

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة محمد البشير الابراهيمي-برج بوعريريج

UNIVERSITE MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI – BORDJ
BOUARRERIDJ



Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences de la Matière

Mémoire Présenté en vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Analytique

Intitulé

Préparation de nanoparticules de Magnétié et leur incorporation
dans un composite. Usage médicale

Présenté Par: Rouabah Ali et Lourici Wiem

Le: 17 /07/2022

Jury de soutenance :

Président	:	Dilmi Abdelkader,	MC B,	Univ BBA
Encadreur	:	Mekhalif Tahar,	MC A,	Univ BBA
Examineur 1:		Saiad Amira,	MC B,	Univ BBA

Remerciement



Nous commençons tout d'abord par rendre grâce à الله, le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir et nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination, ces cinq années nous ont permis de comprendre la signification de cette phrase, ce parcours en effet ne s'est pas réalisé sans défit et soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail. Nous tenons à la fin de ce travail. Je remercie infiniment mon promotrice de ce travail, Mr Mikhalif Taher, pour son assistance et ses conseils afin d'assurer le succès de ce travail

Nous remercions les membres de jury qui nous feront l'honneur de juger ce travail. À tous nos professeurs qui n'ont ménagé aucun effort pour nous transmettre leur savoirfaire durant notre cursus universitaire. On remercie également tous nos amis et collègues de la promotion de Chimie Analytique 2021/2022.

L'équipe du laboratoire de notre Département, l'équipe de la bibliothèque, les travailleurs de l'administration. Nous remercions également l'ensemble du personnel ainsi que toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.





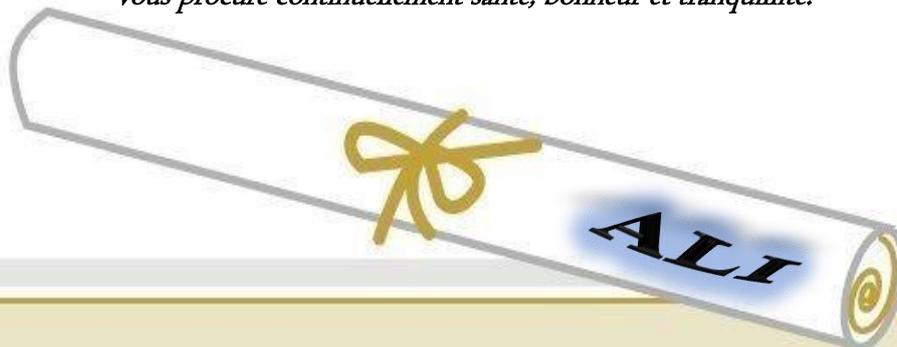
*Après la salué l'Islam et mentionné Rahman, je présente cette humble œuvre à mes **chers parents** qui ont contribué matériellement et moralement au succès de ce travail. Merci mille fois pour votre patience illimitée, que Dieu vous protège et vous souhaite bonne santé, bonheur et longue vie*

Je dédie ce travail :

- *Mes chers Frères:*
 - ✚ Abdenour, sa femme et ses enfants (Adam, Hanin, Manar, Mira)
 - ✚ Rochdi, sa femme et sa fille (Rodaina),
 - ✚ Abderaouf et Khalil
- *Mes chères sœurs et leurs enfants*
- *Je n'oublie pas mes chers Amis: Karim et Mohamed*

Et priez pour le Prophète

Que ce travail soit le témoignage sincère et affectueux de notre profonde reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour nous Que Dieu le tout puissant vous procure continuellement santé, bonheur et tranquillité.



Liste des abréviations

IR :	Infra-Rouge
ATG :	Analyse thermogravimétrique
Nps :	Nanoparticules
PVA :	poly-vinyl-alcool
ASH :	Albumine
PA :	Principe actif (ibuprofene)
Ibp :	Ibuprofene
PLA:	polylactide
PGA :	polyglycolide
PLGA :	poly (lactide-co-glycolide)
PACA:	poly (cyanoacrylate d'alkyle)
PAA :	poly (acide aminé)
SPM :	système des phagocytes mononucléés
PEG :	poly (éthylène glycol)
ROP :	Radical ring-opening polymerization
LA :	lactide
VEGFR :	vascular endothelial growth factor receptor
RGD :	Arginine-Glycine-aspartique
Arg :	Arginine
Gly :	Glycine
Asp :	aspartique
FA :	Acide folique
Ptx :	paclitaxel
MET :	microscopie électronique en transmission
TEGDA :	Tetra (ethylene glycol) diacrylate

Table des matières

Remerciement

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale

Résumé

Objectifs

Première partie : PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : les nanovecteurs hybrides pour la délivrance de principes actifs

I.1. L'histoire de la vectorisation	4
I.2. Définition.....	4
I.3. Les avantages de la vectorisation	5
I.4. La délivrance des molécules de principe actif	5
I.4.1. Introduction	5
I.4.2. Nanoparticules de première génération	6
I.4.3. Nanoparticules de seconde génération : des systèmes « furtifs »	7
I.4.3.a. La première approche	7
I.4.3.b. La deuxième approche	7
I.4.4. Nanoparticules de troisième génération : des systèmes ciblés	8
I.4.5. Nanoparticules de quatrième génération : des systèmes sensibles à un stimulus	10
I.5. Nanoparticules d'oxydes de fer.....	11
I.5.1. Nanoparticules magnétiques	11
I.5.2. Nanoparticules métalliques	12
I.5.3. Nanoparticules cœur-coquilles	12
I.5.4. Problématique spécifique	12
I.6. Nanoparticules magnétiques et magnétisme	13
I.7. Synthèse de nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer.....	15
I.7.1. Synthèse par coprécipitation en milieu alcalin aqueux.....	15
I.7.1.a. Oxydation des particules de magnétite en maghémite	16
I.7.1.b. Fonctionnalisation des nanoparticules d'oxyde de fer.....	16

Chapitre II : la pharmacie Galénique

II.1. Introduction	17
II.2. Histoire de la pharmacie galénique	17
II.3. Avenir des principes actifs dans l'organisme.....	18
II.3.1. Rôles et enjeux de la pharmacie galénique	18
II.3.2. Modulation de la libération	18
II.3.3. Modulation de la distribution	19
II.4. Les Nanotransporteurs	20
II.4.1. Définition	20
II.4.2. Le ciblage thérapeutique	21
II.4.2.a. Ciblage passif	21
II.4.2.b. Ciblage actif	22
II.5. Le principe actif (Ibuprofène)	23
II.5.1. L'histoire	23
II.5.2. Définition et Structure chimique de l'ibuprofène	23
II.5.3. Identification de l'Ibuprofène	23
II.5.4. Enantiomères de l'ibuprofène	24
II.5.5. Caractéristiques du PA.....	24
II.5.5.a. Caractéristiques physiques et chimiques du PA	24

Deuxième partie : PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre III. Préparation du Nanovecteur à base des Nanoparticules d'oxydes de Fer

III.1. Introduction	26
III.2. L'organigramme	27
III.3. Matériels et Méthodes	29
III.3.1.a. Verrerie.....	29
III.3.1.b. Consommable	29
III.3.1.c. Les appareillées:.....	29
III.3.2. Produits utilisés.....	29
III.4. Préparation des Nano particules magnétite	30
III.4.1. Préparation des solutions	30
III.4.2. Réactions de dissolution des solutés	30
III.4.3. Protocole de préparation des nanoparticules.....	31
III.5. Enrobage des particules de Magnétite.....	32
III.5.1. Préparation deux solutions : PVA-albumine, PVA – PEI.....	32
III.5.2. Protocole d'enrobage.....	32

III.5.3. Récupération des matériaux synthétisés.....	33
III.6. Réticulation des particules enrobées.....	34
III.6.1. Récupération des particules.....	34
III.6.2. Filtration.....	34
III.7. Préparation de la solution de l'Ibuprofène dans acétone.....	35
III.7.1. La solubilité du l'Ibuprofène.....	35
III.7.2. Protocol	35
III.8. Adsorption de l'ibuprofène	35
III.8.1. L'absorption.....	36
III.8.1.A. Définition d'absorption.....	36
III.8.1.B. Types de l'adsorption.....	36
III.8.1.B.a. Adsorption chimique (ou chimisorption)	36
III.8.1.B.b. Adsorption physique (ou physisorption.....	36
III.9. Resultats et discussion.....	37
III.9.1. Caracterisation des particules préparés.....	37
III.9.1.a. Mesure d'absorption	37
III.9.1.a.1. Acétone-ibuprofène avec PVA-HSA	38
III.9.1.a.1. Acétone-ibuprofène avec PVA-PEI.....	39
III.9.2. Désorption.....	40
III.9.2.A. Définition de la désorption	40
III.9.2.B. Mesure de la désorption	40
III.9.2.B.a. Acétone-ibuprofène avec PVA-HAS.....	40
III.9.2.B.b. Acétone-ibuprofène avec PVA-PEI.....	41
III.9.3. Interpretation.....	41
III.10. Analyse thermogravimétrique (ATG).....	42
III.10.1. les nanoparticules	42
III.10.2. L'échantillon PVA-HSA	42
III.10.3. L'échantillon PVA-PEI.....	43
III.10.4. Interpretation.....	43
III.11. Analyse par spectroscopie infra-rouge	44
III.11.1. les nanoparticules	44
III.11.2. L'échantillon PVA-HSA	44
III.11.3. L'échantillon PVA-PEI	45
III.11.4. Interpretation.....	45

Conclusions	46
Référence	47
Anexe.....	51

Liste des figures

<u>Figure</u>	<u>Titre</u>	<u>Pages</u>
Figure 1	Représentation schématique du principe de vectorisation d'une substance active vers une cellule cible	4
Figure 2	Structure des principaux polymères (bio) dégradables utilisés en nanomédecine. PLA: polylactide ; PGA : polyglycolide ; PLGA : poly (lactide-co-glycolide) ; PACA: poly (cyanoacrylate d'alkyle) ; PAA : poly (acide aminé).	6
Figure 3	A. Synthèse du copolymère dibloc de PLA-b-PEG par polymérisation par ouverture de cycle (radical ring-opening polymerization, ROP). B. Représentation schématique d'une nanoparticule de PLA- b-PEG obtenue après formulation. PLA : polylactide ; LA : lactide ; PEG : poly (éthylène glycol).	8
Figure 4	A. Nanoparticules de PACA PEGylées et fonctionnalisées par l'acide folique(FA). B. Viabilité cellulaire de cellules cancéreuses (MCF-7) après incubation avec des nanoparticules de PACA chargées en paclitaxel (Ptx) sans acide folique (NP) ou fonctionnalisées par l'acide folique (NP-FA). PACA: poly (cyanoacrylate d'alkyle) ; PEG : poly (éthylène glycol). *Représente la significativité statistique de la différence	9
Figure 5	Représentation schématique des nanoparticules magnétiques obtenues par (A) recouvrement d'un cœur magnétique par des chaînes de polymère et (B) par encapsulation de nanocristaux magnétiques au sein d'une matrice polymère. PEG : poly (éthylène glycol) ; PVA : poly vinyle alcool.	11
Figure 6	Image MET d'un latex dopé par des nanoparticules d'argent et d'un complexe fluorescent. Les particules les plus opaques sont des particules d'argents, tandis que les sphères plus pale sont des particules de polystyrène.	13
Figure 7	Schéma de l'orientation magnétique des domaines de Weiss dans un matériel donné	14
Figure 8	Représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans les différents types de libération des PA	18
Figure 9	Devenir du médicament dans l'organisme.	19
Figure 10	Distribution du médicament selon les différentes voies d'administration.	20

Figure 11	Représentation schématique d'un nanotransporteur avec ligands de ciblage	21
Figure 12	Représentation schématique du ciblage thérapeutique	22
Figure 13	Structure chimique des métabolites de l'ibuprofène	24
Figure 14	Structure chimique des métabolites de l'ibuprofène	24
Figure 15	L'ibuprofène poudre	25
Figure 16	solution NaOH	30
Figure 17	solution NaNO ₃	30
Figure 18	Solution Fe ₃ O ₄	30
Figure 19	montage de préparation des nanoparticules	31
Figure 20	Les étapes de la formation des nanoparticules	32
Figure 21	Eviter l'agrégation des particules par un sonicateur.	32
Figure 22	Les matériaux synthétisés après le séchage	33
Figure 23	Les matériaux synthétisés après le broyage	33
Figure 24	Les solutions en phase de Réticulation	34
Figure 25	filtration les particules synthétisés	34
Figure 26	Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH	35
Figure 27	courbe étalonnage	37
Figure 28	courbe d'absorption de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA.	38
Figure 29	Courbe de la concentration en équilibre de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA	38
Figure 30	courbe d'absorption de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI	39
Figure 31	Courbe de la concentration en équilibre de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI.	39

Figure 32	courbe disorption de La solution PVA-HSA.	40
Figure 33	courbe disorption de La solution PVA-PEI.	41
Figure 34	courbe ATG des nanoparticules.	42
Figure 35	courbe ATG de PVA-HSA	42
Figure 36	courbe ATG de PVA-PEI	43
Figure 37	courbe IR des nanoparticules.	44
Figure 38	courbe IR de PVA-HSA	44
Figure 39	courbe IR de PVA-PEI	45

Liste des tableaux

<u>Tableau</u>	<u>Titre</u>	<u>Pages</u>
Tableau I :	Liste des produits et reactifs utilisés.	29
Tableau II :	Solubilité du PA dans quelques solvants organiques.	35
Tableau III :	Données d'adsorption dans l'IR du copolymère styrène- divinylbenzène et de ses dérivées.	41
Tableau IV:	L'absorption de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA.	51
Tableau V :	La concentration en équilibre de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA.	51
Tableau VI :	L'absorption de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI.	51
Tableau VII :	La concentration en équilibre de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI.	51
Tableau VIII :	la disorption de La solution PVA-HSA	51
Tableau IX :	la disorption de La solution PVA-PEI	51

INTRODUCTION

GENERAL

Introduction général:

Les nanoparticules deviennent des éléments incontournables de notre quotidien et de notre santé. Elles génèrent une activité économique croissante et constituent un enjeu primordial pour faire face dans les meilleures conditions aux bouleversements futurs : climat, environnement, énergie, santé, ...etc. [1]

Aujourd'hui, grâce aux progrès technologique et scientifique dans le domaine de santé, certaines maladies qui étaient mortelles auparavant sont devenues guérissables voire évitables. Les autorités sanitaires veillent et mettent en place des réglementations de plus en plus strictes pour s'assurer que les médicaments commercialisés affichent un rapport bénéfice/risque favorable au patient. Les traitements médicamenteux présentent aussi des effets indésirables pour le patient. Une des causes de ces effets indésirables est l'action des molécules thérapeutiques sur les cellules saines de l'organisme. [2]

Dans ce travail, nous nous sommes focalisé sur l'étude de nanoparticules d'oxyde de fer et notamment la magnétite. Les oxydes de fer font aujourd'hui et feront demain l'objet de nombreuses études en raison de leur énorme potentiel d'application dans des domaines aussi variés que la catalyse, la biotechnologie, le diagnostic médical (l'imagerie par résonance magnétique), l'énergie, le transfert et les stockages d'information magnétique. De telles applications sont essentiellement dues aux propriétés magnétiques spécifiques de ces nanoparticules et la réussite des applications dépend donc de la capacité à moduler leurs propriétés pour obtenir le résultat escompté. [1]

Ce mémoire a pour but: La Synthèse d'un vecteur magnétique apte à transporter des substances bioactives Vectorisation dans le corps de nanoparticules magnétiques, et aussi de définir et adopter une Procédure expérimentale afin de venir à terme Ce mémoire est constituée de trois chapitres:

- ✚ **Le premier chapitre :** est consacré au contexte bibliographique et à l'insertion de nos travaux dans ce contexte. Dans ce chapitre nous avons essayé de mettre le point sur l'intérêt biomédical de l'étude de ces matériaux nanoparticulaires et leur impact sur l'approche médicale actuelle.
- ✚ **Le deuxième chapitre :** est consacré aux synthèses et modification de la surface de nanoparticules de la magnétite qui forme le support sur lequel seront fixées les différentes molécules (ligands et molécules cibles) objet de l'approche médicale.
- ✚ **Et enfin un troisième chapitre** consacré spécialement aux différentes méthodes de greffage des macromolécules. Et aura aussi pour but de maitre l'acon sur l'importance de faire intervenir les macromolécules dans ces approches.

RESUME

Résumé:

Le but de ce travail entre donc dans le cadre d'une recherche bibliographique méthodique que nous avons entreprise pour un contexte bien précis. Nous devons en effet réaliser une brève revue, c'est à dire un état de l'art sur ce qui a été écrit et fait concernant cette thématique, et d'assembler une grande documentation sur ce qui est fait sur les différentes techniques de préparation des nanocomposites magnétiques basés sur des nanoparticules de magnétite traitées confinées dans une enveloppe polymérique par voie chimique, adaptée à un usage médicale. Ce qui nous permet d'explorer tous les axes de recherche ciblée pour y parvenir. Et constituer un récapitulatif des techniques utilisées.

Les nanoparticules de magnétiques ont été synthétisées selon le procédé décrit par Massart ou Bee. La compatibilité de ces particules avec un composé polymérique a été apportée par l'immobilisation de différents composés à la surface selon deux voies différentes. L'état de dispersion de ces particules dans différents molécules a été caractérisé et étudié afin d'obtenir, le nanocomposite vecteur final. Dans ce cadre, différentes techniques employées dans la caractérisation de ces particules, telles que l'IR, ATG, Granulométrie ont été illustrées.

L'utilisation des systèmes nanoparticulaires composés d'oxyde de fer et de polymères et biomolécules suscite d'immenses espoirs pour le traitement de maladies graves, notamment les pathologies inflammatoires et cancéreuses. Au cours des dernières décennies, différents types de nanoparticules ont été développés (simples, « furtives », ciblées, sensibles à un stimulus endogène ou exogène, et prodrogues) dans le but de proposer de nouvelles thérapies anticancéreuses plus efficaces et plus sûres. Dans cet article, nous passerons brièvement en revue les différentes familles de nanoparticules polymères ainsi que les principales avancées issues de leur utilisation dans le domaine du cancer.

