

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université Abderrahmane MIRA de Bejaïa



Faculté des Sciences Exactes

Département de Chimie

MEMOIRE

Présenté par

M. IKNI Slimane

En vue de l'obtention du diplôme de

MAGISTER

En Chimie

Option : Chimie de l'environnement

**Elaboration d'un Matériau Biodégradable à Effet
Thérapeutique**

Soutenu à l'U.A.M de BEJAIA, le 27 / 05 / 2010

Devant le jury composé de :

Président de jury : M. A. SOUALAH, Maître de conférences (U.A.M. BEJAIA) ;

Examineur : M. H. DJIDJELLI, Professeur (U.A.M. BEJAIA) ;

Examineur : M. M. BERKANI, Maître de conférences (U.A.M. BEJAIA) ;

Rapporteur : M. F. REZGUI, Maître de conférences (U.A.M. BEJAIA).



Remerciements

Mes deux années de Magister se sont déroulées au Laboratoire des Matériaux Organiques de l'université de BEJAIA sous la direction de monsieur F. REZGUI.

Je profite de cette page « libre et personnelle » pour lui exprimer ma profonde gratitude, d'une part pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, et d'autre part, pour m'avoir permis de travailler sur un sujet des plus intéressants. Je tiens aussi à le remercier pour sa disponibilité, ses suggestions, ses conseils et surtout pour sa gentillesse, sa modestie et sa courtoisie et ainsi pour nos nombreuses discussions qui nous ont permis de mener à bien nos recherches. Merci enfin pour la confiance et la liberté d'initiative.

Mes remerciements vont également à tous les membres de jury pour l'honneur qu'ils me font pour juger ce travail.

Merci à mes parents pour leurs soutiens durant toutes ces années.

Merci à toi W d'avoir su, supporter mes humeurs, et su m'encourager dans les moments difficiles.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont collaboré et contribué à l'accomplissement de ce travail, en particulier Mlle M. Amir et Mlle M BOUAZIZ pour m'avoir aidé durant l'étude des cinétiques, M. A. HABI pour la DSC.

Un grand merci à tous mes amis qui ont contribué à créer une atmosphère conviviale, détendue et joviale.



Liste des tableaux

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Partie II : Propriétés du poly (acide lactique)

Tableau 1 : Propriétés physiques du PLA produit par « DURECT corporation Birmingham Polymers, AL, USA ».

Tableau 2 : Propriétés thermophysiques du PLLA.

Tableau 3 : Caractéristiques des spécimens de poly (L-lactide) (0,1x5x30mm³).

Tableau 4 : Propriétés thermiques des films de poly (L-lactide) vieillissent dans NaOH 0,01 N (par DSC).

Chapitre II : Partie Expérimentale

Tableau 5: Produit utilisés dans la synthèse des trois polymères d'acide lactique.

Tableau 6 : Valeurs de a correspondant aux différentes conformations du polymère.

Tableau 7 : Valeurs de a et K et de la température correspondant à différents systèmes PLA-solvants selon Bruce Harte.

Tableau 8 : Proportion du chlorhydrate de metformine et du PLA rac dans les différentes formulations.

Chapitre III : Partie Caractérisation et Interprétation des résultats.

Partie I: Elaboration et caractérisation de polymères à base d'acide lactique et du chlorhydrate de metformine.

Tableau 14 : Caractéristiques thermiques des trois stéréoisomères du PLA :

Tableau 15 : Bandes d'absorption des trois stéréoisomères et leurs modes de vibration.

Tableau 16 : Liste des différents pics et plans réticulaires de chlorhydrate de metformine selon I. Mayer et al.

Tableau 17: Différents groupements fonctionnels de chlorhydrate de metformine et leurs modes de vibrations.

Partie II : Application des polymères synthétisés dans le domaine pharmaceutique

Tableau 18 : Formulations élaborées avec la poly (acide lactique) racémique

Tableau 19 : Formulations élaborées avec le poly (D,L-acide lactique) :

Tableau 20 : Formulations élaborées avec le poly (L(+)-acide lactique) :

Tableau 21 : Vitesse de libération de la metformine dans les deux pH.

Tableau 22 : Temps de libération de la metformine pour les différentes formulations dans les deux milieux physiologiques.

Tableau 23 : Vitesse de libération de la metformine pour les deux pH.

Tableau 24 : Temps de libération de la metformine pour différentes formulations dans les deux pH.

Tableau 25 : Vitesse de libération de la metformine pour les deux pH.

Tableau 26 : Temps de libération de la metformine pour différentes formulations pour les deux pH.

Partie III : Influence de la masse viscosimétrique du PLA racémique sur la libération de la metformine.

Tableau 27 : Temps de libération de la metformine pour les différentes formulations à pH=4,7 et à pH=6,8.

Liste des figures

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Partie I : Le poly (acide lactique).

Figure 1 : Stéréoisomères de l'acide lactique.

Figure 2 : Différentes méthodes de synthèse du poly (acide lactique).

Figure 3 : Réaction de polycondensation d'acide lactique.

Figure 4 : Réaction secondaire de dépolymérisation (formation du lactide).

Figure 5 : Synthèse du lactide, le dimère cyclique de l'acide lactique.

Figure 6 : Stéréoformes du lactide.

Figure 7 : Mécanisme de polymérisation cationique du lactide proposé par [Penczek et al.](#)

Figure 8 : Amorçage selon une réaction de déprotonation.

Figure 9 : Mécanisme d'amorçage anionique du lactide.

Figure 10 : Mécanisme de polymérisation du lactide amorcé par $Al(o\text{i}Pr)_3$ proposé par [Dubois et al.](#)

Figure 11 : Octoate d'étain.

Figure 12 : Mécanisme de polymérisation du lactide amorcé par $SnOct_2$ proposé par [Du et al.](#)

Partie II : Propriétés du poly (acide lactique)

Figure 13 : Schéma montrant les différentes dégradations du PLA.

Figure 14 : Mécanisme d'hydrolyse du PLA selon [Lunt.](#)

Figure 15 : Mécanisme de dégradation du PLA dans les conditions alcalines selon [De Jong et al.](#)

Figure 16 : Mécanisme de dégradation du PLA dans les conditions acides selon [Natalie Lucas et al.](#)

Partie III : Application des polymères dans les systèmes à libération prolongée

Figure 17 : Diffusion du principe à travers le système réservoir.

Figure 18 : Diffusion du principe actif à travers un système matriciel.

Figure 19 : Libération de principe actif par système à pression osmotique.

Figure 20 : Libération de principe actif par système à gonflement du polymère.

Figure 21 : Diffusion du principe actif à travers le système biodégradable.

Figure 22 : Libération du principe actif par système à chaîne polymère greffé.

Chapitre II : Partie Expérimentale

Figure 23 : Schéma de la polycondensation de l'acide lactique, cas sans catalyseur.

Figure 24 : Schéma réactionnel résumant les différentes étapes de synthèse des trois polymères d'acide lactique.

Figure 25 : Courbe d'étalonnage de la metformine à pH=6,8.

Figure 26 : Courbe d'étalonnage de la metformine à pH=4,7.

Chapitre III : Partie Caractérisation et Interprétation des résultats.

Partie I : Elaboration et caractérisation de polymères à base d'acide lactique et du chlorhydrate de metformine.

Figure 27 : Mécanisme de polycondensation de l'acide lactique en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ selon Yamaoka.

Figure 28 : Viscosité du poly (acide lactique) racémique (PLA rac).

Figure 29 : Viscosité du poly (D,L-acide lactique) (PDLLA).

Figure 30 : Viscosité du poly (L(+)-acide lactique) (PLLA).

Figure 31 : Vitesse de dégradation du PLA rac en fonction de la température.

Figure 32 : Perte de masse du PLA rac en fonction de la température.

Figure 33 : Vitesse de dégradation du PDLLA en fonction de la température.

Figure 34 : Perte de masse du PDLLA en fonction de la température.

Figure 35 : Vitesse de dégradation du PLLA en fonction de la température.

Figure 36 : Perte de masse de PLLA en fonction de la température.

Figure 37 : Spectre DRX du PLA rac.

Figure 38 : Spectre DRX du PLLA.

Figure 39 : Spectre DRX du PDLLA.

Figure 40 : Comparaison des spectres des trois stéréoisomères.

Figure 41 : Micrographie MEB du PLA rac. (a) : grossissement à $100 \mu\text{m}$; (b) : grossissement à $50 \mu\text{m}$.

Figure 42 : Micrographies MEB du PLLA. (a) : grossissement à 100 μm ; (b) : grossissement à 50 μm .

Figure 43 : Micrographies MEB du PDLLA. (a) : grossissement à 50 μm ; (b) : grossissement à 40 μm .

Figure 44 : Thermogramme DSC du PLA rac.

Figure 45 : Thermogramme DSC du PDLLA.

Figure 46 : Thermogramme DSC du PLLA.

Figure 47 : Spectres IRTF des trois stéréoisomères de PLA.

Figure 48 : Structure chimique de chlorhydrate de metformine

Figure 49 : Micrographies MEB de chlorhydrate de metformine. (a) : grossissement à 400 μm ; (b) : grossissement à 200 μm .

Figure 50 : Spectre DRX de la metformine

Figure 51 : Spectre IR-TF de chlorhydrate de metformine.

Partie II : Application des polymères synthétisés dans le domaine pharmaceutique.

Figure 52 : Spectres DRX des différentes formulations (MET/PLA rac).

Figure 53 : Micrographies MEB des mélanges PLA rac/MET des différentes formulations (a) : formulation F35 ; (b) : formulation F15)

Figure 54 : Courbes DRX montrant le déplacement des pics de la metformine dans le mélange PLA rac/MET

Figure 55 : Spectres DRX des différentes formulations (PDLLA/MET).

Figure 56 : Micrographies MEB des mélanges PDLLA/MET
(a) : F_{DL15} grossissement à 100 μm ; (b) : F_{DL35} grossissement à 100 μm .
(c) : F_{DL15} grossissement à 40 μm ; (d) : F_{DL35} grossissement à 50 μm .

Figure 57 : Spectres DRX des différentes formulations (PLLA/MET).

Figure 58 : Micrographies MEB du mélange (PLLA/MET)
(a) : F_{L15} grossissement à 100 μm ; (b) : F_{L35} grossissement à 100 μm .
(c) : F_{L15} grossissement à 40 μm ; (d) : F_{L35} grossissement à 50 μm .

Figure 59 : Courbes DRX montrant le déplacement des pics de la metformine dans le mélange PLLA/MET.

Figure 60 : Courbes DRX montrant le déplacement des pics de la metformine dans le mélange PDLLA/MET

Figure 61 : Spectres IRTF des différentes formulations (PLA rac/MET)

Figure 62 : Spectres IRTF des différentes formulations (PDLLA/MET)

Figure 63 : Spectres IRTF des différentes formulations (PLLA/MET)

Figure 64 : Spectres IRTF des différentes formulations du mélange PLA rac/MET.

Figure 65 : spectres IRTF des différentes formulations du mélange PDLLA/MET.

Figure 66 : Spectres IRTF des différentes formulations du mélange PLLA/MET.

Figure 67 : Spectre IRTF des différentes formulations (PLA rac/MET)

Figure 68 : Spectre IRTF des différentes formulations (PDLLA/MET)

Figure 69 : Spectre IRTF des différentes formulations (PLLA/MET)

Figure 70 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à pH=4,7.

Figure 71 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à pH=6,8.

Figure 72 : Cinétique de relargage de la metformine dans F35 dans les deux pH.

Figure 73 : Cinétique de relargage de la metformine dans F25 dans les deux pH.

Figure 74 : Cinétique de relargage de la metformine dans F15 dans les deux pH.

Figure 75 : Cinétique de relargage de la metformine dans F15 dans les deux pH.

Figure 76 : Variation du temps de libération en fonction de la fraction du PLA rac incorporé à pH = 4,7 et à pH = 6,8.

Figure 77 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à pH = 4,7.

Figure 78 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à pH = 6,8.

Figure 79 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{DL}35 dans les deux pH.

Figure 80 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{DL}25 dans les deux pH.

Figure 81 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{DL}15 dans les deux pH.

Figure 82 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{DL}5 dans les deux pH.

Figure 83 : Variation du temps de libération en fonction de la fraction du PDLLA incorporé à pH=4,7 et à pH=6,8.

Figure 84 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à pH = 4,7.

Figure 85 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à $pH = 6,8$.

Figure 86 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{L35} dans les deux pH .

Figure 87 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{L25} dans les deux pH .

Figure 88 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{L15} dans les deux pH .

Figure 89 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{L5} dans les deux pH .

Figure 90 : Variation du temps de libération en fonction de la fraction du PLLA incorporé

Figure 91 : Comparaison des temps de libération de la metformine à travers les trois matrices polymériques à $pH = 4,7$.

Figure 92 : Comparaison des temps de libération de la metformine à travers les trois matrices polymériques à $pH = 6,8$.

Partie III : Influence de la masse viscosimétrique du PLA racémique sur la libération de la metformine.

Figure 93 : viscosité du PLA2500.

Figure 94 : viscosité du PLA7300.

Figure 95 : Cinétique de relargage de la metformine pure et à travers le glucophage 850 mg à $pH=4,7$

Figure 96 : Cinétique de libération de la metformine à travers le PLA rac de différentes masses à $pH=6,8$.

Figure 97 : Cinétique de relargage de la metformine à travers les PLA de différentes masses à $pH=4,7$

Figure 98 : Variation des temps de libération en fonction de la masse du PLA rac incorporé à $pH=4,7$ et à $pH=6,8$.

Figure 99 : Liaisons hydrogènes entre l'hydrogène des fonctions amines et/ou imines de la metformine et les groupements carbonyles du PLA.

Figure 100 : Influence du pH sur la libération de chlorhydrate de metformine pur.

Figure 101 : Influence du pH sur la libération de la metformine à travers le Glucophage 850 mg.

Figure 102 : Influence du pH sur la libération de chlorhydrate de metformine à travers le PLA 2500.

Figure 103 : Influence du pH sur la libération de chlorhydrate de metformine à travers le PLA 7300

Figure 104 : Influence du pH sur la libération de chlorhydrate de metformine à travers le PLA 12000.

Figure 105 : Effet du milieu acide sur la libération de la metformine.

Abréviations

PLA : Poly (acide lactique).

PLLA : Poly (L(+)-acide lactique).

PDLA : Poly (D-acide lactique).

PDLLA : Poly (D,L-acide lactique).

MET : Chlorhydrate de metformine.

IRTF : Infrarouge à transformé de Fourier

ATG : Analyse thermogravimétrique.

ATD : Analyse thermique différentielle.

DSC : Analyse différentielle calorimétrique.

DRX : Diffraction des rayons X.

MEB : Microscopie électronique à balayage.

T_g : Température de transition vitreuse.

T_f : Température de fusion.

T_c : Température de cristallisation.

ΔH_f : Enthalpie de fusion.

ΔH_c : Enthalpie de cristallisation.

ΔC_p : Variation de la capacité calorifique.

[η] : Viscosité intrinsèque.

η_r : Viscosité relative.

η_{spé} : Viscosité spécifique.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

\overline{DP}_n : Degré de polymérisation.

DMTA : Analyse dynamique thermo-mécanique.

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

d_{hkl} : Distance inter-réticulaire.

MPa : Méga pascal.

KGy : Kilo gray.

Xc : Taux de cristallinité.

Mw : Masse moléculaire en poids.

Mn : Masse moléculaire en nombre.

M_v : Masse moléculaire viscosimétrique.

PHA : Poly hydroxyacide.

POE : Polyoxide d'éthylène.

PBLG-b-POE-b-PBLG : Poly (glutamate de benzyle)-b-poly(oxyde d'éthylène)-b-poly(glutamate de benzyle).

P (LLA- Co - CL): Poly (L-acide lactique-Co-ε-caprolactone).

P (TMC- Co -CL): Poly (triméthylène carbonate-Co-ε-caprolactone).

P (CL- Co - VL): Poly (ε-caprolactone-Co-δ-valerolactone).

OLLA : Oligo(L-acide lactique).

Sommaire

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Rappels bibliographiques	
Partie I : Le poly (acide lactique).....	4
I. 1. Bref aperçu historique sur les polyesters.....	4
I. 2. Acide lactique.....	6
I. 3. Formation de l'acide lactique.....	7
I. 4. Synthèse de poly (acide lactique).....	7
I. 4. 1. Synthèse du poly (acide lactique) par polycondensation directe	9
I. 4. 2. Synthèse du poly (acide lactique) par polycondensation azéotropique.....	11
I. 4. 3. Synthèse du poly (acide lactique) par ouverture du cycle.....	12
I. 5. Mécanisme de polymérisation par ouverture du cycle	15
I. 5. 1. Mécanisme cationique.....	15
I. 5. 2. Mécanisme anionique.....	16
I. 5. 3. Mécanisme de polymérisation par coordination/insertion.....	17
a. Amorceurs à base d'aluminium.....	18
b. Amorceurs d'étain.....	19
Partie II : Propriétés du poly (acide lactique).....	21
Introduction.....	21
II. 1. Propriétés thermophysiques.....	21
II. 2. Les propriétés mécaniques.....	22
II. 3. Dégradation du poly (acide lactique).....	23
II. 3. 1. Dégradation thermique.....	25
II. 3. 2. Dégradation par radiation.....	26
II. 3. 3. Biodégradation.....	26
II. 3. 3. 1. Mécanisme de biodégradation.....	29
II. 3. 3. 2. Dégradation enzymatique	32
II. 3. 3. 3. Dégradation non enzymatique.....	33
Partie III : Application des polymères dans les systèmes à libération prolongée.....	34
Introduction.....	34
III. 1. Définition d'un système à libération prolongée.....	36

III. 2. Avantage.....	36
III. 3. Inconvénients.....	36
III. 4. Le traitement du diabète par les systèmes à libération prolongée.....	37
III. 5. Les architectures pour la libération contrôlée.....	37
III. 6. Les différentes méthodes d'élaboration des formulations à libération contrôlée	39
III. 6. 1. L'enrobage classique.....	39
III. 6. 2. Méthode d'encapsulation.....	40
- Encapsulation par les liposomes.....	40
- Encapsulation par nano et microcapsules.....	40
III. 6. 3. Hydrogels.....	40
III. 6. 4. Mélanges physiques.....	40
III. 7. Mécanisme de relargage prolongé des principes actifs.....	40
III. 7. 1. Modèle théorique des granules pelliculés.....	41
III. 7. 2. Systèmes à libération prolongée et leurs mécanismes de relargage	41
III. 7. 2. 1. Système à libération contrôlée par diffusion.....	43
A. Système réservoir.....	43
B. Système matricielle.....	43
III. 7. 2. 2. Système à libération contrôlée activé par le solvant.....	44
A. Système à pression osmotique.....	44
B. Système à gonflement.....	44
III. 7. 2. 3. Système à libération contrôlée par réaction chimique.....	45
A. Systèmes biodégradables.....	46
B. Système à chaîne polymères greffés.....	46
	47
Chapitre II : Partie Expérimentale.....	48
Introduction.....	48
I.1. Synthèse des trois polymères poly (acide lactique) par polycondensation azéotropique (Méthode de Ki Woong Kim)	48
I.2. Détermination de la masse viscosimétrique des trois polymères synthétisés.....	50
I. 3. Caractérisation des échantillons par les différentes techniques.....	52
I. 3. 1. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).....	52
I. 3. 2. Analyse Calorimétrique différentielle (DSC)	53
I. 3. 3. Diffraction des rayons X.....	54
I. 3. 4. Analyse thermogravimétrique (ATD, ATG)	55
I. 3. 5. Microscopie Electronique à Balayage (MEB).....	55
I. 4. Application des PLAs synthétisés dans le domaine pharmaceutique.....	56
I.4.1. Protocol expérimental d'élaboration des formulations entre le chlorhydrate de	

metformine et le PLA.....	56
a. Tamisage.....	56
b. Broyage.....	57
c. Mélange.....	57
d. Compression.....	57
I. 4. 2. Cinétique de diffusion.....	58
I. 4. 2. 1. Préparation des milieux physiologiques.....	58
I. 4. 2. 2. Essai de dissolution.....	58
a. Description du dissolu test.....	58
b. Le protocole expérimental de test de dissolution.....	59
c. Description de spectrophotomètre UV Visible	59
d. Courbes d'étalonnage dans les deux pH	59

Chapitre III : Partie Caractérisation et Interprétation des résultats..... 61

<i>Partie I</i> : Elaboration et caractérisation de polymères à base d'acide lactique et du chlorhydrate de metformine.....	61
I. 1. Synthèse par polycondensation azéotropique de polymères stéréoisomères d'acide lactique.....	61
I. 2. Caractérisation des trois polymères stéréoisomères de PLA.....	64
I. 2. 1. Détermination des masses viscosimétriques des trois polymères stéréoisomères du poly (acide lactique).....	64
I. 2. 2. Analyse par thermogravimétrie des trois stéréoisomères.....	65
I. 2. 3. Analyse par diffraction des rayons X des trois stéréoisomères du PLA.....	67
I. 2. 3. 1. Poly (acide lactique) racémique (PLA rac).....	67
I. 2. 3. 2. Poly (L(+)-acide lactique) (PLLA).....	68
I. 2. 3. 3. Poly (D,L-acide lactique) (PDLLA).....	68
I. 2. 3. 4. Comparaison des trois spectres DRX des trois stéréo-isomères.....	69
I. 2. 4. Analyse par microscopie électronique à balayage.....	70
I. 2. 5. Analyse calorimétrique différentiel (DSC) des trois stéréoisomères.....	71
I. 2. 6. Analyses par spectrophotométrie IRTF des trois stéréoisomères du PLA.....	73
I.3. Caractérisation du principe actif (Chlorhydrate de metformine).....	75

I. 3. 1. Analyse microstructurale par MEB et DRX du chlorhydrate de metformine.....	75
I. 3. 2. Analyse par spectrophotométrie IRTF.....	77
<i>Partie II</i> : Application des polymères synthétisés dans le domaine pharmaceutique....	79
II.1. Préparation des formulations PLAs/metformine.....	79
II. 2. Caractérisation des formulations metformine / PLAs.....	79
II. 2. 1. Analyse microstructurale par DRX et MEB.....	79
II. 2. 1. 1. Mélange PLA rac/MET.....	79
II. 2. 1. 2. Mélange PDLLA/MET et PLLA/MET.....	82
II. 2. 2. Analyse par spectrophotométrie IRTF.....	87
II. 3. Préparation des milieux physiologiques.....	92
II. 4. Cinétique de libération de la metformine à travers les matrices des trois polymères PLA.....	92
II. 4-1. Influence de la fraction des PLAs incorporés sur la cinétique de relargage de la metformine.....	93
II. 4-1-1. Essais de dissolution pour les formulations élaborées avec le PLA rac.....	93
II. 4-1-2. Essai de dissolution pour les formulations élaborées avec le poly (D,L-acide lactique) (PDLLA)	98
II. 4-1-3. Essai de dissolution pour les formulations élaborées avec le poly (L(+)-acide lactique) (PLLA)	103
II. 4-2. Comparaison des cinétiques de relargage à travers les trois polymères.....	108
<i>Partie III</i> : Influence de la masse viscosimétrique du PLA racémique sur la libération de la metformine.....	110
III. 1. Synthèse de trois polymères de PLA rac de différentes masses.....	110
III. 2. Cinétique de libération de la metformine formulée avec les matrices de poly (acide lactique) racémique de différentes masses viscosimétriques.....	111
III. 2. 1. Effet de la masse moléculaire viscosimétrique du polymère sur le relargage de chlorhydrate de metformine pure.....	111
III. 2-2 Effet du pH du milieu sur la libération de la metformine.....	115
Conclusion générale	119

Introduction générale

Introduction générale

De par leurs bonnes propriétés mécaniques, leurs faibles coûts, leurs grandes cadences de fabrication et leurs grandes souplesses d'emploi, l'utilisation des plastiques synthétiques d'origine pétrochimique a augmenté intensivement ces dernières années. Ainsi, au moins 50 % des produits agro-alimentaires en Europe sont emballés dans un matériau plastique [1]. Néanmoins, la grande stabilité des propriétés physico-chimiques des plastiques synthétiques pose un réel problème d'élimination en fin de vie [2]. Aujourd'hui, ces matières représentent environ 30 % du volume des déchets solides municipaux, en raison de leurs faibles densités par rapport aux métaux ou aux verres. Il existe plusieurs méthodes pour diminuer les déchets dus aux emballages plastiques. La première est l'incinération, mais cela produit une émission importante de CO₂ et certains matériaux peuvent conduire au dégagement de gaz toxiques tels que la dioxine. Comme deuxième solution, on a le recyclage, malheureusement, les propriétés mécaniques de ces matériaux diminuent à chaque cycle. De plus, il y a des difficultés de collecte, de tri et de recombinaison à cause des sources de plastiques très variées [3]. Enfin l'enfouissement, seulement les plastiques pétrochimiques ne sont pas biodégradables. Afin d'y remédier à ce problème, le développement de nouveaux matériaux plastiques biodégradables d'origine pétrochimique (ressource non renouvelable) ou d'origine végétales (ressource renouvelable) respectueux de l'environnement est la solution la plus adéquate [4].

Le poly (acide lactique) (PLA) est un polyester aliphatique résultant de la polycondensation de l'acide lactique. Ce dernier est obtenu à partir des ressources renouvelables telles que le maïs, le blé ou la betterave par un procédé de fermentation [5]. L'acide lactique se présente sous trois configurations stéréochimiques : le L- acide lactique, le D- acide lactique, et le méso- acide lactique. Le poly (L- acide lactique) (PLLA) qui provient de la polycondensation de L- acide lactique pur est un composé hautement cristallin alors que le mélange des stéréoisomères D et L conduit à un polymère amorphe. Ce polymère a suscité beaucoup d'attention chez les chercheurs pour ces propriétés biodégradable, biocompatible, biorésorbable, ainsi que ces propriétés thermiques et, mécaniques qui sont facilement modifiables [5, 6]

Un matériau peut être considéré comme biodégradable lorsqu'il subit une dégradation sous l'action de microorganismes (champignons, bactéries...) qui conduit à une modification moléculaire et chimique et une minéralisation complète en CO₂/CH₄ et H₂O avec formation d'une nouvelle biomasse [1]. Ceci est possible grâce aux liaisons facilement clivables (comme les liaisons esters, éthers ou amides) hydrolysées par voie chimique (acide, base) ou enzymatiques (protéinase, amylase,...) [7]. Les matériaux biocompatibles sont des substances pouvant être acceptées par les cellules vivantes [8]. Ils sont biorésorbables lorsqu'ils ont la capacité de se résorber et d'être remplacé par un tissu vivant. Ces matériaux sont alors

dégradés naturellement par hydrolyse dans la nature ou dans l'organisme humain et libère des molécules non toxiques telles que CO₂ et H₂O [1].

Le poly (acide lactique) est valorisé dans de nombreux domaines. Ces propriétés de biocompatibilité, de biorésorbabilité permettent de l'utiliser dans des applications médicales comme fils de suture, implant,... ou dans le domaine pharmaceutique comme excipient [9]. Ces dernières années, le PLA est utilisé comme emballage alimentaire (pots de yaourt, barquettes,...) [10].

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés, en premier lieu, à la synthèse de trois types de polymères à base d'acide lactique, à savoir, le poly (L(+)-acide lactique), le poly (D,L-acide lactique) et le poly (acide lactique) racémique. En second plan, la caractérisation de ces trois polymères a été effectuée par infrarouge à transformée de fourrier (IRTF), analyse thermogravimétrie (ATG), analyse calorimétrique différentielle (DSC), diffraction des rayons X (DRX) et analyse au microscope électronique à balayage (MEB). En fin, nous nous sommes intéressés à l'application du PLA, dans le domaine pharmaceutique, comme excipient d'un principe actif (metformine) utilisé contre le diabète de type II. Dans cette partie, nous nous sommes intéressés aux interactions qui pourraient se produire entre les deux substances afin d'améliorer la biodisponibilité (effet retard) de ce médicament dans l'organisme humain.

Ce mémoire est structuré en deux parties :

La première partie est consacrée à l'état d'art dans le domaine des polymères biodégradables à base d'acide lactique, cette partie contient trois chapitres :

Dans le premier chapitre nous nous intéressons à l'historique des polyesters en général et en particulier, au poly (acide lactique) où on a développé les différentes méthodes de sa synthèse qui sont la polycondensation directe, la polycondensation azéotropique et la polymérisation par ouverture du cycle d'une dilactone à 6 chaînons (le lactide).

Dans le deuxième chapitre nous nous sommes intéressés aux différentes propriétés chimiques, mécaniques et thermophysiques du poly (acide lactique) ainsi qu'aux différentes méthodes et mécanismes de sa dégradation.

Dans le troisième chapitre, nous nous sommes intéressés à une des applications du poly (acide lactique) dans le domaine pharmaceutique (systèmes à libération contrôlée des principes actifs).

La deuxième partie est réservée aux résultats expérimentaux. Dans cette partie, nous étudions la synthèse de trois polymères stéréoisomères du poly (acide lactique) qui sont le poly (acide lactique racémique) (PLA), le poly (D,L-acide lactique) et le poly (L(+)-acide

lactique) obtenus par polycondensation azéotropique en se basant sur la méthode élaborée par **Ki Woong Kim et al [11]**. La mesure des masses viscosimétriques de chaque polymère synthétisé a été effectuée en utilisant la méthode de **Mark-Houwink [12]**. Une fois les masses viscosimétriques déterminées, la caractérisation par différentes méthodes d'analyses (IRTF, DSC, DRX, ATG-ATD et MEB) a été effectuée sur les matériaux synthétisés. Les mêmes analyses ont été utilisées pour la mise en évidence d'éventuelles interactions dans des mélanges polymères synthétisés / principe actif (Metformine) préparés par dispersion solide.

Dans cette partie, la mise en évidence d'éventuelles interactions polymère / principe actif a été étudiée par le suivi de la cinétique de libération de la metformine à travers chaque matrice des trois stéréoisomères du PLA. Pour cela, on a étudié l'effet de la masse viscosimétrique d'un polymère synthétisé sur le relargage du principe actif ainsi que l'effet du pH du milieu physiologique sub- intestinal et intestinal. Enfin, nous terminons par une conclusion générale.

Chapitre I

Rappels bibliographiques

Partie I :

Le poly (acide lactique)

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Partie I : Le poly (acide lactique).

I. 1. Bref aperçu historique sur les polyesters :

À proprement dit, le terme polyester se limite aux composés chimiques contenant plusieurs groupements esters en chaque molécule. En pratique, cependant, il se réfère habituellement aux matériaux polymères contenant des groupes esters en tant qu'éléments principaux structuraux des chaînes macromoléculaires [13].

Le terme n'est pas habituellement appliqué aux polymères qui contiennent des groupes esters attachés à la chaîne principale directement, comme dans le triacétate de cellulose, acétate de poly(vinyle) ou acrylate de poly(méthyle), ou encore dans les chaînes latérales courtes. Il y avait dans le passé quelques confusions dans l'utilisation du terme "alkyde" qui a été dérivé de l'alcool et de l'acide. La définition annoncée par Kienle [14], est assez large pour inclure tous les polyesters dérivés essentiellement des diols et des acides dicarboxyliques et par conséquent, les polyesters linéaires ont été inclus dans cette classe de polymères. D'autre part, Bjorksten et al. [15], dans leur compilation d'informations éditées en 1956 sur les polyesters, ont limité le terme polyester aux produits de polycondensation des acides dicarboxyliques avec des dihydroxy alcools. Ils ont affirmé que cette définition n'inclut pas les matériaux généralement connus comme alkydes. Le terme ester s'applique non seulement aux produits dérivés des acides carboxyliques mais également aux produits dérivés d'autres types d'acides organiques tels que les acides phosphoniques ou sulfoniques et des acides minéraux tels que l'acide phosphorique. Ainsi, le terme polyester inclut également les polymères contenant ces groupes minéraux [13].

La première résine synthétique employée dans le commerce semble avoir été un polyester qui a été produite par l'estérification de la colophane (essentiellement acide terpénoïde monocarboxylique insaturé, acide abiétique) avec du glycérol [13]. Les résines d'alkydes étaient les premiers polyesters d'importance commerciale majeure. Elles ont été, à l'origine, définies comme des produits de réactions des alcools polyhydriques et d'acides carboxyliques résinifiés.

Les polyesters ont été présentés pour la première fois sur le marché par la compagnie « General Electric » aux Etats-Unis, dont la marque déposée, « Glyptal », est devenue un nom alternatif pour eux [16]. Les premiers rapports sur les polyesters de ce type (résines d'alkydes) incluent celui de Berzelius (1847) [17], dans lequel a rapporté une résine d'acide tartrique et du

glycérol, celui de **Berthelot (1853) [18]**, qui a obtenu une résine de glycérol et d'acide camphorique (acide cis -1,2,2-triméthyl-1,3-cyclopentane-dicarboxylique), et celui de **Van Bemmelen (1856) [19]**, qui a préparé des glycérides de l'acide succinique et de l'acide citrique. Le produit le plus important de cette classe, à savoir, le produit de réaction de glycérol et de l'anhydride phtalique, a été décrit pour la première fois en 1901 par **Watson Smith [20]**. Ce dernier a obtenu une résine fortement réfringente solide et transparente, en chauffant ces deux composés ensemble dans un rapport molaire de 2:3. Il a montré qu'un produit très semblable a été obtenu si le rapport molaire était changé, même avec un excès du glycérol. Il a trouvé qu'aux températures au-dessus de 190°C environ, sous vide, la réaction en masse a moussé avec une élévation de la température, laissant un produit vitreux.

Selon **Kienle [14]**, les premiers travaux de développement des polyesters était effectués entre 1910 et 1915 dans les laboratoires de « General Electric Compagny ». En particulier, dans un brevet en 1912 de **Callahan [21]** où il a montré que la réaction entre le glycérol et l'anhydride phtalique devrait être effectuée en deux étapes – d'abord, en élevant la température graduellement jusqu'à environ 210 °C, puis à une température plus basse d'environ 100 °C pendant plusieurs heures. Cette durée dépend des dimensions de l'échantillon. La deuxième étape, mène au durcissement, mais si l'expérience est effectuée dans les mêmes conditions que dans la première étape (températures plus élevées), Callahan [21] a montré que cela mène à la formation d'une masse dure et fragile rempli de cavités. Callahan [21] pensait que la formation de la cavité était due à l'évolution du glycérol, mais son utilisation d'un rapport molaire élevé, (c.-à-d. 2:1), de l'anhydride phtalique au glycérol et la basse volatilité du glycérol rend ceci peu probable. **Callahan [21]** a alors décrit les conditions qui ont permis à la deuxième étape d'être effectuée entre 200 – 210 °C. Il a prouvé que davantage de durcissement pourrait être obtenu en chauffant jusqu' à 250 °C. D'autres brevets de cette période ont prouvé qu'il était possible d'incorporer des petites quantités d'acide butyrique [22] ou d'acide oléique [23]. C'étaient les premiers développements qui ont élargit la gamme de polyesters en donnant un contrôle de la flexibilité et de la dureté, en modifiant le taux du traitement.

Les principaux ingrédients pour les résines de polyesters, à savoir l'anhydride phtalique et le glycérol, étaient déjà tout à fait aisément disponible à l'heure de leur développement [13]. À ce moment-là, l'anhydride phtalique a été synthétisé par oxydation catalytique de naphthalène avec de l'acide sulfurique. Cependant, une poussée considérable à la compétitivité concernant les polyesters en 1917, a permis le développement d'un procédé meilleur et moins cher pour l'anhydride phtalique, qui est basé sur l'oxydation catalytique en phase vapeur du naphthalène [13].

En 1924, Kienle et Hovey [16] ont commencé à étudier la cinétique de la réaction de polyesterification entre le glycérol et l'anhydride phtalique. Ils ont démontré que la réaction a

procédé seulement par estérification, les étapes initiales étaient très rapides et exothermiques et qu'une congélation s'est produite avant que l'estérification ne soit complètement achevée.

Le développement de la troisième classe (c.-à-d. résines insaturées de polyester) est resté ralenti jusqu'aux années 1930. Cependant, dès 1933, la production d'anhydride maléique, obtenu par oxydation catalytique de benzène, a connue un développement considérable, ainsi, l'anhydride maléique et l'acide fumarique sont rapidement devenus les sources les plus importantes des groupes insaturés de polyesters. Le mécanisme de séchage de ces résines seules et avec l'addition d'huiles de séchage (c.-à-d. composés insaturés tels que l'huile de lin) a été étudiée et clarifiée pendant cette période par **Bradley et al. [24]** et **Vincent [25]**. Leur convertibilité en structures insolubles, infusibles ont été dues aux doubles liaisons dont la concentration dans les précurseurs a dû dépasser une certaine limite. Pendant la deuxième guerre mondiale, les polyesters contenant des groupes insaturés, en particulier, ceux basés sur les esters maléiques et fumariques avec divers diols, se sont développés considérablement comme constituants des structures composites formées, notamment en association avec les fibres de verre comme renfort. Le polyester a été dissous dans un monomère insaturé, généralement le styrène et la copolymérisation anionique, cationique ou radicalaire a été déclenchée.

I. 2. Acide lactique :

L'acide lactique est un acide organique qu'on trouve dans beaucoup de produits d'origine naturel. Les premiers rapports écrit par le suédois Scheele **[26]** sur l'isolation de l'acide lactique du lait existent depuis 1780. La solidification par auto estérification, quelques années après, est rapportée par **Pelouze et al. [27]**. La dimérisation de l'acide lactique polycondensé en lactide polymérisé par ouverture du cycle « ring opening » a été rapportée par **Carothers et al. [28]** en 1932.

L'acide lactique (acide 2-hydroxypropanoïque) est l'une des molécules optiquement active qui peut être l'un des stéréoisomères soit L(+) ou D(-) (figure 1). L'isomère L (+) est produit par le métabolisme des sucres de tous les mammifères, y compris les humains. Cet isomère polarise la lumière vers la droite et donne un dextrogyre. L'isomère D (-) polarise la lumière vers la gauche et donne un levogyre. L'acide lactique peut être dérivé des ressources renouvelables (blé, maïs...) ou peut être aussi issu des intermédiaires avec une origine dans les ressources non renouvelables c'est à dire par voie de synthèse (tels que l'acétaldéhyde, l'éthanol) ou des produits chimiques dérivés du charbon (tel que l'acétylène) ou du pétrole (tel que l'éthylène) **[26,29]**.

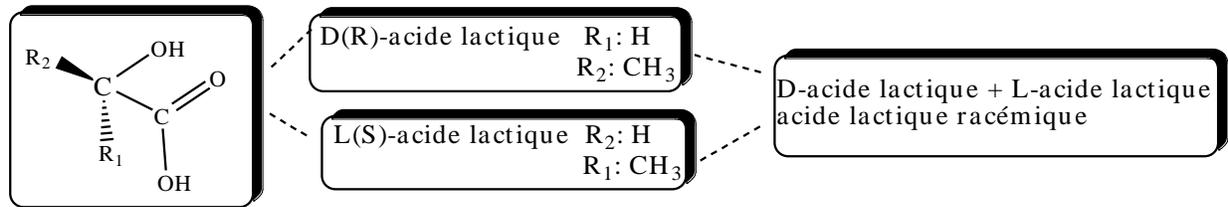


Figure 1 : Stéréoisomères de l'acide lactique.

I. 3. Formation de l'acide lactique :

Le L-acide lactique est un stéréoisomère qu'on trouve dans les systèmes mammifères, alors que les deux stéréoisomères peuvent être produits par les bactéries. L'acide lactique est synthétisé à partir des pyruvates sous des conditions limitées d'oxygène dans une réaction catalysée par le déshydrogénase. La production fermentative de l'acide lactique est préférentiellement élaborée par diverses souches microbiennes du genre *Lactobacilli* (*Lactobacilli amylophilus*, *Lactobacilli acidophilus*...). Ce groupe microbien est capable de convertir les hexoses (glucose, maltose, dextrose...) en acide lactique. Ces bactéries peuvent produire l'un ou l'autre ou les deux stéréoisomères en même temps. Les paramètres importants dans la fermentation sont la valeur du pH, la température, l'atmosphère et ainsi dans quelques cas l'agitation [26].

L'acide lactique obtenu par fermentation est neutralisé avec de l'hydroxyde de calcium pour éviter l'acidification du milieu qui risque d'inhiber l'activité microbienne. Une nouvelle acidification avec l'acide sulfurique permet de précipiter le calcium sous forme de sulfate de calcium et de récupérer l'acide lactique par filtration [30].

Selon Carothers et al. [28], une synthèse par voie chimique de l'acide lactique conduirait à un mélange racémique (50 % D et 50 % L), alors que l'acide lactique issu d'une réaction de fermentation sera composé de 99,5 % de l'isomère L et de 0,5 % de l'isomère D.

I. 4. Synthèse de poly (acide lactique) :

Les propriétés du poly (acide lactique) varient largement et dépendent du rapport et de la distribution des deux stéréoisomères. Ce polymère peut être synthétisé par différentes méthodes qui sont décrites dans la figure 2.

La nomenclature des polymères est très variée dans la littérature [6], par contre, les polymères dérivés de l'acide lactique obtenus par polycondensation sont désignés généralement par le nom de poly (acide lactique), et les autres préparés par ouverture du cycle lactide sous le nom de polylactide.

La synthèse du polylactide peut se faire selon trois voies principales de polymérisation (Figure 2). Dans la première, l'acide lactique est polymérisé par polycondensation directe, ce qui donne un polymère de faible masse molaire inutilisable tel quel dans la plus part du temps. Ceci est dû aux nombreuses réactions secondaires de terminaison dues à la présence d'impuretés, d'eau, et des réactions de rétroscissions qui conduisent à la formation de cycles lactide.

Dans la deuxième voie, le polylactide est obtenu par ouverture de cycle d'une dilactone à 6 atomes, le lactide. Compte tenu du contrôle cinétique partiel de la réaction, les valeurs de la masse molaire du polymère sont bien plus élevées que dans la méthode précédente (plus de 100 000 g/mol) [31].

La troisième voie, c'est la polycondensation azéotropique qui est réalisée en utilisant des solvants azéotropes qui permettent d'éliminer l'eau du milieu réactionnel menant à un poly (acide lactique) de haute masse molaire.

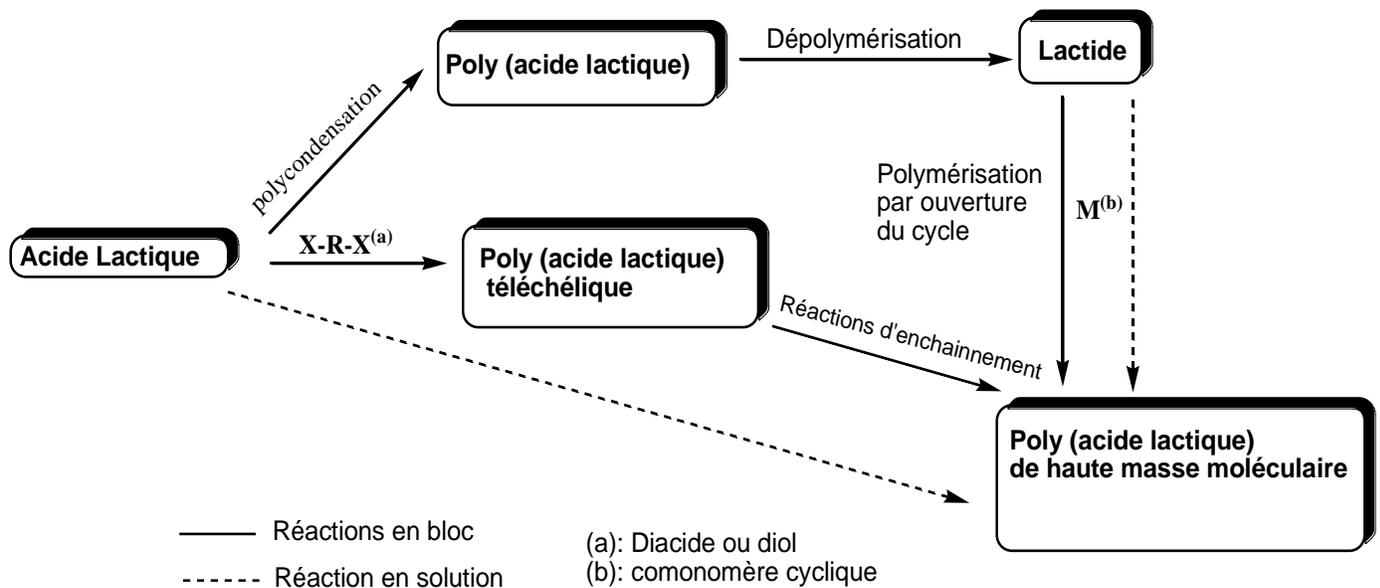


Figure 2 : Différentes méthodes de synthèse du poly (acide lactique).

I. 4. 1. Synthèse du poly (acide lactique) par polycondensation directe :

La polymérisation par polycondensation directe est basée sur une réaction d'estérification entre la fonction alcool d'une unité monomère et l'acide carboxylique d'une autre unité (figure 3)

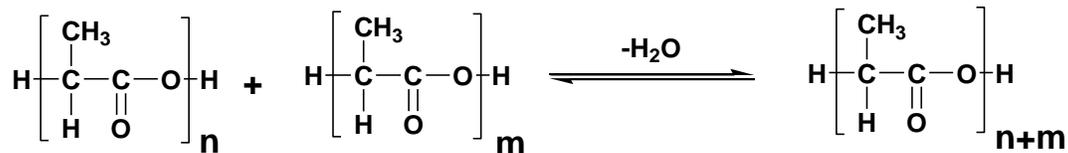


Figure 3 : Réaction de polycondensation d'acide lactique.

La première catégorie de polymères d'acide lactique qui consistent principalement d'unités lactyls ont été synthétisés par polycondensation. Cette catégorie peut être composée soit d'un seul stéréoisomère ou d'une combinaison d'unités lactyls D ou L à différentes proportions. L'inconvénient de la polycondensation directe est la faible masse moléculaire des polymères synthétisés induisant des propriétés mécaniques inférieures pour beaucoup d'applications. **Hyon et al. [32]** ont synthétisé un poly (acide lactique) par polycondensation directe et ont obtenu une masse moléculaire inférieure à 16000. Cependant, **Ajioka et al. [33]** ont rapporté que des produits de masses moléculaires plus élevées peuvent être synthétisés par une étape de polycondensation en utilisant des solvants azéotropiques tels que le xylène. **Akutsu et al. [34]** ont étudié la polycondensation directe de l'acide lactique en utilisant diverses procédures de condensation et ont obtenu des produits de masse d'environ 15400 avec un rendement de 89%. Cette polycondensation été réalisées lorsque le système de solvants N,N'- dicyclohexylcarbodiimide/4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane est utilisé à température ambiante pendant 24h.

Il est à souligner que le poids moléculaire du PLA a une importance critique pour le type d'application. En effet, **Proikakis et al. [35]** ont synthétisé, à leurs tours, un PLA de faible masse moléculaire d'environ 3000 g/mol pour des applications médicales. Ce polymère, synthétisé par polycondensation en utilisant un solvant azéotropique xylène, est utilisé dans les systèmes de libérations prolongées des principes actifs. Dans le but d'une application thérapeutique, **Yaoming Zhao et al. [36]** ont synthétisé le PDLA de faible masse moléculaire par polycondensation directe en utilisant 0,5 % en poids de SnC₂ comme catalyseur, sous des conditions appropriées de température et de pression (170 - 180 °C, 70 Pa). Après un temps de réaction de 10h, la masse viscosimétrique obtenue est d'environ 4100 g/mol. Le PDLA produit par cette méthode, a été utilisé par les mêmes auteurs comme matériau de libération contrôlée de l'erythromycine et de la ciprofloxacine.

Jusqu'à 1995, on a cru qu'un PLLA de haute masse molaire (M_w) ne peut être obtenu par polycondensation directe de l'acide lactique. Ceci est dû à la difficulté inhérente de conduire l'équilibre de déshydratation dans la direction de l'estérification qui est une condition pour la formation d'un PLLA de poids moléculaire suffisamment élevé. Pour surmonter cette difficulté, **Hiltunen et al. [37]** ont étudié la polycondensation directe, dans un solvant organique, de l'acide lactique en manipulant l'équilibre entre l'acide lactique, H_2O et le PLA et ont obtenu un PLA d'une masse molaire dépassant les 70 000 g/mol.

Afin d'y remédier au problème d'eau, susceptible d'hydrolyser les chaînes de PLA en cours de croissance, formé lors de la polycondensation de l'acide lactique, l'utilisation du procédé « dean stark » est très utilisé afin d'extraire l'eau du milieu réactionnel. Cependant, l'effet devient moindre avec l'avancée de la réaction où le milieu devient de plus en plus visqueux avec l'augmentation de la masse du polymère. Le dernier inconvénient de la polycondensation est la réaction secondaire de dépolymérisation des chaînes du PLA. Cette réaction conduit à la formation du lactide ou des oligomères d'acide lactique (figure 4).

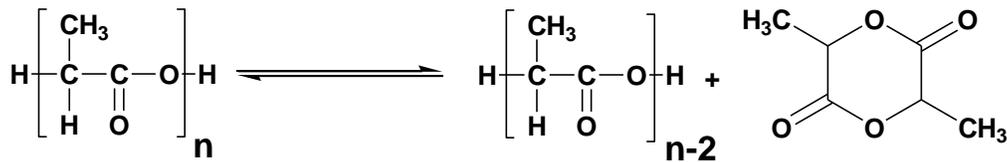


Figure 4 : Réaction secondaire de dépolymérisation (formation du lactide).

Pour y remédier à ces inconvénients et afin d'aboutir à un PLA de haute masse moléculaire, **Kim et al. [38]** ont rapporté dans leurs travaux l'utilisation d'un agent d'embranchement multifonctionnel comme le dipentaerithritol. Ce dernier mène à la formation d'un polymère sous forme d'étoile de masse moléculaire élevée. Cependant, l'utilisation de solvants tels que le diphenyl éther demande un control complexe du procédé menant à un PLLA qui revient cher. Il est également difficile d'enlever le solvant complètement du produit final. Pour éviter ces difficultés, un nouveau procédé appelé « Melt-solid polycondensation », développé par **Moon et al. [39]**, utilise des catalyseurs SnII activé par des acides protoniques qui conduit à un PLLA de haut poids moléculaire avec un coût réduit. **Hiltunen et al. [40]** ont rapporté que l'acide lactique peut être aussi polycondensé en présence de monomères difonctionnels (exemple : diols, diacides) menant à des prépolymères téléchéliques. Dans une deuxième étape de réaction, ces prépolymères téléchéliques, pouvant être liés, mènent à des

polymères de masse molaires élevée en employant des molécules liantes comme le diisocyanate ou le bis(amino-ether). Ces polymères montrent généralement un comportement équivalent des homopolymères polylactide préparé par polymérisation par ouverture de cycle.

I. 4. 2. Synthèse du poly (acide lactique) par polycondensation azéotropique :

La polycondensation azéotropique, appelée encore déshydratation azéotropique, est un autre procédé qui nécessite l'utilisation des solvants azéotropiques. Cette méthode est basée sur l'élimination d'eau formée directement lors de l'étape d'estérification afin d'aboutir à des PLA de hautes masses molaires. Cette technique peut notamment remédier à l'hydrolyse des chaînes, un inconvénient majeur cité auparavant dans la polycondensation directe.

A l'échelle industrielle, la polymérisation azéotropique n'est pas applicable. La réaction compétitive de la formation du lactide conduit simultanément à l'altération du processus de polymérisation. Contrairement à la polymérisation en solution, qui depuis 1994, a pris un essor important en donnant des poids moléculaires variant entre 100 000 g/mol à 100 000 000 g/mol [41]. Le rendement et l'efficacité de ce procédé dépendent fortement du protocole expérimental, du choix du solvant, de la température, de la durée de polymérisation, l'utilisation d'un catalyseur ou pas, sa nature chimique et sa teneur massique. Plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude de l'influence de ces paramètres sur l'évolution du degré de polymérisation en milieu azéotrope. Proikakis et al. [35], en travaillant avec le p-xylène en absence de catalyseur, à une température de 140 °C et durant 13h 30mn, ont montré que l'étape de prédistillation ne contribue pas à l'élévation du poids moléculaire du PLA.

Afin d'augmenter la vitesse de polymérisation, un autre protocole a été énoncé par Ki Woong Kim et al. [11] en se basant sur l'élévation de la température et la réduction de la pression à 300 mbar. Un reflux (eau, acide lactique) très rapide a été noté dans les premières heures, conduisant à une viscosité très élevée ce qui entrave généralement au degré de polymérisation. Par l'optimisation de ces paramètres, ces mêmes auteurs [11] ont obtenus une masse moléculaire viscosimétrique qui atteint 1750 g/mol. Ils ont étudiés l'efficacité du xylène en présence de catalyseurs de différentes natures et teneurs ; $\text{Sn}(\text{Cl})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Bu_2SnCl_2 , SnO , TiO_2 , SbCl_3 , $\text{SnO}_2/\text{TiO}_2$ et LaCl_3 . Ils ont conclu que pour une température de 140 °C, le meilleur rendement est obtenu en présence de chlorure d'étain avec une teneur de 0.2 % en poids.

Une autre étude menée par Jamshidi et al. [42] a comparé l'efficacité de p-xylène à 138 °C et du méthoxybenzène à 159 °C sur le comportement évolutif du poids moléculaire en fonction du temps. Il est clairement révélé qu'avec le méthoxybenzène durant les premières heures, l'énergie d'activation de la polycondensation était plus importante. Cependant, après 48h,

une baisse de la viscosité intrinsèque à été remarqué indiquant plutôt une dépolymérisation. Dans le cas du PLA, les propriétés thermiques telles que la température de transition vitreuse (T_g) et la température de fusion (T_f) évoluent généralement en fonction de l'augmentation ou de la diminution du poids moléculaire. Cette diminution du poids moléculaire s'explique par le fait que le méthoxybenzène aurait provoqué un changement partielle de la phase L cristalline vers la phase D,L amorphe. Ce changement est dû soit à l'interaction des groupements méthoxy du solvant avec les réactants ou par le procédé de racémisation qui est un phénomène couramment remarqué et massivement favorisé à haute température lors de la polycondensation du PLA. **Kharash et al. [43]** ont rajouté, par la suite, que la polymérisation azéotropique à haute température peut donner effectivement des poids moléculaires assez opportun en très peu de temps. Ils ont attribué ce phénomène à la formation d'un oligomère de faible poids moléculaire. Ils ont confirmé également que cette méthode, en dépit de la racémisation, le PLA obtenu à haute température présente un autre inconvénient qui réside dans l'instabilité thermique (dégradation thermique) entre les interchaînes par l'accumulation des groupements acides formé durant la thermo-dégradation du PLA, ce qui généralement fragilise les propriétés thermiques du polymère de ceux recherché au départ.

Cette constatation permet de déduire, qu'à haute température, non seulement la polymérisation est favorisée mais également une thermo-dégradation est possible. **Slawomir et al. [41]**, dans le même contexte, ont essayé de mettre en évidence l'impacte que présente la variation de pression sur le profil de la polymérisation azéotropique du L(+)-acide lactique dans différents solvants. Il a été prouvé qu'à pression atmosphérique et en présence de chlorure d'étain (1%), la viscosité intrinsèque était meilleure dans le cas de l'o-chlorotoluène à 159 °C ($[\eta] = 0.53$ dl/g) qu'avec le p-xylène à 140 °C ($[\eta] = 0.22$ dl/g). Cependant, du point de vue propriétés structurales, la phase cristalline est plus importante en présence du xylène, selon **Ajioka et al. [33]**. Cette constatation est attribuée également au phénomène de racémisation, toujours favorisé à haute température. **Kharash et al. [43]**, ont rapporté qu'à basse pression (12-15 mmHg) en présence du diphenyl éther à 130 °C, la viscosité intrinsèque ($[\eta]$) est meilleure que celle obtenue à pression atmosphérique avec l'o-chlorotoluène où ils ont obtenu une viscosité de 14.94 au lieu de 0.61 après 6 min, ce qui laisse pensé que cette dernière est meilleure dans le milieu réactionnel à basses pressions.

