REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITEYAHIA FARES DE MEDEA

Faculté de **T**echnologie

Mémoire de fin d'études de Master

Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie des Procédés Pharmaceutiques

CARACTERISATION DES SYSTEMES TENSIOACTIF/ POLYMERE UTILISES DANS LES FORMES MEDICALES

Présenté par

MADANI Chahinez

BESSIKER Khouloud

Proposé et Dirigé par

Dr KHALLADI Razika

Dr YOUS Radhia

Promotion 2019-2020

Remerciement

Avant tout ; nous tenons à remercier _ALLAH_, le tout puissant de nous avoir donné la sante la force et le courage pondant toute la période de nos études.

Nous tenons, tout d'abord, à remercier notre encadreur madame : KHALLADI Razika, et Co-encadreur madame : YOUS radia, nous sommes honorées que vous ayez accepté de nous superviser pendant ce travail. Nous vous sommes profondément reconnaissantes de nous avoir guidé, conseillé et suivi tout au long de ce projet.

Nous tenons à remercier également tous les membres du jury d'avoir accepté de bien vouloir consacrer du temps pour juger et évaluer notre travail.

Nous tenons aussi a remercié l'équipe de SAIDAL-Médéa, pour avoir accepté de nous accueillir au sein de ces laboratoires. Leur soutien et leurs conseils nous ont permis de découvrir et de mieux comprendre le monde pratique. Nous avons beaucoup apprécié leur disponibilité et leur implication.

Nos remerciements vont aussi à toutes les personnes avec qui nous avons eu la chance de collaborer et qui ont su nous accorder du temps et surtout bien nous orienter dans notre recherche.

Nous remercions également l'équipe pédagogique de la faculté de technologie, et surtout ceux qui ont participé activement à notre formation en Génie des procèdes pharmaceutiques.

Enfin, nos remerciements s'adressent tout particulièrement ànos parents
Vous avez toujours apporté tout votre amour et tout votre soutien à chaque instant de notre vie

Merci

Chahinez et Khouloud

Dédicaces

A ma très chère mère wahida AIT OUMEGHAR affable , honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence , la source de tendresse et l'exemple de dévouement qu'un n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi , pour mener à bien mes études , aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices depuis ma naissance .Maman, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, puisse dieu, le tout puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Ce travail est dédié aussi ;

À toute la famille AIT OUMEGHAR surtout ma grand-mère (MATATA). Et mes tantes et mes oncles :MALIKA-SAMIRA-KARIMA-FARIDA-ASSIA et mes cousines OUIZA-HADJER-ASMA-FERIEL-FARAH et la petite MERYOUMA

À la mémoire de mon père Mohamed MADANI aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime de dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous, rien au monde ne vaut vos efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bienêtre Papa, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.Je t'aime

ET à toute la famille MADANI mes oncles : ALI-ABDELKADER-MUSTAFA-DJAMEL ET HASSAN et ma tante HOURIA .

A mon très chère mari « Abdou » Abdelkader CHEURFI quand je t'ai connu ; j'ai trouvé l'homme de ma vie et la lumière de mon chemin. Ma vie a tes cotés est remplie de belles surprises, tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que dieu réunisse nos chemins pour une longueet sereinevie. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur de santé et de réussite.

À ma belle-mère Fatiha AMMOUR -ma belle-sœur Hannan -mon beau-frère Mohamed et à mon cher beau-frère le petit Ayoub.

À mes chères amies chahrazed-zahra-sihem-rania-yamina-imen-et hanan et surtout mon binôme chère khouloud .

Chahinez

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail aux êtres les plus chèresà mon cœur, àceux qui m'ont toujours, guidé par leurs conseils et encouragements afin de poursuivre mes études.

« Mes chères parents » vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection pour vous, j'espère être à la hauteur de vos attentes. Puisse dieu le tous puissant vous gardes et vous procurer santé et bonheur.

Ce travail est dédié aussi ;

À la lumière de ma vie, à mon grand père exemple de force et de générosité, merci de m'avoir poussé et motivé dans mes études, vois à travers ce travail mon amour sincère.

À Ma chère grande mère, qui espérait être avec nous, mais le destin a une autre vue, que dieu la bénisse.

Spécialement à ma sœur Nesrine, merci pour tes encouragements et pour ta bonté.

À mes frère Walid, Hani, Adem , en témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de Bonheur de santé et de succès.

À mes chères amies, Chaima, Siham, Yamina, Iteb, Marwa, Razane, Amel, Nafissa, Abela, Anfel.

À mon marié Ishak que j'aime beaucoup, je te souhaite que du bonheur, santé et succès dans ta vis avec plein de joies.

À tous les ingénieurs du groupe SAIDAL de Médéa qui ont contribué à ce travail et surtout « Ms Chabane Ahmed ».

À tous les enseignants qui m'ont formé tous au long de mon parcours éducatif.

À Mon binôme Chahinez.

Khouloud

ملخص:

في هذا العمل ، نحن مهتمون بدراسة التفاعلات في نظام البوليمر / الفاعل بالسطح وتأثيرها على إذابة الإيبوبروفين المضاد للالتهابات. المنتجات المستخدمة هي: الفاعل بالسطح الأنيوني Dodecyl Sulfate، الفاعل بالسطح غير الأيوني Tween 80 والبوليمر القابل للتحلل الحيوي ، صمغ الزانثان.

تم تحديد درجة حرارة التعكر ل Tween 80وكذلك قوة الرغوة للفاعلين السطحيين. تمتوصيف جميع المخاليط بقياسات درجةالحموضة واللزوجة والناقلية الكهربائية عند 25 درجة مئوية و 35 درجة مئوية و 45 درجة مئوية. تمت دراسة ذوبان مسحوق ايبوبروفين عند 20 درجة مئوية و 37 درجة مئوية في نوعين من مخاليط الفاعل بالسطح / البوليمر. مزيج بوليمر بالسطح في الحالة الصلبة وخليط بوليمر بالسطح في الحالة السائلة.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها وجود تفاعلات بين البوليمر والفاعلين السطحيين والتأثير الكبيرلدرجة الحرارة. الوقت اللازم لإذابة الحد أقصىمن الإيبوبروفين هو 60 دقيقة لكلا الخليطين. وهو أقل من الإيبوبروفين وحده. ولكن تجدر الإشارة إلى أن الكميات المستخدمةفي خليط البوليمر الفاعل بالسطح في الحالة الصلبة أكبر من تلك المستخدمة في خليط البوليمر الفاعل بالسطح في الحالة السائلة.

الكلمات المفتاحية: الفاعل بالسطح ، البوليمر ، الزانثان ، التفاعل ، الإيبوبروفين ، الذوبان.

Résumé :

Dans de ce travail, nous sommes intéressés à l'étude des interactions dans un système polymère/tensioactif et leur effet sur la dissolution de l'anti-inflammatoire Ibuprofène. Les produis utilisés sont: le tensioactif anionique Dodecyl Sulfate de Sodium, le tensioactif non ionique Tween 80 et le polymère biodégradable la gomme Xanthane.

La température de trouble du Tween 80 ainsi que le pouvoir moussant des deux tensioactifs ont été déterminés. Tous les mélanges sont caractérisés par les mesures de pH, viscosité et conductivité électrique à 25°C, 35°C et 45°C. La solubilisation de la poudre d'ibuprofène a été investiguée à 20°C et 37°C dans deux types de mélanges tensioactif/polymère. Mélange tensioactif-polymère à l'état solide et mélange tensioactif-polymère à l'état liquide.

Les résultats obtenus montrent la présence d'interactions entre le polymère et les deux tensioactifs et l'influence remarquable de la température. Le temps nécessaire à la libération d'un maximum d'Ibuprofène est 60minutes pour les deux mélanges. Il est inférieur à celui d'Ibuprofène seul. Mais il faut noter que les quantités utilisées dans le mélange tensioactif-polymère à l'état solide sont plus grande que celles utilisées dans le mélange tensioactif-polymère à l'état liquide.

Mots clés : Tensioactif, Polymère, Xanthane, Interaction, Ibuprofène, Dissolution.

Summary:

In this work, we are interested in the study of interactions in a polymer / surfactant system and their effect on the dissolution of the anti-inflammatory Ibuprofen. The products used are: the anionic surfactant Dodecyl Sodium Sulfate, the nonionic surfactant Tween 80 and the biodegradable polymer Xanthan gum.

The cloud temperature of Tween 80 as well as the foaming power of both surfactants was determined. All mixtures are characterized by measurements of pH, viscosity and electrical conductivity at 25 ° C, 35 ° C and 45 ° C. The solubilization of ibuprofen powder was investigated at 20 ° C and 37 ° C in two types of surfactant / polymer mixtures. Surfactant-polymer mixture in solidstate, and surfactant-polymer mixture in liquid state.

The obtained results show the presence of interactions between the polymer and the two surfactants and the remarkable influence of temperature. The time required for the release of a maximum of Ibuprofen is 60 minutes for the two mixtures. It is lower than that of Ibuprofen alone. However, it should be noted that the amounts used in the solid state surfactant-polymer mixture are greater than those used in the liquid state surfactant-polymer mixture.

Keywords: Surfactant, Polymer, Xanthan, Interaction, Ibuprofen, Dissolution.

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Résumés

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Notations et Abréviations

INTRODUCTION GENERALE ……..1

LISTE DES REFERENCES : ……3

CHAPITRE I: REVENUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES TENSIOACTIFS

I-1 LES TENSIOACTIFS :……5

I-1-1 Définition :..... 5

I-1-2 Classification des tensioactifs : 5
I-1-2-1 Tensioactifs anioniques..... 5
I-1-2-2 Tensioactifs non ioniques 5
I-1-2-3 Tensioactifs cationiques..... 6
I-1-2-4. Tensioactifs zwitterioniques ou amphotères..... 6

I-1-3Propriétés des tensioactifs : 6
I-1-3-1Adsorption aux interfaces 6
I-1-3-2 Concentration micellaire critique (CMC) 6

I-2 POLYMERES ……7

I-2-1 Définition..... 7

I-2-2 Classification..... 7
I-2-2 -1 Classification selon l'origine 7
I-2-2 -2 Classification selon l'architecture 7
I-2-2 -3 Classification selon la structure chimique 8
I-2-2 -4Classification selon le comportement thermique..... 8

I-2-3 Propriétés des polymères : 9
I-2-3-1Propriétés chimiques..... 9
I-2-3-2Propriétés physiques des polymères 9
I-2-3-3Propriétés mécaniques 9
I-2-3-4Propriétés thermiques..... 9

I-3 INTERACTIONS TENSIOACTIF /POLYMERE ……9

I-3-1 Concentration d'agrégation critique (CAC) 10

I-3-2 Concentration de saturation des polymères(CS) : 10

I-3-3 Travaux récents réalisés sur les systèmes tensioactif/polymère 10

LISTE DES REFERENCES : ……12

Chapitre II: Matériels et méthodes

II-1 PRODUITS UTILISES
……..14

II -1-1 Tensioactifs 14
II -1-1-1 Sulfate dodecyl de sodium 14
II -1-1 -2 Tween 80 (tw80) : 14

II -1-2 Gomme Xanthane 15
II -1-2-1 Définition et propriétés 16

II -1-3 L'Ibuprofène 16

II-2 MATERIELS ET MÉTHODES UTILISÉS ……16

II-2-1 MATERIELS 16

II-2-2 Préparation des solutions 17
II-2-2-1 Solutions des tensioactifs 17
II-2-2-1 Solutions de polymère 17