Selon les fonctions visées, il est avantageux de combiner des propriétés de la matière, normalement présentes dans des matériaux différents. Afin de combiner leurs propriétés. De ce contexte nous avons effectué des essais de synthèses de particules à structure cœur-coquille. Les objectifs du sujet sont la synthèse de cœurs de magnétite d'une taille nanométrique et le recouvrement de ces cœurs par une coquille de composés macromoléculaires. Les résultats démontrent que le contrôle de la taille des particules magnétiques par précipitation est difficile et, en modifiant certains paramètres, entraîne la formation de particules de 20 à 200 nanomètres.

Cependant, la croissance directe d'une coquille organique en milieu aqueux semble grandement défavorisée.

OBJECTIFS

Objectifs :

Les objectifs de ce travail se résument en deux grands axes.

- ✚ **Premièrement**, des cœurs d'oxyde de fer 'magnétite' d'une taille comprise entre 20 et 200 nm devraient être synthétisés. La méthode de coprécipitation fut choisie comme méthode de synthèse puisque qu'elle donne une grande quantité de particules contrairement aux autres principales méthodes de synthèse. Cependant, la méthode adoptée a conduit à des particules au diamètre entre 60 et 210 nm. Le défi de synthèse relié au projet de master est alors de produire de plus grosses nanoparticules. Aussi, pour des raisons géométriques, de plus gros cœurs pourront être plus facilement recouverts d'une coquille uniforme, d'où l'objectif de synthétiser des particules plus grosse, arbitrairement d'une centaine de nanomètre.

- ✚ **Deuxièmement**, une coquille de macromolécules organiques dont : le PVA, l'ASH et le PEI doit recouvrir ces nanoparticules. Comme une mince couche de quelques nanomètres est suffisant afin d'obtenir une activité importante, l'objectif visé est alors d'obtenir une couche uniforme, de préférence mince afin de ne pas masquer les propriétés magnétiques du cœur.

- ✚ **Troisièmement**, étudier l'adsorption du principe actif 'Ibp' choisit sur les différents supports préparés afin de ressortir leurs propriétés d'adsorption.

Partie théorique

Chapitre I :

Les nanovecteurs hybrides pour la délivrance de principes actifs

I.1. L'histoire de la vectorisation:

L'origine de la vectorisation des principes actifs remonte au milieu des années soixante. Judah Folkman (université d'Harvard), en faisant circuler le sang d'un lapin à travers un tube préalablement exposé à un anesthésiant, provoqua l'endormissement du lapin. En constatant que le tube pouvait jouer le rôle d'un « réservoir » qui peut permettre de libérer la drogue, différents matériaux et applications ont été développés par Alza, Start up créée avec Alejandro Zaffaroni. Parmi les « macro » vecteurs commercialisés, on trouve le Vaginal Ring* (contenant un contraceptif déposé dans le col de l'utérus) et Ocusert (contenant la pilocarpine contre le glaucome déposé sur la rétine). Trois dimensions ont été utilisées pour la vectorisation entre 1970 et 1980 : macros puis micros et enfin nanos-objets.

Cette notion de réservoir n'est que la première étape nécessaire pour développer des nano vecteur d'agents anticancéreux qui ciblent les tumeurs solides. Une fois la drogue chargée, les nano- vecteurs doivent la transporter à travers la circulation sanguine, atteindre la tumeur et dans les meilleurs des cas, pénétrer les cellules tumorales et libérer la drogue une fois l'intérieure.[3]

I.2. Définition:

La vectorisation est une opération qui consiste à moduler et si possible totalement contrôler la distribution d'un principe actif en l'associant à un vecteur.[4]

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. [3]

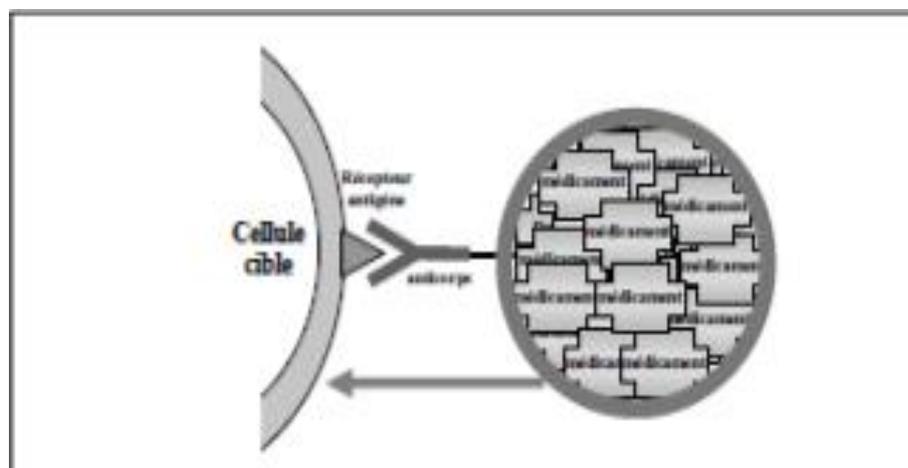


Figure 1 : Représentation schématique du principe de vectorisation d'une substance active vers une cellule cible. [5]

I.3. Les avantages de la vectorisation:

- ✚ Protection de la molécule encapsulée
- ✚ Réduction des effets secondaires et/ou toxiques des principes actifs
- ✚ Amélioration des profils
- ✚ Sélectivité de la libération [3]

I.4. La délivrance des molécules de principe actif :

I.4.1. Introduction :

La délivrance spécifique de molécules de principe actif vers un organe, un tissu ou une cellule malade constitue un défi majeur pour le traitement des maladies humaines, notamment infectieuses ou cancéreuses. En effet, en dépit de leur efficacité, les principes actifs sont souvent confrontés à de nombreux obstacles dès lors que le site d'administration est différent du site d'action (comme le passage des barrières biologiques, leur dégradation, leur métabolisation, etc.)

Des concentrations thérapeutiques efficaces, au niveau du site d'action, peuvent être obtenues mais généralement au prix d'une déperdition importante en principe actif vers d'autres tissus ou cellules qui ne sont pas malades. Ceci provoque généralement des effets toxiques importants conduisant à l'arrêt des traitements.

L'utilisation de systèmes de dimensions nanométriques pour transporter les principes actifs offre des solutions importantes pour le développement de traitements plus efficaces et moins toxiques. En s'appuyant sur des concepts novateurs en chimie et physico-chimie, ainsi que sur le développement de matériaux innovants, la recherche galénique a permis de concevoir des nanoparticules capables non seulement de protéger le principe actif d'une dégradation précoce mais également d'en contrôler la libération en termes de localisation mais aussi de durée.

Parmi les différents systèmes nanoparticulaires qui ont été développés, les systèmes liposomaux et ceux à base de polymères sont les plus étudiés et les plus prometteurs [6, 7]. L'intérêt pour les polymères, et plus particulièrement les polymères biodégradables (par leur tendance à être excrétés et de leur non-toxicité), repose sur la facilité de leur synthèse et sur leur très grande diversité de composition et de fonctionnalisation. Parmi les polymères synthétiques les plus utilisés pour le développement de nanoparticules pour la délivrance de principes actifs : les polyesters et leurs copolymères [6], les poly(cyanoacrylate d'alkyle)-PACA [8 , 9], ainsi que les poly(acide aminé)s-PAA, ou polypeptides [10] (Figure 2). Selon la nature et la structure des polymères et leur mode de formulation, il est également possible d'obtenir des nanoparticules présentant différentes morphologies : des nanosphères (composées d'un cœur matriciel de polymère), des nanocapsules

(composées d'une coque polymère renfermant un cœur huileux ou aqueux), des micelles polymères (qui sont des agrégats de copolymères amphiphiles possédant un bloc hydrophobe et un bloc hydrophile) et des polymersomes (qui sont des vésicules de copolymères à bloc).

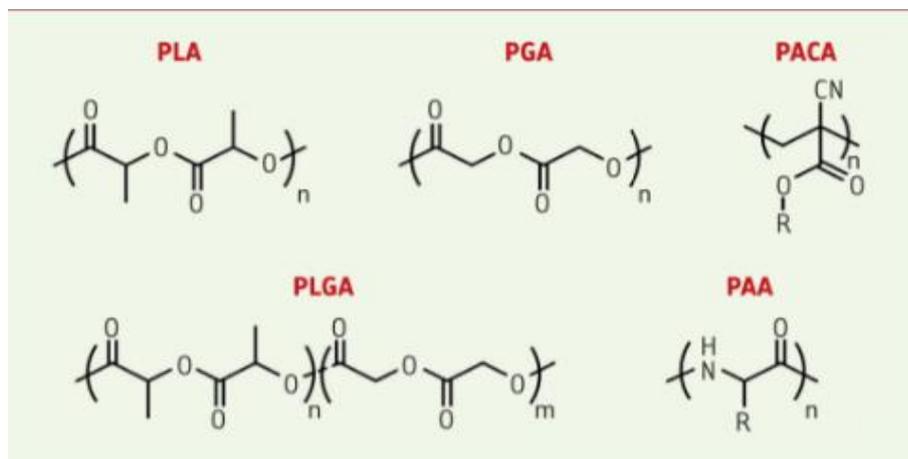


Figure 2 : Structure des principaux polymères (bio) dégradables utilisés en nanomédecine. PLA: polylactide ; PGA : polyglycolide ; PLGA : poly (lactide-co-glycolide) ; PACA: poly (cyanoacrylate d'alkyle) ; PAA : poly (acide aminé). [32]

I.4.2. Nanoparticules de première génération :

Lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse, les nanoparticules polymères de première génération (dont le cœur hydrophobe est simplement stabilisé par un tensioactif) interagissent fortement avec certaines protéines présentes dans le plasma, les opsonines, en raison de leur très grande surface spécifique. Ces dernières étant reconnues par des récepteurs exprimés par des macrophages du système des phagocytes mononucléés (SPM) (au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse), les nanoparticules recouvertes d'opsonines sont captées, principalement par les cellules de Kupffer (les macrophages du foie). Cette particularité a cependant été mise à profit pour vectorisé des molécules thérapeutiques au niveau de ces sites biologiques et ainsi traiter différentes pathologies, notamment cancéreuses. De nombreux travaux ont été consacrés à ce processus de délivrance. Dans ce cas, il s'agit d'un ciblage indirect : le principe actif anticancéreux est délivré au sein des cellules de Kupffer, qui jouent alors le rôle de réservoir pour le médicament. Il peut alors diffuser dans l'ensemble du tissu, notamment vers les cellules cancéreuses.

De nombreuses études ont concerné d'autres polymères (bios) dégradables. Plusieurs principes actifs (comme les taxanes, le tamoxifène) ont en effet pu être encapsulés dans des nanoparticules de PLA (polylactide) . [12 , 11]

I.4.3. Nanoparticules de seconde génération : des systèmes « furtifs »

Tandis que l'accumulation préférentielle dans le foie des nanoparticules de première génération constitue un avantage, elle représente dans de nombreux cas un inconvénient si d'autres organes doivent être ciblés. Une stratégie, pour contourner efficacement la limitation, consiste à recouvrir la surface des nanoparticules par du poly (éthylène glycol) (PEG), un polymère hydrophile et flexible, qui empêche les interactions avec les opsonines [13]. Ces nanoparticules de seconde génération, dites « PEGylées », présentent alors un caractère « furtif » car elles ne sont plus reconnues par les macrophages. Leur durée de résidence vasculaire est donc nettement prolongée.

Ces vecteurs ont ainsi une probabilité plus importante de traverser les endothéliums vasculaires présentant une perméabilité accrue, comme ceux du microenvironnement tumoral. Il devient alors possible d'effectuer un ciblage en dehors du territoire hépatosplénique.[14]

Le recouvrement des nanoparticules à l'aide de PEG peut être réalisé selon deux approches:

I.4.3.a. La première approche : consiste en une simple adsorption de chaînes de PEG à la surface des nanoparticules.

I.4.3.b. La deuxième approche : qui consiste à lier de manière covalente les chaînes de PEG à la surface des nanoparticules, permet, d'éviter leur désorption et de mieux conserver les propriétés de furtivité des nanoparticules. Le système de référence dans ce domaine est le copolymère de PLA-b-PEG, composé d'un bloc hydrophobe de PLA lié de manière covalente à un bloc hydrophile de PEG obtenu par polymérisation par ouverture de cycle du lactide amorcée par la chaîne de PEG (Figure 3A).

Il est capable, lors de sa formulation, de donner des nanoparticules possédant un cœur hydrophobe et biodégradable de PLA, et une couronne stabilisatrice composée de chaînes de PEG conférant la furtivité (Figure 3B). Cette approche a été appliquée à d'autres polymères hydrophobes tels que les poly (acide aminé) [10] et les PACA [15], permettant également d'augmenter de manière significative le temps de circulation de ces nanoparticules.

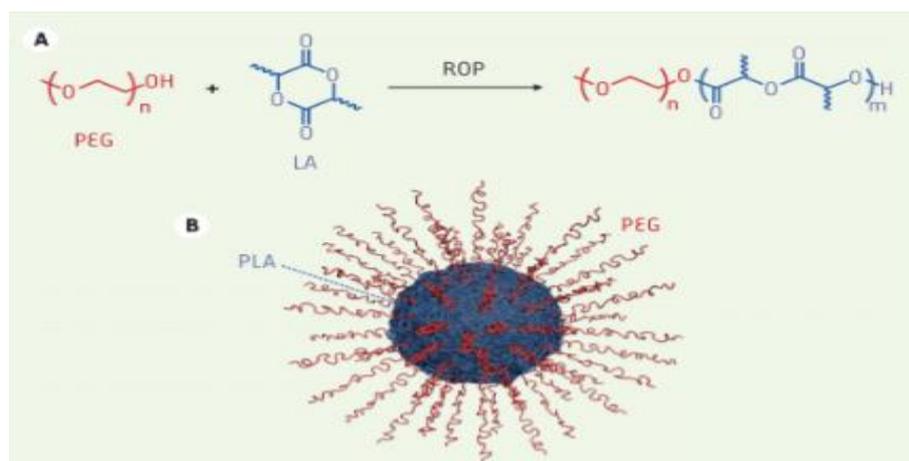


Figure 3 : A. Synthèse du copolymère dibloc de PLA-b-PEG par polymérisation par ouverture de cycle (radical ring-opening polymerization, ROP). B. Représentation schématique d'une nanoparticule de PLA- b-PEG obtenue après formulation. PLA : polylactide ; LA : lactide ; PEG : poly (éthylène glycol). [32]

En ce qui concerne les nanoparticules PEGylées de PLA ou de poly (acide aminé), plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours pour le traitement de différents cancers [16, 17].

I.4.4. Nanoparticules de troisième génération : des systèmes ciblés

On parle de vecteurs de troisième génération lorsque les nanoparticules PEGylées sont fonctionnalisées en surface par des ligands (comme des vitamines, des hydrates de carbone, des peptides, des anticorps, etc.) [7]. Ces systèmes sont capables de reconnaître sélectivement des antigènes ou des récepteurs à la surface de cellules cibles via une interaction de type « clé/serrure » [18]. Ils peuvent donc être guidés vers les cellules qui expriment ces récepteurs, être internalisés et y délivrer leur contenu. Ceci permet d'envisager le ciblage non seulement vers une partie de l'organisme (le foie, le cerveau, etc.), mais également vers un type de cellule bien particulier les cellules cancéreuses. Leur utilisation en thérapie anticancéreuse est une voie extrêmement prometteuse. Ces nanoparticules ont en effet la particularité de diminuer de façon considérable les effets secondaires, en particulier la toxicité des anticancéreux vis-à-vis des organes et des tissus sains.

Même si la conception des nanoparticules de troisième génération reste encore délicate notamment eu égard au positionnement d'une quantité suffisante et optimale de ligands à leur surface à la conservation de leur intégrité chimique et de leur capacité de reconnaissance ; et à la conservation de leur stabilité colloïdale et de leur furtivité une fois les ligands positionnés [7].

La fonctionnalisation des nanoparticules de PLA-b-PEG a notamment été décrite avec différents ligands de ciblage, tels que l'acide folique, la biotine, des peptides, l'albumine, etc. En particulier, in vitro, la capture de nanoparticules fonctionnalisées avec l'acide folique par les cellules

cancéreuses est supérieure à celle de nanoparticules dépourvues de la vitamine [19]. Des études réalisées in vivo ont également montré un ciblage actif de tumeurs cancéreuses et une inhibition efficace de la croissance tumorale. Un point important consiste à déterminer la densité de surface de ligands optimale pour que le ciblage soit le plus efficace possible. La modulation de la densité de surface de deux ligands (l'acide folique et la biotine) à la surface de nanoparticules de PEG-b-PLA, a permis de montrer que des taux de fonctionnalisation de l'ordre de 15 à 20% permettent d'obtenir des affinités maximales vis-à-vis des récepteurs cellulaires [20].

Des améliorations notables de capture des nanoparticules par les cellules cancéreuses ont été montrées avec d'autres ligands comme le peptide K237 (reconnu spécifiquement par le VEGFR [vascular endothelial growth factor receptor]) [21], les peptides de type RGD (arg-gly-asp, qui ciblent les intégrines $\alpha v \beta 3$ surexprimées par les tumeurs cancéreuses lors de la néoangiogenèse [22]) et des aptamères (des oligonucléotides synthétiques) [23]. Le système le plus avancé concerne la fonctionnalisation de nanoparticules de PEG-b-PLA, chargées en docétaxel, par un aptamère capable de cibler le cancer de la prostate. Alors que les essais cliniques (BIND-014, Bind Therapeutics Inc) ont été concluants en phase I, ils ont cependant montré une efficacité limitée durant la phase II.[24]

La fonctionnalisation de nanoparticules PEGylées polypeptidiques [10, 25] et de PACA (Figure 4) par des ligands de ciblage [26, 27] a également montré des efficacités thérapeutiques améliorées dans différents modèles cellulaires. Cependant, aucun système ciblé fondé sur ces polymères n'est à l'heure actuelle évalué en essais cliniques.

