

Mémoire de Master

Présenté par :

-BOUAZIZ Nassima

-KHERRAZ Fatma

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

Spécialité : Chimie Analytique

Thème :

Les polyesters biodégradables : des formulations pour une libération prolongée d'une molécule active.

Soutenu le : 25/ 10/2020

Devant le jury composé de :

Nom & Prénom	Département d'affiliation	Qualité
Mr . BOUNOURI Yassine	Chimie	Président
Mme. BENKHODJA - GRABA Zahra	Chimie	Examinatrice
Mr AZOUZ L'hachemi	Chimie	Encadreur

2019-2020

Remerciements

On tient à remercier DIEU le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à Monsieur. **L. AZOUZ** pour avoir dirigé ce mémoire, nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour nous avoir initiées et accompagnées tout au long de notre travail et pour la confiance qu'il nous a accordée durant cette période de préparation du mémoire. Ses compétences, sa rigueur scientifique et sa disponibilité n'ont cessé de nous motiver pour l'accomplissement de ce travail.

Nous remercions *chaleureusement les membres du jury d'avoir accepté de consacrer de leur temps pour juger notre travail.*

Enfin nous remercions vivement et nos respects les plus distingués à tous les enseignants du département de chimie université A. MIRA –Bejaia.



Dédicaces

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail

À ma mère

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier pour tous vos sacrifices et

Prières durant ce long cheminement.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de

L'admiration que j'éprouve pour vous.

Mon diplôme vous appartient.

Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie et bonne santé,

À mon père

En témoignage de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de prières. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.

Veillez trouver dans ce travail, le fruit de vos peines et vos efforts, ainsi que le témoignage de ma grande reconnaissance.

Puisse Dieu vous gardez et vous accordez longévité et bonne santé,

À mes frères HICHAM, MASSINISSA

Qui ont toujours été près de moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours.

À ma sœur HANIA

Merci, adorable sœur, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.

Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère

À ma binôme FATMA et sa famille.

À mes amis les plus fidèles et spécialement :

ZAHRA TISSA RADIA KAHINA KARIMA FERHAT

ET a tous mes amis avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur Que toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

NASSIMA



Dédicace :

Je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents,

*À l'homme de ma vie mon exemplaire éternel celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, a toi mon père **Abderrahmane**.*

*À celle qui a veillée sur moi dès ma naissance, pour ses sacrifices, son amour et surtout ses prières tout au long de ma vie, a toi ma mère **Hayat**.*

Mon diplôme vous appartient

*Et à mon tour je prie **Dieu** pour qu'il vous prête longue vie et bonne santé **INCHALLAH**.*

À mes frères, idir et atman pour leurs appuis et leurs encouragements.

À celle, qui n'a pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de ma vie

*À toi ma chère sœur **kahina***

*Et son mari **rabeh** et surtout sa fille notre petite ange **malak** .*

Que dieu les protèges et leur offre une vie pleine de joie et de la réussite.

À tous mes amies, manel tiziri lamia dania kanza

Au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nos souvenirs inoubliables, merci

Pour votre soutien moral que vous avez m'apporté au cours de la rédaction de ce mémoire, et je n'oublie jamais votre présence spontanée a mes coté tout au long mon parcours universitaire.

*À toi ma binôme **Nassima** pour ton soutien moral, ta patience et ta compréhension tout au long ce mémoire, et sa famille.*

Et à ceux qui me sont très chers et qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.

Fatma



Sommaire

Introduction générale	01
 <u>Chapitre I</u> : Les polyesters biodégradables – polycaprolactone et polyacide lactique	
I.1.Introduction	05
I.2. Le poly (caprolactone) (PCL)	05
I.2.1. Monomère de base.....	05
I.2.2. Méthodes de synthèse de la PCL.....	05
I.2.2.1. Synthèse par polycondensation.....	05
I.2.2.2. Synthèse de la PCL par ouverture de cycle.....	06
I.2.2.3. Principaux catalyseurs utilisés dans la synthèse de la PCL.....	09
I.2.3. Biodégradation de la PCL.....	10
I.2.4. Propriétés physico-chimiques et mécaniques de la PCL.....	11
I.2.5. Application de la PCL.....	12
I.3. Le poly(acide lactique) (PLA)	13
I.3.1. Synthèse du PLA.....	13
I.3.1.1 Polymérisation par condensation directe de l'acide lactique.....	14
I.3.1.2. La polymérisation par ouverture du cycle du lactide (ROP).....	15
I.3.1.3. Principaux catalyseurs utilisés dans la synthèse de PLA.....	18
I.3.2. Les propriétés du PLA.....	18
I.3.2.1. Propriétés physiques et chimiques.....	18
I.3.2.2. Propriétés thermiques.....	19
I.3.3.Applications de PLA.....	21
I.3.4. Biodégradation de PLA.....	21
 <u>Chapitre II</u> : Le Paracétamol comme molécule active	
II.1.Historique	22
II.2. Structure chimique.....	22
II.3. Mécanisme de synthés du paracétamol.....	23
II.4. Propriétés du paracétamol.....	24
II.5. Mécanisme d'action du paracétamol.....	25
II.6. Pharmacocinétique du paracétamol.....	26
II.6.1. Distribution tissulaire et plasmatique.....	26
II.6.2. Absorption	26

Sommaire

II.6.3. Élimination.....	27
II.7. Pharmacodynamiques du paracétamol.....	27
II.8. Formes galéniques.....	28
II.9. Posologie du paracétamol.....	28
II.10. Indications thérapeutiques du paracétamol.....	28
II.11. Toxicité du paracétamol.....	29
II.11.1. Toxicité Hépatique.....	29
II.11.2. Toxicité rénale.....	30

Chapitre III : Les systèmes de délivrance des molécules actives

III.1. Généralités sur les systèmes de délivrance.....	32
III.1.1. Définition d'un système de délivrance ou vectorisation.....	33
III.1.2. Avantages des systèmes de vectorisation.....	33
III.1.3. Qualités requises pour un bon vecteur.....	33
III.1.4. Les composants d'un vecteur.....	34
III.2. Formes pharmaceutiques et voies d'administration.....	35
III.2.1. Les formes pharmaceutiques.....	35
III.2.2. Différentes voies d'administration.....	37
III.2.2.1. Voie orale.....	38
III.2.2.2. Voie transdermique.....	39
III.2.2.3. Voie nasale.....	40
III.2.2.4. Voie rectale.....	41
III.2.2.5. Voie parentérale.....	41
III.2.2.6. Voie pulmonaire ou respiratoire.....	41
III.3. Différents systèmes utilisés pour la vectorisation de molécules actives.....	41
III.3.1. Système à libération contrôlée par diffusion.....	41
III.3.2. Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique.....	43
III.3.3. Systèmes à solvant activé.....	45
III.4. Différents types de profils de la vectorisation de principes actifs.....	46

Sommaire

Chapitre IV : Les polyesters biodégradables comme systèmes de vectorisation de molécules actives

IV. 1. La Poly(caprolactone) et ces copolymères comme vecteurs de médicaments.....	48
IV.1.1. Livraison contrôlée de l'insuline.....	51
IV.1.2. Encapsulation de clonazepam dans des nanoparticules de PCL.....	52
IV.1.3. Prévention des adhérences intestinales postopératoires.....	53
IV.1.4. Délivrance intracellulaire d'un anticancéreux (doxorubicine).....	55
IV.1.5. Délivrance de molécules actives hydrophobes.....	56
IV.2. Le poly(acide lactique) et ces copolymères comme vecteurs de médicaments.....	58
IV.2.1. Formulations à libération prolongée d'un antibiotique pour le traitement des infections osseuses.....	58
IV.2.2. Dermato-thérapie locale.....	58
IV.2.3. Délivrance de médicaments anti-cancéreux.....	58
IV.2.4. Délivrance contrôlée de la nifédipine.....	59
Conclusion générale.....	60
Référence bibliographique	

Liste des figures

Figure 1 . Structure du Poly(ϵ -caprolactone) (PCL)	05
Figure 2 . Synthèse du la ϵ -caprolactone à partir du cyclohexanone.....	05
Figure 3 . Schéma général de synthèse du polycaprolactone par polycondensation.....	06
Figure 4 . Mécanisme de polymérisation cationique de l' ϵ -caprolactone.....	07
Figure 5 . Mécanisme de la polymérisation anionique de l' ϵ -caprolactone.....	07
Figure 6 . Mécanisme de la polymérisation par coordination-insertion des lactones.....	08
Figure 7 . Structure d'éthylhexanoate d'étain et l'isopropoxyde d'aluminium.	09
Figure 8 . Structure des catalyseurs « single-site ».....	09
Figure 9 . Exemples de catalyseurs organiques à base de phosphore.....	10
Figure 10 . Dégradation hydrolytique de la PCL.....	10
Figure 11 . Structure chimique du PLA.....	13
Figure 12 . Différentes voies de synthèse de PLA.....	14
Figure 13 . Synthèse de PLA par polycondensation direct	15
Figure 14 . Synthèse de PLA par polymérisation par ouverture de cycle	16
Figure 15 . Les trois stéréo-isomères du lactide.....	16
Figure 16 . Mécanisme depolymérisation par ouverture de cycle cationiq.....	17
Figure 17 . Mécanisme de polymérisation par ouverture de cycle anionique.....	18
Figure 18 . Processus de biodégradation de polymères biodégradables.....	21
Figure 19 . Formule chimique du paracétamol	23
Figure 20. Mécanisme de synthèse du paracétamol.....	23
Figure 21 . Classification des différentes formes pharmaceutiques	36
Figure 22 . Anatomie de la partie gastro-intestinale humaine	38
Figure 23. Processus de perméation transdermique.....	40

Liste des figures

Figure 24 . Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermique	42
Figure 25 . Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée.....	43
Figure 26. Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle	44
Figure 27 . Représentation schématique d'un système à chaînes pendantes.....	45
Figure 28 . Représentation schématique du phénomène de dissolution de principe actif à partir d'un système à gonflement contrôlé.....	45
Figure 29 . Pompe osmotique	46
Figure 30 . Différents types de profils de libération de principes actifs :	47
Figure 31 . Les différentes formes pharmaceutique de la PCL.....	49
Figure 32 . Profils de libération in vitro de l'insuline à partir des micro- et nanosphères de PCL : L1-0.5% HPMC, L2-1.5% HPMC, L3-1.0% HPMC, L4-0.5% PVA, L5-1.5% PVA, L6-1.0% PVA et N1-0.5% HPMC.	53
Figure 33 . Photos montrant la formation d'un gel de PCLA-PEG-PCLA dans un milieu aqueux à la température du corps (37°C).....	55
Figure 34 . Profils de libération in vitro de doxorubicine à partir des micelles de PEG-PDMA-PCL dans différents milieux à pH tampon pH (3,0 – 5,5 et 7,4) et une température de 37°C	56
Figure 35 . Profils de libération in vitro de FK-506 seul et chargé dans des micelles de PCEC dans un milieu de dissolution tampon à pH 7,4	57

Liste des tableaux

Tableau 1 . Propriétés physico-chimique et mécanique de la PCL.....	11
Tableau 2 . Les différentes applications de la PCL.....	12
Tableau 3 . Propriétés thermiques typiques de PLA.....	20
Tableau 4 . Quelques propriétés physicochimiques du paracétamol.....	25
Tableau 5 . Formes pharmaceutiques les plus courantes	36
Tableau 6 . Différents polymères utilisés, les méthodes de modification de la PCL ainsi que ses différentes applications.....	51

liste des abréviations et symboles

Liste des abréviations

PLA : Poly(acide lactique).

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

D-PLA (PDLA) : Poly(D-acide lactique).

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

PCL : PolyCaproLactone.

PPC : PolyPropylène Carbonate.

PE : PolyEthylène.

PS : PolyStyrène.

PP : PolyPropylène.

PVP : Polyvinylpyrrolidone.

PET : Polyéthylènetériphtalate.

PLGA : Poly(acide lactide-co-glycolide).

PVA : Poly acétate de vinyle.

PM : Polymère mélange

PEO : Poly Oxyde d'Ethylène.

PAP : Para-Aminophénol .

HA : Hydroxyapatite.

PEG : Polyéthylène glycol.

MPEG : Méthoxy polyéthylène glycol.

PLLA : Poly(L-acide lactique).

HPMC : Hydroxy propyl méthyl cellulose.

PA : Principe actif.

KBr :Bromure de potassium.

PNPCL :Poly(N-isopropylacrylamide)-b-poly(ϵ -caprolactone).

PNiPAAm :Ppoly-N-isopropylacrylamide.

PDMA :Poly(diméthylaminoéthyl méthacrylate).

MP : Mélange physique.

MES : Mélange par évaporation de solvant.

A.I.N.S : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

R.O.P: Rining opning polymerisation (polymérisation par ouverture de cycle).

OMS : Organisation Mondiale de la Sante.

liste des abréviations et symboles

Liste des symboles

λ_{\max} : Longueur d'onde maximale.

Tg : Température de transition vitreuse.

h : Heure.

R : Rectus (ou droit).

S : Sinister (ou gauche).

pKa : Constante d'acidité.

ΔH_{fus} : Enthalpie de fusion.

ΔH_{sub} : Enthalpie de sublimation.

ΔH_{vap} : Enthalpie de vaporisation.

t_{\max} : Temps de la concentration maximale.

C_{\max} : Concentration maximale.

t : Temps.

C : Concentration.

Mv : Masse viscosimétrique.

pH : Potentiel Hydrogène.

Sn(Oct)₂ : Octoate d'étain.

USA : Etats Unis d'Amérique.

UV : Ultraviolet.

K : Kelvin.

MPa : Millipascale.

mg : milligramme.

$\mu\text{g/g}$: Microgramme par gramme.

μm : Micromètre. h : Heure.

m : mètre.

cm : Centimètre.

nm : Nanomètre.

μm : Micromètre.

mmHg : Millimètre mercure.

KV : Kilovolt.

liste des abréviations et symboles

mA : Milliampère.

min : Minute.

L : Litre.

mL : Millilitre.

mW : Milliwatt.

Cps : Cycle par seconde.

Å : Angström.

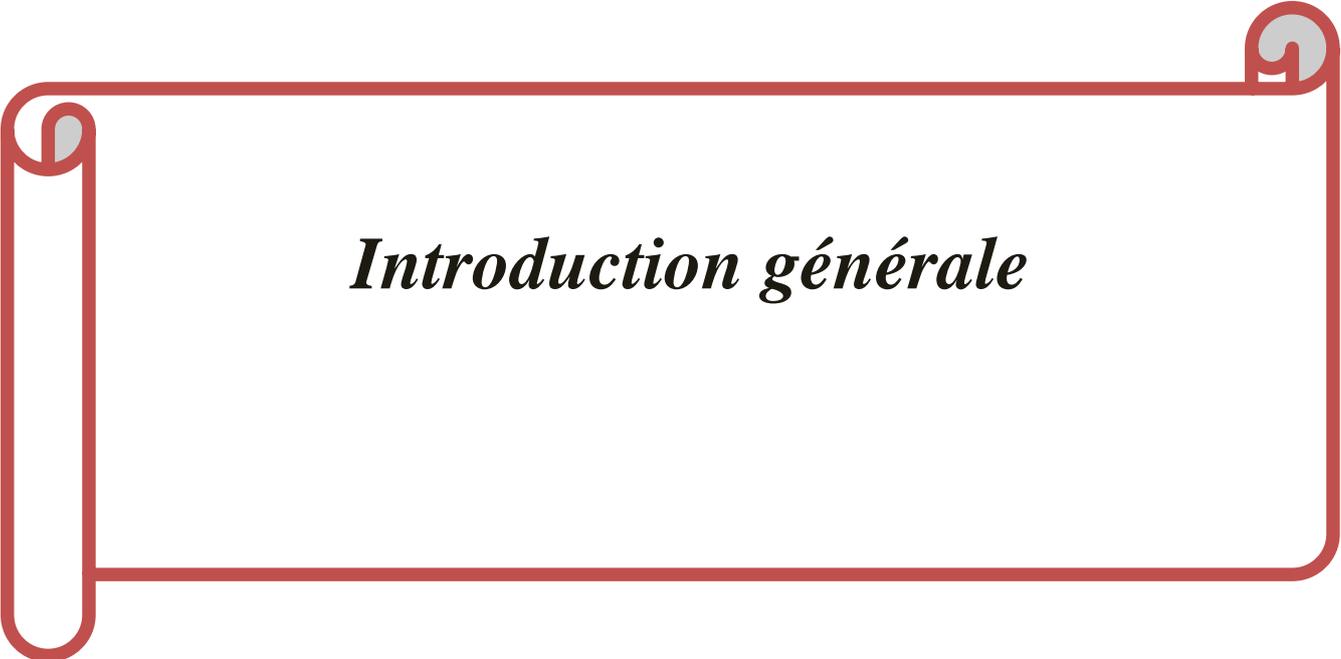
mol : Mole.

M : Masse.

C_p : Capacité calorifique.

KJmol^{-1} : kilo joule par mole.

$\text{Jk}^{-1}\text{g}^{-1}$: Joule par Kelvin par gramme.

A decorative border in a dark red color, resembling a scroll. It has rounded corners and small circular motifs at the top-left and top-right corners, suggesting the ends of a rolled-up document.

Introduction générale

La voie orale est la voie d'administration des médicaments la plus utilisée, et ce pour plusieurs raisons notamment la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux. Cependant, certains inconvénients sont associés à cette voie d'administration. En effet, pour qu'une molécule active exerce de façon efficace son activité thérapeutique par voie orale, il faut que celle-ci soit absorbée au bon endroit à travers la barrière digestive pour être présente en quantité suffisante dans la circulation sanguine sur une longue période (**B. Dekyndt, 2015**).

Afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique des molécules actives, des systèmes d'administration ont été développés. Ces systèmes d'administration ont comme rôle d'assurer une administration efficace, sûre et pratique. Ils peuvent aussi promouvoir la sécurité d'utilisation des molécules actives en réduisant les effets indésirables systémiques, en empêchant la libération de la molécule active au niveau de l'estomac pour éviter les lésions gastriques (systèmes gastro-résistants), ou au niveau des tissus sains (**B. Dekyndt, 2015**).

Selon la pharmacopée européenne, les systèmes d'administration (libération modifiée de la molécule active) comprennent des systèmes à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle. La libération prolongée consiste à la rétention de la molécule active dans une matrice d'excipients insolubles dans le milieu physiologique à partir de laquelle la molécule active sera libérée lentement. Le profil de libération prolongée présente la forme d'une courbe croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération. La libération prolongée possède plusieurs avantages notamment (i) réduction du nombre de prises journalières, (ii) diminution des effets secondaires indésirables et (ii) accroissement du confort du malade (**B. Dekyndt, 2015**).

Parmi les excipients les plus utilisés dans les systèmes de libération prolongée des molécules actives on trouve les polymères biodégradables.

Les polymères biodégradables sont des matériaux soit d'origine naturel (extraits directement de la nature), soit d'origine synthétique obtenus par polymérisation de monomères issus de ressources renouvelables ou fossiles. Ces polymères connaissent depuis quelques années un réel essor du fait de leurs origines biologiques et surtout de leur caractère biodégradable, bio-résorbable. Leurs utilisations en substitution ou même en mélange à d'autres polymères synthétisés offrent des applications intéressantes. En effet, dans un monde où les matériaux

recyclables prennent peu à peu plus de place, les polymères biodégradables sont de plus en plus valorisés (**N. Jarroux, 2008**).

Les polymères biodégradables sont des candidats privilégiés pour le développement de dispositifs thérapeutiques tels que les prothèses temporaires, structures tridimensionnelles poreuses comme des échafaudages pour l'ingénierie tissulaire et de la délivrance des médicaments. Chacune de ces applications exigent des matériaux spécifiques avec des propriétés physiques, chimiques, biologiques, biomécaniques ainsi qu'une bonne dégradation pour fournir un traitement efficace. Par conséquent, une large gamme de polymères naturels ou synthétiques capables de subir une dégradation par voie hydrolytique ou enzymatique est à l'étude pour des applications biomédicales (**D. Delcroix, 2011**).

Parmi les polymères biodégradables les plus utilisés dans le domaine biomédicale et pharmaceutique, on trouve les esters de cellulose, le poly(acide lactique) (PLA) et la poly(caprolactone)(PCL). Les esters de cellulose ont joué un rôle essentiel dans le développement de technologies modernes d'administration de médicaments. Ces polymères possèdent des propriétés bien adaptées aux besoins des applications pharmaceutiques et aussi aux attentes des patients (c.-à.-d. confort du patient). Ces propriétés comprennent une très faible toxicité, les produits de décomposition sont assimilables par le corps vivant, une bonne stabilité, une haute perméabilité à l'eau, la compatibilité avec une large gamme de molécules actives et la capacité de former des micro- et nanoparticules. Cette suite de propriétés a permis la création d'une large gamme de systèmes d'administration de médicaments utilisant des esters de cellulose comme excipients clés.

Le poly(lacide lactique), ou acide poly(lactide), est un polyester aliphatique thermoplastique, biodégradable et biorésorbable(**G. Festel, 2005 ; N. Jarroux, 2007**). Il possède l'avantage d'être obtenu à 100% à partir des ressources renouvelables, riches en amidon telles que le maïs, la betterave ou la pomme de terre. De plus, il est non toxique et présente des propriétés mécaniques très intéressantes comparables à celles des polymères classiques. Ce polymère a fait son apparition en 1932 grâce à WALLACE CAROTHERS, chercheur chez DUPONT (**Hilaire BEWA, 2006**). Grâce à ses propriétés, le PLA trouve des applications dans le domaine biomédical comme fils de suture, capsules pour la délivrance de molécules actives, matériel chirurgical... (**D. P. Martin et S. F. Williams, 2003 ; D. Farrington, 2005**).

La poly(caprolactone) est un polyester aliphatique biodégradable obtenue par voie synthétique. Grâce à la possibilité d'hydrolyse de ses fonctions esters, la PCL a attiré

l'attention dans le domaine biomédical. Ce polymère est aussi biocompatible et ses produits de dégradation sont non toxique (c.-à.-d. bio-assimilables). Du point de vue économique, la PCL est le polyester biodégradable le moins chère.

La PCL est largement utilisée comme polymère de base pour l'encapsulation des substances actives dans des microsphères, des micelles, des implants ou des nanosphères de polymère tels que: le sérum de l'albumine bovins, l'insuline, et la vitamine B12 (**A. Mukerjee, et al. , 2007 ; K. Madhaiyan, et al. , 2013**).

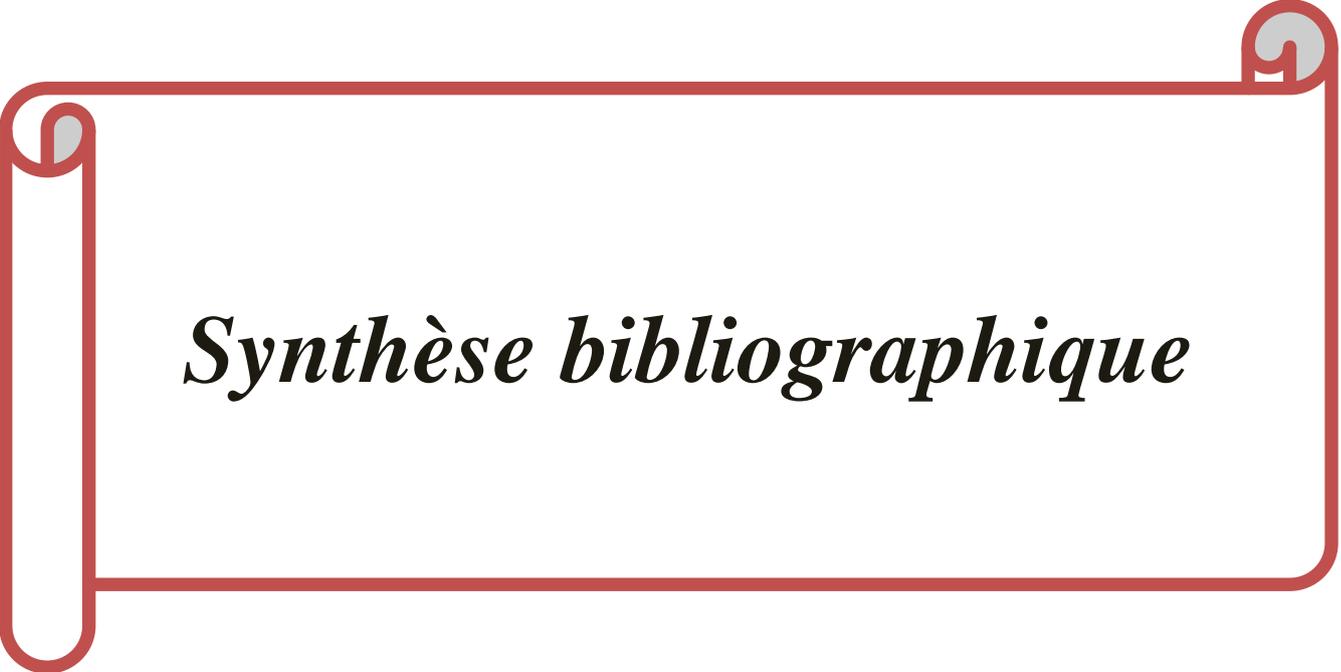
Dans le présent travail de mémoire de master, nous nous proposons de faire une recherche bibliographique sur l'utilisation des polyesters biodégradables dans la conception de systèmes de délivrance de médicaments. Nous nous intéresserons particulièrement aux polyesters biodégradables à base de poly (caprolactone) et de poly(acide lactique).

