

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa

Faculté des Sciences Exactes

Département de Chimie

**MÉMOIRE**

Présenté par

**M. AZOUZ L'hachemi**

En vue de l'obtention du diplôme de

**MAGISTER**

En Chimie

Option : Chimie de l'environnement

---

**Étude des interactions de mélanges (polymères  
biodégradables/principe actif) obtenus  
par différentes méthodes de préparations**

---

Soutenu le 14/04/2011 à 9H00

Devant le jury composé de :

M. M. BERKANI	Maître de conférences A	U. A. M.	Bejaïa	<b>Président</b>
M. H. DJIDJELLI	Professeur	U. A. M.	Bejaïa	<b>Examineur</b>
M. N. BEZZI	Maître de conférences A	U. A. M.	Bejaïa	<b>Examineur</b>
M. F. REZGUI	Maître de conférences A	U. A. M.	Bejaïa	<b>Rapporteur</b>

---

---

*A mon dieu le miséricordieux*

*A tous ceux qui travaillent pour guider l'humanité vers le chemin de la Vérité*

*A la mémoire de mon père*

*A ma mère*

*A mes sœurs et mes frères*

---

---

## **Remerciements**

Ce travail a été réalisé au laboratoire des Matériaux Organiques et au laboratoire de Génie des Procédés et Pharmaceutique à l'université A/Mira – BEJAIA.

Je tiens tout d'abord à remercier le directeur de ce mémoire, M. REZGUI Farouk (maître de conférences à l'université A/Mira – Bejaïa), pour m'avoir fait confiance et engagé afin de travailler sur ce sujet, puis pour m'avoir guidé, conseillé, tout en me laissant une grande liberté. Je le remercie aussi pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses qualités humaines. Je suis très heureux de l'avoir eu comme directeur de mémoire.

J'exprime toute ma reconnaissance à M. BERKANI Madjid, pour avoir présidé admirablement le jury de ce mémoire ainsi que pour sa bonne humeur de tous les jours.

J'adresse mes remerciements aux messieurs M. BEZZI Nacer et M. DJIDJELLI Hocine pour avoir acceptés d'être examinateurs et pour l'honneur qu'ils me font de participer au jury.

Je tiens à remercier mes collègues de la promotion avec qui j'ai passé de très bons moments. Sans oublier également tous les techniciens des laboratoires qui ont contribué à l'accomplissement de ces travaux.

Enfin, je terminerai en remerciant mes proches : ma mère, ma grande mère, mes sœurs, mes frères et mes amis qui m'ont toujours aidé, soutenu et supporté durant ces années.

A vous tous, merci.

## **SOMMAIRE**

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

### **SECTION BIBLIOGRAPHIQUE**

#### **Chapitre I. Rappel bibliographique sur le poly(acide lactique) et l'ibuprofène**

##### **Partie A**

A-I. Poly(acide lactique) (PLA).....	5
A-I. 1. Le monomère de base de poly(acide lactique).....	5
A-I.2. Méthodes de synthèse de poly(acide lactique).....	7
A-I.2. 1. Polymérisation par condensation directe en absence de catalyseur.....	7
A-I.2.2. Polymérisation par condensation directe en présence de catalyseur.....	8
A-I.2.2. 1. Polymérisation par condensation azéotropique.....	9
A-I.2.2.2. Polymérisation à l'état solide.....	9
A-I.2.3. Polymérisation par ouverture de cycle.....	10
A-I.2.3. 1. Polymérisation anionique.....	11
A-I.2.3. 2. Polymérisation cationique.....	11
A-I.2. 3.3. Mécanisme de coordination–insertion.....	12
A-I.3. Catalyseurs utilisés dans la synthèse de PLA.....	13
A-I.4. Propriétés de poly(acide lactique).....	15
A-I.4. 1. Propriétés thermiques.....	15
A-I.4.2. Propriétés mécaniques.....	16
A-I. 5. Vieillessement et biodégradation de poly(acide lactique).....	17
A-I. 5.1. Vieillessement physique de poly(acide lactique).....	17
A-I.5.2. Dégradation non-biologique (ou abiotique) de poly(acide lactique).....	18
A-I.5.3. Biodégradation de poly(acide lactique).....	20
A-I.5.4. Facteurs influençant la biodégradation de poly(acide lactique).....	21
A-I.5.5. Dégradation biologique (ou biodégradation) de poly(acide lactique).....	21
A-I.5.5.1. Dégradation microbienne de poly(acide lactique).....	22
A-I.5.5.2. Dégradation enzymatique de poly(acide lactique).....	23
A-I.6. Production industrielle durable de poly(acide lactique).....	24

##### **Partie B**

B-I. Ibuprofène.....	28
B-I. 1. Identification de l'ibuprofène.....	28
B-I.2. Chimie médicinale de l'ibuprofène.....	29

B-I.2. 1. Métabolites de l'ibuprofène .....	29
B-I.2.2. Enantiomères de l'ibuprofène.....	30
B-I.3. Pharmacie de l'ibuprofène .....	30
B-I. 3.1. Caractéristiques de l'ibuprofène .....	30
B-I. 3.1.1. Caractéristiques physiques et chimiques de l'ibuprofène .....	30
B-I. 3.1.2. Caractéristiques physicochimiques de l'ibuprofène .....	32
B-I. 3.1.3. Caractéristiques cristallographiques de l'ibuprofène.....	32
B-I.3.2. Disponibilité de l'ibuprofène dans le monde .....	33
B-I.4. Pharmacocinétique de l'ibuprofène.....	34
B-I.4. 1. Mécanisme d'action .....	34
B-I.4.1. Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme .....	35
B-I.4.2. Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme .....	35
B-I.4.3. Demi-vie et élimination de l'ibuprofène dans l'organisme.....	36
B-I.5. Utilisation thérapeutique de l'ibuprofène .....	36
B-I.6. Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène.....	36
B-I.7. Utilisation de l'ibuprofène dans les systèmes à libération prolongée .....	37

## **Chapitre II. Vectorisation de principes actifs**

II.1. Historique.....	40
II.2. Concept général de la vectorisation de principes actifs .....	41
II.3. Différentes voies d'administration des médicaments .....	43
II.3.1. Voie transdermale .....	43
II.3.2. Voie oral.....	44
II.3.3. Voie nasale.....	46
II.3.4. Voie pulmonaire .....	46
II.4. Utilisation des polymères biodégradables pour la libération contrôlée de principes actif .....	48
II.4.1. Différents types de profils de la vectorisation de principes actifs .....	48
II.4.2. Différents systèmes utilisés pour la vectorisation de principes actifs .....	49
II.4.2.1. Systèmes à diffusion contrôlée.....	49
a/ Système réservoir (membrane).....	49
b/ Système matriciel (monolithique) .....	50
II.4.2.2. Systèmes chimiquement contrôlés .....	50
a/ Systèmes bioérodibles et biodégradables .....	50
b/ Systèmes à chaînes pendants .....	51
II.4.2.3. Systèmes à solvants activés.....	52
a/ Système à gonflement contrôlé.....	52
b/ Systèmes osmotiquement contrôlés .....	53
II.4.3. Différents types de vecteurs de principes actifs et leurs architectures.....	54
II.4.3.1. Architecture des polymères .....	54
a/ Polymère linéaire.....	54
b/ Polymères branchés .....	55
c/ Polymères réticulés.....	56
II.4.3.2. Différents types de vecteurs de principes actifs.....	57
II.4.3.2.1. Micelles polymériques.....	58
II.4.3.2.2. Vésicules polymériques (ou polymèresomes).....	60

II.4.3.2.3. Micro et nanoparticules.....	61
II.4.3.2.4. Hydrogels.....	63
II.5. Application de poly(acide lactique) dans le domaine pharmaceutique.....	64
II.5.1. Rôle de l'interaction polymère/principe actif dans la libération prolongée de principes actifs.....	65
II.5.2. Quelques exemples d'application de poly(D,L-acide lactique) dans le domaine de la vectorisation de principes actifs .....	66
II.5.2.1. Chimiothérapie du cancer.....	66
II.5.2.1.1. Utilisation du PDLLA pour améliorer l'efficacité thérapeutique de l'agent anticancéreux bléomycine (BLM).....	68
II.5.2.1.2. Ciblage d'un agent anticancéreux hydrophobe (Paclitaxel) par l'utilisation d'un copolymère amphiphile (PVP-b-PDLLA).....	70
II.5.2.2. Application de poly(D,L-acide lactique) dans le domaine de l'antibiothérapie.....	71
II.5.2.3. Application dermato-thérapeutique de poly(D,L-acide lactique).....	73

## **SECTION EXPÉRIMENTALE**

### **Chapitre III. Matériaux et méthodes utilisées**

#### **Partie I. Synthèse de poly(D,L-acide lactique) par la méthode de polycondensation azéotropique**

I.1. Introduction.....	76
I.2. Matériaux utilisés.....	76
I.3. Protocole expérimental.....	76
I.4. Mesure de la masse viscosimétrique des polymères obtenus.....	77

#### **Partie II. Préparation des formulations polymère/principe actif**

I.1. Introduction.....	78
I.2. Matériaux utilisés.....	78
I.3. Protocoles expérimentaux.....	78
II.3.1. Préparation des mélanges physiques PDLLA/IB.....	79
II.3.2. Préparation des mélanges IB/PDLLA par évaporation de solvant.....	79
II.3.3. Préparation des mélanges IB/PDLLA par fusion à chaud .....	79
II.4. Techniques de caractérisation des formulations.....	80
II.4.1. Analyse thermique .....	80
II.4.1.1. Analyse thermique ATG – ATD.....	80
II.4.1.2. Analyse thermique différentielle.....	80
II.4.2. Analyse spectrale.....	80
II.4.1.1. Spectrométrie infrarouge à transformé de Fourier (IRTF).....	80
II.4.2.2. Diffraction des rayons X.....	80
II.4.2.3. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	81
II.4.2.4. Spectrophotométrie UV-Visible .....	81
II.5. Etude de dissolution in vitro des échantillons.....	81
II.5.1. Préparation du milieu tampon.....	81
II.5.2. Courbes d'étalonnage de l'ibuprofène à chaque valeur de pH .....	81

II.5.3. Préparation des comprimés.....	83
II.4.4.4. Test de dissolution.....	83

## **Chapitre IV. Résultats et discussions**

### **Partie I. Synthèse et caractérisation de poly(D,L-acide lactique)**

I.1. Synthèse de PDLLA.....	84
I.2. Caractérisation des polymères obtenus.....	86
I.2.1. Analyse thermique.....	86
I.2.1.1. Etude TG/DTG.....	86
I.2.1.2. Etude DSC.....	87
I.2.2. Analyse structurale.....	89
I.2.2.1. Spectres IRTF des polymères obtenus.....	89
I.2.2.2. Spectres DRX des PDLLA obtenus.....	89

### **Partie II. Caractérisation du principe actif (Ibuprofène pur)**

II.1. Analyse thermique.....	91
II.1.1. Etude TG/DTG.....	91
II.1.2. Analyse DSC.....	91
II.2. Analyse structurale.....	92
II.2.1. Spectre IRTF de l'ibuprofène.....	92
II.2.2. Spectre DRX de l'ibuprofène.....	93

### **Partie III. Etude et caractérisation des différents mélanges PDLLA/IB**

III.1. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	94
III.2. Spectroscopie infrarouge à transformé de fourrier (IRTF).....	95
III.3. Analyse cristallographique des différents échantillons.....	98
III.4. Tests de dissolution in vitro de l'ibuprofène.....	104
III.4.1. Effet du taux d'enrobage.....	104
III.4.2. Effet de la masse moléculaire de la matrice PDLLA.....	107
III.4.3. Effet du pH du milieu de dissolution.....	109
III.4.4. Effet de la méthode de préparation des mélanges.....	112
III.5. Interactions ibuprofène/poly(D,L-acide lactique).....	113
Conclusion générale.....	117
Références bibliographiques.....	120

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1. Production de l'acide lactique à partir des ressources renouvelables.....	6
Figure 2. Différents isomères optiques de l'acide lactique.....	6
Figure 3. méthodes de synthèse du PLA.....	7
Figure 4. Synthèse de PLA par polycondensation direct.....	8
Figure 5. Polymérisation à l'état solide.....	9
Figure 6. Synthèse de PLA par polymérisation par ouverture de cycle.....	10
Figure 7. Les différents isomères du lactide.....	10
Figure 8. Polymérisation par ouverture de cycle anionique.....	11
Figure 9. Polymérisation par ouverture de cycle cationique.....	12
Figure 10. Mécanisme de coordination-insertion.....	13
Figure 11. Octoate d'étain.....	14
Figure 12. Polymérisation de lactide par le mécanisme coordination-insertion catalysé par l'octoate d'étain.....	15
Figure 13. Hydrolyse de poly(acide lactique) dans un milieu alcalin.....	19
Figure 14. Hydrolyse de poly(acide lactique) dans un milieu acide.....	20
Figure 15. Mécanisme de dégradation de poly(acide lactique).....	22
Figure 16. Processus de préparation sans solvant de poly(acide lactique).....	26
Figure 17. Structure de l'ibuprofène.....	28
Figure 18. La structure des deux principaux métabolites de l'ibuprofène.....	29
Figure 19. la structure des deux autres métabolites de l'IB.....	29
Figure 20. La structure des deux formes énantiomériques de l'IB.....	30
Figure 21. Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH.....	31
Figure 22. Formation d'un dimère cyclique entre deux molécules d'IB.....	33
Figure 23. Conversion de R(-)-ibuprofène en S(+)-ibuprofène au moyen d'une activité catalytique de l'acyl coenzyme thioestérase.....	35
Figure 24. Profils d'absorptions cumulatifs moyens des énantiomères de l'IB après une administration séparée de l'IB racémique et de chaque énantiomère.....	36
Figure 25. Plage thérapeutique d'un principe actif : Application par un système à libération contrôlée de principes actifs comparé à un système d'administration par injection.....	42
Figure 26. Différentes voies d'administration.....	43
Figure 27. Processus de perméation transdermale.....	43
Figure 28. Anatomie de la partie gastro-intestinal humaine.....	44
Figure 29. Différentes régions de la partie respiratoire humaine.....	47
Figure 30. Différents types de profils de libération de principes actifs.....	48
Figure 31. Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale.....	49
Figure 32. Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée.....	50
Figure 33. Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle.....	51
Figure 34. Clivage de squelette polymère.....	52
Figure 35. Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé : (a) système réservoir, (b) système matriciel.....	53
Figure 36. Pompe osmotique.....	54
Figure 37. Modèle de Ringsdorf pour le conjugué polymère-principe actif.....	55

Figure 38. Différentes formes architecturales des polymères linéaires.....	55
Figure 39. Différentes formes architecturales des polymères branchés.....	56
Figure 40. Différentes formes architecturales des polymères réticulés.....	56
Figure 41. Vecteurs pharmaceutiques.....	58
Figure 42. Trois principaux types de micelles à base de block copolymère linéaire (a) micelle de block copolymère commun, (b) micelle de conjugué block copolymère-principe actif, (c) micelle de complexe block ionomère.....	59
Figure 43. Procédures de chargement de principes actifs : (A) équilibre simple, (B) dialyse, (C) émulsion o/w, (D) solution casting, et (E) lyophilisation.....	60
Figure 44. Formation des vésicules à base des copolymères di- et triblock.....	61
Figure 45. Les deux modèles de particules utilisées en libération contrôlée.....	62
Figure 46. Libération de principes actifs à partir d'hydrogels sensibles aux stimuli et intelligents.....	63
Figure 47. Application de poly(acide lactique).....	64
Figure 48. Les stratégies de ciblage d'un principe actif (PA) anticancéreux. (A) libération du PA tant au niveau des tissus tumoraux que les tissus sains, (B) libération du PA dans la tumeur et internalisation du PA par les cellules tumorales, (C) internalisation du vecteur suite à l'interaction spécifique entre la molécule de reconnaissance attachée à la surface du vecteur et son récepteur sur la membrane des cellules cibles, (D) libération du PA en réponse à l'environnement ou à un stimulus externe.....	67
Figure 49. Libération de la bléomycine à partir de BLM-PDLLA dans le milieu physiologique (pH 7,4 à 37°C).....	69
Figure 50. Variation de la concentration de BLM dans les tissus sous-cutanés autour de site d'implantation.....	69
Figure 51. Cinétique de libération de paclitaxel à partir des nanoparticules de PDLLA préparées dans le dichlorométhane comme solvant organique.....	71
Figure 52. Profils de libération de gentamycine à partir de l'acier inoxydable recouvert de PDLLA.....	73
Figure 53. Libération in vitro de Nile rouge (NR) et coumarine-6 (Coum-6) à partir des particules de PDLLA dans un système biphasique (hexane/solution tampon).....	75
Figure 54. Montage de polymérisation azéotropique de D,L-acide lactique dans une atmosphère inerte.....	77
Figure 55. Montage de la méthode d'évaporation de solvant sous vide.....	79
Figure 56. Montage de la méthode de fusion à chaud.....	80
Figure 57. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à pH 7,4.....	82
Figure 58. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à pH 5,8.....	82
Figure 59. Représentation schématique d'une cellule de dissolutest.....	83
Figure 60. Courbes de TG/DTG obtenus à 10 °C/min sous atmosphère d'azote pour le poly(D,L – acide lactique) de différentes masses moléculaires.....	87
Figure 61. Les thermogrammes DSC des trois polymères PDLLA obtenus à une vitesse de chauffage de 10 °C/min.....	88
Figure 62. Les spectres IRTF des trois polymères PDLLA : (a) PDLLA 1000, (b) PDLLA 3000 et (c) PDLLA 9000 Da.....	89
Figure 63. Les spectres DRX de poly(D,L-acide lactique) : (a) PDLLA 1000, (b) PDLLA 3000 et (c) PDLLA 9000 Da.....	90
Figure 64. Courbe de TG/DTG obtenu à 10 °C/min sous atmosphère d'azote pour l'ibuprofène pur.....	91
Figure 65. Courbe DSC de l'ibuprofène pur.....	

Figure 66. Spectre IRTF de l'ibuprofène pur.....	92
Figure 67. Spectre DRX de l'ibuprofène pur.....	93
Figure 68. Micrographies électronique à balayage : (a) Ibuprofène, (b) Poly(D,L-acide lactique), (c) Mélanges physiques, (d) Mélanges en fusion et (e) Mélanges par évaporation de solvant.....	94
Figure 69. Spectre IRTF des produits purs (a) ibuprofène pur, (b) PDLLA 3000 pur, et des mélanges physiques (c) IB+5%PDLLA, (d) IB+15%PDLLA et (e) IB+25%PDLLA.....	95
Figure 70. Spectre IRTF des produits purs (a) ibuprofène pur, (b) PDLLA 3000 pur, et des mélanges à fusion (c) IB+5%PDLLA, (d) IB+15%PDLLA et (e) IB+25%PDLLA...	96
Figure 71. Spectre IRTF des produits purs (a) ibuprofène pur, (b) PDLLA 3000 pur, et des mélanges par évaporation de solvant (c) IB+5%PDLLA, (d) IB+15%PDLLA et (e) IB+25%PDLLA.....	96
Figure 72. Spectre IR-TF dans la région spectrale du carbonyle. (A) Mélanges physiques, (B) Mélanges à fusion et (C) Mélanges par évaporation de solvant de IB et PDLLA3000. (a) IB, (b) PDLLA, (c) IB+5%PDLLA, (d) IB+15%PDLLA et (e) IB+25%PDLLA.....	97
Figure 73. Diffraction des rayons X sur poudre de (a) PDLLA3000, (b) IB pur, (c) IB+5%PDLLA3000 (F5), (d) IB+15%PDLLA3000 (F15) et (e) IB+25%PDLLA3000 (F25).....	98
Figure 74. Diffraction des rayons X sur poudre des produits purs (IB et PDLLA3000) et de la formulation F25 (mélange physique) dans les intervalles des angles $2\theta$ de (1) $5,0^{\circ}$ - $7,0^{\circ}$ , (2) $11,5^{\circ}$ - $13,0^{\circ}$ , (3) $16,0^{\circ}$ - $17,2^{\circ}$ et (4) $19,5^{\circ}$ - $23,0^{\circ}$ .....	99
Figure 75. Diffraction des rayons X sur poudre de (a) PDLLA3000, (b) IB pur, (c) IB+5%PDLLA3000 (F5), (d) IB+15%PDLLA3000 (F15) et (e) IB+25%PDLLA3000 (F25).....	100
Figure 76. Diffraction des rayons X sur poudre des produits purs (IB et PDLLA3000) et de la formulation F25 (mélange de fusion à chaud) dans les intervalles des angles $2\theta$ de (1) $5,0^{\circ}$ - $7,0^{\circ}$ , (2) $11,5^{\circ}$ - $13,0^{\circ}$ , (3) $16,0^{\circ}$ - $17,2^{\circ}$ et (4) $19,5^{\circ}$ - $23,0^{\circ}$ .....	101
Figure 77. Diffraction des rayons X sur poudre de (a) PDLLA3000, (b) IB pur, (c) IB+5%PDLLA3000 (F5), (d) IB+15%PDLLA3000 (F15) et (e) IB+25%PDLLA3000 (F25).....	101
Figure 78. Diffraction des rayons X sur poudre des produits purs (IB et PDLLA3000) et de la formulation F25 (mélange par évaporation de solvant) dans les intervalles des angles $2\theta$ de (1) $5,0^{\circ}$ - $7,0^{\circ}$ , (2) $11,5^{\circ}$ - $13,0^{\circ}$ , (3) $16,0^{\circ}$ - $17,2^{\circ}$ et (4) $19,5^{\circ}$ - $23,0^{\circ}$ .....	102
Figure 79. Effet du taux d'enrobage sur les cinétiques de libération de l'IB à partir des microgranules de PDLLA à pH 7,4. (a) mélanges physiques, (b) mélanges en fusion et (c) mélanges par évaporation de solvant.....	105
Figure 80. Effet du taux d'enrobage sur les cinétiques de libération de l'IB à partir des microgranules de PDLLA à pH 5,8. (a) mélanges physiques, (b) mélanges en fusion et (c) mélanges par évaporation de solvant.....	106
Figure 81. Effet de la masse moléculaire de PDLLA sur les cinétiques de libération de l'IB à pH 7,4. (a) mélanges physiques, (b) mélanges en fusion et (c) mélanges par évaporation de solvant.....	107
Figure 82. Effet de la masse moléculaire de PDLLA sur les cinétiques de libération de l'IB à pH 5,8. (a) mélanges physiques, (b) mélanges en fusion et (c) mélanges par évaporation de solvant.....	108
Figure 83. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'ibuprofène pur.....	109
Figure 84. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'IB à partir de la formulation	

F5 : (a) mélange physique, (b) mélange en fusion et (c) mélange par évaporation de solvant.....	110
Figure 85. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'IB à partir de la formulation F15 : (a) mélange physique, (b) mélange en fusion et (c) mélange par évaporation de solvant.....	110
Figure 86. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'IB à partir de la formulation F25 : (a) mélange physique, (b) mélange en fusion et (c) mélange par évaporation de solvant.....	111
Figure 87. Effet de la méthode préparation des mélanges PDLLA/IB sur les profils de libération de l'IB à partir de microgranules enrobés à différents taux d'enrobage (5, 15 et 25%) en tampon phosphate de pH 7,4 à 37°C.....	112
Figure 88. Schéma représentatif d'éventuelles interactions dans les dispersions solides IB/PDLLA. (a) dimère symétrique d'IB, (b) PDLLA seul et (c) IB liée à la chaîne de PDLLA par une liaison hydrogène.....	115

## LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

### Les abréviations

#### Polymères

PLA : Poly(acide lactique)  
L-PLA (ou PLLA) : Poly(L-acide lactique)  
D-PLA (ou PDLA) : Poly(D-acide lactique)  
DL-PLA (ou PDLA) : Poly(D,L-acide lactique)  
PCL : PolyCaproLactone  
PPC : PolyPropylène Carbonate  
PE : PolyEthylène  
PS : PolyStyrène  
PP : PolyPropylène  
PVP : Polyvinylpyrrolidone  
PET : Polyéthylènetériphtalate  
PLGA : Poly(acide lactide-co-glycolide)  
MPEG : Méthoxy polyéthylène glycol  
HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose  
Ddex : DEAE dextran

#### Principes actifs

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens  
IB : Ibuprofène  
PTX : Paclitaxel  
BLM : Bléomycine  
BLM-SOL : Solution de la bléomycine

#### Autres :

CoA : Coenzyme A  
pH : Potentiel Hydrogène  
Sn(Oct)<sub>2</sub> : Octoate d'étain  
USA : Etats Unis d'Amérique  
UK : Royaume-Uni  
Drug ou PA : Principe actif  
DSC : Analyse enthalpique différentielle  
COX : cyclo-oxygénase  
PEGylation : conjugué polyéthylène glycol-principe actif  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
UV : Ultraviolet  
ATR : Cristal à réflexion totale atténuée  
IR-TF : Infrarouge à transformée de fourrier  
CrEL : Huile de resin polyoxyéthylée  
DRX : Diffraction des rayons X  
MEB : Microscopie électronique à balayage  
ATD : Analyse différentielle thermique  
ATG : Analyse thermogravimétrique  
LMO : Laboratoire des matériaux organiques  
DMF : N,N-diméthylformamide

### Les symboles

#### Caractères grecques :

$\lambda_{\max}$  : Longueur d'onde maximale  
 $\eta_r$  : Viscosité relative  
 $\eta_{sp}$  : Viscosité spécifique  
 $[\eta]$  : Viscosité intrinsèque  
 $\nu$  : Fréquence

#### Caractères latins :

$M_w$  : Masse Moléculaire Moyenne en poids  
 $T_f$  : Température de fusion  
 $T_g$  : Température de transition vitreuse  
 $T_d$  : Température de décomposition  
 $M_v$  : Masse moléculaire moyenne viscosimétrique

R : Rectus (ou droit)  
S : Sinister (ou gauche)  
 $pK_a$  : Constante d'acidité  
 $\Delta H_{\text{fus}}$  : Enthalpie de fusion  
 $\Delta H_{\text{sub}}$  : Enthalpie de sublimation  
 $\Delta H_{\text{vap}}$  : Enthalpie de vaporisation  
Z : Nombre de motifs par maille  
 $t_{\text{max}}$  : Temps de la concentration maximale  
 $C_{\text{max}}$  : Concentration maximale de plasma  
 $t_{1/2}$  : Période de demi-vie  
t : Temps  
C : Concentration  
 $T_c$  : Température de cristallisation  
 $X_c$  : Taux de cristallinité  
dm/dt : Différentielle de la masse  
M : Masse  
 $\Delta H_f$  : Enthalpie de fusion  
 $C_p$  : Capacité calorifique

**Unités de mesure :**

$\text{KJmol}^{-1}$  : Kilojoule par mole  
 $\text{JK}^{-1}\text{g}^{-1}$  : Joule par Kelvin par gramme

K : Kelvin  
MPa : Millipascale  
mg : milligramme  
 $\mu\text{g/g}$  : Microgramme par gramme  
 $\mu\text{m}$  : Micromètre  
h : Heure  
cfu : colony-forming unit  
m : mètre  
cm : Centimètre  
nm : Nanomètre  
 $\mu\text{m}$  : Micromètre  
mmHg : Millimètre mercure  
KV : Kilovolt  
mA : Milliampère  
min : Minute  
l : Litre  
ml : Millilitre  
mW : Milliwatt  
cps : Cycle par seconde  
Å : Angström  
mol : Mole

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1. Propriétés thermiques typiques de poly(acide lactique).....	16
Tableau 2. Propriétés mécaniques typiques de poly(acide lactique).....	17
Tableau 3. Les microorganismes responsables de la dégradation de PLA.....	24
Tableau 4. Les principaux acteurs de la production de PLA à travers le monde.....	25
Tableau 5. Les différents impuretés détectées dans l'ibuprofène.....	31
Tableau 6. Solubilité de l'ibuprofène dans des solvants organiques.....	31
Tableau 7. Caractéristiques physiques de l'ibuprofène .....	32
Tableau 8. Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène.....	32
Tableau 9. Quelques propriétés physicochimiques de l'IB.....	32
Tableau 10. Donnée cristallographiques sur la maille d'ibuprofène.....	33
Tableau 11. Disponibilité des formes galéniques dans l'Europe et les Etats-Unis (%)...	34
Tableau 12. Physiologie de la partie gastro-intestinale humaine.....	45
Tableau 13. Méthodes de synthèse des différents types de nano et microparticules.....	62
Tableau 14. Constitution des formulations préparées.....	79
Tableau 15. Constitution des comprimés.....	83
Tableau 16. Les masses viscosimétriques de PLA pour chaque temps de polymérisation.....	84
Tableau 17. Les différents informations sur le PDLLA données par DSC.....	88
Tableau 18. Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur...	92
Tableau 19. Diffraction des rayons X des différentes formulations de l'ibuprofène avec le PDLLA 3000.....	103

**LISTE DES SCHÉMAS**

Schéma 1. Processus de biodégradation des polymères biodégradables.....	21
Schéma 2. Représentation de la liaison ester entre la chaîne polymère et le principe actif (Acrylique/IB).....	65
Schéma 3. Possibilité d'une liaison électrostatique entre le polymère et le principe actif (DEAE/IB).....	66
Schéma 4. Possibilité d'une hydrogène entre le polymère et le principe actif (PVP/IB).	66
Schéma 5. Réaction de polymérisation par polycondensation azéotropique.....	98
Schéma 6. Mécanisme réactionnel de la synthèse de PLA en présence d'un catalyseur (SnCl <sub>2</sub> ).....	100

---

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

## **Introduction générale**

Pendant les soixante dernières années, les matériaux polymères synthétiques issus essentiellement de la pétrochimie ont été développés progressivement, avec une production mondiale d'environ 140 millions de tonnes par an. Durant cette période, les matériaux polymères ont envahi notre univers quotidien, on les retrouve dans de divers domaines à savoir, l'emballage, le bâtiment, le transport, les équipements électriques et électroniques, l'ameublement et la décoration, le loisir...etc. Ce succès est dû principalement à leur faible coût, reproductibilité à grande vitesse, excellentes propriétés mécaniques et leur durabilité (grande résistance au vieillissement et aux attaques biologiques). Cependant, le développement et l'exploitation intense de la matière plastique pour des usages courants, se sont traduits par l'accumulation de déchets non biodégradables, à durée de vie très longue, dans l'environnement. Ceci a provoqué une véritable source de nuisance visuelle, d'encombrement des décharges et de pollution des sols et des eaux (**M. Vert, 2002 ; E. Rudnik, 2008 ; A. A. Shah, 2008**).

Suite à cette situation et face à la hausse du prix du pétrole et à la diminution progressive des stocks, l'industrie plastique s'est orientée vers une alternative aux matières premières conventionnelles. Plusieurs solutions ont été envisagées pour réduire l'impact de ces matériaux sur l'environnement. La première est le recyclage chimique ou physique pour donner une nouvelle vie à ces polymères. La deuxième est l'incinération en les utilisant comme combustibles afin de produire de l'énergie (i.e. valorisation de la matière plastique). Cependant, le recyclage et la réutilisation des matières plastiques sont limitées par la complexité des résidus rejetés et les coûts élevés. La valorisation quant à elle se confronte à la nécessité du retraitement des fumés, en particulier pour éliminer les gaz à effet de serre ( $\text{NO}_x$ ,  $\text{SO}_y$  ...) (**M. Vert, 2002 ; E. Chiellini, 2001**).

Le respect de l'environnement est un point capital dans le contexte du développement durable. L'homme doit agir de cette façon pour préserver les ressources fossiles et réduire la pollution de la terre. La fabrication des produits industriels doit consommer moins d'énergie et la matière première doit être en priorité issue de ressources renouvelables, en particulier du monde végétal (**N. Lucas**).

Par leur abondance et leur diversité, les polymères issus du monde végétal offrent une nouvelle source de matières premières renouvelable pour l'industrie plastique. Grâce à leur biodégradabilité, ces polymères pourraient constituer une solution aux problèmes environnementaux engendrés par les importants tonnages de déchets plastiques (**H. N. Rabetafika, 2006**). En plus, ces polymères issus de ressources renouvelables peuvent être éliminés simplement par biodégradation (ex. compostage) après utilisation (**C. Bastioli, 2005**).

Généralement, les polymères issus de ressources renouvelables peuvent être classifiés en trois groupes :

- polymères naturels comme amidon, protéine, et cellulose;
  - polymères issus de la fermentation microbienne comme polyhydroxybutyrate (PHB);
  - polymères synthétiques à partir de monomères naturels comme poly(acide lactique (PLA)).
- Suite à leurs propriétés comparables aux polymères conventionnels, leur biocompatibilité et

leur biorésorbabilité, les polymères synthétiques à partir de monomères issus de ressources renouvelables ont attirés l'attention des scientifiques durant les deux dernières décennies. Durant les dix dernières années, ces polymères ont été considérés comme les matériaux les plus utilisés tant d'un point de vue académique (i.e. recherches aux laboratoires) qu'industriel (**E. Rudnik, 2008 ; L. Yu, 2009**).

Parmi les polymères synthétiques biodégradables, le poly(acide lactique) (PLA) est apparu comme un candidat très prometteur utilisé dans divers domaines d'application à savoir la médecine, l'agriculture et l'emballage.... Le poly(acide lactique) est un polyester aliphatique thermoplastique dérivé 100 % de ressources renouvelables tel le maïs. Grâce à sa durabilité, sa biodégradabilité, sa transparence et ses propriétés mécaniques, la production du PLA n'a cessé de croître (**L. Yu, 2009 ; R. M. Rasal, 2010**).

Comme son monomère de base est issu d'un métabolite naturel du corps vivant, le poly(acide lactique) est un polymère bien toléré par l'organisme et ne présente aucune toxicité, ce qui a permis une large utilisation dans le domaine médicale et en particulier, pharmaceutique en tant que vecteurs de principes actifs de part la capacité d'encapsuler, de transporter et de libérer certains molécules insolubles dans les milieux aqueux (**H. Rabetafika, 2006**).

Actuellement, l'industrie pharmaceutique recherche de nouvelles formes médicamenteuses, libérant progressivement le principe actif, dans le but de remédier aux défauts des formes galéniques classiques, et plus particulièrement, éviter la nécessité d'administrations répétées (**V. Michel, 1996**). Par ailleurs, plus récemment, il y a eu un grand intérêt pour le développement de vecteurs de principes actifs qui utilisent des nanoparticules, des microparticules composés de polymères biodégradables. Ces matrices polymères modifient la libération, la pharmacocinétique et la distribution de principes actifs dans l'organisme. En effet, ces progrès vont sans doute changer le développement des médicaments. Au lieu de chercher de nouvelles molécules, il sera possible de modifier les propriétés pharmacodynamiques des médicaments existants en manipulant différents systèmes de vecteurs (i.e. faire du neuf avec du vieux en utilisant les nouvelles technologies des vecteurs de médicaments) (**O. Hung, 2006**). La littérature fournit des exemples variés d'application intenses des polymères biodégradables à base de PLA dans le domaine de vectorisation de principes actifs, notamment des stéroïdes, agents anticancéreux, peptides, protéines, antibiotiques, anesthésiques et vaccins.

L'utilisation des principes actifs anti-inflammatoires non stéroïdiens est souvent limitée par la nécessité de véhiculer le principe actif vers le site spécifique de l'organe ou tissu ciblé. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est aussi limitée par leurs effets secondaires irritants dans la muqueuse gastro-intestinale et par leurs faibles solubilités dans l'eau. Cependant, ces problèmes peuvent être surmontés par la préparation des systèmes polymère/principe actif à partir des liaisons hydrolysables (**M. Babazadeh, 2006**). L'ibuprofène (IB) est l'un des meilleurs principes actifs de la famille des AINS valable pour le traitement du rhumatisme articulaire, ostéoarthrite et pour le soulagement des douleurs. L'ibuprofène est bien adapté pour le traitement de la fièvre, la douleur, la migraine, la dysménorrhée et les douleurs arthritiques chroniques. En plus, l'ibuprofène est rapidement absorbé dans le corps et présente une demi-vie courte (~ 2 h) ce qui nécessite des administrations répétées. Cependant,

le ralentissement de la vitesse de libération de l'IB à partir de la formulation, en utilisant des formes galéniques à libération prolongées, pourraient réduire la fréquence d'administration du principe actif et par conséquent ses effets secondaires seront réduites ou éliminés (C. De Brabander, 2004).

Récemment, la littérature nous a montrée que des matrices polymères biodégradables ont été employées pour prolonger les vitesses de libération de l'ibuprofène. Ces systèmes ont montré d'excellentes propriétés de vectorisation de médicaments. Par exemple, Juliana Baidone et al. (J. Bidone, 2009), ont réussi à avoir des vitesses de libération prolongées de l'ibuprofène en utilisant des matrices polymères blindes de type P(3HB):mPEG-PLA. Ces vitesses de libération sont désirables pour l'administration intra-articulaire. T. Phromsopha et Y. Baimark (T. Phromsopha, 2009), ont montré que des films à base de polymères biodégradables tels les films de méthoxy poly(éthylène glycol)-b-poly(D,L-lactide) (MPEG-b-PDLL) sont très intéressants pour la vectorisation de principes actifs hydrophobes tel l'ibuprofène.

Les interactions entre la matrice polymère et le principe actif présentent un paramètre critique qui influe sur les systèmes de vectorisation de principes actifs. Ces interactions jouent un rôle significatif sur les profils de libération du principe actif car ces interactions peuvent induire des changements dans le système polymère/principe actif qui peuvent être utiles pour un processus de libération contrôlé du principe actif (C. S. Proikakis, 2006).

Pour notre travail, nous avons envisagé de synthétiser un polymère biodégradable qui est le poly(D,L-acide lactique) et étudié des éventuelle interactions avec l'ibuprofène, en utilisant diverses méthodes de préparations des mélanges. L'objectif de cette étude est d'étudier l'effet de certains paramètres tels la concentration et la masse moléculaire du PDLLA, le pH du milieu de dissolution et la méthode de préparation du mélange IB/PDLLA sur la cinétique de libération de l'ibuprofène.

Le premier chapitre de ce manuscrit « étude bibliographique » est divisé en deux parties. Dans la première partie, nous nous attacherons d'abord à une étude bibliographique sur le poly(acide lactique) (PLA) ou nous parlerons sur sa structure chimique, ses méthodes de synthèse, ses propriétés ainsi que sa production industrielle. Dans la seconde partie, nous allons parler des caractéristiques physico-chimiques de l'ibuprofène, ses caractéristiques, sa pharmacocinétique, son utilisation thérapeutique, ses effets indésirables et enfin sur l'utilisation de l'ibuprofène dans le domaine de la vectorisation de médicaments. Dans le deuxième chapitre, nous nous attacherons à définir le concept général de vectorisation de principes actifs et le rôle des polymères dans la libération de principes actifs. Ensuite, l'accent sera porté sur la présentation de quelques exemples d'application du poly(acide lactique) dans le domaine de la vectorisation de principes actifs.

Le troisième chapitre de ce manuscrit « partie expérimentale » traitera, dans la première partie, de la synthèse du poly(D,L-acide lactique) par polycondensation azéotropique du D,L-acide lactique ainsi que la détermination des masses viscosimétriques, en utilisant un viscosimètre de type Ubbelohde. La caractérisation des PDLLAs synthétisés ainsi que l'ibuprofène offert par le groupe Sidal par différentes techniques d'analyses (IRTF, DSC, DRX, ATG-ATD) sera aussi traité dans cette partie. La deuxième partie de ce chapitre

traitera, d'abord, des différentes méthodes de préparation des mélanges IB/PDLLA (mélange physique, mélange par fusion à chaud et mélange par évaporation de solvant). Ensuite, nous passerons à la caractérisation des différents mélanges par les différentes techniques de caractérisation (IRTF, DRX, MEB). Enfin, nous terminerons par une étude de la cinétique de dissolution de l'ibuprofène à partir des formulations préparées, dans différents milieux physiologiques. Le quatrième chapitre sera consacré à la discussion des résultats obtenus.

---

## SECTION BIBLIOGRAPHIQUE

---

---

# Chapitre I. Rappels bibliographiques sur le poly(acide lactique) et l'ibuprofène

---

## **Chapitre I. Rappels bibliographiques sur le poly(acide lactique) et l'ibuprofène**

### **Partie A**

#### **A-I. Poly(acide lactique) (PLA)**

Parmi les polyesters aliphatiques biodégradables, le poly(acide lactique) a reçu l'attention des scientifiques à cause de son rôle très important dans plusieurs domaines. En effet, le monomère de base de ce polymère (i.e. acide lactique) peut être produit en grande quantité par fermentation à partir des ressources renouvelables (matériaux féculents et sucres). Le poly(acide lactique) est un thermoplastique qui présente de bonnes propriétés mécaniques (ex. résistance, modulation), qui peut être traité par des techniques conventionnelles (moulage par injection, moulage par soufflage, thermoformage et extrusion). Pour une production à grande échelle, le PLA doit présenter une stabilité thermique adéquate pour prévenir la dégradation et aussi lui permettre de maintenir sa masse moléculaire et ses propriétés intactes (**A. P. Gupta, 2007**).

Le poly(acide lactique) est très utilisé dans le domaine médical pour ces diverses propriétés à savoir biorésorbabilité, biodégradabilité, biocompatibilité et de bonnes propriétés mécaniques. Grâce à ses propriétés, un grand nombre d'études ont été effectuées sur le PLA et ses copolymères dans le domaine biomédical. Il a été très utilisé dans les systèmes à libération prolongée, suture chirurgicale, chirurgie orthopédique et technologie tissulaire (**Z. Zhong-cheng, 2005**).

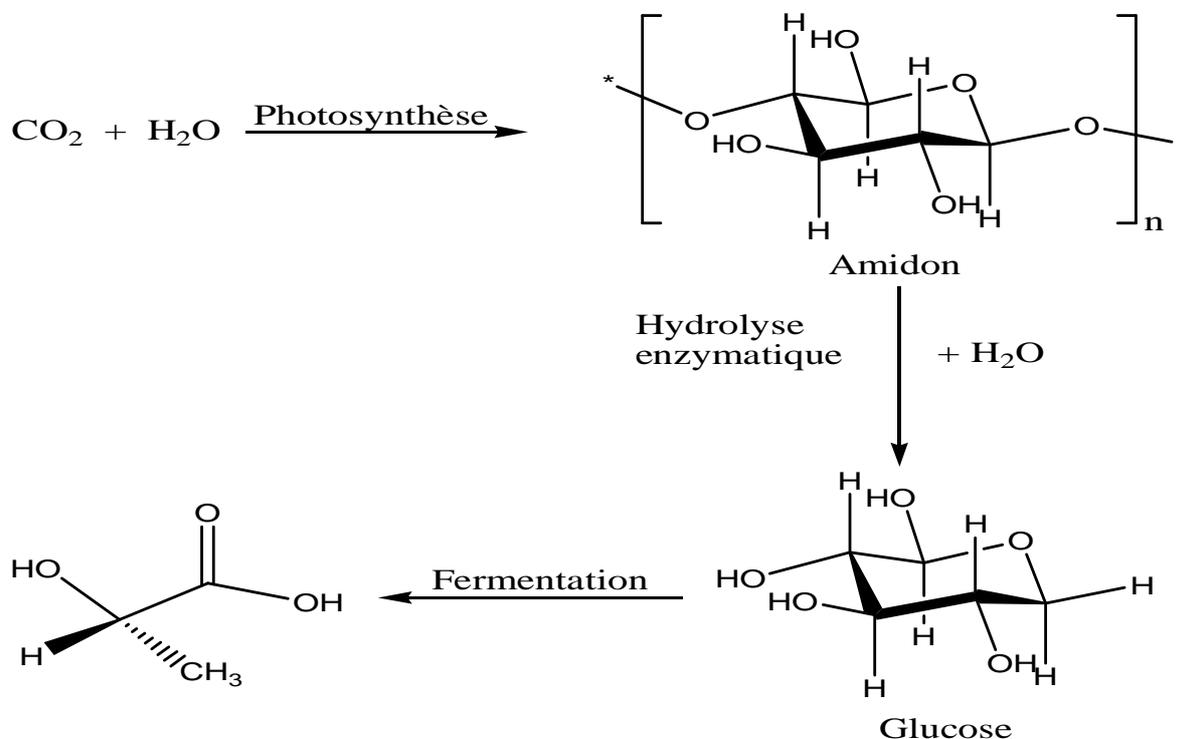
#### **A-I.1. Le monomère de base de poly(acide lactique)**

L'unité de base constitutive des chaînes de PLA est l'acide lactique. Ce dernier a été isolé pour la première fois en 1780 à partir du lait coagulé par le chimiste suédois SCHEELE, et il a été produit commercialement en 1881 (**D. Garlotta, 2001 ; E. Rudnik, 2008**). Le monomère « acide lactique » peut être synthétisé par deux méthodes chimique et biologique. En effet, la voie pétrochimique était la méthode la plus répandue jusqu'à 1990. L'acide lactique préparé par cette méthode est un mélange racémique des énantiomères D et L.

Aujourd'hui, la méthode biologique est généralement la plus utilisée puisque la majorité de l'acide lactique mondial est produit par fermentation bactérienne. Cette dernière est basée sur la fermentation de l'amidon et d'autres polysaccharides, lesquels sont disponibles à partir du blé, sucre de betterave, sucre de la canne, pomme de terre et d'autres formes de biomasses. Durant le processus de la fermentation, des paramètres comme pH, température, pression et dans certains cas l'agitation sont hermétiquement contrôlés dans le but d'avoir un rendement maximum en produit pur (**A. P. Gupta, 2007**). L'acide lactique ainsi produit est exclusivement de type isomère L (> 99,5 %) (**B. Gupta, 2007**).

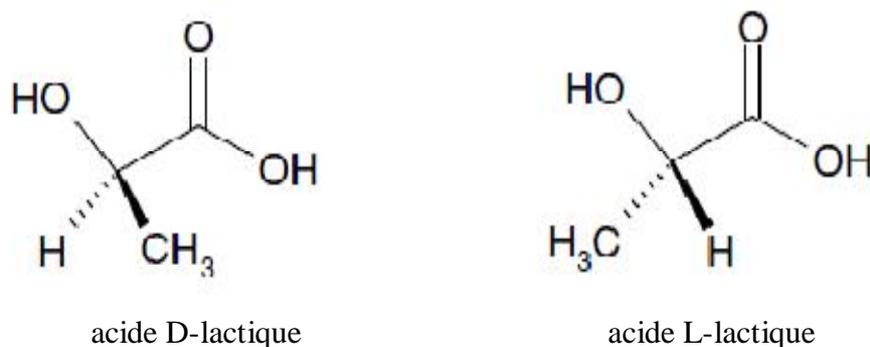
Le monomère utilisé pour la production de poly(acide lactique) est obtenu à partir des récoltes annuellement renouvelables. En effet, l'énergie solaire provoque la photosynthèse dans les cellules végétales (plantes vertes), ensuite le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et la vapeur d'eau (H<sub>2</sub>O) de l'atmosphère sont transformés en amidon. L'amidon est extrait facilement de

la plante est transformé en sucre fermentable (ex. glucose) par hydrolyse enzymatique. Enfin, le sucre naturel obtenu est transformé vers acide lactique par fermentation (R. S. Blackburn, 2005) (figure 1).



**Figure 1.** Production de l'acide lactique à partir des ressources renouvelables (R. S. Blackburn, 2005).

L'acide lactique (ou acide 2-hydroxypropanoïque) est une molécule chirale simple qui existe sous deux formes énantiomères optiquement actives (figure 2). La forme dextrogyre, appelée L(+)-acide lactique ou (S)-acide lactique, et la forme lévogyre, appelée D(-)-acide lactique ou (R)-acide lactique. La forme D,L- ou méso est optiquement inactive, c'est le mélange équimolaire (racémique) des deux énantiomères D et L. Acide lactique est produit dans les muscles des mammifères durant le processus de glycogénèse (i. e. formation du glucose à partir de glycogène) et il est impliqué dans le cycle de Krebs à partir de l'acide pyruvique et de l'acétyl-CoA (B. Gupta, 2007 ; K. J. Jem, 2010).



**Figure 2.** Différents isomères optiques de l'acide lactique (A. P. Gupta, 2007).

### A-I.2. Méthodes de synthèse de poly(acide lactique)

La synthèse de poly(acide lactique) s'effectue selon trois méthodes de polymérisation différentes, comme le montre la figure 3.

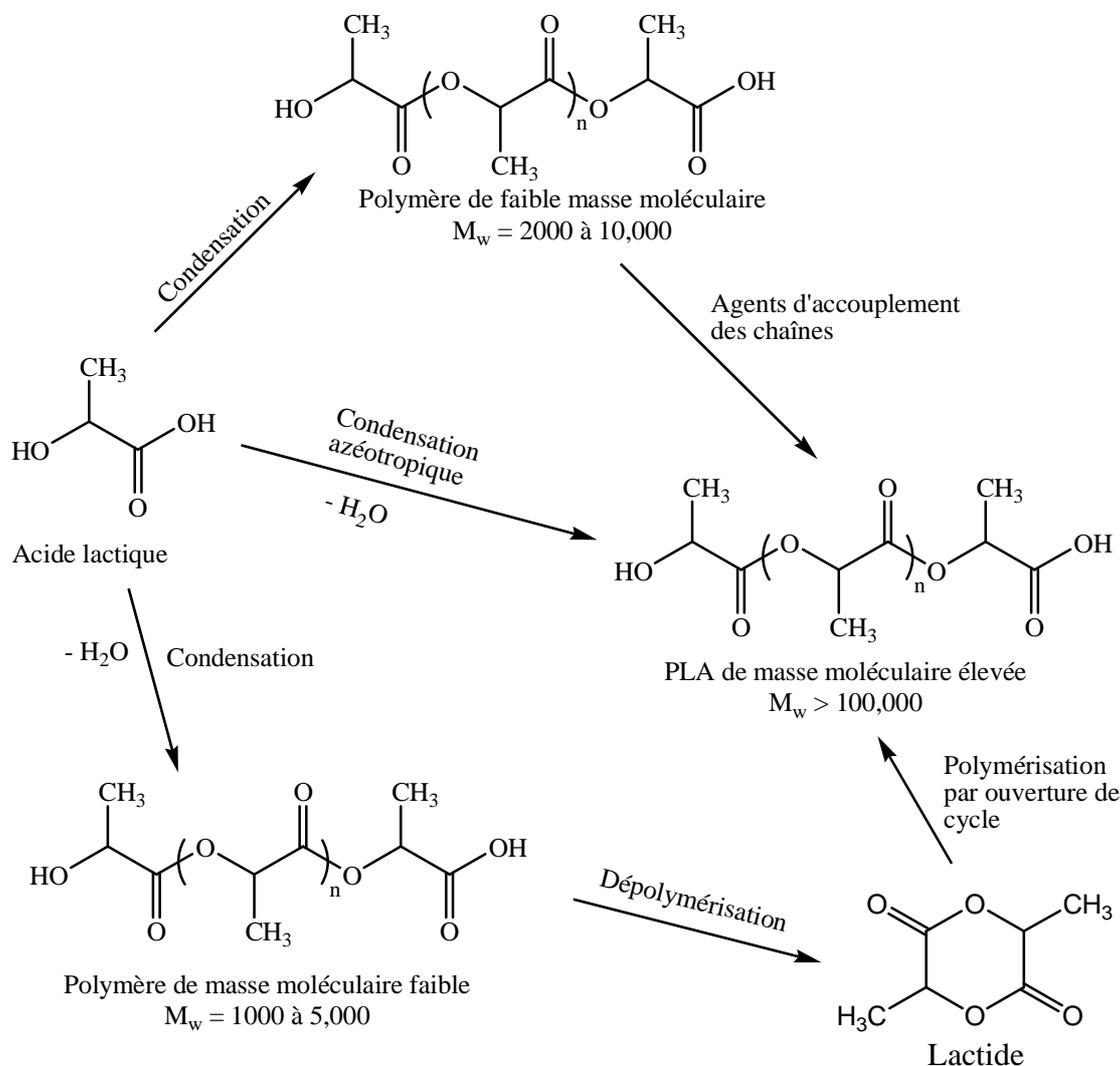


Figure 3. Méthodes de synthèse du PLA (D. Garlotta, 2001).

#### A-I.2.1. Polymérisation par condensation directe en absence de catalyseur

La première méthode est dite directe où l'acide lactique est polymérisé par condensation pour donner un polymère de faible masse moléculaire, de nature vitreux et cassant. Ce type de polymère est, dans la majorité des cas, inutilisable à moins que si des agents de couplage externes sont utilisés pour augmenter sa masse moléculaire. La masse moléculaire faible de ce type de polymère est à l'origine de plusieurs raisons, on cite ce qui suit : présence d'eau, impuretés, la faible concentration des groupements réactifs terminaux et un équilibre de réaction engendrant le cycle du lactide à six chaînons. La deuxième méthode est dite indirecte, il s'agit de la polymérisation par ouverture de cycle de lactide. Cette méthode nous permet d'avoir un polymère pur et de masse moléculaire élevée ( $M_w > 100.000$ ) (D. Garlotta, 2001). La polymérisation de l'acide lactique exige des monomères de pureté élevée, car les

impuretés présentent une barrière devant le développement de la réaction et réduisent par conséquent la qualité de polymère attendu. Des groupements fonctionnels comme hydroxyle, carboxyle et eau, etc. peuvent être considérés comme des impuretés. En effet, l'impureté hydroxyle influe à travers des réactions de formation de l'initiateur, transfert de chaînes, et la transestérification, ce qui provoque l'augmentation de la vitesse de la réaction de polymérisation et la diminution de la masse moléculaire de polymère obtenu. Les impuretés carboxyliques provoquent l'inhibition de la polymérisation en formant un complexe avec le catalyseur ce qui diminue la vitesse de la réaction, mais sans montrer aucun effet considérable sur la masse moléculaire de polymère final. Généralement, il existe quatre méthodes de synthèse de poly(acide lactique) (A. P. Gupta, 2007).

#### A-I.2.2. Polymérisation par condensation directe en présence de catalyseur

Le monomère acide lactique est polymérisé en présence d'un catalyseur sous une pression réduite (figure 4). Le polymère obtenu a une masse moléculaire faible, car il est difficile d'enlever l'eau complètement à partir du mélange réactionnel de viscosité élevée ; par conséquent, le polymère obtenu possède une masse moléculaire de quelques dizaines de milliers. La faible masse moléculaire est l'inconvénient principal de la polymérisation par polycondensation directe, ce qui a limité son utilisation à moins que si le domaine d'application de ce polymère exige qu'il soit de faible masse moléculaire. Cependant, un polymère de haut poids moléculaire peut être obtenu au moyen des agents d'accouplement de chaînes. Ces agents permettent de relier une chaîne de polymère de faible masse avec une autre chaîne de polymère de masse élevée. Les agents d'accouplement de chaînes réagissent avec les deux groupements terminaux (-OH et -COOH) (A. P. Gupta, 2007).

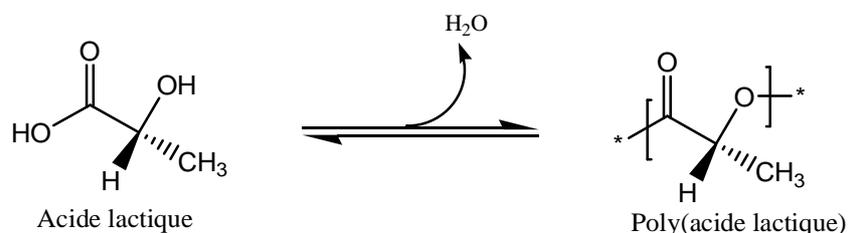


Figure 4. Synthèse de PLA par polycondensation direct (D. E. Henton, 2005).

Avec l'utilisation d'un co-monomère bi/multifonctionnels, les chaînes de PLA peuvent être modifiées. En effet, les chaînes de PLA terminées par un hydroxyle sont obtenues par polymérisation de l'acide lactique en présence d'une petite quantité d'un composé bi/multifonctionnel, citant par exemple : 2-butène 1,4-diol, glycérol ou 1,4-butanediol, lesquels mènent à un groupement hydroxyle préféré. Ce même concept peut être utilisé pour la synthèse d'un PLA terminé par un carboxyle, l'utilisation d'un acide carboxylique bi/multifonctionnels (acide maléique, succinique, adipique,...) nous donne un polymère avec un groupement carboxylique terminale. Le PLA peut aussi réagir avec un anhydride acide (acide maléique ou succinique) pour convertir un groupement hydroxyle vers un groupement carboxyle terminal (A. P. Gupta, 2007 ; D. Garlotta, 2001).

### A-I.2.2.1. Polymérisation par condensation azéotropique

Dans cette approche, le problème d'élimination de la vapeur d'eau est surmonté. En effet, un équilibre entre monomère et polymère est provoqué, l'acide lactique est donc polycondensé directement en donnant un polymère de masse moléculaire élevée. Ajioka et al. (M. Ajioka, 1995 ; M. Ajioka, 1998) ont synthétisé un polymère (PLA) de haut poids moléculaire par une étape de polymérisation par condensation azéotropique de l'acide lactique en utilisant un solvant azéotropique approprié. Cette technique de polymérisation réclame l'utilisation d'un catalyseur très actif et d'un solvant peu volatil. L'eau comme sous produit est extrait azéotropiquement, par contre le solvant est entraîné sous reflux au sein de la réaction. Cette technique de polymérisation permet le choix de la température réactionnel de telle sorte qu'elle soit inférieure à la température de fusion de polymère, et ainsi la dépolymérisation et la racémisation sont empêchées d'une manière efficace durant le processus de polymérisation. Il a été montré qu'au moyen de cette méthode, un polymère (PLA) ultrapur et de masse moléculaire d'environ 300 000 g/mol peut être obtenu (A. P. Gupta, 2007).

### A-I.2.2.2. Polymérisation à l'état solide

Ce processus implique le chauffage d'un prépolymère solide et semi-cristallin (de masse moléculaire relativement faible) sous forme de poudre, granules, morceaux ou fibres jusqu'à une température inférieure à sa température de fusion, suivi par une extraction des sous-produits à partir de la surface du matériau soit sous une pression réduite (volatilisation) ou avec un vecteur (ex. gaz inerte). Ce dernier sert à extraire le condensat et d'empêcher l'oxydation de polymère (figure 5). Ces réactions s'effectuent essentiellement dans la région amorphe de polymère, où les groupements terminaux réactifs résident. Par conséquent, la température réactionnel doit être inférieure à la température de transition vitreuse (pour faciliter la mobilité des groupements terminaux et d'augmenter leur activité), et aussi inférieure à la température de fusion de polymère. En plus, la réaction à l'état solide commence à des températures plus faibles comparées à celles à l'état fondu ou soluble (elles peuvent varier de 5 à 15 °C). Mais, pour faciliter la croissance des chaînes de polymère, la température de polymérisation des monomères doit être suffisamment élevée mais pas aussi élevée qu'elle mène à des réactions secondaires (par exemple cyclisation). Avec cette technique de polymérisation, de très hauts poids moléculaires peuvent être atteints, mais à la différence de la technique de polymérisation à l'état soluble, pour aboutir à de tels poids il est important de laisser la réaction se dérouler sur un intervalle de temps assez large (A. P. Gupta, 2007).

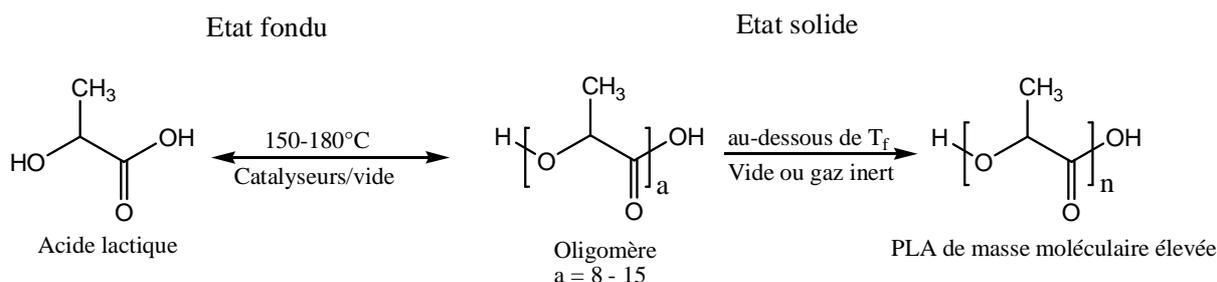


Figure 5. Polymérisation à l'état solide (A. P. Gupta, 2007).

Cette technique de polymérisation présente plusieurs avantages, des températures opérationnelles faibles permettent de contrôler les réactions secondaires (dégradation thermique, dégradation oxydative, dégradation hydrolytique) et cela réduit la décoloration et la dégradation des produits. Enfin, la polymérisation à l'état solide ne présente aucune pollution environnementale car elle n'exige pas des solvants organiques (A. P. Gupta, 2007).

### A-I.2.3. Polymérisation par ouverture de cycle

Elle a été mise en œuvre pour la première fois par CAROTHERS en 1932. Comme il est possible de contrôler les propriétés du polymère obtenu de plusieurs manières, cette méthode trouve un champ d'application très large. En effet, cette technique de polymérisation est employée pour la synthèse d'un polymère de haut poids moléculaire. Récemment, la société Mitsui Toatsu Chemicals a synthétisé un PLA avec une masse moléculaire supérieure à 300,000 g/mol en procédant de façon suivante, l'acide lactique et le catalyseur ont été azéotropiquement déshydratés sous reflux, à chaud, en présence d'un solvant aprotique et sous une pression réduite (A. P. Gupta, 2007 ; D. Garlotta, 2001 ; B. Gupta, 2007).

