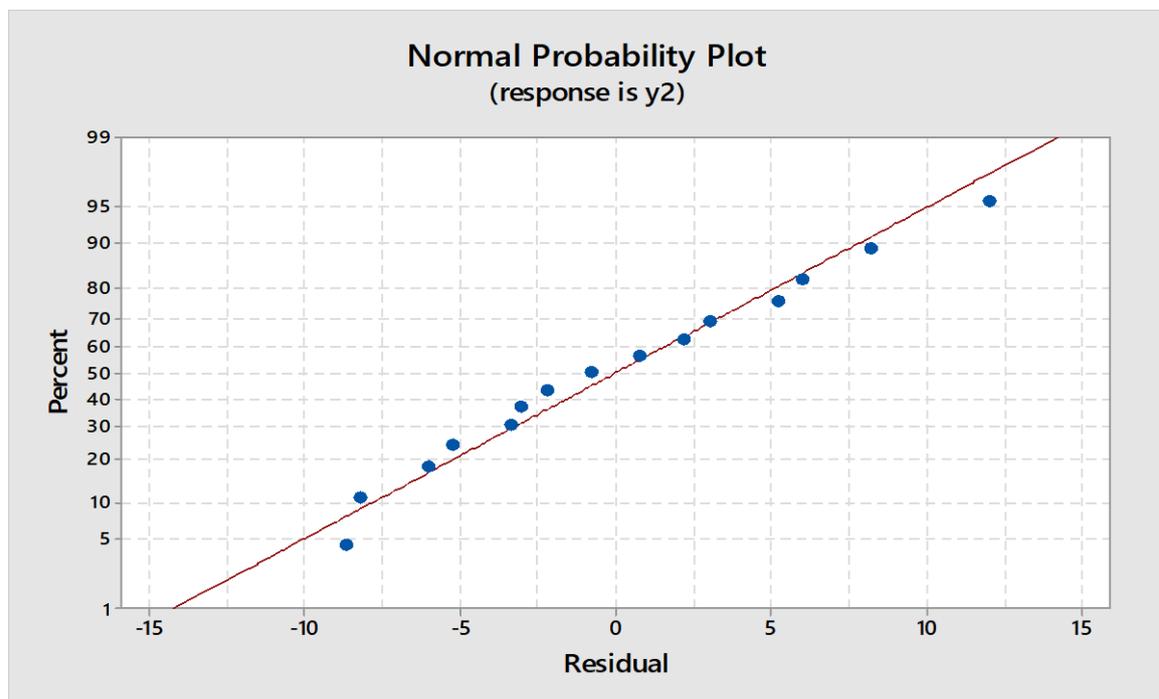


Figure (34) : Courbe comparative entre les valeurs d' Y_2 calculées et résiduels.

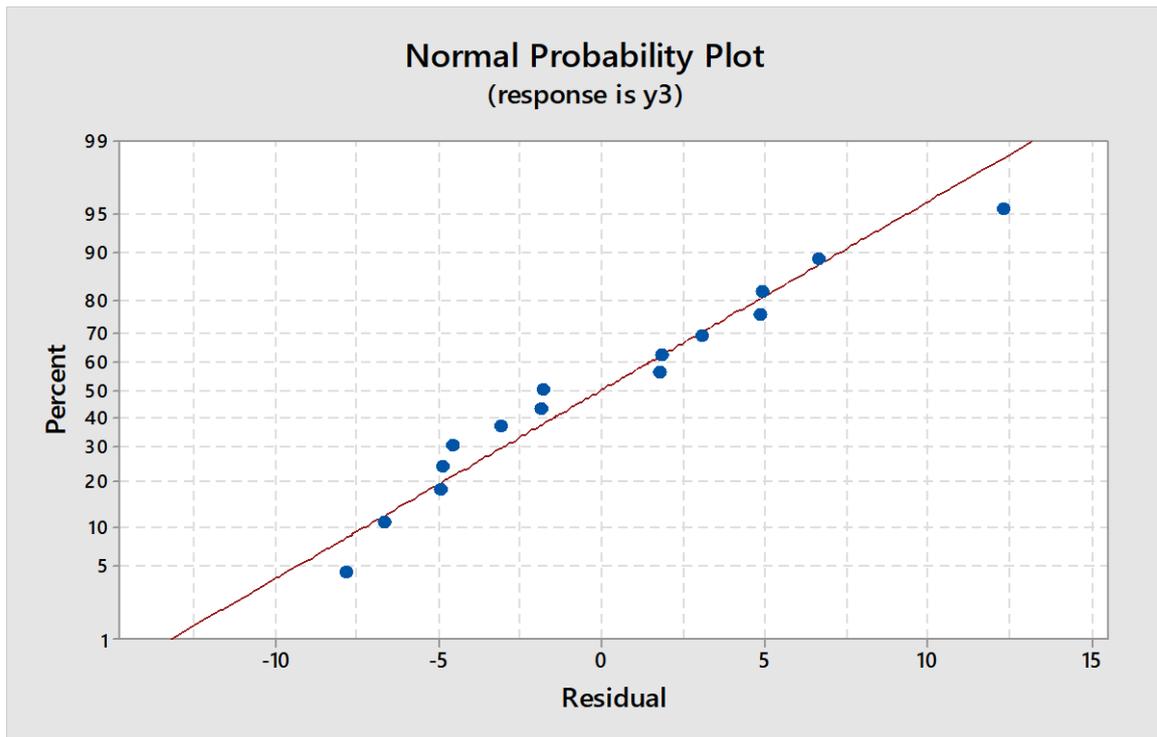


Figure (35) : Courbe comparative entre les valeurs d' Y_3 calculées et résiduels.