Le manuscrit s'articule sur quatre chapitres. Le premier chapitre a été consacré à des rappels bibliographiques sur la PCL et le PLA comme polyesters biodégradables. Vous trouverez dans ce chapitre des connaissances importantes sur la structure chimique, les méthodes de synthèse, les propriétés physico-chimiques et mécaniques, la biodégradation ainsi que les différentes applications des polymères cités ci-dessus.

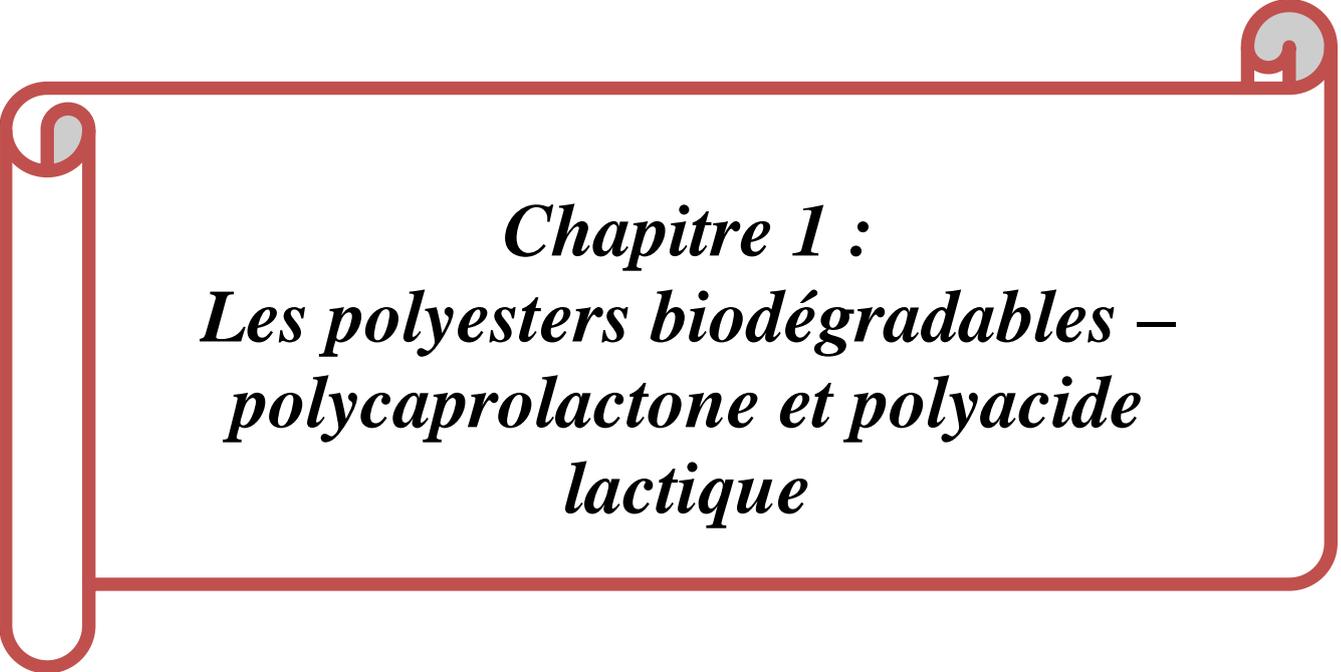
Le second chapitre a été consacré à la description de l'une des substances actives les plus utilisées dans le domaine de la recherche académique, qui est le paracétamol. Dans ce second chapitre nous vous donnerons une description détaillée concernant le paracétamol comprenant sa structure chimique, ses propriétés chimiques et physico-chimiques, ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, son usage thérapeutique, ses effets indésirables et enfin ses formes pharmaceutiques.

Le troisième chapitre présente les systèmes de délivrance des molécules actives. Là, nous vous donnerons des généralités sur les systèmes de délivrance des molécules actives, puis nous décrirons les différentes formes pharmaceutiques et voies d'administration.

Enfin, nous terminerons la présente étude par un quatrième chapitre où l'accent sera porté sur la présentation de quelques exemples d'applications intéressants des polyesters biodégradables (PCL, PLA et leurs dérivés) dans le domaine de la délivrance des molécules actives.



Synthèse bibliographique

A decorative red border with rounded corners and scroll-like details at the top and bottom, framing the text.

Chapitre 1 :
Les polyesters biodégradables –
polycaprolactone et polyacide
lactique

I.1.Introduction

La biodégradabilité d'un polymère, est la capacité intrinsèque du polymère à être dégradé par une attaque microbienne, pour convertir sa structure progressivement en CO₂, H₂O, et/ou CH₄ et une nouvelle biomasse (**N. Susperregui, 2010**). Ou encore, les polymères biodégradables sont des polymères aptes à subir un processus de décomposition sous forme de dioxyde de carbone, de méthane, d'eau, de composés non organiques ou de biomasse, par l'action enzymatique des micro-organismes (**M. Labet et W. Thielemans, 2009**).

On distingue trois catégories de polymères biodégradables qui sont (**M.Okada , 2002**) :

1. Polyesters issus des micro-organismes ;
2. Polysaccharides naturelles ;
3. Polymères de synthèse, particulièrement les polyesters aliphatiques ;

De nos jours, divers types de polymères biodégradables synthétiques ont été conçus et examinés dans des applications, citant comme exemple les poly (ester amide), poly (ester carbonate), poly (ester uréthane), poly (ester éther)...

Les polyesters aliphatiques tels que la poly (ϵ -caprolactone) (PCL), le poly(lactide) (PLA), sont les plus commercialisés (**G.Moore , 1997**). C'est pour cela que dans notre travail, nous nous intéresserons aux polyesters à base de PCL et PLA. Ces polymères sont connus par leurs propriétés de biocompatibilité et de biodégradabilité. Par conséquent, in vivo, ces polymères finissent par subir une scission hydrolytique en donnant des sous-produits qui peuvent être métabolisés par l'organisme. Par exemple, poly (lactique acide) après hydrolyse donne de l'acide lactique qui est un métabolite normal dans le métabolisme des glucides (**R.K.Kulkarni et al, 1971 ; M.Anderson, F.Gibbons, 1974**). De ce fait, l'utilisation de ces polymères dans le domaine biomédicale offre l'avantage de la compatibilité des tissus et nie la nécessité d'un retrait chirurgical. Ainsi ces polymères trouvent des applications biomédicales potentiels notamment dans le domaine de libération contrôlée de médicaments (comprimés, microsphère...) (**C.G. Pitt et al., 1979 ; R.Chang et al, 1986**).

I.2. La poly (caprolactone) (PCL)

La PCL est un polyester aliphatique composé d'unités répétitives d'hexanoate (Fig. 1). C'est un polymère semi-cristallin avec un degré de cristallinité qui peut atteindre 69 %. (**M. Labet et W. Thielemans, 2009**).

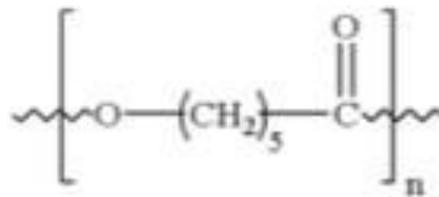


Figure 1. Structure du poly(ϵ -caprolactone) (PCL).

I.2.1. Monomère de base

Le monomère de base de PCL est l' ϵ -caprolactone (ϵ -CL), synthétisé industriellement par l'oxydation du cyclohexanone par l'acide peracétique comme le montre la figure 2. Il existe aussi un autre monomère appelé acide 6-hydroxyhexanoïque (**S. Caillo, 2002**).

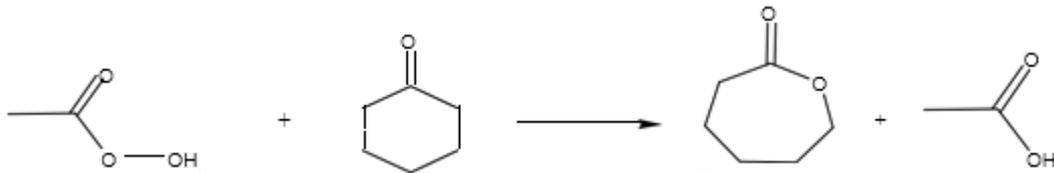


Figure 2. Synthèse de la ϵ -caprolactone à partir du cyclohexanone.

I.2.2. Méthodes de synthèse de la PCL

La PCL peut être synthétisée soit par la polycondensation de l'acide 6-hydroxyhexanoïque, soit par la polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -CL.

I.2.2.1. Synthèse par polycondensation

La PCL peut être synthétisée à partir de l'acide 6-hydroxyhexanoïque en présence de catalyseurs enzymatiques comme les lipases (Fig. 3) (**N. Susperregui, 2010**). Cependant, cette méthode de synthèse est fréquemment accompagnée de la libération de sous produits qui peuvent nuire à la stabilité du produit final attendu. Par exemple, ces sous produits peuvent limiter le contrôle de la masse molaire du polymère. Ils sont de plus, parfois difficiles à éliminer (**D. Delcroix, 2011**).

Dans la littérature, peu d'articles décrivent la polymérisation de la PCL par polycondensation en détails. Cela s'explique par le fait que la polymérisation par ouverture de cycle permet d'obtenir un polymère aux propriétés mieux contrôlées (N. Susperregui, 2010).

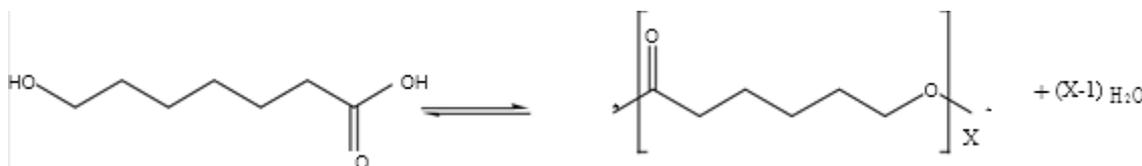


Figure 3. Schéma général de synthèse du polycaprolactone par polycondensation.

I.2.2.2. Synthèse de la PCL par ouverture de cycle

La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) est une réaction en chaîne qui suit trois étapes, l'initiation, la propagation et la terminaison. Cette méthode de polymérisation peut être effectuée en masse, en solution, en émulsion ou dans une dispersion (H. Guirous, 2011).

Dans ce type de synthèse, l'utilisation d'un amorceur et d'un catalyseur joue un rôle important dans le contrôle des masses molaires et de la nature des extrémités de chaînes du polymère (D. Delcroix, 2011). Elle peut être aussi réalisée dans des conditions plus douces, sans formation de sous produits.

Différents mécanismes de la ROP de l' ϵ -caprolactone peuvent être envisagés : cationique, anionique, et coordination-insertion.

A. Polymérisation cationique

La Figure 4 ci-dessous illustre le mécanisme actuellement admis pour ce type de polymérisation. Il s'agit d'une alkylation de l'oxygène exocyclique de la lactone, suivie d'une rupture de la liaison oxygène-alkyle du cycle (M. LE HELLAYE, 2006). Les principaux amorceurs utilisés dans cette méthode sont des acides de Brønsted, des acides de Lewis, des agents d'alkylation ou des agents d'acylation.

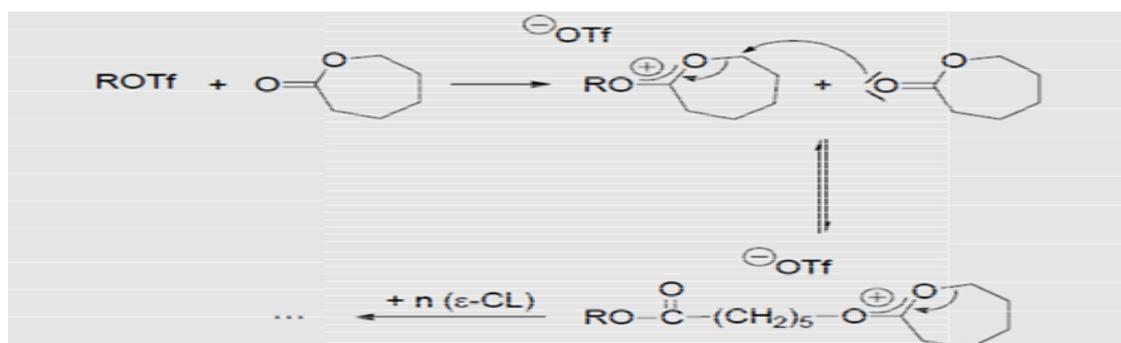


Figure 4. Mécanisme de polymérisation cationique de l'ε-caprolactone.

B. Polymérisation anionique

Comparée à la méthode précédente, la polymérisation anionique présente l'avantage d'avoir un temps de polymérisation beaucoup plus court. Le mécanisme détaillé de cette méthode de synthèse est schématisé sur la Figure 5 . Confirmé par les études de Kricheldorf et Boettcher (H.R. Kricheldorf, C. Boettcher, 1993,) le mécanisme de la polymérisation anionique de l'ε-caprolactone repose sur une attaque nucléophile de l'amorceur sur le site électrophile du carbonyle du monomère, suivie d'une étape de clivage de la liaison oxygène-acyle. Des espèces de type alcoolate assure donc l'étape de propagation de la synthèse.

L'amorçage du mécanisme de polymérisation anionique se fait à l'aide d'amorceurs de nucléophilie élevée comme les dérivés organométalliques, les carboxylates et les alcoolates de métaux alcalins. Ce type d'amorceurs permet de réaliser la synthèse à des températures relativement basses et ce afin de limiter des réactions secondaires comme la Trans estérification inter- et intramoléculaire. Néanmoins si cette nucléophilie est trop importante, l'amorçage se produit par déprotonation du monomère. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le méthanolate de potassium et le terbutanolate de potassium (S. Caillol, 2002).

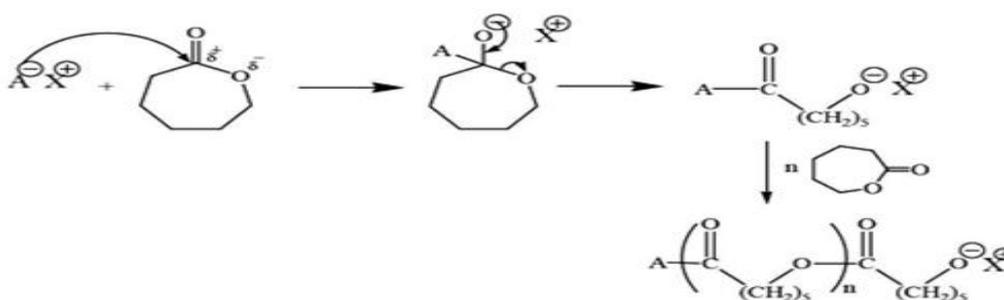


Figure 5. Mécanisme de la polymérisation anionique de l'ε-caprolactone.

C. Polymérisation par insertion-coordination

La Figure 6 suivante illustre les étapes du mécanisme de polymérisation par coordination-insertion des lactones (I. Palard, 2005). La première étape consiste à une coordination du monomère à l'amorceur via son groupe carbonyle. Dans la seconde étape il se produit une insertion dans la liaison métal- oxygène avec rupture de la liaison oxygène-acyle. Enfin, une étape d'hydrolyse acide de la liaison métal-oxygène conduit à une extrémité hydroxyle. La polymérisation par coordination-insertion emploie des catalyseurs à base des métaux comme l'aluminium, l'étain ou des métaux de transition (Zr, Ti, Zn...).

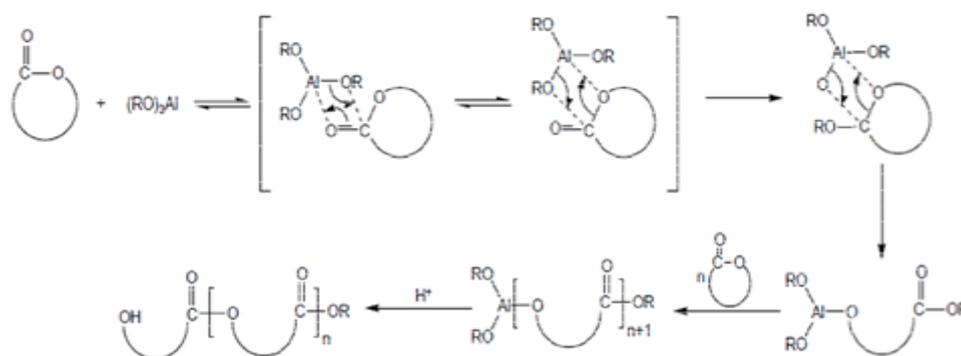


Figure 6. Mécanisme de la polymérisation par coordination-insertion des lactones.

L'avantage de cette voie de synthèse, réside dans la possibilité de diminuer le nombre de réactions secondaires grâce à la faible réactivité des centres actifs comparés à ceux utilisés par voie anionique. Néanmoins, la vitesse de la polymérisation peut être diminuée.

En conclusion, l'enjeu est donc de trouver un meilleur compromis entre les amorceurs anioniques et ceux à base de métaux de transition de la série d afin de réaliser des réactions de polymérisation par ouverture de cycle des esters cycliques, selon un mécanisme de coordination-insertion, à des vitesses de polymérisation élevées tout en limitant les réactions secondaires. Pour se faire, et depuis une dizaine d'années, de nouveaux amorceurs à base de terres rares (scandium, yttrium, lanthane, métaux de transition de série f) ont été développés dans ce sens (I. Palard, 2005).

I.2.2.3. Principaux catalyseurs utilisés dans la synthèse de la PCL

Parmi les catalyseurs organométalliques les plus employés à l'échelle industrielle pour la ROP des lactones, on trouve l'éthyhexanoate d'étain $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ et l'isopropoxyde d'aluminium

Chapitre I : Les polyesters biodégradables – polycaprolactone et polyacide lactique

$\text{Al}(\text{OiPr})_3$ (Fig. 7). Cependant, avec $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ on obtient des polymères avec des masses molaires et avec des vitesses plus élevées. La polymérisation s'effectue selon un mécanisme de coordination-insertion sur le centre métallique de ϵ -CL et ce dans le cas des deux catalyseurs. En plus, les catalyseurs cités possèdent un nombre important de sites de coordination. Plusieurs chaînes de polymères peuvent donc croître simultanément sur le même métal. Ceci peut favoriser les échanges entre les chaînes voisines, ce qui entraîne des dispersités élevées des polymères synthétisés (D.Delcroix, 2011).



Figure 7. Structure d'éthylhexanoate d'étain et l'isopropoxyde d'aluminium.

D'autres catalyseurs sont aussi employés dans la synthèse des lactones citant ceux à base de lanthanides (yttrium, lanthane, scandium ...), et ceux à base des éléments calcium, zinc ou magnésium (Fig. 8). Ces catalyseurs ont un seul site de coordination, ils sont appelés catalyseurs « single-site ». Les chaînes sont donc moins proches les unes des autres, et les transferts, nettement moins favorisés. Aussi, ces catalyseurs présentent une activité plus importante et sont actifs à température ambiante pour une ROP contrôlée de l' ϵ -CL (D.Delcroix, 2011).

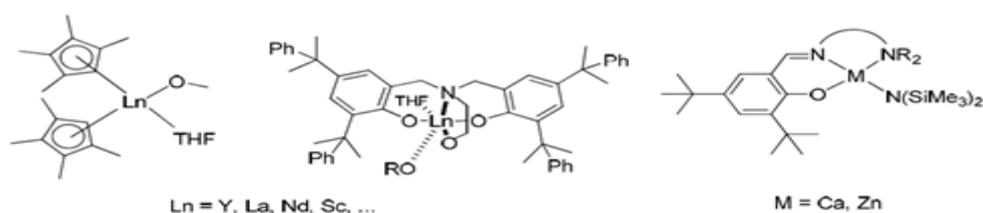


Figure 8. Structure des catalyseurs « single-site ».

Il est aussi important de citer une autre gamme de catalyseurs dits organiques utilisés pour la synthèse de la PCL par la méthode ROP. La Figure 9 montre quelques exemples de catalyseurs organiques à base de phosphore. Les conditions d'utilisation peuvent être moins rigoureuses et la reproductibilité des résultats est meilleure. L'activité de ces catalyseurs est en général plus faible que ceux décrits précédemment, de fait des faibles interactions comme les liaisons hydrogènes qui sont mises en jeu, mais les différentes activations sont

facilement modulables par la variation stéréo-électronique du catalyseur. L'utilisation de catalyseurs organiques permet d'avoir un bon compromis entre activité et compatibilité avec divers groupes fonctionnels sur les amorceurs ou les monomères (D. Delcroix, 2011).

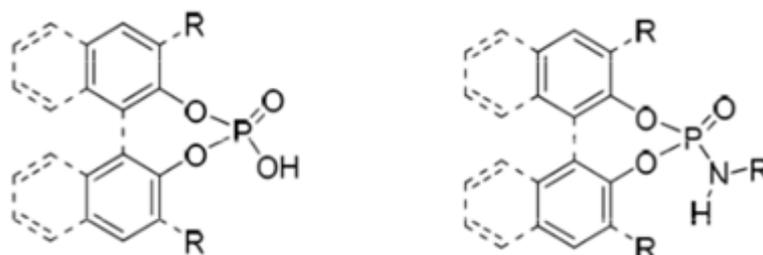


Figure 9. Exemples de catalyseurs organiques à base de phosphore.

I.2.3. Biodégradation de la PCL

La PCL subit deux types de dégradation, hydrolytique et enzymatique. La dégradation par hydrolyse se produit principalement dans la masse du matériau, alors que la dégradation enzymatique favorise l'érosion de surface. La dégradation hydrolytique des groupements esters se fait en premier lieu, en provoquant la scission des chaînes, préférentiellement dans les régions amorphes de la PCL à cause de l'espace généré par l'emplacement aléatoire des chaînes où les molécules d'eau puissent attaquer ces groupements esters. Le raccourcissement des longueurs des chaînes par le clivage des liaisons esters conduit à la formation de l'acide 6-hydroxyhexanoïque (Fig. 10). Ce dernier, en jouant le rôle d'un catalyseur, peut augmenter l'acidité du milieu environnant ce qui favorise l'augmentation de la vitesse de dégradation.

La nature hydrophobe de la PCL devrait limiter le taux d'absorption d'eau, ralentissant ainsi son taux de dégradation. Le taux de dégradation de la PCL varie en fonction de sa structure morphologique et le rapport entre sa surface et son volume (H.Uyama , S.Kobayashi , 1993). En effet, la PCL présente un temps de dégradation de 12 à 16 mois (L. Avérous, 2010).

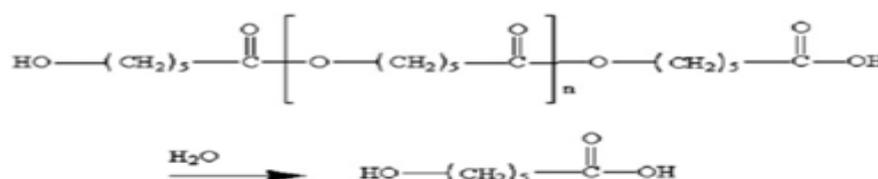


Figure 10. Dégradation hydrolytique de la PCL.

I.2.4. Propriétés physico-chimiques et mécaniques de la PCL

Le tableau 1 résume les principales propriétés physico-chimiques et mécaniques de la PCL (A. Hofman et al., 1984).

Tableau 1. Propriétés physico-chimique et mécanique de la PCL.