Le principe de cette méthode est basé sur la polymérisation d'un dimère cyclique à six chaînon appelé « lactide ». Ce dernier est préparé à partir de craquage d'un oligomère PLA de faible poids moléculaire à haute température et sous une pression réduite en présence d'un catalyseur (figure 6).

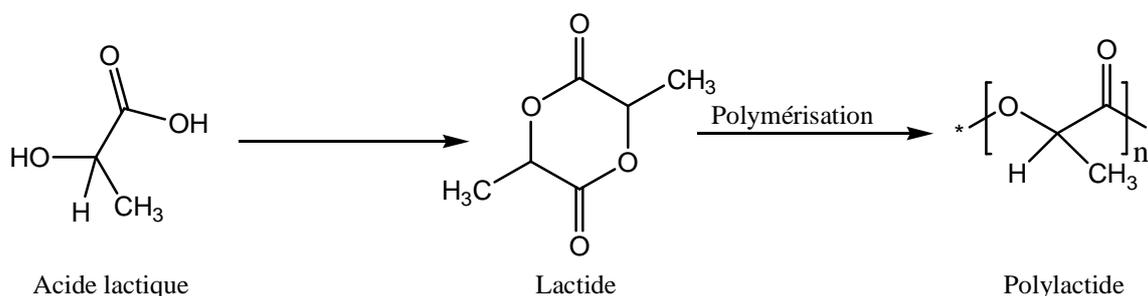


Figure 6. Synthèse de PLA par polymérisation par ouverture de cycle (A. P. Gupta, 2007).

Le cycle lactide (i.e. 3,6-diméthyl 1,4-dioxane 2,5-dione) présente, à la différence de monomère acide lactique, trois stéréoisomères optiques : DD-, LL-, et DL-lactide comme le montre la figure 7 (A. P. Gupta, 2007 ; B. Gupta, 2007).

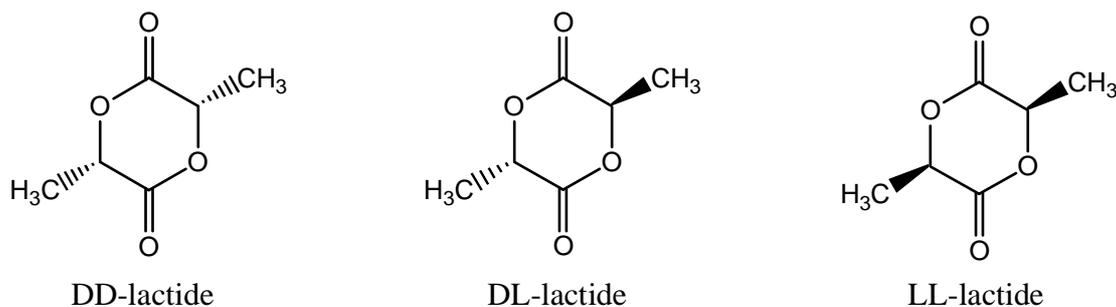


Figure 7. Les différents isomères du lactide (A. P. Gupta, 2007 ; B. Gupta, 2007).

Le monomère lactide doit être purifié avant polymérisation, car il contient des impuretés comme eau, acide lactique et une oligomère. En effet, ces impuretés interfèrent avec la réaction de polymérisation ce qui donne comme résultat la formation d'un polymère de masse moléculaire faible avec un degré de racémisation élevé.

Selon les mécanismes et les types d'amorceurs utilisés, la réaction de polymérisation par ouverture de cycle peut être classifiée en trois types de réactions les plus répondues (A. P. Gupta, 2007).

#### A-I.2.3.1. Polymérisation anionique

L'étape d'amorçage de ce type de polymérisation débute lors de l'attaque de l'initiateur anionique (nucléophile) (par exemple alkoxyde des métaux alcalins) sur le groupement carbonyle de lactide, résultant la rupture de la liaison entre l'atome de carbone du carbonyle et l'atome d'oxygène endocyclique. Cette dernière devient un site négatif (formation d'un groupement alkoxyde terminal), l'attaque de ce site négatif sur le carbonyle d'un autre cycle de lactide constitue l'étape de propagation, le mécanisme de cette méthode est schématisé dans la figure 8 (A. P. Gupta, 2007 ; D. Garlotta, 2001). Cependant, l'initiateur nucléophile est suffisamment basique qu'il peut provoquer la déprotonation du monomère, ce qui mène à la racémisation. Dans ce cas, des catalyseurs très actifs et à haute température provoquent des réactions inter et intra-moléculaires ainsi que d'autres réactions secondaires, ce qui limite la propagation des chaînes de polymère. Par conséquent, il est très difficile d'obtenir un polymère de haut poids moléculaire avec cette méthode (A. P. Gupta, 2007).

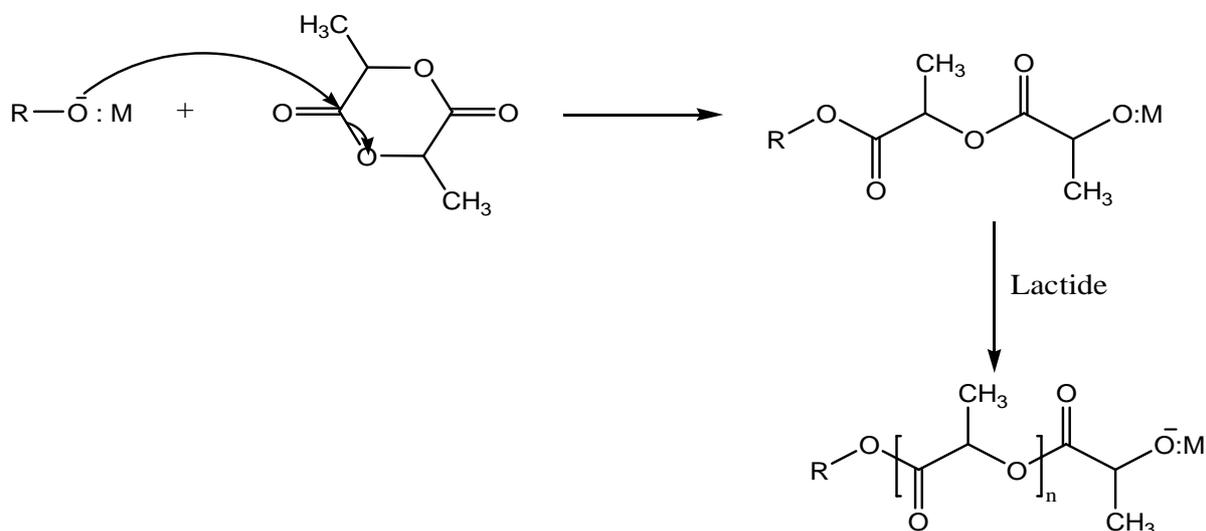


Figure 8. Polymérisation par ouverture de cycle anionique (A. P. Gupta, 2007).

#### A-I.2.3.2. Polymérisation cationique

L'étape d'amorçage de cette technique de polymérisation débute lorsque l'atome d'oxygène exocyclique de l'un des groupements carbonyles du lactide est soit alkylé ou protoné par l'initiateur, en donnant naissance à la liaison O-CH chargée positivement. Une attaque nucléophile par un deuxième monomère provoque la rupture de cette liaison pour créer un autre site électrophile. L'addition continue du monomère assure, dans l'étape de propagation, une succession d'attaques nucléophiles jusqu'à ce que la polymérisation se

termine par un nucléophile monofonctionnel comme l'eau, le mécanisme de cette technique de polymérisation est schématisé dans la figure 9. Les initiateurs utilisés dans la polymérisation cationique peuvent être des carbanions donneurs et quelques acides forts comme triéthylxoniumtetrafluoroborate, trifluorure de bore et acide trifluoroacétique.

Dans la polymérisation cationique, des températures élevées provoquent une racémisation car le monomère attaque sur un centre chiral de la chaîne de propagation. Cependant, la racémisation peut être minimisée à des températures  $>50^{\circ}\text{C}$ , mais à ce niveau la vitesse de la réaction devient faible et la masse moléculaire de polymère diminue (A. P. Gupta, 2007).

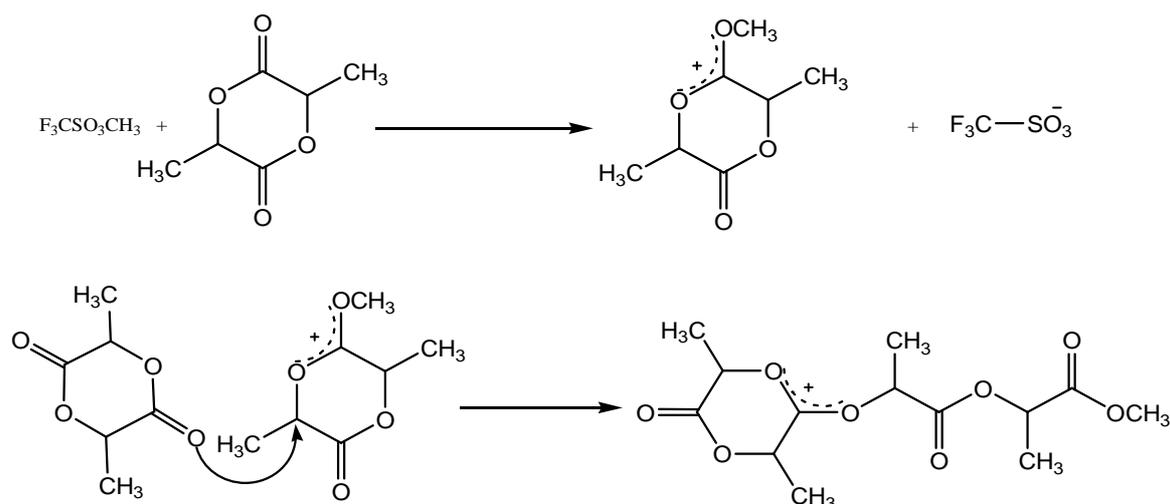


Figure 9. Polymérisation par ouverture de cycle cationique (A. P. Gupta, 2007 ; D. Garlotta, 2001).

#### A-I.2.3.3. Mécanisme de coordination–insertion

C'est la méthode la plus étudiée pour la synthèse d'un polymère de haut poids moléculaire. Les catalyseurs utilisés dans cette méthode contiennent des orbitales "p" et "d" libres d'énergie avantageuses (par exemple alkoxydes de Mg, Zn, Zr, Ti, Sn), ces catalyseurs possèdent une liaison covalente entre l'atome métallique et l'atome d'oxygène, et ainsi se comportent comme des acides de Lewis.

Le mécanisme de coordination-insertion peut être expliqué comme suit, d'abord, le mécanisme commence par la coordination de l'atome d'oxygène exocyclique du lactide avec l'atome métallique de l'initiateur. Cette coordination temporaire provoque l'augmentation du caractère nucléophile de la partie alcoxide de l'initiateur ainsi que le caractère électrophile du groupement carbonyle de lactide. Ensuite, la liaison acyl-oxygène (entre le groupement carbonyle et l'atome d'oxygène exocyclique) du lactide est rompue et la chaîne de lactide produite est insérée sur la liaison acyl-oxygène de l'initiateur. La polymérisation se poursuit pendant que les molécules de lactide sont ouvertes et insérées sur la liaison entre l'atome métallique et l'atome d'oxygène adjacente, tandis que l'autre extrémité i.e. l'alkoxide terminale de l'initiateur devient une extrémité d'une chaîne inactive, la figure 10 présente le mécanisme de coordination-insertion. Avec cette méthode de synthèse, des polymères de haut poids moléculaire peuvent être obtenus (A. P. Gupta, 2007).

En conclusion, l'utilisation de catalyseurs à base de métaux lourds (ex. oxydes de Zn et Sn, chlorures de Zn et Sn, ou octoate d'étain) dans le processus de polymérisation par ouverture

de cycle a contribué à la contamination des polymères obtenus et par conséquent leurs application dans les domaines de l'emballage et les systèmes médicaux sera limitée. Pour remédier à se problème, certains chercheurs ont proposés certains solutions, à savoir le choix de catalyseurs non toxiques, des traitements spécifiques pour le produit obtenu ou utilisation de nouvelles voix de synthèse plus propres. L'une des alternatives utilisées pour éliminer ces problèmes et la polymérisation enzymatique. Cette dernière est avantageux car c'est une méthode environnementale (i. e. propre), elle peut s'effectuer sous des conditions douces et enfin le processus de polymérisation peut être contrôlé (Y. Cheng, 2009).

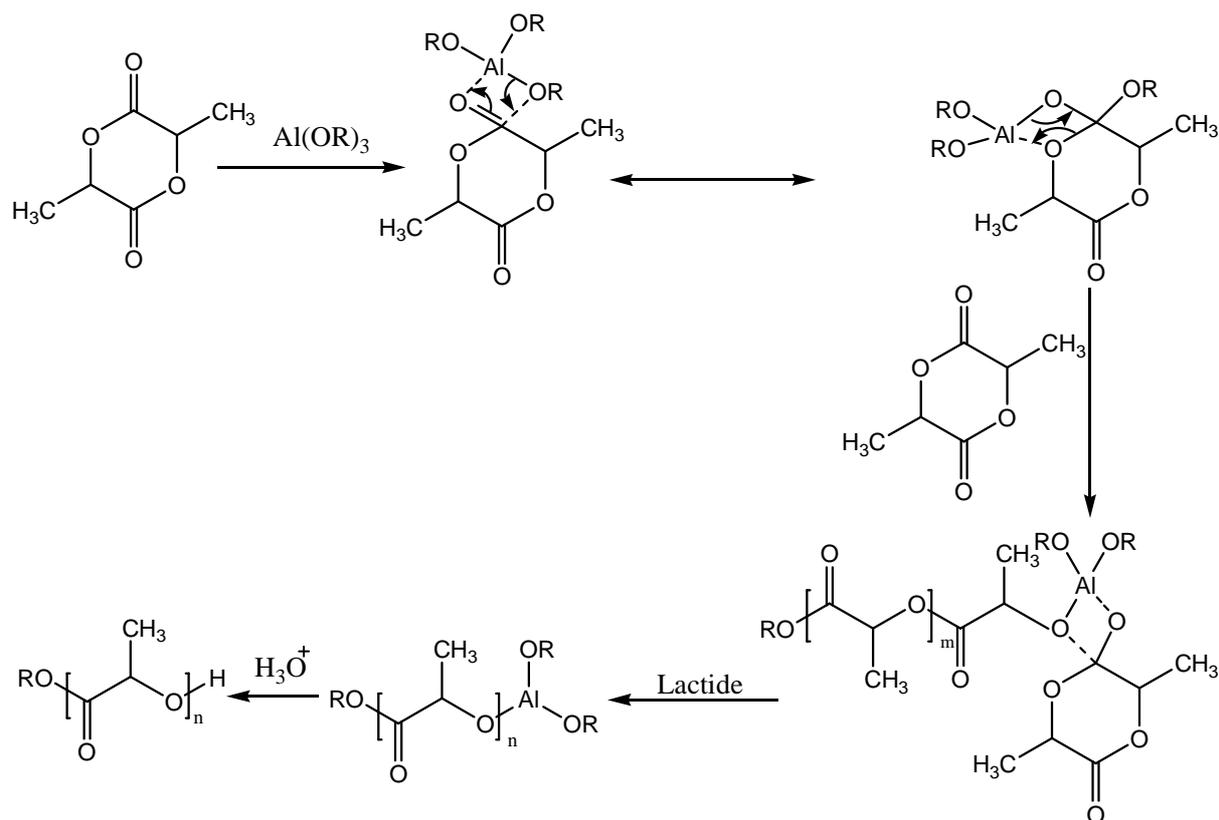


Figure 10. Mécanisme de coordination-insertion (A. P. Gupta, 2007).

### A-I.3. Catalyseurs utilisés dans la synthèse de PLA

En général, les catalyseurs utilisés consistent à des poudres métalliques, acides et bases de Lewis, composés organométalliques et de différents sels métalliques. Les catalyseurs organométalliques et en particulier les alkyles métalliques, les halogénures métalliques, les oxydes, les carboxylates et les alkoxydes sont très efficaces dans la synthèse d'un polymère de haut poids moléculaire. Un grand nombre de catalyseurs ont été étudiés pour la polymérisation de lactide pour de divers applications, citant entre autres fer (Fe),  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_6)_4$ , lactate de zinc  $[(n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}_2)\text{AlO}]_2\text{Zn}$ . Des composés organiques comme les éthers couronne sont très efficaces pour la synthèse de PLA de pureté optique élevée et de haut poids moléculaire. De hauts poids moléculaires sont aussi obtenus lorsqu'un initiateur de type chlorure de lithium est utilisé avec l'éthylène glycol et  $\alpha$ -D-

glucopyranoside. Certains catalyseurs comme oxyéthylméthacrylatetrialcoxyde d'aluminium, alkoxyde d'étain cyclique, lithium et magnésium butyliques, diisopropylamide de lithium, bis(triméthyltriazacyclohexane) peraseodymiumtriflate, yttrium (Y), et tris-(isopropoxyéthoxyde) de yttrium sont trouvés très actifs dans la polymérisation de D,L-lactide dans une solution de dichloro-méthane. Des composés à base d'étain, en particulier acide Sn(II) bis-2-éthylhexanoïque (Sn(Oct)<sub>2</sub>) (figure 11), sont préférés pour la polymérisation de lactide à cause de leur solubilité dans le lactide fondu ainsi que dans les solvants organiques, activité catalytique élevée, et stabilité en cas de stockage. Le mécanisme prévu est aussi de type coordination-insertion comme le montre figure 12. Polymère de haut poids moléculaire, vitesse réactionnelle élevée, et faible degré de racémisation de polymère sont observés dans la réaction de polymérisation de lactide catalysée par (Sn(Oct)<sub>2</sub>). Des conditions typiques sont à considérer dans ce type de polymérisation à savoir, température variant de 180 à 210 °C, des concentrations en (Sn(Oct)<sub>2</sub>) entre 100-1000 ppm, et un temps de 2 à 5 heures pour atteindre environ 95 % de rendement (A. P. Gupta, 2007 ; B. Gupta, 2007).

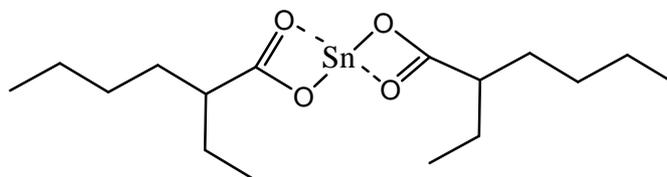
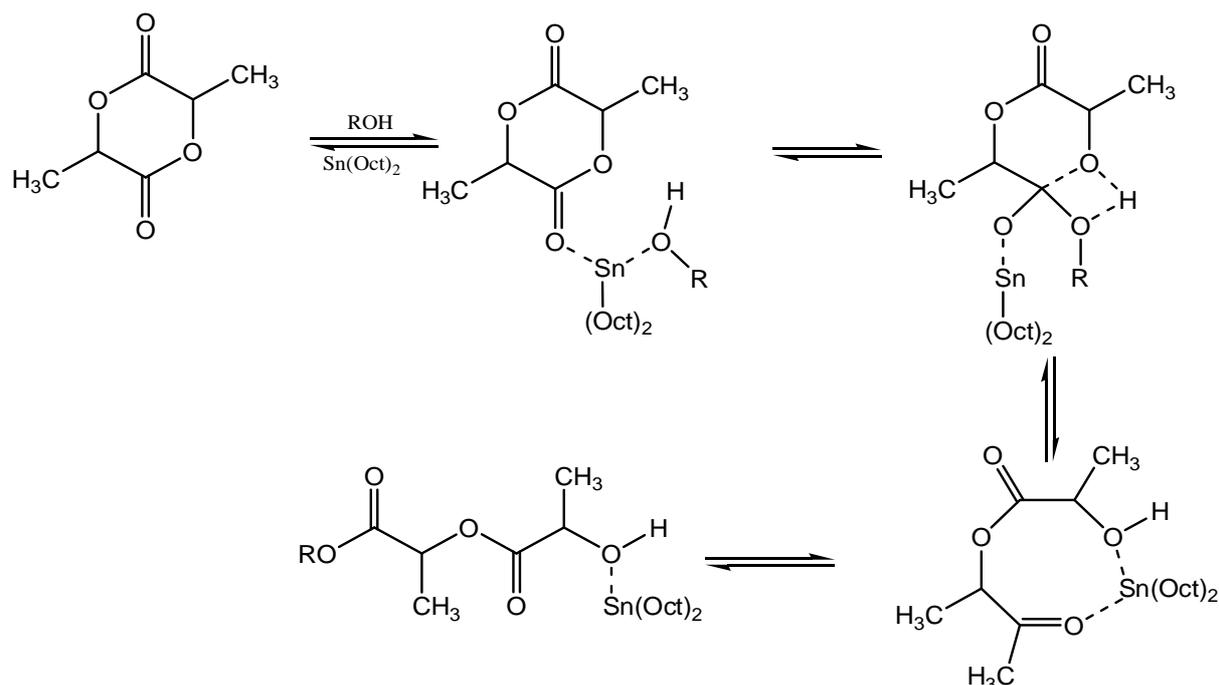


Figure 11. Octoate d'étain (A. P. Gupta, 2007).

De nombreux composés de terre rare ont été aussi étudiés dans le cas de la polymérisation par ouverture de cycle, citant triphénylyttrium, triphénylnéodymium et triphénylsamarium. Il a été montré que l'utilisation du catalyseur triphénylyttrium abouti à des polymères de hauts poids moléculaires pour un rapport monomère/initiateur faible. Un mécanisme de type coordination-déprotonation-insertion a été suggéré dans le cas de 2-méthylphénylsamarium et un mécanisme de type rupture de la liaison acyl-oxygène a été suggéré dans le cas de lanthanide (2,4,6-triméthylphénolate) (A. P. Gupta, 2007).



**Figure 12.** Polymérisation de lactide par le mécanisme coordination-insertion catalysé par l'octoate d'étain (B. Gupta, 2007 ; D. E. Henton, 2005).

#### A-I.4. Propriétés de poly(acide lactique)

##### A-I.4.1. Propriétés thermiques

Comme tout polymère thermoplastique, le poly(acide lactique) présente une température de transition vitreuse ( $T_g \sim 58 \text{ }^\circ\text{C}$ ) relativement élevée. À des températures supérieures à  $T_g$ , le PLA est caoutchouteux, et dans le cas contraire (i.e.  $T < T_g$ ) il devient vitreux et cassant. Comparé aux autres polymères thermoplastiques cristallins et semi-cristallins, le PLA présente une température de fusion relativement faible. Chacune des températures  $T_g$  et  $T_f$  est fonction de la masse moléculaire et de la pureté optique. La température de transition vitreuse augmente avec la masse moléculaire et avec la cristallinité du PLA. En effet, le PLA constitué d'une grande quantité d'isomère L-lactide possède une température de transition vitreuse supérieure à celle de PLA riche en isomère D-lactide. Pour un PLA stéréochimiquement pur (soit D ou L), la température de fusion est pratiquement aux environs de  $180^\circ\text{C}$  et une enthalpie de 40-50 J/g. La présence de lactide (méso) dans la structure de PLA peut faire diminuer  $T_f$  d'environ  $50^\circ\text{C}$ . Cette diminution dépend de la quantité de D-lactide incorporée dans le polymère. Cette baisse de  $T_f$  présente plusieurs implications importantes, à savoir réduction de la dégradation thermique et hydrolytique et affaiblissement de la formation de lactide. D'autres propriétés du PLA sont données dans le tableau 1 suivant (L.-T. Lim, 2008)

**Tableau 1.** Propriétés thermiques typiques de poly(acide lactique) (J.-F. Zhang, 2005).

Propriétés	Unités	Conditions	Valeurs
Chaleur de fusion, $\Delta H_f$	$\text{KJmol}^{-1}$	L-PLA de cristallinité complète	146
		Fibre de L-PLA	2.5
		Après extrusion Après étirage à chaud	6.4
Capacité thermique, $C_p$	$\text{JK}^{-1}\text{g}^{-1}$	L-PLA de :	
		$M_v = 5300$ $M_v = (0,2-6,91) \times 10^5$	0,60 0,54
Température de transition vitreuse, $T_g$	K	L-PLA de différents poids moléculaires	326-337
		D,L-PLA de différents poids moléculaires	323-330
Température de fusion, $T_f$	K	D-PLA moulé à chaud $M_v = 1000$	444,4
		L-PLA de différents poids moléculaires	418-459
Température de décomposition, $T_d$	K	L-PLA de $M_w = (0,5-3) \times 10^5$	508-528
		D, L-PLA de $M_w = (0,21-5,5) \times 10^5$	528

#### A-I.4.2. Propriétés mécaniques

Les propriétés physiques et mécaniques de PLA dépendent de divers facteurs, rapport L/D, masse moléculaire, orientation des chaînes, et méthodes de préparation. L'inconvénient le plus important de PLA utilisé comme plastique est sa faible flexibilité. Le poly(acide lactique) est un matériau rigide, cassant, et probablement déformable à des températures supérieures à  $T_g$ . Donc, il est préférable d'améliorer les propriétés mécaniques de PLA pour élargir son domaine d'application. En effet, les propriétés mécaniques peuvent être améliorées par le contrôle du rapport L/D ou par l'utilisation d'un catalyseur spécifique lors de la polymérisation de PLA. Le poly(acide lactique) faiblement enchevêtré et réticulé peut être polymérisé à une température inférieure à sa température de fusion, et le polymère ainsi obtenu montre une grande résistance mécanique (jusqu'à 805 MPa).

Le degré de cristallinité d'un polymère dépend de plusieurs facteurs, citant la masse moléculaire, traitement thermique et le temps de traitement thermique. Poly(L-acide lactique) est cristallin par contre le poly(D, L-acide lactique) est amorphe. À cause de cette différence de cristallinité, PLLA présente de meilleures propriétés mécaniques que PDLA sachant qu'ils ont la même masse moléculaire. En plus, PLLA traité à chaud possède de meilleures propriétés mécaniques que celui non traité à cause de l'augmentation de la cristallinité sous l'effet de chauffage. PLA lentement cristallisé devient très résistant, cela montre que la présence des domaines cristallins a un effet positif sur la ductilité. PLA de masse moléculaire élevée présente une résistance mécanique importante, par exemple, l'augmentation de la masse moléculaire de PLLA de 23 à 67 KDa, la résistance à la flexion sera augmentée de 64 à 106 MPa mais la résistance à l'étirement reste la même 59 MPa. L'augmentation de la masse moléculaire de PDLA de 47,5 à 114 KDa, la résistance à la flexion et la résistance à l'étirement seront augmentées de 49 à 53 MPa et de 84 à 88 MPa, respectivement (A. P. Gupta,

2007). Le poly(acide lactique) amorphe d'un réseau orienté possède une résistance à l'étirement aux environ de 460 MPa. L'auto-renforcement et l'étirement à chaud améliore aussi les propriétés mécaniques de PLA. En effet, ce ci peut être réalisé par l'alignement des molécules de polymère pour avoir un degré d'orientation élevé des chaînes, c'est la transformation d'une structure sphérique vers une structure fibreuse. Le tableau 2 suivant résume les propriétés mécaniques typiques du PLA (J.-F. Zhang, 2005).

**Tableau 2.** Propriétés mécaniques typiques de polyacide lactique.

Propriétés	Unités	Conditions	Valeurs
Limite élastique à la traction	MPa	Film ou disque de PLLA, $M_w = (0,5-3) \times 10^{-1}$	28-50
		Fibres PLLA Film ou disque de PDLLA, $M_w = (1,07-5,5) \times 10^5$	Jusqu'à 870 29-35
Module d'élasticité	MPa	Film ou disque de PLLA, $M_w = (0,5-3) \times 10^{-1}$	1200-3000
		Fibres PLLA Film ou disque de PDLLA, $M_w = (1,07-5,5) \times 10^5$	Jusqu'à 9200 1900-2400
Module de stockage à la flexion	MPa	Film ou disque de PLLA, $M_w = (0,5-3) \times 10^{-1}$	1400-3250
		Film ou disque de PDLLA, $M_w = (1,07-5,5) \times 10^5$	1950-2350
Allongement à l'extrémité élastique	%	Film ou disque de PLLA, $M_w = (0,5-3) \times 10^{-1}$	3,7-1,8
		Film ou disque de PDLLA, $M_w = (1,07-5,5) \times 10^5$	4,0-2,5
Allongement à la rupture	%	Film ou disque de PLLA, $M_w = (0,5-3) \times 10^{-1}$	6,0-2,0
		Fibres PLLA dans le toluène	12-26
		Fibres PLLA $M_w = 1,8 \times 10^5$	25
		Film ou disque de PDLLA, $M_w = (1,07-5,5) \times 10^5$	6,0-5,0
Résistance aux cisaillements	MPa	PLLA	54,5
Module de cisaillement	MPa	Mono-filament de PLLA	1210-1430
Résistance à la flexion	MPa	PLLA	132
Module de flexion	MPa	PLLA	2800

### **A-I.5. Vieillissement et biodégradation de poly(acide lactique)**

#### **A-I.5.1. Vieillissement physique de poly(acide lactique)**

Le vieillissement physique, comme phénomène général, est caractéristique de l'état vitreux de tout matériau et il est thermoréversible. Il peut être éliminé par un simple chauffage du matériau. Le vieillissement est peut être attribué à la relaxation des molécules vers l'état d'équilibre. Il s'effectue, normalement, dans l'état vitreux comme une conséquence de stockage à température ambiante, il se développe rapidement tant que la température de vieillissement est proche de la température de transition vitreuse ( $T_g$ ).

Le vieillissement physique a une influence dramatique sur les propriétés des polymères, à savoir réduction de la résistance aux chocs, comme conséquence de l'augmentation du temps de relaxation de polymère. Des expériences de vieillissement ont été effectuées sur des échantillons de PLA de différentes masses moléculaires ( $M_v = 5\ 300, 20\ 000, 691\ 000$ ), ces expériences ont montrées que la diminution de la masse moléculaire de PLA provoque une augmentation de la magnitude de l'enthalpie de relaxation à la transition vitreuse (**J.-F. Zhang, 2005**).

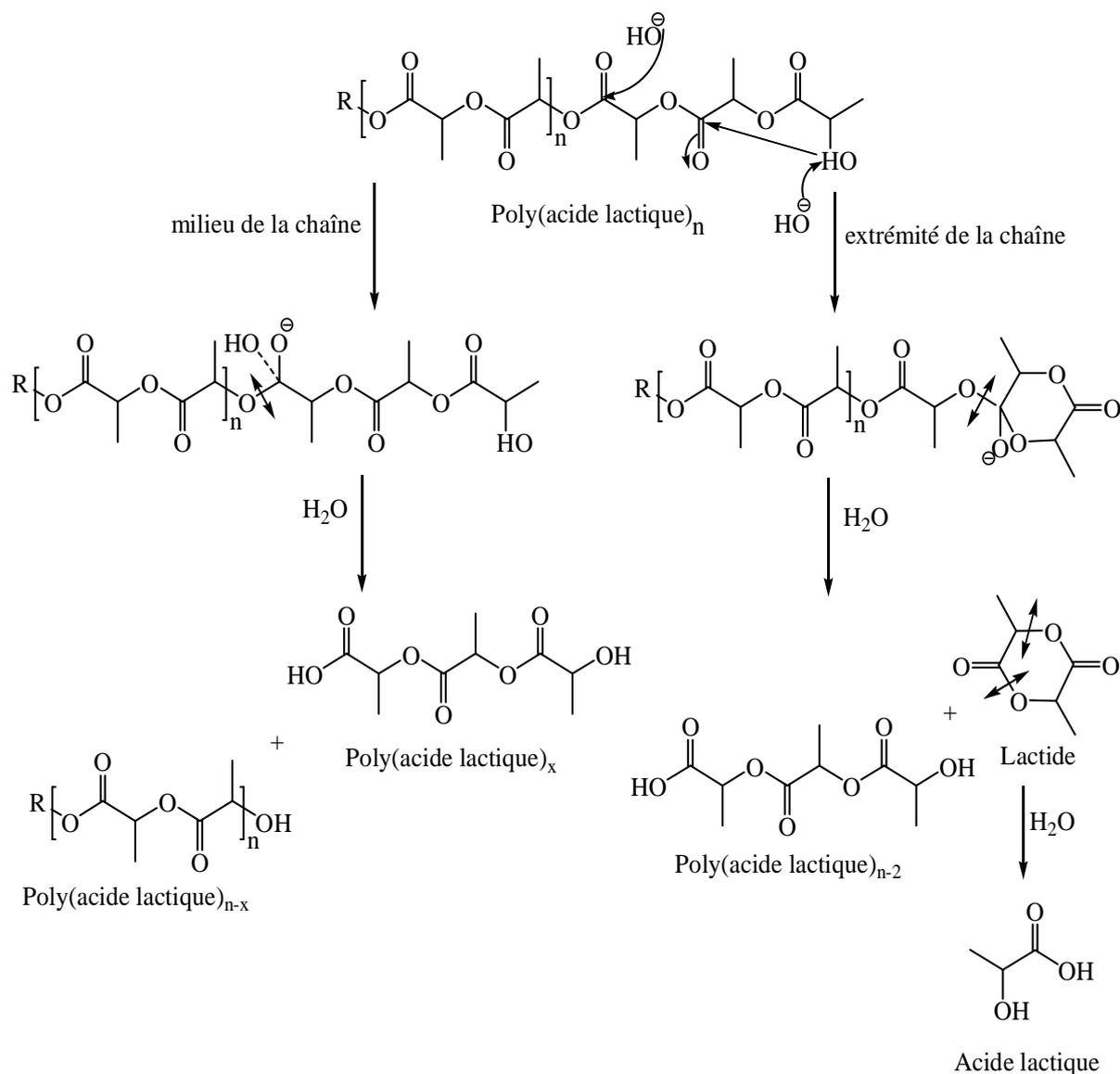
#### **A-I.5.2. Dégradation non-biologique (ou abiotique) de poly(acide lactique)**

Bien que, la biodégradation des matériaux polymères est définie comme une dégradation de ces matériaux sous l'effet d'une activité biologique (en particulier sous l'action des enzymes), elle est souvent amorcée habituellement et simultanément par une dégradation abiotique (dégradation mécanique, photodégradation, dégradation thermique et dégradation chimique).

L'hydrolyse de poly(acide lactique) illustre parfaitement le mécanisme de dégradation chimique abiotique.

La dégradation de poly(acide lactique) s'effectue en présence de l'eau, ce dernier provoque l'hydrolyse de la liaison ester de PLA. La dégradation de PLA, ainsi que d'autres polyesters (PCL, PPC (polypropylène carbonate)), s'effectue lentement dans un milieu neutre, mais elle est fortement exprimée dans un milieu basique que dans celui acide (**N. Lucas, 2008**).

De Jong et al. (**S. J. De Jong, 2001**) ont observé la dépolymérisation de PLA dans un milieu alcalin (figure 13). Le mécanisme de dégradation peut être expliqué par une transestérification intramoléculaire. En effet, le mécanisme s'effectue en deux étapes, la première étape consiste à une attaque électrophile (catalysée par la base) de groupement hydroxyle terminal sur le deuxième groupement carbonyle de la même chaîne ce qui mène à la formation d'un cycle. La deuxième étape consiste à l'hydrolyse du cycle de lactide pour donner deux molécules d'acide lactique, d'une part, et à une dégradation intramoléculaire de la chaîne de polymère restante par une attaque alcalin sur le carbone de groupement ester, suivi par une hydrolyse de la liaison ester, d'autre part. Enfin, une telle dégradation donne naissance à de nouvelles molécules de masse moléculaire inférieure à celle de la chaîne initiale.



**Figure 13.** Hydrolyse de poly(acide lactique) dans un milieu alcalin (S. J. De Jong, 2001).

Dans un milieu acide (figure 14), une attaque acide ( $\text{H}^+$ ) sur le groupement hydroxyle terminal de la chaîne de PLA mène à la formation d'une liaison par pont hydrogène intramoléculaire. Ensuite, l'hydrolyse de groupement ester permet la libération d'une molécule d'acide lactique, ce qui fait diminuer le degré de polymérisation des chaînes de PLA. Enfin, des réactions de protonation de l'atome de carbone des groupements esters de la chaîne de PLA conduisent aussi à l'hydrolyse des liaisons esters correspondantes. Cette hydrolyse donne naissance à différents fragments de faibles masses moléculaires (S. J. De Jong, 2001).



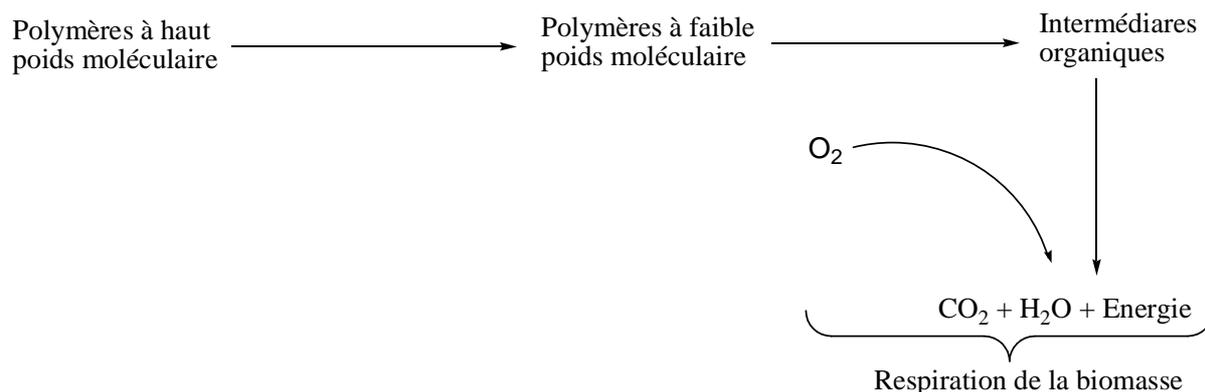


Schéma 1. Processus de biodégradation de polymères biodégradables.

#### A-I.5.4. Facteurs influençant la biodégradation de poly(acide lactique)

En général, la dégradation d'un polymère s'effectue au niveau de sa chaîne principale ou ses chaînes secondaires. La dégradation des polyesters biodégradables s'effectue soit par voie chimique ou biologique et dans certaines étapes de ce processus, les deux voies peuvent être apparaître au même temps.

Plusieurs facteurs peuvent affecter la biodégradation des polymères, à savoir :

- Facteurs associés avec la structure de 1<sup>er</sup> ordre (structure chimique, masse moléculaire et distribution de la masse moléculaire) ;
- Facteurs associés avec la structure d'ordre supérieur (température de transition vitreuse ( $T_g$ ), température de fusion ( $T_f$ ), cristallinité, structure cristalline et module d'élasticité) ;
- Facteurs reliés aux conditions superficiels (propriétés hydrophobes et hydrophiles, surface).

En effet, plusieurs études ont montrée que la partie cristalline de PLA est beaucoup plus résistante à la biodégradation que la partie amorphe, et que la vitesse de dégradation diminue avec l'augmentation de la cristallinité. La masse moléculaire influe sur le processus de dégradation des polymères. Dans le cas des polyesters, les polymères de masse moléculaire élevée se dégradent lentement comparés à ceux de faible masse moléculaire. La température de fusion des polyesters affecte considérablement leur dégradation enzymatique. La biodégradation est inversement proportionnelle à l'augmentation de la température de fusion (Y. Tokiwa, 2006).

#### A-I.5.5. Dégradation biologique (ou biodégradation) de poly(acide lactique)

Il existe dans la nature des microorganismes (bactéries, levures, champignons, etc.) qui sont responsables de la dégradation microbiologique des polymères par la sécrétion d'enzymes ou des produits chimiques (à savoir acides ou peroxydes). Il y a aussi des microorganismes qui provoquent la digestion des polymères en causant par la suite un vieillissement mécanique, chimique ou enzymatique de ces polymères (C. Bastoli, 2005).

La dégradation de poly(acide lactique) s'effectue dans un milieu humide et sous des températures élevées. La dégradation environnementale de PLA s'effectue selon un processus de deux étapes. D'abord, une hydrolyse lente des chaînes de PLA de masse moléculaire élevée qui donne naissance à des oligomères de masse moléculaire plus faible. Ce processus peut être influencé par certains facteurs à savoir, des acides ou bases, l'humidité et la

température. À la fin de cette première phase, un changement significatif dans la structure de polymère est signalé. Ensuite, dans la seconde phase, des microorganismes interviennent pour poursuivre le processus de dégradation par la transformation des oligomères de faible masse moléculaire en dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) et l'eau (en présence d'oxygène) ou méthane (en absence d'oxygène) (J.-F. Zhang, 2005). La figure 15 suivante explique le mécanisme de biodégradation de PLA :

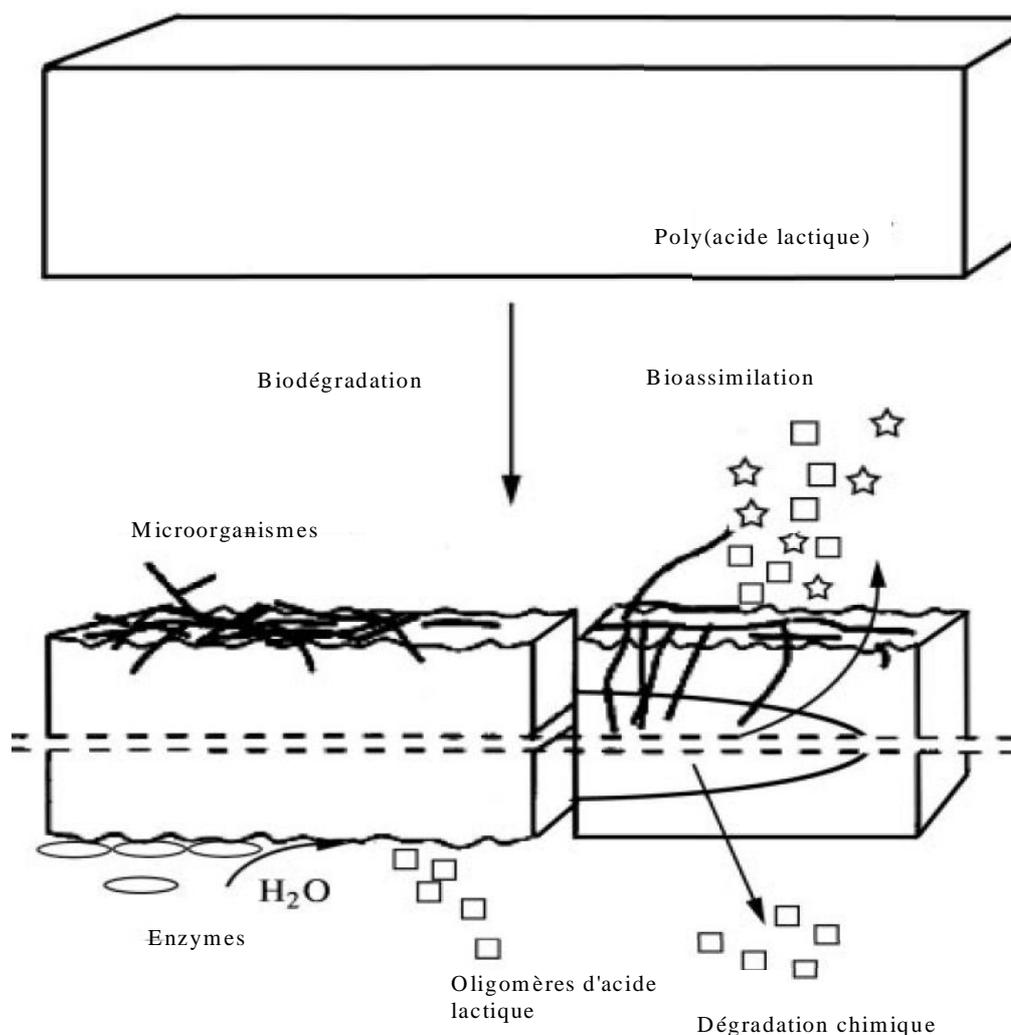


Figure 15. Mécanisme de dégradation de poly(acide lactique) (J.-F. Zhang, 2005).

#### A-I.5.5.1. Dégradation microbienne de poly(acide lactique)

Ohkita et Lee, 2006 (T. Ohkhika, 2006), ont démontré que la dégradation de PLA dans le sol est lente, en effet, l'enterrement des feuilles de PLA dans le sol pendant 6 semaines n'a donné aucun signe de dégradation. Le poly(acide lactique) peut être aussi dégradé dans un compost où il est hydrolysé en petites molécules (oligomères, dimères et monomères) à une température variant de 50 à 60 °C pendant 45 à 60 jours. Ces petites molécules sont ensuite dégradées en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  par des microorganismes demeurant dans le compost (Y. Tokiwa, 2006).

La dégradation microbienne de poly(acide lactique) a été réalisée pour la première fois par Pranamuda et al. (H. Paranamuda, 1997) en utilisant une souche appelée *actinomycete Amycolatopsis* isolée à partir de sol. L'étude de la dégradation de L-PLA au moyen de cette souche a montré que pendant 14 jours de culture, 60% de la masse de polymère était dégradé. Cependant, la souche *Amycolatopsis* n'a pas pu métaboliser les produits de dégradation de PLA. Un autre type de microorganismes, *Amycolatopsis* K104-1, a été isolé à partir de sol. Cette variété de microorganismes pouvait dégrader plus de 90 % de L-PLA après 8 jours. En plus de la variété *Amycolatopsis*, de divers *actinomycetes* : *Lentzea*, *Kibdelosporangium*, *Streptoalloteichus*, et *Saccharothrix* sont aussi capable de dégrader le L-PLA (Y. Tokiwa, 2006).

La dégradation microbienne de L-PLA à haute température ( $\geq T_g$  (L-PLA) = 55°C) peut être obtenue à T = 60 °C en utilisant des microorganismes thermophiles (*Brevibacillus sp*). Le *Bacillus smithii* peut dégrader 35,6 % de la masse de L-PLA à 60 °C pendant 3 jours.

Il a été montré que la présence de substances naturelles telle que la gélatine dans le milieu de culture provoque une activité de dégradation élevée de L-PLA en présence de plusieurs microorganismes. En effet, l'addition de gélatine dans le milieu de culture de *T. album* a amélioré l'activité de dégradation de L-PLA de 76 % par l'intervention de ce champignon. Les microorganismes, *Lentzea waywayandensis* et *Kibdelosporangium*, sont capables de dégrader plus de 95 % de la masse des films de PLA de haut poids moléculaire dans un milieu basique contenant 0,1 % de gélatine pendant 14 jours (Y. Tokiwa, 2006).

#### **A-I.5.5.2. Dégradation enzymatique de poly(acide lactique)**

Les enzymes jouent un rôle important dans le mécanisme de dégradation des polymères. La dégradation enzymatique des polyesters aliphatiques par hydrolyse est un processus qui se fait en deux étapes. La première étape consiste à l'adsorption de l'enzyme sur la surface de substrat et la seconde étape consiste en l'hydrolyse des liaisons esters de substrat (Y. Tokiwa, 2006).

Williams (D. F. Williams, 1981) a été le premier qui a étudié la dégradation enzymatique de L-PLA au moyen de l'enzyme protéinase de *T. album*. Par la suite, Oda Y. et al. (Y. Oda, 2000) ont examiné la dégradation enzymatique de L-PLA à 50 °C en utilisant 56 protéases commerciales. Cette étude a montré que les protéases neutres et acides ont peu ou pas d'effet sur l'activité de dégradation de L-PLA, mais certaines protéases alcalines dérivées de *Bacillus spp.* ont montrés une activité de dégradation remarquable de L-PLA (Y. Tokiwa, 2006). Enfin, pour montrer la sensibilité de la dégradation de PLA vis-à-vis des enzymes, une exposition enzymatique pendant 48 h de PLA pur a peut provoquer une dégradation de 20 % de son poids total (J.-F. Zhang, 2005).

Le tableau 3 suivant résume les différents microorganismes et leurs enzymes correspondants responsables de la dégradation de poly(acide lactique).

**Tableau 3.** Microorganismes responsables de la dégradation de PLA (Y. Tokiwa, 2006).

Microorganisme	Type d'enzyme	Poly(acide lactique)
<i>Amicolatopsis sp.</i> (HT 32)	Protéase	L-PLA
<i>Amicolatopsis sp.</i> (3118)	Protéase	L-PLA
<i>Amicolatopsis sp.</i> (KT-s-9)	Protéase	L-PLA
<i>Amicolatopsis sp.</i> (41)	Protéase	L-PLA
<i>Amicolatopsis sp.</i> (K104-1)	Protéase	L-PLA
<i>Lentzea waywayandensis</i>	Protéase	L-PLA
<i>Kibdelsporangium aridum</i>	Protéase	L-PLA
<i>Tritirachium album</i> ATCC 22563	Protéase	L-PLA
<i>Brevibacillus</i>	Protéase	L-PLA
<i>Bacillus stearothermophilus</i>	Protéase	D-PLA
<i>Geobacillus thermocatenulatus</i>	Protéase	L-PLA
<i>Bacillus sinithii</i> (PL 21)	Lipase (esterase)	L-PLA
<i>Paenibacillus amylolyticus</i> (TB-13)	Lipase	DL-PLA
<i>Cryptococcus sp.</i> (S-2)	Lipase (Cutinase)	L-PLA

#### A-I.6. Production industrielle durable de poly(acide lactique)

Le développement durable est défini comme un développement qui répond aux besoins des générations actuelles, sans compromettre la capacité des générations futures de répondre aux leurs. Le développement durable est basé sur trois axes principaux qui sont l'économie, l'environnement et la société (E. T. H. Vink, 2003).

Récemment, produits, processus et technologie ont été jugés pour leur durabilité globale. L'analyse du cycle de vie est l'une des méthodes utilisées pour la quantification de la durabilité des produits ou processus. Elle prend en considération plusieurs facteurs : la matière première, le transport, fabrication du produit, fin d'utilisation et enfin l'élimination du produit. Autrement dit, l'analyse du cycle de vie commence à partir de l'extraction de la matière première utilisée pour la fabrication du produit jusqu'à l'élimination de ce dernier (i.e. produit) dans les décharges, incinération ou recyclage (S. Madival, 2009).

Afin de répondre aux besoins du marché international d'une part et réaliser une production beaucoup plus propre en respectant les douze principes de la chimie verte d'autre part, une multitude de société (Tableau 4) ont développé la production et la qualité de poly(acide lactique) (E. Aurélie, 2007).

**Tableau 4.** Les principaux acteurs de la production de PLA à travers le monde (E. Aurélie, 2007).

Logo	Nom de polymère	Pays	Société
	Natureworks®		Cargill Dow
	Solanyl®		Polymix
	HM® LM® XM®		HYCAIL
	Lacea®		Mitsui Chemical
	Galactic®		Galactic
	Biophan®		Treofan
	Biop®		Biopolymer Technologies AG

La société Cargill Dow basée aux USA, issue de l'association du groupe agro-alimentaire « Cargill et de l'industrie chimique Dow chemicals » est leader dans la production des plastiques à partir des ressources renouvelables. Le projet de développement de poly(acide lactique) a été lancé par la société Cargill Inc en 1988. En 1997, le PLA produit par Cargill Dow a été commercialisé sous le nom commercial NatureWorks<sup>TM</sup> (E. T. H. Vink, 2003).

La société Cargill Dow utilise la voie de polymérisation par ouverture de cycle de lactide pour la production de poly(acide lactique) (figure 16) (D. E. Henton, 2005).

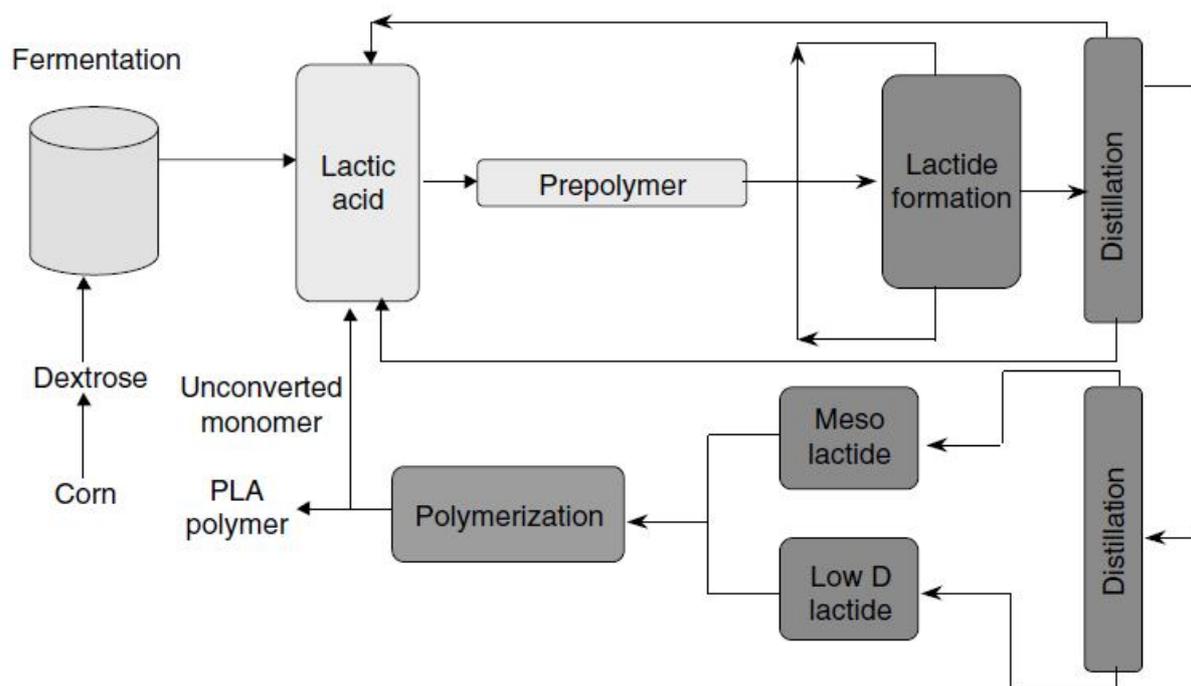


Figure 16. Processus de préparation sans solvant de poly(acide lactique) (D. E. Henton, 2005).

Le processus de fabrication de PLA par Cargill Dow est avantageux pour plusieurs raisons (D. E. Henton, 2005) :

- Utilisation de 20 à 50 % moins de combustibles fossiles que les plastiques conventionnels
- Capacité de produire un polymère avec coût/performance favorable
- Utilisation efficace de la matière première
- Economie d'énergie
- Non utilisation de solvants
- Faible participation à l'émission des gaz à effet de serre.

Le prix de poly(acide lactique) produit par Cargill Dow LLC est de l'ordre de 3€/kg fait de lui le polyester biodégradable le moins cher du marché actuellement. Depuis octobre 2002, Cargill Dow produit environ 180 000 tonnes de PLA par an (N. E. Suyatma, 2006).

### En résumé :

Le poly(acide lactique) est un polyester aliphatique issu essentiellement des ressources renouvelables. C'est un polymère biodégradable, biorésorbable et biocompatible connu pour ses propriétés mécaniques comparables à celles des polymères pétrochimiques (PE, PS, PP ...). Le poly(acide lactique) peut être synthétisé par deux voies différentes : une synthèse directe dite polymérisation par polycondensation direct de l'acide lactique et à partir d'une synthèse indirecte dite polymérisation par ouverture de cycle de lactide.

Le poly(acide lactique) et ses copolymères possèdent d'excellentes propriétés concernant leurs applications écologiques, biomédicales et pharmaceutiques. À cause des raisons suivantes :

- i. Production à partir des ressources renouvelables (ex. maïs, blé, sucre de la betterave) ;
- ii. Propriétés mécaniques comparables à celles des polymères traditionnels, à savoir résistance mécanique, dureté, rigidité, élasticité, ainsi que possibilité de traitement par moulage par injection, extrusion... ;
- iii. Dégradabilité de PLA dans le corps humain et dans l'environnement naturel ;
- iv. Très faible toxicité des ses produits de dégradation (acide lactique et ses oligomères) dans le corps humain et aussi dans l'environnement naturel (**F. Schwark, 2009**).

Aujourd'hui, augmentation de la biodisponibilité, réduction du coût et la consommation d'énergie, gestion des déchets et émission de gaz à effet de serre sont en première priorité dans la stratégie de synthèse de PLA à l'échelle industrielle. L'année 1997 marque la naissance d'une nouvelle compagnie, Cargill Dow LLC, destinée à la production et à la commercialisation de PLA dans le but de réduire le coût et pour augmenter le volume de la production de PLA (**D. E. Henton, 2005**).

## **Partie B**

### **B-I. Ibuprofène**

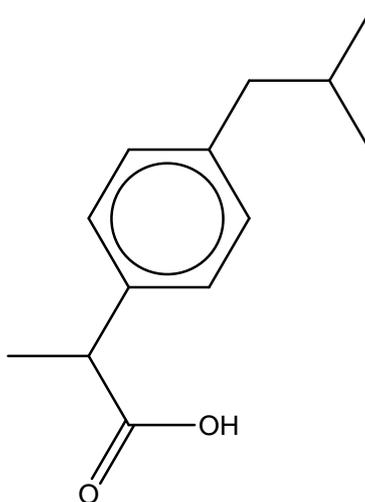
L'inflammation est un processus biologique de défense de l'organisme contre un agent agresseur. La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction spécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique. Les anti-inflammatoires sont utilisés dans tous les domaines de la pathologie. Ils appartiennent à des classes chimiques différentes les unes des autres et sont souvent doués d'une activité antipyrétique et antalgique périphérique. Le mode d'action des anti-inflammatoires est purement symptomatique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) regroupent différentes classes chimiques de synthèse de structure non stéroïdienne, à la différence des glucocorticoïdes (**D. Muster, 2005**).

Parmi les AINS les plus utilisés ces dernières années, on trouve l'ibuprofène. Il a été découvert pour la première fois par le pharmacologiste Anglais Stewart Adams au niveau de département de recherche de Boots Pure Drug Company Ltd à Nottingham (UK). Il a été employé pour le traitement des douleurs inflammations et de la fièvre. Il a une large gamme de tolérance et il est souvent plus efficace que l'aspirine et le paracétamol dans le traitement de plusieurs cas de douleurs. Comme l'aspirine, paracétamol ou indométhacine, l'ibuprofène est devenu un standard universel pour la comparaison dans des applications cliniques et méthodes expérimentales (**K. D. Rainsford, 1999**).

#### **B-I.1. Identification de l'ibuprofène**

Ibuprofène (IB) est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartient au groupe des acides de type 2-arylpropanoïque, qui existe sous deux formes énantiomères R et S. Cependant, seul le composé racémique est utilisé dans la médecine (**K. P. Stock, 1999**). L'ibuprofène est une molécule relativement simple appelée acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque, constituée d'un seul groupement fonctionnel (-COOH) et d'une partie hydrocarbonée inerte (hydrophobe) [-CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (figure 17).



**Figure 17.** Structure chimique de l'ibuprofène (**K. D. Rainsford, 1999**).

## B-I.2. Chimie médicinale de l'ibuprofène

### B-I.2.1. Métabolites de l'ibuprofène

La molécule d'ibuprofène (IB) ne possède pas de groupements facilement hydrolysables comme amide et ester. Des études ont montré que l'IB présente deux principaux métabolites, désignées par A et B, dans l'urine d'un homme normal (figure 18). Les deux métabolites ont été facilement isolés. Il a été remarqué que la molécule d'IB a conservé son squelette carboné initial ainsi que le groupement carboxylique.

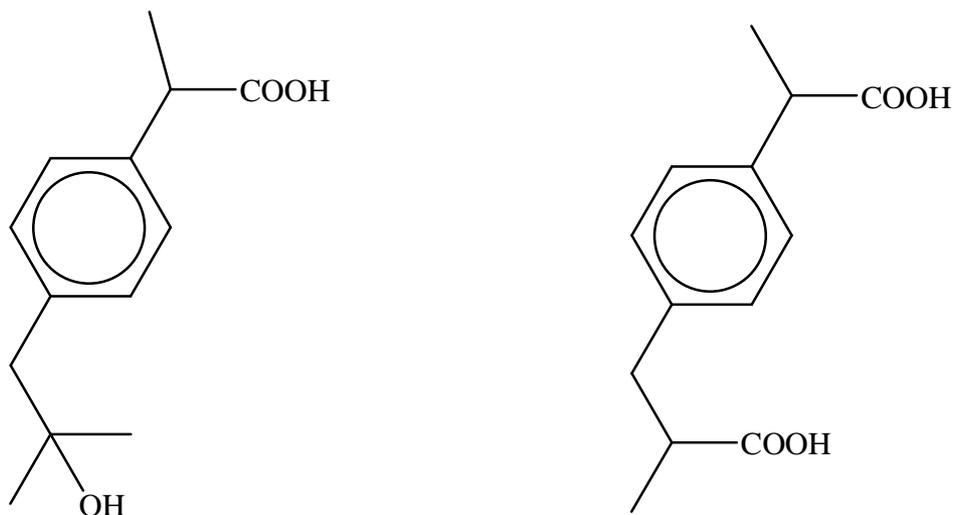


Figure 18. Structure chimique des deux principaux métabolites de l'ibuprofène (K. D. Rainsford, 1999).

Les deux métabolites A et B qui sont originellement trouvées dans l'urine de l'homme ont été plus tard détectées dans l'urine de rat, babouin et chien en quantités variables. En 1969, deux autres métabolites avaient été détectées (figure 19).