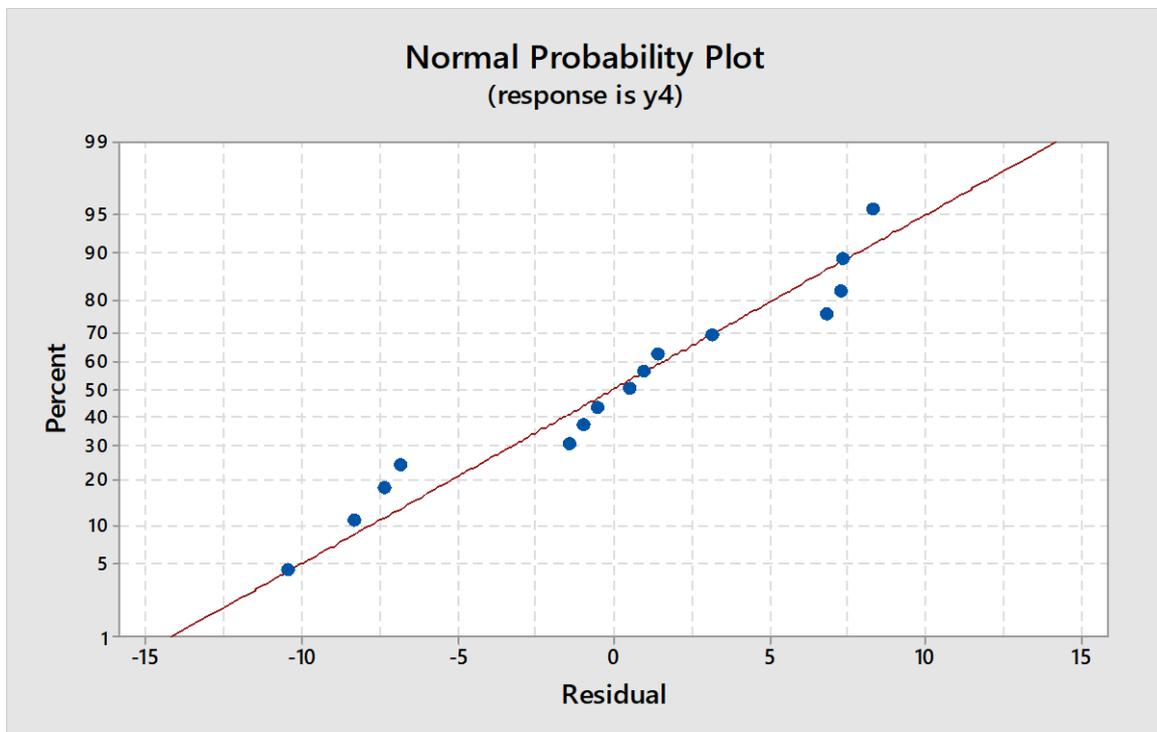


Figure (36) : Courbe comparative entre les valeurs d' Y_4 calculées et résiduels.

II.B.6. Détermination de la formulation optimale :

La formulation optimale a été déterminée à l'aide du logiciel Minitab 17. La figure (37) suivante montre le résultat de cette procédure. L'analyse de cette figure révèle que la formulation optimale est obtenue en fixant les valeurs des paramètres comme suit :

- ✓ Ratio (X1) = 10 % ;
- ✓ Quantité de blende (X2) = 50 ;
- ✓ Temps de contact (X3) = 30 min.

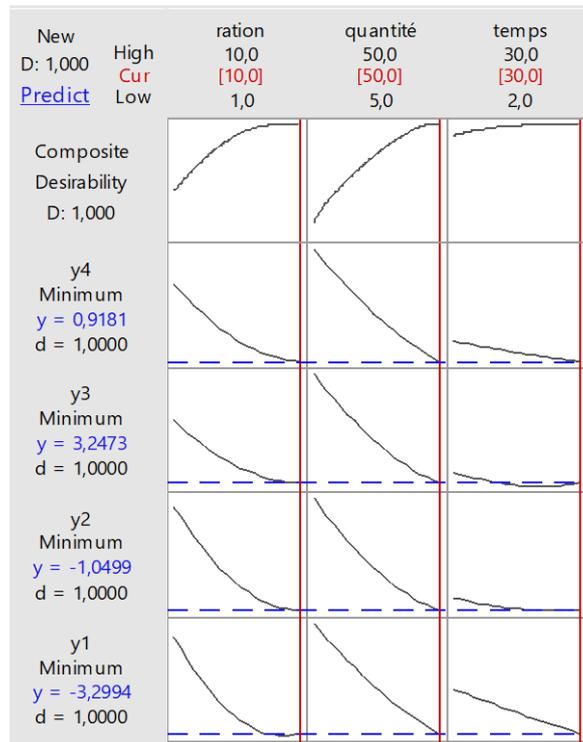


Figure (37) : Conditions optimales obtenues par le modèle

II.B.7. Dissolution in vitro de l'IBF :