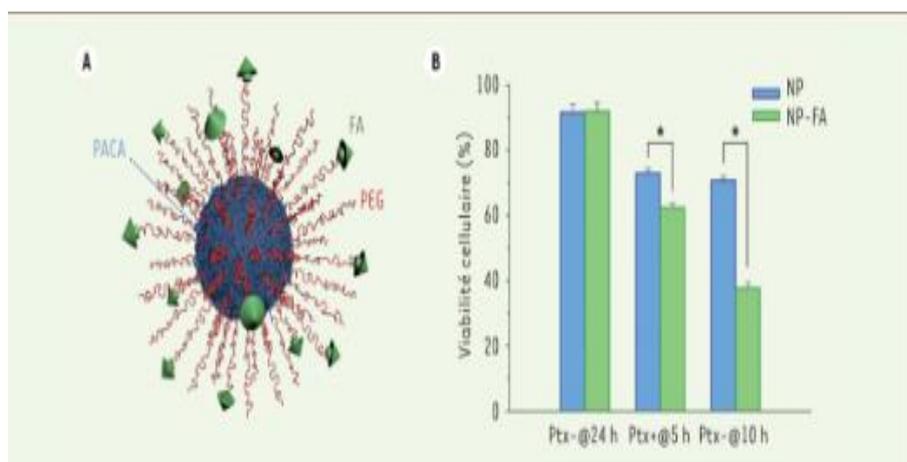


Figure 4 : A. Nanoparticules de PACA PEGylées et fonctionnalisées par l'acide folique (FA). B. Viabilité cellulaire de cellules cancéreuses (MCF-7) après incubation avec des nanoparticules de PACA chargées en paclitaxel (Ptx) sans acide folique (NP) ou fonctionnalisées par l'acide folique (NP-FA). PACA: poly (cyanoacrylate d'alkyle) ; PEG : poly (éthylène glycol). *Représente la significativité statistique de la différence. [32]

I.4.5. Nanoparticules de quatrième génération : des systèmes sensibles à un stimulus

Même si de nombreux systèmes nanoparticulaires décorés par des ligands de ciblage ont donné des résultats prometteurs *in vitro* et *in vivo*, ils peinent toujours à s'imposer comme des traitements d'avenir [28]. Ceci semble lié notamment à l'hétérogénéité des cibles biologiques, à la faible accessibilité des tissus et cellules malades, ainsi qu'à une grande variabilité de l'effet EPR.

L'élaboration de nanoparticules capables de répondre à des stimuli physiques externes représente donc une voie prometteuse pour accroître leur accumulation dans la tumeur et ainsi augmenter le bénéfice thérapeutique [29].

Les stimuli peuvent être soit exogènes (des variations de température, l'application d'un champ magnétique, de lumière ou de pulses électriques), soit endogènes (des variations de pH, de concentration en enzyme, de différence de potentiel ou d'oxydo-réduction [Redox]).

Afin de conférer de telles propriétés aux nanoparticules polymères, deux approches sont envisageables selon la nature du stimulus :

- ✚ Utiliser un polymère lui-même sensible au stimulus (de par sa nature, sa structure ou sa composition), ou
- ✚ Incorporer au sein des nanoparticules polymères des matériaux sensibles au stimulus, conférant ainsi la sensibilité à l'ensemble de la nanoparticule.

Concernant la première approche, le polymère peut, de par sa nature ou via l'incorporation de fonctions chimiques spécifiques dans sa structure, être rendu sensible à la température, au pH, à la lumière, à une concentration enzymatique, ou à un gradient redox. Par exemple, de nombreux travaux ont été menés sur la synthèse de polymères thermosensibles (dont les propriétés physiques évoluent fortement selon la température). Pour la seconde approche, l'exemple le plus abouti concerne la fabrication de nanoparticules sensibles à l'application d'un champ magnétique [31, 30] l'un des stimuli les plus étudiés.

Les nanoparticules polymères sont rendues magnétiques soit en recouvrant un cœur magnétique (constitué par exemple de magnétite, Fe_3O_4 , ou de maghémite, Fe_2O_3) d'une couche polymère (Figure 5A), soit en encapsulant, au sein d'un cœur polymère, des nanocristaux magnétiques de quelques nanomètres de diamètre composés de magnétite ou de maghémite (Figure 5B). Plusieurs systèmes à base de dextran (Figure 5A) ont d'ailleurs été mis sur le marché comme le Feridex[®] /Endorem[®], le Resovist[®] et le Ferumoxtran-10[®] [17].

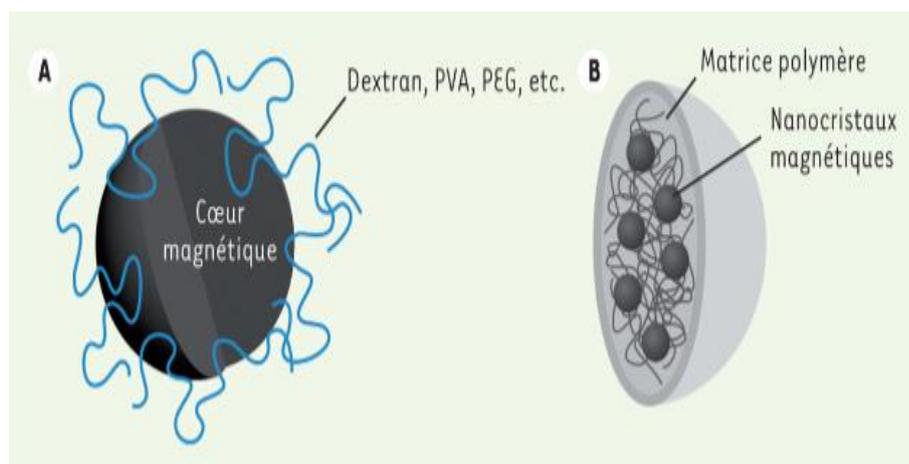


Figure 5 : Représentation schématique des nanoparticules magnétiques obtenues par (A) recouvrement d'un cœur magnétique par des chaînes de polymère et (B) par encapsulation de nanocristaux magnétiques au sein d'une matrice polymère. PEG : poly (éthylène glycol) ; PVA : poly vinyle alcool. [32]

I.5. NANOPARTICULES D'OXYDES DE FER :

I.5.1. Nanoparticules magnétiques :

Plusieurs générations après Le premier fluide magnétique stable préparé, les ferrofluides ont maintenant plusieurs applications, dans une multitude de domaines. Dans le domaine de l'électronique, Médecine, pharmacie...etc.

Ces propriétés magnétiques peuvent aussi être utilisées à d'autres fins dans le domaine analytique tel l'imagerie médicale. Les nanoparticules magnétiques sont aisément fonctionnalisables, et comme la magnétite est biocompatible, les particules peuvent être utilisées comme agent de contraste dans le corps humain pour spécifiques afin de leur donner de nouvelles en contact avec la molécule cible en solution. Les particules se lieront avec l'agent ciblé et, par la suite, l'application d'un champ magnétique externe permettra de séparer les nanoparticules de la solution, permettant alors une concentration de l'analyse désirée tout en évitant des techniques plus complexes telle la séparation par colonne ou la centrifugation.

De plus, ces mêmes particules pourraient être introduites chez un patient et guidées dans l'organe cible grâce à un gradient magnétique, diminuant les effets secondaires possibles des médicaments liés à la surface de ces nanoparticules grâce à une application locale de l'agent actif. Cette capacité à pouvoir être guidées, voire retirées d'une suspension par simple application d'un champ magnétique externe donne aux particules magnétiques des possibilités encore inexploitées dans plusieurs domaines de la chimie physique. [33]

I.5.2. Nanoparticules métalliques :

Les nanoparticules composées de métaux nobles tel l'argent et l'or ont la propriété d'exalter un fluorophore, d'en multiplier sa fluorescence par le biais d'un phénomène appelé couplage plasmonique. Un plasmon est un mode d'oscillation collective des électrons d'une nanoparticule induisant ainsi un dipôle oscillant. Grâce au couplage de ce dipôle avec un fluorophore à proximité, il y aura augmentation du signal du fluorophore par transfert énergétique non radiatif et ce, sans modifier la concentration de fluorophore.

Dans un système saturé en fluorophore ou en présence d'un fluorophore peu soluble, cette capacité est désirable. [33]

I.5.3. Nanoparticules cœur-coquilles :

Dans une optique d'innovation, il serait intéressant d'obtenir des particules possédantes à la fois des propriétés plasmoniques et magnétiques. Une des manières d'augmenter le nombre de propriétés intéressantes que possède une nanoparticule passe par la formation de particules à structure cœur-coquille.

Une telle structure permet souvent de combiner les propriétés de deux types de particules très différentes⁸. Il est possible d'obtenir des particules avec un cœur magnétique et une coquille de métaux nobles, offrant à la fois les propriétés magnétiques et d'exaltation recherchées. De telles particules ont pu être produites par de nombreux chercheurs. Cependant, ces techniques ont quelques limitations. Par exemple, les nanoparticules habituellement produites en milieu aqueux sont d'une taille de 50 à 200 nm, ce qui rend leur inclusion dans d'autres nanoparticules ou systèmes plus complexes. Une autre limitation est l'emploi de solvants organiques ou parfois des composés toxiques, produits qui seraient ultimement, à éliminer. [33]

I.5.4. Problématique spécifique :

Dans le domaine des nanoparticules de polystyrène dopées d'un fluorophore, un développement récent consiste à ajouter des nanoparticules d'argent dans les dites particules de polystyrène afin d'exalter la fluorescence des fluorophores.

Cependant, cet ajout ne se fait pas de manière uniforme : Certaines particules de polystyrène sont dopées, parfois même par plus d'une particule métallique, tandis que d'autres sont vides, comme le démontre la figure 6. [33]

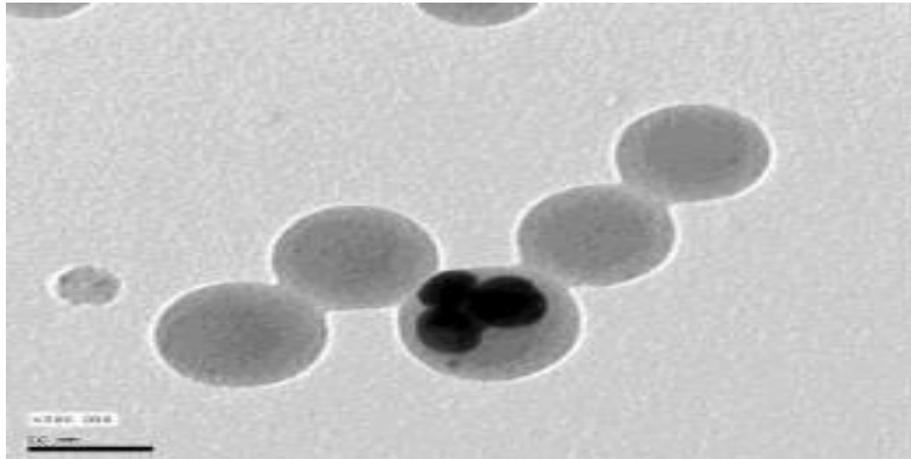


Figure 6 : Image MET d'un latex dopé par des nanoparticules d'argent et d'un complexe fluorescent. Les particules les plus opaques sont des particules d'argents, tandis que les sphères plus pale sont des particules de polystyrène. [32]

Afin de séparer les deux populations de particules, soit celle avec et celle sans les nanoparticules d'argent, plusieurs possibilités ont été envisagées. La centrifugation, bien que possible, est complexe et ne permet que de traiter de faible volume. Il serait intéressant de pouvoir séparer de grand volume rapidement, et c'est pourquoi l'ajout de propriétés magnétiques à ce système est envisagé. Afin d'éviter la formation d'autres sous-populations, il est important que les particules magnétiques soient ajoutées avec les particules métalliques.

La formation de particules avec une structure coeur d'oxyde de fer et coquille d'or permettrait d'obtenir des particules à la fois magnétique et plasmonique, pouvant exalter la fluorescence du complexe fluorescent et être aisément séparer du milieu de dispersion par application d'un champ magnétique. [33]

I.6. Nanoparticules magnétiques et magnétisme :

Il existe quatre grandes méthodes pour produire des nanoparticules d'oxyde de fer ; la coprécipitation en milieux aqueux, la microémulsion, la décomposition thermique de complexe à haute température et la méthode sol-gel. Chaque synthèse offre des avantages et des inconvénients qui lui sont propres. Par exemple, la décomposition thermique permet d'obtenir des particules avec une distribution de taille étroite et un grand éventail de tailles possibles, mais utilise des solvants et parfois des complexes toxiques, ainsi que des conditions de travail nécessitant des installations de sécurité.

La coprécipitation produit, une grande quantité de particules, déjà dispersées en milieu aqueux. Il est courant qu'une seule synthèse en laboratoire puisse fournir quelques grammes de nanoparticules, chose rare dans le milieu des synthèses colloïdales.

Cependant, les tailles obtenues par cette technique sont comprises entre cinq et dix nanomètres, une taille sous-optimale pour la croissance d'une coquille uniforme par la suite.

Au niveau nanoscopique, les particules d'oxyde de fer exhibent des propriétés magnétiques différentes qu'à l'état macroscopique. À l'état macroscopique, le matériel est composé de plusieurs domaines magnétiques, nommés domaines de Weiss. Chacun de ces domaines peut avoir une magnétisation orientée différemment du domaine voisin, comme représenté dans la figure 7. [33]

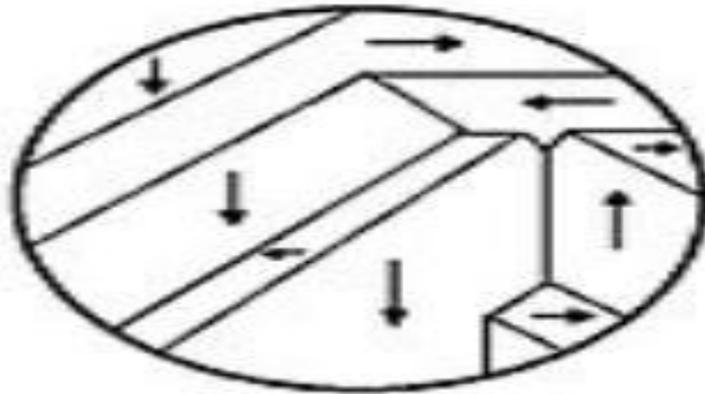


Figure 7 : Schéma de l'orientation magnétique des domaines de Weiss dans un matériel donné. [32]

Les flèches représentent l'orientation magnétique à l'intérieur d'un domaine de Weiss donné. Des parois de Bloch délimitent les différents domaines.

Comme la magnétisation globale est la somme des moments de chaque domaine, la sommation peut donc entraîner une diminution de la magnétisation, voir même une magnétisation nulle si l'orientation de chaque domaine est complètement aléatoire. Cependant, plus la taille de l'objet diminue, moins il y a de domaines de Weiss, jusqu'à atteindre une taille où l'objet en question est composé d'un seul domaine. On dit alors qu'il est monodomaine. Pour la magnétite, une particule sphérique sera monodomaine lorsque le rayon atteindra environ 125 nm. Comme la magnétisation d'une particule monodomaine est égale à la somme de tous les moments magnétiques atomiques, l'aimantation de cette particule sera alors proportionnelle à son volume.

Plus la particule est grosse, plus grand sera son moment magnétique. à ces dimensions, d'autres propriétés physiques sont aussi affectées.

Le temps de relaxation de Néel, c'est-à-dire le temps moyen entre deux changements d'orientation spontanés de l'aimant, devient très petit, puisqu'il répond à la loi suivante:

$$\tau_N = \tau_0 \cdot \exp(KV/kbT) Eq^2$$

Cette formule nous permet de calculer τ_N , qui est le temps de relaxation de Néel, grâce aux différents variables et constantes physiques suivante ; τ_0 un temps de référence.

Défini par l'expérimentateur (souvent une nanoseconde), K , la constante d'anisotropie de la substance, V le volume de l'objet, k_B , la constante de Boltzmann et T , qui est la température du milieu. Donc, plus l'objet est petit ($\propto V$), plus le temps de relaxation le sera aussi ($\propto TN$), jusqu'au point où l'orientation magnétique va varier jusqu'à plusieurs fois par seconde. Cette variation rapide de la direction de l'aimantation, couplée avec la rotation de la particule en suspension, aura un effet bien particulier : en mesurant l'orientation magnétique sur un temps d'observation suffisamment long, la magnétisation observée sera nulle puisqu'elle sera la moyenne de toutes les orientations possibles.

Ainsi donc, en absence de champ magnétique externe, un tel colloïde aura une magnétisation globale nulle. Cependant, en présence d'un champ magnétique, les particules en suspension s'aligneront selon le champ magnétique, et le colloïde se déformera. Ce type de comportement magnétique est, d'un point de vue macroscopique, similaire au paramagnétisme. C'est pourquoi une substance, tel un colloïde de particules de magnétite, qui possède les nombreuses propriétés énumérées précédemment, est dit super paramagnétique : il est semblable, mais différent d'un matériel paramagnétique, tel l'acier. Grâce à ces propriétés magnétiques, les nanoparticules magnétiques peuvent être extraites du milieu de suspension par l'application d'un champ magnétique extérieur, même si la suspension colloïdale est stable sur une grande échelle de temps en l'absence d'un champ extérieur. [33]

I.7. Synthèse de nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer :

Il existe plusieurs matériaux permettant d'obtenir des nanoparticules magnétiques. Les plus couramment utilisés sont le cobalt et le fer, ainsi que les oxydes de fer, plus précisément la magnétite et la maghémite. Bien que les deux premiers aient largement une plus grande magnétisation maximale, le fer et le cobalt résistent mal à l'oxydation. Au contraire, les oxydes de fer ont une très grande inertie chimique, tout particulièrement face à l'oxydation.