Masse moléculaire (g/mol)	20 000 jusqu'à 100 000
Densité	1,11
Point de fusion (°C)	55 – 65
Température de transition vitreuse (T _g) (°C)	- 62
Température de décomposition (T _d)(°C)	300 – 350
Taux de cristallinité(%)	67 – 68
Résistance mécanique (MPa)	26 – 42
Module d'Young (MPa)	900
Elongation à la rupture (%)	>500
Contrainte à la rupture ou max (MPa)	14
Perméabilité à l'eau à 25°C (g/m ² /jour)	177

La PCL est soluble à température ambiante dans divers solvants organiques à savoir le chloroforme, le dichlorométhane, le tétrachlorure de carbone, le benzène, le toluène, le cyclohexanone et le 2-nitropropane. Par contre elle est faiblement soluble dans d'autres solvants organiques comme l'acétone, le 2-butanone, l'acétate d'éthyle, le diméthylformamide et l'acétonitrile, et elle est insoluble dans les alcools, l'éther de pétrole et l'éther d'éthylque (H.R. Kricheldorf, C. Boettcher,1993). Résistante et flexible, la PCL possède une température de transition vitreuse (T_g) bien inférieure à la température ambiante. Ce ci lui confère des propriétés d'élastomère et une perméabilité aux espèces de faible masse molaire à la température du corps. Grâce à ces propriétés, la PCL est donc un candidat idéal pour des applications de vectorisation et de libération contrôlée de médicaments (L. Avérous, 2010).

I.2.5. Application de la PCL

Grâce à ses propriétés intéressantes et contrôlables, la PCL trouve de nombreuses applications dans divers domaines notamment : textile, médical, microélectronique, adhésifs et emballage (N. Susperregui, 2010).

Le tableau 2 résume les différentes applications de la PCL(H. Guirous, 2011)

Tableau 2. Les différentes applications de la PCL.

Domaines	Applications
Chimie industrielle	-Additif pour que les résines améliorent leurs caractéristiques de traitement et leurs propriétés d'utilisation finale(par exemple :résistance a l'impact). -peinture marines antifouling (poly(ϵ -caprolactone-co valerolactone)). -utilisé comme plastifiant dans les domaines de l'emballage et des adhésifs.
Technologie biomédicale	-préparation des dispositifs implantables a long terme. -dispositifs de fixations orthopédiques.
Industrie pharmaceutique	-vectorisation et libération contrôlée de principe actifs .

La PCL est utilisée pour modifier les propriétés d'autres plastiques biodégradables comme l'amidon thermoplastique. Elle est ainsi utilisée pour des applications en agriculture, comme matrice pour larguer des pesticides et des fertilisants, mais également pour fabriquer des emballages.

Les PCL ayant des masses de quelques milliers de grammes par mole et qui se trouve sous forme liquide, sert de précurseur pour les polyuréthanes, de diluant pour peintures, et de plastifiants pour les résines vinyliques (J. Humbert, 2008).

I.3. Le poly(acide lactique) (PLA)

Appelé aussi polylactide, Le PLA est un polyester aliphatique hydrolysable, produit à partir de ressources renouvelables, comme le maïs ou la betterave. Le monomère de base du PLA est l'acide lactique qui est obtenu par un procédé de fermentation des ressources renouvelables cités. La Figure 11 montre la structure chimique du PLA. (S. Solarski, 2006).

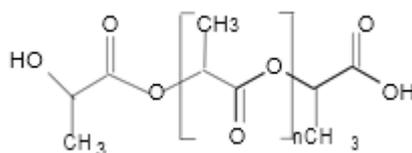


Figure 11. Structure chimique du PLA.

I.3.1. Synthèse du PLA

La structure de l'acide présente un carbone asymétrique. Ce ci implique l'existence de différents types d'isomères de PLA : poly(L-acide lactique) (PLLA), poly(D-acide lactique) (PDLA) et poly(DL-acide lactique) (PDLLA).

Le PLA peut être obtenu soit par polycondensation directe de l'acide lactique, soit par le procédé d'ouverture de cycle de lactide comme le montre la Figure 12. Ainsi, les polymères issus de la synthèse par polycondensation directe sont communément appelés acide (poly lactique), tandis que ceux dérivant de la synthèse par ouverture du cycle seront dénommés polylactides, afin de préciser le mode de synthèse (T. Maharana, et al., 2009).

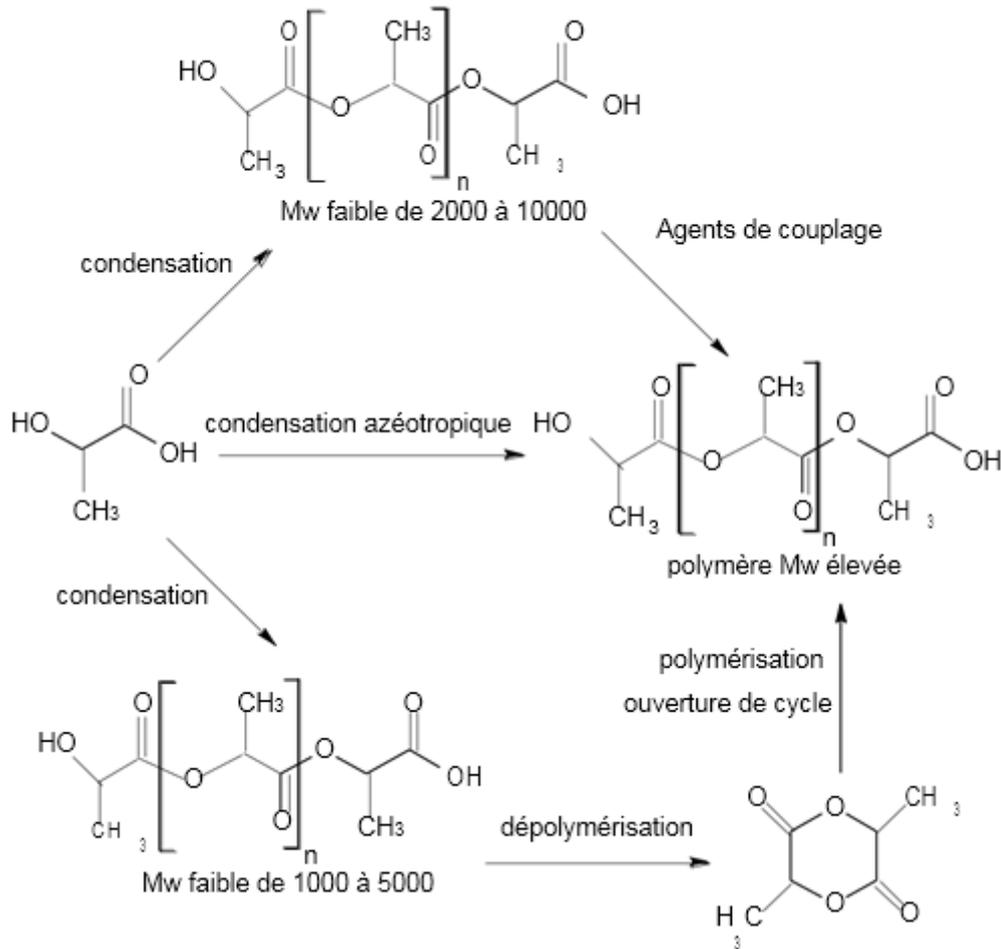


Figure 12 . Différents voies de synthèse de PLA (W. H. Carothers et al., 1932).

I.3.1.1 Polymérisation par condensation directe de l'acide lactique

Le plus souvent, la polymérisation par polycondensation directe de l'acide lactique, avec ou sans catalyseur, donne un polymère vitreux et cassant et surtout de faible masse moléculaire (Fig. 13). L'obtention de polymères de faibles masses moléculaire est à l'origine de plusieurs raisons, on cite ce qui suit : présence d'eau, impuretés, la faible concentration des groupements réactifs terminaux et un équilibre de réaction engendrant le cycle du lactide à six chaînons. Tandis que des polymères de masses moléculaires élevées ($M_w > 100.000$ g/mol) sont obtenues par une méthode de polymérisation par ouverture de cycle de lactide (dite indirecte) (D. Garlotta,2001).

Plusieurs impuretés sont à l'origine de l'obtention de polymères de faibles masses moléculaires. Parmi ces impuretés citant l'impureté hydroxyle (-OH) qui influe à travers des

réactions de formation de l'initiateur, transfert de chaînes et la trans estérification, ce qui provoque l'augmentation de la vitesse de la réaction de polymérisation et la diminution de la masse moléculaire du polymère obtenu. Il y a aussi l'impureté carboxylique (-COOH) qui provoque l'inhibition de la polymérisation en formant un complexe avec le catalyseur ce qui diminue la vitesse de la réaction, mais sans montrer aucun effet considérable sur la masse moléculaire de polymère final (A. P. Gupta, 2007).

Cependant, un polymère de haut poids moléculaire peut être obtenu au moyen des agents d'accouplement de chaînes. Ces agents permettent de relier une chaîne de polymère de faible masse avec une autre chaîne de polymère de masse élevée. Les agents d'accouplement de chaînes réagissent avec les deux groupements terminaux (-OH et -COOH) (A. P. Gupta, 2007).

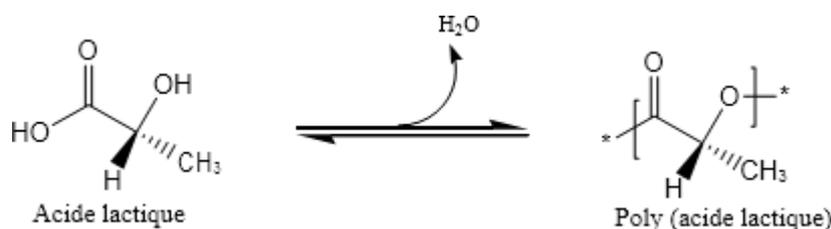


Figure 13. Synthèse de PLA par polycondensation direct (D. E. Henton, 2005).

I.3.1.2. La polymérisation par ouverture du cycle du lactide (ROP)

A l'échelle industrielle, le PLA est produit par la ROP du lactide. D'ailleurs, les plus grands producteurs comme Nature Works LLC, Shimadzu et Dupont utilisent cette méthode pour la synthèse de PLA. En plus, cette méthode a été brevetée par Cargill Dow LLC en 1992 et permet de produire industriellement du PLA de masse moléculaire élevée, et surtout à moindre coût.

Le principe de cette méthode est basé sur la polymérisation d'un dimère cyclique à six chaînons appelé « lactide ». Ce dernier est préparé à partir de craquage d'un oligomère de PLA de faible poids moléculaire à haute température et sous une pression réduite en présence d'un catalyseur (Fig.14).

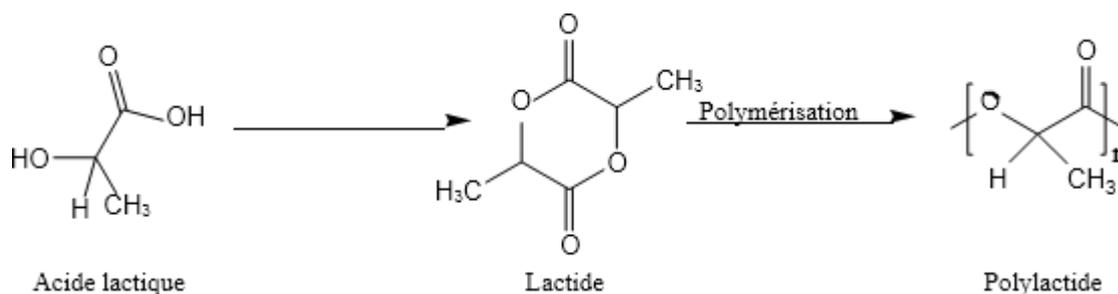


Figure 14. Synthèse de PLA par polymérisation par ouverture de cycle (A. P. Gupta, 2007).

La Figure 14 montre bien que la synthèse de PLA par la méthode ROP commence d'abord par une première polymérisation de l'acide lactique (ou une polycondensation) pour obtenir de l'acide polylactique de faible masse moléculaire. Ce dernier est ensuite transformé en un mélange de lactides (Fig. 15) par dépolymérisation sous une pression réduite et en présence d'un catalyseur (A.C.Albertsson, I. K. Varma, 2003).

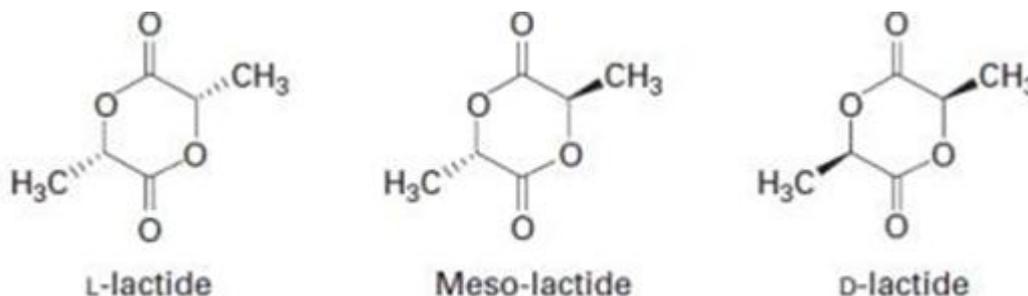


Figure 15. Les trois stéréo-isomères du lactide.

Le PLA final est enfin obtenu par ouverture du cycle du lactide via une distillation sous pression et sans solvant. Cette technique permet ainsi de produire des polymères de masses moléculaires élevées et de très grande pureté.(G. B. Kharas, 1994; S. H. Hyon, K.Jamshidi and Y. Ikada 1997)

On distingue deux types de polymérisation par ouverture de cycle de lactide.

A. Polymérisation cationique

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

Chapitre I : Les polyesters biodégradables – polycaprolactone et polyacide lactique

nucléophile monofonctionnel comme l'eau. Le mécanisme de cette technique de polymérisation est schématisé dans la Figure 16 .

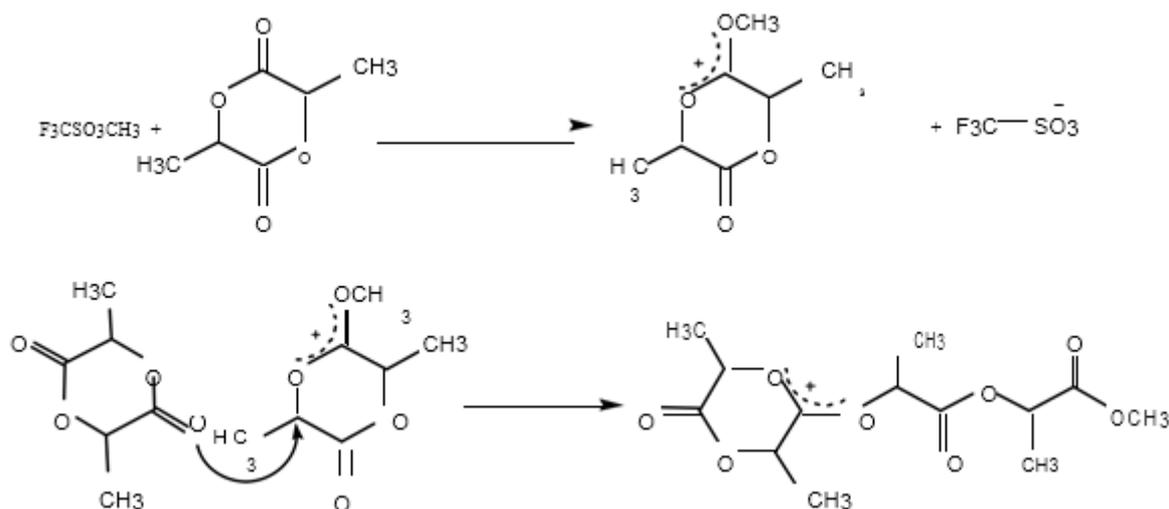


Figure 16. Mécanisme de polymérisation par ouverture de cycle cationique (A. P. Gupta, 2007 ; D. Garlotta, 2001).

Les initiateurs utilisés dans la polymérisation cationique peuvent être des carbanions donneurs et quelques acides forts comme triéthylxoniumtetrafluoroborate, trifluorure de bore et acide trifluoroacétique.

L'inconvénient de cette méthode de synthèse est qu'à des températures élevées un mélange racémique de polymères peut être obtenu, car le monomère attaque sur un centre chiral de la chaîne de propagation (A. P. Gupta, 2007).

B. Polymérisation anionique

L'étape d'amorçage commence par une attaque nucléophile d'un initiateur anionique (exemple : alkoxyde des métaux alcalins) sur le groupement carbonyle de lactide, résultant la rupture de la liaison entre l'atome de carbone du carbonyle et l'atome d'oxygène endocyclique. Cette première étape génère ainsi un groupement alkoxyde terminal. Dans l'étape de propagation, l'alkoxyde généré attaque sur le carbonyle d'un autre cycle de lactide et ainsi de suite comme le montre la Figure 17 (P. Gupta, 2007 ; D. Garlotta, 2001). Cependant, la basicité élevée de l'initiateur peut provoquer la déprotonation du monomère, ce qui mène à la racémisation. Dans ce cas, des catalyseurs très actifs et à haute température provoquent des réactions inter et intra-moléculaires ainsi que d'autres réactions secondaires,

ce qui limite la propagation des chaînes de polymère. Par conséquent, il est très difficile d'obtenir un polymère de haut poids moléculaire avec cette méthode (A. P. Gupta, 2007).

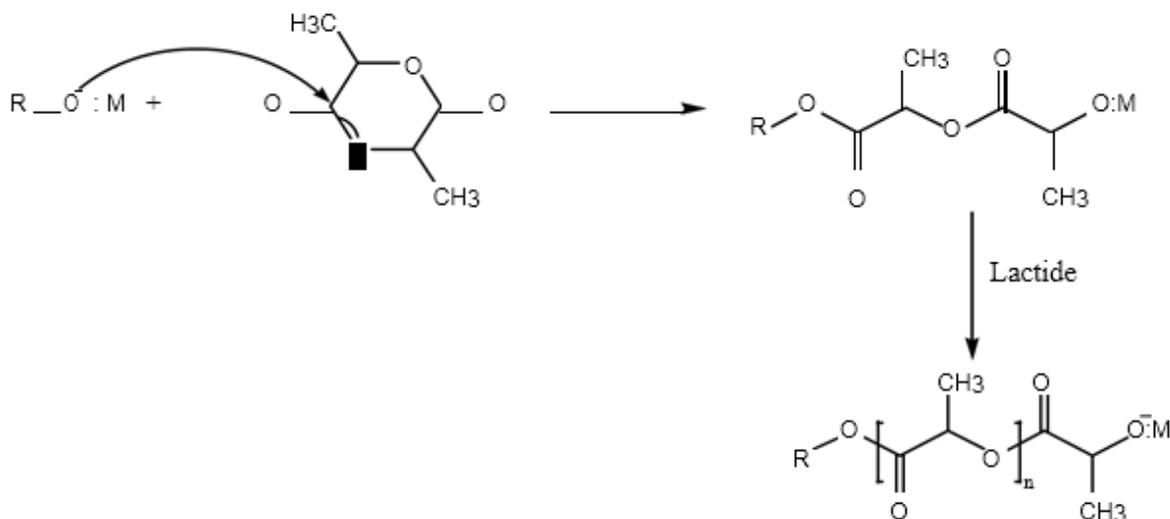


Figure 17. Mécanisme de polymérisation par ouverture de cycle anionique (A. P. Gupta, 2007).

I.3.1.3. Principaux catalyseurs utilisés dans la synthèse de PLA

Plusieurs types de catalyseurs sont utilisés pour la synthèse de PLA citant parmi d'autres : $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Bu_2SnCl_2 , SnO , TiO_2 , SbCl_3 , $\text{SnO}_2/\text{TiO}_2$ et LaCl_3 .

Par exemple un PLA de haut poids moléculaire (d'environ 30 000 g/mol) est obtenu par une polycondensation en présence de SnCl_2 à des teneurs de 0,2% (P.V. Bonsignore, 1995).

I.3.2. Les propriétés du PLA

I.3.2.1. Propriétés physiques et chimiques

Le PLA est un matériaux thermoplastique transparent et rigide. Comparés à d'autres thermoplastiques comme le polypropylène (PP), le polystyrène (PS) et le polyéthylène téréphtalate (PET), le PLA possède un module d'élasticité relativement élevé (3,5 GPa). (D. Wyart, 2007).

Le PLA commercialisé a les propriétés techniques suivantes (M. Matsui, 1996 ;P.Gruber, 2002 ; K. Berger, 2002 ;Y. Fan, et al., 2004) :

- ✚ Elongation à la rupture : 50 – 60% ;
- ✚ Stable vis-à-vis beaucoup de solvants, y compris les agents de nettoyage à sec ;

- ✚ La faible absorption d'humidité et l'important effet de mèche, offrant les avantages pour les vêtements de sport et les vêtements performants grâce à un taux de reprise en eau assez élevé pour une fibre synthétique : 0,4 – 0,6%. Il est un peu plus hydrophile que le PET ;
- ✚ Excellente frisure et rétention de frisure ;
- ✚ Haute résilience ;
- ✚ Excellente résistance aux rayons UV ce qui est un avantage pour les vêtements performants ainsi que pour les mobiliers de plein air et les applications d'ameublement ;
- ✚ Faible inflammabilité et génération de fumée ;
- ✚ Résistance à l'humidité et à la graisse ;
- ✚ Bonne barrière aux saveurs et aux arômes semblables au PET ;
- ✚ Le faible indice de réfraction, qui fournit les caractéristiques des couleurs excellentes ;
- ✚ Biodégradable.

I.3.2.2. Propriétés thermiques

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

Le tableau 3 regroupe d'autres propriétés thermiques de PLA (**J.-F. Zhang, 2005**).

Chapitre I : Les polyesters biodégradables – polycaprolactone et polyacide lactique

Tableau 3. Propriétés thermiques typiques de PLA.

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

I.3.3.Applications de PLA

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

I.3.4. Biodégradation de PLA

La biodégradation peut être définie, par convention, comme « un changement chimique dans le polymère favorisé par des organismes vivants (souvent des micro-organismes) ». En général, la biodégradation des polymères se traduit comme un processus extracellulaire (la membrane cellulaire est imperméable aux macromolécules) catalysé par des enzymes. Comme la plupart des polymères sont facilement biodégradables et sont insolubles dans l'eau, la réaction de dégradation doit être hétérogène et est initialement localisée sur la surface de polymère. Le processus de biodégradation peut être schématisé comme suit : (Fig. 18) (A.L.Andrady, 2007) .

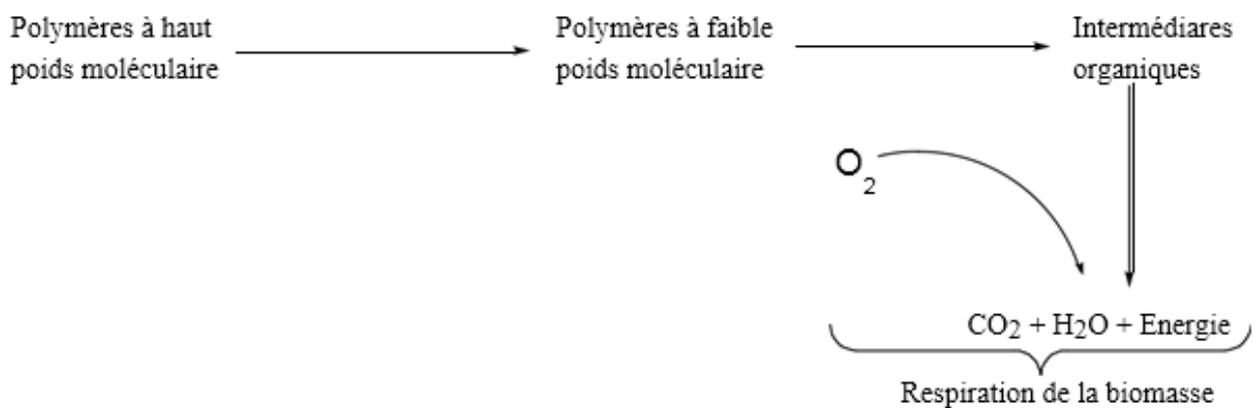
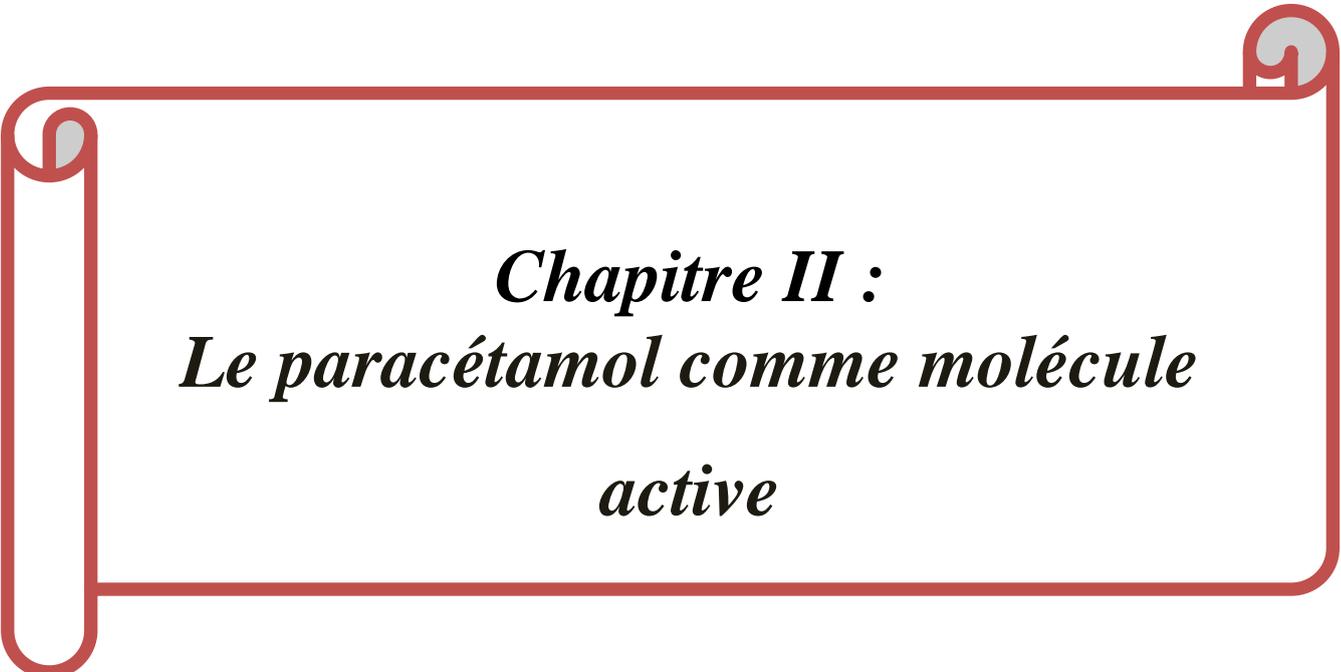


Figure 18. Processus de biodégradation de polymères biodégradables.