II -2-3Détermination de la teneur en eau de la poudre de xanthane 17

II -2-4 Pouvoir moussant des tensioactifs 17

II-2-5 Point de trouble des solutions tw80 18

II -2-6 Mesure de pH 18

II -2-7Mesures de viscosité : 18

II -2-8 Conductivité électrique : 18

II.2.9 Spectrophotométrie UV-VISIBLE 19

II -3PREPARATION DES MELANGESTENSIOACTIF/POLYMERE/IBUPROFENE ……19

II -3-1 Mélange tensioactif/polymère à l'état solide 20

II -3-2 Mélange tensioactif/polymère à l'état liquide 20

II -4PREPARATION DE SOLUTION TAMPON ……20

II -5DETERMINATION DE Γ MAX ET REALISATION DE COURBE D'ETALONNAGE ……...20

II -6TESTE DE DISSOLUTION DE L'IBUPROFENE ……21

LISTE DES REFIRENCES : ……...2 3

CHAPITRE III: Résultats et discussions

III -1 CARACTERISATION DU XANTHANE ……25

III -1-1 La teneur en eau de la poudre de Xanthane 25

III-1-2 Propriétés des solutions de Xanthane..... 25

III-2 CARACTERISATION DES TENSIOACTIFS ……25

III.2-1 Température de trouble des solutions tw80 25

III.2-2 Hauteur de la mousse des solutions tensioactives..... 25

III-2-3 pH des solutions tensioactives 26

III-2-4 Viscosité des solutions tensioactives..... 27

III-2-5 Conductivité des solutions tensioactives..... 27

III-3 ETUDE DES SYSTEMES TENSIOACTIF/POLYMERE ……28

III-3-1 pH du système SDS/Xanthane..... 28

III-3-2pH du système tw80/Xanthane..... 29

III-3-3 Viscosité du système SDS/Xanthane..... 29

III-3-4 Viscosité du système tw80/Xanthane..... 30

III-3-5 Conductivité des systèmes tensioactif/Xanthane..... 30

III-4 ETUDE DE LA DISSOLUTION DE L'IBUPROFENE ……31

III-4-1 SDS/Xanthane à l'état solide + Ibuprofène..... 31

III-4-2 Tensioactif/Xanthane à l'état liquide+ Ibuprofène 33

CONCLUSION GENERALE …… ……..34

Liste des tableaux

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

N de tableau	Titre	Page
Tableau Ⅱ.1	Fiche technique du SDS	14
Tableau Ⅱ.2	Fiche technique du tween 80	15
Tableau Ⅱ.3	Propriétés physicochimique de la GX	16
Tableau Ⅱ.4	Propriétés physicochimique de l'ibuprofène	17
Tableau Ⅱ.5	Concentration de SDS et de tw80	17
Tableau Ⅱ.6	Mélange à l'état solide	20
Tableau Ⅱ.7	Mélange à l'Etat liquide	21

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

N de tableau	titre	Page
TableauIII.1	Résultats de teneur en eau du xanthane	25
TableauIII.2	Propriétés des solutions de xanthane utilisées	25
TableauIII.3	Température de trouble des solutions tw80	25
TableauIII.4	Conductivité électrique de tw80	28
TableauIII.5	Valeur du temps max pour SDS/xanthane a l'état liquide	32
TableauIII.6	Valeurs du temps max pour les gélules tensioactifs/xanthane a l'état liquide	33

Liste des figures

CHAPITRE I : Revue bibliographique

N° de figure	Titre de figure	Page de figure
Figure I.1	Schéma simplifié d'un tensioactif	5
Figure I.2	Types des tensioactifs	5
Figure I.3	Représentation de la CMC d'un tensioactif	7
Figure I.4	Classification des architecteurs macromoléculaire	8
Figure I.5	Illustration des points caractéristiques d'un système polymère/tensioactif CAC et PSP	10

CHAPITRE II : Matériels et méthodes

N° de figure	Titre de figure	Page de figure
Figure Ⅱ.1	Structure chimiques des SDS	14
Figure Ⅱ.2	Structure chimique de tween80	15
Figure Ⅱ.3	Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane	16
Figure Ⅱ.4	Structure chimique de l'ibuprofène	16
Figure Ⅱ.5	PH-mètre 780	18
Figure Ⅱ.6	Viscosimètre PCE RV1	18
Figure Ⅱ.7	Conductimètre WTW197i	19
Figure Ⅱ.8	Spectrophotomètre UV-VISIBLE SHIMADZU	19

CHAPITRE III : Résultats et discussions

N° de figure	Titre de figure	Page de figure
FigureIII.1	Hauteur de masse des solutions a différentes température	26
Figure III.2	PH des solutions tensioactives a différentes températures	26
Figure III.3	Viscosité des solutions tensioactives a différentes températures	27
Figure III.4	Conductivité électrique des solutions de SDS a différents températures	27
Figure III.5	PH du système SDS/xanthane	28

Figure III.6	PH du système SDS/xanthane	29
Figure III.7	PH du système tw80/xanthane	29
Figure III.8	Viscosité du système tw80/xanthane	30
Figure III.9	Conductivité du système SDS/xanthane	30
Figure III.10	Conductivité du système tw80/xanthane	31
Figure III.11	Concentration ibuprofène gélule 1 ,mélange solide	31
Figure III.12	Courbe de dissolution d'une gélule contenant l'ibuprofène	32
Figure III.13	Concentration ibuprofène gélule 6, mélange liquide	33

Notation

Et

Abréviation

A: Absorbance

C : Concentration molaire

CAC : Concentration d'Agrégation Critique

CMC : Concentration micellaire Critique

CS: Concentration de Saturation

GX : Gomme Xanthane

H: Teneur en eau

HLB: Hydrophilic-Lipophilic Balance

HPMC: HydroxiyPropylMethyl Cellulose

L : L'épaisseur de la solution traversé ou trajet optique

mh: Masse Humide

ms: Masse Sèche

PH: Potentiel hydrogéne

PKa: Constante d'Acidité

PSP: Polymer Saturation Point

SDS : Dodecyl Sulfate de Sodium

T : Température

t : temps

TW80 : Tween 80

% : Pourcentage poids-volume

η: Viscosité dynamique ou absolue

λ: Conductivité spécifique

Ɛ : Coefficient d'Absorption moléculaire

°C : Degré Celsius

λmax : Longueur d'onde

Introduction générale

Les systèmes polymères/tensioactifs sont très utilisés dans de nombreuses industries [1]. Les propriétés de ces systèmes dépendent de la nature des interactions entre ces deux molécules.

L'utilisation des principes actifs anti-inflammatoires non stéroïdiens est souvent limitée par la nécessité de véhiculer le principe actif vers le site de l'organe ou tissu cible. L'utilisation des anti-inflammatoire non stéroïdiens(AINS) est souvent limitée par leurs faibles solubilités dans l'eau [2]. L'ibuprofène est l'un des anti-inflammatoires les plus consommé dans le monde entier. Pour résoudre le problème de solubilité de ce principe actif hydrophobe, plusieurs travaux suggèrent l'utilisation des tensioactifs ou des polymères. L'ibuprofène peut être dégradé par voie biologique, elle est très soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans l'éther et le chloroforme. [2]

Parmi les polymères synthétiques, le xanthane est une molécule hydrophile considéré comme le biopolymère biodégradable et inoffensive approprié pour des applications semblables [1-[3].

Un tensioactif est un composé amphiphile qui réduit la tension superficielle entre deux surfaces. Les tensioactifs comportent deux parties de polarité différente, l'une lipophile et l'autre hydrophile miscible dans l'eau. Il permet ainsi de solubiliser deux phases non miscibles. [1]

L'objectif de ce travail est d'étudier les interactions qui peuvent exister dans les deux systèmes : tensioactif anionique (sulfate dodecyl de sodium)/ Xanthane et tensioactif non ionique (Tween80)/ Xanthane. Dans cette optique et pour mieux exploiter la présence et l'influence de ces interactions, en se basant sur la nature hydrophile anionique de la gomme Xanthane, nous avons étudié l'effet de ces combinaisons sur la dissolution d'un principe actif pharmaceutique connu par son caractère hydrophobe et sa faible solubilité dans l'eau ; à savoir l'Ibuprofène. Le mélange polymère /tensioactif est formé par deux manières différentes : mélange à l'état solide du tensioactif avec le polymère, et mélange à l'état liquide du tensioactif avec le polymère. L'Ibuprofène est inséré dans les formules précédentes à l'état solide broyé, mélangé et remplit dans des gélules qui sont utilisées dans les tests de dissolution.
Ce travail a été mené au laboratoire de control et inspection au niveau du complexe Antibiotical SAIDAL de Médéa.

Ce manuscrit est débuté par une introduction générale et comporte trois chapitres : dans le premier une étude bibliographique sur les tensioactifs et les polymères ainsi que l'ibuprofène est présentée. Dans le deuxième chapitre ; le matériel et les produits utilisés ainsi que les méthodes d'analyse (mesure de pH, viscosité et conductivité électrique, UV-vis) adoptée sont détaillés. Plusieurs d'autres analyses (tension superficielle, Spectroscopie infra rouge, rhéologie) ont été programmées pour les effectuer sur les systèmes étudiés, mais malheureusement à cause de l'avènement de cette pandémie elles ont été annulées. Le troisième chapitre, rapporte les résultats expérimentaux obtenus avec quelques discussions.

A la fin, de cette polycopie les résultats les plus pertinents de cette étude sont regroupés dans une conclusion générale.

Liste des références :

[1] : Ch. Ghezouali /Interaction des polyelectrolytes complexes-tensioactifs –université de Tlemcen Algérie / Mémoire de Magister ; 2010, page 02

[2] :Menasri R., Benhama S. /Etude de libération de l'ibuprofène à travers une matrice de polymère (poly (acide lactique)/ cyclodextrine) par mélange physique/ Mémoire de master, le 27/06/2013, page1-30.

[3] : Fourar K., Amélioration des propriétés rhéologique des fluide de forage à base de bio polymère : application aux puits horizontaux/ mémoire de magister, université de Boumerdes, le 03/06/2007, page 43.

CHAPITRE I :

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I-1 LES TENSIOACTIFS :

I-1-1 Définition :

les tensioactifs sont des molécules aux propriétés spécifiques : détergente, mouillante, et solubilisant, etc.…, grâce à leur structure amphiphile puisqu'ils possèdent d'une part une chaîne à caractère lipophile (ou queue hydrophobe) et d'autre part un groupement à caractère hydrophile (aussi appelé tête polaire).[1]

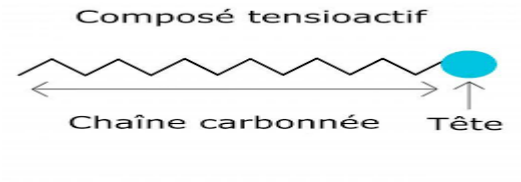
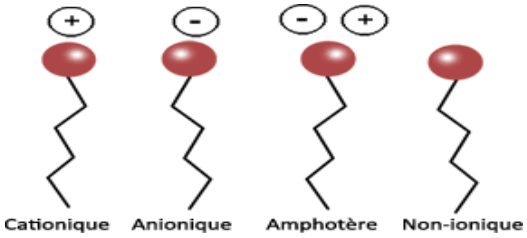


Figure (I.1) : Schéma simplifié d'un tensioactif

I-1-2 Classification des tensioactifs :

Il existe quatre grandes classes de tensioactifs : les anioniques, les non ioniques, les cationiques et les amphotères.[1]



Figure(I.2): Types des tensioactifs

I-1-2-1 Tensioactifs anioniques :

Les tensioactifs anioniques se dissocient en un anion amphiphile, et un cation, qui est en général un métal alcalin ou un ammonium quaternaire. A ce type appartiennent les détergents synthétiques comme les sels de sodium d'acides gras, les agents moussants comme le lauryl sulfate, les humectants du type sulfosuccinate, et les dispersants du type lignosulfonate, etc…. Le tensioactif qui a été utilisé dans le présent travail est le dodécyl sulfate de sodium (SDS).[1]