I. 4. 3. Synthèse du poly (acide lactique) par ouverture du cycle :

La deuxième catégorie des polymères basés sur l'acide lactique est ceux préparés par polymérisation par ouverture du cycle. Ces derniers sont généralement les plus étudiés dus à la possibilité d'un control précis des réactions de polymérisation qui confère au polymère de meilleures propriétés élargissant les champs d'applications. La méthode de polymérisation par

ouverture de cycle inclut la polycondensation de l'acide lactique suivie par une dépolymérisation à des dimères cycliques déshydratés (le lactide) ou le 3,6-diméthyl-1,4-dioxane-2,5-dione. (Figure 5)

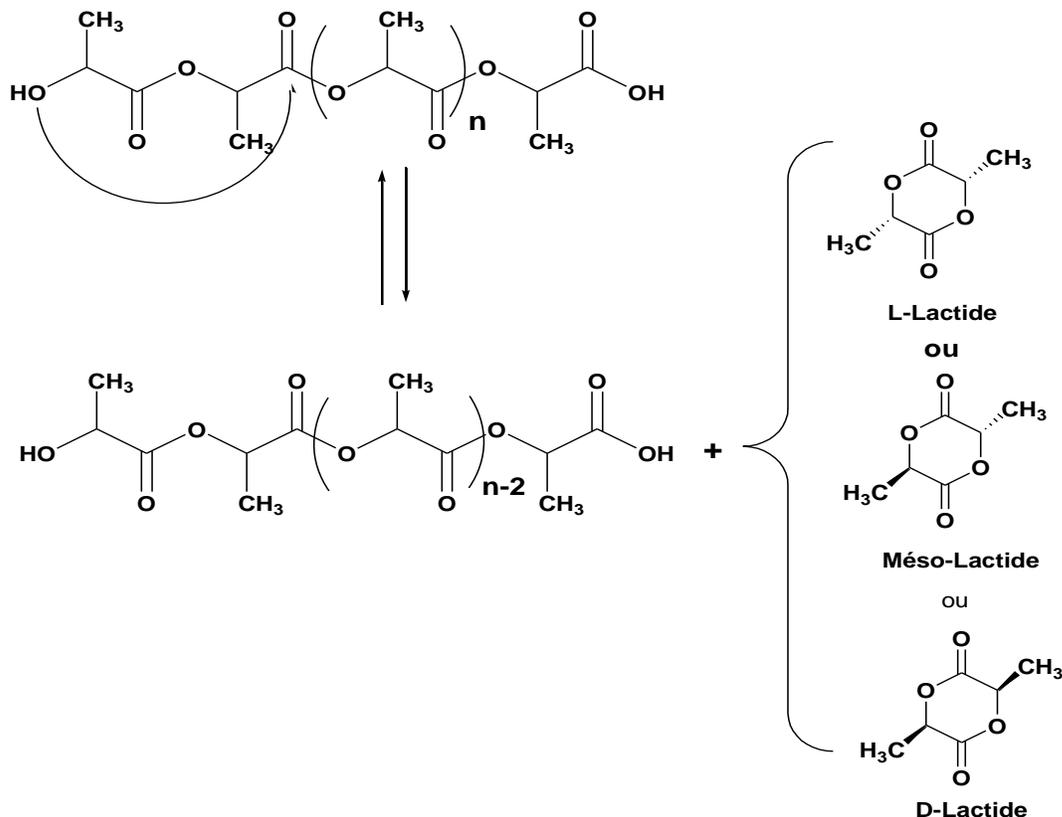


Figure 5 : Synthèse du lactide, le dimère cyclique de l'acide lactique.

En 1959, **Kleine et al. [44]** sont les premiers qui ont synthétisé des polymères basés sur l'acide lactique (polylactide) d'une masse moléculaire élevée par ouverture du cycle lactide. Cette méthode est basée sur la polycondensation de l'acide lactique, suivie d'une dépolymérisation, due à une augmentation de la température et une baisse de la pression, suivie de la distillation du lactide produit. En raison des deux stéréoformes de l'acide lactique, la correspondance optique du lactide peut être trouvée dans trois formes différentes (le D,D-lactide, et le L,L-lactide) (figure 6), en plus de ces deux formes, le lactide peut être formé d'une molécule D- et l'autre L-acide lactique formant ainsi le D,L-lactide (méso-lactide).

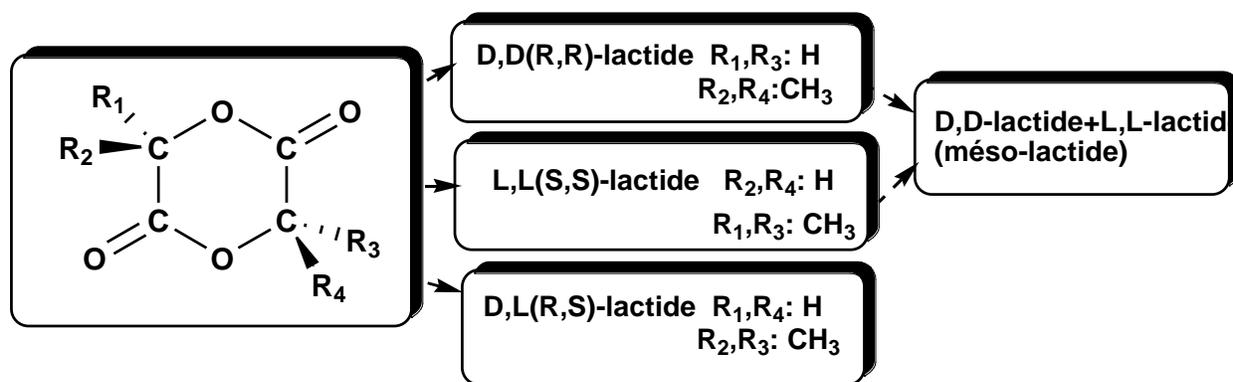


Figure 6 : Stéréoformes du lactide.

Les polymères de catégorie plus simple sont les homopolymères formés par l'un des stéréoisomères du lactide. Les autres catégories de polymères sont des copolymères de lactide de différents stéréoformes, avec des combinaisons affectant en grande partie les propriétés du polymère. [Nieuwenhuis et al. \[45\]](#) ont préparé avec succès des polymères d'acide lactique par ouverture de cycle lactide et par différents types de polymérisations qui sont : la polymérisation en solution, polymérisation en blocs et en suspension. Le mécanisme impliqué dans la polymérisation par ouverture de cycle peut être ionique, de coordination ou de type radicalaire dépendant du système de catalyseurs utilisé. De nombreuses recherches ont été menées sur les catalyseurs de polymérisation par ouverture de cycle qui sont en général des métaux de transition tels que l'étain [\[46\]](#), l'aluminium [\[47\]](#), le plomb [\[48\]](#), le zinc [\[49\]](#), le bismuth [\[48\]](#), le fer [\[50\]](#) et l'yttrium [\[51\]](#). Cependant, [Kowalski et al. \[52\]](#) ont développé le catalyseur le plus fréquemment utilisé dans ce type de polymérisation qui est le Sn(II) 2-éthylhexanoate. Ils ont suggéré que les mécanismes de polymérisation implique une étape de pré-initiation, dans laquelle Sn(II) 2-éthylhexanoate est transformé à Sn(II) alkoxide dans une réaction avec un alcool où la polymérisation se procède sur la liaison Sn-oxygène dans le ligand alkoxide.

En étudiant la toxicité de quelques catalyseurs, il a été révélé par [Tanzi et al. \[53\]](#) que les catalyseurs fortement actifs basés sur les composés d'étain sont cependant toxiques. Ce qui constitue un problème majeur pour l'usage de ces catalyseurs lorsque le polymère est destiné à certaines applications par exemple dans le domaine médical, emballage alimentaire, etc.... Pour contourner ce problème, des systèmes catalyseurs avec des métaux montrant moins de toxicité pour la polymérisation du lactide ont été développés par [Kricheldorf et al. \[54\]](#) et plus récemment dans une revue publiée par [Okada et al. \[55\]](#).

I. 5. Mécanisme de polymérisation par ouverture du cycle :

I. 5. 1. Mécanisme cationique :

On peut séparer les amorceurs utilisés en polymérisation cationique par ouverture du cycle en quatre groupes : les acides protoniques, les acides de Lewis, les agents alkylants et agents acylants. Le mécanisme de polymérisation cationique des lactones qui avait d'abord été proposé par [Cherdron et al. \[56\]](#), a longtemps été considéré exact. Il consistait en une attaque électrophile sur l'oxygène endocyclique de la lactone qui entraînait la rupture de la liaison acyl-oxygène avec la formation d'un ion acyl carbonium susceptible de propager la réaction.

Ce mécanisme a été remis en cause par [Penczek et al. \[57\]](#) en 1984. En effet une analyse des bouts de chaînes polymères par RMN et par IR montrait l'existence d'extrémités fonctionnalisées esters de méthyle. Penczek suggère que le mécanisme réel procède par un intermédiaire, un dialkoxy carbocation cyclique (figure 7a). La lactone est en effet méthylée dans un premier temps puis on assiste à la rupture de la liaison oxygène-alkyle de l'hétérocycle. En ce qui concerne la polymérisation du lactide, [Kricheldorf et al. \[58\]](#) ont comparé l'efficacité d'une large gamme d'amorceurs parmi lesquels des acides de Bronsted, de Lewis ou des agents d'alkylation. Seuls l'acide trifluorométhanesulfonique ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) et le trifluorométhane sulfonate de méthyle ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$) se sont révélés efficaces. Cette particularité du lactide serait due à la moins grande sensibilité de l'atome de carbone secondaire du lactide (figure 7b), vis-à-vis d'une attaque nucléophile, comparée à celle des carbones primaires situés en α de l'oxygène dans les lactones.

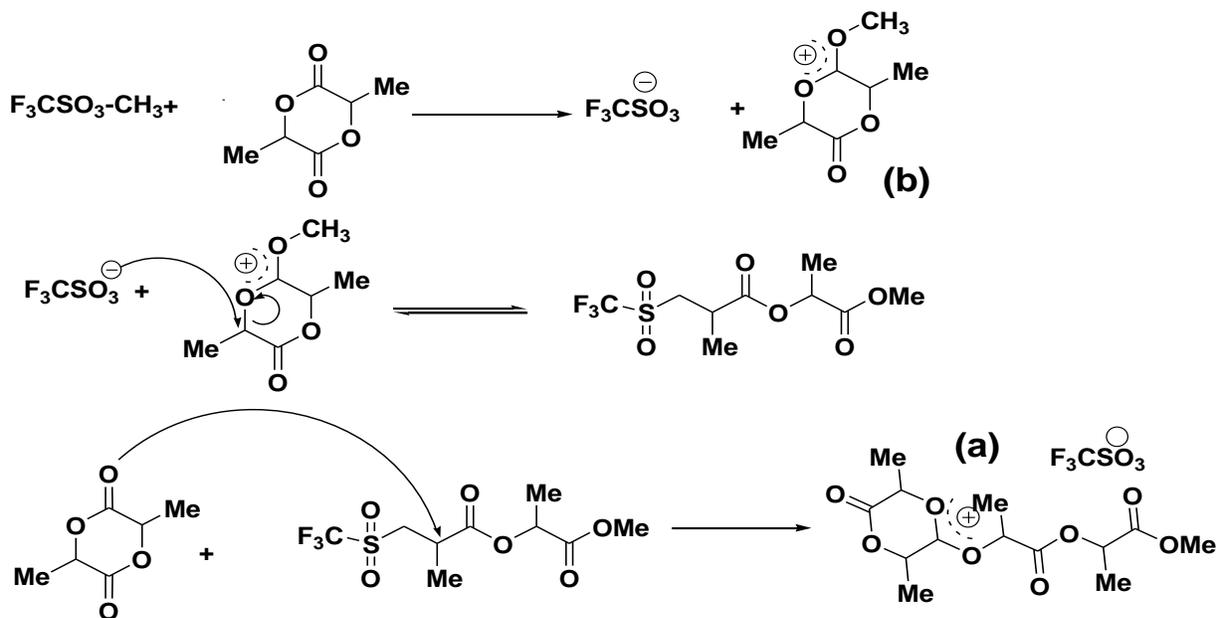


Figure 7 : mécanisme de polymérisation cationique du lactide proposé par [Penczek et al. \[57\]](#)

En ce qui concerne la phase de propagation, la polymérisation cationique donne lieu à des temps de polymérisation assez longs (48 heures à 50 °C pour polymériser entièrement le lactide [59]) et des réactions secondaires de transésterification inter- et intra-moléculaires nombreuses.

I. 5. 2. Mécanisme anionique :

Le principal avantage de la polymérisation anionique réside dans la durée de polymérisation qui est beaucoup plus courte que la polymérisation cationique (90 % de conversion lors de la polymérisation du lactide amorcée par le méthanolate de potassium en 10 mn à 20°C [60]). Les amorceurs les plus couramment employés sont des dérivés organométallique des carboxylates et des alcoolates de métaux alcalins, associés parfois à des éthers couronne [61]. Ces amorceurs doivent être de nucléophilie élevée pour être efficace à des températures relativement basses (ce qui limite l'apparition des réactions secondaires) [62]. Néanmoins si cette nucléophilie est trop importante, l'amorçage se produit par déprotonation du monomère (figure 8). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le méthanolate de potassium et terbutanolates de potassium [63].

Le mécanisme de la polymérisation anionique repose sur une attaque nucléophile de l'amorceur sur le carbone électropositif de la fonction carbonyle du monomère, suivie du clivage de la liaison oxygène-acyl (figure 9). La propagation procède donc par des espèces actives de types alcoolate [64]. Ce mécanisme a été confirmé par les études de Kricheldorf [65] et Hofman [66] qui ont prouvé par RMN l'existence de groupements esters de méthyle et hydroxyles aux extrémités des polymères amorcés par du méthanolate de potassium.

Malgré tous les essais réalisés, le contrôle de la polymérisation par cette voie est difficile. Les réactions de transesterification inter- et intra-moléculaires ne peuvent être évitées rendant ainsi aléatoire la synthèse de copolymères à blocs [62].

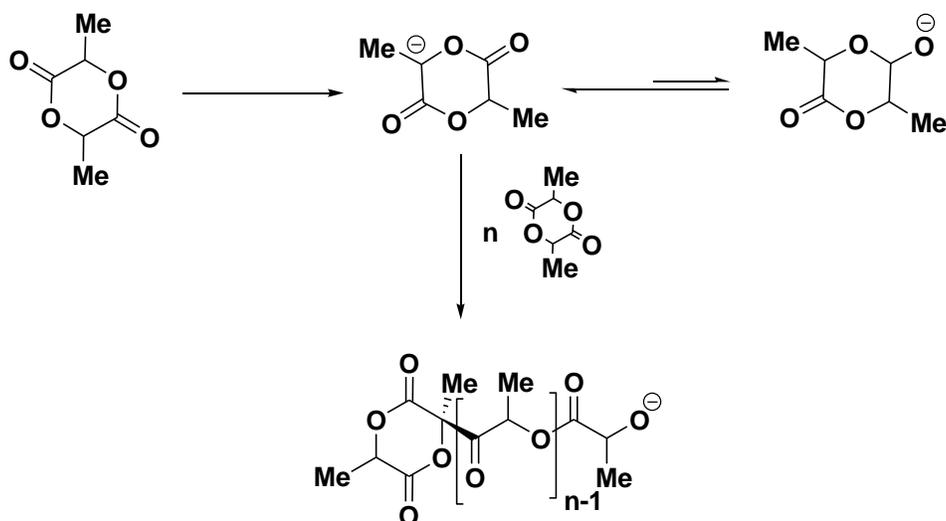


Figure 8 : Amorçage selon une réaction de déprotonation.

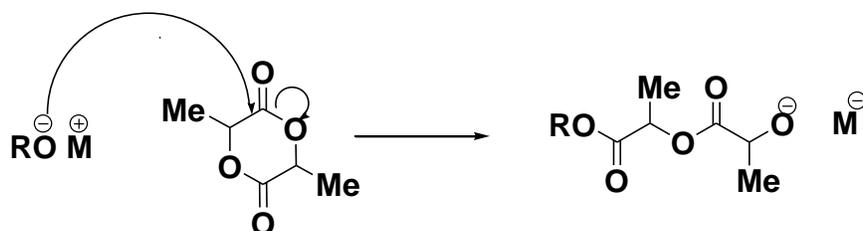


Figure 9 : Mécanisme d'amorçage anionique du lactide.

I. 5. 3. Mécanisme de polymérisation par coordination/insertion :

Comme nous l'avons indiqué précédemment, la polymérisation ionique du lactide est perturbée par des réactions secondaires de transésterifications inter- et intra-moléculaire. Ces réactions secondaires sont dues à une réactivité trop élevée du centre actif alcoolate qui amorce et propage la polymérisation. Une voie possible pour retarder ou éliminer ces réactions est de diminuer la réactivité des alcoolates, par exemple en modifiant la nature du contre ion. C'est pourquoi de nombreux groupes de recherche ont utilisé comme amorceur des alcoolates et des dérivés organométalliques des métaux de transition des groupes II, III et IV de la classification périodique, tels le zinc, le titane, le germanium et surtout l'aluminium et l'étain [67]. En fait, quel que soit le type d'alcoolate de métal, la polymérisation se produit selon un processus de coordination/insertion analogue qui implique la coordination du monomère sur le métal et son insertion dans la liaison Métal-Oxygène.

a) Amorceurs à base d'aluminium :

Un des systèmes d'amorçage de la polymérisation du lactide selon un mécanisme par coordination/insertion fait appel aux composés à base d'aluminium et surtout à l'isopropanolate d'aluminium (figure 10) qui permet d'obtenir des polymères avec une faible polymolécularité et des masses molaires contrôlées dans des temps relativement courts [68]

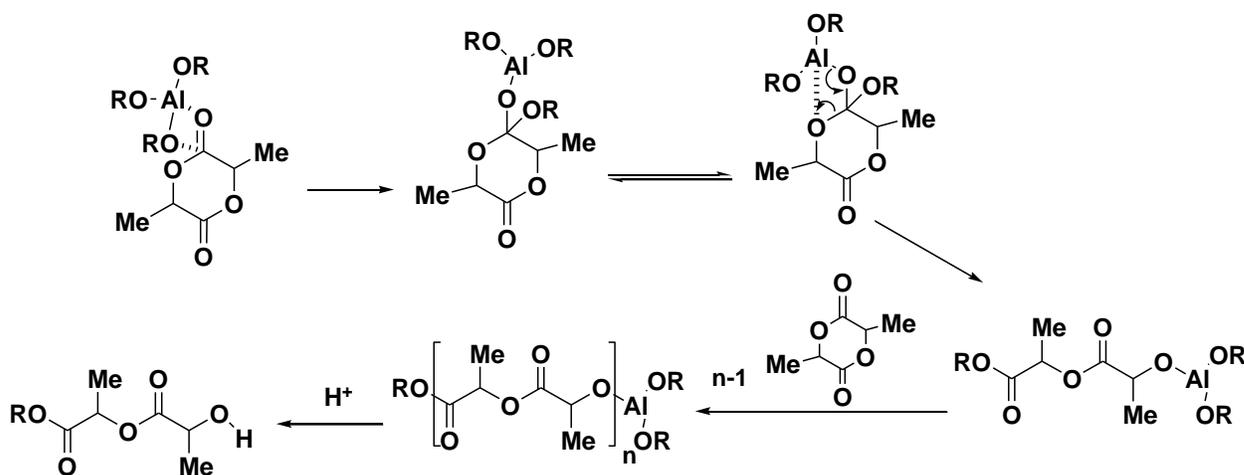


Figure 10 : Mécanisme de polymérisation du lactide amorcé par $\text{Al}(\text{oiPr}_3)$ proposé par Dubois et al.[69]

Le mécanisme d'une telle polymérisation a été étudié en détail par Dubois [69]. Il met en jeu la coordination de l'oxygène de la liaison carbonyle du lactide sur l'atome d'aluminium, puis l'insertion du motif lactide dans la liaison alcoolate-aluminium suivie de la rupture de la liaison acyl-oxygène. En solution dans les solvants apolaires, cette polymérisation présente une période d'induction attribuée au réarrangement de l'amorceur agrégé lors de l'addition du monomère qui est polaire. Ainsi, l'isopropanolate d'aluminium génère trois sites de polymérisation. La propagation se produit sur des chaînes non agrégées (ordres cinétiques unitaires) et les auteurs ont pu calculer une constante de vitesse de polymérisation (0,010 l/mol/s à 70 °C dans le toluène) [70].

Il faut cependant noter que cette polymérisation amorcée par l'isopropanolate d'aluminium est une polymérisation équilibrée et que cet aspect n'a pas été pris en compte dans les travaux de Dubois et al. [69]. La concentration en lactide à l'équilibre à 25 °C a été déterminée expérimentalement et elle est comprise entre 0,01 mol/l [71] et 0,02 mol/l [72]. Enfin, l'équipe de Dubois a aussi utilisé cette voie pour synthétiser des copolymères à blocs par macroamorçage à partir d'un polymère hydroxy fonctionnel [73].

b) Amorceurs d'étain :

Les carboxylates de métaux sont aussi utilisés pour amorcer les polymérisations des lactones selon un mécanisme de coordination/insertion mais ils bénéficient d'un caractère moins nucléophile que les alcoolates. Ils se comportent comme des catalyseurs et non comme de réels amorceurs. Pour que ces carboxylates puissent amorcer la polymérisation du lactide, il faut ajouter au milieu réactionnel des composés portant un proton actif (alcools en particulier). Ce sont ces composés qui vont jouer le rôle d'amorceurs, la coordination au monomère étant catalysée par les carboxylates [74]. Si on n'introduit pas de coamorceurs, se sont des impuretés présentes dans le milieu réactionnel qui vont jouer ce rôle [75]. Ces polymérisations sont le plus souvent réalisées en masse, à des températures proches de 120 – 150 °C.

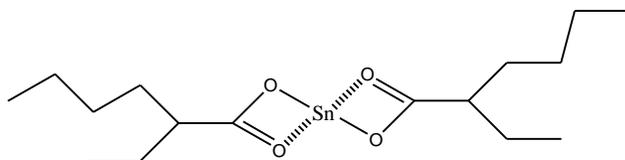


Figure 11 : Octoate d'étain.

L'octoate d'étain (2-éthyl hexanoate d'étain) (figure 11) est l'amorceur le plus utilisé et le plus étudié de tous ceux qui permettent de polymériser le lactide. La préférence qui lui a été accordée réside dans ces nombreuses qualités. Il est en effet soluble dans la majorité des lactones (utilisation dans les polymérisations en masse), il ne présente qu'une faible toxicité (il a été approuvé par la FDA américaine) [53] et il a une activité catalytique très importante qui permet de synthétiser des polymères de très forte masse molaire avec un taux de racémisation faible.

Le mécanisme de polymérisation du lactide amorcé par cet amorceur a été étudié par de nombreux chercheurs [76, 77], mais certaines incertitudes persistent encore concernant les effets de certaines variables. Le mécanisme proposé par Du [76] (figure 12) intègre le rôle de coamorceur joué par l'étain ainsi que la participation de composés portant des groupes hydroxyles. Kricheldorf [77] a lui aussi proposé un mécanisme par coordination/insertion et a démontré par RMN ^1H qui n'y avait pas d'insertion des groupes octoate aux extrémités des chaînes mais insertion des groupes alkyles (R) provenant des composés hydroxyles R-OH.

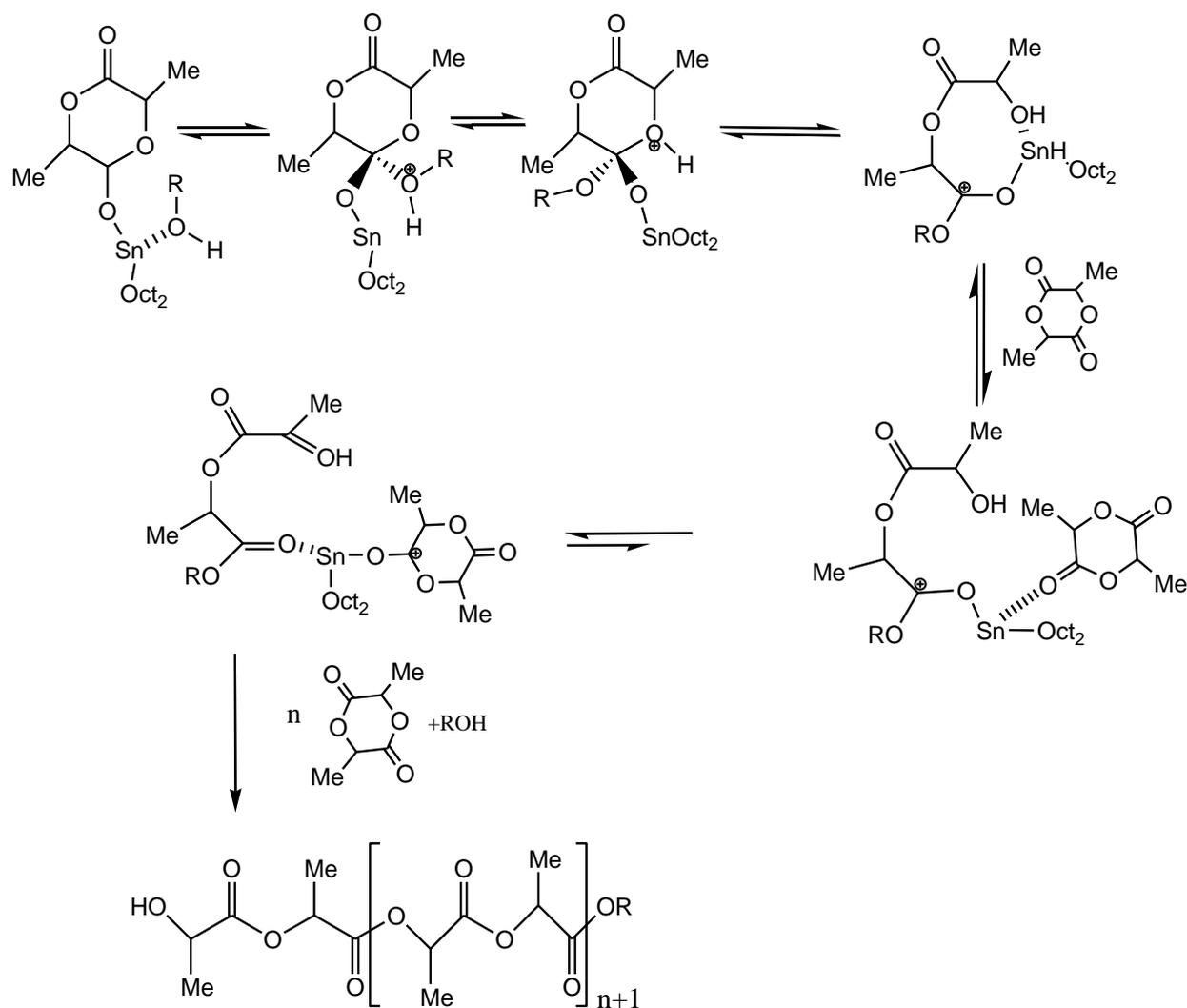


Figure 12 : Mécanisme de polymérisation du lactide amorcé par SnOct_2 proposé par *Du et al.* [76]

Les masses molaires sont ainsi calculées à partir du rapport de la concentration en monomère sur la concentration en amorceur $[\text{M}] / [\text{CoAm}]$, et non par le rapport de la concentration en monomère sur la concentration en octoate d'étain. Cependant, les valeurs expérimentales et théoriques des degrés de polymérisations ($\overline{\text{DP}}_n$) sont assez différentes, ce qui prouve que ce système d'amorçage ne permet pas un bon contrôle des masses molaires. Des auteurs [77] expliquent que ces différences peuvent être dues à un fractionnement résultant de la phase de précipitation dans le méthanol, d'autant plus que les indices de polymolécularité relevés sont supérieurs à 2. La cinétique de polymérisation a été étudiée par *Dittrich* [78] qui déterminé des ordres unitaires en monomère et en catalyseurs sans conclure sur le mécanisme.

Partie II :

*Propriétés du
poly (acide lactique)*

Partie II : Propriétés du poly (acide lactique)

Introduction :

Les propriétés thermiques, mécaniques et de biodégradation du PLA dépendent en grande partie du rapport et de la distribution des deux stéréoisomères de l'acide lactique dans les chaînes de polymère [79]. Les polymères contenant une forte fraction d'isomère L sont des produits cristallins par contre ceux contenant des degrés élevés d'isomère D (> 15 %) résultent des produits amorphe. Ainsi, les produits commerciaux du PLLA sont semi-cristallins avec un point de fusion élevé (180 °C) et une température de transition vitreuse dans la gamme (55 - 60 °C).

Les propriétés mécaniques et la cinétique de dégradation du PLLA cristallin sont tout à fait différentes de ceux de PDLA complètement amorphe. Les propriétés mécaniques et thermiques du PLLA varient peu quand son poids moléculaire est au-dessus d'une valeur-seuil de 70 000 g/mol [80]. En général, pour un usage particulier, les propriétés mécaniques, physiques et de biodégradation de PLLA doivent être considérées.

Les propriétés physiques du PLA produit par la société DUREC corporation sont représentées dans le tableau 1

Tableau 1 : Propriétés physiques du PLA produit par « DURECT corporation Birmingham Polymers, AL, USA » [81]

Propriétés	PLLA	PDLA
Température de transition vitreuse (T_g)	60-65 °C	50 – 60 °C
Point de fusion (T_f)	184 °C	----
Résistance à la traction (MPa)	55,2 - 82,7	27,6 - 41,4
Module de Young (MPa)	2758 - 4137	1379 - 2758
Elongation (%)	5 - 10	3 - 10

II. 1. Propriétés thermophysiques :

Les propriétés thermophysiques du PLA ont été étudiées par divers chercheurs [81] en utilisant des analyseurs thermiques tels que l'ATG, ATD, DSC et DMTA. L'analyseur thermique peut être couplé à un spectromètre de masse, à une RMN, à une HPLC, etc dans le but d'étudier les produits de dégradation et la cinétique de la dégradation.

Sodergard et al. [82] ont annoncé que le PLA énantiomériquement pur est un polymère semi cristallin avec une température de transition vitreuse T_g d'environ 55°C et T_f

d'environ 180°C, tandis que les polymères préparés à partir du meso-lactide ou du lactide racémique sont en général amorphe et ne présentent pas de pic de fusion.

L'enthalpie de fusion estimée pour le PLA énantiomériquement pure 100 % cristallin est 93 J g⁻¹ [83]. C'est la valeur la plus souvent trouvée dans la littérature. La température de fusion T_f et le degré de cristallinité dépendent de la masse molaire, de l'histoire thermique et de la pureté du polymère [84]. La cinétique de cristallisation et le comportement lors de la fusion des PLAs de différentes puretés optique ont été étudiés par Huang et al et Zell et al. [84,85]. Il a été observé qu'une pureté optique au moins de 72 – 75%, correspondant à environ 30 unités lactyl isotactiques, est exigée pour que la cristallisation ait lieu. Cependant, Sarasua et al. [86] ont pu cristalliser le polylactide de pureté optique inférieure à 43 %, en employant le Al –(OCH₃)₃ (un complexe résultant en employant une base de Schiff sur AlEt₂Cl) comme initiateur pour la polymérisation ce qui est possible en raison de la formation de longues séquences isotactiques. Ils ont signalé qu'un échantillon d'une pureté optique de 47 % a une température de fusion de 99 °C (ΔH_f = 18 J / g). Les oligomères de quelques unités lactyl montrent une température de transition vitreuse dépendante de la masse molaire. Les valeurs de T_f, de T_g et de ΔH_f dépendent principalement de la structure du PLA et de son poids moléculaire [87]. Grijpma et al. [88] annoncent également que les propriétés thermiques du PLA peuvent être changées par la copolymérisation de ce dernier avec des monomères tels que le glycolide, quelques dérivés de lactone, le carbonate de triméthylène, et également par l'addition de plastifiants.

Les propriétés thermophysiques du PLLA sont regroupées dans le tableau 2

Tableau 2 : propriétés thermophysiques du PLLA selon [89]

M _v (g. mol ⁻¹)	T _f ^a (°C)	ΔH _f ^a (J. g ⁻¹)	T _g ^b (°C)	ΔCp ^b (J. g ⁻¹ .K ⁻¹)
5300	156	61	55	0,60
20000	174	58	59	0,54
691000	186	59	64	0,54

^a par DSC, 10 K min⁻¹.

^b par DSC, 20 K min⁻¹.

II. 2. Les propriétés mécaniques :

Les propriétés mécaniques des polymères de masses molaires semblables, mais préparés par différents procédés de polymérisation, présentent peu de différences. Ceci a été noté pour les PLAs, préparés par la polycondensation et par ouverture de cycle [82].

Les propriétés mécaniques du PLA sont très variées cependant, on peut trouver des polymères de PLA sous forme de plastiques mous et élastiques et aussi des matériaux rigides et de résistance mécanique élevée. Le PLA semi-cristallin est préféré aux polymères amorphes quand de meilleures propriétés mécaniques telles la résistance et la dureté sont désirées. La masse molaire du polymère [90] aussi bien que le degré de cristallinité [91] ont

une influence significative sur les propriétés mécaniques. Le PLA semi-cristallin (cristalinité = 30 - 38 %) présente un module de tension approximative de $9,2 \cdot 10^3$ MPa et une résistance à la traction de 870 MPa [92]. Il a été montré par Engelberg I [93], que la résistance à la traction et le module de tension du PLLA augmentent par un facteur de deux quand la masse molaire moyenne augmente de $50 \cdot 10^3$ à 10^5 g/mol et un accroissement de la masse molaire jusqu'à $3 \cdot 10^5$ g/mol n'influence pas les propriétés des polymères d'aucune manière significative. Grijpma et Pennings [91] ont varié la cristallinité du PLA en préparant des stéréo-copolymères avec une petite quantité du D-lactide et ont trouvé une résistance aux chocs maximum de 37 kJ / m² quand le copolymère présente un ΔH_f de 60 J g⁻¹, correspondant à une cristallinité de 65 %. En outre, un bas degré d'enchevêtrements des chaînes se produit dans les matériaux fortement cristallins. Des meilleures propriétés mécaniques ont été obtenues par Tsuji et al. [90], en réalisant la stereocomplexation des PLAs énantiomériques, qui a été attribué à la formation des cristallites de stereocomplexes donnant des réticulations intermoléculaires.

Le PLLA de masse molaire élevée est bien adapter pour un usage dans des applications médicales, mais sa faible dégradabilité en raison de sa forte cristallinité est un inconvénient [94]. La cristallinité peut être réduite par copolymérisation avec le D-lactide, menant à un D,L-PLA amorphe avec un profil de dégradation plus rapide [95]. En effet Grijpma [96] remarqua que la copolymérisation réduirait également la dureté et la résistance à l'impact de PLA par un facteur de trois. Afin d'augmenter la dureté du PLA amorphe qui se dégrade rapidement, des modifications par la copolymérisation en bloc ont été suggérée [97-98]. Un certain nombre de scientifiques ont étudié les mélanges de PLLA avec P(LLA- Co -CL), P(TMC- Co -CL) ou P(CL- Co - VL) { poly(L-acide lactique-Co- ϵ -caprolactone), poly(triméthylène carbonate-Co- ϵ -caprolactone) ou poly(ϵ -caprolactone-Co- δ -valerolactone)} [98]. Ces mélanges peuvent améliorer la résistance aux chocs et cet effet peut être attribué à la séparation de phase des segments du copolymère à blocs [97]. Les réticulations augmentent également les propriétés mécaniques, particulièrement la résistance aux chocs. L'influence des différents plastifiants, par exemple le lactide, sur les propriétés mécaniques du PLLA a été rapportée par Jacobsen et al. [99] qui ont trouvé une dépendance linéaire entre le lactide résiduel dans le PLLA et la résistance à la traction aux conversions de monomère excédant 90 %. Quand le polymère contient 10 % du lactide résiduel, la résistance à la traction du PLLA s'était avéré 15 % inférieur à celle du PLLA avec une conversion de 97 %.

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

Les polymères de poly (acide lactique) peuvent être dégradés par voie chimique, physique et/ou biologique et il est rare qu'une seule voie intervienne lors d'un processus de dégradation. Cette dégradation est un ensemble de phénomènes aboutissant à une déstructuration moléculaire des constituants du matériau. Elle est généralement accompagnée d'une fragmentation. [7]

Les polymères peuvent être dégradés selon cinq types des mécanismes pouvant interagir [2] :

- photodégradation,
- dégradation chimique (hydrolyse, oxydation),
- dégradation thermique,
- dégradation mécanique,
- biodégradation en présence de microorganismes.

Le schéma de la figure 13 résume clairement ces différentes voies de dégradation du PLA.

Jusqu'à présent, la dégradation des polymères d'acide lactique est considérée comme essentiellement hydrolytique et dépendant des facteurs suivants [100] :

a) Bilan hydrophylité /hydrophobicité : l'hydrolyse est influencée par la capacité au polymère à absorber l'eau.

b) Degré de cristallinité: il a été observé que la dégradation est plus importante dans les zones amorphes que dans les phases cristallines.

c) Masse molaire: la dégradation des molécules de faibles masses moléculaires est plus favorisée que celles de masses élevées.

d) Structure chimique: les facteurs qui déterminent la capacité de ces polymères à être dégradés sont: les types de liaisons des chaînes polymères, les groupements fonctionnels, leurs positions, leurs réactivités, les groupes terminaux, etc ...

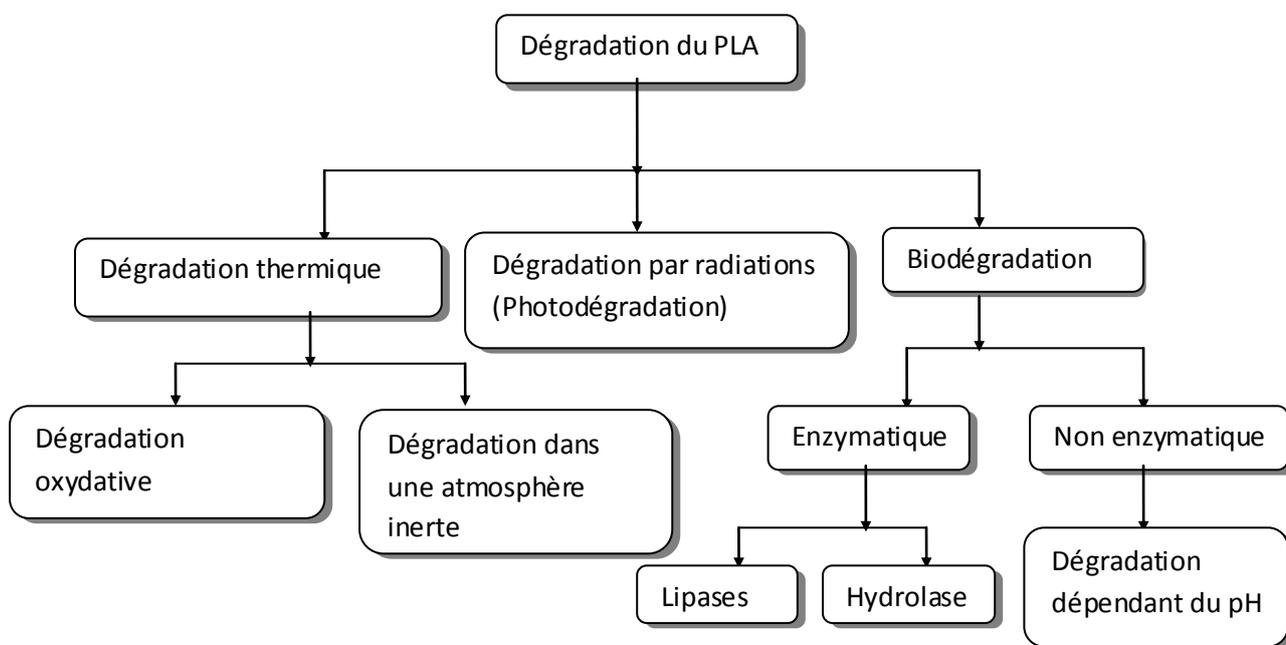


Figure 13 : Schéma montrant les différentes dégradations du PLA.

II. 3. 1. Dégradation thermique :

Reich et al. [101] ont défini la dégradation des polymères comme le nombre de scissions de chaînes produites pendant une période de temps bien déterminée et peut être exprimé par l'équation suivante qui est une loi de vitesse d'ordre 2:

$$\frac{1}{\overline{DP}} = \frac{1}{\overline{DP}_0} + k_D t \dots\dots\dots(1)$$

Tel que \overline{DP}_0 et \overline{DP} sont, respectivement, les valeurs initiales et la finales du degré de polymérisation moyen, K_D est la constante de vitesse de dégradation et t est le temps. Cette équation est valide pour des polymères synthétisés par condensation quand la quantité de liaisons rompues est petite, ($k_D t \ll 1$). Le degré de dépolymérisation peut être suivi par la détermination de la masse molaire moyenne en fonction du temps de dégradation. Comme la viscosité d'une solution de polymère peut être liée à la masse molaire moyenne, le degré de polymérisation peut être corrélé avec les changements de viscosité indiquée par l'équation suivante :

$$\frac{1}{(\eta_{0,t})^\alpha} = \frac{1}{(\eta_0)^\alpha} + k_D t \dots\dots\dots(2)$$

$\eta_{0,t}$: Viscosité à l'instant t.

η_0 : Viscosité initial.

Où le facteur exponentiel α dépend de la masse molaire et de la viscosité. C'est une constante égale à 0.294 pour les masses molaires au-dessus de la masse molaire critique [102]. Cette équation est valide que lorsque la fusion du polymère se déroule au niveau des chaînes principales impliquant une dégradation aléatoire de ces dernières [103].

Pour le PLA, la plupart des réactions de dégradation impliquent les liaisons esters dans les chaînes principales du polymère. Ces réactions incluent la thermohydrolyse, la dépolymérisation, l'oligomérisation cyclique et la transestérification intermoléculaire et intramoléculaire. Les composés à faible poids moléculaire associés aux polymères et les groupements hydroxyles en bouts des chaînes principales semblent jouer un important rôle dans la baisse de la masse moléculaire à températures élevées [81]. Une quantité élevée de catalyseur de polymérisation dans le produit final catalyse également les réactions de dégradation [104]. Les composés de dégradation incluent en général l'eau, des monomères, des oligomères, et des catalyseurs de polymérisation. L'élimination du contenu non-polymérique et le blocage des groupes hydroxyles augmentent la stabilité thermique du PLA. Il s'est avéré que la dégradation thermique procède par la scission aléatoire des chaînes principales. Le peroxyde de benzoyle s'est avéré un stabilisateur de polymère contre la dégradation thermique désactivant les résidus du catalyseur. Le point de fusion du polymère stabilisé diminue avec l'augmentation de la concentration en peroxyde de benzoyle [104]. La présence de l'oxygène est significative pour la stabilisation de PLLA avec les peroxydes. Cependant, la constante de vitesse de dégradation pour le PLLA modifié avec du peroxyde di-

tert-butylique était inférieure à celle du PLLA non modifié déterminé dans les mêmes conditions. La pureté du polymère influe sur la dégradation de PLLA de manière significative [84] et la dégradation par fusion est retardée quand le PLLA dissous dans le chloroforme est précipité dans les non solvants tels que le méthanol et le n-hexane. Ce procédé élimine les traces du catalyseur d'étain et les impuretés de faibles masses molaires. L'addition du tert-butyl peroxybenzoate au PLLA retarde rigoureusement la viscosité du polymère. La viscosité est légèrement retardée avec l'addition de la même quantité de peroxydes au PLLA purifié qui confirme que l'effet principal des peroxydes dans la fusion du PLLA est la désactivation de composés d'étain [103].

II. 3. 2. Dégradation par radiation :

Birkinshaw et al. [105] ont remarqué que la masse molaire décroît rapidement avec l'augmentation de la dose de la radiation mais la distribution de la masse molaire du copolymère irradié ne change pas d'une manière significative pour les doses allant jusqu'à 250 kGy en raison de la distribution aléatoire des unités monomère dans le copolymère. Ils ont aussi distingué une diminution énergétique de la résistance à la traction et de la fragilisation substantielle aux doses plus élevées. Maharana et al. [81] ont conclu que les réactions induites par la radiation ont lieu principalement dans la phase amorphe du polymère. En effet, le degré de cristallinité du polymère est un paramètre important à prendre en compte. Ils ont également constaté qu'aux radiations de petites doses, la scission de chaînes se produit principalement dans les régions amorphes et aux doses plus élevées, la scission aléatoire de chaînes procède plus loin dans des régions cristallines. Ils ont également irradié des échantillons de PLLA entre 30 - 100 kGy et ils ont montré une diminution marquée dans les propriétés mécaniques (fragilisation) dues aux scissions oxydative des chaînes dans les régions amorphes. Gupta et al. [106] ont étudié l'effet des irradiations γ sur le PLA, synthétisé par polymérisation en solution de l'acide lactique à l'air libre (en présence d'O₂) et sous gaz inerte (N₂). Ils ont constaté que la présence d'air cause une diminution de la scission de chaînes et de la réticulation et que la température de fusion diminue avec l'augmentation de la dose d'irradiations γ .

II. 3. 3. Biodégradation :

Selon Luciano et al. [107], la biodégradation est influencée par plusieurs paramètres tels que la morphologie de l'état solide, le degré de cristallinité, la structure chimique telle que la présence des groupes fonctionnels et de la balance hydrophile/hydrophobe du PLA. Ainsi Mochizuki et al. [108] annoncent que le degré de cristallinité est le facteur principal déterminant les taux de la biodégradation des polymères solides. Par exemple, une étude des effets de la structure chimique sur la biodégradation doit s'appliquer sur des échantillons présentant un degré de cristallinité similaire afin d'éviter l'influence de ce facteur sur la biodégradabilité [108]. En général, la scission des chaînes principales de PLA a lieu sur les liaisons esters menant à la formation des oligomères. Ainsi, le nombre d'oligomères après la scission de chaînes dépendra du nombre de liaisons d'esters dans la chaîne principale du PLA.

Normalement, la biodégradation se produit en trois étapes. Dans la première étape, une dépolymérisation se produit et alors, le PLA dépolymérisé, produit l'acide lactique dans la deuxième étape. Dans la troisième étape, l'acide lactique est consommé dans le cycle d'acide citrique où il se décompose en CO₂ et H₂O en présence d'une enzyme produite par les micro-organismes [81]. La biodégradation du PLA se produit de deux manières, à savoir, la dégradation enzymatique qui nécessite la présence d'enzymes dégradantes et la dégradation non enzymatique qui inclut des méthodes chimiques telles que la dégradation en fonction du pH du milieu. Le mode principal de la dégradation des homopolymères et des copolymères à base d'acide lactique est l'hydrolyse [81] qui se procède en trois étapes importantes:

- 1- Dégradation qui procède initialement par la diffusion de l'eau dans le matériau (au commencement dans les zones les plus amorphes) suivi d'une hydrolyse aléatoire.
- 2- Fragmentation du matériau en oligomères.
- 3- Hydrolyse plus étendue jusqu'à avoir des monomères qui rentre dans une phagocytose qui sont détruit par les enzymes engendrantes du CO₂ et H₂O.

L'ampleur de l'hydrolyse dépend de la taille, l'hydrophilie, la cristallinité du polymère et des facteurs environnementaux tels que le pH et la température [109]. Habituellement, le temps de dégradation est plus faible lorsque les polymères ont une masse moléculaire plus faible et lorsque ces derniers sont plus hydrophiles et plus amorphes. Des études ont été portées sur des échantillons de films de PLA de caractéristiques données dans le tableau 3 [110]. Les analyses DSC ont montré que la cristallinité de PLLA a augmenté avec le temps de dégradation, comme le montre le tableau 4. Le PLLA subit une hydrolyse enzymatique et non enzymatique une fois exposé aux environnements aqueux. Ce qui engendre une perte de masse par la dégradation hétérogène en bloc sans génération des sous-produits nocifs. Après la dégradation hydrolytique, la masse moléculaire des particules résultantes diminue et la cristallinité augmente.

Tableau 3 : Caractéristiques des spécimens de poly (L-lactide) (0,1x5x30mm³) [110]

Mw (GPC) (g.mol⁻¹)	T_f (DSC) (°C)	Cristallinité (DSC) (X_c%)	Diamètre des sphérolites (µm)
300000	179,6	30	30
450000	180,2	15	20
650000	177,6	5	<<10
≈ 3000000	177,8	3	<<10

$$X_c(\%) = 100 \times (\Delta H_f - \Delta H_c) / \Delta H_{100\%}$$

GPC : gel permeation chromatography.

Tableau 4 : Propriétés thermiques des films de poly (L-lactide) vieillissant dans NaOH 0,01 N (par DSC). [110]

Temps de dégradation (jours)	Mw = 300 000 g/mol					Mw = 3 000 000 g/mol				
	T _g (°C)	ΔH _f (Jg ⁻¹)	T _c (°C)	T _f (°C)	X _c (%)	T _g (°C)	ΔH _f (Jg ⁻¹)	T _c (°C)	T _f (°C)	X _c (%)
0	55	-	98,5	179,6	30	60	-	98,4	177,8	3
4	63	4,68	99,1	178,6	33	67	7,78	98,6	177,8	16
42	69	4,89	99,3	178,3	45	71	8,20	98,5	178,4	22
60	70	2,16	-	177,7	46	76	1,5	-	177,7	30
140	72	2,10	-	177,8	47	75,5	3,57	-	177,6	36
175	72	0,94	-	178	49	76	2,32	-	177,7	47

Les enzymes telles que les lipases et les dépolymérase de PHA clivent les liaisons des groupements esters des polyesters aliphatiques comprenant le PLA. Les enzymes s'adhèrent aux domaines hydrophobes des substrats solides par des interactions. L'activité des enzymes comme les lipases dépend fortement de la source des micro-organismes, tandis que les enzymes ont des séquences d'acide aminé en commun autour du centre actif indépendamment des espèces de micro-organismes [108]. Grizzi et al. [111] indiquent que la vitesse de dégradation enzymatique diminue avec l'augmentation de la cristallinité dans des échantillons de PLA. Par ailleurs, ils ont constaté que le taux de dégradation hydrolytique est plus élevé à l'intérieur que sur la surface du matériau en raison des effets auto catalytiques des groupements acides carboxyliques emprisonnés à l'intérieur de l'échantillon. Ils révèlent aussi que le taux de cette dégradation hydrolytique dépend principalement de la température et de l'humidité. Pranamuda et al. [112] ont montré que sur 25 contraintes du genre *Amycolatopsis*, 15 ont formé des zones claires sur des plaques agar émulsionnées avec le PLA, suggérant une grande distribution des dégradeurs de PLA. Ils ont également observé des zones claires avec d'autres polyesters. Dans les cultures liquides de dégradeurs de PLA, il y avait des contraintes avec et sans la capacité d'assimiler les produits de dégradation comme le LLA.

Il y a deux approches pour gagner d'autres perspicacités dans les micro-organismes environnementaux qui pourraient dégrader un polymère plastique. Le premier est d'examiner et d'isoler les micro-organismes dégradant le polymère, suivi de l'identification de leur affiliation phylogénétique. La seconde est d'examiner la capacité d'un type donné de

contrainte capable de dégrader le polymère. **Torres et al. [113]** ont rapporté que les contraintes fongique (champignons microscopiques) peuvent attaquer l'acide lactique et les oligomères produits de la dégradation du PLA, mais ne pouvaient pas dégrader le PLA. **Ikura et al. [114]** ont rapporté, après isolation d'un actinomycète, que ce dernier dégrade de PLA qui est taxonomiquement semblable à la contrainte d'*Amycolatopsis*. L'isolement d'une contrainte d'*Amycolatopsis* utilisée dans la dégradation a été confirmé dans la formation d'une zone claire d'une plaque de PLA [115]. Le mécanisme principal de dégradation du PLA est l'hydrolyse des liaisons dans les groupements esters sous différentes conditions de pH, d'enzyme et de température.

II. 3. 3. 1. Mécanisme de biodégradation :

Hakkarainen et al. [116] ont dénombré les différentes étapes de dégradation du PLA. Ils ont suggéré que pendant la première étape de la dégradation, la masse moléculaire diminue rapidement avec peu de perte de poids. En revanche, dans la deuxième étape, la diminution de la masse moléculaire est ralentie et la perte grave de poids aussi bien que le déclenchement de la formation de monomère est observé. Pendant la troisième étape, une perte totale de poids est observée, la majeure partie du polymère est converti en monomère. L'hydrolyse des oligomères solubles continue plus loin, jusqu'à une conversion totale en acide lactique. Récemment, un certain nombre de rapports publiés ont montré que la cinétique de dégradation ne peut pas seulement être décrite par des scissions aléatoires de chaînes, mais le rôle des groupements en bouts de chaînes en tant que contribuant important ne peut pas être ignoré [117]. Par exemple, le phénomène de l'auto-catalyse par les groupements carboxyles sur les extrémités des chaînes qui sont formées pendant la dégradation du PLA est bien expliqué par **Shih [118]** qui a suggéré que la scission des extrémités des chaînes est plus rapide que la scission de la plus part des autres chaînes dans les conditions acides. **Li et al. [122]** ont mis en évidence un phénomène d'autocatalyse interne après absorption d'eau. Les chaînes macromoléculaires de PLA sont susceptibles de se couper au niveau des liaisons esters avec une réduction de la masse molaire et une accumulation des groupes -COOH terminaux qui est plus importante au centre de la plaque étant donné la difficulté des chaînes à diffuser vers le milieu extérieur. Ceci déclenche un processus d'autocatalyse ayant comme résultat des oligomères qui peuvent diffuser lorsque leurs masses molaires sont suffisamment faibles pour se solubiliser dans l'eau. Il en résulte une coquille vide (PLA racémique) ou remplie d'oligomères cristallisés qui se dégradent beaucoup plus lentement.

Une explication mécaniste sans ambiguïté, cependant, ne peut pas être donnée pour ce phénomène, puisque les constantes de vitesse de dégradation sont influencées par beaucoup de facteurs, y compris l'accessibilité de l'eau, la mobilité moléculaire, la constante diélectrique locale, le pH local, etc.... **Braud et al. [120]** ont étudié le taux de dégradation des oligo(L-acide lactique) hydrosoluble (de degré de polymérisation < 10), par l'électrophorèse capillaire indiquant la formation préférentiel des lactoyllactate qui sont plus tard dégradé lentement en acide lactique. Cependant, une analyse cinétique et mécaniste détaillée du processus d'hydrolyse des oligomères d'acide lactique n'a pas été encore rapporté avec plus de précision. Comme illustré dans figure 14, le clivage des liaisons esters par absorption de l'eau produit

une réduction successive dans la masse moléculaire. Le PLA subit la fragmentation puis la biodégradation une fois hydrolysée et produit finalement H_2O et CO_2 en tant que produits finaux. Ainsi, en mesurant la quantité de CO_2 émise, on peut calculer le pourcentage de la biodégradation. Dans l'étape initiale, aucun micro-organisme n'est impliqué dans la dégradation mais comme le PLA est réduit en fragments à environ 10 000 g/mol, les micro-organismes de sol peuvent digérer ces fragments produisant CO_2 et H_2O .