Chapitre II :
Le paracétamol comme molécule
active

II. 1. Historique

La molécule du paracétamol est née d'un heureux hasard !

Tout à commencer en 1878 lorsque Harmon Northrop Morse a synthétisé une molécule qu'il nommait acétylaminophénol. Connue par ses vertus antipyrétiques, l'acétylaminophénol a été fabriqué dans le but de remplacer l'écorce de Cinchona très utilisée à l'époque, et qui devenait rare et chère.

Grâce à ses propriétés antipyrétiques et analgésiques découvertes par le médecin allemand J. Von Mering en 1893, la molécule d'acétylaminophénol est déjà reconnue comme médicament. Néanmoins, ce n'est qu'en 1930 que la molécule fut commercialisée sous le nom de **paracétamol**.

Vers 1950, le paracétamol est identifié comme le principal métabolite actif de la phénacétine et de l'acétanilide, et dès lors ce médicament connaît un grand essor à l'échelle mondiale.

Après un regain d'intérêt pour le paracétamol, la FDA autorise sa vente aux Etats-Unis en 1955. Il a été commercialisé sous forme de comprimés de 500 mg par la compagnie Mc Neil Consumer Healthcare sous le nom commercial Telenol.

Entre 1956 et 1958, le paracétamol a été aussi commercialisé sous différents noms commerciaux comme Panadol, Tenelol, Elixir, Panadol Elixir, Doliprane et Codoliprane. Ceci a renforcé son image de « **Safety drug** » ou en Français « **Médicament sure** ».

En 1960, le paracétamol obtient aux Etats-Unis le statut de médicament OTC signifiant qu'il est alors disponible sans ordonnance. (**C.MALLET et al, 2008 ; A.HAMA et al, 2010 ; C.Collin , 2012 ;L.Jouet ,2014**).

II.2. Structure chimique

La figure 19 présente la formule chimique du paracétamol. La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para. Du point de vue stéréochimique, la molécule du paracétamol ne comporte aucun carbone asymétrique et n'a donc pas de stéréoisomères. Grâce à l'existence d'un système conjugué dans la molécule de paracétamol, les atomes d'azote et d'oxygène de cette dernière deviennent moins basiques et l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle devient plus labile (ou acide). En plus, la présence de deux

Chapitre II : Le Paracétamol comme molécule active

groupements activant rend le cycle benzénique hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, les substituants étant ortho et para orienteurs.

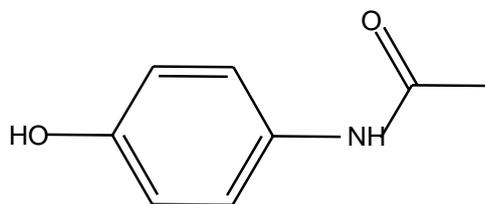


Figure 19 . Formule chimique du paracétamol (**Pharmacopée Européenne , 2004**).

Dérivé des anilides, le paracétamol est désigné chimiquement par les noms : acétamidophénol, acétyl-aminophénol, hydroxy-4-acétamilide, parahydroxy-acétanilide ou encore N-acétyl-paraaminophénol.

La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) est « PARACETAMOL », mais au National Formulary 13(U.S.A), figure l'appellation : « Acétaminophen ».

II.3. Mécanisme de synthés du paracétamol

Le para-aminophénol appartient à la famille des phénols ainsi qu'à celle des amines aromatiques. Le paracétamol appartient à la famille des amides ainsi qu'à celle des phénols. L'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont électronégatifs et de plus possèdent des doublets électroniques non liants. Ce sont des sites riches en électrons Le mécanisme simplifié de la réaction de synthèse de paracétamol peut être modélisé comme suit :

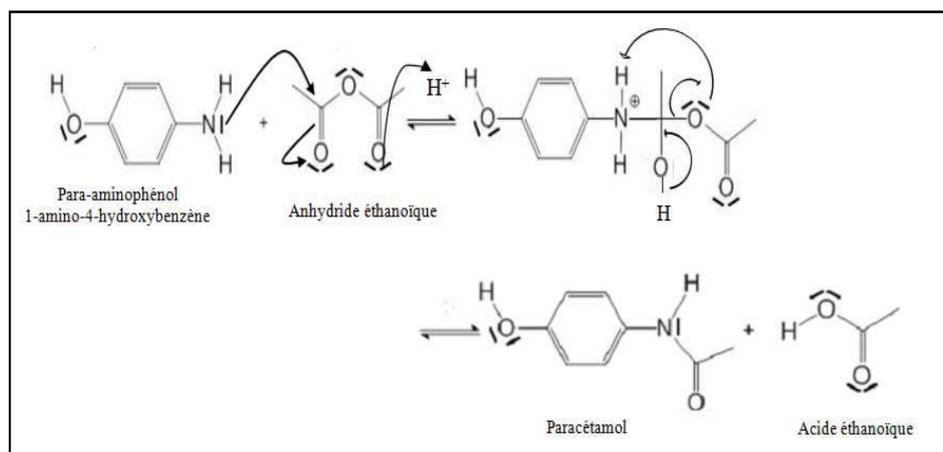


Figure 20. Mécanisme de synthèse du paracétamol.

II.4. Propriétés du paracétamol

Le paracétamol se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère (**Pharmacopée Française 10^{ème} édition. Monographie : Paracétamol**).

La présence de la fonction phénol dans sa structure rend la molécule du paracétamol acide avec un pKa de 9,5 à 25°C. Par conséquent, le paracétamol se retrouve sous sa forme ionisée dans l'estomac et l'intestin grêle ce qui facilitera son absorption à ce niveau.

Le paracétamol est peu liposoluble et reste stable, en solution aqueuse et à l'état sec (sauf en milieu très alcalin), pendant 5 ans dans les conditions normales de stockage, (15 à 25°C) à l'abri de la lumière (**P.Lechat et al., 1978**).

Lorsqu'il se trouve en solution aqueuse, le paracétamol est susceptible de subir une hydrolyse pour former un produit de dégradation primaire : « *para-aminophénol* » (abrégié PAP), lui-même susceptible de donner des produits de dégradation secondaires : « *quinone-imine* ».

La vitesse de dégradation du paracétamol croît avec l'augmentation de la température et présence de la lumière. C'est pour cela que la conservation du paracétamol se fait à l'abri de l'air, afin d'éviter tout contact avec l'humidité de l'air ambiant. Par ailleurs, l'hydrolyse du paracétamol en solution aqueuse est catalysée à la fois par les acides et les bases, l'instabilité du paracétamol en solution aqueuse en fonction du pH de la solution a été largement décrite.

Ainsi, selon les travaux de Koshy et Lach (**Koshy K.T., Lach J.L., 1961**), sous l'effet d'hydrolyse, le paracétamol est instable en milieu aqueux. Ces auteurs ont constaté que pour observer une baisse de 5% en paracétamol d'une solution aqueuse conservée à 25°C au pH 6 il faut un temps de 19 mois.

Indépendamment de l'hydrolyse, la molécule de paracétamol subit un autre type de décomposition par formation d'une quinone-imine susceptible de se polymériser en donnant naissance à des polymères azotés (**Q.G.Fogg , A.M.Summan , 1992**). Ces polymères et notamment ceux de N-acétyl para-benzoquinone-imine ont été décrits en outre comme étant les métabolites toxiques du paracétamol, notamment cytotoxique et hémolytique (**D.Dahlin ,S.D.Nelson , 1982**).

Le tableau 4 résume quelques propriétés physicochimiques du paracétamol.

Chapitre II : Le Paracétamol comme molécule active

Tableau 4. Quelques propriétés physicochimiques du paracétamol.

Formule brute	Point de fusion (°C)	Masse molaire (g/mol)	Solubilité	Absorption dans l'UV
C ₈ H ₉ NO ₂	168 – 172	151,2	<ul style="list-style-type: none">• Dans l'eau : assez soluble• Dans l'alcool : facilement soluble• Dans l'éther et le chloroforme : très peu soluble	Maximum d'absorption dans l'éthanol : 240 nm

II.5. Mécanisme d'action du paracétamol

Le paracétamol est une molécule très ancienne, connue il est depuis plus d'un siècle. Il est utilisé par l'homme en thérapeutique, pour ses propriétés antipyrétiques et analgésiques. Son mécanisme d'action reste encore incertain et un sujet controversé et au stade **hypothétique** (**B.B.Brodie , J.Axelrod , 1948 ; J.Bonnefont , et a., 2003**).

Cependant, de récentes études convergent sur le fait que le paracétamol a principalement une activité au niveau du système nerveux central (**F.B.Flinn ,B.B.Brodie , 1948**).

Le paracétamol agit comme analgésique central et antipyrétique. Le mécanisme d'action du paracétamol, connu aujourd'hui, peut être résumé en trois étapes successives :

Dans un premier temps, après décétylation dans le foie, le paracétamol libère le p-aminophénol. Ce dernier est ensuite métabolisé dans le cerveau par les FAAH en AM404 (**C.Mallet , 2008**).

Dans un second temps, l'AM404 libéré renforce l'activité des récepteurs CB1 supra spinaux, ces derniers augmentent ensuite l'activité des voies descendantes sérotoninergiques et provoquent la libération de sérotonine au niveau de la moelle épinière. En plus, l'AM404 inhiberait l'activité enzymatique des COX-2 (**A.Hama , 2010**).

La sérotonine libérée précédemment va stimuler, dans un dernier temps, les récepteurs sérotoninergiques 5 HT₃ et 5 HT₄ et ainsi empêcher la transmission de stimuli douloureux vers des centres plus élevés et ainsi produire l'antinociception (**L.Jouet , 2014**).

II.6. Pharmacocinétique du paracétamol

II.6.1. Distribution tissulaire et plasmatique

Le paracétamol se répartit relativement uniformément dans les tissus, sauf dans les graisses du fait de sa faible liposolubilité (**M.D.Rawlins et al., 1977**). Au niveau du foie et des reins, la paracétamol se trouve avec une concentration. Le paracétamol présente un volume de distribution chez l'homme de 0,9 L/Kg. Il traverse la barrière foeto-placentaire grâce à sa faible masse moléculaire et passe dans le lait. Comme les quantités excrétées dans le lait sont inférieures à 2 % de la quantité ingérée, le paracétamol n'est pas déconseillé au cours de l'allaitement.

Cardot et coll (**J.M.Cardot et al., 1985**), on constaté que le paracétamol se retrouve aussi dans la salive avec une fraction de 1,21 par rapport aux taux plasmatiques. Cette constatation a pour intérêt de permettre une étude de la biodisponibilité plus facile, moins contraignante et sans traumatisme, en évitant les ponctions veineuses répétées.

Le paracétamol se lie peu aux protéines plasmatiques (< à 15 %). Selon Gozzard et coll (**B.G.Gazzard et al., 1973**), cette liaison aux protéines plasmatiques est négligeable aux doses thérapeutiques chez l'homme ; toutefois, ce pourcentage s'élève entre 15 et 20% lors d'un surdosage.

Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique et ses concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont proches des concentrations plasmatiques (**X.Moreau et al., 1993**).

II.6.2. Absorption

L'absorption du paracétamol dépende de plusieurs facteurs notamment la voie d'administration et la forme galénique. Le pic plasmatique du paracétamol par voie orale est obtenu au bout de 15 min à 2 h après ingestion selon la forme pharmaceutique : i) en 15 min pour les comprimés effervescents et sirops, ii) en 1 à 2 h pour les comprimés et poudres (**C.Collin , 2012**).

Le pic plasmatique du paracétamol par voie intraveineuse est obtenu au bout de 15 min (fin de la perfusion). A même dose, les concentrations plasmatiques maximales obtenues par cette voie sont 2 fois supérieures à celles obtenues par voie orale. Au-delà de la première heure, les formes orale et intraveineuse fournissent des concentrations plasmatiques identiques, et leurs demi-vies d'élimination sont similaires (**C.Collin , 2012**).

Chapitre II : Le Paracétamol comme molécule active

Par voie rectale, le pic plasmatique est obtenu au bout de 2 h après ingestion. Il est donc moins élevé et est obtenu plus tardivement que par voie orale. La biodisponibilité du paracétamol n'est que de 10 à 20 fois inférieure à celle de la voie orale. La résorption du paracétamol par voie rectale est progressive et la courbe des concentrations en fonction du temps est voisine de celle observée avec un comprimé de paracétamol à libération prolongée (**B.Bannwarth ,F.Pehourcq , 2003**).

L'absorption par voie rectale présente l'inconvénient d'être irrégulière, variable d'un enfant à l'autre, d'une prise à l'autre chez un même enfant, et selon la taille et la nature des excipients des suppositoires.

II.6.3. Élimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuco conjuguée et sulfo conjuguée et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La demi-vie d'élimination du paracétamol administré par voie rectale est près de 2 fois supérieure à celle obtenue par une prise orale. Les demi-vies d'élimination plasmatiques sont identiques pour les voies orale et intraveineuse. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux métabolites conjugués est augmentée tandis que la demi-vie plasmatique du paracétamol reste inchangée. (**Yacine.DRIAD ;2009**).

II.7. Pharmacodynamiques du paracétamol

Il a deux actions principales :

Action antalgique : le paracétamol est dépourvu d'action anti-inflammatoire, il agirait en bloquant les chémorécepteurs des terminaisons nerveuses. L'effet antalgique apparaît 30min après l'absorption, il atteint un maximum en 2 heures 30 min et disparaît en 4 heures. L'action antalgique du paracétamol concerne les douleurs d'intensité moyenne, accompagnées ou non d'un syndrome inflammatoire.

Action antipyrétique : le paracétamol inhibe l'action des pyrogènes endogènes au niveau des centres hypothalamiques thermorégulateurs et augmente la thermolyse périphérique par le biais d'une inhibition des prostaglandines (**Vidal. Edition 2011**).

II.8. Formes galéniques

Le paracétamol entre dans la composition d'une soixantaine de spécialités pharmaceutiques et peut se présenter sous différentes formes ou conditionnements. Le paracétamol seul est vendu sous de nombreuses formes galénique notamment des comprimés (Dafalgan, Doliprane, Efferalgan, Tylenol), des comprimés effervescents (Claradol, Dafalgan, Doliprane, Efferalgan, Panadol), des comprimés orodispersibles (DolipraneOro, EfferalganOdis), des gélules (Dafalgan, Doliprane), du sirop (Oralgan), des suspensions buvables, des suppositoires pour adultes (Dafalgan, Doliprane, Dolko) ou enfants, ou des lyophilisats (Paralyoc). Il est aussi disponible sous forme d'une solution pour perfusion par voie intraveineuse (Perfalgan) (E.Remy, et al.,2006).

II.9. Posologie du paracétamol

Le paracétamol existe sous plusieurs formes galéniques : comprimé sec ou effervescent, poudre en gélules ou sachets, sirop, suppositoire injectable par voie intraveineuse. Par voie orale, la dose par prise est comprise entre 500 et 1000 mg chez l'adulte, avec une dose journalière maximale de 4000 mg à un intervalle de 4 heures entre deux prises. Chez l'enfant le paracétamol est l'antalgique non opioïde le plus sûr, il est utilisable à la posologie de 60mg/kg/jr à répartir en 4 prises orales ou rectales (P. Beuleui, A. Eschaliér., La douleur : Guide pharmacologique et thérapeutique. Page 51).

II.10. Indications thérapeutiques du paracétamol

Le paracétamol est indiqué pour le traitement de douleurs légères à modérées non inflammatoires chez les patients prédisposés aux lésions gastriques, telles que les maux de tête, rhume, grippe, douleurs musculaires, entorses, mal de dos, dysménorrhée, douleurs arthritiques mineures, maux de dents, il est préférable à l'aspirine chez les patients recevant des anticoagulants ou chez les patients présentant les troubles de coagulation (Bertoliniet al., 2006).

II.11. Toxicité du paracétamol

II.11.1. Toxicité Hépatique

Dans les conditions normales d'utilisation, le paracétamol est un produit bien toléré (**R.C.Dart ,E.Bailey , 2007**). Une fois métabolisé, le paracétamol libère un métabolite toxique appelé N-acétyl p-benzoquinone imine. Ce dernier peut provoquer une nécrose des hépatocytes. Cependant, ce métabolite est neutralisé par le glutathion hépatique, un antioxydant naturel. Aux doses thérapeutiques recommandées, N-acétyl-parabenzoinone imine (**NAPQI**) est éliminé par l'organisme et ne représente pas un danger.

En revanche, l'hépatotoxicité du paracétamol apparaît dans le cas d'un surdosage, provoquant une saturation du processus de détoxification hépatique, notamment une déplétion des réserves en glutathion. Le foie subit alors des dommages plus ou moins importants selon la quantité de paracétamol absorbée.

L'intoxication au paracétamol peut entraîner une hépatite avec de graves lésions du foie (cytolyse hépatique), qui peut conduire à une nécrose dans les cas les plus graves. Les dommages causés au foie sont irréversibles. Ainsi, la NAPQI entraîne la création d'adduits fixés aux protéines hépatiques, la dégradation des lipides membranaires et la perturbation de l'homéostasie calcique, provoquant une nécrose et une hépatite cytolitique (**J.Lawrence , 2009**). Les personnes ayant pris une dose importante de paracétamol passe par plusieurs phases symptomatologiques. Durant la première phase qui dure environ 24 heures, aucun symptôme n'apparaît. Ensuite des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales surviennent puis s'estompent en 48 heures. Les signes cliniques de la défaillance hépatique se manifestent seulement au bout de trois à quatre jours : ictère, foie palpable et une élévation des transaminases qui témoigne d'une hépatite cytolitique qui peut évoluer vers une insuffisance hépatique puis le coma. 2 à 10 % des cas trouvent la mort (**O.Moling , al., 2006**). Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique, le paracétamol, pris à doses thérapeutiques, possède un temps de demi-vie élevé mais ne semblerait pas entraîner davantage de dommages hépatiques. Une dose de 1 g trois fois par jour est toutefois recommandée.

Un risque accru de toxicité est provoqué par un manque de glutathion qui peut être dû à la malnutrition des patients, à une anorexie ou éventuellement à des maladies du foie. Le jeûne est également un facteur de risque.

Chapitre II : Le Paracétamol comme molécule active

Les dommages oxydatifs entraînés par le métabolite sont réparés par l'antidote « N-acétylcystéine ». ce dernier agit soit directement, soit en générant du glutathion au niveau mitochondrial et cytoplasmique. Une transplantation du foie est souvent nécessaire si les dommages sont sévères (**D.M.Aronoff et al., 2006**).

Toutefois, et malgré l'existence d'un antidote bien connue, un nombre important de décès, estimés à 500 mort/an, enregistrés aux USA à cause de l'hépatotoxicité du paracétamol (**F.F.Daly et al., 2008 ; J.Lawrence , 2009**). Il a même été établi par les centres antipoison aux USA que les intoxications liées au paracétamol sont plus fréquentes que celles dues à toute autre substance pharmacologique (**J.Lawrence , 2009**). Il faut noter que des recommandations pour la prise en charge des intoxications par le paracétamol ont été publiées en Australie en 2008 (**F.F.Daly. et al., 2008**), ce qui montre que ce problème de l'hépatotoxicité du paracétamol reste bien actuel et mondial.

II.11.2. Toxicité rénale

D'après des études épidémiologiques, expérimentales et cliniques, l'utilisation des médicaments à base de paracétamol dans les conditions normales ne présente pas de néphrotoxicité spécifique. Cette constatation est vérifiée aussi en usage chronique du paracétamol (**G.G.Geaham et al., 2002**).

Cependant, une fois utilisé à des doses supra-thérapeutiques, le paracétamol pouvait entraîner de sévères nécroses rénales aussi bien chez l'homme que chez l'animal (**D.M.Aronoff et al., 2006**).

Cette néphrotoxicité pourrait impliquer le NAPQI qui présenterait alors la même action toxique que celle décrite précédemment au niveau hépatique. Un autre mécanisme pourrait faire intervenir le 4-aminophénol issu de la désacétylation du paracétamol. Cette biotransformation a été démontrée au niveau rénal, et le 4-aminophénol est connu depuis longtemps comme un puissant composé néphrologique. Le paracétamol et le 4-aminophénol induisent les lésions rénales identiques et conduisent à une réduction du taux rénal de glutathion (**J.Lawrence , 2009**).

Chapitre II : Le Paracétamol comme molécule active

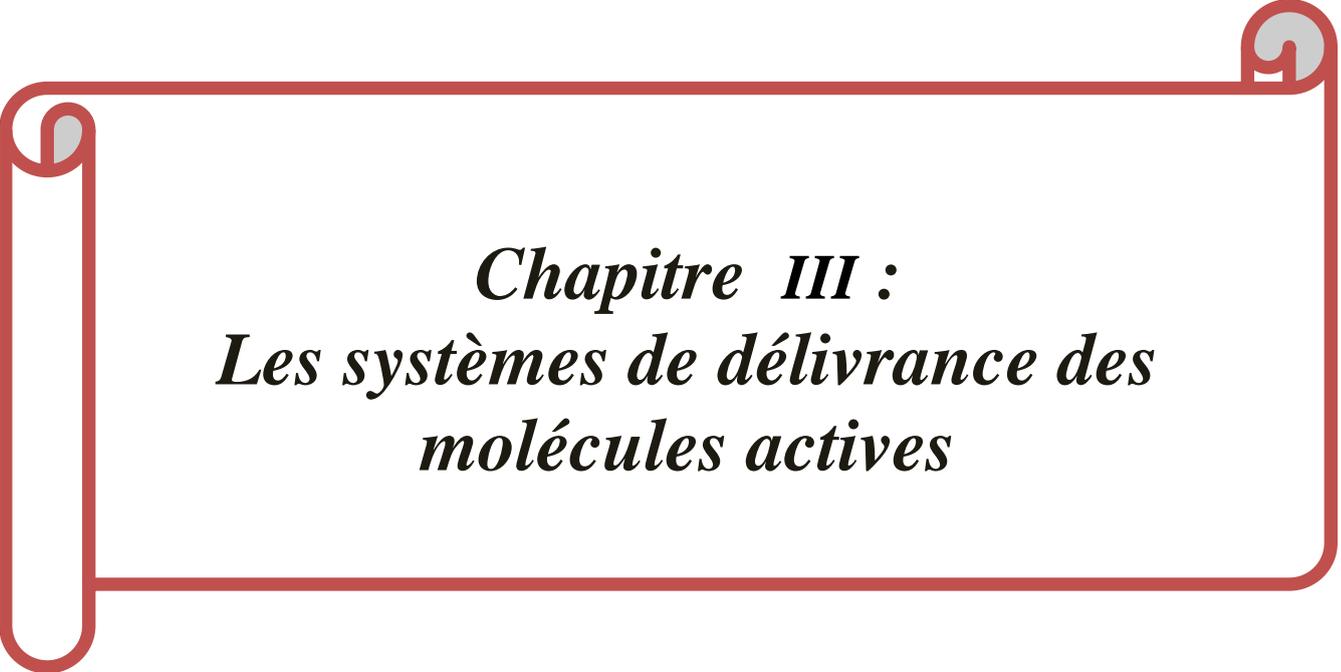
Faut-il vraiment se méfier du paracétamol ?