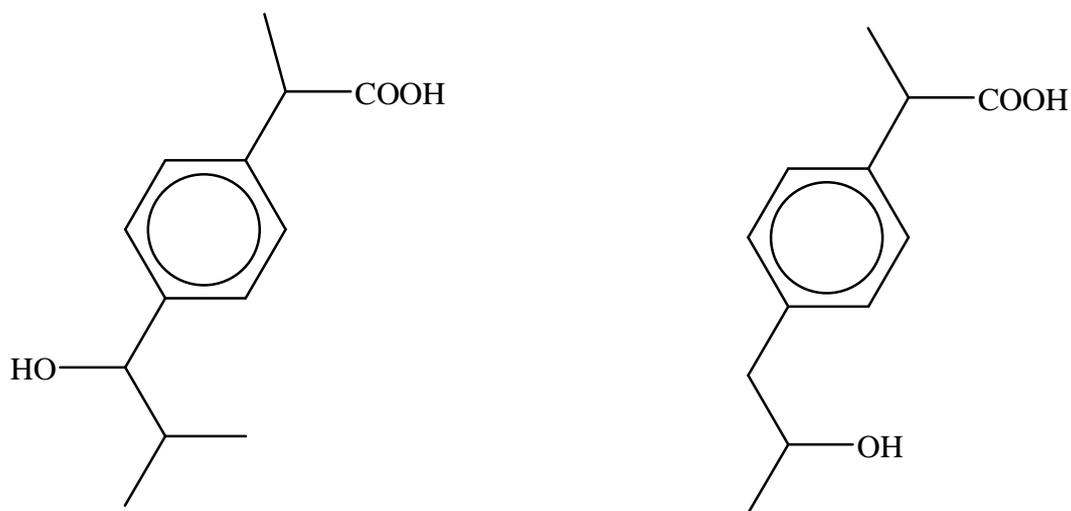


Figure 19. Structure chimique des deux autres métabolites de l'IB (K. D. Rainsford, 1999).

### B-I.2.2. Enantiomères de l'ibuprofène

La molécule d'ibuprofène possède un centre chiral au niveau de groupement acide propanoïque. Par conséquent, deux isomères optiques sont possibles : la forme (+) dextrogyre ou (S)-(+)-ibuprofène et la forme (-) lévogyre ou (R)-(-)-ibuprofène (figure 20).

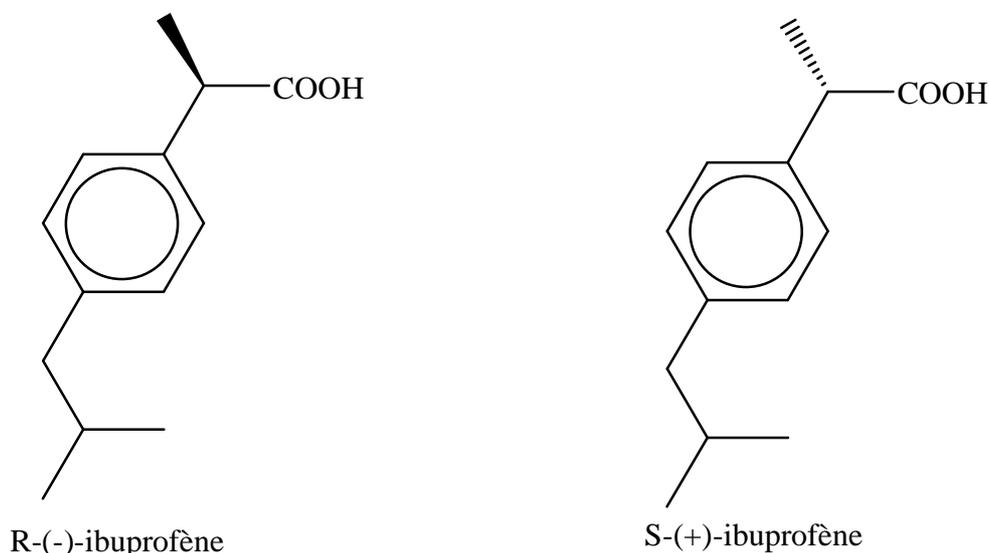


Figure 20. Structure chimique des deux formes énantiomériques de l'IB (K. D. Rainsford, 1999).

Les deux isomères optiques de l'ibuprofène présentent des effets biologiques différents. Par conséquent, l'isomère S-(+) a connu un grand intérêt dans le domaine de la médecine car il est pharmacologiquement actif comme inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, et l'isomère R-(-) qui est moins actif que S-(+) dans l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, mais il peut avoir certaines propriétés pharmacologiques reliées à l'action anti-inflammatoire de l'IB (K. P. Stock, 1999). Comme chacun des deux énantiomères présente une activité pharmacologique importante, il est nécessaire donc d'avoir les deux formes séparément. Pour se faire, il existe deux types d'approches : la première consiste à la séparation de mélange racémique d'IB et la deuxième approche consiste à la synthèse de chaque énantiomère tout seul par une méthode de synthèse dite stéréosélective (K. D. Rainsford, 2009).

### B-I.3. Pharmacie de l'ibuprofène

#### B-I.3.1. Caractéristiques de l'ibuprofène

##### B-I.3.1.1. Caractéristiques physiques et chimiques de l'ibuprofène

L'ibuprofène est disponible sous forme d'une poudre blanche cristallisée. C'est un solide faiblement cireux avec une faible odeur et un goût fort et caractéristique. Une fois avalé, l'IB laisse une sensation brûlante dans la gorge. Comme les méthodes de synthèse de l'ibuprofène sont nombreuses, les impuretés suivantes (tableau 5) peuvent apparaître dans le produit final.

**Tableau 5.** Différentes impuretés détectées dans l'ibuprofène (K. D. Rainsford, 1999).

Impureté	Quantité (µg/g)
Acide 2-(4-méthylphényl)propanoïque *	Jusqu'à 100
2-(4-isobutylphényl)propioamide *	1000
Acide 2-(4-n-propylphényl)propanoïque *	Jusqu'à 500
Acide 2-(3-isobutylphényl)propanoïque *	500
Acide 2-(4-n-butylphényl)propanoïque *	Jusqu'à 500
Acide 2-hydroxy-2-(4-isobutyl phényl) propanoïque **	< 500
Acide 2-(3-isobutylphényl)propanoïque **	~ 600
Acide 2-(4-n-butylphényl)propanoïque **	3000
Acide di-isobutylisotropique **	< 500
1,3-di-(isobutylphényl)butane **	< 200
1,3-di-(isobutylphényl)-1-butanone **	< 200

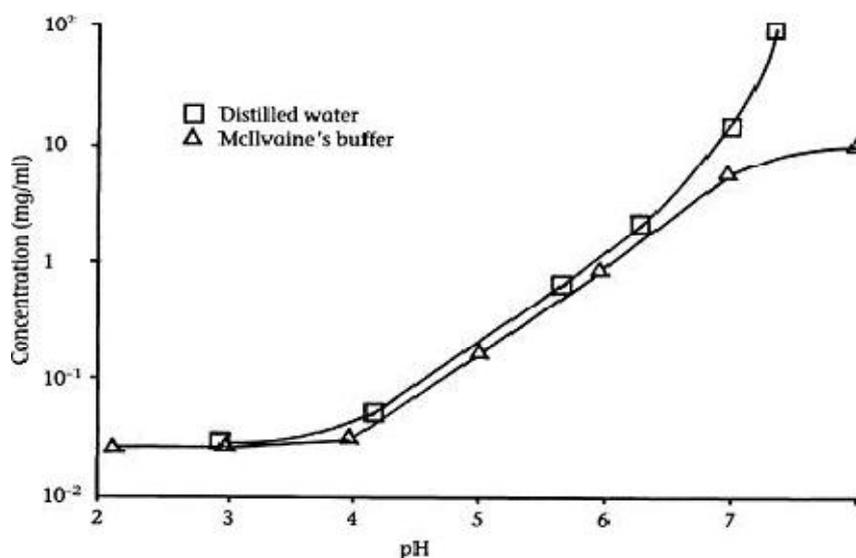
NB. \* fournisseur : Knoll Pharmaceuticals, \*\* fournisseur : Albermale Corporation.

L'ibuprofène est faiblement soluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, octanol, diméthylsulfoxyde et chloroforme. Le tableau 6 suivant donne la solubilité approximative de l'IB dans certains solvants organiques.

**Tableau 6.** Solubilité de l'ibuprofène dans des solvants organiques (K. D. Rainsford, 1999).

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

La solubilité de l'ibuprofène est proportionnelle au pH du milieu (figure 21). En effet, la solubilité de l'IB augmente brusquement avec le pH, c-à-d le médicament étant en grande partie insoluble à de faibles pH, il devient facilement soluble à des pH alcalins.



**Figure 21.** Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH (K. D. Rainsford, 1999).

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

Les caractéristiques physiques (comme la densité) de l'ibuprofène sont liées au paramètre taille des particules comme le montre tableau 7 suivant.

**Tableau 7.** Caractéristiques physiques (K. D. Rainsford, 1999).

Catégories disponibles	IB25	IB38	IB50
Taille des particules ( $\mu\text{m}$ )	20-33	33-45	45-60
Densité volumique ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	0,20-0,40	0,25-0,50	0,40-0,60
Densité tapée ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	0,40-0,60	0,50-0,70	0,60-0,80

Source Knoll Pharmaceuticals

Les différentes caractéristiques chimiques de l'ibuprofène sont résumées dans le tableau 8 suivant (d'après la Pharmacopée européenne).

**Tableau 8.** Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène (K. D. Rainsford, 1999).

Test	Caractéristique
Aspect en solution	Clair, non colorée
Rotation optique	-0,05 à 0,05 °
Métaux lourds	Au maximum 10 $\mu\text{g}/\text{g}$
Perte à la dessiccation	Au maximum 5000 $\mu\text{g}/\text{g}$
Cendre sulfurique	Au maximum 1000 $\mu\text{g}/\text{g}$
Eau	Au maximum 1%
Quantité de 4-isobutyrylacétophène *	Au maximum 1000 $\mu\text{g}/\text{g}$

\* c'est le produit de dégradation majoritaire de l'ibuprofène.

### B-I.3.1.2. Caractéristiques physicochimiques de l'ibuprofène

Des études utilisant la méthode calorimétrique différentielle (DSC) ont montré que le degré de cristallinité et le solvant utilisé pour la cristallisation de l'ibuprofène ont un effet sur son point de fusion (S. Lerdkanchanaporn, 1997). Romero et al. (A. J. Romero <sup>a</sup>, 1993 ; A. J. Romero <sup>b</sup>, 1993), ont suggéré que l'aspect stéréochimique de l'ibuprofène affecte ses propriétés et sa forme cristalline. Ils ont montré que l'isomère (+)-IB possède un point de fusion plus faible que celle l'isomère (-)-IB. Le point de fusion de (+)-IB et (-)-IB est aux environ de 47-54 °C alors que le composé racémique possède un point de fusion aux environ de 76-78 °C. Quelques autres caractéristiques physicochimiques de l'ibuprofène sont résumées dans le tableau 9 suivant.

**Tableau 9.** Quelques propriétés physicochimiques de l'IB.

Masse molaire ( $\text{g}/\text{mol}$ ) <sup>(a)</sup>	$\text{pK}_a$ <sup>(a)</sup>	$\lambda_{\text{max}}$ (nm) <sup>(a)</sup>	$\Delta H_{\text{fus}}$ (KJ/mol) <sup>(a)</sup>	$\Delta H_{\text{sub}}$ (KJ/mol) <sup>(b)</sup>	$\Delta H_{\text{vap}}$ (KJ/mol) <sup>(b)</sup>
206,27	5,2	265	25,5	121	42,7

<sup>(a)</sup> (Y. J. Manrique, 2008)

<sup>(b)</sup> (A. J. Romero, 1993)

### B-I.3.1.3. Caractéristiques cristallographiques de l'ibuprofène

L'ibuprofène se cristallise avec deux molécules par unité asymétrique pour former un dimère cyclique au moyen de liaisons par pont hydrogène. Les deux molécules formant le dimère peuvent être de la même nature (i.e. S-(+)/S-(+)) ou de natures différentes (i.e. mélange racémique : R-(-)/S-(+)), la figure 22 montre les deux cas.

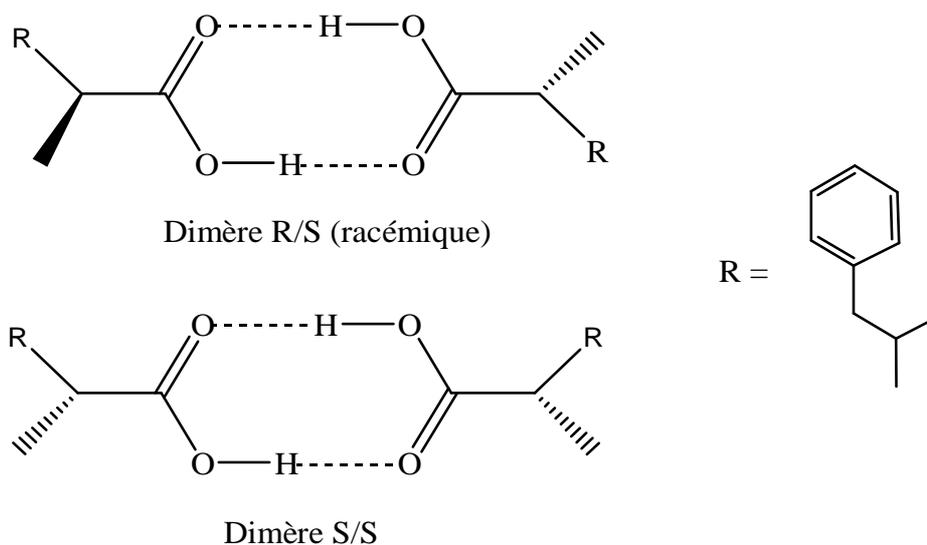


Figure 22. Formation d'un dimère cyclique entre deux molécules d'IB (A. A. Freer, 1993).

Des caractéristiques cristallographiques de la maille des cristaux d'ibuprofène sont données dans le tableau 10 suivant.

Tableau 10. Donnée cristallographiques sur la maille d'ibuprofène (A. A. Freer, 1993).

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

### B-I.3.2. Disponibilité de l'ibuprofène dans le monde

Malgré la sophistication relative du marché de l'ibuprofène, les formes galéniques sous forme de comprimés sont toujours prédominantes. Cependant, des capsules, sirops oraux et des préparations topiques sont aussi disponibles. Le tableau 11 suivant montre la distribution des formes galéniques de l'ibuprofène dans le marché européen et au Etats-Unis.

**Tableau 11.** Disponibilité des formes galéniques dans l'Europe et les Etats-Unis (%) (**K. D. Rainsford, 1999**).

Forme galénique	Royaume-uni	France	Allemagne	Italy	Pays-bas	Belgique	Espagne	USA
Comprimé	82	95	76	88	98	89	89	97
Effervescent	0,3	/	0,3	/	/	0,6	/	/
Capsule	/	4	1	/	/	0,6	6,5	1
Toute forme à libération contrôlée	0,5	/	/	2,5	/	/	/	/
Liquide oral	2	/	/	/	1,3	/	/	2,1
Topique	16	/	21	1,5	0,4	10	/	/

## **B-I.4. Pharmacocinétique de l'ibuprofène**

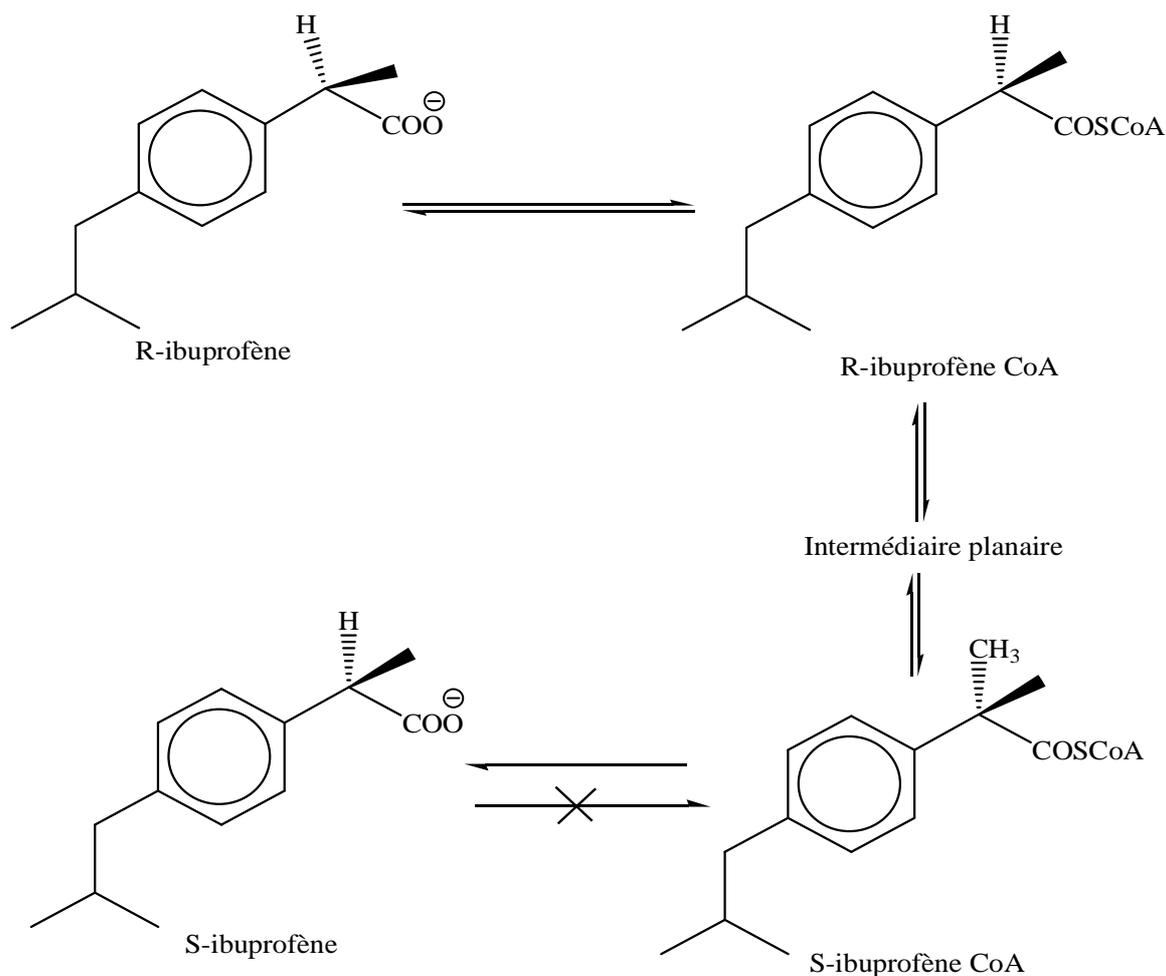
### **B-I.4.1. Mécanisme d'action**

Comme tous les anti-inflammatoires conventionnels, l'ibuprofène diminue la synthèse des prostaglandines par l'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase (COX). L'activité inhibitrice de l'IB est due à l'énantiomère S-(+) (**I. Tegeder, 2001**).

Toutefois, l'énantiomère R(-) inactif peut être bio-converti en la forme active S(+). En effet, environ 40 à 60 % de la forme R(-) de l'IB est métaboliquement converti à la forme S-(+) au niveau de la partie gastro-intestinal et le foie après absorption orale. La première étape implique l'activation de R(-)-ibuprofène avec ATP Mg pour former la dérivée AMP qui est ensuite estérifié avec le coenzyme A par l'action de acyl-CoA synthétase. Le R-ibuprofène-CoA subit une épimérisation pour donner S-ibuprofène-CoA qui est ensuite hydrolysé pour former S-ibuprofène, comme il est montré dans la figure 23.

La cyclo-oxygénase existe sous deux iso-formes COX-1 et COX-2. Les eicosanoïdes produits par la COX-1 protègent la muqueuse gastrique, régulent le débit de la filtration glomérulaire et induisent l'agrégation plaquettaire, et la COX-2 agit dans l'inflammation et la douleur par la production de prostaglandines vasodilatatrices. L'inhibition de la COX-2 par l'IB explique son effet antipyrétique et analgésique (**E. Autret-Leca, 2006**).

En plus, l'ibuprofène possède des propriétés indépendantes de l'inhibition des prostaglandines. Parmi eux, l'inhibition de facteurs de transcription (comme NF-kappa-B et AP1), qui contribueraient à l'activité anti-inflammatoire. Ces facteurs de transcription interviennent notamment dans la production de diverses cytokines pro-inflammatoires et dans la maturation des cellules immunitaires (**I. Tegeder, 2001**).



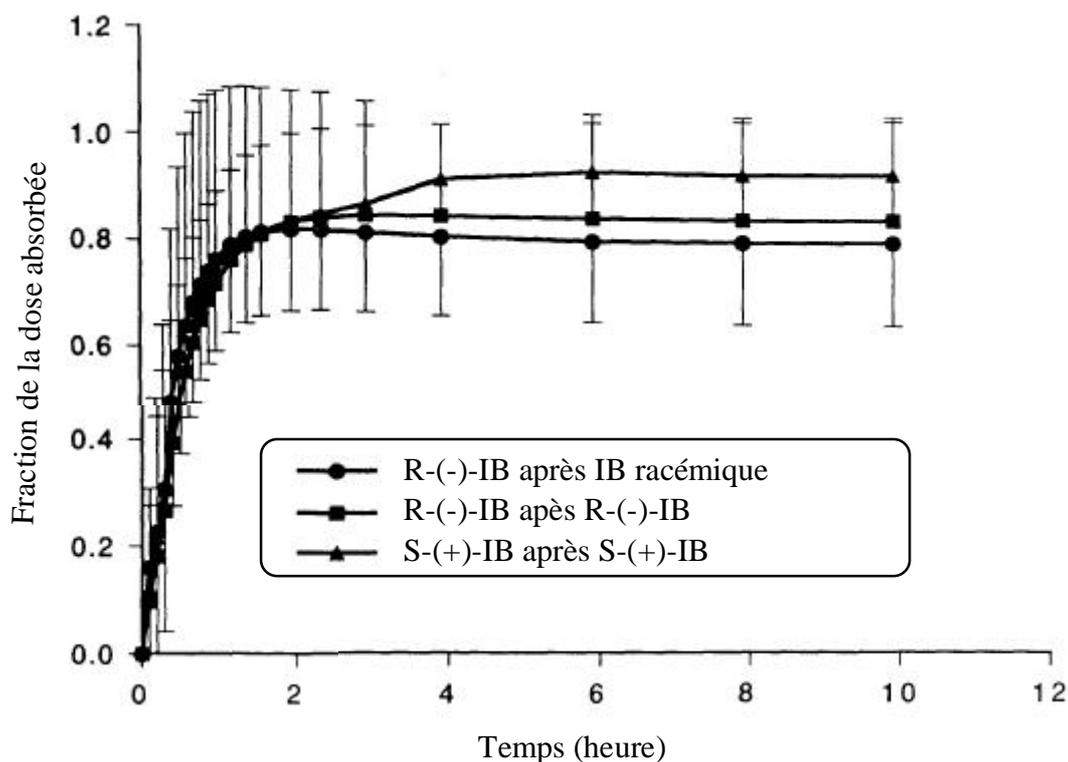
**Figure 23.** Conversion de R(-)-ibuprofène en S(+)-ibuprofène au moyen d'une activité catalytique de l'acyl coenzyme thioestérase (K. D. Rainsford, 2009).

#### B-I.4.1. Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène est bien absorbé par le tube digestif. Il est rapidement absorbé dans la partie gastro-intestinal supérieure, et le pic plasmatique des énantiomères R et S est observé 1 à 2 heures environ après administration par voie orale (K. D. Rainsford, 2009).

La plupart des formulations orales de l'ibuprofène montrent une biodisponibilité systémique complète, indépendamment de leur absorption. La biodisponibilité absolue des énantiomères R(-) et S(+) de l'IB est égale à 83,6 % et 92,0 %, respectivement. En général, le taux d'absorption,  $t_{\max}$  et  $C_{\max}$  dépend de la formulation (H. Cheng, 1994).

La figure 24 montre les profils d'absorption de l'ibuprofène dans l'organisme humain.



**Figure 24.** Profils d'absorptions cumulatifs moyens des énantiomères de l'IB après une administration séparée de l'IB racémique et de chaque énantiomère (H. Chang, 1994).

#### B-I.4.2. Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène est lié à 99 % à l'albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution. Dans le liquide synovial, il peut atteindre des concentrations supérieures aux concentrations sériques (N. M. Davier, 1998). Dans le fluide synovial,  $t_{\max}$  des deux énantiomères de l'ibuprofène est approximativement 2 heures. La distribution de l'ibuprofène dans les tissus humains est disponible à partir des études in vitro. Ces études ont montré que l'ibuprofène peut se lier aux tissus de la peau, des muscles, sous-cutanés et tendons. Cependant, cette liaison est plus importante avec les muscles, mais elle est moins importante avec les tissus tendons. Il a été montré aussi que des concentrations élevées de l'ibuprofène étaient détectées dans le foie et dans le sang (K. D. Rainsford, 1999).

#### B-I.4.3. Demi-vie et élimination de l'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène possède une demi-vie courte, située entre 2 et 4 heures chez l'homme et le chien. Cette période de demi-vie est prolongée en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

L'excrétion de l'ibuprofène est souvent complète dans 24 heures. Il est excrété, de 50 à 60 % sous sa forme métabolisée et d'environ 10 % sous sa forme d'origine (ou inchangée), principalement au moyen de filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le reste de médicament est éliminé sous forme d'un résidu solide (métabolites et médicaments non absorbés) (J. A. Richardson, 2001).

L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait des seins est négligeable ; seulement environ 1 mg d'une dose racémique de 400 mg est excrété par jour dans le lait. Ceci peut être attribué à

l'acidité élevée de l'ibuprofène et aussi à sa liaison avec les protéines plasmatiques. La sécrétion de l'IB dans la salive peut être aussi négligeable (K. D. Rainsford, 1999).

### **B-I.5. Utilisation thérapeutique de l'ibuprofène**

L'ibuprofène est connu pour ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques qui assurent un effet thérapeutique rapide. Il est habituellement commercialisé sous forme d'ibuprofène racémique. Il est disponible sous forme de comprimés de 50, 100, 200, 300, 400, 600 et 800 mg (J. A. Richardson, 2001).

L'ibuprofène est disponible sur ordonnance (ex. Brufen®), en général à des doses allant jusqu'à 3200 mg par jour, principalement pour le traitement des affections douloureuses et anti-inflammatoires, notamment la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose, les douleurs postopératoires, les douleurs post-traumatiques et lésions des tissus mous. Il est également disponible en tant que médicament sans ordonnance (ex. Nurofen®), en général à des doses allant jusqu'à 1200 mg par jour, principalement pour le traitement des symptômes de douleur et de fièvre, notamment céphalée, migraine, névralgie, dysménorrhée, douleur dentaire et rhume et grippe. L'ibuprofène et ses dérivés sont également proposés pour d'autres usages thérapeutiques, notamment pour le traitement de la perte osseuse parodontale du prurit et de la maladie d'Alzheimer (G. Plucker, 2004). À cause de ses propriétés antiprolifératives et proapoptotiques, l'ibuprofène pourrait avoir un usage clinique pour la chimio-prévention de certains cancers (R. K. Yeh, 2004). Il a été aussi suggéré que l'ibuprofène puisse réduire la mortalité en cas de septicémie associée à une hypothermie (M. M. Arons, 1999).

### **B-I.6. Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène**

L'ibuprofène a été introduit aux Etats-Unis en 1974 comme un médicament délivré sur ordonnance, mais dès 1984 il est devenu disponible sans ordonnance. Par conséquent, la dose de l'ibuprofène a augmentée dès sa délivrance sans ordonnance (ou en vente libre) (W. Holubeck, 2007).

La concentration thérapeutique normale de l'ibuprofène dans le sang est dans l'ordre de 50 mg/dm<sup>3</sup>, mais à des concentrations voisines de 250 mg/dm<sup>3</sup> il devient toxique (M. Melillo, 2004). Le profil toxicologique de l'ibuprofène est bien reconnu par l'apparition de divers effets cliniques, à savoir hémorragie gastro-intestinale, dépression de système central nerveux, problèmes respiratoires, insuffisance rénale aiguë, toxicité hépatique, thrombopénie, hypothermie et la mort (W. Holubeck, 2007 ; M. Melillo, 2004).

L'ibuprofène ainsi que d'autres AINS peuvent provoquer d'autres effets secondaires plus ou moins importants, citant nausée, vomissement, diarrhée, brûlure de l'estomac, douleur de l'épigastre, douleur abdominale, dyspepsie, flatulence et constipation, hypertension, contraction des myocardiocytes, agranulocytose, anémie, méningite aseptique et réaction anaphylactique et réaction cutanée (K. D. Rainsford, 2009).

### **B-I.7. Utilisation de l'ibuprofène dans les systèmes à libération prolongée**

Grace à ses propriétés pharmacologiques, à savoir le temps de la concentration maximale ( $T_{max} = 1,5$  h) et la période de demi-vie ( $t_{1/2} = 2$  h), l'ibuprofène est considéré comme étant un

médicament idéal (ou modèle) pour le développement des systèmes à libération prolongée de médicaments.

Comme c'est déjà mentionné dans ce chapitre, l'ibuprofène sous forme de comprimés est la forme posologique prédominante sur le marché. L'ibuprofène présente des caractéristiques de compressibilité modérées comparativement à celles des autres AINS (ex. paracétamol). Par conséquent, et dans le but de prolonger la libération de l'IB, des comprimés à base d'ibuprofène ont été préparés au moyen de plusieurs techniques. Ces méthodes impliquent souvent l'enrobage direct de principe actif par des excipients, et l'incorporation du principe actif à l'intérieur d'une matrice (ex. polymère) qui peut libérer le principe actif sous l'effet d'un processus d'érosion et/ou diffusion (**K. D. Rainsford, 1999**).

Ho et Blank (**V. T. R. Ho, 1989**), ont préparé des comprimés à base d'ibuprofène contenant de l'amidon pré-gélifié ainsi que d'autres agents mouillant par la technique de séchage par atomisation (ou pulvérisation). Ces comprimés ont montré une stabilité, biodisponibilité et dissolution améliorées. La température de fusion relativement faible de l'ibuprofène (75 °C) était exploitée par certains chercheurs pour produire des formulations pharmaceutiques solide. Deboeck et col. (**A. M. Deboeck, 1990**), ont exploité cette dernière (i.e.  $T_f$  faible) pour préparer un eutectique à partir d'ibuprofène et des acides gras, cet eutectique a été ensuite introduit dans des gélules (capsules en gélatine). Deux groupes de chercheurs de la compagnie Anglaise Boots ont utilisé des techniques de cristallisation pour produire des agglomérats d'ibuprofène avec l'amidon qui possédaient de bonnes propriétés de compression Atkin et al. (**G. J. Atkin, 1993**).

A. Fernández-Carballido et al. (**A. Fernández-Carballido, 2004**), ont préparé des microsphères à base de copolymère PLGA chargées d'ibuprofène par la méthode de microencapsulation à partir d'une émulsion huile/eau. Ces formulations sont capables de libérer l'ibuprofène à 24 µg/h sur une période de temps la plus longue possible et sont destinées à une administration intra-articulaire. Des nanoparticules à base de polymère DEAE dextran (Ddex) chargées d'IB ont été préparées par le groupe de chercheurs Bingbing Jiang et al. (**B. Jiang, 2005**) en utilisant la méthode de co-précipitation. Les nanoparticules préparées ont montrées certains avantages, à savoir remplissage positive des nanoparticules en IB, stabilité lors de stockage grâce au phénomène de coagulation entre les nanoparticules et la libération prolongée de l'IB à partir des nanoparticules. Ont trouve aussi le travail du groupe C. J. Thompson et al. (**C. J. Thompson, 2007**) sur la préparation des microsphères à base de nouveaux polyesters chargées d'ibuprofène. Ces microsphères ont été préparées par la méthode d'évaporation de solvant. L'ibuprofène était choisi comme médicament hydrophobe modèle à cause de sa tendance à former des conjugués en présence des polyesters utilisés. Les microsphères ainsi préparées ont montrées une efficacité d'encapsulation élevée et une libération prolongée d'IB qui dépend de plusieurs facteurs, efficacité d'encapsulation, solubilité de principe actif, surface et morphologie des microsphères, nature hydrophobe et cristallinité du polymère.

**En résumé :**

L'ibuprofène est un médicament prototype de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens, très utilisé dans le monde entier à cause de ses propriétés antiarthritiques, analgésiques et antipyrétiques (**K. D. Rainsford, 1999**). Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène sont nombreuses, à savoir :

- i. Volume de distribution faible de l'IB dans l'organisme comme conséquence de sa liaison avec les protéines plasmatiques (albumine) ;
- ii. Capacité de s'accumuler en quantité appréciable dans les compartiments enflammés où une activité anti-inflammatoire et analgésique est nécessaire ;
- iii. L'ibuprofène possède un temps de demi-vie relativement faible (2 h) et le temps de concentration maximale est entre 1 et 2 heures (**K. P. Stock, 1999**).

Le mode d'action de l'ibuprofène dans l'organisme implique l'inhibition de la cyclo-oxygénase (OX-1 et OX-2) par l'intermédiaire de l'énantiomère S-(+)IB et CoA. L'ibuprofène possède un potentiel considérable dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et dégénératives ainsi que dans le traitement de certains cancers.

L'utilisation abusive de l'ibuprofène dans le traitement des douleurs pourrait être la cause de la diminution de son efficacité apparente et par conséquent, des signes de toxicité gastro-intestinales ou rénales peuvent être détectés (**K. D. Rainsford, 1999**).

---

## Chapitre II. Vectorisation de principes actifs

---

## **Chapitre II : Vectorisation de principes actifs**

### **II.1. Historique**

Depuis des décennies, des composés pharmacologiques n'ont pas cessé d'être découverts, isolés et synthétisés. Cependant, à cause de la difficulté de trouver un mode d'administration approprié, un certain nombre de ces composés prometteurs sont restés à l'échelle de laboratoire. Parmi ces composés, on trouve, par exemple, des composés hautement lipophiles, comme le tétrahydrocannabinol, principe actif du cannabis, et d'autres agents pharmacologiques comportant des structures moléculaires géantes comme les peptides, les protéines, les gènes et les nucléotides (O. Hung, 2006).

Depuis les années 40, des polymères synthétiques ont été utilisés comme thérapeutiques. En effet, au niveau clinique, ces polymères synthétiques étaient utilisés comme plasma expanders (ex. PVP, Dextran), comme matériels de pansement et comme antiseptiques (PVP-iodée appelée povidone). À partir de 1949, le nombre de publications traitant sur les polymères thérapeutiques « Polymer therapeutic » a beaucoup augmenté et atteint plus de 6000 articles publiés en 2008 (M. J. Vincent, 2009).

Aux alentours des années 50, c'est la découverte de la microencapsulation. La microencapsulation peut être physique ou chimique. Aujourd'hui, le mécanisme d'encapsulation est présent dans 65% des systèmes à libération contrôlée (T. Zecheru, 2008).

À partir des années 60, un grand nombre de chercheurs ont travaillé pour concevoir les premiers conjugués polymère synthétique-principe actif. La découverte des systèmes de vectorisation de principes actifs au moyen de polymères a été publiée en 1964 par Folkman et Long (J. Folkman, 1964). Cette étude a montré que des principes actifs de faibles masses moléculaires peuvent diffuser à travers les parois d'un tube en silicone à une vitesse contrôlée. À partir de là, les polymères ont occupé une place très importante dans le domaine de la libération contrôlée de principes actifs. Durant ces dernières années, des systèmes de vectorisation de médicaments ont été conçus pour réaliser une libération contrôlée. Ces systèmes étaient principalement sous forme de microsphères, films, comprimés, ou dispositif d'implantation (M. J. Vincent, 2009 ; A. V. Kabanov, 2008).

Depuis les années 70, Langer et Folkman (R. Langer, 1976) ont montré l'utilité thérapeutique de la libération contrôlée des médicaments, ce concept a eu un impact important dans toutes les branches de la médecine, ainsi que dans d'autres domaines comme l'agriculture (libération contrôlée de pesticides et de fertilisants), l'alimentation et les fragrances (J. Jean-François, 2004). Durant cette période aussi, des systèmes de vectorisation des médicaments implantables ont été développés pour remplacer les systèmes traditionnels, comme les pilules et injection hypodermique. Parmi les implants disponibles actuellement, on trouve les norplant et divers pompes, comme la pompe d'insuline. Il existe aussi des pompes implantables qui ont été développées pour le traitement de divers maux, à savoir le diabète et le cancer. Ces pompes servent à réduire le besoin des doses de l'insuline répétées ou des injections de la chimiothérapie. Elles peuvent aussi fournir des prises de sang pour analyse sans utiliser les systèmes de prélèvement traditionnels (T. Zecheru, 2008).

Durant les années 80, les systèmes de vectorisation des médicaments transdermiques commencent à apparaître. Le premier système transdermique disponible dans le commerce est le transderm scop qui libère le principe actif scopolamine. Il a été suivi par les timbres autocollants contenant la nitroglycérine qui aide à la prévention de l'angine (T. Zecheru, 2008).

Depuis la fin des années 80 jusqu'à présent, l'activité immense et le succès clinique des nano-thérapeutiques est dû à trois facteurs principaux. Le premier était le concept de « PEGylation » (conjugué de polyéthylène glycol-principe actif), le second facteur était le concept « ciblage actif » du principe actif, et enfin le troisième facteur était le concept « ciblage passif » qui a été découvert par Hiroshi Maeda (A. S. Hoffman, 2008) (Japan), où des vecteurs de nano-échelles ont été enfermés dans les tumeurs.

Récemment, comme un résultat de développement de la nanotechnologie, une nouvelle génération de polymères a émergé, elle utilise des matériaux et des dispositifs à l'échelle de nanomètre pour transporter des peptides, des médicaments, des gènes et des oligonucléotides. Ces matériaux vecteurs englobent des liposomes, dendrimères, micelles polymériques, les complexes polymère-ADN et d'autres nanoparticules. Cette nouvelle génération de vecteurs peuvent protéger les agents actifs de la dégradation dans les liquides biologiques et favorise la pénétration intracellulaire des substances actives. Ces vecteurs assurent aussi le transport des agents actifs vers leurs sites d'action (O. Hung, 2006 ; A. V. Kabanov, 2008).

Plus récemment, c'est le développement des vecteurs de médicaments qui utilisent des nanoparticules composés de polymères biodégradables. Ces systèmes peuvent se présenter sous forme d'une matrice polymère (dite nanosphère) ou sous forme d'un système réservoir dans lequel un milieu huileux ou aqueux est entouré d'une membrane polymérique (nanocapsule). Ce type de vecteur présente certains avantages comparativement aux liposomes à cause de leur stabilité pendant le stockage et dans le corps vivant (i.e. in vivo) (O. Hung, 2006).

## II.2. Concept général de la vectorisation de principes actifs

Lorsque un principe actif est administré, seule une très petite fraction de la dose arrive réellement à atteindre les récepteurs ou les sites d'action appropriés, alors que le reste de la dose se trouve gaspillé un peu partout entre le point d'administration et le site d'action dans l'organisme vivant (T. Allen, 2004).

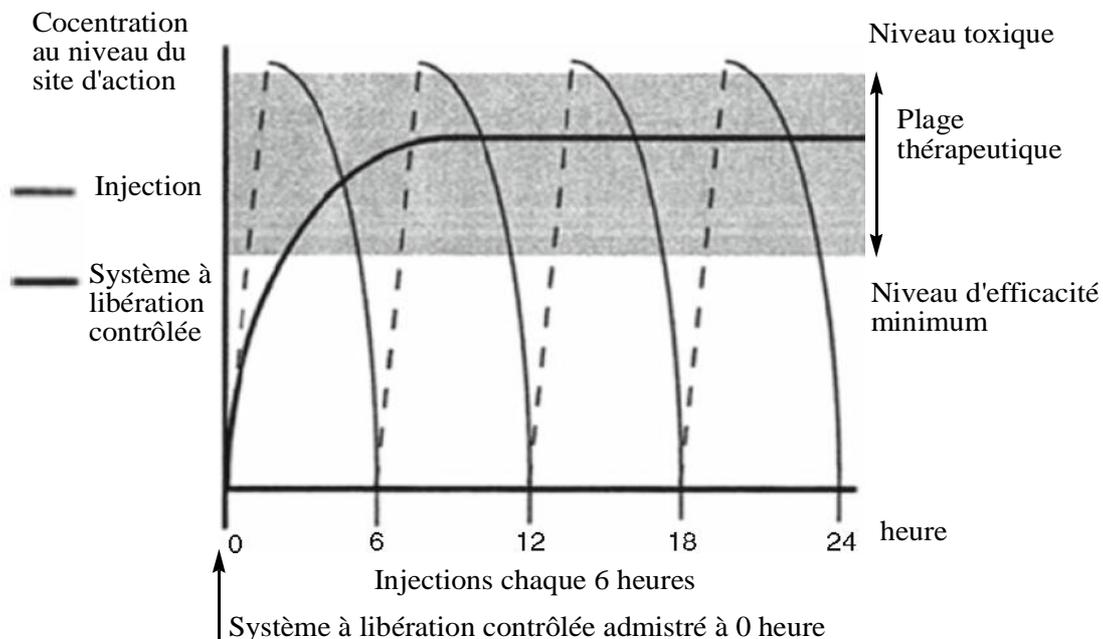
Pour minimiser la dégradation et la perte de masse du principe actif, prévenir les effets secondaires indésirables ou nocifs, augmenter la biodisponibilité et l'accumulation du principe actif dans la zone pathologique divers systèmes de vectorisation de principes actifs ont été développés (V. P. Torchilin, 2004).

La réussite des systèmes de vectorisation de médicaments nécessite une collaboration entre plusieurs spécialistes de domaines différents qui sont les chimistes, les physiologistes et les ingénieurs biomédicaux (T. Zecheru, 2008 ; L. Y. Qiu, 2006).

Le concept de la libération contrôlée regroupe tout système exerçant un contrôle soit spatial, soit temporel ou bien les deux à la fois sur la libération d'un principe actif. Le contrôle temporel signifie le choix d'une cinétique de libération prédéterminée durant le traitement. Le contrôle spatial a comme objectif de diriger un principe actif précisément vers son site d'action désiré (A. V. Kabanov, 2008 ; L. Y. Qiu, 2006).

La vectorisation de principes actifs est devenue une science très demandée car les systèmes à libérations contrôlées comportent plusieurs avantages comparativement aux systèmes classiques, à savoir :

- ✓ Prolongement de la durée d'action par le piégeage du principe actif dans la matrice vecteur (C. M. Perry, 1996) ;
- ✓ Diminution de la dose requise pour l'action, et amélioration de confort du patient (J. Jean-François, 2004) ;
- ✓ Vectorisation localisée du principe actif, en d'autre terme le vecteur peut être un système à libération ciblée. Dans ce cas le principe actif peut être dirigé directement vers le site où il doit intervenir. Pour cela, les vecteurs en questions sont conçus afin de ne libérer les principes actifs que sous l'effet de certains facteurs précis (pH, Température,...). De tels systèmes sont destinés spécialement à la vectorisation des principes actifs toxiques qui sont à l'origine de divers effets secondaires (comme les principes actifs chimiothérapeutiques : ex. les gènes) (T. Zecheru, 2008, H. Laroui, 2007, R. Kircheis, 2002) ;
- ✓ Stabilisation du principe actif, le polymère peut protéger le principe actif dans le milieu physiologique et par conséquent l'amélioration de sa stabilité in vivo. Ce type de vecteurs est particulièrement intéressant pour la vectorisation des principes actifs de faibles durées de vie (T. Zecheru, 2008, H. Laroui, 2007) ;
- ✓ Systèmes à libération contrôlée sont conçus pour véhiculer des principes actifs à une vitesse spécifique, durant une période de temps bien définie, ce qui a pour but le maintien de son niveau de concentration dans la plage thérapeutique comme le montre la figure 25.



**Figure 25.** Plage thérapeutique d'un principe actif : Application par un système à libération contrôlée de principes actifs comparé à un système d'administration par injection (J. Khandare, 2010).

### II.3. Différentes voies d'administration des médicaments

Les systèmes à libération contrôlée sont bénéfiques vis-à-vis de la santé humaine grâce aux avantages cités précédemment. Mais plusieurs médicaments présentent un comportement indésirable dont l'origine est reliée précisément à la voie d'administration du médicament (G. W. Cleary, 1984). Le choix de la voie d'administration du médicament dépend de plusieurs facteurs, à savoir l'acceptabilité du patient, les propriétés du principe actif (sa solubilité), l'accès à l'endroit de la maladie (T. Zecheru, 2008). La figure 26 présente les différentes voies d'administrations de médicaments.

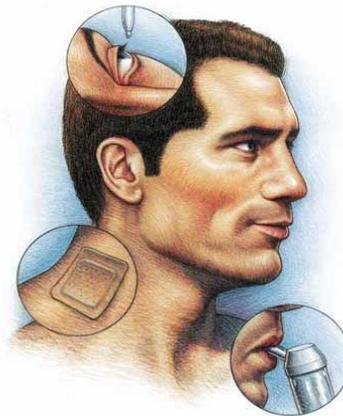


Figure 26. Différentes voies d'administrations (M. Mort, 2000).

#### II.3.1. Voie transdermale

La voie d'administration transdermale a été utilisée aux USA depuis les années 50 (G. W. Cleary, 1984). La perméation transdermale (ou absorption percutané) désigne le passage du principe actif de l'extérieur de la peau vers les diverses couches de cette dernière et enfin vers le système circulatoire. Le mécanisme d'administration transdermale de médicaments peut être schématisé comme le montre la figure 27.

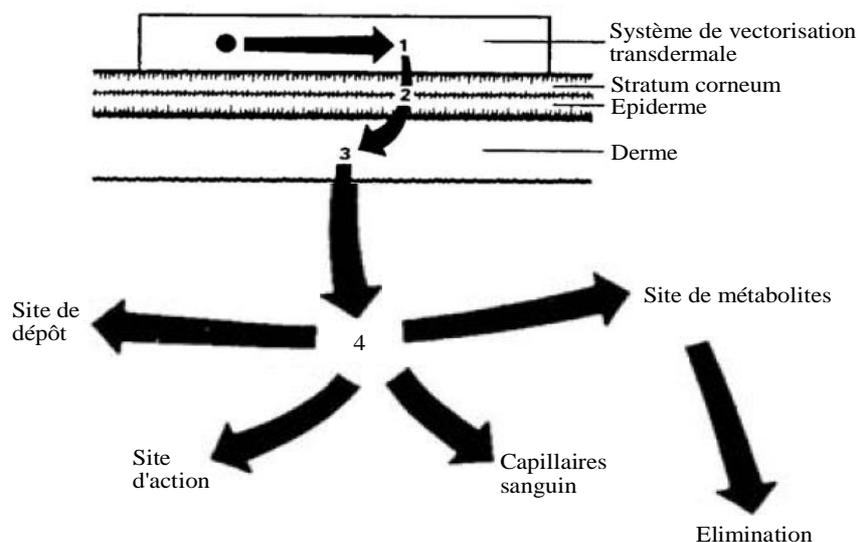


Figure 27. Processus de perméation transdermale (T. Higuchi, 1978).

La voie d'administration transdermale présente des avantages et des inconvénients (G. W. Cleary, 1984 ; A. F. Kidonius, 1987). La vectorisation par voie transdermale possède plusieurs avantages citant parmi eux, elle :

- Evite l'agressivité chimique de la partie gastro-intestinal (ex. le fluide gastrique),
- Assure une absorption adéquate de certains principes actifs,
- Donne un confort aux patients,
- Assure une utilisation efficace des principes actifs de courte demi-vie,
- Peut interrompre le passage des principes actifs toxiques dès l'entrée.

Cette voie d'administration présente aussi certains inconvénients qui sont :

- le système se limite à l'administration des principes actifs de faible dose,
- les Adhésifs utilisés ne peuvent pas s'adhérer à n'importe quel type de peau,
- la Formulation des médicaments peuvent être irritantes ou allergiques vis-à-vis de la peau,
- les Dispositifs utilisés peuvent être inconfortables durant l'usage,
- Certains patients ne peuvent pas utiliser ces systèmes car ils sont chers.

### II.3.2. Voie oral

L'administration du principe actif par la voie oral a été, généralement, la voie la plus commode et la plus utilisée (J. Jean-François, 2004 ; G. S. Kwon, 2005). Cette voie consiste au passage du principe actif à travers la partie gastro-intestinal (figure 28).

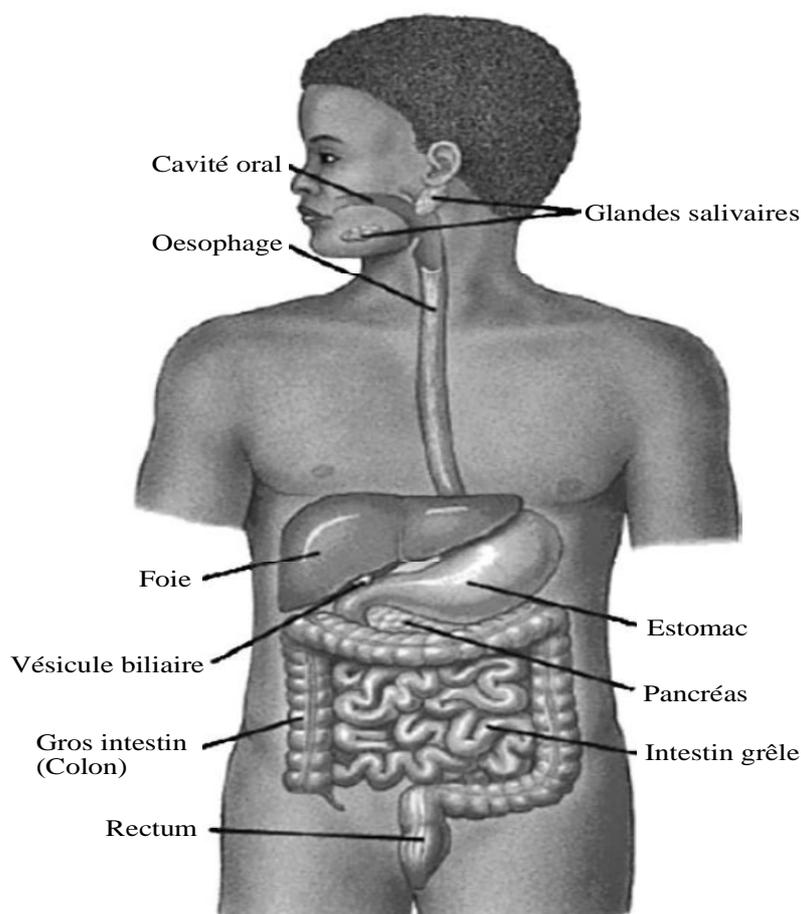


Figure 28. Anatomie de la partie gastro-intestinale humaine (F. H. Martini, 2002).

Une fois administré par la bouche, le principe actif passe rapidement à la partie gastro-intestinale. Le long de cette partie, le principe actif est absorbé principalement au niveau de l'iléon, mais sa biodisponibilité peut être réduite à cause du premier passage hépatique. Ce dernier désigne toute transformation du principe actif au niveau du foie. Enfin, le principe actif passe dans la circulation générale à travers la veine cave (J. Jean-François, 2004).

La partie gastro-intestinale est le site d'absorption préféré pour divers agents thérapeutiques à cause de la facilité d'administration et le confort aux patients. Les formes galéniques orales consistent en des comprimés et des capsules lesquelles sont souvent fourni comme des systèmes à libération instantanée (V. V. Ranade <sup>a</sup>, 1991 ; V. V. Ranade <sup>b</sup>, 1991). Cette partie est aussi caractérisée par les différentes valeurs de pH comme le montre le tableau 12.

**Tableau 12.** Physiologie de la partie gastro-intestinale humaine (J. W. Fara, 1989).

Région	Longueur (m)	Surface (m <sup>2</sup> )	pH	Nombre de bactérie (cfu/ml)	Temps de résidence (h)
Bouche	0,20	0,10	1,0-2,5	10 <sup>2</sup>	0-2 (à vide)
Intestin grêle					3-5
duodénum	0,25	1,90	5,5-6,0	10 <sup>2</sup>	
jéjunum	2,80	184	6,0-7,0	10 <sup>5</sup>	
iléon	4,20	276	7,0-7,5	10 <sup>7</sup>	
Gros intestin					20-30
cæcum	0,20	0,05	6,4-7,0	10 <sup>8</sup>	
côlon	1,50	0,25	7,0-7,5	10 <sup>12</sup>	

L'administration de médicaments par voie orale possède des avantages et aussi des inconvénients (A. M. Hillery, 2005).

Les avantages sont :

- Acceptabilité et confort du patient,
- Voie orale présente une grande surface efficace à l'absorption du principe actif (ex. la surface de l'intestin grêle est 200 m<sup>2</sup>),
- Muqueuse gastro-intestinale possède une surface vascularisée importante, ce qui assure une absorption rapide de médicament,
- Possibilité de retenir le principe actif dans la partie gastro-intestinal si un système de vectorisation approprié est utilisé, par conséquent, la fréquence de la dose diminue
- Voie orale offre un potentiel pour réaliser une libération contrôlée d'ordre zéro,
- Coût de la thérapie orale est généralement plus faible comparativement aux autres voies d'administration.

Les inconvénients sont :

- Vitesse d'absorption du principe actif à partir des formes galéniques conventionnelles est affectée par plusieurs facteurs, à savoir fluctuation du pH dans l'estomac et l'intestin grêle, présence ou absence de la nourriture, rythme journalier...
- Possibilité d'avoir des effets secondaires, par exemple certains principes actifs sont gastro-toxiques en causant des dommages dans la muqueuse de l'estomac.

### II.3.3. Voie nasale

La cavité nasale a été prévue comme un site d'action pour certains principes actifs. Elle peut être utilisée pour diriger directement le principe actif vers le système circulatoire car le nez est très vascularisé (A. M. Hillery, 2005).

Le nez est le site d'entrée primaire de l'air dans le système respiratoire et joue un rôle de filtration et d'humidification de l'air inspiré. À l'intérieur, le nez donne accès au nasopharynx et conduit à la trachée et à l'œsophage.

La cavité nasale est composée d'épithélium squameux, respiratoire et olfactif. Les voies d'administration proposées pour la cavité nasale sont de type transcellulaire, paracellulaire. En effet, la voie transcellulaire s'effectue à travers les cellules épithéliales par l'un des mécanismes suivants : diffusion passive, transport par un vecteur et processus endocytaire. La voie paracellulaire s'effectue entre les cellules épithéliales adjacentes avec un mécanisme de type diffusion passive.

En dépit de sa facilité d'utilisation, la voie nasale présente un certain nombre d'obstacles qui peuvent bloquer l'absorption de principes actifs. Parmi ces obstacles citant, le mucus qui tapisse l'épithélium de la cavité nasale qui est de nature visqueuse et permet de piéger les particules inhalées, le poids moléculaire du principe actif sachant que la vitesse d'absorption d'un médicament est inversement proportionnelle à son poids moléculaire (J. Jean-François, 2004 ; A. M. Hillery, 2005).

La voie nasale présente plusieurs avantages et aussi un certain nombre d'inconvénients (A. M. Hillery, 2005).

Les avantages sont :

- Cavité nasale présente une surface d'absorption de principes actifs relativement grande (~ 100 cm<sup>2</sup>),
- Cavité nasale est très vascularisée ce qui assure une absorption rapide de médicaments,
- Cavité nasale possède une activité métabolique faible comparativement à la partie gastro-intestinale,
- Surface de la cavité nasale est facilement accessible pour les vecteurs de médicaments,
- Facilité lors de l'administration.

Les inconvénients sont :

- Diffusion du principe actif peut être limitée par la barrière physique de mucus,
- Pour les principes actifs de hauts poids moléculaires (faiblement absorbés), la voie nasale est limitée seulement aux molécules actives,
- Possibilité d'avoir des effets secondaires.

### II.3.4. Voie pulmonaire

La voie pulmonaire permet une vectorisation de principes actifs directement vers leur sites d'action ce qui réduit la fréquence de la dose, tandis que la faible concentration du principe actif, dans le système circulatoire, peut aussi réduire les effets secondaires (A. M. Hillery, 2005).

La vectorisation par voie pulmonaire s'effectue de plusieurs façons, aérosols, systèmes d'inhalation, poudres et solutions (nébuliseurs) (T. Zecheru, 2008).

La vectorisation de médicaments par voie pulmonaire est destinée au traitement des maladies respiratoires et elle semble de plus en plus l'option viable pour la vectorisation

systémique de médicaments. Récemment, la vectorisation des peptides et autres molécules qui ne sont pas absorbés dans la partie gastro-intestinale peut être effectuées par voie pulmonaire (T. Zecheru, 2008 ; A. M. Hillery, 2005).

La partie respiratoire chez l'homme est divisée en deux voies aériennes, inférieures et supérieures. Les voies aériennes supérieures contiennent le nez, pharynx, larynx, trachée et bronches. Par contre les voies aériennes inférieures sont constituées de bronchioles terminales et des alvéoles (J. Jean-François, 2004) (figure 29).

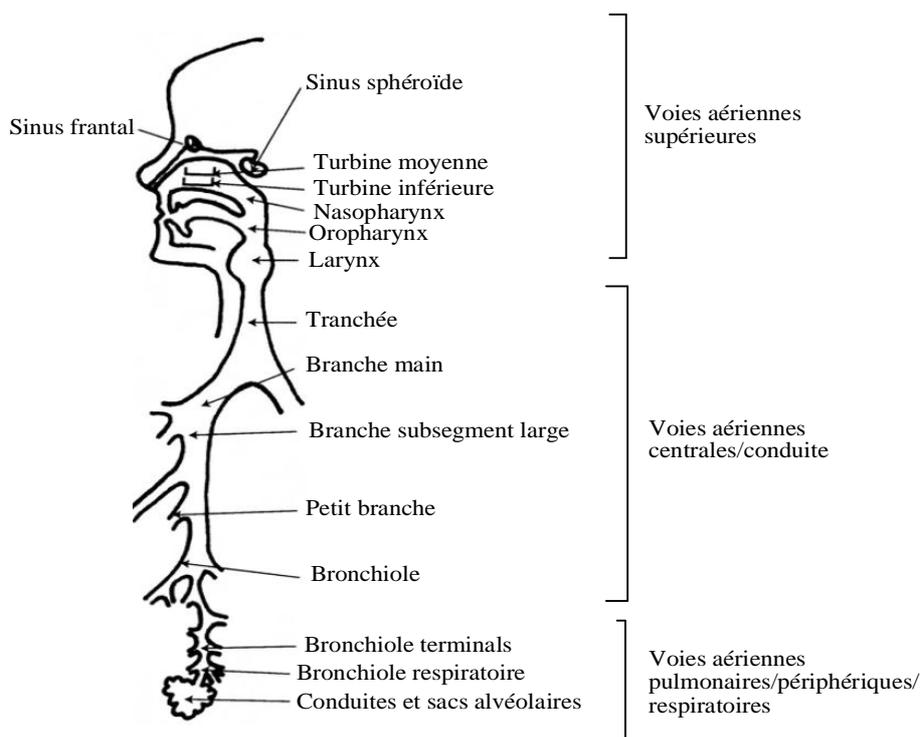


Figure 29. Différentes régions de la partie respiratoire humaine (A. M. Hillery, 2005).

Parmi les différents avantages de la voie pulmonaires citant (A. M. Hillery, 2005) :

- Dose nécessaire pour avoir l'effet pharmacologique peut être réduit,
- Système de vectorisation agit rapidement à travers cette voie,
- Formulation évite le premier passage hépatique,
- Poumons offre une surface assez large pour l'absorption de médicaments,
- Membranes des poumons sont plus perméables pour divers composés comparativement à ceux de l'intestin grêle,
- Poumons présentent une surface vascularisée importante, ce qui assure une absorption rapide de médicaments,
- Voie pulmonaire offre un environnement beaucoup moins agressif pour de divers principes actifs (protéines peptides) comparativement à la voie orale.

La voie pulmonaire possède aussi certains inconvénients qui sont :

- Systèmes complexes sont nécessaires pour la vectorisation de principes actifs vers les voies aériennes, mais ces vecteurs peuvent être inefficaces,
- Systèmes aérosols peuvent être difficilement utilisables,
- Absorption de médicaments peut être limitée par la barrière physique du mucus.