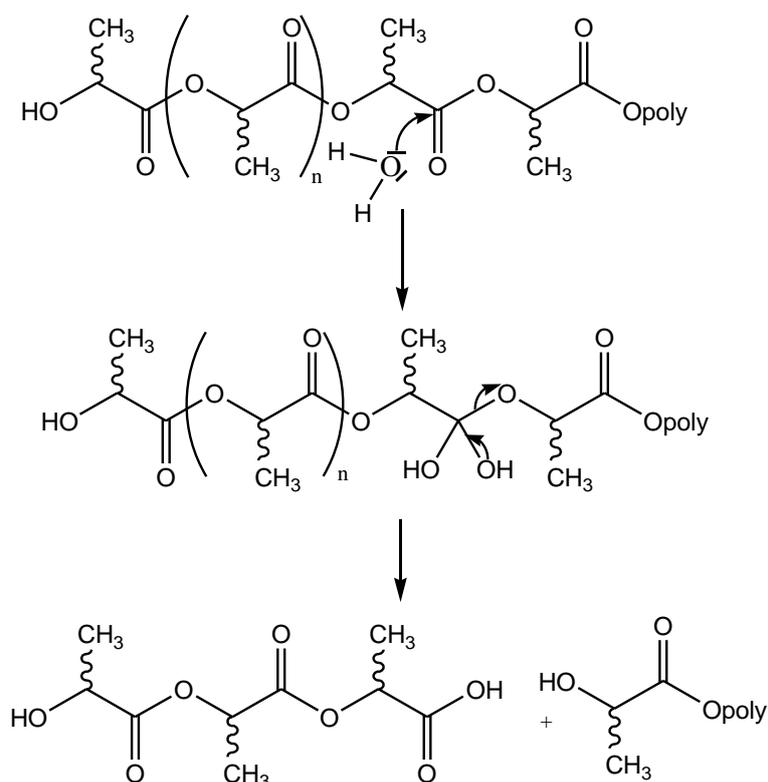


Figure 14 : Mécanisme d'hydrolyse du PLA selon *Lunt [121]*

Beaucoup d'autres mécanismes ont été proposés par d'autres auteurs, cependant, *De Jong et al. [122]* ont observé la dépolymérisation du PLA par un dégagement progressif des dimères dans les conditions alcalines. La dégradation de l'extrémité de la chaîne peut être expliquée par une transesterification intramoléculaire. Une attaque électrophile catalysée par une base du groupe hydroxyle de l'extrémité sur le deuxième groupe carbonyle mène à la formation d'un cycle. Le polymère se raccourcis par hydrolyse en lactide qui à son tour est hydrolysé en deux molécules d'acide lactique.

La dégradation intramoléculaires se produit par une attaque alcaline aléatoire sur le carbone du groupement ester suivi de l'hydrolyse de de ce dernier. Ainsi, de nouvelles molécules de faible masse moléculaire sont produites (Figure 15).

Nathalie Lucas et al. [7] ont développé les mécanismes de dégradation du PLA. Dans les conditions acide, la protonation de la fonction hydroxyle à l'extrémité forme une liaison

hydrogène intramoléculaire et l'hydrolyse des groupes esters permet le dégagement de molécules d'acides lactiques ce qui mène à la diminution du degré de polymérisation du PLA. Une protonation intramoléculaire du carbone du groupement ester conduit également à l'hydrolyse des liaisons esters. Cette hydrolyse donne les différents fragments de faibles masses moléculaires (Figure 16).

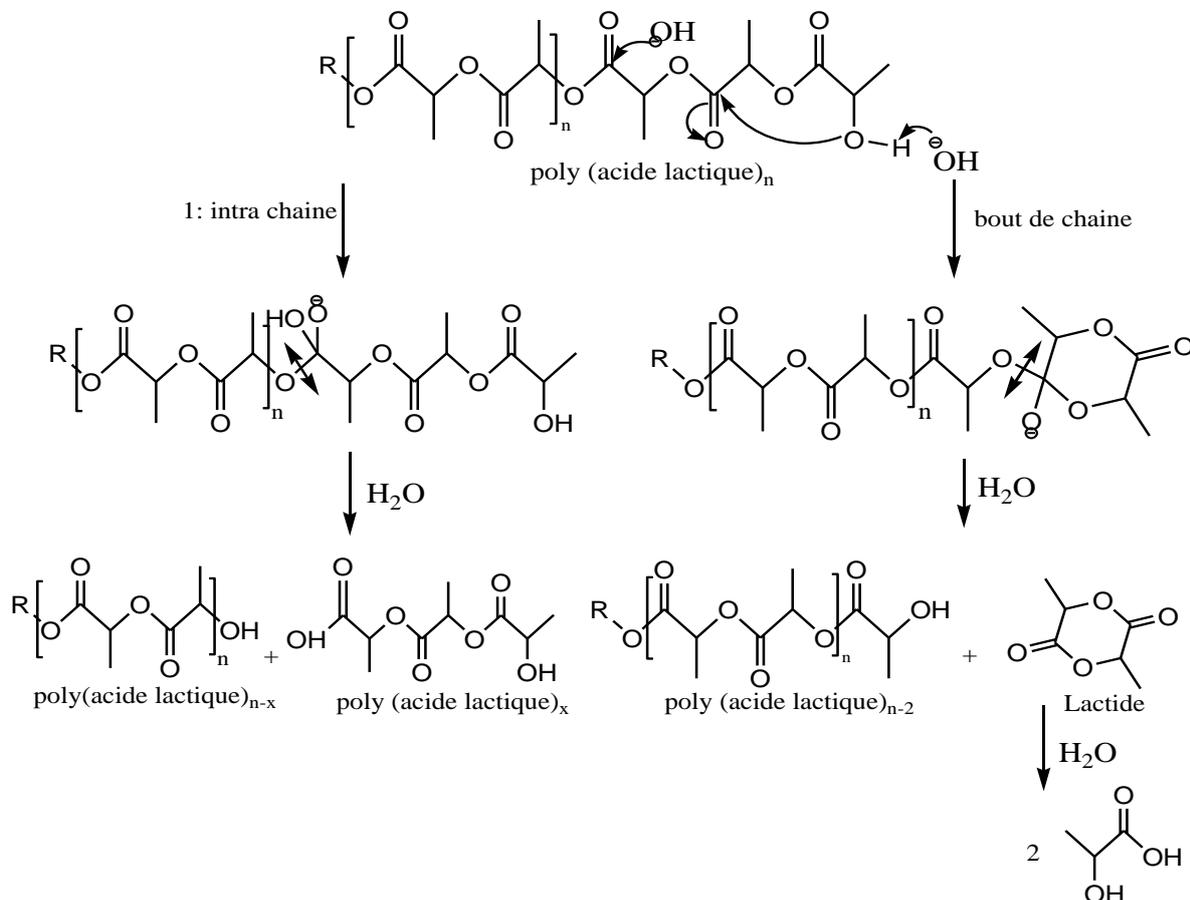


Figure 15 : Mécanisme de dégradation du PLA dans les conditions alcalines selon *De Jong et al.* [122]

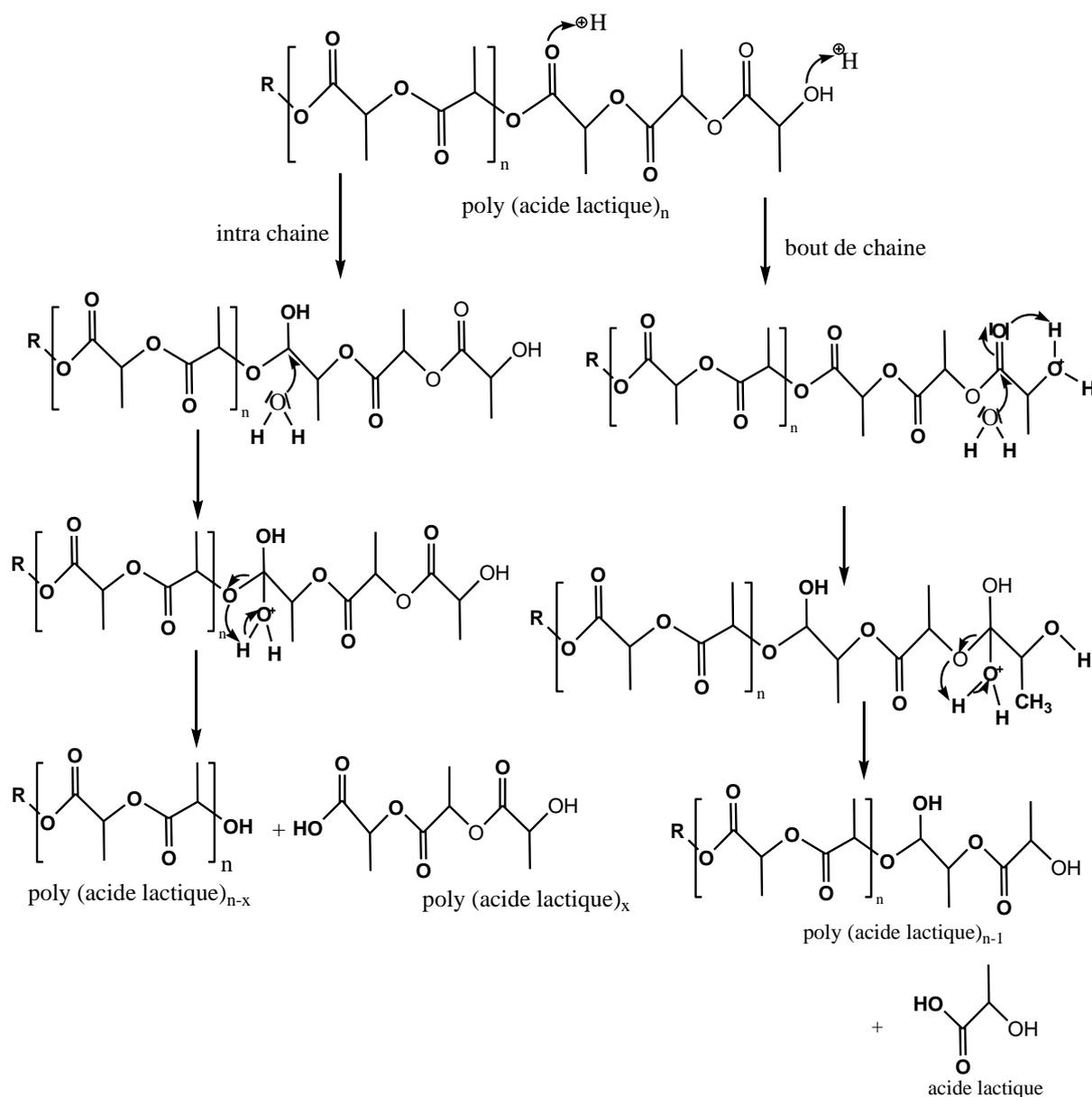


Figure 16 : Mécanisme de dégradation du PLA dans les conditions acides selon *Natalie Lucas et al.* [7]

II. 3. 3. 2. Dégradation enzymatique :

La dégradation enzymatique procède seulement sur la surface des substrats solides par érosion de cette dernière et par la perte de poids, car les enzymes ne peuvent pas pénétrer la surface solide du substrat polymère. Les enzymes dégradent sélectivement les régions amorphes ou moins ordonnées qui leur permettent de se répandre dans le substrat et par la suite les régions cristallines sont également dégradées. Dans ce processus, la masse moléculaire et la distribution du poids moléculaire du substrat solide ne changent pas pendant la dégradation enzymatique parce que seule la surface du substrat polymère est dégradée et les sous produits de dégradation de petites masses moléculaires sont éliminés du substrat par solubilisation dans le milieu aqueux environnant. Il y a deux types de processus de

dégradation basé sur le point de clivage. Le clivage peut se produire soit aléatoirement sur n'importe quel point du polymère (c'est le type endo-dégradation) ou sur les bouts de chaînes du polymère (c'est le type exo-dégradation). Les processus de dégradation des lipases ou des dépolymérase de PHA sont principalement basées sur les scissions de type endo et ne dépendent pas de la masse moléculaire et de la distribution du poids moléculaire [7].

II. 3. 3. 3. Dégradation non enzymatique :

C'est une dégradation due à un changement de pH du milieu [7]. Des petites quantités de catalyseurs et de réactifs non enzymatiques peuvent diffuser dans le système polymère et causer une dégradation profonde. La cristallinité, les réticulations et d'autres propriétés morphologiques des polymères affectent la diffusion des catalyseurs dans le système. Après la dégradation hydrolytique, les particules résiduelles montrent une diminution de la masse moléculaire et une augmentation de la cristallinité.

Partie III :

*Les systèmes à libération
prolongée*

Partie III : Application des polymères dans les systèmes à libération prolongée

Introduction :

La libération contrôlée d'un médicament se produit quand un polymère (naturel ou synthétique) est judicieusement combiné à un principe actif de façon que ce dernier soit libéré, par le polymère, dans des conditions préétablies. Cette libération peut être constante, cyclique ou déclenchée par l'environnement ou par des événements externes. Dans tous les cas, le but de la libération contrôlée est double [31], il doit permettre :

- D'augmenter la durée d'action du principe actif en maintenant sa concentration dans l'organisme supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible.
- De diminuer la toxicité du produit en réduisant la hauteur du pic de concentration dans l'organisme.

Beaucoup de ces systèmes sont fondés sur des polymères dont la structure n'évolue pas dans le corps humain. Cependant, les efforts de recherche se concentrent maintenant dans le domaine des polymères biodégradables. Ces polymères sont dégradés dans l'organisme à la suite d'un processus biologique.

La plupart de ces polymères se dégradent par hydrolyse en composés de taille de plus en plus faibles, biologiquement éliminables. Dans certains cas, comme le polylactide, le polyglycolide et les polypeptides, les produits de la dégradation entrent dans un processus métabolique. C'est ainsi que l'acide lactique, issu de la dégradation du polylactide, pénètre dans le cycle de Krebs où il finit par être dégradé en H_2O , CO_2 et une nouvelle biomasse. La dégradation peut s'effectuer selon une hydrolyse en masse soit d'une manière uniforme dans toute la matrice polymère soit uniquement à la surface. La vitesse de dégradation est alors proportionnelle à la surface du matériau.

La formulation la plus fréquemment utilisée pour ces systèmes biodégradables est constituée de microparticules administrées par voie orale ou injectées par voie sous-cutanée. Pour réaliser de tels dispositifs, les chercheurs se sont intéressés à plusieurs types de systèmes: suspensions colloïdales de polymères avec ou sans tensio-actif, microcapsules...

Les copolymères aux architectures constituées de segments hydrophobes et hydrophiles ont aussi été étudiés [123]. Ces copolymères ont en effet la possibilité de former une structure micellaire stable en phase aqueuse. Les segments hydrophobes se regroupent afin de minimiser l'énergie interfaciale avec l'eau et forment ainsi un coeur hydrophobe, alors

que les segments hydrophiles s'étendent dans l'eau pour former une « chevelure » hydrophile [124]. Il existe ensuite deux stratégies distinctes de piégeage de principe actif :

- Le greffage covalent du principe actif sur le polymère. La modification chimique du principe actif nécessite de reprendre les études de toxicologie (long et coûteux).
- L'association ou encapsulation non covalente. Comme la plupart des médicaments possèdent un caractère hydrophobe, on peut les piéger facilement dans le cœur de la particule par des interactions physiques.

Les polyesters aliphatiques appartiennent à la famille des polymères biodégradables et même bioassimilables car les produits de leur dégradation sont compatibles et métabolisés par l'organisme. C'est grâce à ces propriétés que l'utilisation de ces polymères connaît un essor croissant depuis les trente dernières années [125]. Ils sont en effet couramment utilisés comme matériaux chirurgicaux à usage temporaire (fils de sutures, plaques, vis...) mais aussi comme matrices permettant d'encapsuler et de libérer des principes actifs dans le corps humain [126].

Depuis la découverte initiale de l'insuline en 1922, le but ultime de toutes les recherches sur ce médicament est d'en trouver une forme orale. Encore actuellement, l'insuline n'est administrée aux diabétiques que par injection. La voie orale reste en effet inefficace, car l'insuline ingérée subit l'attaque des enzymes protéases de l'organisme qui la dégradent comme n'importe quelle autre protéine. Pour réussir l'administration orale de l'insuline, il faut donc la protéger de l'action de ces enzymes et ainsi favoriser sa vectorisation dans le corps humain [31].

En raison des premiers travaux effectués par Langer et al. [125-126], les chercheurs ont constaté que le dégagement contrôlé de molécules biologiquement actives telles que l'insuline à travers les systèmes polymérique était possible. En outre, l'étude détaillée de ces systèmes et des cinétiques de libération a permis le développement de systèmes modernes. Quand les systèmes polymères à libération contrôlée sont non absorbables, leurs utilisations chez l'homme ont été entravées par le fait qu'ils nécessitent d'être chirurgicalement implantés et enlevés quand le principe actif est totalement libéré. Ceci a amené les chercheurs à développer des systèmes polymérique à libération prolongée biodégradable et biocompatible, de ce fait remédiant au besoin d'une intervention chirurgicale. En outre, des efforts ont été faits pour développer des systèmes qui sont non seulement absorbables mais qui peuvent être placés dans le tissu sous-cutané avec une injection simple.

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Chaque forme galénique se compose du principe actif et des excipients. Les formes orales, en particulier les comprimés sont les plus fréquemment utilisées. Pour certains médicaments, il existe des formes orales dites à libération modifiée, dont la vitesse de libération du principe actif est différente de celle d'une forme pharmaceutique conventionnelle destinée à la même

voie d'administration. On distingue ainsi les formes à libération accélérée, différée, et ralentie ou prolongée [127].

Les formes à libération prolongée libèrent une quantité initiale du principe actif qui permet d'atteindre la zone d'efficacité thérapeutique, puis la libération continue à une vitesse telle qu'elle compense l'élimination du principe actif [128].

III. 1. Définition d'un système à libération prolongée :

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

Le système idéal de libération contrôlée doit être de plus biocompatible, simple à stériliser, facile à utiliser pour le patient. Il doit en outre permettre d'incorporer une grande quantité du principe actif tout en le protégeant des enzymes du corps humain et doit se dégrader ou être éliminé sans problème. Il doit présenter un profil de cinétique de libération du principe actif correspondant à l'objectif recherché [129].

III. 2. Avantage :

Depuis les travaux de **Langer et Folkman** [125] qui ont démontré au cours des années 1970 l'utilité thérapeutique de la libération contrôlée des médicaments, ce concept a eu un impact important dans toutes les branches de la médecine.

Le concept du système à libération contrôlée offre des avantages intéressants comparés aux posologies conventionnelles, parmi lesquels on note [130] :

- ✓ Le maintien prolongé de la concentration thérapeutique du médicament dans l'organisme.
- ✓ Une diminution des effets secondaires indésirables par ciblage du médicament à un type cellulaire.
- ✓ Une diminution de la dose requise pour l'action thérapeutique.
- ✓ Un meilleur respect de la posologie par les patients.
- ✓ Une efficacité thérapeutique accrue.
- ✓ Le suivi clinique est moindre.
- ✓ Une réduction de la fréquence d'administration.

III. 3. Inconvénients :

En revanche, l'utilisation des systèmes à libération contrôlée peut présenter des inconvénients [131, 132]. On peut citer:

- Manque de biocompatibilité du matériau inerte utilisé.
- Douleur occasionnée par la présence de la forme solide.
- Coût élevé de la fabrication du matériau.
- Risque de perte de contrôle de la libération du principe actif.

III. 4. Le traitement du diabète par les systèmes à libération prolongée :

Aujourd'hui, plus de mille sociétés sont impliquées dans la recherche concernant les biotechnologies. Les peptides et les protéines utilisés dans diverses thérapies pourront comporter des agents anticancéreux, des hormones, des analgésiques, des facteurs de croissance...Cependant, l'application clinique de ces composés est limitée en raison de plusieurs problèmes tels qu'une faible stabilité chimique et physique, et le manque de groupements permettant leur absorption et leur distribution dans l'organisme. C'est pourquoi pour que ces médicaments deviennent disponibles, il est essentiel de les incorporer dans des systèmes de libération efficaces et sans danger. [133]

L'insuline est le seul traitement existant pour les patients insulino-dépendants (atteint de diabète de type I). Cette maladie est certainement due à une destruction auto-immune des cellules β du pancréas qui synthétisent l'insuline. Privés d'une quantité suffisante d'insuline, ces patients ne peuvent métaboliser correctement le glucose; leur taux de glucose sanguin est alors extraordinairement élevé (hyperglycémie) alors que celui du glucose intra-cellulaire reste extrêmement faible. Les complications chroniques de cette maladie sont très graves : rétinopathie (le diabète est la première cause de cécité), neuropathie, néphropathie, complications cardiovasculaires et susceptibilité accrue aux infections [134]. Le diabète non-insulino-dépendant est une maladie différente, caractérisée par une absence de réponse de l'organisme à l'insuline. Les patients qui souffrent de ce diabète de type II ont en général des taux d'insuline très élevés mais, souvent à cause de l'âge et/ou de l'obésité, ils ne peuvent pas métaboliser correctement le glucose non plus. Le contrôle du taux de glucose sanguin est complexe. Une seule dose journalière de metformine ne suffit pas pour maintenir un taux de glucose faible. La plupart des patients doivent s'administrer au moins trois prises de metformine chaque jour, et même quatre ou cinq pour obtenir un meilleur contrôle.

Les barrières naturelles de l'organisme les plus importantes pour l'administration orale résident dans le circuit gastro-intestinal [135]. On en trouve deux : la barrière physique, constituée d'une couche de cellules très serrées qui forment le tissu épithélial et la barrière enzymatique qui détruit toute l'activité biologique du principe actif (c'est pourquoi la biodisponibilité orale des principes actifs ne dépasse pas 3 à 4%) [136].

III. 5. Les architectures pour la libération contrôlée

De nombreux exemples de systèmes de libération contrôlée de médicaments sont désormais décrits dans la littérature. Certains de ces systèmes sont fondés sur l'utilisation d'homopolymères, de copolymères diblocs ou triblocs qui forment des particules, soit par autoassociation, soit à l'aide de tensio-actifs ou font intervenir des copolymères greffés ou des

hydrogels. Seule une faible partie de tous ces systèmes est constituée de polymères entièrement biodégradables. On trouve en effet le plus souvent des particules composées d'un seul polymère biodégradable (généralement du polylactide) ou de copolymères dont un seul est biodégradable, l'autre étant simplement toléré par l'organisme ou excrété [32].

C'est ainsi que de nombreuses équipes se sont intéressées à l'étude du poly (acide lactique) et à son utilisation sous forme de copolymères avec d'autres polymères. **Jie et Zhu [137]** ont réalisé une étude de biodégradabilité de copolymères statistiques poly (lactide-co-carbonate de triméthylène) avec des compositions en polylactide variant de 15 à 100 %. Ils réalisent leurs synthèses en masse à 140 °C et obtiennent des masses molaires de l'ordre de 20 000 g/mol, avec des indices de polymolécularité de 2. Les copolymères poly (lactide-co-oxyde d'éthylène) ont aussi beaucoup été étudiés, surtout sous la forme d'architectures à blocs.

L'équipe de **Li [138]** a ainsi synthétisé des copolymères à blocs poly (lactide-b-oxyde d'éthylène), le lactide est polymérisé en masse, amorcé par de l'octoate d'étain et du poly(oxyde d'éthylène). La masse molaire du bloc PLA est de 6000 g/mol. Ces copolymères contiennent 5 à 50 % de POE et ont permis de réaliser des particules de 0,5 à 5 µm. Les particules ont été synthétisées à l'aide de tensioactifs. L'équipe de **Lim et Park [139]** s'est quant à elle penchée sur les copolymères triblocs polylactide - poly (oxyde d'éthylène) - polylactide, macroamorcés par le poly(oxyde d'éthylène) dihydroxy téléchélique de $M_w = 1000$ ou 3400 g/mol et de l'octoate d'étain en solution dans le toluène. Les polylactides ont des $M_w = 50000$ g/mol. Ces copolymères, dont l'architecture tribloc n'a pas été réellement prouvée, ont permis à Lim de réaliser des particules de 100 µm, avec l'aide de tensioactifs, pour encapsuler 3,4 % en masse d'albumine de sérum bovin. Les particules sont relativement grosses et ne permettent pas d'encapsuler une grande quantité de médicaments. Une autre architecture a été conçue par **Cho [140] et al.**, il s'agit de copolymères greffés, des chaînes polylactide de 4000 à 20000 g/mol greffées sur du poly (oxyde d'éthylène). Ces copolymères contiennent 3 à 40 % de POE et ont des masses molaires de 10000 à 20000 g/mol. La polymérisation du lactide est amorcée par l'octoate d'étain ($I = 1,3$) ou par $Al(Et)_3$ ($I = 2$). La dégradabilité de ces copolymères a aussi été étudiée.

Des copolymères à partir de PEO et de polypeptides ont aussi été le sujet de nombreuses études. C'est le cas pour **Cho [141]** qui a synthétisé des copolymères triblocs poly(glutamate de benzyle)-b-poly(oxyde d'éthylène)-b- poly(glutamate de benzyle). Le bloc POE a une masse molaire de 2000 g/mol, les blocs polypeptides des masses de 1500 à 15000 g/mol. Mais aucune preuve n'a été apportée quant à la structure réelle des copolymères triblocs. Les auteurs ont étudié la structure des copolymères synthétisés mais ne se sont pas intéressés à une application éventuelle de ce matériau. **Kugo [142]** s'est également intéressé à ce type de copolymère PBLG-b-POE-b-PBLG mais avec des masses molaires M_n supérieures, entre 10000 et 70000 g/mol et des indices de polymolécularité assez élevés, $I = 2$. Le POE a été aussi associé à des polypeptides tels que l'acide aspartique. **Kataoka et al. [143,144]** ont ainsi réalisé des micelles de moins de 50 nm avec des copolymères à blocs PEO-b-poly(aspartate de benzyle). Le PEO a une masse molaire de 5000 g/mol, et 20 unités

d'aspartate de benzyle sont copolymérisées par la suite. Le copolymère subit une déprotection visant à cliver les groupements ester benzylique. Le copolymère poly(oxyde d'éthylène-b-acide aspartique) leur permet de synthétiser des micelles par émulsion et dialyse. Ce sont des particules dynamiques dans lesquelles ils ont encapsulé de la doxorubicine [145] ou du lysozyme de blanc d'œuf [146]. Ces mêmes copolymères ont enfin permis à Kataoka et Yokoama [147] d'encapsuler de l'adriamycine, un agent anti-cancéreux, dans leurs particules et d'effectuer des tests de libération contrôlée *in vivo*.

Le poly (acide lactique) a aussi été très souvent associé au polyglycolide pour concevoir des systèmes de libération contrôlée. Plusieurs de ces systèmes sont désormais commercialisés, il s'agit de Zoladex© (Zeneca), Decapeptyl© (Ipsen Biotech) et Prostag SR© (Lederle). Mc Gee [148] s'est intéressé à ces systèmes, il a synthétisé à l'aide de tensioactifs des particules de 0,5 à 100 μm à partir de copolymères statistiques poly (lactide-co-glycolide) de masse molaire 18000 g/mol. Ces particules lui ont permis d'encapsuler entre 0,5 et 5 % de protéine. Song [149] a synthétisé des copolymères poly (ϵ - caprolactone) - b - polylactide de $M_n = 4000$ g/mol, avec des compositions massiques ϵ - caprolactone / lactide de 90/10, 75/25 et 60/40 qui lui ont permis d'obtenir des particules de 40 à 500 μm . Ces particules, un peu trop grosses pour certaines applications, étaient capables d'encapsuler 10 à 20 % en masse de Norgestrel (contraceptif). Enfin, c'est de l'insuline que Carino [150] a réussi à encapsuler dans des particules à base de copolymères commerciaux statistiques poly (lactide – co – glycolide) de $M_w = 3800$ g/mol. Leurs particules mesurent moins de 5 μm et permettent d'encapsuler 1,6 % d'insuline. L'efficacité de libération *in vivo* de ces particules est assez faible, cela est sûrement dû à la taille trop élevée et à la faible quantité d'insuline encapsulée. Les auteurs espèrent augmenter cette efficacité en diminuant la taille des particules.

III. 6. Les différentes méthodes d'élaboration des formulations à libération contrôlée :

La libération contrôlée d'un principe actif dans le corps humain peut être réalisée selon plusieurs techniques. Parmi elles on peut citer :

III. 6. 1. L'enrobage classique :

C'est une technique très conventionnelle souvent adaptée par l'industrie pharmaceutique. Il s'agit de l'enrobage du principe actif dans une capsule ou un comprimé à base d'amidon, saccharose ou cellulose qui sera dégradé par les enzymes du circuit gastro-intestinal, d'où la diffusion du principe actif. L'inconvénient majeur de cette méthode est la difficulté de préserver le principe actif des enzymes protéases [132].

III. 6. 2. Méthode d'encapsulation :

On trouve dans la littérature de différentes méthodes d'encapsulations :

- Encapsulation par des liposomes :

Les liposomes sont des vésicules de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre. Ces vésicules sont composées d'une ou plusieurs bicouches de lipides, le plus souvent de nature phospholipidique, permettant d'isoler un ou plusieurs compartiments internes du milieu aqueux extérieur. Cette sphère lipidique incorpore dans son compartiment aqueux central soit des médicaments hydrophiles, soit liposolubles si associés à des cyclodextrines, ou bien des médicaments lipophiles directement dans la bicouche lipidique [151]. Les principaux types de médicaments transportés par les liposomes servent au traitement d'infections bactériennes et des tumeurs, ou bien encore, ils servent comme vecteurs d'antigènes pour la vaccination [152].

- Encapsulation par nano et microcapsules :

Les nano particules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm. Lorsque le diamètre dépasse le micron, soit entre 2 et 300 µm on parle alors de microparticules. Les nano et microparticules sont constituées d'un matériau capable de retenir le principe actif par séquestration ou adsorption. Les matériaux enrobant utilisés sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou encore des lipides [153].

III. 6. 3. Hydrogels :

Depuis les premiers travaux de Witchterle et Lim en 1960 portant sur un hydrogel d'hydroxyéthyl de méthacrylate (HEMA), ces biomatériaux de type hydrogel hydrophile et biocompatible sont devenus des outils thérapeutiques [154]. Ainsi Lim et Sun [155] ont utilisé des microcapsules d'hydrogel d'alginate pour l'encapsulation de cellules, tandis que Vannas et al. [156], Proposaient un hydrogel à base de collagène comme pansement artificiel pour les brûlures.

Un hydrogel se définit comme un réseau tridimensionnel à base des polymères hydrophiliques synthétiques ou naturels qui se gonfle en présence d'eau. Le réseau est formé par la réticulation des chaînes de polymère entre elles par liaison covalente, liaison hydrogène, interactions de Van der Waals. Les hydrogels forment une matrice qui protège le principe actif de la dégradation et de l'inactivation, sa forte hydrophilicité permet l'incorporation de substances hydrosolubles et lui confère un caractère biocompatible [157].

III. 6. 4. Mélanges physiques :

C'est une technique qui consiste à un simple mélange de deux réactifs à l'état de poudre qui sont le principe actif et le polymère. Pour qu'il y ait mélange, il faut qu'il y ait interpénétration de particules qui occupent les différentes zones du volume à mélanger. Cette méthode est très répandue dans les préparations à effet retard [158].

III. 7. Mécanisme de relargage prolongé des principes actifs :

Il existe plusieurs mécanismes de libération de la molécule thérapeutique incorporée dans la matrice polymérique.

III. 7. 1. Modèle théorique des granules pelliculés :

Les cinétiques de libération d'un principe actif à partir de minigranules pelliculés sont affectées par plusieurs facteurs tels que l'épaisseur du film polymérique [159], les propriétés physico-chimiques du matériau utilisé pour le noyau [160], la solubilité du principe actif et du polymère [161]. Une fois exposé au milieu de libération, l'eau pénètre dans le système et selon la teneur du noyau en principe actif et la solubilité du principe actif, ce dernier se dissout (complètement ou partiellement) [162]. Le type de polymère et la nature du noyau peuvent fortement influencer la vitesse avec laquelle l'eau diffuse dans le système. Les mécanismes contrôlant les cinétiques de libération peuvent être plus ou moins complexes.

La diffusion joue souvent un rôle majeur. Il peut notamment s'agir de la diffusion du principe actif à travers un film polymérique continu et flexible qui recouvre le noyau du principe actif [163]. La pénétration de l'eau au sein du minigranule provoque la dissolution du principe actif du fait des gradients de concentration entre l'intérieur (C_i) et l'extérieur du minigranule. La quantité du principe actif libéré (dm) pendant un intervalle de temps (dt) peut être calculée, selon la loi de diffusion de Fick, [164,165] comme suit :

$$\frac{dm}{dt} = D_m A K \frac{C_i}{d} \dots\dots\dots (3)$$

Où :

D_m : est le coefficient de diffusion apparent du principe actif dans le film polymérique.

A : est la surface disponible pour la diffusion.

K : est le coefficient de partition du principe actif (phase aqueuse – phase polymérique).

d : représente l'épaisseur du pelliculage.

dm/dt : vitesse de libération du principe actif.

C_i : concentration

Dans le cas de condition pseudo équilibrée (un excès initial du principe actif assurant une concentration saturée en principe actif), on obtient des cinétiques d'ordre zéro. Dans le cas où il n'y a pas une source active constante (concentration initiale en principe actif inférieur à la solubilité de ce dernier), on obtient des cinétiques de libération d'ordre 1 [165].

De plus, la libération du principe actif peut également avoir lieu à travers des canaux remplis d'eau [166]. Ceci est notamment le cas, lorsque le pelliculage présente des pores ou des fissures, qui sont soit initialement présents ou soient créées par dissolution de composés solubles dans le milieu de libération ou du fait de la pression hydrostatique générée dans le système après pénétration de l'eau dans la forme pelliculée. Ainsi, le mélange de deux types

de polymères [163] ou l'addition de sels ou autres molécules solubles à des polymères insolubles peut être utilisé pour modifier les cinétiques de libération [165]. La vitesse de libération du principe actif peut être décrite comme suit [163] :

$$\frac{dm}{dt} = D_p A \frac{\varepsilon C_i}{\tau d} \dots\dots\dots(4)$$

Où :

D_p : est le coefficient de diffusion du principe actif dans la phase aqueuse présente dans les canaux et les pores.

ε : est la proportion volumique des pores.

τ : est la tortuosité des canaux.

A : est la surface disponible pour la diffusion.

C_i : concentration.

d : représente l'épaisseur du pelliculage

La proportion volumique et la forme des pores formés doivent être connues [167]. Les effets osmotiques peuvent également jouer un rôle essentiel dans le contrôle des cinétiques de libération à partir des minigranules pelliculés. Ce processus est très bien connu pour des systèmes comportant un noyau osmotiquement actif (par exemple des noyaux de sucre) et recouverts d'une membrane semi-perméable. Dans ce cas, un gradient osmotique se crée à travers le film polymérique [168]. Les cinétiques contrôlées osmotiquement dépendent de la porosité de la membrane polymérique, de la pression osmotique du noyau de sucre et du principe actif [162]. Dès que les minigranules entrent en contact avec le milieu aqueux environnant, l'eau pénètre dans le système et le principe actif est expulsé via les pores. Le flux d'eau entrant dépend des propriétés et de la composition de la barrière polymérique et peut être quantifié comme suit [164]:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A \theta \Delta\pi}{\tau} \dots\dots\dots(5)$$

Où :

dV/dt : représente le flux d'eau.

A : est la surface de la membrane.

τ : l'épaisseur du film.

θ : la perméabilité de la membrane polymérique.

$\Delta\pi$: la différence de pression osmotique.

III. 7. 2. Systèmes à libération prolongée et leurs mécanismes de relargage :

Afin d'atteindre des concentrations optimales du principe actif au site d'action et d'améliorer les effets thérapeutiques, il est possible de contrôler dans le temps la libération du principe actif hors de sa forme galénique. Ceci peut être obtenu via des différents systèmes.

III. 7. 2. 1. Système à libération contrôlée par diffusion :

A. Système réservoir

Un noyau renfermant le principe actif est recouvert d'une membrane polymérique perméable qui contrôle la vitesse de libération du principe actif. La diffusion de ce dernier s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère dans le cas d'une membrane homogène et non poreuse (majorité des cas) ou à travers les pores [9]. La figure 17 montre la diffusion du principe actif à travers le système réservoir.

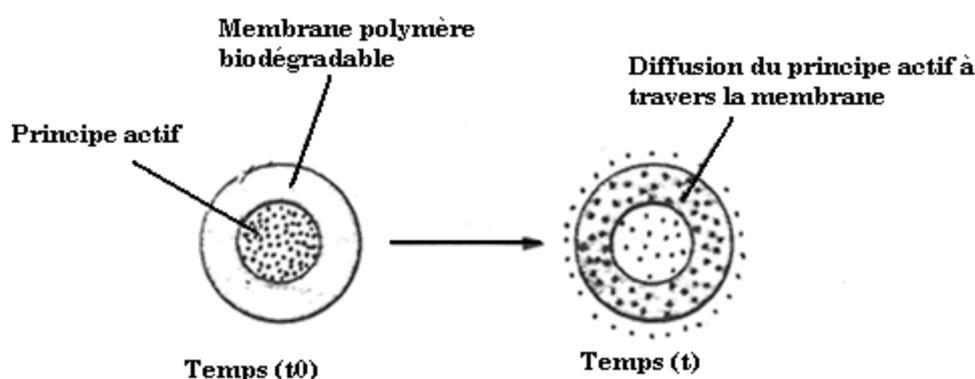


Figure 17 : Diffusion du principe à travers le système réservoir [9].

Ce système a pour but d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro (vitesse de diffusion de principe actif constante), et d'obtenir un équilibre en gradient de concentration entre les interfaces interne et externe de la membrane pendant une certaine période. Ce système concerne particulièrement un réservoir saturé en principe actif [169].

Des systèmes réservoir avec une membrane d'acétate d'éthylène vinyle, ont été mis au point par Alza Corporation, comme Ocusert® (pilocarpine) pour application locale dans le cul-de-sac conjonctif de la paupière inférieure dans le traitement du glaucome (durée d'activité : une semaine) ou comme Progestasert® (progestérone) administré par voie utérine comme progestatif [170].

B. Système matricielle :

Le type matriciel est constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissout ou dispersé le principe actif. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes de polymères contrôle sa libération, qui n'est généralement pas constante. Si on crée un gradient de concentration au sein de la matrice avec plusieurs couches de concentration différente en

principe actif, on obtient un système de libération constant [171]. Le système matriciel est représenté par la figure 18.

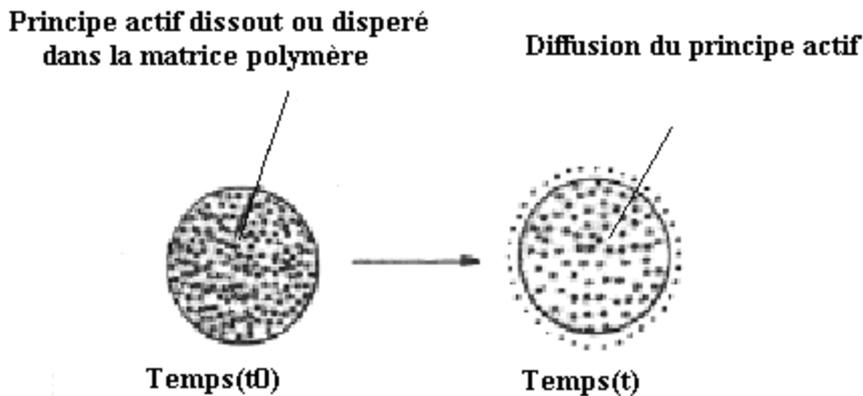


Figure 18 : Diffusion du principe actif à travers un système matriciel [171].

CompuDose® de Eli Lilly est un exemple de système matriciel cylindrique à base de silicone contenant de l'œstradiol, autour d'un noyau du polymère inerte. Après implantation sous-cutanée au niveau de l'oreille, ce système prolonge la libération d'œstradiol pendant environ 3 mois par rapport à un implant obtenu par simple compression de l'hormone [169].

III. 7. 2. 2. Système à libération contrôlée activé par le solvant :

A. Système à pression osmotique :

Le système à pression osmotique également porte le nom de pompe osmotique car la libération du principe actif s'effectue en exerçant une force mécanique appelée pression osmotique [172]. Les comprimés sont constitués d'un noyau à deux compartiments (un compartiment supérieur qui contient le principe actif et des substances auxiliaires et un compartiment inférieur « moteur osmotique » constitué par des dérivés de cellulose et un agent osmotique). Le noyau est entouré d'une membrane semi-perméable percée d'un orifice. La figure 19 montre la libération du principe actif par système à pression osmotique.

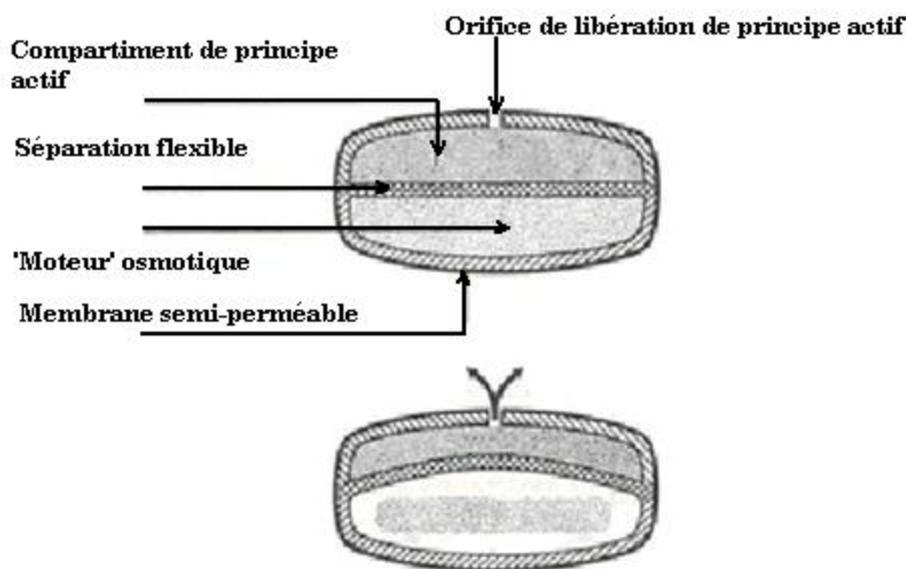


Figure 19 : Libération de principe actif par système à pression osmotique [172].

La pénétration d'eau dans le noyau génère une pression osmotique permettant l'expulsion du principe actif à travers l'orifice de sortie à vitesse constante avec une cinétique d'ordre zéro jusqu'à la fin de la libération [172].

L'eau pénètre dans la pompe à une vitesse bien déterminée qui dépend essentiellement de la solubilité du principe actif, de la pression osmotique de la formulation dans le réservoir, de l'orifice de sortie, des propriétés de la membrane semi-perméable, de la perméabilité de la membrane et de la pression osmotique dans le réservoir. Environ 60 à 80 % de la quantité totale du principe actif est libéré à une vitesse constante. En effet, dans la plupart des cas, une période de 30 à 60 minutes est observée avant d'atteindre une cinétique de libération d'ordre zéro. Cette période correspond au temps nécessaire pour l'hydratation de la pompe osmotique. Une application de cette technologie a été commercialisée par Alza Corporation pour une utilisation par voie orales sous l'appellation OROS® [173].

B. Système à gonflement :

Le principe actif est dissout ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. En contact avec le solvant, le polymère solide à l'état vitreux gonfle, puis passe à l'état caoutchouteux, transition causé par la diminution de la température de transition vitreuse pour ressembler à un gel créant ainsi un front de séparation gel-solide qui progresse vers le centre de système. Le principe actif se diffuse vers l'extérieur grâce aux canaux de fluide présent dans la matrice à l'état de gel. Des molécules de masse molaires élevées peuvent être libérées comme les protéines, ce qui fait de ce système un intérêt particulier. La vitesse de libération du principe actif est proportionnelle à celle de la pénétration du solvant dans la matrice polymère.

L'atout majeur de ce système est de donner un type de libération indépendant des propriétés du principe actif. Il n'est pas nécessaire ainsi, d'établir une nouvelle formulation

pour un principe actif ayant des propriétés différentes [170]. Ce système peut être résumé par le schéma représenté sur la figure 20.

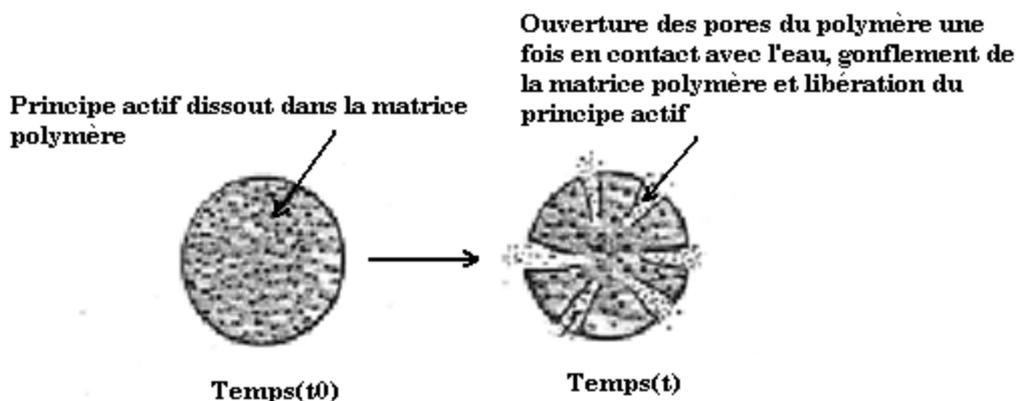


Figure 20 : Libération de principe actif par système à gonflement du polymère [170].

III. 7. 2. 3. Système à libération contrôlée par réaction chimique :

A. Systèmes biodégradables :

Le principe actif est distribué d'une façon homogène au sein du polymère, par le phénomène de dégradation- érosion. Le polymère subit une dégradation à cause des conditions environnementales, libérant ainsi le principe actif [170].

Dans le but d'avoir une cinétique d'ordre zéro, la libération du principe actif doit se faire uniquement par érosion de surface. Pour cela, on fait appel à une géométrie permettant de concevoir cette surface constante dans le temps tels que, la forme solide très mince ou la sphère avec un noyau inerte enrobé de principe actif [174].

Le système biodégradable peut être de type réservoir ou de type matriciel. L'intérêt est de maintenir la dégradation du matériau suffisamment lente afin de laisser le mécanisme de diffusion agir jusqu'à épuisement de principe actif. La figure 21 montre la diffusion de principe actif à travers le système biodégradable.

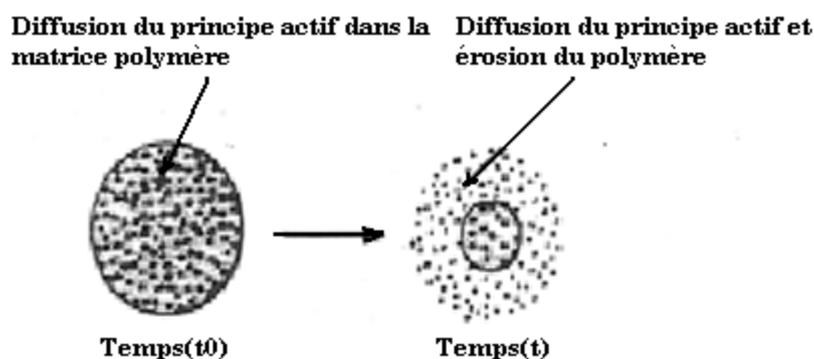


Figure 21 : Diffusion du principe actif à travers le système biodégradable [173].

Les systèmes biodégradables ont un intérêt particulier dans le traitement du cancer parce que des concentrations élevées du principe actif toxique sont nécessaires localement. Un implant commercialisé sous le nom de Zoladex® par Astra Zeneca est utilisé pour le traitement du cancer de la prostate [175].

B. Système à chaîne polymères greffés :

Le principe actif greffé à la chaîne polymère par liaison chimique est libéré par clivage hydrolytique ou enzymatique. Le système à chaîne polymères greffés présente un avantage majeur qui est sa capacité d'accepter une charge élevée en principe actif (80 %) quand la solubilité de ce dernier le permet.

Le système à chaînes polymère greffés est résumé sur la figure 22.

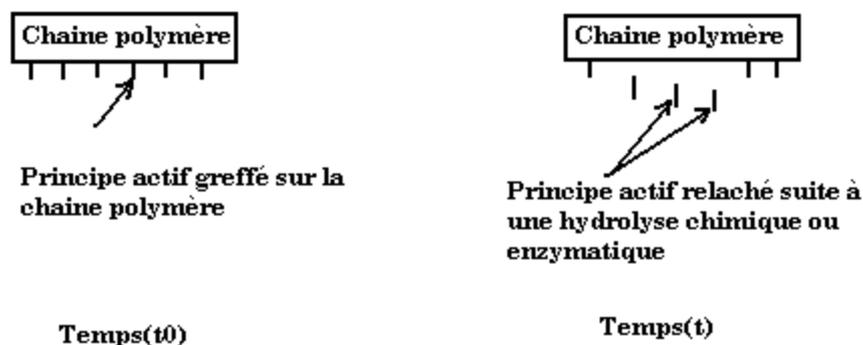


Figure 22 : Libération du principe actif par système à chaîne polymère greffé [170].

Chapitre II :

Partie expérimentale

Chapitre II : Partie Expérimentale

Introduction :

L'objectif principal de cette partie est de décrire d'une part le procédé de synthèse des trois polymères du polyacide lactique à savoir le poly(acide lactique) racémique (PLA rac), le poly(D,L-acide lactique)(PDLLA) et le poly(L(+)-acide lactique)(PLLA) et d'autre part les techniques expérimentales de caractérisations tels que la technique de mesure de la masse viscosimétrique, la spectroscopie infrarouge (IRTF), la diffraction des rayons X (DRX), la microscopie électronique à balayage (MEB), l'analyse thermogravimétrique ATG-ATD et l'analyse enthalpique différentielle (DSC). Cette partie comprend aussi une application des polymères biodégradables synthétisés dans le domaine pharmaceutique. Pour cela, le protocole expérimental de la formulation des comprimés de chlorhydrate de metformine incorporant différentes masses et fractions des trois isomères du PLA, et également la cinétique de relargage de la metformine à travers les trois matrices hydrophobes du PLA dans différents milieux physiologiques.

I.1. Synthèse des trois polymères poly (acide lactique) par polycondensation azéotropique (Méthode de Ki Woong Kim) :

Les trois polymères du poly(acide lactique) à savoir le PLA rac, le PDLLA ou le PLLA sont synthétisé par polycondensation qui repose essentiellement sur l'estérification obtenu par la condensation d'une fonction alcool d'un monomère d'acide lactique avec une fonction acide d'un autre monomère d'acide lactique et formation d'une molécule d'eau comme l'illustre la figure 23. Ce mécanisme se présente parfois très complexe en présence d'un catalyseur.

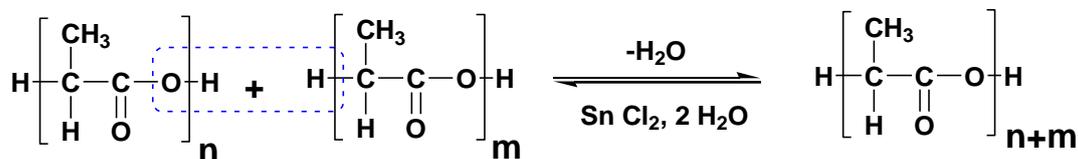


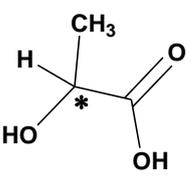
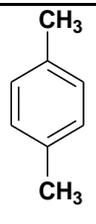
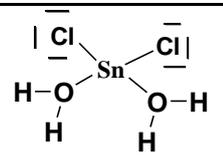
Figure 23 : Schéma de la polycondensation de l'acide lactique, cas sans catalyseur.

Dans notre étude les trois polymères sont obtenus par polycondensation azéotropique en présence du catalyseur dichlorure d'étain dihydraté ($\text{Sn}(\text{Cl})_2, 2\text{H}_2\text{O}$) et le xylène comme solvant azéotrope selon **Ki Woong Kim et Coll [11]**. Tous les produits nécessaires à cette synthèse sont regroupés dans le tableau 5.

Les solutions monomères que ce soit de l'acide lactique racémique, D,L-acide lactique ou du L(+)-acide lactique présentent des pûreté de 90 %, 85 % et de 20 % respectivement.

Afin d'éliminer l'eau présent comme impureté dans ces solutions monomères et qui peut certainement entraver l'équilibre de condensation, une opération de prédistillation est nécessaire. Dans un ballon tri cols de 500ml mené d'un système de réfrigération et d'un chauffage à reflux, on introduit 20 ml de la solution monomère puis on purge la solution avec un gaz inerte (azote) pendant une durée de 30 min. Dans le but d'éliminer l'eau présente comme impureté, on chauffe le système pendant 24h sous atmosphère inerte à une température de 100°C. Après refroidissement du système, une quantité de 0,2 % en poids du catalyseur $\text{Sn}(\text{Cl})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, par rapport à l'acide lactique et un volume de 50 ml du xylène ont été ajoutés au milieu réactionnel. L'ensemble est porté à une température de 138°C toujours sous atmosphère inerte (N_2) pendant 65 heures. Une fois le temps écoulé le système est refroidi et un contenu visqueux est obtenu. La précipitation du polymère synthétisé est effectuée par l'ajout en continue d'une quantité de méthanol jusqu'à l'apparition d'un précipité sous la forme d'une poudre blanche. Le produit obtenu est récupéré puis filtré et enfin séché à l'étuve sous une température de 40 °C. Afin de purifier le produit obtenu, une reprecipitation du produit dans le méthanol est nécessaire. Ces différentes étapes du procédé de polymérisation des trois polymères sont présentées et résumées dans le schéma de la figure 24.

Tableau 5: Produit utilisés dans la synthèse des trois polymères d'acide lactique :

Produit chimique	Acide lactique	Para-xylène	Dichlorure d'étain dihydraté
Structure chimique		 Solvant	 Catalyseur
Masse moléculaire(g/mol)	90	106,16	225,7
Densité (g/ml)	1,21	0,86	--
Température d'ébullition (°C)	16,8	138	--

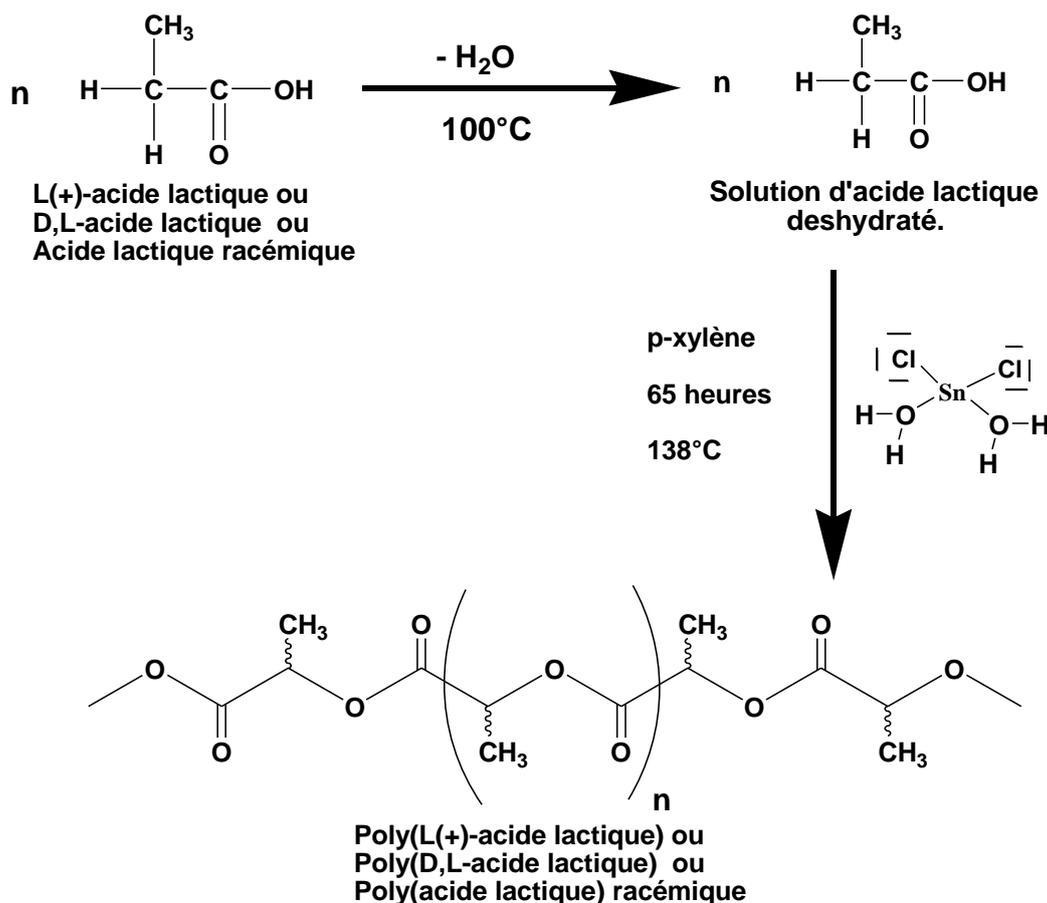


Figure 24 : Schéma réactionnel résumant les différentes étapes de synthèse des trois polymères d'acide lactique.