Les tests de dissolution ont été réalisés dans un milieu de dissolution de pH 6,8, chauffé à 37°C et agité à 50 tours/min. Dans ces conditions opératoires, on a réalisé le profil de dissolution de l'IBF seul et celui de l'IBF mélangé avec les polymères utilisés (PLA, cellulose et le blende PLA/cellulose). Les échantillons testés, sous forme de comprimés de 12 mm de diamètre, contient un équivalent de 100 mg d'IBF. Le pourcentage de l'IBF libéré dans le milieu de dissolution est déterminé par spectroscopie UV-visible à 264 nm.

Chapitre II : Section expérimentale

Dans un premier temps, nous avons comparé le profil de dissolution de l'IBF seul avec celui de l'IBF chargé dans la formulation optimale. Dans un second temps, nous avons comparé les profils de dissolution de l'IBF seul, IBF mélangé avec du PLA et IBF mélangé avec la cellulose.

Le pourcentage de l'IBF libéré dans le milieu de dissolution a été calculé à l'aide de l'équation (14). Le pourcentage libéré, X (%), est défini comme le rapport entre la masse libérée au temps t, (Mt), et la masse de l'IBF utilisée initialement, (Mi), multiplier par 100 :

$$X (\%) = (M_t / M_i) * 100 \quad (14)$$

II.B.7.1. Profils de dissolution : IBF seul vs formulation optimale :

Le profil de libération de l'IBF seul et celui de la formulation optimale (+1, +1, +1), (PLA/cellulose/IBF) en fonction du temps sont montrés dans la figure (38).

L'analyse de cette figure montre bien que le profil de libération de l'IBF chargé dans la formulation optimale est différent de celui de l'IBF seul. Cette constatation est bien confirmée par le calcul du facteur de similarité f_2 qu'on a trouvé égale à 49,61, la valeur de f_2 est inférieure à 50, donc les deux profils sont différents. De la figure (38), il est clair aussi que le profil de dissolution de l'IBF à travers la formulation optimale est plus lent que celui de l'IBF seul (effet prolongé). Donc, le fait de mélanger physiquement l'IBF avec le blende PLA/cellulose on a pu ralentir la vitesse de dissolution de l'IBF d'une manière très claire.

En effet, par exemple à 60 min on a enregistré 96,66 % de l'IBF seul libéré, tandis que la formulation optimale n'a libéré que seulement 9,40% de l'IBF.

La libération de l'IBF à travers la matrice polymérique est contrôlée par le phénomène de dissolution-diffusion. Ce phénomène s'effectue en deux étapes consécutives : Dans une première étape le milieu de dissolution pénètre à l'intérieur de la matrice polymérique pour faire dissoudre l'IBF piégé. Ensuite, dans une seconde étape, l'IBF dissous quitte la matrice polymérique vers le milieu extérieur sous l'effet du gradient de concentration [60]. L'IBF dissous passe à travers une matrice polymérique dense et tortueuse, ce qui donne une vitesse de libération lente [61].