C'est pourquoi ces oxydes métalliques, sont utilisés dans des objectifs d'application en milieu réel.

I.7.1. Synthèse par coprécipitation en milieu alcalin aqueux :

Les quantités et proportions des réactifs utilisés seront précisés lorsque modifiés. La synthèse de base employée est décrite plus loin. La synthèse par coprécipitation en milieu aqueux alcalin est une synthèse facile mais faisant intervenir plusieurs paramètres.

Tout d'abord, une solution de chlorure ferrique et ferreux est légèrement acidifiée avec de l'acide chlorhydrique. Cette solution est chauffée et maintenue sous agitation magnétique vigoureuse.

À cette solution initiale est ajoutée une seconde solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et d'un ligand. Sauf lorsque mentionnés, le ligand utilisé est le citrate tribasique. L'agitation est maintenue pendant le chauffage. Après ces étapes, il s'en suit une décantation sur aimant, puis plusieurs lavages successifs, avec de l'eau puis à l'acide nitrique diluée, afin d'éliminer un maximum de réactif qui aurait pu ne pas réagir.

I.7.1.a. Oxydation des particules de magnétite en maghémite:

Comme les particules de magnétite (Fe_3O_4) s'oxydent lentement en conditions normales, les colloïdes sont traités afin d'amener les particules vers cet état plus stable qu'est la maghémite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Ce traitement consiste à chauffer le colloïde à 100°C et y ajouter une solution de trinitrate de fer. Le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant une heure. Par la suite, les particules sont décantées par aimantation et lavées avec de l'acétone.

Ce changement de solvant de lavage s'explique par la grande stabilité en milieu aqueux des nanoparticules à partir de ce point. En effet, même après plusieurs mois de repos, un échantillon demeure en grande partie en suspension, avec un dépôt minimal de nanoparticules.

I.7.1.b. Fonctionnalisation des nanoparticules d'oxyde de fer :

Afin de faciliter la formation d'une couche d'or sur les nanoparticules, certaines ont été fonctionnalisées avec un ligand dans le but de favoriser l'union des deux matériaux.

Cette fonctionnalisation consiste à chauffer les particules magnétiques en présence du ligand à ajouter, de décanter ensuite les nanoparticules par aimantation et de les laver à quelques reprises avec de l'eau nanopure. [33]

CHAPITRE II :

LA PHARMACIE GALENIQUE

II.1. Introduction:

Le cancer est l'une des principales causes de décès et son traitement reste l'un des plus grands défis auxquels le monde est confronté. A l'heure où la recherche de nouvelles molécules anticancéreuses reste un processus complexe s'étalant sur plusieurs années, le développement galénique de molécules existantes occupe une place clé. Dans le cadre de cette approche, les nanotechnologies constituent un domaine de recherche très important impliquant l'utilisation de nouveaux équipements pour étudier la matière au niveau moléculaire ou supramoléculaire :

Les nanotechnologies se caractérisent par des échelles allant de 1 à 100 nanomètres (nm). A ces échelles, la matière acquiert des propriétés inattendues et diffère souvent des propriétés du même matériau à l'échelle micro ou macro. Dans le développement de formulations galéniques, les nanoparticules sont des systèmes de délivrance de médicaments générés par les nanotechnologies.

Le travail sera réparti sur trois parties:

- ✚ **Partie 1** : Cette partie servira d'introduction au sujet. On abordera l'histoire de la pharmacie galénique, l'effet qu'a cette discipline sur la modulation du devenir des médicaments dans l'organisme, des notions de base sur le cancer et la thérapie anticancéreuse aussi bien que des définitions relatives aux nanotransporteurs et au ciblage thérapeutique.
- ✚ **Partie 2** : présente l'étude bibliographique des différents systèmes à délivrance de médicaments, leurs limitations, leur différentes applications biomédicales, les différentes générations de nanovecteurs, et ceux actuellement mis sur le marché.
- ✚ **Partie 3** : de ce chapitre est consacrée à la description de notre nanovecteur.[34]

II.2. Histoire de la pharmacie galénique:

L'origine du terme « galénique » a fait l'objet de diverses propositions. Certains interprètes pensent qu'il pourrait provenir d'un mot grec signifiant (calme, serein) utilisé par Andromaque dans un poème exaltant la thériaque. L'opinion généralement admise est qu'il est en fait venu de Galien (Claudius Galenus), un médecin grec né à Pergame qui a pratiqué la médecine au IIe siècle après JC, en particulier à Rome. Aujourd'hui, le mot galénique est essentiellement lié au mot (pharmacie).

En effet, la pharmacie galénique a commencé par une très longue période artisanale suivie d'une période d'industrialisation progressive, puis d'une profonde évolution liée aux apports de la science fondamentale et des progrès technologiques. La taille de la pharmacie de Galen a changé au cours des dernières décennies. Jusqu'à la fin des années 1950, les pharmacies se concentraient uniquement

sur les principes actifs (PA). La forme d'administration était considérée comme une simple manifestation que personne ne pensait pouvoir interférer avec l'activité du médicament.

L'hypothèse est que la nature et la force des effets biologiques ne dépendent que de la structure moléculaire de l'AP. Dans les années 1950, certains auteurs ont osé contester ce dogme, mais il a fallu attendre le premier article sur les biopharmaceutiques en 1961 pour que les effets possibles des formes médicamenteuses soient explicitement reconnus. [35]

II.3. Avenir des principes actifs dans l'organisme :

II.3.1. Rôles et enjeux de la pharmacie galénique :

Le long de ces différentes étapes l'enjeu principal de la pharmacie galénique est de promouvoir le rapport bénéfice/risque, exprimé en index thérapeutique (rapport de deux quantités caractérisées, celles de la dose létale 50, soit la quantité de substance entraînant la mort chez 50 % des individus, et de la dose efficace).

II.3.2. Modulation de la libération:

Formes à libération immédiate, retardée, prolongée et séquentielle sont toutes des formes galéniques à libération modifiée. Le but est de contrôler la vitesse et le lieu de la libération du principe actif par rapport aux formes conventionnelles. Voir figure 8.

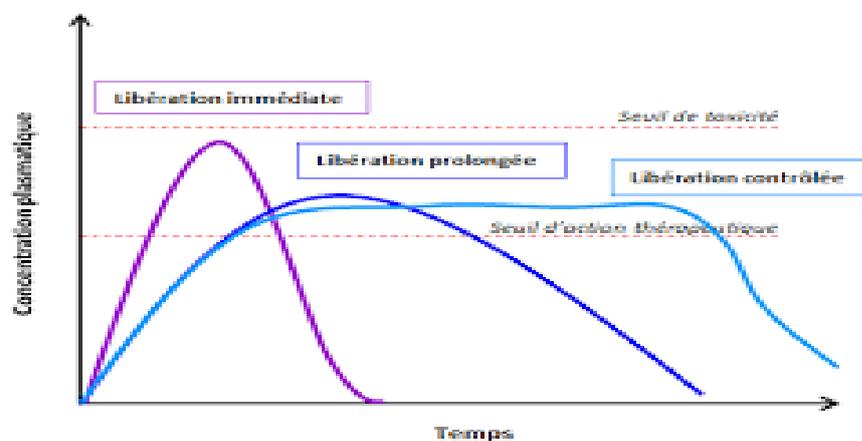


Figure 8 : Représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans les différents types de libération des PA [36]

La libération séquentielle (libération à intervalles de temps précis) et prolongée (libération continue du principe actif jusqu'à épuisement) favorisent l'étalement de la libération du principe actif dans le temps afin de maintenir une concentration plasmatique stable et efficace et de réduire également le nombre de prises assurant ainsi une meilleure observance du traitement.

Les patchs pour libération prolongée transdermique tel les patchs nicotiques ou encore pour la voie parentérale, un implant sous-cutané de Goséréline destiné au traitement du cancer de la

prostate ainsi que les inserts dont la pose ne nécessite pas une effraction des barrières biologiques «un insert ophtalmique de Tropicamide et chlorhydrate de phényléphrine qui sera placé sous la paupière inférieure de l'œil concerné et enlevé lorsque la dilatation de la pupille sera suffisante» avant l'opération ou l'examen.

Et ce dans le cadre d'une nouvelle discipline appelée nanomédecine, qui se base sur un ensemble de systèmes de délivrance de médicaments submicroniques (dits nanotransporteurs) capables de protéger le principe actif de la dégradation et de contrôler sa libération dans le temps et dans l'espace.[36]

II.3.3. Modulation de la distribution:

Elle est résumée en deux étapes essentielles ; le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire). La limite principale de cette étape du devenir du médicament dans l'organisme est le manque de spécificité, exprimée sous forme d'effets indésirables.

Administrés par voie inhalée, les aérosols avaient permis l'administration de molécules bronchodilatatrices, de l'insuline, du facteur de croissance humain, de la calcitonine ainsi que certains analgésiques .Il se base sur la décoration de la surface de systèmes de délivrance de médicaments nanoparticulaires par des ligands et des groupements de reconnaissance permettant de ne délivrer le médicament qu'à son site d'action particulier[37].

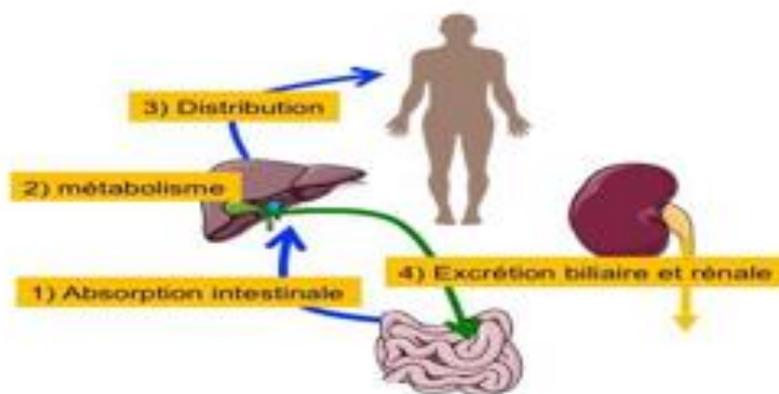


Figure 9 : Devenir du médicament dans l'organisme. [37]

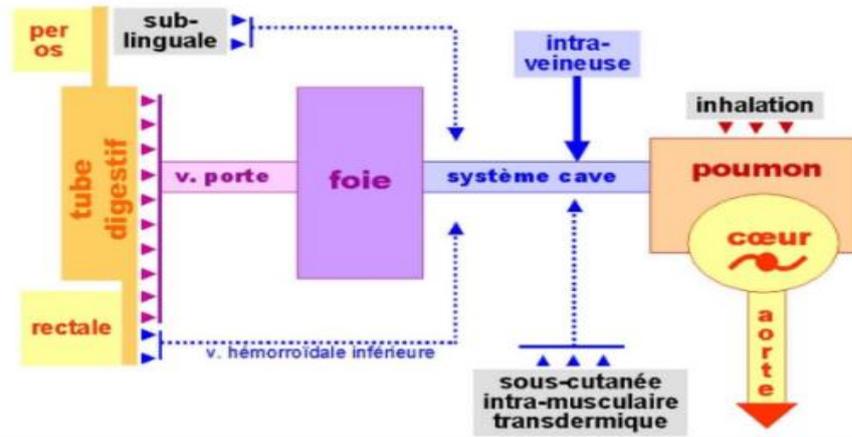


Figure 10 : Distribution du médicament selon les différentes voies d'administration. [37]

L'objectif de cette revue de littérature est d'identifier et de classer les différents systèmes de délivrance de médicaments de la nanomédecine (nanotransporteurs) et leur application dans le domaine de la thérapie anticancéreuse.

II.4. Les nanotransporteurs:

II.4.1. Définition:

Les nanoporteurs sont des systèmes colloïdaux à l'échelle nanométrique qui permettent l'administration de médicaments, tels que des principes actifs de faible poids moléculaire ou des macromolécules (gènes ou protéines), dans une approche de thérapie ciblée indirecte pour cibler ces molécules sur le site de la pathologie, atteignant des concentrations élevées dans ces médicaments. Voir la figure 4 pour les sites présentant une toxicité réduite pour d'autres parties du corps à une concentration deux fois supérieure à celle du médicament libre. De plus, les nanoporteurs Protège le principe actif de la dégradation, réduit sa clairance rénale, prolonge sa demi-vie dans le sang, contrôle sa cinétique de libération et augmente sa solubilité [38].

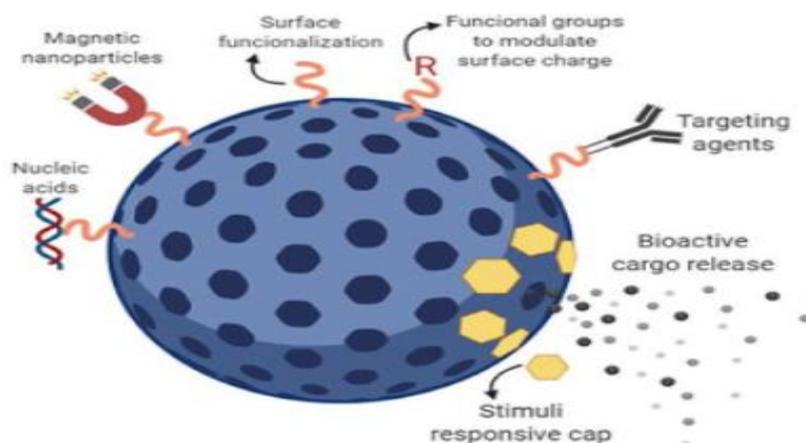


Figure 11 : Représentation schématique d'un nanotransporteur avec ligands de ciblage [38].

II.4.2. Le ciblage thérapeutique:

Malgré des avancées indéniables liées à la prise en charge locorégionale, la voie intraveineuse reste la base de la cancérologie. Cependant, comme mentionné précédemment, le principal inconvénient de cette voie est l'incapacité de contrôler la distribution et le métabolisme des médicaments anticancéreux. Par conséquent, l'idée de combiner la facilité du dosage I.V avec le ciblage tumoral est très séduisante et a conduit à de nombreux travaux expérimentaux, dont certains ont conduit à de nouveaux médicaments. L'amélioration du ciblage d'un médicament correspond en effet à une modification de sa distribution tissulaire. En termes simples, ce positionnement peut être actif ou passif.

II.4.2.a. Ciblage passif:

Le ciblage passif par taille est l'un des moyens les plus simples d'améliorer la spécificité de l'absorption des tissus tumoraux. En effet, l'endothélium de néovascularisation tumorale possède des caractéristiques uniques, telles que la taille des espaces entre cellules adjacentes (jonctions intercellulaires ou desmosomes) ou le diamètre des microvaisseaux. Pour l'endothélium vasculaire normal, ces espaces (appelés jonctions "serrées") sont de 1 à 2 nm dans la plupart des organes, et les pores des veinules postcapillaires atteignent 6 nm. La taille des pores de l'endothélium glomérulaire est de 40 à 60 nm, tandis que la taille des pores de l'endothélium sinusoidal du foie et de la rate atteint 150 nm. Dans l'endothélium vasculaire tumoral, en revanche, ces espaces sont très dilatés, allant de 200 nm à 780 nm selon les organes [39].

II.4.2.b. Ciblage actif:

On peut obtenir un ciblage actif par la conjugaison de différents fragments, tels que des anticorps monoclonaux, des fragments d'anticorps, des peptides et des facteurs de croissance, à la surface des nanotransporteurs, dits dans ce cas vecteurs de troisième génération, contenant des médicaments de chimiothérapie. En effet, les nanotransporteurs permettent l'adhésion de multiples ligands de ciblage à leur surface en raison de leur rapport surface/volume élevé ; il en résulte de multiples possibilités de liaison aux récepteurs du site cible. Le ciblage actif n'augmente pas

L'accumulation des médicaments cytotoxiques dans le site cible, ne délivre pas une quantité plus élevée de médicaments cytotoxiques à la tumeur par rapport aux systèmes ciblés passivement, puisque l'accumulation initiale des nanotransporteurs dans la tumeur repose sur l'effet EPR, avant que le ciblage actif n'ait lieu.

Cependant, le ciblage cellulaire actif améliore l'efficacité thérapeutique en diminuant le manque de spécificité et en augmentant l'adhésion aux sites actifs. De plus, la décoration des nanotransporteurs avec des fractions de ciblage surmonte la résistance multiple aux médicaments (MDR), en utilisant des peptides, et évite les limitations du ciblage passif [39].

La figure 12 ci-dessous résume l'ensemble des mécanismes du ciblage actif et passif

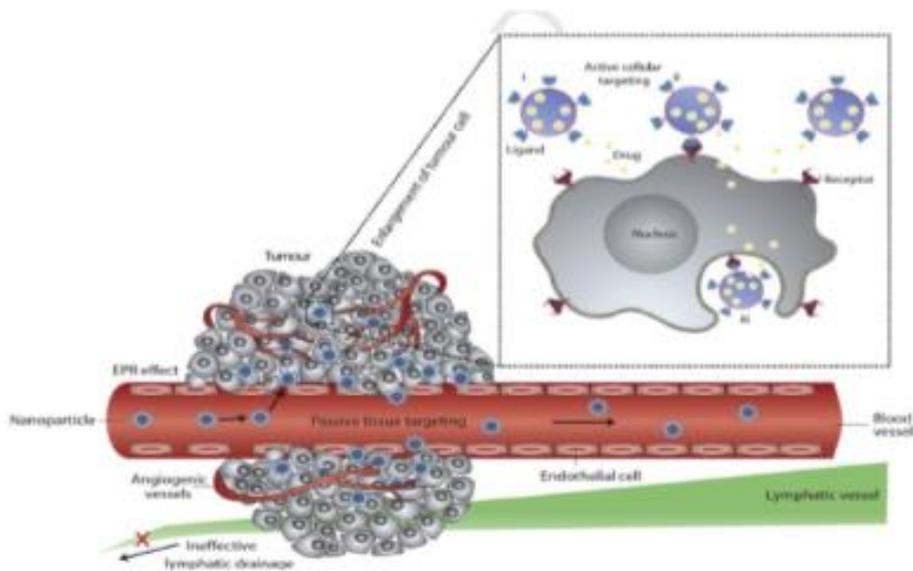


Figure 12 : Représentation schématique du ciblage thérapeutique [39].