I.2. Détermination de la masse viscosimétrique des trois polymères synthétisés :

La détermination de la masse viscosimétrique pour les trois polymères synthétisés a été réalisée en mesurant le temps d'écoulement de solutions de polymères à différentes concentrations (0.2 à 2 g/dl). L'instrument de mesure utilisé est un tube capillaire de type Ubelholde de constante 0.0034445 plongé dans un bain thermostaté. Ainsi, en connaissant le temps d'écoulement des solutions de polymères, on a pu déterminer les viscosités intrinsèques pour chacun des trois polymères synthétisés. Une étude de la cinétique de synthèse d'un des trois polymères (PLA rac) a été effectuée pour différents temps de réactions par la détermination de leurs masses viscosimétriques. Le détail de la méthode utilisée est expliqué ci-dessous.

La loi de poiseuille indique que le temps d'écoulement d'un liquide dans un tube capillaire est directement proportionnel à sa viscosité :

$$t = \frac{8lv}{\pi R^4 \Delta P} \eta \dots\dots\dots(6)$$

l : longueur du capillaire ;

v : volume du liquide ;

R : rayon du capillaire ;

ΔP : différence de pression hydrostatique entre les deux extrémités du capillaire ;

On définit par t_0 et η_0 le temps d'écoulement et la viscosité absolue du solvant.

On définit par la viscosité relative (η_r) comme le rapport entre la viscosité de la solution polymère et celle du solvant.

$$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0} = \frac{t}{t_0} \dots\dots\dots(7)$$

La viscosité spécifique ($\eta_{spé}$) est liée à la viscosité relative par l'équation ci-dessous :

$$\eta_{spé} = \frac{\eta}{\eta_0} - 1 = \eta_r - 1 \dots\dots\dots(8)$$

La viscosité réduite est défini par le rapport de la viscosité spécifique sur la concentration de la solution polymérique.

$$\eta_{red} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 C} \dots\dots\dots(9)$$

Dans la limite de dilutions infinies (concentration tend vers zéro), on qualifie la viscosité réduite par l'indice limite de viscosité ou bien viscosité intrinsèque ($[\eta]$)

$$[\eta] = \lim_{C \rightarrow 0} \eta_{red} \dots\dots\dots(10)$$

La concentration étant exprimée en g/dl, la $[\eta]$ est exprimée en dl/g. le tracé de $\eta_{spé} / C$ en fonction de C permet de déterminer la viscosité intrinsèque $[\eta]$ (ordonnée à l'origine).

Staudinger est le premier à avoir postulé que la viscosité intrinsèque devrait être proportionnelle à la masse molaire. L'expérience a établi que la viscosité intrinsèque dépend étroitement de la masse moléculaire du polymère. La relation proposée par Mark-Houwink [12] est :

$$[\eta] = K M^a \dots\dots\dots(11)$$

Où :

M : masse moléculaire ;

K : est une constante caractéristique d'un couple polymère-solvant à une température donnée ;

a : est une constante caractéristique de la taille et de la forme de la macromolécule ($0,5 < a < 2$). Les valeurs de la constante a donne des informations sur la conformation d'un polymère dans un solvant donné.

Tableau 6 : Valeurs de a correspondant aux différentes conformations du polymère

Valeur de a	0,0	0,5	0,8	0,8-2,0	2,0
Type de conformation	Sphère	Pelotes statistiques	Chaîne en solution	Vermiculaire	Bâtonnet rigide

Sodergard et Stolt [6] ont étudié la solubilité des différents isomères du poly (acide lactique) et de leurs copolymères dans différents solvants, il a été révélé que ces polymères sont solubles dans de nombreux solvants tels que la pyridine, l'acétone, le furane, le 1,3-Dioxolane, le 1,4-Dioxane, le N,N-diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde (DMSO) mais le solvant le plus efficace pour ce genre de polymère reste toujours le chloroforme.

Selon Bruce Harte et al.[10], les constantes reliées à l'équation de Mark-Houwink décrivant le système poly (acide lactique) - solvant- température sont regroupées dans le tableau 7

Tableau 7 : Valeurs de a et K et de la température correspondant à différents systèmes PLA-solvants selon Bruce Harte.

Solvants	Acétone	Chloroforme	1,4-Dioxane	THF
Température (°C)	20	30	20	25
$K.10^3$ (ml/mg)	0,814	0,129	0,906	1,66
a	0,90	0,82	0,92	0,86

Pour toutes nos mesures des masses viscosimétriques, nous avons choisi l'utilisation du chloroforme comme solvant, les concentrations des solutions de PLA préparées varient de 0,2 g/dl à 2 g/dl et les mesures des temps d'écoulement sont effectuées dans un tube de type Ubelholde de constante 0,0034445. La sensibilité de cette technique requière une homogénéité de la solution du PLA c'est-à-dire une bonne élution, par conséquent la dissolution de la poudre des différents polymères du PLA est menée pendant 24h sous agitation dans des Erlen-Mayer. Les mesures sont effectuées à une température de 30°C dans un bain thermostaté.

I. 3. Caractérisation des échantillons par les différentes techniques:

I. 3. 1. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) :

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier est une technique à la fois qualitative et quantitative, elle est très utilisée par les chimistes en raison de la facilité de sa mise en œuvre et la richesse des informations qu'elle donne, elle est fondée sur l'absorption des

rayonnements émis par une radiation très peu énergétique appartenant au domaine IR du spectre électromagnétique permettant de modifier l'énergie de vibration des molécules, le spectre IR s'étend sur une gamme de fréquences de 400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} , les bandes les plus caractéristiques se distinguent en trois régions différentes :

- De 4000 cm^{-1} à 1500 cm^{-1} : contient des bandes d'allongement des principaux groupements OH, CO, NH_2 , etc.

- De 1500 cm^{-1} à 1000 cm^{-1} : c'est une région complexe appelée « empreinte digitale » ou « finger print » qui spécifie les composés dans laquelle se situe de nombreuses vibrations de déformation ainsi que des bandes d'allongement des liaisons CO tel que les esters, éthers et alcool.

- De 1000 cm^{-1} à 400 cm^{-1} : c'est une zone très utilisée pour la détermination des structures éthyliques et aromatiques grâce aux déformations en dehors du plan des liaisons CH et à des déformations de cycle.

Cette méthode est intéressante du fait qu'elle met en évidence des interactions susceptible d'être établies dans un mélange entre les différents composants. Dans notre cas, nous avons utilisé l'analyse IRTF pour caractériser le poly(acide lactique) synthétisé et le chlorhydrate de metformine ainsi que les mélanges des différentes formulations dans le but d'enregistrer d'éventuelles interactions entre les deux constituants. Nous avons utilisé un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier de type Nicolet 460 (Madison, USA). Des pastilles ont été préparées par compression en mélangeant 2 mg du PLA ou d'un mélange en poudre dans 100 mg de KBr. Le spectre infrarouge de chaque échantillon est effectué à température ambiante dans une gamme de fréquences de 4000 à 400 cm^{-1} après étuvage sous vide à 50°C .

I. 3. 2. Analyse Calorimétrique différentielle (DSC) :

L'analyse calorimétrique différentielle fait partie des méthodes les plus communément utilisées pour la caractérisation des polymères. Grâce à cette méthode, il est possible de connaître l'évolution de la structure cristalline et du comportement des matériaux.

Cette technique permet d'accéder à des informations sur la transition vitreuse des polymères amorphes, la température de fusion et le taux de cristallinité pour les polymères semi-cristallins.

L'analyse calorimétrique différentielle (DSC) est réalisée à l'aide d'un calorimètre DSC. Cette analyse permet de mesurer les températures et les flux de chaleur associés à la transformation ou à l'évolution structurale dans le matériau en fonction du temps et de la température. Ces grandeurs fournissent des informations qualitatives et quantitatives sur les changements physiques ou chimiques impliquant des processus endothermiques ou exothermiques ainsi que des changements de chaleur spécifique. Les échantillons d'une masse d'environ 8 mg, sont sertis dans une petite capsule en aluminium appelée creuset. Au cours de la montée en température de 0°C à 180°C pour le 1^{er} 'scan' et de 0°C à 260°C

pour le 2^{ème} 'scan', une vitesse de chauffage de 10 °C/min est appliquée pour tous les échantillons.

La température de transition vitreuse (Tg) est définie sur le thermogramme de DSC au point d'inflexion.

La température de fusion a été déterminée à partir de thermogramme au maximum du pic endothermique. La valeur de l'indice de cristallinité est donnée par la relation suivante:

$$X_m = \Delta H_f / \Delta H_{fc} \dots\dots\dots (12)$$

Où :

ΔH_f : est l'enthalpie spécifique de fusion de l'échantillon à analyser ;

ΔH_{fc} : est l'enthalpie spécifique de fusion de l'échantillon 100% cristallin. Cette valeur est donnée dans la littérature dans le cas du PLA par $\Delta H_{fc} = 93\text{J/g}$ [83].

I. 3. 3. Diffraction des rayons X :

Les mesures de diffraction des rayons X ont été effectuées sur un appareil de type expert prof panalytical, modèle vertical de longueur d'onde $\lambda_{Cu\alpha} = 1,5405 \text{ \AA}$. La source des rayons X est un tube en céramique muni d'une bande de cuivre. Cet appareil est disponible à l'université de Béjaia

La diffraction des rayons X est une méthode d'analyse physicochimique utilisée pour la caractérisation des réseaux cristallins, elle nous permet de déterminer la structure cristallographique de la maille de la particule et de renseigner sur la position et le type des plans réticulaires qui diffractent le rayon X. Sur la base de ces données, notre travail a fait appel à cette technique dans le but d'explorer les paramètres enregistrées qui seront ensuite utilisés pour mettre en avant l'impact que présente le mélange à l'état de poudre de chlorhydrate de metformine accompagné du PLA sur la morphologie structurale de départ des deux matériaux initialement séparés. Les mesures ont été effectuées sur les échantillons à une température ambiante pour une gamme de 2θ comprise entre 1,5 et 50°, avec un pas de 0,04 et d'une vitesse de balayage de 5°/min. Afin de déduire l'ensemble des distances réticulaire d (distances entre plans de diffraction) de l'échantillon on fait appel à la loi de Bragg :

$$2 d_{hkl} \sin\theta = n\lambda \dots\dots\dots (13)$$

$$D' où \quad d_{hkl} = \frac{n\lambda}{2 \sin \theta} \dots\dots\dots (14)$$

d : représente la distance inter-feuillets.

λ : la longueur d'onde du rayon incident.

θ : l'angle d'incidence.

n : nombre entier positif, appelé ordre de diffraction.

Une information qui peut être obtenue par la diffraction des rayons X est la dimension des cristallites dans la direction normale aux plans $\{h k l\}$, par la formule de Scherrer :

$$L_{hkl} = \frac{0,9 \lambda}{B \cos \theta} \dots\dots\dots(15)$$

L : Taille moyenne des cristaux dans la direction normale aux plans $\{h k l\}$ exprimée en Angstrom.

λ : Longueur d'onde du rayon incident.

B : Largeur à mi-hauteur du pic de diffraction.

θ : Angle d'incidence.

Ces deux données nous permettent donc de déduire le nombre de plans laminaire (feuillet) constituant la particule.

$$n_f = \frac{h}{d} + 1 \dots\dots\dots(16)$$

n_f : Nombre de feuillets constituant la particule.

h : Hauteur des particules déduites de l'équation de Scherrer.

d : la distance inter-réticulaire.

I. 3. 4. Analyse thermogravimétrique (ATD, ATG) :

Les analyses thermogravimétriques sont réalisées afin de voir les propriétés thermique des matériaux, cette technique d'analyse a pour objectif de suivre l'évolution de la perte de masse du matériau en fonction du temps et de la température et de déterminer ses grandeurs thermiques telle que la température de dégradation. L'allure de la courbe donnée par le flux de chaleur (endothermique ou/et exothermique) nous renseigne également sur l'état hygroscopique des matériaux de manière générale ainsi que sur le degré de l'indice de polydispersité dans le cas des polymères. Cette technique est réalisée sur les trois polymères du PLA synthétisés en utilisant un équipement ATG-ATD de type SETARAM avec une vitesse de chauffage de 10°C/min, sous un flux de gaz inerte (N₂).

I. 3. 5. Microscopie Electronique à Balayage (MEB) :

La microscopie électronique à balayage donne des figures en 3D, elle est utilisée pour observer essentiellement la présence ou l'absence des agglomérats et différents domaines démixés. Elle nous permet de mesurer avec précision les dimensions des différentes phases présente sur la surface de l'échantillon préalablement bombardé par un faisceau d'électrons qui balaie point par point la surface de l'échantillon, une partie des électrons traverse

l'échantillon, le reste est réémis du coté exposé de l'échantillon, ce sont eux qui serviront à construire l'image.

La microscopie électronique à balayage peut générer plusieurs information telles que :

- La topographie ou relief de la surface d'un échantillon ;
- La morphologie, la forme et la taille des différents composants qui constituent le mélange ;
- La composition élémentaire, les concentrations relatives d'éléments chimiques de la surface de l'échantillon et leurs distributions dans ses différentes phases.

Cette technique a été utilisée pour observer la dispersion du PLA dans le chlorhydrate de metformine. L'appareil utilisé est le microscope électronique à balayage environnemental de type Quanta FEG 600.

I. 4. Application des PLAs synthétisés dans le domaine pharmaceutique

I.4.1. Protocole expérimental d'élaboration des formulations entre le chlorhydrate de metformine et le PLA

Les mélanges préparés consistaient en un simple mélange physique comprenant une dispersion solide contenant le principe actif (chlorhydrate de metformine) qui nous a été offert par la société Pharmed- Dar El BEIDA (Alger) et des matrices de polymères (polyacide lactique) de différentes masses viscosimétrique et de différents isomères à savoir PLLA, PDLLA et le PLA rac qu'on a synthétisé au Laboratoire des Matériaux Organique à l'Université de Bejaïa. Ces nouvelles formulations sont généralement utilisées pour contrôler la solubilité du principe actif, sa vitesse de libération ou l'amélioration de sa biodisponibilité.

En contact avec les milieux physiologiques, le chlorhydrate de metformine se solubilise et diffuse rapidement (principe actif hydrophile), pour cela l'incorporation du PLA sous forme d'une matrice hydrophobe permet de retarder la vitesse de libération de la metformine en créant des interactions de type principes actifs-polymères.

Par référence au médicament commercialisé le glucophage 850 mg, la masse de chlorhydrate de metformine utilisé pour les différentes formulations est de 850 mg.

Les formulations matricielles à libération prolongée (comprimés) à base du PLA incorporé dans le chlorhydrate de metformine sont réalisées en trois étapes :

a. Tamisage :

Afin d'avoir la même granulométrie on fait passer séparément dans un tamis en inox d'un diamètre très fin qui est de 100 μm , le poly (acide lactique) et le chlorhydrate de metformine.

b. Broyage :

On met les deux masses du PLA et de chlorhydrate de metformine préalablement pesées dans un mortier bien sec et à l'aide d'un pilon, on fait broyer le contenu du mélange pendant 10 min.

c. Mélange :

Dans des sachets de congélation, on met la quantité broyée, puis on mélange manuellement pendant 10 min. On refait ces deux étapes de broyage et de mélange une autre fois dans le but d'avoir un mélange homogène et bien dispersé.

d. Compression :

Les comprimés utilisés dans notre travail sont préparés au niveau de laboratoire MPA de l'université de Bejaia, à l'aide d'une pastilleuse de marque SPECAC sous une pression de 8 bars pendant environ 10mn afin d'avoir des comprimés solide non friables.

Les formulations préparées sont conditionnées dans des pochettes en aluminium pour éviter toute contamination d'humidité et aérienne.

Les étapes précédentes sont répétées pour le comprimé commercialisé qui est le Glucophage 850 mg, afin que ce dernier soit préparé avec les mêmes conditions que les autres comprimés. Cela nous permet de voir l'influence d'incorporation du PLA dans le chlorhydrate de metformine sur la libération de ce dernier.

Le tableau suivant montre les différentes formulations préparées en montrant les proportions du PLA et de la metformine dans chaque formulation.

Formulations préparées pour l'étude de l'effet de la masse du PLA rac incorporé sur la libération de la metformine :

Trois polymères du poly(acide lactique) racémique de masses 2500 g/mol, 7300g/mol et de 12000 g/mol ont été synthétisés, pour chaque une de ces masse nous avons préparé une formulation de 35% du PLA rac et de 850 mg de metformine.

Formulations réparées pour l'étude de l'effet de la fraction du PLA des divers isomères sur la libération de la metformine : Par exemple pour le poly (acide lactique) racémique :

Tableau 8 : Proportion du chlorhydrate de metformine et du PLA rac dans les différentes formulations :

Formulation	F5	F15	F25	F35
Metformine (en mg)	850	850	850	850
Poly (acide lactique) racémique (PLA rac) (en %)	5	15	25	35

Des formulations avec les mêmes proportions ont été préparées avec le poly (L(+)-acide lactique) (PLLA) et ainsi avec le poly (D, L-acide lactique) (PDLLA).

I. 4. 2. Cinétique de diffusion :

L'essai de dissolution est une technique utilisée pour valider l'effet retard de chlorhydrate de metformine en suivant sa libération. Il nous permet de comparer la diffusion de chlorhydrate de metformine contenue dans le glucophage 850mg à celle contenue dans les différentes formulations. Cet essai s'inscrit dans la pharmacopée comme étant une simulation du contrôle de la biodisponibilité d'un médicament in vitro. Le test de dissolution a pour but de suivre la vitesse de libération de chlorhydrate de metformine à travers des compartiments physiologiques tel que le milieu gastrique (pH=1,2 à 4,7) et le milieu intestinal (pH= 6,8).

I. 4. 2. 1. Préparation des milieux physiologiques :

On fait dissoudre 0,68g de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) dans une fiole de 1000 ml contenant de l'eau distillée. Le pH de la solution est ajusté avec une solution d'acide chlorhydrique HCl (0,1N) et/ou d'hydroxyde de sodium NaOH (0,1N) sous une agitation magnétique, jusqu'à obtention de la valeur de pH désirée.

Les milieux physiologiques préparés sont :

- Compartiment pseudo gastrique pH=4,7.
- Compartiment intestinal pH=6,8.

I. 4. 2. 2. Essai de dissolution :

a. Description du dissolu test:

Le dissolu test que nous avons utilisé dans notre travail est de marque Pharma test DT 70, fabriqué par la société pharma Test[®] en Germany qui existe à l'Université de Béjaïa. L'appareil est constitué de 7 bacs à fond hémisphérique d'une capacité nominale de 900 ml, dans lesquels on introduit le milieu de dissolution. Ces bacs sont placés dans un bain d'eau thermostaté. Chaque bac est muni d'un agitateur à palette dont le but d'agiter seulement le milieu de dissolution, et un agitateur pour homogénéiser la température de bain du dissolu

test. La couverture supérieure de l'ouverture de l'appareil est munie d'un système de commande pour le réglage de la température et de la vitesse d'agitation, et une prise de prélèvement pour chaque bac.

Le prélèvement d'un échantillon dans un bac est effectué en mode manuel à l'aide d'une seringue connectée à un tube de prélèvement recouvert d'un filtre à l'extrémité plongée dans le bac. Chaque échantillon prélevé est dosé à l'aide de spectrophotomètre UV-Visible.

b. Le protocole expérimental de test de dissolution :

La température du dissolu test est réglée à 37°C et l'agitation à 50 tours/min. le bac de capacité de 900 ml est rempli du milieu physiologique, une fois la température atteint 37°C, on introduit la formulation préparée à l'intérieur du milieu en déclenchant immédiatement le chronomètre. Après un temps donné, on prélève 5ml de la solution en compensant à chaque fois le volume prélevé avec le même volume du milieu physiologique, puis on dose par spectrophotométrie UV visible à une longueur d'onde de 233,3nm.

c. Description de spectrophotomètre UV Visible :

Le spectrophotomètre UV-Visible utilisé dans le cadre de notre étude est de marque Optizen 2120UV.

Le principe de cet appareil repose sur l'interaction du rayonnement électromagnétique et de la matière dans le domaine s'étendant entre 200 nm et 700 nm. Lorsque une solution homogène d'une substance est traversée par un faisceau d'intensité $I_0(\lambda)$, en sortie de l'échantillon, un faisceau transmis d'intensité $I_t(\lambda)$ tel que $I_t(\lambda) < I_0(\lambda)$, on constate que la substance a absorbé une partie de l'onde lumineuse à la longueur d'onde (λ).

L'absorbance des substances dans ce domaine est exploitée en analyse quantitative par application de la loi de Beer-Lambert dont la concentration est proportionnelle à l'absorbance de l'échantillon.

$$A = \epsilon.l.c \dots \dots \dots (12)$$

A : Absorbance.

l : longueur du trajet optique dans la solution (épaisseur de la cuve).

C: concentration de l'échantillon absorbant.

ϵ : coefficient d'extinction molaire.

d. Courbes d'étalonnage dans les deux pH :

Les courbes d'étalonnage ont été obtenues en préparant de différentes solutions de metformine de différentes concentrations dans le milieu physiologique et en mesurant à chaque fois l'absorbance. Les courbes obtenues à pH=6,8 et à pH=4,7 sont présentées dans les figures 25 et 26.

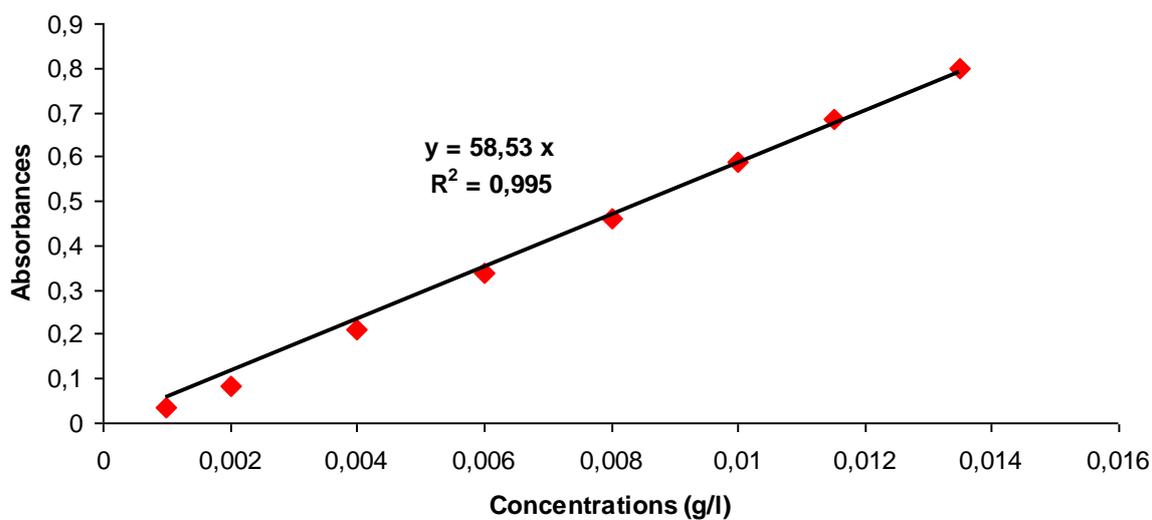


Figure 25 : Courbe d'étalonnage de la metformine à pH=6,8.

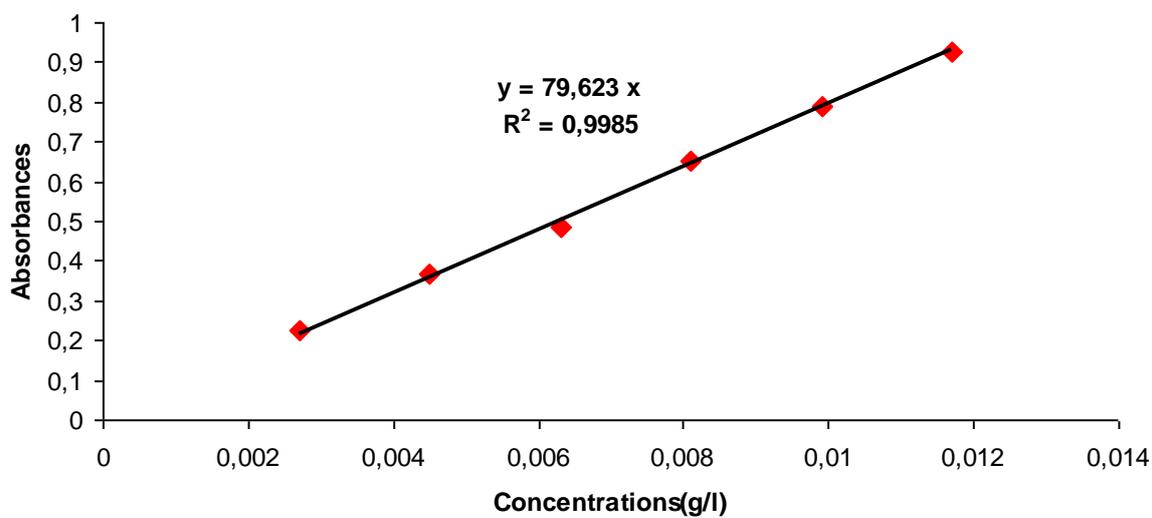


Figure 26 : Courbe d'étalonnage de la metformine à pH=4,7.

Chapitre III :

Caractérisation et Interprétation des Résultats

Chapitre III : Partie Caractérisation et Interprétation des résultats.

Partie I : Elaboration et caractérisation de polymères à base d'acide lactique et du chlorhydrate de metformine.

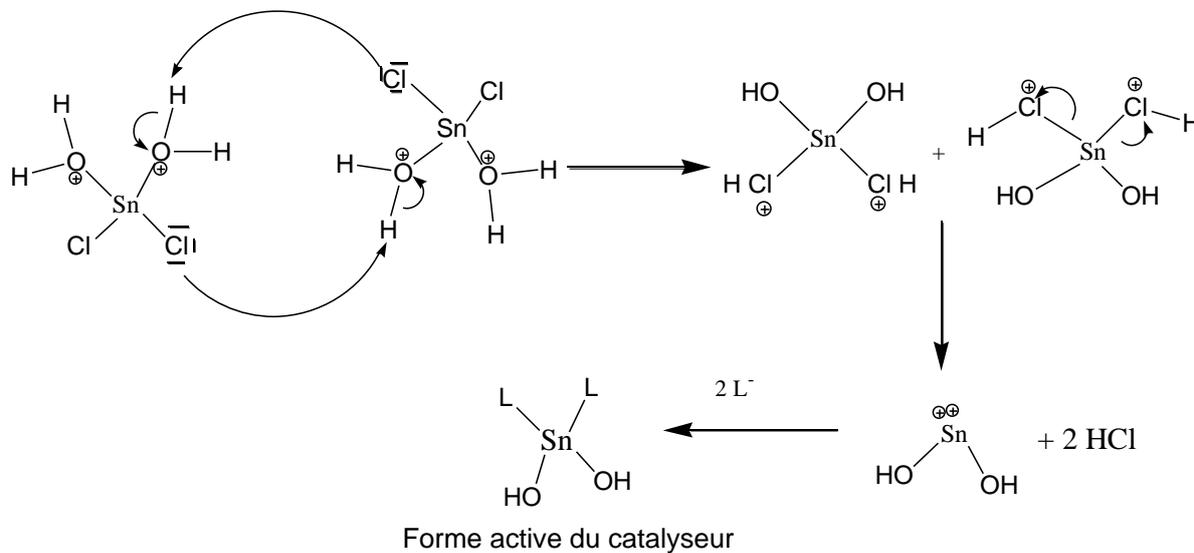
I. 1. Synthèse par polycondensation azéotrope de polymères stéréoisomères d'acide lactique :

Dans ce travail, nous avons synthétisé trois polymères stéréoisomères du poly (acide lactique) qui sont le poly (acide lactique) racémique, le poly (D,L-acide lactique) et le poly (L+)-acide lactique), en utilisant la polycondensation azéotrope en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur. Sachant que l'acide lactique de catégorie commerciale contient 10 à 15 % de molécules d'eau, la polycondensation azéotrope est alors précédée par une étape de pré distillation de la solution monomère à une température de 100°C pendant 24h. Cette étape est nécessaire afin de purifier le monomère et d'empêcher l'eau d'entraver le mécanisme de polymérisation en favorisant les réactions inverses de dépolymérisation ou de trans-estérification. Durant cette étape, il est possible de former des dimères linéaires ou des oligomères de deux à cinq motifs monomère et l'élimination de molécules d'eau [41].

La déshydratation azéotrope repose sur l'élimination rapide et successive des quantités d'eau formées lors de l'estérification par l'utilisation des solvants azéotropes de températures d'ébullition élevées tels que le p-xylène, diphenyle éther, o-dichlorobenzène et o-chlorotoluène [41]. Dans notre travail on a choisi le p-xylène comme solvant azéotrope de la polycondensation. Pour un temps de réaction choisi, une température de 138 °C et pour une teneur de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de 0,2 % en masse du monomère, il a été possible d'obtenir une solution visqueuse. Après précipitation dans le méthanol, une poudre blanche de PLA a été obtenue.

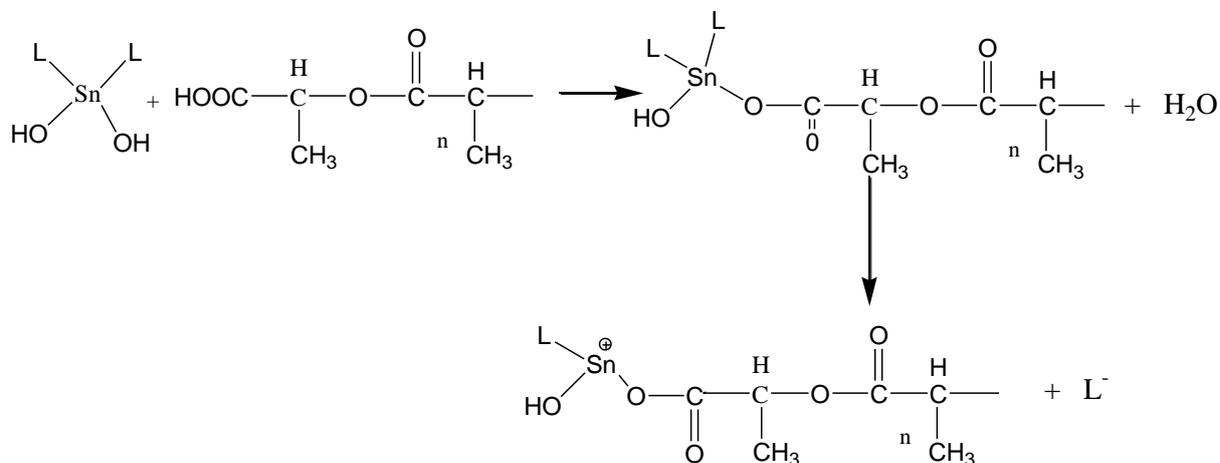
Le dichlorure d'étain dihydraté est un catalyseur de choix pour notre étude, il agit comme un élément de couplage entre les différents oligomères de PLA initialement polymérisés par simple polycondensation. Le mécanisme exact de polymérisation de l'acide lactique en présence de dichlorure d'étain dihydraté est très peu connu. Selon Yamaoka [176], le catalyseur sous sa forme initiale est inactif, il est d'abord transformé en une forme active hydratée suite à la condensation de deux molécules de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. La fonction carboxyle terminale d'un chainon de PLA réagit ensuite avec le groupement hydroxyle du catalyseur hydraté. La fonction ester est formée avec élimination d'une molécule d'eau. Le mécanisme proposé par Yamaoka [176] est présenté ci-dessous.

1^{ère} étape : Formation de la forme active du dichlorure d'étain dihydraté :

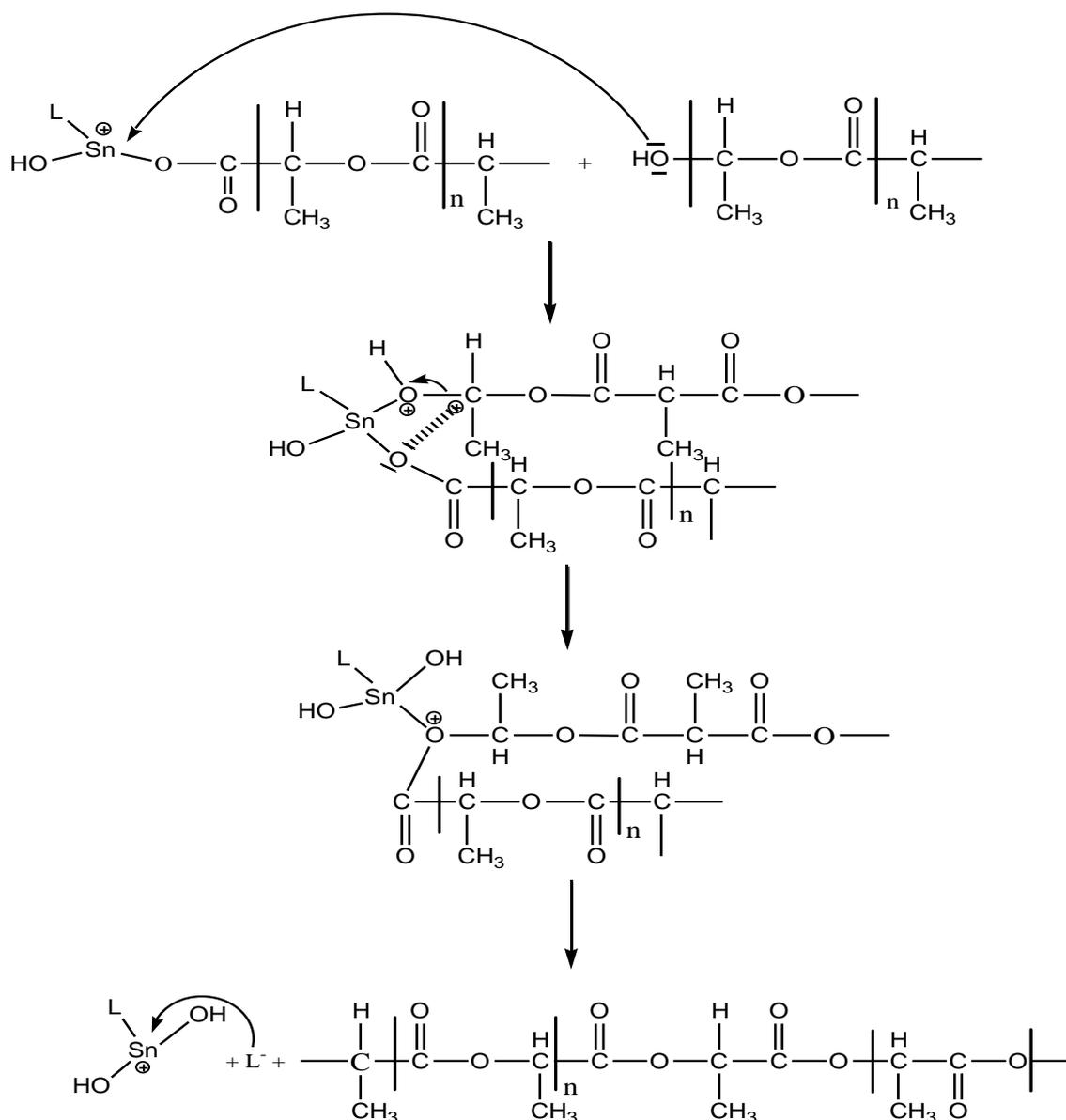


L : Ligand (carboxylate, carboxyle, hydroxyle).

2^{ème} étape : réaction d'estérification entre le dichlorure d'étain et l'oligomère du PLA :



3^{ème} étape : réaction de substitution nucléophile entre hydroxyle final du PLA et le catalyseur :



4^{ème} étape : Formation de la chaîne du PLA et récupération de dichlorure d'étain :

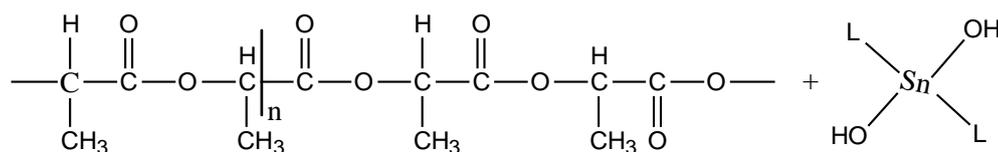


Figure 27 : Mécanisme de polycondensation de l'acide lactique en présence de SnCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$ selon Yamaoka [176].

I. 2. Caractérisation des trois polymères stéréoisomères de PLA :

Après avoir synthétisé les trois polymères stéréoisomère du PLA à savoir le PLA rac, le PDLLA et le PLLA, chaque polymère est caractérisé par la mesure de la masse viscosimétrique (M_v), ATG, DSC, DRX, IRTF et MEB.

I. 2. 1. Détermination des masses viscosimétriques des trois polymères stéréoisomères du poly (acide lactique) :

Les masses moléculaires viscosimétrique des trois polymères synthétisés sont déterminées par la mesure de la viscosité intrinsèque en utilisant un tube de type Ubbelohde d'une constante $K = 0,0034445$. Plusieurs solvants de dissolution ont été testés et nous avons choisi le plus adéquats qui est le chloroforme. D'après plusieurs articles il a été révélé que la constante caractéristique du système chloroforme-PLA à $T = 30\text{ °C}$ est donné par $a = 0,82$. Ceci laisse penser que les chainons du PLA se présentent sous une forme vermiculaire interprétant la bonne dissolution de ces derniers dans le chloroforme.

Les figures 28, 29 et 30 montrent les résultats obtenus pour les trois polymères.

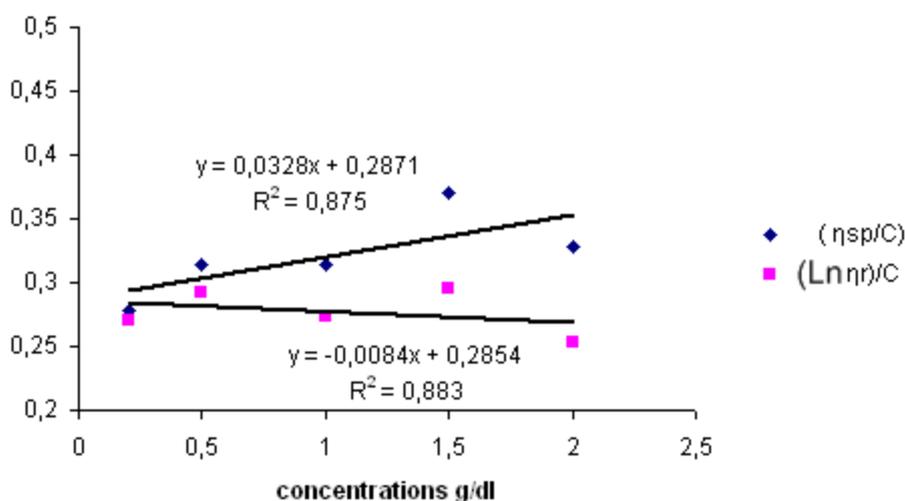


Figure 28 : Viscosité du poly (acide lactique) racémique (PLA rac).

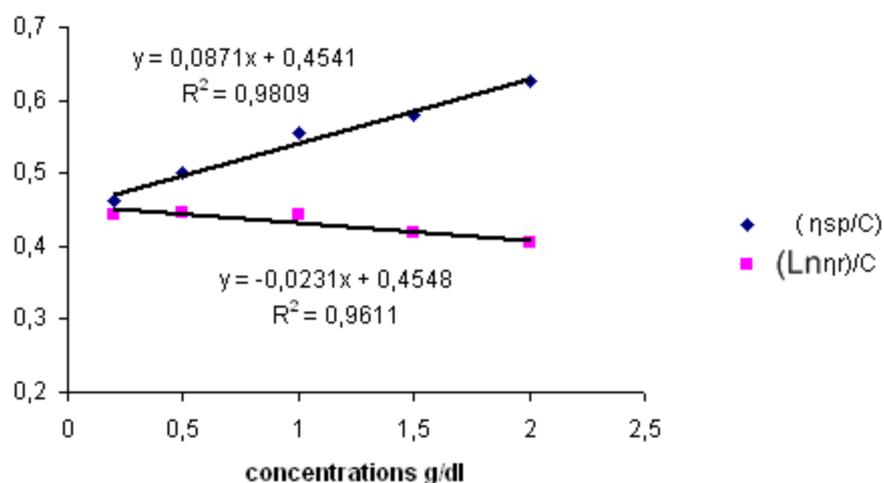


Figure 29 : Viscosité du poly (D,L-acide lactique) (PDLLA).

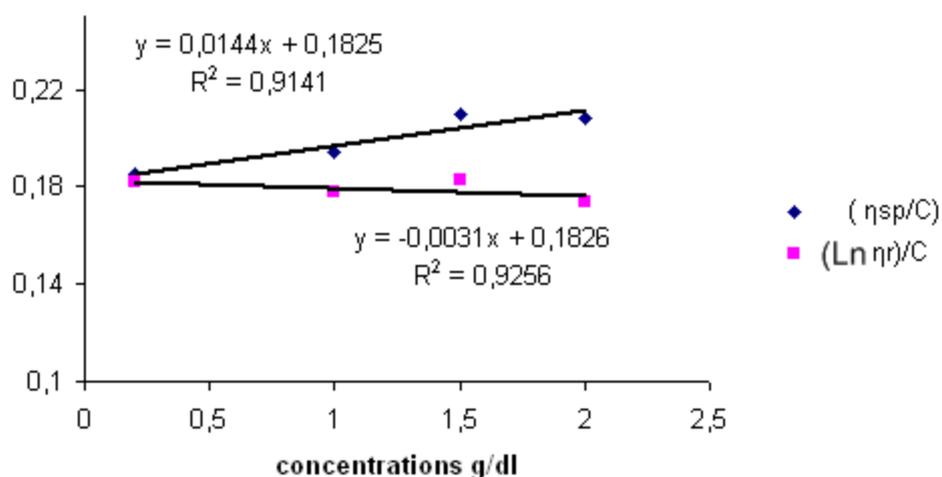


Figure 30: Viscosité du poly (L(+)-acide lactique) (PLLA).

En appliquant la loi Mark-Houwink pour les trois systèmes (PLA rac/chloroforme, PDLLA/chloroforme et PLLA/chloroforme) nous avons abouti aux masses viscosimétriques suivantes :

- Pour le PLA rac $M_v = 12000$ g/mol ;
- Pour le PDLLA $M_v = 21000$ g/mol ;
- Et pour le PLLA $M_v = 6000$ g/mol.

I. 2. 2. Analyse par thermogravimétrie des trois stéréoisomères:

Les thermogrammes présentés sur les figures suivantes montrent que les trois stéréoisomères de PLA se dégradent entre 200 et 300 °C, avec une vitesse de perte de masse maximale à une température d'environ 272 °C pour le PLA rac et le PLLA, et à 257 °C pour le PDLLA. Cette diminution est due principalement à l'effet de la cristallinité étudiée par

DRX montrant que le PDLLA présente une faible cristallinité par rapport au PLA rac et au PLLA. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Mohamed et al. [177], qui rapportent une température de dégradation maximale de 280°C.

Les résultats de cette analyse montrent que les PLAs synthétisés présentent des températures de début de décomposition plus en moins faibles qui sont de 224,3 °C pour le PLA rac, 224,1 °C pour le PDLLA et de 214,9 °C pour le PLLA, ceci est dû probablement à leurs poids moléculaire viscosimétrique qui n'est pas très élevé (12000 g/mol pour le PLA rac, 21000 g/mol pour le PDLLA et 6000 g/mol pour le PLLA).

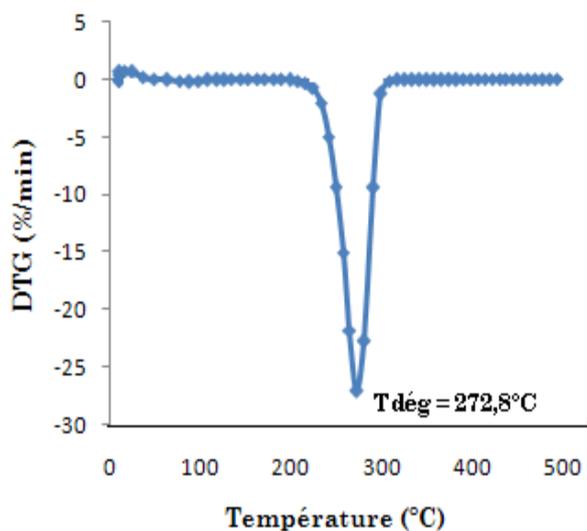


Figure 31 : Vitesse de dégradation du PLA rac en fonction de la température.

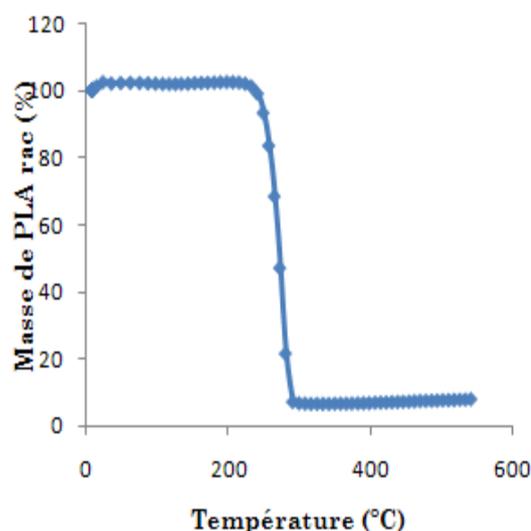


Figure 32: Perte de masse du PLA rac en fonction de la température

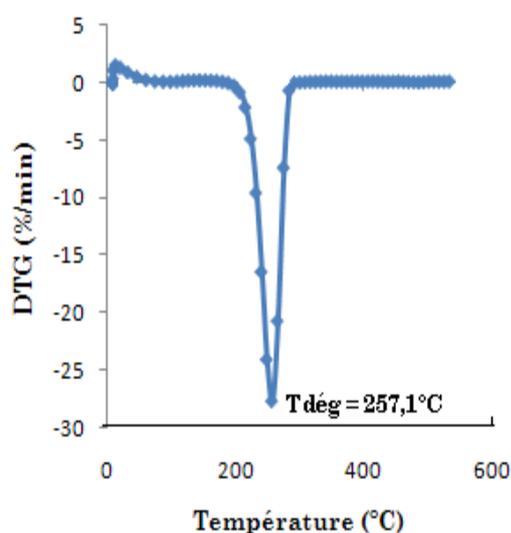


Figure 33 : Vitesse de dégradation du PDLLA en fonction de la température

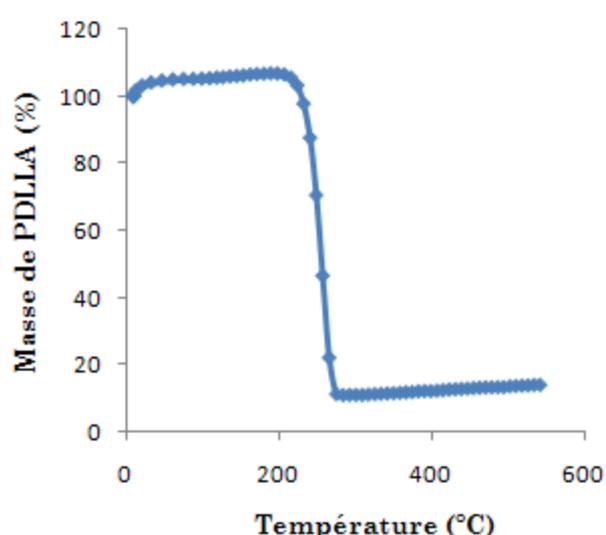


Figure 34: Perte de masse du PDLLA en fonction de la température

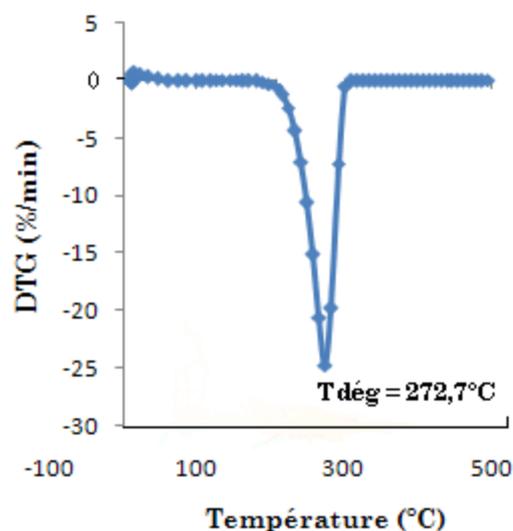


Figure 35 : Vitesse de dégradation du PLLA en fonction de la température

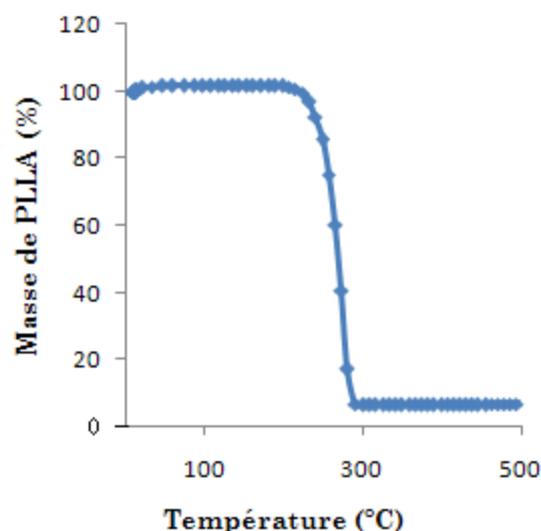


Figure 36 : Perte de masse de PLLA en fonction de la température

I. 2. 3. Analyse par diffraction des rayons X des trois stéréoisomères du PLA.

I. 2. 3. 1. Poly (acide lactique) racémique (PLA rac) :

Les résultats trouvés par diffraction des rayons X pour un échantillon de poudre de PLA rac révèlent davantage l'existence d'une phase cristalline justifiée par la présence de 4 pics cristallins situés à $2\theta = 14,29^\circ$, $18,54^\circ$ et $21,83^\circ$ correspondant respectivement aux plans (010), (014) et (210) de la phase α -pseudo-orthorhombique et une autre bande à $2\theta = 16,28^\circ$ attribuée au plan de diffraction (200) de la phase β -orthorhombique [178].

En appliquant la loi de Bragg (équation 14), on a déterminé les distances inter-réticulaires (d_{hkl}) relatives au PLA rac représentées sur la figure 37. Selon Bruce Harte et al. [10], les paramètres de mailles pour les phases α et β sont respectivement de ($a = 10,66 \text{ \AA}$, $b = 6,16 \text{ \AA}$ et $c = 28,88 \text{ \AA}$) et ($a = 10,31 \text{ \AA}$, $b = 18,21 \text{ \AA}$ et $c = 9,0 \text{ \AA}$).

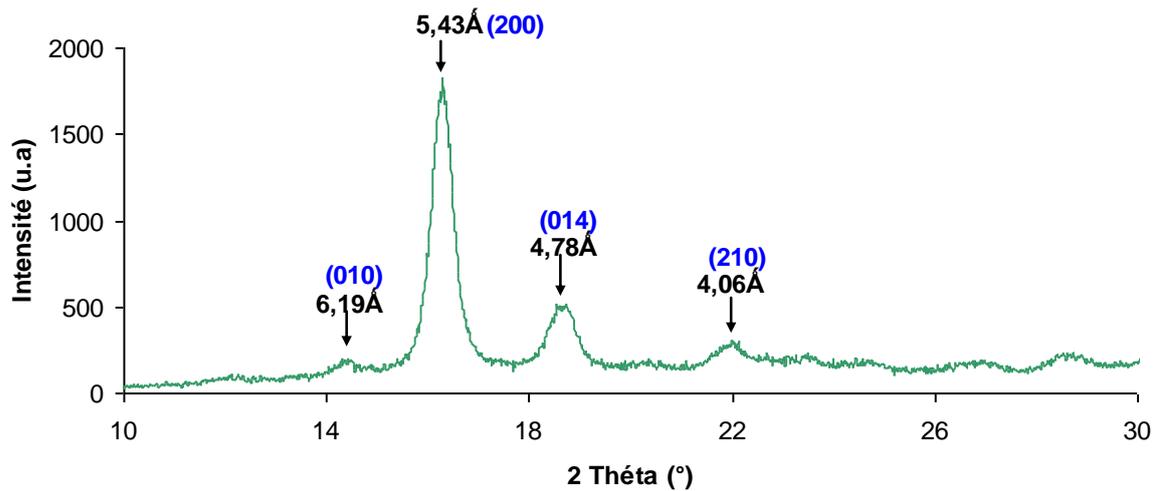


Figure 37 : Spectre DRX du PLA rac.

I. 2. 3. 2. Poly (L(+)-acide lactique) (PLLA) :

Egalement, le spectre DRX résultant de l'analyse d'un échantillon du PLLA montre l'existence de 4 pics cristallins plus intense aux positions $2\theta = 14,68^\circ$, $18,54^\circ$ et $21,83^\circ$. C'est pratiquement les mêmes positions que celle trouvées avec le PLA rac et qui correspondent respectivement aux mêmes plans (010), (014) et (210) de la phase α -pseudo-orthorhombique et une autre bande à $2\theta = 16,28^\circ$ attribuée au plan de diffraction (200) correspondant à la phase β -orthorhombique [179]. En appliquant la loi de Bragg, on a calculé les distances inter-réticulaires (d_{hkl}) relatives aux PLLA qui sont représentés sur le graphique de la figure 38.

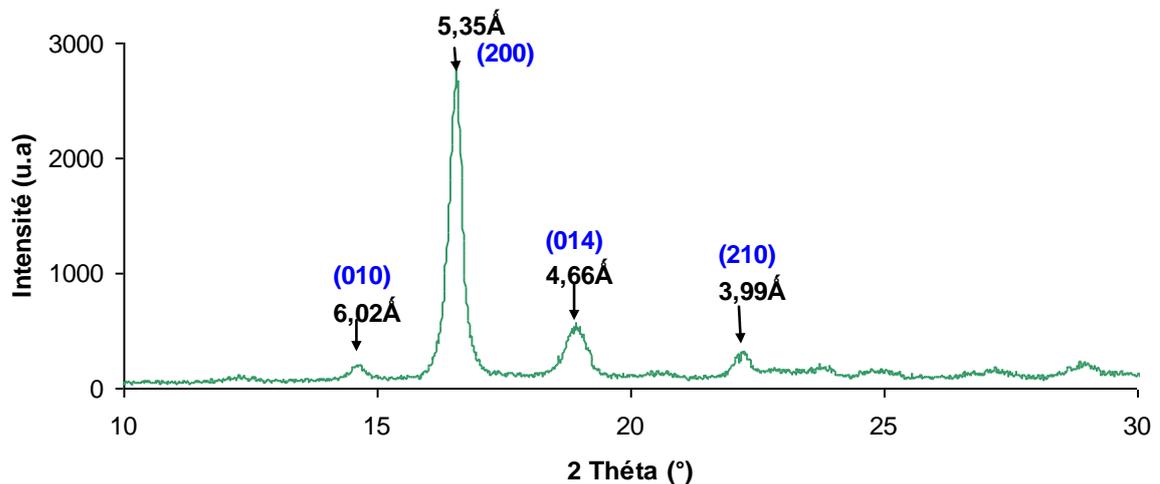


Figure 38 : Spectre DRX du PLLA.

I. 2. 3. 3. Poly (D,L-acide lactique) (PDLLA) :

Le spectre de DRX de la figure 39 du PDLLA révèle aussi l'existence de 4 bandes cristallines moins intenses situées à $2\theta = 14,33^\circ$, $18,62^\circ$ et $21,90^\circ$ pratiquement aux mêmes positions précédentes correspondant exactement aux plans (010), (014) et (210) de la phase

α -pseudo-orthorhombique et une autre bande à $2\theta = 16,18^\circ$ attribuée au plan de diffraction (200) correspondant à la phase β -orthorhombique [180]. En appliquant la loi de Bragg, on a déterminé les distances inter-réticulaires relatives aux PDLA qui sont représentés sur le graphique de la figure 39.