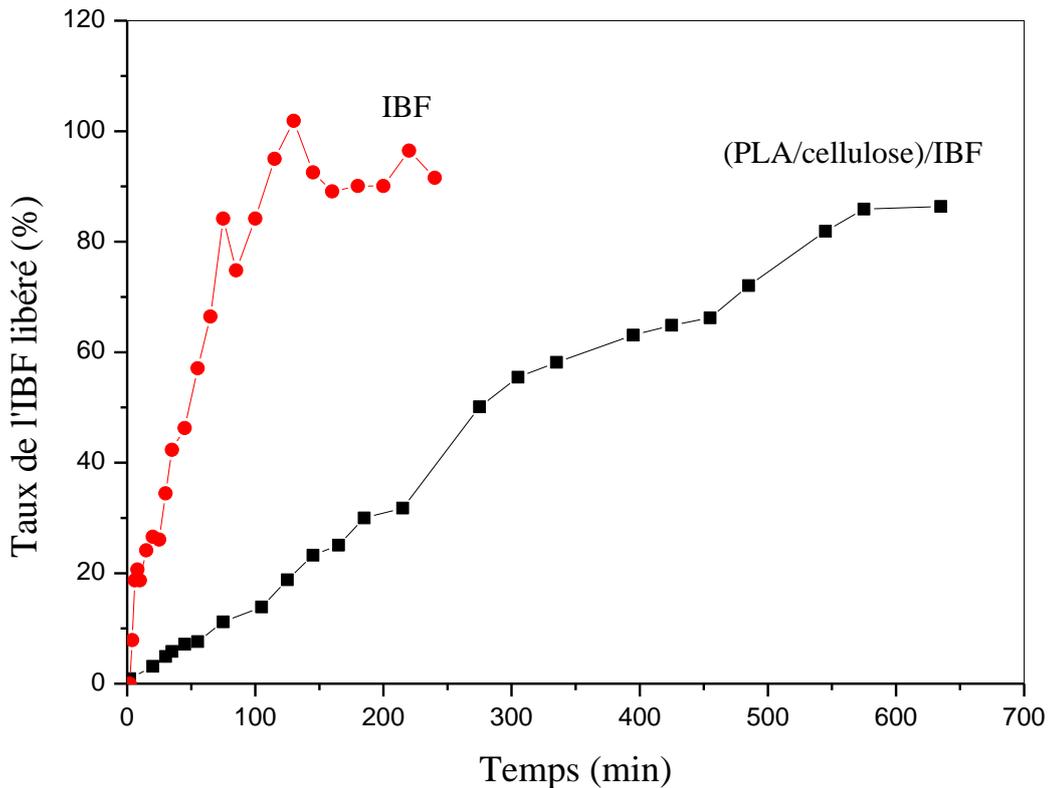


Figure (38) : Profils de libération de l'IBF seul et de la formulation optimale.

II.B.7.2. Profils de dissolution : cellulose/IBF, PLA/IBF et PLA/cellulose/IBF :

Le but de cette comparaison est de situer le profil de dissolution de l'IBF à travers la formulation optimale avec les profils de dissolution de l'IBF mélangé avec le PLA seul et la cellulose seule. Les formulations PLA/IBF et cellulose/IBF sont préparées dans les mêmes conditions (même quantités de blende, même temps de contact) que la formulation optimale.

La figure (39) montre les profils de libération de l'IBF à travers les différents systèmes (PLA/IBF), (cellulose/IBF) et PLA/cellulose/IBF. Pratiquement, le profil de dissolution de l'IBF entre 125 min et 298 min à partir de la formulation optimale est situé entre les profils de dissolution de l'IBF mélangé avec les deux polymères seuls (PLA et cellulose). De plus, le profil de dissolution du système PLA/cellulose/IBF est plus lent que celui du système cellulose/IBF avant 300 min, mais moins lent que celui du système PLA/IBF entre 0 min et 125 min.

Chapitre II : Section expérimentale

De 0 à 250 min environ, le profil de dissolution du système PLA/cellulose/IBF est similaire à celui du système PLA/IBF, mais différents et plus lent de celui du système cellulose/IBF. Tandis que de 250 à 475 min environ, on a remarqué l'inverse où le profil de dissolution du système PLA/cellulose/IBF est similaire à celui du système cellulose/IBF, mais différent et moins lent que celui du système PLA/IBF.

Enfin, on a remarqué aussi que la présence de PLA dans les systèmes PLA/IBF et PLA/cellulose/IBF entraîne une diminution considérable du pourcentage de l'IBF libéré au début de l'expérience (diminution de l'effet burst), à deux minutes par exemple, le taux de l'IBF libéré égale à 0,89% dans (PLA/cellulose) /IBF et dans PLA/IBF égale à 3,74% mais dans cellulose/IBF le taux de libération de l'IBF égale à 34%, il est un peu grand par rapport à la formulation optimale (PLA/cellulose)/IBF et PLA/IBF.