I-1-2-2 Tensioactifs non ioniques :

En solution aqueuse ils ne s'ionisent pas, car ils possèdent un groupe hydrophile du type alcool, phénol, ester, éther ou même amide. Une forte proportion de ces tensioactifs est rendue relativement hydrophile grâce à la présence d'une chaîne polyéther de type poly-oxyde d'éthylène. En ce qui concerne le groupe hydrophobe, c'est souvent un radical alkyl ou alkyl benzène, et parfois une structure d'origine naturelle comme un acide gras quand une basse toxicité est indispensable.[1]

I-1-2-3 Tensioactifs cationiques :

Il existe de nombreux surfactants cationiques, mais seulement quelques-uns sont utilisés dans la pratique. Ainsi, un groupe important de ces tensioactifs comporte les hétérocycles aromatiques ou saturés contenant un ou plusieurs atomes d'azote.[1]

I-1-2-4. **Tensioactifs zwitterioniques ou amphotères :**

Ils possèdent deux groupements de charges opposées. Suivant le pH ils sont sous forme cationique ou sous forme anionique. Ce sont d'excellents détergents. Non irritants, ils entrent dans la composition de nombreux shampoings doux, produits pour peaux sensibles, démaquillantes pour les yeux, lotions et gels dermatologiques.[1]

I-1-**3Propriétés des tensioactifs** :

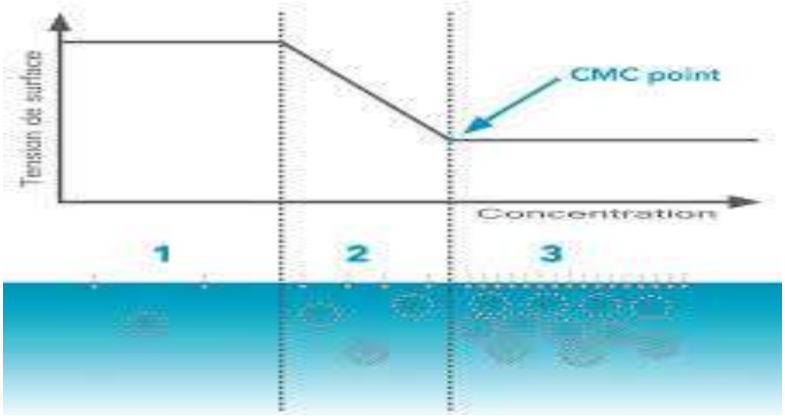
Les propriétés des tensioactifs sont influencées par plusieurs facteurs, d'une part la nature des molécules, d'autre part la formulation globale dans laquelle se trouve le tensioactif, et aussi la température du système.[1]

I-1-3-1Adsorption aux interfaces

Les molécules tensioactives ont tendance à se concentrer aux interfaces et à s'orienter de façon à augmenter les interactions attractives (partie hydrophile/phase hydrophobe). Ce phénomène d'adsorption du tensioactif provoque une diminution de la tension superficielle ou de la tension interfaciale jusqu'à ce que l'interface soit saturée. L'adsorption des tensioactifs à l'interface est déterminée par les interactions qui existent entre eux. Les tensioactifs ioniques se repoussent entre eux, défavorisé issant leurs proximités.[1]

I-1-3-2 Concentration micellaire critique (CMC)

Pour se stabiliser en solution aqueuse (Figure I.3), les tensioactifs se placent spontanément à l'interface eau/air pour « satisfaire » leur double affinité (zone 1). Lorsque la concentration en tensioactif augmente dans la phase aqueuse, la plus grande partie des molécules sont adsorbées à l'interface eau/air et la tension superficielle diminue rapidement (zone 2). Lorsque l'interface est saturée, ils commencent à s'agréger entre eux pour former des structures organisées, appelées micelles. La concentration de tensioactifs au-dessus de laquelle les micelles commencent à se former est appelée concentration micellaire critique. A cette concentration, la tension interfaciale reste quasi-constante et atteint sa valeur limite (zone 3).[3]



Figure(I.3) : Représentation de la CMC d'un tensioactif.[3]

I-2 POLYMERES

I-2-1 Définition

Le polymère est une macromolécule formée de l'enchaînement covalent d'un très grand nombre d'unités de répétition qui dérivent d'un ou de plusieurs motifsqui sont appelés monomères.[4]

I-2-2 Classification

Plusieurs classifications des polymères peuvent être proposées selon l'origine, le type d'architecture, la structure chimique etc

I-2-2 -1 Classification selon l'origine

Les polymères classés selon l'origine peuvent être:

- des polymères naturels : ce sont des composés organiques formant la matière vivante, comme les protéines, les acides nucléiques, la cellulose, la chitine…
- des polymères obtenus par modification chimique d'un polymère naturel, comme le méthyle cellulose.
- des polymères synthétiques: comme les matières plastiques, les élastomères, les fibres ; où le type de polymérisation est le base de la classification. [4]

I-2-2 -2 Classification selon l'architecture

Selon Tamolia [4], les architectures macromoléculaires peuvent être divisées en quatre grandes familles (Figure I.4) : les polymères linéaires, ramifiés, réticulés et plus récemment, les polymères dendritiques .

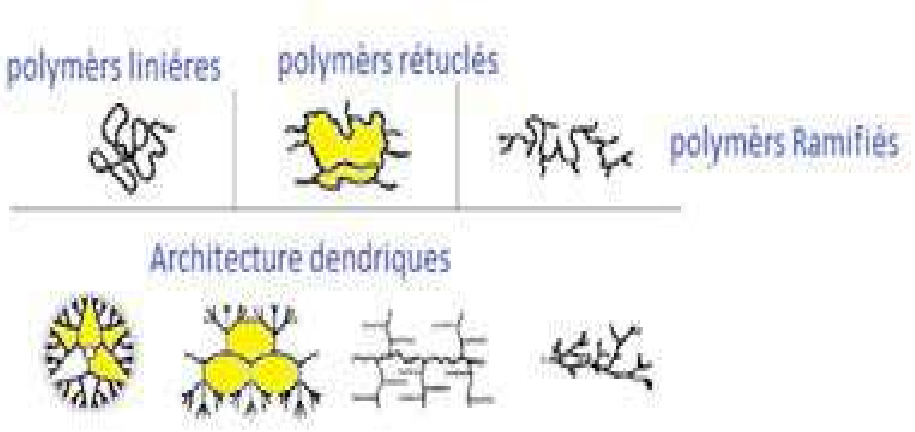


Figure (I.4): Classification des architectures macromoléculaires selon Tamolia[4]

I-2-2 -3 Classification selon la structure chimique :

La structure chimique des motifs permet une classification des composés macromoléculaires en homopolymères et copolymères.

- Les homopolymères sont des polymères formés d'un seul type d'unité. Ces macromolécules sont des longues chaînes formées par la répétition d'un monomère. Il existe au sein des homopolymères différentes familles, on trouve: les homopolymères linéaires, branchés et étoilés. [4]
- Les copolymères: sont des polymères formés de plusieurs unités. Les copolymères peuvent se classer dans différentes familles, citons: le mode statistique, alterné, séquencé et greffé. [4]

I-2-2 -4Classification selon le comportement thermique

Les polymères sont souvent classés d'après leurs propriétés thermiques en trois types:

- Les thermoplastiques: ramollissent sous l'effet de la chaleur, ils deviennent souples, malléables et durcissent à nouveau quand on les refroidit, ces matériaux conservent leurs propriétés et ils sont facilement recyclables. Leurs polymères de base sont la matière refroidit, les liaisons se reforment et les thermoplastiques gardent leurs nouvelles formes. [4]
- Les thermodurcissables: les matières thermodurcissables sont les produits dont la transformation conduit, par une réaction chimique, à des composés macromoléculaires tridimensionnels qui sont des matières thermo durcies ou thermo rigides. Dans ce cas les chaînes de départs sont beaucoup plus courtes et plus réactives. Ces chaînes vont se lier ensemble chimiquement, cette réaction conduit à des liens chimiques rigides et met en jeu toutes les molécules présentes pour former un réseau tridimensionnel.[4]
- Les élastomères: ces polymères présentent les même qualités élastiques que le caoutchouc, un élastomère au repos est constitué de longues chaînes moléculaires repliées sur elles même, sous l'action d'une contrainte, les molécules peuvent glisser les unes par rapport aux autres et se déformer. constitués par des macromolécules

linéaires reliées par des liaisons faibles qui peuvent être rompues sous l'effet de la chaleur ou de fortes contraintes, elles peuvent alors glisser les unes par rapport aux autres pour prendre une forme différente.[4]

I-2-3 Propriétés des polymères :

I-2-3-1Propriétés chimiques

Les réactions chimiques des polymères comme de tous les corps rigides se font essentiellement par leur surface extérieure. L'inertie chimique des polymères est bonne sauf dans le cas des solvants qui détruisent la cohésion intermoléculaire en pénétrant dans la matrice. Globalement les polymères sont résistants aux acides et aux bases tandis qu'ils sont sensibles aux solvants.[4]

I-2-3-2Propriétés physiques des polymères

Une des caractéristiques physiques générales des polymères est la masse volumique. Celle des matières plastiques est peu élevée. La légèreté des polymères est sans aucun doute une des qualités qui a le plus largement contribué à leur diffusion. La faible masse volumique des plastiques est due au faible poids atomique des principaux atomes de leurs chaînes (principalement l'hydrogène et le carbone).[4]

I-2-3-3Propriétés mécaniques

Les grandeurs caractéristiques permettant de comparer le comportement mécanique des différents matériaux sont nombreuses, parmi elles on a la résistance en traction (ou contrainte maximale en traction), la résistance en flexion, la résistance en cisaillement, …etc. [4]

I-2-3-4Propriétés thermiques

La température de transition vitreuse et la température de fusion sont les deux températures fondamentales nécessaires dans l'étude des matériaux polymères. La température de transition vitreuse est partiellement importante pour les polymères amorphes, notamment les thermoplastiques amorphes, pour lesquels, il n'existe aucune force de cohésion importante autre que l'enchevêtrement. Les températures caractéristiques d'un seul et même matériau peuvent alors être classées de la façon suivante : Température de transition vitreuse < Température de cristallisation < Température de fusion < Température de décomposition thermique.[4]

I-3 INTERACTIONS TENSIOACTIF /POLYMERE

L'interaction entre le polymère et le tensioactif a été largement étudié pour ses applications répandues dans différentes industries ; tels que l'industrie pharmaceutique, cosmétique, et la récupération assistée du pétrole. L'intérêt spécifiqueaux systèmes polymère/surfactants ioniques est en raison de ses propriétés physicochimiques caractéristiques à différents combinaisons possibles. Les principes de base des interactions surfactants /polymère sont discutées par Kwak, Goddard et Anantha padma nabhan et autres.[2]

L'interaction entre le surfactant et le polymère dépend de la structure moléculaire des deux composants et les charges nettes soit sur la molécule de l'un des composants ou les deux. Brackman et Engberts ont discuté de l'effet du groupe fonctionnel et la longueur de chaîne du

tensioactif sur les interactions polymère/surfactant. Les tensioactifs anioniques ont montrés une interaction plus forte avec le polymère non ionique par rapport à d'autres types de polymères[2]. Le comportement caractéristique du polymère avec le tensioactif est semblable à la micellisation des surfactants en solution (figure I.5).