Ils commencent comme même à avoir peur du paracétamol. En effet, la Food and Drug Administration (FDA) a instauré de nouvelles règles pour prévenir les surdosages médicamenteux involontaires. Elle a donc créé le label OTC IAAA (Over-The-Counter Internal Analgesic Antipyretic and Antirheumatic) pour les médicaments analgésiques antipyrétiques et antirhumatismaux. Cette nouvelle mesure concerne les médicaments contenant de l'aspirine, du paracétamol, de l'ibuprofène, du naproxène, du kétoprofène seuls ou associés à d'autres spécialités.

Parmi les informations imposées par ce nouveau label dans le cas du paracétamol citant ce qui suit : i) la diminution de la dose journalière en cas de consommation d'alcool ; ii) le risque de toxicité hépatique en cas de non respect des doses recommandées (C.Collin , 2012).

Les autorités de santé dans certains pays du monde ont pris des mesures pour réduire ou éviter les risques liés au surdosage du paracétamol. Par exemple, les suédois ont d'abord décidé de retirer ce médicament des grandes surfaces, en novembre 2015. Ensuite, ils ont interdit aux mineurs d'acheter plus d'une boîte à la fois. Les adultes par contre recevront un avertissement systématique sous la forme de « conseils d'utilisation » (<https://www.sante-corps-esprit.com/danger-paracetamol-doliprane/>).

En France, des campagnes d'information sur l'utilisation du paracétamol ont été faites au moment de la mise en vente libre du paracétamol en 2008 (C.Collin , 2012).

A decorative red border with rounded corners and scroll-like details at the top and bottom, framing the central text.

Chapitre III :
Les systèmes de délivrance des
molécules actives

Introduction

Les molécules actives sont-elles délivrées seules ou associées avec d'autres excipients ?

En fait, un médicament n'est pas seulement une molécule active, c'est cette dernière associée à son support galénique qui fond le médicament. Donc, pour pouvoir parler de médicament il faut qu'il y ait un support galénique (**A.H.Boudendouna, 2010**).

La délivrance des molécules actives sous les formes galéniques classiques (comprimés, formes dermatologiques, collyres...) présente plusieurs inconvénients à savoir (**K.Andrieux et al., 2003**) :

- Distribution non spécifique de la molécule active dans l'organisme et ce en fonction de ses propriétés physico-chimiques (pKa, hydrophilie/lipophilie, masse molaire...);
- La concentration de la molécule active qui atteint effectivement le site d'action est bien faible comparée à la dose administrée initialement (perte de molécule active);
- La molécule active est partiellement métabolisée et/ou interagit avec d'autres sites, perdant de son activité et provoquant ainsi des effets secondaires indésirables;
- De plus ces formes traditionnelle ne sont plus adaptées aux nouvelles molécules a fort potentiel thérapeutique mais souvent instables et/ou mal absorbées et qui nécessitent d'être adressées vers le site d'action cellulaire ou tissulaire.

L'adressage de molécules thérapeutiques vers un organe, un tissu ou une cellule malade constitue aujourd'hui un défi majeur. C'est pour cela que le développement de vecteurs de molécules actives a pris un essor considérable au cours des dernières années. S'appuyant sur de nouveaux concepts physico-chimiques, la recherche galénique a permis d'imaginer des systèmes submicroniques d'administration, biologique ou chimique, capables : (i) de protéger la molécule active contre la dégradation. (ii) d'en contrôler sa libération dans le temps et dans l'espace (**P. Couvreur, 2003**).

III.1.Généralités sur les systèmes de délivrance

Une fois administrée, la molécule active passe par plusieurs obstacles dans l'organisme avant de pouvoir rejoindre son site d'action. Sa distribution aléatoire dans les tissus, son métabolisme ou son élimination précoce peuvent l'empêcher d'exercer son effet pharmacologique et d'induire une réponse thérapeutique adéquate. De plus, une distribution

non spécifique de la molécule active dans certains tissus peut entraîner une toxicité et des effets indésirables. La vectorisation du médicament est le domaine des sciences pharmaceutiques qui étudie les différents moyens de formuler une molécule active afin de remédier aux problèmes cités ci-dessus (**N. Bertrand, 2011**).

III.1.1. Définition d'un système de délivrance ou vectorisation

La vectorisation est une opération qui consiste à moduler et si possible totalement contrôler la distribution d'une molécule active en l'associant à un vecteur (**K. Andrieux, 2003**).

Elle constitue une voie prometteuse permettant de pallier aux inconvénients des formes traditionnelles (**P. Couvreur, 2001**). Cette méthode consiste à associer des principes actifs à un système de transport afin de les transporter à travers l'organisme jusqu'au site d'action. Dans ce cas, les principes actifs sont encapsulés et protégés par un vecteur, puis délivrés de façon contrôlée sur un laps de temps optimal, ce qui conduit à une augmentation de leur efficacité après injection. En conséquence, les concentrations et fréquences d'injection peuvent être diminuées permettant ainsi une meilleure tolérance vis à vis du traitement (**Y. Wan, 2012**).

III.1.2. Avantages des systèmes de vectorisation

- L'incorporation des molécules actives dans des vecteurs permet d'envisager l'administration de doses moins élevées et de diminuer ainsi la toxicité de ces médicaments, ainsi amélioration le confort du patient (**P.Couvreur , 2003 ; J. Jean-François, 2004**) .
- Le piégeage de la molécule active dans une matrice vectrice permet aussi de prolonger la durée d'action (**C. M. Perry, 1996**) .
- La matrice vectrice permet d'assurer la protection de la molécule active dans le milieu physiologique et par conséquent l'amélioration de sa stabilité in vivo. Cet avantage est particulièrement intéressant pour la vectorisation des molécules actives de faibles durées de vie (**H. Laroui, 2007 ; T. Zecheru, 2008**) .

III.1.3. Qualités requises pour un bon vecteur

Dans un système de vectorisation, le vecteur est l'élément clé. C'est un objet conçu pour transporter des molécules actives tout en les protégeant et en limitant son activité pendant le

trajet vers les zones ciblées. Pour être efficace et utilisable en clinique, le vecteur idéal doit répondre aux critères suivants (E.Decroly, 2005 ; Yali Wan., 2012) :

- Stable et non toxique ou inerte : Sa composition doit faire intervenir des composés relativement stables en milieu physiologique et non toxiques pour l'organisme ;
- Biodégradable et biocompatible : les produits de dégradation sont assimilables par l'organisme vivant, de manière à faciliter leur élimination ultérieure ;
- Protection de la molécule active : le vecteur en question doit être capable de protéger la molécule active contre les différentes agressions du site d'administration jusqu'à la cible visée ;
- Libération progressive de la molécule active au voisinage du site d'action : Une fois arrivé au niveau de la zone à traiter, il doit délivrer le médicament à proximité ou à l'intérieur des cellules ciblées ;
- Enfin, il doit résister à la stérilisation et être aisément stocké et administré.

III.1.4. Les composants d'un vecteur

Pour un médicament traditionnel, la molécule active est distribuée dans l'organisme vivant selon leurs propriétés physico-chimiques à savoir son pKa, son Kd (fixation aux protéines) et son caractère lipophile. Par contre, pour un médicament vectorisé, la molécule active est distribuée dans l'organisme en fonction des propriétés physico-chimiques du vecteur notamment sa taille, son caractère lipophile, sa charge globale et son immunogénicité (P.Couvreur, 2003 ; K.Andrieux, et al., 2003).

Il est donc particulièrement intéressant de connaître la composition du vecteur de médicaments. Un vecteur de médicaments est constitué de trois éléments qui sont le réservoir, le système d'adressage et le système de furtivité :

- **Le réservoir**, ou élément de stockage de la substance active : Cet élément peut être très divers en fonction de la nature du vecteur. Il peut, par exemple, être composé de phospholipides comme dans le cas des liposomes, ou encore de protéines, comme dans le cas des virus. Mais de quelque nature qu'il soit, le réservoir a pour fonction le stockage et la protection de la substance active.
- **Le système d'adressage** : ce système permet de changer complètement la biodisponibilité du vecteur et de libérer préférentiellement la molécule active dans un

organe, un tissu ou encore une cellule souhaitée. Ce système est souvent fait de petites molécules ou de protéines reconnues par un ligand membranaire exposé à la surface de la cellule cible.

- **Le système de « furtivité » :** Pourquoi et par rapport à qui ? Un vecteur, faisant généralement plus de 60nm et pouvant être chargé, est détecté par le système immunitaire. C'est l'une des principales problématiques de cette technologie. C'est pourquoi des systèmes de « furtivité » ont été élaborés.

Il est à noter que tous les vecteurs n'ont pas les mêmes composants, ni les mêmes possibilités. Chaque type de vecteur a donc des caractéristiques propres à lui (**V.P.Torchilin , 2006 ; M.E.Davis et al., 2008**).

On peut donc conclure qu'un vecteur de médicaments est un système permettant une protection, une libération contrôlée et une modification de la bio-distribution des molécules actives et aussi une administration ciblée afin d'améliorer l'effet thérapeutique de ces molécules actives (**K.Andrieux et al., 2003**).

III.2. Formes pharmaceutiques et Voies d'administration

III.2.1. Les formes pharmaceutiques

Les formes pharmaceutiques sont classées selon deux critères. Le premier critère est la voie d'administration, et le second, l'aspect physique : formes solides, liquides, pâteuses ou gazeuses. En résumé, à chaque forme physique destinée à une voie donnée, correspondrait une dénomination qui lui serait propre (**Le Hir et al., 2009**). La figure 21 résume la classification des formes pharmaceutiques selon les deux critères cités ci-dessus.

Chapitre III : Les systèmes de délivrance des molécules actives

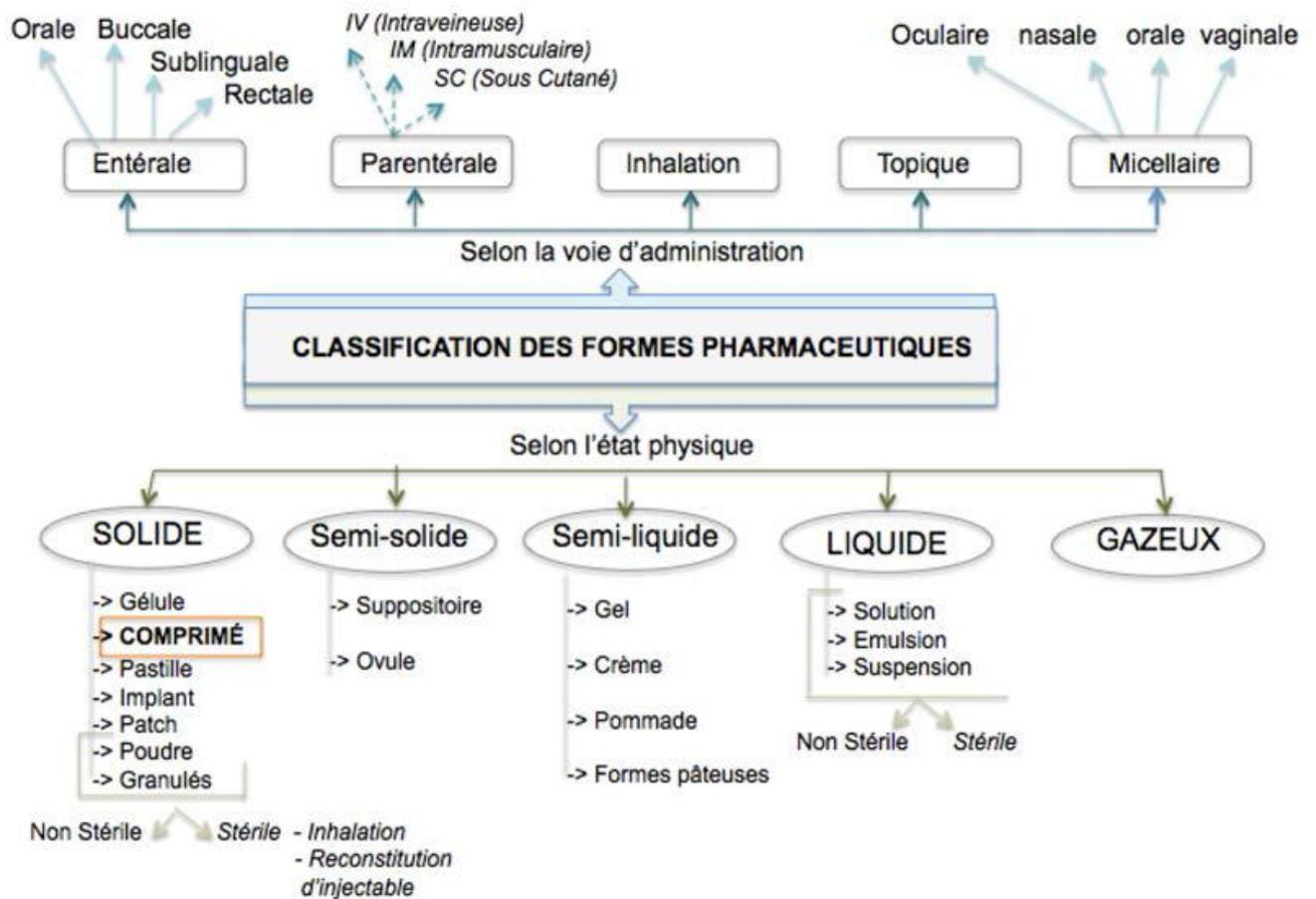


Figure 21 . Classification des différentes formes pharmaceutiques (ROY,2011 ; V.O.Myriam , 2015).

Ou encore, les formes pharmaceutiques les plus courantes sont données dans le tableau suivant :

Tableau 5 . Formes pharmaceutiques les plus courantes (Le Hîret al., 2009).

Voies	Formes principales
Orale	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses
Parentérale	Solutions aqueuses
Rectale	Suppositoires
Vaginale	Comprimés, solutions aqueuses
Ophtalmique	Solutions aqueuses
ORL	Solutions aqueuses pulvérisées ou non
Percutanée	Pommades et solutions

III.2.2. Différentes voies d'administration

Par définition, la voie d'administration définit le mode d'acheminement de la molécule active à son site d'action. Autrement dit, elle indique la façon dont le médicament est administré au patient. On distingue deux grandes voies :

A. Voie générale ou systémique

Dans ce cas, le médicament peut être :

- Avalés (voie orale) ;
- Injectés dans une veine (voie intraveineuse), dans le muscle (voie intramusculaire), dans l'espace situé autour de la moelle épinière (voie intrathécale) ou sous la peau (voie sous-cutanée) ;
- Placés sous la langue (voie sublinguale), ou entre les gencives et la joue (voie orale) ;
- Introduits dans le rectum (voie rectale) ou le vagin (voie vaginale) ;
- Vaporisés dans le nez et absorbés par les membranes nasales (voie nasale).

B. Voie locale ou in situ

Dans ce cas, le médicament peut être :

- Instillés dans l'œil (voie oculaire) ou l'oreille (voie auriculaire) ;
- Inspirés dans les poumons, le plus souvent par la bouche (inhalation), ou par la bouche et le nez (nébulisation) ;
- Appliqués sur la peau (voie cutanée ou transdermique) pour une action locale (topique) ou étendue à tout l'organisme (systémique).

Dans ce qui suit nous décrirons les voies d'administration de médicaments les plus courantes.

III.2.2.1.voie orale

La voie orale consiste à introduire le médicament par la bouche, pour passer à l'estomac puis à l'intestin grêle où se situent les microvillosités de résorption. Une fois absorbée la molécule active est transportée par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Cette voie impose au médicament un passage au travers de la barrière digestive puis le passage de la paroi capillaire (M.Gharbi. , 2017). La figure 22 illustre l'anatomie de la partie gastro-intestinale humaine.

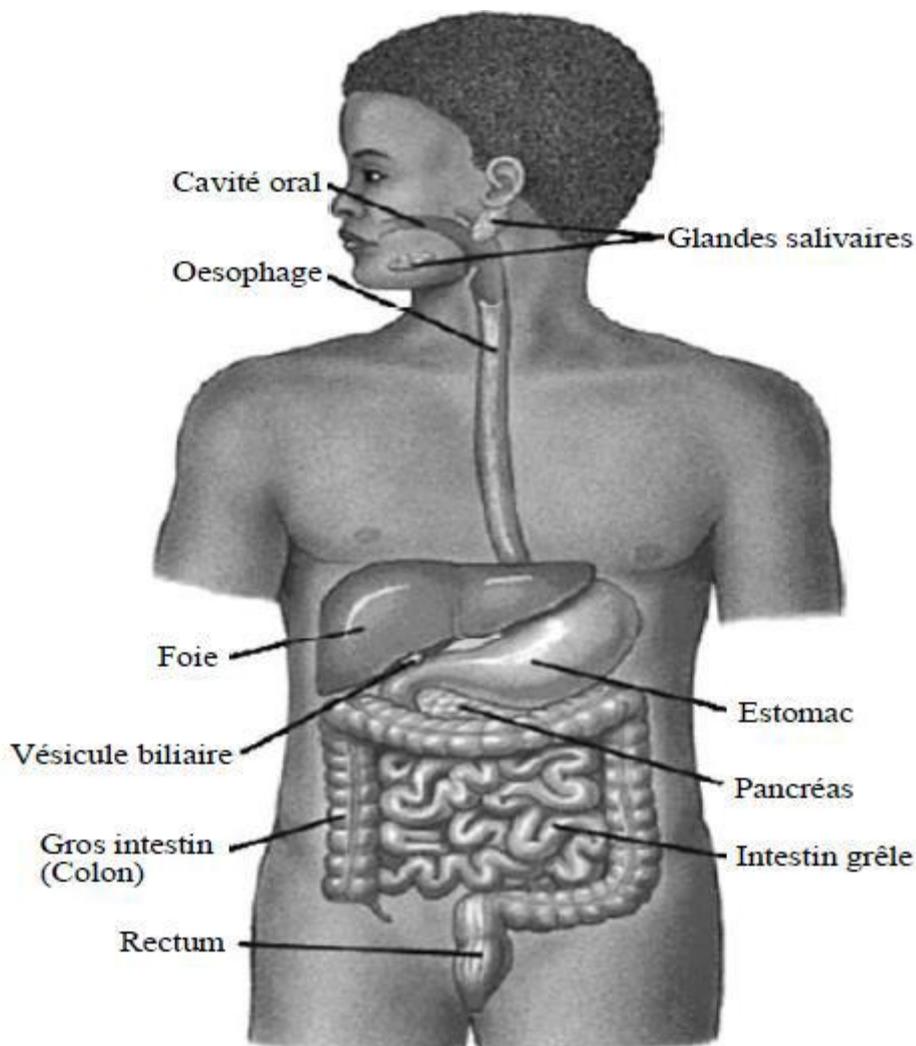


Figure 22 . Anatomie de la partie gastro-intestinale humaine (L. Azouz, 2011).

Enfin, le médicament peut subir une biotransformation pré-systémique à trois niveaux :

- Au niveau de la lumière gastro-intestinale par des enzymes ou des bactéries de la flore intestinale ;
- Au niveau de la paroi intestinale (par les cellules intestinales ou entérocytes) ;
- Au niveau hépatique par les enzymes des hépatocytes (premier passage hépatique). Ceci explique en partie la diminution de la biodisponibilité du principe actif administré par voie orale (M.Gharbi , 2017).

Malgré sa large utilisation, la voie orale présente à la fois des avantages et des inconvénients (T. Boulanger, 2014).

a. Avantages

- Facile à utiliser ;
- Administration des formes galéniques variées ;
- Voie bien tolérée ;
- Peut être utilisée chez les patients inconscients par sondes digestives ;
- Possibilité de lavage gastrique en cas d'intoxication.

b. Inconvénients

- Durée d'action longue ;
- Voie impossible à utiliser si le malade vomit ou si le PA est détruit par les sucs digestifs ou non absorbé ;
- Irritation possible du tube digestif ;
- Interférence possible avec l'alimentation, l'alcool, le tabac ;
- Demande la coopération du patient (difficile parfois avec les enfants et les patients psychiatriques...).

III.2.2.2. Voie transdermique

La voie d'administration transdermique a été utilisée aux USA depuis les années 50 (G.W. Cleary,1984). La perméation transdermique (ou absorption percutané) désigne le passage de la molécule active de l'extérieur de la peau vers les diverses couches de cette dernière et enfin vers le système circulatoire. Le mécanisme d'administration transdermique de médicaments peut être schématisé comme le montre la figure 23

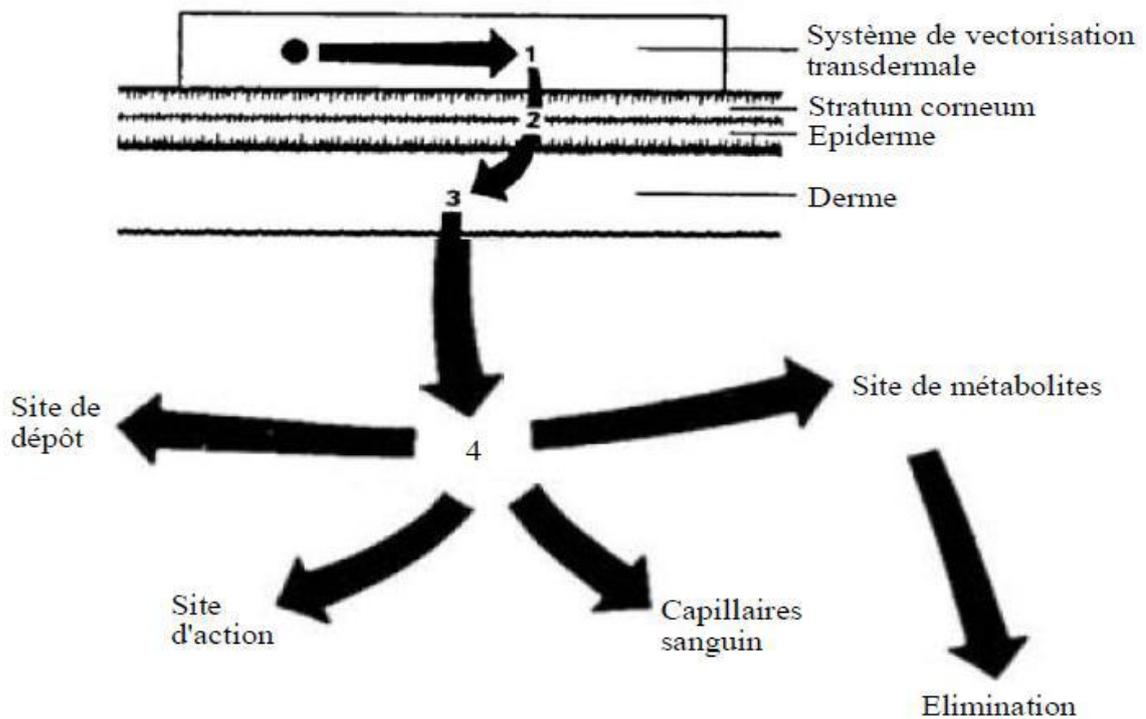


Figure 23 . Processus de perméation transdermique (T. Higuchi., 1978).

III.2.2.3. Voie nasale

Les médicaments destinés à la voie nasale sont administrés à partir de la cavité nasale (nez). Cette dernière est composée d'épithélium squameux, respiratoire et olfactif. Le nez est le site d'entrée primaire de l'air dans le système respiratoire et joue un rôle de filtration et d'humidification de l'air inspiré. À l'intérieur, le nez donne accès au nasopharynx et conduit à la trachée et à l'œsophage.

L'avantage de cette voie d'administration est qu'elle permet de diriger la molécule active vers le système circulatoire car le nez est très vascularisé.

Les voies d'administration proposées pour la cavité nasale sont de type transcellulaire et paracellulaire. La voie transcellulaire s'effectue à travers les cellules épithéliales par l'un des mécanismes suivants : diffusion passive, transport par un vecteur et processus endocytique. Tandis que la voie paracellulaire s'effectue entre les cellules épithéliales adjacentes avec un mécanisme de type diffusion passive (A. M. Hillery, 2005 ;L.Azouz, 2011).