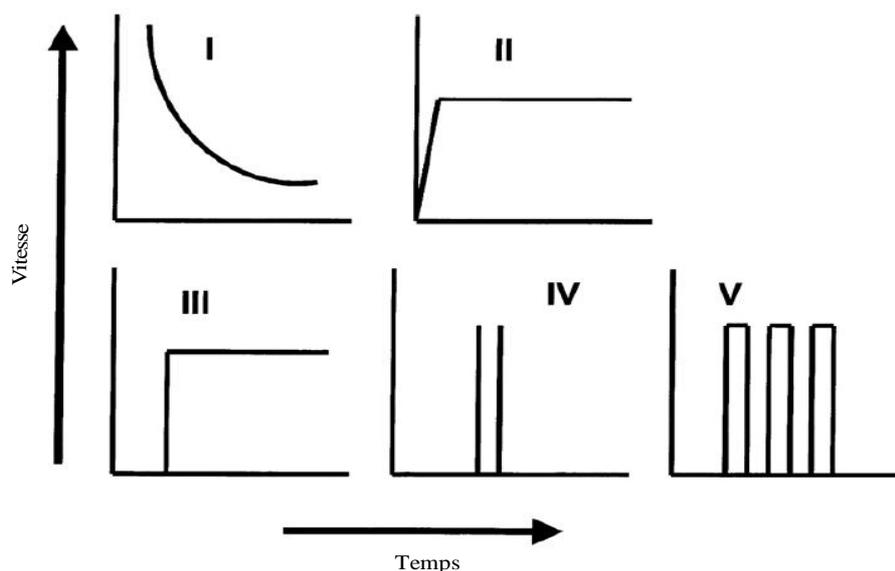
## II.4. Utilisation des polymères biodégradables pour la libération contrôlée de principes actifs

Dans un premier temps, la majorité des polymères utilisés pour la vectorisation de principes actifs sont de nature hydrophobes et non dégradables comme le poly(diméthylsiloxane), polystyrène, polyuréthane...etc. Mais l'application de tels polymères comme vecteurs de principes actifs est limitée par la nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale pour les extraire du corps. Pour y remédier, des polymères biodégradables naturels et synthétiques sont devenus des candidats très attractifs pour la vectorisation de médicaments (T. Allen, 2004).

Dans les systèmes polymères, le principe actif est incorporé dans une matrice polymère. La vitesse de libération du principe actif à partir de tels systèmes dépend de plusieurs paramètres, à savoir la nature de la matrice polymère, la géométrie de la matrice, les propriétés du principe actif, la quantité du principe actif initialement incorporée dans la matrice polymère et l'interaction polymère-principe actif. Le mécanisme qui régit la libération du principe actif à partir de la matrice polymère peut être contrôlé physiquement ou chimiquement. Les systèmes physiquement contrôlés peuvent être classifiés en systèmes à diffusion contrôlée et en systèmes à solvant contrôlé. Les systèmes chimiquement contrôlés peuvent être obtenus par la dispersion du principe actif dans la matrice polymère biodégradable ou par le développement des systèmes complexes biodégradables de type polymère-principe actif (S. Lakshmi, 2006).

### II.4.1. Différents types de profils de la vectorisation de principes actifs

On distingue cinq profils différents schématisés dans la figure 30 (A. K. Bajpai, 2008 ; N. B. Graham, 1992) :



**Figure 30.** Différents types de profils de libération de principes actifs : (profil I) la vitesse de libération varie exponentiellement avec le temps, (profil II) vitesse de libération constante produisant une cinétique d'ordre zéro, (profil III) libération d'ordre zéro avec effet retard considérable, (profil IV) libération pulsée avec effet retard, (profil V) libérations multiples avec des effets retards constants intermédiaires (A. K. Bajpai, 2008).

**Profile I** : on remarque que la libération du principe actif est prolongée, mais avec une vitesse qui n'est pas constante.

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

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

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

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

## II.4.2. Différents systèmes utilisés pour la vectorisation de principes actifs

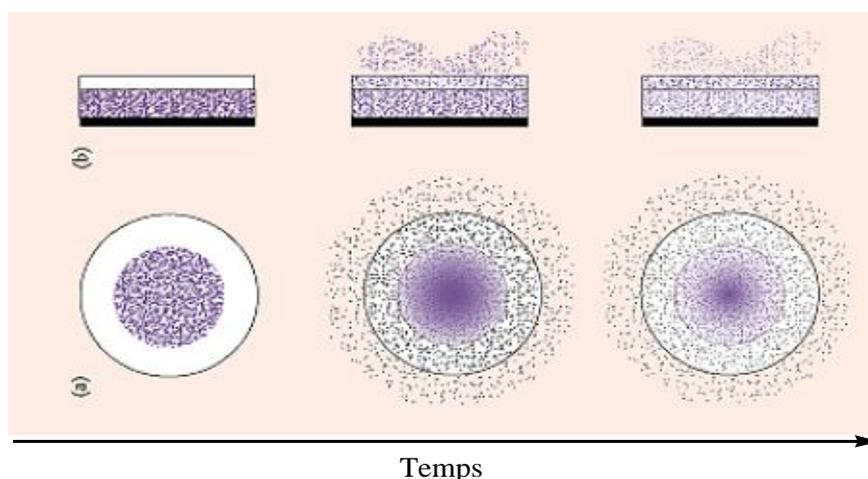
Selon le mécanisme de la libération, on distingue :

### II.4.2.1. Systèmes à diffusion contrôlée

#### a/ Système réservoir (membrane)

C'est le système le plus simple. Il s'agit d'un noyau de principe actif dissous, suspendu ou compressé entouré d'une membrane polymère insoluble dans l'eau (figure 31). La géométrie de ce type de systèmes est généralement sphérique, cylindrique ou sous forme d'un disque. Le mécanisme qui régit la libération du principe actif à travers la membrane est souvent de type solution-diffusion. En effet, d'abord le principe actif se dissout dans l'un des côtés de la membrane polymère (i.e. dispersion du principe actif dans la membrane polymère), suivi de sa diffusion à travers cette membrane, enfin le principe actif se désorbe à partir de l'autre côté de la membrane (A. K. Bajpai, 2008 ; D. Jones, 2004 ; V. V. Ranade, 2004).

Le système réservoir peut rencontrer certains problèmes, par exemple dans le cas d'une rupture accidentelle dans la membrane, une grande quantité du principe actif peut être libérée dans le sang : ce phénomène est appelé décharge du principe actif (V. V. Ranade, 2004).



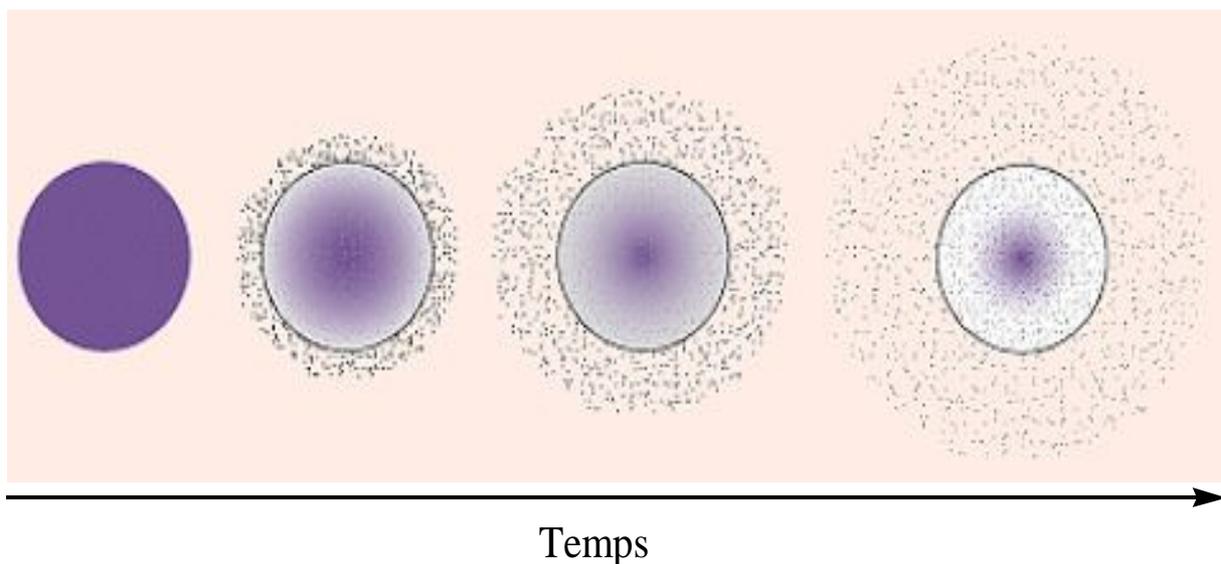
**Figure 31.** Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermale (L. Brannon-Preppas, 1997).

### b/ Système matriciel (monolithique)

Le système matriciel consiste en un principe actif dissous ou dispersé d'une manière homogène dans toute la matrice polymère (figure 32). La vitesse de libération du principe actif à partir de ce type de systèmes est constante (uniforme) (A. K. Bajpai, 2008 ; V. V. Ranade, 2004).

Il existe plusieurs approches pour réaliser le système matriciel, citant ce qui suit (A. K. Bajpai, 2008) :

- i. Méthode de compression directe : il s'agit de mélanger des particules de polymère et de principe actif suivi par une compression directe pour avoir un comprimé.
- ii. Dissolution du polymère et le principe actif dans un solvant approprié (adéquat) suivi par une extraction du solvant.
- iii. Incorporation du principe actif dans un polymère par polymérisation du mélange principe actif-monomère ou par le gonflement d'un hydrogel dans une solution du principe actif.



**Figure 32.** Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée (L. Brannon-Preppas, 1997).

#### II.4.2.2. Systèmes chimiquement contrôlés

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

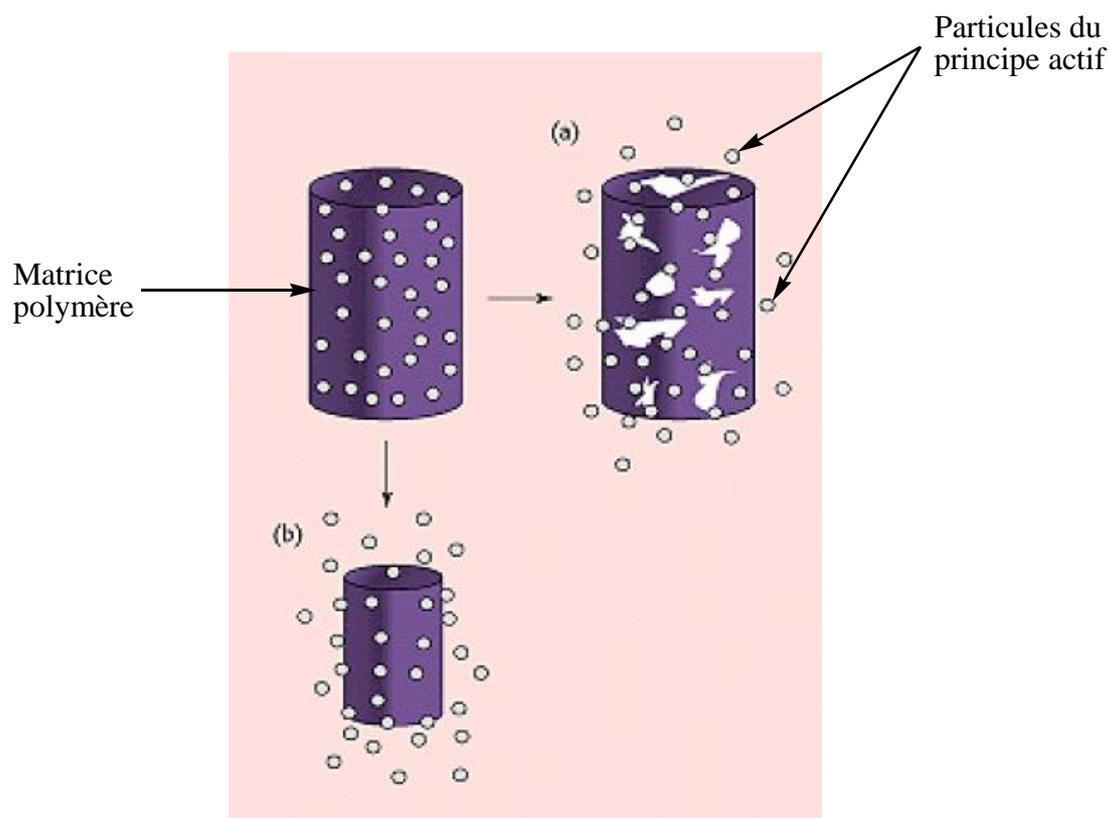
- i. Biodégradation progressive du système polymère contenant le principe actif ;
- ii. Biodégradation de la liaison instable qui lie le principe actif au polymère ;
- iii. Diffusion du principe actif à partir du système polymère.

#### a/ Systèmes bioérodibles et biodégradables

Dans ce cas, le principe actif est incorporé dans une matrice polymère biodégradable. La libération du principe actif implique la décomposition hydrolytique ou enzymatique

progressive du polymère de telle sorte que cette décomposition peut être superficielle ou volumique (V. V. Ranade, 2004).

Les systèmes biodégradables sont avantageux, car d'une part leur utilisation élimine la nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale pour les extraire du corps et d'autre part pour leurs petites tailles et leur faible coût. En plus, les matériaux biodégradables ainsi que leurs métabolites doivent être non-toxiques, non-cancérigènes et non tératologiques (A. K. Bajpai, 2008). La figure 33 explique le mécanisme de la libération d'un principe actif à partir d'une matrice polymère biodégradable.



**Figure 33.** Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle (L. Brannon-Preppas, 1997).

### **b/ Systèmes à chaînes pendants**

Dans ce type de systèmes, les molécules du principe actif sont liées au squelette du polymère par des liaisons chimiques soit directement ou par l'intermédiaire d'une autre molécule qui serve de lien (figure 34). La décomposition enzymatique ou hydrolytique de ces liaisons provoque la libération du principe actif avec une vitesse contrôlée. Les systèmes à chaînes pendants sont utilisés pour une libération contrôlée et ciblée, i.e. ils peuvent être destinés vers un type de cellules ou tissus spécifiques (A. K. Bajpai, 2008 ; V. V. Ranade, 2004).

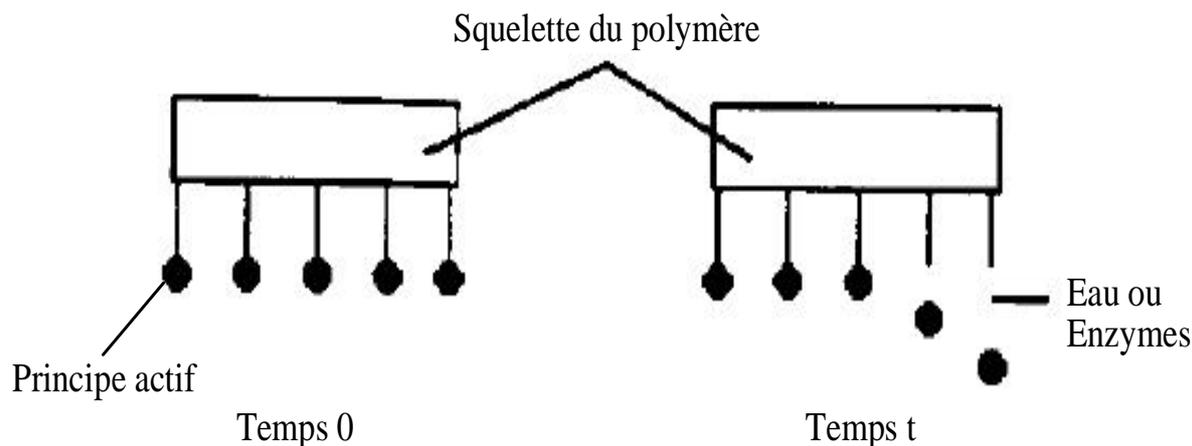


Figure 34. Clivage de squelette polymère (T. J. Kreeger, 1993).

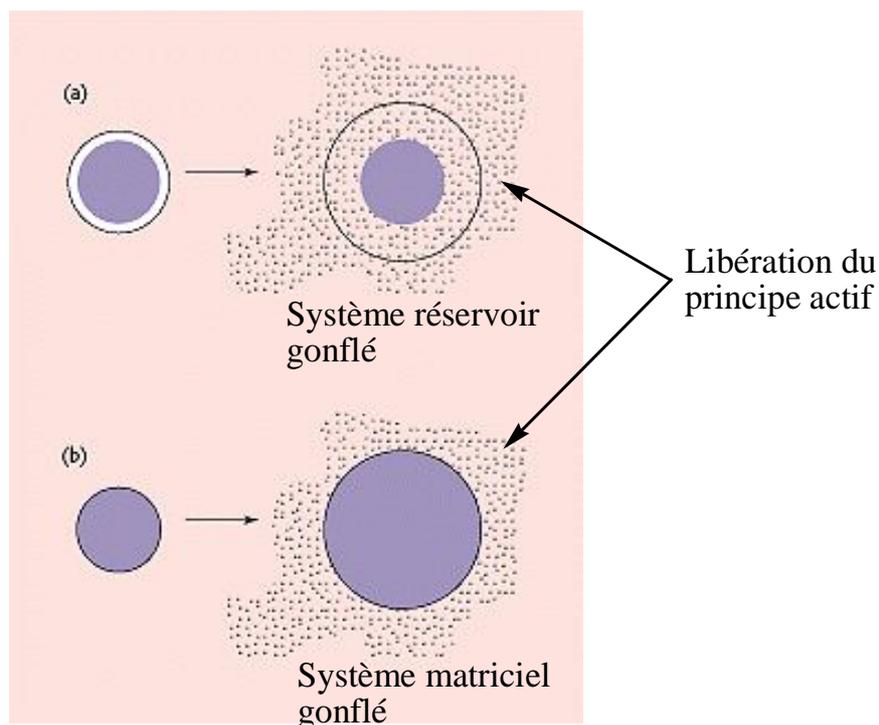
#### II.4.2.3. Systèmes à solvants activés

On distingue deux types de systèmes :

##### a/ Système à gonflement contrôlé

La libération du principe actif dans certains systèmes s'effectue au fur et à mesure que la matrice polymère se gonfle (i.e. changement dans les dimensions de la matrice polymère (V. V. Ranade, 2004) (figure 35). L'exemple typique de cette catégorie de systèmes est l'hydrogel. Ce dernier consiste à une structure enchevêtrée constituée de chaînes macromoléculaires réticulées. Lorsque la matrice hydrogel se trouve au contact d'un solvant thermodynamiquement compatible, les chaînes polymères se relaxent (S. Shukla, 2003). Ce phénomène est lié à la température de transition vitreuse du polymère, par conséquent, on distingue deux possibilités :

- i. Si la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) de polymère est inférieure à la température expérimentale, on dit que le polymère est dans son état caoutchouteux et par conséquent ses chaînes deviennent plus mobiles et permettent une pénétration facile du solvant dans l'hydrogel chargé du principe actif et une libération ultérieure de ce dernier (A. K. Bajpai, 2008 ; R. A. Grinstead, 1992).
- ii. Si la température expérimentale est inférieure à  $T_g$  de polymère, les chaînes polymères dans l'hydrogel ne sont pas suffisamment mobiles pour permettre une pénétration immédiate du solvant (A. K. Bajpai, 2008).



**Figure 35.** Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé : (a) système réservoir, (b) système matriciel (T. J. Kreeger, 1993).

### b/ Systèmes osmotiquement contrôlés

Dans le cas des systèmes osmotiquement contrôlés, la libération du principe actif s'effectue sous l'effet d'une différence de pression entre le système et le milieu biologique environnant. Les premiers systèmes osmotiques ont été développés par Alza Corporation dans les années 70.

Les systèmes osmotiquement contrôlés sont des pompes osmotiques constituées d'un noyau (ou réservoir) de principe actif entouré par une enveloppe polymère semi-perméable osmotiquement active. Le contact de ces systèmes avec le fluide biologique permet à ce dernier de pénétrer à l'intérieur du réservoir à travers la membrane semi-perméable, ce qui provoque la dissolution du principe dans le fluide biologique pour former une solution saturée dans le noyau. Le nombre de molécules de principe actif qui passent en solution est proportionnelle à la pression osmotique dans le noyau. Comme la membrane semi-perméable est rigide, donc pour réduire la pression à l'intérieur du système, la solution saturée du principe actif doit quitter le noyau vers le milieu environnant à travers un petit orifice (D. Jones, 2004 ; V. V. Ranade, 2004). La figure 36 résume le mécanisme général qui régit ce genre de systèmes.

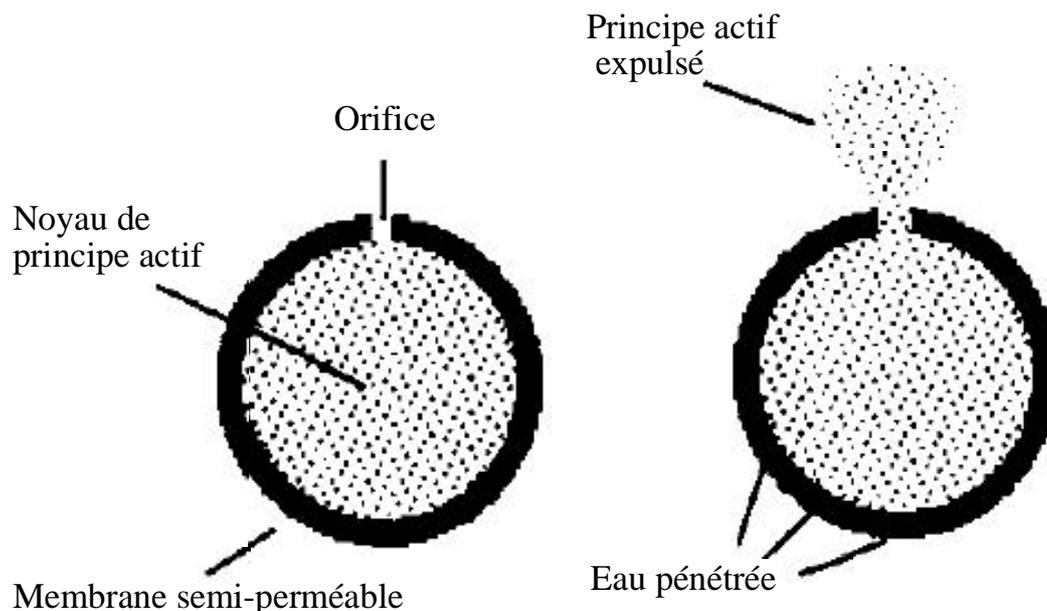


Figure 36. Pompe osmotique (T. J. Kreeger, 1993).

### II.4.3. Différents types de vecteurs de principes actifs et leurs architectures

#### II.4.3.1. Architecture des polymères

L'architecture du polymère décrit la forme d'une seule molécule du polymère qui détermine souvent ses propriétés physicochimique (L. Y. Qiu, 2006). Il existe plusieurs architectures des polymères qui sont :

##### a/ Polymère linéaire

Le polymère linéaire possède la forme architecturale la plus simple. L'application typique des polymères linéaires se concentre dans la fabrication des conjugués polymère-principe actif. Les années 50 marquent la naissance de la première proposition pour relier un principe actif à une chaîne polymère. Le modèle général pour mettre en évidence le conjugué polymère-principe actif à été proposé par Ringsdorf (H. Ringsdorf, 1975). Le modèle est basé sur la combinaison de la chimie et la biologie. Il contient les éléments suivants : squelette polymère, principe actif, lien, groupement de ciblage et groupement de solubilisation. La figure 37 représente un schéma explicatif de ce modèle.

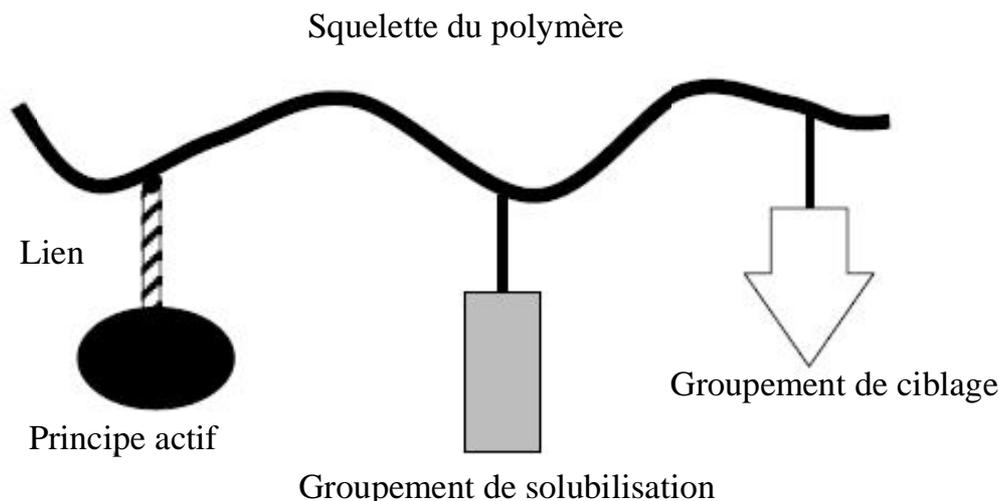


Figure 37. Modèle de Ringsdorf pour le conjugué polymère-principe actif (H. Ringsdorf, 1975).

Les différentes formes architecturales des polymères linéaires utilisées dans le domaine de la vectorisation de principes actifs sont présentées dans la figure 38 suivante.

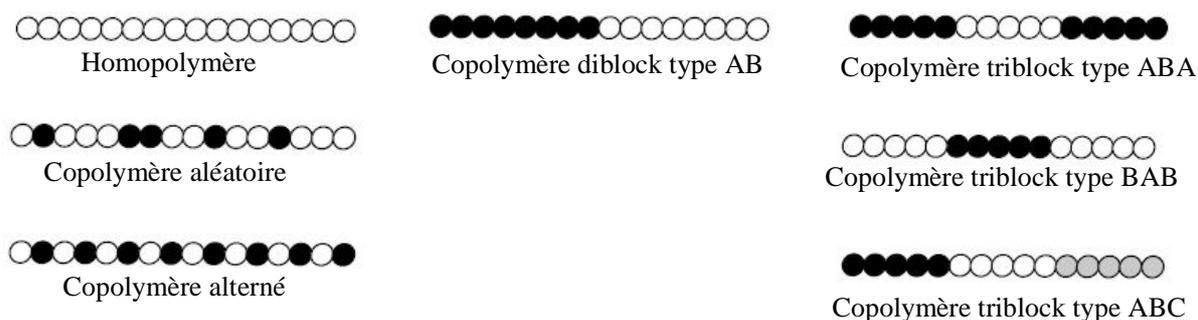


Figure 38. Différentes formes architecturales des polymères linéaires (L. Y. Qiu, 2006).

### b/ Polymères branchés

Des efforts ont été effectués pour comprendre le mécanisme de polymérisation de la synthèse des polymères branchés (L. Y. Qiu, 2006). Selon les propriétés du squelette polymère et l'embranchement, deux méthodes générales ont été appliquées pour la synthèse des polymères greffés. La première méthode consiste à une copolymérisation directe de deux monomères ou plus. Tandis que la deuxième méthode consiste à une utilisation d'un squelette polymère en présence des sites actifs polyfonctionnels comme initiateurs (H. Q. Wie, 1999 ; Y. X. Li, 1997). Les polymères étoiles sont des structures tridimensionnelles où des bras de mêmes masses moléculaires ou de masses différentes émanent d'un noyau central (M.-C. Jones, 2003). Parmi les polymères branchés, on trouve aussi les dendrimères. Ces derniers représentent une nouvelle classe de macromolécules possédant une structure tridimensionnelle dans laquelle une série de branches se développent à partir d'un noyau central (F. Aulenta, 2003 ; E. R. Gillies, 2005). Un dendrimère typique contient trois parties principales : noyau central multifonctionnels, unités embranchées, et groupements superficiels. Les différentes formes

architecturales des polymères branchés sont schématisées dans la figure 39 suivante (L. Y. Qiu, 2006).

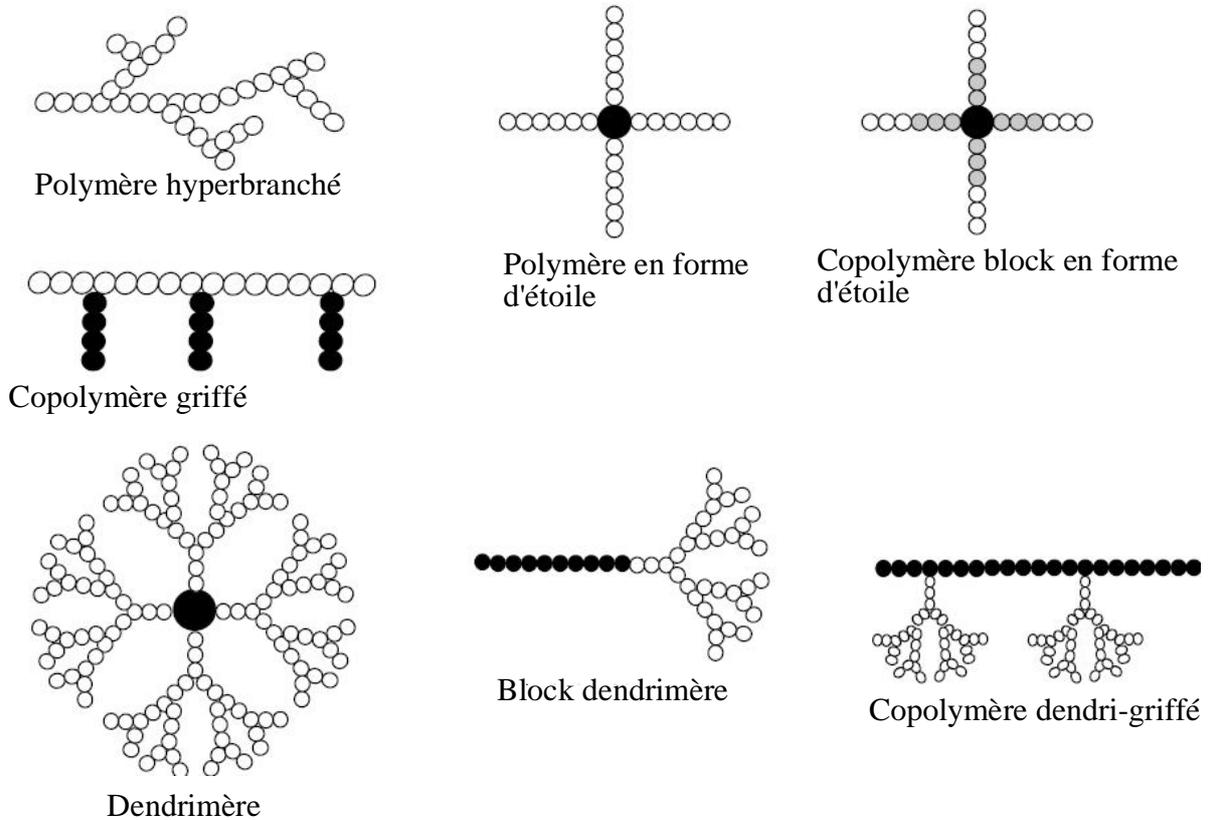


Figure 39. Différentes formes architecturales des polymères branchés (L. Y. Qiu, 2006).

### c/ Polymères réticulés

Il existe plusieurs formes architecturales des polymères réticulés, qui sont schématisés dans la figure 40 ci-dessous.

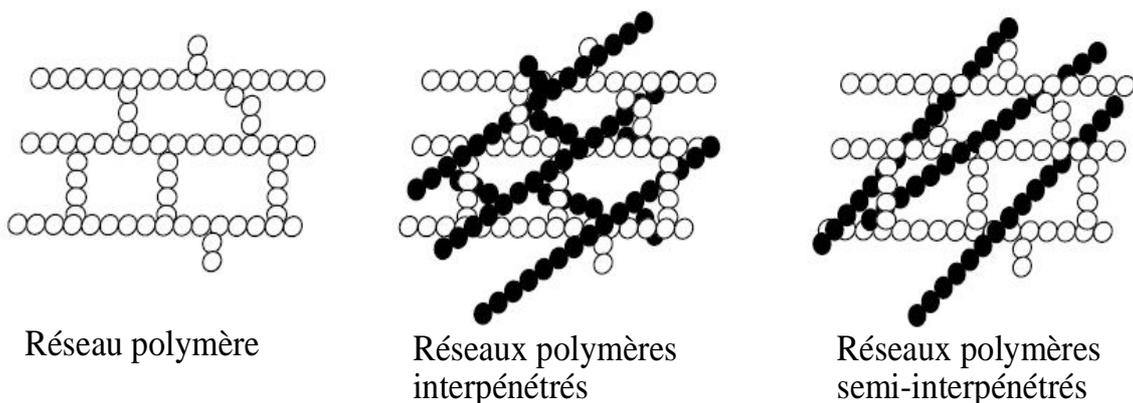


Figure 40. Différentes formes architecturales des polymères réticulés (L. Y. Qiu, 2006).

#### II.4.3.2. Différents types de vecteurs de principes actifs

La structure des vecteurs polymères chargés en principe actif dépend du procédé de fabrication utilisé, de la nature des matériaux polymères et le caractère lipo- ou hydrosoluble du principe actif (A. Wawrezynieck, 2008).

Les premières études pour la conception des vecteurs pharmaceutiques à base de polymères biodégradables ont été basées sur des formulations monolithiques. Ces dernières consistent à des matrices bidimensionnelles d'une géométrie adéquate. Cependant, les matrices monolithiques possèdent certains problèmes intrinsèques, à savoir la nécessité d'être implantés à l'intérieur du corps et aussi leurs faibles vitesses de libération de principes actifs, en particulier dans le cas des principes actifs faiblement perméables comme dans le cas des stéroïdes (S. Lakshmi, 2006). Pour améliorer les vitesses de libération, de nouvelles formes ont été utilisées tel que des microsphères et des microcapsules. Les microsphères sont des formes monolithiques où le principe actif est distribué dans une matrice polymère alors que les microcapsules consistent à un principe actif encapsulé dans une coquille polymère (E. Mathiowitz, 1999 ; R. Arshady, 1999).

Les liposomes sont des vecteurs de médicaments très attractifs car ils sont facilement administrés par voie intraveineuse d'une part et ils sont similaires aux membranes cellulaires d'autre part. Cependant, la faible stabilité des liposomes a poussé le développement de nouvelles formes galéniques à base de polymères qui sont des nanosphères et nanocapsules de diamètre inférieur à un micromètre (S. Lakshmi, 2006).

L'hydrogel forme un autre type de vecteurs matriciels pour la vectorisation de principes actifs, en particulier dans le cas des protéines et des peptides de hauts poids moléculaires (N. A. Peppasa, 2000).

Tous les systèmes décrits précédemment sont destinés à la vectorisation contrôlée de principes actifs d'une part, et aussi pour maintenir la concentration en principes actifs constante dans le corps sur une longue période. Cependant, ces systèmes ne sont pas adaptés pour la vectorisation de tout type de principes actifs. Par conséquent, des systèmes de vectorisation pulsé ont été développés pour la libération d'une certaine quantité du principe actif pendant une courte période après un déphasage de temps. On distingue la vectorisation pulsée intelligente où la libération de principes actifs est contrôlée par des stimuli internes ou externes, et la vectorisation programmable où le principe actif est automatiquement libéré à partir de la matrice à un temps prédéterminé (L. Y. Qiu, 2001). La figure 41 ci-dessous résume les différentes formes de vecteurs pharmaceutiques.

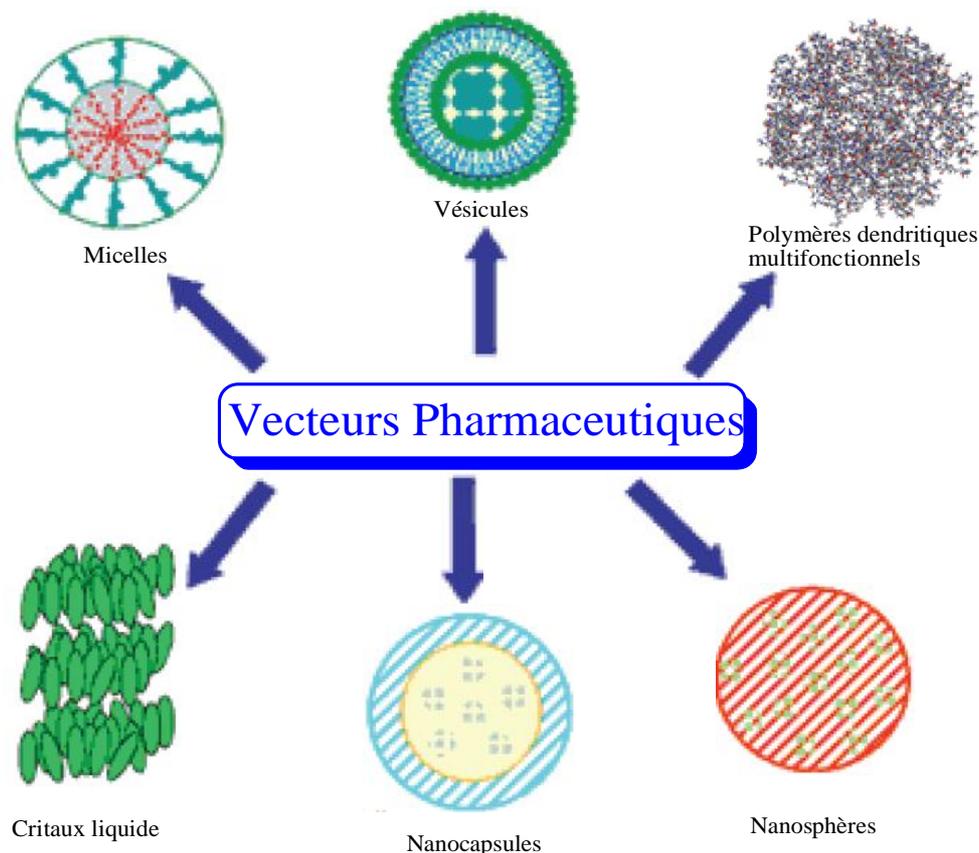


Figure 41. Vecteurs pharmaceutiques (C. Kaprarissides, 2006).

#### II.4.3.2.1. Micelles polymériques

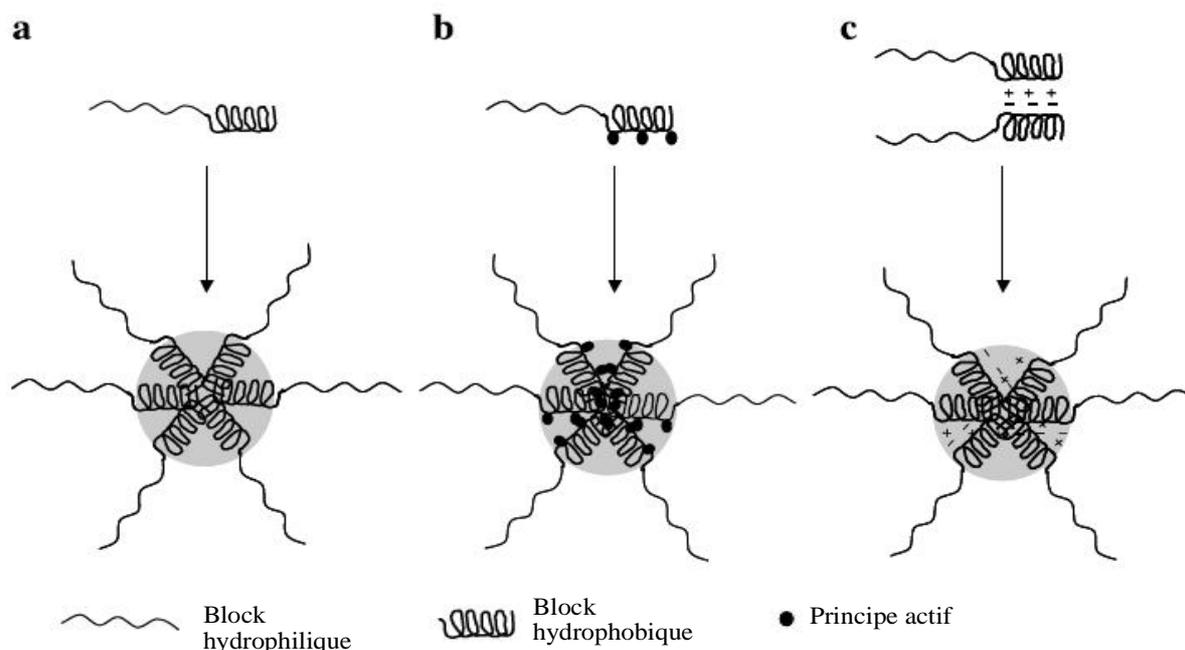
Les micelles sont des nanovecteurs idéals pour les agents insolubles. Ils sont constitués de copolymères qui consistent à des unités monomériques hydrophiliques et hydrophobes. La formation des micelles polymériques résulte de la diminution de l'énergie libre obtenu par l'association des unités hydrophobes entre elles afin de réduire le contact avec le milieu aqueux environnant (J. Jean-François, 2004 ; V. P. Torchilin, 2004 ; N. A. Pappasa, 2000 ; V. P. Torchilin, 2001).

L'auto-association des copolymères amphiphiles dans un milieu aqueux mène à la formation des micelles sphériques de tel sorte que l'extrémité hydrophile du copolymère est orientée vers la surface de la micelle tandis que l'extrémité hydrophobe est orientée vers le noyau de la micelle (N. Hasirci, 2007). En général, lorsque le segment hydrophobe du block amphiphile est plus long que le segment hydrophilique, la micelle aura une forme sphérique. Dans le cas contraire, les blocks copolymères forment des structures non-micellaires, à savoir des tiges, et des lamelles (V. P. Torchilin, 2004).

Il existe au moins trois catégories principales de micelles à base de blocks copolymères linéaires (L. Y. Qiu, 2006) :

- Micelles de blocks copolymères communs,
- Micelles de conjugué copolymère-principe actif,
- Micelles de complexes ionomères.

La figure 42 illustre les différentes catégories de micelles.



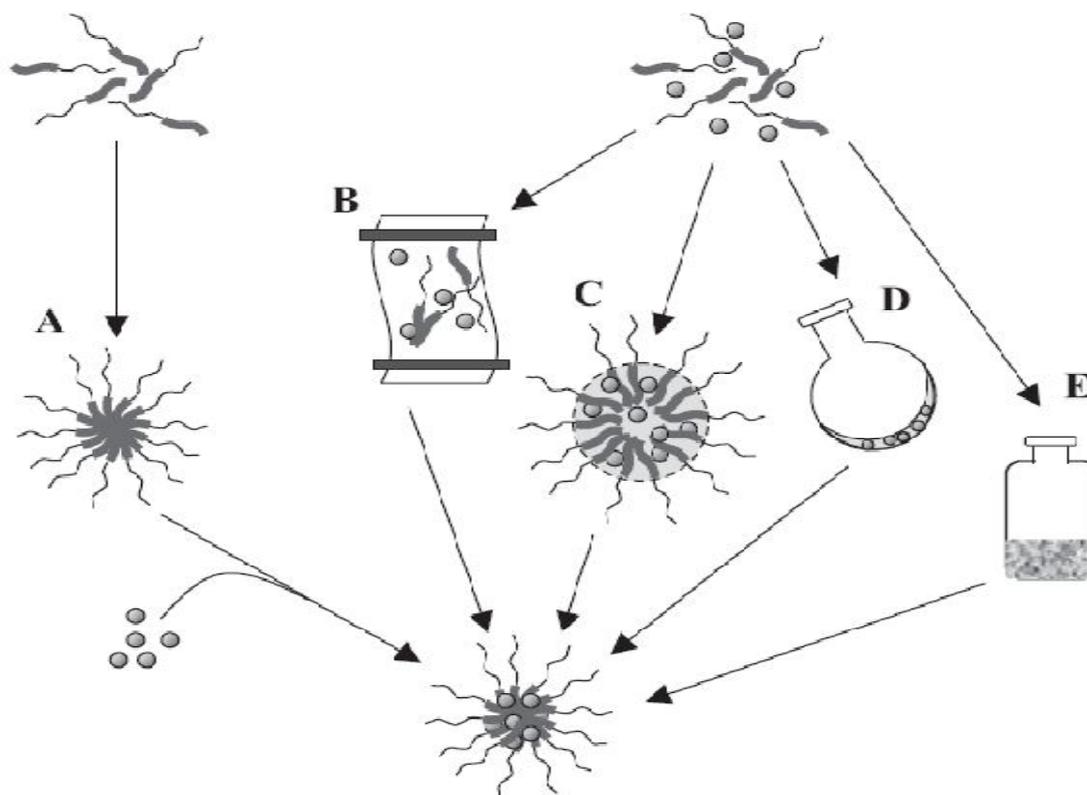
**Figure 42.** Trois principaux types de micelles à base de block copolymère linéaire : (a) micelle de block copolymère commun, (b) micelle de conjugué block copolymère-principe actif, (c) micelle de complexe block ionomère (L. Y. Qiu, 2006).

Les micelles polymériques sont thermodynamiquement stables dans le milieu physiologique, à cause de leur faible concentration micellaire critique. Le diamètre des micelles ne dépasse pas, généralement, 100 nm. Ceci leur donne la possibilité de circuler à long terme dans le sang et améliore leur perméabilité dans les cellules endothéliales à proximité des tumeurs par diffusion passive. La vectorisation ciblée des micelles peut être améliorée si des ligands ou des anticorps sont fixés sur sa surface (N. Hasirci, 2007).

Le noyau des micelles polymériques pharmaceutiques doit montrer une capacité de chargement élevée, un profil de libération contrôlé de principe actif et une bonne compatibilité avec le principe actif incorporé (V. P. Torchilin, 2004).

L'incorporation du principe actif dans la micelle polymérique dépend des propriétés physicochimiques du block copolymère. La première procédure consiste à une dissolution directe du block copolymère avec le principe actif dans un solvant aqueux. Cette procédure est plus utilisée dans le cas de copolymères modérément hydrophobiques, et peut exiger le chauffage de la solution aqueuse pour provoquer la formation de micelles par la déshydratation du segment formant le noyau. La deuxième procédure fait appel à des copolymères amphiphiles peu solubles dans l'eau et à un solvant commun pour le principe actif et le copolymère. Le mécanisme de formation des micelles dans ce cas dépend de la procédure d'extraction du solvant. En effet, si le solvant et l'eau sont miscibles, le mélange copolymère peut être filtré par dialyse où l'extraction lente de la phase organique provoque la formation des micelles. La méthode solution-casting nécessite l'évaporation de la phase organique pour aboutir à des films polymériques où l'interaction polymère-principe actif est favorisée. La réhydratation de ces films par le solvant aqueux chaud produit des micelles chargées en principe actif. Si le solvant et l'eau ne sont pas miscibles, l'incorporation physique du principe actif hydrophobe peut être effectuée par le processus d'émulsion huile-

dans-eau (O/W). La figure 43 illustre les méthodes d'incorporation du principe actif (G. Gaucher, 2005 ; X. Shuai, 2004).



**Figure 43.** Procédures de chargement de principes actifs : (A) équilibre simple, (B) dialyse, (C) émulsion o/w, (D) solution casting, et (E) lyophilisation (G. Gaucher, 2009).

#### II.4.3.2.2. Vésicules polymériques (ou polymèresomes)

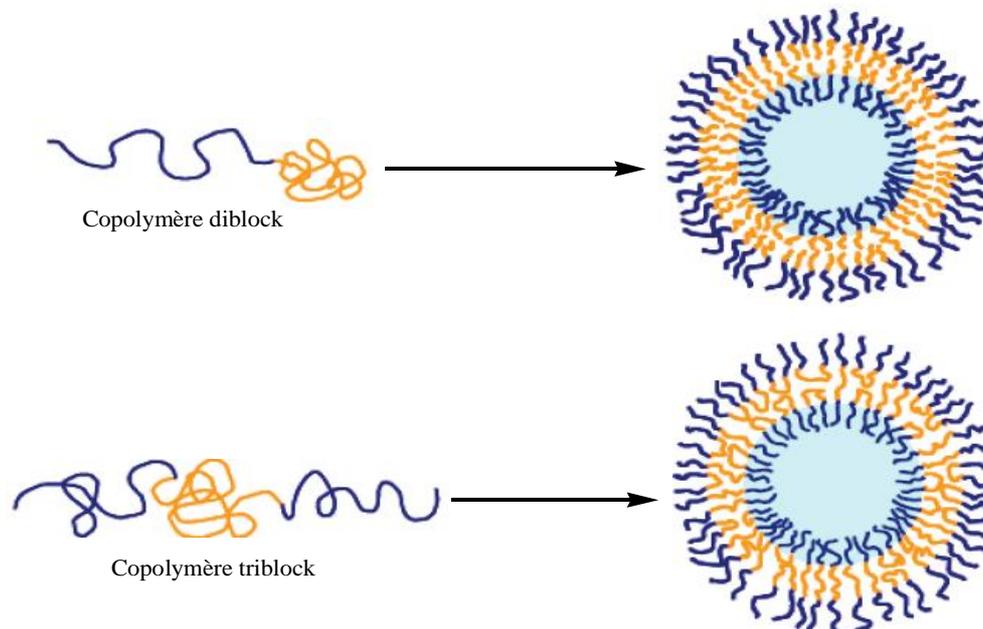
En fonction de leurs architectures et des conditions de préparation, des blocks copolymères amphiphiles peuvent s'auto-associer pour former différents agrégats, à savoir des sphères, tiges, micelles tubulaires, lamelles, ou des vésicules. Des vésicules polymériques possèdent une structure similaire à celle des liposomes, où une cavité hydrophile est entourée par une membrane polymérique hydrophobe appelées polymèresomes (L. Y. Qiu, 2006 ; H. Kakula, 2002).

Les polymèresomes présentent certains avantages comparativement aux liposomes, en plus de leur stabilité, ils ont la possibilité de réguler l'épaisseur de leur membrane (L. Y. Qiu, 2006).

La méthode la plus utilisée pour la préparation des vésicules géantes avec des diamètres de l'ordre de 10 à 200  $\mu\text{m}$  est l'électroformation. Dans ce processus, un courant alternatif est appliqué sur un film polymérique dans une solution aqueuse. La taille des vésicules peut être facilement contrôlée par la variation de voltage et de la fréquence du champ électrique (L. Y. Qiu, 2006).

Une autre méthode appelée injection est appliquée. La solution de polymère organique est injectée lentement dans une solution aqueuse pour précipiter le polymèresome (F. Meng, 2003). Souvent, l'addition directe de l'eau dans une solution de polymère organique est aussi une autre méthode utilisée pour la préparation des polymèresomes (B. M. Disher, 2000).

La formation des vésicules polymériques à partir des copolymères di- et triblock est illustrée dans la figure 44 suivante.



**Figure 44.** Formation des vésicules à base des copolymères di- et triblock (T. Zecheru, 2008).

#### II.4.3.2.3. Micro et nanoparticules

Dans la vectorisation des agents bioactifs, généralement, l'agent actif est dissous, piégé, adsorbé, attaché ou encapsulé dans une matrice polymérique qui a des dimensions de l'ordre de micro ou nanomètre. Selon la méthode de préparation, on distingue des micro ou nanoparticules, sphères ou capsules de propriétés et caractéristiques de libération différentes. Les capsules sont des systèmes vésiculaires où le principe actif est piégé dans une cavité centrale entouré par une membrane polymérique, par contre les sphères sont des systèmes où le principe actif est dispersé physiquement d'une manière uniforme dans la matrice (N. Hasirci, 2007). La figure 45 montre les deux types de micro et nanoparticules.

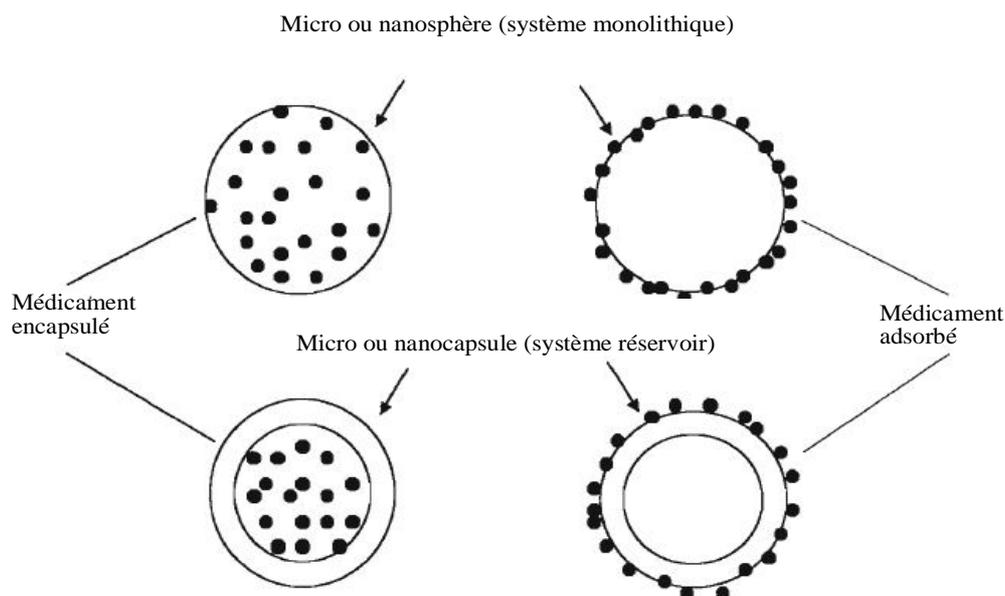


Figure 45. Les deux modèles de particules utilisées en libération contrôlée (J. Jean-François, 2004).

À cause de leurs propriétés physicochimiques attractives, à savoir la taille, le potentiel superficiel et la balance hydrophile/hydrophobe, les nano et microparticules ont été développées au début des années 1970 comme vecteurs utilisés pour la vaccination et pour le transport de médicaments anticancéreux (J. Jean-François, 2004 ; A. K. Bajpai, 2008).

Les nanoparticules sont de formes colloïdales, assimilées à des substances macromoléculaires de diamètre variant entre 10 et 100  $\mu\text{m}$ . Lorsque le diamètre dépasse le micron, soit entre 2 et 300  $\mu\text{m}$  on parle alors de microparticules (A. K. Bajpai, 2008 ; E. Allémann, 1993).

Ils existent plusieurs méthodes utilisées pour la préparation des micros et nanoparticules dont les principales sont la polymérisation de monomères ou la dispersion de polymères préformés. Par exemple, la technique d'émulsification est utilisée pour la préparation des nanocapsules et des nanosphères de poly(acide lactique) (C. Vautheir-Holtzsherer, 1991). Le tableau 13 suivant résume ces différentes méthodes de synthèse.

Tableau 13. Méthodes de synthèse des différents types de nano et microparticules (C. Vautheir-Holtzsherer, 1991).

Type de particules	Méthodes de préparation
Microcapsules	- Coacervation - Polymérisation interfaciale
Microsphères	- Évaporation du solvant - Fusion à chaud - Dénaturation chimique - Réticulation chimique
Nanocapsules	- Émulsion-Polymérisation - Émulsification
Nanosphères	- Émulsion-Polymérisation - Émulsification - Désolvatation

#### II.4.3.2.4. Hydrogels

Les hydrogels sont des réseaux tridimensionnels de haut poids moléculaire composés d'un squelette polymérique, de l'eau et d'un agent de réticulation. Ils sont très utilisés dans le domaine médical et pharmaceutique, par exemple comme organes artificiels et comme systèmes de vectorisation de principes actifs (A. K. Bajpai, 2008 ; M. T. Razzak, 2001).

Les hydrogels sont des matériaux polymériques (polymère naturels ou synthétiques) insolubles dans l'eau à des températures et des pH physiologiques. Ils sont capable de retenir une grande quantité d'eau ou de fluide biologique (> 20 %), ce phénomène est appelé gonflement ou changement de volume. Ce dernier peut être provoqué par un changement dans les conditions externes comme pH, température, force ionique et courant électrique (S. Lakshmi, 2006 ; A. K. Bajpai, 2008) comme le montre la figure 46 suivante.

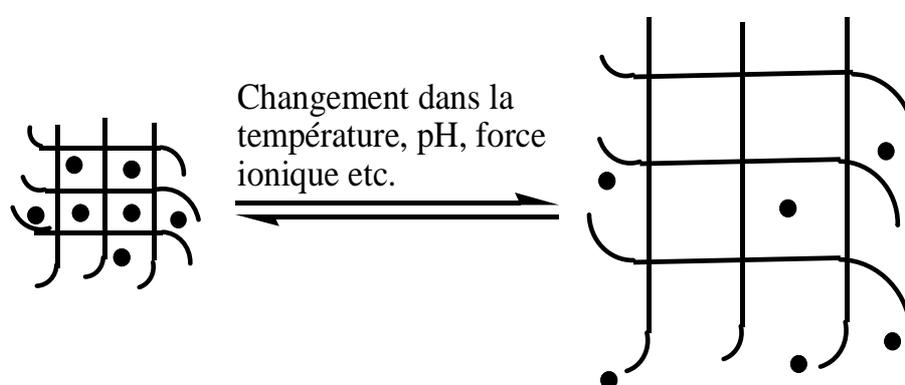


Figure 46. Libération de principes actifs à partir d'hydrogels sensibles aux stimuli et intelligents (A. M. Hillery, 2005).

Les hydrogels peuvent être obtenus à partir des homo- ou copolymères par réticulation physique ou chimique. La réticulation physique est réalisée entre les polymères par des interactions de type Van der Waals et la réticulation chimique se fait entre les chaînes de polymères par des liaisons covalentes ou des liaisons hydrogènes (S. Lakshmi, 2006 ; K. R. Kamath, 1993).

Les systèmes de vectorisation à base d'hydrogels présentent certains avantages, à savoir biocompatibilité élevée, adaptation facile de la libération de principes actifs par le contrôle du degré de réticulation ainsi que le changement dans la structure de polymère qui forme l'hydrogel qui protège le principe actif de la dégradation et de l'inactivation. L'un des avantages significatifs des systèmes de vectorisation de principes actifs à base d'hydrogels est leurs gonflements dans un milieu aqueux. Ces matrices sont sensibles à des stimuli aussi variés que le pH, température, force ionique et courant électrique. De ce fait, deux types d'hydrogels sont à distinguer : hydrogels conventionnels qui sont conçus pour libérer leur contenu localement sans stimulus externe, à un endroit prédéterminé d'où la nécessité d'utiliser des polymères biodégradables, et des hydrogels dits intelligents qui serait, par contre, capable de libérer son principe actif seulement lorsqu'un stimulus spécifique est présent (J. Jean-François, 2004 ; S. Lakshmi, 2006).

## II.5. Application de poly(acide lactique) dans le domaine pharmaceutique

Le poly(acide lactique) est un polyester thermoplastique biodégradable qui possède de bonnes propriétés mécaniques dont les produits de dégradation sont non toxiques. Par conséquent, le PLA est utilisé dans de nombreuses applications (A. P. Gupta, 2007).

À cause de ses propriétés mécaniques comparables aux autres polymères thermoplastiques comme PS et PET, le poly(acide lactique) est utilisé pour la fabrication de fibres, de films, de textiles et d'emballages thermoformés. Dans le domaine de l'emballage, le PLA est utilisé pour la fabrication des sacs de déchets, plats pour fruits et légumes, plats et tasses jetables ... Dans le domaine de textiles, il est utilisé pour la fabrication des rideaux, serviettes, habillements ... (A. P. Gupta, 2007 ; K. J. Jem, 2010).

Comme le PLA est plus léger et plus résistant que les polymères conventionnels, des composites à base de PLA développés par la firme Toyota sont utilisés dans le domaine de l'automobile. Dans le domaine de l'électronique, le PLA est utilisé pour la fabrication de PC portables, de disques compacts et des bobines de films. Le poly(acide lactique) est aussi utilisé dans le domaine de la construction à cause de sa faible inflammabilité en cas d'incendie et de ses propriétés antibactériennes ainsi que sa résistance aux rayonnements UV. Par exemple, il est utilisé pour les capitonnages, les dalles de moquette et pour la fabrication des stores (H. N. Rabetafika, 2006).

Comme le poly(acide lactique) et ses dérivés sont bien tolérés et ne présentent aucune toxicité vis-à-vis de l'organisme, on trouve qu'ils sont très utilisés dans le domaine médical, à savoir fil de suture, implants médicaux et en particulier dans le domaine de la vectorisation de principes actifs (A. P. Gupta, 2007) ; H. N. Rabetafika, 2006).

En 1981, Gurny et al. (R. Gurny, 1981) ont préparé des nanosphères de poly(D,L-acide lactique) chargées en testostérone par la technique d'évaporation/émulsion. Depuis la dernière décennie, des microsphères à base de PLA sont obtenues et employées dans l'immobilisation d'enzymes (T. Hayashi, 1991), comme vecteurs de libération d'agents anticancéreux (L. Ilium, 2000) ou de peptides thérapeutiques comme le goserline utilisée pour le traitement de l'endométriose (K. Nishimura, 1986).

La figure 47 suivante résume les différents domaines d'application de PLA.

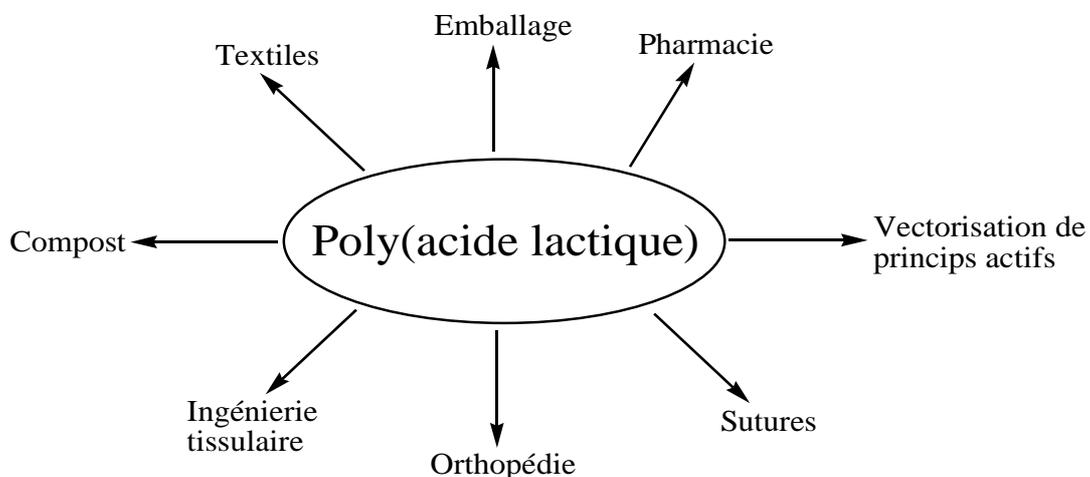


Figure 47. Application de poly(acide lactique) (A. P. Gupta, 2007).