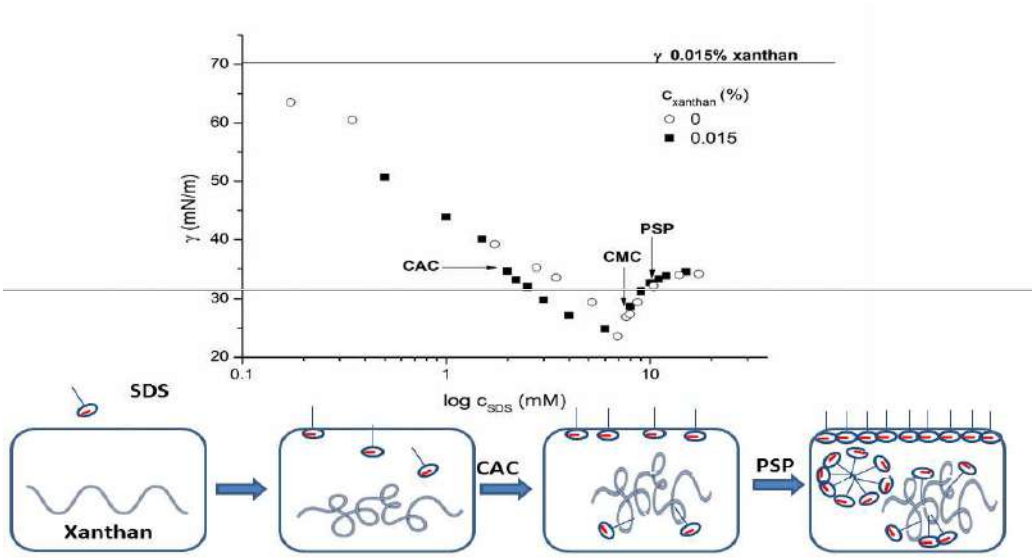


Figure I.5:Ilustration des points caractéristiques d'un système polymère/tensioactif CAC et PSP [12]

I-3-1 Concentration d'agrégation critique (CAC) :

La CAC, est la concentration seuil à partir de laquelle l'interaction entre le polymère et le tensioactif se produit. L'agrégation a ici le sens de formation d'agrégats de tensioactifs (figure I.5), c'est-à-dire de micelles liées au polymère. La CAC est toujours plus faible que la CMC [12]. Plusieurs méthodes ont été utilisées afin de déterminer la concentration d'agrégation critique, telles que la tensiométrie, la calorimétrie et la conductimétrie. [1]

Au-dessus d'une concentration d'agrégation critique (CAC) qui est inférieure à la micellisation critique correspondante concentration (CMC). Il est bien connu que le caractère hydrophobe du polymère et du tensioactif est responsable de l'interaction. La nature de ces interactions ont été étudiées et signalées par Brackman et Engberts, Shirahama et al., et Hou et al .Jean et al ont rapporté que les surfactants à une concentration élevée peut déplacer le polymère de l'interface air / eau selon le système.[2]

I-3-2 Concentration de saturation des polymères(CS) :

C'est la concentration en tensioactif pour laquelle le polymère est saturé de tensioactifs, elle indique aussi le début de formation de micelles libres non liées au polymère, elle est nommée en anglais « polymer saturation point PSP».[1]

I-3-3 Travaux récents réalisés sur les systèmes tensioactif/polymère

L'application des systèmes polymère/tensioactif dans divers domaines est maint évoquée et largement investigués dans plusieurs études, à titre d'exemple on cite les travaux suivants :

- Influence des polymèrs (EudragitS100, Hydroxy Propyl Methyl cellulose HPMC)et tensioactifs (Tween80 et Poloxamar) sur la taille des nanoparticules utilisées comme porteurs de médicaments [5]
- Effet des interactions HPMC/SDS sur la stabilité physique des suspensions de Flur biprofen[5]. Dans ce travail nous allons étudier les interactions polymère/tensioactif et leurs effet sur la libération et la solubilisation d'un médicament largement utilisé.

Listes de références :

[1] :Ch. Ghezouali / Interaction des poly électrolytes complexes-tensioactifs/ Mémoire de Magister Université de Tlemcen Algérie,2010, Page 21-23, 29.

[2] : M.Y. Khan /Interaction beteween aqueous solution of polymer and surfactant and itseffect on physicochemical properties, Journal of Chemical Engineering, January 2008.

[3]: A. Hutin/ Détermination de la concentration micellaire critique d'un tensioactif, 2019.

[4] :F. Benyoub /Elaboration et caractérisation d'un réseau de polymères à base de polystyrène de déférentes architectures/Mémoire de master Université de Tlemcen,2009

[5]:H Wang , Y. Sun , B. Yang , S. Li, Association between the physical stability of flurbiprofen suspension and the interaction of HPMC/SDS, Asian journal of pharmaceutical sciences,2018, 13, 63–71.

CHAPITRE II :

MATERIELS ET METHODES

II-1 PRODUITS UTILISES

II -1-1 Tensioactifs

II -1-1-1 Sulfate dodecyl de sodium

Le sulfate dodecyl de sodium; communément appelé lauryl sulfate de sodium, est un sel de sodium d'ester sulfurique et d'alcool l'aurique de formule semi développée représentée sur la figure II.1. Parmi les propriétés physico-chimiques du SDS nous citons dans le tableau ci-dessous les plus importantes.**[1]**

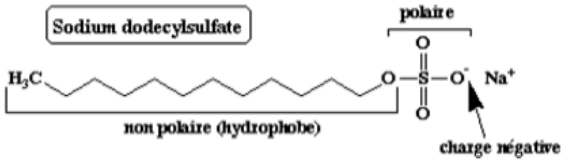


Figure II.1 : Structure chimique de SDS. **[1]**

Tableau II.1: Fiche Technique du SDS**[1]**

Autres noms	
Dodecyl Sulfate de sodium, Sulfate de sodium dodecyl alcool, Sodium n-dodecyl sulfate	
Formule brute	$C_{12}H_{22}OSO_3^-Na^+$
Abréviation	**SDS**
Utilisation	Tensioactif, agent moussant et détergent
État physique	Solide
Aspect	Poudre blanche
Odeur	Odeur caractéristique d'acide gras
Masse moléculaire	288.4 g/mol
CMC dans l'eau à 25 °C	varie de 0.007 à 0.01 mol/L
HLB	40
Densité	1.05 à 20°C
Solubilité dans l'eau à 20 °C	100.00 g/L
pH	7.3 solutions aqueuses à 2%
Incompatibilité	à pH<2.5, agent oxydant forts

II -1-1 -2 Tween 80 (tw80) :

Le nom IUPAC du tween80 est le polyoxy éthylène(20) sorbitan monooléate connu aussi par polysorbate 80.C'est un tensioactif non ionique dont la formule chimique est représentée dans la figureII.2. Quelques propriétés sont données dans le tableau II.2. **[3]**

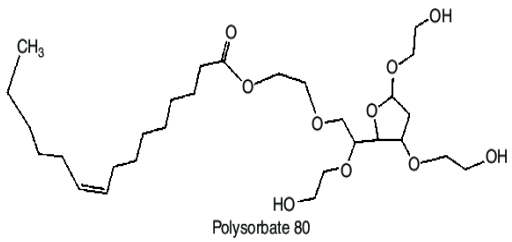


Figure II.2 : Structure chimique du Tween 80**[2]**

Tableau II.2 : Fiche Technique du tween 80**[3]**

Autres noms	
Polyoxyéthylène (20) sorbitan,Polysorbate 80, PEG (80) sorbitan monooleate, polyoxyethylenesorbitanmonooleate.	
Formule brute	$C_{64}H_{124}O_{26}$
Abréviation	**Tw80**
État physique	Liquide
Aspect	Visquex
Odeur	-
Masse moléculaire	1310
CMC dans l'eau à 25 °C	0.012 mM.
HLB	15
Densité à 25°C	1.07
Solubilité dans l'eau à 20 °C	Soluble (0.1 mL/mL)
pH	5.5 - 7.2 (solution 1%)

Le polysorbate 80 est un excipient qui est largement utilisé pour stabiliser des formulations aqueuses de médicaments, et comme émulsifiant dans la fabrication de l'antiarythmique populaire amiodarone . Il est également utilisé comme excipient dans certains pays européens dans les vaccins contre la grippe. Les vaccins antigrippaux contiennent 25 µg de polysorbate 80 par dose. Il est également utilisé dans la culture de Mycobacterium tuberculosis. Il est également utilisé comme émulsifiant dans le médicament régulant les œstrogènes.**[3]**

II -1-2 Gomme Xanthane

II -1-2-1 Définition et propriétés

La gomme xanthane notée GX est un polysaccharide de poids moléculaire élevé, qui est obtenu par la fermentation d'hydrates de carbone par la bactérie Xanthomonas campestris. Sa masse molaire est très élevée : entre 1.5 x 10^6 et 5 x 10^6 g/mol selon la fermentation et sa formule chimique est $C_{35}H_{49}O_{29}$.La présence d'acide gluronique et d'acide pyruvique confère à la gomme xanthane un caractère anionique marqué. Les contre-ions les plus couramment rencontrés sont Na^+, K^+ et Ca^{2+}(Figure II.3).**[4]**

La xanthane est un supplément diététique utile car elle facilite le transit intestinal sans effets secondaires. La consommation de cette gomme augmente l'apport quotidien en fibres en améliorant la fonctionnalité du système digestif. Les solutions de gomme xanthane sont très pseudo-plastiques et ne présentent quasiment pas d'hystérésis. Cette pseudo-plasticité améliore

les caractéristiques sensorielles (sensation en bouche, libération de saveur, etc.) du produit final et assure un haut degré de mélange, de pompage et de versement. **[5]**

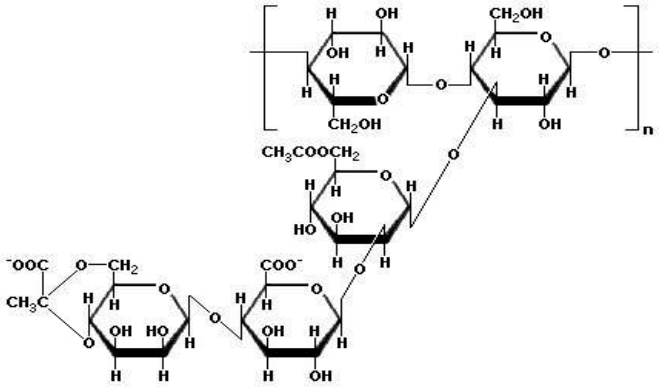


Figure II.3 : Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane[5]

Les propriétés physique et chimique de la GX sont données dans le tableau II. 3 :

Tableau II.3 : Propriétés physicochimique de la gomme Xanthane[5]

Autre Nom	Gomme de xanthane Gomme de maïs
Formule Brute	$C_{35}H_{49}O_{29}$
Mase Molaire	933,7462 ± 0,0401 g/mol
Solubilité	Soluble dans l'eau et insoluble dans l'éthanol
Apparence	Poudre blanchâtre inodore et insipide

II -1-3 L'Ibuprofène

L'Ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'acide alpha-méthyle-[4-(2-méthyle propyl) phényle] propanoique (**figure II.4**).

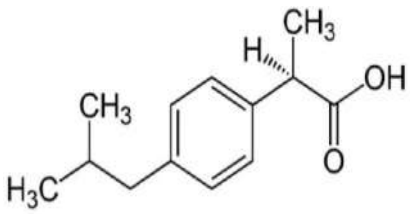


Figure II.4 : Structures chimiques de l'Ibuprofène [6]

Il s'agit de la substance active d'un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé pour réduire la fièvre et pour soulager les symptômes de l'arthrite, ou traiter l'inflammation causée par les maux de tête, maux de dos, crampes menstruelles ou blessure mineure. Il agit en réduisant le niveau d'hormones qui provoquent l'inflammation et la douleur dans le corps donc son mode de libération et de solubilisation est très important.

Cette substance active est commercialisé à faible dose pour son effet antalgique (antalgique de palier 1) et antipyrétique. Son effet anti-inflammatoire n'apparait qu'à des doses plus élevées (chez l'adulte au-delà de 1 200 mg/jour).[6]

Les propriétés physique et chimique de l'Ibuprofène sont données dans le tableau II.4.