II.5. Le principe actif (Ibuprofène) :

II.5.1. L'histoire :

L'ibuprofène a été découvert en Nottingham, Angleterre par le Dr Stuart Adams, John Nicholson et Collin Burrows.

L'Ibuprofène a été développé par les chercheurs de chez Boots, dans les années 1960, à la suite d'un test systématique des propriétés antipyrétiques et analgésiques de 600 molécules potentielles. Il est commercialisé sous divers noms commerciaux, par exemple Brufen, Advil, Nurofen, Upfen, Motrin, Algifen, Algifor [41].

II.5.2. Définition et Structure chimique de l'ibuprofène :

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. L'ibuprofène est un composé aromatique qui est fabriqué pour être utilisé en tant qu'un médicament dans l'industrie pharmaceutique.

Il possède des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibitrice de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandins, Comme tout médicament, la prise d'ibuprofène nécessite une attention particulière. Des erreurs d'utilisation comme un surdosage (unique ou quotidienne), peuvent avoir de lourdes répercussions sur votre organisme et sur votre santé. [41].

II.5.3. Identification de l'Ibuprofène :

Ibuprofène (PA) est un anti-inflammatoire non stéroïdien. il appartient au groupe des acides de type 2-arylpropanoïque, qui existe sous deux formes énantiomères R et S. Cependant, seul le composé racémique est utilisé dans la médecine. L'ibuprofène est une molécule relativement simple appelée acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque, constituée d'un seul groupement fonctionnel (-COOH) et d'une partie hydrocarbonée inerte (hydrophobe) [- CH(CH₃)C₆H₄CH₂CH(CH₃)₂] [41].

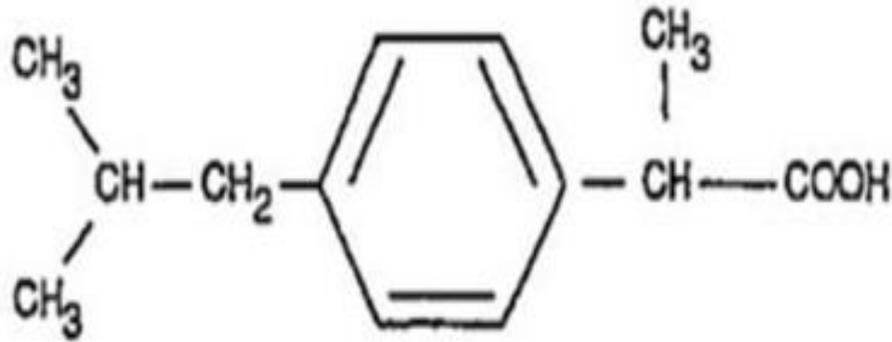


Figure 13: Structure chimique des métabolites de l'ibuprofène [41].

II.5.4. Enantiomères de l'ibuprofène :

Ibuprofène possède deux énantiomères S-ibuprofène et R-ibuprofène comme présentée dans la figure 14. Au cours du métabolisme dans l'organisme, l'énantiomère R-ibuprofène est converti en S-énantiomère qui tient une activité pharmacologique

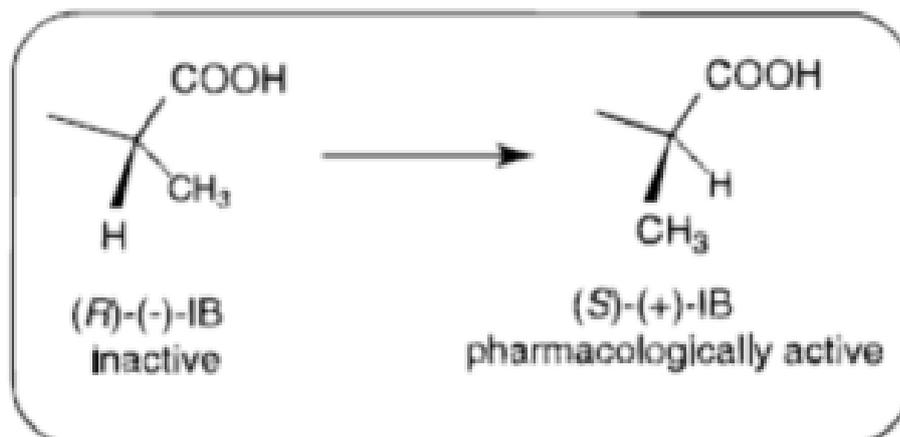


Figure 14: Structure chimique des métabolites de l'ibuprofène [41].

II.5.5. Caractéristiques du PA:

II.5.5.a. Caractéristiques physiques et chimiques du PA

L'ibuprofène est disponible sous forme d'une poudre blanche cristallisée. C'est un solide faiblement cireux avec une faible odeur et un goût fort et caractéristique. Une fois avalé, le PA laisse une sensation brûlante dans la gorge. Le PA est faiblement soluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, octanol, diméthylsulfoxyde et chloroforme. [41].



Figure 15 : L'ibuprofène poudre [41].

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre III:

Préparation du Nanovecteur à base des Nanoparticules d'oxydes de Fer

III.1. Introduction :

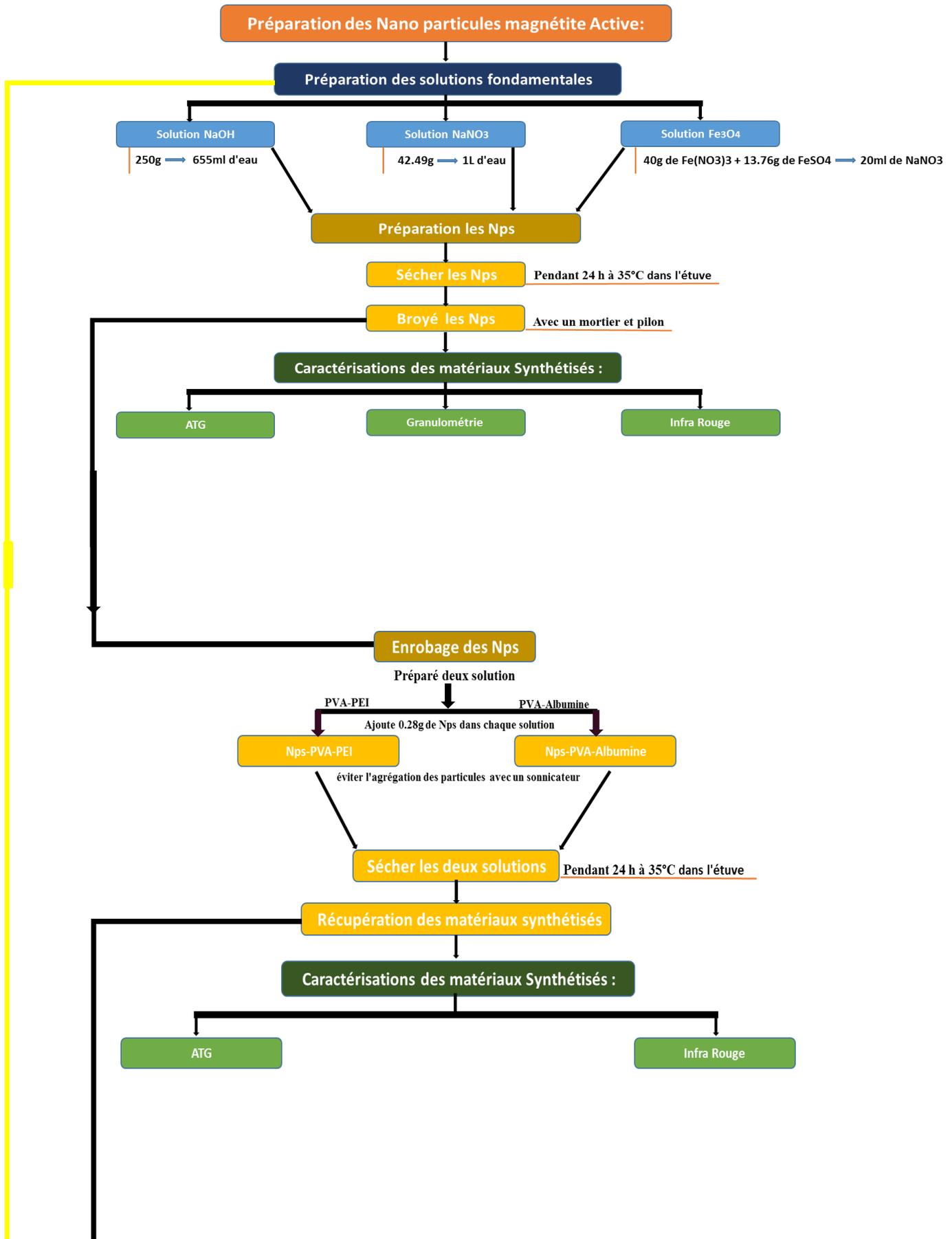
Les applications actuelles et potentielles des nanoparticules pharmaceutiques sont en pleine expansion et couvrent une large gamme de médicaments. C'est pourquoi, il est très important d'avoir des méthodes de production à grande échelle. Ces dernières années, beaucoup de recherches scientifiques ont été réalisées dans le cadre du développement de méthodes de production de nanoparticules. Ces méthodes peuvent être classées dans 2 grandes catégories :

- ✚ **Les technologies « top-down », (« du haut vers le bas ») :** dans lesquelles la fabrication commence avec des particules de grande taille, qui sont ensuite traitées de différentes manières, souvent mécaniques, pour arriver jusqu'à l'échelle nano. Ceci peut être réalisé par broyage des particules ou par homogénéisation à haute pression
- ✚ **Les technologies « bottom-up », (« du bas vers le haut ») :** où les nanoparticules sont générées par agrégation à partir d'une dispersion moléculaire.

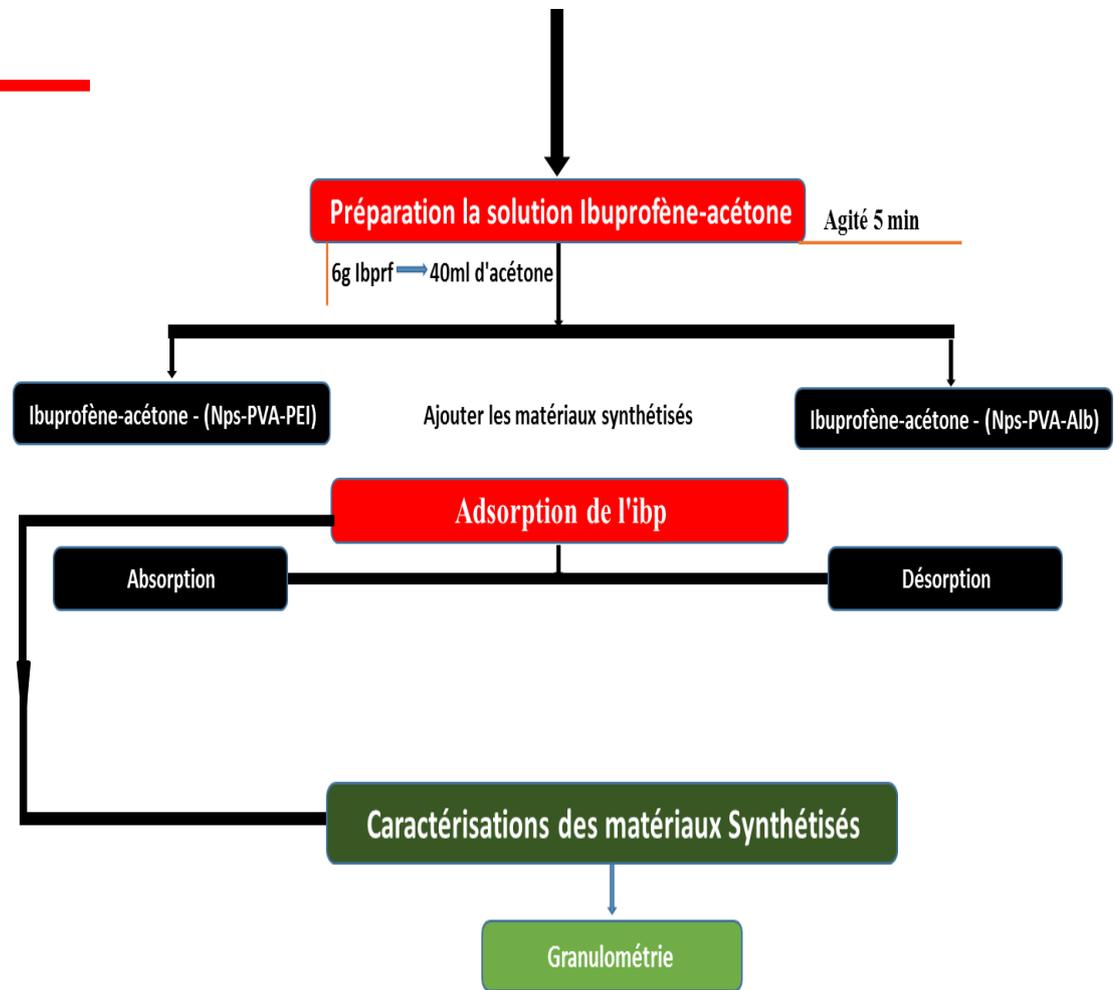
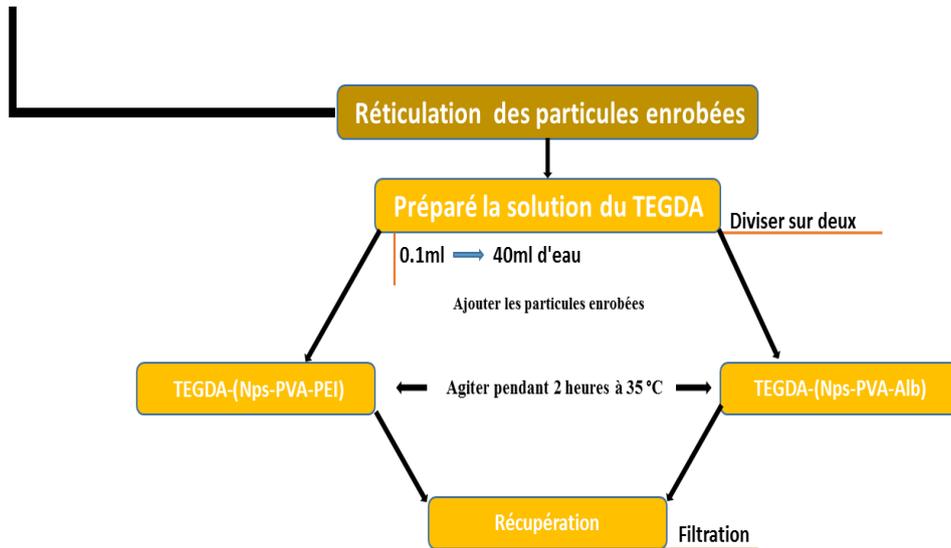
Les deux méthodes ont leurs avantages et inconvénients. En général, les technologies « topdown » permettent d'obtenir des particules cristallines (plus stables), mais nécessitent beaucoup d'énergie ou de pression pour arriver jusqu'à l'échelle nano. Au contraire, les procédés « bottom-up » demandent beaucoup moins d'énergie, mais les particules obtenues peuvent être cristallines ou amorphes. De plus, même si elles sont cristallines, il faut pouvoir contrôler la croissance des cristaux pendant la fabrication pour limiter la taille de la particule à l'échelle nano [40].

III.2. L'organigramme :

ETAPE I : Synthèse des matériaux



ETAPE II : application les matériaux Synthésé



III.3. Matériels et Méthodes

III.3.1. Matériels utilisé :

III.3.1.a. Verrerie :

Béchers, Pipettes, Boîte de Petri, Cuvette, Entonnoir, Erlenmeyer, Tube à essai, Verre de montre, Thermomètre, Burette, Éprouvette graduée, Fiole jaugée, mortier et pilon

III.3.1.b. Consommable :

Papier filtre, Seringue, etc. ;

III.3.1.c. Les appareillées :

Agitateur, PH mètre, étuve, mixeur.

III.3.2. Produits utilisés :

Les produits utilisés lors des différentes synthèses sont cités dans le tableau suivant :

Nom commercial	Formule chimique	Masse molaire	Etat physique
Le nitrate de sodium	NaNO ₃	84,9947 g/mol	Solide
Hydroxyde de sodium	NaOH	39,997 g/mol	Solide
Sulfate ferreux heptahydraté	FeSO ₄ 7H ₂ O	278,015 g/mol	Solide
Fer (III) nitrate nonahydraté	Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	403,95 g/mol	Solide
alcolwol polyvinylique(PVA)	(C ₂ H ₄ O) _n	44,052 6 g/mol	Solide
polyéthylèneimine (PEI)	(C ₂ H ₅ N) _n	43,04 g/mol	Liquide visqueux
Albumine	C ₂ H ₅ OH	64000 KDa	Solide
TEGDA	C ₁₄ H ₂₂ O ₇	302 g/mol	Liquide
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46,07 g/mol	Liquide
Acétone	C ₃ H ₆ O	58,08 g/mol	Liquide
Ibuprofène : Principe actif	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206,29 g/mol	Solide

Tableau I : Liste des produits et reactifs utilisés.

III.4. Préparation des Nanoparticules magnétite :

III.4.1. Préparation des solutions :

Dans un bécher du 1L en ajoute 1L d'eau avec 42.49 g de NaNO_3 , après cela nous avons mis la solution au-dessus du l'agitateur pendant 15min.