### II.5.1. Rôle de l'interaction polymère/principe actif dans la libération prolongée de principes actifs

La libération du principe actif à partir d'une matrice polymère est régi par trois mécanismes : (a) diffusion Fickienne à travers la matrice polymérique, (b) diffusion à travers des pores remplis d'eau créés lors de gonflement de la matrice polymérique et (c) libération lors de l'érosion de la matrice polymérique. Cependant, il a été montré que l'interaction polymère-principe actif joue un rôle significatif sur la libération de principe actif (C. S. Proiakakis, 2006). En effet, divers agents ont été liés aux différents systèmes polymériques au moyen des liaisons dégradables. Ces systèmes polymériques sont hydrolysés dans le corps vivant en libérant le principe actif à une vitesse prédéterminée. Des polymères fonctionnels contenant des agents bioactifs ont été préparés, soit par une modification chimique de polymères préformés, ou par une copolymérisation directe de monomère fonctionnel souhaité avec le principe actif adéquat (M. Babazadeh, 2006).

L'interaction polymère-principe actif peut être de type covalente, électrostatique ou par pont hydrogène.

Mirzaagha Babazadeh (M. Babazadeh, 2006) a essayé de synthétiser un complexe polymère acrylique- ibuprofène par la méthode de copolymérisation entre le monomère acrylique et la molécule d'ibuprofène. Il a estimé que la molécule d'ibuprofène peut être liée à la chaîne du polymère acrylique au moyen d'une liaison ester clivable au contact de milieu physiologique comme le montre le schéma 2 suivant.

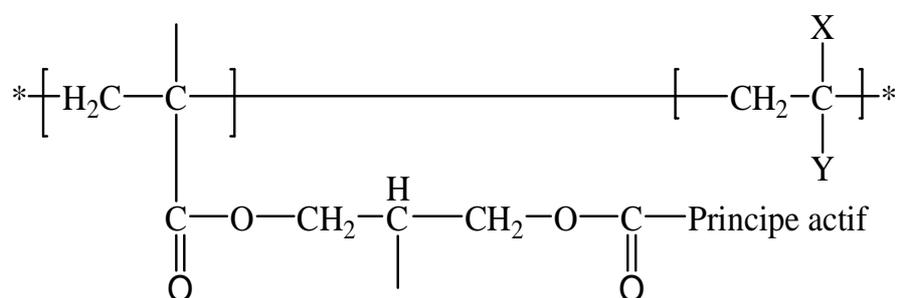


Schéma 2. Représentation de la liaison ester entre la chaîne polymère et le principe actif (Acrylique/IB).

Bingbing Jiang et al. (B. Jiang, 2005) ont préparé des nanoparticules à partir d'un polymère chargé positivement qui est DEAE-dextran et d'un principe actif qui est l'ibuprofène par la méthode de co-précipitation. Les nanoparticules ont été formées avec succès à cause d'une interaction électrostatique entre DEAE-dextran chargé positivement et les molécules d'ibuprofène qui sont chargées négativement, comme il est montré dans le schéma 3 suivant.

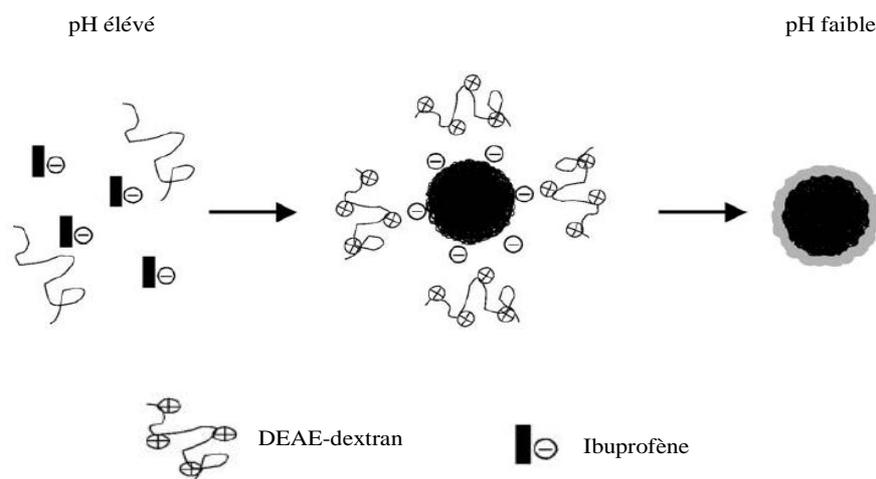


Schéma 3. Possibilité d'une liaison électrostatique entre le polymère et le principe actif (DEAE/IB).

S. G. Kazarian et G. G. Martirosyan (S. G. Kazarian, 2002) ont étudié l'imprégnation de l'ibuprofène dans le polyvinylpyrrolidone (PVP) par les méthodes ATR-IR et Raman. Ils ont constaté qu'il y a une interaction entre le PVP et les molécules d'ibuprofène. Cette interaction est de type par pont hydrogène entre le groupe hydroxyle de l'ibuprofène et le groupe carboxyle de PVP comme le montre le schéma 4 suivant.

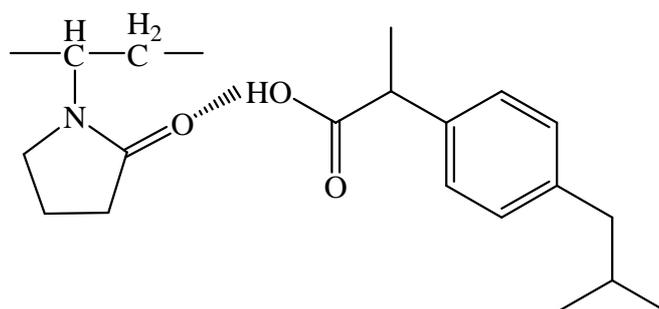


Schéma 4. Possibilité d'une liaison hydrogène entre le polymère et le principe actif (PVP/IB).

## II.5.2. Quelques exemples d'application de poly(D,L-acide lactique) dans le domaine de la vectorisation de principes actifs

### II.5.2.1. Chimiothérapie du cancer

Le cancer est une maladie qui a pour cause la division et la prolifération cellulaires incontrôlées. Ce phénomène est causé par plusieurs facteurs, certains d'entre eux sont exogènes (maladies infectieuses, produits chimiques, tabagisme, exposition aux radiations) et d'autres sont endogènes (profil génétique, hormones). Le cancer est considéré comme l'une des premières causes de mortalité chez l'homme, avec plus de 150 000 nouveaux cas répertoriés au Canada en 2006.

Parmi les méthodes traditionnelles utilisées pour le traitement du cancer on trouve la chirurgie. Cette dernière a été utilisée, particulièrement, pour les tumeurs solides et pour éliminer les foyers tumoraux visibles. Cependant, les foyers de cellules métastatiques difficilement perçus ne peuvent être retirés par une intervention chirurgicale. Par conséquent,

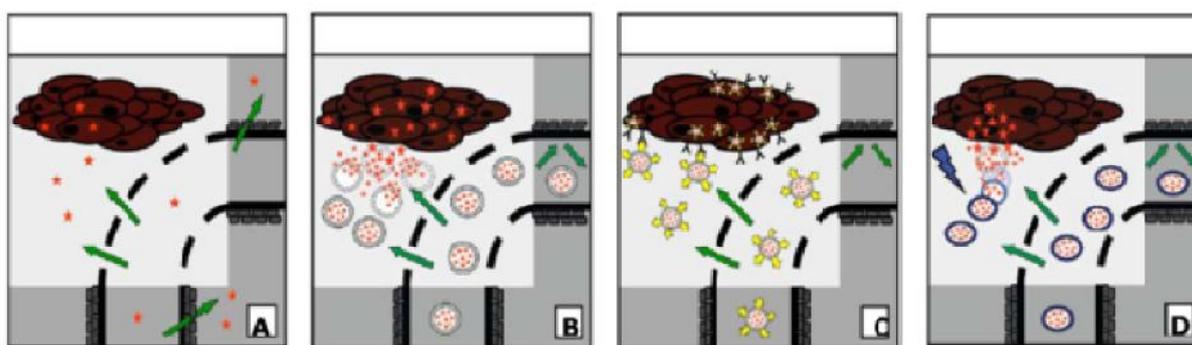
d'autres méthodes à caractère traditionnel, sont souvent envisagées, à savoir la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie (B. A. Chabner, 2006).

La chimiothérapie consiste à un traitement médical ayant recours à de substances chimiques. Cependant, à la différence d'autres classes d'agents chimiques, les agents anticancéreux engendrent une toxicité importante dans l'organisme. Malgré son développement au fil des années, la chimiothérapie se trouve limitée par plusieurs obstacles à savoir les mécanismes de résistance développés par les cellules tumorales vis-à-vis des différents types d'agents anticancéreux et leurs mécanismes d'action. Parmi ces mécanismes, on trouve (D. R. Ryan, 2006) :

- i. Altération de la cible intracellulaire du médicament ainsi qu'une diminution des voies d'activation anticancéreux au niveau cellulaire.
- ii. Plusieurs médicaments anticancéreux sont labiles et susceptibles d'être dégradés au contact du milieu physiologique.

De plus, les traitements chimiothérapeutiques génèrent une toxicité importante dans l'organisme. En effet, cette toxicité est attribuable en partie au manque de spécificité des agents anticancéreux, ce qui provoque une distribution de médicaments non spécifique dans l'organisme affectant les tissus sains et n'atteignant qu'en faible quantité les tissus tumoraux (J. L. Grem, 2006) (figure 48A). D'autre part, plusieurs agents anticancéreux puissants possèdent une solubilité aqueuse limitée, et malgré leur dissolution dans des solvants organiques, il ya risque de précipitation au site d'injection suite à la diffusion rapide du solvant dans le sang (G. Gaucher, 2009).

Plusieurs molécules chimiques sont utilisées pour le traitement du cancer, citant à titre d'exemple paclitaxel (PTX), doxorubicine, étoposide, alcaloïde de la vinca, topotécan (G. Gaucher, 2009) et bléomycine (T. Kumanohoso, 1997).



**Figure 48.** Les stratégies de ciblage d'un principe actif (PA) anticancéreux. (A) libération du PA tant au niveau des tissus tumoraux que les tissus sains, (B) libération du PA dans la tumeur et internalisation du PA par les cellules tumorales, (C) internalisation du vecteur suite à l'interaction spécifique entre la molécule de reconnaissance attachée à la surface du vecteur et son récepteur sur la membrane des cellules cibles, (D) libération du PA en réponse à l'environnement ou à un stimulus externe (T. Lammers, 2008).

Dans le but d'avoir une formulation de principe actif qui serait mieux tolérée, plusieurs types de systèmes colloïdaux à base de polymères ont été appliqués. Pour le ciblage d'un anticancéreux au niveau de la tumeur solide, le vecteur idéal doit avoir un temps de circulation plasmatique prolongée. Ensuite, le vecteur doit sortir de la circulation sanguine et

s'accumuler dans le tissu tumoral. Enfin, une fois dans le tissu cible, le vecteur doit libérer son contenu pour que le principe actif puisse agir au niveau de sa cible intra ou extracellulaire (figures 46B, 46C et 46D). Parmi les polymères utilisés, on trouve les polyesters synthétiques, en particulier, le poly(acide lactique) et ses dérivés (G. Gaucher, 2009).

Le poly(acide lactique) est un polyester aliphatique ayant trois configurations stéréochimiques qui sont poly(D-acide lactique) (PDLA), poly(L-acide lactique) (ou PLLA) et le poly(D,L-acide lactique) (ou PDLLA). Ce dernier est très utilisé comme vecteur de principes actifs soit sous forme d'un homopolymère ou copolymère (ex. PLGA).

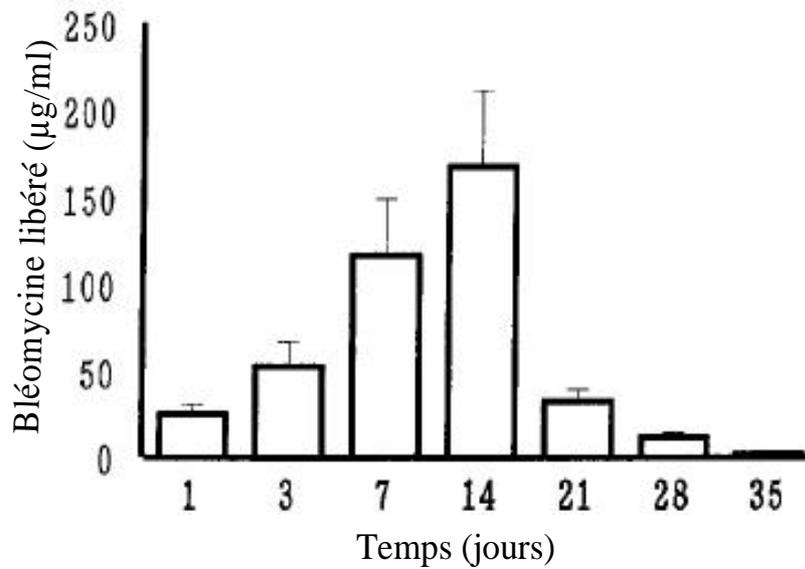
#### **II.5.2.1.1. Utilisation du PDLLA pour améliorer l'efficacité thérapeutique de l'agent anticancéreux bléomycine (BLM)**

La bléomycine est un agent anticancéreux soluble dans l'eau utilisé pour le traitement de nombreux cancers. Cependant, cet agent est rapidement absorbée dans le sang avec une faible distribution sélective, ce qui provoque une toxicité importante dans l'organisme. Pour réduire la toxicité et maintenir la concentration de la bléomycine élevée dans les lésions, divers systèmes de chimiothérapie locale ont été développés (M. Shimada, 1993).

Parmi ces systèmes, citant celui à base de poly(D,L-acide lactique). Toru Kumanohoso et al. (T. Kumanohoso, 1997) ont préparé un nouveau système de vectorisation de la bléomycine pour le ciblage des lésions. Ce système est préparé par l'incorporation de la bléomycine dans un petit cylindre de PDLLA de faible masse moléculaire ( $M_w = 3500$  Da) par la technique de pressurage à l'état fondu.

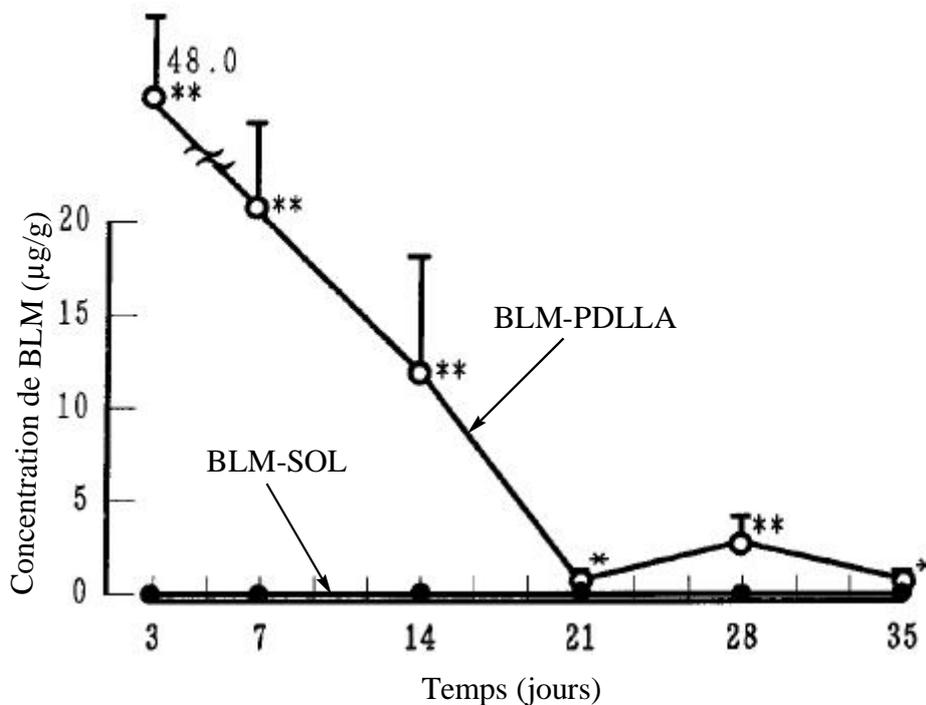
Dans le but de déterminer l'efficacité de la nouvelle formulation BLM-PDLLA comparativement à la solution de PLM (BLM-SOL), un test *in vitro* (pH = 7,4 à 37 °C) pour l'étude de la libération de PLM à partir de la formulation BLM-PDLLA a été effectué d'une part, et d'autre part, des expériences *in vivo* sur des rats ont été aussi réalisées. Toru Kumanohoso et al. (T. Kumanohoso, 1997) ont choisi 84 rats divisés en deux groupes pour tester les deux formulations, la formulation BLM-SOL est injectée dans le dos de chaque rat du groupe 1 (48 rats), et la formulation BLM-PDLLA est implantée dans le dos de chaque rat du groupe 2 (36 rats).

Les résultats trouvés pour le test *in vitro* sont montrés sur la figure 49. D'après cette dernière, le cylindre BLM-PDLLA se dissous progressivement au fil du temps jusqu'à sa disparition complète après 35 jours. Cela signifie que BLM est libéré à partir de la formulation BLM-PDLLA lentement sur une période dépassant les trois semaines.



**Figure 49.** Libération de la bléomycine à partir de BLM-PDLLA dans le milieu physiologique (pH = 7,4 à 37°C).

Pour le test *in vivo*, l'activité de BLM au cours du temps a été mesurée dans 2 cm de tissu sous-cutané autour du site d'implantation dans le cas des cylindres BLM-PDLLA et du site d'injection dans le cas de la solution BLM-SOL. Une activité élevée a été maintenue dans le tissu sous-cutané dans le cas des implants BLM-PDLLA pour au moins 14 jours. Par contre, la solution BLM-SOL n'a démontré aucune activité au-delà de 3 jours (figure 50).



**Figure 50.** Variation de la concentration de BLM dans les tissus sous-cutanés autour de site d'implantation.

En plus, l'analyse macro et microscopique des rats du groupe 2 (traités par BLM-PDLLA) a montré que les tumeurs sous-cutanées ont disparus dans 14 rats parmi 21 après traitement. Le volume de la tumeur a commencé de diminuer 4 jours après traitement jusqu'à sa disparition complète après 27 jours. Par contre, dans le groupe 1 (traités par BLM-SOL), une réponse micro et macroscopique a été détectée dans seulement 5 rats parmi 21, et le volume de la tumeur augmente régulièrement après traitement et 21 rats ont trouvés la mort dans 15 jours comme un résultat de métastase systémique de la tumeur.

En conclusion, Toru Kumanohoso et al. (**T. Kumanohoso, 1997**) ont montré que la formulation BLM-PDLLA libère la bléomycine dans les tissus près du site d'implantation ainsi que dans les ganglions lymphatiques régionaux sur une longue période de temps, et elle a montrée une grande efficacité thérapeutique que la solution BLM-SOL. Ces résultats indiquent que le mélange BLM-PDLLA pourrait être une méthode utile pour un traitement chimiothérapeutique loco-régional.

#### **II.5.2.1.2. Ciblage d'un agent anticancéreux hydrophobe (Paclitaxel) par l'utilisation d'un copolymère amphiphile (PVP-b-PDLLA)**

Le paclitaxel est une molécule modèle pour le traitement du cancer. À cause de sa faible solubilité dans l'eau, le paclitaxel (PTX) a été mélangé avec l'huile de recin polyoxyéthylée (CrEL) pour la préparation d'une nouvelle formulation appelée Taxol (c'est la forme commerciale de PTX). Cette dernière a été utilisée en 1985 pour le traitement du cancer de l'ovaire réfractaire (**D. J. I. Kingston, 1995**).

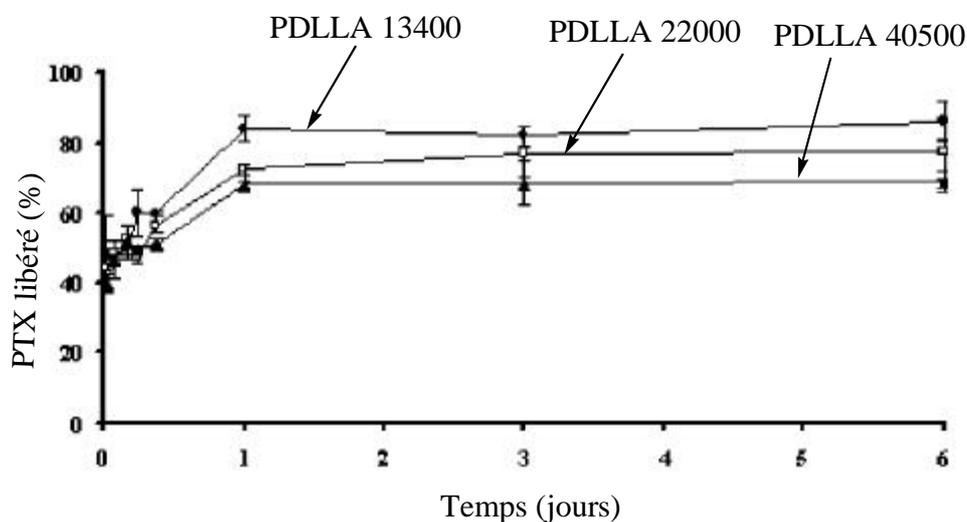
La résistance des cellules anticancéreuses peuvent limiter l'efficacité du PTX en provoquant le passage rapide de PTX à travers la membrane cytoplasmique (i.e. diminution de la concentration de PTX autour de site d'action) (**E. K. Rowinsky, 2006**). En plus, la formulation Taxol présente un certain nombre de problèmes, à savoir les patients ont eu une réaction de choc anaphylactique et d'hypersensibilité sévère caractérisée par la dyspnée, l'urticaire, l'angioédème et l'hypotension (**H. Gelderblom, 2001**).

Afin de résoudre certains défis liés à la formulation de paclitaxel hydrophobe et pour minimiser des réactions d'hypersensibilité sévères de surfactif CrEL formant le Taxol, des nanoparticules à base de copolymère amphiphile (PVP-b-PDLLA) chargées de PTX ont été développées.

Genevière Gaucher et al. (**G. Gaucher, 2007**), ont préparé des nanoparticules de PDLLA chargées de PTX et entourées d'une couronne hydrophile de PVP. Ces nanoparticules sont préparées par la méthode d'émulsion huile/eau (H/E) suivi par évaporation de solvant. Différentes techniques ont été utilisées pour caractériser l'interaction entre la matrice polymérique et le principe actif ainsi que pour déterminer l'efficacité de ces nanoparticules dans le contrôle de la libération du principe actif dans le milieu physiologique. Parmi ces méthodes, citant la DRX, la DSC et le test de dissolution.

L'étude du profil de libération *in vitro* de PTX à partir des nanoparticules dans un milieu physiologique (pH = 7,4 à 37 °C) a montré une libération de PTX rapide au début qui pourrait être attribué à la présence de molécules du PTX près de la surface des nanoparticules. Ensuite, la vitesse de libération de PTX devient inversement proportionnelle à la masse molaire de PDLLA formant le cœur des nanoparticules. En effet, le PDLLA de masse molaire plus

élevée crée un environnement plus visqueux menant à une meilleure rétention de PTX dans le vecteur et à une libération prolongée sur plusieurs jours (figure 51) (G. Gaucher, 2007 ; T. Niwa, 1993).



**Figure 51.** Cinétique de libération de paclitaxel à partir des nanoparticules de PDLLA préparées dans le dichlorométhane comme solvant organique.

À la lumière des résultats de libération in vitro du PTX, les nanoparticules à base de PDLLA ont été sélectionnées pour les expériences de pharmacocinétique et de biodistribution. Un double marquage à la radioactivité a été appliqué afin de suivre le vecteur et le principe actif simultanément dans le sang et dans les organes. Le PTX solubilisé dans les micelles de CrEL (Taxol) a été inclus dans l'étude comme formulation contrôlée. Ces expériences ont été essayées sur des rats. Les résultats ont montré que les nanoparticules de PDLLA confèrent des temps de circulation plasmatique prolongé au paclitaxel chez l'animal. Ces nanoparticules de PDLLA ont permis un ciblage du PTX au niveau des tissus tumoraux supérieurs comparées à la forme commerciale (Taxol).

En résumé, l'incorporation de paclitaxel dans de nanoparticules de PDLLA est possible et que ces nanoparticules ont assurées une libération in vitro contrôlée sur plusieurs jours. Enfin, les nanoparticules polymères de PDLLA constitueraient une stratégie de vectorisation mieux adaptée au ciblage tumoral du PTX.

#### II.5.2.2. Application de poly(D,L-acide lactique) dans le domaine de l'antibiothérapie

À la différence de l'antibiothérapie générale, l'antibiothérapie locale est essentiellement limitée aux sites opératoires, afin de prévenir et/ou de guérir les infections locales qu'il faut toujours redouter après une intervention chirurgicale. On connaît les inconvénients de l'antibiothérapie générale : injections douloureuses avec irritation des tissus, toxicité rénale ou hépatique et nécessité d'administrations répétées (V. Michel, 1993).

Au début, les chirurgiens utilisaient des biomatériaux implantés sur le site opératoire avant suture de la plaie chirurgicale, mais l'adhérence bactérienne aux biomatériaux ainsi que la participation de plusieurs microorganismes dans la formation de bio-films sur des corps

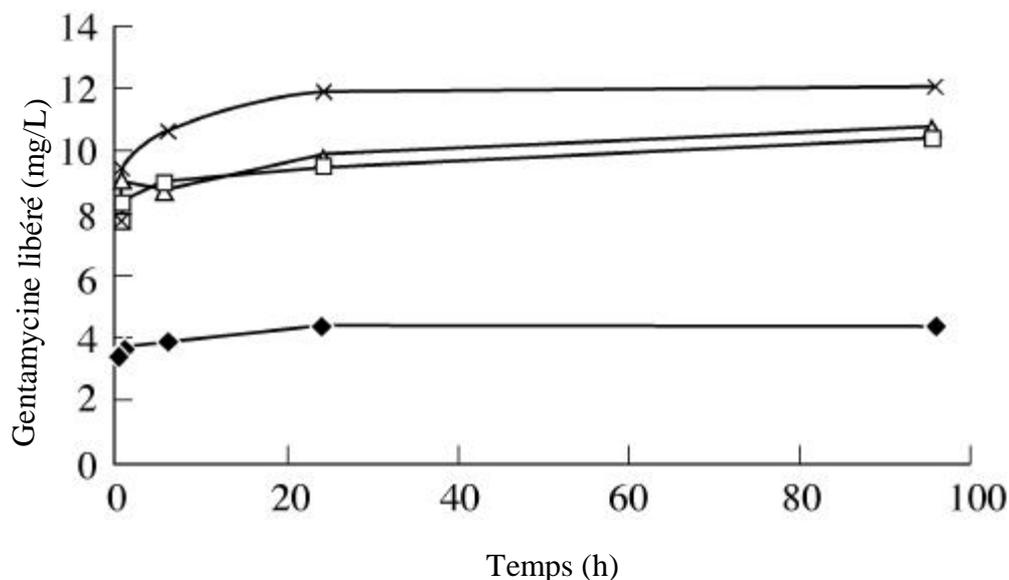
étrangers ont été à l'origine de divers complications. Ces dernières se manifestent par des infections et une intégration insuffisante des implants, ce qui a limité l'utilisation des biomatériaux dans le corps humain (H. Gollwitzer, 2003). Même le traitement de ces infections a généré des problèmes pour le patient ainsi que pour l'établissement sanitaire : long séjour dans l'hôpital, augmentation de la morbidité et de la mortalité et des conséquences économiques très sérieuses (C. K. Hebert, 1996).

Pour remédier à ces inconvénients cités précédemment, des compositions biorésorbables destinées à être implantées sur le site opératoire, avant suture de la plaie chirurgicale, ont été utilisées. Elles permettent de mettre en œuvre une antibiothérapie interne locale par libération progressive de la substance antibiotique (V. Michel, 1993).

Hans Gollwitzer et al. (H. Gollwitzer, 2003) ont proposé d'étudier les propriétés antibactériennes du poly(D,L-acide lactique) de faible poids moléculaire contenant le principe actif (gentamycine). Les implants médicaux utilisés sont de nature acier inoxydable et alliage de Titane (TiAl6V4). La bactérie choisie est l'un des microbes pathogènes les plus importants appelée *Staphylococcus epidermidis* (ou *S. epidermidis*).

La déposition du mélange PDLLA-gentamycine (dissous dans l'acétate d'éthyle) sur les implants a été réalisé par la technique dite « solvant casting ». Plusieurs techniques ont été utilisées pour caractériser l'effet de cette enveloppe biodégradable et biocompatible sur la réduction du contact implant-bactérie. Des tests de dissolution in vitro de l'antibiotique à partir des implants enveloppés de PDLLA (pH 7,4 à 37 °C), comptage de la quantité totale de bactérie adhérentes à la surface des implants par radio-étiquetage et la microscopie électronique à balayage (MEB) pour voir la morphologie de la surface externe des implants.

- i. L'analyse MEB a révélé que l'enveloppe PDLLA des implants reste stable et que les bactéries sont complètement détachées des implants.
- ii. Le test de libération de gentamycine à partir des implants dans un milieu physiologique (pH = 7,4 à 37 °C) a montré que la libération de gentamycine se fait d'une manière continue pour au moins 96 heures. La figure 52 montre le profil de libération de gentamycine à partir de chaque échantillon. Le graphe montre une libération rapide de l'antibiotique dans les premières heures suivie d'une libération lente et continue dans le reste du temps. La concentration de gentamycine de l'échantillon non traité reste constante sur tout l'intervalle de temps de l'étude.
- iii. Le nombre total de bactéries adhérentes a augmenté dans tous les échantillons enveloppés par le PDLLA, mais le nombre de bactéries capables de se développer a diminué dans les implants enveloppés par le PDLLA comparativement aux implants non traités.



**Figure 52.** Profils de libération de gentamycine à partir de l'acier inoxydable recouvert de PDLLA.

En résumé, l'enrobage des implants médicaux par le PDLLA a augmenté le nombre total de microorganismes attachés aux implants, mais au même temps il a réduit significativement le nombre de bactéries vivantes même sans l'antibiotique, suggérant que l'enveloppe de PDLLA pur présente une action bactéricide contre *S. epidermidis*. Enfin, l'incorporation de gentamycine dans le PDLLA donne un système de vectorisation de médicaments local.

### II.5.2.3. Application dermato-thérapeutique de poly(D,L-acide lactique)

La dermatologie est une partie de la médecine qui étudie et soigne les maladies de la peau et ses anomalies inesthétiques. Les formes galéniques classiques appliquées sur la peau peuvent pénétrer à travers la stratum corneum et les follicules pileux sans distinction. Des maladies associées aux follicules pileux peuvent apparaître, comme acné vulgarise qui est due principalement à un dysfonctionnement des glandes sébacées situées à la base des follicules pileux de la peau.

Des micro et nanoparticules ont été étudiées pour le traitement dermatologique depuis des décennies et certains de ces formulations sont déjà commercialisés. Plusieurs types de particules sont actuellement utilisées comme vecteurs de principes actifs pour des applications topiques, à savoir liposomes modifiés, nanoparticules lipidique solides et des polyesters biodégradables comme PLA, PLGA et PCL. Les nanoparticules sont très intéressantes pour des applications dermatologiques à cause de leur tendances à pénétrer et à s'accumuler dans les orifices des follicules pileux de la peau. C'est pourquoi les nanoparticules ont été proposées pour la délivrance spécifique de médicaments vers les structures pilosébacés (F. Rancan, 2009). L'application des particules chargées de principes actifs dans les traitements dermatologiques implique la réduction des voies transépidermales et l'augmentation de la concentration en principes actifs dans les follicules pileux (J. Lademann, 2008). Cette accumulation préférentielle implique une amélioration de l'effet thérapeutique des principes actifs dans la dermatologie, en

particulier, dans la thérapie des maladies associées aux follicules pileux de la peau (F. Rancan, 2009). En effet, le dépôt de particules dans les follicules pileux assurent une libération prolongée de principes actifs, ce qui permet la réduction de la dose et d'éviter l'administration répétée de médicaments (M. Schäfer-Korting, 2007).

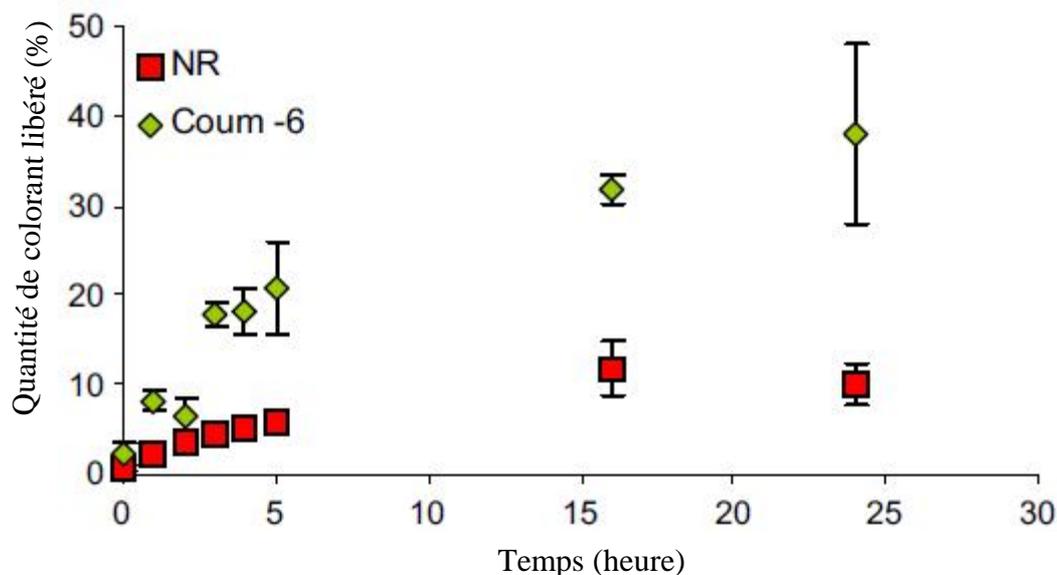
Rancan et al. (F. Rancan, 2009), ont étudié la convenance des nanoparticules à base de poly(D,L-acide lactique) comme un vecteur pour la vectorisation transépidermale de principes actifs. Pour se faire, deux types de nanoparticules de PDLLA ont été utilisées : des particules de 228 nm de diamètre chargées avec rouge de nile (NR\_PDLLA\_228) et des particules de 365 nm de diamètre chargées avec la coumarine-6 (Coum\_PDLLA\_365). Rouge de nile est choisi à cause de son émission dans le spectre du visible où la peau présente une faible auto-fluorescence et la coumarine-6 est choisi à cause de sa haute fluorescence.

Le profile de pénétration des nanoparticules de PDLLA dans les follicules pileux de la peau chez l'homme, la libération du colorant incorporé et la perméation du colorant dans l'épiderme et la structure pilosébacé ont été étudiés.

Les nanoparticules de PDLLA (30 000 g/mol) ont été préparées par la méthode d'émulsion huile/eau suivie de l'évaporation du solvant. La peau humaine a été obtenue, après 24 heures après excision chirurgicale, à partir des volontaires en bonne santé subissant une chirurgie plastique. Des colorants fluorescents ont été incorporés dans les particules de PDLLA dans le but de faciliter la détection microscopique des particules, comme les composés lipophiles modèles pour l'étude de la libération des substances incorporés d'une part, et leur diffusion hors des particules ainsi que leur rétention dans les différents compartiments de la peau, d'autre part.

Rancan et al. (F. Rancan, 2009), ont trouvé que des particules de PDLLA se sont accumulées préférentiellement dans les follicules pileux, tel que, approximativement 50 % des follicules pileux analysées sont occupées par les particules de PDLLA. Dans 12–15 % des follicules pileux, les particules de PDLLA ont pénétrées dans l'infundibulum et ont été également observées dans l'entrée des glandes sébacés. L'accumulation des particules dans les follicules pileux a été accompagnée par la libération des colorants dans l'épiderme viable et leur rétention dans les glandes sébacés pour 24 heures. Le test de libération in vitro des colorants dans un système biphasique, consistant à un solvant organique lipophile et une solution tampon, a été effectué. La cinétique de libération de rouge de nile et coumarine-6 à partir des particules de PDLLA a montrée une libération rapide dans la phase organique suivi par un plateau après environ 16 heures (figure 53).

La libération rapide de NR et Coum-6 à partir des nanoparticules de PDLLA après contact avec le solvant lipophile peut être due à la partition des colorants entre le noyau lipophile des particules et le solvant lipophile ainsi que la dissolution de polymère dans la phase lipophile. Par contre la libération lente des colorants à partir des particules dans la phase aqueuse est due à l'hydrolyse de polymère et à l'érosion des particules. La concentration locale élevée atteinte par les nanoparticules accumulées dans la tranche de la peau et les conduites folliculaires pourrait donc favoriser l'agrégation des particules dénaturées.



**Figure 53.** Libération in vitro de nile rouge (NR) et coumarine-6 (Coum-6) à partir des particules de PDLLA dans un système biphasique (hexane/solution tampon).

En conclusion, la formation des agrégats de particules, qui sont observés dans le test in vitro et in vivo, suggère que les particules de PDLLA, à la différence des particules solides stables comme les nanosphères de polystyrène, ne s'accumulent pas seulement, mais aussi se déstabilisent et libèrent son contenu en colorant tout et en formant des agrégats dans les conduites des follicules pileux. Par conséquent, les particules de PDLLA peuvent être des candidats idéals pour la conception des systèmes de vectorisation de médicaments dans le but d'assurer le ciblage de principes actifs dans les follicules pileux (F. Rancan, 2009).

### En résumé

Ce deuxième chapitre bibliographique nous a permis de décrire le concept général de la vectorisation de principes actifs au moyen des polymères et en particulier, ceux à caractère biodégradable. Nous avons décrit les différents systèmes ainsi que les différentes architectures et les types de polymères exploités dans le domaine de la vectorisation de médicaments. On a pu constater que dans la plupart des cas, il s'agit de copolymères à bloc et que les architectures griffées sont assez peu nombreuses. Enfin, nous avons clôturé ce chapitre par quelques exemples d'applications récentes de poly(D,L-acide lactique) (PDLLA) dans le domaine pharmaceutique, en particulier dans le domaine de vectorisation de médicaments. On a pu constater que le PDLLA est très utilisé comme vecteurs de médicaments grâce à ces propriétés de biodégradabilité, biorésorbabilité et biodisponibilité. On a constaté, également, que le poly(D,L-acide lactique) peut être utilisé comme homopolymère ou sous forme d'un bloc copolymère amphiphile (ex. PLGA, PDLLA-PVP ...).

---

# SECTION EXPÉRIMENTALE

---

---

## Chapitre III. Matériaux et méthodes utilisées

---

## **Chapitre III. Matériaux et méthodes utilisées**

### **Partie I. Synthèse de poly(D,L-acide lactique) par la méthode de polycondensation azéotropique**

#### **I.1. Introduction**

L'existence des groupements fonctionnels –OH et –COOH dans la molécule d'acide lactique lui permet d'être converti directement en un polyester par polycondensation. Cependant, cette réaction ne permet pas d'avoir des masses moléculaires assez élevées, à cause des difficultés inhérentes conduisant l'équilibre de déshydratation dans la direction de l'estérification. Pour surmonter cette difficulté, l'utilisation de solvants organiques pour la distillation azéotropique de l'eau de condensation, en présence d'un catalyseurs, permet le contrôle de l'équilibre entre acide lactique, H<sub>2</sub>O et PLA, et par conséquent des masses moléculaires relativement élevées peuvent être obtenues (K. M. Nampothiri, 2010).

Ajioka et al. (M. Ajioka, 1998), ont montré que des masses moléculaires élevées de PLA peuvent être obtenues par une étape de polycondensation, à condition que des solvants organiques azéotropiques sont employés.

Pour une application de PLA dans le domaine pharmaceutique, des caractéristiques de biodégradabilité et de biorésorbabilité sont exigées, par contre la résistance mécanique n'a pas d'importance particulière. Dans ce cas, des masses moléculaires de l'ordre de 2 à 3.10<sup>3</sup> Da semblent plus adéquates pour de telles applications (C. S. Proikakis, 2002).

#### **I.2. Matériaux utilisés**

Le D,L-acide lactique (85 %), ayant pour formule brute C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> et une masse molaire de 90,08 g/mol, produit par la compagnie BIOCHEM Chemopharma, a été utilisé. C'est un liquide de couleur jaune et corrosif, possède un point de fusion de 16,8 °C et un point d'ébullition de 122 °C (à 12 mmHg).

Le Xylène, ayant pour formule brute C<sub>8</sub>H<sub>10</sub> et une masse molaire de 106,16 g/mol, a été utilisé comme solvant azéotropique. C'est un liquide incolore avec une densité de 0,861 g/cm<sup>3</sup>, possédant un point de fusion de 13,2 °C et un point d'ébullition de 138,35 °C. Il est très soluble dans l'éthanol et dans le diéthyle éther et insoluble dans l'eau.

Le Chlorure d'étain dihydraté (SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O), de masse molaire de 225,63 g/mol et d'une densité de 2,71 g/cm<sup>3</sup> a été utilisé comme catalyseur. C'est un solide cristallin de couleur blanche et corrosif produit par la compagnie BIOCHEM Chemopharma. Il possède un point de fusion de 37 °C et un point d'ébullition de 623 °C. Il est soluble dans plusieurs solvants organiques (éthanol, acétone et l'éther) et insoluble dans le xylène.

#### **I.3. Protocole expérimental**

100 ml d'une solution de D,L-acide lactique a été versée dans un ballon tri cols de 500 ml. Dans le but d'éliminer les molécules d'eau présentes dans la solution, cette dernière a été chauffée jusqu'à 100 °C pendant 24 h. Ensuite, un volume de 250 ml de xylène 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 dans la solution par barbotage avec un gaz inerte (Argon), la réaction de polycondensation s'est effectuée à une température de 138 °C pendant un temps déterminé. La température de la réaction a été ajustée à l'aide d'un régulateur de température muni d'un thermocouple. L'élimination de l'eau produite durant la polycondensation s'effectue, durant toute la durée de la réaction, par distillation azéotropique avec le xylène (figure 54) (C. S. Proikakis, 2002 ; K. W. Kim, 2002).

Pour synthétiser des polymères PDLLA de différentes masses moléculaires, on a choisi trois temps de réaction à savoir 41, 55 et 65 heures. Une fois la polycondensation terminée, un mélange visqueux a été obtenu après refroidissement à l'air ambiant. L'addition continue du méthanol (solvant de précipitation pour le PLA) dans le mélange visqueux a permis de faire précipiter le polymère. Le produit blanc obtenu a été récupéré par filtration et laissé sécher à l'étuve à 40 °C. Enfin, comme les produits de synthèse sont généralement non pur, une procédure de recristallisation du polymère obtenu a été nécessaire. Le polymère a été dissous dans du chloroforme, ensuite une addition continue du méthanol a permis d'avoir un précipité blanc et après séchage le produit sec obtenu a été réduit en poudre.

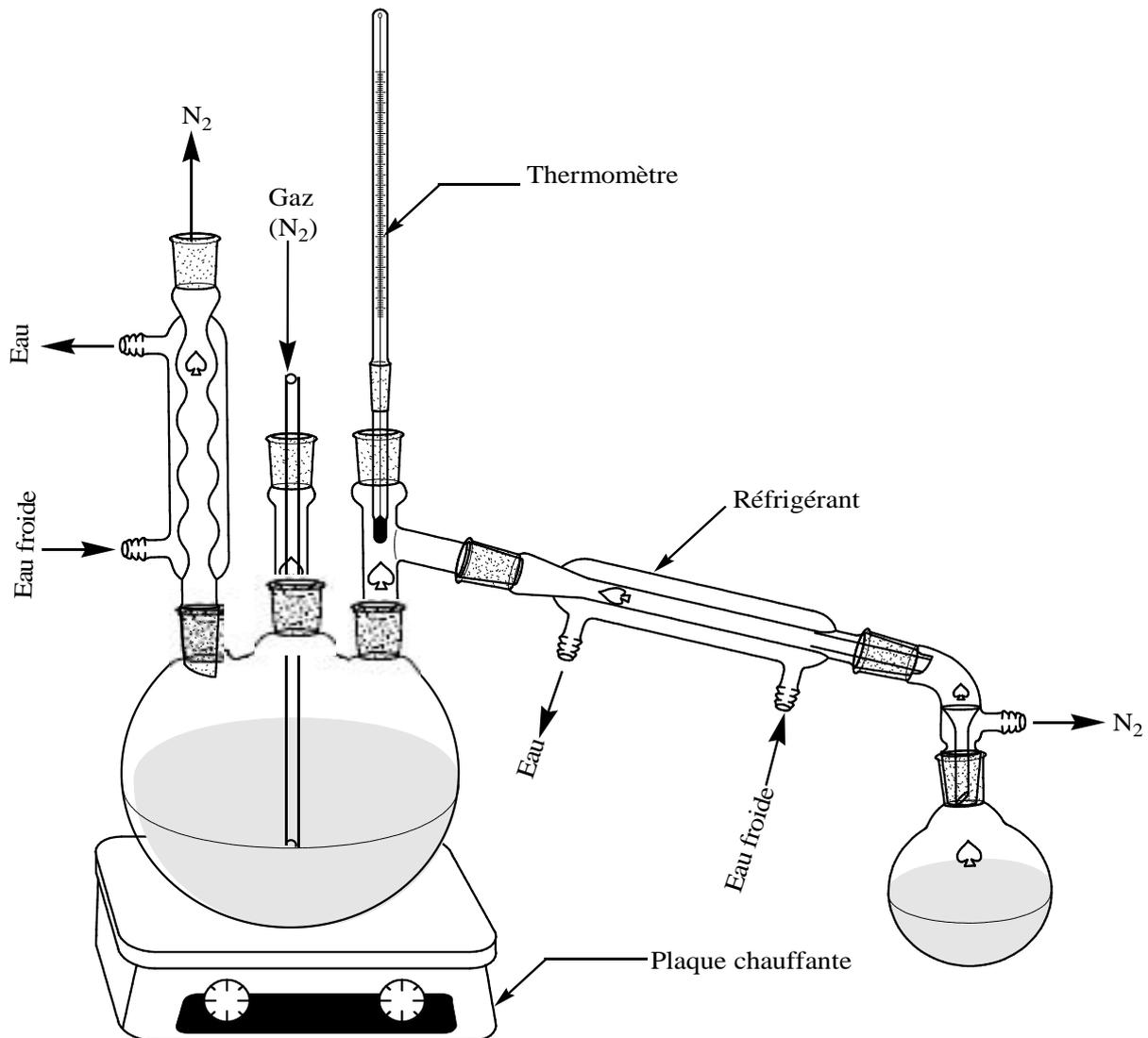


Figure 54. Montage de polymérisation azéotropique de D,L-acide lactique dans une atmosphère inerte.

#### I.4. Mesure de la masse viscosimétrique des polymères obtenus

Les viscosités de solutions de PDLLA de différentes concentrations préparées, allant de 0,2 à 0,5 g/dl ont été mesurées à l'aide d'un viscosimètre capillaire de type Ubbelohde dans un bain d'eau thermostaté à 30 °C. Le chloroforme a été utilisé comme solvant de dissolution du PDLLA. Les temps d'écoulement pour le chloroforme ( $t_0$ ) et pour les solutions de différentes concentrations ( $t$ ) ont été mesurés. Les viscosités relatives ( $\eta_r$ ) ont été alors obtenues à partir

des rapports de  $t_0/t$ , et les viscosités spécifiques ( $\eta_{sp}$ ), qui est égale à  $\ln \eta_r / c$ , ont été tracées en fonction des concentrations préparées ( $c$ ). L'intersection de la droite  $\eta_{sp} = f(c)$  obtenue avec l'axe des ordonnées après extrapolation, nous a donné la valeur de la viscosité intrinsèque,  $[\eta]$ . La masse viscosimétrique de chaque polymère est donnée par l'équation de Mark – Houwink donnée (1) ci-dessous (A. G. Andreopoulos, 1999 ; X. Kaitian, 1996).

$$[\eta] = KM^a \dots\dots(1)$$

où  $M$  est la masse moléculaire du polymère,  $K$  et  $a$  sont des constantes pour un système polymère–solvant à une température donnée. Dans le cas du système PDLLA–Chloroforme à 30 °C, les valeurs de  $a$  et  $K$  sont 0,82 et  $1,29.10^{-4}$  ml/g, respectivement (K. W. Kim, 2002).

## **Partie II. Préparation des formulations polymère/principe actif**

### **II.1. Introduction**

La voie orale est la voie d'administration de choix des médicaments car elle est la plus naturelle et la plus confortable pour le patient, permettant de garantir au mieux le suivi des prescriptions. Les formulations solides orales possèdent plusieurs avantages par rapport aux autres formes orales.

La libération du principe actif est une étape cruciale et déterminante pour la biodisponibilité orale du principe actif, particulièrement pour ceux de faible solubilité et de haute perméabilité gastro-intestinale. Par l'amélioration du profil de libération de ces principes actifs, il est possible d'augmenter leur biodisponibilité et de réduire les effets secondaires (T. Vasconcelos, 2007).

De nombreuses formulations à base de polymères ont été proposées. Cependant, les formulations préparées par la technique de dispersion solide ont été les plus utilisées. La structure des particules polymères chargées en principe actif dépend du procédé de fabrication utilisé, de la nature des matériaux polymères et du caractère lipo- ou hydrosoluble de principe actif (A. Wawrezynieck, 2008). Dans notre travail, les dispersions solides ont été préparées à l'aide de plusieurs méthodes, à savoir mélange physique, mélange par fusion et mélange par évaporation de solvant.

### **II.2. Matériaux utilisés**

Les produits utilisés dans notre préparation sont le Poly(D,L–acide lactique) synthétisé dans le laboratoire des matériaux organiques (LMO) de l'Université de Bejaïa. L'ibuprofène offert gracieusement par le groupe SAIDAL que nous remerciant. Le dihydrogénophosphate de potassium, ayant pour formule générale  $KH_2PO_4$  et une masse molaire de 136,09 g/mol produit par PANREAC QUIMICA SA ainsi que l'hydroxyde de sodium (NaOH), ayant une masse molaire de 40,00 g/mol, produit par le groupe Merck KGaA (Germany) sont utilisés pour ajuster le pH des milieux physiologiques.

### **II.3. Protocoles expérimentales**

Pour toutes les préparations, une quantité de 1,5 g d'ibuprofène (IB) a été mélangée avec le polymère PDLLA à différents pourcentages. Le tableau 14 suivant résume le contenu des formulations préparées.

**Tableau 14.** Constitution des formulations préparées.

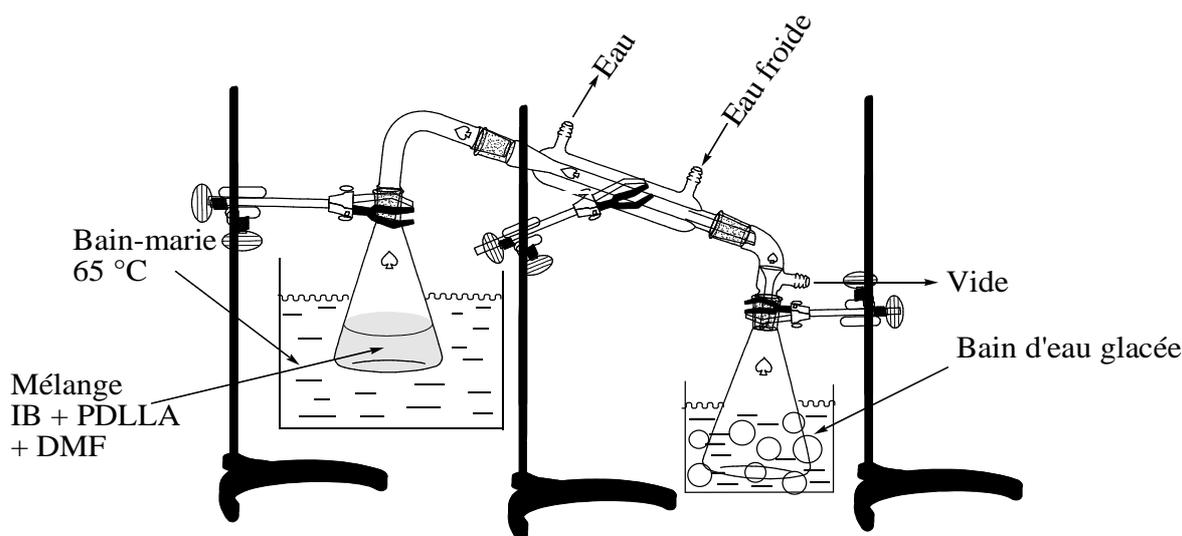
Formulation	F5	F15	F25
Ibuprofène (g)	1,5	1,5	1,5
Poly(D,L-acide lactique) (%)	5	15	25

### II.3.1. Préparation des mélanges physiques IB/PDLLA

Nous avons mélangé l'ibuprofène avec le poly(D,L-acide lactique) dans un mortier pendant environ 15 min (B. Luppi, 2008).

### II.3.2. Préparation des mélanges IB/PDLLA par évaporation de solvant

La méthode d'évaporation de solvant consiste à solubiliser le principe actif et le polymère dans un solvant volatil approprié (commun) suivi par une évaporation de ce dernier. Dans un erlenmeyer, nous avons fait dissoudre 1,5 g d'ibuprofène avec une quantité de PDLLA (5, 15 et 25 %) de la masse d'IB dans 150 ml de diméthylformamide (DMF). Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 30 heures. Ensuite, une procédure d'extraction de solvant sous vide, à une température de 65 °C, a été effectuée (figure 55). Un résidu de couleur blanche au fond de l'erlenmeyer a été obtenu, il a été réduit en poudre après séchage (A. C. Williams, 2005).



**Figure 55.** Montage de la méthode d'évaporation de solvant sous vide.

### II.3.3. Préparation des mélanges IB/PDLLA par fusion à chaud

La méthode de fusion consiste à faire fondre le mélange principe actif/polymère suivi par un refroidissement et une pulvérisation du produit obtenu.

Dans un erlenmeyer, un mélange de 1,5 g d'ibuprofène avec le poly(D,L-acide lactique) différents pourcentages (5, 15 et 25 %) a été préparé. Ensuite, nous avons chauffé le mélange, à l'aide d'une plaque chauffante menée d'un régulateur de température jusqu'à 120 °C sous une agitation magnétique pendant 30 minutes (figure 56). Un mélange pâteux de couleur blanche a été obtenu. Enfin, nous avons laissé le mélange se refroidir à température ambiante pendant 24 heures puis on l'a réduit en poudre (A. C. Williams, 2005).

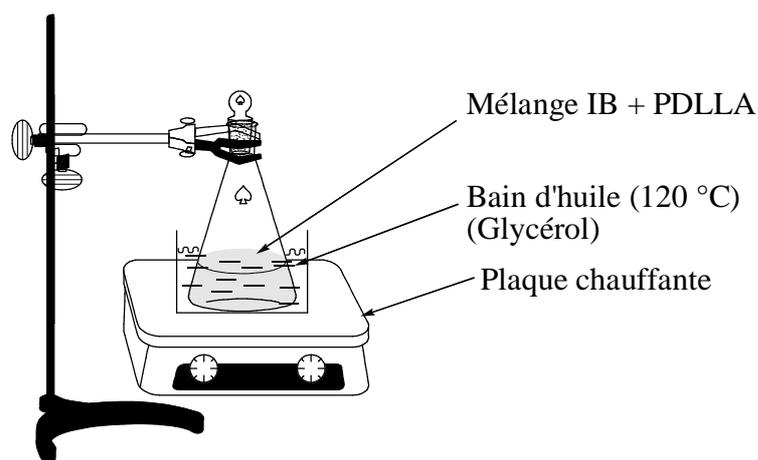


Figure 56. Montage de la méthode de fusion à chaud.

## II.4. Techniques de caractérisation des formulations

### II.4.1. Analyse thermique

#### II.4.1.1. Analyse thermique (ATG – ATD)

L'analyse thermogravimétrique (ATG) consiste à mesurer la variation de masse d'un échantillon lors d'un cycle thermique. L'analyse thermique différentielle (ATD) est basée sur l'étude de l'énergie dégagée ou absorbée par le matériau quand il subit des transformations physiques ou chimiques lors d'un cycle thermique. Ces analyses sont relatives. Les valeurs obtenues sont issues de l'évolution des paramètres de l'échantillon comparativement à celle d'une référence étalon inerte.

Dans ce travail, les échantillons de masses 11 à 22 mg ont été placés dans un four d'un analyseur thermo-gravimétrique (SETARAM TG – DT A92) sous une atmosphère inerte ( $N_2$ ) pour prévenir l'oxydation. La température a été variée de 20 à 500 °C avec un incrément de 10 °C/min.

#### II.4.1.2. Analyse thermique différentielle

L'analyse thermique différentielle permet de déterminer les températures de transition vitreuses ( $T_g$ ), de cristallisation ( $T_c$ ) et de fusion ( $T_f$ ) pour chaque polymère synthétisé. Le principe de la mesure repose sur la différence de chaleur que l'on doit fournir à un échantillon donné par rapport à une référence inerte pour les amener à une même température.

Un appareil de DSC (TA Instruments DSC 2920) a été utilisé. Les échantillons de masses 8,5 à 9,5 mg ont été placés dans des creusets en aluminium et ont été analysés sur une plage de température de 20 à 180 °C pour le PDLLA et de 25 à 110 °C pour l'ibuprofène, sous atmosphère d'azote, avec une vitesse de montée en température de 10 °C/min.

### II.4.2. Analyse spectrale

#### II.4.1.1. Spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)

Nous avons utilisé un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier IRAffinity-1 CE Shimadzu, (Japan). L'analyse par spectroscopie IRTF a été effectuée sur des pastilles obtenues en ajoutant 1,5 mg du mélange IB/PDLLA dans 100 mg de KBr. Le spectre IRTF de chaque échantillon est enregistré à la température ambiante dans la plage de 400-4000  $cm^{-1}$ .

#### II.4.2.2. Diffraction des rayons X (DRX)

Les analyses de diffraction des rayons X ont été réalisées avec un diffractomètre expert prof panalytical. La longueur d'onde de la radiation utilisée est celle du  $K_{\alpha 1} = 1,5406 \text{ \AA}$ . Elle est générée par une anode en cuivre, sous une tension de 45 kV et un courant de 30 mA et un monochromateur constitué par un monocristal de NO. Les échantillons sont préparés par pressage manuel dans des petits cylindres plats. L'acquisition du diffractogramme est effectuée à des angles  $2\theta$  compris entre 5 et 50 °. Le type de balayage est continu avec un pas de 0,02 ° et une vitesse de 7 °/min.

#### II.4.2.3. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage est employée pour déterminer les changements de morphologie de taille et d'agglomération des échantillons. La morphologie de surface et de section des granules enrobés ou non a été observée par MEB (FEG 600) en mode pression variable, muni d'un détecteur LFD.

#### II.4.2.4. Spectrophotométrie UV-Visible

Le principe de la spectrophotométrie UV-Visible repose sur la transition d'un état fondamentale vers un état excité d'un électron d'une molécule excitée par une onde électro-magnétique. Le passage d'un état électronique à un autre état électronique d'énergie plus élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photons. Un spectromètre consiste en une source constituée de deux lampes qui permettent un continuum d'émission sur toute la gamme de longueur d'onde UV-Visible :

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

Dans notre travail, nous avons utilisé un spectrophotomètre UV-Visible (Optizen 2120UV) pour le dosage du principe actif durant les tests de dissolution en utilisant la fameuse loi de Beer-Lambert-Bouguer (2) suivante :

$$A = \epsilon \times l \times C \dots\dots\dots(2)$$

Où A = Absorbance

$\epsilon$  = Coefficient d'absorption ( $\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )

l = Longueur de la cuve (cm)

C = Concentration de l'échantillon ( $\text{mol.l}^{-1}$ ).

### II.5. Etude de dissolution in vitro des échantillons

#### II.5.1. Préparation du milieu tampon

Dans un récipient en verre, une masse de 2 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a été ajoutée à 3 litre d'eau distillée. Ensuite, nous avons mesuré le pH de la solution obtenue à l'aide d'un pH-mètre (HANNA pH 211) et une valeur de pH = 4,7 est obtenue. Enfin, à l'aide d'une burette, nous avons ajusté la valeur du pH par l'ajout d'une solution de NaOH (2 g/l) jusqu'à avoir le pH souhaité (5,8 et 7,4).

#### II.5.2. Courbes d'étalonnage de l'ibuprofène à chaque valeur de pH

Dans un bécher de 1 litre, un mélange de 20 mg d'ibuprofène avec 900 mL du milieu tampon (pH 7,4 ou 5,8) a été préparé. Ensuite, à partir de cette solution mère, plusieurs solutions de concentrations différentes en IB ont été préparées par dilution. Enfin, nous avons déterminé les valeurs des absorbances (A) correspondantes aux concentrations (C) préparées à

l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. Le tracé de  $A = f(C)$  nous a permis d'avoir les courbes d'étalonnage correspondantes (figures 57 et 58).