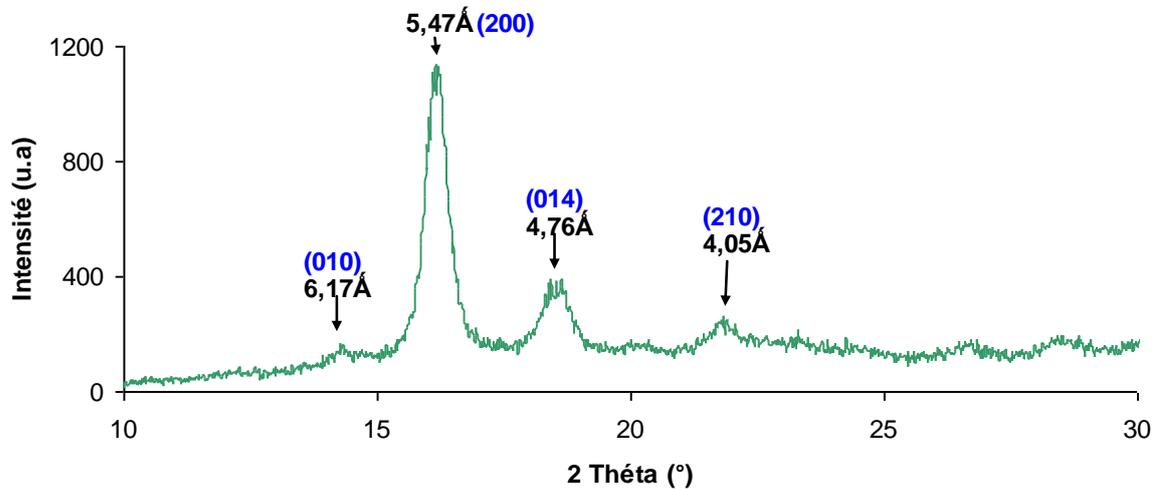


Figure 39 : Spectre DRX du PDLA.

I. 2. 3. 4. Comparaison des trois spectres DRX des trois stéréo-isomères :

La comparaison des spectres des trois stéréoisomères (figure 40) montre clairement que leurs pics de diffraction sont pratiquement positionnés aux mêmes angles, seul l'intensité de ces pics varie, indiquant l'augmentation du taux de cristallinité en allant du PDLA qui est un produit moins cristallin, en passant par le PLA rac un produit intermédiaire vers le PLLA qui est le plus cristallin. Une estimation des taux de cristallinité de ces trois produits en utilisant un logiciel 'FullProf' a révélé un taux de cristallinité de 26 % pour le PDLA, 40 % pour le PLA rac et de 46 % pour le PLLA.

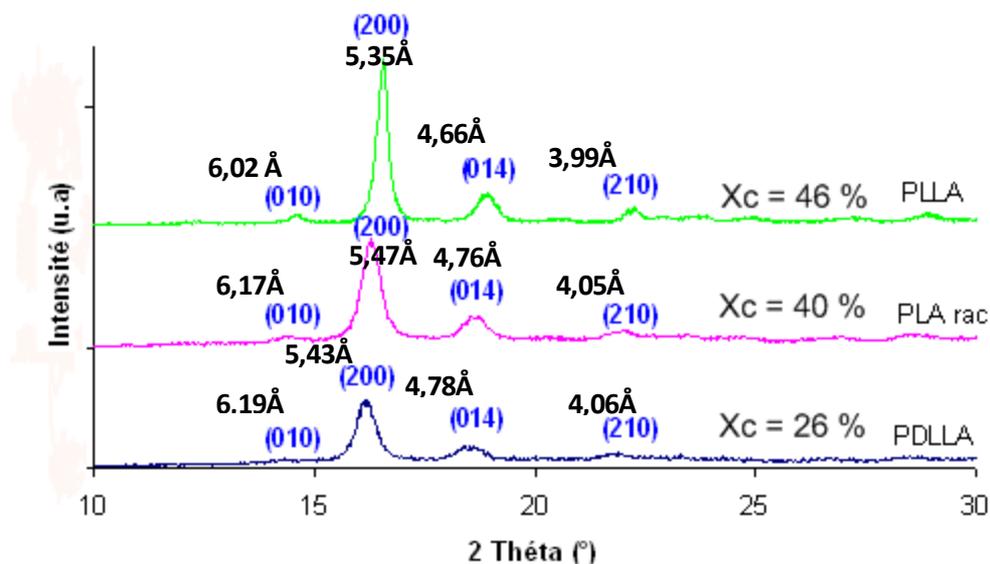


Figure 40 : Comparaison des spectres des trois stéréoisomères.

1. 2. 4. Analyse par microscopie électronique à balayage :

La microscopie électronique à balayage nous a permis de visualiser essentiellement la présence ou l'absence d'agglomérats, différents domaines démixés et la mesure avec précision des dimensions de différentes particules présentes sur la surface de l'échantillon.

Les images MEB obtenues pour les différents stéréoisomères de PLA présentent des particules de l'ordre de 5 à 100 μm qui se trouvent sous forme de nodules ou d'agglomérats sur l'ensemble de la surface. Les figures suivantes montrent des micrographies MEB des différents stéréoisomères de PLA.

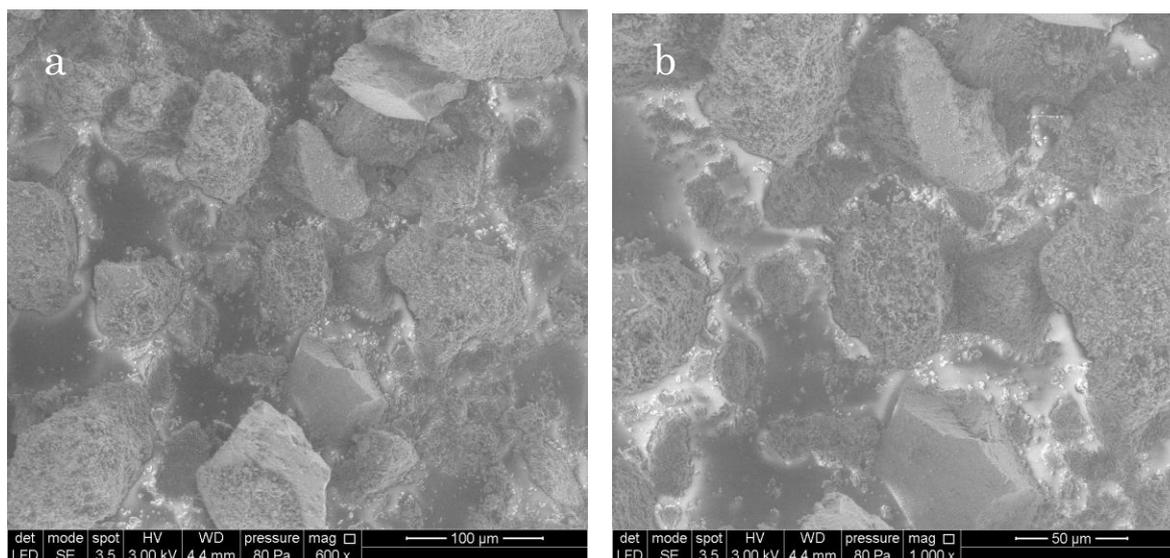


Figure 41 : Micrographie MEB du PLA

(a) grossissement à 100 μm ; (b) : grossissement à 50 μm .

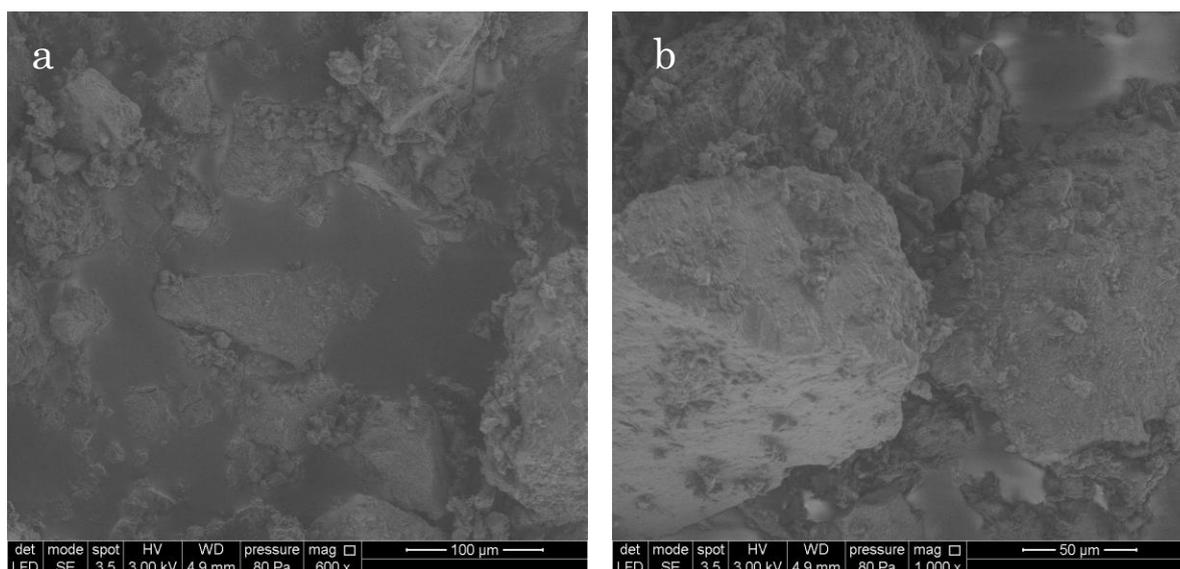


Figure 42 : Micrographies MEB du PLLA.

(a) : grossissement à 100 μm ; (b) : grossissement à 50 μm .

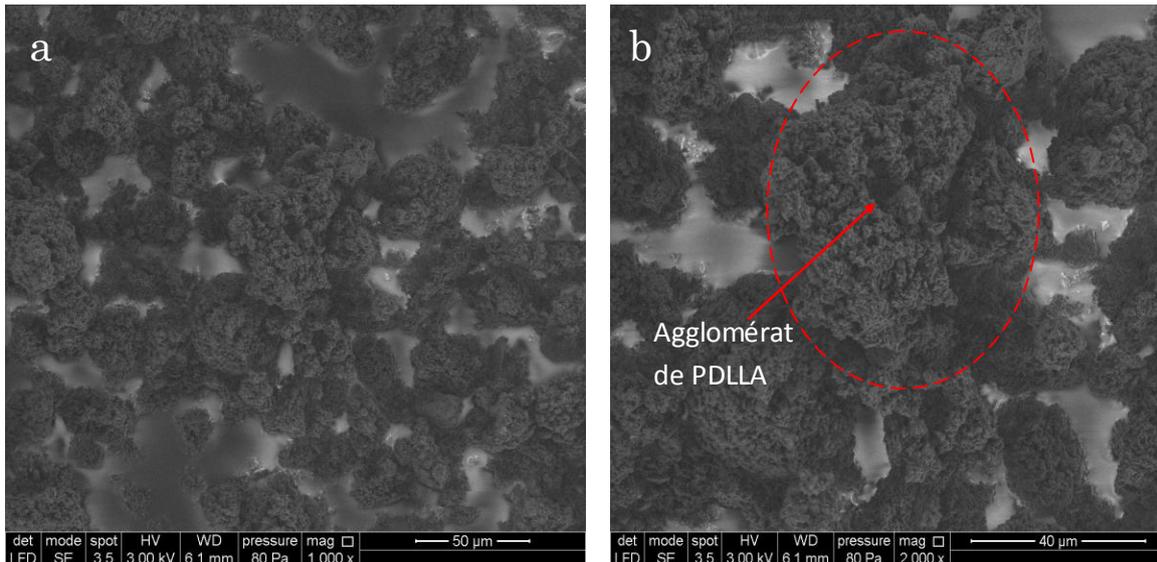


Figure 43 : Micrographies MEB du PDLLA.

(a) : grossissement à 50 µm ; (b) : grossissement à 40µm

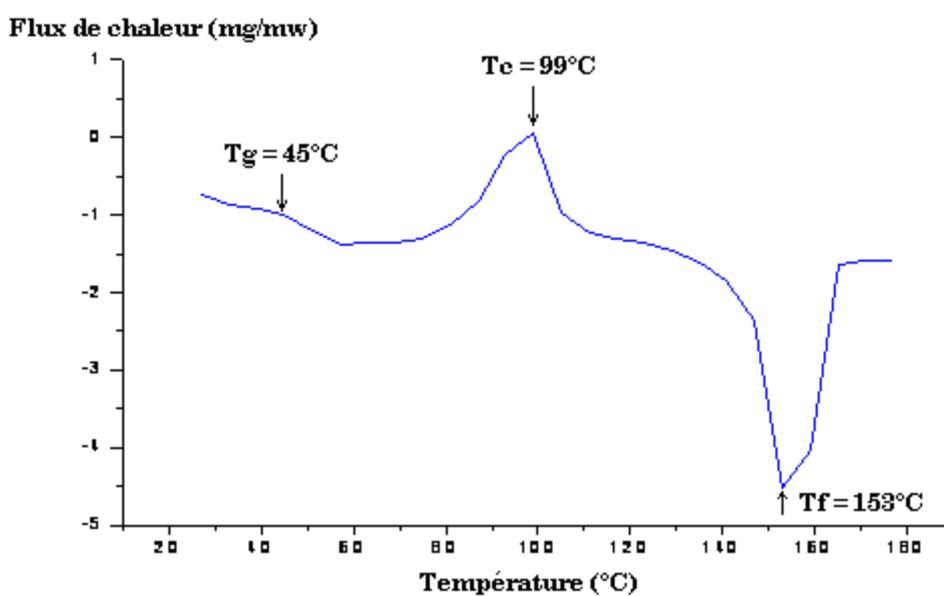
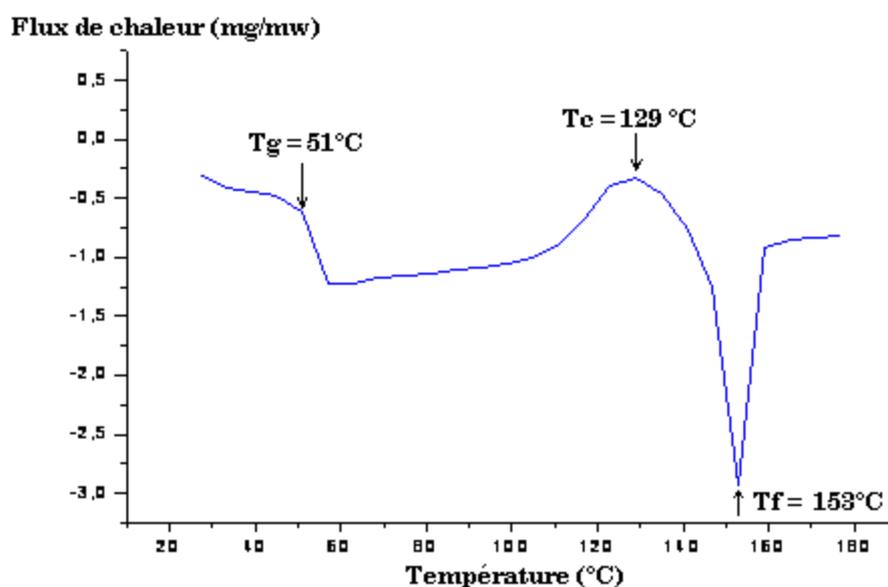
I. 2. 5. Analyse calorimétrique différentiel (DSC) des trois stéréoisomères :

Généralement, la température de transition vitreuse et la révélation de phases cristallines sont détectées au changement de la capacité calorifique du thermogramme DSC. Ce changement est pris en considération durant le deuxième chauffage (2^{ème} scan), en effet, le premier cycle de chauffage (1^{er} scan) permet d'éliminer l'humidité des corps hygroscopiques et d'effacer l'histoire thermique des polymères. Les données obtenues par ATG-ATD conditionnent le choix du maximum de température pour le cycle chauffage-refroidissement. A la base de ces notifications, on explique facilement que dans notre cas le traitement thermique durant le premier cycle n'a pas été au-delà de 200°C tout simplement pour entraver la dégradation de notre polymère.

Les thermogrammes des trois isomères du PLA obtenus durant la 2^{ème} montée de température (2^{ème} scan) présentent plusieurs paramètres thermiques caractéristiques des polymères analysés (figures 44, 45 et 46). La phase amorphe est caractérisée par le premier saut qui est enregistré par un point d'inflexion correspondant à la température de transition vitreuse (T_g), ce changement de phase est accompagné d'une capacité calorifique ΔC_p . La phase cristalline, quand à elle, se manifeste par un pic exothermique de cristallisation accompagné d'un dégagement de chaleur (ΔH_c) et d'un autre pic endothermique assez large correspondant au phénomène de fusion avec une absorption de chaleur (ΔH_f). Les constatations ont été mises en évidence par Hoogsteen et Coll. [178]. Toutes les valeurs de la température de transition vitreuse (T_g), de la température de cristallisation (T_c) et de la température de fusion (T_f) sont affichées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Caractéristiques thermiques des trois stéréoisomères du PLA :

	PLA rac	PDLLA	PLLA
T_g (°C)	45	51	45
T_c (°C)	99	129	105
T_f (°C)	153	153	141

**Figure 44** : Thermogramme DSC du PLA rac.**Figure 45** : Thermogramme DSC du PDLLA.

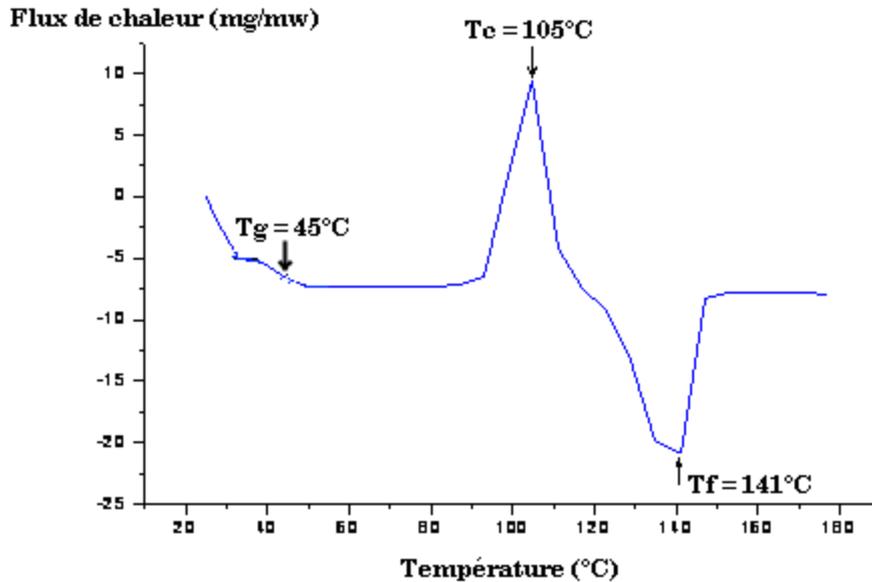


Figure 46 : Thermogramme DSC du PLLA.

I. 2. 6. Analyses par spectrophotométrie IRTF des trois stéréoisomères du PLA :

Le poly (acide lactique) sous ses différents stéréoisomères est un polyester aliphatique constitué essentiellement d'unités α -hydroxy-acide. Les spectres IRTF des trois polymères stéréoisomères du PLA qui sont présentés sur la figure 47 révèlent l'existence de plusieurs groupements fonctionnels qui se regroupent majoritairement entre $500\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$. La bande la plus caractéristique sur les trois spectres située à 1770 cm^{-1} (figure 47). Selon Nuo Wang et al. [181], ce pic est attribué au mode de vibration de valence des groupements carbonyle C=O de la fonction ester. Ce résultat est également affirmé par Gordon et al. [182]. Du fait de sa forte polarité et sa grande concentration, la fonction carbonyle se présente au niveau des spectres sous des pics assez étroits avec des intensités croissantes allant du PLLA vers le PDLLA. Le spectre IRTF du PDLLA trouvé correspond exactement à celui trouvé par Proikakis et al. [183] qui ont remarqué que la bande correspondante à la vibration des C=O était située à 1781 cm^{-1} . Vanusca Dalosto Jahno et al. [184] ont confirmé aussi pour le PLLA que cette bande est localisée à 1760 cm^{-1} . L'ensemble des bandes d'absorption ainsi que leurs modes de vibration sont résumés dans le tableau 15.

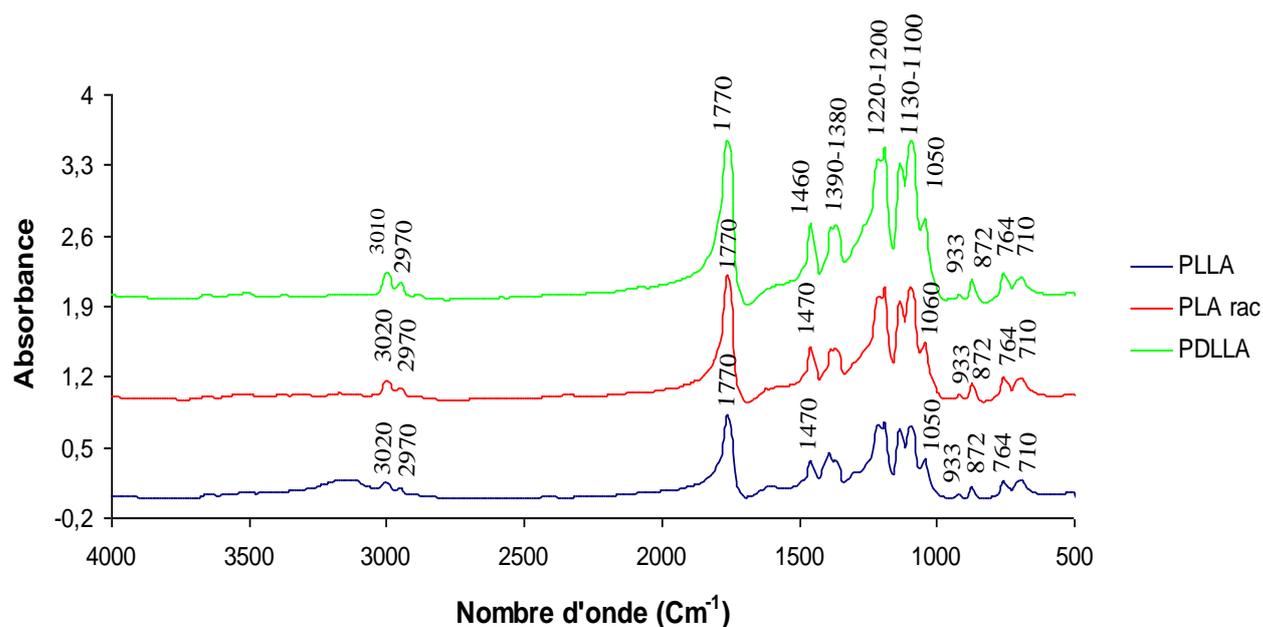


Figure 47 : Spectres IRTF des trois stéréoisomères de PLA.

Tableau15 : Bondes d'absorption des trois stéréoisomères et leurs modes de vibration.

Nombre d'onde (cm ⁻¹)			Attribution des groupements fonctionnels	Référence (cm ⁻¹)
PLA rac	PDLLA	PLLA		
710	710	710	δ C=O	704
764	764	764	δ C-H	756
878	872	878	ν C-COO	870
1060	1050	1050	ν C-CH ₃ + δ OH	1047
1100	1100	1100	vs C-O-C	1100
1130	1130	1130	vas CH ₃	1130
1200	1200	1200	Deux bandes de vibration de valence de la liaison C-O d'un ester	1210
1220	1220	1220		
1380	1380	1390	δ s -CH ₃	1383
1390	1390	1400		
1470	1460	1470	δ as CH ₃	1452
1770	1770	1770	ν C=O	1740-1790

2970	2970	2970	vs CH ₃	2946
3020	3010	3020	v C-H	3040

s = symétrique ; as = asymétrique ; v = vibration de valence ; δ = vibration de déformation

I.3. Caractérisation du principe actif (Chlorhydrate de metformine) :

Le principe actif (chlorhydrate de metformine) nous a été offert par la société Pharmal- Dar El BEIDA (Alger). La metformine est une molécule qui fait partie des biguanides, et a une activité hypoglycémiant. Cette molécule reflète le principe actif de choix, il occupe une place particulière dans le traitement du diabète de type 2. La metformine ou diméthylbiguanide est un composé issu formellement de la condensation de deux molécules de guanidine. Sa commercialisation est assurée par le laboratoire Aron depuis 1959 sous le nom de Glucophage [185]. La structure chimique de chlorhydrate de metformine est représentée sur la figure 48.

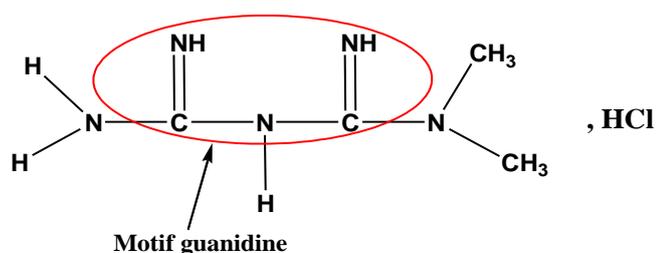


Figure 48 : Structure chimique de chlorhydrate de metformine

I. 3. 1. Analyse microstructurale par MEB et DRX du chlorhydrate de metformine :

Cette analyse permet de déterminer les propriétés structurales de chlorhydrate de metformine. La pharmacopée européenne 2000, rapporte que ce dernier se trouve sous forme de cristaux blancs. L'étude par microscopie électronique montre clairement ces constatations (figures 49, 50).

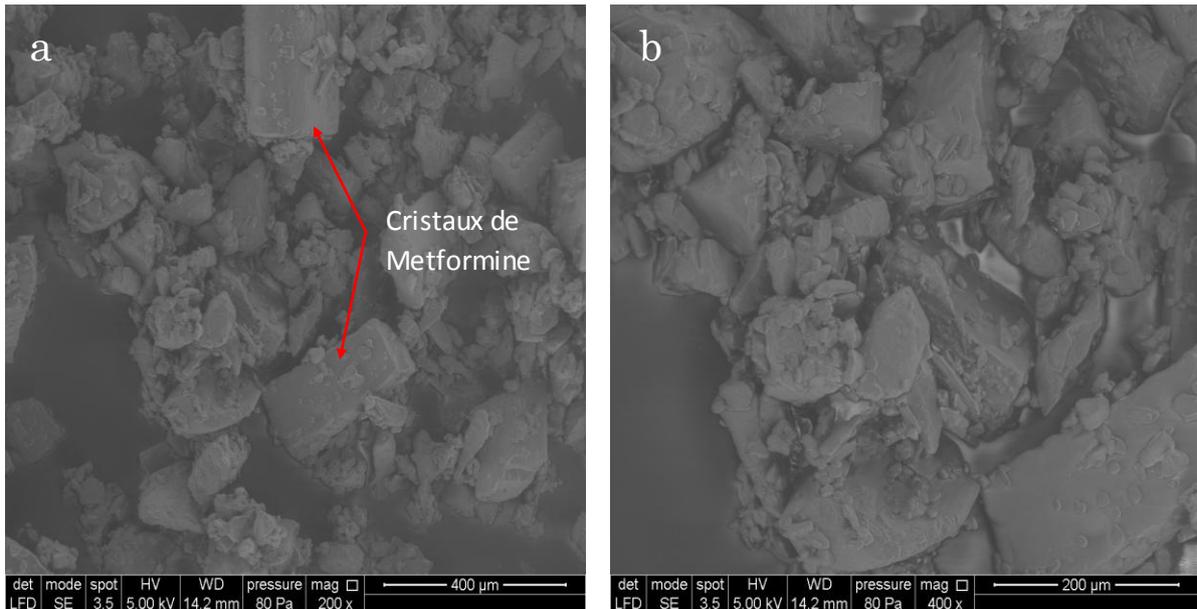


Figure 49 : Micrographies MEB de chlorhydrate de metformine.

(a) : grossissement à 400 µm ; (b) : grossissement à 200 µm.

Le spectre DRX de chlorhydrate de metformine est représenté sur la figure 50.

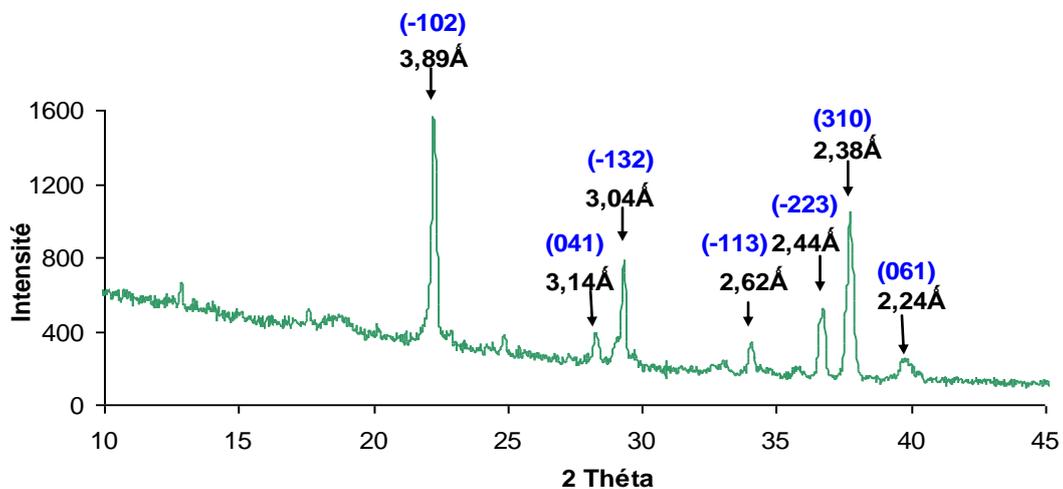


Figure 50 : Spectre DRX de la metformine

Le spectre DRX représenté sur la figure 50, montre que le chlorhydrate de metformine présente plusieurs pics cristallins. Les pics intenses sont apparus en $2\theta = 22,26^\circ$, $2\theta = 28,32^\circ$, $2\theta = 29,28^\circ$, $2\theta = 34,09^\circ$, $2\theta = 36,73^\circ$, $2\theta = 37,72^\circ$ et $40,07^\circ$, ces pics sont attribués aux distances réticulaires d_{hkl} montrées sur le même spectre.

Selon les résultats obtenus et en comparant avec ceux de la littérature (tableau 16) [186], le chlorhydrate de metformine présente une structure cristallographique type monoclinique

Tableau 16 : Liste des différents pics et plans réticulaires de chlorhydrate de metformine selon I. Mayer et al [186]

N ⁰	h	k	l	d _{hkl}	2θ	2θ échantillon metformine
1	1	0	0	7.29	12.131	22,26
2	0	2	0	6.97	12.690	28,32
3	0	2	1	5.05	17.548	29,28
4	1	1	1	4.13	21.499	34,09
5	-1	0	2	3.99	22.263	36,73
6	-1	3	1	3.83	23.205	37,72
7	0	0	2	3.64	24.435	40,07
8	2	1	0	3,51	25.354	
9	-2	0	2	3.38	26.347	
10	-2	1	2	3.30	26.998	
11	0	4	1	3.15	28.309	
12	-1	3	2	3.04	29.356	
13	2	3	0	2.85	31.362	
14	2	1	1	2.74	32.655	
15	-1	1	3	2.617	34.236	
16	0	4	2	2.519	35.612	
17	-2	2	3	2.423	37.073	
18	3	1	0	2.385	37.686	
19	-2	5	1	2.287	39.366	
20	0	6	1	2.216	40.682	
21	2	4	2	2.13	42.402	
22	3	1	1	2.03	44.600	
23	1	5	2	1.983	45.716	
24	-2	6	2	1.916	47.411	
25	-4	1	3	1.866	48.763	
26	-4	3	2	1.833	49.699	

I. 3. 2. Analyse par spectrophotométrie IRTF :

D'après la littérature, le chlorhydrate de metformine est une molécule très basique, ce caractère lui a été conféré par sa composition en motif guanidine qui est le composé majoritaire de la molécule suivie des groupements amine et méthyle.

L'analyse par spectrophotométrie IRTF nous permet de déterminer les groupements fonctionnels de chlorhydrate de metformine, attribués aux bandes les plus importantes, qui sont situées entre 500 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} . Le spectre IRTF est représenté sur la figure 51.

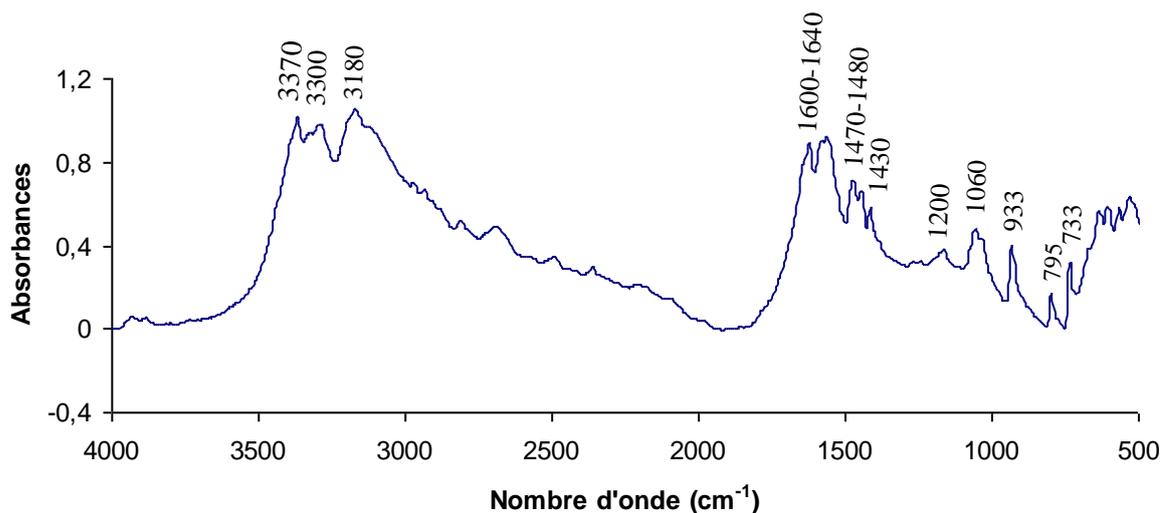


Figure 51: Spectre IRTF de chlorhydrate de metformine.

Le tableau 17 regroupe les différentes bandes de chlorhydrate de metformine et les groupements fonctionnels correspondants.

Tableau 17: Différents groupements fonctionnels de chlorhydrate de metformine et leurs modes de vibrations.

Fréquences Cm^{-1}	Références en fréquences cm^{-1}	Groupements
532-571	480-510	C-N-C
609-640	600-800	$\nu\text{C-Cl}$
733-795	740-810	$\delta\text{C-H}$ des CH_3
1060	1000-1250	$\nu\text{C-N}$
1200	1000-1250	$\nu\text{C-N}$
1430	1350-1480	$-\text{CH}_3$
1470-1480	1440- 1470	$-\text{NH}_2$
1600-1640	1590-1650	$\delta\text{N-H}$
3180	3130-3030	$\delta\text{H-N=}$
3300-3370	3300-3500	Deux bandes de $=\text{N-H}$

Partie II : Application des polymères synthétisés dans le domaine pharmaceutique :

II.1. Préparation des formulations PLAs/metformine :

Des formulations de principe actif metformine et des trois stéréoisomères de PLA à différents pourcentages en poids ont été préparées. Le protocole expérimental de préparation de ces formulations a été annoncé dans le chapitre II (partie expérimentale, page 58).

II. 2. Caractérisation des formulations metformine / PLAs :

II. 2. 1. Analyse microstructurale par DRX et MEB :

II. 2. 1. 1. Mélange PLA rac/MET :

La structure cristalline des différents mélanges des trois stéréoisomères avec le principe actif metformine ((PLA rac/MET), (PDLLA/MET) et (PLLA/MET)) a été étudiée par diffraction de rayons X, ainsi montré sur le diffractogramme de la figure 52. Pour le mélange PLA rac/MET, les pics qui sont apparus sont généralement issus des deux produits de départ, les bandes identifiées à $2\theta = 16,28^\circ$, $18,54^\circ$ et $21,83^\circ$ appartiennent à la matrice du PLA rac, la bande à $2\theta = 16,28^\circ$ est visible presque sur toutes les formulations mais les autres bandes sont visibles seulement sur les formulations les plus concentrées en PLA rac telles que F35 et F25. Concernant les bandes qui sont apparues à $2\theta = 22,26^\circ$, $28,32^\circ$, $29,28^\circ$, $34,09^\circ$, $36,73^\circ$, $37,72^\circ$ et $40,07^\circ$ sont attribuées au chlorhydrate de metformine.

Contrairement pour les autres bandes qui apparaissent sur le spectre, celle située à $2\theta = 14,29^\circ$ correspondant à une distance inter-réticulaire d_{hkl} égale à $6,19 \text{ \AA}$ qui est attribuée à la phase α -pseudo-orthorhombique du PLA rac a complètement disparue. Ce résultat a été déjà mis en évidence par S. Solarski [187] qui a enregistré l'absence de cette bande une fois que le PLA est mélangé avec le silicate type (C30B). L'absence de ce pic indique la bonne miscibilité des deux matériaux (PLA rac/MET) qui est facilement vérifiable par MEB. Cependant, les micrographies (figure 53) obtenues par microscopie électronique à balayage des formulations F15 et F35 montrent clairement la bonne adhésion de la matrice polymère avec le principe actif metformine, en calculant avec précision les dimensions des différentes particules, on a montré que la taille des cristaux de metformine est 5 à 10 fois plus importante que les particules du polymère qui est généralement trouvé sous forme d'agglomérats (nodule) ou dispersé et localisé au niveau des surfaces des cristaux de metformine. Cette dispersion des deux constituants ressemble à un enrobage partiel ou des fois totales où les cristaux de metformine se trouvent enrobés partiellement ou totalement par les particules de la matrice polymérique(PLA rac).

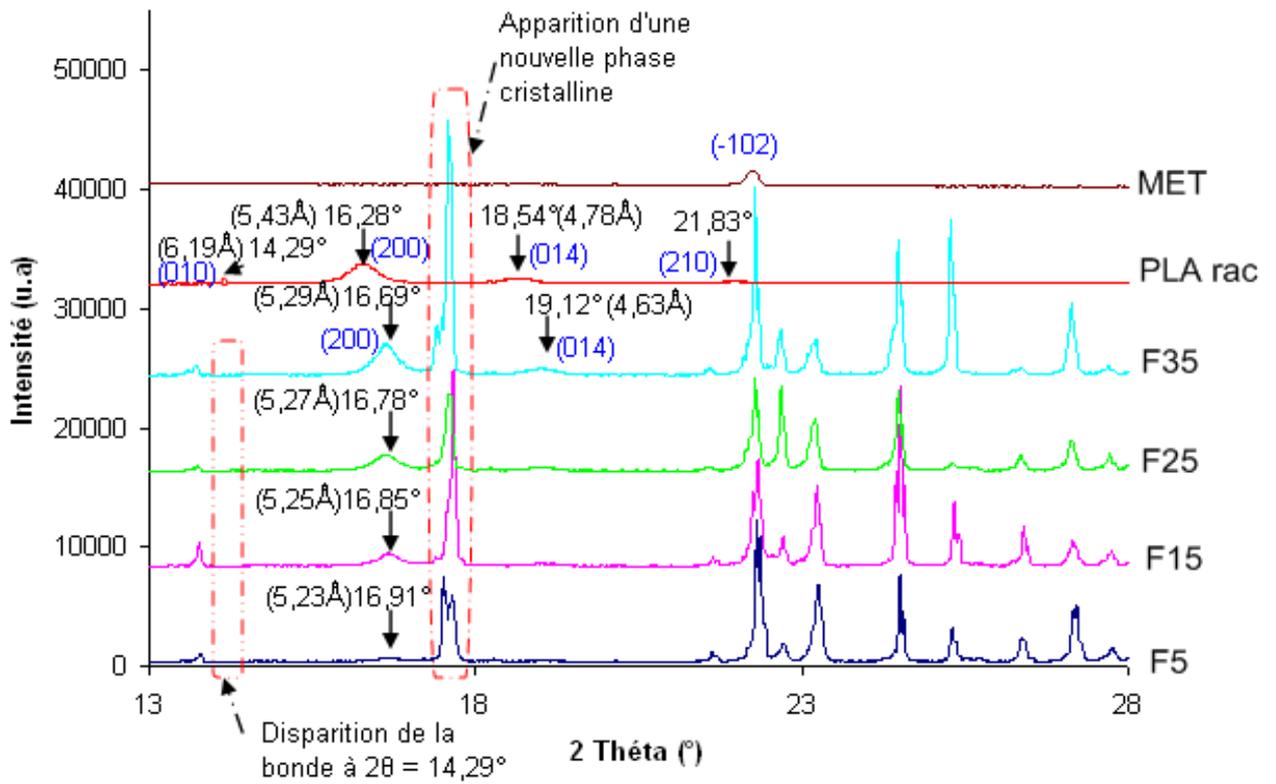


Figure 52 : Spectres DRX des différentes formulations (MET/PLA rac).

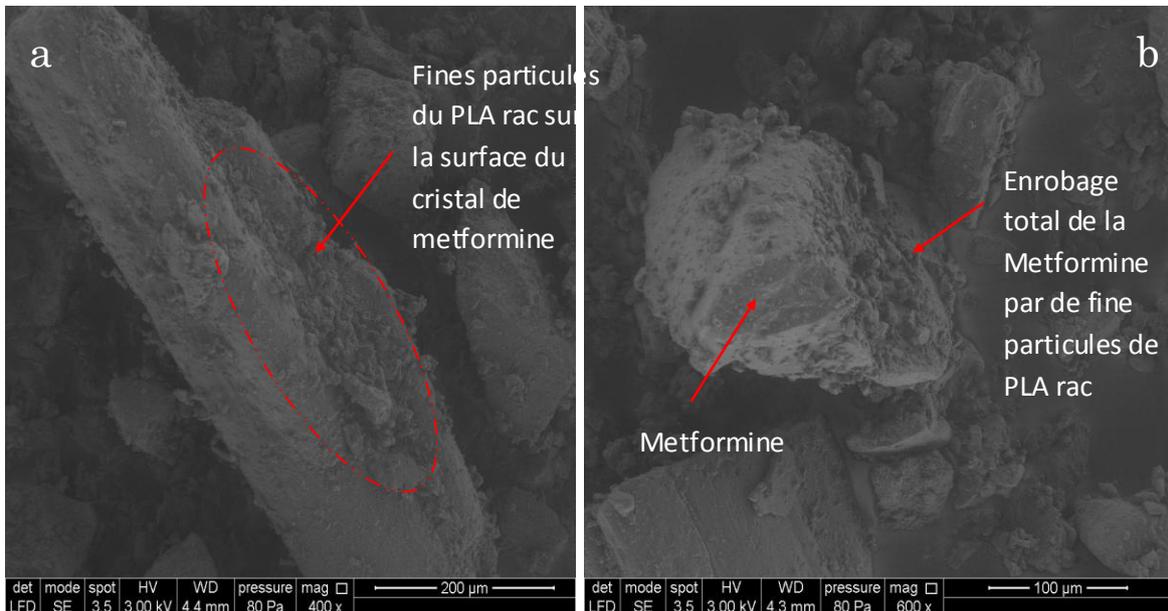


Figure 53 : Micrographies MEB des mélanges PLA rac/MET des différentes formulations (a) : formulation F35; (b) : formulation F15)

Il est à remarqué aussi sur le diffractogramme de la figure 52 un déplacement très clair des bandes de PLA rac située à $2\theta = 16,28^\circ$ ($d_{hkl} = 5,43\text{\AA}$), $18,54^\circ$ ($d_{hkl} = 4,78\text{\AA}$). Ce déplacement vers les angles plus élevées pour la formulation F35 est très visible jusqu'à atteindre les valeurs de $2\theta = 16,69^\circ$ ($d_{hkl} = 5,29\text{\AA}$), $19,12^\circ$ ($d_{hkl} = 4,63\text{\AA}$), ce qui caractérise une diminution de la distance inter réticulaire de la maille cristalline du PLA rac. Ce déplacement, moins important, continu à apparaître dans les autres formulations F25, F15 et F5 et l'application de la loi de Bragg permet de calculer les distances d_{hkl} qui sont respectivement de $5,27\text{\AA}$ ($2\theta = 16,78^\circ$), $5,25\text{\AA}$ ($2\theta = 16,85^\circ$) et $5,23\text{\AA}$ ($2\theta = 16,91^\circ$).

Il est également possible de détecter sur le diffractogramme un léger déplacement enregistré sur les pics de metformine vers les petits angles ce qui engendre une augmentation de la distance inter-réticulaire de la maille cristalline de la metformine.

L'analyse du diffractogramme des mélanges PLA rac/MET a révélée l'apparition d'un nouveau pic cristallin à $2\theta = 17,49^\circ$ non identifié auparavant dans le PLA rac pur et la metformine pure (figure 52). L'indexation des plans réticulaires qui caractérisent la metformine et le PLA rac confirme que cette bande ne peut être attribuée qu'à un nouveau plan réticulaire relatif à une nouvelle phase cristalline formée dans le mélange. Les liaisons par pont hydrogène entre le PLA rac et la metformine sont à envisager et participent à la modification de sa structure cristalline. Les liaisons hydrogène favorisent l'ordre et l'orientation linéaire (réarrangement) des chaînes. En se basant sur les structures chimiques du PLA rac et celle de la metformine, ces interactions pourraient être induite par la présence des groupements carbonyles dans le polymère et les fonctions amines et/ou imines présentes sur la metformine.

En comparant le spectre de DRX du PLA rac et celui de la formulation F35 où le déplacement est le plus important (figure 54), l'application de la loi de Bragg nous a permis de calculer les distances inter-réticulaires d_{hkl} qui passent respectivement de $3,89\text{\AA}$ à $4,10\text{\AA}$, de $3,04\text{\AA}$ à $3,10\text{\AA}$ et de $2,44\text{\AA}$ à $2,48\text{\AA}$. Cette augmentation ne peut s'expliquer que par l'insertion des chaînes de PLA rac entre les feuillets de la metformine, ce qui pourrait admettre une structure intercalée de la metformine.

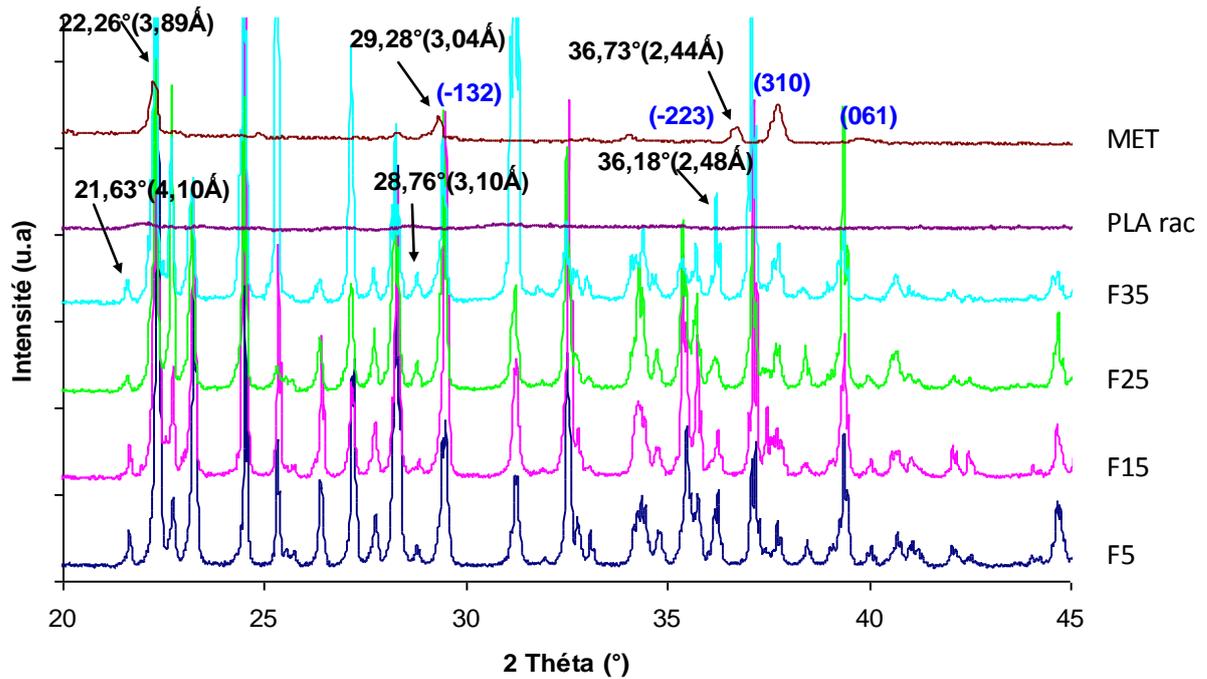


Figure 54: Courbes DRX montrant le déplacement des pics de la metformine dans le mélange PLArac/MET

II. 2. 1. 2. Mélange PDLLA/MET et PLLA/MET :

L'analyse des diffractogrammes des deux mélanges PDLLA/MET et PLLA/MET ont montré les mêmes constatations que celles du mélange PLA rac/MET vue précédemment (figures 55 et 57).

Pour ces deux mélanges, les pics suivants identifiés à $2\theta = 16,18^\circ$, $18,62^\circ$, $21,90^\circ$ et à $16,28^\circ$, $18,54^\circ$, $21,83^\circ$ appartiennent respectivement aux matrices PDLLA et PLLA. Le pic à $2\theta = 16,18^\circ$ ainsi que celui à $2\theta = 16,28^\circ$ sont visibles presque sur toutes les formulations mais les autres bandes sont visibles seulement sur les formulations les plus concentrées en PDLLA et en PLLA telles que F35 et F25. Les bandes situées à $2\theta = 22,26^\circ$, $28,32^\circ$, $29,28^\circ$, $34,09^\circ$, $36,73^\circ$, $37,72^\circ$, $40,07^\circ$ sont attribuées au chlorhydrate de metformine.

Il est aussi à remarquer que pour ces mélanges, les bandes situées à $2\theta = 14,33^\circ$ et à $2\theta = 14,68^\circ$ correspondant aux distances inter-réticulaire respectives $d_{hkl} = 6,17\text{\AA}$ et $d_{hkl} = 6,02\text{\AA}$ qui sont attribuées aux phases α -pseudo-orthorhombique du PDLLA et du PLLA ont complètement disparues. L'absence de ces pics indique aussi la bonne miscibilité des deux matériaux (PDLLA/MET) et (PLLA/MET) ainsi montrée dans les micrographies de microscopie électronique à balayage (figures 56 et 58), ces micrographies des formulations $F_{DL}15$, $F_{DL}35$, F_L15 et F_L35 montrent clairement la bonne adhésion des matrices polymères avec le principe actif metformine, en calculant avec précision les dimensions des différentes particules, on a montré que la taille des cristaux de metformine été 10 à 100 fois plus importante que les particules du polymère qui est généralement trouvé sous forme d'agglomérats ou de fines particules dispersées et localisées au niveau des

surfaces des cristaux de metformine. En constatant que ces derniers sont enrobés entièrement ou partiellement par les particules des la matrices polymériques (PDLLA et PLLA).

Il est à remarqué aussi sur les diffractogrammes des figures 55 et 57 un déplacement des bandes de PDLLA et de PLLA situées à $2\theta = 16,18^\circ$ ($d_{hkl} = 5,47\text{\AA}$), $18,62^\circ$ ($d_{hkl} = 4,76\text{\AA}$) pour le PDLLA et à $2\theta = 16,28^\circ$ ($d_{hkl} = 5,35\text{\AA}$), $18,54^\circ$ ($d_{hkl} = 4,66\text{\AA}$). Ces déplacements, pour les formulations F_{DL35} et F_{L35} , vers les angles plus élevées, est très visible jusqu'à atteindre les valeurs de $2\theta = 16,66^\circ$ ($d_{hkl} = 5,31\text{\AA}$), $18,97^\circ$ ($d_{hkl} = 4,67\text{\AA}$) pour le mélange PDLLA/MET et $2\theta = 16,73^\circ$ ($d = 5,29\text{\AA}$), $19,12^\circ$ ($d = 4,63\text{\AA}$) pour le mélange PLLA/MET

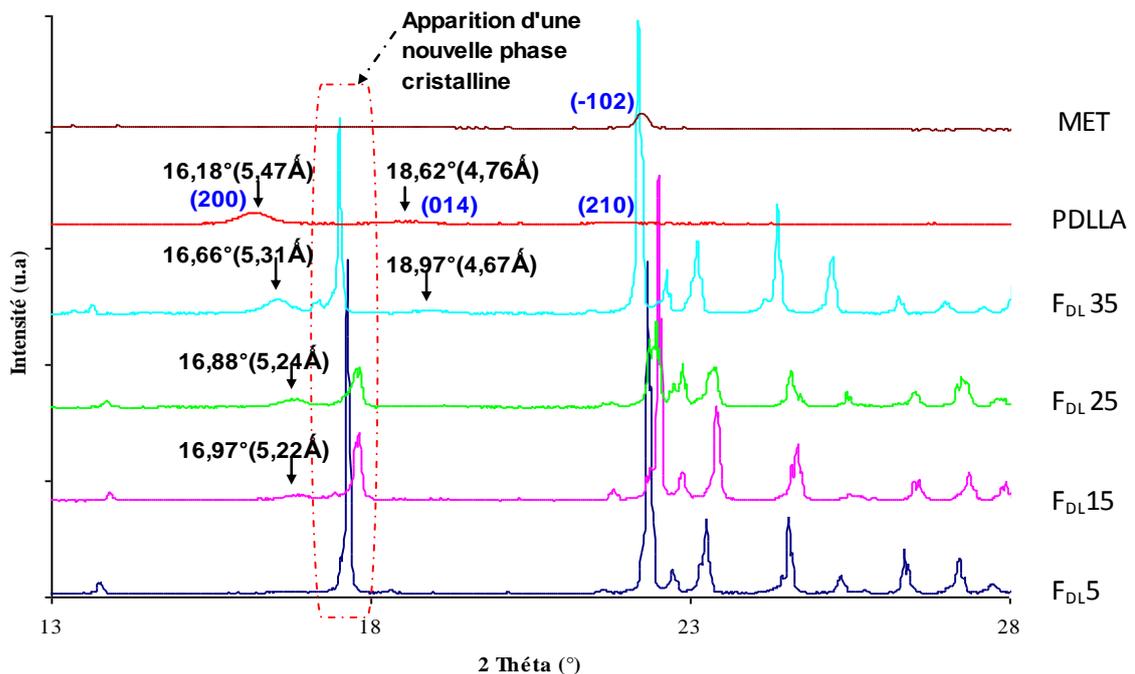
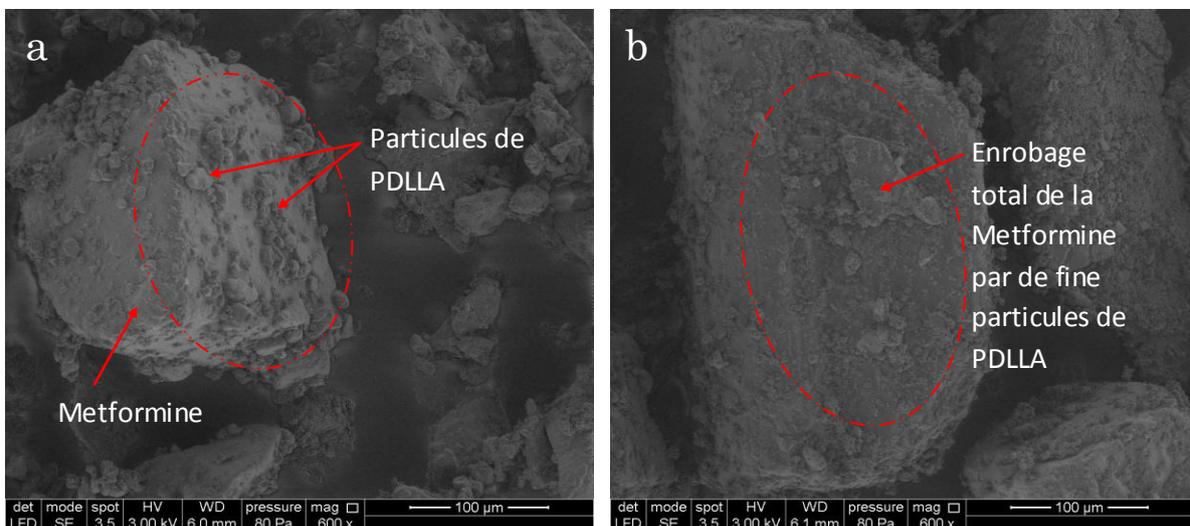


Figure 55 : Spectres DRX des différentes formulations (PDLLA/MET).