Dans un autre bécher du 1L en ajoute 655ml d'eau avec 250g de NaOH , après cela nous avons mis la solution à agiter pendant 15min.

Dans un bécher de 50ml on ajoute 20ml de solution NaNO_3 avec 13.76g du $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ et 40g du $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, après cela nous avons mis la solution au-dessus du l'agitateur pendant 15min.

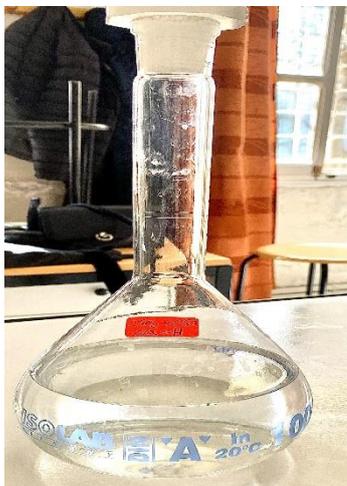


Figure 16 : solution NaOH

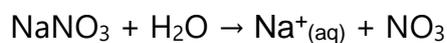
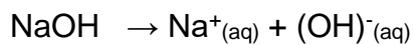


Figure17 : solution NaNO_3

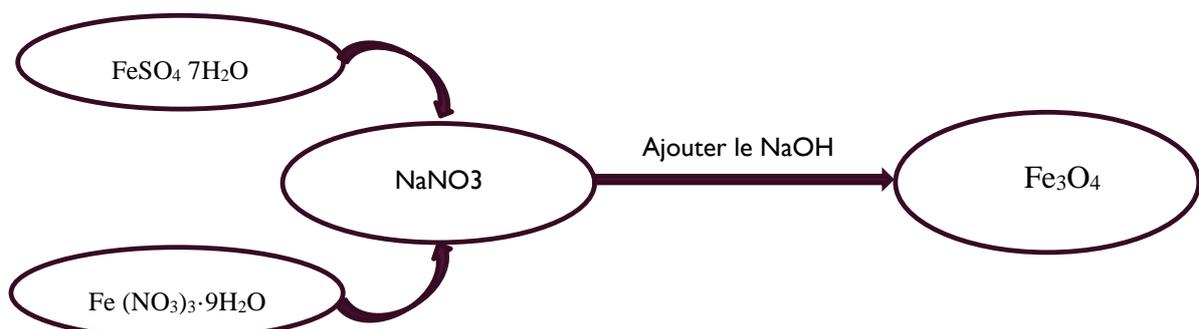


Figure 18 : solution Fe_3O_4

III.4.2. Réactions de dissolution des solytés :



III.4.2. Réaction de précipitation des particules d'oxyde :



III.4.3. Protocole de préparation des nanoparticules :

Dans un Bécher de 50 ml on ajoute 20 ml de solution Et dans un autre Bécher de 500 ml on ajoute 200ml de solution et dans un troisième bécher on ajoute pour le réglage de pH.

Utilisation deux seringues propres et sec nous avons mis une solution de dans la premier seringue et nous avons mis le dans la deuxième seringue ensuite nous avons installons le montage suivant pour installer nous avons besoin de:

Un soniccateur - un mixeur - pH mètre - un support.

Nous poursuivons ce processus jusqu'à ce que nous ajustions notre pH = 11,18 après cela nous lisons le mélange pendant 24h.



Figure 19 : montage de préparation des nanoparticules

Après cette période remarquée trois couches sont formés :

- ✚ Couche transparente : est constitué l'eau distillée et résidus
- ✚ Couche rouge brique est constitué les Nano particules très mince
- ✚ Couche marron foncé est constitué les Nano particules rugueux

Nous prenons la deuxième couche (rouge brique) et le faire sécher pendant 24 h à 35 °C dans l'étuve après qu'il ait séché nous le broyons nous l'obtenons donc les Nano particules magnétite.

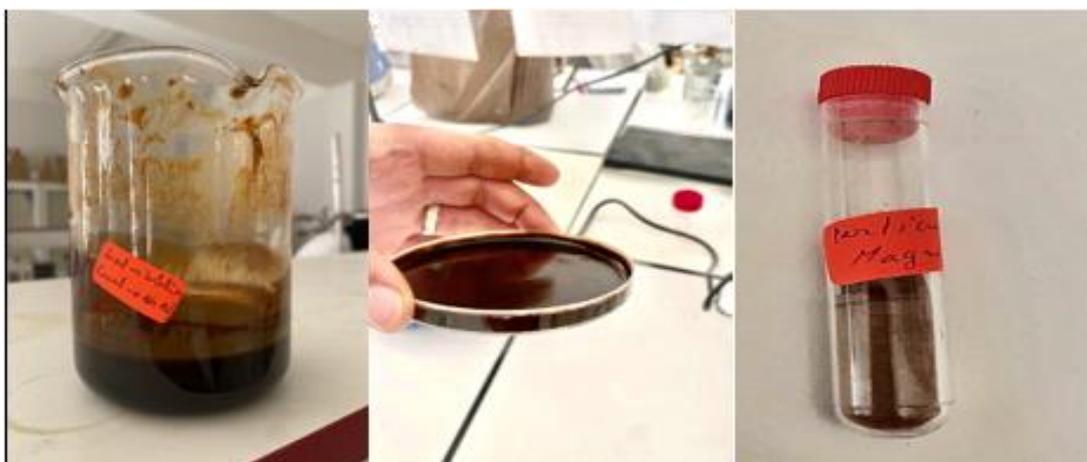


Figure 20 : Les étapes de la formation des nanoparticules

III.5. Enrobage des particules de Magnétite :

III.5.1. Préparation deux solutions : PVA-albumine, PVA – PEI :

1^{er} : nous avons mis 2 g de PVA sur 40 ml d'eau distillé, Agité la solution de PVA jusqu'à ce qu'il fonde.

2^{eme} : on diviser la solution en PVA sur le deux : 20 ml de solution PVA avec 0,2 g albumine et 20 ml de solution PVA avec 0,2 g de PEI.

III.5.2. Protocole d'enrobage :

Prenons 0,28 g de Nanoparticules magnétite et mettez-le dans 20 ml de solution PVA-PEI, et 0.28g de Nanoparticules magnétite mettez-le dans 20 ml de solution PVA-albumine Ensuite, mettez les deux Becher dans un Sonicateur pendant une demi-heure afin d'éviter l'agrégation des particules.



Figure 21 : Eviter l'agrégation des particules par un sonicateur.

III.5.3. Récupération des matériaux synthétisés :

Sécher les deux solutions dans l'étuve pendant 24 heures à 35 °C, après le séchage broyons les deux échantillons.



Figure 22 : Les matériaux synthétisés après le séchage



Figure 23 : Les matériaux synthétisés après le broyage

✚ PVA-albumine : en Masseur $m=1,61$ g

✚ PVA-PEI : en mesure $m=1,70$ g

III.6. Réticulation des particules enrobées :

Nous mesurons 0,1 ml de TEGDA et le mettons dans un 40 ml d'eau distillée, en suite préparons la même solution.

Utilisation de deux Béchers de 50ml, nous avons mis dans le premier Becher l'échantillon de PVA-Albumine $m=1.61g$, Et ajoutez-Lui 40ml de la solution de TEGDA, et dans le deuxième Becher nous avons mis L'échantillon de PVA-PEI $m=1.70g$, et ajoutez-lui 40 ml de la solution de TEGDA.

Agiter les deux solutions pendant 2 heures à 35 °C.



Figure 24 : Les solutions en phase de Réticulation

III.6.1. Récupération :

III.6.2. Filtration:

Utilisation de papier filtre, filtré les deux solutions et nous l'avons avec 3 ml d'éthanol et 10 ml d'eau distillée et répétez cette opération plusieurs fois.



Figure 25 : filtration les particules synthétisés

III.7. Préparation de la solution de l'Ibuprofène dans acétone :

III.7.1. La solubilité du l'Ibuprofène :

Solvant	Solubilité approximative à température ambiante (%)
Acétone	>10
Ethanol	>10
Octanole	33.0
Hexane	3.3
Eau distillée	<0.1

Tableau II: Solubilité du PA dans quelques solvants organiques [41].

La solubilité du PA est proportionnelle au pH du milieu (figure 16). En effet, la solubilité du PA augmente brusquement avec le pH, c-à-d le médicament étant en grande partie insoluble à de faibles pH, il devient facilement soluble à des pH alcalins.

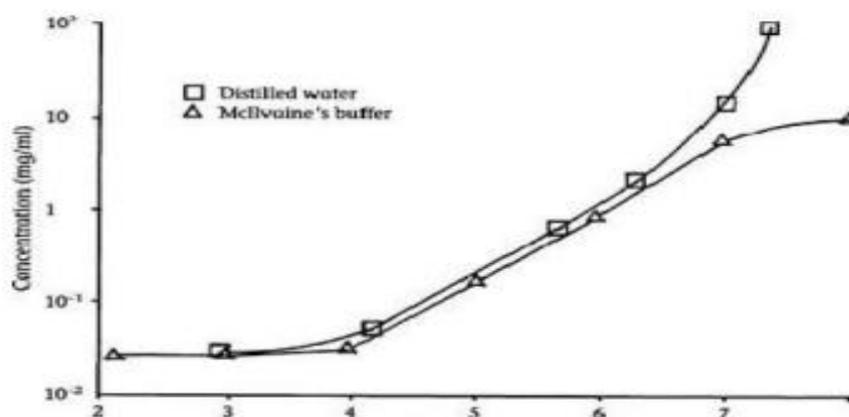


Figure 26: Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH [41].

III.7.2. Protocol :

Dans 40ml d'acétone sont dissout 6g d'ibuprofène, sous agitation pendant 5 minutes en suite le volume totale de la solution est repartit en deux fractions aux quelles est rajouter une masse $m = 1,65g$ de nanoparticules NPs-PVA-PEI et également NPs-PVA-ASH.

III.8. Adsorption de l'ibuprofène :

III.8.1. L'absorption :

III.8.1.A. Définition d'absorption :

Est un phénomène ou processus physique et chimique dans lequel des atomes, molécules ou ions pénètrent dans une phase gazeuse, liquide ou solide. Ce phénomène est différent de l'adsorption où les espèces adsorbées restent à la surface. Les espèces absorbées, quant à elles, entrent à l'intérieur de la phase (en profondeur dans le volume). L'absorption est donc la rétention d'une espèce par une substance [42].

III.8.1.B. Types de l'adsorption : l'adsorption peut être divisé en deux type :

III.8.1.B.a. Adsorption chimique (ou chimisorption):

La chimisorption résulte de la formation d'une liaison chimique entre la surface d'adsorbant et le substrat. Celle-ci peut être covalente ou ionique. Comparativement à l'adsorption physique, elle met en jeu des énergies d'adsorption plus élevées, qui sont de l'ordre de 100 Kcal/mole. Ce processus se produit à des hautes températures, elle est généralement irréversible et lente, produisant une modification des molécules adsorbées. Ces dernières ne peuvent pas être accumulées sur plus d'une monocouche [43].

III.8.1.B.b. Adsorption physique (ou physisorption) :

La physisorption est un processus caractérisé par des énergies relativement peu importantes entre la matrice solide et le substrat. C'est aussi un processus réversible et rapide qui ne s'accompagne d'aucune modification de la molécule adsorbée (son identité est conservée), qui se produit aux basses températures et pour des énergies de l'ordre de 10 Kcal/mole tout au plus. Les molécules s'adsorbent sur plusieurs couches (multicouches) avec des chaleurs d'adsorption souvent inférieures à 20 Kcal/mole. Les interactions entre les molécules du soluté (adsorbât) et la surface du solide (adsorbant) sont assurées par des forces électrostatiques type dipôles, liaison hydrogène ou Van der Waals [43].

III.9. RESULTATS ET DISCUSSION

III.9.1. Caracterisation des particules préparés

III.9.1.a. Mesure d'absorption :

Tout d'abord, nous allumons l'appareil Ensuite, nous l'avons réglé sur UV, Nous remplissons ensuite la cellule de l'appareil avec une solution de acétone -ibuprofène seule et c'est pour mesurer la longueur d'onde et la base des données.

Les deux suspensions obtenues sont ensuite soumis à une étude cinétique on étudiant la variation de l'absorbance en fonction du temps. La lecture ce fait par rapport à une référence et a une longueur d'onde de 366 (nm) a des intervalles de temps de 5 minutes on prenant soin de rincer les cellules avec l'acétone apres chaque, pour un résultat précis.

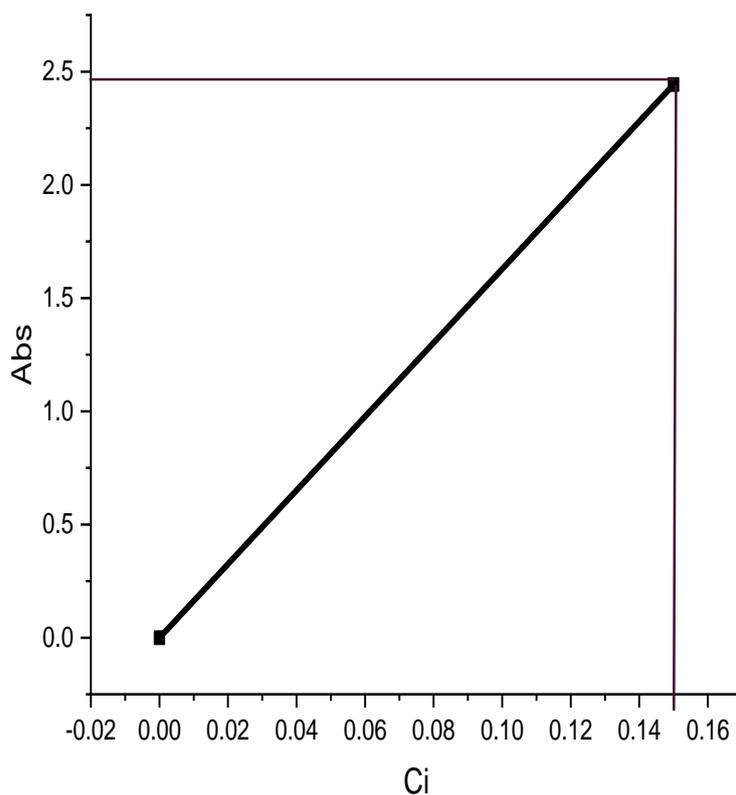


Figure 27 : courbe étalonnage

III.9.1.a.1. La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA :

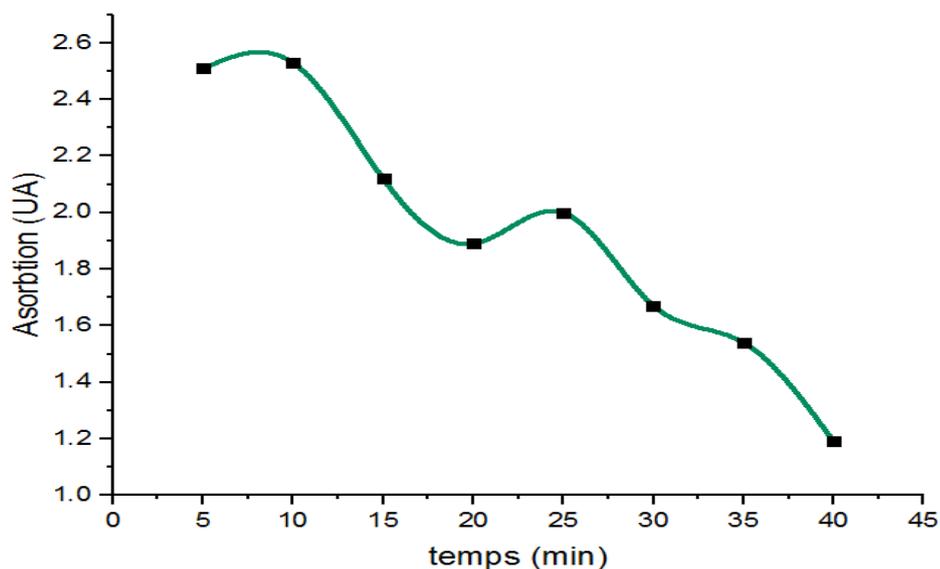


Figure 28 : courbe d'absorption de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA.

Calcule C_e :

On à : $A = k (\text{tang}) * C_e$

Donc : $C_e = A / k$ (Tableau IV)

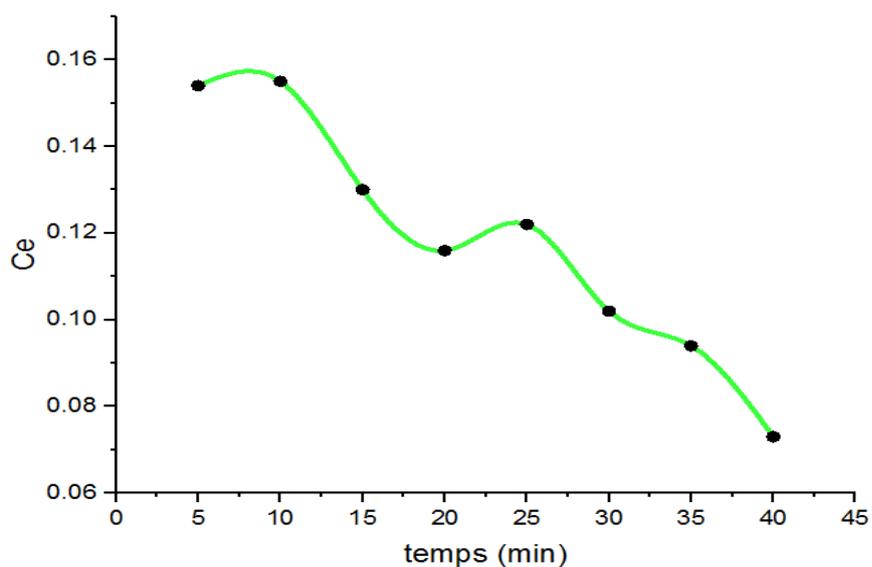


Figure 29 : Courbe de la concentration en équilibre de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA

III.9.1.a.2. La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI :

Répétez ce processus pour une solution d'acétone- ibuprofène avec PVA-PEI.