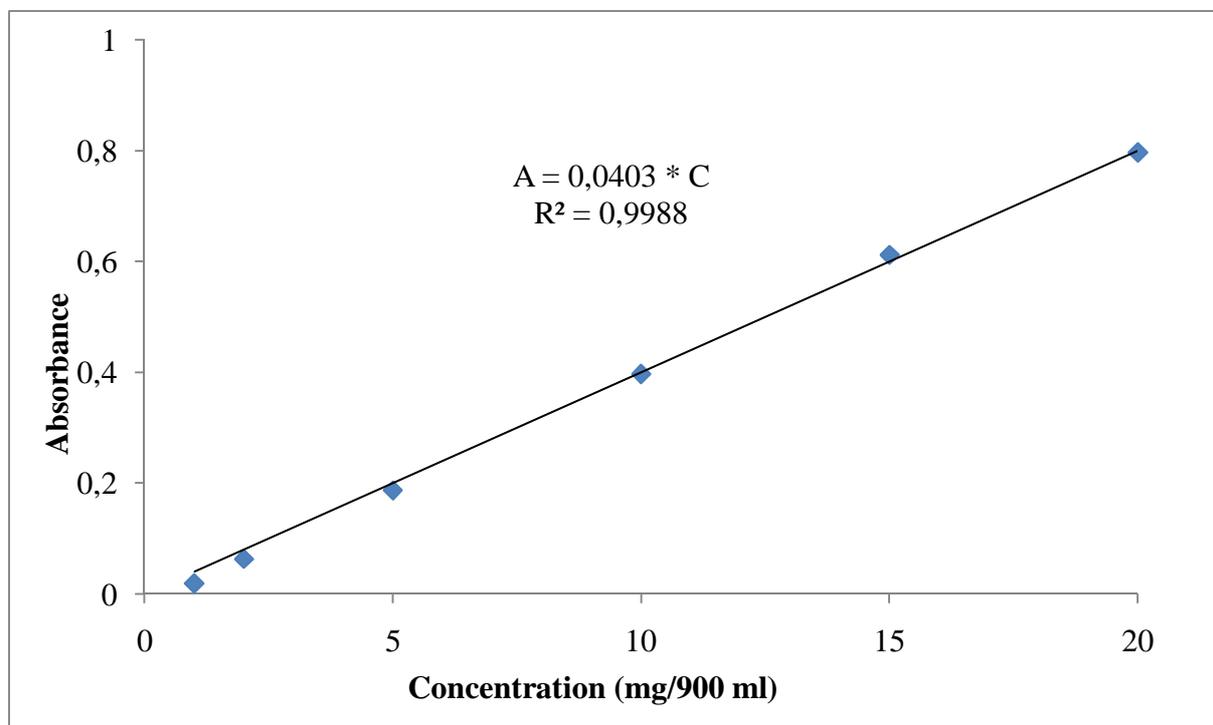


Figure 57. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à pH 7,4.

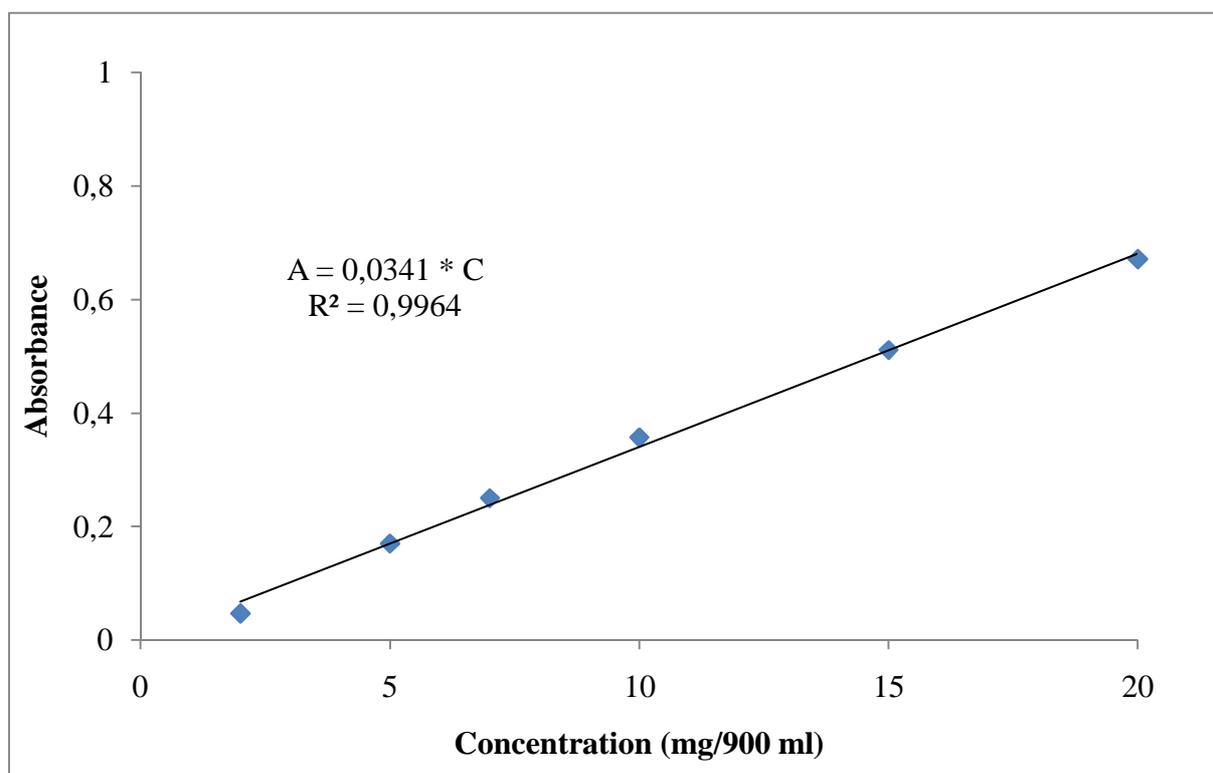


Figure 58. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à pH 5,8.

### II.5.3. Préparation des comprimés

La fabrication des comprimés à base des échantillons préparés s'est réalisée à l'aide d'une compresseuse manuelle. Pour l'ibuprofène pur, une masse de 20 mg a été pesée à l'aide d'une balance analytique. La poudre pesée a été ensuite versée dans un moule, à l'aide d'une presse hydraulique manuelle on a pu transformer la poudre en un comprimé solide non friable. La même procédure a été utilisée pour la préparation des comprimés à base d'échantillons enrobés tout en respectant la constitution de chaque formulation. Le tableau 15 suivant résume la constitution de chaque comprimé.

Tableau 15. Constitution des comprimés

Formulation	F5	F15	F25
IB (mg)	20	20	20
PDLLA (%)	5	15	25
PDLLA (mg)	1	3	5

### II.4.4.4. Test de dissolution

Les essais de dissolution du principe actif ont été réalisés à l'aide d'un appareil à pales tournantes (Pharma Test DT70, Germany) (figure 59). Les échantillons (sous formes de comprimés) sont soumis à une agitation constante dans 900 mL de milieu de dissolution préparé précédemment, à une température constante de 37 °C ( $\pm 0,5$  °C). La vitesse de rotation des pales est fixée à 50 tr/min. Aux temps prédéterminés, des échantillons de 3 ml du milieu ont été prélevés et une quantité équivalente du milieu tampon fraîche a été ajoutée de nouveau au milieu de dissolution pour maintenir le volume constant. Le contenu en ibuprofène de chaque échantillon a été dosé par spectrophotométrie UV-Visible à 223 nm.

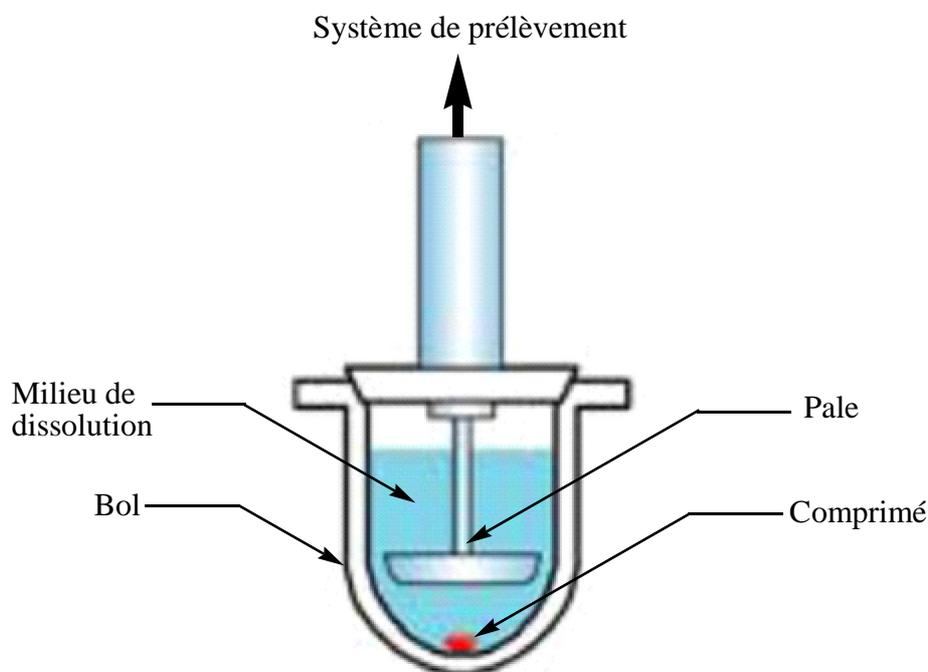


Figure 59. Représentation schématique d'une cellule du dissolutest.

---

## Chapitre IV. Résultats et discussions

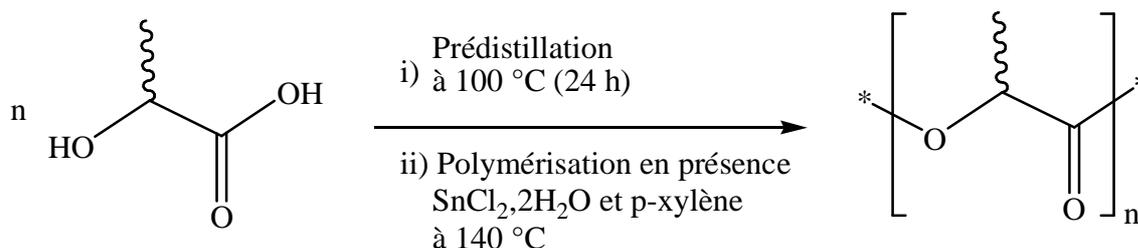
---

## Chapitre IV. Résultats et discussions

### Partie I. Synthèse et caractérisation de poly(D,L–acide lactique)

#### I.1. Synthèse de PDLLA

Dans ce travail, des homopolymères de type poly(D,L–acide lactique) avec des masses moléculaires faibles ont été synthétisés par la méthode de polymérisation par polycondensation azéotropique du monomère D,L–acide lactique selon le schéma 5 global suivant.



**Schéma 5.** Réaction de polymérisation par polycondensation azéotropique.

Les valeurs des masses moléculaires viscosimétriques moyennes ( $M_v$ ) des PDLLA synthétisés à différents temps de polymérisation sont regroupées dans le tableau 16 suivant.

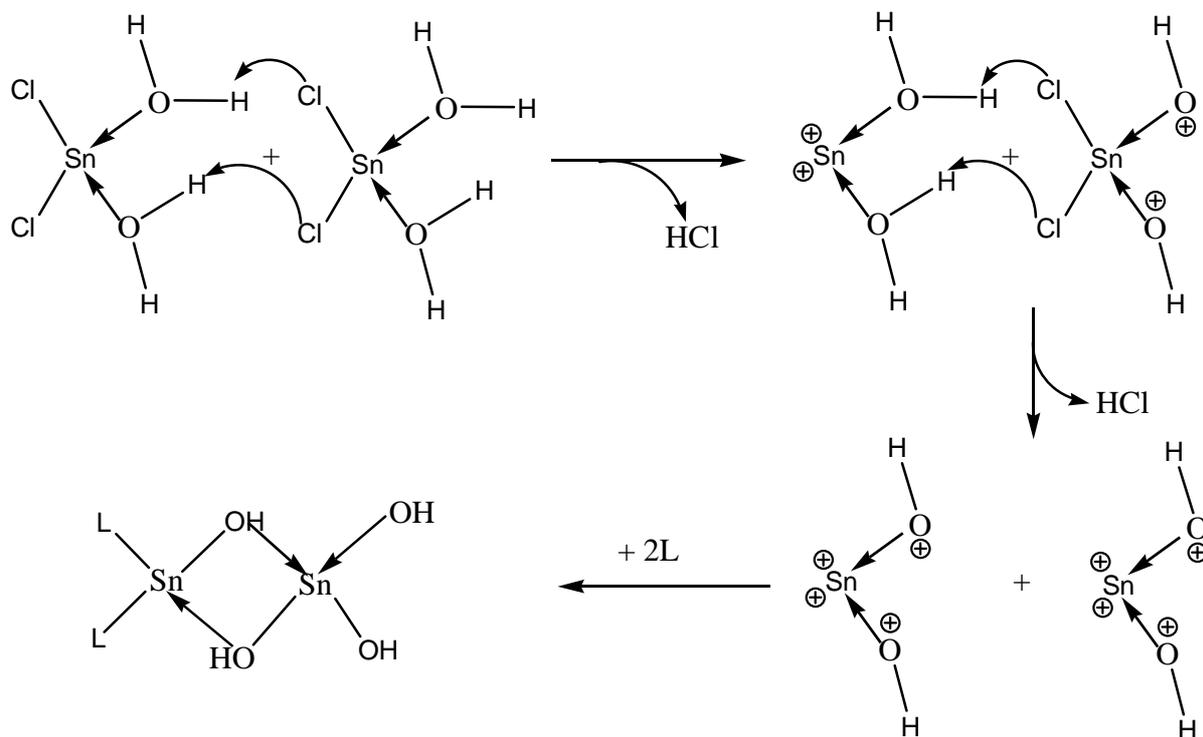
**Tableau 16.** Les masses viscosimétriques de PLA pour chaque temps de polymérisation.

Temps (h)	Masse viscosimétrique ( $M_v$ ) de PDLLA (Da)
41	9000
55	3000
65	1000

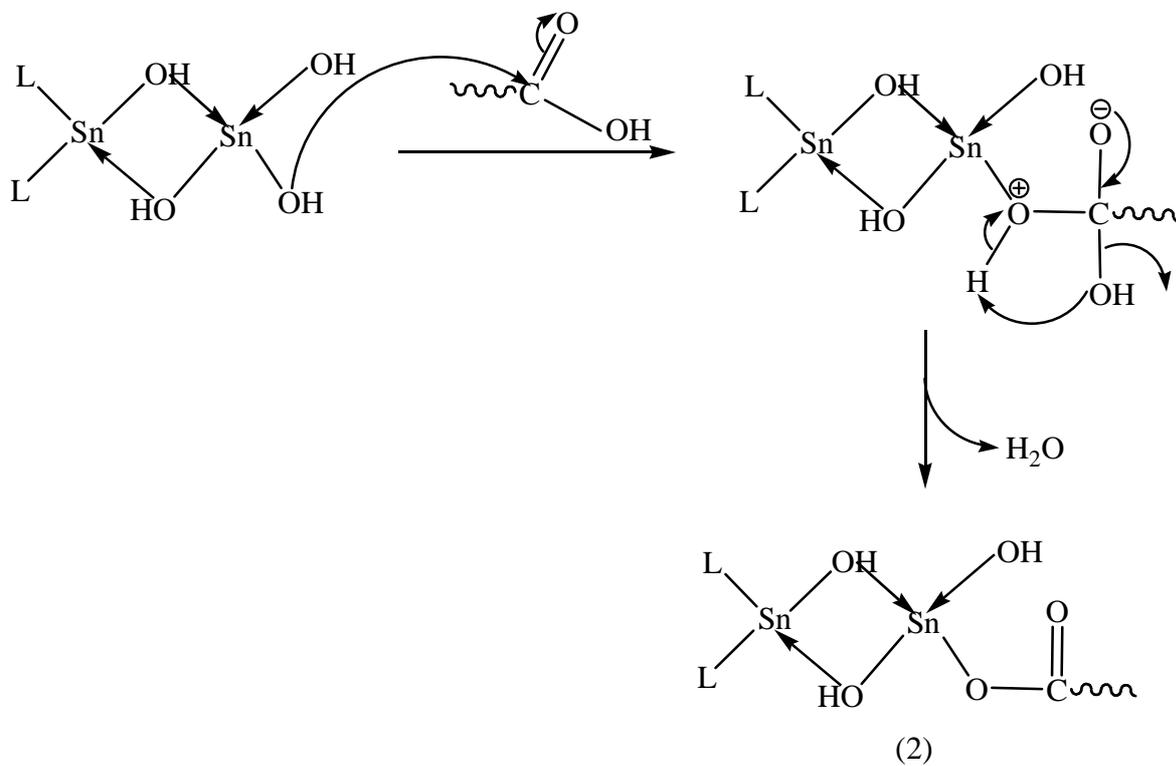
Les rendements des homopolymères, qui est défini comme le rapport « quantité de monomère/quantité de polymère », obtenus par la polycondensation directe de D,L–acide lactique étaient autour de 40–50 %.

Pour la synthèse de poly(D,L–acide lactique), nous avons utilisé une procédure de polycondensation azéotropique en présence d'un catalyseur de type chlorure d'étain dihydraté. Cependant, l'effet de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  sur le mécanisme réactionnel de polycondensation n'est pas encore clair. Yamaoka et al. (T. Yamaoka, 1999) ont proposé un mécanisme possible de l'activité catalytique des composés à base d'étain, le mécanisme est constitué de trois étapes. En effet, la première étape consiste à la formation de l'oxyde d'étain-(II) (1) par hydrolyse de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Ensuite, dans la deuxième étape, le groupement  $-\text{COOH}$  terminal d'un oligomère de PLA réagit avec le groupement  $-\text{OH}$  de (1) pour former de l'eau et un autre composé à base d'étain (2). Enfin, dans la troisième étape, le groupement  $-\text{OH}$  de l'oligomère devrait être lié par une liaison de coordination avec le composé (2) pour former un autre composé à base d'étain (3), de telle sorte qu'une condensation peut être induit autour de l'atome Sn afin de former le polymère (4) et une forme active hydratée (schéma 6).

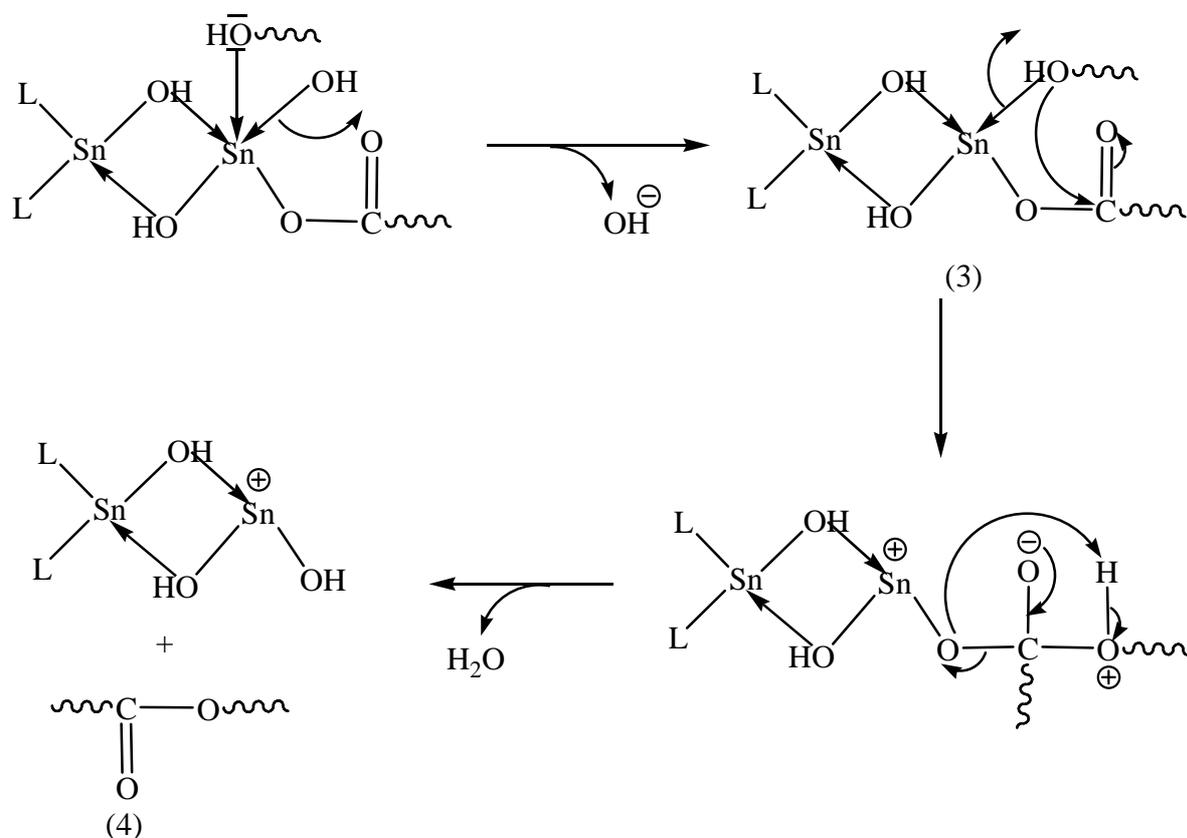
Première étape



Deuxième étape



Troisième étape



Régénération de la forme oxydée du catalyseur

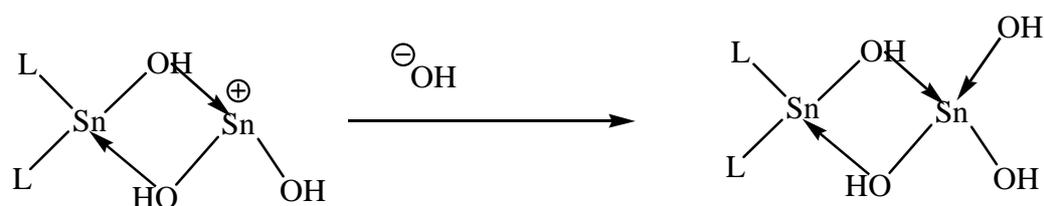


Schéma 6. Mécanisme réactionnel de la synthèse de PLA en présence d'un catalyseur ( $\text{SnCl}_2$ ).

**I.2. Caractérisation des polymères obtenus**

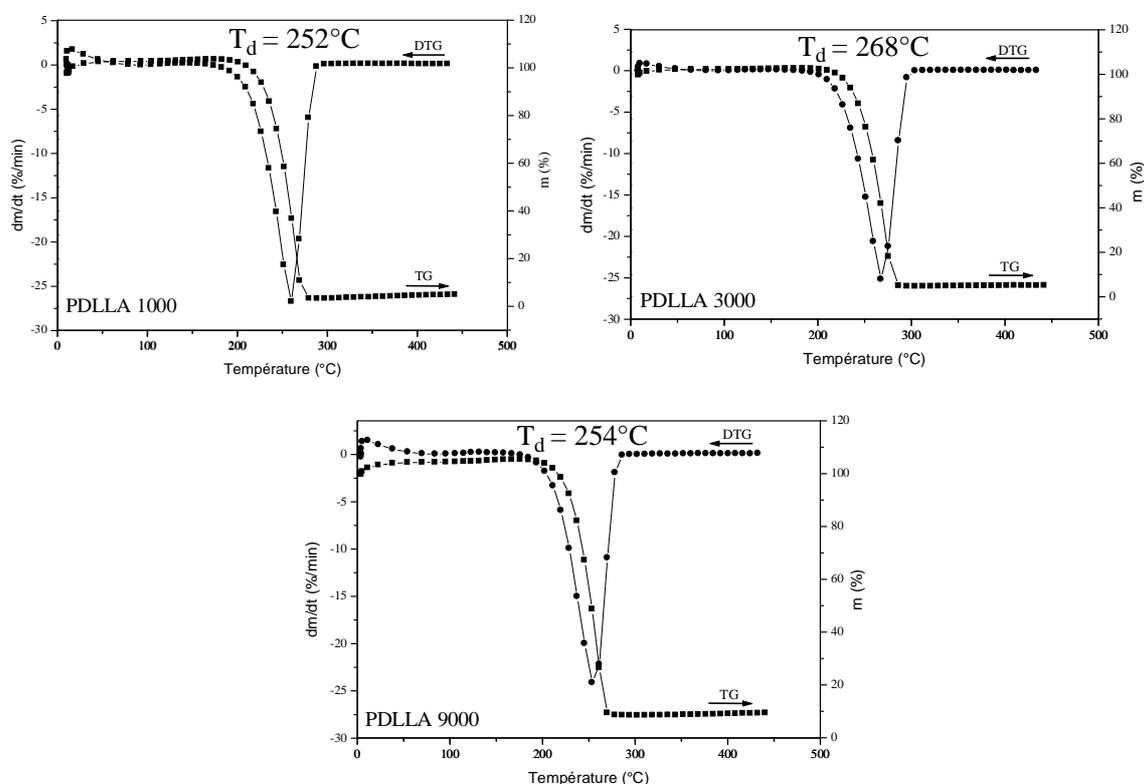
**I.2.1. Analyse thermique**

**I.2.1.1. Etude TG/DTG**

La figure 60 montre les courbes TG/DTG obtenues à  $0,5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  sous atmosphère d'azote pour les trois polymères PDLA (1000,3000 et 9000).

On remarque que les températures de dégradation des différents polymères sont compris entre  $260$  et  $270 \text{ }^\circ\text{C}$ . Les températures de début et fin de dégradation des trois polymères sont  $226,8$ - $279,4$  pour PDLA1000,  $235,3$ - $286,4 \text{ }^\circ\text{C}$  pour PDLA3000 et  $228,9$ - $278,3 \text{ }^\circ\text{C}$  pour PDLA9000. On remarque que l'intervalle des températures de début et fin de dégradation pour les trois polymères est approximativement  $[230$ - $280] \text{ }^\circ\text{C}$ . La courbe DTG obtenu consiste à un seul pic, ce ci indique qu'il ya principalement une seule étape réactionnelle

durant la dégradation thermique des trois polymères. En effet, cette constatation est probablement associée avec la perte des groupements ester, ce résultat est en accord avec ce qui a été déjà fait (A. Nalbandi, 2001).



**Figure 60.** Courbes de TG/DTG obtenus à 10 °C/min sous atmosphère d’azote pour le poly(D,L – acide lactique) de différentes masses moléculaires.

### I.2.1.2. Etude DSC

Les thermogrammes représentant les trois polymères PDLLA de différentes masses sont montrés dans la figure 61. Les thermogrammes ont été enregistrés par un calorimètre différentiel à balayage, à une vitesse de chauffage de 10 °C/min, et dans un intervalle de température de 40 à 180 °C.

Trois transitions thermiques sont observées : (1) le pic de transition vitreuse  $T_g$ , qui est le principal changement d’état intervenant dans les polymères amorphes, il correspond au passage d’un état liquide surfondu à un état vitreux lors du refroidissement dans la région de température de transition vitreuse ; (2) le pic de recristallisation (ou cristallisation froide) exothermique  $T_c$ , qui est dû à une cristallisation limitée après refroidissement rapide du polymère fondu, entre  $T_g$  et  $T_c$ , le PDLLA est dans un état liquide de viscosité élevée et faiblement cristallin ; (3) le pic de fusion endothermique  $T_f$ , il donne des informations sur la morphologie. Le pic de fusion donne aussi l’information sur le type de cristallisation présent dans le polymère. En effet, l’observation d’un double pic de fusion sur les thermogrammes de PDLLA (1000 et 3000) pourrait indiquer la présence de populations de cristaux de morphologies différentes ou cristaux avec des imperfections (C. M. Boutry, 2010).

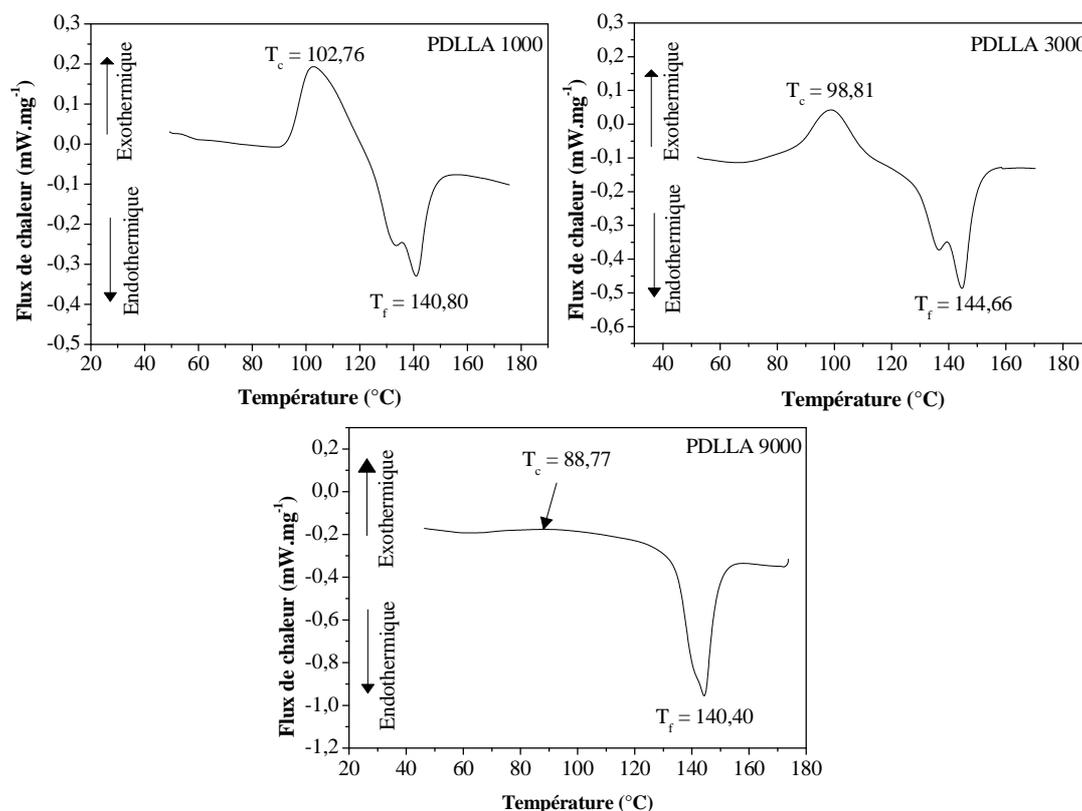


Figure 61. Les thermogrammes DSC des trois polymères PDLLA obtenus à une vitesse de chauffage de 10 °C/min.

La méthode DSC est particulièrement utile pour la détermination du taux de cristallinité des polymères. Le calcul du taux de cristallinité,  $X_c$ , est donné par la formule suivante (C. Chen, 2004).

$$X_c (\%) = [\Delta H_f / \Delta H_{f_0}] \times 100\% \dots \dots (3)$$

avec  $\Delta H_f$  est l'enthalpie de fusion de PLA déterminé à partir de la surface du pic endothermique.

$\Delta H_{f_0}$  est l'enthalpie de fusion pour un cristal du même polymère. Pour le

PLA,  $\Delta H_{f_0}$  est supposé égale à 93 J/g (C. Chen, 2004 ; M. F. Gonzalez, 1999). Les résultats donnés par la technique DSC sont regroupés dans le tableau 17 suivant.

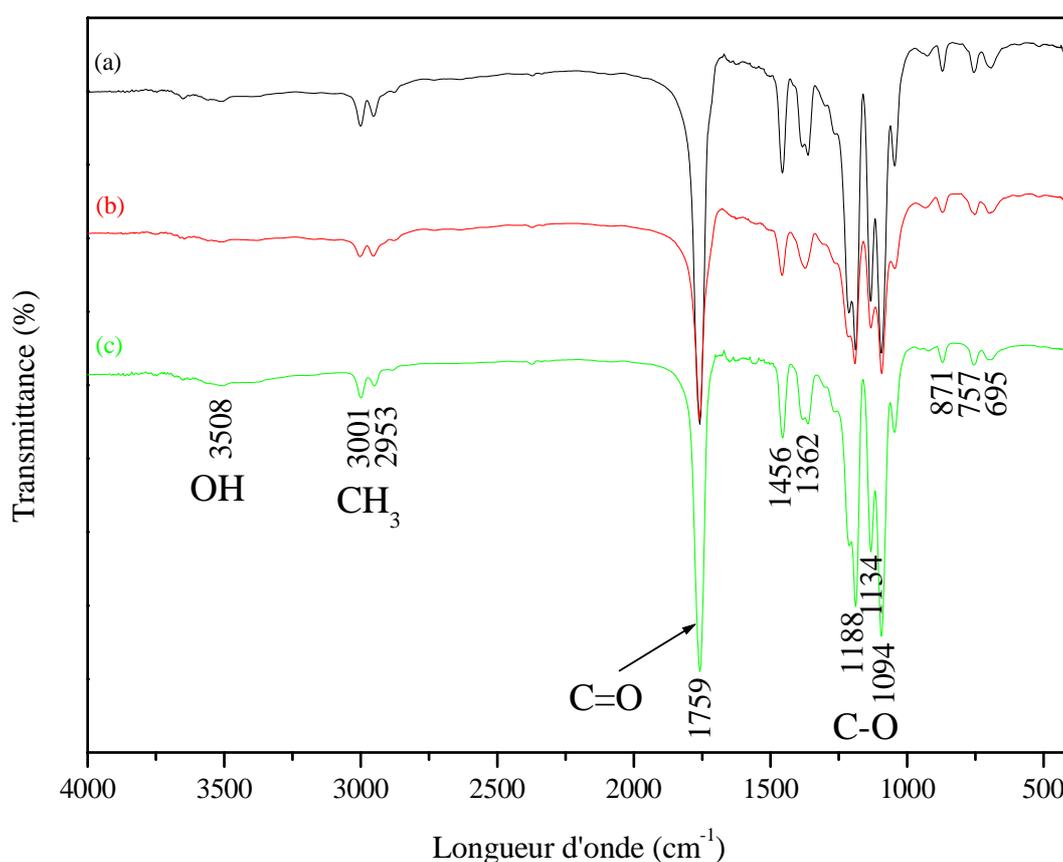
Tableau 17. Les différentes informations sur la PDLLA données par DSC.

PDLLA (Da)	T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	$\Delta H_f$ (J/g)	$\Delta H_c$ (J/g)	X <sub>c</sub> (%)
1000	/	102,76	140,80	25,11	19,92	27
3000	/	98,81	144,81	31,35	17,80	34
9000	/	88,77	140,40	43,77	5,84	47

## I.2.2. Analyse structural

### I.2.2.1. Spectres IRTF des polymères obtenus

Les spectres IR-TF des trois polymères PDLLA sont montrés dans la figure 62. Les trois spectres montrent une bande large à  $1759\text{ cm}^{-1}$  qui est due à la vibration d'élongation de la liaison du groupe carbonyle ester  $\text{C}=\text{O}$ , des bandes situées à  $3001\text{ cm}^{-1}$  et  $2953\text{ cm}^{-1}$  qui sont dues à la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}-\text{H}$  du groupe  $\text{CH}_3$ . D'autres bandes sont observées dans la région  $1300\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$  qui sont caractéristiques de la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}-\text{O}$  du groupe ester (la bande la plus caractéristique dans ce cas est celle qui apparaît à  $1188\text{ cm}^{-1}$ ). Le pic à  $3508\text{ cm}^{-1}$  est due à la vibration d'élongation de l'hydroxyle ( $\text{O}-\text{H}$ ) terminal. L'apparition de ce pic peut être utilisé comme une indication des polymères de faibles masses moléculaires (Z. Zhong-Cheng, 2005 ; X. Kaitian, 1996).

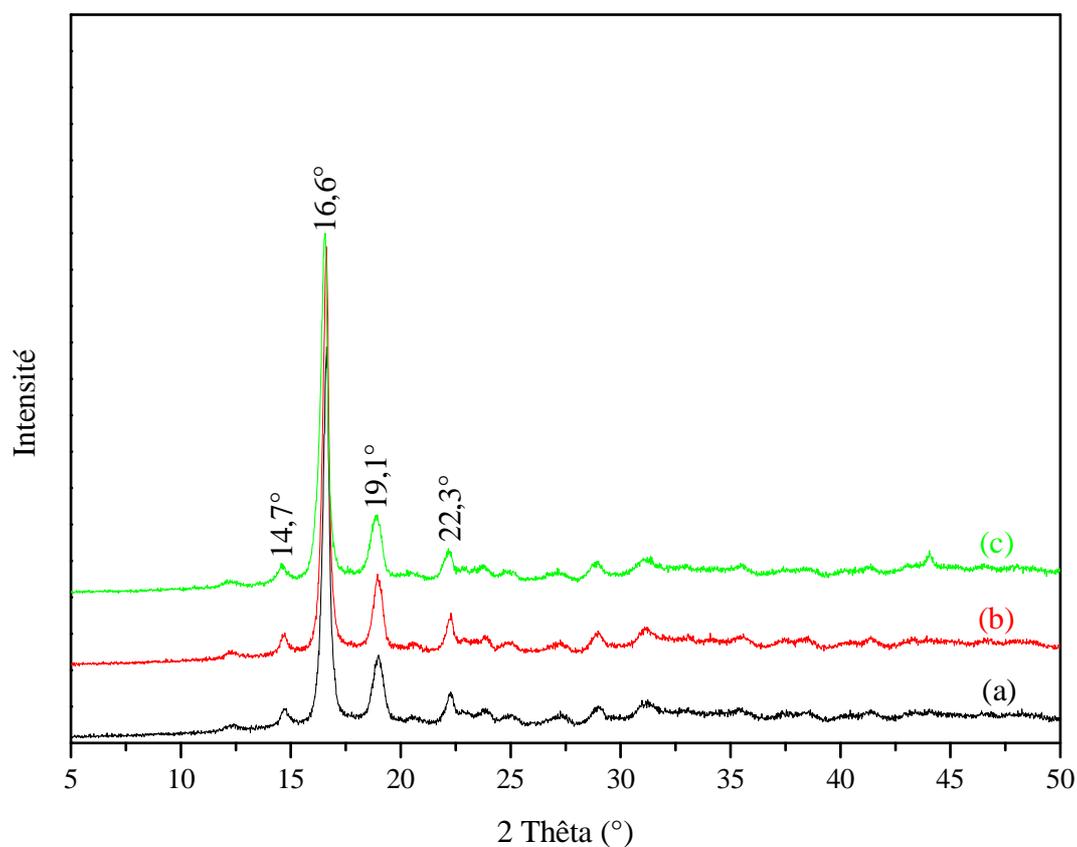


**Figure 62.** Les spectres IRTF des trois polymères PDLLA : (a) PDLLA 1000, (b) PDLLA 3000 et (c) PDLLA 9000 Da).

### I.2.2.2. Spectres DRX des PDLLA obtenus

Le degré de cristallinité est l'un des paramètres de base les plus importants dans la caractérisation des polymères semicristallins. En effet, la cristallinité affecte presque toutes les propriétés des polymères, à savoir les propriétés mécaniques, physiques, thermodynamiques et optiques (J. Bidone, 2009).

Les spectres DRX des trois polymères PDLA sont donnés dans la figure 63. Les pics de diffraction caractéristiques de poly(D,L-acide lactique) sont ceux prévus pour la forme  $\alpha$  de PDLA (maille orthorhombique de paramètres  $a = 10,6$ ,  $b = 6,1$  et  $c = 28,8$  Å) (J. Cho, 2003 ; W. Hoogsteen, 1990). Les spectres DRX de PDLA présentent 4 pics caractéristiques, dont deux pics sont très intenses correspondant aux distances interréticulaires suivantes : 5,3 et 4,7 avec des déviations  $2\theta$  de  $16,6^\circ$  et  $19,1^\circ$ , respectivement. En plus, deux pics de faibles intensités sont observées aux distances réticulaires suivantes : 6,0 et 4,0 avec des déviations  $2\theta$  de  $14,7^\circ$  et  $22,3^\circ$ , respectivement. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Davide Brizzolara et al. (D. Brizzolara, 1996).



**Figure 63.** Les spectres DRX de poly(D,L-acide lactique) : (a) PDLA 1000, (b) PDLA 3000 et (c) PDLA 9000 Da.

## Partie II. Caractérisation du principe actif (Ibuprofène pur)

### II.1. Analyse thermique

#### II.1.1. Etude TG/DTG

La figure 64 montre les courbes TG/DTG obtenues à 0,5 °C/min sous atmosphère d'azote pour l'ibuprofène pur. Les courbes ATG-ATD de l'ibuprofène montrent une stabilité thermique jusqu'à 125 °C. La décomposition thermique s'effectue entre 125 et 264 °C avec une perte de masse totale correspondant au pic endothermique à 237,2 °C, ces résultats sont en accord avec la littérature (G. Bannach, 2010).

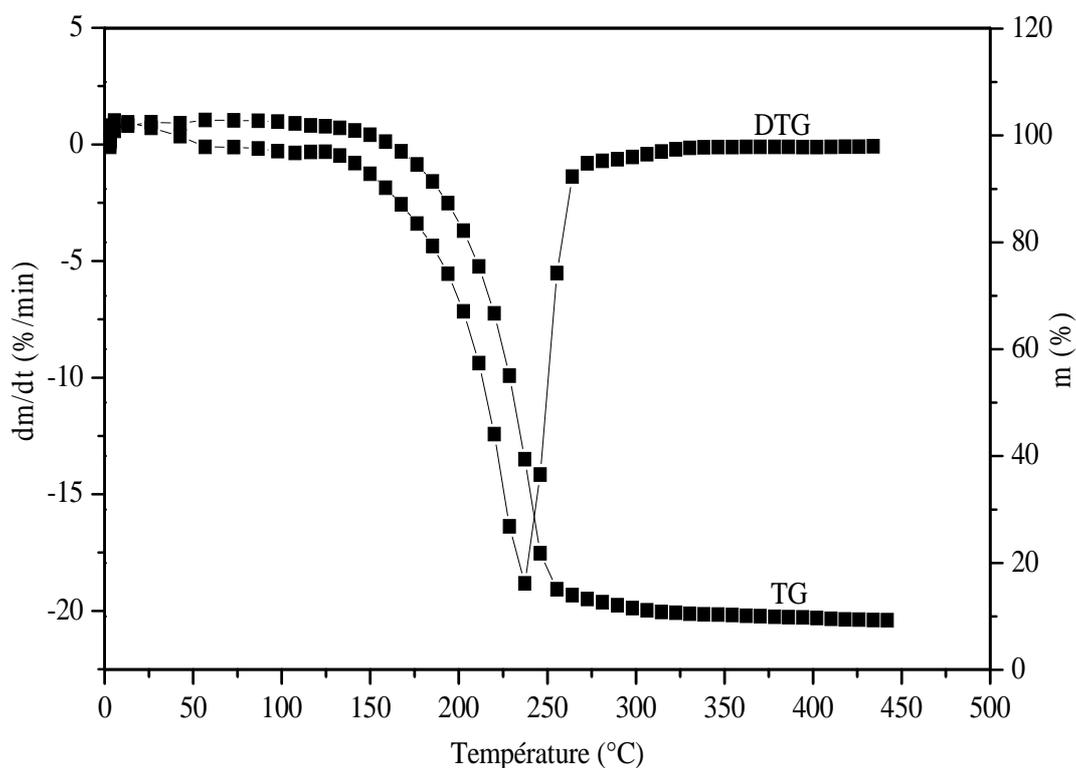


Figure 64. Courbe de TG/DTG obtenu à 10 °C/min sous atmosphère d'azote pour l'ibuprofène pur.

#### II.1.2. Analyse DSC

La courbe DSC de l'ibuprofène pur est donnée dans la figure 65. D'après cette dernière, l'ibuprofène montre un pic endothermique correspondant à son processus de fusion à 76,7 °C avec un enthalpie de fusion  $\Delta H_f$  de 61,29 J/g, ce résultat est en accord avec celui trouvé par Juliana Bidone et al. (J. Bidone, 2009).

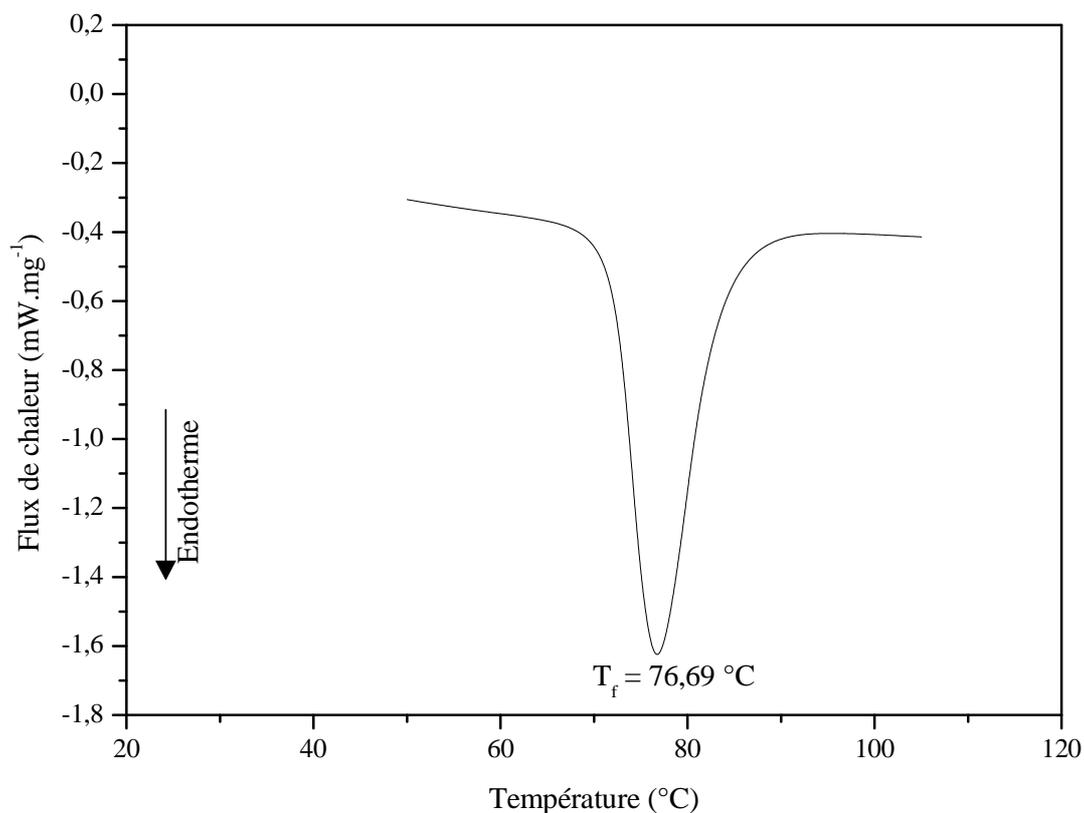


Figure 65. Courbe DSC de l'ibuprofène pur.

## II.2. Analyse structural

### II.2.1. Spectre IR-TF de l'ibuprofène

La figure 66 montre le spectre Infrarouge à Transformé de Fourier (IR-TF) de l'ibuprofène pur. La comparaison avec les spectres de l'ibuprofène trouvés dans la littérature (J. Namur, 2009 ; G. Bannach, 2010), nous a permis d'indexer notre spectre, et le tableau 18 suivant résume les pics caractéristiques de l'ibuprofène pur ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

Tableau 18. Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur.

Nombre d'onde $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Liaison et type de vibration
3090	Vibration d'élongation de C-H aromatique
2955	Vibration d'élongation antisymétrique de CH <sub>3</sub>
1720	Vibration d'élongation de C=O (COOH)
1509	Vibration d'élongation de C-C cyclique
1420	Vibration élongation/déformation antisymétrique de C-C-O-H
1269	Vibration d'élongation de C-O (COOH) et vibration de déformation de O-H
1230	
1184	
935	Vibration de déformation hors du plan de O-H (dimère acide)

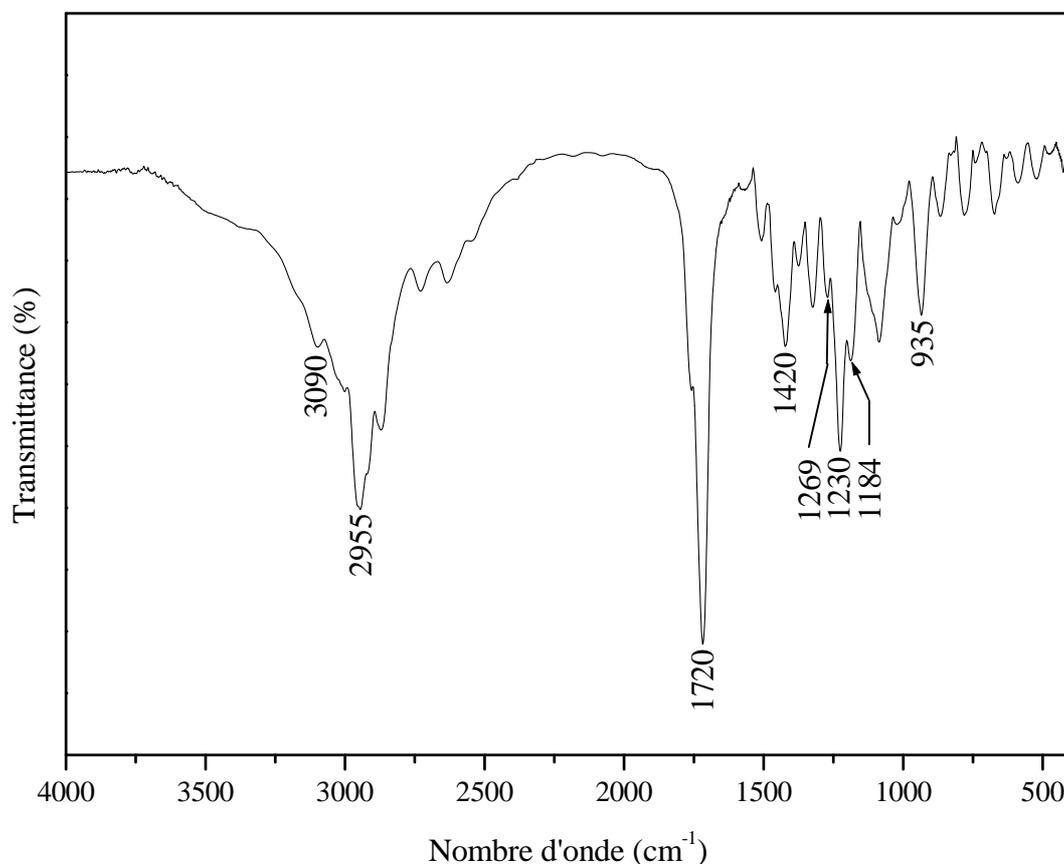


Figure 66. Spectre IRTF de l'ibuprofène pur.

### II.2.2. Spectre DRX de l'ibuprofène

La diffraction des rayons X de l'échantillon ibuprofène pur est donnée dans la figure 67. Le spectre DRX de l'ibuprofène a révélé des réflexions de fortes intensités et elles correspondent aux distances interréculaires suivantes : 14,4, 7,2, 5,3, 4,4 et 4,0 avec des pics caractéristiques à 6,1°, 12,3°, 16,6°, 20,2°, et 22,4°, respectivement, et ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans la littérature (J. Bidone, 2009 ; N. V. Phadnis, 1997 ; A. Fernández-Carballido, 2004 ; C. Acquah, 2009).

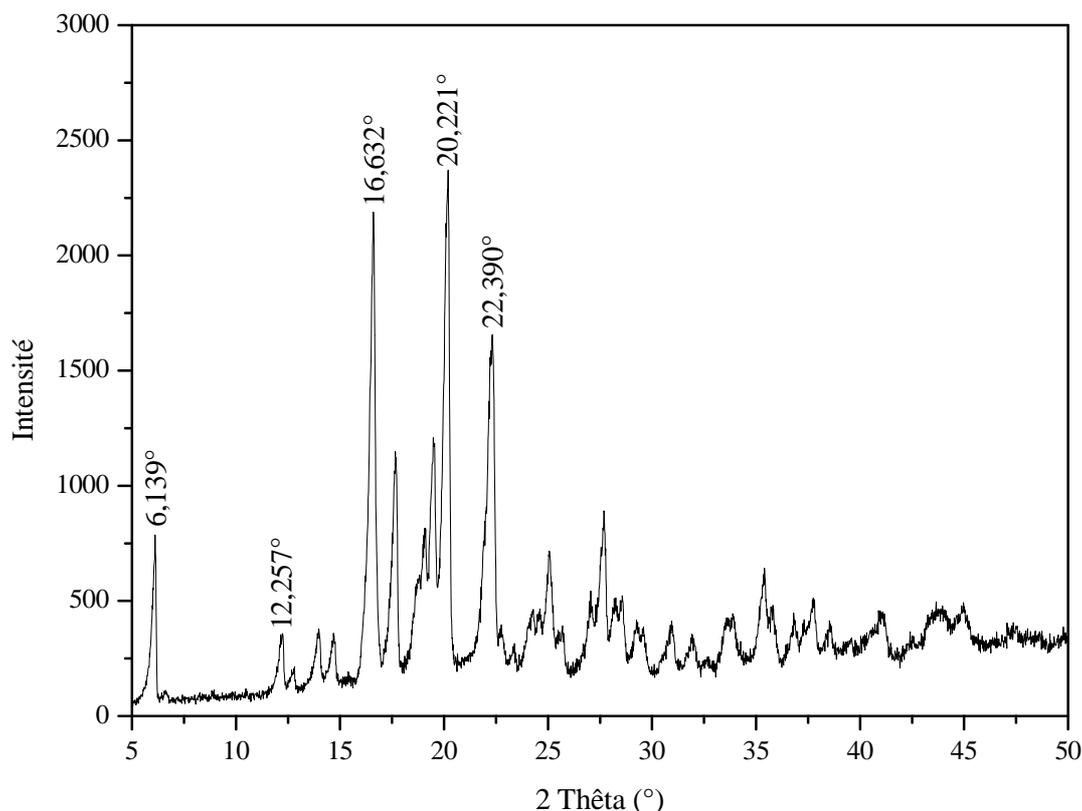
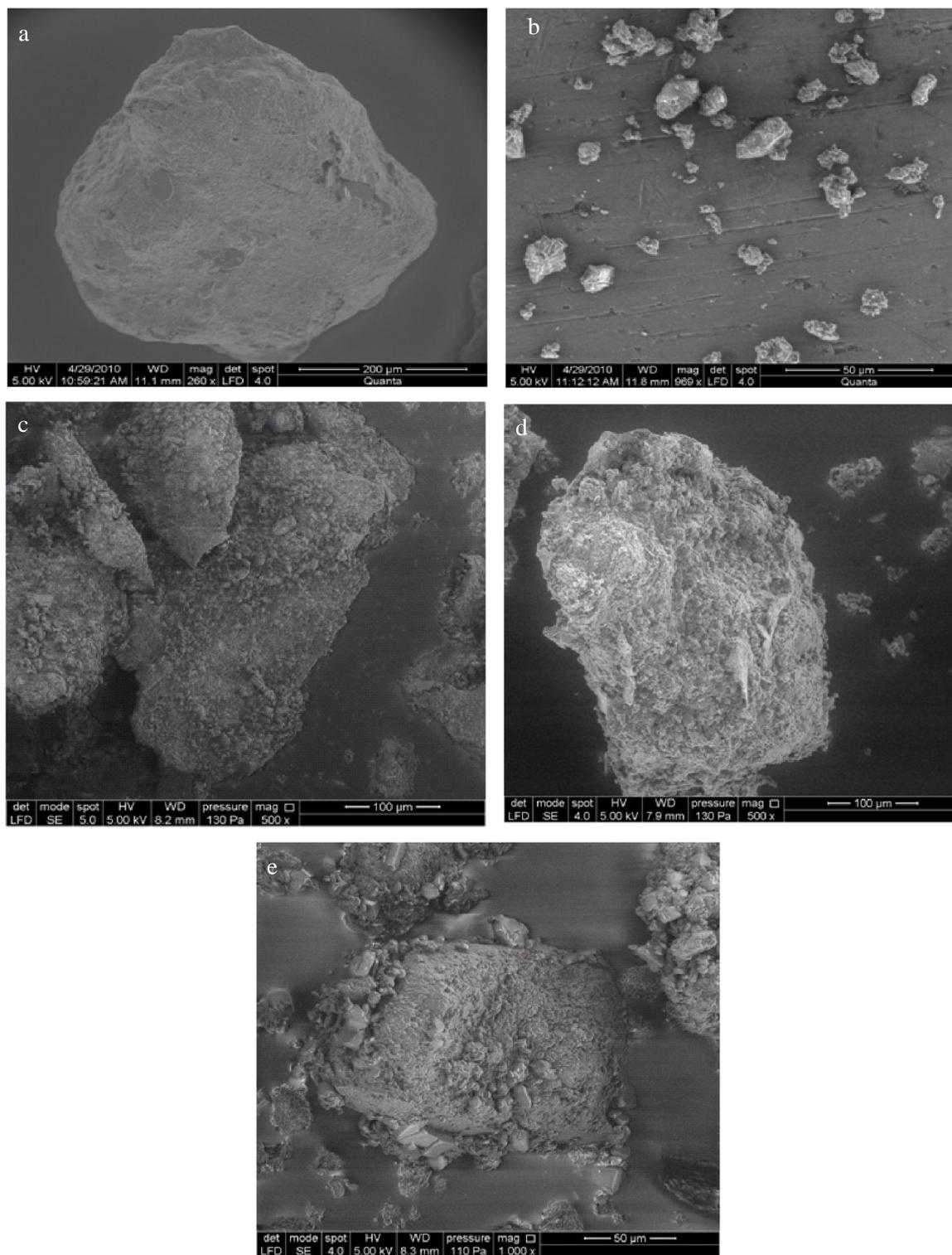


Figure 67. Spectre DRX de l'ibuprofène pur.

### **Partie III. Etude et caractérisation des différents mélanges PDLLA/IB**

#### **III.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)**

La figure 68 montre la morphologie externe des microgranules de l'ibuprofène (a), de poly(D,L-acide lactique) (b) et des différents mélanges PDLLA/IB (mélanges physiques (c), mélanges de fusion à chaud (d) et mélanges par évaporation de solvant (e)). D'après ces images MEB, l'ibuprofène (a) est apparu comme de grosses particules légèrement laisses en surface, et le poly(D,L-acide lactique) (b) est apparu comme de petites particules. Les images MEB des différents mélanges PDLLA/IB ((c), (d) et (e)) ont montré des particules qui sont très différentes de celles des composés purs ; ces particules sont apparu comme des masses homogènes froissées en surface et de ptites tailles. En effet, la changement dans la morphologie des particules formant les différents mélanges peut être le résultat de l'enrobage des particules de l'ibuprofène par celles de poly(D,L-acide lactique). Autrement dit, les images MEB ((c), (d) et (e)) ont montrée de grosses particules (ibuprofène) avec de petites particules (poly(D,L-acide lactique)) adhérees à leurs surfaces.

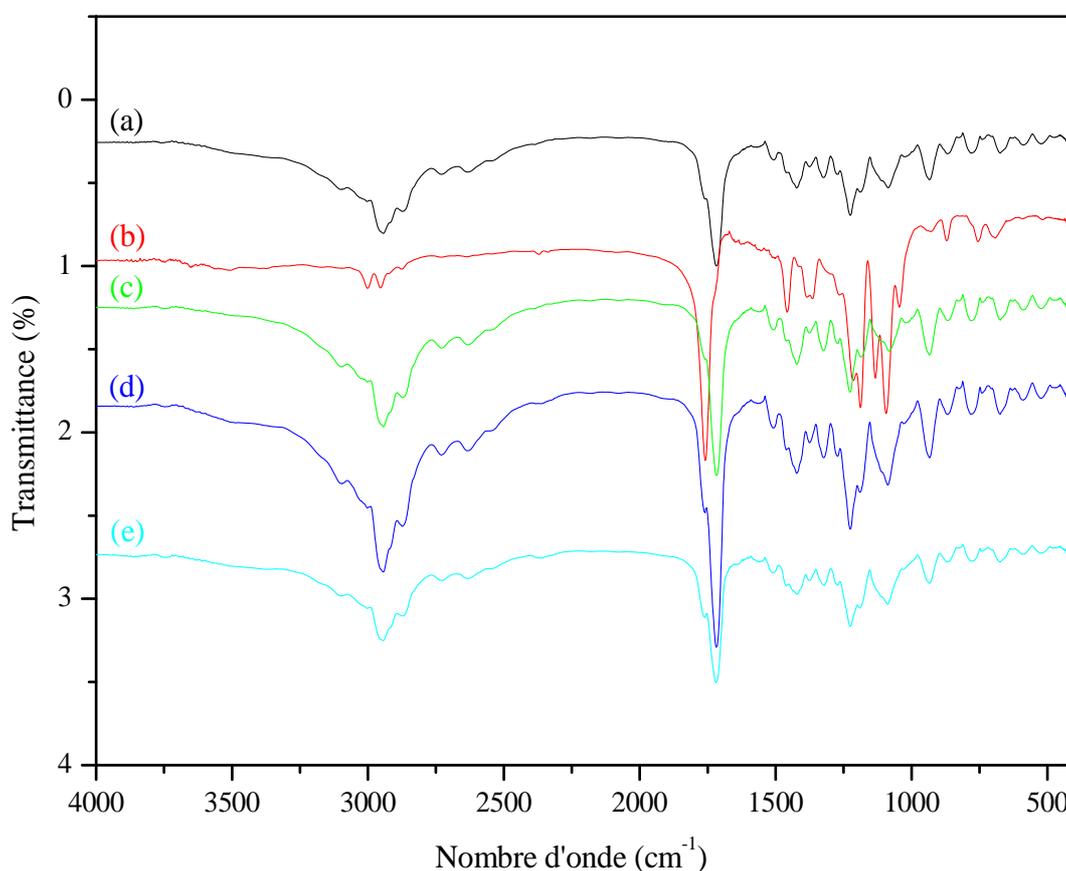


**Figure 68.** Micrographies électronique à balayage : (a) Ibuprofène, (b) Poly(D,L-acide lactique), (c) Mélanges physiques, (d) Mélanges en fusion et (e) Mélanges par évaporation de solvant.