III.2.2.4. Voie rectale

La voie rectale constitue une voie d'administration à action aussi étendue que les voies orale et parentérale. Les médicaments destinés à la voie rectale sont administrés à partir du canal anal. La principale forme administrée par voie rectale est la forme suppositoire. Cette dernière est prescrite en vue d'une action locale ou générale.

Les suppositoires sont des préparations unidoses solides et contiennent un ou plusieurs principes actifs dispersés ou dissous dans un excipient simple ou composé qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou qui fond à la température du corps (**Le Hir et al., 2009**).

III.2.2.5. Voie parentérale

Les formes parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps. Elles sont stérilisées et dépourvues de toute contamination (**Le Hir et al., 2009**).

III.2.2.6. Voie pulmonaire ou respiratoire

Elle permet l'administration de médicaments sous forme d'aérosol pour une action locale. Le principe actif est résorbé rapidement par les muqueuses trachéales et bronchiques et permet le traitement d'urgence. (**T. Boulanger, 2014**).

III.3. Différents systèmes utilisés pour la vectorisation de molécules actives

La vectorisation de molécules actives est assurée en utilisant différents types de systèmes.

III.3.1. Système à libération contrôlée par diffusion

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée (**R. Langer et N.A. Peppas, 1981**). Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme solide puis dans le fluide environnant de l'hôte (**R. Langer et al., 1990**). En général, ces systèmes s'appliquent à des molécules de petite taille et qui ne sont pas biodégradables (**A.K. Dash, G.C. Cudworth, 1998**).

a. Système réservoir (membrane)

Il s'agit d'un noyau de principe actif dissous, suspendu ou comprimé entouré d'une membrane polymère insoluble dans l'eau. La géométrie de ce type de systèmes est généralement sphérique, cylindrique ou sous forme d'un disque. La libération de la substance active à travers la membrane s'effectue le plus souvent par un mécanisme de diffusion. D'abord le principe actif se dissout dans l'un des côtés de la membrane polymère, suivi de sa diffusion à travers cette membrane. Enfin, la substance active se désorbe à partir de l'autre côté de la membrane. La figure 24 présente un schéma de libération d'une molécule active à partir d'un système réservoir. Le système réservoir peut rencontrer certains problèmes, par exemple dans le cas d'une rupture accidentelle dans la membrane, une grande quantité du principe actif peut être libérée dans le sang : c'est le phénomène de décharge de principe actif (**L. Azouz, 2011**).

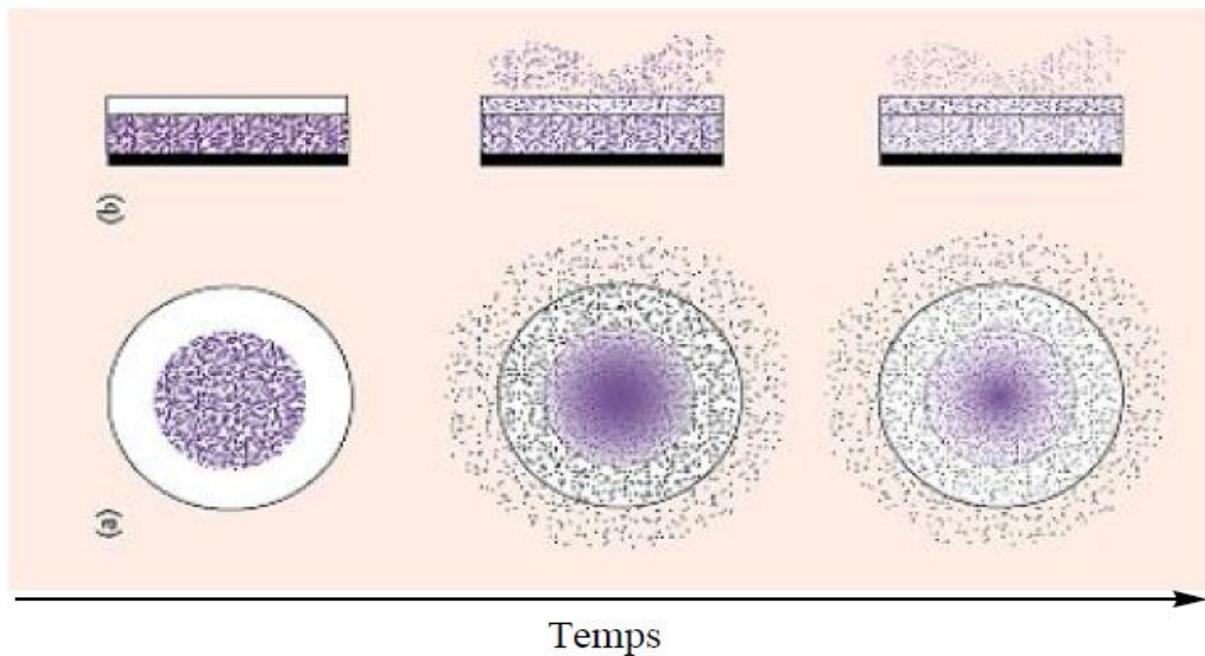


Figure 24. Libération d'un principe actif à partir d'un système réservoir : (a) système implantable ou oral, (b) système transdermique (**L. Azouz, 2011**).

b. Système matriciel (monolithique)

Dans ce système (Figure 25), le PA est dissous ou dispersé d'une manière homogène dans une matrice de polymère où sa vitesse de libération est constante (A.K. Bajpai , S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane, 2008).

Il existe plusieurs approches pour réaliser le système matriciel.(L. AZOU, 2011) :

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

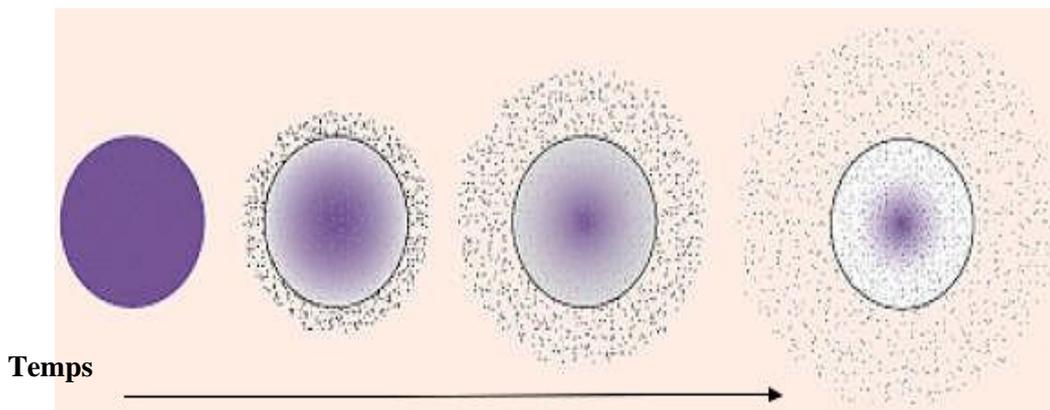


Figure 25. Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée.

III.3.2.Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique

a. Systèmes biodégradables et bioérodibles

Dans ce cas, le principe actif est incorporé dans une matrice polymère biodégradable. La libération du principe actif implique la décomposition hydrolytique ou enzymatique progressive du polymère de telle sorte que cette décomposition peut être superficielle ou volumique (V. V. Ranade, 2004). Les systèmes biodégradables sont avantageux, car d'une part leur utilisation élimine la nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale pour les extraire

Chapitre III : Les systèmes de délivrance des molécules actives

du corps et d'autre part pour leurs petites tailles et leur faible coût. En plus, les matériaux biodégradables ainsi que leurs métabolites doivent être non-toxiques, non-cancérigènes et non tératologiques (A. K.Bajpai, 2008). La figure 26 explique le mécanisme de la libération d'un principe actif à partir d'une matrice polymère biodégradable.

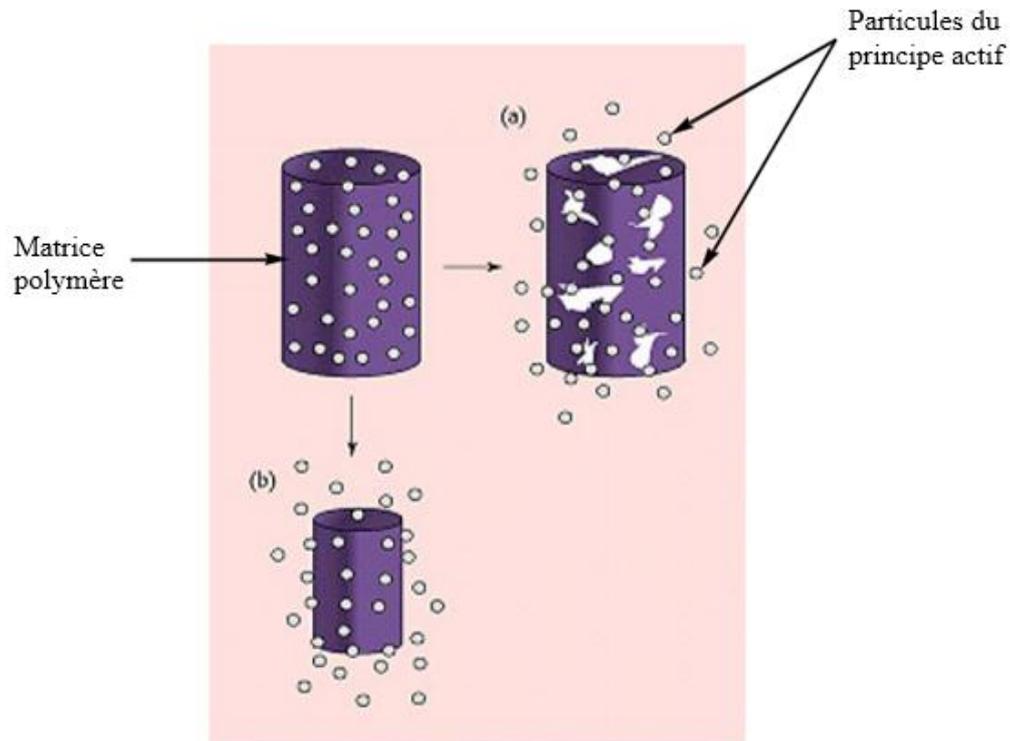


Figure 26. Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle (L. Brannon-Preppas, 1997).

b. Systèmes à chaînes pendantes

Dans ce cas, la molécule active est liée au squelette du polymère par des liaisons chimiques soit directement ou par l'intermédiaire d'une autre molécule qui sert de lien. La décomposition enzymatique ou hydrolytique de ces liaisons provoque la libération de la molécule active avec une vitesse contrôlée (Fig.27). Ce type de système peut être utilisé pour une libération contrôlée et ciblée de molécules actives.

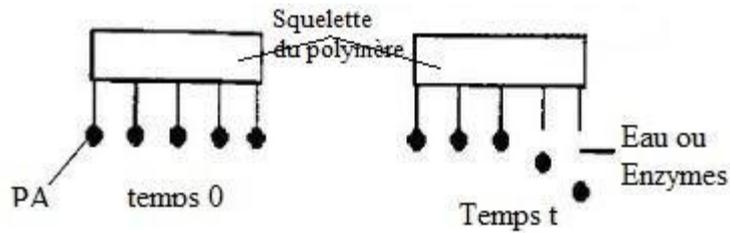


Figure 27 . Représentation schématique d'un système à chaînes pendantes (L. Azouz, 2011).

III.3.3. Systèmes à solvant activé

On distingue deux types de systèmes à solvant activé :

a. Système à gonflement contrôlé

Là aussi, le système peut être de type matriciel ou réservoir. Durant la dissolution, le système se gonfle en changeant ses dimensions, ensuite libère le principe actif comme le montre la figure 28 (L. Azouz, 2011).

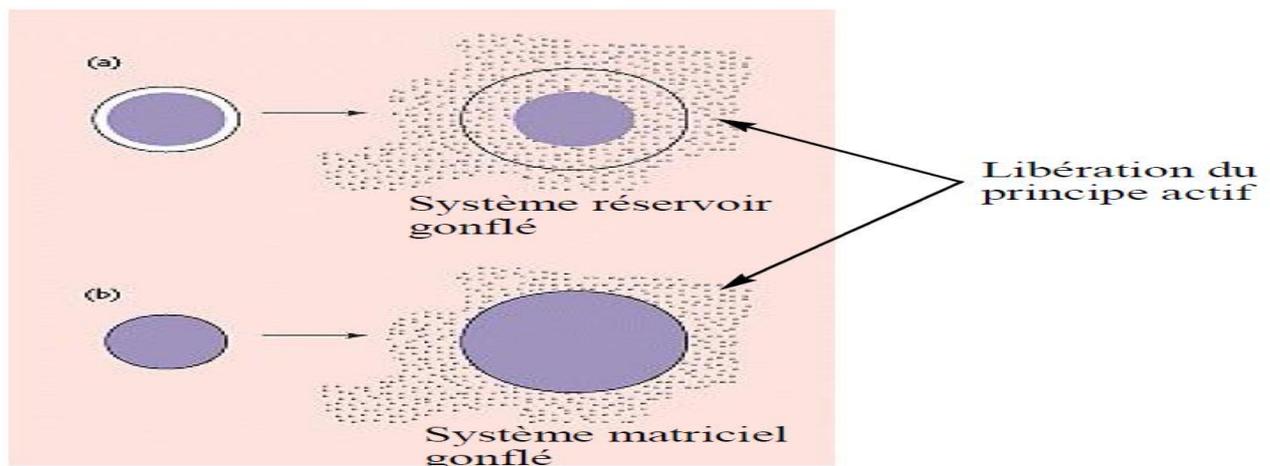


Figure 28. Représentation schématique du phénomène de dissolution de principe actif à partir d'un système à gonflement contrôlé (L. Azouz, 2011).

b/ Systèmes osmotiquement contrôlés

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

Chapitre III : Les systèmes de délivrance des molécules actives

Les systèmes osmotiquement contrôlés sont des pompes osmotiques constituées d'un noyau (ou réservoir) de principe actif entouré par une enveloppe polymère semi-perméable osmotiquement active. Le contact de ces systèmes avec le fluide biologique permet à ce dernier de pénétrer à l'intérieur du réservoir à travers la membrane semi-perméable, ce qui provoque la dissolution du principe dans le fluide biologique pour former une solution saturée dans le noyau. Le nombre de molécules de principe actif qui passent en solution est proportionnelle à la pression osmotique dans le noyau. Comme la membrane semi-perméable est rigide, donc pour réduire la pression à l'intérieur du système, la solution saturée du principe actif doit quitter le noyau vers le milieu environnant à travers un petit orifice (**D.Jones, 2004 ; V. V. Ranade, 2004**). La figure 29 résume le mécanisme général qui régit ce genre de systèmes.

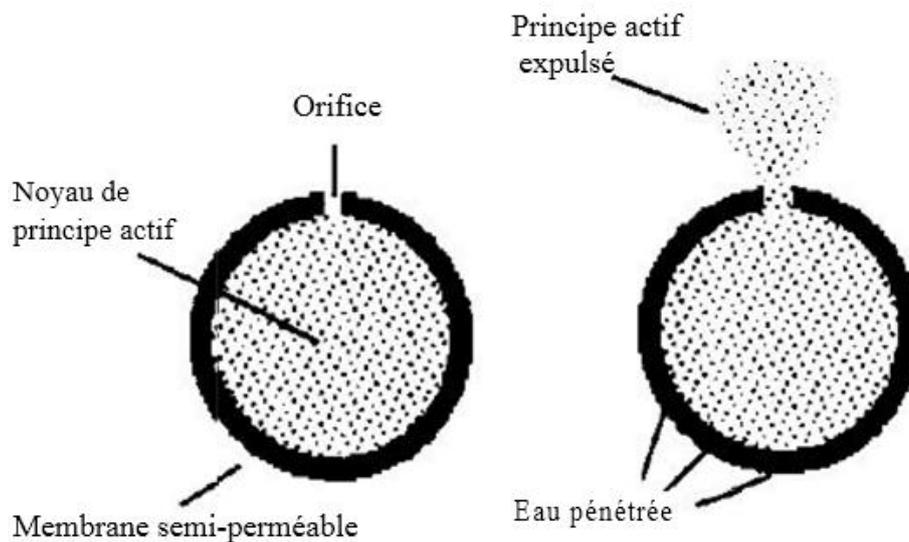


Figure 29. Pompe osmotique (T. J. Kreeger, 1993).

III.4. Différents types de profils de la vectorisation de principes actifs

Un profil de libération désigne la façon ou la manière dont le principe actif est libéré par le système de vectorisation en fonction du temps. On distingue cinq profils différents schématisés dans la figure 30 (**A. K. Bajpai, 2008**).

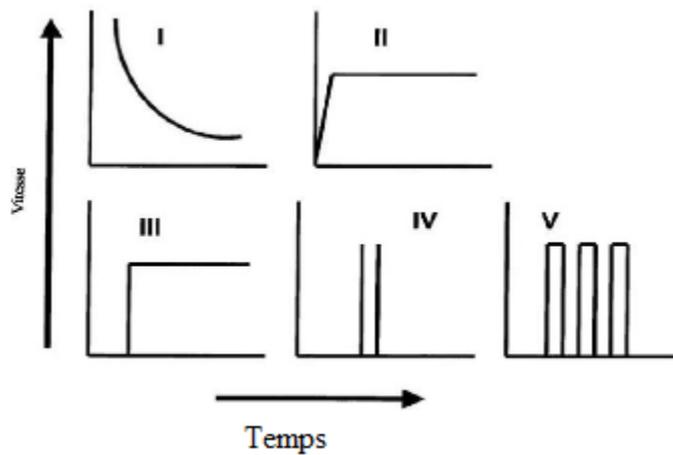


Figure 30 . Différents types de profils de libération de principes actifs (A. K. Bajpai, 2008).

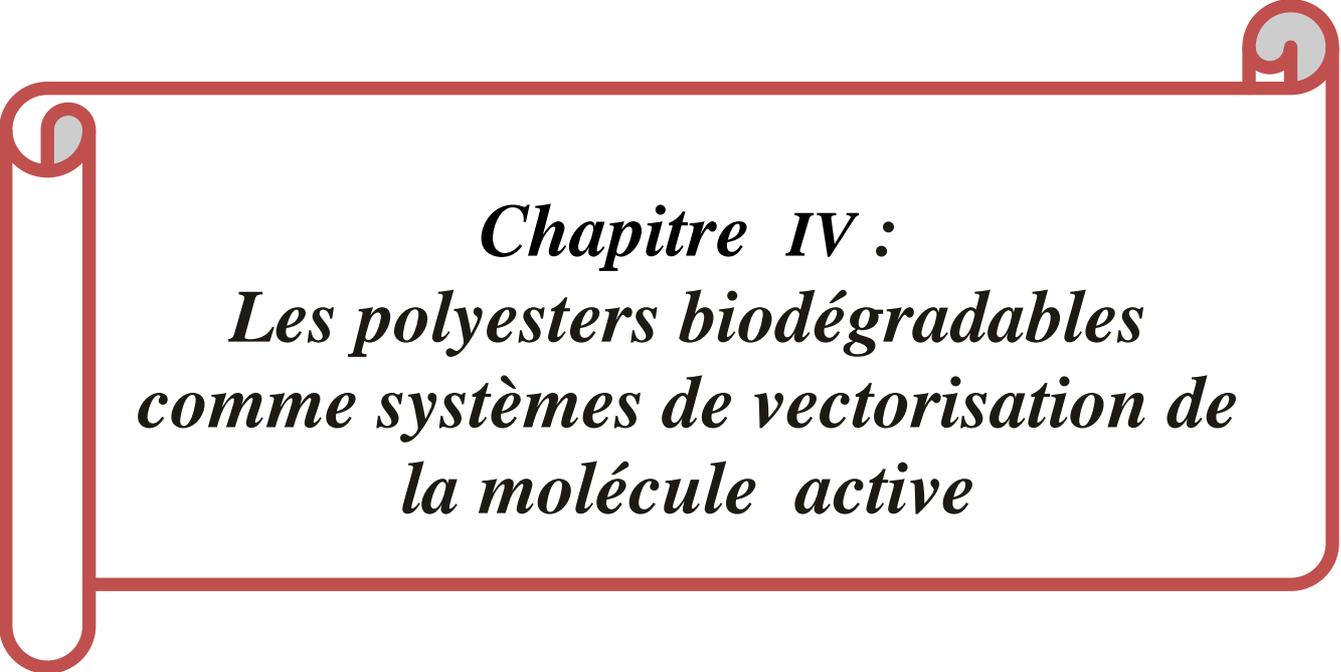
Profil I : Il correspond à une libération d'ordre 1 ou la libération du principe actif est prolongée, mais avec une vitesse variable. (A.K. Bajpai, 2008). La cinétique d'ordre 1 correspond à la majorité des profils observée pour la majorité des systèmes nano et microparticules. Au début on remarque une libération rapide de la molécule active collée à la surface, suivie d'une libération ralenti de la molécule active encapsulée à l'intérieur de la matrice (A.Sheikh-Hassan , 2008).

Profil II : Le profil II représente une libération constante ou d'ordre zéro. Dans ce cas, le principe actif est libéré avec une vitesse constante de sorte que sa concentration dans le sang est maintenue à un niveau thérapeutique efficace.

Profil III : Dans ce type de profils, on remarque un temps retard, suivi d'une libération constante. De tels systèmes sont destinés à des utilisations nocturnes (pendant la nuit) de médicaments.

Profil IV : on remarque un temps retard suivi par une libération brusque du principe actif. Ce type de profils tient compte aussi de la libération de principes actifs pendant la nuit et aussi de la vectorisation des hormones.

Profil V : Dans ce cas, on remarque plusieurs pulsations à des périodes spécifiques.

A decorative red border with rounded corners and scroll-like details at the top and bottom, framing the text.

Chapitre IV :
Les polyesters biodégradables
comme systèmes de vectorisation de
la molécule active

Les polyesters biodégradables présentent-ils vraiment un intérêt dans le domaine de la délivrance de médicaments ?

La délivrance contrôlée de molécules actives est une technologie en plein essor et en plein développement dans lequel des chimistes et ingénieurs chimistes contribuent à l'amélioration de la santé humaine et animale. En fait, l'administration contrôlée de molécules actives est la méthode ou la façon qui permet d'obtenir un effet thérapeutique efficace en modifiant le profil de libération, l'absorption, la distribution et l'élimination des molécules actives dans le corps vivant. De tels systèmes de délivrance possèdent plusieurs avantages citant une meilleure efficacité, une faible toxicité et un confort chez le patient.

La réalisation de tels systèmes de délivrance nécessite souvent l'usage de polymères biodégradables notamment les polymères synthétiques (PCL, PLA ...) (A.J. Gavasane, 2014).

Dans la suite de ce chapitre IV nous vous donnerons quelques exemples d'applications des polymères biodégradables de synthèse (PLA, PCL et leurs copolymères) dans le domaine de la vectorisation de molécules actives.

IV. 1. La Poly(caprolactone) (PCL) et ses copolymères comme vecteurs de médicaments

Grâce à ces propriétés de biocompatibilité et de biodégradabilité, la PCL est largement employée dans le domaine biomédical et pharmaceutique (libération contrôlée de médicaments, ingénierie tissulaire...). La figure 31 montre les différentes formes pharmaceutiques de la PCL.

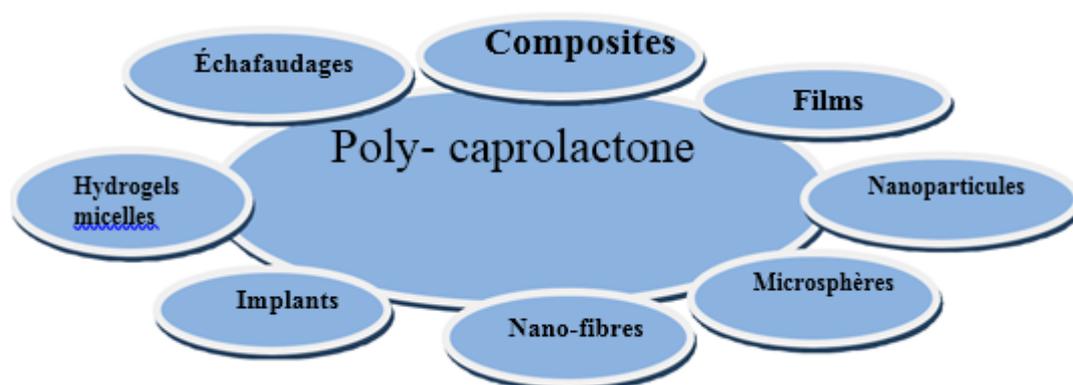


Figure 31 . Les différentes formes pharmaceutiques de la PCL (K.D. Tapan et V.B.