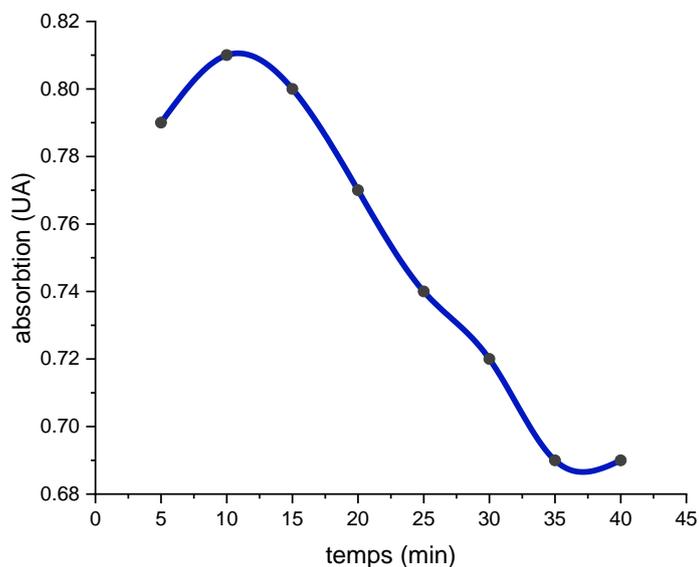


Figure 30 : courbe d'absorption de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI

Calcule C_e : On à : $A = k (\text{tang}) * C_e$ Donc : $C_e = A / k$ k (Tableau VI)

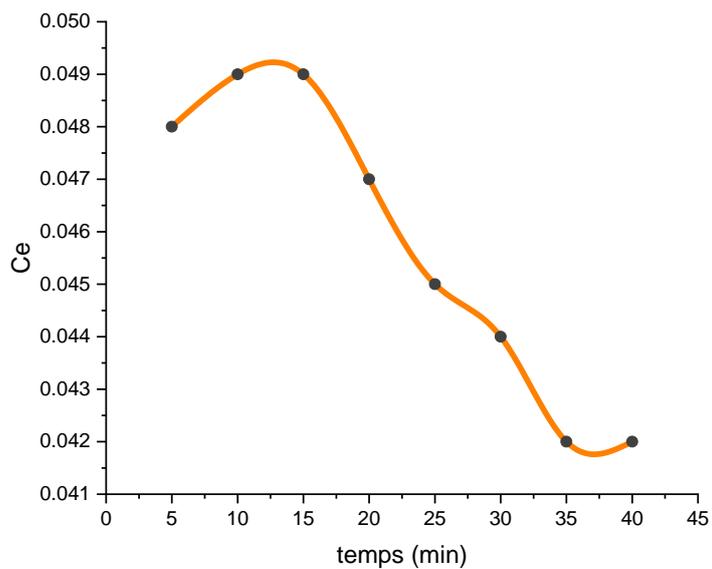


Figure 31 : Courbe de la concentration en équilibre de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI.

III.9.2. Désorption :

III.9.2.A. Définition de la désorption :

est la transformation inverse de la sorption (adsorption ou absorption), par laquelle les molécules absorbées (ou adsorbées) se détachent du substrat [42].

III.9.2.B. Mesure de la désorption :

Une fois que nous avons terminé de mesurer l'absorption (cinétique d'adsorption), nos échantillons sont filtrés et lavés avec de l'eau distillée et finalement séché à l'etuve.

Les échantillons récupérés (pour les deux matériaux) issus de la première expérience sont mis à incuber dans un volume (40 ml) d'eau distillée sous agitation.

Des prélèvements sont analysés toutes les 5 minutes, à une longueur d'onde 2.70 (nm) par rapport à une cellule de référence contenant de l'eau distillée, pour des résultats meilleurs.

III.9.2.B.a. La solution PVA-HSA :

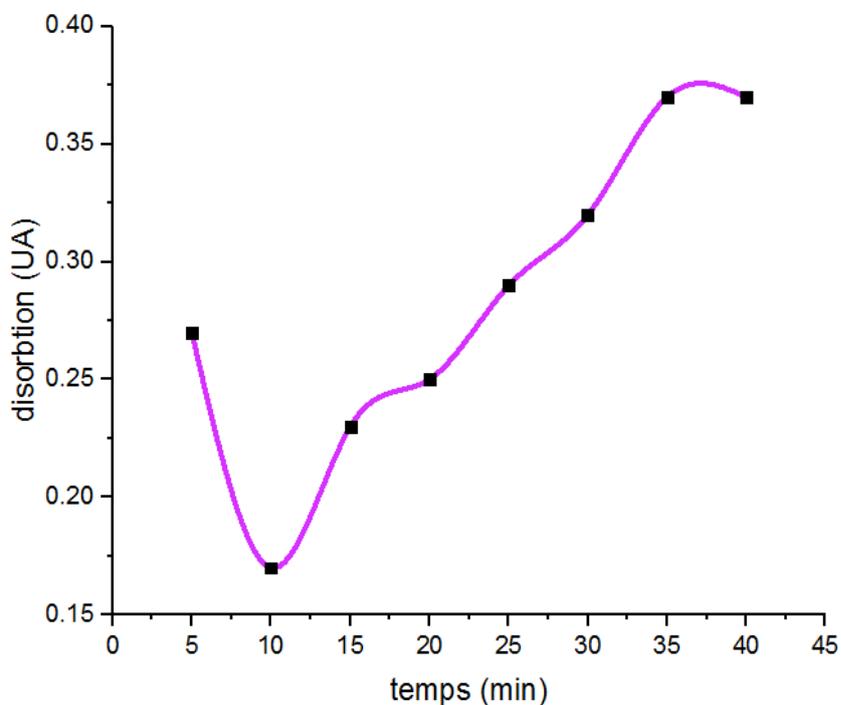


Figure 32 : courbe disorption de La solution PVA-HSA.

III.9.2.B.b. La solution PVA-PEI :

Répétez ce processus pour une solution PVA-PEI.

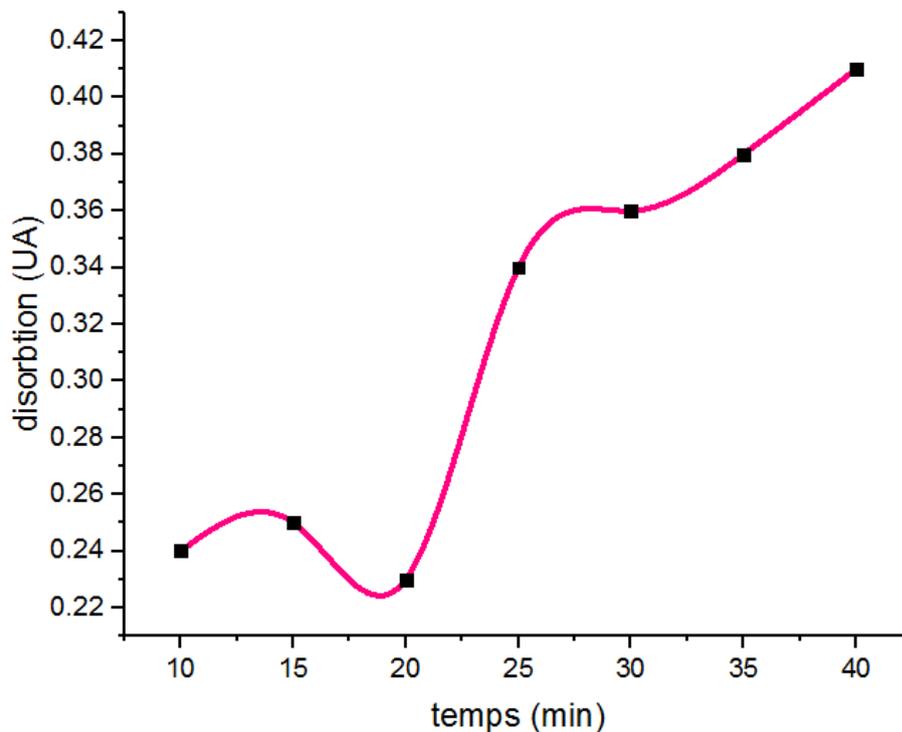


Figure 33 : courbe désorption de La solution PVA-PEI.

III. 9.3. Interpretation :

De toutes ces courbes l'on peut déduire que effectivement les deux processus ont eu lieu comme on PEI le voit a travers les courbes d'adsorption qui présentent une diminution de la quantité initialement introduite pour atteindre son équilibre u n plateau de saturation a des temps d'incubation d'environ 40 min et cela pour les deux types de matériaux.

Alors qu'on peu observer une augmentation de la quantité désorbée qui atteint un plateau a l'équilibre a des temps d'incubation d'environ 40 min et 30 min respectivement pour : NPs-PVA-HSA et NPs-PVA-PEI

Cela signifie que avec des temps de rétention proches les deux matériaux exhibent des capacités de rétention durant le processus de libration très différents montrant un pouvoir de rétention nettement supérieur du NPs-PVA-HSA par rapport a celui des NPs-PVA-PEI.

Cependant pour un meme temps de relargage il semble que les NPs-PVA-PEI possède un pouvoir de relargage entere de quantité plus important

III.10. Analyse thermogravimétrique (ATG) :

III.10.1. les nanoparticules :

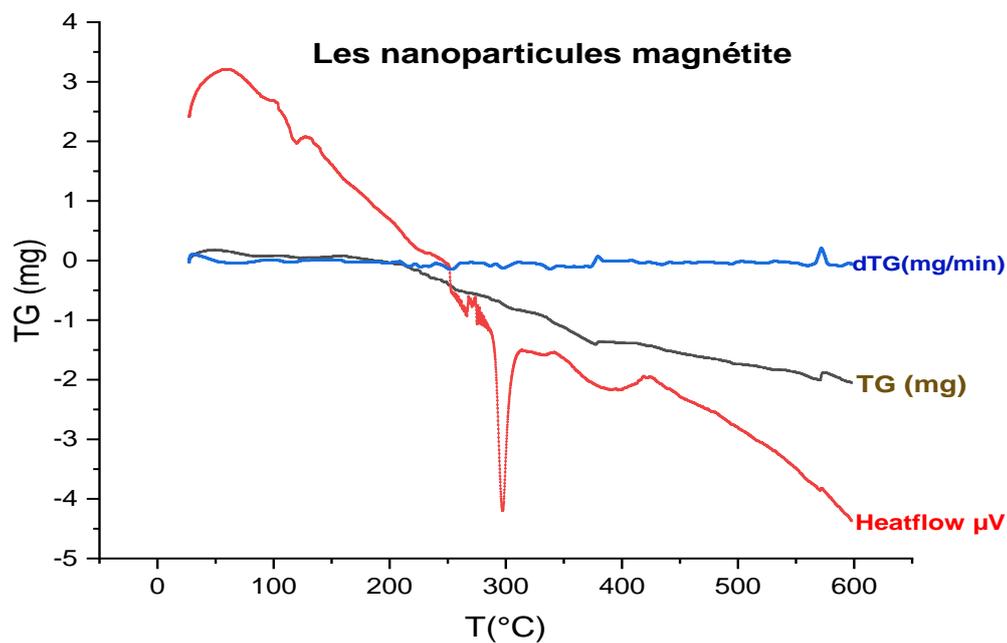


Figure 34 : courbe ATG des nanoparticules.

III.10.2. L'échantillon PVA-HSA :

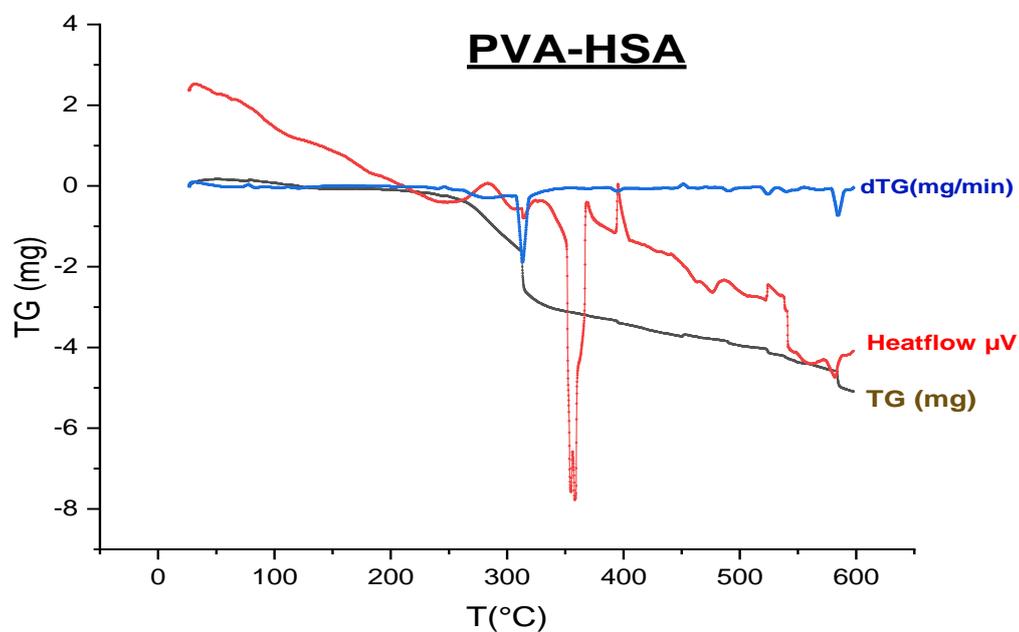


Figure 35 : courbe ATG de PVA-HSA.

III.10.3. L'échantillon PVA-PEI :

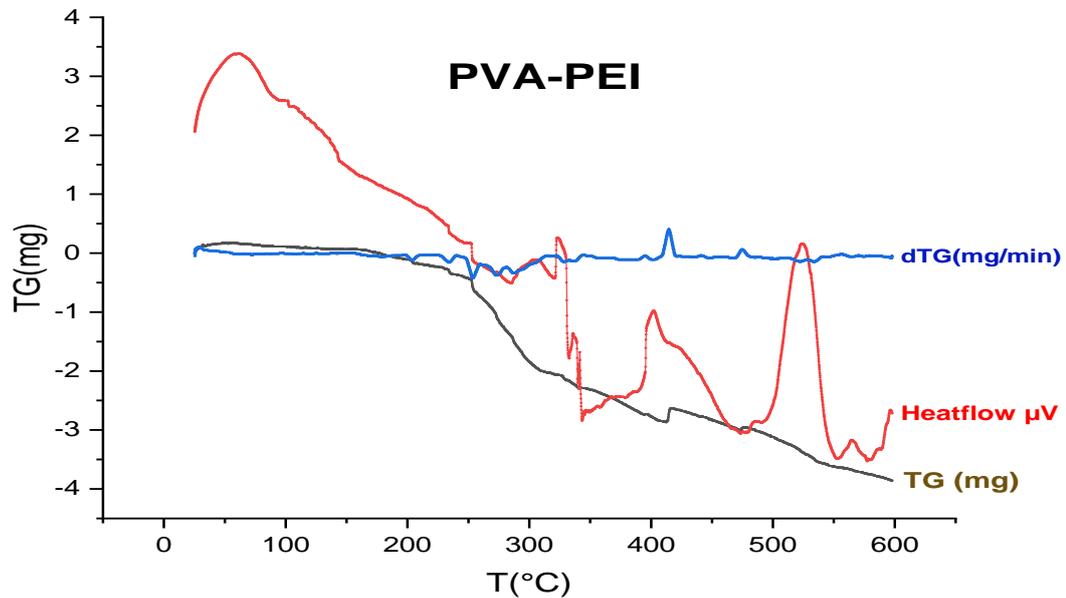


Figure 36 : courbe ATG de PVA-PEI.

III.10.4. Interpretation :

Pour les NPs de magnétite la perte de masse croit pour atteindre une valeur stable à environ 10% de son poids et cela à une température d'environ 600°C

Concernant les nanoparticules modifiées, la masse moyenne perdue des comparées à celle des NPs déterminée par ATG augmente en fonction de la température.

Cependant quand la température atteint une valeur de 600°C, la masse se stabilise à une moyenne relativement égale à celle obtenue pour la magnétite NPs. Elle diminue ainsi pour atteindre une masse stable correspondant à la matière minérale. Cette diminution de taille peut trouver son explication dans l'effet de la température dégradant la matière organique. Ces résultats sont confirmés ainsi l'existence d'un film de polymère qui enrobe les particules minérales de notre oxyde de fer Fe_3O_4 persistant.

L'ATG tend aussi à prouver la présence de ces nouvelles molécules organiques à la surface des nanoparticules Fe_3O_4 -MO (Matière Organique) (Figure 30-33) En effet, une perte de masse plus importante est observée de l'ordre de 40% et 30% respectivement pour NPS-HAS et NPS-PEI pour les échantillons Fe_3O_4 enrobées.