Tableau II.4 : Propriétés physicochimique de l'Ibuprofène .[6]

Formule chimique	$C_{13}H_{18}O_2$
Masse molaire(g/mole)	206.281
Solubilité dans l'eau (mg/L) (25°C)	75 - 77.5
pKa (eau, 20°C)	4.52
pKa (méthanol-eau, 25°C)	4.45

II-2 MATERIELS et MÉTHODES UTILISÉS

II-2-1 MATERIELS

Le matériel utilisé dans ce travail est le suivant :

- Balance de précision (METTLER)
- Agitateur et plaque chauffante
- Conductimètre
- Etuve (MEMMERT)
- Spectrophotomètre UV-VISIBLE (UV-mini 1240 SHIMADZU)
- pH mètre
- Viscosimètre

II-2-2 Préparation des solutions

II-2-2-1 Solutions des tensioactifs

Les concentrations étudiées (tableau II.5) de SDS et de tw80 dépendent de la valeur de la CMC(<CMC et >CMC).Les deux tensioactifs utilisés sont très soluble dans l'eau, une agitation manuelle suffit pour les dissoudre rapidement. Par contre, la dissolution du polymère nécessite une agitation mécanique et du temps.

Tableau II.5 : Concentrations de SDS et de tw80

[SDS]mM	2	3	5	6	8	10	12	15	20
[tw80]mM	0.001	0.002	0.01	0.1	1	2	5	8	10

II-2-2-1 Solutions de polymère

Au cours de ce travail trois quantités du polymère Xanthane ont été choisi : 3.5g, 6.5g et 10g. Une quantité de la gomme xanthane a été dissoute dans un litre d'eau distillée sous agitation continue500 Tr/min pendant 4h, 6h et 8h pour les solutions 3.5g , 6.5g et 10g respectivement

jusqu'à dissolution complète de la poudre. Les solutions préparées sont conservées à l'abri de la lumière dans le réfrigérateur jusqu'à utilisation**.**

II -2-3Détermination de la teneur en eau de la poudre de xanthane

On désigne par la teneur en eau la quantité d'eau contenue dans un échantillon de matière. La mesure se déroule en trois étapes :

- Prélever un échantillon de Xanthane et déterminer sa **masse humide** (mh) ;
- Déterminer la **masse sèche** (ms) de Xanthaneen plaçant le solide pendant 24 heures dans une étuve à 105°C. Laisser le mélange refroidir sous surveillance. Ensuite peser le mélange et noter la masse sèche indiquée (ms) ;
- Calculer la teneur en eau (notée H) en utilisant l'équation suivante:

$$H = \frac{100*(mh-ms)}{mh} \qquad \text{(II.1)}$$

II -2-4 Pouvoir moussant des tensioactifs

Le pouvoir moussant des agents tensioactifs SDS et tw80 a été suivi par la mesure de la hauteur de la mousse selon la méthode suivante.

- Mettre 4ml de la solution dans un tube à essai ;
- Agiter pendant 3min ;
- Laisser au repos 5min;
- Mesurer la hauteur de la mousse par une règle.

II-2-5 Point de trouble des solutions tw80

Pour déterminer la température de trouble des solutions de tw80. On met la solution à tester sur une plaque chauffante et on augmente petit à petit la température mesurée par un thermomètre, tout en observant l'apparition du trouble à laquelle correspond la température dite « de trouble ».

II -2-6 Mesure de pH

L'appareillage utilisé est un pH-mètre Metrohm (Figure II.5).Une fois que l'appareil a été étalonné, après rinçage et essuyage précautionneux de l'électrode combinée, agiter doucement la solution à analyser, plonger l'électrode et attendre la stabilisation de la valeur lue. A la fin de mesure, rincer l'électrode et la replacer dans sa solution de stockage. [8]



Figure II.5 :pH-mètre 780



Figure II.6 : Viscosimètre PCE RV1

II -2-7Mesures de viscosité :

La valeur de la viscosité est mesurée par un viscosimètre PCE RV1 (Figure II.6). Introduire la tige (selon la nature fluide ou moins fluide du mélange) jusqu'à atteindre la profondeur optimale indiquée par un trait de jauge sur la tige. La mise en marche de l'appareil fait tourner la tige avec une vitesse constante. L'amplitude de la vibration varie en fonction de la viscosité du fluide dans lequel la tige est immergée. La viscosité est prise comme étant la valeur constante affichée sur l'appareil. **[9]**

II -2-8 Conductivité électrique :

La conductivité électrique est la capacité d'une solution, ou de tous les matériaux à faire passer un courant électrique. Dans une solution, ce sont les anions et les cations qui transportent le courant alors que dans un métal ce sont les électrons. Un certain nombre de facteurs entre en jeu pour qu'une solution conduise l'électricité : la concentration, la mobilité des ions, la valence des ions et la température. [10]

La conductivité de toutes les solutions étudiées est mesurée dans des solutions aqueuses par un conductimètre Profi Line Cond 1970i WTW(Figure II.7).



FigureII.7: Conductimètre WTW 197i.

II.2.9 Spectrophotométrie UV-VISIBLE

La spectrophotométrie d'absorption dans UV- visible est une méthode d'analyse qui permet de déterminer l'absorption d'une solution àune longueur d'onde judicieusement choisie. Elle est utilisée pour déterminer la concentration de l'Ibuprofène dans le teste de dissolution. Le domaine spectral est divisé en trois plages de longueurs d'onde appelées :

- Proche UV (185-400 nm)
- Visible (400-700 nm)
- Très proche infrarouge (700-1100)



Figure II.8 : Spectrophotomètre UV-VISIBLE SHIMADZU

❖ ***Loi de Béer- Lambert***

La loi de Béer- Lambert indique que l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée est proportionnelle à sa concentration et la distance par couru par la lumière dans celle-ci. La concentration de l'Ibuprofène dans le teste de dissolution est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage qui donne l'absorbance en fonction de la concentration. La loi de Béer -Lambert est la suivante :[3]

$$A=\varepsilon.L.C \qquad (II.2)$$

A : désigne l'absorbance (paramètre optique sans dimension)
Ɛ : coefficient d'absorption moléculaire (ml. $mg^{-1}.cm^{-1}$)
L : l'épaisseur de la solution traversé ou trajet optique (cm)
C : la concentration molaire de l'échantillon dans la solution (mg/mL)

II -3Préparation des mélanges tensioactif/polymère/Ibuprofène

Afin d'étudier l'effet des interactions entre le tensioactif et le polymère, deux types de mélanges **tensioactif/polymère** ont été adoptés pour la formulation des gélules d'Ibuprofène.

- mélanges tensioactif/polymère solide
- mélanges tensioactif/polymère liquide

II -3-1 Mélange tensioactif/polymère à l'état solide

Les deux composés, polymère et tensioactif sont mélangés à l'état brut solide (ou fluide très visqueux pour le tw80) avec des proportions bien définies (Tableau II.6).Ensuite, mélanger les avec l'Ibuprofène et broyer le mélange finement dans un mortier et remplir dans des gélules stockées à l'abri de l'humidité.

Tableau II.6 : Mélange à l'état solide

N° Gélule	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ibuprofène (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Polymère (mg)	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200
Tensioactif (mg)			2	2	50	50	50	50	100	100

II -3-2 Mélange tensioactif/polymère à l'état liquide

- Mélanger un volume de solution de tensioactif avec un volume de solution de Xanthane contenant une masse bien définie selon les proportions citées dans le tableau II.7 ;
- Mettre le mélange dans l'étuve entre 20 et 70°C jusqu'à évaporation de toute l'eau ;
- Mélanger et broyer le solide obtenu avec une masse bien définie d'Ibuprofène (tableau II.7);
- Remplir le mélange dans des gélules et stocker les à l'abri de l'humidité.

Tableau II.7 : Mélange à l'état liquide

N° Gélule	1	2	3	4	5	6
Ibuprofène (mg)	200	200	200	200	200	200
Polymère (g)	10	5	10	10	5	5
Tensioactif (mg)	100	100	50	50	50	50

II -4Préparation de solution tampon

La solution tampon dans laquelle se dissout l'Ibuprofène a été préparée comme suit :

- 2g de KH_2PO_4 et 3litre d'eau distillée sont bien mélangés ;
- Mesurer le pH de la solution ;
- Faire un dosage acide-base par une solution NaOH (0.1N) jusqu'à atteindre une valeur de pH =7.2 ;
- Conserver la solution tampon au frais.

II -5Détermination de λmax et réalisation de courbe d'étalonnage

- Mélanger très bien 200mg d'Ibuprofène avec 900mL de solution tampon déjà préparée. C'est la solution mère ;
- Préparer par dilution en utilisant le tampon des solutions filles d'Ibuprofène de 0.001 jusqu'à 0.02mg/mL ;
- Analyser la solution mère par UV-vis et noter la longueur d'onde qui correspond à l'absorbance maximale. C'est λmax de ce principe actif ;
- fixer λmax et analyser par UV-vis toutes les solutions filles et lire l'absorbance ;
- Tracer une courbe d'étalonnage Absorbance=f (Concentration Ibuprofène) ;
- Réaliser par le logiciel Excel une courbe de tendance linéaire et noter l'équation de la droite et le coefficient de régression R^2 qui doit être très proche de 1 ;
- Cette équation est utilisée pour la détermination de la concentration de l'Ibuprofène dans le teste de dissolution.

II -6Teste de dissolution de l'Ibuprofène

- Mettre 900mL de solution tampon dans l'appareil de dissolution (dissolu-test) et ajouter une gélule sous agitation 50Tr/min et 37°C pendant une longue durée (5h-8h).
- Un échantillon est pris chaque 15minutes puis analysé par UV-Vis (après dilution) à la longueur d'onde λmax.
- Compenser le volume de l'échantillon par un même volume de la solution tampon afin de garder le volume total du système constant.
- Calculer la concentration de l'Ibuprofène en utilisant l'équation de la courbe d'étalonnage.

Liste des références :

1. http://www.champignons-passion.be/SDS.pdf , consulté 05/05/2020

2. https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FStructure-of-polysorbate-80_fig4_286007243 . consulté 05/05/2020

3. https://en.wikipedia.org/wiki/Polysorbate_80, Consulté 05/05/2020

4. C. Saidou/ L'excellent solubilité de la gomme xanthane dans des conditions acides on alcalines structure/ Thèse de Doctorat , Université paris-sud11, 19/09/2012.

5. E Jouanny-Bouyer/ Stabilisation d'émulsion d'intérêt pharmaceutique par des protéines et des polysaccarides : Exemple de la B-macroglobuline, de la gomme xanthane et la gomme arabique/ Thèse de doctorant université de Paris, 2011.

6. http://www.univsetif.dz/images/stories/documentpdf/magister/2009/Fac%20S-%20I/MGAmamasamraGP09.PDF, consulté : 08/09/2020.

7. https://fr.wikipedia.org/wiki/Ibuprof%C3%A8ne; consulté : 08/11/2020.

8. https://www.metrohm.com/en/applications/ Metrohm AG 2010 – 2020.

9. https://www.pceinstruments.com/french/laboratoire/instruments-de-laboratoire/viscosim%C3%A8tre-kat_160012.htm; consulté : 12/06/2020.

10. Conductivité théorie et pratique radiomètre analytical, Imprimé par Radiometer Analytical SAS , France , 2004, page 5 et 21.

CHAPITRE III:

RESULTATS ET DISCUSSIONS

III -1 CARACTERISATION DU XANTHANE

III -1-1 La teneur en eau de la poudre de Xanthane

Pour un échantillon de Xanthane de masse mh= 5g, le tableau III.1 rassemble les valeurs obtenues de la teneur en eau H%. La valeur moyenne de la teneur en eau oscille entre 8.2 et 9.5%.