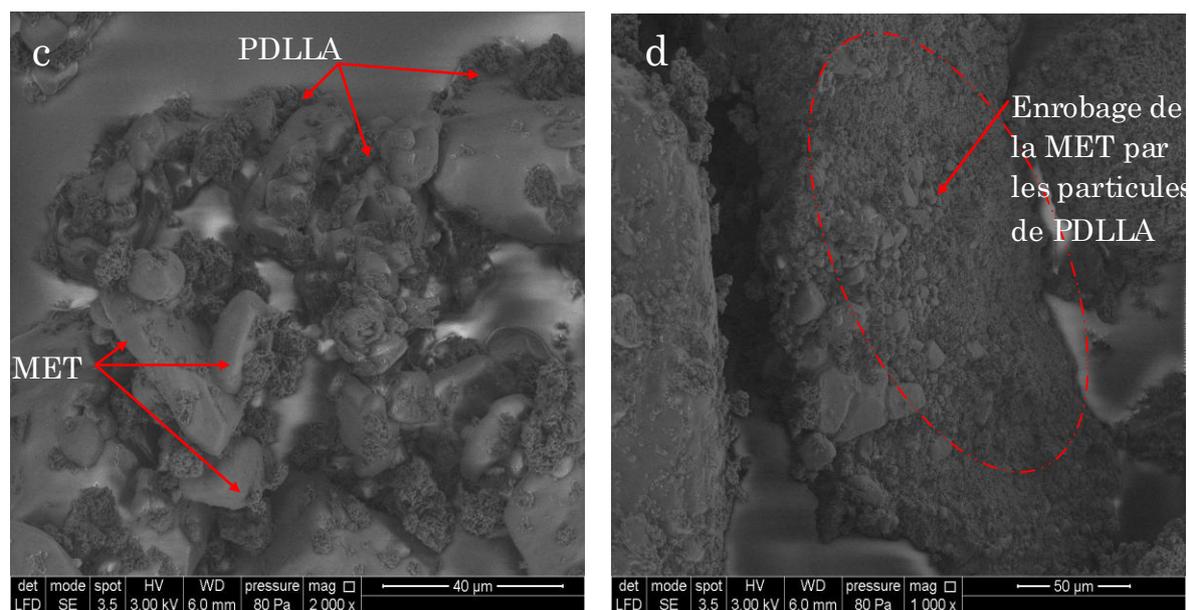


Figure 56 : Micrographies MEB des mélanges PDLLA/MET

(a) : F_{DL15} grossissement à 100 µm ; (b) : F_{DL35} grossissement à 100 µm.

(c) : F_{DL15} grossissement à 40 µm ; (d) : F_{DL35} grossissement à 50 µm.

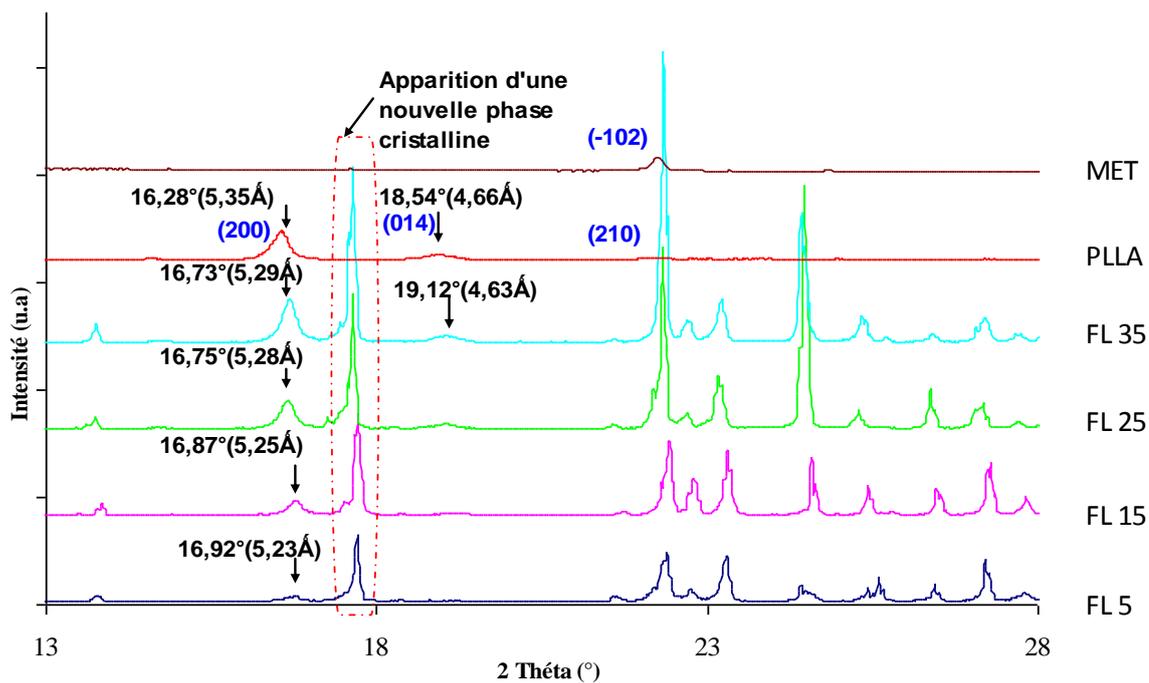


Figure 57 : Spectres DRX des différentes formulations (PLLA/MET).

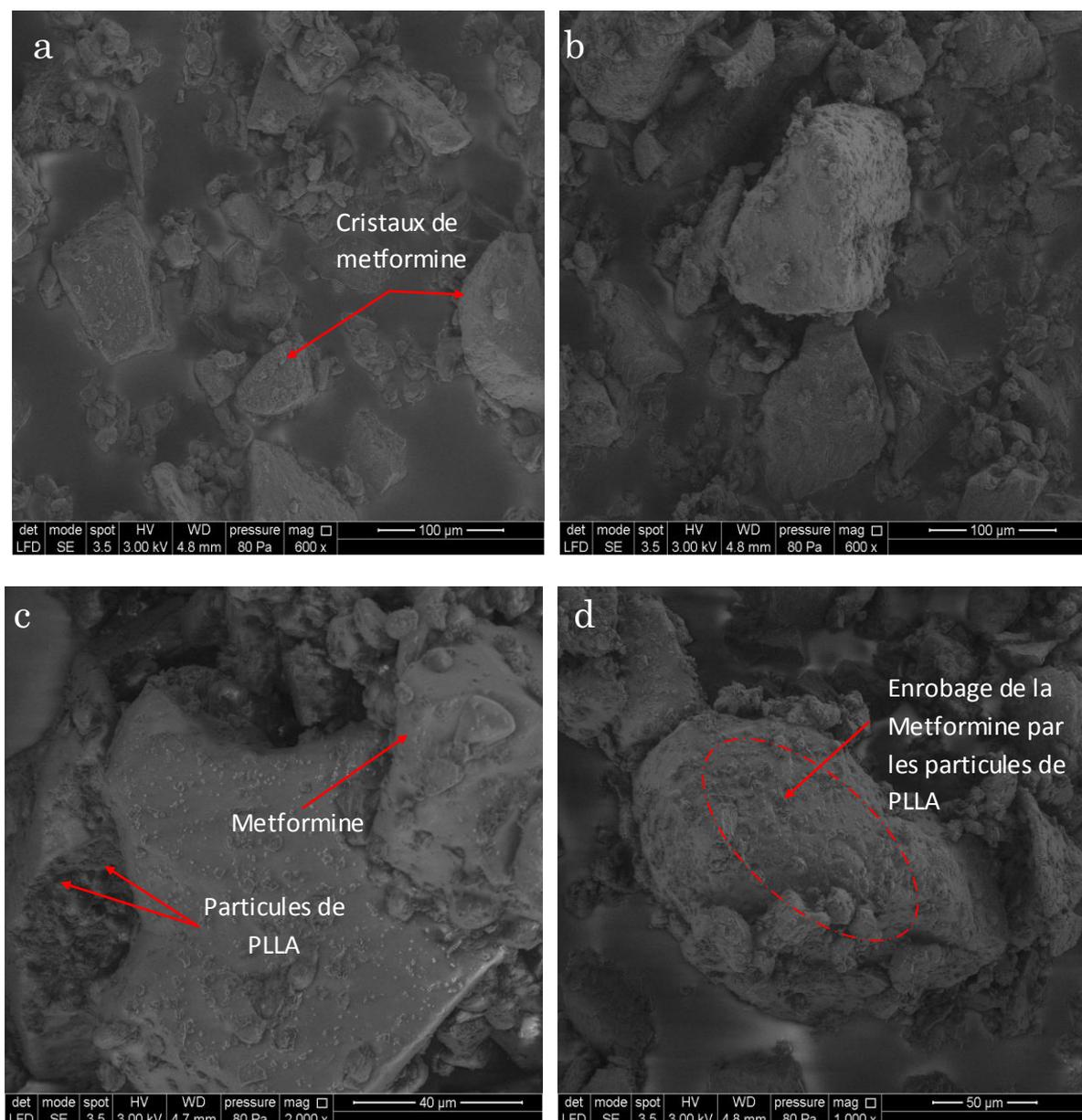


Figure 58 : Micrographies MEB du mélange (PLLA/MET)

(a) : $FL15$ grossissement à $100\ \mu\text{m}$; (b) : $FL35$ grossissement à $100\ \mu\text{m}$.

(c) : $FL15$ grossissement à $40\ \mu\text{m}$; (d) : $FL35$ grossissement à $50\ \mu\text{m}$.

Pour la formulation F_L35 où le déplacement est très clair (figure 59), l'application de la loi de Bragg nous a permis de calculer les distances inter-réticulaires d_{hkl} qui passent respectivement de $3,89\text{\AA}$ à $4,08\text{\AA}$, de $3,04\text{\AA}$ à $3,19\text{\AA}$ et de $2,38\text{\AA}$ à $2,46\text{\AA}$. Cette augmentation est expliquée par l'insertion des chaînes de PLLA entre les feuillets de la metformine, ce résultat est observé aussi dans le cas de la matrice PDLLA où un déplacement des pics dans la formulation $F_{DL}35$ est très visible les distances inter-réticulaires d_{hkl} passent de $3,89\text{\AA}$ à $4,11\text{\AA}$, de $3,04\text{\AA}$ à $3,29\text{\AA}$ et de $2,38\text{\AA}$ à $2,42\text{\AA}$ (figure 60).

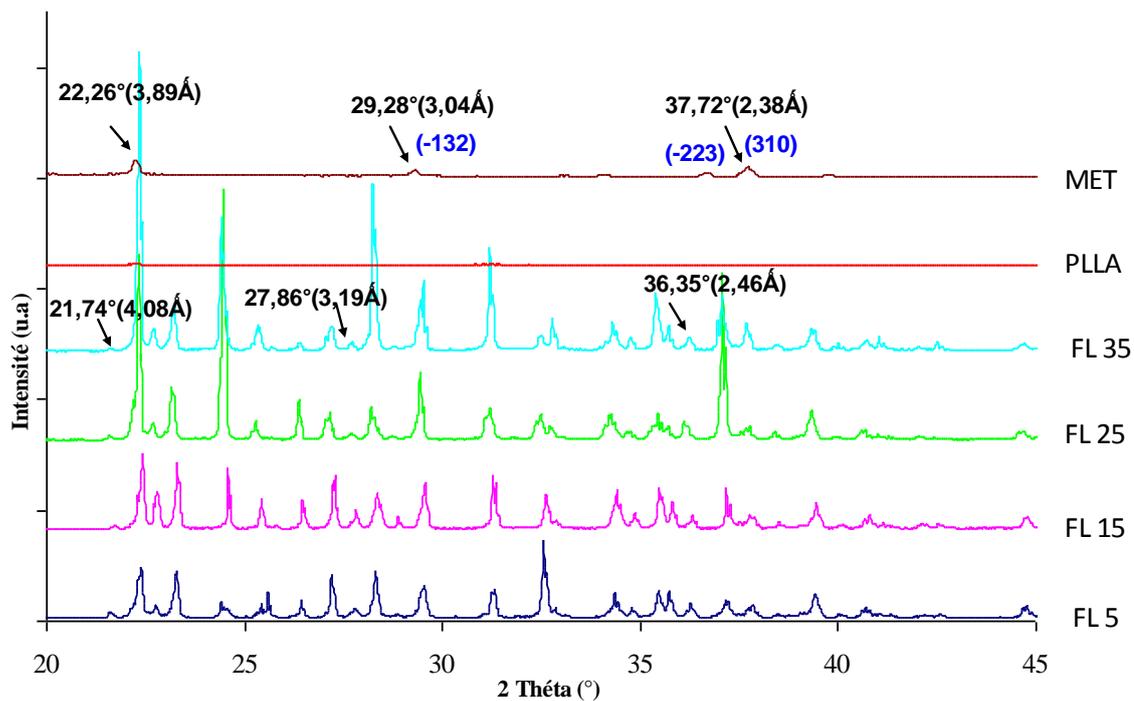


Figure 59 : Courbes DRX montrant le déplacement des pics de la metformine dans le mélange PLLA/MET

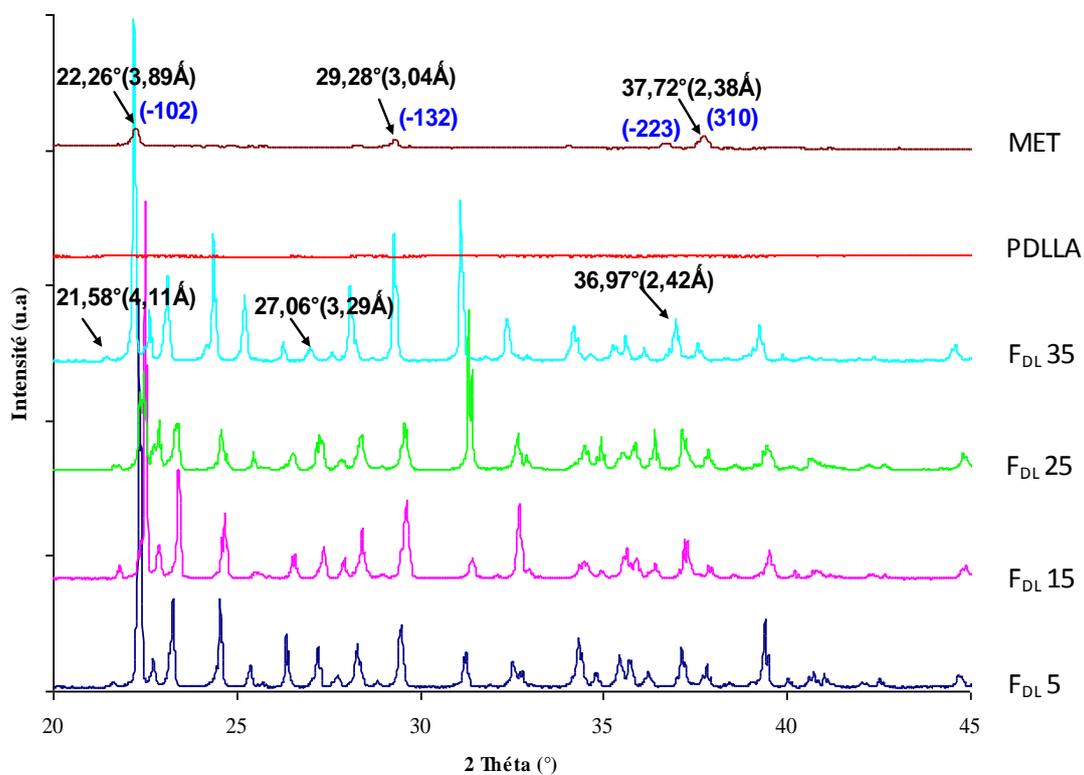


Figure 60 : Courbes DRX montrant le déplacement des pics de la metformine dans le mélange PDLA/MET

Dans le même cas l'incorporation des matrices PDLLA et PLLA dans le chlorhydrate de metformine a conduit à l'apparition d'un nouveau pic cristallin à $2\theta = 17,55^\circ$ et à $17,70^\circ$ non identifié auparavant dans le PDLLA et dans le PLLA purs et la metformine pure (figures 55 et 57). L'indexation des plans réticulaires qui caractérisent la metformine et les matrices PDLLA et PLLA confirme que cette bande est un nouveau plan réticulaire relatif à une nouvelle phase cristalline formée dans le mélange. Ce résultat a été observé aussi ci-dessus pour la formulation PLA rac/MET où ce phénomène a été attribuée à d'éventuels interactions physiques de types liaisons par pont d'hydrogène entre les chaînes de PLA et les molécules de metformine.

II. 2. 2. Analyse par spectrophotométrie IRTF :

La spectroscopie IRTF nous permet en premier lieu d'examiner la présence de groupements fonctionnels et en deuxième lieu d'étudier les liaisons et les interactions susceptibles d'établir entre les différents groupements d'un mélange. L'établissement de ces liaisons se traduit généralement par la formation de nouvel états physique dû au changement des énergies vibratoires et de déformations à l'échelle intra et intermoléculaire. Ces liaisons s'expriment dans le spectre soit par l'apparition de nouvelles bandes, leurs déplacements, leurs changements de formes et parfois par leurs disparitions.

Les spectres IRTF obtenus pour les différentes formulations (PLA rac/MET, PDLLA/MET et PLLA/MET) (figures 61, 62 et 63) montrent que certaines bandes d'absorption ne sont que la superposition des bandes des deux matériaux purs en d'autres terme, ces bandes ne sont pas affecté par la composition du mélange (PLA/ chlorhydrate de metformine).

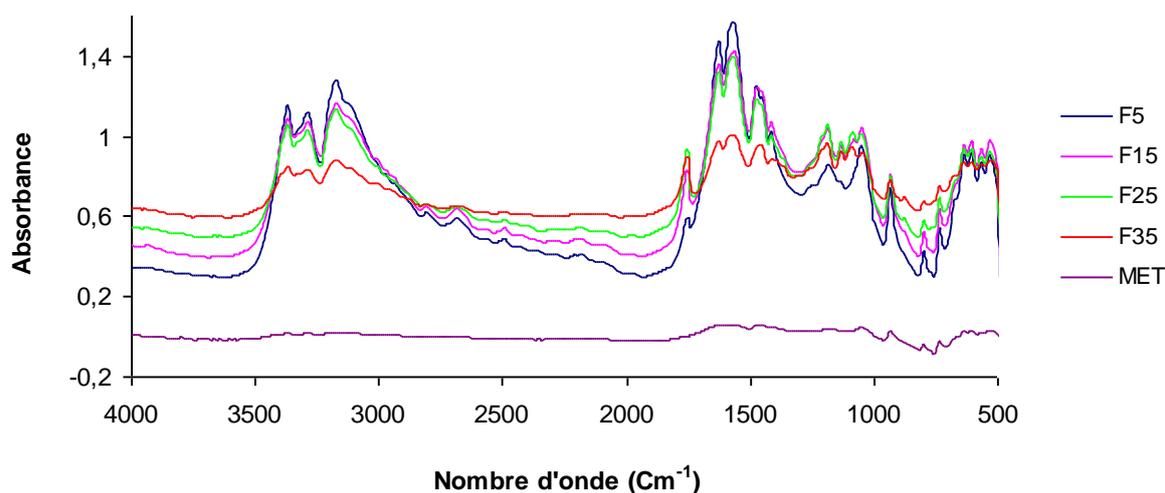


Figure 61: Spectres IRTF des différentes formulations (PLA rac/MET)

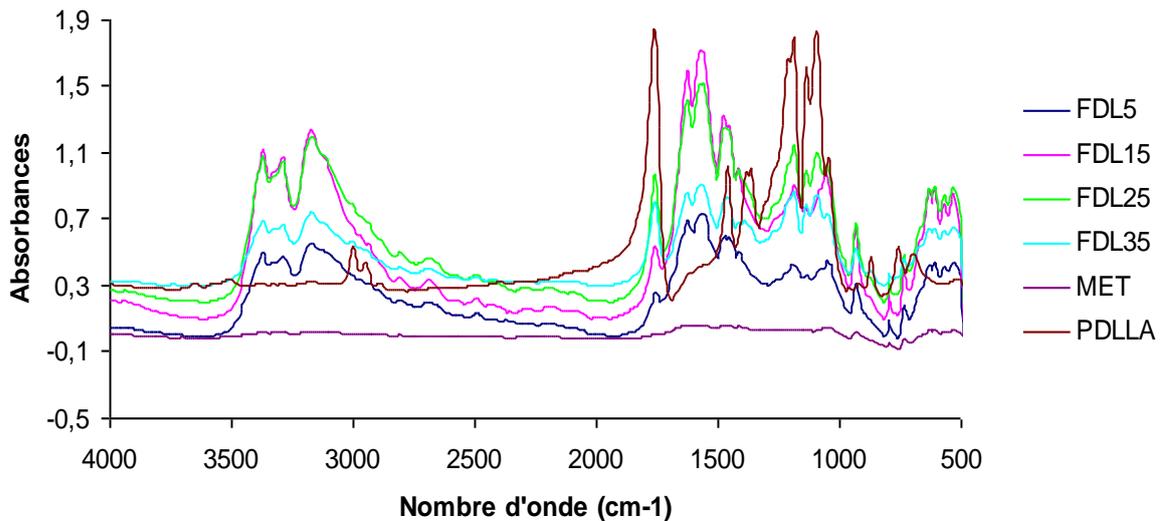


Figure 62: Spectres IRTF des différentes formulations (PDLLA/MET)

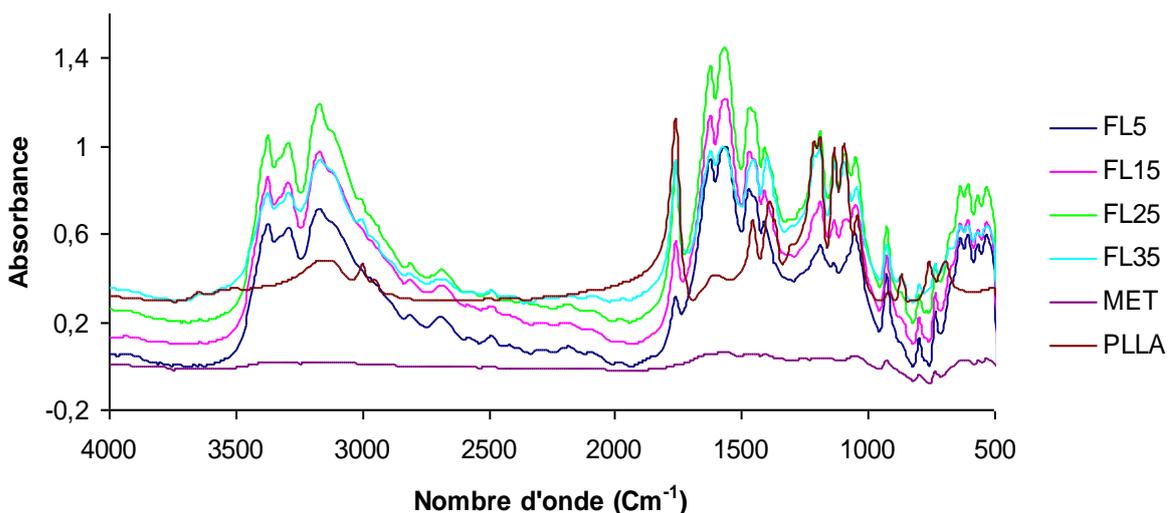


Figure 63: Spectres IRTF des différentes formulations (PLLA/MET)

En examinant de près ces spectres dans la région d'absorption des carbonyles des trois matrices PLA rac, PDLLA et PLLA, la bande à 1770 cm^{-1} se trouve décalée vers les hautes fréquences à 1773 cm^{-1} dans le mélange PLA rac/MET (figure 64) et vers $1772,7\text{ cm}^{-1}$ dans le mélange PDLLA/MET (figure 65) et vers 1760 cm^{-1} dans le mélange PLLA/MET (figure 66). Ceci est dû probablement à l'établissement des liaisons hydrogène susceptible d'être formée entre les doublets libre des carbonyles de la fonction ester des polymères de PLAs et l'hydrogène de la fonction amine et/ou imine de la metformine. Ces mêmes observations ont été établies par Jingjun Huang et al. [188] qui se sont intéressé à un mélange physique à base de la nifedipine (hypotenseur) et un système binaire composé d'un

copolymère de méthacrylate d'ammonium et d'éthyle cellulose. Dans leur analyse, ils ont attribué le déplacement du groupement carbonyle de la nifedipine de 1679 cm^{-1} vers 1705 cm^{-1} aux liaisons hydrogènes établies avec le copolymère. James E. Patterson et al. [189] à leurs tours en travaillant sur un mélange dipyrindamole/povidone(PVP) ont constaté le déplacement de la bande carbonyle de la povidone de 1600 cm^{-1} vers 1666 cm^{-1} . Ils ont expliqué ce phénomène par l'établissement des liaisons hydrogènes avec les groupements de la dipyrindamole et les doublets libres des carbonyles de la povidone.

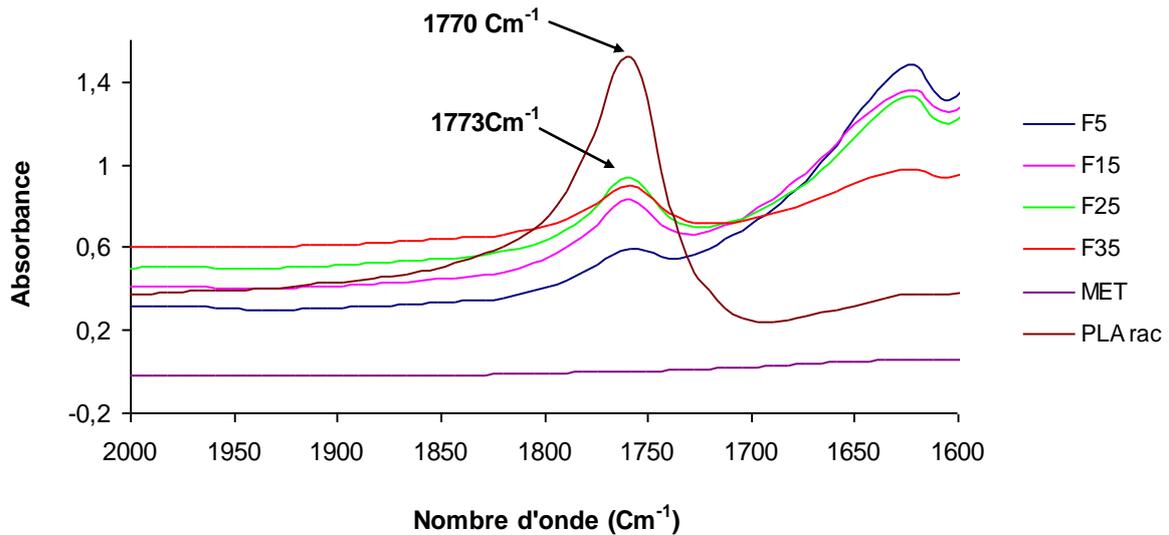


Figure 64 : Spectres IRTF des différentes formulations du mélange PLA rac/MET.

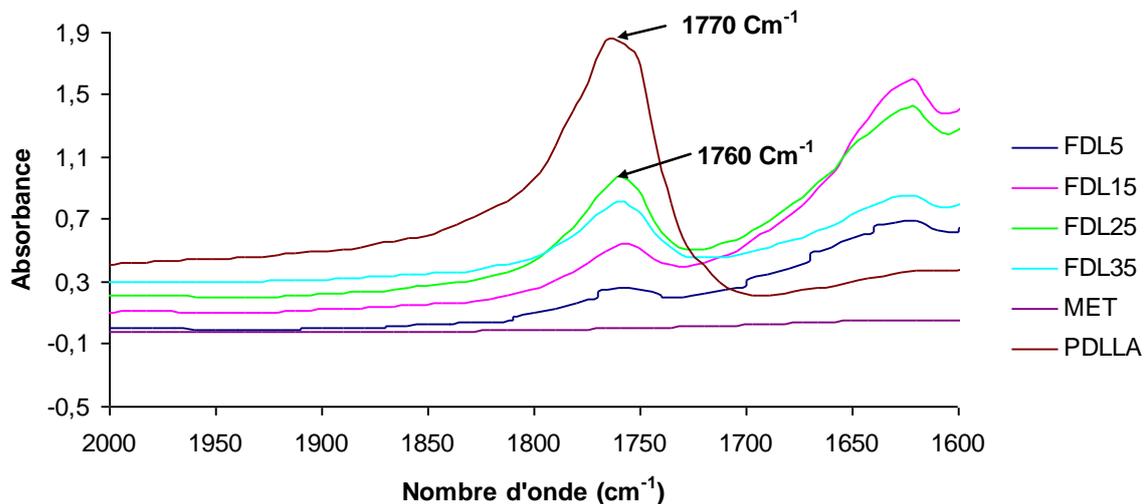


Figure 65 : spectres IRTF des différentes formulations du mélange PDLLA/MET.

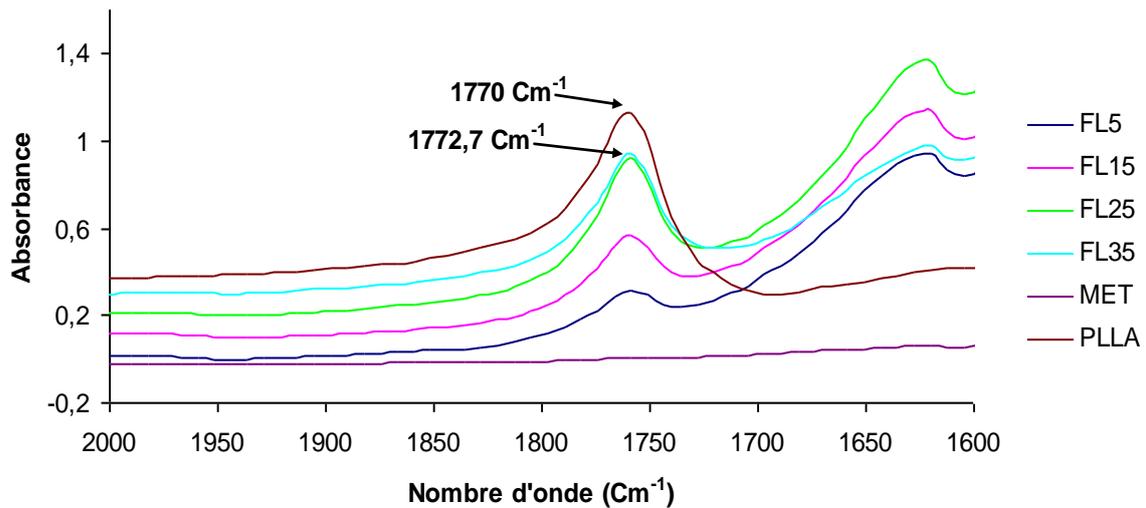


Figure 66 : Spectres IRTF des différentes formulations du mélange PLLA/MET.

L'ensemble de toutes ces explications justifie clairement l'existence de la liaison hydrogène entre les groupements amine et/ou imine de la metformine avec le groupement carbonyle de la fonction ester du PLA.

Les spectres IRTF des mélanges avec les différents polymères montrent que l'intensité de la délocalisation pour l'ensemble des bandes est faible. On peut penser que les interactions citées auparavant ne se sont déroulées qu'en surface. Les résultats obtenus par MEB justifient cette constatation vu que la majorité des cristaux de la metformine sont entourés sur la surface par les particules de PLA.

L'étude de la région comprise entre $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ (figures 67, 68 et 69) a révélée l'apparition de deux bandes spectrales situées à 3290 cm^{-1} et à 3370 cm^{-1} dans les spectres des formulations des différents mélanges qui ne sont apparues ni dans le spectre de la metformine ni dans celui des trois matrices PLA. Ces changements sont expliqués par beaucoup d'auteurs [182, 188, 189] par le développement de nouveaux états physiques dans les mélanges. On remarque aussi la disparition des certaines bandes telles que celles situées entre $1460\text{-}1470\text{ cm}^{-1}$, 2970 cm^{-1} et entre $3010\text{-}3020\text{ cm}^{-1}$ qui correspondent respectivement à la δ as CH_3 , vs CH_3 et à $\nu\text{ C-H}$. Les mêmes remarques ont été constatées pour les bandes des phases cristallines 764 cm^{-1} et amorphes 872 cm^{-1} où leurs disparition dans les différentes formulations ne peut être expliqué que par la bonne dispersion des particules de poly (acide lactique) et celles de metformine. Ce résultat est clairement démontré par microscopie électronique à balayage et le même constat a été rapporté par Nugraha Edhi SUYATMA [4] en travaillant sur un mélange PLA/chitosane.

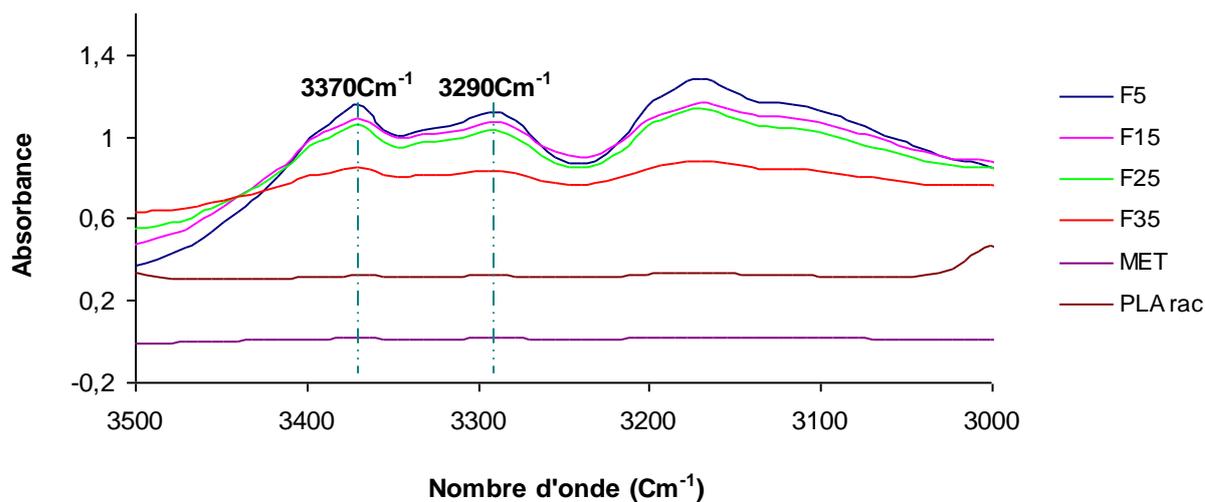


Figure 67 : Spectre IRTF des différentes formulations (PLArac/MET)

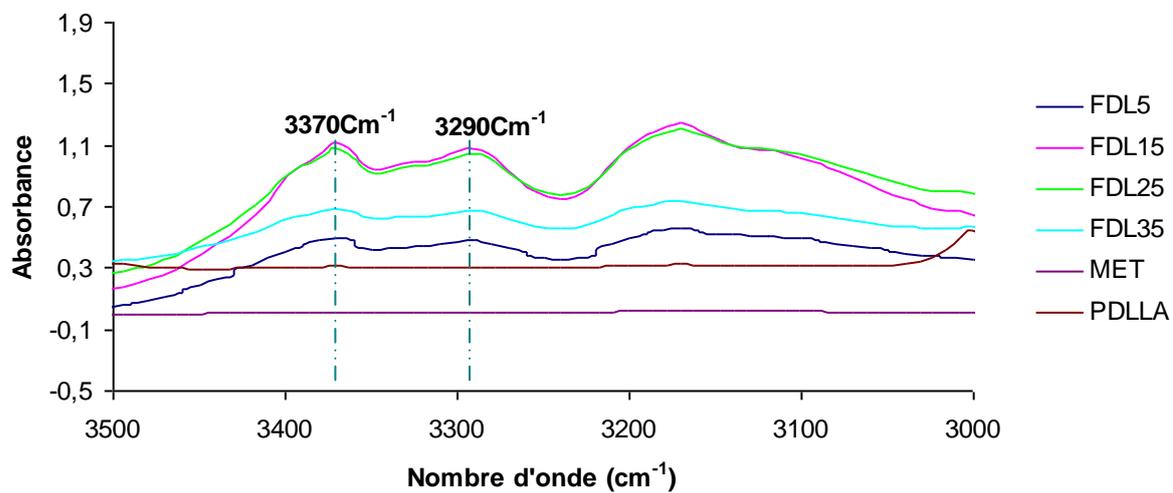


Figure 68 : Spectre IRTF des différentes formulations (PDLLA/MET)

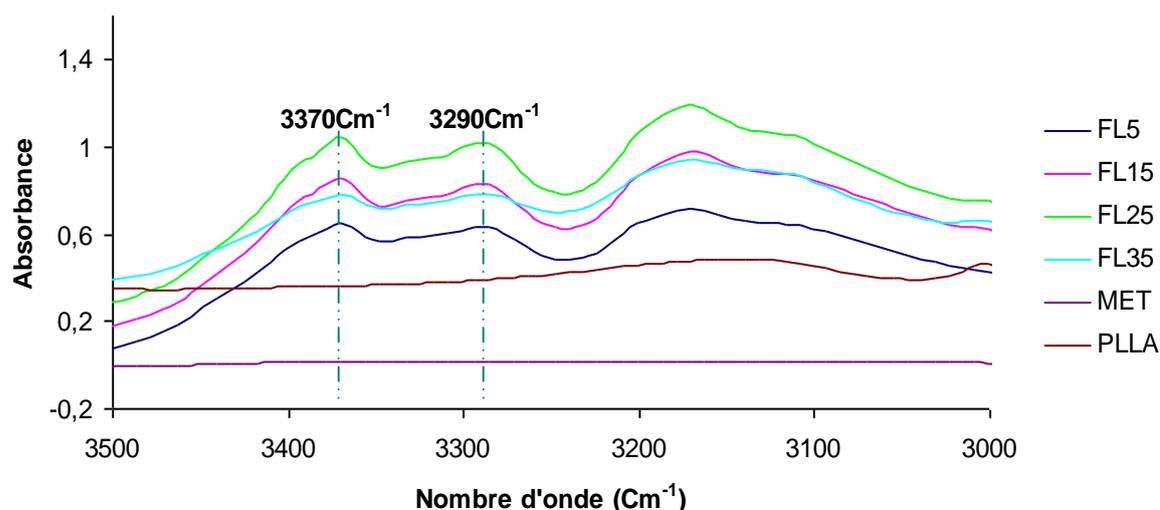


Figure 69 : Spectre IRTF des différentes formulations (PLLA/MET)

II. 3. Préparation des milieux physiologiques :

Des milieux simulant des milieux physiologiques des compartiments pseudo gastrique pH = 4,7 gastriques et intestinal pH = 6,8 ont été préparés par la méthode présentée dans le chapitre II (partie expérimentale, page 58).

II. 4. Cinétique de libération de la metformine à travers les matrices des trois polymères PLA :

Le moyen le plus approprié pour améliorer la biodisponibilité d'un principe actif metformine initialement très hydrophile est son incorporation dans une matrice polymérique hydrophobe. Pour retarder sa vitesse de libération, des recherches plus poussées [137, 138, 139] dans le domaine médicale admettent qu'effectivement les polyesters et essentiellement le polyacide lactique trouve un intérêt majeur dans ce domaine, ces propriétés de biodégradabilité, biorésorbabilité, et de biocompatibilité lui permettent de faire office de système à libération prolongée.

La préparation de nouvelles formulations à libération prolongée consiste en un simple mélange physique à l'état de poudre entre le polyacide lactique et le chlorhydrate de metformine. Après avoir préparé ces formulations, des comprimés de forme cylindriques ont été obtenues Cette élaboration a pour seul but de diminuer la surface de contact de la metformine avec les milieux simulant des milieux physiologiques et de ce fait de retarder et de contrôler sa libération dans le temps.

Dans cette partie, nous exposons les principaux résultats de libération de la metformine obtenu in vitro par l'essai de dissolution. Le but est d'évaluer en premier lieu l'effet des différentes fractions des trois polymères PLA, incorporées dans les différentes formulations, sur la cinétique de relargage, et en deuxième lieu de voir l'influence de l'acidité du milieu environnant sur la vitesse de relargage de la metformine.

II. 4-1. Influence de la fraction des PLAs incorporés sur la cinétique de relargage de la metformine :

Des formulations avec différentes proportions des trois polymères de polyacide lactique et de metformine ont été préparées afin d'étudier l'effet des fractions des PLAs incorporés sur la vitesse et l'allure des cinétiques de relargage de la metformine. Les tableaux suivant indiquent la nomenclature et la composition de toutes les formulations élaborées avec les trois polymères.

Tableau 18 : Formulations élaborées avec la poly (acide lactique) racémique :

Formulations	F5	F15	F25	F35
Metformine (MET) (en mg)	850	850	850	850
PLA rac (en %)	5	15	25	35

Tableau 19 : Formulations élaborées avec le poly (D,L-acide lactique) :

Formulations	F _{DL} 5	F _{DL} 15	F _{DL} 25	F _{DL} 35
Metformine (MET) (en mg)	850	850	850	850
PDLLA (en %)	5	15	25	35

Tableau 20 : Formulations élaborées avec le poly (L(+)-acide lactique) :

Formulations	F _L 5	F _L 15	F _L 25	F _L 35
Metformine (MET) (en mg)	850	850	850	850
PLLA (en %)	5	15	25	35

II. 4-1-1. Essais de dissolution pour les formulations élaborées avec le PLA rac :

Les graphiques présentés sur les figures 70 et 71 représentent respectivement l'évolution de la concentration de la metformine libérée à pH = 4,7 et à pH = 6,8 en fonction du temps pour les différentes formulations.

On constate que l'incorporation du poly (acide lactique) racémique a induit un effet retard important de relargage de la metformine et qui est proportionnelle à la fraction de PLA incorporée. Pour la formulation F5 contenant 5 % de PLA rac., on remarque une allure pratiquement analogue de la cinétique de libération de la metformine à celle du glucophage

commercial dans les deux milieux physiologiques. D'après les courbes tracées ci-dessous, on conclue que la fraction de la metformine, incorporée initialement (850 mg) dans les différentes formulations, a été libérée complètement d'une manière progressive dans le temps.

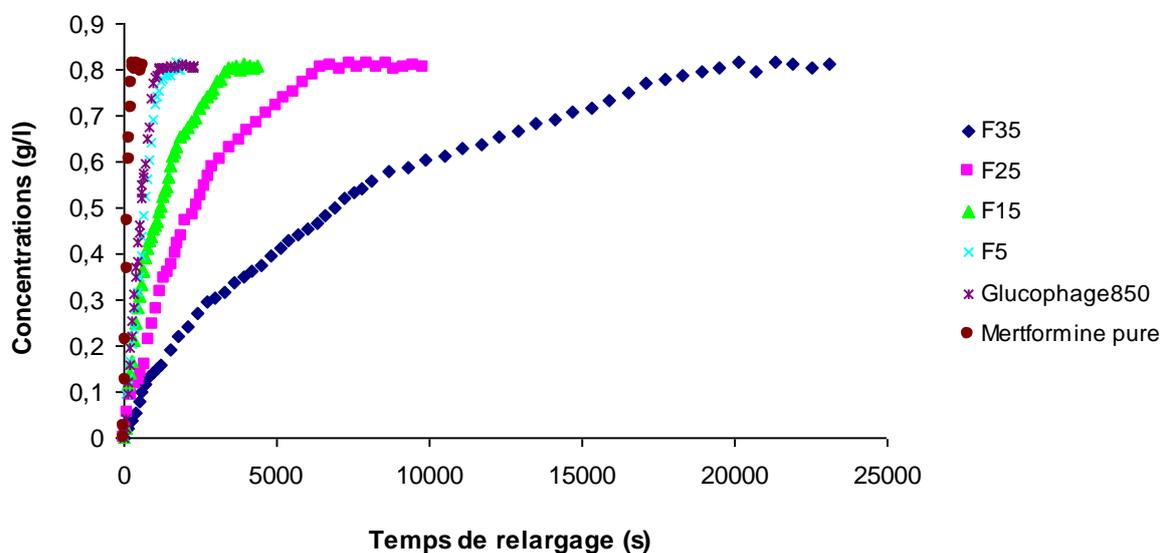


Figure 70 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à $pH=4,7$.

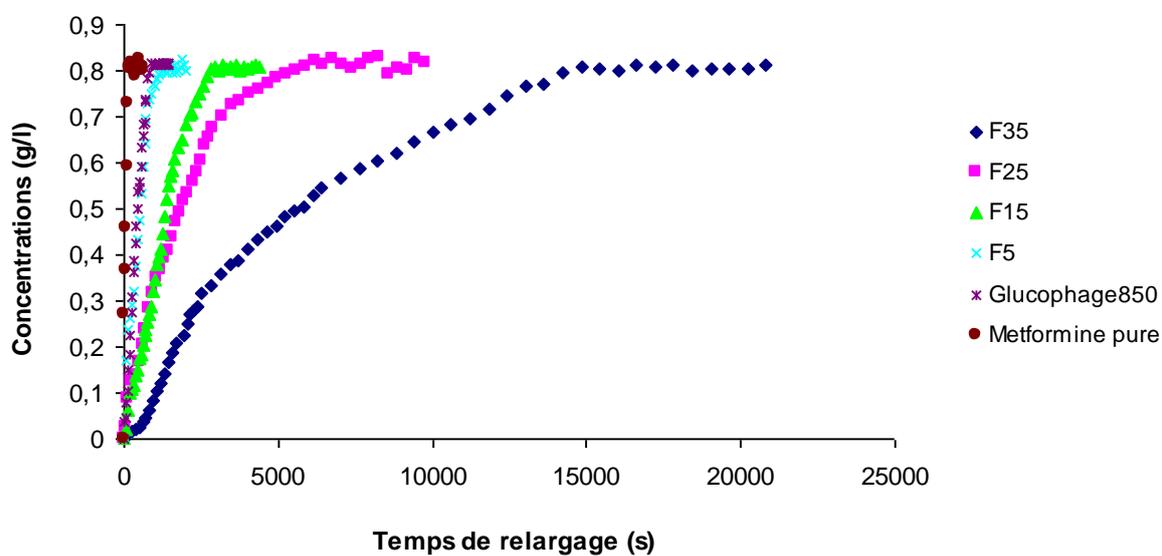


Figure 71 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à $pH=6,8$.

Les vitesses de libérations (V (g/s.l)) de la metformine à travers la matrice poly (acide lactique) racémique des différentes formulations sont calculées pour la partie linéaire des courbes représentantes de la cinétique de libération pour les deux pH. L'ensemble de ces valeurs est résumé dans le tableau 21.

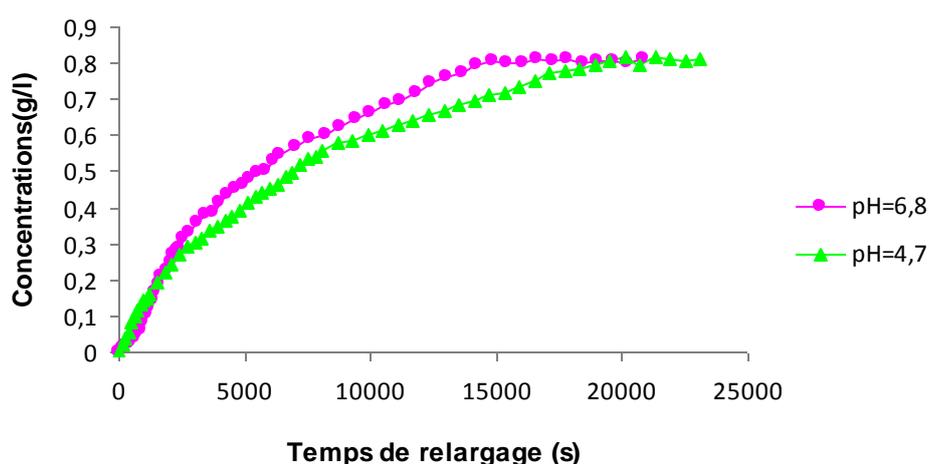
Tableau 21 : Vitesse de libération de la metformine dans les deux pH.

pH du milieu	Vitesse de relargage ($\text{g} \cdot \Gamma^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	
	4,7	6,8
F5	$6,084 \cdot 10^{-4}$	$7,519 \cdot 10^{-4}$
F15	$2,834 \cdot 10^{-4}$	$5,862 \cdot 10^{-4}$
F25	$2,491 \cdot 10^{-4}$	$3,30 \cdot 10^{-4}$
F35	$3,561 \cdot 10^{-5}$	$4,746 \cdot 10^{-5}$

D'après les résultats du tableau 21, la vitesse de libération est inversement proportionnelle à la quantité de PLA incorporée. Plus la formulation est concentrée en PLA rac, plus la vitesse de libération de la metformine diminue. A titre d'exemple, à pH = 4,7, la vitesse de libération de la metformine dans la formulation F5 est de $6,084 \cdot 10^{-4} \text{ g} \cdot \Gamma^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, alors que pour la formulation F35, on remarque que la vitesse diminue pour atteindre une valeur de $3,561 \cdot 10^{-5} \text{ g} \cdot \Gamma^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Afin de comprendre l'effet du pH sur la cinétique de libération de la metformine, nous avons tracé l'évolution de sa concentration, pour chaque formulation dans les deux milieux physiologiques en fonction du temps.

Les graphiques présentés sur les figures 72, 73, 74 et 75 exposent les variations de la concentration de la metformine libérées pour les deux pH pour chaque formulation.

**Figure 72** : Cinétique de relargage de la metformine dans F35 dans les deux pH.

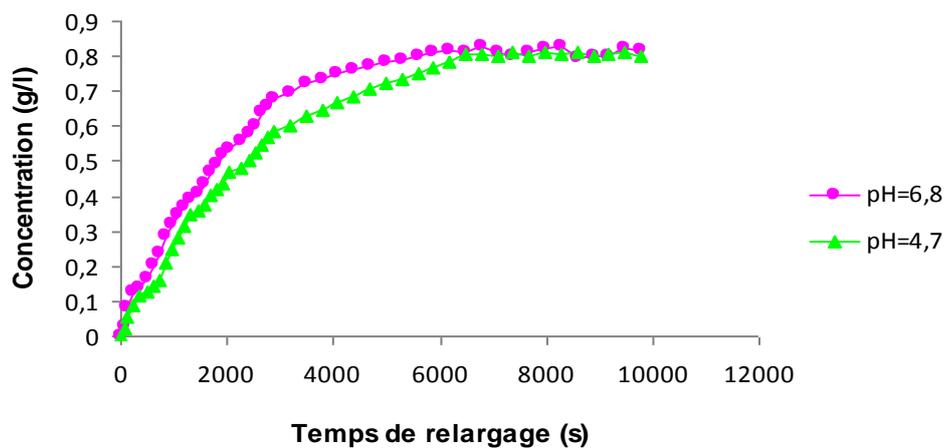


Figure 73 : Cinétique de relargage de la metformine dans F25 dans les deux pH.

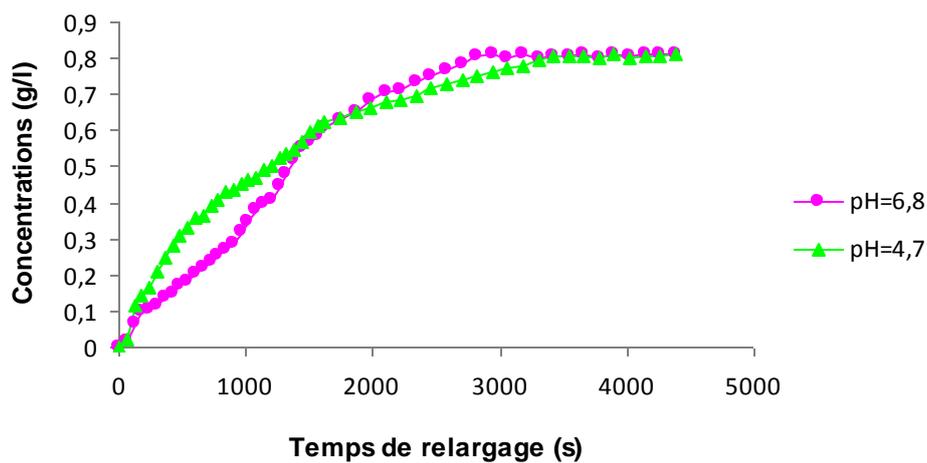


Figure 74 : Cinétique de relargage de la metformine dans F15 dans les deux pH.

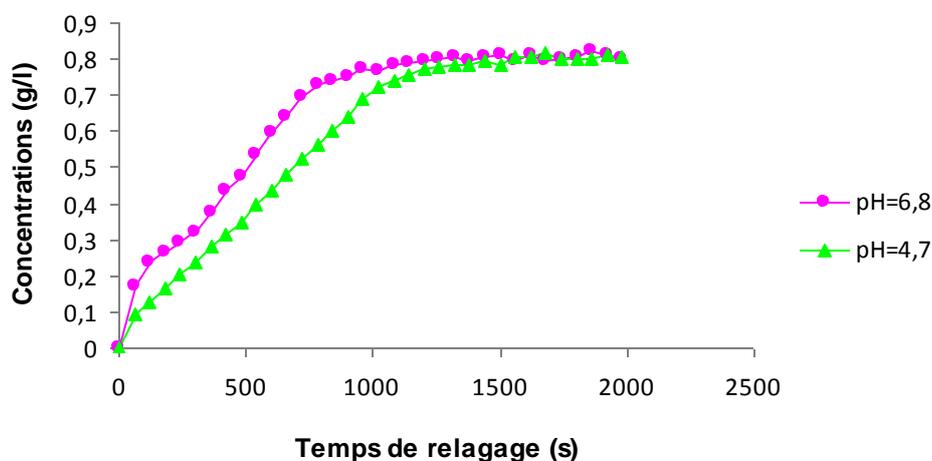


Figure 75 : Cinétique de relargage de la metformine dans F15 dans les deux pH.

En résumé, l'histogramme présenté sur la figure 76 montre la variation des temps de libération en fonction de la fraction du PLA rac incorporé dans les deux milieux physiologiques (pH = 4,7 et 6,8).

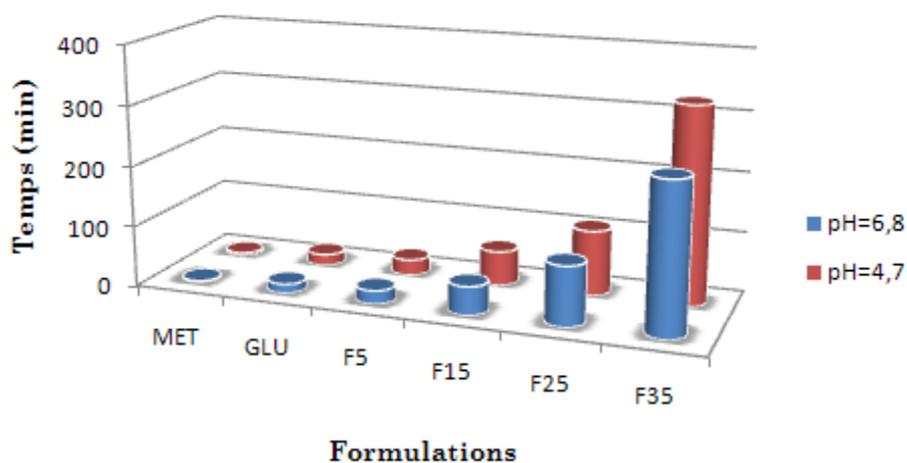


Figure 76 : Variation du temps de libération en fonction de la fraction du PLA rac incorporé à pH = 4,7 et à pH = 6,8.

D'après l'histogramme, il est clairement montré que le temps de relargage de la metformine dans les deux pH est impérativement lié à la fraction du PLA rac incorporé. En comparant le temps de relargage de la metformine pure à pH = 4,7 (5 min) et celui du glucophage 850 mg (18,5 min), il est évident de conclure que la metformine formulée avec le PLA rac présente un temps de libération plus prolongé, qui augmente avec la fraction du PLA rac incorporée. On constate que l'incorporation d'une fraction de 5 % de PLA rac

aboutit à un temps de relargage légèrement plus retardé qu'avec le glucophage 850 mg commercial. Dans le cas du milieu physiologique à pH = 6,8, les mêmes observations que pour le milieu à pH = 4,7 ont été remarquées. Cependant, les temps de relargage sont légèrement moins élevés.