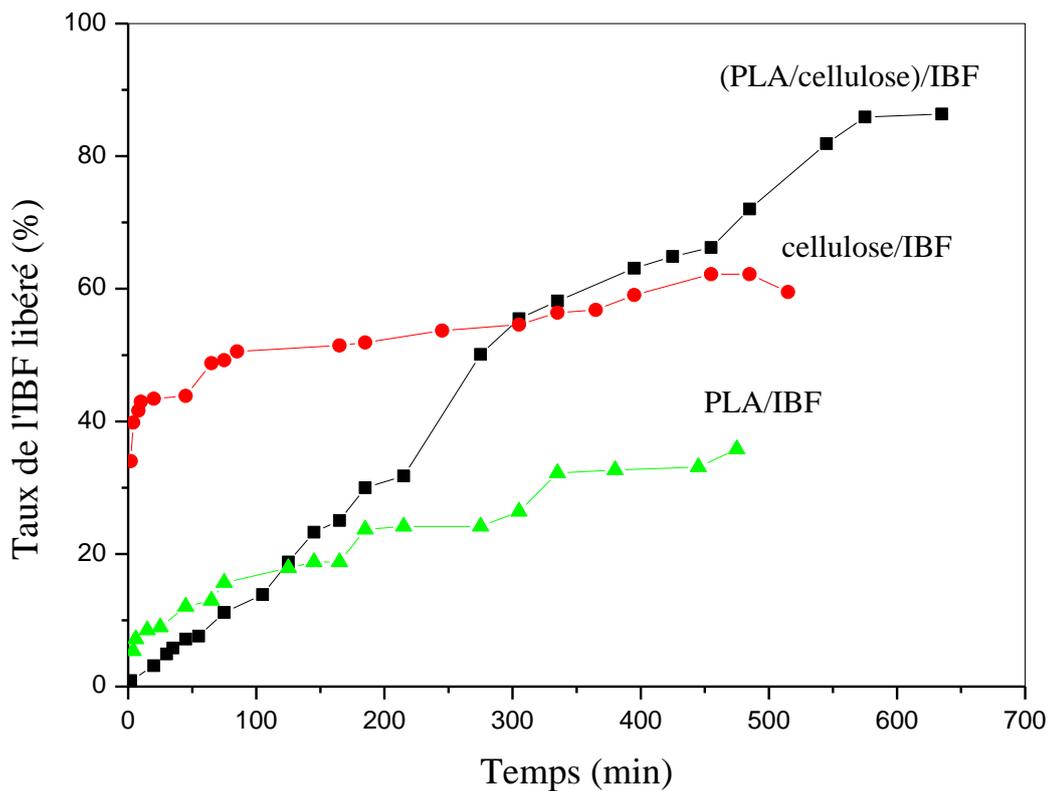


Figure (39) : les profils de libération de l'IBF à travers des différents systèmes (PLA/IBF), (cellulose/IBF) et (PLA/cellulose) /IBF.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail est d'étudier et optimiser certains paramètres influent sur la cinétique de libération d'un PA modèle, IBF, à travers une matrice polymère à base de blende PLA/cellulose obtenu par mélange physique. L'idée consiste en la mise au point de formulations qui permettrait de libérer de façon prolongée une molécule active.

Au terme du présent travail de master, nous avons conclu que :

- ✓ La caractérisation IR-TF du blende PLA/cellulose a révélé que la structure de PLA et de la cellulose n'a pas changée après mélange. Cependant, les bandes de vibration d'élongation des O-H de la cellulose et des carbonyles esters de PLA sont déplacées vers des nombres d'ondes supérieurs. Ce décalage peut être expliqué par l'existence d'interactions physiques (liaisons par ponts hydrogène) entre un atome d'oxygène du groupe carbonyle de PLA et un atome d'hydrogène d'un hydroxyle de la cellulose ;
- ✓ L'analyse IR-TF a permis aussi de vérifier la non altération de la structure moléculaire de la molécule d'IBF dans la formulation PLA/cellulose/IBF. Un léger déplacement de la bande de vibration d'élongation du carbonyle de l'IBF vers des nombres d'ondes supérieurs a été aussi remarqué. Ceci peut être expliqué par la présence de liaisons hydrogène entre un atome d'oxygène du carbonyle de l'IBF et un atome d'hydrogène de l'hydroxyle de la cellulose ou de PLA ;
- ✓ L'effet des trois facteurs (ratio PLA/cellulose, (X1), quantité du blende, (X2), et temps de contact, (X3) sur le pourcentage de l'IBF libéré en fonction du temps a été étudié en appliquant le plan Box-Behnken. L'étude a révélé que le facteur le plus influent est X1 suivi par X2 puis X3 ;
- ✓ La formulation optimale a été obtenue aux conditions suivantes :
 - Ratio PLA/cellulose (X1) = 10 % ;
 - Quantité du blende (X2) = 50 ;
 - Temps de contact (X3) = 30 min.
- ✓ Les analyses statistiques et graphiques des modèles a révélé une bonne adéquation entre les réponses mesurées expérimentalement et celles prédites par les modèles (P-valeurs < 0,05, F élevé et les R² proches de 1) ;
- ✓ La cinétique de dissolution in vitro de l'IBF dans un milieu physiologique de pH 6,8 nous a amené à conclure que la combinaison de la cellulose avec le PLA est une méthode efficace pour ralentir la vitesse de dissolution de l'IBF.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] : SOLTANI. EL-KH, « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique », Magister en génie des procédés pharmaceutiques, université Ferhat Abbas de Sétif, (2011).
- [2] : Dekyndt. B, « La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches » thèse de Doctorat, université de Lille, (2015).
- [3] : Menasri. R, Benhama. S « Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matrice de polymère (poly (acide lactique) / β -cyclodextrine) par mélange physique », Master, université de Bejaia, (2012/2013).
- [4] : Azouz. L, « Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations », Magister en chimie, université de Bejaia, (2011).
- [5] : Boudendouna. A.H, « méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongé», thèse Doctorat, université de Toulouse, (2010)
- [6] : KHABER. M me AZI. M, « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar », Magister en génie des procédés pharmaceutique, université Ferhat Abbas Sétif. (2011).
- [7] : Ouazib. M, « Etude de la compatibilité de mélanges de polymères à base de dextran et de poly (vinylpyrrolidone). Application dans le domaine pharmaceutique », mémoire de magister, USTHB, (2012).
- [8]: Maghsoudi. S, Taghavi Shahraki. B, Rabiee. N, Fatahi. Y, Dinarvand. R, Tavakolizadeh. M, Ahmadi. S, Rabiee. M, Bagherzadeh. M, Pourjavadi. A, Farhadnejad. H, Tahriri. M, Webster. TJ, Tayebi. L, « Burgeoning Polymer Nano Blends for Improved Controlled Drug Release », A Review. International Journal of Nanomedicine 15 : 4363-4392 (2020).
- [9] : Maiza. M, « Formulation et caractérisation des matériaux biodégradables à base de l'acide poly lactique-Plastifiants », thèse Doctorat, université Ferhat Abbas - Sétif 1, (2016).