Tableau III.1 : Résultats de la teneur en eau du Xanthane.

Temps (min)	30	45	60	75	90	120
ms [g]	4.592	4.586	4.571	4.567	4.554	4.526
H%	8.154	8.274	8.574	8.656	8.902	9.470

III-1-2 Propriétés des solutions de Xanthane

La conductivité électrique, le pH et la viscosité apparente des solutions de Xanthane (à T ambiante) utilisées au cours de cette étude sont regroupées dans le tableau III.2.

Tableau III.2 : Propriétés des solutions de Xanthane utilisées

	Conductivité ms/cm	Viscosité mPa/s	pH
Polymère 3.5g	466	900	5.14
Polymère 6.5 g	816	2300	4.82
Polymère 10 g	1164	4000	-

III-2 CARACTERISATION DES TENSIOACTIFS

III.2-1 Température de trouble des solutions tw80

Les résultats obtenus sont classés dans le tableau suivant.

Tableau III.3 : Températures de trouble des solutions tw80

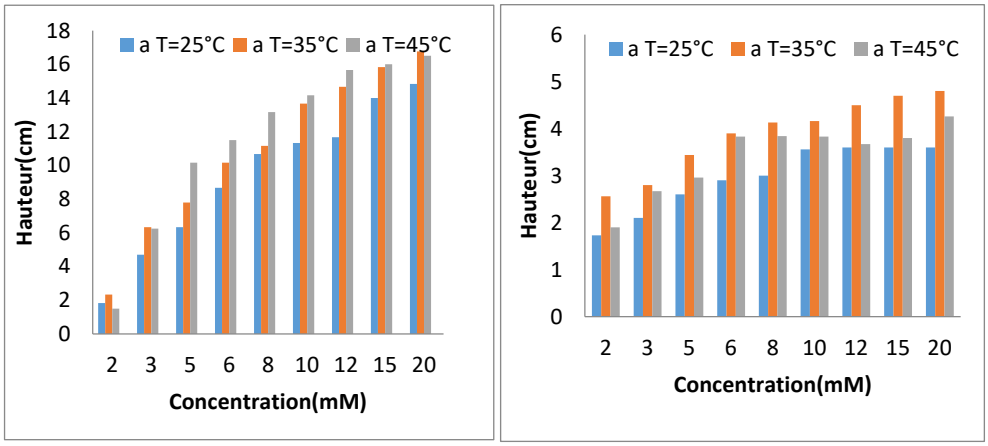
[tw80] mM	0.001	0.002	0.01	0.1	1	2	5	8	10
T (°C)	81	81	82	82	84	84	84	85	85

Le tableau III.3 montre que la température de trouble pour les différentes concentrations des solutions tw80 est presque la même. Ceci dit, elle varie entre 81 et 85°C.

III.2-2 Hauteur de la mousse des solutions tensioactives

Les figures III.1 a et b présentent les résultats obtenus à différentes températures pour le SDS et le tw80 respectivement.

L'observation des deux figures montre que le SDS est un agent plus moussant que le tw80 présentant une hauteur de mousse qui atteint 16.5cm. De plus, la mousse des deux tensioactifs est plus volumineuse pour les solutions concentrées et augmente avec la température.



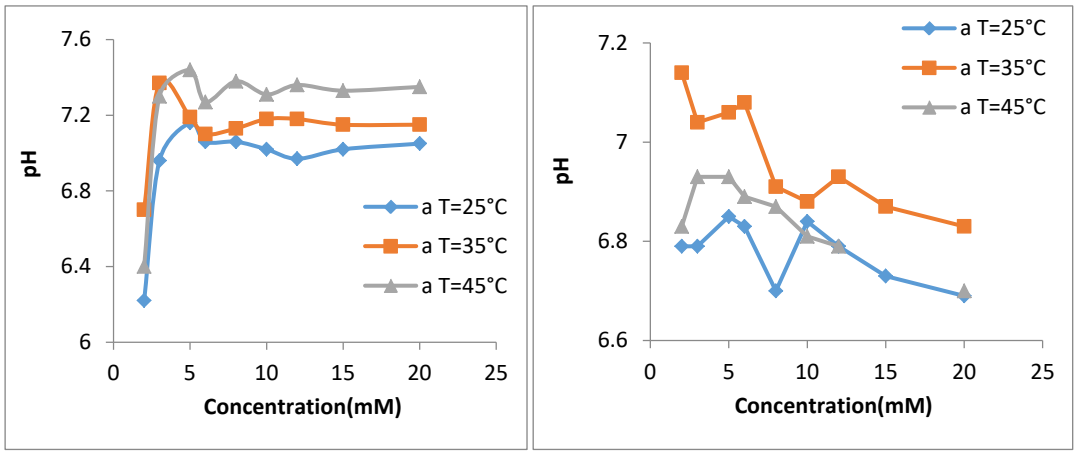
(a) **(b)**

Figure III.1 : Hauteur de mousse des solutions à différentes températures : a) SDS, b) tw80

Toutefois, pour le tensioactif non ionique tw80 la hauteur de la mousse à 35°C est plus grande qu'à 45°C. Ceci peut être expliqué par l'aptitude des molécules de SDS chargées électriquement qui peuvent attirer et encapsuler les molécules d'air contrairement aux molécules de tw80 non chargées.

III-2-3 pH des solutions tensioactives

Les figures III.1 a et b présentent les résultats obtenus à différentes températures pour le SDS et le tw80 respectivement.



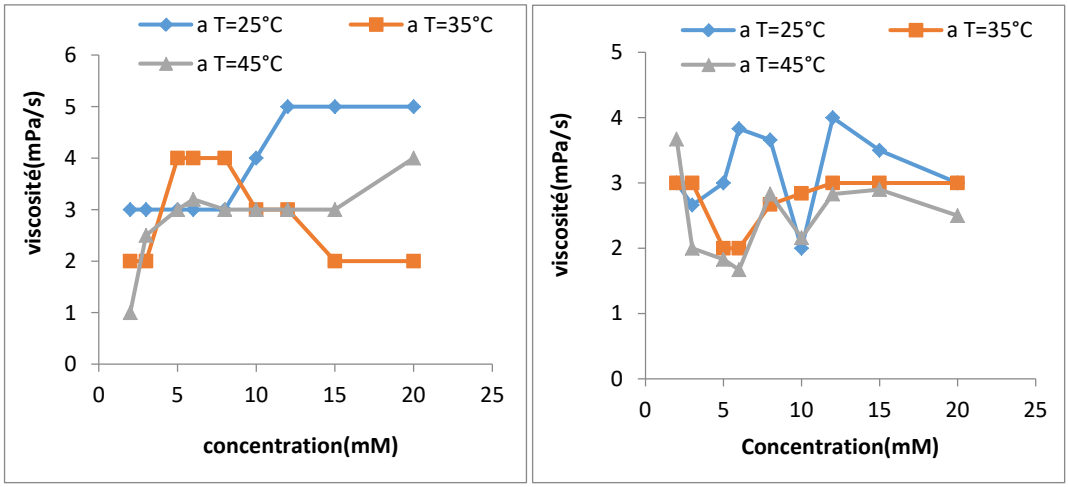
(a) **(b)**

Figure III.2: pH des solutions tensioactives à différentes températures : a) SDS, b) tw80

L'observation des deux figures montre que les solutions de SDS présentent un même pH neutre (entre 6 et 7.6) pour toutes les concentrations et à différentes températures. Le même résultat est remarqué pour le tw80, sauf que le pH montre une faible diminution en augmentant la concentration.

III-2-4 Viscosité des solutions tensioactives

Les figures III.3 a et b présentent les résultats obtenus à différentes températures pour le SDS et le tw80 respectivement.



(a) **(b)**

Figure III.3 : Viscosité des solutions tensioactives à différentes températures : a) SDS, b) tw80

L'observation des deux figures montre que pour les deux tensioactifs la viscosité de toutes les solutions est très proche de celle de l'eau (1mPa/s). En outre, l'augmentation de la température diminue un peu la viscosité.

III-2-5 Conductivité des solutions tensioactives

La figure III.4présente les résultats obtenus à différentes températures pour le SDS.

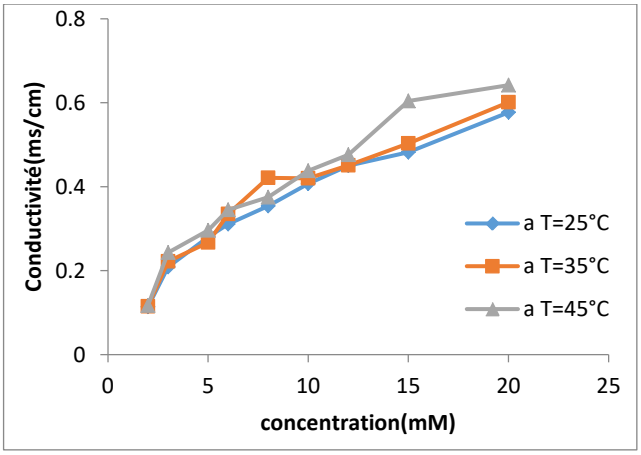


Figure III.4 : Conductivité électrique des solutions de SDS à Différentes températures.

La figure III.4 montre effectivement la nature ionique des entités de SDS qui sont formées d'une partie positive et d'une tête chargée négativement. Où, la conductivité augmente avec la quantité du tensioactif. De plus, on constate deux parties distinctes dans chaque courbe. Dans la première partie (entre 0 et 5mM) l'augmentation de la conductivité est plus importante que dans la deuxième (au-delà de 10mM).
Cependant, pour une solution la plus concentrée de tw80 une très faible conductivité électrique confirme sa nature non chargée (Tableau III.4).

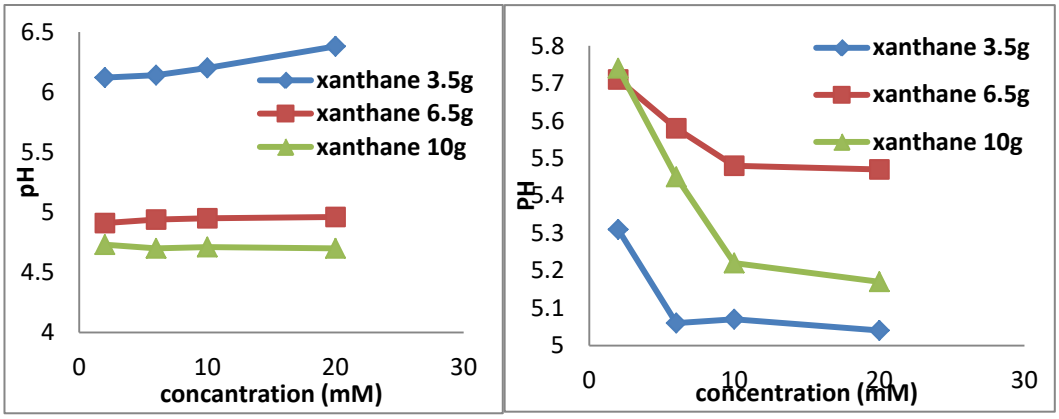
Tableau III.4 : Conductivité électrique de tw80.

Température (C°)	25	35	45
Conductivité (ms/cm)	$68.47 .10^{-3}$	$78.03.10^{-3}$	$83.67.10^{-3}$

III-3 ETUDE DES SYSTEMES TENSIOACTIF/POLYMERE

III-3-1 pH du système SDS/Xanthane

Les résultats de pH des mélanges SDS/Xanthane à des températures T= 20°C et 37°C sont présentés sur la figure III.5 a et b respectivement.