Le tableau 22 résume les différents temps de relargage de la metformine pour toutes les formulations dans les deux milieux physiologiques. Il est nettement révélé que le temps de relargage de la metformine est beaucoup plus rapide dans le milieu à pH = 6,8 comparé à celui du pH = 4,7 et ce résultat est pratiquement observé pour toutes les formulations.

Tableau 22 : Temps de libération de la metformine pour les différentes formulations dans les deux milieux physiologiques.

	pH = 4,7	pH = 6,8
Formulations	Temps (min)	
F5	26	22
F15	57	47
F25	108	98
F35	325	247

II. 4-1-2. Essai de dissolution pour les formulations élaborées avec le poly (D,L-acide lactique) (PDLA) :

La même étude a été effectuée, pour voir l'effet de l'incorporation de la matrice polymérique de poly (D,L-acide lactique), sur la libération de la metformine. Les graphiques présentés sur les figures 77, 78 montrent respectivement l'évolution de la concentration de la metformine libérée, à pH = 4,7 et à pH = 6,8, en fonction du temps pour les différentes formulations élaborées avec les différentes fractions du PDLA.

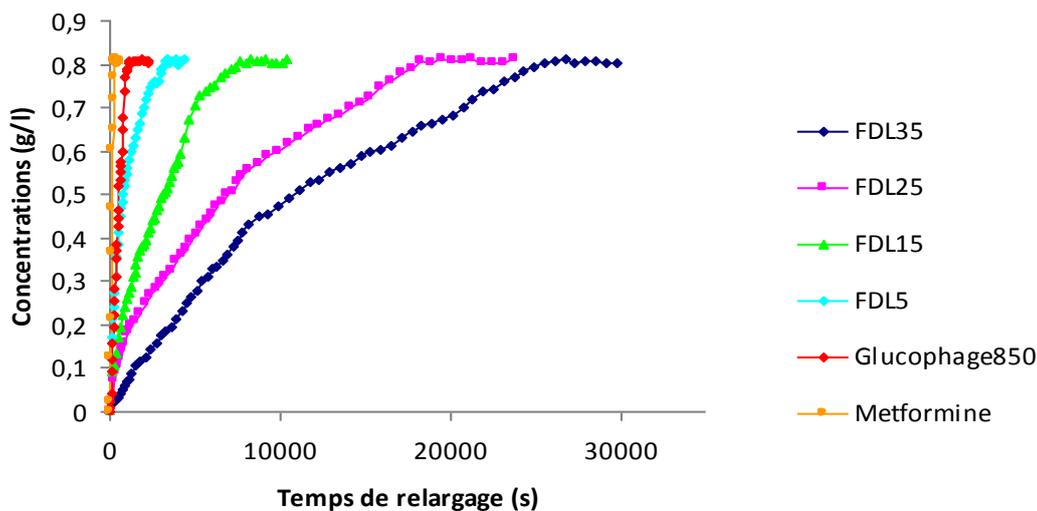


Figure 77 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à $pH = 4,7$.

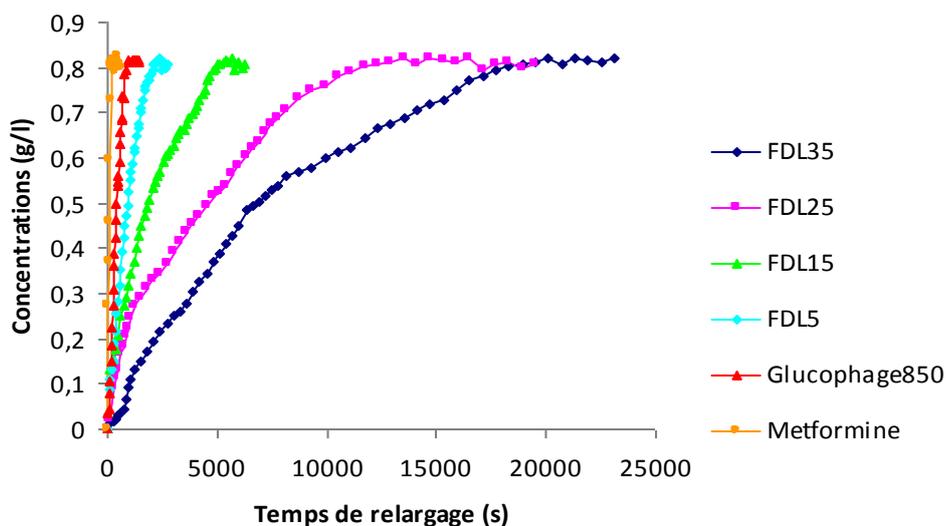


Figure 78 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à $pH = 6,8$.

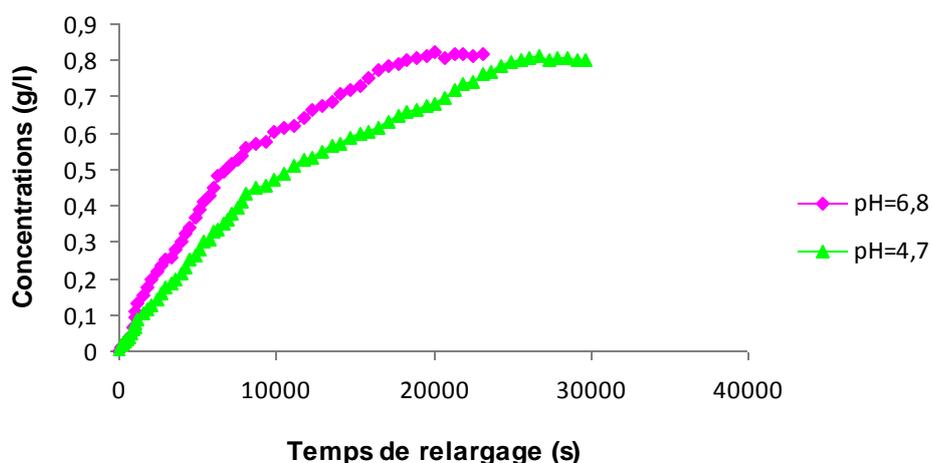
Les vitesses de libérations (V (g/s.l)) de la metformine à travers la matrice PDLLA, des différentes formulations, sont calculées pour la partie linéaire des courbes cinétique tracées pour les deux milieux physiologiques. L'ensemble de ces valeurs est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 23 : Vitesse de libération de la metformine pour les deux pH.

pH du milieu	Vitesse de relargage ($\text{g} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	
	4,7	6,8
F _{DL5}	$5,76 \cdot 10^{-4}$	$5,87 \cdot 10^{-4}$
F _{DL15}	$2,122 \cdot 10^{-4}$	$2,46 \cdot 10^{-4}$
F _{DL25}	$1,395 \cdot 10^{-4}$	$1,97 \cdot 10^{-4}$
F _{DL35}	$5,381 \cdot 10^{-5}$	$1,535 \cdot 10^{-4}$

D'après les courbes tracées ci-dessus et d'après les résultats du tableau 23, l'incorporation de PDLLA dans la formulation induit un retard remarquable de la libération de la metformine dans les deux milieux physiologiques. On constate que la formulation F5 présente une cinétique de relargage plus lente que celle du glucophage commercial et que la vitesse de libération est inversement proportionnelle à la quantité de PDLLA incorporée. Par exemple à pH = 4,7, la vitesse de libération de la metformine dans la formulation F_{DL5} est de $5,76 \cdot 10^{-4} \text{ g l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ alors que pour la formulation F_{DL35}, la vitesse diminue pour atteindre une valeur de $5,381 \cdot 10^{-5} \text{ g l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Concernant l'effet des milieux physiologiques sur les cinétiques de relargage de la metformine à travers chaque formulation élaborée avec le PDLLA, les graphiques des figures 79, 80, 81 et 82 exposent l'évolution de la concentration de la metformine libérée en fonction du temps pour les deux pH.

**Figure 79** : Cinétique de relargage de relargage de la metformine dans F_{DL35} dans les deux pH.

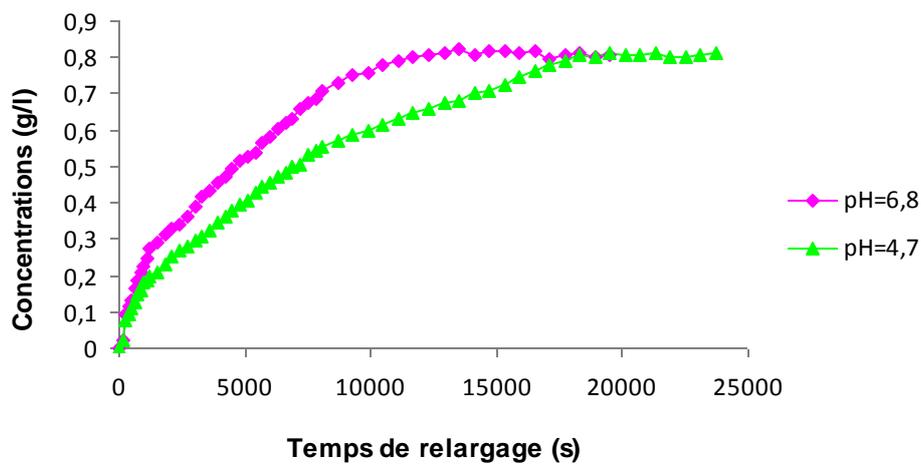


Figure 80 : Cinétique de relargage de relargage de la metformine dans F_{DL25} dans les deux pH.

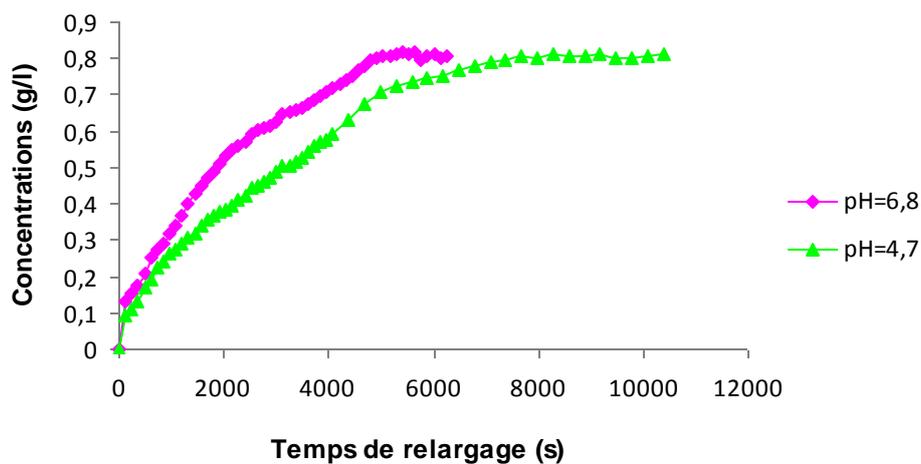


Figure 81 : Cinétique de relargage de relargage de la metformine dans F_{DL15} dans les deux pH.

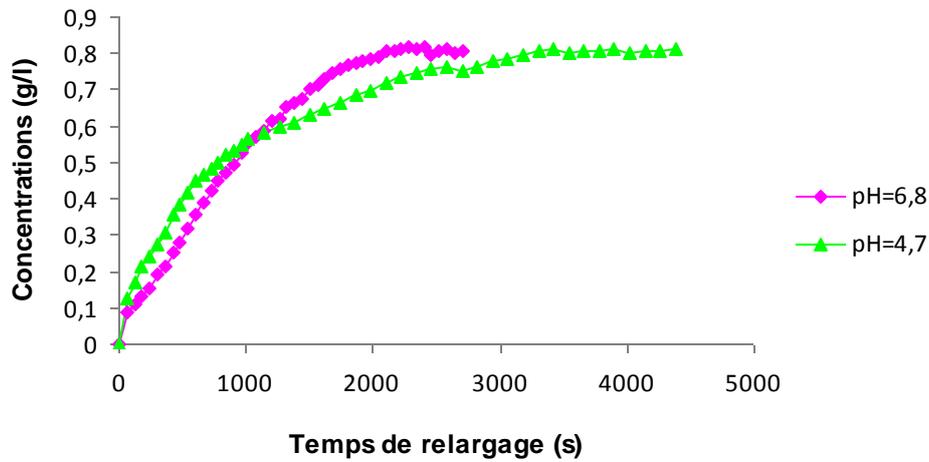


Figure 82 : Cinétique de relargage de la metformine dans F_{DL5} dans les deux pH.

Il est explicitement claire que le temps de relargage de la metformine est beaucoup plus rapide dans le milieu à pH = 6,8 comparé au milieu à pH = 4,7. Ce résultat est observé pour toutes les formulations.

En résumé, l'histogramme présenté sur la figure 83 montre l'évolution des temps de libération en fonction de la fraction du PDLLA incorporé pour les deux milieux à pH = 4,7 et à pH = 6,8. Le tableau 24 résume les différents temps de relargage de la metformine à travers toutes les formulations dans les deux pH.

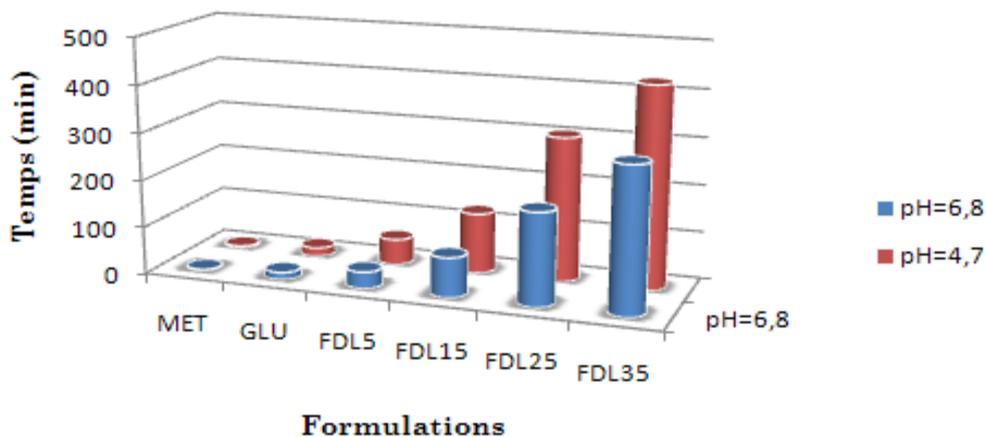


Figure 83 : Variation du temps de libération en fonction de la fraction du PDLLA incorporé à pH=4,7 et à pH=6,8.

Tableau 24 : Temps de libération de la metformine pour différentes formulations dans les deux pH.

	pH = 4,7	pH = 6,8
Formulations	Temps (min)	
F _{DL} 5	55	35
F _{DL} 15	128	84
F _{DL} 25	305	195
F _{DL} 35	425	305

Cet histogramme montre que le temps de relargage de la metformine à pH = 4,7 est proportionnel à la fraction du PDLLA incorporé. En comparant le temps de relargage de la metformine seule (5 min), du glucophage 850 mg (18,5 min) et celui des formulations avec les différentes fractions de PDLLA, il est évident de voir l'effet retard que provoque le PDLLA dans la libération de la metformine. Dans le cas du milieu à pH = 6,8, les mêmes observations ont été remarquées mais avec des temps de relargage légèrement moins élevés.

II. 4-1-3. Essai de dissolution pour les formulations élaborées avec le poly (L(+)-acide lactique) (PLLA) :

La même étude sur la libération de la metformine, dans les deux milieux physiologiques, a été effectuée avec le PLLA. Les graphiques présentés sur les figures 84 et 85 montrent respectivement la variation de la concentration de la metformine libérée à pH = 4,7 et à pH = 6,8 en fonction du temps pour différentes fractions de PLLA.

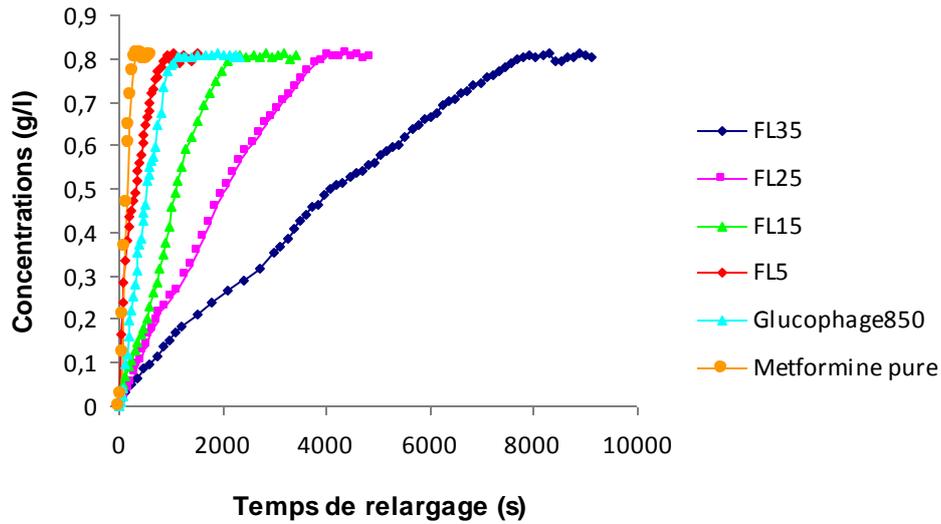


Figure 84 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à $pH = 4,7$.

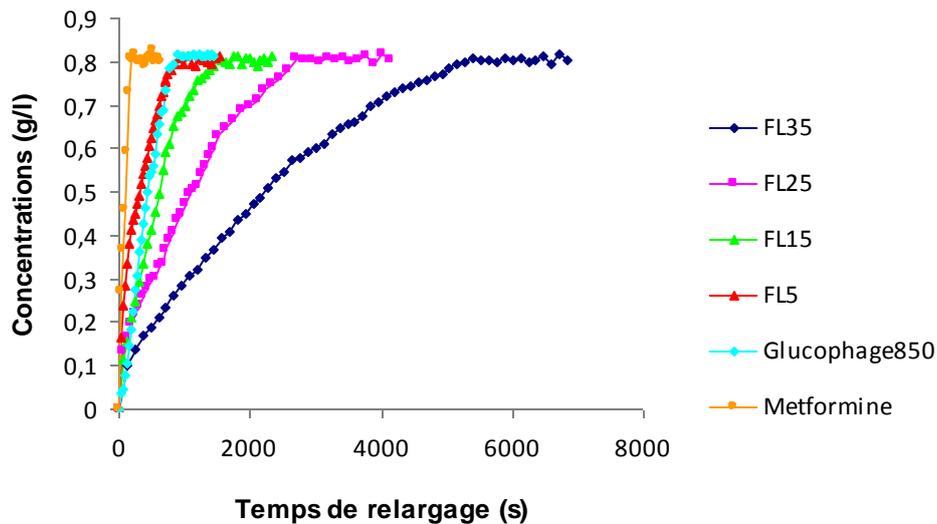


Figure 85 : Cinétique de relargage de la metformine pour les différentes formulations à $pH = 6,8$.

L'allure générale des cinétiques de libération de la metformine formulée avec différentes fractions de PLLA est analogue à celles formulées avec du PLA racémique. L'incorporation du PLLA provoque un retard de relargage important comparé à celui de la metformine pure et du glucophage commercial. Ce retard est proportionnel à la quantité de PLLA incorporée dans la formulation. On constate que la formulation F5 présente un effet retard pratiquement équivalent que celui du glucophage commercial dans les deux milieux physiologiques.

Les vitesses de libérations $V(g/s.l)$ de la metformine à travers la matrice PLLA pour les différentes formulations sont calculées pour la partie linéaire des courbes cinétique tracées pour les deux pH. L'ensemble de ces valeurs est résumé dans le tableau 25.

Tableau 25 : Vitesse de libération de la metformine pour les deux pH.

pH du milieu	Vitesse de relargage ($g \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$)	
	4,7	6,8
F _L 5	$6,54 \cdot 10^{-4}$	$1,788 \cdot 10^{-3}$
F _L 15	$3,088 \cdot 10^{-4}$	$7,099 \cdot 10^{-4}$
F _L 25	$2,801 \cdot 10^{-4}$	$4,123 \cdot 10^{-4}$
F _L 35	$1,543 \cdot 10^{-4}$	$2,186 \cdot 10^{-4}$

D'après les courbes tracées ci-dessus et des résultats du tableau 25, on remarque que la vitesse de libération est inversement proportionnelle à la quantité de PLLA incorporée. A titre d'exemple, à pH = 4,7, la vitesse de libération de la metformine dans la formulation F_L5 est de $6,54 \cdot 10^{-4} g \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$ alors que pour la formulation F_L35, on remarque que la vitesse diminue pour atteindre une valeur de $1,543 \cdot 10^{-4} g \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$.

Les graphiques présentés sur les figures 86, 87, 88 et 89 exposent les variations de la concentration de la metformine libérées en fonctions du pH pour chaque fraction de PLLA incorporée.

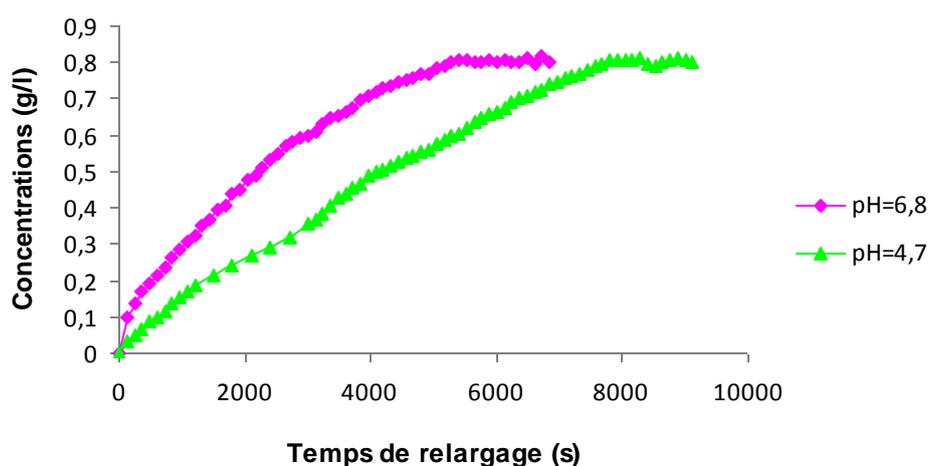


Figure 86 : Cinétique de relargage de relargage de la metformine dans F_L35 dans les deux pH.

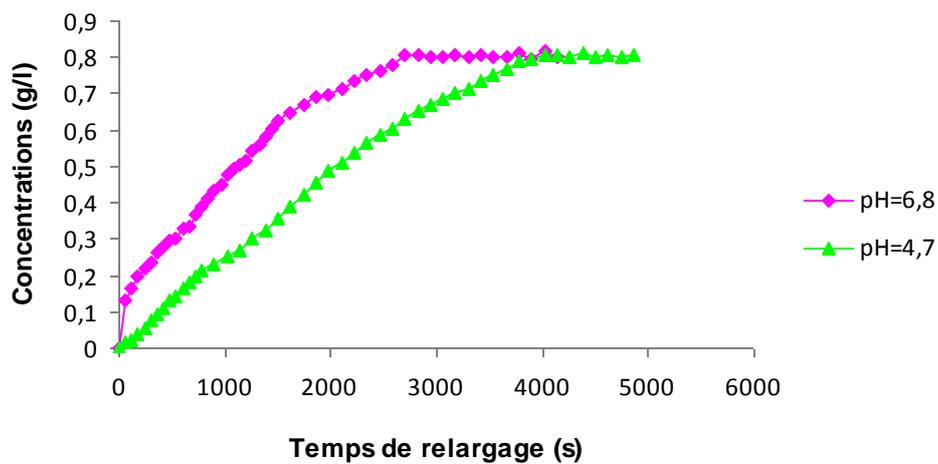


Figure 87 : Cinétique de relargage de relargage de la metformine dans F_{L25} dans les deux pH.

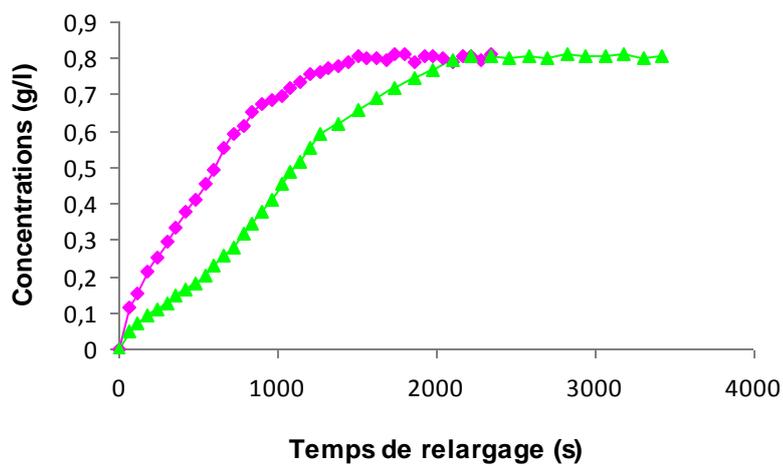


Figure 88 : Cinétique de relargage de relargage de la metformine dans F_{L15} dans les deux pH.

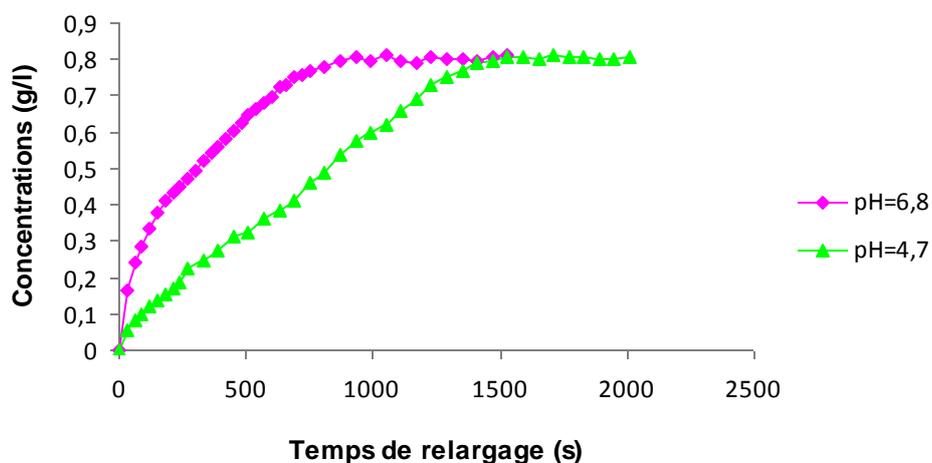


Figure 89: Cinétique de relargage de la metformine dans FL5 dans les deux pH.

Il est bien clair que le temps de relargage de la metformine est beaucoup plus rapide dans le milieu à pH = 6,8 que celui à pH=4,7. Ce résultat est observé pour toutes les formulations à base de PLLA.

L'histogramme présenté sur la figure 90 montre la variation des temps de libération en fonction de la fraction du PLLA incorporé pour les deux pH. Le tableau 26 résume les différents temps de relargage de la metformine à travers toutes les formulations pour les deux pH.

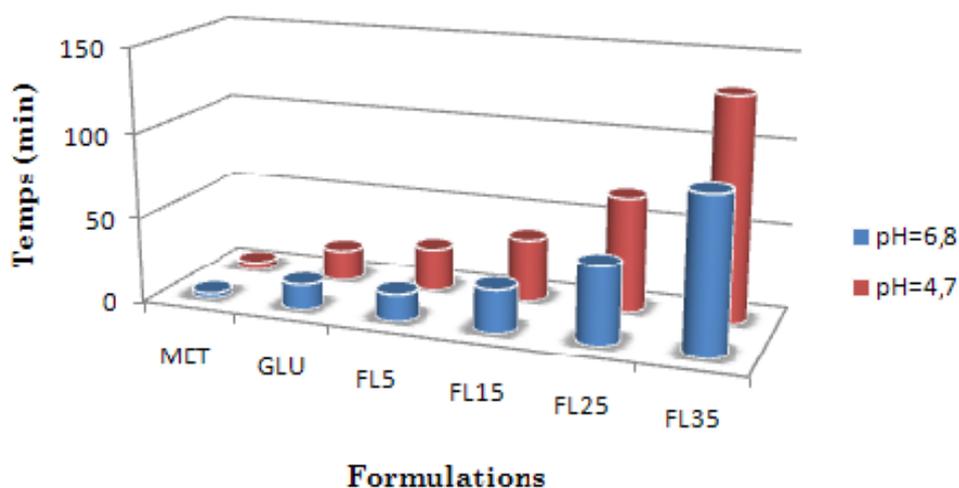


Figure 90 : Variation du temps de libération en fonction de la fraction du PLLA incorporé

Tableau 26 : Temps de libération de la metformine pour différentes formulations pour les deux pH.

	pH = 4,7	pH = 6,8
Formulations	Temps (min)	
F _L 5	25,5	15,5
F _L 15	37	25
F _L 25	67	45
F _L 35	130	90

La figure 90 et le tableau 26 montre que le temps de relargage de la metformine à pH = 4,7 est bien proportionnel à la fraction du PLLA incorporé. Il est très évident de conclure que la metformine formulée avec le PLLA présente un effet retard plus prononcé. Dans le cas du milieu à pH = 6,8, les mêmes observations ont été remarquées avec des temps de relargage moins élevés.

II. 4-2. Comparaison des cinétiques de relargage à travers les trois polymères :

Pour les mêmes fractions et en comparant les résultats obtenus avec les trois polymères, il a été révélé que le temps de libération de la metformine est plus important avec les formulations élaborées avec le PDLLA ayant une masse viscosimétrique de 21000 g/mol et est plus court avec celles élaborées avec le PLLA ($M_v = 6000$ g/mol) (figures 91 et 92). Ces résultats nous laissent penser que la masse viscosimétrique du polymère influe considérablement sur la cinétique de relargage. On constate aussi que pour toutes les formulations, l'effet retard de relargage de la metformine est plus important pour les formulations à base de PDLLA et que l'acidité améliore la biodisponibilité du principe actif. Sur les histogrammes suivants nous avons regroupé les différents temps de relargage de la metformine à travers les trois matrices polymériques.

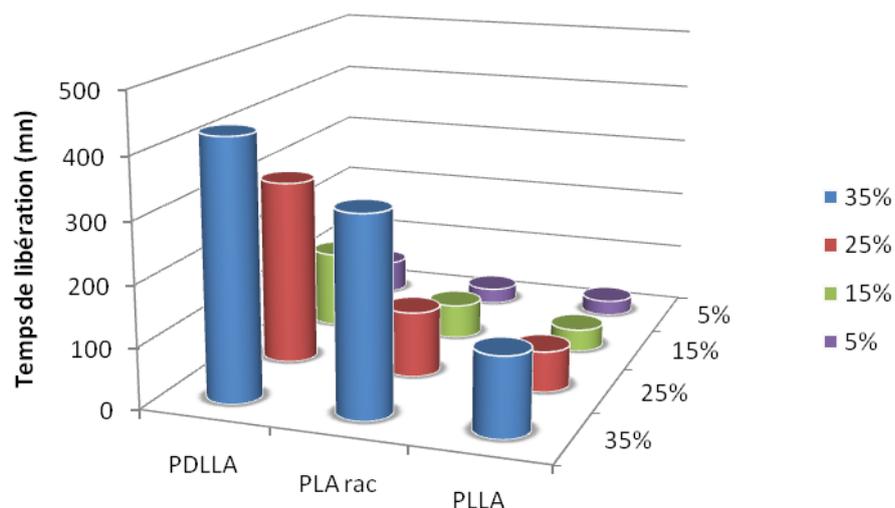


Figure 91 : Comparaison des temps de libération de la metformine à travers les trois matrices polymériques à pH = 4,7.

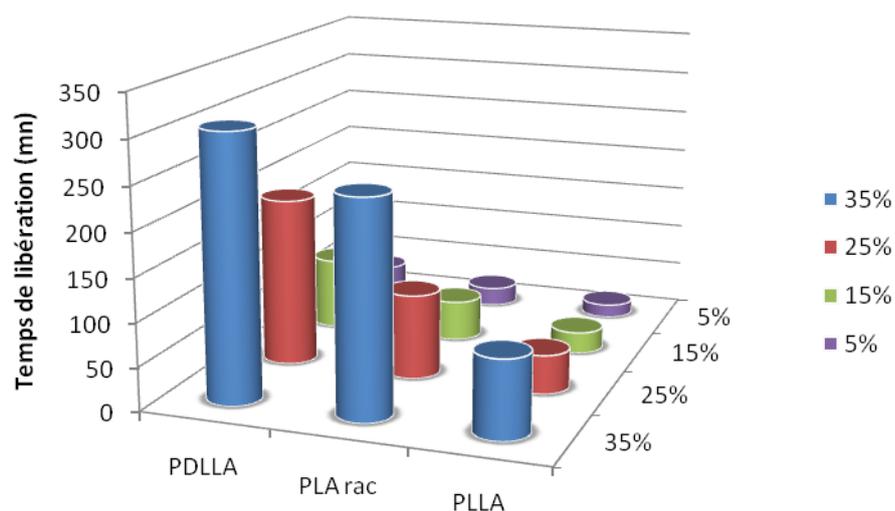


Figure 92 : Comparaison des temps de libération de la metformine à travers les trois matrices polymériques à pH = 6,8.

Les résultats obtenus de l'étude effectuée sur la cinétique de relargage de la metformine confirment l'existence d'interactions physiques entre les polymères à base d'acide lactique et le chlorhydrate de metformine. Ces dernières, attribuées aux liaisons par pont hydrogène, sont responsables de l'effet retard de la libération de la metformine.

Partie III : Influence de la masse viscosimétrique du PLA racémique sur la libération de la metformine.

Afin de confirmer l'effet de la masse sur le relargage de la metformine en négligeant l'influence de la stéréochimie (cristallinité) du polymère, nous avons étudié, dans la partie 3 (dernière partie), l'effet de la masse moléculaire du polymère sur la cinétique de relargage de la metformine pour un même stéréoisomère présentant des masses viscosimétriques différentes.

III. 1. Synthèse de trois polymères de PLA rac de différentes masses :

Dans le but d'étudier l'effet de la masse du polymère sur la cinétique de relargage de la metformine, des polymères de polyacide lactique racémique (PLA rac) ont été synthétisés à des temps de réactions différents. La méthode de synthèse utilisée est la polycondensation azéotropique. Les paramètres de réactions sont déjà détaillés dans le chapitre II (partie expérimentale). La mesure des masses viscosimétriques des polymères synthétisés a permis de sélectionner trois matériaux qui sont :

- PLA2500 avec une masse viscosimétrique $M_v = 2500$ g/mol
- PLA7300 avec une masse viscosimétrique $M_v = 7300$ g/mol
- PLA12000 avec une masse viscosimétrique $M_v = 12000$ g/mol (déjà étudié dans partie I du chapitre III).

Les masses moléculaires viscosimétrique du PLA2500 et du PLA7300 ont été obtenues en utilisant la même méthode décrite précédemment (Chapitre III, partie I). Les deux figures suivantes montrent les courbes $\eta_{sp}/C=f(C)$ et $\ln(\eta_r/C)=f(C)$ des deux solutions polymères.

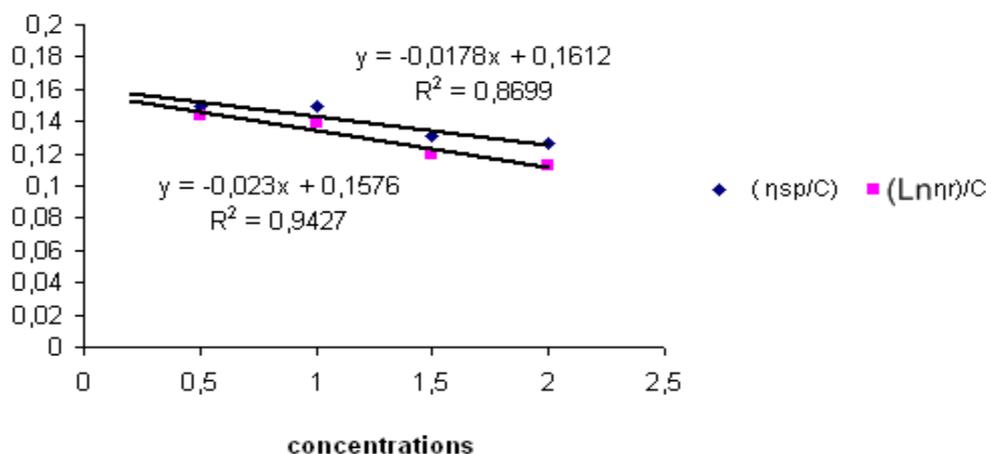


Figure 93 : viscosité du PLA2500.

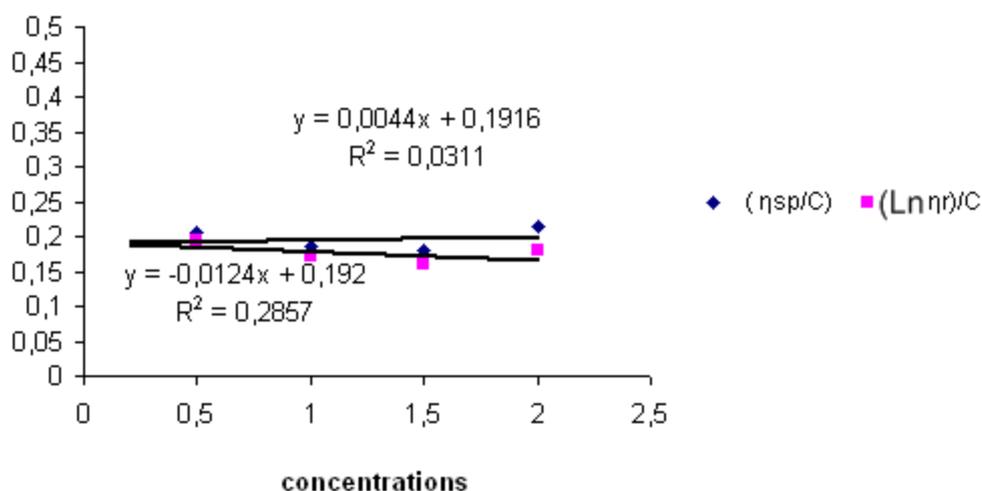


Figure 94 : viscosité du PLA7300.

III. 2. Cinétique de libération de la metformine formulée avec les matrices de poly (acide lactique) racémique de différentes masses viscosimétriques :

Les trois polymères de polyacide lactique racémique (PLA rac) synthétisés sont mélangés avec de la metformine avec une fraction de 35 % de PLA rac. La méthode de préparation des formulations a été décrite dans le chapitre II (partie expérimentale) et des essais de dissolution dans les deux milieux physiologiques (pH = 4,7 et 6,8) ont été effectués.

III. 2. 1. Effet de la masse moléculaire viscosimétrique du polymère sur le relargage de chlorhydrate de metformine pure :

Afin de mieux voir l'importance des excipients ajoutés au principe actif sur le relargage, les graphiques présentés dans la figure 95 montrent la cinétique de libération de la metformine pure et du Glucophage 850 mg (formulation commercialisée) à pH = 4,7.

Les constatations relatives à l'allure de ces courbes montrent :

- Pour la formulation contenant de la metformine pure, une libération rapide du chlorhydrate de metformine dans les cinq premières minutes puis formation d'un palier qui traduit la dissolution totale du principe actif.
- Pour la formulation commercialisée (glucophage 850 mg), une libération retardée du chlorhydrate de metformine durant 18 mn avant d'atteindre le palier qui traduit une dissolution totale.

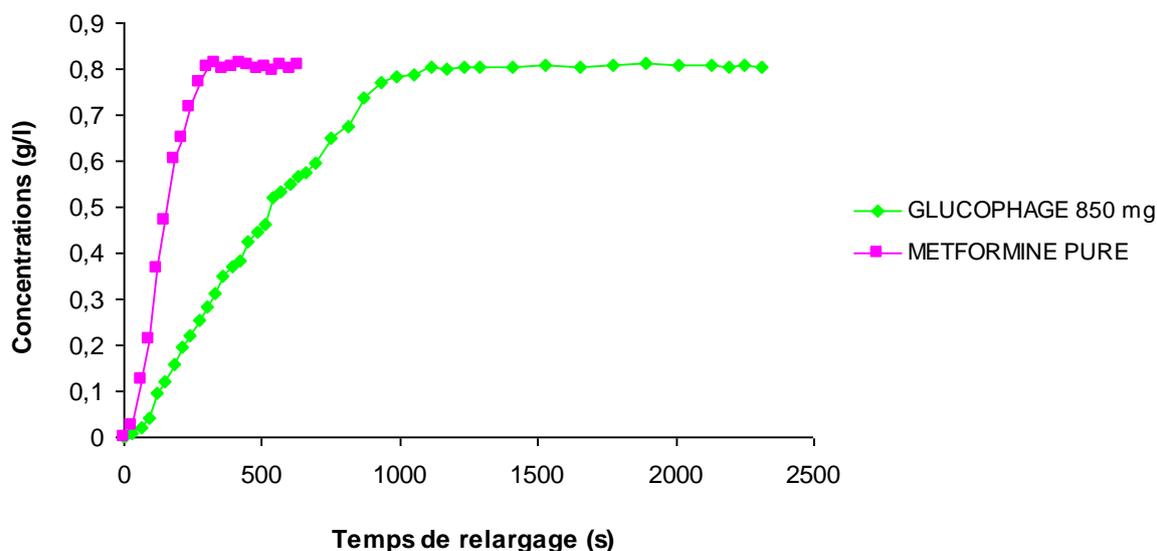


Figure 95 : Cinétique de relargage de la metformine pure
et du glucophage 850 mg à pH=4,7

Une comparaison de la cinétique de relargage entre les formulations metformine/ PLA rac de différentes masses moléculaires, la metformine pure et la formule commerciale (glucophage 850 mg) à été effectuée dans deux milieux simulant les milieux physiologique à pH = 6,8 et à pH = 4,7. Les résultats de cette comparaison sont montrés dans les figures 96 et 97.

On constate que l'incorporation d'une matrice du poly (acide lactique) (PLA rac) à faible masse viscosimétrique ($M_v = 2500$ g/mol) dans le chlorhydrate de metformine montre un effet retard de relargage meilleur que celui de la formule commercialisée (glucophage 850 mg) dans les deux milieux physiologiques. L'augmentation de la masse moléculaire du PLA incorporé traduit un effet plus retardé sur la libération du principe actif. De ces résultats obtenus, on peut dire que l'effet retard est proportionnel à la masse moléculaire viscosimétrique du polymère incorporé.

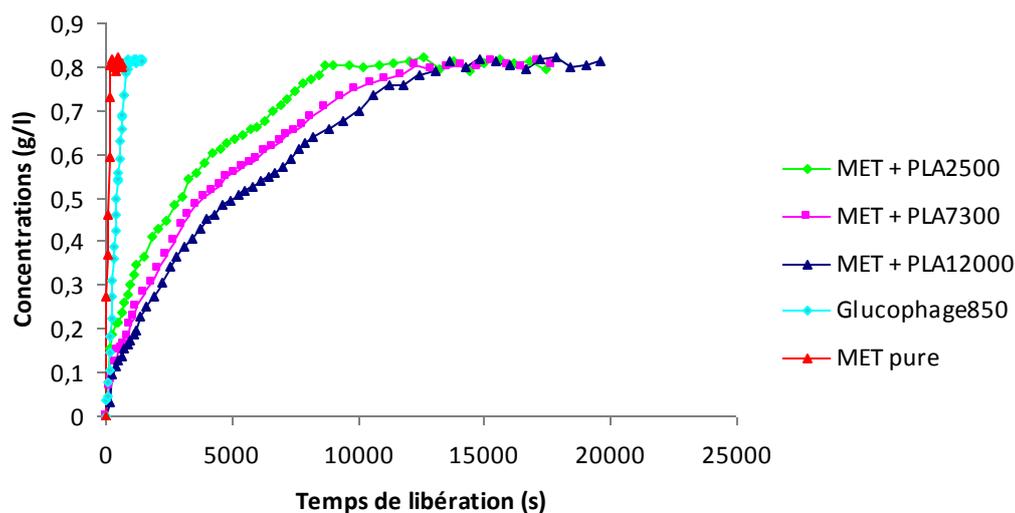


Figure 96 : Cinétique de libération de la metformine à travers le PLA rac de différentes masses à pH=6,8.

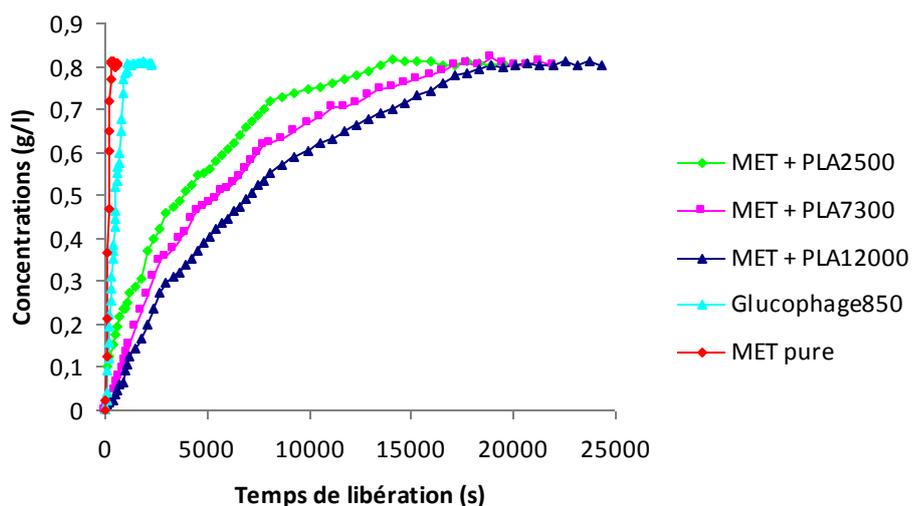


Figure 97 : Cinétique de relargage de la metformine à travers les PLA de différentes masses à pH=4,7

L'historgramme de la figure 98 montre la variation des temps de relargage en fonction de la masse du PLA rac incorporé pour les deux pH.

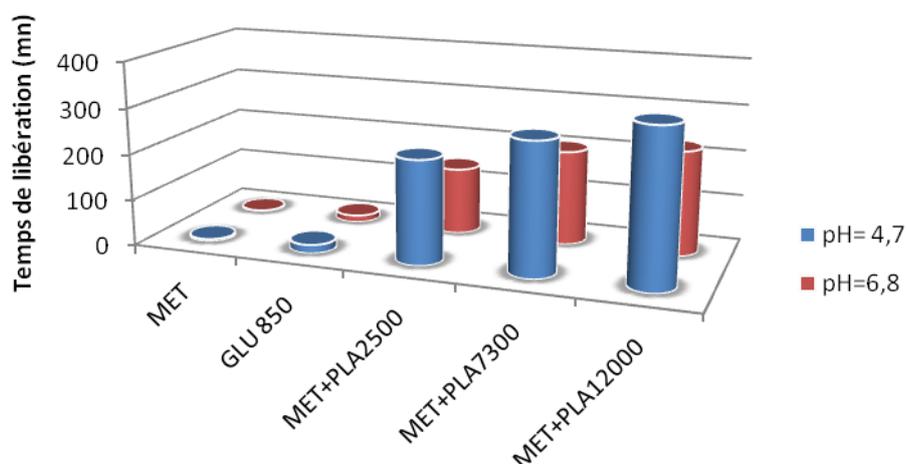


Figure 98 : Variation des temps de libération en fonction de la masse du PLA rac incorporé à pH=4,7 et à pH=6,8.

D'après l'histogramme ci-dessus, on remarque que les temps de relargage de la metformine formulée avec le PLA rac sont plus prolongés. Il est clairement montré que le temps de relargage de la metformine est potentiellement lié à la masse du polymère PLA rac incorporé. En comparant cette cinétique pour les deux pH, on constate que l'acidité du milieu améliore cet effet retard. Les résultats sont résumés dans le tableau 27.

Tableau 27 : Temps de libération de la metformine pour les différentes formulations à pH=4,7 et à pH=6,8.

Formulations	pH = 4,7	pH = 6,8
	Temps (min)	
Metformine pure	5	3
Glucophage 850mg	18,5	15
MET+PLA2500	225	145
MET+PLA7300	285	205
MET+PLA12000	335	227

En résumé, on peut dire que plus la masse moléculaire viscosimétrique est importante, plus l'effet retard est important, par conséquent, meilleure sera la biodisponibilité du principe actif. Le PLA connu essentiellement par son caractère d'hydrophobie empêche et retarde à la fois un contact direct de chlorhydrate de metformine

avec les milieux avoisinant (eau, protons H^+), ce qui engendre une lente dissolution du chlorhydrate de metformine d'où sa libération prolongée.

Chimiquement, l'explication qu'on peut attribuer à cet effet retard de libération est due essentiellement à la formation des liaisons par pont hydrogène entre les hydrogènes des fonctions amines et/ou imines et les doublets libres de l'oxygène des carbonyles des chaînes polymériques. Donc plus la masse moléculaire de la chaîne de polymère est élevée plus le nombre de fonctions carbonyles augmente plus le nombre d'interactions physiques susceptibles de se former par pont hydrogène entre la metformine et le PLA augmente ce qui se traduit par un effet retard de libération dans les milieux physiologiques.

Pour bien comprendre les différentes liaisons hydrogènes susceptibles d'être établies entre les groupements amines et/ou imines de la metformine et les différents groupements carbonyles de la matrice PLA nous avons proposé le schéma représenté sur la figure 99.

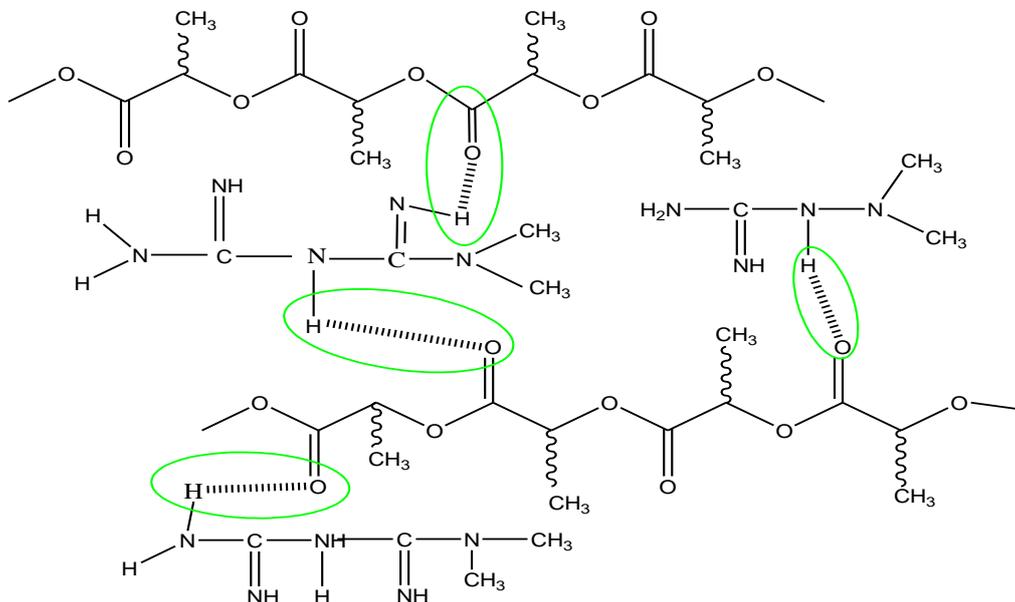


Figure 99 : Liaisons hydrogènes entre l'hydrogène des fonctions amines et/ou imines de la metformine et les groupements carbonyles du PLA

III. 2-2 Effet du pH du milieu sur la libération de la metformine :

Dans cette partie, l'évaluation de la cinétique met en cause la structure et les propriétés physico-chimiques (acidité et basicité) des différents composés (metformine, PLA) ainsi que le comportement de la forme solide obtenue vis-à-vis des milieux physiologiques. L'orientation que prennent les ions H^+ des milieux environnants autour de la formulation est importante pour comprendre le mécanisme qui régit le relargage et pouvoir par la suite expliquer les différents résultats obtenus.

Les figures 102, 103 et 104 présentent l'allure des différentes cinétiques de relargage pour les différentes formulations à pH = 4,7 et à pH = 6,8.

Pour mieux comprendre l'effet du pH du milieu sur la libération de la metformine dans les différentes formulations nous débuterons notre étude par l'influence du pH sur la libération de la metformine pure et celle du glucophage 850 mg. Cette étude a conduit aux résultats montrés sur les figures 100 et 101.

Sur ces courbes, il est clairement remarquable que la libération du principe actif est plus rapide dans le milieu physiologique à pH = 6,8 qu'à pH = 4,7 pour le chlorhydrate de metformine pur et pour le glucophage 850 mg. Les temps de dissolution totale de chlorhydrate de metformine à l'état pur à pH = 6,8 et à pH = 4,7 sont respectivement de 3 min et 5 min, alors que les temps de libération de la metformine contenue dans le glucophage 850 mg (formule commercialisée) à pH = 6,8 et à pH = 4,7 sont respectivement 15 min et 17 min.

On peut expliquer ces observations par le fait de l'existence d'interactions entre le chlorhydrate de metformine et les milieux physiologiques. Ces interactions sont plus importantes dans le milieu acide, ce qui donne une forme ionique de chlorhydrate de metformine moins soluble. En ce qui concerne le glucophage 850 mg, la présence des excipients a une influence sur les interactions du principe actif avec les milieux environnants.

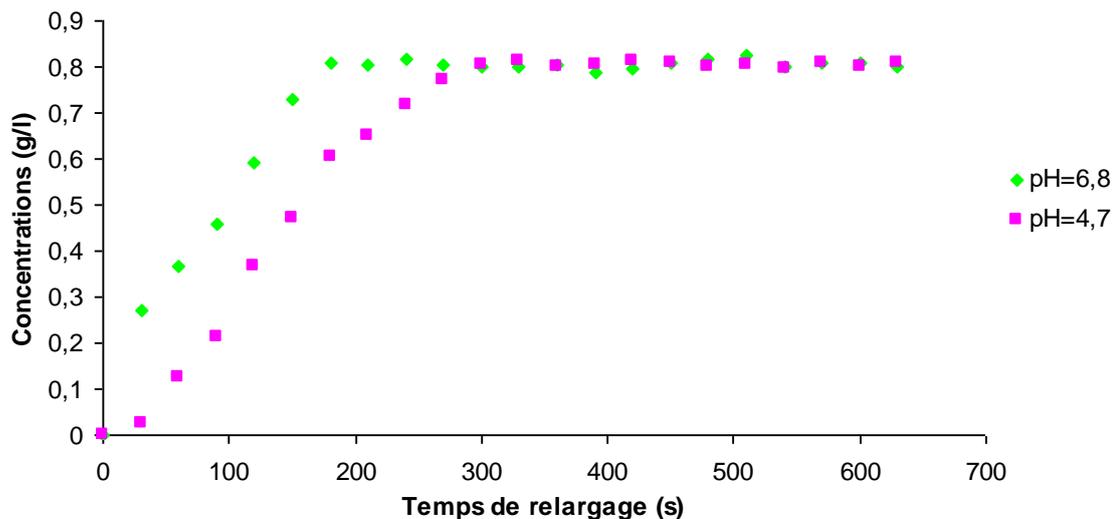


Figure 100 : Influence du pH sur la libération de chlorhydrate de metformine pur.

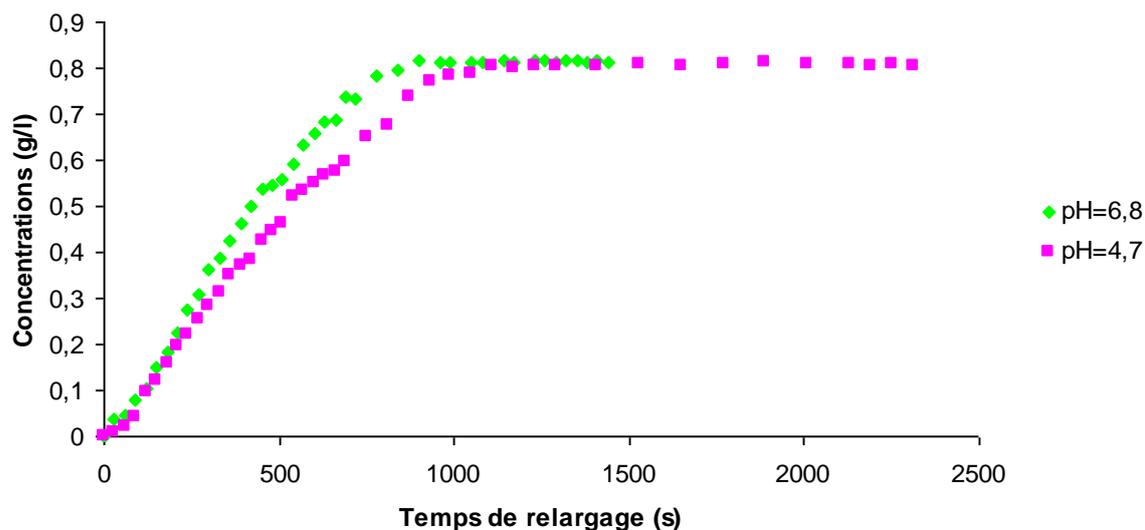


Figure 102 : Influence du pH sur la libération de la metformine à travers le glucophage 850mg

La même étude de l'influence du pH du milieu sur la cinétique de libération de la metformine formulée avec du PLA de différentes masses viscosimétriques ont été effectuées et les résultats sont illustrés sur les figures 103, 104 et 105.