Références bibliographiques

- [10] : BILAL. M-B, « Étude des corrélations structure-propriétés tinctoriales des fibres d'acide Poly lactique (PLA) », thèse de Doctorat en mécanique, université de Haute Alsace, (2010).
- [11] : Houichi Mani. H, « Etude de la mise en œuvre de l'acide poly (lactique) par le procédé d'extrusion film : Relation structure-procédé », thèse de Doctorat matériaux, université de Lyon, université de Sfax (Tunisie), (2016).
- [12] : Melle MAHI Fatima Imane « analogue du seco-acycloazolyl glycoside dérivés de l'acide lactique : synthèse, caractérisation et activité antibactérienne », Magister en chimie organique bioactive, USTO Mohamed Boudiaf, (2015).
- [13]: Smith.R. « Biodegradable polymers for industrial applications », CRC press, USA, (2005).
- [14] : Sylvain Caillol, « Synthèse et caractérisation de nouveaux copolymères potentiellement autoassociatifs », thèse de Doctorat matériaux, université sciences et technologies - Bordeaux I, (2002).
- [15] : Isselmou Mohamed Habib. M, « Application des méthodes de l'analyse thermique à l'étude de vieillissement des polymères », thèse de Doctorat, université Blaise Pascal (2013).
- [16] : Ben Dhieb. F, « Développement et caractérisation de films biodégradables à base d'acide polylactique et de chitosane », Thèse de Doctorat, université Laval-Québec (2014).
- [17] : Issaadi. K, « Étude des propriétés thermiques et de la morphologie des nanobiopolymères à base de poly acide lactique : effet de la composition et de la nature de la nanocharge », thèse de Doctorat, université Bretagne Sud, (2015).
- [18] : Domenek. S, Courgneau. C, Ducruet. V, « Characteristics and Applications of Poly (lactide) », Biopolymers: Biomedical and Environmental Applications, 183-224 (2011).
- [19] : Rebière. M.J, « Nouvelle méthodologie pour la caractérisation de distributions de masses molaires d'échantillons cellulose complexes », université de Toulouse (2017).
- [20] : Andreopoulos. A. G, Httzi. E, Doxastakis. M, « Synthesis and properties of poly(lactic acid) ». Journal of Materials Science : Materials in medicine 10, 29-33 (1999).
- [21] : Kaitian. X, Kozloca. A, Denkbas. E. B, Piskin. E, « Poly(D,L-lactic acid) homopolymers : Synthesis and characterization », Tr. J. of Chemistry 20, 43-53 (1996).

Références bibliographiques

- [22] : Kim. K. W, Woo. S. I, « Synthesis of high-molecular weight poly(L-lactic acid) by direct polycondensation », *Macromol, Chem, Phys*, 203, 2245-2250 (2002).
- [23] : Zhou Z.-C., Ruan J.-M., Huang B.-Y., Li Y.-J., Zou J.-P., Zhang H.-B. « Preparation and characterization of poly(D,L-lactide) and its porous biomaterials », *J. Cent. South Univ Technol*, 12, 1-4 (2005).
- [24] : Berlioz. S, « Etude de l'estérification de la cellulose par une synthèse sans solvant », application aux matériaux nanocomposites, université Joseph Fourier – Grenoble 1 (2007).
- [25] :. French. A.D, Miller. D.P, Aabloo. A, « Miniature crystal models of cellulose polymorphs and other carbohydrates ». *Int. J. Biol. Macromol.* 15, 30–36 (1993).
- [26]: Glasser. W.G, Atalla. R.H, Blackwell. J, Brown. R.M, Burchard. W, French. A.D, Klemm. D.O, Nishiyama. Y, « About the structure of cellulose: debating the Lindman hypothesis », *Cellulose* 19, 589–598 (2012).
- [27]: Bergenstråhle. M, Wohlerl. J, Himmel. M.E, Brady. J.W, « Simulation studies of the insolubility of cellulose ». *Carbohydr. Res.* 345, 2060–2066 (2010).
- [28]: Lindman. B, Karlström. G, Stigsson. L, « On the mechanism of dissolution of cellulose ». *J. Mol. Liq.* 156, 76–81 (2010).
- [29]: Medronho. B, Romano. A, Miguel. M.G, Stigsson. L, Lindman. B, « Rationalizing cellulose (in) solubility: reviewing basic physicochemical aspects and role of hydrophobic interactions », *Cellulose* 19, 581–587 (2012).
- [30] : Ouyessad. O, Rabhi. N, « La biodégradation de la cellulose », Master en biologie , université de Bejaia, (2010/2011).
- [31]: Ellis. B, Smith. R, « Polymers: A Property Database », 2nd edition, CRC Press, New York (2008).
- [32] : Boughrassa. R, Geurbai. F, « Elaboration et caractérisation des mélanges d'acrylonitrile butadiène styrène et de polyéthylène haute densité (ABS/PEHD) », Master en génie des procédés, université de Blida, (2017/2018)
- [33] : Bedjaoui. Kh, « Préparation et caractérisation du mélange polycarbonate/ polystyrène-co-acrylonitrile (PC/SAN) "effet du comptabilisant sur ses propriétés », Magister en génie des polymères, université Ferhat Abbas setif-1,(2015)