III.11. Analyse par spectroscopie infra-rouge :

III.11.1. Nanoparticule magnétite :

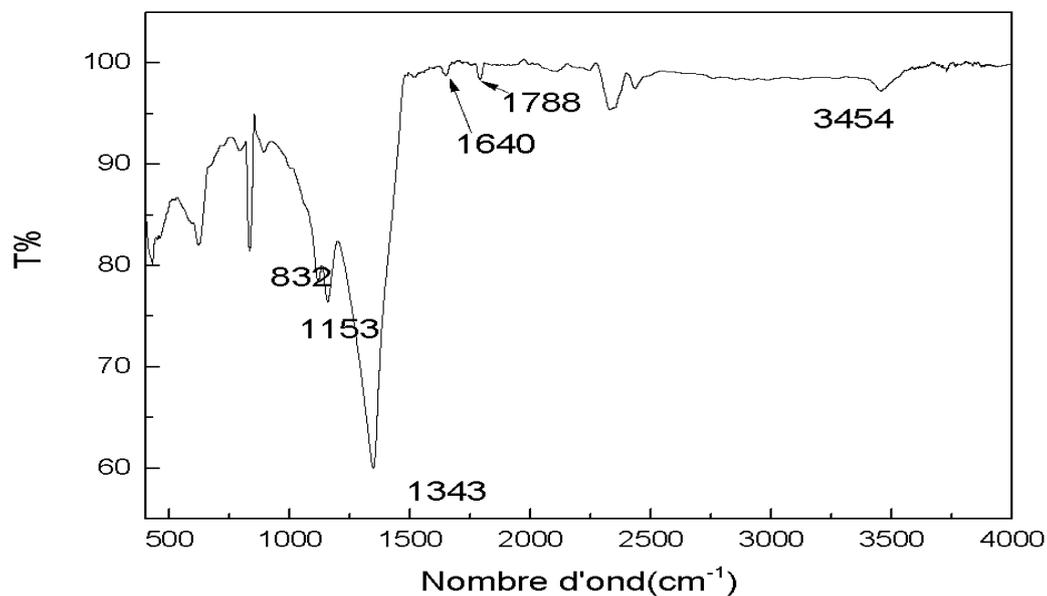


Figure 37 : courbe IR des nanoparticules.

III.11.2. PVA-HSA :

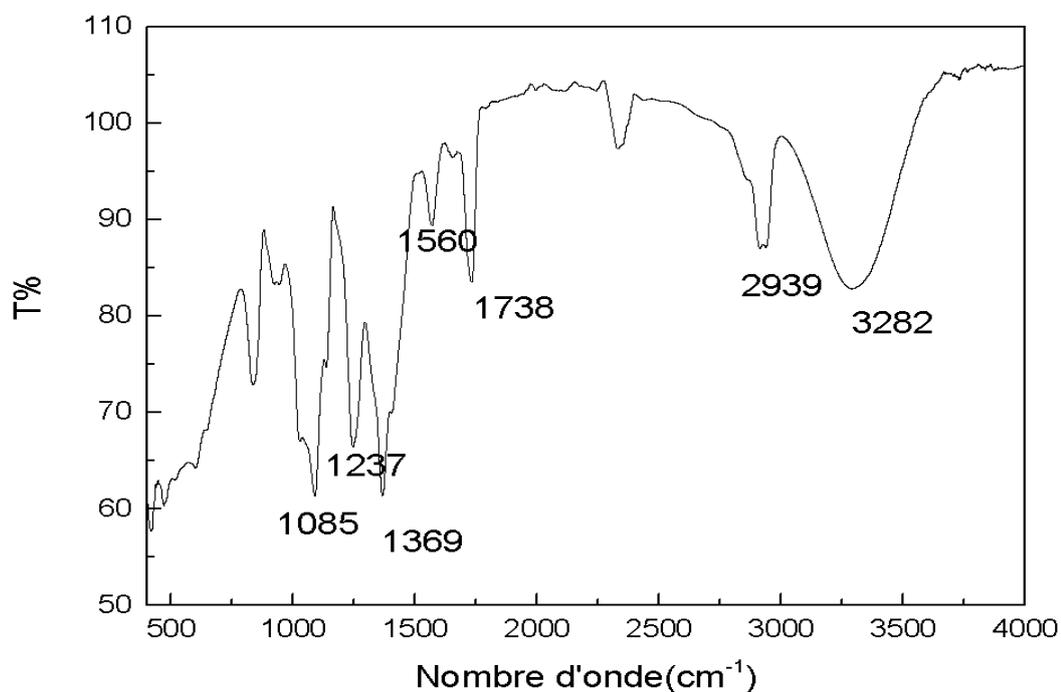


Figure 38 : courbe IR de PVA-HSA.

III.11.3. PVA-PEI :

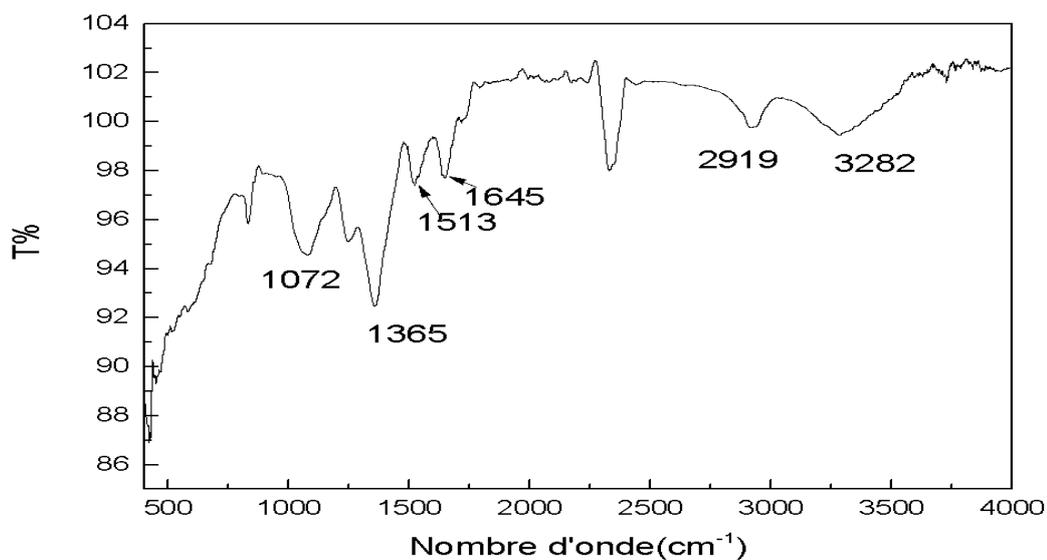


Figure 39 : Spectres IR des différentes particules préparées lors de la synthèse des vecteurs du Ib p a) NPs Magnétite, b) NPs-PVA-HSA, c) NPs-PVA-PEI.

Liaison	Fonction	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Affectation, Mode de vibration
N-H	Amine secondaire	1375- 1315 1350- 1250 1380	
C- N	Amine	1020-1220	Moyenne,
N- H	Amine primaire (2 bandes) Amine secondaire (1 bande)	3500- 3300 1650- 1550	N- H élongation -
COOH	Acide carboxylique	1600- 1490 1717-1725	N- H déformation
C=O		2500-3200	valence

Tableau III : Données d'adsorption dans l'IR du copolymère styrène- divinylbenzène et de ses dérivées.

III.11.4. Interpretation :

Tous les échantillons de nanoparticules de magnétite ainsi que les nanoparticules de magnétite polymère-enrobé ont été caractérisés par spectroscopie IR (Fig. III.1) afin de démontrer le rôle et l'existence d'un recouvrement organique (macromoléculaire) a la surface des particules magnétite modifiées pour former selon la méthode par laquelle ayant été préparées comme des particules en suspension dans une solution aqueuse.

Deux des plus importantes bandes d'absorption sont observées celles de FeO, a environ 830 cm^{-1} et 1150 cm^{-1} sur le spectre de la magnétite (voir Fig. III.1a) et a 569.00 cm^{-1} , 385.76 cm^{-1} dans le spectre des NPs de magnétite enrobées (Fig. 1b), sont observés correspondant aux vibrations intrinsèque de stretching of metale-oxygen (Fe-O), respectivement, Le shift entre le spectre correspondant suggère glissement partiel de la liaison metale-oxygen a la surface des nanoparticules de magnétite formées (enrobées) des bondes COO-Fe.

Aussi, des pic très intense apparaissent a 3939 cm^{-1} (OH libre), 3280 cm^{-1} (OH lie, COOH et NH₂) et 1738 cm^{-1} (COOH) 1560 cm^{-1} (NH₂) les autres pics correspondent shifting de la magnetite. Fig.III 1b soit PVA-HSA, qui sont assignés au modes de vibration stretching de O-H and CO-O, dans le cas molécules organiques. Aussi, un pic peu intense a $1394,53\text{ cm}^{-1}$ Fig. 1b. Dans le cas de la courbe NPs-PVA-PEI Fig.III 1c. Seulement deux nouveaux pics intense qui apparaissent a 3280 cm^{-1} (OH libre), 2920 cm^{-1} (OH lie, NH₂) et 1638 cm^{-1} (COOH) 1520 cm^{-1} (NH₂) les autres pics correspondent shifting de la magnetite , De tout ces résultats il ressort que travaux sont concordants et prouvent clairement que le recouvrement des NPs est réussi et que toutes les fonctions souhaitées (NH₂ pour le PEI, NH₂, COOH, OH pour la HSA) ont été fixer a la surface afin de jouer leur rôle d'adsorbant de notre principe actif l'IBp.

Conclusion :

Les différents systèmes nanoparticulaires à base de polymères développés jusqu'à présent ont permis d'effectuer des progrès significatifs dans le traitement du cancer, comme en attestent les nombreux essais cliniques en cours et à des phases avancées. Même si la sophistication de ces systèmes (adjonction de propriétés de ciblage, de sensibilité à un stimulus, etc.) a permis d'obtenir des résultats très prometteurs ainsi que de solides preuves de concept au niveau préclinique, la complexité liée à leur synthèse et à leur transposition d'échelle peut représenter une limitation importante en vue d'éventuels essais cliniques, voire de développements industriels.

C'est pourquoi la mise au point de nanoparticules polymères via des stratégies efficaces mais simples à mettre en œuvre apparaissent aujourd'hui primordiales.

REFERENCES :

[1] Clément Guibert [Étude des propriétés d'hyperthermie de nanoparticules dispersées dans des systèmes complexes]. THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE. soutenue le 10 juillet 2015. Nbr de page : 161 pages

[2] Pierre Venturini [Synthèse et caractérisation de nanomatériaux hybrides innovants pour le biomédical]. *Institut Jean Lamour – UMR 7198 – Département N2EV – Équipe 401 DOLPHIN Campus Artem - 2 Allée André Guinier - BP 50840 - 54011 Nancy Cedex.*

[3] Samara J. Mohamed, Fadhil AbdRasin. [Nano-Structured iron oxide/manganese oxide Synthesized by Coprecipitation method] . Iraq. Iraqi Journal of Science 2016, Special Issue, Part A, pp: 106-111

[4] Stéphane MORNET [Synthèse et modification chimique de la surface de nanoparticules demaghémite à des fins d'applications biomédicales.] L'UNIVERSITE BORDEAUX I. Soutenu le 12 juillet 2002. Nbr de pages : 222 page.

[5] Charlotte Vichery. Procédé de recuit protégé appliqué à des nanoparticules d'oxyde de fer : étude des relations structure / propriétés magnétiques. Matériaux. Ecole Polytechnique X, 2012. Français. ffpastel-00756567

[6] Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Rel* 2001 ; 70 : 1–20.

[7] Nicolas J, Mura S, Brambilla D, *et al.* Design and functionalization strategies for biodegradable/biocompatible polymer-based nanoparticles applied in targeted drug delivery. *Chem Soc Rev* 2013 ; 42 : 1147–1235.

[8] Nicolas J, Couvreur P. Synthesis of poly(alkyl cyanoacrylate)-based colloidal nanomedicines. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2009 ; 1 : 111–127.

[9] Vauthier C, Dubernet C, Fattal E, *et al.* Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2003 ; 55 : 519–548.

[10] Bae Y, Kataoka K. Intelligent polymeric micelles from functional poly(ethylene glycol)-poly(amino acid) block copolymers. *Adv Drug Deliv Rev* 2009 ; 61 : 768–784.

[11] Krause HJ, Schwarz A, Rohdewald P. Polylactic acid nanoparticles, a colloidal drug delivery system for lipophilic drugs. *Int J Pharm* 1985 ; 27 : 145–155.

- [12] Verrecchia T, Spenlehauer G, Bazile DV, *et al.* Proceedings of the third european symposium on controlled drug delivery non-stealth (poly[lactic acid/albumin]) and stealth (poly[lactic acid-polyethylene glycol]) nanoparticles as injectable drug carriers. *J Control Rel* 1995 ; 36 : 49–61.
- [13] Veronese FM, Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov Today* 2005 ; 10 : 1451–1458.
- [14] Iyer AK, Khaled G, Fang J, Maeda H. Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting. *Drug Discov Today* 2006 ; 11 : 812–818.
- [15] Peracchia MT, Desmaële D, Couvreur P, d'Angelo J. Synthesis of a novel Poly(MePEG cyanoacrylate-co-alkyl cyanoacrylate) amphiphilic copolymer for nanoparticle technology. *Macromolecules* 1997 ; 30 : 846–851.
- [16] Accardo A, Aloj L, Aurilio M, *et al.* Receptor binding peptides for target-selective delivery of nanoparticles encapsulated drugs. *Int J Nanomedicine* 2014 ; 9 : 1537–1557.
- [17] Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. *BioTM* 2016 ; 1 : 10–29.
- [18] Wang M, Thanou M. Targeting nanoparticles to cancer. *Pharmacol Res* 2010 ; 62 : 90–99.
- [19] Tsai HC, Chang WH, Lo CL, *et al.* Graft and diblock copolymer multifunctional micelles for cancer chemotherapy and imaging. *Biomaterials* 2010 ; 31 : 2293–2301.
- [20] Mackiewicz N, Nicolas J, Handké N, *et al.* Precise engineering of multifunctional PEGylated polyester nanoparticles for cancer cell targeting and imaging. *Chem Mater* 2014 ; 26 : 1834–1847.
- [21] Yu DH, Lu Q, Xie J, *et al.* Peptide-conjugated biodegradable nanoparticles as a carrier to target paclitaxel to tumor neovasculature. *Biomaterials* 2010 ; 31 : 2278–2292.
- [22] Danhier F, Vroman B, Lecouturier N, *et al.* Targeting of tumor endothelium by RGD-grafted PLGA-nanoparticles loaded with Paclitaxel. *J Control Rel* 2009 ; 140 : 166–173.
- [23] Farokhzad OC, Cheng J, Teply BA, *et al.* Targeted nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer chemotherapy in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 6315–6320.
- [24] Von Hoff DD, Mita MM, Ramanathan RK, *et al.* Phase I study of PSMA-targeted docetaxel-containing nanoparticle BIND-014 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 3157–3163.

- [25] Cabral H, Nishiyama N, Kataoka K. Supramolecular nanodevices: from design validation to theranostic nanomedicine. *Acc Chem Res* 2011 ; 44 : 999–1008.
- [26] Stella B, Marsaud V, Arpicco S, *et al.* Biological characterization of folic acid-conjugated poly(H2NPEGCA-co-HDCA) nanoparticles in cellular models. *J Drug Targeting* 2007; 15 : 146–153
- [27] Le Droumaguet B, Nicolas J, Brambilla D, *et al.* Versatile and efficient targeting from a single nanoparticulate platform: application to cancer and Alzheimer's disease. *ACS Nano* 2012; 6: 5866–5879. [28] Torrice M. Does nanomedicine have a delivery problem ? *ACS Cent Sci* 2016; 2: 434–437.
- [29] Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery systems. *Nat Mater* 2013; 12: 991–1003.
- [30] Reddy LH, Arias JL, Nicolas J, Couvreur P. Magnetic nanoparticles : design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chem Rev* 2012; 112: 5818–5878.
- [31] Ulbrich K, Holá K, Šubr V, *et al.* Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chem Rev* 2016; 116: 5338–5431.
- [32] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2017/01/medsci20173301p11/medsci20173301p11.html
- [33] Synthèse et fonctionnalisation de nano-ferrites pour le traitement par hyperthermia Mohamed Alae Ait Kerroum
- [34] Les systèmes de délivrance des médicaments anticancéreux : apport de la pharmacie galénique et des nouvelles technologies de formulation, Mlle. Zineb BELKAID, Née le 05/01/1997
- [35] Poisson J. Galénique ? Vous avez dit Galénique ? *Rev HistPharm* 2003 ; 51 : 144-148.
- [36] <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20060102/2013PPHA1656/fichier/1656F.pdf> p18
- [37] Wang, X., Wang, Y., Chen, Z. G. & Shin, D. M. Advances of cancer therapy by nanotechnology. *Cancer Res. Treat.* 41, 1–11.(2009)

[38] Vega-Vásquez P, Mosier NS, Irudayaraj J. Nanoscale Drug Delivery Systems: From Medicine to Agriculture. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:79.

[39] Faraji, A. H. & Wipf, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. *Bioorganic Med. Chem.* 17:2950–2962 (2009).

[40] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01011269/document>

[41] <http://www.univ-bejaia.dz/xmlui/bitstream/handle/>

[42] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Absorption_\(physique\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Absorption_(physique))

[43] R.PERRIN, J.PSCHARFF, « chimie industrielle », 2^{ème} Edition Dunod, Paris, 1999, pp: 661-679

Annexe:

Temps (min)	5	10	15	20	25	30	35	40
Absorption (UA)	2,51	2,53	2,12	1,89	2	1,67	1,54	1,19

Tableau IV : L'absorption de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA.

Temps (min)	5	10	15	20	25	30	35	40
Ce (g/ml)	0.154	0.155	0.130	0.116	0.122	0.102	0.094	0.073

Tableau V : La concentration en équilibre de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-HSA.

Temps (min)	5	10	15	20	25	30	35	40
Absorption (A)	0.79	0.81	0.8	0.77	0.74	0.72	0.69	0.69

Tableau VI : L'absorption de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI.

Temps (min)	5	10	15	20	25	30	35	40
Ce (g/ml)	0.048	0.049	0.049	0.047	0.045	0.044	0.042	0.042

Tableau VII : La concentration en équilibre de La solution acétone-ibuprofène avec PVA-PEI.

Temps (min)	5	10	15	20	25	30	35	40
Désorption (AU)	0.27	0.17	0.23	0.25	0.29	0.32	0.37	0.37

Tableau VIII : la disorption de La solution PVA-HSA

Temps (min)	10	15	20	25	30	35	40
Désorption (AU)	0.24	0.25	0.23	0.34	0.36	0.38	0.41

Tableau IX : la disorption de La solution PVA-PEI