(a) **(b)**

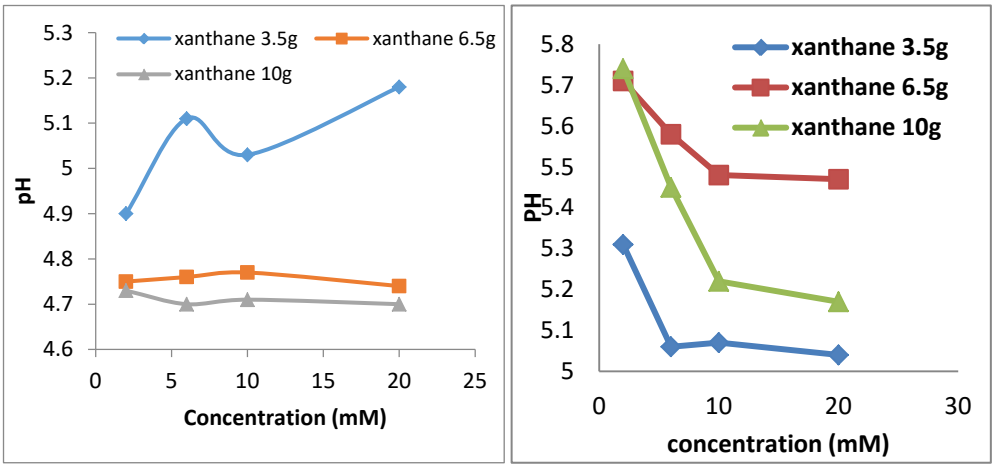
Figure III.5 : pH du système SDS/Xanthane
a) à T=20°C, b) à T=37°C.

Les deux figures montrent un effet remarquable de la température sur le pH des systèmes SDS/Xanthane, probablement lié à la solubilisation du tensioactif anionique SDS. En effet, à 20°C le pH apparait constant pour les différentes concentrations en tensioactif. Globalement, toutes les solutions ont un pH moyennement acide entre 5 et 6 plus faible que celui en l'absence du polymère (pH entre 6 et 7.6). Ceci montre l'existence d'interactions entre le Xanthane et les deux tensioactifs.

En observant l'effet de la quantité du polymère nous constatons à partir de toutes les figures le caractère acide du polymère hydrophile utilisé.

III-3-2pH du système tw80/Xanthane

Les résultats de pH des mélanges tw80/Xanthane à des températures T= 20°C et 37°C sont présentés sur la figure III.6 a et b respectivement.



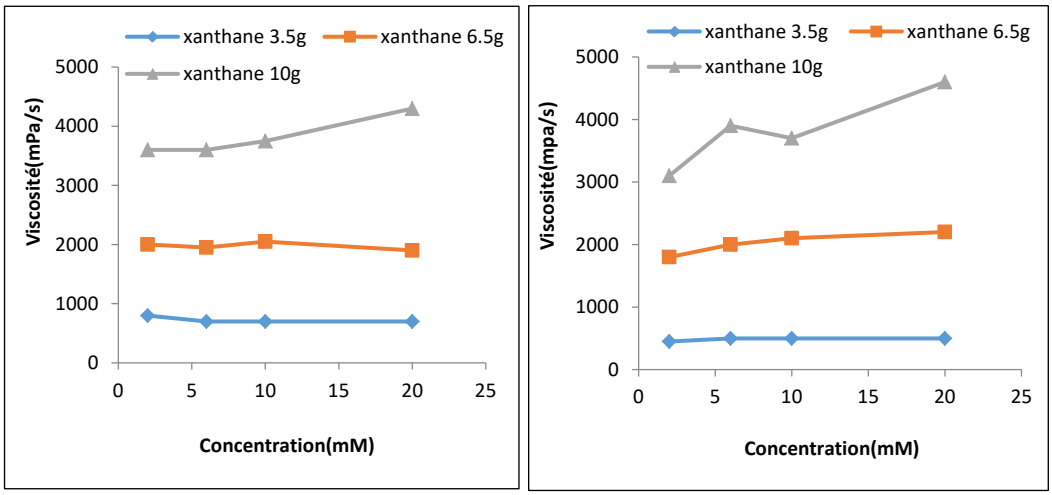
(a) **(b)**

Figure III.6: pH du système tw80/Xanthane: a) à T=20°C, b) à T=37°C.

Les deux figures montrent pour le Tween80 le même comportement observé pour le SDS (Figure III.5). Ceci est lié à la solubilisation du tensioactif à basse température. En effet, à 20°C le pH apparait constant pour les solutions les plus concentrées en tensioactif. Toute fois, le pH des systèmes tw80/Xanthane est fortement plus acide que ceux du SDS. Toutes les solutions ont un pH compris entre 4.7 et 5.5.À 37 °C, le comportement du système est assez différent que celui à 20°C.

III-3-3 Viscosité du système SDS/Xanthane

Les valeurs de viscosité des systèmes SDS/Xanthane aux températures T= 20°C et 37°C sont présentés sur la figure III.7 (a) et (b) respectivement.



(a) **(b)**

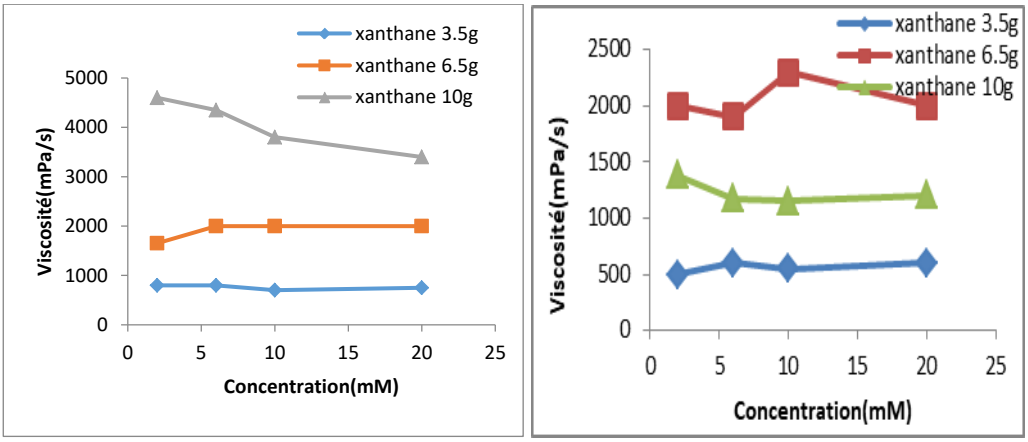
Figure III.7: Viscosité du système SDS/Xanthane: a) à T=20°C, b) à T=37°C.

Selon [7] la viscosité d'une solution aqueuse de gomme de GX est pratiquement indépendante de la température sur une fourchette assez large. Sauf qu'ici, à 37°C la viscosité des mélanges est plus petite que celle obtenue à 20°C. Cependant, la présence des molécules tensioactives a

diminué faiblement la viscosité pour les deux températures. Au-delà de 10mM de SDS, une faible augmentation est observée surtout pour une quantité de 10g de Xanthane. Ceci peut être le résultat des enchevêtrements entre les chaines macromoléculaires et le tensioactif en molécules ou en micelles qui sont assez faibles.

III-3-4 Viscosité du système tw80/Xanthane

Les valeurs de viscosité des systèmes tw80/Xanthane aux températures T= 20°C et 37°C sont présentés sur les figures III.8 (a) et (b) respectivement.



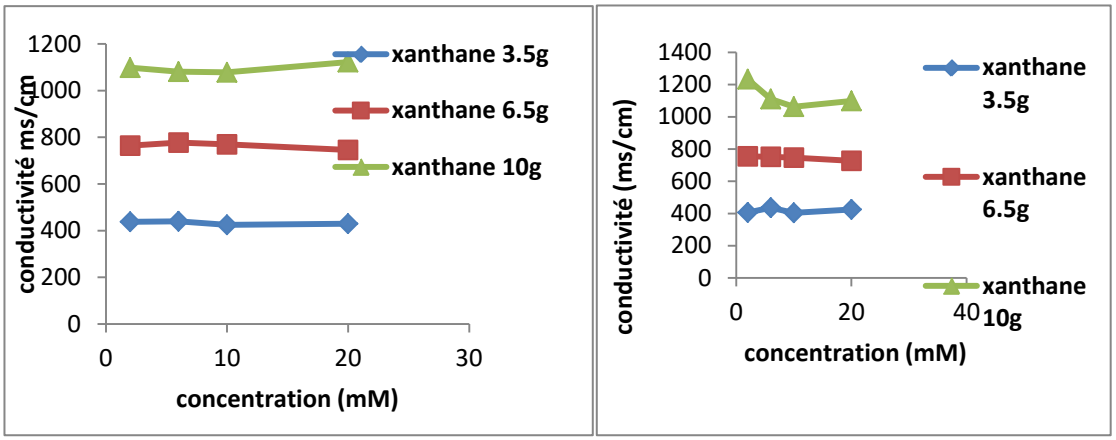
(a) **(b)**

Figure III.8: Viscosité du système tw80/Xanthane: a) à T=20°C, b) à T=37°C.

À 20°C la viscosité des mélanges de gomme de GX/tw80 est pratiquement la même que celle des solutions de GX. Toutefois à 37°C, une remarquable diminution de la viscosité est constatée pour tous les mélanges.

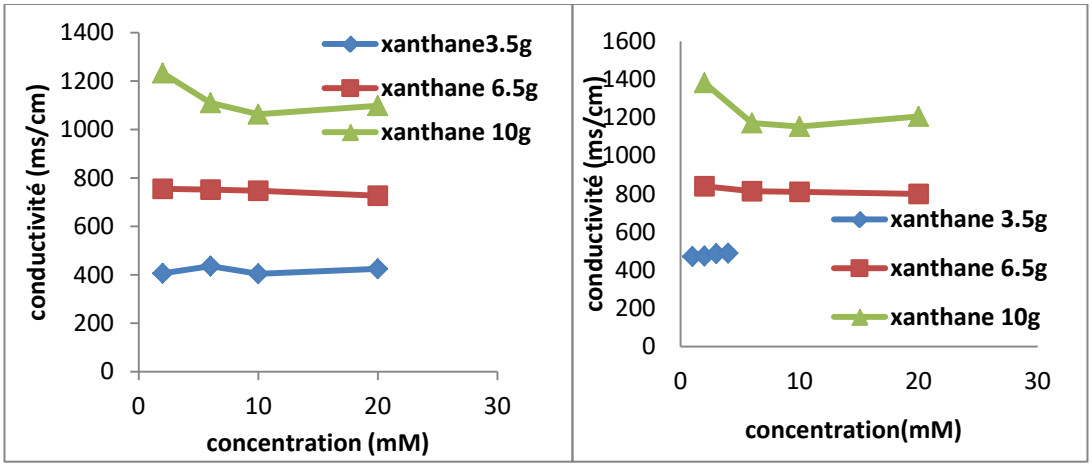
III-3-5 Conductivité des systèmes tensioactif/Xanthane

Les valeurs de la conductivité des systèmes SDS/Xanthane et tw80/Xanthane à 20°C et 37°C sont présentés sur les figures III.9 (a et b)et III.10 (a et b)respectivement.



(a) **(b)**

Figure III.9: Conductivité du système SDS/Xanthane: a) à T=20°C, b) à T=37°C.



(a) **(b)**

Figure III.10: Conductivité du système tw80/Xanthane: a) à T=20°C, b) à T=37°C.

L'examen de toutes ces figures montre que le polymère exerce un effet prononcé sur la conductivité électrique des mélanges tensioactifs/ Xanthane. En effet, la conductivité de tous les systèmes est proche de celle des solutions polymériques indépendamment de la nature du tensioactif, de sa concentration et de la température. Ceci reflète la présence d'interactions entre le Xanthane et les tensioactifs.