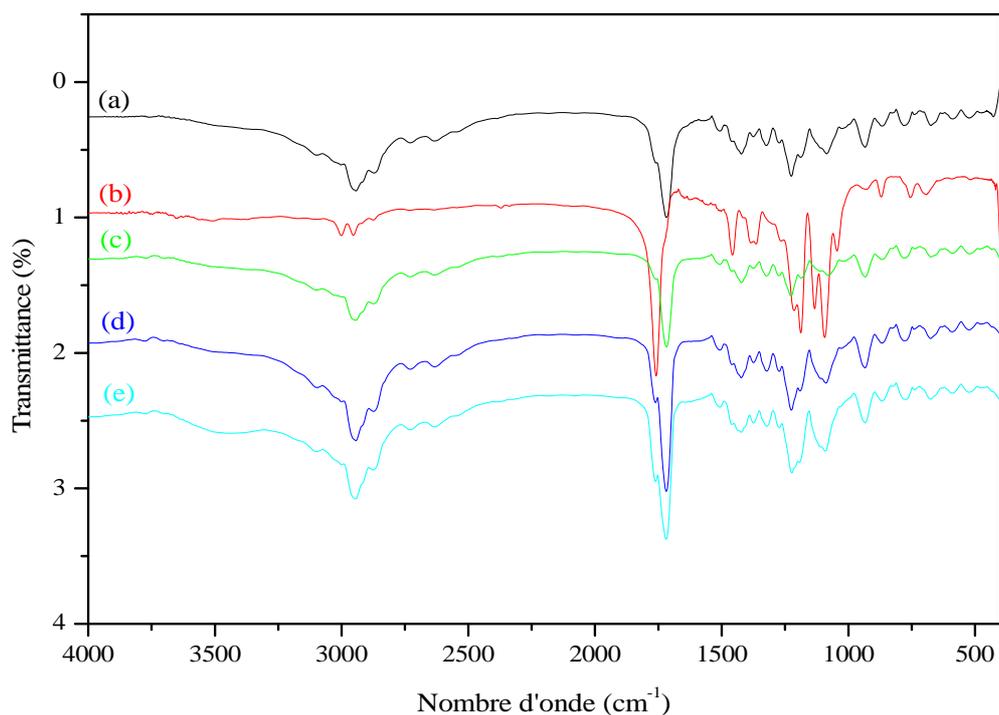
### III.2. Spectroscopie infrarouge à transformé de fourrier (IR-TF)

La méthode IR-TF a été choisie pour caractériser les différents groupes fonctionnels de l'IB et de PDLLA d'une part, et d'autre part pour étudier l'existence d'une interaction (physique ou chimique) entre l'IB et le PDLLA. Les spectres IR-TF de l'ibuprofène, poly(D,L-acide lactique) ainsi que leurs mélanges binaires sont montrés dans les figures 69, 70 et 71 ; chacune des trois figures montre la comparaison entre les spectres IR-TF des produits brutes : IB (figures 69(a), 70(a) et 71(a)), PDLLA3000 (figures 69(b), 70(b) et 71(b)) et les spectres IR-TF des différentes formulations (IB + x% PDLLA3000) de chacun des mélanges préparés.

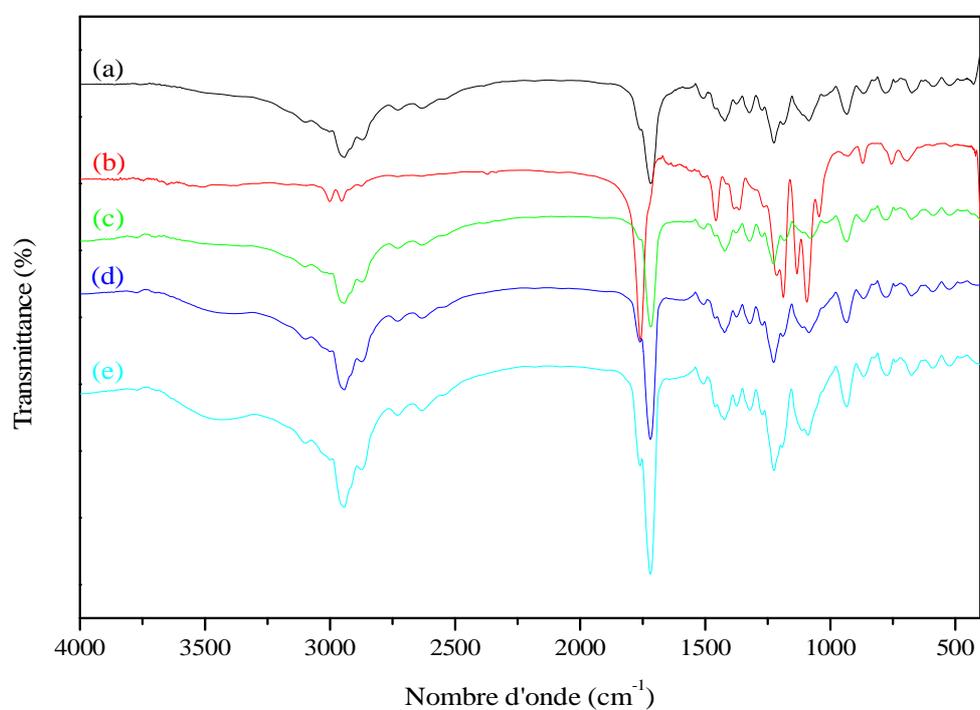
La comparaison du spectre IR-TF de l'ibuprofène pur avec les spectres des différentes formulations préparées, nous a permis de remarquer que tous les pics caractéristiques de l'ibuprofène pur sont présents dans les spectres IR-TF des mélanges IB/PDLLA. Ce qui indique que la structure moléculaire de la molécule d'ibuprofène a resté intact dans tous les mélanges.



**Figure 69.** Spectre IRTF des produits purs (a) ibuprofène pur, (b) PDLLA 3000 pur, et des mélanges physiques (c) IB+5%PDLLA, (d) IB+15%PDLLA et (e) IB+25%PDLLA.

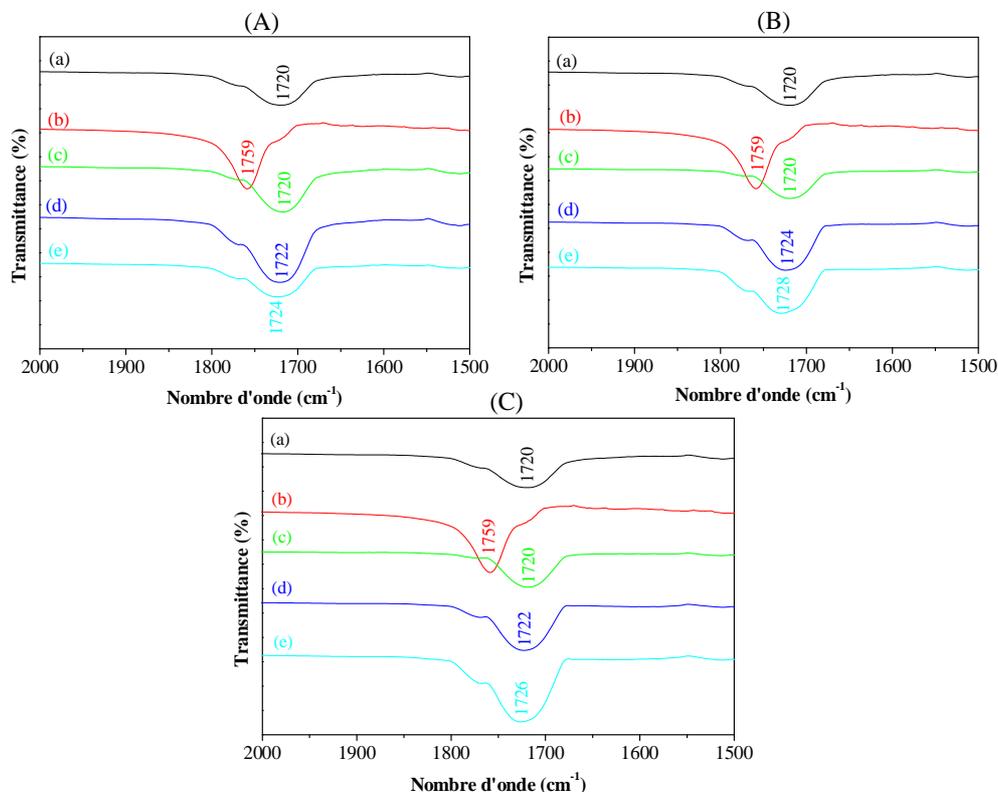


**Figure 70.** Spectre IRTF des produits purs (a) ibuprofène pur, (b) PDLLA 3000 pur, et des mélanges à fusion (c) IB+5%PDLLA, (d) IB+15%PDLLA et (e) IB+25%PDLLA.



**Figure 71.** Spectre IRTF des produits purs (a) ibuprofène pur, (b) PDLLA 3000 pur, et des mélanges par évaporation de solvant (c) IB+5%PDLLA, (d) IB+15%PDLLA et (e) IB+25%PDLLA.

Le spectre IR-TF de l'ibuprofène pur présente une bande d'absorption distincte et très intense située dans la région de l'absorption des carbonyles acides ( $\nu(\text{C}=\text{O})$ ) entre  $1650$  et  $1800\text{ cm}^{-1}$  et précisément à  $1720\text{ cm}^{-1}$  (figure 72(a)). Cette dernière peut être utilisée pour identifier le groupe fonctionnel ( $\text{C}=\text{O}$ ) de l'ibuprofène d'une part, et pour identifier tous les changements possibles dans la structure moléculaire de l'ibuprofène lorsqu'il est mélangé ou recristalliser en présence de poly(D,L-acide lactique), d'autre part. En effet, d'après les figures 72(A), 72(B) et 72(C) nous avons remarqué que le pic intense situé à  $1720\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre IR-TF de l'IB pur a été décalé vers des valeurs supérieures des nombres d'ondes ( $\nu$ ), cette même remarque a été rapportée dans la littérature (F. Cilurzo, 2005 ; T. Phromsopha, 2009 ; S. G. Kazarian, 2002 ; S. Nakayama, 2009), et ce là dans tous les mélanges et dans toutes les formulations préparés sauf la formulation F5 (IB + 5% PDLA3000), ce qui ne peut être expliquer que par la faible quantité de PDLA (5%) incorporée entre les grains de l'ibuprofène solide. Le décalage observé dans la région des carbonyles varier d'une formulation à l'autre et d'un mélange à l'autre. En effet, plus la quantité de PDLA incorporée dans l'IB est importante plus le décalage est important, et plus le contact entre les molécules d'IB et celles de PDLA est important plus le décalage est important. Pour le mélange physique le décalage varier de  $2\text{ cm}^{-1}$  (F15) à  $4\text{ cm}^{-1}$  (F25), pour le mélange par fusion à chaud le décalage varier de  $4\text{ cm}^{-1}$  (F15) à  $8\text{ cm}^{-1}$  (F25) et pour la mélange par évaporation de solvant le décalage varier de  $2\text{ cm}^{-1}$  (F15) à  $6\text{ cm}^{-1}$  (F25), comme le montre bien la figure 72.



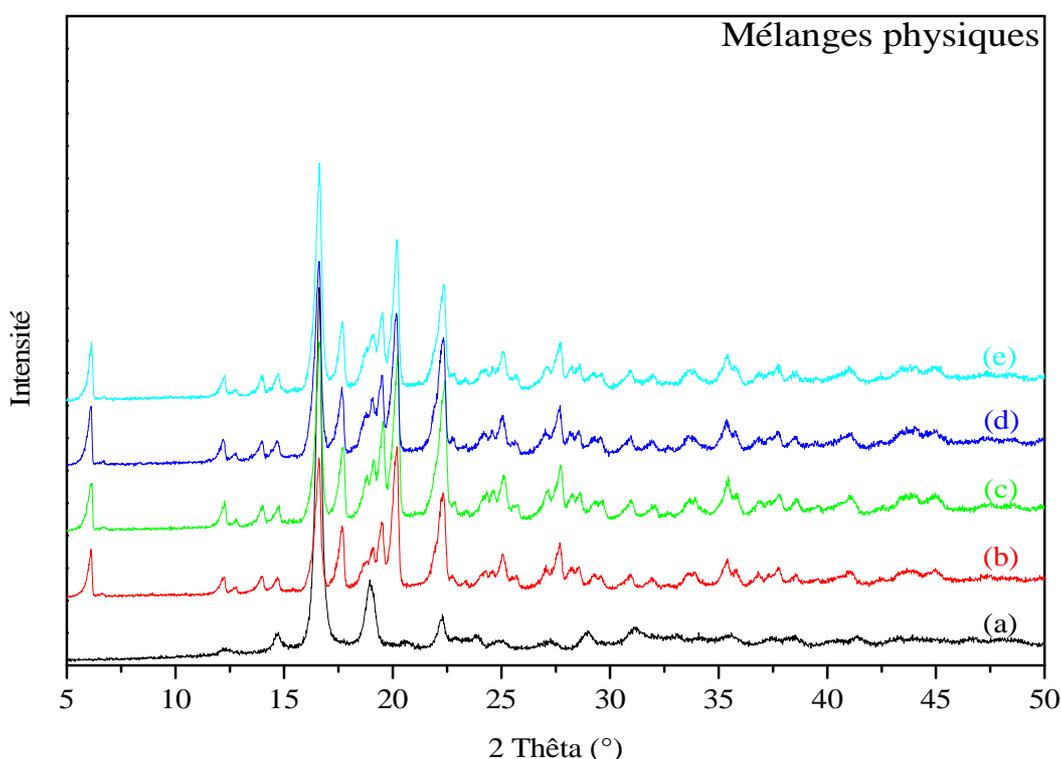
**Figure 72.** Spectre IR-TF dans la région spectrale du carbonyle. (A) Mélanges physiques, (B) Mélanges à fusion et (C) Mélanges par évaporation de solvant de IB et PDLA3000.

### III.3. Analyse cristallographique des différents échantillons

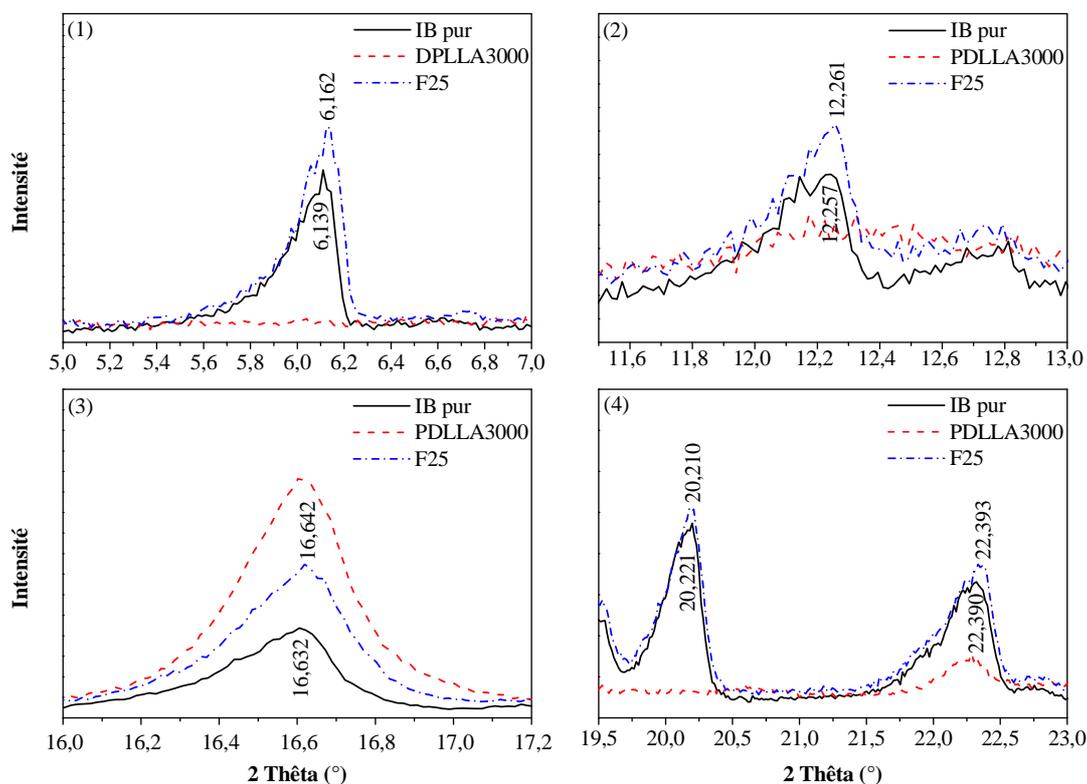
L'étude de la cristallinité de l'ibuprofène dans les différents échantillons IB/PDLLA a été effectuée par la méthode de diffraction des rayons X sur poudre (DRX). La diffraction des rayons X sur poudre est une méthode très utilisée pour déterminer si un couple de cristaux d'un principe actif donné sont polymorphes. En général pour deux formes de cristaux, lorsque les positions des pics sont identiques, on dit que les deux cristaux possèdent la même structure interne ; si les positions des pics sont différentes, on dit que les deux cristaux ont des structures différentes et sont polymorphes (A. T. Karunanithi, 2007).

Les figures 73, 75 et 77 montrent les spectres DRX de l'ibuprofène pur (a), de poly(D,L-acide lactique) (b) et des différents mélanges IB/PDLLA (c), (d) et (e). D'après les trois figures, il est clair que les pics caractéristiques du spectre DRX de l'ibuprofène pur à 5-50° (2θ) (figures 73a, 75a et 77a) sont visibles dans les spectres DRX des différents mélanges, ce qui indique la présence de l'ibuprofène sous sa forme cristalline dans ces derniers.

Dans le mélange physique simple IB/PDLLA, les structures cristallines des deux composés restent intactes et que toutes les formulations ont montrées des spectres DRX avec approximativement les mêmes positions (2θ) des pics (figure 74). Donc, la présence de différents polymorphes de l'IB dans ces échantillons a été éliminée. Cependant, nous avons constaté une légère variation dans les intensités et largeurs des pics des différents formulations.

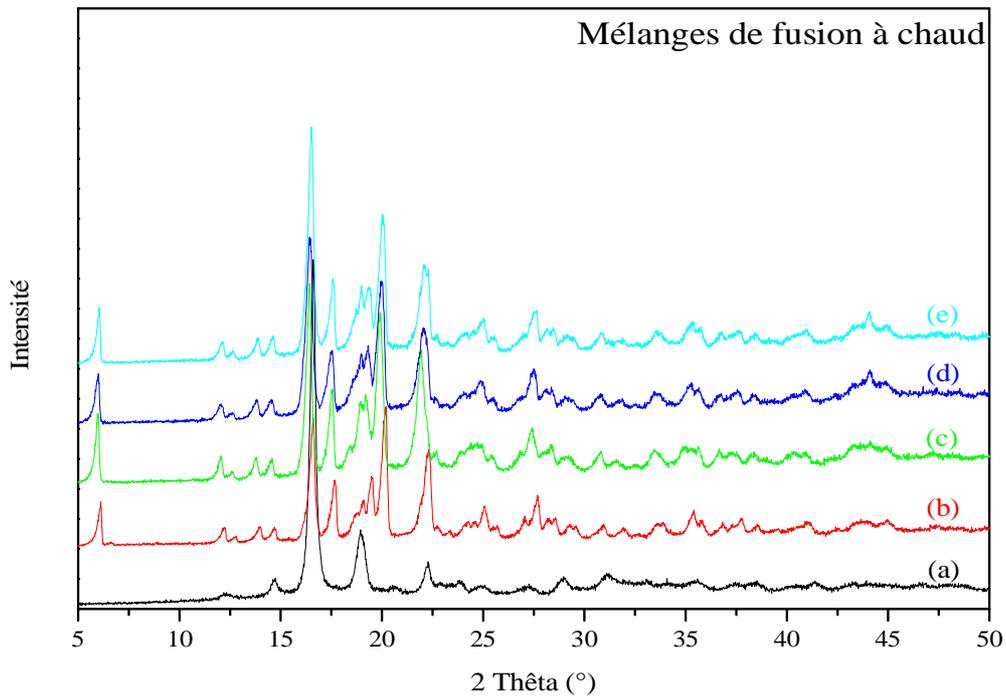


**Figure 73.** Diffraction des rayons X sur poudre de (a) PDLLA3000, (b) IB pur, (c) IB+5%PDLLA3000 (F5), (d) IB+15%PDLLA3000 (F15) et (e) IB+25%PDLLA3000 (F25).

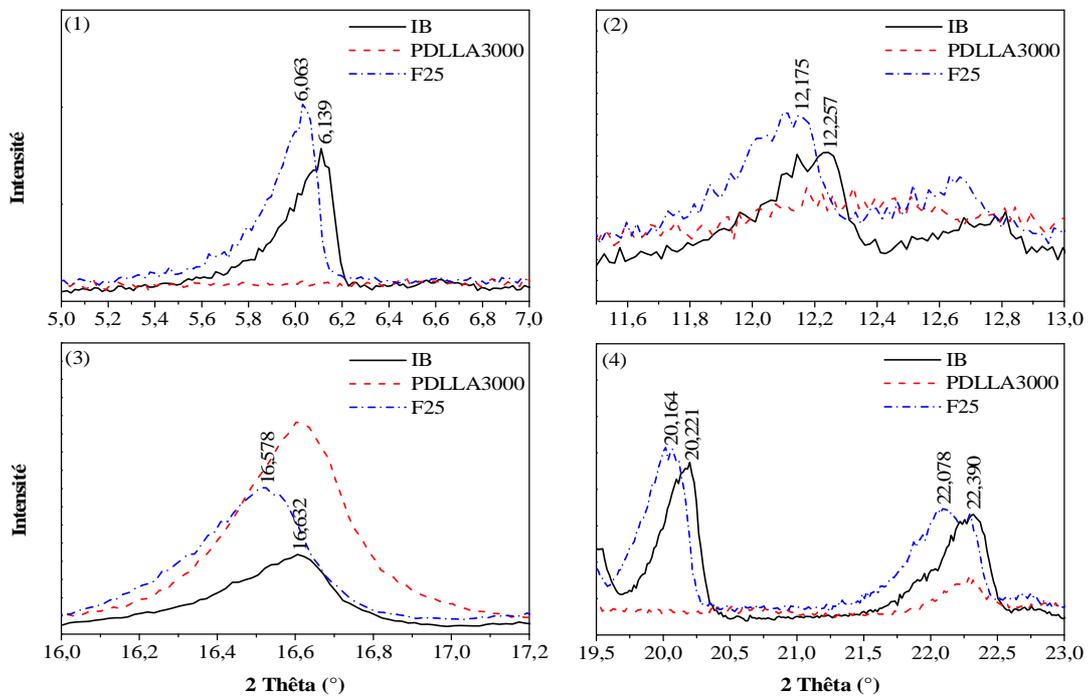


**Figure 74.** Diffraction des rayons X sur poudre des produits purs (IB et PDLLA3000) et de la formulation F25 (mélange physique) dans les intervalles des angles  $2\theta$  de (1)  $5,0^{\circ}$ - $7,0^{\circ}$ , (2)  $11,5^{\circ}$ - $13,0^{\circ}$ , (3)  $16,0^{\circ}$ - $17,2^{\circ}$  et (4)  $19,5^{\circ}$ - $23,0^{\circ}$ .

Dans le mélange de fusion à chaud de l'IB et PDLLA, les spectres DRX des différentes formulations ont indiqué la présence de l'ibuprofène cristallin mais avec une petite augmentation dans les intensités relatives et dans les largeurs des pics, d'une part, et avec une petite déviation des pics vers des valeurs  $2\theta$  inférieures, d'autre part.

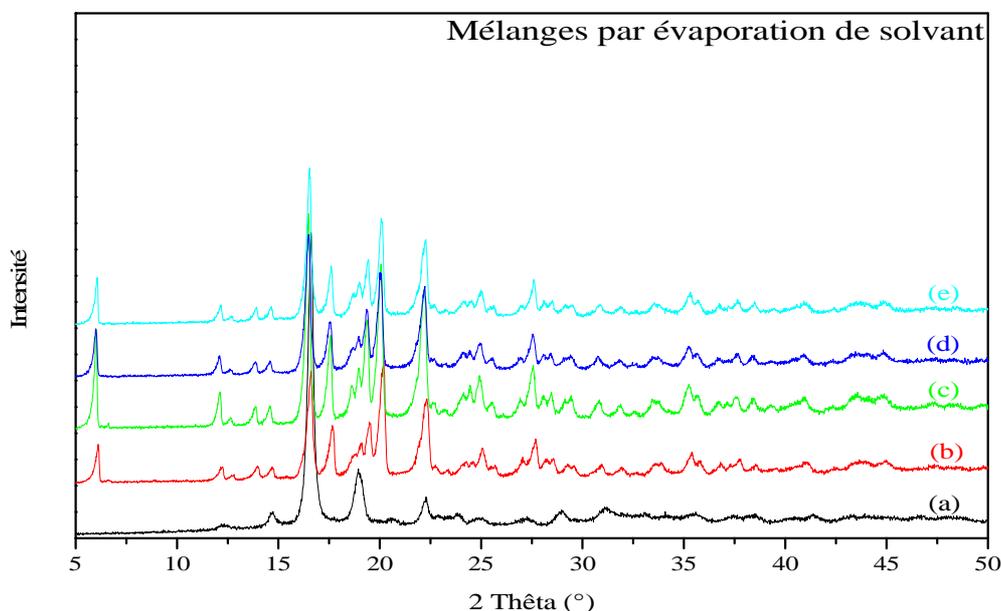


**Figure 75.** Diffraction des rayons X sur poudre de (a) PDLA3000, (b) IB pur, (c) IB+5%PDLA3000 (F5), (d) IB+15%PDLA3000 (F15) et (e) IB+25%PDLA3000 (F25).

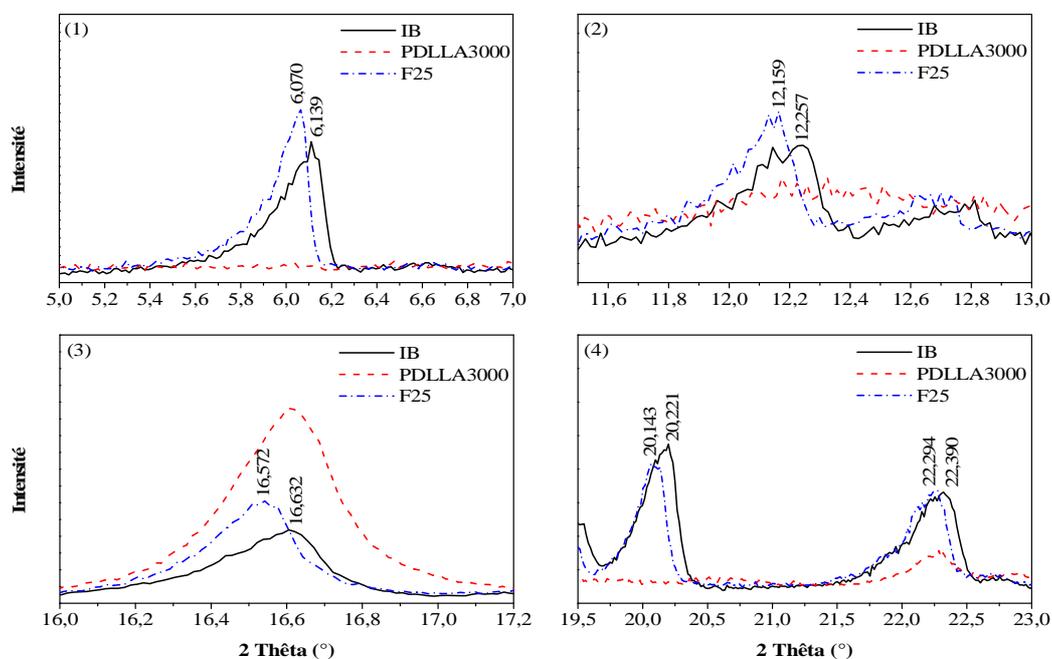


**Figure 76.** Diffraction des rayons X sur poudre des produits purs (IB et PDLA3000) et de la formulation F25 (mélange de fusion à chaud) dans les intervalles des angles  $2\theta$  de (1)  $5,0^{\circ}$ - $7,0^{\circ}$ , (2)  $11,5^{\circ}$ - $13,0^{\circ}$ , (3)  $16,0^{\circ}$ - $17,2^{\circ}$  et (4)  $19,5^{\circ}$ - $23,0^{\circ}$ .

Dans le cas du mélange par évaporation de solvant, les spectres DRX des différentes formulations ont aussi indiqués la présence de l'ibuprofène cristallin mais avec une petite augmentation dans les intensités relatives et dans les largeurs des pics, d'une part, et avec une petite déviation des pics vers des valeurs de  $2\theta$  inférieures, d'autre part.



**Figure 77.** Diffraction des rayons X sur poudre de (a) PDLLA3000, (b) IB pur, (c) IB+5%PDLLA3000 (F5), (d) IB+15%PDLLA3000 (F15) et (e) IB+25%PDLLA3000 (F25).



**Figure 78.** Diffraction des rayons X sur poudre des produits purs (IB et PDLLA3000) et de la formulation F25 (mélange par évaporation de solvant) dans les intervalles des angles  $2\theta$  de (1)  $5,0^{\circ}$ - $7,0^{\circ}$ , (2)  $11,5^{\circ}$ - $13,0^{\circ}$ , (3)  $16,0^{\circ}$ - $17,2^{\circ}$  et (4)  $19,5^{\circ}$ - $23,0^{\circ}$ .

Nous avons constaté les mêmes remarques, que celles observées pour la formulation F25, pour les autres formulations (F5 et F15) dans les trois mélanges. Le tableau 19 résume les valeurs de  $2\theta$  et les intensités I correspondantes aux pics caractéristiques de l'ibuprofène.

**Tableau 19.** Diffraction des rayons X des différentes fomulations de l'ibuprofène avec le PDLLA3000.

<b>Mélanges physiques</b>		
<b>Echantillon</b>	<b><math>2\theta</math> (°)</b>	<b>Intensité I (cps)</b>
IB + 5%PDLLA3000	6,160 – 12,272 – 16,686 – 20,267 – 22,417	100,2214 – 47,0183 – 370,3842 – 330,0737 – 285,8180
IB + 15%PDLLA3000	6,133 – 12,260 – 16,641 – 20,213 – 22,363	121,8539 – 39,9801 – 407,2002 – 274,1543 – 241,9440
<b>Mélanges de fusion à chaud</b>		
IB + 5%PDLLA3000	6,004 – 12,057 – 16,431 – 19,933 – 21,938	199,1964 – 74,1898 – 623,1784 – 516,0129 – 384,3003
IB + 15%PDLLA3000	6,022 – 12,166 – 16,497 – 20,026 – 22,244	129,0107 – 44,1353 – 532,0245 – 425,7441 – 212,9239
<b>Mélanges par évaporation de solvant</b>		
IB + 5%PDLLA3000	6,030 – 12,148 – 16,522 – 20,095 – 22,264	348,4015 – 105,5071 – 703,5086 – 541,9090 – 412,4559
IB + 15%PDLLA3000	6,032 – 12,115 – 16,543 – 20,080 – 22,217	202,0589 – 87,0501 – 606,3016 – 464,0741 – 410,3376

D'après les figures 74, 76 et 78 et les résultats donnés dans le tableau 19, nous avons constaté que les intensités relatives et la largeur des pics ont légèrement augmentés comme c'est motionner ci-dessus, ce ci peut être attribué a l'altération de la morphologie des cristaux d'IB dans les mélanges (A. T. Karunanithi, 2007). Par conséquent, l'abondance relative des plans exposés à la source des rayons X aurait été changée, produisant des variations dans les intensités relatives des pics, ou ce ci peut être due à la variation dans la taille des cristaux (H. A. Carebani, 2001 ; M. Maneghini, 2008).

À la différence des spectres DRX des mélanges physiques, où les positions des pics  $2\theta$  ont restées partiquement inchangées, les spectres DRX des autres mélanges (mélanges de fusion à chaud et mélanges par évaporation de solvant) ont montré, en plus de petites variations dans les intensités et des largeurs des pics, de petites variations dans les positions des pics vers des valeurs inférieures de  $2\theta$ . Par conséquent, la présence de différents polymorphes d'ibuprofène dans ces mélanges ne peut être exclu. En effet, d'après Gul Madjid Khan (G. M. Khan, 2001), une différence significative dans les spectres DRX doit être prévu si un complexe d'inclusion est formé, car la structure cristalline sera changée. En plus, certains changemants comme positions des pics, intensités des pics, et de petites différences dans les distances interréticulaires (d) indiquent la possibilité d'avoir des interactions entres le principe actif et le polymère.

### III.4. Tests de dissolution in vitro de l'ibuprofène

Dans cette dernière partie, notre objectif est d'étudier les profils de libération de l'ibuprofène à partir des microgranules de poly(D,L-acide lactique).

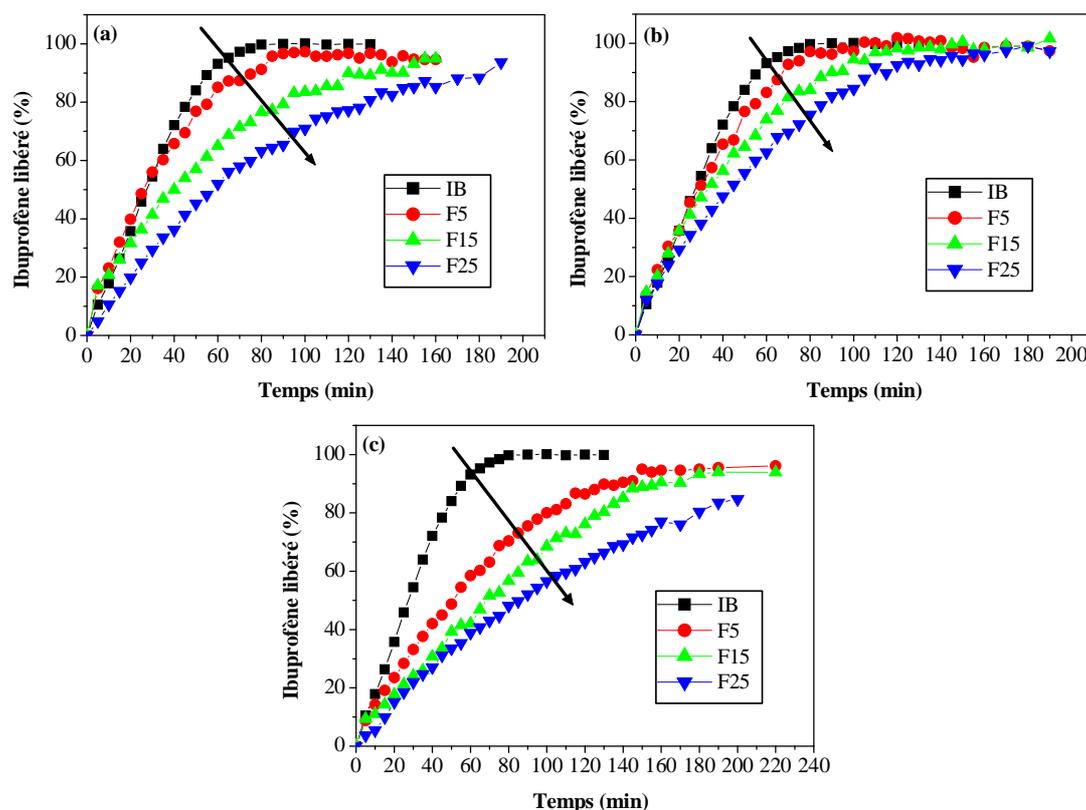
Dans un premier temps, nous avons étudié l'effet du taux d'enrobage sur la vitesse de libération de l'IB à partir de la matrice PDLLA. Puis, et pour une formulation donnée, nous avons intéressés à l'étude de l'évolution des profils de libération de l'IB à partir de la matrice PDLLA lorsque ce dernier est utilisé avec des masses moléculaires différentes. Comme dans le corps humain, en particulier dans la partie gastrointestinale (GI), un médicament lorsqu'il est avalé passe à travers plusieurs parties à des pH différents, donc il est intéressant de prendre en considération ce paramètre dans notre étude. Effectivement, par la suite nous avons étudié l'effet du pH du milieu de dissolution sur la vitesse de libération de l'ibuprofène. Enfin, comme chacune des formulations a été préparée par trois méthodes différentes, nous avons étudié l'influence de la méthode de préparation sur la vitesse de libération de l'IB à partir de la matrice poly(D,L-acide lactique).

Les profils de libération de l'ibuprofène à partir de la matrice PDLLA ont été mesurés en utilisant la spectroscopie UV-visible. Une courbe d'étalonnage de la concentration de l'IB (C) comme une fonction de l'absorption (A) a été utilisée pour calculer la masse de l'IB qui a été libérée à partir des formulations. Le pourcentage de l'IB libéré à partir des formulations à un temps donné (t) a été calculer par le rapport entre la masse libérée au temps t ( $M_t$ ) et la masse de l'IB utilisée initialement ( $M_\infty$ ) que multiplier par 100 :

$$X (\%) = M_t / M_\infty * 100 \dots\dots(4)$$

#### III.4.1. Effet du taux d'enrobage

Les figures 79 et 80 montrent l'évolution du pourcentage de l'IB libéré en fonction du temps à partir de microgranules enrobés à différents taux d'enrobage (5, 15 et 25 %). Les profils de libération de l'ibuprofène de la figure 79 ont été obtenus à pH 7,4 (milieu alcalin), tandis que ceux de la figure 80 ont été obtenus à pH 5,8 (milieu acide). Nous avons remarqué, d'après les deux figures, que toutes les compositions sous formes de comprimées permettent d'obtenir un profil de libération biphasique de type rapide/lent (ou quick/slow), avec une phase initiale de libération rapide et importante (ou « burst ») de l'ibuprofène faiblement associé à la surface des microgranules de PDLLA, permettant d'obtenir une dose initialement importante, suivie d'une phase de libération plus lente de l'ibuprofène sur une durée plus longue. La figure 79 suivante montre qu'à pH 7,4 entre 40 et 70% de la quantité d'IB initiale a été libérée durant les 60 premières minutes (c'est la phase de libération rapide), suivi par une phase de libération lente de la quantité d'IB restante sur une période allant de 60 à 250 min. De même à pH 5,8 (figure 80), nous avons remarqué que durant la phase de libération rapide environ 20 à 60% de l'IB initial a été libéré dans les 600 premières minutes (10 h), tandis que le reste de l'IB a été libéré sur un intervalle temps plus large allant de 600 à plus de 3000 minutes.

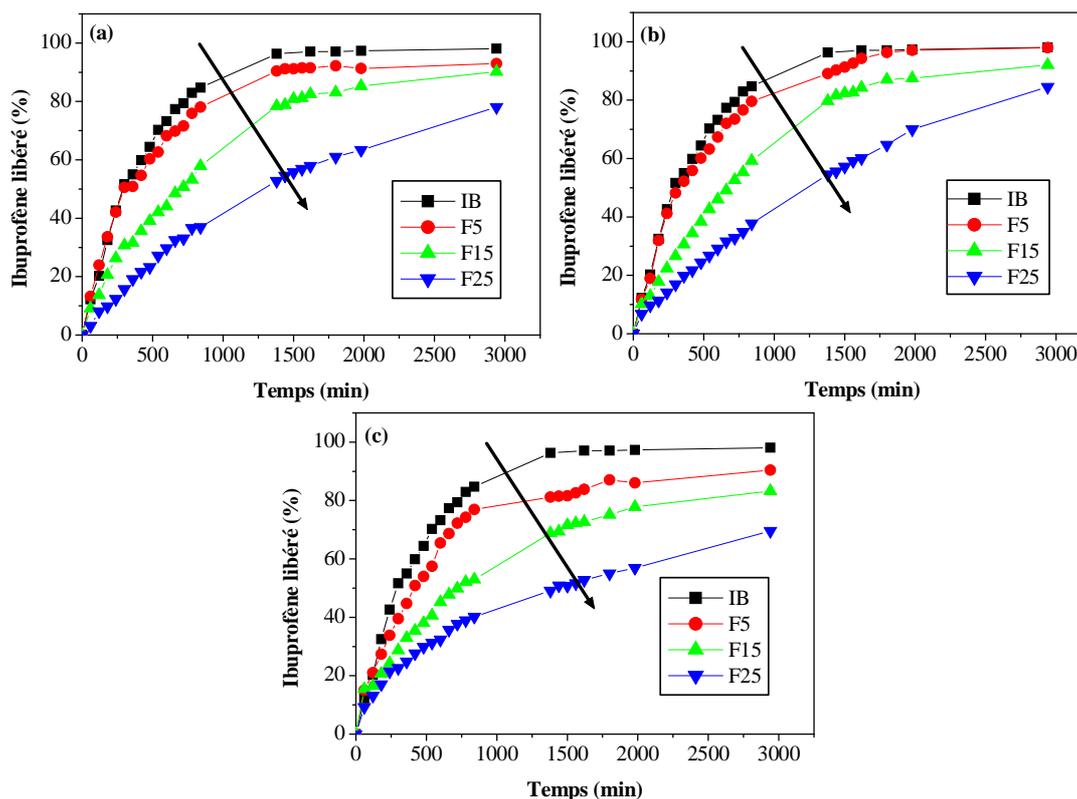


**Figure 79.** Effet du taux d'enrobage sur les cinétiques de libération de l'IB à partir des microgranules de PDLLA à pH 7,4. (a) mélanges physiques, (b) mélanges en fusion et (c) mélanges par évaporation de solvant.

Aux différents pH du milieu (7,4 et 5,8) et aux différents types de mélanges (mélanges physiques, mélanges en fusion et mélanges par évaporation de solvant) étudiés, les cinétiques de libération ralentissent quand le taux d'enrobage devient de plus en plus important comme il est indiqué par le sens des flèches dessinées sur les figures 79 et 80, et ce résultat est en accord avec la littérature (T. Phromsopha, 2009 ; C. J. Thompson, 2007 ; B. Devrim, 2006 ; R. Pignatillo, 2002). En d'autre terme, la tendance générale observée est la suivante : la vitesse de libération du principe actif diminue quand la quantité du polymère incorporé augmente, et ce quel que soit le type du mélange et le pH du milieu. En effet, d'après Fude Cui et al. (F. Cui, 2005), l'augmentation de la concentration du polymère dans la formulation va générer une matrice polymère dense, résultant des pores de petites tailles dans le volume de la matrice, et par conséquent la structure de la matrice polymère devienne plus tortueuse, ce qui va provoqué par la suite une vitesse de libération du principe actif plus lente. Cette tendance peut être attribuée au phénomène de dissolution-diffusion de l'ibuprofène entre les microgranules du PDLLA. Une étude a été faite sur la dégradation hydrolytique de PDLLA et l'un de ses copolymères (PDLLA-PVP-PDLLA), en tampon phosphate de pH 7,4 à 37°C, par Lei Xiong et al. (L. Xiong, 2009). Ces auteurs ont constaté qu'après 3 semaines d'incubation, le PDLLA n'a subi aucune dégradation. En effet, dans notre étude la dégradation de la matrice polymère (PDLLA) est relativement lente par rapport à la période de libération de l'ibuprofène, ce qui permet de déduire que la libération est contrôlée par des phénomènes de dissolution-diffusion de l'ibuprofène dans le milieu environnant, et non par suite de la dégradation de la matrice polymère. Une explication similaire a été suggérée par C. J. Thompson et al (C. J. Thompson,

2007), sachant qu'à la différence de notre cas ces auteurs ont utilisés des polymères de types copolyesters (SH-L509 et SH-L510) sous formes de microsphères.

Le phénomène de dissolution-diffusion est un ensemble de deux étapes consécutives, la première étape consiste à la diffusion du solvant (solution tampon) à l'intérieur de la matrice polymère, ce qui va provoquer la dissolution du principe actif. Ensuite, en deuxième étape, la solution du principe actif peut quitter la matrice polymère vers le milieu environnant (B. Devrim, 2006).



**Figure 80.** Effet du taux d'enrobage sur les cinétiques de libération de l'IB à partir des microgranules de PDLLA à pH 5,8. (a) mélanges physiques, (b) mélanges en fusion et (c) mélanges par évaporation de solvant.

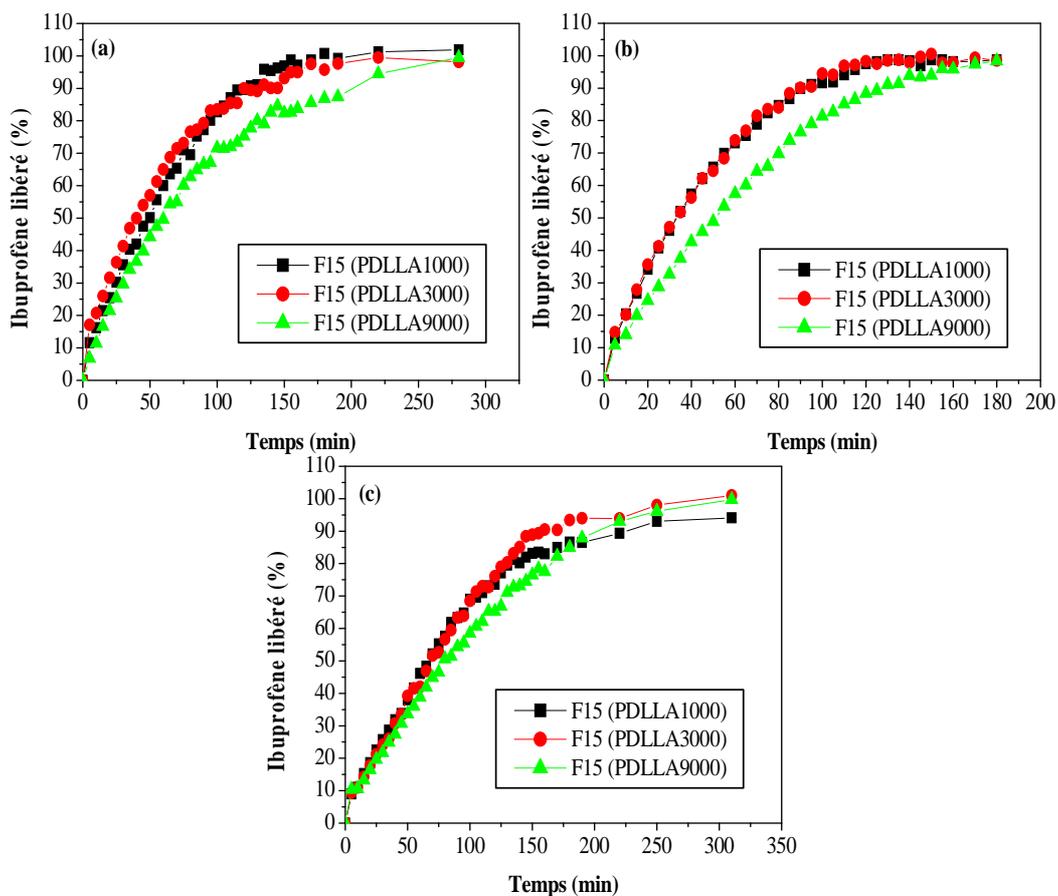
Nous venons de voir l'effet de la proportion de PDLLA sur la vitesse de libération de l'IB. Cependant, on peut éventuellement mettre à profit ce phénomène. Pour une masse moléculaire moyenne donnée de PDLLA, on peut choisir la concentration de ce dernier de façon à obtenir une vitesse de libération appropriée. Par exemple, on choisira une proportion du polymère suffisante pour que la quantité de l'IB libérée, en tampon phosphate de pH 7,4 à 37 °C, au bout d'une heure, soit au moins égale 30 % de la quantité initiale de l'IB et soit inférieure à 60 % de l'IB initial.

### III.4.2. Effet de la masse moléculaire de la matrice PDLLA

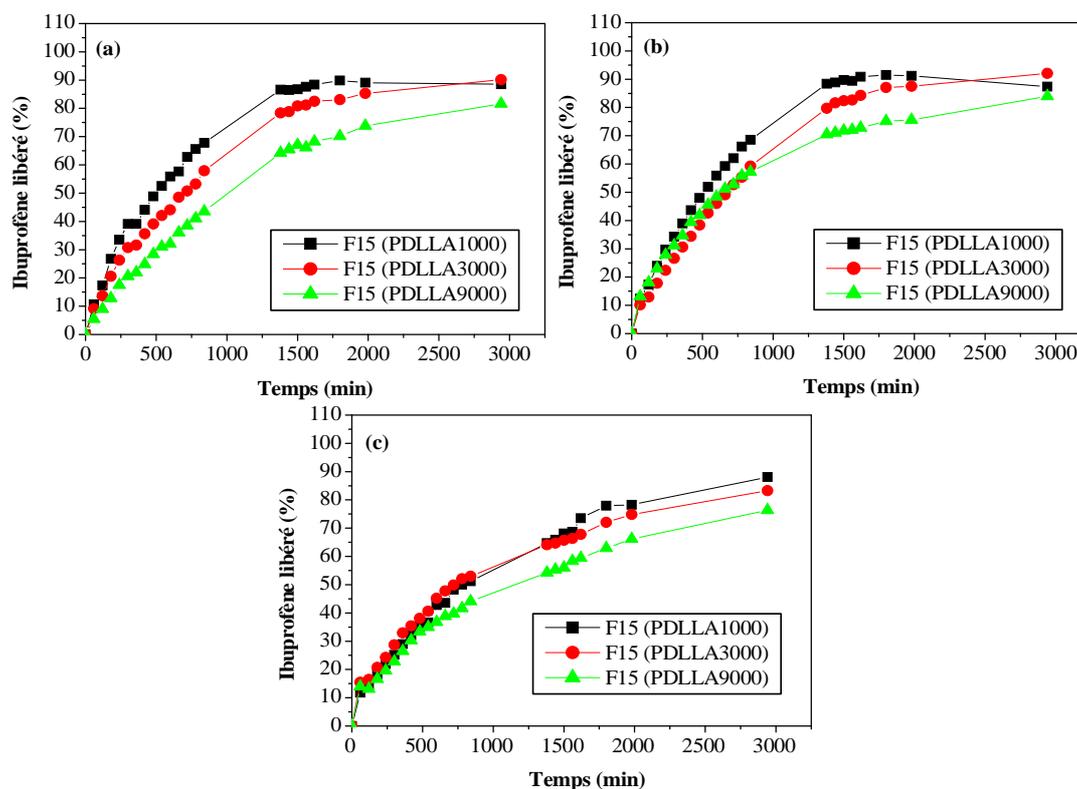
Les figures 81 et 82 montrent la comparaison des cinétiques de libération de l'ibuprofène à partir de microgranules enrobés en fonction de la masse moléculaire de poly(D,L-acide lactique) utilisé pour une formulation donnée (F15). Les différentes masses moléculaires comparées sont 1000, 3000 et 9000 g/mol. Ce test a été effectué dans deux milieux de dissolution à deux valeurs de pH différentes, 7,4 (figure 81) et 5,8 (figure 82).

De même, les études de libération de l'IB ont montré que la vitesse de libération de l'IB diminue lorsque la masse moléculaire du PDLLA augmente, un résultat similaire a été trouvé par C. J. Thompson et al. (C. J. Thompson, 2007), et ce quel que soit le pH et le type du mélange. Nous avons constaté que, dans le cas de la formulation où la masse du PDLLA utilisée est de l'ordre de 1000, le profil de libération est pratiquement superposé à celui de la formulation qui contient PDLLA 3000. Ce résultat ne peut être expliqué que par la faible différence entre les deux masses moléculaires.

Pour expliquer l'effet de la masse moléculaire du polymère sur la cinétique de libération d'un principe actif, J. Bidone et al. (J. Bidone, 2009) et C. J. Thompson et al. (C. J. Thompson, 2007) ont supposé que plus la matrice polymère est hydrophile plus le milieu aqueux pénètre facilement dans son volume interne, et par conséquent la vitesse de dissolution du principe actif sera plus rapide. En effet, d'après C. J. Thompson, l'hydrophilicité de la matrice polymère (dans le cas des copolyesters) augmente avec l'augmentation du nombre de groupes hydroxyles terminaux sur les chaînes de la matrice. Or, dans le cas de poly(acide lactique) et ces dérivés (ex. PLGA), plus la masse moléculaire de PLA diminue, plus le nombre de groupes hydroxyles et carboxyles (groupes polaires) augmente (A. Fernández-Carballido, 2004). Comme le milieu de dissolution contient des molécules d'eau (milieu aqueux), et sachant que l'eau est polaire, le poly(acide lactique) de faible masse et plus polaire peut attirer les molécules d'eau en faisant des liaisons hydrogènes avec eux.



**Figure 81.** Effet de la masse moléculaire de PDLLA sur les cinétiques de libération de l'IB à pH 7,4. (a) mélanges physiques, (b) mélanges en fusion et (c) mélanges par évaporation de solvant.



**Figure 82.** Effet de la masse moléculaire de PDLA sur les cinétiques de libération de l'IB à pH 5,8. (a) mélanges physiques, (b) mélanges en fusion et (c) mélanges par évaporation de solvant.

De même, dans le cadre de l'exploitation des profils de libération obtenus ci-dessus, on peut déterminer facilement, par de simples essais de routine, les concentrations du PDLA dans les formulations et les masses moléculaires du PDLA, qui donneront les profils souhaités de libération de l'ibuprofène.

### III.4.3. Effet du pH du milieu de dissolution

La figure 83 montre l'effet du pH du milieu de dissolution sur la cinétique de libération de l'IB pur, et les figures 84, 85 et 86 montrent également l'effet du pH sur les cinétiques de libération de l'IB à partir de microgranules enrobés à différents taux d'enrobage (5, 15 et 25%). Les deux valeurs de pH choisis sont 7,4 et 5,8.

La vitesse de libération de l'ibuprofène (figure 83) est plus grande dans la solution tampon avec une alcalinité plus élevée. Autrement dit, la vitesse de libération l'IB à pH 7,4 est plus grande que celle à pH 5,8. La même constatation a été signalée lors de l'analyse des figures 84, 85 et 86, et ce quel que soit le taux d'enrobage et le type du mélange. De tel comportement a été montré dans la littérature (C. S. Proikakis, 2006 ; S. Davaran, 1996). Pour expliquer ce résultat, il est important de suivre le gonflement d'un comprimé à base de PLA dans deux milieux aqueux de pH différent, chose qu'ont pas faite. Cependant, C. S. Proikakis et al. (C. S. Proikakis, 2003) ont étudié la stabilité du poly(DL-acide lactique) dans des solutions aqueuses. Ces auteurs ont observé que des comprimés en PLA immergés dans un tampon (pH 7,4), absorbent environ dix fois plus que ceux immergés dans un tampon (pH 5,4). En effet, cette différence a été attribuée aux forces électrostatiques répulsives fortes entre les anions carboxylate ( $\text{COO}^-$ ) dérivés de la dissociation des groupes carboxyliques terminaux à des pH

élevés. Les anions carboxylate sont responsable des forces électrostatique répulsives fortes entre les chaînes polymérique, ce qui mène à un degré de gonflement important et à l'augmentation de la taille des pores dans la matrice polymère, ce qui favorise une libération plus rapide à pH 7,4.

En plus de sa, comme il est déjà mentionner dans le chapitre I de la partie théorique (figure 21) la solubilité de l'ibuprofène dépend du pH du milieu environnant. Dans une solution acide ( $\approx 5,8$ ) la solubilité de l'ibuprofène est moins de 1 mg/ml et augmente à des pH alcalin (environ 10 mg/ml).

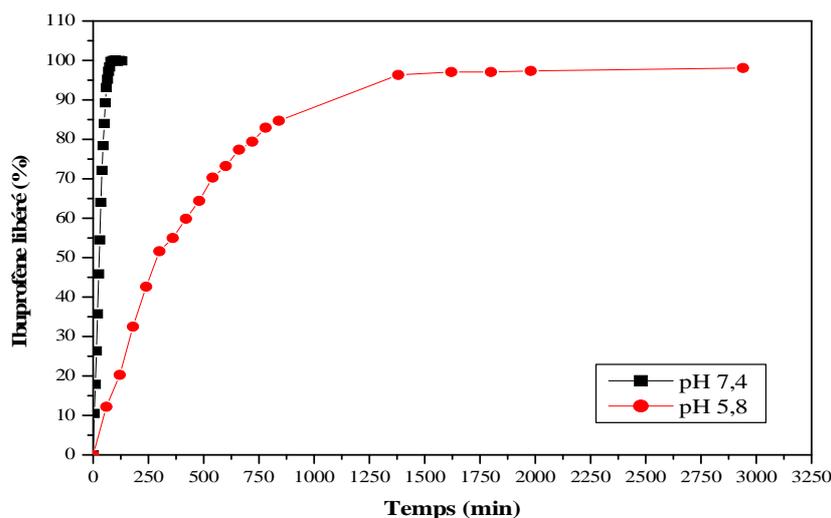


Figure 83. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'ibuprofène pur.

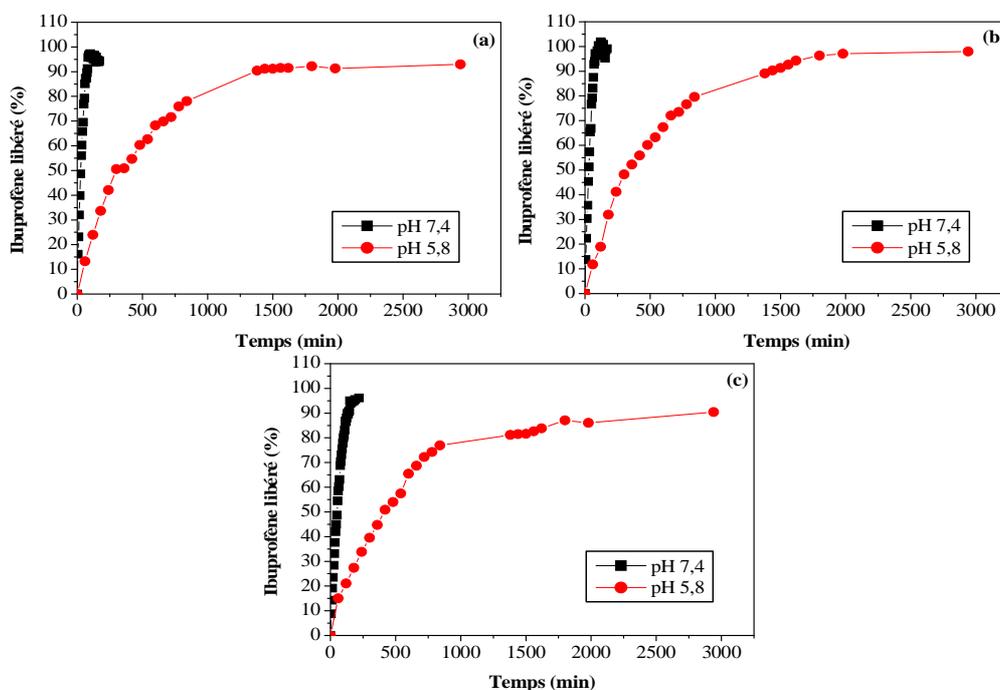


Figure 84. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'IB à partir de la formulation F5 : (a) mélange physique, (b) mélange en fusion et (c) mélange par évaporation de solvant.

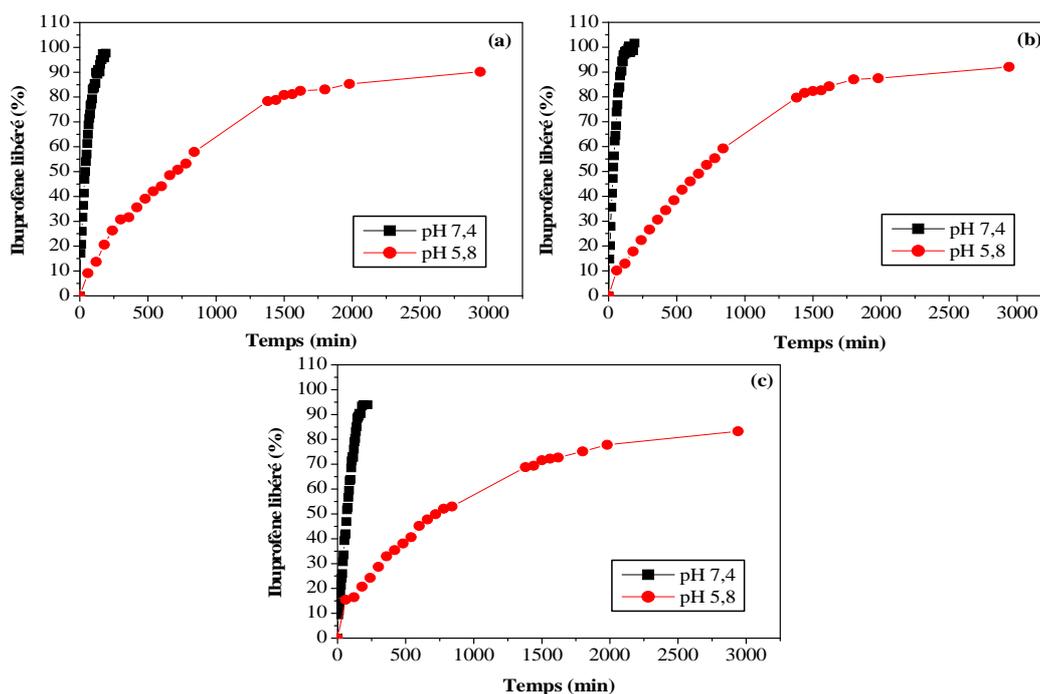


Figure 85. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'IB à partir de la formulation F15 : (a) mélange physique, (b) mélange en fusion et (c) mélange par évaporation de solvant.