Références bibliographiques

- [34] : Mouci. F, « Etude des systèmes polymères poly(chlorure de vinyle) /poly(methacrylate de methyle) et poly(chlorure de vinyle)/poly(methacrylate de methyle-co-4-vinyle pyridine) », Magister en physique des polymères, université de Blida, (2005).
- [35]: Priya. D, Rekha. C, « Polymer blend microspheres for controlled drug release: the techniques for preparation and characterization », A review article. Curent Drug Delivery 9, 588-595, (2012).
- [36]: Khoo. C.G, Frantzich. S, Rosinski. A, Sjostrom. M, Hoogstraate. J, « Oral gingival delivery systems from chitosan blends with hydrophilic polymers », European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 55, 47-56, (2003).
- [37] : Liu. X, Lei. L, Hou. J-W, et al, « Evaluation of two polymeric blends (EVA/PLA and EVA/PEG) as coating film materials for paclitaxel-eluting stent application ». J Mater Sci Mater Med. 22, 327–337, (2011).
- [38]: Shen Q., Liu D.-S. « Cellulose/poly (ethylene glycol) blend and its controllable drug release behaviors in vitro ». Carbohydr Polym. 69, 293–298, (2007).
- [39] : GOUPY (J). « les plans d'expériences », Revue modulad, Pages 34, (2006).
- [40] : Halhal. Y , Hadroug . S, « Optimisation par le plan d'expérience Box-Behnken de la production d'une pectinase à partir des écorces d'agrumes », mémoire de Master, université de Bejaia, (2017).
- [41] : GOUPY (J.). Plans d'expériences. P 230. Traité Analyse et Caractérisation, vol. P1(1997)
- [42] : Boulanger. Th. « Les Formes Pharmaceutiques et les voie d'administration », Pharmacien septembre (2014).
- [43] : Prouchandy. C. « les médicament generiques et biosimilaires », thèse Doctorat, université de Picardie jules verne, (2018).
- [44] : Maria Antonieta Anaya Castro. Mme, « Optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs destinés à la voie orale », thèse de Doctorat en sciences des agroressources, université de Toulouse, (2018).

Références bibliographiques

- [45] : Hongwei Wang, « Développement et évaluation de comprimés enrobés à sec, à base d'amylose substitué, pour la libération contrôlée de médicaments », Faculté de pharmacie, université de Montréal, (2006).
- [46] : Saci. H, Haya. S, « Contribution à la mise au point galénique sur une matrice à base d'amidon modifié pour la libération prolongée d'un médicament antiépileptique », mémoire Master , université de Blida, (2017/2018).
- [47] : Melle. Boucenane. K, « Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif « Eupnex » », mémoire Master, université Frères Mentouri Constantine 1, (2017/2018).
- [48]: Guse. C, « Characteristic for Manufacturing and Release Biocompatibility and Erosion Behavior », thèse de Doctorat, university Regensburg, (2005).
- [49]: Bajpai. A. K, Shukla. S. K, Bhanu. S, Kankane. S, « Responsive polymers in controlled drug delivery ». Progress in Polymer Science 33, 1088-1118, (2008).
- [50] : Ikni. S, « Elaboration d'un Matériau Biodégradable à Effet Thérapeutique », Magister en chimie, université de Bejaia (2010).
- [51]: Jedinger. N, Khinast. J, Roblegg. E, European journal for pharmaceutics and bio pharmaceutics 87, 217-226, (2014).
- [52]: Namur. J, Wassef. M, Pelage. J.P, Lewis. A, Manfait. M, Laurent. A, « Infrared microspectroscopy analysis of ibuprofen release from drug eluting beads in utirine tissue ». Journal of Controlled Release 135, 198-202, (2009).
- [53]: Bannach. G, Arcaro. R, Ferroni. D.C, Siqueira. A.B, Treu-Filho. O, Ionashiro. M, Schnitzler. E, « Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic agent ». J. Anal. Calorim. 102, 163-170, (2010).
- [54]: 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, 1-4, (2005).
- [55]: Singh. A.A, Genovese. M.E, Mancini. G, Marini. L, Athanassiou. A, « Green processing route for polylactic acid–cellulose fiber biocomposites ». ACS Sustainable Chem. Eng. 8, 4128–4136, (2020).