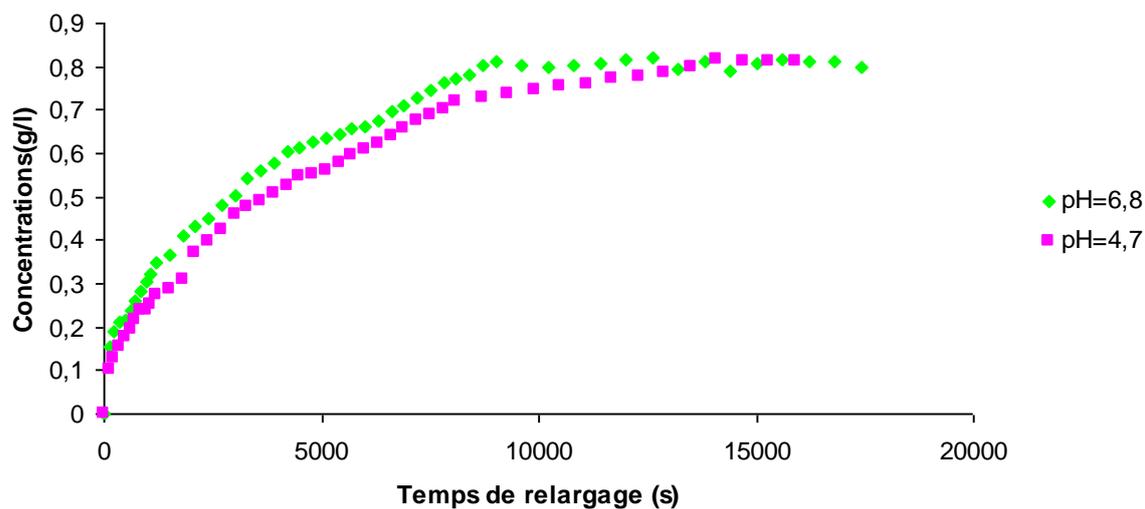


Figure 102 : Influence du pH sur la libération de chlorhydrate de metformine à travers le PLA 2500.

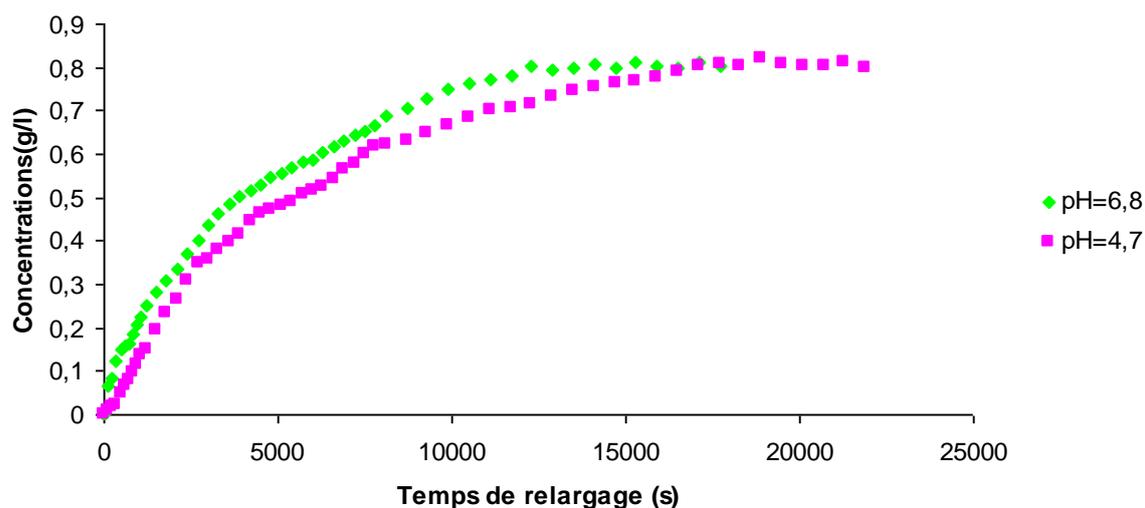


Figure 103 : Influence du pH sur la libération de chlorhydrate de metformine à travers le PLA 7300

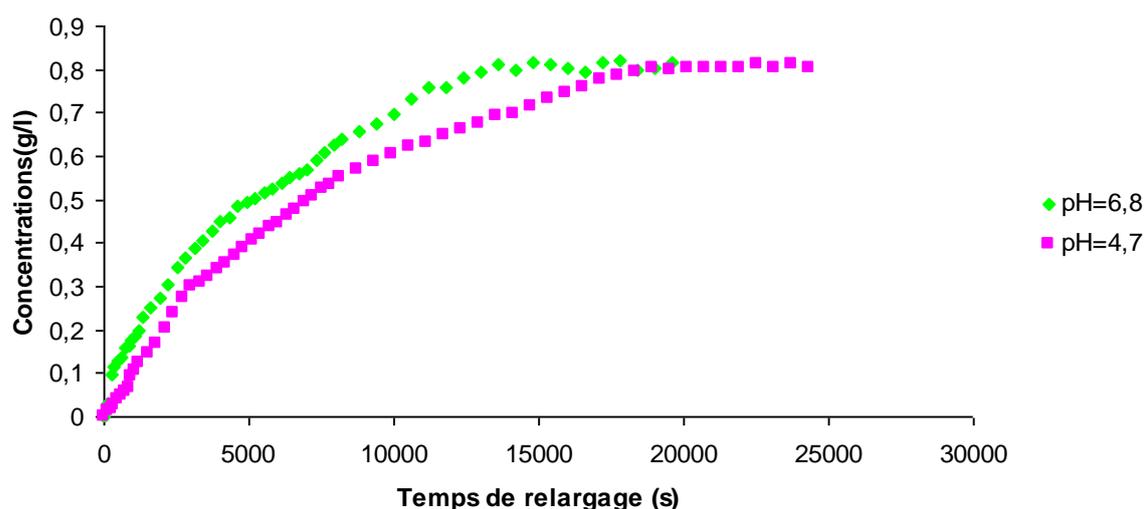


Figure 104 : Influence du pH sur la libération de chlorhydrate de metformine à travers le PLA 12000.

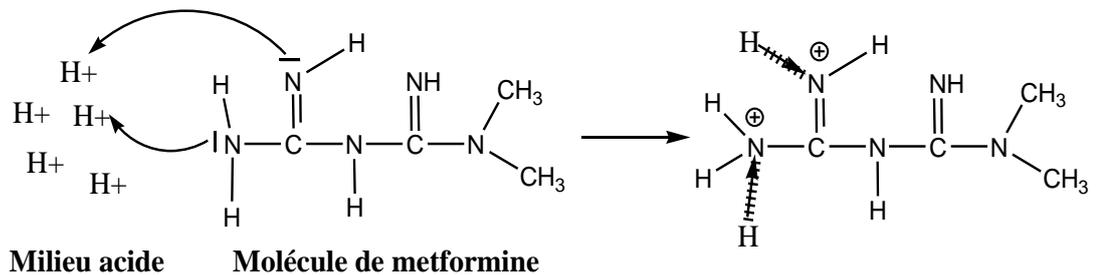
Les observations que nous pouvons tirer de ces graphiques sont :

- La dissolution de chlorhydrates de metformine à travers le PLA2500, PLA7300 et le PLA12000 est atteinte respectivement à des temps de 145 min, 205 min et 227 min à pH = 6,8.
- Par contre concernant le pH = 4,7 la dissolution totale est atteinte à des temps respectifs plus long à savoir 225 min, 285 min et de 335 min.

D'après ces résultats, il est clairement montré que le temps de relargage du principe actif à pH = 4,7 est plus lent que celui de pH = 6,8.

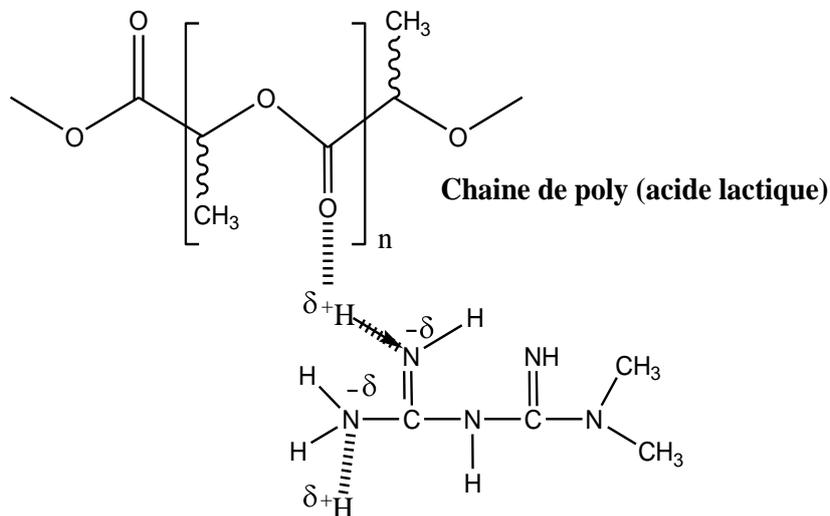
Ces observations peuvent être expliquées par le fait que les interactions entre le poly (acide lactique) et le principe actif s'effectuent par pont hydrogène, et dans le milieu physiologique à pH = 4,7, on trouve plus de protons H^+ que dans le milieu physiologique à pH = 6,8. On pense que ces protons vont interagir avec les doublets libres des atomes d'azote de chlorhydrate de metformine, ces derniers sont alors chargés positivement ce qui provoquerait une forte polarisation des liaisons N-H et renforcerait les liaisons par pont hydrogène avec les groupements carbonyles des chaînes polymériques de PLA par conséquent ceci devrait retarder la libération du principe actif dans ce milieu. Cette explication est illustrée par le schéma proposé dans la figure 105.

1ère étape:



Formation de la forme ionique de la metformine par effet du milieu acide et renforcement de la polarisation des liaisons N-H

2ème étape:



Formation d'un pôle négatif sur l'atome d'azote et un site déficitaire sur l'atome d'hydrogène, ce dernier tire de plus en plus fort sur le carbonyle de PLA ce qui renforce la liaison hydrogène d'où l'effet retard en milieu acide

Figure 105 : Effet du milieu acide sur la libération de la metformine.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons élaboré trois polymères stéréoisomères du poly (acide lactique) qui sont le poly (acide lactique) racémique, le poly (D,L-acide lactique) et le poly (L(+)-acide lactique), en utilisant la polycondensation azéotropique.

Après avoir synthétisé les trois polymères stéréoisomère de PLA, ces derniers sont caractérisés par la mesure de la masse viscosimétriques, ATG, DSC, DRX, IRTF et MEB,

l'analyse viscosimétrique nous a permet de mesurer les masses viscosimétriques de ces derniers qui sont respectivement 12000 g/mol, 21000 g/mol et 6000 g/mol.

L'analyse thermogravimétrique de ces trois polymères indique que les trois stéréoisomères de PLA se dégradent entre 200 et 300°C, et atteint une vitesse de dégradation maximale à environ 272 °C pour le PLA rac et le PLLA, et à 257 °C pour le PDLA.

Les analyses DSC effectués sur ces trois échantillons révèlent des températures de transitions vitreuses comprises entre 45 et 51 °C et des températures de fusion comprises entre 141 et 153 °C.

L'analyse par diffraction des rayons X effectuée sur les trois polymères de PLA révèle l'existence de deux phases cristallines attribuées à des structures α -pseudo orthorhombique et β -orthorhombique. Le calcul du taux de cristallinité donne 26 % pour le PDLA, 40 % pour le PLA rac et 46 % pour le PLLA.

Les spectres IRTF des trois polymères stéréoisomères du PLA révèlent l'existence de plusieurs groupements fonctionnels. La bande la plus caractéristique sur les spectres des trois polymères se situe à 1770 cm^{-1} qui caractérise celle des groupements carbonyles.

Le mélange chlorhydrate de metformine avec les trois polymères de PLA à différentes fractions caractérisé par IRTF, DRX et MEB a donné les conclusions suivantes :

L'analyse DRX a montré l'apparition un nouveau pic de diffraction située à $2\theta = 17,49^\circ$ non identifié auparavant dans les différents stéréoisomères de PLA pur et dans la metformine pure. Ceci confirme que cette bande ne peut être attribuée qu'à un nouveau plan réticulaire relatif à une nouvelle phase cristalline formée dans le mélange.

L'analyse par MEB a montré des cristaux de metformine enrobés partiellement et/ou totalement par des particules de PLA. Ceci montre une bonne dispersion des particules de PLA autour des grains de metformine qui traduit l'existence d'interactions physiques entre ces deux matériaux.

L'analyse par IRTF des différentes formulations montre que l'incorporation de PLA dans la formulation avec le chlorhydrate de metformine provoque un léger décalage des

bandes vers les nombres d'ondes les plus élevés et cela conforte l'existence d'éventuels interactions physiques.

Les résultats obtenus par DRX, IRTF, des observations de MEB et en se basant sur les structures chimiques des deux matériaux, on peut dire que ces interactions physiques sont de types liaisons par pont hydrogène entre les hydrogènes des amines et/ou imines et les oxygènes des groupements carbonyles des chaînes polymériques.

Le suivi des cinétiques de libérations de metformine, dans les milieux simulant des milieux physiologiques des compartiments pseudo gastrique pH = 4,7 et intestinal pH = 6,8 a révélé que le temps de relargage de la metformine dans les deux pH est impérativement lié à la fraction des trois polymères PLA incorporé. L'incorporation d'une fraction de 5 % de PLA dans la formulation montre une amélioration de l'effet retard de relargage du principe actif par rapport à la formule commercialisée (glucophage 850 mg).

Pour toutes les formulations, les milieux fortement acides favorisent le retard de relargage de la metformine ce qui suggère un renforcement de ces interactions physiques.

D'après les résultats obtenu avec les trois polymères, il a été révélé que le temps de libération de la metformine était plus retarder avec les formulations élaborées avec le PDLLA, et a été moyennement retarder avec le PLA rac et plus court avec le PLLA. Ces résultats nous laissent penser que la masse viscosimétrique du polymère influe sur la cinétique de relargage.

Afin d'éliminer l'influence du facteur cristallinité et de mettre en évidence que celui de la masse moléculaire viscosimétrique, la cinétique de libération de la metformine pour trois polymères de même cristallinité (PLA racémique) à savoir PLA 2500 (2500 g/mol), PLA 7300 (7300 g/mol) et PLA 12000 (12000 g/mol) ont été étudiées dans les deux milieux physiologiques avec une fraction de PLA à 35 %. Les résultats obtenus montrent que la masse du polymère présente une influence qui est proportionnelle à l'effet retard de relargage.

L'augmentation de l'acidité du milieu physiologique favorise la polarisation des liaisons N-H, ceci induit un renforcement des liaisons par pont hydrogènes qui influe inversement sur la vitesse de libération de la metformine. Ce résultat est important du point de vue protection du principe actif sachant que le parcours de ce dernier chez l'être humain doit d'abord passer par l'estomac qui présente une acidité élevées.

Perspectives :

- ❖ Développer de nouveaux procédés de synthèse du poly (acide lactique) pour améliorer sa masse moléculaires et cela pour réaliser de nouvelles applications de ce polymère dans l'emballage, dans des applications médicales telles que fils de sutures, vis, plaques, etc.
- ❖ Incorporer des blocs hydrophiles au poly (acide lactique) de telle façon à avoir des polymères amphiphiles, afin d'encapsuler le principe actif

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

- [1] **S. Grima**, biodégradation de matériaux polymères à usage agricole : étude et mise au point d'une nouvelle méthode de test, analyse des produits de dégradation et impact environnemental, thèse, institut national polytechnique de Toulouse, (2002).
- [2] **Decriaud-Calmon, A., Bellon-Maurel, V., Silvestre, F.** Standard methods for testing the aerobic biodegradation of polymeric materials. Review and perspectives. *Advances in Polymer Science*. **135**: p307-226(1998).
- [3] **Alain DAMIEN**; Guide du traitement des déchets (livre), Edition Dunod, (2006).
- [4] **N.E. SUYATMA**, développement de films biodégradables à base de chitosane : étude du mélange chitosane/PLA, de la plastification et de la compatibilisation, thèse, université de Reims, (2006).
- [5] **A. M. Clarinval, F. Monfort-Windels**, Les polymères biodégradables. CRIF 79p, (2003).
- [6] **A.Södegard, M. Stolt**, Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition, *Progress in polymer science*, **27**, 1123 – 1163, (2002).
- [7] **Nathalie Lucas, Bienaime C, Belloy C, Queneudec M, Silvestre F, Edmundo J N Saucedo** ; polymer biodegradation : Mecanisms and estimation techniques. *Chemosphere*; **73**;429-442; (2008).
- [8] **T. YUTAKA, Buenaventurada P. Calabia**, Biodegradability and biodegradation of polylactide ; *J of Appl Microbiol Biotecnol*; **72**: 244-251; (2006).
- [9] **A. K Dash et G. C Cudworth II**, Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* **40**: 1-12, (1998).
- [10] **Bruce Harte, Rafael Auras et Susan Selk**, An overview of polylactide as packaging materials, *macromolecular bioscience*, **4**, 835-864, (2004).
- [11] **Ki Woong Kim et Seong Ihil Woo**, Synthesis of high molecular weight of poly(L- lactic acid) by direct polycondensation, *Macromol Chem Physics*, **203**, 2245-2250, (2002).
- [12] **S.K. Mallapragada et B. Narasimhan**, Drug delivery systems, Dans *Handbook of biomaterial evaluation, Scientific, Technical, and clinical Testing of Implant Materials* (A.F. Von Recum, J.M. Anderson, S.R. Ash, F.W. Cooke, U.M. Gross, LaBerge M, et W.H. Lawrence, Eds), 2ème edition : Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania, USA. pp. , 425-437, (1999).
- [13] **J. Scheirs and T. E. Long**, Modern Polyesters:Chemistry and Technology of Polyesters and Copolyesters Part I Historical Overview, **J. E. McINTYRE**, The Historical Development of Polyesters, John Wiley & Sons, pp., 3-28, (2003).

- [14] **Kienle, R. H. and Ferguson, C. S.**, Alkyd Resins as Film-Forming Materials ; *Ind. Eng. Chem.*, **21**, 349 (1929).
- [15] **Bjorksten, J., Tovey, H., Harker, B. and Henning, J.**, *Polyesters and their Applications*, Reinhold, New York, and Chapman & Hall, London (1956).
- [16] **Kienle, R. H. and Hovey, A. G.**, The polyhydric alcohol-polybasic acid reaction.I. glycerol-phtalic anhydride; *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 509 (1929).
- [17] **Berzelius, J.**, *Rapt. Ann. Inst. Geol. Hongrie*, **26** (1847).
- [18] **Berthelot, M. M.**, *Comptes Rend.*, **37**, 398 (1853).
- [19] **Van Bemmelen, J.**, *J. prakt. Chem.*, **69**, 84, 93 (1856).
- [20] **Smith, W.**, *J. Soc. Chem. Ind.*, **20**, 1075 (1901).
- [21] **General Electric Company (Callahan, M. J.)**, US Patent, 1 108 329 (1914).
- [22] **General Electric Company (Friedburg, L. H.)**, US Patent, 1 119 592 (1914).
- [23] **General Electric Company (Arsem, W. C.)**, US Patent, 1 098 777 (1914).
- [24] **Bradley, T. F.**, Drying oils and resins Polymeric functionality with relation to the addition polymerisation of drying oils; *Ind. Eng. Chem.*, **30**, 689 (1938).
- [25] **Vincent, H. L.**, Oxygen-Induced Gelation of Unstaturated Polyesters ; *Ind. Eng. Chem.*, **29**, 1267 (1937).
- [26] **Holten CH, Muller A, Rehbinder D.** Lactic acid: properties and chemistry of lactic acid and derivatives. *Weinheim: Verlag Chemie*, (1971).
- [27] **Pelouze J.** Ueber die Milchsauern. *Ann Chemie*; 8 (Erste Heft): 112-25 (1845).
- [28] **Carothers WH, Dorough GL, van Natta FJ.** Studies of polymerization and ring formation. X. The reversible polymerization of six-membered cyclic esters. *J Am Chem Soc*; **54**:761-72, (1932).
- [29] **Lipinsky ES.** Chemicals from biomass: petrochemical substitution options. *Science*; **212**:1465-71, (1981).
- [30] **Binninga H.** A history of lactic acid making, Kluwer Academic Publishers, (1990).
- [31] **S. Caillol**, Synthèse et caractérisation de nouveaux copolymères potentiellement autoassociatifs, thèse, l'université de Bordeaux 1, (2002).
- [32] **S.H Hyon, K. Jamshidi, Y. Ikada**, Synthesis of polylactides with different molecular weights ; *Biomaterials*, **18**, 1503, (1997).

- [33] **Ajioka, M., Suizu H., Higuchi, C. and Kashima, T.**; Aliphatic polyesters and their copolymers synthesized through direct condensation polymerization; *Polym. Degrade and Stab.*, **59**: 137, (1998).
- [34] **Akutsu, F., Inoki, M. Uei, H., Sueyoshi, M., Kasashima, Y., Naruchi, K., Yamaguchi, Y and Sunahara, M.** *Polym. J.* **30**(5): 421, (1998).
- [35] **C.S. Proikakis, P.A. Tarantili, A.G. Andreopoulos,** Synthesis and characterization of low molecular weight polylactic acid, *Journal of Elastomers and Plastics*, **34**, 49-63, (2002).
- [36] **Yaoming Zhao, Zhaoyang Wang, Jun Wang, Hangzhen Mai, Bing Yan, Fan Yang,** Direct synthesis of poly(D,L-Lactic acid) by melt polycondensation and its application in drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*, **39**, 189-199, (1987).
- [37] **Hiltunen K, Seppala JV, Harkonen M.** Lactic acid based poly(ester-urethanes): use of hydroxyl terminated prepolymers in urethane synthesis. *J Appl Polym Sci*; **63**:1091-100, (1997).
- [38] **Kim SH, Kim YH.** Direct condensation polymerization of lactic acid. *Macromol Symp*; **144**:277-87, (1999).
- [39] **Moon S-I, Lee C-W, Taniguchi I, Miyamoto M, Kimura Y.** Melt/solid polycondensation of L-lactic acid: an alternative route to poly(L-lactic acid) with high molecular weight. *Polymer*; **42**:5059-62, (2001).
- [40] **Hiltunen K, Harkonen M, Seppala JV, Vaananen T.** Synthesis and characterization of lactic acid based telechelic prepolymers. *Macromolecules*; **29**:8677-82;(1996).
- [41] **Slawomir Dutkiewicz, Daniela Grochowska-Lapienis, Maclaw Tomaszewski,** Institute of chemical fibers, **11**,66-70, (2003).
- [42] **K. Jamshidi, S.H. Hyon, Y. Ikada,** Thermal characterization of polylactides; *Polymer*, **29**, 2229-2234, (1988).
- [43] **Kharash G.B., Sanches-Riera F., Severson D. K,** Polymers of lactic acid in plastics from microbes, Mobley D.P, Ed. Hanser Publishers, Munich, New York, 114, (1994).
- [44] **Kleine J, Kleine H-H.** Uber hochmolekulare, insbesondere optisch aktive Polyester der Milchsäure, ein Betrag zur Stereochemie makromolekularer Verbindungen. *Macromol Chem*; **30**: 23-38, (1958).
- [45] **Nieuwenhuis J.** Synthesis of polylactides, polyglycolides and their copolymers. *Clin Mater*; **10**:59-67, (1992).
- [46] **Dahlmann J, Rafler G.** Biodegradable polymers. 7th comm. On the mechanism of ring-opening polymerization of cyclic esters of aliphatic hydroxycarboxylic acids by means of different tin compounds. *Acta Polym*; **44**: 103-7(1993).

- [47] Dubois P, Jacobs C, Jérôme R, Teyssié P. Macromolecular engineering of polylactones and polylactides. 4. Mechanism and kinetics of lactide homopolymerization by aluminum isopropoxide. *Macromolecules*; **24** :2266-70(1991).
- [48] Kricheldorf HR, Serra A. Polylactones 6. Influence of various metal salts on the optical purity of poly(L-lactide). *Polym Bull*; **14** :497-502(1985).
- [49] Bero M, Kasperczyk J, Jedlinski ZJ. Coordination polymerization of lactides. 1. Structure determination of obtained polymers. *Makromol Chem*; **191**:2287-96(1990).
- [50] Stolt M, Sodergard A. Use of monocarboxylic iron derivatives in the ring-opening polymerization of L-lactide. *Macromolecules*; **32** (20):6412-7(1999).
- [51] Chamberlain BM, Jazdzewski BA, Pink M, Hillmyer MA, Tolman WB. Controlled polymerization of dl-lactide and ϵ - caprolactone by structurally well-defined alkoxy-bridged di- and tritytrium(III) complexes. *Macromolecules*; **33** :3970-7(2000).
- [52] Kowalski A, Duda A, Penczek S. Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin(II) octoate. 3. Polymerization of L,L-dilactide. *Macromolecules*; **33** :7359-70. (2000).
- [53] Tanzi MC, Verderio P, Lumpugnani MG, Resnati M, Dejana E. Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use. *J Mater Sci: Mater Med*; **5**: 393-6, (1994).
- [54] Kricheldorf HR, Kreiser-Saunders I, Damrau D-O. Resorbable initiators for polymerizations of lactones. *Makromol Symp*; **144**:269-76, (1999).
- [55] Okada M. Chemical syntheses of biodegradable polymers. *Prog Polym Sci*; **27**:87-133, (2002).
- [56] Cherdron H, Ohse H, Korte F, *Makromol Chem.*, 56, 179, (1962).
- [57] Penczek S, Slomkowski S, Szyranski R, Hofman A; *Makromol. Chem*; 185,655, (1984).
- [58] Kricheldorf HR, C. Boettcher, *Makromol. Chem.*, **194**, 1665, (1993).
- [59] Hofman A, Slomkowski S, Penczek S, *Makromol. Chem.*, **188**, 2027, (1987).
- [60] Jedlinsky Z, Walach W, *Makromol. Chem.*, **192**, 2051 (1991).
- [61] Sosnowski S, Slomkowski S, Penczek S, *Makromol. Chem.*, **192**, 735 (1991).
- [62] Kricheldorf H.R, Boettcher C, Mater J, *Science – Pure and Appl. Chem.*, **A30**, 441 (1993).

- [63] Jedlinsky Z, Kurcok P, *J. Macromol; Sci. Pure Appl. Chem*, **A52**, 797. (1995)
- [64] Yamashita Y, Anionic Polymerization : Kinetics, Mecanism and Synthesis, *Mc Grath Ed., ACS Symposium Series*, 166-199, (1981).
- [65] Kricheldorf H.R, Kreiser-Saunders I, *Makromol. Chem.*, **191**, 1057, (1990).
- [66] Hofman A, Slomkowski S, Penczek S, *Makromol. Chem.*, **188**, 2027 (1987).
- [67] Lundberg R.D, Cox F.F, Ring Opening Polymerization, 11, Frisch and Reegen Ed., New York (1969).
- [68] Kricheldorf H.R, Berl M., Scharnagl N, *Macromolecules*, **21**, 286, (1988).
- [69] Dubois Ph, Jerome R, Teyssie Ph, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* **42/43**, 103 (1991).
- [70] Dubois Ph, Jacobs C, Jerome R, Teyssie Ph, *Macromolecules*, **24**, 2266 (1991).
- [71] Duda A, Penczek S, *Macromolecules*, **23**, 1636, (1990).
- [72] Save M, Polymérisation d'esters cycliques amorcée par un dérivé de terre rare, thèse de l'Université de Bordeaux 1, n° d'ordre : 2285, (2000).
- [73] Heushen J, Jerome R, Teyssié Ph, *Macromolecules*, **14**, 242, (1981).
- [74] Bassi M.B, Padias A.B, Hall H.K, *Polym. Bull.*, **24**, 227, (1990).
- [75] Nijenhuis A.J, Gripjma D.W, *Macromolecules*, **25**, 6419, (1992).
- [76] Du Y.J, Lenstra P.J, Nijenhuis A.J., Van Aert H.A.M., Bastiaansen C, *Macromolecules*, **28**, 2124, (1995).
- [77] Kricheldorf H.R, Kreiser-Saunders I, Boettcher C, *Polymer*, **36**, 1253-1259, (1995).
- [78] Dittrich W, Schultz R.C, *Makromol. Chem.*, **15**, 109, (1971).
- [79] Garlotta D. A literature review of poly (lactic acid). *J Polym Environ*; **9**:63–84; (2001).
- [80] Moon SI, Kimura Y. Melt polycondensation of L-lactic acid to poly(L lactic acid) with Sn(II) catalysts combined with various metal alkoxides. *Polym Int*; **52**:299–303; (2003).
- [81] T. Maharana, B. Mohanty, Y.S. Negi; melt solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability; *Prog Polym Sci*; **34** :99–124; (2009).
- [82] Sodergard A, Stolt M. Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition. *Prog Polym Sci*; **27**: 1123–63; (2002).
- [83] Tsuji H, Ikarashi K, Fukuda N. Poly (L-lactide). Part XII. Formation, growth, and morphology of crystalline residues as extended chain crystallites through hydrolysis of poly (L-lactide) films in phosphate-buffered solution. *Polym Degrad Stab*; **84**:515–23; (2004).

- [84] Huang J, Lisowski MS, Runt J, Hall ES, Kean RT, Buehler N; Crystallization and microstructure of poly(L-lactide-co-meso-lactide) copolymers. *Macromolecules*; **31**:2593–9; (1998).
- [85] Zell MT, Padden BE, Paterick AJ, Hiimyer MA, Kean RT, Thakur KAM, Direct observation of stereodeflect sites in semicrystalline poly(lactide) using ^{13}C solid-state NMR. *J Am Chem Soc*; **120**:12672–3; (1998).
- [86] Sarasua JR, Prud'homme RE, Wisniewski M, Le Borgne A, Spassky N. Crystallization and melting behaviour of polylactides. *Macromolecules*; **31**:3895–905 (1998).
- [87] Radano CP, Baker GL, Smith MR. Stereoselective polymerization of a racemic monomer with a racemic catalyst: direct preparation of the polylactic acid stereocomplex from racemic lactide. *J Am Chem Soc*; **122**:1552–3; (2000).
- [88] Grijpma DW, Zondervan GJ, Pennings AJ. High molecular weight copolymers of L-lactide and ϵ -caprolactone as biodegradable elastomeric implant materials. *Polym Bull*; **25**:327–33; (1991).
- [89] Celli A, Scandola M. Thermal properties and physical ageing of Poly (L-lactic acid). *Polymer*; **33**:2699–703 (1992).
- [90] Tsuji H, Ikada Y. Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s. XI. Mechanical properties and morphology of solution-cast films. *Polymer*; **40**:6699–708; (1999).
- [91] Grijpma DW, Pennings AJ. Copolymers of l-lactide. 2. Mechanical properties. *Macromol Chem Phys*; **195**:1649–63; (1994).
- [92] Grijpma DW, Nijenhuis AJ, vanWijk PGT, Pennings AJ. High impact strength as-polymerized PLLA. *Polym Bull*; **29**:571–8; (1992).
- [93] Engelberg I, Kohn J. Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications: a comparative study. *Biomaterials*; **12**:292–304; (1991).
- [94] Bergsma JE, de Bruijn WC, Rozema FR, Bos RRM, Boering G. Late degradation tissue to poly (l-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials*; **16**:25–31; (1995).
- [95] Li SM, Garreau H, Vert M. Structure–property relationships in the case of the degradation of massive aliphatic poly-(α -hydroxy acids) in aqueous media. Part 1. Poly(d,l-lactic acid). *J Mater Sci: Mater Med*; **1**:123–30 ; (1990).
- [96] Grijpma DW. High impact strength poly(lactide)-tough biodegradable materials. PhD thesis. The Netherlands: University of Groningen; (1993).
- [97] Joziase CAP, Grablowitz H, Pennings AJ. Star-shaped poly[(trimethylolpropane carbonate)-co-(ϵ -caprolactone)] and its copolymers with lactide/glycolide; synthesis, characterization and properties. *Macromol Chem Phys* **201**:107–12; (2000).

- [98] Joziasse CAP, Topp MDC, Veenstra H, Grijpma DW, Pennings AJ. Super tough poly(lactide)s. *Polym Bull*; **33**:599–605; (1994).
- [99] Jacobsen S, Fritz HG, Degee P, Dubois P, Jerome R. Single-step reactive extrusion of PLLA in a corotating twin-screw extruder promoted by 2-ethylhexanoic acid tin(II) salt and triphenylphosphine. *Polymer*; **41**:3395–403; (2000).
- [100] A.Torres, De Dominguez, S. Roussos, M. Vert, S.M.Li, C.Soccol, Bioconversion de l'amidon en acide L(+) lactique, synthèse chimique du poly (acide lactique) et dégradation par des microorganismes, *Valorisations non-alimentaires des grandes productions agricoles*. Nantes (France), 18-19 mai 1994, Ed. INRA, Paris(1995) (Les Colloques, n°71)
- [101] Reich L, Stivala SS. Elements of polymer degradation. New York: McGraw Hill; (1971).
- [102] Seo KS, Cloyd JD. Kinetics of hydrolysis and thermal degradation of polyester melts. *J Appl Polym Sci*; **42**:845–50; (1991).
- [103] Sodergard A, Nasman JH. Materials and interfaces; melt stability study of various types of poly (l-lactide). *Ind Eng Chem Res*; **35**:732–5; (1996).
- [104] Sodergard A, Nasman JH. Stabilization of poly(l-lactide) in the melt. *Polym Degrad Stab*; **46**:25–30; (1994).
- [105] Birkinshaw C, Buggy M, Henn GG, Jones E. Irradiation of poly-D,L-lactide. *Polym Degrad Stab*; **38**:249–53; (1992).
- [106] Gupta MC, Deshmukh VG. Radiation effects on poly(lactic acid). *Polymer*; **24**:827–830; (1983).
- [107] Luciano RM, Zavaglia CAC, Duek EAR, Alberto-Rincon MC. Synthesis and characterization of poly (L-lactic acid) membranes: studies in vivo and in vitro. *J Mater Sci: Mater Med*; **14**:87–94; (2003).
- [108] Mochizuki M, Hiramami M. Structural effects on the biodegradation of aliphatic polyesters. *Polym Adv Technol*; **8**:203–9, (1997).
- [109] Proikakis CS, Mamouzelos NJ, Tarantili PA, Andreopoulos AG. Swelling and hydrolytic degradation of poly (D,L-lactic acid) in aqueous solutions. *Polym Degrad Stab*; **91**:614–9; (2006).
- [110] Cam D, Hyon SH, Ikada Y. Degradation of high molecular weight poly (L- lactide) in alkaline medium. *Biomaterials*; **16**:833–43; (1995).
- [111] Grizzi I, Garreau H, Li S, Vert M. Hydrolytic degradation of devices based on poly (D,L-lactic acid) size-dependence. *Biomaterials*; **16**:305–11; (1995).
- [112] Pranamuda H, Tokiwa Y. Degradation of poly(L-lactide) by strains belonging to genus *Amycolatopsis*. *Biotechnol Lett* ; **21**:901–5; (1999).

- [113] **Torres A, Li SM, Roussos S, Vert M.** Screening of microorganisms for biodegradation of poly (lactic acid) and lactic acid-containing polymers. *Appl Environ Microbiol*; **62**:2393–7; (1996).
- [114] **Ikura et M. vert,** Effet of morphology, conformation and configuration on IR and Raman spectra of various poly (Lactic acid). *Polymer*, **39**, 267-273, (1997).
- [115] **Tokiwa Y, Konno M, Nishida H.** Isolation of silk degrading microorganisms and its poly (L-lactide) degradability. *Chem Lett*; **28**:355–6; (1999).
- [116] **Hakkarainen M, Albertsson AC, Karlsson S.** Weight losses and molecular weight changes correlated with the evolution of hydroxyl acids in simulated in vivo degradation of homo and copolymers of PLA and PGA. *Polym Degrad Stab*; **52**:283–91; (1996).
- [117] **Lee SH, Kim SH, Han YK, Kim YH.** Synthesis and degradation of end group-functionalized polylactide. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*; **39**:973–85; (2001).
- [118] **Shih C.** A graphical method for the determination of the mode of hydrolysis of biodegradable polymers. *Pharm Res*; **12**:2036–60 (1995).
- [119] **Li S.M., Garreau H., Vert M.** Structure-property relationships in the case of the degradation of massive aliphatic poly (alpha hydroxy acids) in aqueous media. Part 1: Poly (DL-lactic acid). *J. of Mar. Sci.: Materials in Medicine, 1* , 123-130(1990).
- [120] **Braud C, Devarieux R, Garreau H, Vert M.** Capillary electrophoresis to analyze water-soluble oligo(hydroxyacids) issued from degraded or biodegraded aliphatic polyesters. *J Environ Polym Degrad*; **4**:135–48; (1996).
- [121] **Lunt J.** Large-scale production, properties and commercial applications of polylactic acid polymers. *Polym Degrad Stab*; **59**:145–52; (1998).
- [122] **De Jong, S.J., Arias, E.R., Rijkers, D.T.S., Van Nostrum, C.F., Kettenes-Van Den Bosch, J.J., Hennink, W.E.,** New insights into the hydrolytic degradation of poly(lactic acid): participation of the alcohol terminus. *Polymer*; **42**: 2795– 2802; (2001).
- [123] **G.M. Pauletti, S. Gangwar, G.T. Knipp, M.M. Nerurka, F.W. Okumu, K. Tamura, T.J. Siahaan, R.T. Borchardt,** *J. Control. Release*, **41** : 3-17,(1996).
- [124] **R.S. Langer,** *Science*, **249** : 1527-1532, (1990).
- [125] **Langer, R. and Folkman, J.,** Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules, *Nature*, **263**: 797, (1976).
- [126] **Langer, R.,** Implantable controlled release systems, *Pharmacol. Ther.*, **21** : 35, (1983).
- [127] **A. Le Hir.** Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 7^{ème} édition. Paris: Masson, (1997).

- [128] **A. Le Hir**. Pharmacie galénique. Bonnes pratique de fabrication des médicaments. 8^{ème} édition. Paris: Masson, (2006).
- [129] **M.Chudel et R. Ringgenberg** Flavors and fragrance delivery systems. *Chimia* **55** : 421-428, (2001).
- [130] **M. Danckwerts et A. Fassihi**. Implantable controlled release drug delivery systems: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **17**: 1465-1502, (1991).
- [131] **V. Ranade**. Drug delivery systems. 4. Implants in drug delivery. *Journal of Clinical Pharmacology* **30**: 871-889, (1990).
- [132] **B. Mc Cormack et G. Gregoriadis**. Drugs-in-cyclodextrins-in liposomes, a novel concept in drug delivery. *Int. pharm.* **112**: 249-258, (1994).
- [133] **U.V. Bakar**, *J. Biomaterials Applications*, **11**: 377, (1997).
- [134] **G. Foster**, Harrison's Principles of Internal Medicine, Fauci, Braunwald, Isselbacher (Eds.), New-York, (1998).
- [135] **G.P. Carino, E. Mathiowitz**, *Advanced, Drug Delivery reviews*, **35**: 249-257, (1999).
- [136] **G.M. Pauletti, S. Gangwar, G.T. Knipp, M.M. Nerurka, F.W. Okumu, K. Tamura, T.J. Siahaan, R.T. Borchardt**, *J. Control. Release*, **41**: 3-17, (1996).
- [137] **C.Jie, K.J. Zhu**, *Polymer International*, **42**: 373-379, (1997).
- [138] **X. Li, Y. Zhang, R. Yan, W. Jia, M. Yuan, X. Deng, Z. Huang**, *J. Controlled Release*, **68**: 41-52, (2000).
- [139] **D.W. Lim, T.G. Park**, *J. Applied Polymer Science*, **75**: 1615-1623, (2000).
- [140] **K.Y. Cho, C-H. Kim, J-W. Lee, J-K. Park**, *Macromol. Rapid. Commun.*, **20**: 598-601, (1999).
- [141] **C-S. Cho, S-W. Kim**, *Makromol. Chem.*, **191**: 981-991, (1990).
- [142] **K. Kugo, A. Ohji, T. Uno, J. Nishino**, *Polymer J.*, **19**, 375-381, (1987).
- [143] **S. Cammas, K. Kataoka**, *Macromol. Chem. Phys.*, **196**, 1899-1905, (1995).
- [144] **G. Kwon, M. Naito, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataoka**, *Langmuir*, **9**: 945-949, (1993).
- [145] **G. Kwon, M. Naito, K. Kataoka, M. Yokoyama, Y. Sakurai, T. Okano**, *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces*, **2**: 429-434, (1994).
- [146] **A. Harada, K. Katoka**, *Macromolecules*, **31**: 288-294, (1998).

- [147] **M. Yokoyama, S. Fukushima, R. Ueharo, K. Okamoto, K. Kataoka, Y. Sakurai, T. Okano**, *J. Controlled Release*, **50**: 79-92, (1998).
- [148] **J.P. Mc Gee, M. Singh, X.M. Li, H. Diu, D.T. O'Hagan, J.** Micro encapsulation, **14**: 197-210, (1997).
- [149] **C.X. Song, H.F. Sun, X.D. Feng**, *Polymer J.*, **19**: 485-491, (1987).
- [150] **G.P. Carino, J.S. Jacob, E. Mathiowitz**, *J. Controlled Release*, **65**: 261-269, (2000).
- [151] **O. Lasic**. Novel applications of liposomes. *Trends biotechnol.* **16**: 307-321, (1998).
- [152] **D. Cohn and H. Younes**, Biodegradable PEO/PLA block copolymers, *J. Biommedical Mat. Res.*, **22**: 993- 1009, (1988).
- [153] **J. Kreuter, J. Kreuter**, *Nanoparticles Colloidal Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, 219-343, (1994).
- [154] **O. Wichterle O et D. Lim**. Hydrophilic gels in biologie use. *Nature* **185**: 117, (1960).
- [155] **F. Lim F et Sun A.M.** Microencapsulated islets as bioartificial pancreas. *Science* **210**: 908-910, (1980).
- [156] **LV.Yannas , E. Lee et D.P Orgill D.** Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin. *proc. Nat. Acad. Sei. USA* **86**: 933-937, (1989).
- [157] **Munday, D.L. and A.R. Fassihi**, Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989. **52(2)**: p. 109-114, (1989).
- [158] **F. Lecomte, et al.** pH-Sensitive Polymer Blends used as Coating Materials to Control Drug Release from Spherical Beads: Importance of the Type of Core. *Biomacromolecules*, **6(4)**: p. 2074-2083, (2005).
- [159] **M, A. Frohoff-Hülsmann, B.C. Lippold, and J.W. McGinity**, Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion pellets II: properties of sprayed films. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, **48(1)**: p. 67-75, (1999).
- [160] **S. Strübing, H. Metz and K. Mäder**, Mechanistic analysis of drug release from tablets with membrane controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007. **66(1)**: p. 113-119, (2007).

- [161] **S. Ensslin et al**, New insight into modified release pellets - Internal structure and drug release mechanism. *Journal of Controlled Release*, **128(2)**: p. 149-156, (2008).
- [162] **A.G. Ozturk, A.G et al**, Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film. *Journal of Controlled Release*, **14(3)**: p. 203-213, (1990).
- [163] **J. Siepman**, Understanding drug release mechanisms in Coating Workshop. Lille, France, (2008).
- [164] **J. Siepman**, Neue Arzneiformen - Seminar, F.U. Berlin, Editor: Berlin, (2002).
- [165] **A. Hoffman, M. Donbrow and S. Benita**, Direct measurements on individual microcapsule dissolution as a tool for determination of release mechanism. *J. Pharmacol.* , 1986. **38(10)**: p. 764-766, (1986).
- [166] **B. D Rohera and N.H. Parikh**, Influence of type and level of water-soluble additives on drug release and surface and mechanical properties of Surelease films. *Pharm Dev Technol*, **7(4)**: p. 421-432, (2002).
- [167] **V. Vidmar, I. Jalsenjak and T. Kondo**, Volume of waterfilled pores in the ethyl cellulose membrane and the permeability of microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol*, 1982. **34(7)**: p. 411-414, (1982).
- [168] **C. Schmidt**, Multiparticulate Oral Drug Delivery Systems. 2000, Freie Universität Berlin: Berlin, (2000).
- [169] **J. M Schierholz**, Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome. *Drug Delivery Systems & Sciences* **1**: 52-56, (2001).
- [170] **S. K Mallapragada et B. Narasimhan**, Drug delivery systems. Dans *Handbook of Biomaterials Evaluation. Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials* (Von Recum A.F, Anderson J.M, Ash S.R, Cooke F.W, Gross U.M, La Berge M, et W. Lawrence W.H, Eds). 2ème édition: Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania, USA. pp. 425-437, (1999).
- [171] **H.S Tan, W. R. Pfister**, Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *Pharm. Sci. Technol. Today* 1999; **2**: 60-9, (1999).
- [172] **R.K. Verma, D.M. Krishan, S. Garg**, Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems, *journal of controlled Release*, **79**: 727. (2002).
- [173] **M. Danckwerts et A. Fassih**, Implantable controlled release drug delivery systems: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **17**: 1465-1502, (1991).
- [174] **W. R Gombotz et D. K Pettit D.K**, Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery. *Bioconjugate Chemistry* **6**: 332-351, (1995).

- [175] **J. Heller, J. Barr, S. Ng, H.-R. Shen, K. Schwach-Abdellaoui, S. Emmahl, A. Rothen Weinhold, et R. Gurny**, Poly(ortho esters) - their development and some recent applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **50**: 121-128, (2000).
- [176] **T. Yamaoka, Y. Takahashi, T. Ohta, M. Miyamota., A. Mutakami, Y. Kimura**. *J polymer., Sci, part A. polym. Chem*, **37**, 1513. (1999).
- [177] **A. Mohamed, X. Cao, S.H. Gordon, J.L. Willet, D.J. Sessa**. DSC study of biodegradable poly(lactic acid) and poly(hydroxyl ester ether) blends, *Thermochimica Acta*, **204**, 115-127, (2003).
- [178] **W. Hoogsteen, A. R. Postema, A. J. Pennings, and G. TenBrinke**, Cristal structure conformation, and Morphologie of solution- Spun Poly (L- lactide) Fibers macromolecules, **23**, 634-642, (1990).
- [179] **Zhou Zhi-hua, RUAN Jian-ming, ZOU Jian-peng, ZHOU Zhong-cheng, SHEN Xiong-jun**, Preparation of high viscosity average molecular mass poly-L-lactide, *J. Cent. south Univ. Technol.* **13(6)**, 608-612, (2006).
- [180] **D. Brizzolara, H.-J. Cantow, K. Diederichs, E. Kelle, A. Domb**, *Macromolecules*, **29**, 191, (1996).
- [181] **Nuo Wang, Xue Shen Wu, Hannia Lujan-Upton, Edward Donahue and Asiful Siddiqui**. Synthesis, characterization, biodegradation, and drug delivery application of biodegradable lactic/glycolic acid oligomers: I. Synthesis and characterization, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, **8(12)**, 905-917, (1997).
- [182] **S. H. Gordon, X. Cao, A. Mohamed, J. L. Willett**. Infrared spectroscopy method reveals hydrogen bonding and intermolecular interaction between components in polymer blends. *J Appl Polym Sci* **97**: 813- 821, (2005).
- [183] **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** : 795-804, (2003).
- [184] **Vanusca Dalosto Jahno, Gabriela Benderovicz Mendes Ribeiro, Luis alberto dos Santos, Rosane Ligabue, Sandra Einloft, Maily Rehder Wimmers Ferriera, Karina Fittipaldi Bomonato-Prado**. Chemical synthesis and in vitro biocompatibility tests of poly(L-lactic acid). *J Biomed Mater Res* **83A**: 209-215, (2007).
- [185] **J. Sterne**, pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic guanidine erivatives, oral hypoglycemic agents, *Campbell G. D. academic press-London*, 193-245, (1969).
- [186] **I. Mayer, F. Epelbon**, Hebrew University, Jerusalem, Israel, ICDD Grant-in-Aid, (1991).
- [187] **Samuel Solarski, Manuela Ferreira, Eric Devaux**. Ageing of polylactide and polylactide nanocomposite filaments. *J Polym degrad Stab* **93**: 707-713, (2008).

[188] **H. Jingjun Rodney, J. Wigent, Catherine M. Bentzley, Joseph, B. Schwartz.** Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammoniomethacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery Effect of drug loading on release kinetic, *International Journal of pharmaceutics*, **319**: 44-54, (2006).

[189] **James E. Paterson, Coll. Journal of polymers**, **43**: 67-77, (2004).

Résumé :

L'accroissement de la consommation des matières plastiques s'accompagne d'une augmentation régulière de ceux-ci dans les déchets ménagers et industriels. Une solution envisagée pour résoudre partiellement ce problème est d'élaborer des polymères biodégradables qui pourraient être mis en compost et se transformer en des composés élémentaires, assimilables par les microorganismes. De tels polymères doivent être issus de composés naturels renouvelables ayant des liaisons hydrolysables.

De ce fait, trois polymères stéréoisomères du poly (acide lactique) qui sont le poly (acide lactique) racémique, le poly (D,L-acide lactique) et le poly (L(+)-acide lactique), ont été élaborés en utilisant la polycondensation azéotropique.

Après avoir synthétisé les différents polymères, leurs caractérisations par DSC, DRX, ATG-ATD, masse viscosimétrique et IRTF ont été effectuées afin d'optimiser les paramètres de réactions.

L'analyse viscosimétrique nous a permis de mesurer les masses viscosimétriques de ces derniers qui sont respectivement 12000 g/mol, 21000 g/mol et 6000 g/mol. Vu que ces masses ont été faibles, une application thérapeutique a été réalisée et cela en impliquant ces polymères dans les systèmes à libération prolongés.

Un principe actif initialement très hydrophile a été choisi qui le chlorhydrate de metformine, la libération de ce dernier à partir de la forme galénique classique (Glucophage 850 mg) se caractérise par un temps de vie très court, nécessitant ainsi une posologie de plusieurs prises chaque jour pour atteindre l'effet thérapeutique, l'application des systèmes à libération prolongée sera nécessaire pour ce type de principe actif.

Dans cet objectif est apparue l'idée d'incorporer le chlorhydrate de metformine dans les matrices des trois polymères biodégradables, dont le but ultime est de faire retarder la libération de ce dernier. Pour se faire, des formulations metformine/ PLA ont été préparées par un simple mélange physique des deux constituants en poudre (metformine, poly(acide lactique))

ces mélanges chlorhydrate de metformine avec les trois polymères de PLA à différentes fractions ont été caractérisés par IRTF, DRX et MEB.

Les résultats obtenus par DRX, IRTF, des observations de MEB et en se basant sur les structures chimiques des deux matériaux, ont pu montrer l'existence d'interactions physiques qui sont de types liaisons par pont hydrogène entre les hydrogènes des amines et/ou imines et les oxygènes des groupements carbonyles des chaînes polymériques.

Le suivi des cinétiques de libérations de metformine, dans les milieux simulant des milieux physiologiques des compartiments pseudo gastrique pH = 4,7 et intestinal pH = 6,8 a révélé que le temps de relargage de la metformine dans les deux pH est impérativement lié à la fraction des trois polymères PLA incorporé.

Pour toutes les formulations, les milieux fortement acides favorisent le retard de relargage de la metformine ce qui suggère un renforcement de ces interactions physiques.

D'après les résultats obtenu avec les trois polymères, il a été révélé que le temps de libération de la metformine était plus retarder avec les formulations élaborées avec le PDLLA, et a été moyennement retarder avec le PLA rac et plus court avec le PLLA. Ces résultats nous laissent penser que la masse viscosimétrique du polymère influe sur la cinétique de relargage.

Afin d'éliminer l'influence du facteur cristallinité et de mettre en évidence que celui de la masse moléculaire viscosimétrique, la cinétique de libération de la metformine pour trois polymères de même cristallinité (PLA racémique) à savoir PLA 2500 (2500 g/mol), PLA 7300 (7300 g/mol) et PLA 12000 (12000 g/mol) ont été étudiées dans les deux milieux physiologiques avec une fraction de PLA à 35 %. Les résultats obtenus montrent que la masse du polymère présente une influence qui est proportionnelle à l'effet retard de relargage.

Mots clés :

Polycondensation azéotropique, polymérisation, poly (acide lactique), effet retard, metformine.

Abstract:

The increase in the consumption of the plastics is accompanied by a regular increase in those in domestic and industrial waste. A solution planned to solve this problem partially is to elaborate biodegradable polymers which could be put in compost and to transform themselves into elementary compounds, assimilable by the micro-organisms. Such polymers must result from renewable natural compounds having hydrolysables bonds.

So three polymers stereoisomers of the poly (lactic acid) which are the poly (lactic acid) racemic, the poly (D, L-acid lactic) and the poly (L (+)-acid lactic) were elaborate by using azeotropic polycondensation.

After having synthesized the various polymers, their characterizations by DSC, DRX, ATG-ATD, viscosimetric mass and IRTF were carried out in order to optimize the parameters of reactions.

The viscosimetric analysis us A makes it possible to measure the viscosimetric masses of the three polymers which are respectively 12000 g/mol, 21000 g/mol and 6000 g/mol. Considering these masses were low, a therapeutic application was carried out and that by implying these polymers in the prolonged systems of drug release.

an active principle (drug), initially very hydrophilic was selected which is hydrochlorate of metformine, the release of this last starting from the traditional galenic form (Glucophage 850 Mg) is characterized by a very short life time, require thus a posology of several catches each day to reach the therapeutic effect, the application of the prolonged release systems will be necessary for this type of active principle.

In this objective appeared the idea to incorporate the hydrochlorate of metformine in the matrixes of the three biodegradable polymers, of which the ultimate goal is to make delay the release of this molecule. To be done, formulations metformine / PLA were prepared by a simple physical mixture of the two powder components (metformine, poly (lactic acide))

These hydrochlorate mixtures of metformine with three polymers of PLA with various fractions were characterized by IRTF, DRX and MEB.

The results obtained by DRX, IRTF, the observations of MEB and these based on the chemical structures of two materials, could show the existence of physical interactions which are by hydrogen bridge between hydrogen of the amines and/or imines and oxygens of the carbonyl groups of the polymeric chains.

The follow-up of the kinetics of releases of metformine, in the mediums simulating the physiological mediums of the compartments pseudo gastric pH = 4,7 and intestinal pH = 6,8 revealed that the time of release of the metformine in both pH is imperatively related to the fraction of three PLA polymers.

For all the formulations, the strongly acid mediums support the delay of release of the metformine that suggests a reinforcement of these physical interactions.

According to the results obtained with three polymers, it was revealed that the time of release of the metformine was more to delay with the formulations elaborated with the PDLLA, and was fairly to delay with the PLA rac and shorter with the PLLA. These results let to us think that the viscosimetric mass of polymer influences the kinetics of release.

In order to eliminate the influence of crystallinity and to highlight that of the viscosimetric molecular mass, the kinetics of release of the metformine for three of the same polymers crystallinity (PLA racemic) know PLA 2500 (2500 g/mol), PLA 7300 (7300 g/mol) and PLA 12000 (12000 g/mol) were studied in the two physiological mediums with a fraction of PLA to 35 %. It was resulted that the mass of polymer presents an influence which is proportional to the delay effect of release.

Keywords: azeotropic polycondensation, polymerization, poly (lactic acid), drug release, metformine.