Konkimalla, 2012).

Chapitre IV : Les polyesters biodégradables comme systèmes de vectorisation des molécules actives

En effet, sa compatibilité avec une large gamme de médicaments permet une distribution uniforme du médicament dans la matrice de formulation et sa dégradation à long terme favorise une libération prolongée et progressive des molécules actives. En plus, elle est non-toxique et cyto-compatible avec plusieurs tissus de l'organisme ce qui fait de lui un matériau idéal pour l'ingénierie tissulaire.

La PCL a des propriétés mécaniques flexibles (module de Young, élasticité, résistance à la traction, l'allongement à la rupture) qui sont appropriées pour une application paramédical, pansements, contraception et dentisterie. Cela justifie la Polyvalence de ce polymère dans la conception de la forme posologique pharmaceutique (**K.D. Tapan et V.B. Konkimalla,2012**).

Comme l'usage de la PCL seule dans le domaine biomédical et pharmaceutique présente certains inconvénients à savoir son hydrophobicité et sa dégradation élevée, de la PCL modifiées a été largement sollicitée pour ce type d'application.

Le tableau suivant résume les différents polymères utilisés, les méthodes de modifications de la PCL ainsi que ses différentes applications.

Chapitre IV : Les polyesters biodégradables comme systèmes de vectorisation des molécules actives

Tableau 6 . Différents polymères utilisés, les méthodes de modification de la PCL ainsi que ses différentes applications (T.K. Dash et V.B. Konkimalla, 2012).

Polymère utilisé	Méthode de préparation	Caractéristique	application
Amidon	ROP ou mélange	-diminution de la cristallinité -diminution de la résistance a la traction -diminution de l'élongation a la rupture	-MS -FILM
PEG	ROP	-augmentation de la résistance a la traction et de la ténacité -Démunissions de l'elongation	-hydrogel -NP
MPEG	ROP	-amphiphile	-micelle -NP
PEO	ROP	-anphiphile	-MS Échafaudage -hydrogel
PEI	ROP	- anphiphile -complexation de l'ADN	-micelle -NC -NP
PLA / PLGA	ROP	-augmentation de l'élongation a la rupture et de module d'Yong	-NP -FILM échafaudage
HA	Mélange	- augmentation de la résistance a la traction	Échafaudage -fibre
PVA/PVP	Mélange	-démunissions de cristallinité - démunissions de la résistance de la traction Diminution de la dureté	Échafaudage -fibre
Silice	Mélange	-augmentation de la résistance mécanique	Échafaudage -FILM

Dans ce qui suit nous vous donnerons quelques exemples d'application de la PCL et ces copolymères dans le domaine de la vectorisation de principes actifs :

IV.1.1. Livraison contrôlée de l'insuline

Malgré la progression rapide des formulations de molécules thérapeutiques, en pratique, la délivrance contrôlée des médicaments protéiques reste un défi majeur ; leur grande taille moléculaire, leur courte demi-vie plasmatique, leur biodégradation par des enzymes, et l'importance de maintenir une bonne conformation, limitent leur activité biologique.

Partout dans le monde, des efforts de recherches considérables ont été consacrés à l'élaboration des systèmes d'administration d'insuline appropriée pour remplacer ou réduire la présente posologie de l'insuline injectable. Une forme de délivrance de l'insuline moins douloureuse serait préférée par les patients diabétiques, conduisant à un meilleur confort du patient (**A. Mukerjee et al., 2007**).

Mukerjee et al., ont étudié la préparation et la caractérisation des particules de PCL pour la livraison contrôlée de l'insuline. Dans cette étude, ils ont choisi comme méthode d'encapsulation le double processus d'évaporation émulsion ; cette méthode d'incorporation en termes de stabilité des protéines est la meilleure (**A. Mukerjee et al., 2007**).

Dhanaraju et al (M.D. Dhanaraju et al., 2003), ont montré une occlusion semblable de levonorgestrol et d'éthinylestradiol dans des microsphères de PCL obtenues par la technique d'émulsion. Un résultat semblable a été rapporté pour un médicament hydrophile le chlorhydrate de propranolol dans des microsphères de poly (ϵ -caprolactone) par **Pérez et al (M.H. Pérez, 2000)**. Cependant, les nanosphères ont montré une occlusion inférieure d'insuline,

Un dégagement contrôlé d'insuline a été remarqué dans plus de douze heures après une phase courte initiale de dégagement intense. Ce résultat est comparable aux résultats rapportés par Pérez. La figure 32. ci-dessous montre les profils de libération in vitro de l'insuline à partir des micro- et nanosphères de PCL.

D'après cette étude, la libération de l'insuline pourrait être due à un mécanisme d'érosion de l'enveloppe de polymère qui l'entour. En plus, ces chercheurs ont constaté qu'une libération plus lente de l'insuline est obtenue avec des nanosphères de PCL (courbe N1 de la figure 32).

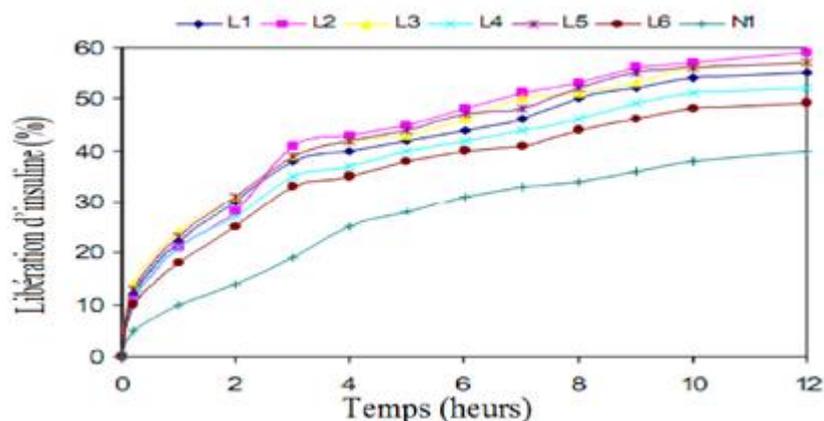


Figure 32. Profils de libération in vitro de l'insuline à partir des micro- et nanosphères de PCL : L1-0.5% HPMC, L2-1.5% HPMC, L3-1.0% HPMC, L4-0.5% PVA, L5-1.5% PVA, L6-1.0% PVA et N1-0.5% HPMC.(M.H. Pérez et al., 2000).

IV.1.2. Encapsulation de clonazepam dans des nanoparticules de PCL

Le Clonazepam agit dans le cerveau en augmentant les effets de l'acide gamma aminobutyrique GABA (substance chimique de cerveau qui a un effet calmant). Le GABA est connu pour ralentir ou arrêter certains signaux des nerfs dans le cerveau.

Le copolymère Poly(N-isopropylacrylamide)-b-poly(ϵ -caprolactone) (PNPCL) en bloc a été employé pour encapsuler le clonazepam hydrophobe par la méthode d'évaporation de solvant, le bloc poly(N-isopropylacrylamide) peut composer une couronne hydrophile de la nanoparticule PNPCL et agir d'une façon sensible en vers la température. En raison de leur caractère amphiphile, les copolymères en bloc de PNPCL, ont montré d'excellents potentiels pour la délivrance de médicaments. Les tests de dissolution in vitro ont indiqué que la formation des couches d'hydrogel de PNiPAAm (poly-N-isopropylacrylamide) sur les surfaces de nanoparticules a retardé la vitesse de dissolution du clonazepam en agissant en tant que barrière de diffusion additionnelle. Par conséquent, l'introduction des polymères thermosensibles sur les nanoparticules polymères pourrait être une approche utile pour la libération du clonazepam (A. Kumari et al., 2010).

IV.1.3. Prévention des adhérences intestinales postopératoires

Une occlusion (ou obstruction) intestinale est une obstruction partielle ou totale de l'intestin grêle ou du côlon. En fait, il s'agit d'un blocage des aliments, des liquides et des gaz de circuler normalement au niveau de l'intestin. Autrement dit, c'est un arrêt ou une diminution du transit intestinal. Un patient atteint d'une occlusion intestinale présente plusieurs

symptômes à savoir des douleurs abdominales, une constipation, des vomissements et surtout un arrêt des émissions de gaz et de matières fécales.

Un patient atteint d'une occlusion intestinale doit être rapidement pris en charge (urgence vitale), et une intervention chirurgicale doit être pratiquée dans les plus brefs délais afin de dégager l'intestin. Parfois, il est nécessaire de retirer un morceau d'intestin afin d'éliminer le blocage ou le tissu mort. Une fois que la partie de l'intestin est enlevée, les deux extrémités libres de l'intestin doivent être reliées soit à l'aide de point de sutures soit à l'aide d'agrafes, on parle d'une anastomose intestinale (<https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepatogastro/occlusion-intestinale-symptomes-et-traitement/>).

Les occlusions intestinales provoquent fréquemment des adhérences postopératoires. La prévention de ces adhérences est un enjeu médical majeur car l'occlusion intestinale est sévère et peut entraîner une mortalité de 3 à 30 %. La prévention est possible grâce à des moyens de barrière dont le rôle est d'empêcher les surfaces lésées d'entrer en contact jusqu'à cicatrisation du péritoine. La barrière peut être solide (Interceed, Séprafilm), gel (Spray Gel et Adhibit, Oxyplex/AP Gel) ou liquide (Adept) (J.M. Mayenga, 2006).

Les polymères biodégradables peuvent servir de barrières pour prévenir les adhérences intestinales postopératoires comme est suggéré par Zang et al. (Z. Zang et al., 2011). Cette équipe de chercheurs ont donc étudié l'efficacité du copolymère tribloc de type poly(ϵ -caprolactone-co-lactide)-b-poly(éthylèneglycol)-b-poly(ϵ -caprolactone-co-lactide), dénoté PCLA-PEG-PCLA, comme barrière sous forme d'hydrogel contre les adhérences postopératoires. Afin de réaliser cette étude, Zang et al. ont d'abord synthétisé le copolymère en question en utilisant la méthode de polymérisation par ouverture de cycle. Une simple émulsion de PCLA-PEG-PCLA dans une phase aqueuse génère facilement des micelles à la température du corps, et forme ainsi un hydrogel comme le montre la figure 33

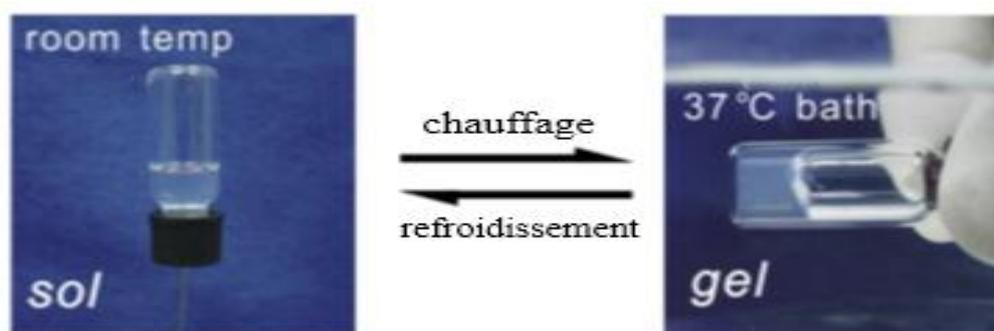


Figure 33. Photos montrant la formation d'un gel de PCLA-PEG-PCLA dans un milieu aqueux à la température du corps (37°C) (Z. Zang et al., 2011).

Des essais de cytotoxicité *in vitro* du gel ont été réalisés sur les cellules de l'ostéoblaste. Des tests d'hémolyse ont été aussi réalisés sur le sang des lapins. Ils ont aussi étudié la dégradation *in vitro* et *in vivo* de l'hydrogel de PCLA-PEG-PCLA.

L'efficacité antiadhésive de l'hydrogel de PCLA-PEG-PCLA sur des lapins a été aussi étudiée.

Les auteurs de cette étude ont remarqué une faible cytotoxicité *in vitro* du copolymère, et une légère réponse inflammatoire *in vivo*. Les résultats de dégradation *in vitro* et *in vivo* ont montré que le PCLA-PEG-PCLA est un polymère biodégradable. Les expériences de la prévention de l'adhérence intestinale postopératoire de l'hydrogel préparé ont révélé l'efficacité de ce dernier dans le processus de réduction de l'adhérence intestinale postopératoire intra-péritonéale (Z. Zang et al., 2011).

IV.1.4. Délivrance intracellulaire d'un anticancéreux (doxorubicine)

Yao et al. (J. Yao et al., 2011) ont étudié l'effet d'un copolymère triblock amphiphile de type poly(éthylène glycol)-b-poly(diméthylaminoéthyl méthacrylate)-poly(ϵ -caprolactone), dénoté PEG-PDMA-PCL, sur la délivrance intracellulaire de la doxorubicine comme anticancéreux. Le copolymère en question a été synthétisé par Yao et al. au laboratoire en utilisant la méthode de polymérisation axyanionique séquentielle de 2-(N, N-diméthylamino)-éthyle méthacrylate (DMA) et de l' ϵ -caprolactone de poly(éthylène glycol) (PEG) comme macroinitiateur.

L'encapsulation de doxorubicine a été effectuée par succès dans des micelles à base de PEG-PDMA-PCL. Les auteurs de la présente étude ont prouvé que chaque partie du copolymère triblock synthétisé joue un rôle bien défini : la PCL pour s'occupe du piégeage de la molécule active, le PDMA permet une libération dépendante du pH, et enfin le PEG assure une bio-affinité des micelles.

Une étude *in vitro* sur la cytotoxicité des micelles à base de PEG-PDMA-PCL a été aussi effectuée sur des cellules normales (COS7) et sur des cellules cancéreuses (SKOV-3). Ils ont montré une absence de cytotoxicité dans les cellules saines et une faible cytotoxicité dans les cellules cancéreuses. Par conséquent, du point de vue pharmaceutique, les micelles de PEG-PDMA-PCL chargée, de doxorubicine sont actives pour arrêter la croissance des cellules cancéreuses (SKOV-3).

Yao et al. ont aussi étudié la libération *in vitro* de doxorubicine à partir des micelles de PEG-PDMA-PCL dans différents milieux de différents pH (3,0 – 5,5 – et 7,4). Les résultats ont montré que le pH du milieu affecte considérablement la libération de doxorubicine comme le montre la figure suivante. La libération la plus lente est obtenue à pH 7,4 (milieu légèrement basique) (J. Yao et al., 2011).

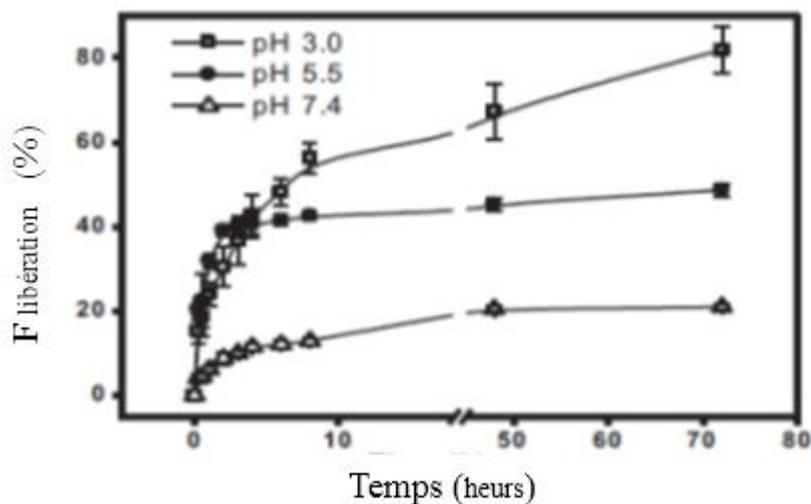


Figure 34. Profils de libération *in vitro* de doxorubicine à partir des micelles de PEG-PDMA-PCL à différent pH tampon pH (3,0 – 5,5 et 7,4) et une température de 37°C (J. Yao et al., 2011).

En se basant sur les résultats de cette étude, le copolymère triblock pH-dépendant (PEG-PDMA-PCL) pourrait être un candidat attractive pour une délivrance intracellulaire des molécules actives hydrophobes (J. Yao et al., 2011).

IV.1.5. Délivrance de molécules actives hydrophobes

Wang et al. (Y.J. Wang et al., 2010) ont réalisé une étude sur l'utilisation d'un copolymère triblock de type poly(caprolactone)-poly(éthylène glycol)-poly(caprolactone), dénoté PCL-PEG-PEG ou encore PCEC, pour la délivrance de molécules actives hydrophobes (tacrolimus dans ce cas). Le tacrolimus (ou FK-506, Prograf) est un macrolide immunosuppresseur utilisé principalement dans la prévention et le traitement du rejet aigu en transplantation rénale et hépatique. D'abord, le copolymère PCEC a été synthétisé en utilisant la méthode de polymérisation par ouverture de cycle de la caprolactone en présence de PEG comme macro-initiateur et l'octoate d'étain ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) comme catalyseur. Ensuite, des micelles de PCEC chargées de tacrolimus ont été préparées par la méthode de dispersion solide. Le taux de chargement, le taux d'encapsulation et la taille des particules ont été déterminés.

Des tests de dissolution in vitro des micelles de PCEC chargées de tacrolimus ont été réalisés et les résultats ont montré un profil de libération lent comparé à celui de tacrolimus seul comme le montre la figure 35 (Y.J. Wang et al., 2010).

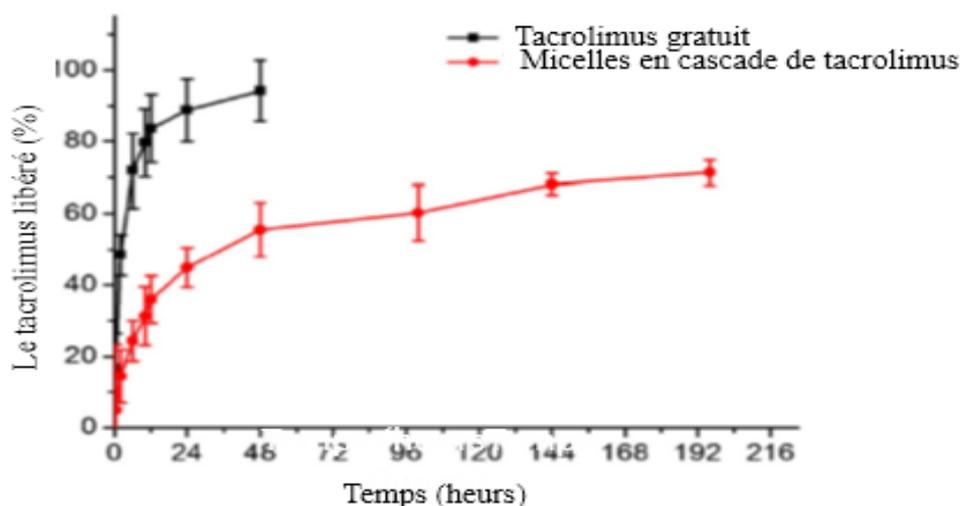


Figure 35. Profils de libération in vitro de FK-506 seul et chargé dans des micelles de PCEC dans un milieu de dissolution tampon à pH 7,4 (Y.J. Wang et al., 2010).

Les auteurs de cette étude ont réalisé aussi des tests de cytotoxicité et hémolytiques sur les micelles de PCEC chargées de FK-506. Les résultats ont révélé une faible cytotoxicité de PCEC. Par conséquent, les micelles de PCEC chargées de FK-506 sont adéquates pour une injection intraveineuse et pour une délivrance de molécules actives hydrophobes comme le tacrolimus.

L'usage du copolymère PCEC pour la délivrance de molécules actives hydrophobes a été aussi étudié par Azouz et al. (**L. Azouz et al., 2016**). La molécule active utilisée est l'ibuprofène qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Cette dernière est encapsulée dans des microsphères de PCEC préparées par la méthode d'émulsion simple oil-in-water (la phase organique dans la phase aqueuse). De même, les microsphères de PCEC ont montré un effet retard sur le profil de dissolution de l'ibuprofène (**Y.J. Wang et al., 2010**).

IV.2. Le poly(acide lactique) et ses copolymères comme vecteurs de médicaments

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

Dans ce qui suit nous vous donnerons quelques exemples d'application du PLA et ses copolymères dans le domaine de la vectorisation de molécules actives.

IV.2.1. Formulations à libération prolongée d'un antibiotique pour le traitement des infections osseuses

Andreopoulos et al. (**A.G. Andreopoulos et al., 2000**) ont étudié la possibilité d'utiliser le poly(DL-acide lactique) (PDLLA) pour une délivrance prolongée de pefloxacin comme antibiotique pour le traitement des infections osseuses. Pour réaliser cette étude, Andreopoulos et al. ont d'abord synthétiser le PDLLA par la méthode de polycondensation directe de DL-acide lactique. Le mélange PDLLA et pefloxacin est préparé par la méthode de fusion à chaud. Ensuite, des discs de 10 mm du diamètre sont préparés à partir du mélange PDLLA et pefloxacin en utilisant la méthode de moulage par compression (5 tonnes pendant 1 h). Des tests de dissolution in vitro à pH 7,4 sont réalisés sur les discs préparés. Des tests in vivo sont aussi réalisés pour les échantillons sur des lapins. Les résultats de la dissolution in

in vitro ont montré une libération lente de pefloxacin qui s'étale jusqu'à une cinquantaine de jours. D'après les résultats des tests in vivo, les discs de PDLLA/pefloxacin n'ont aucun effet secondaire systémique et aussi aucun signe d'inflammation n'a été remarqué. Par conséquent, le PDLLA peut être utilisé comme implant pour la délivrance d'antibiotiques (**A.G. Andreopoulos et al., 2000**).

IV.2.2. Dermato-thérapie locale

Rancan et al. (**F. Rancan et al., 2009**) ont réalisé une étude sur l'utilisation du poly(acide lactique) pour la délivrance transdermique de molécules actives. Pour se faire, ils ont choisi le rouge du nil et le coumarine-6 comme molécules fluorescentes. Les colorants choisis sont ensuite encapsulés dans des nanoparticules de PLA. La pénétration des particules de PLA et la libération des colorants à partir des particules de PLA ont été étudiées sur des échantillons de la peau humaine. Des tests de dissolution in vitro des colorants à partir des nanoparticules de PLA sont aussi réalisés.

Les résultats ont révélé, que le PLA est un candidat idéal pour la conception de systèmes de délivrance de médicaments qui visent à cibler les molécules actives vers les follicules pileux. Ce ci est dû à plusieurs raisons à savoir : (i) pénétration préférentielle des particules de PLA à travers les follicules pileux, (ii) formation d'agrégats qui provoque une rétention prolongée dans les follicules pileux. En plus, le fait que le PLA est un polymère biodégradable qui minimise les effets secondaires (**F. Rancan et al., 2009**).

IV.2.3. Délivrance de médicaments anti-cancéreux

Yang et al. (**L. Yang et al., 2009**) ont développé le copolymère polylactide/poly(éthylène glycol), dénoté PLA/PEG, sous forme de micelles pour la délivrance d'un anti-cancéreux, le paclitaxel. Pour réaliser cette étude, Yang et al. ont d'abord synthétisé le copolymère PLA/PEG en utilisant la méthode de polymérisation par ouverture de cycle du lactide, en présence de PEG comme macro initiateur et le lactate de zinc comme catalyseur. Ensuite, de micelles de PLA/PEG contenant la paclitaxel ont été préparées par deux méthodes, dissolution directe et dialyse. Les caractéristiques des micelles préparées, efficacité d'encapsulation, taux de chargement et taille des particules, ont été aussi déterminées.

La dissolution in vitro de paclitaxel chargé dans des micelles de PLA/PEG est réalisée dans un milieu de dissolution tampon à pH 7,4 et à 37°C. Des expériences in vivo sont aussi réalisées sur des souris porteuses de cancer du poumon.

Des pourcentages d'encapsulation élevés de paclitaxel dans des micelles de PLA/PEG sont obtenues, et ce quelque soit la méthode de préparation des micelles.

Le profil de dissolution de paclitaxel dépend fortement de la méthode de fabrication des micelles. Une libération rapide de la molécule active est obtenue avec les micelles préparées par la méthode de dissolution directe.

Les résultats des expériences *in vivo* ont montré une bonne distribution des micelles chargées de paclitaxel à des concentrations élevées dans les tissus vivants après administration. En plus, les micelles préparées par la méthode de dissolution directe présentent la capacité anti-tumorale la plus élevée.

Enfin, Yang et al. ont conclu que les micelles de PLA/PEG obtenues par la méthode de dissolution directe peuvent être utilisées comme formes injectable pour deux raisons qui sont la méthode de préparation facile et absence de solvants organiques toxiques (**L. Yang et al., 2009**).