Références bibliographiques

- [56]: Orasugh. J.T, Sarkar. G, Saha. N.R, Das. B, Bhattacharyya. A, Das. S, Mishra. R, Roy. I, Chattoopadhyay. A, Ghosh. S.K, Chattopadhyay. D, « Effect of cellulose nanocrystals on the performance of drug loaded in situ gelling thermo-responsive ophthalmic formulations ». *International Journal of Biological Macromolecules* 124, 235–245, (2019).
- [57] : Goupy. J, Creighton. L, « Introduction aux plans d'expériences », 3^{ème} édition, Dunod – *Technique et Ingenierie*, Paris, (2006).
- [58]: Deshmukh. R.K, Naik. J.B, *Journal of Pharmaceutical Investigation* 8, 276-287, (2013).
- [59]: Azouz. L, Dahmoune. F, Rezgui. F, « Materials Science and Engineering » C 58, 412-419, (2016).
- [60]: Devrim. B, Canefe. K, « Preparation and evaluation of modified release ibuprofen microspheres with acrylic polymers (Eudragit®) by quasi-emulsion solvent diffusion method: Effect of variables ». *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 63(6), 521-534, (2006).
- [61]: Cui F., Cun D., Tao A., Yang M., Shi K., Zhao M., Guan Y. Preparation and characterization of melittin-loaded poly (DL-lactic acid) or poly (DL-lactic-co-glycolic acid) microspheres made by the double emulsion method. *Journal of Controlled Release* 107 (2005) 310– 319.

Résumé :

Le présent travail porte sur l'étude et l'optimisation de certains paramètres qui influent sur la cinétique de libération de l'ibuprofène (IBF) à travers une matrice polymère à base du blende PLA/cellulose obtenu par mélange physique.

Le plan d'expérience Box-Behnken a permis de déterminer la formulation optimale d'une part, et d'établir des modèles de prédiction qui relient le pourcentage d'IBF libéré en fonction des paramètres étudiés. Le paramètre le plus influent sur le pourcentage d'IBF libéré est la quantité du blende PLA/cellulose. Une bonne adéquation entre les réponses mesurées et celles prédites a été observée.

L'analyse IR-TF a permis de confirmer la non altération des structures moléculaires des produits utilisés d'une part, et de mettre en évidence la présence de liaisons hydrogène entre les deux polymères PLA et cellulose et aussi entre les deux polymères et l'IBF, d'autre part.

Le blende PLA/cellulose est un bon candidat pour une délivrance prolongée de la molécule d'IBF.

Mots clés : Ibuprofène, polyacide lactique, cellulose, mélange physique, blende, libération prolongée

Abstract:

This work concerns the study and optimization of certain parameters influencing the release kinetics of ibuprofen, IBF, through a polymer matrix based-PLA/cellulose blend obtained by physical mixing.

The Box-Behnken experimental design made has established first to determine the optimal formulation, and second to establish the prediction models of the percentage of IBF released as function of the studied parameters. The most significant parameter on the percentage of IBF released is the amount of PLA/cellulose blend. A good match was observed between the measured responses and predicted ones.

The IR-TF analysis allowed to confirm first the non-alteration of the molecular structures of the products used, and second to demonstrate the presence of hydrogen bonds

between the two polymers PLA and cellulose, and also between the two polymers and the IBF, on the other hand. PLA/cellulose blend is a good candidate for the sustained release of the IBF molecule.

Keywords: Ibuprofen, polylactic acid, cellulose, physical mixture, blend, sustained release

Résumé :

Le présent travail porte sur l'étude et l'optimisation de certains paramètres qui influent sur la cinétique de libération de l'ibuprofène (IBF) à travers une matrice polymère à base du blende PLA/cellulose obtenu par mélange physique.

Le plan d'expérience Box-Behnken a permis de déterminer la formulation optimale d'une part, et d'établir des modèles de prédiction qui relient le pourcentage d'IBF libéré en fonction des paramètres étudiés. Le paramètre le plus influent sur le pourcentage d'IBF libéré est la quantité du blende PLA/cellulose. Une bonne adéquation entre les réponses mesurées et celles prédites a été observée.

L'analyse IR-TF a permis de confirmer la non altération des structures moléculaires des produits utilisés d'une part, et de mettre en évidence la présence de liaisons hydrogène entre les deux polymères PLA et cellulose et aussi entre les deux polymères et l'IBF, d'autre part.

Le blende PLA/cellulose est un bon candidat pour une délivrance prolongée de la molécule d'IBF.

Mots clés : Ibuprofène, polyacide lactique, cellulose, mélange physique, blende, libération prolongée

Abstract:

This work concerns the study and optimization of certain parameters influencing the release kinetics of ibuprofen (IBF) through a polymer matrix based-PLA/cellulose blend obtained by physical mixing.

The Box-Behnken experimental design made has established first to determine the optimal formulation, and second to establish the prediction models of the percentage of IBF released as function of the studied parameters. The most significant parameter on the percentage of IBF released is the amount of PLA/cellulose blend. A good match was observed between the measured responses and predicted ones.

The IR-TF analysis allowed to confirm first the non-alteration of the molecular structures of the products used, and second to demonstrate the presence of hydrogen bonds between the two polymers PLA and cellulose, and also between the two polymers and the IBF, on the other hand. PLA/cellulose blend is a good candidate for the sustained release of the IBF molecule.

Keywords: Ibuprofen, polylactic acid, cellulose, physical mixture, blend, sustained release