III-4 ETUDE DE LA DISSOLUTION DE L'IBUPROFENE

En se basant sur la nature hydrophile anionique de la gomme Xanthane, nous remarquons la présence d'interaction de types électrostatiques entre ce polymère et les deux tensioactifs étudiés. Dans ce contexte, et pour mieux investiguer ces interactions, nous avons étudié l'effet de ces combinaisons sur la dissolution d'un principe actif pharmaceutique connu par son caractère hydrophobe et sa faible solubilité dans l'eau ; à savoir l'Ibuprofène.
Le mélange polymère /tensioactif est formé par deux manières différentes :

- **Mélange à l'état solide du tensioactif avec le polymère**
- **Mélange à l'état liquide du tensioactif avec le polymère**

L'Ibuprofène est inséré dans les formules précédentes à l'état solide broyé, mélangé et remplit dans des gélules qui sont utilisées dans les tests de dissolution.

III-4-1 SDS/Xanthane à l'état solide + Ibuprofène

Dans cette partie la libération de cette molécule dans un milieu aqueux à pH tampon (pH= 7.1) est étudiée. le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du principe actif est noté temps max, il est déterminé à partir des courbe de solubilité concentration= f(temps) dont un exemple est donné dans la figure III.11. Les valeurs obtenues du temps max pour les gélules préparées sont données dans le tableau III.5.

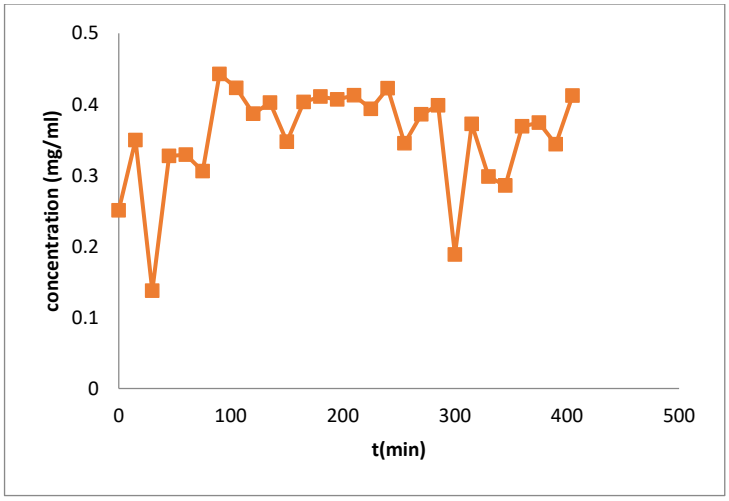


Figure III.11: Concentration Ibuprofène gélule 1, mélange solide

Tableau III.5 : Valeurs du temps max pour SDS/Xanthane à l'état solide

N° Gélule	1	2	3	4	5	6	7	8
Temps max (min)	120	120	105	105	**60**	90	90	90

La figure III.11 similaire aux autres figures obtenues pour toutes les gélules préparées présente une allure croissant non linéaire. Selon le tableau III.5, le temps max le plus petit correspondant au temps nécessaire à la libération d'un maximum d'Ibuprofène est 30minutes. Il est obtenu pour la formule 5 avec une composition : 100, 50 et 200mg de Xanthane, SDS et Ibuprofène respectivement.

Ainsi on constate que la présence du polymère avec le tensioactif mélangé physiquement à l'état solide avec l'Ibuprofène améliore nettement la dissolution de cette molécule hydrophobe ayant un temps max supérieur ou égale à 90minutes comme le montre la figure III.12.

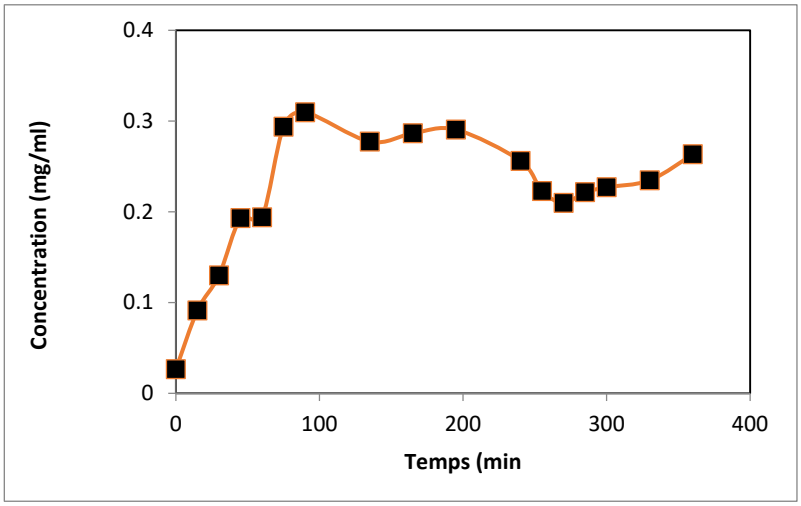


Figure III.12: Courbe de dissolution d'une gélule contenant l'Ibuprofène

III-4-2 Tensioactif/Xanthane à l'état liquide+ Ibuprofène

Dans cette partie la dissolution des gélules contenant un mélange liquide de tensioactif /polymère mélangé avec l'Ibuprofène est suivi en fonction du temps. La figure III.13 présente la courbe de concentration de l'Ibuprofène dans le milieu tampon en fonction du temps. Les valeurs obtenues du temps max pour les gélules préparées sont données dans le tableau III.6.

Tableau III.6 : Valeurs du temps max pour les gélules tensioactif/Xanthane à l'état liquide

N° Gélule	1	2	3	4	5	6
Ibuprofène (mg)	200	200	200	200	200	200
Temps max (min)	135	105	60	90	60	60

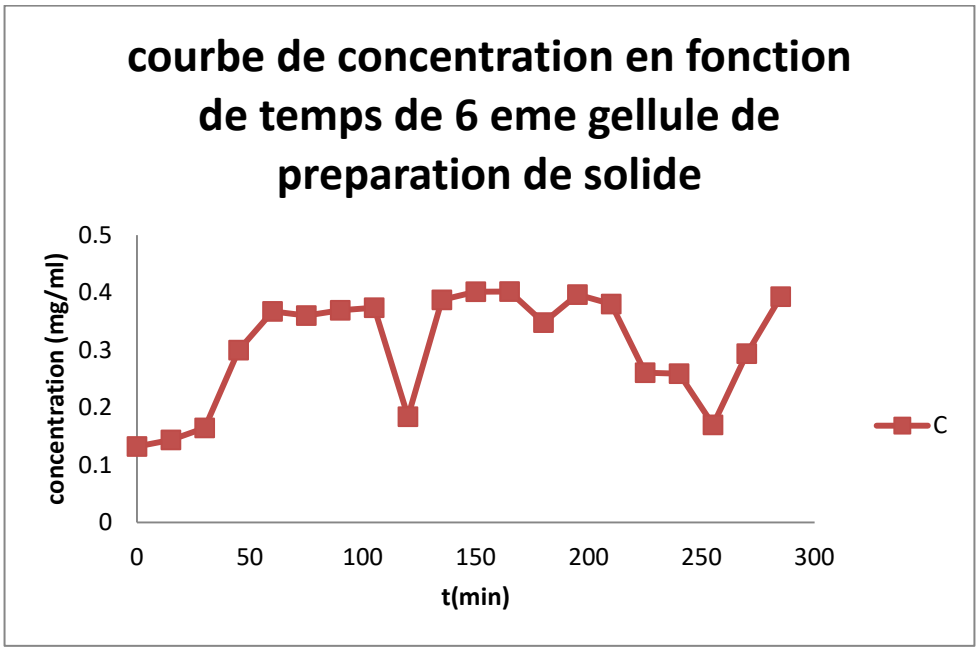


Figure III.13: Concentration Ibuprofène gélule 6, mélange liquide

La figure III.13 obtenue pour la gélule 6 présente une allure croissant non linéaire similaire à la précédente. D'après le tableau III.6, le temps max le plus petit est 60 minutes. Il est obtenu pour les formulations 3, 5 et 6 avec des compositions différentes.

Ainsi on constate que la présence du polymère avec le tensioactif en solution avant d'être mélangé avec l'Ibuprofène améliore la dissolution de cette molécule hydrophobe, et reflète la possibilité d'avoir des interactions (formations de liaisons) entre le polymère hydrophile et l'Ibuprofène hydrophobe ou même entre le tensioactif et l'Ibuprofène ce qui facile sa dissolution.

Conclusion générale

Conclusion générale :

Le présent travail a été mené au niveau du laboratoir de SAIDAL de Médéa. L'objectif de cette étude est d'exploiter les interactions entre un polymère et un tensioactifs ; deux composantes largement rencontrés ensembles dans divers formulations et produits pharmaceutiques, cosmétiques et agroalimentaires..etc. Dans ce but, il nous a paru intéressant, d'investiguer l'effet de ces interactions sur la dissolution d'un principe actif utilisé dans une forme solide ; à savoir l'Ibuprofène. Le polymère utilisé est le Xanthane avec un surfactant ionique SDS et un autre non ionique Tween80.

Dans une première étape, les tensioactifs ont été caractérisés par les mesures de pH, viscosité apparente, conductivité électriques, pouvoir moussant et température de trouble pour lesurfactant non ionique Tween80. Aussi les solutions de Xanthane ont été caractérisées par la mesure de pH, viscosité apparente, conductivité électriques effectuées à différentes températures.

Les résultats physico-chimique relève que le SDS est plus moussant que le tw80, etla mousse des deux tensioactifs est plus volumineuse pour les solutions concentrées et augmente avec la température. La température de trouble de ce dernier pour les différentes concentrations varie entre 81 et 85°C. Les deux tensioactifs présentent un pH faiblement acide à neutre. La viscosité des deux tensioactifs est plus proche de l'eau. Pour le SDS et le TW80, l'augmentation de la température diminue un peu la viscosité.

Et dans une deuxième étape, plusieurs systèmes tensioactif/Xanthane sont étudiés. Les résultats obtenus ont montrés que :

- le pH du système SDS/Xanthane apparait constant, et le pH des systèmes tw80/Xanthane est fortement plus acide que ceux du SDS ; À 37 °C, le comportement du système est assez différent que celui à 20°C,
- De plus, la présence des molécules tensioactives SDS et tw80 a diminué faiblement la viscosité du Xanthane. Toutefois à 37°C, une remarquable diminution de la viscosité est constatée pour tous les mélanges,
- Le polymère exerce un effet prononcé sur la conductivité électrique des mélanges tensioactifs/ Xanthane. et la conductivité de tous les systèmes est proche de celle des solutions polymériques indépendamment de la nature du tensioactif, de sa concentration et de la température.

Comme dernière étape, les formulations Ibuprofène/tensioactif /Polymère sont étudiées par le suivi de la solubilité du principe actif en fonction du temps. L'Ibuprofène est inséré dans les formules précédentes à l'état solide broyé, mélangé et remplit dans des gélules qui sont utilisées dans les tests de dissolution. Le mélange polymère /tensioactif est formé par deux manières différentes : mélange à l'état solide du tensioactif avec le polymère et mélange à l'état liquide du tensioactif avec le polymère. Les résultats obtenus sont :

- Pour toutes les gélules préparées la dissolution de l'Ibuprofène présente une allure croissant non linéaire, et le temps max le plus petit correspondant au temps nécessaire à la libération d'un maximum d'Ibuprofène est 30minutes,
- La présence du polymère avec le tensioactif mélangé avec l'Ibuprofène améliore nettement sa dissolution. Ceci reflète la possibilité d'avoir des interactions (formations de liaisons) entre le polymère hydrophile et l'Ibuprofène hydrophobe ou même entre le tensioactif et l'Ibuprofène ce qui facilite sa dissolution.

En fin, les perspectives envisagées pour ce travail sont :

- Etudier la dissolution de l'Ibuprofène dans un milieu physiologique,
- Utiliser d'autres tensioactifs et polymère