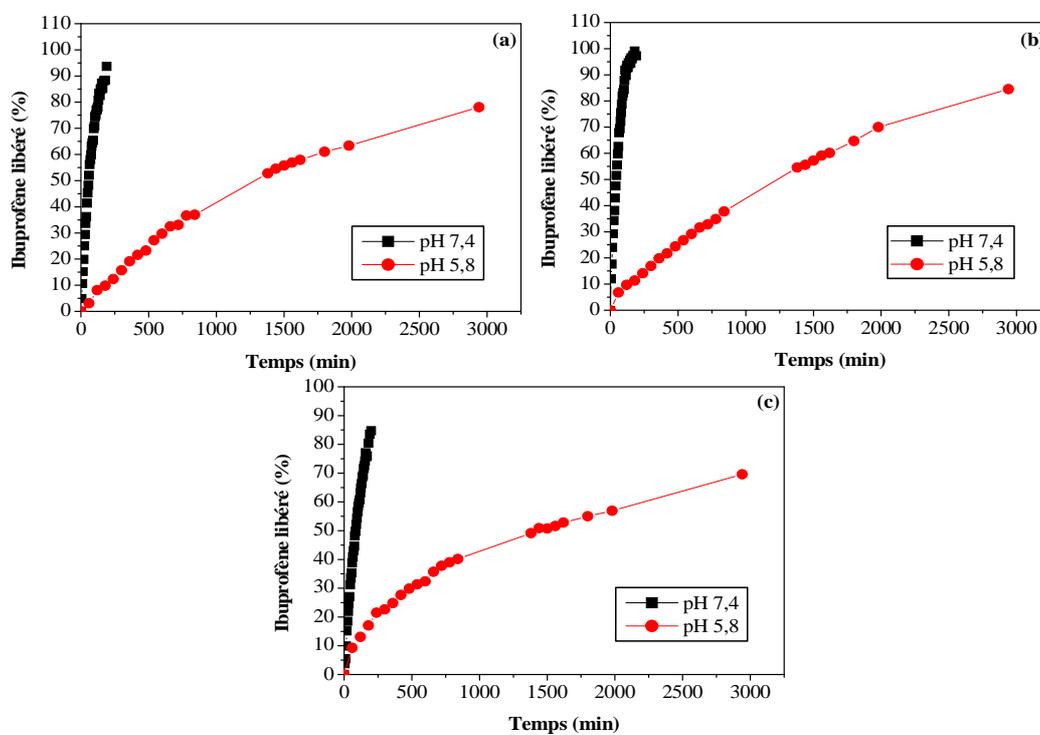
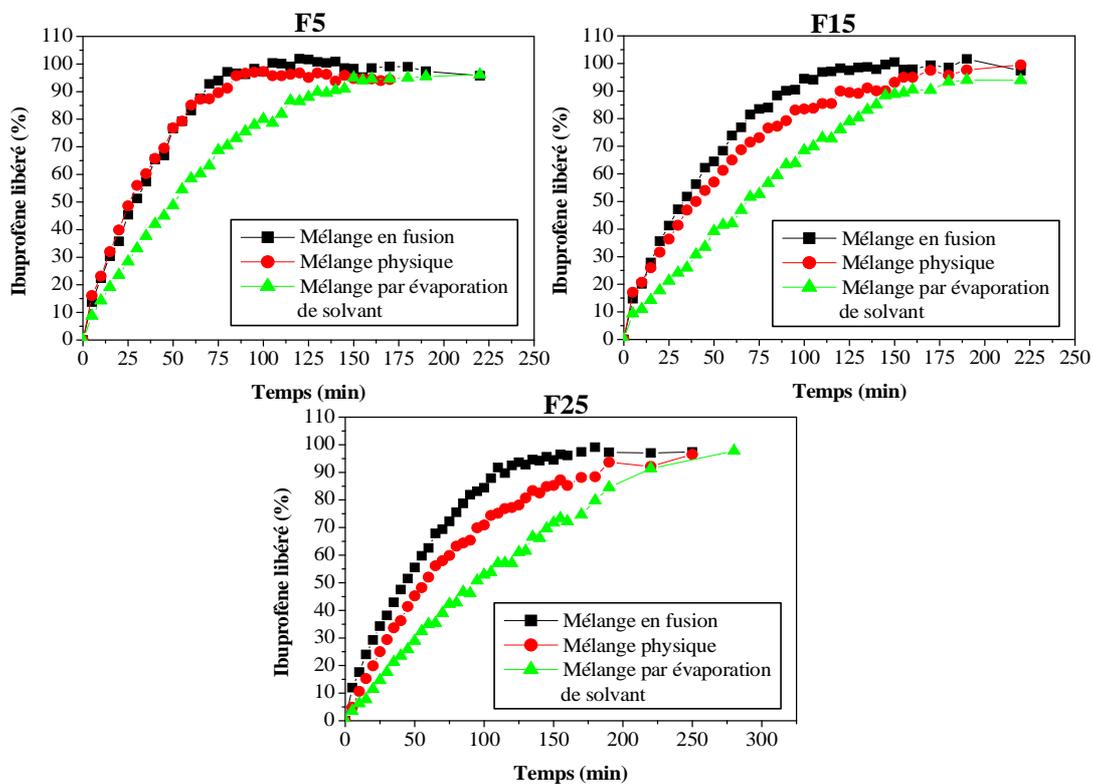


Figure 86. Effet du pH sur la cinétique de libération de l'IB à partir de la formulation F25 : (a) mélange physique, (b) mélange en fusion et (c) mélange par évaporation de solvant.

### III.4.4. Effet de la méthode de préparation des mélanges

La figure 87 montre la comparaison des cinétiques de libération de l'ibuprofène à partir de microgranules enrobés en fonction du type du mélange utilisé pour un pH donné. Les différents types de mélanges comparés sont : mélanges physiques simples, mélanges de fusion à chaud et mélanges par évaporation de solvant ; les taux d'enrobages sont 5, 15 et 25 % et le pH utilisé est égale à 7,4. Nous avons constaté que le type du mélange entre IB et PDLLA influence d'une manière remarquable les cinétiques de libération de l'ibuprofène avec un profil de libération plus lent dans le cas du mélange par évaporation de solvant que dans le cas des deux autres mélanges. Cette tendance est due probablement à la différence entre les forces d'interaction existantes entre l'IB et PDLLA dans chaque type de mélange. Il est clair que les interactions entre l'ibuprofène et le poly(D,L-acide lactique) sont meilleures lorsque ces derniers sont mélangés dans un solvant approprié. Rosario Pignatello et al. (R. Pignatello, 2002), ont constaté que de meilleures interactions entre des principes actifs de la famille AINS et des polymères de types Eudragit ont été obtenues en solution (i.e. dans un solvant commun) et non avec un simple mélange des deux composés.



**Figure 87.** Effet de la méthode préparation des mélanges PDLLA/IB sur les profils de libération de l'IB à partir de microgranules enrobés à différents taux d'enrobage (5, 15 et 25%) en tampon phosphate de pH 7,4 à 37°C.

Il existe donc une tendance claire entre le type de mélange utilisé et la vitesse de dissolution de l'ibuprofène. Comparés à l'ibuprofène seul, les mélanges de fusion à chaud ont donné un certain ralentissement de la dissolution de l'ibuprofène, suivis par les mélanges physiques et enfin par les mélanges par évaporation de solvant. En effet, la variation dans les profils de libération de l'IB est due probablement au degré de miscibilité entre l'ibuprofène et PDLLA. Dans le cas des mélanges physiques et de fusion à chaud, où le mélange principe actif/polymère s'effectue sans solvant, la miscibilité entre les composés est incomplète (T.

Vasconcelos, 2007). Or, la présence du solvant peut influencé l'interaction principe actif/polymère, l'orientation du principe actif sur la surface du polymère et la forme cristalline du principe actif en présence du polymère. En plus, le solvant induit le gonflement de la matrice polymère ce qui va amélioré la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice polymère. Par conséquent, le principe actif se disperse sur une surface plus large à l'intérieur de la matrice polymère (A. C. Williams, 2005). Une étude a été faite par A. Nokhodchi et al. (A. Nokhodchi, 2003) sur la modification de l'état cristalline de la phénytoïne en utilisant de différents solvants (éthanol et acétone). Ces auteurs ont constaté que la morphologie des cristaux de la phénytoïne a été changée sous l'effet d'une interaction entre les différents faces des cristaux et le solvant, et que cette interaction a été assurée par des liaisons hydrogènes. Les résultats de cette étude ont montré aussi que la vitesse de dissolution de la phénytoïne recristallisée a été inférieure à celle de la phénytoïne non traitée. L'ibuprofène montre des différences dans la morphologie lorsqu'il est recristallisé dans de divers solvants (alcool et hexane), et que ces différences dans la morphologie des cristaux d'ibuprofène n'ont pas été attribuées aux changements dans la structure cristalline de l'ibuprofène (ou différents polymorphes) mais c'est due seulement à des changements dans les vitesses de croissance des faces spécifiques (A. T. Karunanithi, 2007).

### III.5. Interactions ibuprofène/poly(D,L-acide lactique)

La question qu'on doit poser dans ce cas est la suivante : existe-elles des forces d'interactions entre le poly(D,L-acide lactique) et l'ibuprofène à l'échelle moléculaire, qui seront peut être responsables de la rétention des molécules d'IB entre les molécules de PDLLA ?

Pour répondre à cette question, plusieurs techniques de caractérisation, à savoir MEB, IR-TF et DRX ont été exploitées. En plus, et pour mettre à profit cette étude, des testes de dissolution ont été effectués pour étudier d'une part l'existence et l'importance de cette interaction PDLLA/IB, et d'autre part pour donner une idée sur la possibilité d'utiliser la matrice PDLLA comme vecteur de médicaments.

La microscopie électronique à balayage (MEB) nous a permet de voir la morphologie cristalline externe des différents échantillons. Or, la morphologie cristalline influence plusieurs paramètres de l'ingénierie pharmaceutique et de la biopharmacie comme fluidité, compression, compressibilité, solubilité et la dissolution du principe actif (M. Manish, 2005). Dans notre étude, la comparaison des micrographies électroniques à balayage des produits purs (PDLLA et IB) avec celles des différents échantillons (figure 68) nous a révélé que le contact entre l'IB et PDLLA a provoqué certains changements dans la morphologie externe des microgranules, à savoir réduction de la taille et rugosité de la surface des microgranules. La cristallinité des microgranules d'IB enrobés par PDLLA a été étudiée par la technique de diffraction des rayons X sur poudre. Cette dernière est utilisée pour détecter directement les propriétés cristallines d'un matériau. La comparaison du spectre DRX de l'ibuprofène pur avec les spectres des différents mélanges (figures 74, 76 et 78) nous a permet de voir certaines différences à savoir augmentation de l'intensité des pics, élargissement des pics et décalage des positions des pics vers des valeurs inférieures de  $2\theta$ . Souvent, le principe actif subi une dispersion moléculaire dans la matrice polymérique et le mélange résultant devient amorphe. Cependant, dans certains cas comme la notre, le principe actif subi une dispersion particulière à l'intérieur de la matrice polymérique au lieu d'une dispersion moléculaire, ce qui est due probablement à la faible solubilité du principe actif dans la matrice polymérique (S. Freiberg, 2004). Pour détecter les changements possibles à l'échelle moléculaire, les différents échantillons ont été analysés par spectroscopie infrarouge à transformé de fourrier (IR-TF). La figure 72 précédente compare les spectres des produits brutes (IB et PDLLA) avec les



La libération contrôlée est une caractéristique possible est souhaitable pour les systèmes de vectorisation de principes actifs. Les facteurs influençant la vitesse de libération du principe actif sont généralement la structure et les propriétés chimiques associées à la matrice polymère et au principe actif (S. Freiberg, 2004). Comme c'est déjà mentionner dans la partie théorique (chapitre I) que l'ibuprofène est un antipyrétique et analgésique de la famille des anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS). Ce médicament est utilisé pour le soulagement des douleurs et l'inflammation dans des conditions dysménorrhée, migraine, douleurs postopératoires et douleurs dentaires. Il est aussi utilisé dans les troubles chroniques comme ankylose spondylarthrite, ostéoarthrite et rhumatisme articulaire. En plus, l'ibuprofène est facilement absorbé dans la partie gastro-intestinale (GI). Par conséquent, l'ibuprofène provoque certaines irritations dans la muqueuse gastro-intestinale et possède un goût âpre. Cependant, la demi-vie synoviale courte de l'ibuprofène (2 h) exigerait des injections fréquentes pour maintenir le niveau thérapeutique efficace au voisinage du site d'action. Pour cette raison une libération prolongée de l'ibuprofène est souhaitable (B. Devrim, 2006). Pour obtenir une libération prolongée, il faut retenir le principe actif à l'intérieur d'une matrice polymérique d'où il sera progressivement libéré. Pour ce faire, plusieurs techniques peuvent être utilisées. Parmi ces techniques, c'est l'utilisation des matrices polymériques hydrophobes et biodégradables, où on peut jouer sur la masse et la proportion de ses polymères pour moduler la cinétique de libération du principe actif. Concrètement, nous avons mélangé les microgranules d'ibuprofène avec celles d'un polymère hydrophobe, biodégradable et biorésorbable qui est le poly(D,L-acide lactique) au travers duquel la diffusion du principe actif peut se faire. Comme c'est déjà signalé dans le paragraphe III.4.1, la diffusion de l'ibuprofène à travers la matrice PDLLA est gouvernée par le gonflement de cette dernière dans le milieu tampon et non pas par la dégradation de la matrice polymérique. Nous avons peut exploité ce phénomène (i.e. gonflement de la matrice polymérique) pour expliquer comment que la proportion et la masse moléculaire du PDLLA incorporé dans la formulation peut influé sur les cinétiques de libération de l'ibuprofène. En plus, le gonflement de la matrice polymérique est directement lié au pH du milieu tampon, tel que plus le pH est important (milieu alcalin) plus le gonflement est important. En bref, et dans tous les cas, la diffusion du principe actif sous l'effet du gonflement de la matrice polymérique s'effectue comme suit : le fluide environnant pénètre à l'intérieur de la matrice à travers des micropores. Un fort gradient de pression osmotique, entre l'intérieur de la matrice polymérique et l'environnement extérieur, permet une importante entrée d'eau dans la matrice et donc son gonflement. Cela à pour conséquence une dilatation des pores, qui accentue la fuite du principe actif solubilisé vers le milieu extérieur (J. Pommay, 2006).

Enfin, les interactions entre les groupes carbonyle de PDLLA et les groupes hydroxyle de l'ibuprofène peuvent interrompre la cristallisation de l'ibuprofène dispersé dans la matrice polymère. Les vitesses de libération de l'ibuprofène à partir de la matrice PDLLA peuvent être manipulées par la variation de certains paramètres comme proportion du PDLLA dans la formulation, masse moléculaire du PDLLA et pH du milieu environnant. Le poly(D,L-acide lactique) est donc un candidat très intéressant pour des applications dans le domaine de vectorisation de principes actifs.

---

# CONCLUSION GÉNÉRALE

---

## Conclusion générale

Depuis quelques années, une des équipes du Laboratoire des Matériaux Organique (LMO) de l'Université A/Mira-Bejaïa s'intéresse à l'élaboration de polymères biodégradables à vocation biomédicale. Il a ainsi acquis une expérience dans l'élaboration de polymères à base de polyesters tel le poly(acide lactique) par la méthode de polymérisation par polycondensation azéotropique.

Ce travail de mémoire s'inscrit dans la continuité des travaux de recherches menées au LMO. L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet du mode de préparation de formulations sur les interactions entre l'ibuprofène et le poly(D,L-acide lactique) qui est un polymère biodégradable capable d'encapsuler, transporter et de libérer, certains molécules insolubles dans les milieux aqueux, de manière contrôlée en jouant sur différents paramètres (taux d'enrobage, masse moléculaire, pH...).

Le premier objectif de ce travail consiste à l'élaboration d'une matrice polymère biodégradable qui est le poly(D,L-acide lactique) à différentes masses moléculaires par polycondensation azéotropique sous une atmosphère inerte. Nous avons obtenu trois polymères de masses moléculaires différentes (1000, 3000 et 9000) Da.

Le deuxième objectif est préparer et caractériser les différentes formulations entre le PDLLA et l'ibuprofène afin d'étudier les interactions entre ces deux composés. Nous avons utilisé trois méthodes de préparations différentes (mélange physique simple, mélange par fusion à chaud et mélange par évaporation de solvant).

Cette étude indique que le contact entre l'ibuprofène et le PDLLA a provoqué certains changements dans la morphologie externe des microgranules, à savoir réduction de la taille et rugosité de la surface des microgranules, comme il est indiqué par les images MEB.

Le changement dans la morphologie des particules des différents mélanges a été aussi vérifié par diffraction des rayons X. En effet, l'analyse DRX nous a permis de voir certaines différences à savoir, augmentation de l'intensité des pics, élargissement des pics et décalage des positions des pics vers des valeurs inférieures de  $2\theta$ . Le décalage des positions des pics a été observé dans le cas des mélanges par fusion à chaud et par évaporation de solvant. Ce résultat indique dans ce cas que la structure cristalline de l'ibuprofène a été altérée (i.e. présence de différents polymorphes d'IB). Les résultats DRX nous a révélé que l'ibuprofène a subi une dispersion particulaire entre les grains du PDLLA au lieu d'une dispersion moléculaire car une fois mélangé avec le PDLLA, l'ibuprofène a conservé sa structure cristalline. En plus, certains changements comme positions des pics, intensités des pics indiquent la possibilité d'avoir des interactions entre le principe actif et le polymère.

Afin de mieux comprendre interactions existantes entre les molécules d'ibuprofène et celle de PDLLA, nous avons fait appel la spectroscopie infrarouge (IRTF). Cette étude nous a révélée que la bande d'absorption d'ibuprofène dans la région spectrale des carbonyles a été décalée vers des nombres d'ondes supérieurs. Donc, il est évident qu'une interaction intermoléculaires entre l'ibuprofène et PDLLA existe et elle est assurée par des liaisons par pont hydrogènes entre le groupe carbonyle du poly(D,L-acide lactique) et le groupe hydroxyle de l'ibuprofène.

Enfin, le dernier objectif est la détermination du profil de libération pour chaque formulation par un test de dissolution in vitro dans le but de suivre l'influence de différents facteurs, notamment le pourcentage de polymère incorporé pour l'enrobage du principe actif, le pH, la masse moléculaire du polymère, pouvant affecter la vitesse de libération du principe actif. Cette étude indique que toutes les formulations permettent d'avoir un profil de libération biphasique de type rapide/lent (ou quick/slow), avec une phase initiale de libération rapide et

importante (ou « burst ») de l'ibuprofène suivie d'une phase de libération plus lente sur une durée plus longue.

Pour les deux pH du milieu (7,4 et 5,8) et les trois types de mélanges (mélanges physiques, mélanges par fusion à chaud et mélanges par évaporation de solvant) étudiés, les cinétiques de libération ralentissent quand le taux d'enrobage augmente (i.e. la quantité du PDLLA incorporée dans la formulation). De même, les études de libération ont montré que la vitesse de libération de l'IB diminue lorsque la masse moléculaire du PDLLA augmente et ce pour les deux pH et les trois type du mélange.

Le pH du milieu joue un rôle important dans la détermination des profils de libération de l'ibuprofène. En effet, la vitesse de libération de l'ibuprofène est plus importante dans une solution tampon avec une alcalinité plus élevée. La comparaison des profils de libération d'une même formulation, préparée avec différentes méthodes, nous a permis de constater que le type de mélange influe d'une manière remarquable sur les cinétiques de libération de l'ibuprofène. Selon les résultats obtenus, les formulations préparées par la méthode d'évaporation de solvant ont présenté les profils de libération les plus lents.

Enfin, la morphologie, la taille et le profil de libération des microgranules ont été tous affectées par les paramètres de fabrication et les conditions environnementales à savoir le rapport PDLLA/IB, la masse moléculaire du PDLLA, le pH de la solution et la méthode de préparation des mélanges.

Un avantage des formulations préparées dans ce travail, on peut par le choix de la masse moléculaire de la matrice polymère, de sa concentration et de la méthode de préparation des formulations, il est possible d'adapter et de faire varier les profils de libération de l'ibuprofène. Le poly(D,L-acide lactique) est donc un candidat très intéressant pour des applications dans le domaine de vectorisation de principes actifs.

Comme perspectives,

À partir de ce travail, d'autres axes d'études peuvent être proposés afin de mieux comprendre l'utilité de la matrice poly(acide lactique) comme vecteur de principes actifs. Tout d'abord, du point de vue synthèse, il serait intéressant d'utiliser la méthode de synthèse par ouverture du cycle du lactide afin d'aboutir à des masses moléculaires plus élevées qui seront peut être plus adéquates pour une libération plus lente du principe actif.

Du point de vue méthode de préparation des mélanges, il serait intéressant d'une part d'optimiser les paramètres opératoires, tels température, durée du mélange, type du solvant (polaire, apolaire), vitesse d'agitation, etc. D'autre part, il serait intéressant d'utiliser d'autres techniques préparatoires telle la polymérisation in situ du monomère en présence du principe actif pour mieux le retenir. En effet, cette méthode peut provoquer des interactions entre le polymère et le principe plus fortes assurées par des liaisons covalentes (exemple : liaison ester).

Du point de vue structure et architecture du polymère, il serait intéressant d'élaborer des copolymères à blocs amphiphiles biodégradables. Ces derniers ont la capacité à s'autoassocier pour former des structures de tailles nanométriques et de morphologies variées couramment appelés « micelles ». En effet, de part leurs propriétés plus améliorées (solubilité, degré d'encapsulation ...) que celles des homopolymères, les copolymères à blocs amphiphiles biodégradables peuvent être plus adéquats pour une libération plus lente du principe actif et peuvent être plus adaptés pour l'organisme vivant.

Comme, les autorités de santé internationales demandent aux développeurs de médicaments de garantir autant que possible la stabilité des médicaments en présence d'alcool dans le

milieu de dissolution. Il serait intéressant d'évaluer la résistance à l'alcool des formulations préparées.

Enfin, les études de dissolution réalisées in vitro dans des conditions qui simulent les conditions physiologiques possèdent une valeur prédictive de ce qui se passe in vivo. A cet effet, à l'avenir nous envisageons d'aborder des tests biologiques pour déterminer les facteurs influençant le devenir in vivo des mélanges préparés. Malgré que dans ce domaine, la route est longue, nous pouvant toujours travailler en collaboration avec des biologistes et des pharmacologues pour assurer le bon déroulement de ces évaluations biologiques.

---

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## **Références bibliographiques**

### **-A-**

A. A. Freer, J. M. Buyan, N. Shankland, D. B. Sheen. Structure of (S)-(+)-ibuprofen. *Acta Cryst. C* 49 (1993) 1378-1380.

A. A. Shah, F. Hasan, A. Hameed, S. Ahmed. Biological degradation of plastics: A comprehensive review. *Biotechnology Advances* 26 (2008) 246–265.

A. C. Williams, P. Timmins, M. Lu, R. T. Forbes. Disorder and dissolution enhancement : Deposition of ibuprofen on to insoluble polymers. *European Journal of Pharmaceutics Sciences* 26 (2005) 288-294.

A. F. Kidonius. *Controlled-Release Technologies: Methods, Theory, and applications*, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 213 (1987).

A. Fernández-Carballido, R. Herrero-Vanrell, I. T. Molina-Martínez, P. Pastoriza. Biodegradable ibuprofen-loaded PLGA microspheres for intraarticular administration: Effect of Labrafil addition on release in vitro. *Inter J of Pharm* 279 (2004) 33-41.

A. G. Andreopoulos, E. Httzi, M. Doxastakis. Synthesis and properties of poly(lactic acid). *Journal of Materials Science : Materials in medicine* 10 (1999) 29-33.

A. J. Romero <sup>a</sup>, C. T. Rhodes. Stereochemical aspects of the molecular pharmaceutics of ibuprofen. *J. Pharm. Pharmacol.*, 45 (1993) 258.

A. J. Romero <sup>b</sup>, L. Savastano, C. T. Rhodes. Monitoring crystal modifications in systems containing ibuprofen. *Int. J. of Pharm.*, 99 (1993) 125.

A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science* 33 (2008) 1088-1118.

A. L. Andradý. (Biodegradability of polymers) *physical properties of polymers handbook*. (Ed.) Springer, New York (2007).

A. M. Deboeck, P. Maes, P. Baudier. Eutectic mixtures for oral administration contg. Non steroid anti-inflammatory agent and fatty acid glyceride(s). Patent, EP- 349509 (1990).

A. M. Hillery, A. W. Lloyd, J. Swarbrick. *Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists*. Ed. Taylor & Francis (2005).

A. Nalbandi. Kinetics of thermal degradation of polylactic acid under N<sub>2</sub> atmosphere. *Iranian Polymer Journal* 6 (2001), 371-376.

A. Nokhodchi, N. Bolourtchian, R. Dinarvand. Crystal modification of phenytoin using different solvents and crystallization conditions. *International Journal of Pharmaceutics* 250 (2003) 85-97.

A. P. Gupta, V. Kumar. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers–Polylactide: A critique. *European Polymer Journal* 43 (2007) 4053-4074.

A. S. Hoffman. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 132 (2008) 153-163.

A. T. Karunanithi, C. Acquah, L. E. K. Achenie, S. Sithambaram, S. L. Suib, R. Gani. An experimental verification of morphology of ibuprofen crystals from CAMD designed solvent. *Chemical Engineering Science* 62 (2007) 3276 – 3281.

A. V. Kabanov, E. V. Batrakova. *Polymer Nanomaterials* . T. Ikezu and H. E. Gendelman (ed.), *Neuroimmune Pharmacology* (2008).

A. Wawrezinieck, J.-M. Péan, P. Wüthrich, J.-P. Benoit. Biodisponibilité et vecteurs particuliers pour la voie orale. *Médecine/Science*. 24 (2008) 659-664.

### **-B-**

B. A. Chabner. Clinical strategies for cancer treatment: the role of drugs. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. B. A. Chabner and D. L. Longo. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (2006) 1-14.

B. Devrim, K. Canefe. 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) (2006) 521-534.

B. Gupta, N. Revagade, J. Hilborn. Poly(lactic acid) fiber : An overview. *Prog. Polym. Sci.* 32 (2007) 455-482.

B. Jiang, L. Hu, C. Gao, J. Schen. Ibuprofen-loaded nanoparticles prepared by coprecipitation method and their release properties. *International Journal of Pharmaceutics* 304 (2005) 220-230.

B. Luppi, T. Cerchiara, F. Bigucci, I. Orienti, V. Zecchi. pH-sensitive polymeric physicalmixture for possible site-specific delivery of ibuprofen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 55 (2003) 199-202.

B. M. Disher, D. A. Hammer, F. S. Bates, D. E. Disher. Polymer vesicles in various media. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 5 (2000) 125-131.

### **-C-**

C. Acquah, A. T. Karunanithi, M. Cagnetta, L. E. K. Achenie, S. L. Suib. Linear models for prediction of ibuprofen crystal morphology based on hydrogen bonding propensities. *Fluid Phase Equilibria* 277 (2009) 73–80.

C. Bastioli. *Handbook of biodegradable polymers*. Ed. Rapra Technology Limited. United Kingdom (2005).

C. Chen, L. Dong, M. K. Cheung. Preparation and characterization of biodegradable poly(Llactide)/chitosan blends. *European Polymer Journal* 41 (2005) 958–966.

C. De Brabander, C. Vervaet, L. Van Bartel, J.-P. Remon. Bioavailability of ibuprofen from hot-melt extruded mini-matrices. *International Journal of Pharmaceutics* 271 (2004) 77-84.

C. J. Thompson, D. Hansford, S. Higgins, C. Rostron, G. A. Hutcheon, D. L. Munday. Evaluation of ibuprofen-loaded microspheres prepared from novel copolyesters. *International Journal of Pharmaceutics* 329 (2007) 53-61.

C. K. Hebert, R. E. Williams, R. S. Levy, R. L. Barrack. Cost of treating an infected total knee replacement. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 331 (1996) 140-5.

C. Kaprarissides, S. Alexandridou, K. Kottik, S. Chaitidou. Recent advances in novel drug delivery systems. *Journal of Nanotechnology Online* DOI: 10.2240/azonano0111 (2006), <http://www.azonano.com/oras.asp>.

C. M. Boutry, R. Kiran, F. Umbrecht, C. Hierold. Processing and quantitative analysis of biodegradable polymers (PLLA and PCL) thermal bonding. *J. Micromech. Microeng.* 20 (2010) 13.

C. M. Perry, R. N. Brogden, Goserelin. A review of its pharmaceutical and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in benign gynecological disorders drugs, 51 (1996) 319-349.

C. S. Proikakis, N. J. Mamouzelos, P. A. Tarantili, A. G. Andreopoulos. Stability of DL-poly(lactic acid) in aqueous solutions. *J. Appl. Polym. Sci.* 87 (5) (2003) 795-804.

C. S. Proikakis, P. A. Tarantili, A. G. Adreopoulos. Synthesis and characterization of low molecular weight polylactic acid. *Journal of Elastomers and Plastics*, 34 (2002) 49-63.

C. S. Proikakis, P. A. Tarantili, A. G. Andreopoulos. The role of polymer/drug interactions on the sustained release from poly(DL-lactic acid) tablets. *European Polymer Journal* 42 (2006) 3269-3276.

C. Vautheir-Holtzschere, S. Benabbou, G. Spenlehauer, P. Couveur. Methodology for preparation of ultradispersed polymer systems. *S. T. P. Pharma* 1(1991) 109-116.

#### **-D-**

D. Brizzolara, H.-J. Cantow, K. Diederichs, E. Keller, A. J. Domb. Mechanism of the stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactide)s. *Macromolecules* 29 (1996) 191-197.

D. E. Henton, Patrick Gruber, Jim Lunt and Jed Randall. *Poly(lactic acid) technology*. 1741 (2005) 527-578.

D. F. Williams. Enzymatic hydrolysis of poly(lactic acid). *Eng. Med.* 10 (1981) 5-7.

D. G. I. Kingston. History and chemistry. Paclitaxel in cancer treatment. W. P. McGuire and E. K. Rowinsky. New York, Marcel Dekker (1995) 1-34.

D. Garlotta. A Literature Review of Poly(Lactic Acid). *Journal of Polymers and the Environment*, 9(2) (2001) 63-84.

D. Jones. *Pharmaceutical Applications of Polymers for Drug Delivery*. Rapra Technology Limite. United Kingdom (2004).

D. Muster. Médicament de l'inflammation. *EMC-Stomatologie 1* (2005) 21-29.

D. R. Ryan, R. Garcia-Carbonero. Cytidine Analogues. *Cancer chemotherapy & biotherapy: Principles and practice*. B. A. Chabner and D. L. Longo. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (2006) 183-211.

**-E-**

E. Allémann, R. Gurny, E. Doelker. Drug-loaded nanoparticles. Preparation methods and drug targeting issues. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39 (1993) 173-191.

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

E. Autret-Leca. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie post opératoire : encore des controverses. *Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le médicament*. France (2006).

E. Chiellini, H. Gil, G. Braunegg, J. Buchert, P. Gatenholm, M. van der Zee. *Biorelated polymers: Sustainable polymer science and technology*. Kluwer Academic/Plenum Publishers (2001).

E. K. Rowinsky. Antimicrotubule agents. *Cancer chemotherapy and biotherapy : principles and practice*. B. A. Chabner and D. L. Longo. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (2006) 237-282.

E. Mathiowitz. *Encyclopedia of controlled drug delivery*. Vols. I & II. Wiley, New York (1999).

E. R. Gillies, J. M. J. Fréchet. Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *DDT* 10 (1) (2005) 35-43.

E. Rudnik. *Compostable polymer materials*. First edition, Elsevier Ltd (2008).

E. T. H. Vink, K. R. Rábago, D. A. Glassner, P. R. Gruber. Applications of life cycle assessment to NatureWork<sup>SM</sup> polylactide (PLA) production. *Polymer Degradation and Stability* 80 (2003) 403-419.

**-F-**

F. Aulenta, W. Hayes, S. Rannard. Dendrimers: a new class of nanoscopic containers and delivery devices. *Eur. Polym. J.* 39 (2003) 1741-1771.

F. Cilurzo, P. Minghetti, A. Casiraghi, L. Tosi, S. Pagani, L. Montanari. Polymethacrylates as crystallization inhibitors in monolayer transdermal patches containing ibuprofen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 60 (2005) 61–66.

F. Cui, D. Cun, A. Tao, M. Yang, K. Shi, M. Zhao, Y. Guan. 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.

F. H. Martini. *Fundamentals of anatomy and physiology* (5<sup>th</sup> ed.), Prentice Hall, NJ, (2002) 847.

F. Meng, C. Humstra, G. H. Engbers, J. Feijen. Biodegradable polymersomes. *Macromolecules* 36 (2003) 3004-3006.

F. Rancan, D. Papakostas, S. Hadam, S. Hackbarth, T. Delair, C. Primard, B. Verrier, W. Sterry, U. Blume-Peytavi, A. Vogt. Investigation of polylactic acid (PLA) nanoparticles as drug delivery systems for local dermatotherapy. *Pharmaceutical Research* 26(8) (2009).

F. Schwark. Influence factors for scenario analysis for new environmental technologies – the case for biopolymer technology. *Journal of Cleaner Production* 17 (2009) 644 – 652.

#### -G-

G. Bannach, R. Arcaro, D. C. Ferroni, A. B. Siqueira, O. Treu-Filho, M. Ionashiro, E. Schnitzler. Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic agents. *J Therm. Anal. Calorim.* 102 (2010) 163–170.

G. Gaucher, M. Poreba, F. Ravenelle, J.-C. Leroux. Poly(N-vinyl-pyrrolidone)-block-poly(D,L-lactide) as polymeric emulsifier for the preparation of biodegradable nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96 (7) (2007) 1763-75.

G. Gaucher, M.-H. Dufresne, V. P. Sant, N. Kang, D. Maysinger, J.-C. Leroux. Block copolymer micelles : preparation, characterization and application in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 109 (2005) 169-188.

G. Gaucher. Mise au point de nanoparticules polymères pour l'administration d'agents anticancéreux hydrophobes, Thèse doctorat, Université de Montréal (2009).

G. J. Atkin, P. Drew, J. L. Turner. Pharmaceutical compsns. prodn. in the form of homogeneous agglomerates by mixing specified amts. of 2-(4-isobutylphenyl) propionic acid and starch. Patent, WO9304676 (1993).

G. M. Khan, F. Wazir, J.-B. Zhu. Ibuprofen- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes: Evaluation of different complexation methods. *The Sciences* 1(4) (2001) 193-199.

G. Plucker. *Forme pharmaceutique d'ibuprofène*. Brevet européen n° 0881899. The Boots Company PLC. OFFICE KIRKPATRICK (2004).

G. S. Kwon. *Polymeric drug delivery systems*. Taylor & Francis (ed.). Madison, Wisconsin, USA (2005).

G. W. Cleary. Transdermal controlled-release systems. In *Medical Application of Controlled Release*, 1 (1984) 203-251.

**-H-**

H. A. Garekani, F. Sadeghi, A. Badiee, S. A. Mostafa, A. R. Rajabi-Siahboomi. Crystal habit modifications of ibuprofen and their physicochemical characteristics. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 27(8) (2001) 803–809.

H. Cheng, J. D. Rogers, J. L. Demetriades, S. D. Holland, J. R. Seibold, E. Depuy. Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans. *Pharmaceutical Research* 11 (1994) 824–830.

H. Gelderblom, J. Verweij. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer* 37 (2001) 1590-1598.

H. Gollwitzer, K. Ibrahim, H. Meyer, W. Mittelmeier, R. Busch, A. Stemberger. Antibacterial poly(D,L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51 (2003) 585–591.

H. Kakula, H. Schlaad, M. Antonietti, S. Förster. The formation of polymer vesicles or “peptosomes” by polybutadiene-block-poly(L-glutamate)s in dilute aqueous solution. *J. Am. Chem. Soc.* 124(8) (2002) 1658-1663.

H. Laroui. Nanosphères polymères à couverture de hyaluronate pour la délivrance ciblée de molécules actives dans le traitement des affections du cartilage, Thèse doctorat, Université de HENRI POINCARÉ-NANCY I (2007).

H. N. Rabetafika, M. Paquot, P. Dubois. Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 10(3) (2006) 185-196.

H. Pranamuda, Y. Tokiwa, H. Tanaka. Polylactide degradation by an *Amycolatopsis* sp. *Appl. Environ. Microbiol.* 63 (1997) 1637-1640.

H. Q. Xie, D. Xie. Molecular design, synthesis and properties of block and graft copolymers containing polyoxyethylene segments. *Prog. Poly. Sci.* 24 (1999) 275-313.

H. Ringsdorf. Structure and properties of pharmacologically active polymers. *J. Polym. Sci. Symp.* 51 (1985) 135-153.

**-I-**

I. Tegeder, J. Pfeilschifter, G. Geisslinger. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J.*, 15 (2001) 2057-72.

**-J-**

J. A. Richardson, DVM; R. A. Balabuszko, CVT. Ibuprofen Ingestion in Ferrets: 43 Cases. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (2001).

J. Bidone, A. P. P. Melo, G. C. Bazzo, F. Carmignan, M. S. Soldi, A. T. N. Pires, E. Lemos-Senna. Preparation and characterization of ibuprofen-loaded microspheres consisting of poly(3-hydroxybutyrate) and methoxy poly(ethylene glycol)-b-poly(D,L-lactide) blends or poly(3-hydroxybutyrate) and gelatin composites for controlled drug release. *Materials Science and Engineering C* 29 (2009) 588-593.

J. Cho, S. Baratiana, J. Kim, F. Yeh, B. S. Hsiao, J. Runt. Crystallization and structure formation of poly(L-lactide-co-meso-lactide) random copolymers: a time-resolved wide- and small-angle X-ray scattering study. *Polymer* 44 (2003) 711–717.

J. Folkman, D. M. Long. The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy, *Surg. Res.* 4 (1964) 139-142.

J. Jean-François. Synthèse et évaluation in vivo de microparticules d'hydrogel, Thèse doctorat, Université du QUEBEC à MONTREAL (2004).

J. Khandare, R. Haag. Pharmaceutically used polymers: principles, structures, and applications of pharmaceutical delivery systems. M. Schäfer-Korting (ed.), *Drug Delivery, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 197 (2010) 221-250.

J. L. Grem. 5-Fluoropyrimidines. *Cancer chemotherapy & biotherapy. Principles and practice*. B. A. Chabner and D. L. Longo. Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins (2006) 125-182.

J. Lademann, F. Knorr, H. Richter, U. Blume-Peytavi, A. Vogt, C. Antoniou. Hair follicles: an efficient storage and penetration pathway for topically applied substances. *Skin Pharmacol Physiol.* 21 (2008) 150–155.

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

J. Pommay, H. Bouvrais. Formulation, administration et libération des anti-douleurs. *Le MiDiFABs* 5 (2006) 59-74.

J. W. Fara. Colonic drug absorption and metabolism, in *Novel Drug Delivery and Its Therapeutic Application*, Precott, L. F. and Nimmo, W. S., Eds., John Wiley & Sons, Chichester, U. K. (1989).

J.-F. Zhang, X. Sun. *Poly(lactic acid)-based bioplastics*. Ed. Woodhead Publishing Limited. Kansas State University, USA (2005).

**-K-**

K. D. Rainsford. *Ibuprofen : A critical bibliographic review*. Taylor & Francis (ed.), London (1999).

K. D. Rainsford. *Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety*. *Inflammopharmacol* 17 (2009) 275-342.

K. J. Jem, J. F. van der Pol, S. de Vos. Microbial lactic acid, its polymer poly(lactic acid), and their industrial applications. G.-Q. Chen (ed.), *Plastics from bacteria: Natural Functions and Applications*, Microbiology Monographs, 14 (2010).

K. M. Nampoothiri, N. R. Nair, R. P. Jhon. An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research. *Bioresource Technology* 101 (2010) 8493-8501.

K. Nishimura, S. Nishimura, H. Seo, N. Nishi, S. Tokura, I. Azuma. Macrophage activation with multiporous beads prepared from partially deacetylated chitin. *Biomed. Mater. Res.* 20 (9) (1986) 1359-1372.

K. P. Stock, G. Geisslinger, D. Loew, W. S. Beck, G. L. Bach and K. Brune. S-Ibuprofen versus ibuprofen-racemate: A randomized double-blind study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 11 (1999) 199-202.

K. R. Kamath, K. Park. Biodegradable hydrogels in drug delivery. *Drg. Deliv. Rev.* 11 (1993) 59-84.

K. W. Kim, S. I. Woo. Synthesis of high-molecular weight poly(L-lactic acid) by direct polycondensation. *Macromol. Chem. Phys.* 203 (2002) 2245-2250.

#### **-L-**

L. Brannon-Preppas. *Biomaterials: Polymers in controlled drug delivery*. Medical Plastics and Biomaterials Magazine (1997).

L. Ilium, P. Watts, A. N. Fisher, I. Ibbal-Gill. et Davis S.S. Novel chitosan based delivery systems for nasal administration of a LHRH-analogue. *STP Pharma LO* (2000) 89-94.

L. Xiong, H. W. Jiang, D. Z. Wang. Synthesis, characterization and degradation of poly(DLlactide)-block-polyvinylpyrrolidone-block-poly(DL-lactide) copolymers. *J Polym Res* 16 (2009) 191-197.

L. Yu. *Biodegradable polymer blends and composites from renewable resources*. A John Wiley & Sons, INC, Publication (2009).

L. Y. Qiu, K. J. Zhu. Design of a core-shelled polymer cylinder for potential programmable drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 219(1) (2001) 151-160.

L. Y. Qiu, Y. H. Bae. Polymer architecture and drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 23(1) (2006) 1-30.

L.-T. Lim, R. Auras, M. Robino. Processing technologies for poly(lactic acid). *Progress in Polymer Science* 33 (2008) 820-852.

#### **-M-**

M. Ajioka, H. Suizu, C. Higuchi, T. Kashima. Aliphatic polyester and their copolymers synthesized through direct condensation polymerization. *Polym Degrad Stabil;* 59 (1998) 137-143.

M. Ajioka, K. Enomoto, K. Suzuke, A. Yamaguchi. Basic properties of polylactic acid produced by the direct polycondensation polymerization of lactic acid. *Bull Chem Soc Jpn* 68 (1995) 2125-2131.

M. Babazadeh. Synthesis and study of controlled release of ibuprofen from the new acrylic type polymers. *International Journal of Pharmaceutics* 316 (2006) 68-73.

M. F. Gonzalez, R. A. Ruseckaite, T. R. Cuadrado. Structural changes of polylactic-acid (PLA) microspheres under hydrolytic degradation. *Journal of Applied Polymer Science*, (71) (1999) 1223-1230.

M. J. Vincent, H. Ringsdorf, R. Duncan. Polymer therapeutics : Clinical applications and challenges for development. *Advanced Drug Delivery Reviews* 61 (2009) 1117-1120.

M. M. Arons, A. P. Wheeler, G. R. Bernard, B. W. Christman, J. A. Russell, R. Schein, W. R. Summer, K. P. Steinberg, W. Fulkerson, P. Wright, W. D. Dupont, B. B. Swindell. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med.*, 27(4) (1999) 699-707.

M. Manish, J. Harshal, P. Anant. Melt sonocrystallization of ibuprofen: Effect on crystal properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 25 (2005) 41-48.

M. Melillo, G.J. Phillips, J.G. Davies, A.W. Lloyd, S.R. Tennison, O.P. Kozynchenko, S.V. Mikhailovsky. The effect of protein binding on ibuprofen adsorption to activated carbons. *Carbon* 42 (2004) 565-571.

M. Moneghini, B. Bellich, P. Baxa, F. Princivalle. Microwave generated solid dispersions containing Ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics* 361 (2008) 125-130.

M. Mort. Multiple modes of drug delivery. *Modern drug discovery*. 3(3) (2000) 30-32.

M. Schäfer-Korting, W. Mehnert, H. C. Korting. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 59 (2007) 427-443.

M. Shimada, S. Natsugoe, T. Kumanohoso, T. Aikou, H. Shimazu, K. Nakamura. Local chemotherapy of esophageal cancer with bleomycin adsorbed to activated carbon particles. In: Nabeya K, Hanaoka T, Nogami H (eds) *Recent advances in diseases of the esophagus*. Springer, Tokyo, (1993) 905.

M. T. Razzak, D. Darwis, Zainuddin and Sukimo. Irradiation of polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone blended hydrogel for wound dressing. *Radiat. Phys. Chem.* 62 (2001) 107-113.

M.-C. Jones, M. Ranger, J.-C. Leroux. pH-sensitive unimolecular polymeric micelles: synthesis of a novel drug carrier. *Bioconjug. Chem.* 14 (2003) 774-781.

M. Vert, I. Dos Santos, S. Ponsart, N. Alauzet, J.-L. Morgat, J. Coudane, H. Garreau. Degradable polymers in living environment: Where do you end up. *Polymer International* 51 (2002) 840-844.

**-N-**

N. A. Peppasa, P. Buresa, W. Leobandunga, H. Ichikawab. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (2000) 27-46. N. B. Graham. Polyethylene glycol chemistry. In: Harris JM., editor. *Biotechnical and Biomedical Application*. New York: plenum Press; (1992) 1-13.

N. E. Suyatma, Développement de films biodegradables à base de chitosane: Etudes du Mélange Chitosane/PLA, de la Plastification et de la Compatibilisation, Thèse doctorat, Université de Reims – Champagne ardenne (2006).

N. Hasirci. Micro and nanosystems in biomedicine and drug delivery. M. R. Mazafari (ed.), *Nanomaterials and Nanosystems for Biomaterials Applications* (2007) 1-26.

N. Lucas, C. Bienaime, C. Belloy, M. Queneudec, F. Silvestre, J.-E. Nava-Saucedo. Polymer biodegradation : Mechanisms and estimation techniques. *Chemosphere* 73 (2008) 429-442.

N. M. Davies. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet*, 34 (1998) 101-54.

N. V. Phadnis, R. Suryanarayanan. Simultaneous quantification of an enantiomer and racemic compound of ibuprofen by X-ray powder diffractometry. *Pharmaceutical Research* 14(9) (1997).

**-O-**

O. Hung. Drug transformation : Advances in drug delivery systems. *CAN. J. ANESTH.* 53 (11) (2006) 1074-1077.

**-R-**

R. A. Grinstead, J. L. C. Koenig. Study of cyclic sorption-desorption into poly(methylmethacrylate) rods using RMN imaging. *Macromolecules*. 25 (1992) 1235-1241.

R. Arshady. *Microspheres, microcapsules and liposome, Vol. I. Preparation and Chemical Applications*. Citrus, London (1999).

R. Gurny, N. A. Peppas, O. O. Harrington, G. S. Banker. Development of biodegradable and injectable lattices for controlled delivery of potent drugs. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 7 (1981) 1-25.

R. K. Yeh, J. Chen, J. L. Williams, M. Baluch, T. R. Hundley, R. E. Rosenbaum, S. Kalala, F. Traganos, F. Benardini, P. del Soldato, K. Kashfi, B. Rigas. NO-donating nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) inhibit colon cancer cell growth more potently than traditional NSAIDs: a general pharmacological property. *Biochem Pharmacol* 67 (2004) 2197-2205.

R. Kircheis, L. Wightman, M. Kursa, E. Osterman, E. Wagner. Tumor-targeted gene delivery : an attractive strategy use highly active effect for molecules in cancer treatment, *Gene Ther.*, 9 (2002) 731-735.

R. Langer, J. Folkman. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature*, 263 (1976) 797-800.

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

R. Pignatello, M. Ferro, G. Puglisi. Preparation of Solid Dispersions of Nonsteroidal Anti inflammatory Drugs With Acrylic Polymers and Studies on Mechanisms of Drug-Polymer Interactions. *AAPS PharmSciTech* 3 (2) (2002).

R. S. Blackburn, DW Farrington, J Lunt, S Davies. Biodegradable and sustainable fibers. University of Leeds, United Kingdom, (2005).

**-S-**

S. Bogdanova, I. Pjeva, P. Nikolova, I. Tsakovska, B. Müller. Interactions of poly(vinylpyrrolidone) with ibuprofen and naproxen: Experimental and modeling studies. *Pharmaceutical Research* 22(5) (2005) 806-815.

S. Davaran, A. A. Entezami. Synthesis and Hydrolysis of Modified Polyvinyl Alcohols Containing Ibuprofen Pendant Groups. *Iranian Polymer Journal* 5(3) (1996).

S. Freiberg, X. X. Zhu. Polymer microspheres for controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics* 282 (2004) 1-18.

S. G. Kazarian, G. G. Martirosyan. Spectroscopy of polymer/drug formulations processed with supercritical fluids: in situ ATR-IR an Raman study of impregnation of ibuprofen into PVP. *International Journal of Pharmaceutics* 232 (2002) 81-90.

S. J. De Jong, E. R. Arias, D. T. S. Rijkers, C. F. Van Nostrum, J. J. Kettenes-Van Den Bosch, W. E. Hennink. New insights into the hydrolytic degradation of poly(lactic acid): participation of the alcohol terminus. *Polymer* 42 (2001) 2795-2802.

S. Lakshmi, C. T. Laurencin. Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. *Adv. Biochem. Engin/Biotechnol.* 102 (2006) 47-90.

S. Lerdkanchanaporn, D. Dollimore. A thermal analysis study of ibuprofen. *Journal of Thermal Analysis*, 49 (1997) 879-886.

S. Madival, R. Auras, S. P. Singh, R. Narayan. Assessment of the environmental profile of PLA, PET and PS clamshell containers using LCA methodology. *Journal of Cleaner Production* 17 (2009) 1183-1194.

S. Nakayama, K. Ihara, M. Senna. Structure and properties of ibuprofen-hydroxypropyl methylcellulose nanocomposite gel. *Powder Technology* 190 (2009) 221-224.

S. Shukla, A. K. Bajpai, J. Bajpai. Swelling controlled delivery of antibiotic from a hydrophilic macromolecular matrix with hydrophobic moieties. *Macromol Res.* 11(4) (2003) 273-282.

**-T-**

T. Allen, P. Cillis. Drug delivery systems : entering the mainstream, *Science*, 303 (2004) 1818-1822.

T. Hayashi, Y. Ikada. Protease immobilization onto porous chitosan beads. 1. *Appl. Polym. Sci.* 42 (1991) 85-92.

T. Higuchi. Design of chemical structure for optimal dermal delivery. *Curr. Prob. Dermatol.*, 7 (1978) 121.

T. J. Kreeger. Overview of delivery systems for the administration of contraceptives to wildlife. University of Nebraska-Lincoln (1993).

T. Kumanohoso, S. Natsugoe, M. Shimada, T. Aikou. Enhancement of therapeutic efficacy of bleomycin by incorporation into biodegradable poly-d,l-lactic acid *Cancer Chemother Pharmacol* 40 (1997) 112-116.

T. Lammers, W. E. Hennink. Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice. *Br J Cancer* 99(3) (2008) 392-7.

T. Niwa, H. Takeuchi. Preparations of biodegradable nanospheres of water soluble and insoluble drugs with D,L-lactide/glycolide copolymer by a novel spontaneous emulsification solvent diffusion method, and drug release behavior. *J. Controlled Release* 25 (1993) 89-98.

T. Ohkhita, S. H. Lee. Thermal degradation and biodegradability of poly(lactic acid)/corn starch biocomposites. *J. Appl. Polym. Sci.* 100 (2006) 3009-3017.

T. Phromsopha, Y. Baimark. Methoxy poly(ethylene glycol)-b-poly(D,L-lactide) films for controlled release of ibuprofen. *Trends in Applied Sciences Research* 4(2) (2009) 107-115.

T. Vasconcelos, B. Sarmiento, P. Costa. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drugs Discovery Today*. 12 (2007) 1068-1075.

T. Yamaoka, Y. Takahashi, T. Ohta, M. Miyamoto, A. Murakami, Y. Kimura. Synthésis and proprties of multiblock copolymers consisting of poly(L-lactic acid) and poly(oxypropyleneco-oxyethylene) prepared by direct polycondensation. *Journal of Polymer Science : Part A : Polymer Chemistry*, Vol. 37, 1513-1521 (1999).

T. Zecheru. New biopolymers with possible use in the field of dentistry and in the field of orthopaedics, Thesis doctorat, University Polithdcnica of Bucharest, ROMANIA (2008).

**-V-**

V. Michel, M. Jacques, B. Niels. Implant biorésorbable à base d'acide polylactique contenant un antibiotique. Fascicule de Brevet Européen. Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), France (1993).

V. P. Torchilin. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J. Control. Release* 73 (2001) 137-172.

V. P. Torchilin. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs. *CMLS, Cel. Mal. Life Sci.* 61 (2004) 2549-2559.

V. T. R. Ho, R. G. Blank. Therapeutic taste-neutral powder form of Ibuprofen obtd. By spraying-drying dispersion of Ibuprofen and ethyl cellulose in water contg. dissolved or suspended. Patent, EP-322137 (1989).

V. V. Ranade, M. A. Hollinger. Drug delivery systems. 2<sup>nd</sup> edition, by CRC Press LLC (2004).

V. V. Ranade <sup>a</sup>. Drug delivery systems, 5B, Orale drug delivery, *J. Clin. Pharmacol.*, 31 (98) (1991).

V. V. Ranade <sup>b</sup>. Drug delivery systems. 5A. Orale drug delivery, *J. Clin. Pharmacol.*, 31 (98) (1991).

**-W-**

W. Holubek, A. Stolbach, S. Nurok, O. Lopez, A. Wetter, L. Nelson. A Report of Two Deaths from Massive Ibuprofen Ingestion. *Journal Of Medical Toxicology.* 3(2) (2007).

W. Hoogsteen, A. R. Postema, A. J. Pennings, G. ten Brinke, P. Zugenmaier. Crystal Structure, Conformation, and Morphology of Solution-Spun Poly(L-lactide) Fibers. *Macromolecules* 23 (1990) 634-642.

**-X-**

X. Kaitian, A. Kozloca, E. B. Denkbaz, E. Piskin. Poly(D,L-lactic acid) homopolymers : Synthesis and characterization. *Tr. J. of Chemistry* 20 (1996) 43-53.

X. Shuai, T. Merdan, A. K. Shaper, F. Xi, T. Kissel. Core-Cross-linked polymeric micelles as paclitaxel carriers. *Bioconjug. Chem.* 15 (2004) 441-448.

**-Y-**

Y. Cheng, S. Deng, P. Chen, R. Ruan. Polylactic acid synthesis and modifications : a review. *Front. Chem. China*, 4(3) (2009) 259-264.

Y. J. Manrique, D. P. Pacheco, F. Martinez. Thermodynamics of mixing and solvation of ibuprofen and naproxen in propylene glycol-water cosolvent mixtures. *J. Solution Chem* 37 (2008) 165-181.

Y. Oda, A. Yonetsu, T. Urakami, K. Tomomura. Degradation of polylactide by commercial proteases. *J. Polym. Environ.* 8 (2000) 29-32.

Y. Tokiwa . B. P. Calabia. Biodegradability and biodegradation of poly(lactide). *Appl Microbiol Biotechnol* 72 (2006) 244-251.

Y. X. Li, J. Nothnagel, T. Kissel. Biodegradable brush like graft polymers from poly(D,L-lactide) or poly(D,L-lactide-co-glycolide) and charge-modified, hydrophilic dextrans as backbone synthesis, characterization and in vitro degradation properties. *Polymer* 38 (25) (1997) 6197-6206.

**-Z-**

Z. Zhong-cheng, Ruan Jian-ming, Huang Bai-yun, Li Ya-jun, Zou Jian-peng, Zhang Hai-bo. Preparation and characterization of poly(D,L-lactide) and its porous biomaterials. J. Cent. South Univ. Technol. 12 (1) (2005) 1-4.

**Résumé :**

Ce travail se place dans le contexte de la synthèse d'un polymère biodégradable issu de ressources renouvelables comme le maïs, et son application dans le domaine biomédicale, en particulier comme vecteur de principes actifs. Trois polymères de type poly(DL-acide lactique) (PDLLA) de différents poids moléculaires (1000, 3000 et 9000) g/mol ont été synthétisés par la méthode de polymérisation par polycondensation azéotropique de D,L-acide lactique à 140°C sous vide en présence d'un catalyseur ( $\text{SnCl}_2$ ). Les masses moléculaires des différents polymères ont été déterminées par la méthode viscosimétrique, par l'utilisation d'un viscosimètre capillaire (Ubbelohde).

Par la suite, des mélanges PDLLA/ibuprofène (IB) ont été préparés par l'utilisation de trois méthodes de préparations qui sont méthode physique, fusion à chaud et par évaporation du solvant. Pour chaque type de mélange, trois formulations (F5, F15 et F25) ont été préparées. Toutes les formulations contiennent la même quantité d'IB (20 mg) mais elles diffèrent de la quantité de PDLLA incorporée 5% (F5), 15% (F15) et 25% (F25).

Les produits bruts (PDLLA, IB) ainsi que les différentes formulations ont été caractérisés en utilisant plusieurs méthodes de caractérisations physiques telles IRTF, DRX, MEB et DSC. Nous avons constaté que, une fois les particules de l'IB sont mélangées avec celles de PDLLA, la taille et la morphologie des particules ont été altérées. En plus, la méthode IRTF nous a révélé que la bande d'absorption dans la région des carbonyles de l'ibuprofène a été décalée vers des fréquences ( $\nu$ ) supérieures, une fois l'IB est mélangé avec le PDLLA. En effet, des interactions par ponts hydrogènes ont été supposées existantes entre l'IB et PDLLA. La diffraction des rayons X nous a révélé que le spectre de l'ibuprofène a subi certains changements la largeur, la hauteur et la position des pics.

Les résultats de dissolution in vitro ont montré que la vitesse de libération de l'ibuprofène a été modifiée dans toutes les formulations. L'ibuprofène a été libéré d'une manière rapide au début, suivi par une libération lente (ou profil quick/slow). La vitesse de libération de l'IB diminue quand la quantité et la masse moléculaire de PDLLA augmentes. La cinétique de libération de l'IB est plus rapide dans un milieu de dissolution alcalin (pH 7,4) que dans un milieu acide (pH 5,8). La cinétique de libération de l'ibuprofène ralentisse aussi en fonction de la méthode de préparation dans l'ordre : mélange par fusion à chaud, mélange physique et mélange par évaporation du solvant.

**Mots clés :** Poly(D, L-acide lactique) (PDLLA), Ibuprofène, Polymère biodégradable, Vecteur de principes actifs, Mélange physique, Mélange par fusion à chaud, Mélange par évaporation du solvant.

**Abstract :**

This work it puts in the context of the synthesis of a biodegradable polymer derived from renewable resources such as corn, and its application in biomedical area, particularly as drug carriers. Three poly(D,L-lactic acid) polymers with different molecular weights (1000, 3000 and 9000) g/mol were synthesized by a method of azeotropic condensation polymerization of D,L-lactic acid at 140°C under vacuum with using a catalyst (SnCl<sub>2</sub>). Molecular weights of PDLLAs were determined by a viscosimeter (Ubbelohde).

Thereafter, PDLLA/ibuprofen (IB) mixtures were prepared using three methods of preparation such as physical mixes, hot mixes and solvent evaporation methods. For each mixture, three formulations (F5, F15 et F25) were prepared. All the formulations contain the same quantity of IB (20 mg) but they differ from the quantity of PDLLA loaded 5% (F5), 15% (F15) et 25% (F25).

The crude compounds (PDLLA, IB) as well as the different formulation were characterized by using several characterization physical methods as FTIR, XRD, SEM and DSC. We noted that, once the particles of IB are mixed with those of PDLLA, size and morphology of particles were altered. Moreover, FTIR methods revealed that the absorption band in the region of carbonyl of ibuprofen was shifted towards the higher frequencies ( $\nu$ ), once IB is mixed with PDLLA. Indeed, interactions with hydrogen with hydrogen bonding were supposed to be existing between IB and PDLLA. The X-ray diffraction revealed that the spectrum of ibuprofen undergo certain changes such as widening of the width, increase height, and shift of the peaks.

The results of in vitro dissolution showed that the rate release of ibuprofen was modified in all the formulations. Ibuprofen was released in fast way at the first stage, followed by slow release (or quick/slow profile). The rate release of the IB decreases when the quantity and the molecular weights of PDLLA increases. The release kinetics of IB is faster in an alkaline medium of dissolution (pH 7.4) that in an acidic one (pH 5.8). The release kinetics of ibuprofen also slows down according to the method of preparation in the order : hot mix, physical mix and solvent evaporation mix.

***Keywords:*** Poly(D,L-lactic acid) (PDLLA), Ibuprofen, Biodegradable polymers, drug carriers, physical mixes, hot mixes, solvent evaporation methods.