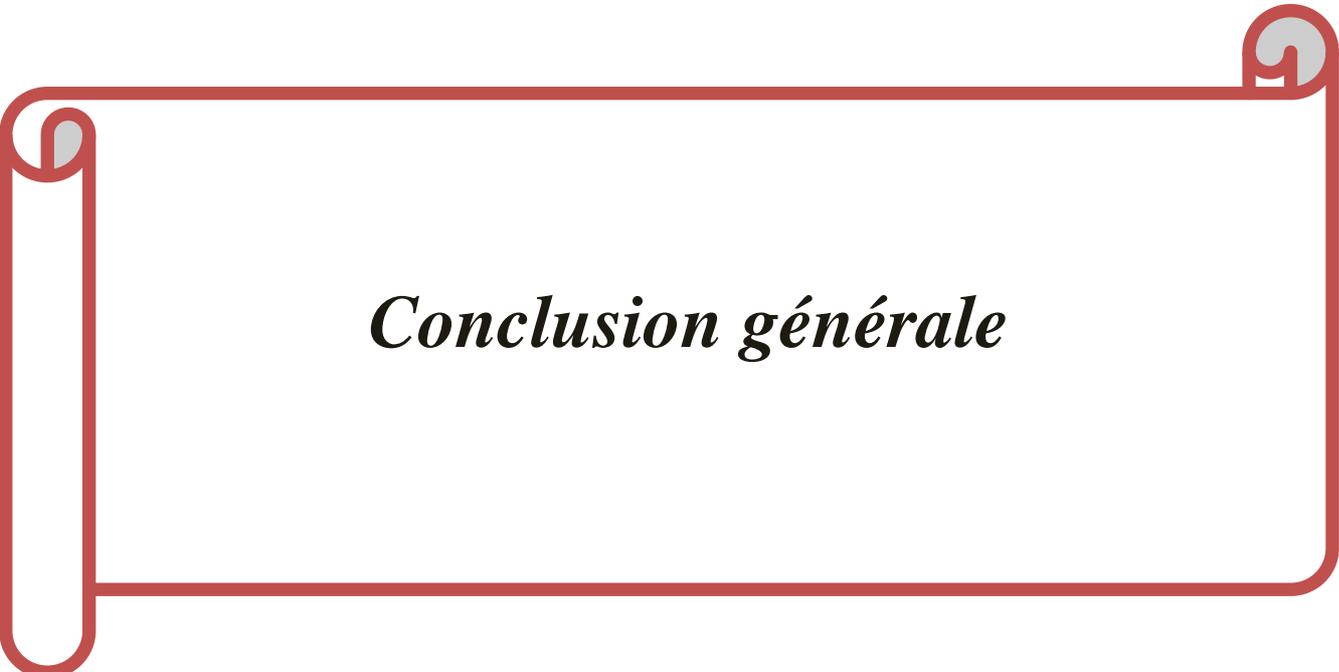
IV.2.4. Délivrance contrôlée de la nifédipine

Astuti et al. (**S.H.Astuti et al., 2020**) ont réalisé une étude sur l'utilisation des microcapsules à base d'un mélange de polymères biodégradables (D,L-PLA/PCL) pour la délivrance contrôlée de la nifédipine. Cette dernière est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle est indiquée dans le traitement de l'angine de poitrine et l'hypertension artérielle.

Les microcapsules du blende DL-PLA/PCL chargées de la nifédipine sont préparées par la méthode d'émulsion simple de la phase organique dans la phase aqueuse suivie d'une étape d'évaporation de solvant.

Les auteurs de cette étude ont constaté que l'apparence des microcapsules, l'efficacité d'encapsulation et la dissolution de la nifédipine dépendent du ration DL-PLA/PCL. En effet, le ration DL-PLA (80)/PCL (20) a donné l'efficacité d'encapsulation la plus élevée avec 86,58 % de nifédipine encapsulé.

Les tests de dissolution *in vitro* ont révélé une dissolution prolongée de la nifédipine avec un pourcentage de libération de 24,01 % pondant 55 h (**S.H. Astuti et al., 2020**).

A decorative red border that resembles a scroll, with rounded corners and a vertical strip on the left side that looks like a scroll's edge. The text is centered within this border.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail a été réalisé dans le cadre du projet de fin d'études (PFE) de niveau master 2 chimie analytique dont la finalité est la préparation de formulations à base des polyesters biodégradables pour une délivrance prolongée des molécules actives. Malheureusement, le travail expérimental n'a pas eu lieu à cause de la pandémie corona virus covid – 19 qui a ravagée le monde entier. À ce moment-là, l'encadreur nous a demandé de faire seulement une recherche bibliographique sur le thème abordé.

Au terme de cette étude bibliographique assez riche nous avons pu tirer les conclusions suivantes :

- ✓ Le poly (acide lactique) (PLA) et la poly(caprolactone) (PCL) ses dérivés sont des polyesters biodégradables et biocompatibles ;
- ✓ PLA et PCL sont des polymères de synthèse ;
- ✓ Les produits de dégradation de ces polyesters ne présentent aucune toxicité vis-à-vis le corps vivant ;
- ✓ Ces polymères peuvent être utilisé dans la fabrication de différents types de formulations à savoir les comprimés, les suppositoires, les micro- et nanoparticules ;
- ✓ Les polyesters (PLA, PCL et dérivés) sont des candidats très prometteurs dans la fabrication de systèmes de délivrance prolongée des molécules actives hydrophobes.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

~ A ~

- ✓ A.Bertolini , A.Ferrari ,A. Ottani ,S.Guerzoni ,R.Tacchi , S.Leone;Paracetamol : New Vistas of an Old Drug ; CNS Drug Reviews ; vol.12, No.3-4 ; Journal Compilation, BlackwellPublishingInc (2006) p (250-275)
- ✓ A.C.Albertsson and I. K. Varma: Recent Developments in Ring Opening Polymerization of Lactones for Biomedical Applications, Biomacromolecules 4(2003) 1466-1486.
- ✓ A.G. Andreopoulos, E.C. Hatzi, M. Doxastakis, . Controlled release systems based on poly(lactic acid). An in vitro and in vivo study, Journal Of MaterialsScience: Materials In Medicine 11 (2000) p 393 –397.
- ✓ A.HAMA, J. SAGEN. Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain. – Neuropharmacology. 2010. 58, p.758-766.
- ✓ A.H.Boudendouna,. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, Thèse de doctorat, Université de Toulouse,2010.
- ✓ A.J. Gavasane, H.A, Pawar,. Synthetic biodegradable polymers used in controlled drug delivery system: An Overview. Clin Pharmacol Biopharm 3 (2014) p 1 –7.
- ✓ A. Kumari, S. K. Yadav, S. C. Yadav. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 75 (2010) p 1–18.
- ✓ A.K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane. Responsive polymers in controlled drugdelivery. Progress in Polymer Science 33 (2008) 1088-1118.
- ✓ A.K. Dash et G.C Cudworth II. Therapeutic applications of implantable drug deliverysystems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 40 (1998) p 1-12,
- ✓ A.L. Andradý. (Biodegradability of polymers) physical properties of polymers handbook. (Ed.) Springer, New York (2007).
- ✓ A.Mukerjee, V.R. Sinha, V. Pruthi. Preparation and Characterization of Poly-ε-caprolactone Particles for Controlled Insulin Delivery, Journal of Biomedical & Pharmaceutical Engineering, 1:1, 40-44, (2007).
- ✓ A.M. Hillery ,A. W. Lloyd, J. Swarbrick. Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists. Ed. Taylor & Francis (2005).

Références bibliographiques

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

~ B ~

- ✓ B.Bannwarth et F.Pehourcq . Bases pharmacologiques de l'emploi du paracetamol : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Drugs*, (2003), 63 (2), pp. 5-13.
- ✓ B. Dekyndt. La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches, Thèse de doctorat, Université de Lille 2 (2015)
- ✓ B. Gupta, N. Revagade, J. Hilborn. Poly(lactic acid) fiber : An overview. *Prog. Polym. Sci.* 32 (2007) 455-482.
- ✓ B.G.Gazzard , A.W.Ford-Hutchinson ,M.J.H. Smith and S.R. William . The binding of paracetamol to plasma proteins of man pig. *J. Pharm. Pharmacol.*, (1973) 25, pp. 964-967.

~ C ~

- ✓ C.Collin . Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature, Thèse de doctorat, Université deLorraine, 2012.
- ✓ C.MALLET, L. DAULHAC, J. BONNEFONT, et al., - Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. - *Pain*. 2008. 139, p.190-200
- ✓ C. M. Perry, R. N. Brogden, Goserelin. A review of its pharmaceutic and pharmacokineticproperties, and therapeutic use in benign gynecological disorders drugs, 51 (1996) 319-349.

~ D ~

- ✓ D.Dahlin and S.D. Nelson. Synthesis, decomposition kinetics, and preliminary toxicological studies of pure N-acetyl-p-benzoquinone imine, a proposed toxic metabolite of acetaminophen. *J. Med. Chem.*, (1982) 25, pp. 885-886.
- ✓ D. DELCROIX. Catalyse organique de polymérisation d'hétérocycles : application a la synthèse de modifiants polymères biodégradables, Université Toulouse III- Paul Sabatier, Thèse de doctorat, 241P, (2011).

Références bibliographiques

- ✓ D. E. Henton, Patrick Gruber, Jim Lunt and Jed Randall. Polylactic acid technology. 1741 (2005) 527-578.
- ✓ D. Garlotta. A Literature Review of Poly(Lactic Acid). Journal of Polymers and the Environment, 9(2) (2001) 63-84.
- ✓ D. Jones. Pharmaceutical Applications of Polymers for Drug Delivery. Rapra Technology Limite. United Kingdom (2004).
- ✓ D.M.Aronoff , J.A.Oates and O. Boutaud . New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin. Pharmacol. Ther., 2006, 79 (1), pp. 9-19.

~ F ~

- ✓ F.B.Flinn and B.B Brodie . The effect on the pain threshold of *N* -acetyl *p* -aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1948, 94 (1), pp. 76-77.
- ✓ F.F.Daly ,J.S. Fountain , L.Murray ,A. Graudins and N.A.Buckley . Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand-explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. Med. J. Aust., 2008, 188, pp. 296-301.
- ✓ F.Rancan,D.Papakostas,S.Hadam,S.Hackbarth,T.Delair,C.Primard,B.Verrier, W. Sterry, U. Plume-peytavi, A. Vogt, 2009. Investigation of polylactic acid (PLA).

~ G ~

- ✓ G. B. Kharas, F. Sanchez-Riera and D. K. Severson (Editors), "Polymers of Lactic Acid ", in: Plastics from Microbes, D. P.Mobley, Ed., Hanser Publishers, Munich 1994.
- ✓ G.G. Geaham ,R.I. Graham and R.O. Day . Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib. Rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). Curr. Pharm. Des., 2002, 8, pp. 1063-1075.
- ✓ G. W. Cleary. Transdermal controlled-release systems. In Medical Application of ControlledRelease, 1 (1984) 203-251.

Références bibliographiques

~ H ~

- ✓ H. Guirous. Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone, Mémoire de magistère, Université de Boumerdes, 71P, (2011).
- ✓ H. Laroui. Nanosphères polymères à couverture de hyaluronate pour la délivrance ciblée demolécules actives dans le traitement des affections du cartilage, Thèse doctorat, Université de HENRI POINCARÉ-NANCY I (2007).
- ✓ H.R. Kricheldorf, C. Boettcher, J. Mater. Science – Pure and Appl. Chem., A30, 441, (1993).
- ✓ H.R. Kricheldorf, C. Boettcher, J. Mater. Science – Pure and Appl. Chem., A30, 441, (1993)
- ✓ H.Sheikh, « Microparticules à libération prolongée et réduisant la libération initialeprématurée », Thèse de doctorat, UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I, (2008).
- ✓ H.Uyama , S.Kobayashi , Chemistry Letters, 1149, (1993).

~ I ~

- ✓ I. PALARD. Polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques amorcée par des complexes borohydrures de terres rares, Thèse de doctorat, UNIVERSITÉ BORDEAUX (2005) 1, 195P.

~ J ~

- ✓ J.Bonnefont ,J.P. Courade ,A. Allaoui and A.Eschalier . Mécanismes de l'action antinociceptive du paracétamol. Drugs, 2003, 63 (2), pp. 1-4.
- ✓ J. HUMBERT. Conception, élaboration et production d'agrocomposite à partir de tourteau de tournesol : étude du procédé d'extrusion-formulation-granulation et d'injection-moulage, Thèse de doctorat, Université de Toulouse, (2008) 281P.
- ✓ J. Jean-François. Synthèse et évaluation in vivo de microparticules d'hydrogel, Thèse doctorat, Université du QUEBEC à MONTREAL (2004).
- ✓ J.Lawrence . Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. The Lancet, 2009, 373, pp.119–121.
- ✓ J.-M. Mayenga, 2006. Prévention des adhérences postopératoires, La Lettre du Gynécologue- n° 308 – 309, 41 – 43. J.-F. Zhang, X. Sun. Poly(lactic acid)-based bioplastics. Ed. Woodhead Publishing Limited. Kansas State University, USA (2005).

Références bibliographiques

- ✓ J.M.Cardot , J.M.Aiache ,R. Renoux and J.P.Kantelip . Correlation entre les taux salivaires et les taux plasmatiques de paracetamol ; interet pour les études de biodisponibilité. S.T.P. Pharm., 1985, 1 (2), pp. 114-120.
- ✓ J.ROY. An Introduction to Pharmaceutical Sciences, Production, Chemistry, Techniques andTechnology. 1st éd. Cambridge : Woodhead publishing, 2011, 446 p. ISBN : 978-1-9088-1804-1
- ✓ J. Yao, Y. Ruan, T. Zhai, J. Guan, G. Tang, H. Li, S. Dai, 2011. ABC blockcopolymer as “smart” pH-responsive carrier for intracellular delivery of hydrophobic drugs, Polymer 52, 3396 –3404.

~K~

- ✓ K. Andrieux and al. Nanotechnology and new drug ,2003.
- ✓ K. D. Tapan, V. B. Konkimalla. Poly-ε-caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: A review, Journal of Controlled Release 158, 15–33, (2012).
- ✓ K.T.Koshy and J.L. Lach . Stability of aqueous solutions of N-acetyl-paminophenol. J. Pharm. Sci., 1961, 50 (2), pp. 113-118.

~L~

- ✓ L.AZOUZ.MAGISTER “Étude des interactions de mélanges (polymers biodégradables/principe actif) ” obtenus par différentes méthodes de préparations le 2011.
- ✓ L. Avérous. Procédé continu de synthèse de biopolyesters par catalyse enzymatique en système microfluidique, Laboratoire d'Ingénierie des Polymères pour les Hautes Technologies (EAc 4379) Strasbourg, (2010).
- ✓ L.Brannon-Preppas. Biomaterials: Polymers in controlled drug delivery. Medical Plastics andBiomaterials Magazine (1997).
- ✓ Le Hir A, Choumeil J.-C., Brossard D., 2009. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux (France).

Références bibliographiques

- ✓ Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. 2009, MASSON:PARIS. p. 275-288.
- ✓ L. Jouet . Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français, Thèse de doctorat, Université Angers, 2014.
- ✓ L.-T. Lim, R. Auras, M. Robino. Processing technologies for poly(lactic acid). Progress in Polymer Science 33 (2008) 820-852
- ✓ L. Yang, X. Wu, F. Liu, Y. Duan, S. Li, 2009. Novel Biodegradable Polylactide/poly(ethylene glycol) micelles prepared by direct dissolution method for controlled delivery of anticancer drugs, Pharmaceutical Research 26, 2332–2342.

~M~.

- ✓ M. LE HELLAYE. Synthèse et auto-assemblage de copolymères diblocs polyester-b-poly(acide α -aminé), Thèse de doctorat, Université Bordeaux 1, 149P, (2006).
- ✓ M. Labet et W. Thielemans. Synthesis of polycaprolactone: a review, Chem. Soc. Rev, 38 (2009) 3484–3504,
- ✓ M. D. Dhanaraju, K. Vema, R. Jayakumar , C. Vamsadhara. Preparation and characterization of injectable microspheres of contraceptive hormones, International Journal of Pharmaceutics ,268 (2003) 23–29.
- ✓ M. H. Pérez, C. Zinutti, A. Lamprecht., N. Ubrich, A. Astier, M. Hoffman, R. Bodmeier, P. Maincent. The preparation and evaluation of poly(ϵ -caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and a hydrophilic drug, Journal of Controlled Release 65 (2000) 429–438,
- ✓ M.D Rawlins , D.B. Henderson and A.R. Hijab . Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1977, 11, pp. 283-286.
- ✓ M. GHARBI. Les voies d'administration des médicaments 2016/2017

Références bibliographiques

~ N ~

- ✓ N.BERTRAND, .Thèse présentée à la Faculté de Pharmacie Université de Montréal Technologie Pharmaceutique Faculté de Pharmacie« Caractérisation de la pharmacocinétique de formulations sensibles au pH et de formulations destinées au traitement des intoxications médicamenteuses » Avril 2011.
- ✓ N. Susperregui. Étude théorique de la polymérisation d'esters par voie organométallique et organique, Thèse de doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 192 P, (2010).

~ O ~

- ✓ O.Moling ,E. Cairon ,G. Rimenti ,F. Rizza ,R. Pristerá and P. Mian . Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. Clin. Ther., 2006, 28 (5), pp. 755-760.

~ P ~

- ✓ Pharmacopée Européenne. 5ème ed. 2004.
- ✓ Pharmacopée Française 10ème édition. Monographie : Paracetamol.
- ✓ P.Lechat , G.Lagier and J. Boiteau . Le paracétamol. Thérapie, 1978, 33 (5), pp. 551-585.
- ✓ P.BEAULIEU , A.ESCHALIER . La douleur : Guide pharmacologique et thérapeutique. Page 51
- ✓ P. Gruber and M. O'Brien (Editors), . Biopolymer: Chapter 8, Polylactides:NatureWorksR PLA, June 2001.
- ✓ P.V. Bonsignore. Production of high molecular weight poly(lactic acid). US Patent No. 5470944; 1995.
- ✓ P.Couvreur . l'encapsulation de médicament 2003.
- ✓ P.Couvreur, « Drug vectorization or how to modulate tissular and cellular distribution of biologically active compounds ». Annales pharmaceutiques françaises 59, no 4 , 232-238.

~ Q ~

- ✓ Q.G.Fogg and A.M. Summan . Stabilisation by éthylènediamine tétraacetic acid of amid and other groups in drug compound. J. Clin. Pharm. Ther., 1992, 17, pp. 107-109.

Références bibliographiques

~ R ~

- ✓ R.C.Dart and E. Bailey . Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure. *Pharmacotherapy*, 2007, 27, pp. 1219-1230.
- ✓ R. Langer, J. Folkman. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature*, 263 (1976) p 797-800.
- ✓ R. Langer et N.A. Peppas .Present and future applications of biomaterials in controlledDrug delivery systems. *Biomaterials* 2: 201-214, (1981).
- ✓ R. Langer, L.G. Cima J.A.Tamada et E. Wintermantel, .Future directions in biomaterials.*Biomaterials* 11: (1990) 738-745,

~ S ~

- ✓ S. CAILLOL. Synthèse et caractérisation de nouveaux copolymères potentiellement auto associatifs, Thèse de doctorat, université bordeaux 1, 125P, (2002).
- ✓ S.H. Astuti, W.A. Rahma, E. Budianto, 2020. Biodegradable microcapsules from D,L-PLA/PCL as controlled nifedipine drug delivery carrier, *Macromolecular Symposia* 391.
- ✓ S. H. Hyon, K. Jamshidi and Y. Ikada: Synthesis of polylactides with different molecular weights *Biomaterials*, 18 (1997) 1503-1508.
- ✓ S. Solarski,. developpement de nouveaux filaments de polylactide nanocomposites, These de doctorat, Université des Sciences et technologies de Lille, (2006).

~ T ~

- ✓ T. Higuchi. Design of chemical structure for optimal dermal delivery. *Curr. Prob. Dermatol.*,7 (1978) 121.
- ✓ T. Maharana, B. Mohanty and Y.S. Negi. Melt-solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability *Prog. Polym. Sci.*, 34 (2009) 99-124.
- ✓ T. K. Dash, V. B. Konkimalla. Polymeric Modification and Its Implication in Drug Delivery: Poly-ε-caprolactone (PCL) as a Model Polymer, *Mol. Pharmaceutics*, 9, 2365–2379, (2012).
- ✓ T. J. Kreeger. Overview of delivery systems for the administration of contraceptives towildlife. University of Nebraska-Lincoln (1993).

Références bibliographiques

- ✓ T. Boulanger. Pharmacien, IFSI, le 24 septembre 2014 "Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration 1 PHARMACIE GALENIQUE".
- ✓ T. Zecheru. New biopolymers with possible use in the field of dentistry and in the field of orthopaedics, Thesis doctorat, University Politehnica of Bucharest, ROMANIA (2008).

~ V ~

- ✓ V.O. Myriam, UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE THESE « Les comprimés, une forme d'avenir ? » le 25/09/15
- ✓ V. V. Ranade, M. A. Hollinger. Drug delivery systems. 2nd edition, by CRC Press LLC (2004).

~ W ~

- ✓ W. H. Carothers, G. L. Drough et F. J. Van Natta. Journal of American Chemical Society, 54, 761-772, (1932).

~ X ~

- ✓ X. Moreau, L. Le Quay, J.C. Granry, N. Boishardy and A. Delhumeau. Pharmacocinétique du paracétamol dans le liquide céphalorachidien de sujets âgés. Thérapie, 1993, 48, pp. 393-396.

~ Y ~

- ✓ Y. Driad. 2009. Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. In : C Collin : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature ; (2012) p 47, 49, 58. Université de Lorraine.
- ✓ Y.J. Wang, C. Wang, S.Z. Fu, Q. Liu, D.Y. Dou, H. Lv, M. Fan, G. Guo, F. Luo, Z.Y. Qian. Preparation of Tacrolimus loaded micelles based on poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone), International Journal of Pharmaceutics 407, (2010) 184 – 189.
- ✓ Y. WAN, "Développement de nanovecteurs polymériques et lipidiques fonctionnalisés par des anticorps pour cibler des cellules cancéreuses" Université Bordeaux (1) 2012

Références bibliographiques

~Z~

- ✓ Z. Zhang, J. Ni, L. Chen, L. Yu, J. Xu, J. Ding,. Biodegradable and thermoreversible PCLA-PEG-PCLA hydrogel as a barrier for prevention of post-operative adhesion, *Biomaterials* 32, (2011) 4725 – 4736.
- ✓ Z.Zhong-cheng, Ruan Jian-ming, Huang Bai-yun, Li Ya-jun, Zou Jian-peng, Zhang Hai-bo. Preparation and characterization of poly(D,L-lactide) and its porous biomaterials. *J. Cent. South Univ. Technol.* 12 (1) (2005) 1-4.

Webographie

- ✓ <https://www.sante-corps-esprit.com/danger-paracetamol-doliprane/>
- ✓ (<https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepato-gastro/occlusion-intestinale-symptomes-et-traitement/>)

Résumé

Ce travail de master est une recherche bibliographique sur l'utilisation des polyesters biodégradables dans la conception des systèmes de délivrance des molécules actives. En fait, nous nous sommes intéressés particulièrement aux polyesters biodégradables à base de poly(caprolactone) (PCL) et de poly (acide lactique) (PLA). Ces polymères sont des polyesters aliphatiques biodégradables, biocompatibles, hydrophobes et miscibles avec une large gamme de polymères. Grâce à ces propriétés, les polyesters biodégradables sont largement utilisés comme excipients dans des formulations destinées à une libération prolongée des molécules actives notamment hydrophobes. Différents types de formulations à savoir les comprimés, les suppositoires, les micro- et nanoparticules peuvent être fabriquées en utilisant ces polyesters biodégradables.

Mots clés : polyesters biodégradables ; PLA ; PCL ; système de délivrance ; molécule active.

This work is a bibliographic research on the use of biodegradable polyesters in the conception of drug release systems. In our work, we are interested particularly in biodegradable polyesters based poly(caprolactone) (PCL) and poly(lactic acid) (PLA). These aliphatic polyesters are biocompatible, hydrophobic and miscible with a wide range of polymers. Therefore, these polymers are widely used as excipients for sustained release of hydrophobic drugs. Different kinds of formulations such as tablets, suppositories, micro- and nanoparticles can be produced with biodegradable polyesters.

Keywords: biodegradable polyesters ; PLA ; PCL ; drug release systems ; drug .

